



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για παχυσαρκία και σακχαρώδη
διαβήτη σε παιδιά και ενήλικες στην Ευρώπη**
Διδακτορική Διατριβή

Χριστίνα Μαυρογιάννη



Αθήνα, 2020



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Η Διδακτορική Διατριβή εξετάστηκε από την κάτωθι Επταμελή Επιτροπή:

Ιωάννης Μανιός, (Επιβλέπων), Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κωνσταντίνος Τσίγκος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής & Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γεώργιος Χρούσος, Καθηγητής Παιδιατρικής,
Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ευαγγελία Χαρμανδάρη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής και Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Κωνσταντίνος Μακρυλάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Οδυσσέας Ανδρούτσος, Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας και Σχεδιασμού Διαιτολογίου για Παθολογικές Καταστάσεις, Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Χριστίνα Κανακά- Gantenbein, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας- Νεανικού Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου δεν υποδηλώνει και αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα.



ΕΛΙΔΕΚ.
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας



**ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

Η ερευνητική εργασία υποστηρίχτηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδακτόρων» (αρ. Σύμβασης 466; 133218/Ι2; 04/08/2017).

Η Χριστίνα Μαυρογιάννη δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα 087 αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Δρ. Ιωάννη Μανιό, Επιβλέποντα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, για την εμπιστοσύνη, την πολύτιμη ανατροφοδότηση, τις εύστοχες παρατηρήσεις και την καθοδήγησή του καθ' όλη την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής αλλά και της μέχρι τώρα ερευνητικής μου πορείας. Ευχαριστώ επίσης τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Δρ. Γεώργιο Χρούσο και τον Καθηγητή Δρ. Κωνσταντίνο Τσίγκο για τις συμβουλές και τις παρατηρήσεις τους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συνεργάτες Δρ. Γεώργιο Μοσχώνη, Αναπληρωτή Καθηγητή, Δρ. Οδυσσέα Ανδρούτσο, Αναπληρωτή Καθηγητή και Δρ. Σπυρίδων Κανελλάκη για τις επιστημονικές συμβουλές, την πολύτιμη εμπειρία που μοιράστηκαν μαζί μου και την υποστήριξή τους όλα αυτά τα χρόνια. Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και σε όλους τους συνεργάτες της επιστημονικής ομάδας του Χαροκοπέιου Πανεπιστήμιου, χωρίς τη συμβολή των οποίων δεν θα ήταν εφικτή η ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον σύζυγό μου Ηλία για την αμέριστη συμπαράστασή τους καθ' όλη τη διάρκεια των απαιτητικών αυτών χρόνων.

Χ.Μ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	9
Abstract.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	13
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	14
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	15
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
1.1. Επιδημιολογία της Παχυσαρκίας και του Σακχαρώδη Διαβήτη	16
1.2. Παράγοντες Κινδύνου.....	20
1.2.1. Γενετικοί παράγοντες.....	21
1.2.2. Παχυσαρκία και άλλοι παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου.....	21
1.2.3. Κοινωνικό-δημογραφικοί παράγοντες.....	24
1.2.4. Διατροφικοί παράγοντες και Διατροφικά πρότυπα.....	28
1.2.5. Σωματική δραστηριότητα και Καθιστική συμπεριφορά	31
1.2.6. Άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής	32
1.2.7. Πρότυπα τρόπου ζωής.....	35
1.2.8. Περιγεννητικοί παράγοντες	36
1.3. Ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου	45
1.3.1. Αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στην ενήλικη ζωή	45
1.3.2. Αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία	52
2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΑ - ΣΚΟΠΟΣ.....	58
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	60
3.1. Σχεδιασμός της μελέτης.....	60
3.2. Δείγμα της μελέτης	61
3.3. Συλλογή δεδομένων από το σύνολο των οικογενειών	63
3.3.1. Ερωτηματολόγια γονέων/ κηδεμόνων.....	63
3.3.2. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις παιδιών	68
3.4. Συλλογή δεδομένων από τις οικογένειες υψηλού κινδύνου	69
3.4.1. Ερωτηματολόγια γονέων/ κηδεμόνων.....	69
3.4.2. Αντικειμενική αξιολόγηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας.....	72
3.4.3. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις ενηλίκων	72
3.4.4. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης.....	73
3.4.5. Συλλογή αίματος & βιοχημικές εξετάσεις	74
3.5. Δήλωση Βιοηθικής.....	76

3.6. Στατιστική ανάλυση	76
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	79
4.1. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής ενός προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων (two-stage screening) σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας για την ανίχνευση ατόμων και οικογενειών υψηλού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη στην Ευρώπη (1 ^ο δημοσιευμένο άρθρο).....	79
4.2. Έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας του ερωτηματολογίου FINDRISC στην ανίχνευση των περιστατικών αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη και δυσγλυκαιμίας σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη (2 ^ο δημοσιευμένο άρθρο).....	85
4.3. Ανάπτυξη και έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας ενός δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας παρουσίας ινσουλινοαντίστασης σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη (3 ^ο δημοσιευμένο άρθρο).....	95
4.4. Ανάπτυξη και έλεγχος της προγνωστικής ακρίβειας ενός δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας στην Ευρώπη (4 ^ο άρθρο υπό κρίση) 99	
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	109
5.1. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη και ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου στην ενήλικη ζωή	109
5.2. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για παχυσαρκία και ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου στην πρώιμη παιδική ηλικία.....	116
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ & ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ	120
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	122
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	143

Περίληψη στα Ελληνικά

Εισαγωγή: Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα οποία αποτελούν την πρώτη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Η έγκαιρη ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου και η πρώιμη παρέμβαση δύναται να αποτελέσουν μέρος των στρατηγικών πρόληψης, με απώτερο σκοπό την προώθηση της δημόσιας υγείας.

Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μεθόδων και υπαρχόντων εργαλείων προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς και η ανάπτυξη νέων εργαλείων για την ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 και παχυσαρκία στην Ευρώπη, λαμβάνοντας υπόψη κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικούς δείκτες, παράγοντες του τρόπου ζωής ή/ και περιγεννητικούς παράγοντες.

Υλικό και Μέθοδος: Εφαρμόστηκε μία μέθοδος προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων (two-stage screening), χρησιμοποιώντας τα δημοτικά σχολεία σαν σημείο εισόδου στην κοινότητα και στοχεύοντας στο σύνολο του πληθυσμού σε χώρες χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος (Low/ middle-income countries, LMICs) (Βουλγαρία, Ουγγαρία) και σε χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου περιοχές σε χώρες υψηλού εισοδήματος (High-income countries, HICs) (Βέλγιο, Φινλανδία) και σε HICs υπό μέτρα λιτότητας (Ελλάδα, Ισπανία). Κατά το πρώτο στάδιο που υλοποιήθηκε μέσω του σχολείου, 20.501 γονείς παιδιών ηλικίας 6-9 ετών από το σύνολο 11.396 οικογενειών συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), ενώ πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις στα παιδιά και συλλέχθηκαν δεδομένα αναφορικά με κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά της οικογένειας και περιγεννητικούς παράγοντες. Οι γονείς των οικογενειών που ανιχνεύτηκαν ως «υψηλού κινδύνου» προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στο δεύτερο στάδιο ελέγχου που περιλάμβανε την αξιολόγηση ανθρωπομετρικών και βιοχημικών δεικτών (γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας), όπως και τη συλλογή δεδομένων αναφορικά με κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική δραστηριότητα και την καθιστική συμπεριφορά. Το δείγμα των γονέων από τις οικογένειες υψηλού κινδύνου χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας του FINDRISC στην ανίχνευση αδιάγνωστου ΣΔ2 και δυσγλυκαιμίας, όπως επίσης για την ανάπτυξη και τον έλεγχο της διαγνωστικής ακρίβειας του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης. Το δείγμα των παιδιών από το σύνολο των οικογενειών χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη και τον έλεγχο της προγνωστικής ακρίβειας του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE (Childhood Obesity Risk Evaluation). Ως συνιστώσες του εκάστοτε δείκτη επιλέχθηκαν οι μεταβλητές που συσχετίστηκαν σημαντικά με την εκάστοτε νόσο σε μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης. Προσδιορίστηκαν το εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (AUC-ROC), οι τιμές ευαισθησίας (Se), ειδικότητας (Sp), θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας (PPV, NPV) και η βέλτιστη κατωφλική τιμή (KT) για την ανίχνευση της εκάστοτε νόσου.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός του ΣΔ2 και του προδιαβήτη στους γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο ελέγχου ήταν 3% και 23,2%, αντίστοιχα και βρέθηκε να είναι υψηλότερος για τις υψηλότερες κατηγορίες βαθμολογίας του FINDRISC. Το ποσοστό του αδιάγνωστου ΣΔ2 μεταξύ των συμμετεχόντων που εντοπίστηκαν με ΣΔ2 ήταν 49,3%. Για το FINDRISC, η AUC-ROC για τον αδιάγνωστο ΣΔ2 ήταν 0,824 με $KT \geq 14$ (Se=68%, Sp=81,7%) στο συνολικό δείγμα, 0,839

με $KT \geq 15$ (Se=83,3%, Sp=86,9%) στις HICs, 0,794 με $KT \geq 12$ (Se=83,3%, Sp=61,1%) στις HICs υπό μέτρα λιτότητας και 0,882 με $KT \geq 14$ (Se=71,4%, Sp=87,8%) στις LMICs. Αντίστοιχα, για τη δυσγλυκαιμία η AUC-ROC ήταν 0,663 με $KT \geq 12$ (Se=58,3%, Sp=65,7%) στο συνολικό δείγμα, 0,656 με $KT \geq 12$ (Se=54,5%, Sp=64,8%) στις HICs, 0,631 με $KT \geq 12$ (Se=59,7%, Sp=62,0%) στις HICs υπό μέτρα λιτότητας και 0,735 με $KT \geq 11$ (Se=72,7%, Sp=70,2%) στις LMICs. Το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η περιφέρεια μέσης, η κατανάλωση πρωινού, η κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, η ενασχόληση με δραστηριότητες οθόνης, το περπάτημα και η υψηλής έντασης σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκαν σημαντικά με το Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης (HOMA-IR) και αποτέλεσαν τις συνιστώσες του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης. Η μέγιστη βαθμολογία του δείκτη ήταν 40, η AUC-ROC ήταν 0,768 (95%ΔΕ: 0,721-0,815) και 0,828 (95%ΔΕ: 0,766-0,890) για τον εντοπισμό των ατόμων βρίσκονταν πάνω από το 75^ο και 95^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR και οι αντίστοιχες βέλτιστες KT ήταν ≥ 23 (Se=72%, Sp=69,1%, PPV=45,5%, NPV=87,5%) και ≥ 31 (Se=69,6%, Sp=77,8%, PPV=13%, NPV=98,2%). Τέλος, οκτώ μεταβλητές αναφορικά με τους περιγεννητικούς παράγοντες και τα κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας συσχετίστηκαν σημαντικά με την παιδική παχυσαρκία στην ηλικία των 6-9 ετών και αποτέλεσαν τις συνιστώσες του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE: η περιοχή κατοικίας στην Ευρώπη, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας, η κατάσταση σωματικού βάρους της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, η ταχύτητα ανάπτυξης του βρέφους και ο αποκλειστικός θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής. Η συνολική βαθμολογία του δείκτη κυμαινόταν από 0 έως 22 και αντιστοιχούσε σε πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας από 0,9% έως 54,6%. Η AUC-ROC ήταν 0,725 (95%ΔΕ: 0,665-0,785) με βέλτιστη $KT \geq 9$ (Se=74,1%, Sp= 61%, PPV=11,3%, NPV= 97,2%).

Συμπεράσματα: Ο προσυμπτωματικός έλεγχος δύο σταδίων που εφαρμόστηκε σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας βρέθηκε ότι αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο για την προσέγγιση και έγκαιρη ανίχνευση των ατόμων και οικογενειών υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 σε κοινωνικά ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη. Το FINDRISC μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση πρωτίστως του αδιάγνωστου ΣΔ2 αλλά και της δυσγλυκαιμίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορετικές κατωφλικές τιμές για κάθε κατηγορία χωρών. Ο Ευρωπαϊκός δείκτης ινσουλινοαντίστασης και ο Ευρωπαϊκός δείκτης CORE μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό των ενηλίκων που έχουν αυξημένη πιθανότητα παρουσίας ινσουλινοαντίστασης και των βρεφών που έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην ηλικία των 6-9 ετών, αντίστοιχα. Επομένως, τόσο ο έλεγχος δύο σταδίων που εξετάστηκε στην παρούσα διατριβή, όσο και η χρήση των μη παρεμβατικών εργαλείων που αναπτύχθηκαν ή/και αξιολογήθηκαν ως προς την ικανότητά τους στον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου, θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμες πρακτικές τόσο για τους επαγγελματίες υγείας, όσο και τους αρμόδιους φορείς για τη χάραξη πολιτικών υγείας.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου, τρόπος ζωής, περιγεννητικοί παράγοντες

Abstract

Background: Obesity and Type 2 Diabetes (T2D) are the major risk factors for cardiovascular disease, which is the number one cause of death globally. Early identification of individuals at high risk followed by the implementation of early intervention can be part of any preventive strategy to promote public health.

Aim: To examine the performance of methods and existing screening tools, as well as the development of new ones, for the identification of individuals at high risk for T2D and obesity in Europe, considering socio-demographic characteristics, anthropometric indices, lifestyle and/ or perinatal factors.

Methods: A two-stage screening procedure, using primary schools as the entry-point to the community, was applied in selected areas targeting the overall population in Low/ middle-income countries (LMICs) (Bulgaria, Hungary) and in low socio-economic status areas in High-income countries (HICs) (Belgium, Finland) and HICs under austerity measures (Greece, Spain). During the first-stage screening via the school-setting, a total of 20,501 parents of schoolchildren aged 6-9 years completed the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC), while their children underwent anthropometric measurements in the school setting and data on family socio-demographics as well as perinatal data were collected. Parents from the identified “high-risk families” were invited to participate in the second-stage screening including the assessment of anthropometric and biochemical indices (fasting glucose, insulin), as well as the collection of data on socio-demographic characteristics, dietary habits, physical activity and sedentary behavior. The parents from high-risk families comprise the study sample for the assessment of the diagnostic accuracy of FINDRISC for the identification of undiagnosed T2D and dysglycaemia, as well as for the development and the diagnostic accuracy assessment of the European Insulin Resistance (IR) index. The children from all families comprised the study sample for the development and the prognostic accuracy assessment of the European Childhood Obesity Risk Evaluation (CORE) index. The variables significantly associated with the outcome in multiple regression models were included as index components. Area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC), sensitivity (Se), specificity (Sp), positive and negative predictive values (PPV, NPV) were calculated, while cut-off analysis was applied to identify the optimal value of each index score that predicts the outcome.

Results: Among parents who attended the second-stage screening, the prevalence of T2D and prediabetes was 3% and 23.2%, respectively, and it was found to be higher in the higher FINDRISC categories. The percentage of undiagnosed T2D among participants identified with T2D was 49.3%. For the FINDRISC, the AUC-ROC for undiagnosed T2DM was 0.824 with optimal cut-off ≥ 14 (Se=68%, Sp=81.7%) for the total sample, 0.839 with optimal cut-off ≥ 15 (Se=83.3%, Sp=86.9%) for HICs, 0.794 with optimal cut-off ≥ 12 (Se=83.3%, Sp=61.1%) for HICs under austerity measures and 0.882 with optimal cut-off ≥ 14 (Se=71.4%, Sp=87.8%) for LMICs. The AUC-ROC for dysglycaemia was 0.663 with optimal cut-off ≥ 12 (Se=58.3%, Sp=65.7%) for the total sample, 0.656 with optimal cut-off ≥ 12 (Se=54.5%, Sp=64.8%) for HICs, 0.631 with optimal cut-off ≥ 12 (Se=59.7%, Sp=62.0%) for HICs under austerity measures and 0.735 with optimal cut-off ≥ 11 (Se=72.7%, Sp=70.2%) for LMICs. Sex, body mass index, waist circumference, breakfast, sugary drinks consumption, screen time, walking and vigorous physical activity were significantly

associated with Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and included as components of the European IR index. The maximum total risk score was 40, the AUC-ROC was 0.768 (95%CI: 0.721-0.815) and 0.828 (95%CI: 0.766-0.890) for identifying individuals above the 75th and 95th of HOMA-IR percentiles and the respective optimal cut-offs were ≥ 23 (Se=72%, Sp=69.1%, PPV=45.5%, NPV=87.5%) and ≥ 31 (Se=69.6%, Sp=77.8%, PPV=13%, NPV=98.2%). Finally, eight perinatal factors and maternal socio-demographic characteristics were found to be significantly associated with childhood obesity and were included as components in the development of the European CORE-index: region of residence, maternal education, maternal pre-pregnancy body weight status, gestational body weight gain, maternal smoking during pregnancy, birth weight for gestational age, infant growth and exclusive breastfeeding during the first six months. Risk scores ranged from 0 to 22 corresponding to a predicted risk ranging from 0.9% to 54.6%. The AUC-ROC was 0.725 (95%CI: 0.665-0.785) with optimal cut-off ≥ 9 (Se= 74.1%, Sp= 61.0%, PPV=11.3%, NPV= 97.2%).

Conclusions: Two-stage school and community- based screening was found to be an effective method for reaching and identifying high-risk individuals and families for T2D in vulnerable populations across Europe. FINDRISC can be applied for screening primarily undiagnosed T2D but also dysglycaemia, considering the use of different cut-offs for each country-category. The European IR index and the European CORE index can be used as screening tools for identifying adults at high risk for having IR and infants at high risk for becoming obese at 6-9 years, respectively. Overall, the two-stage screening approach as examined in the present thesis, as well as the use of the non-invasive screening tools that were developed and/ or assessed for their accuracy in identifying high-risk individuals, could be useful practices for both health professionals and health policy makers.

Keywords: Diabetes mellitus, obesity, screening tool, lifestyle, perinatal factors

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

	Σελ.
Εικόνα 1.1. Επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών.	17
Εικόνα 1.2. Η προσέγγιση για την πρόληψη και τον έλεγχο των μη μεταδοτικών χρόνιων νοσημάτων που λαμβάνει υπόψη ολόκληρο τον κύκλο της ζωής.	37
Εικόνα 1.3. Μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπερσίτιση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2 στους απογόνους.	41
Εικόνα 3.1. Παρουσίαση των χωρών που συμμετείχαν στη μελέτη και της κατηγοριοποίησής τους βάσει κοινωνικό-οικονομικών κριτηρίων.	61

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

	Σελ.
Σχήμα 1.1. Κατανάλωση ομάδων τροφίμων και κίνδυνος για ΣΔ2: Σχετικοί κίνδυνοι όπως προέκυψαν από μετα-ανάλυση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων.	30
Σχήμα 4.1.1. Επιπολασμός του προδιαβήτη και του σακχαρώδη διαβήτη στους γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο του ελέγχου ανά κατηγορία FINDRISC.	84
Σχήμα 4.2.1. Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη.	86
Σχήμα 4.2.2. Καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δείκτη για την ανίχνευση (Α) αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη (Β) δυσγλυκαιμίας	91
Σχήμα 4.3.1. Καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την ανίχνευση των ατόμων που βρίσκονταν πάνω από το (Α) 75 ^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR και (Β) 95 ^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR.	98
Σχήμα 4.4.1. Κατανομή της πιθανότητας παχυσαρκίας στην ηλικία 6-9 ετών ανά συνολική βαθμολογία του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE (Childhood Obesity Risk Evaluation).	107
Σχήμα 4.4.2. Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την ανίχνευση παιδικής παχυσαρκίας.	108

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.	Σελ. 20
Πίνακας 1.2. Ενδείξεις για τη διενέργεια προσυμπτωματικού διαγνωστικού ελέγχου για ΣΔ2 ή προδιαβήτη, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική εταιρεία.	46
Πίνακας 1.3. Συνοπτική παρουσίαση των συνηθέστερων εργαλείων που αξιολογούν τον κίνδυνο για ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή.	49
Πίνακας 1.4. Μελέτες που έχουν εξετάσει την εγκυρότητα του ερωτηματολογίου FINDRISC για την ανίχνευση αδιάγνωστου ΣΔ2 ή/και δυσγλυκαιμίας στην Ευρώπη.	51
Πίνακας 1.5. Συνοπτική παρουσίαση των διαθέσιμων εργαλείων που συμπεριλαμβάνουν περιγεννητικούς παράγοντες και αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία.	54
Πίνακας 3.1. Συνιστώμενη αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη σύμφωνα με το Institute of Medicine.	67
Πίνακας 3.2. Διαγνωστικά κριτήρια για προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη, όπως προτείνονται από τον ΠΟΥ και την IDF	75
Πίνακας 4.1.1. Πληθυσμός της μελέτης ανά στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου και ανά χώρα.	80
Πίνακας 4.1.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γονέων και των παιδιών που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου.	81
Πίνακας 4.1.3. Επιπολασμός του προδιαβήτη και του σακχαρώδη διαβήτη στους γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου.	83
Πίνακας 4.1.4. Επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά των οικογενειών που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου.	84
Πίνακας 4.2.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.	87
Πίνακας 4.2.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του FINDRISC στο δείγμα της μελέτης.	88
Πίνακας 4.2.3. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης ανά κατηγορία βαθμολογίας FINDRISC.	90
Πίνακας 4.2.4. Ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστικές αξίες για διάφορες κατωφλικές τιμές του FINDRISC για την ανίχνευση αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη και δυσγλυκαιμίας.	92
Πίνακας 4.2.5. Συσχετίσεις μεταξύ των συνιστωσών του FINDRISC και αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη και δυσγλυκαιμίας για το σύνολο του δείγματος.	94
Πίνακας 4.3.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.	96
Πίνακας 4.3.2. Συνιστώσες και βαθμολογία του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης.	97
Πίνακας 4.3.3. Ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστικές αξίες για τις βέλτιστες κατωφλικές τιμές του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης για την ανίχνευση της ινσουλινοαντίστασης στην ομάδα ελέγχου της διαγνωστικής ακρίβειας του δείκτη.	98
Πίνακας 4.4.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.	100
Πίνακας 4.4.2. Λογιστική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ κοινωνικό-δημογραφικών και περιγεννητικών παραγόντων και υπέρβαρου/ παχυσαρκίας σε παιδιά 6-9 ετών στην ομάδα ανάπτυξης του δείκτη.	102
Πίνακας 4.4.3. Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ κοινωνικό-δημογραφικών και περιγεννητικών παραγόντων και υπέρβαρου/ παχυσαρκίας σε παιδιά 6-9 ετών στην ομάδα ανάπτυξης του δείκτη.	104
Πίνακας 4.4.4. Συνιστώσες και βαθμολογία του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE (Childhood Obesity Risk Evaluation).	105
Πίνακας 4.4.5. Ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστικές αξίες για διάφορες κατωφλικές τιμές του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE για την ανίχνευση της παιδικής παχυσαρκίας στην ομάδα ελέγχου της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη.	106

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ADA	American Diabetes Association
AUC	Area Under the Curve
CORE	Childhood Obesity Risk Evaluation
FINDRISC	Finnish Diabetes Risk Score
FPG	Fasting Plasma Glucose
HICs	High- Income Countries
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin resistance
IDF	International Diabetes Foundation
IFG	Impaired Fasting Glucose
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IOM	Institute Of Medicine
LMICs	Low/ Middle- Income Countries
NPV	Negative Predictive Value
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
PPV	Positive Predictive Value
Se	Sensitivity
Sp	Specificity
ROC	Receiver Operating Characteristic
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΣΔ	Σακχαρώδης Διαβήτης
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ΣΛ	Σχετικός Λόγος

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

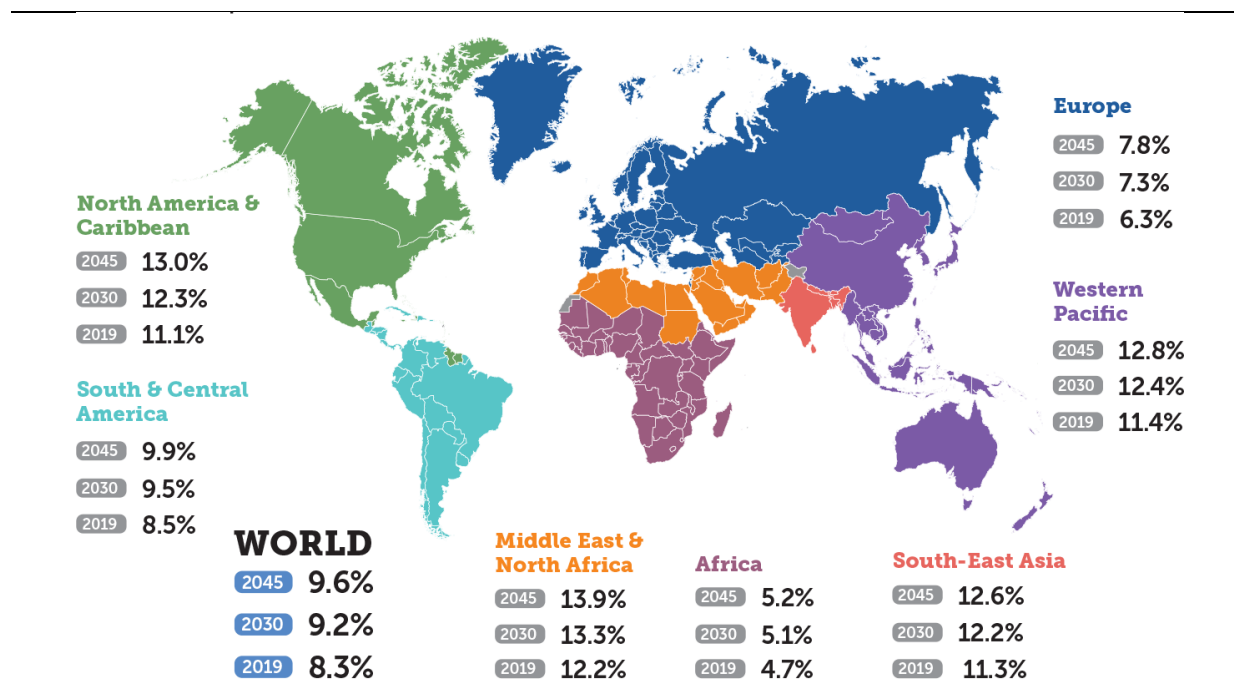
1.1. Επιδημιολογία της Παχυσαρκίας και του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η παχυσαρκία και ο ΣΔ2 αποτελούν αδιαμφισβήτητα τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα οποία αποτελούν την πρώτη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως (1). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η παχυσαρκία ορίζεται ως «η υπερβολική εναπόθεση σωματικού λίπους, η οποία ενέχει κίνδυνο για την υγεία (abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health)» (2). Η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί ως το μεγαλύτερο χρόνιο πρόβλημα υγείας στους ενήλικες παγκοσμίως, το οποίο αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, επηρεάζοντας όχι μόνο τους ενήλικες αλλά και τα παιδιά και τους εφήβους (3). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, σε παγκόσμιο επίπεδο το 2016, πάνω από 1,9 δισεκατομμύρια ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι και από αυτούς πάνω από 650 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι. Αντιστοίχως, το 39% των ενηλίκων 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι (39% των ανδρών και 40% των γυναικών) και το 13% ήταν παχύσαρκοι (11% των ανδρών και 15% των γυναικών) (4). Στην Ευρώπη, το 58,7% των ενηλίκων 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι (63% των ανδρών και 54,3% των γυναικών) και το 23,3% ήταν παχύσαρκοι (21,9% των ανδρών και 24,5% των γυναικών), ενώ στην Ελλάδα το 62,3% των ενηλίκων 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι (68,2% των ανδρών και 56,2% των γυναικών) και το 24,9% ήταν παχύσαρκοι (24,2% των ανδρών και 25,4% των γυναικών) (5).

Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά της Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration (NCD-RiSc), η οποία βασίστηκε σε δεδομένα από 19,2 εκατομμύρια άτομα που συμμετείχαν σε 1.698 πληθυσμιακές μελέτες ανά τον κόσμο, ο μέσος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) αυξήθηκε παγκοσμίως από το 1975 έως το 2014 από 21,7kg/m² σε 24,2kg/m² για τους άνδρες και από 22,1kg/m² σε 24,4kg/m² για τις γυναίκες. Στο χρονικό διάστημα αυτών των τεσσάρων δεκαετιών, ο επιπολασμός του λιποβαρούς μειώθηκε από 13,8% σε 8,8% για τους άνδρες και από 14,6% σε 9,7% για τις γυναίκες, ενώ ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε από 3,2% σε 10,8% για τους άνδρες και από 6,4% σε 14,9% για τις γυναίκες. Εκτιμάται επίσης ότι αν συνεχιστεί αυτή η αυξητική τάση, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο θα ανέλθει το 2025 στο 18% για τους άνδρες και θα ξεπεράσει το 21% για τις γυναίκες (6).

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μία από τις πιο συχνές μεταβολικές νόσους, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες επείγουσες καταστάσεις υγείας του 21^{ου} αιώνα παγκοσμίως. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη αναφορά της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) (7), 463 εκατομμύρια άτομα ηλικίας 20-79 ετών (8,3%) είχαν ΣΔ το 2019 σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ εκτιμάται ότι ο αριθμός αυτός πρόκειται να αυξηθεί στα 700 εκατομμύρια (9,6%) το 2045, δεδομένης της συνεχιζόμενης αύξησης του επιπολασμού του ΣΔ σε όλες τις περιοχές ανά τον κόσμο, όπως παρουσιάζεται στην **Εικόνα 1.1**. Αντίστοιχα, το 2019 στην Ευρώπη ο επιπολασμός του ΣΔ (προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία) εκτιμήθηκε στο 6,3% (7), ενώ σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά της NCD-RiSc, ο επιπολασμός του ΣΔ αν και φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί σε πολλές χώρες στην Ευρώπη (ιδιαίτερα στις Σκανδιναβικές), παρουσιάζει αύξηση στις χώρες της Νότιας, Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης (8). Στην Ελλάδα, σε εθνικό επίπεδο ο επιπολασμός του ΣΔ σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών ήταν 7,4% το 2019 (προσαρμοσμένος ως την ηλικία ήταν 4,7%) (7). Σύμφωνα επίσης με μελέτη των Liatis και συν. (9), ο επιπολασμός του ΣΔ στην Ελλάδα ήταν 7,0% (0,08% σε παιδιά και εφήβους, 8,2% σε ενήλικες, και 30,3% σε άτομα ≥75 ετών), όπως προσδιορίστηκε από τον ελληνικό πληθυσμό που ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή για ΣΔ βάσει της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ) μεταξύ 2014-2015.

Εικόνα 1.1. Επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη σε άτομα ηλικίας 20-79 ετών (προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία) (σύμφωνα με (7))



Η αυξητική τάση στον επιπολασμό του ΣΔ παγκοσμίως αποδίδεται τόσο στη γήρανση του πληθυσμού, όσο και στην οικονομική ανάπτυξη και την αστικοποίηση που οδηγούν στον καθιστικό τρόπο ζωής και την κατανάλωση ανθυγιεινών τροφίμων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Σε αυτό το πλαίσιο, αξίζει να αναφερθεί και ο όρος “Diabesity”, ο οποίος έχει προταθεί για να περιγράψει την παράλληλη επιδημία του ΣΔ και της παχυσαρκίας (10), καθώς κατά τις τελευταίες δεκαετίες τα αυξανόμενα ποσοστά του ΣΔ ακολουθούν παγκοσμίως αυτά της παχυσαρκίας (6, 8). Αν και η εκδήλωση του ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2) μπορεί να προληφθεί, αυτός εκτιμάται ότι αποτελεί πάνω από το 90% των περιστατικών ΣΔ. Παράλληλα, σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας αποτελεί το γεγονός ότι περίπου το 50% των περιστατικών ΣΔ παγκοσμίως παραμένουν αδιάγνωστα, καθώς όπως εκτιμήθηκε το 2019 από την IDF, ένας στους δύο ή 231,9 εκατομμύρια από τα 463 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών που ζουν με ΣΔ (στην συντριπτική πλειοψηφία με ΣΔ2), δε γνωρίζουν ότι έχουν τη νόσο. Τα ποσοστά των αδιάγνωστων περιστατικών ΣΔ στην Ευρώπη και την Ελλάδα εκτιμήθηκαν στο 40,7% και 36,3% αντίστοιχα (7).

Ο ΣΔ βρίσκεται ανάμεσα στις δέκα πρώτες αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο (11). Το 2019 εκτιμήθηκε ότι η νόσος κόστισε τη ζωή σε 4 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως, ενώ το 46,2% των θανάτων αυτών αφορούσε άτομα ηλικίας κάτω των 60 ετών (7). Παράλληλα, ο ΣΔ επιβάλλει ένα σημαντικό οικονομικό κόστος στο παγκόσμιο υγειονομικό σύστημα και την ευρύτερη παγκόσμια οικονομία. Το κόστος αφορά τόσο στα άμεσα ιατρικά έξοδα για τον ΣΔ (κυρίως για τη φροντίδα ή θεραπεία των επιπλοκών που προκαλεί η νόσος), όσο και στο έμμεσο οικονομικό κόστος που προκύπτει λόγω της απώλειας ωρών εργασίας, της μείωσης της παραγωγικότητας ή ακόμη και του πρόωγου θανάτου που είναι δυνατόν να προκύψει εξαιτίας της νόσου. Σύμφωνα με εκτιμήσεις της IDF (7), το οικονομικό κόστος για το υγειονομικό σύστημα λόγω του ΣΔ παγκοσμίως παρουσίασε αύξηση το 2019 σε σχέση με το 2017 κατά 4,5%, φτάνοντας τα 760 δισεκατομμύρια δολάρια και αναμένεται να αυξηθεί στα 845 δισεκατομμύρια δολάρια το 2045. Η Ευρώπη είναι η τρίτη περιοχή στην κατάταξη με τις υψηλότερες δαπάνες λόγω ΣΔ (161,4 δισεκατομμύρια δολάρια) που αντιστοιχούν στο 21,2% των συνολικών δαπανών παγκοσμίως, ενώ το μέσο κόστος διαχείρισης του ΣΔ στην Ελλάδα το 2019 εκτιμήθηκε στα 1.659,9 δολάρια ανά άτομο με ΣΔ (7).

Η παχυσαρκία και τα συνοδά νοσήματα φαίνεται ότι έχουν τις ρίζες τους νωρίς στη ζωή. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είναι περισσότερο πιθανό να παραμείνουν παχύσαρκα και στην ενήλικη ζωή (12), γεγονός που αυξάνει σημαντικά

και την πιθανότητα εκδήλωσης χρόνιων παθήσεων, όπως είναι ο ΣΔ2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (13). Παράλληλα, έχει αρχίσει να αυξάνεται η εμφάνιση περιστατικών ΣΔ2 σε μικρότερες ηλικίες, καθώς και σε παιδιά και εφήβους. Το γεγονός αυτό καθίσταται ως ένα νέο αναδυόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας (14), καθώς εκτιμάται ότι πλέον το 50% των περιστατικών ΣΔ στον παιδιατρικό πληθυσμό αφορούν ΣΔ2. Στις μικρότερες ηλικίες η εμφάνιση ΣΔ2 σχετίζεται με την παρουσία παχυσαρκίας και συχνά η διάγνωσή του καθυστερεί και έτσι δυσχεραίνεται η διαχείρισή του (15). Σύμφωνα με την IDF δεν είναι δυνατή επί του παρόντος η εκτίμηση του αριθμού των παιδιών και εφήβων με ΣΔ2, καθώς οι μέχρι στιγμής πληθυσμιακές μελέτες είναι λιγοστές και διαφέρουν ως προς τη μεθοδολογία και την ποιότητα των παρατηρήσεων (7). Ενδεικτικά, σε μια συστηματική ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων σε παγκόσμιο επίπεδο τόσο η επίπτωση όσο και ο επιπολασμός του ΣΔ2 σε παιδιά και εφήβους βρέθηκε να διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα του πληθυσμού της μελέτης καθώς και τη γεωγραφική περιοχή, καταλήγοντας σε ένα εύρος 0-330 ανά 100.000 άτομα-έτη για την επίπτωση και 0-5.300 ανά 100.000 άτομα για τον επιπολασμό (16).

Αναφορικά με το υπέρβαρο και την παχυσαρκία στον παιδικό πληθυσμό, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, 38 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών και 340 εκατομμύρια (18%) παιδιά ηλικίας 5-19 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα το 2019 και το 2016 αντίστοιχα (4). Σύμφωνα με πρόσφατη δημοσίευση του Παγκόσμιου άτλαντα παιδικής παχυσαρκίας (17), ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών το 2020 εκτιμάται ότι ανέρχεται στα 158 εκατομμύρια και αναμένεται να αυξηθεί στα 254 εκατομμύρια το 2030. Η αυξητική αυτή τάση στον επιπολασμό της παχυσαρκίας παρουσιάστηκε πρόσφατα και από την NCD-RiSc (18), όπου αναφέρεται αύξηση σε αυτόν από 0,7% το 1975 σε 5,6% το 2016 για τα κορίτσια και από 0,9% το 1975 σε 7,8% το 2016 για τα αγόρια για τις ηλικίες 5-19 ετών παγκοσμίως. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του “European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)” του ΠΟΥ για το διάστημα 2015-2017, ο επιπολασμός του υπέρβαρου (συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας) στην Ευρώπη σε παιδιά ηλικίας 6-9 ετών βρέθηκε να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των χωρών και συγκεκριμένα να κυμαίνεται μεταξύ 9-42% για τα αγόρια και μεταξύ 5-43% για τα κορίτσια, ενώ το 2-21% των αγοριών και το 1-19% των κοριτσιών ήταν παχύσαρκα. Αντιστοίχως στην Ελλάδα, ο επιπολασμός του υπέρβαρου ήταν 42% και 38% για τα κορίτσια, ενώ το 20% των αγοριών και το 14% των κοριτσιών ήταν παχύσαρκα (19). Αν και διαχρονικά από το 2010 που ξεκίνησε η μελέτη COSI παρατηρείται μία σταθεροποίηση ή/και μείωση στον επιπολασμό υπέρβαρου και παχυσαρκίας

σε κάποιες χώρες, τα ποσοστά αυτά παραμένουν υψηλά. Παράλληλα, αξίζει να σημειωθεί ότι παρατηρείται συστηματικά μια σημαντική διακύμανση στον επιπολασμό του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά μεταξύ Βορρά και Νότου στην Ευρώπη, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στις χώρες της Νότιας Ευρώπης. Μάλιστα σύμφωνα με δεδομένα από προηγούμενες Ευρωπαϊκές μελέτες, ο επιπολασμός του υπέρβαρου στην Ελλάδα ήταν από τους υψηλότερους στην Ευρώπη και συγκεκριμένα βρέθηκε να είναι 41,7% σε παιδιά ηλικίας 10-12 ετών (μελέτη ENERGY) (20) και 20,6% σε παιδιά ηλικίας 3,5-5,5 ετών (μελέτη ToyBox) (21), ενώ το 10,4% και 5,7% των παιδιών αντίστοιχα ήταν παχύσαρκα.

1.2. Παράγοντες Κινδύνου

Από πλήθος μελετών έχει προκύψει ότι η εμφάνιση παχυσαρκίας και ΣΔ είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών παραγόντων και του περιβάλλοντος. Στην ενότητα αυτή θα αναφερθούν οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΣΔ2, στους οποίους περιλαμβάνονται μη τροποποιήσιμοι παράγοντες όπως είναι η γενετική προδιάθεση, η εθνικότητα, το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο, καθώς και τροποποιήσιμοι παράγοντες στους οποίους ανήκουν παράγοντες του τρόπου ζωής και διάφοροι περιγεννητικοί παράγοντες. Ενδεικτικά, στον **Πίνακα 1.1.** που ακολουθεί παρουσιάζονται οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην παθογένεση του ΣΔ2.

Πίνακας 1.1. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (σύμφωνα με (22))

-
- Αυξημένο σωματικό βάρος- υπέρβαρο ή παχυσαρκία (Δείκτης μάζας σώματος, $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25\text{kg/m}^2$, για Καυκάσιους ενήλικες)
 - Σπλαχνική παχυσαρκία, κεντρικού τύπου παχυσαρκία, αυξημένη περιφέρεια μέσης ανεξάρτητα του $\Delta\text{ΜΣ}$
 - Άλλοι παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου (π.χ. υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλά επίπεδα HDL- χοληστερόλης, υπέρταση)
 - Ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες (π.χ. υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, σακχαρούχων ροφημάτων και αλκοόλ, ή/και χαμηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης)
 - Καθιστικός τρόπος ζωής, μειωμένη σωματική δραστηριότητα
 - Κάπνισμα
 - Γήρανση (μεγαλύτερη ηλικία)
 - Εθνικότητα (Μη Καυκάσιοι πληθυσμοί)
 - Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 (κυρίως με πρώτου βαθμού συγγενείς και μικρότερη ηλικία εμφάνισης)
 - Γενετική προδιάθεση
 - Ιστορικό Σακχαρώδη διαβήτη κύησης
 - Χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο
 - Άγχος, κατάθλιψη
 - Ορισμένα φάρμακα (π.χ. ορισμένες στατίνες και β-αποκλειστές)
-

1.2.1. Γενετικοί παράγοντες

Η παρουσία του ΣΔ2 είναι πολύ συχνή (60-90%) σε μονοζυγωτικούς διδύμους, αλλά λιγότερο συχνή (17-37%) σε διζυγωτικούς διδύμους (23). Ένα παιδί με γονέα που έχει ΣΔ2 έχει 40% κίνδυνο να εμφανίσει τη νόσο κατά τη διάρκεια της ζωής του και ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος αν η μητέρα νοσεί (24). Τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί ένας μεγάλος αριθμός γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2. Οι μελέτες ευρείας σάρωσης του γονιδιώματος (Genome-wide association studies) έχουν συνεισφέρει σημαντικά προς αυτή την κατεύθυνση, με τον αριθμό των εξακριβωμένων γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τον ΣΔ2 να ξεπερνά τους 50 (25-29). Ο μεγαλύτερος αριθμός από αυτούς έχει συσχετιστεί με τη διαταραγμένη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος (KCNJ11, TCF7L2, WFS1, HNF1B, SLC30A8, CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A, CDKN2B, NOTCH2, CAMK1D, THADA, KCNQ1, MTNR1B, GCKR, GCK, PROX1, SLC2A2, G6PC2, GLIS3, ADRA2A, and GIPR) σε σχέση με τη διαταραγμένη ινσουλινοευαισθησία (PPARG, IRS1, IGF1, FTO, and KLF14) ή την παχυσαρκία (FTO) (25, 26, 28). Από αυτά ο TCF7L2 που συσχετίζεται με τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων φαίνεται να έχει την πιο ισχυρή επιδεκτικότητα για τον ΣΔ2 (26). Ωστόσο, στο σύνολό τους αυτοί οι γενετικοί πολυμορφισμοί εξηγούν λιγότερο από το 10% της γενετικής προδιάθεσης για ΣΔ2 (29). Επομένως, φαίνεται πως είναι νωρίς να χρησιμοποιηθεί η γενετική πληροφορία ως εργαλείο για στοχευμένες προληπτικές ενέργειες. Πράγματι, πρόσφατη ανάλυση της μελέτης EPIC-InterAct σε οκτώ Ευρωπαϊκές χώρες έδειξε ότι η γενετική προδιάθεση για ΣΔ2, η ινσουλινοαντίσταση και ο ΔΜΣ δεν τροποποίησαν τη σχέση μεταξύ των μακροθρεπτικών συστατικών και της εμφάνισης ΣΔ2, υποδηλώνοντας ότι οι συστάσεις πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών για την πρόληψη του ΣΔ2 δεν απαιτούν περαιτέρω προσαρμογή για διαφορές στη γενετική προδιάθεση (30). Από την άλλη, σύμφωνα με δεδομένα από μελέτες σε διδύμους φαίνεται ότι το 40-75% των περιστατικών της παχυσαρκίας αποδίδεται στη γενετική προδιάθεση (31). Έχουν εντοπιστεί πάνω από 300 γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με φαινοτύπους της παχυσαρκίας (32), ενώ φαίνεται ότι το 27-30% της συνολικής διακύμανσης του ΔΜΣ σε παιδιά και ενήλικες μπορεί να αποδοθεί σε κοινούς γενετικούς πολυμορφισμούς (33, 34).

1.2.2. Παχυσαρκία και άλλοι παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου

Στον ΣΔ2 η υπεργλυκαιμία είναι αρχικά αποτέλεσμα της αδυναμίας των κυττάρων του σώματος να ανταποκριθούν πλήρως στην ινσουλίνη, μια κατάσταση που ορίζεται ως ινσουλινοαντίσταση.

Στο στάδιο της ινσουλινοαντίστασης, η ινσουλίνη είναι αναποτελεσματική και, εν ευθέτω χρόνω, προκαλείται αύξηση της παραγωγής της. Με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να εμφανιστεί ανεπαρκής παραγωγή της ινσουλίνης ως αποτέλεσμα της αδυναμίας των β-κυττάρων του παγκρέατος να ανταποκριθούν στην αυξημένη ζήτηση. Η ινσουλινοαντίσταση αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην παχυσαρκία και έτσι πάνω από το 80% των περιστατικών ΣΔ2 μπορούν να αποδοθούν στην παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αποτελεί λοιπόν τον πιο σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για ΣΔ2, ενώ πέρα από την επίδραση του αυξημένου ΔΜΣ αξίζει να αναφερθεί και μία ανεξάρτητη θετική συσχέτιση που παρατηρείται μεταξύ της σπλαχνικής/ κεντρικής παχυσαρκίας (10, 35, 36). Έτσι η συμβολή της σπλαχνικής και έκτοπης (π.χ. στο ήπαρ, τους σκελετικούς μύες και την καρδιά) εναπόθεσης λίπους θεωρείται πλέον σημαντική στην ανάπτυξη ΣΔ2, καθώς συνδέεται άμεσα με την υπερινσουλιναίμία και την ινσουλινοαντίσταση. Αναφορικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς, η παχυσαρκία διαταράσσει τον φυσιολογικό μεταβολισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων, με τα αυξημένα επίπεδά τους στο πλάσμα και την επιτάχυνση της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό να αποτελούν τις κύριες εκδηλώσεις της. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα εμποδίζουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων μέσω ανταγωνισμού υποστρώματος και διαταράσσοντας τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης (37-39). Επιπλέον, έχουν και αρνητική επίδραση στα υπεύθυνα για την έκκριση της ινσουλίνης νησίδια των β-κυττάρων του παγκρέατος (λιποτοξικότητα) (40), οδηγώντας έτσι σε μείωση της μεσολαβούμενης από την ινσουλίνη πρόσληψης και οξείδωσης της γλυκόζης. Παράλληλα, τα λιποκύτταρα στις αποθήκες σπλαχνικού λίπους εμφανίζουν πιο έντονη λιπολυτική δράση, αυξημένη έκκριση προ-φλεγμονωδών αδιποκινών (π.χ. της ιντερλευκίνης 6 και του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α) και μειωμένη έκκριση αντιφλεγμονωδών αδιποκινών (π.χ. αδιπονεκτίνης), προάγοντας έτσι την ινσουλινοαντίσταση και την ενεργοποίηση της συστηματικής φλεγμονής στον λιπώδη ιστό, το ήπαρ και τους σκελετικούς μύες (35).

Παχυσαρκία- Δείκτης Μάζας Σώματος

Ο σχετικός κίνδυνος για ΣΔ2 στους ενήλικες αυξάνεται σημαντικά με την αύξηση του ΔΜΣ πάνω από 30kg/m², ενώ ο κίνδυνος αυτός φαίνεται να ξεκινάει να αυξάνεται ακόμα και εντός φυσιολογικών τιμών ΔΜΣ (από 22 και 24kg/m² για γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα) (36, 41). Μελέτες στην Ευρώπη έχουν δείξει επίσης τη θετική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου ΔΜΣ και του ΣΔ2 (42-45). Ωστόσο, η σχέση αυτή σε κάποιες περιπτώσεις δε φάνηκε να είναι ανεξάρτητη, καθώς όταν εξετάστηκαν επίσης μεταβλητές όπως η περιφέρεια μέσης ή το πηλίκο περιφέρειας

μέσης προς περιφέρεια ισχίου, η κεντρική παχυσαρκία βρέθηκε να είναι καλύτερος προβλεπτικός παράγοντας για ΣΔ2 (42, 45). Επίσης, η αύξηση βάρους σε διάφορες περιόδους της ενήλικης ζωής φαίνεται πως επηρεάζει την εμφάνιση ΣΔ2. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει μία αντίστροφη γραμμική σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και της πρώιμης ηλικίας (<45 έτη) εμφάνισης του ΣΔ2 (46), καθώς επίσης έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση της πρώιμης αύξησης σωματικού βάρους στην ενήλικη ζωή (σε ηλικία <25 ετών) με τον κίνδυνο για ΣΔ2 (47).

Κεντρική παχυσαρκία

Καθώς το σπλαχνικό λίπος έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΔ2, ορισμένοι ανθρωπομετρικοί δείκτες που αξιολογούν την κεντρική παχυσαρκία (π.χ. περιφέρεια μέσης, πηλίκο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου, πηλίκο περιφέρειας μέσης προς ύψος) έχουν χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη εκτίμηση του κινδύνου για ΣΔ2 (48-50). Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-ανάλύσεων μελετών παρατήρησης αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2, αναδεικνύονται ως σημαντικές οι συσχετίσεις τόσο του αυξημένου ΔΜΣ, όσο και της αυξημένης περιφέρειας μέσης και του αυξημένου πηλίκου περιφέρειας μέσης-ισχίου και περιφέρειας μέσης-ύψους με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 (47). Μάλιστα ο αυξημένος ΔΜΣ φαίνεται να συμβάλλει λιγότερο στον αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 σε σχέση με την παρουσία σπλαχνικής παχυσαρκίας (51) ή/ και έκτοπου λίπους (κυρίως στο ήπαρ) (52). Από την άλλη η αυξημένη περιφέρεια ισχίου βρέθηκε να έχει προστατευτική επίδραση στον ΣΔ2, σχετιζόμενη με τη συγκέντρωση λίπους στην περιφέρεια που αντιστοιχεί σε καλύτερο μεταβολικό προφίλ (47).

Άλλοι παράγοντες του Μεταβολικού Συνδρόμου

Ο προδιαβήτης, όπως ορίζεται ένα ενδιάμεσο στάδιο υπεργλυκαιμίας που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired Fasting Glucose-IFG) ή/ και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance-IGT) σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔ2 (≈34% αύξηση του κινδύνου σε 7,5 έτη) και καρδιαγγειακής νόσου (≈11% σε 10 έτη) (53). Περίπου το 5-10% των ατόμων με προδιαβήτη προχωράνε στο στάδιο του ΣΔ2 ετησίως, με το ποσοστό αυτό να ποικίλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και τους ορισμούς του προδιαβήτη. Σε μία μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, τα ετήσια ποσοστά επίπτωσης του ΣΔ2 στα άτομα με μεμονωμένη IGT (4-6%) ή μεμονωμένη IFG (6-9%) ήταν μικρότερα σε σχέση με τα άτομα που είχαν και τις δύο καταστάσεις (15-19%) (54). Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα άτομα με υπέρταση έχουν 2-3 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε σχέση με τα άτομα με

φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπως και μια θετική συσχέτιση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας (υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων νηστείας ή/ και χαμηλών επιπέδων HDL-χοληστερόλης) και ΣΔ2 (42, 44). Τέλος, το μεταβολικό σύνδρομο αντιπροσωπεύει ένα άθροισμα καρδιομεταβολικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων της κεντρικής παχυσαρκίας, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, η παρουσία του οποίου αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (55). Σύμφωνα με μία μετα-ανάλυση δεδομένων από 16 μελέτες με 42.419 συμμετέχοντες, ο μέσος εκτιμώμενος σχετικός κίνδυνος για τη σχέση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και εμφάνισης ΣΔ2 βρέθηκε να κυμαίνεται μεταξύ 3,5-5,2, ανάλογα με τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (56). Αξίζει μάλιστα να σημειωθεί ότι τα άτομα με παχυσαρκία φαίνεται να μην έχουν τον ίδιο κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔ2, καθώς αυτός φαίνεται να επηρεάζεται από το μεταβολικό προφίλ. Οι «μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκοι» έχουν δεκαπλάσιο κίνδυνο, ενώ οι «μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι» έχουν περίπου τετραπλάσιο κίνδυνο (46).

1.2.3. Κοινωνικό-δημογραφικοί παράγοντες

Εθνικότητα

Η εθνικότητα αποτελεί έναν μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για ΣΔ2, με ορισμένες εθνικότητες να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο ανεξάρτητα από τη χώρα κατοικίας (57). Οι εθνικές αυτές ανισότητες στον επιπολασμό του ΣΔ2 εκτός από πιθανές διαφορές σε παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο, αποδίδονται σε γενετική προδιάθεση που τους καθιστά περισσότερο επιρρεπείς σε καρδιομεταβολικές επιπλοκές σε σχέση με τη σύσταση σώματος, την κεντρική κατανομή του σωματικού λίπους και την παχυσαρκία (57, 58). Ο επιπολασμός του ΣΔ2 στην Ισπανόφωνη φυλή είναι 1,9 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με την Καυκάσια, ενώ η εμφάνισή του παρατηρείται σε μικρότερη ηλικία και τα ποσοστά των σχετιζόμενων επιπλοκών και της θνησιμότητας είναι υψηλότερα (59). Στους Ασιάτες ο επιπολασμός του ΣΔ2 είναι επίσης μεγαλύτερος σε σχέση με τους Καυκάσιους (60). Σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, οι Ασιάτες εμφανίζουν ΣΔ2 σε μικρότερη ηλικία, σε μικρότερου βαθμού παχυσαρκία και σε μεγαλύτερη συχνότητα για την ίδια αύξηση βάρους (61). Η παρουσία μεγαλύτερου βαθμού σπλαχνικής παχυσαρκίας και λιγότερης μυϊκής μάζας στους Ασιάτες οδηγεί σε αυξημένη ινσουλινοαντίσταση σε σύγκριση με τους δυτικούς πληθυσμούς, καθώς έχει φανεί ότι για την ίδια περιφέρεια μέσης οι Ασιάτες έχουν περισσότερο σπλαχνικό λίπος από τους Καυκάσιους (62). Τέλος, ο επιπολασμός του ΣΔ2 έχει

βρεθεί να είναι 1,5 με 2 φορές μεγαλύτερος στους Αφρο-Αμερικάνους σε σχέση με τους Καυκάσιους (63). Καθώς φαίνεται πως το ποσοστό σπλαχνικού λίπους είναι χαμηλότερο στους Αφρο-Αμερικάνους σε σχέση με τους Καυκάσιους (64, 65), έχει προταθεί πως πιθανόν η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ ή στο πάγκρεας μπορεί να επηρεάσει σε μεγαλύτερο βαθμό τον μεταβολισμό της γλυκόζης στους Αφρο-Αμερικάνους σε σχέση με τις άλλες εθνικότητες (66, 67). Τέλος, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση δεδομένων, ο κίνδυνος για ΣΔ2 μεταξύ εθνοτικών μειονοτήτων που ζουν στην Ευρώπη σε σύγκριση με τους Ευρωπαίους ποικίλλει ανάλογα με τη γεωγραφική προέλευση της ομάδας και βρέθηκε να είναι 3-5 φορές υψηλότερος για αυτές από τη Νότια Ασία, 2-4 φορές υψηλότερος για αυτές από τη Μεσανατολική και Βόρεια Αφρική και 2-3 φορές για αυτές από την Υποσαχάρια Αφρική (57).

Ηλικία

Δεδομένης της σταδιακής γήρανσης του πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο, η μεγαλύτερη ηλικία έχει αναγνωριστεί πλέον ως ένας κρίσιμος παράγοντας κινδύνου για ΣΔ2 (68, 69). Ενδεικτικά, το προσδόκιμο επιβίωσης παγκοσμίως έχει αυξηθεί από τα 65,6 έτη το 1990 στα 73 έτη το 2017 (68). Η σχέση μεταξύ της αυξανόμενης ηλικίας και της του ΣΔ2 έχει επιβεβαιωθεί τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες σε πολλές συγχρονικές και προοπτικές μελέτες στην Ευρώπη, οι οποίες έχουν δείξει συστηματικά ότι η ηλικία είναι σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για την εμφάνιση ΣΔ2, με σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό της νόσου να παρατηρείται καθώς αυξάνεται η ηλικία (42, 44, 45). Η μεγαλύτερη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΔ2 διαταράσσοντας τόσο την έκκριση της ινσουλίνης, όσο και ενισχύοντας την ινσουλινοαντίσταση μέσω της παρουσίας παχυσαρκίας και σαρκοπενίας (69), καθώς επίσης έχει συσχετιστεί και με χαμηλότερα επίπεδα καθημερινής σωματικής δραστηριότητας (70).

Κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο

Υπάρχουν μεγάλες διακυμάνσεις στην επιδημία της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη και βάσει κοινωνικό-οικονομικών παραμέτρων. Σε επίπεδο χωρών, αν και η παχυσαρκία αρχικά θεωρούνταν ως πρόβλημα στις υψηλού εισοδήματος χώρες, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας αυξάνεται πλέον και στις χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος χώρες, ιδιαίτερα στις αστικές περιοχές (4). Η συνεχής αυξητική τάση στον επιπολασμό του υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες, σημειώθηκε και σε πρόσφατη αναφορά της NCD-RiSc (18). Ενδεικτικά, το 2016, το 27,1% των παιδιών στις αναπτυσσόμενες και το 23,4% στις αναπτυσσόμενες χώρες ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα σε σχέση με το 11,6% και 5,5% που ήταν

το 1975, αντίστοιχα. Στις αναπτυγμένες χώρες αν και έχει παρατηρηθεί μια σταθεροποίηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας κατά τη τελευταία δεκαετία (71), αυτή φαίνεται να επηρεάζει δυσανάλογα τις χαμηλές κοινωνικό-οικονομικές ομάδες (72). Παράλληλα, σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά του ΠΟΥ και της NCD-RiSc, η οποία βασίστηκε σε δεδομένα από 4,4 εκατομμύρια άτομα που συμμετείχαν σε 751 πληθυσμιακές μελέτες ανά τον κόσμο, ο επιπολασμός του διαβήτη παγκοσμίως αυξήθηκε από 4,7% το 1980 στο 8,5% το 2014, με μεγαλύτερες αυξήσεις να παρατηρούνται στις χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος χώρες σε σχέση με τις υψηλού εισοδήματος χώρες (8, 73). Επίσης, σύμφωνα με την IDF εκτιμάται ότι το 79,4% των ενηλίκων με διαβήτη, καθώς και το 84,5% όλων των περιστατικών αδιάγνωστου διαβήτη παγκοσμίως ζουν σε χώρες χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος (74). Τα τελευταία χρόνια ωστόσο ανισότητες φαίνεται να παρουσιάζονται και εντός των χωρών υψηλού εισοδήματος λόγω των δυσμενών επιπτώσεων της οικονομικής κρίσης σε ορισμένες πτυχές της υγείας του πληθυσμού, ιδιαίτερα σε χώρες που υπέστησαν τα αυστηρότερα μέτρα λιτότητας (π.χ. Ελλάδα, Ισπανία) (75).

Σε ατομικό επίπεδο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης μελετών παρατήρησης, το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο όπως αξιολογήθηκε από το επίπεδο εκπαίδευσης, την απασχόληση και το εισόδημα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 κατά 41%, 31% και 40% αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν διαφοροποιούνταν μεταξύ των χωρών υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος, αν και τα δεδομένα για τις δυο τελευταίες κατηγορίες χωρών ήταν περιορισμένα (76). Σε μερικές άλλα όχι σε όλες τις μελέτες έχει παρατηρηθεί επίσης μία ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου στην παιδική ηλικία και αυξημένου κινδύνου για ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο στην ενήλικη ζωή (77-82). Σύμφωνα μάλιστα με μία συστηματική ανασκόπηση (83), σε οκτώ από τις δέκα μελέτες βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου κατά την παιδική ηλικία και της επίπτωσης του ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή, με τη σχέση αυτή να τείνει να εξασθενεί έπειτα από διόρθωση για το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο στην ενήλικη ζωή. Αντίστοιχα, τέσσερις από τις έντεκα μελέτες παρατήρησαν μια ανεξάρτητη σχέση μεταξύ χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου στην παιδική ηλικία και του μετέπειτα κινδύνου υπέρβαρου/ παχυσαρκίας. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν ακόμα κατανοηθεί πλήρως, αλλά οι συσχετίσεις μεταξύ χαμηλότερου κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου και παραγόντων κινδύνου για ΣΔ2, όπως της παχυσαρκίας, της περιφέρειας μέσης, του καπνίσματος, της μη ισορροπημένης διατροφής και της σωματικής αδράνειας ή και υψηλότερων επιπέδων στρες φαίνεται να είναι σημαντικές (84-86) όπως και η περιορισμένη πρόσβαση των ατόμων σε δομές υγείας (76, 87). Ενδεικτικά, μία

ανάλυση στην Ευρώπη βρήκε το μεγαλύτερο μέρος της διαφοράς μεταξύ του χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και του κινδύνου για ΣΔ2 να διαμεσολαβείται από τον ΔΜΣ (88), ενώ μία μελέτη αναφορικά με τις συμπεριφορές της υγείας στην Αυστραλία βρήκε το κάπνισμα και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας να αποτελούν τους κύριους διαμεσολαβητές της αυξημένης επίπτωσης του διαβήτη σε άτομα με χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο (89).

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των γονέων (επίπεδο εκπαίδευσης, απασχόληση, εισόδημα) έχει συσχετιστεί επίσης κυρίως αντίστροφα με την παχυσαρκία των παιδιών, με τις περισσότερες συσχετίσεις να αναφέρονται στο επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων (90, 91). Αναφορικά με τον ρόλο της απασχόλησης της μητέρας φαίνεται πως σχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία των παιδιών, ιδιαίτερα καθώς αυξάνονται οι ώρες εργασίας (92, 93), με πρόσφατα ωστόσο δεδομένα από χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος χώρες να μην αναφέρουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις (94). Οι μηχανισμοί που συνδέουν τις κοινωνικοοικονομικές ανισότητες με την παιδική παχυσαρκία δεν είναι πλήρως κατανοητοί και ένας προτεινόμενος τρόπος για τον εντοπισμό τους και την μετέπειτα παροχή κατευθυντήριων οδηγιών για αντίστοιχες παρεμβάσεις είναι η διερεύνηση των (τροποποιήσιμων) διαμεσολαβητών των κοινωνικό-οικονομικών διαφορών στο σωματικό βάρος των παιδιών. Οι πιο συνηθισμένοι διαμεσολαβητές που αναφέρονται στις μελέτες που έχουν διεξαχθεί ως τώρα είναι οι συμπεριφορές των παιδιών, όπως είναι η κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, η κατανάλωση πρωινού, η τηλεθέαση, η χρήση Η/Υ, ο ΔΜΣ των γονέων, η διάρκεια θηλασμού, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι πρακτικές σίτισης των βρεφών, ενώ ο διαμεσολαβητικός ρόλος της φυσικής δραστηριότητας και της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών φαίνεται να είναι ασαφής (95).

Παράλληλα, οι γειτονιές έχουν χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν την κατανομή των παραγόντων κινδύνων των ατόμων (π.χ. διατροφή, φυσική δραστηριότητα) ή μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τους ατομικούς παράγοντες (96). Δεδομένου του ισχυρού οικιστικού διαχωρισμού ανά φυλή ή/ και κοινωνικό-οικονομική κατάσταση των ατόμων, τα χαρακτηριστικά της γειτονιάς μπορούν επίσης να συμβάλλουν στις ανισότητες στον κίνδυνο των ασθενειών μέσω αυτών των παραγόντων. Έχει βρεθεί λοιπόν πως το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο της γειτονιάς (όπως αυτό ορίζεται από δείκτες που αξιολογούν τα κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά των κατοίκων π.χ. επίπεδο εκπαίδευσης, εισόδημα, ανεργία) σχετίζεται αρνητικά με τον επιπολασμό και την επίπτωση του ΣΔ2, καθώς επίσης προτείνεται ότι επηρεάζει χαρακτηριστικά του κοινωνικού (π.χ. ασφάλεια, συνοχή, πρόσβαση σε υπηρεσίες

υγείας) και του φυσικού περιβάλλοντος (π.χ. πρόσβαση σε υγιεινές/ ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές, ευκαιρίες για περπάτημα) της γειτονιάς (97). Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη η μακροχρόνια έκθεση σε γειτονιές με μεγαλύτερους πόρους για τη στήριξη της σωματικής δραστηριότητας και σε μικρότερο βαθμό της υγιεινής διατροφής συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση του ΣΔ2, ενώ η επίδραση του κοινωνικών χαρακτηριστικών (ασφάλεια, συνοχή) δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (98). Παράλληλα, σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, η διαμονή σε μη ασφαλείς γειτονιές βρέθηκε να σχετίζεται με μειωμένη φυσική δραστηριότητα των παιδιών και μια ελάχιστη αύξηση στον ΔΜΣ, αλλά όχι στατιστικά σημαντική μεταβολή στον κίνδυνο εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας (99).

1.2.4. Διατροφικοί παράγοντες και Διατροφικά πρότυπα

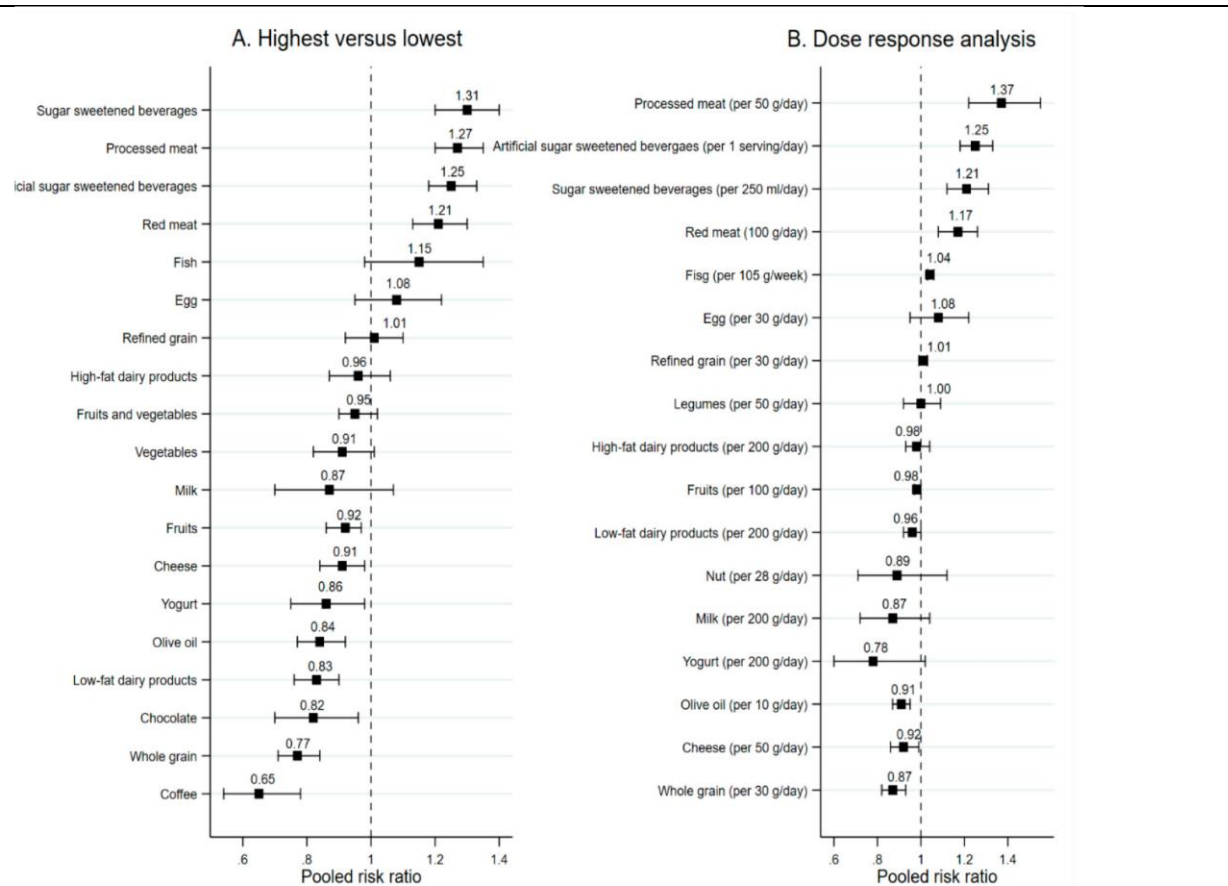
Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση μεμονωμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση του ΣΔ2. Σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη ανασκόπηση ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων (100), η υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος και σακχαρούχων ροφημάτων ή ροφημάτων με γλυκαντικά βρέθηκε να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ΣΔ2, με τη σχέση ωστόσο των ροφημάτων με γλυκαντικά να βασίζεται σε περιορισμένα δεδομένα. Από την άλλη, η υψηλότερη κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, γιαουρτιού, τυριού, φρούτων, ελαιόλαδου, σοκολάτας και καφέ βρέθηκε να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για ΣΔ2, όπως παρουσιάζεται στο **Σχήμα 1.1**. Μια πρόσφατη ανασκόπηση μετα-αναλύσεων μελετών παρατήρησης ανέδειξε επίσης ως σημαντικές τις συσχετίσεις μεταξύ επεξεργασμένου κρέατος, προϊόντων ολικής άλεσης και σακχαρούχων ροφημάτων και του κινδύνου για ΣΔ2 (47). Παράλληλα, αξίζει να αναφερθεί ότι σε επιμέρους μετα-αναλύσεις (101, 102), η θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και κινδύνου για ΣΔ2 βρέθηκε να παραμένει σημαντική μετά και από διόρθωση για τον ΔΜΣ, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση των ροφημάτων αυτών δεν διαμεσολαβείται εξολοκλήρου από το σωματικό βάρος. Αναφορικά με τον ρόλο των θρεπτικών συστατικών, έχει αναδειχθεί η αρνητική σχέση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών, μαγνησίου και φλαβονοειδών και κινδύνου για ΣΔ2, καθώς και η αρνητική επίδραση του αυξημένου γλυκαιμικού δείκτη/ φορτίου (100). Από την άλλη, αναφορικά με το διαιτητικό λίπος φαίνεται ότι η ποιότητά του έχει πιο σημαντικό ρόλο σε σχέση με τη συνολική προσλαμβανόμενη ποσότητα. Στην προοπτική μελέτη Nurses' Health Study (NHS), οι δίαιτες που περιλάμβαναν περισσότερο λιπαρά φυτικής προέλευσης σε σχέση με ζωικά λιπαρά, όπως και η αυξημένη πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών συσχετίστηκαν με

μειωμένο κίνδυνο για ΣΔ2 (103), ενώ η αυξημένη πρόσληψη τρανς λιπαρών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 (103). Επίσης, η αυξημένη κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών βρέθηκε να έχει κάποιο όφελος (104), ενώ παρατηρήθηκε και μία ασθενής θετική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη μακράς αλύσου ω-3 λιπαρών οξέων και του κινδύνου για ΣΔ2 (105).

Ενώ για πολλά χρόνια η έρευνα ήταν επικεντρωμένη στην εκτίμηση της σχέσης μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών με την εκάστοτε νόσο, τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται ότι είναι χρήσιμη η «ολιστική αποτίμηση» της διατροφικής συμπεριφοράς (106), δηλαδή η αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων τα οποία περιγράφουν πως διάφορα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά καταναλώνονται σε συνδυασμούς. Στη μελέτη NHS διατροφικά πρότυπα που χαρακτηρίζονταν από αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ολικής αλέσεως προϊόντων και οσπρίων και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ανεπεξέργαστων δημητριακών και σακχαρούχων ροφημάτων συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 (107, 108). Επίσης, ένα Δυτικού τύπου διατροφικό πρότυπο κατά την εφηβεία που χαρακτηρίζονταν από αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, επεξεργασμένων δημητριακών και γλυκών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή (109). Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση μετα-αναλύσεων μελετών παρατήρησης, επίσης αναδείχτηκε η συσχέτιση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου που χαρακτηριζόταν από μειωμένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, χαμηλή κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων και αυξημένη κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης με μειωμένο κίνδυνο για ΣΔ2 (47). Το διατροφικό αυτό πρότυπο είναι σύμφωνο με το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής, η προσκόλληση στο οποίο έχει φανεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 κατά 19-23% (110, 111). Τέλος η πολύ πρόσφατη ανασκόπηση ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων (100), ανέδειξε επίσης την προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής, καθώς επίσης και της υψηλότερης προσκόλλησης στη δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά) και της καλής ποιότητας διατροφής, όπως αξιολογείται από τους δείκτες Healthy eating index (HEI) ή Alternative healthy eating index (AHEI).

Σχήμα 1.1. Κατανάλωση ομάδων τροφίμων και κίνδυνος για ΣΔ2: Σχετικοί κίνδυνοι όπως προέκυψαν από μετα-ανάλυση συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων (σύμφωνα με (100))

(Α) Σύγκριση μεταξύ υψηλότερης και χαμηλότερης κατανάλωσης. (Β) Ανάλυση δόσης-απόκρισης



Αναφορικά με συσχέτιση μεταξύ διατροφικών παραγόντων και παχυσαρκίας, μία πρόσφατη ανασκόπηση επιδημιολογικών, προοπτικών και μελετών παρέμβασης αναφέρει ότι η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζουν την ύπαρξη μιας θετικής συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων (σνακ, γρήγορο φαγητό, ενεργειακά πυκνά τρόφιμα με ευχάριστη γεύση- “comfort foods”, σακχαρούχα ροφήματα, γλυκά, σοκολάτες, έτοιμα προς κατανάλωση δημητριακά) και του σωματικού λίπους στην παιδική και εφηβική ηλικία (112). Παράλληλα αν και μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών και μελετών παρέμβασης συμπεραίνουν ότι υπάρχει μία θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης σακχαρούχων ροφημάτων και της αύξησης του σωματικού βάρους σε παιδιά και ενήλικες (113), η σχέση αυτή έχει αμφισβητηθεί κρίνοντας τη μεθοδολογία των μελετών αυτών ως ανεπαρκή (114). Μια μετα-ανάλυση συγχρονικών μελετών βρήκε επίσης ότι η συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών και γάλακτος ξεχωριστά μπορεί να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας σε παιδιά και ενήλικες (ΣΛ: 0,54, 95% ΔΕ: 0,38-0,77 για τα παιδιά και ΣΛ: 0,75, 95% ΔΕ: 0,69-0,81 για τους ενήλικες για τη συνολική κατανάλωση γαλακτοκομικών και ΣΛ: 0,87, 95%

ΔΕ: 0,80-0,95 για τα παιδιά και ΣΛ: 0,77, 95% ΔΕ: 0,68-0,87 για τους ενήλικες για την κατανάλωση γάλακτος) (115). Από την άλλη, μια μετα-ανάλυση μελετών παρέμβασης και παρατήρησης συμπεραίνει ότι υπάρχει μία ουδέτερη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών και παχυσαρκίας στην πρώιμη και τη μέση παιδική ηλικία και μία προστατευτική επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων στην εφηβεία (116). Σχετικά με τον ρόλο των φρούτων και των λαχανικών, αν και υπάρχουν δεδομένα ότι σχετίζονται αντίστροφα με σωματικό βάρος, την παχυσαρκία (117, 118) και άλλους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου (119), δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των μελετών. Τέλος υποστηρίζεται ότι η μελέτη των διατροφικών προτύπων μπορεί να εξηγήσει καλύτερα τον κίνδυνο της παχυσαρκίας σε σχέση με τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τα τρόφιμα. Στο πλαίσιο αυτό, έχει βρεθεί ότι η υψηλότερη συμμόρφωση με ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από ενεργειακά πυκνά τρόφιμα, πλούσια σε λίπος και χαμηλά σε φυτικές ίνες στην παιδική ηλικία προδιαθέτει για υπέρβαρο και παχυσαρκία στη μετέπειτα ζωή (120), καθώς επίσης η υψηλότερη συμμόρφωση με ένα υγιεινό/συνετό διατροφικό πρότυπο (πλούσιο σε φρούτα, λαχανικά και προϊόντα ολικής άλεσης) έχει συσχετιστεί αρνητικά με την κεντρική παχυσαρκία σε μελέτες σε ενήλικες (121).

1.2.5. Σωματική δραστηριότητα και Καθιστική συμπεριφορά

Δεδομένα από τη μελέτη NHS αναφέρουν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου για ΣΔ2 και της μέτριας προς υψηλής έντασης άσκησης (π.χ. έντονο περπάτημα) (122), του γρήγορου βηματισμού (123), και των ασκήσεων ενδυνάμωσης (124), ανεξάρτητα μάλιστα από τον ΔΜΣ. Επίσης, μία μελέτη σε άτομα με ιστορικό ΣΔ2 έδειξε ότι η αντικειμενικά μετρούμενη μέτρια προς υψηλής έντασης άσκηση συσχετίστηκε αρνητικά με την ινσουλινοαντίσταση ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, την περιφέρεια μέσης, το κάπνισμα και τον αυτοδηλούμενο χρόνο τηλεθέασης και καθιστικών δραστηριοτήτων. Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση μετα-αναλύσεων μελετών παρατήρησης, αναδείχτηκε επίσης η αρνητική συσχέτιση της συνολικής και της σωματικής δραστηριότητας κατά τον ελεύθερο χρόνο με τον κίνδυνο για ΣΔ2 (47). Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι τα άτομα με επίπεδο σωματικής δραστηριότητας 600 MET λεπτά/εβδομάδα (δηλ. το ελάχιστο συνιστώμενο επίπεδο) είχαν 2% μικρότερο κίνδυνο για ΣΔ2 σε σχέση με αυτά που δεν ήταν καθόλου σωματικά δραστήρια. Επίσης, η αύξηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας από 600 σε 3600 MET λεπτά/εβδομάδα, μείωσε περαιτέρω τον κίνδυνο κατά 19%, ενώ για μεγαλύτερη αύξηση στο επίπεδο σωματικής δραστηριότητας δεν παρατηρήθηκε εξίσου σημαντική μείωση στον κίνδυνο (125). Αν και η μεμονωμένη επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στον έλεγχο του σωματικού βάρους αναφέρεται πως είναι αμφιλεγόμενη (126),

δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα υψηλότερα επίπεδα τακτικής σωματικής δραστηριότητας συμβάλλουν στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης και της καρδιαγγειακής υγείας. Τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας αποτελούν μάλιστα παράγοντα κλειδί στην επιδημία της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 και στις νεαρές ηλικίες. Ενδεικτικά, ο μεταβολικός κίνδυνος (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλινοευαισθησίας) έχει βρεθεί ότι αυξάνεται με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο καθώς μειώνεται η σωματική δραστηριότητα σε παιδιά ηλικίας 9-15 ετών (127).

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καθιστικού χρόνου (αυτοδηλούμενου ή αντικειμενικά μετρούμενου) με την εμφάνιση του ΣΔ2 (128, 129), με τον αυξημένο χρόνο καθιστικής συμπεριφοράς να φαίνεται να σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο για ΣΔ2 (128). Ενδεικτικά, στη μελέτη NHS η αύξηση στον χρόνο τηλεθέασης ή στον καθιστικό χρόνο κατά την εργασία κατά δύο ώρες/ ημέρα συσχετίστηκε με 14% και 7% αύξηση του κινδύνου για ΣΔ2, αντίστοιχα ανεξάρτητα από τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (130). Επίσης, σε μία προοπτική μελέτη σε ενήλικες μέσης ηλικίας ο αντικειμενικά μετρούμενος καθιστικός χρόνος προέβλεψε την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης ανεξάρτητα από τα επίπεδα μέτριας προς υψηλής έντασης σωματικής δραστηριότητας (131). Πρόσφατες ανασκοπήσεις ανασκοπήσεων που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της καθιστικής συμπεριφοράς και της παχυσαρκίας αναφέρουν ότι οι θετικές συσχετίσεις τόσο στα παιδιά και τους εφήβους (132) όσο στους ενήλικες (133) είναι περιορισμένες και υπάρχουν λίγες ενδείξεις για αιτιολογική συσχέτιση, με τις συσχετίσεις που αφορούν στον χρόνο τηλεθέασης ωστόσο να είναι πιο συνεπείς. Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης προοπτικών μελετών καταλήγουν ότι επίσης στο ότι υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των συνολικών επιπέδων σωματικής δραστηριότητας στην προσχολική ηλικία και την υπερβαρότητα στη μετέπειτα παιδική ηλικία, καθώς και ότι υπάρχουν μέτριες ενδείξεις για μια αντίστοιχη θετική συσχέτιση με την τηλεθέαση (134).

1.2.6. Άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής

Ύπνος

Στη μελέτη NHS η διάρκεια του ύπνου συσχετίστηκε με τον κίνδυνο ΣΔ2, με τόσο την αυξημένη (≥ 9 ώρες) όσο και τη μειωμένη (≤ 5 ώρες) διάρκεια να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο (135). Επιπλέον, η αύξηση της διάρκειας ύπνου συσχετίστηκε με αύξηση του σωματικού βάρους και του κινδύνου για ΣΔ2, όπως επίσης και η εργασία σε νυκτερινή βάρδια και η χαμηλή ποιότητα

του ύπνου (π.χ. ροχαλητό, δυσκολία έναρξης και παραμονής στον ύπνο). Η χαμηλότερη έκκριση μελατονίνης (μετρούμενη από τα πρωινά δείγματα ούρων), μια ένδειξη διακοπής του ύπνου, συσχετίστηκε επίσης ανεξάρτητα με υψηλότερο κίνδυνο ΣΔ2 (136). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης προοπτικών μελετών (137), ο κίνδυνος για ΣΔ2 ήταν κατά 28% μεγαλύτερος στα άτομα που δήλωναν μικρή διάρκεια ύπνου ($\leq 5-6$ ώρες/ νύχτα) και 45% μεγαλύτερος στα άτομα που δήλωναν μεγάλη διάρκεια ύπνου ($> 8-9$ ώρες/ νύχτα), ενώ αναφορικά με την ποιότητα του ύπνου, ο κίνδυνος για ΣΔ2 ήταν κατά 57% μεγαλύτερος στα άτομα που δήλωναν δυσκολία στην έναρξη του ύπνου και κατά 84% μεγαλύτερος στα άτομα που δήλωναν δυσκολία στη διατήρησή του. Επιπλέον, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η οποία είναι συχνή σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, αποτελεί έναν νέο τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου που σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση και τη δυσανοχή στη γλυκόζη και φαίνεται πως μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη προδιαβήτη (20-67%) και ΣΔ2 (15-30%), ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου (138, 139). Μελέτες έχουν δείξει επίσης ότι η αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι συχνότερη στα άτομα με ΣΔ2 (36-60%) σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (140). Σε μία μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών σε ενήλικες βρέθηκε επίσης μια θετική συσχέτιση μεταξύ της μικρής διάρκειας ύπνου και του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας (ΣΛ: 1,25, 95%ΔΕ:1,14-1,38), ενώ η αντίστοιχη συσχέτιση με την αυξημένη διάρκεια ύπνου δε βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική (141). Σε παρόμοια αποτελέσματα για τη μικρή διάρκεια ύπνου κατέληξε και μία αντίστοιχη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών σε παιδικό πληθυσμό (ΣΚ: 1,30, 95%ΔΕ: 1,20-1,42) (142). Παράλληλα, η χαμηλή ποιότητα ύπνου έχει συσχετιστεί με το υπέρβαρο/ παχυσαρκία σε συγχρονικές μελέτες, με τη σχέση αυτή να φαίνεται πως είναι ανεξάρτητη από τη διάρκεια ύπνου (143).

Κάπνισμα

Η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα έχει συσχετιστεί με κατά 10-16% αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2, ενώ ο κίνδυνος έχει βρεθεί να αυξάνεται για τους καπνιστές με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο και να κυμαίνεται από 39% για 1-14 τσιγάρα/ ημέρα έως 98% για ≥ 25 τσιγάρα/ ημέρα, σε σχέση με τους μη καπνιστές (144). Επίσης, αν και οι πρώην καπνιστές βρέθηκε πως εξακολουθούν να έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 κατά 28%, ο κίνδυνος αυτός φάνηκε να μειώνεται καθώς αυξάνεται το χρονικό διάστημα από τη διακοπή του καπνίσματος, αλλά ωστόσο να παραμένει αυξημένος (κατά 15%) ακόμα και 20-29 έτη αργότερα (144). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης προοπτικών μελετών, ο σχετικός κίνδυνος για ΣΔ2 ήταν 1,37 (95% ΔΕ: 1,33-1,42) για τους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, 1,14 (95% ΔΕ: 1,10-1,18)

για τους πρώην καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές και 1,22 (95% ΔΕ: 1,10-1,35) για τους μη καπνιστές με έκθεση σε παθητικό κάπνισμα σε σχέση με τους μη καπνιστές χωρίς έκθεση. Επίσης σε σχέση με τους μη καπνιστές, ο κίνδυνος για τους καπνιστές ήταν αυξημένος κατά 21%, 34% και 57% για όσους κάπνιζαν <10, 10-19 και ≥20 τσιγάρα την ημέρα, καθώς επίσης για τους πρώην καπνιστές ήταν αυξημένος κατά 54%, 18% και 11% αν είχαν διακόψει το κάπνισμα για <5, 5-9 και ≥10 έτη, αντίστοιχα (145). Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο ΔΜΣ σε ενήλικες άνω των 24 ετών, κυρίως άνδρες αλλά όχι σε μικρότερες ηλικίες. Επίσης ενώ στις γυναίκες το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με την κεντρική παχυσαρκία, στους άντρες αντίστοιχα δεν έχει βρεθεί σημαντική διαφορά μεταξύ καπνιστών και μη, αν και στους καπνιστές έχει παρατηρηθεί μικρότερη περιφέρεια ισχίου (146). Διάφοροι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και του ΣΔ2. Αρχικά, το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κεντρικής παχυσαρκίας ή σπλαχνικού λίπους (147). Η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους στους καπνιστές μπορεί να οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης που επάγονται από τη διέγερση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (148). Επιπλέον, το κάπνισμα έχει φανεί πως έχει αντι-οιστρογονικές επιδράσεις στις γυναίκες και μειώνει την τεστοστερόνη στο πλάσμα στους άνδρες (149). Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να προωθήσουν τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και την ινσουλινοαντίσταση, ιδιαίτερα στους άντρες.

Κατανάλωση αλκοόλ

Έχει παρατηρηθεί μια U-shaped σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου για ΣΔ2, με την ελαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο. Μία μετα-ανάλυση σε 370.000 άτομα με 12 χρόνια παρακολούθησης αναφέρει μείωση του κινδύνου της νόσου κατά 30-40% μεταξύ αυτών που κατανάλωναν 1-2 αλκοολούχα/ ημέρα (6-48γρ αλκοόλ) σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν 3 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά την ημέρα (≥48γρ αλκοόλ), ενώ για τους τελευταίους ο κίνδυνος ήταν παρόμοιος με αυτούς που απείχαν (ΣΚ: 1,04, 95% ΔΕ: 0,84-1,29) (150). Επιπλέον στο πλαίσιο μιας πιο πρόσφατης μετα-ανάλυσης έχει προταθεί ότι η ποσότητα αλκοόλ που έχει προστατευτική δράση για τον ΣΔ2 είναι 24γρ/ ημέρα για τις γυναίκες και 22γρ/ ημέρα για τους άντρες, ενώ το αλκοόλ μπορεί να είναι επιβλαβές σε κατανάλωση πάνω από 50γρ/ ημέρα για τις γυναίκες και 60γρ/ ημέρα για τους άντρες (151). Στους πιθανούς διαμεσολαβητές των ευεργετικών επιδράσεων του αλκοόλ περιλαμβάνονται η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, η αύξηση της HDL-χοληστερόλης και της αδιπονεκτίνης καθώς και η αντιφλεγμονώδης δράση του. Από την άλλη, η αυξημένη

κατανάλωση αλκοόλ έχει πολλαπλές επιβλαβείς μεταβολικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης και του σωματικού βάρους, της αύξησης των επιπέδων τριγλυκεριδίων, της παγκρεατίτιδας, της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων και της ηπατικής λειτουργίας (150).

1.2.7. Πρότυπα τρόπου ζωής

Οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα συνδέονται στενά με την αύξηση του κινδύνου για ΣΔ2, τόσο άμεσα όσο και έμμεσα μέσω της προώθησης της παχυσαρκίας και διαφόρων παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. Έτσι η τροποποίηση του τρόπου ζωής που στοχεύει στη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και την αύξηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο των παρεμβάσεων πρόληψης του ΣΔ2. Παρεμβάσεις σε άτομα υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 (με παχυσαρκία και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη) οι οποίες περιλάμβαναν συμβουλευτική για τη μείωση του σωματικού βάρους και του ολικού και κορεσμένου λίπους της διατροφής και την αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών και της σωματικής δραστηριότητας έχει βρεθεί ότι οδηγούν σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 κατά 58% σε χρονικό διάστημα τριών ετών (152, 153), με τα οφέλη να διατηρούνται για πολλά χρόνια μετά την ενεργό περίοδο παρέμβασης (154, 155). Στο πλαίσιο της συνδυαστικής αξιολόγησης του ρόλου των παραγόντων του τρόπου ζωής, αν και πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση των διατροφικών προτύπων με τον κίνδυνο ΣΔ2 (156, 157) και παχυσαρκίας (121) στους ενήλικες, τα δεδομένα αναφορικά με πρότυπα του τρόπου ζωής είναι περιορισμένα. Μία πρόσφατη συγχρονική μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ2 εξέτασε τη συσχέτιση μεταξύ προτύπων τρόπου ζωής (συμπεριλαμβάνοντας μεταβλητές για τον ύπνο, τη φυσική δραστηριότητα, την κατανάλωση τροφής, την κατάθλιψη, το αλκοόλ και το κάπνισμα) με μεταβολικούς παράγοντες σχετιζόμενους με την καρδιαγγειακή και νεφρική λειτουργία (158). Μια πρόσφατη επίσης συγχρονική μελέτη σε ενήλικες στην Ισπανία συνδύασε διατροφικά πρότυπα, φυσική δραστηριότητα, καθιστική συμπεριφορά, διάρκεια ύπνου και κάπνισμα και ανέδειξε τρία πρότυπα τρόπου ζωής, εκ των οποίων η μεγαλύτερη συμμόρφωση στο πρότυπο τρόπου ζωής που χαρακτηριζόταν από «μικτή δίαιτα-υψηλή φυσική δραστηριότητα-λιγότερο καθιστικό τρόπο ζωής» συσχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα παρουσίας παχυσαρκίας σε σχέση με εκείνο που χαρακτηριζόταν από «φτωχή δίαιτα-χαμηλή φυσική δραστηριότητα-καθιστικό τρόπο ζωής» (159).

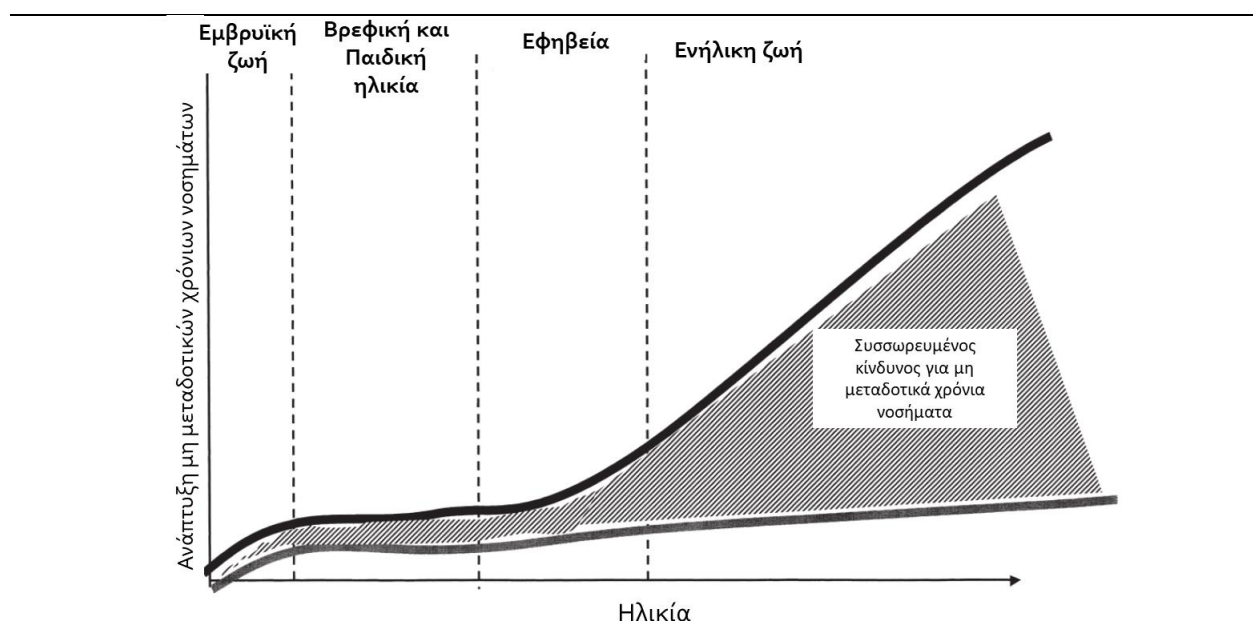
Συγχρονική μελέτη που εξέτασε τη συσχέτιση των προτύπων τρόπου ζωής και καρδιομεταβολικών παραγόντων σε παιδιά 9-13 ετών στην Ελλάδα έδειξε αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της προσκόλλησης σε ένα πρότυπο που χαρακτηριζόταν από αυξημένο χρόνο τηλεθέασης, μικρή διάρκεια ύπνου και αυξημένη κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων και παρουσίας ινσουλινοαντίστασης (160), της προσκόλλησης σε ένα πρότυπο που χαρακτηριζόταν από αυξημένο χρόνο μέτριας-προς-υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα και συχνότερα γεύματα και παρουσίας ινσουλινοαντίστασης (160), δυσλιπιδαιμίας (161) και παχυσαρκίας και αυξημένης λιπώδους μάζας σώματος (162), καθώς επίσης μεταξύ της προσκόλλησης σε ένα πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών και πιο ισορροπημένο πρωινό, καθώς και σε πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλότερη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως και της παρουσίας παχυσαρκίας και αυξημένης λιπώδους μάζας σώματος (162). Προηγούμενες μελέτες σε παιδικό πληθυσμό έχουν συμπεριλάβει επίσης στις αναλύσεις τους εκτός από αμιγώς διατροφικούς παράγοντες και γευματικές συνήθειες, δεδομένα άσκησης και καθιστικής δραστηριότητας διερευνώντας την συνδυαστική επίδραση αυτών στην παχυσαρκία (163, 164). Στις μελέτες αυτές το πρότυπο που χαρακτηριζόταν από υψηλότερη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων, κατανάλωση πρωινού και υψηλότερο σκορ προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (KIDMED score) συσχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ (163), καθώς επίσης το πρότυπο που χαρακτηριζόταν από κατανάλωση λαχανικών, μαγειρεμένων γευμάτων και κατανάλωση βραδινού γεύματος συσχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης και τη δερματοπτυχή τρικεφάλου (164). Τέλος πρόσφατη μελέτη σε εφήβους στην Ευρώπη και τη Βραζιλία, ανέδειξε πέντε πρότυπα που συνδύαζαν συμπεριφορές σχετιζόμενες με το ενεργειακό ισοζύγιο (τηλεθέαση, μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα, κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων), ξεχωριστά ανά φύλο, και διερεύνησαν τις επιμέρους συσχετίσεις με δείκτες λιπώδους μάζας σώματος (165).

1.2.8. Περιγεννητικοί παράγοντες

Πειραματικά, κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του ΣΔ2, καθώς και άλλων μη μεταδοτικών χρόνιων νοσημάτων, μπορεί να αποδοθεί και σε επιδράσεις που λαμβάνουν χώρα πολύ νωρίς στη ζωή, στην περιγεννητική περίοδο. Στο πλαίσιο αυτό έχει προταθεί η υιοθέτηση μιας προσέγγισης για την πρόληψη και τον έλεγχο των μη μεταδοτικών χρόνιων νοσημάτων που λαμβάνει υπόψη ολόκληρο τον κύκλο ζωής (“Life course perspective”), από τη σύλληψη έως την εγκυμοσύνη, τη βρεφική ηλικία, την

παιδική ηλικία και την εφηβεία έως την ενηλικίωση, καθώς ο κίνδυνος συσσωρεύεται με την ηλικία και επηρεάζεται από παράγοντες που δρουν σε όλα τα στάδια της ζωής (166) (**Εικόνα 1.2**). Αν και οι βασικοί βιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην παχυσαρκία και τα χρόνια νοσήματα στους απογόνους δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι σημαντικά αναπτυξιακά παράθυρα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της περιγεννητικής περιόδου (από τη σύλληψη έως και τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής του παιδιού, δηλ. στις 1.000 πρώτες ημέρες της ζωής). Στην ενότητα αυτή θα γίνει αναφορά στους πιο σημαντικούς περιγεννητικούς παράγοντες και στον ρόλο τους στην εμφάνιση παχυσαρκίας ή/και ΣΔ2.

Εικόνα 1.2. Η προσέγγιση για την πρόληψη και τον έλεγχο των μη μεταδοτικών χρόνιων νοσημάτων που λαμβάνει υπόψη ολόκληρο τον κύκλο της ζωής (166).



Βάρος γέννησης

Φαίνεται πως υπάρχει μία U-shaped σχέση μεταξύ του βάρους γέννησης και του κινδύνου για ΣΔ2, με τόσο το αυξημένο (>4000g) όσο και το χαμηλό (<2500g) σε σχέση με το φυσιολογικό (2500-4000g) βάρος γέννησης να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 στη μετέπειτα ζωή (ΣΛ: 1,36 και 1,47 αντίστοιχα) (167). Ο υψηλότερος κίνδυνος για ΣΔ2 που εμφανίζεται σε χαμηλά βάρη γέννησης μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία εμβρυϊκού υποσιτισμού κατά τη διάρκεια κρίσιμων περιόδων ανάπτυξης. Σύμφωνα με την υπόθεση του τσιγκούνη φαινοτύπου (“Thrifty phenotype hypothesis”), οι προσαρμογές που γίνονται σε απάντηση του εμβρυϊκού υποσιτισμού οδηγούν σε μεταβολικές και δομικές αλλαγές (π.χ. μειωμένη μάζα και λειτουργία των β-κυττάρων και ινσουλινοαντίσταση), οι οποίες αν και είναι σημαντικές για την επιβίωση

σε πρώιμο στάδιο, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για χρόνια νοσήματα στην ενήλικη ζωή (168, 169). Από την άλλη ο μεγαλύτερος κίνδυνος σε αυξημένα βάρη γέννησης μπορεί να εξηγηθεί από την υπερσίτιση κατά τη διάρκεια της κύησης (όπως π.χ. σε περιπτώσεις διαβήτη κύησης).

Διαθέσιμα δεδομένα από προοπτικές μελέτες έχουν δείξει επίσης θετική συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου βάρους γέννησης (το οποίο ορίστηκε είτε ως συνεχή ή κατηγορική μεταβλητή, είτε σε σχέση με την ηλικία κύησης) και της εμφάνισης υπέρβαρου και παχυσαρκίας στη μετέπειτα παιδική ηλικία (170, 171). Η γέννηση μικρόσωμου για την ηλικία κύησης βρέφους έχει επίσης συσχετιστεί σε κάποιες μελέτες με υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους και λιπώδους μάζας και κυρίως κεντρικής παχυσαρκίας στην μετέπειτα παιδική ηλικία και την ενήλικη ζωή (172, 173). Από την άλλη, μερικές μελέτες αναφέρουν ότι τα μικρόσωμα για την ηλικία κύησης βρέφη παραμένουν ελαφρύτερα και με λιγότερο σωματικό λίπος, ενώ άλλες αναφέρουν ότι είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν παχυσαρκία στην παιδική ηλικία παρουσιάζοντας επιτάχυνση της ανάπτυξης (174, 175). Έτσι η μεγαλύτερη πιθανότητα για την εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών στα μικρόσωμα βρέφη μπορεί να σχετίζεται τόσο με την επιτάχυνση της ανάπτυξης και τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, όσο και με τον εμβρυϊκό προγραμματισμό (176).

Διαβήτη κύησης ή προ-υπάρχων σακχαρώδης διαβήτη της μητέρας

Εκτιμάται ότι ο διαβήτη κύησης επηρεάζει το 2-6% των κυήσεων στην Ευρώπη (177). Η εγκυμοσύνη δημιουργεί μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω της παραγωγής ορμονών του πλακούντα και έτσι η ίδια παρέχει από μόνη της μια «φυσική δοκιμασία στρες» σε σχέση με τον κίνδυνο για διαβήτη. Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, η μη Καυκάσια εθνικότητα, ο αυξημένος ΔΜΣ πριν τη σύλληψη, η αύξηση του σωματικού βάρους στην πρώιμη ενηλικίωση και το κάπνισμα είναι σαφώς τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη κύησης (178). Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού διαβήτη κύησης και της μετέπειτα ανάπτυξης ΣΔ2 και της συ-νοσηρότητάς του (179, 180). Μία μετα-ανάλυση 20 μελετών αναφέρει ότι οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης είχαν περίπου 7,5 φορές αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν μία φυσιολογικής γλυκαιμίας εγκυμοσύνη (181).

Αν και πολλές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η σχέση μεταξύ διαβήτη κύησης ή/ και ο προ-υπάρχοντα διαβήτη και εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στους απογόνους ξεκινάει κατά τη γέννηση και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, τα δεδομένα πίσω από αυτή την υπόθεση όπως προκύπτουν από μεμονωμένες μελέτες φαίνεται να είναι αμφιλεγόμενα (182,

183). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 160.757 ζεύγη μητέρων- απογόνων από 34 πληθυσμιακές ομάδες σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική αναφέρει ότι ο διαβήτης κύησης συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα υπέρβαρου ή παχυσαρκίας καθ' όλη την παιδική ηλικία, όμως οι συσχετίσεις αυτές εξασθένησαν σημαντικά έπειτα από διόρθωση για τον ΔΜΣ της μητέρας (184). Αντιστοίχως, μια πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης “The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY)”, με πάνω από 5.000 άτομα, αναφέρει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπέρβαρου κατά την παιδική ηλικία στους απογόνους που εκτέθηκαν κατά την κύηση σε διαβήτη κύησης (ΣΛ: 1,48, 95% ΔΕ: 1,14,- 1,92), σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΛ: 1,60, 95% ΔΕ: 1,16, 2,20) και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΛ: 7,39, 95% ΔΕ: 2,46, 22,23) σε σχέση με τους απογόνους που δεν εκτέθηκαν σε τέτοιες καταστάσεις, με τη διόρθωση για τον ΔΜΣ της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη να εξασθενεί ωστόσο αυτές τις εκτιμήσεις (185).

Από την άλλη, ο διαβήτης κύησης ή/ και ο προ-υπάρχων διαβήτης φαίνεται πως επηρεάζουν επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 στους απογόνους (182, 186, 187), με μελέτες να έχουν δείξει συσχετίσεις με αυξημένη ινσουλινοαντίσταση στους απογόνους και υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ακόμα και έπειτα από διόρθωση για τον ΔΜΣ (182). Αξίζει μάλιστα να αναφερθεί ότι η ενδομήτρια επίδραση του διαβήτη της μητέρας στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 στους απογόνους φαίνεται πως είναι και πέραν της οποιαδήποτε γενετικής προδιάθεσης, καθώς σε μελέτη σε αδέρφια βρέθηκε ότι τα αδέρφια που γεννήθηκαν μετά τη διάγνωση του διαβήτη της μητέρας είχαν τριπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης ΣΔ2 σε σχέση με εκείνα που γεννήθηκαν πριν από τη διάγνωση (188). Μια πρόσφατη επίσης ανάλυση 4.832 ζευγών μητέρων-παιδιών στη μελέτη “Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome” (HAPO), έδειξε ότι ολόκληρο το φάσμα της γλυκαιμίας της μητέρας κατά την κύηση (με βάση τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας καθώς και τα επίπεδα έπειτα δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη) συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε απογόνους ηλικίας 10-14 ετών, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ της μητέρας και του παιδιού και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (189). Ανάμεσα στους υποκείμενους μηχανισμούς που μπορεί να εξηγήσουν τη σχέση της ενδομήτριας έκθεσης σε διαβήτη και του κινδύνου ΣΔ2 στους απογόνους (**Εικόνα 1.3**), αναφέρεται μια επιβλαβής επίδραση του μητρικού διαβήτη ή της υπεργλυκαιμίας στην ανάπτυξη και λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων των απογόνων, όπως έχει βρεθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα (190). Επίσης, φαίνεται ότι εμπλέκονται και επιγενετικές τροποποιήσεις (μέσω τροποποίησης της μεθυλίωσης του DNA) συγκεκριμένων γονιδίων που

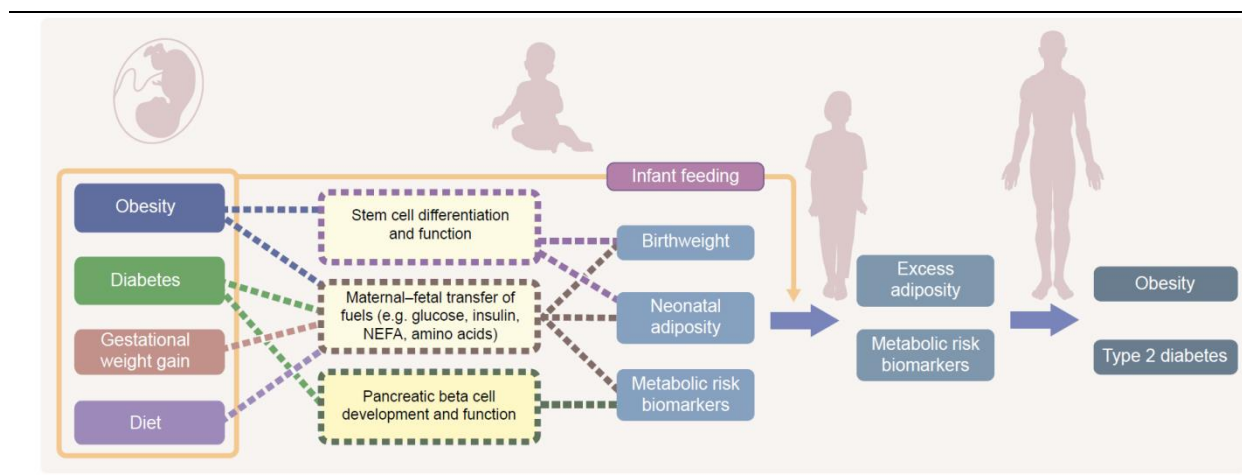
αφορούν στη γλυκαιμική ρύθμιση, με δεδομένα από μικρές μελέτες ζευγών μητέρων- βρεφών να αναφέρουν αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα ινσουλίνης (191) και της αδιπονεκτίνης (192), ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ της μητέρας.

Κατάσταση σωματικού βάρους της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη

Η παχυσαρκία αποτελεί το πιο κοινό πρόβλημα στη μαιευτική που επηρεάζει τόσο τη μητέρα όσο και τους απογόνους της, καθώς έχει συνδεθεί με την υπερπρόσληψη βάρους κατά την εγκυμοσύνη, καθώς επίσης με την εμφάνιση διαβήτη κύησης, προ εκλαμψίας και αυξημένο κίνδυνο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας (193). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα προοπτικών μελετών, φαίνεται πως υπάρχει μια συνεπής και σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στη μητέρα πριν την εγκυμοσύνη και της μετέπειτα παχυσαρκίας/ υπερβαρότητας των παιδιών (170, 171). Μάλιστα μια πρόσφατη μετα-ανάλυση δεδομένων που συμπεριέλαβε 162.129 ζεύγη μητέρων-απογόνων από 37 μελέτες σε Ευρώπη, Βόρεια Αμερική και Αυστραλία εκτίμησε ότι περίπου 10-20% των περιστατικών υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία μπορούν να αποδοθούν στην παρουσία υπέρβαρου/ παχυσαρκίας της μητέρας, ενώ ο κίνδυνος που παρατηρείται στους απογόνους βρέθηκε πως αυξάνεται σταδιακά σε όλο το εύρος του ΔΜΣ της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη και όχι μόνο στις ανώτατες ακραίες τιμές του (194). Επιπλέον, το αυξημένο σωματικό βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη σε όλο το εύρος του ΔΜΣ έχει βρεθεί πως επηρεάζει τον μεταβολικό κίνδυνο των απογόνων, ανεξάρτητα από το σωματικό τους βάρος (195, 196). Στους υποκείμενους μηχανισμούς αναφέρονται τόσο γενετικοί παράγοντες, όσο και παράγοντες του κοινού περιβάλλοντος και του τρόπου ζωής, καθώς επίσης και μεταβολικές μεταβολές κατά την ενδομήτριο ζωή (**Εικόνα 1.3**). Αναφορικά με τις τελευταίες έχουν αναφερθεί επιγενετικές τροποποιήσεις που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών και την ανάπτυξη στους απογόνους, όπως επίσης αλλαγές στη λειτουργία του πλακούντα και στη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων (182, 193). Αναφορικά με την λειτουργία του πλακούντα, έχει προταθεί ένα μοντέλο σύμφωνα με το οποίο η μείωση στην ινσουλινοευαισθησία στις παχύσαρκες γυναίκες οδηγεί σε αύξηση της απόκρισης στην ινσουλίνη, η οποία επηρεάζει την πρόωμη ανάπτυξη του πλακούντα και την γονιδιακή έκφραση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση παραγόντων του πλακούντα που δρουν στους ινσουλινοευαίσθητους ιστούς, μειώνοντας την ινσουλινοευαισθησία σε αυτούς τους ιστούς, συνεπάγοντας την αύξηση της διαθεσιμότητας των θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, η οποία συμβάλλει στην αυξημένη ανάπτυξή του που εκδηλώνεται στα τέλη της κύησης (193).

Από την άλλη, ο χαμηλός ΔΜΣ της μητέρας έχει συσχετιστεί με την ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη (“intrauterine growth restriction”, IUGR), η οποία εδώ και πολλές δεκαετίες έχει αναγνωριστεί ότι προδιαθέτει για χρόνια νοσήματα στους απογόνους, συμπεριλαμβανομένων της παχυσαρκίας και του ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή. Στους πιθανούς εμπλεκόμενους μηχανισμούς αναφέρονται η αυξημένη λιπώδης μάζα σε σχέση με την άλιπη μάζα σώματος που προωθεί την ινσουλινοαντίσταση σε συνδυασμό με την υποπλασία των β-κυττάρων του παγκρέατος στους απογόνους (197).

Εικόνα 1.3. Μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπερσίτιση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου 2 στους απογόνους (σύμφωνα με (182))



Αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη, τόσο ως συνεχή μεταβλητή αλλά και ως υπερβάλλουσα σε σχέση με τις συστάσεις του Institute of Medicine, έχει συσχετιστεί με αυξημένο σωματικό βάρος στους απογόνους από τη γέννηση έως και την ενήλικη ζωή, καθώς επίσης έχουν βρεθεί θετικές συσχετίσεις με μεταβολικούς δείκτες του ΣΔ2 στους απογόνους, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλινοαντίστασης (182). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αναφέρει ότι η υπερβάλλουσα αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με 39-73% υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία, παρατηρώντας επίσης συσχετίσεις για όλο το εύρος των τιμών της αύξησης του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη (194). Επίσης, στην ίδια μελέτη όταν η αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη εξετάστηκε συνδυαστικά με τον ΔΜΣ της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, βρέθηκε η πρώτη να έχει μια μικρή μόνο επίδραση για τις διάφορες κατηγορίες του ΔΜΣ. Η αύξηση στο σωματικό βάρος κατά την εγκυμοσύνη, κυρίως κατά τα πρώτα δύο τρίμηνα που αντιπροσωπεύει κυρίως το αυξημένο σωματικό λίπος της μητέρας παρά το βάρος

του εμβρύου, μπορεί να συνδέεται με την αυξημένη λιπώδη μάζα στους απογόνους μέσω της αυξημένης παροχής θρεπτικών συστατικών (**Εικόνα 1.3**). Σύμφωνα με την υπόθεση της υπερσίτισης του εμβρύου ("fetal over-nutrition hypothesis"), η αυξημένη έκθεση του εμβρύου σε θρεπτικά συστατικά μπορεί να οδηγήσει σε επιμένουσες προσαρμογές στη δομή και τη λειτουργία του λιπώδους ιστού, στη ρύθμιση της όρεξης και στον μεταβολισμό της ενέργειας, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας (193, 198), με τις επιγενετικές τροποποιήσεις να διαδραματίζουν πιθανόν σημαντικό ρόλο σε αυτές τις προσαρμογές (199).

Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει αναγνωριστεί ευρέως ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στους απογόνους, με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση να αναφέρει ότι τα παιδιά των μητέρων που κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη σε σχέση με εκείνων που δεν κάπνιζαν είχαν 37% και 55% μεγαλύτερη πιθανότητα να γίνουν υπέρβαροι και παχύσαρκοι αντίστοιχα (200). Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί και μια δοσο-εξαρτώμενη σχέση για το εύρος 1-15 τσιγάρων/ ημέρα, χωρίς περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για δόσεις άνω των 15 τσιγάρων (201). Μελέτες έχουν αναφέρει και αυξημένο κίνδυνο για ινσουλινοαντίσταση, ΣΔ2 και υπέρταση στους απογόνους, όμως τα δεδομένα δεν είναι τόσο ισχυρά όσο για το υπέρβαρο/ παχυσαρκία (202). Επίσης, η έκθεση στο κάπνισμα στο χώρο του νοικοκυριού γενικά φαίνεται πως αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για παιδική παχυσαρκία, με τις συσχετίσεις ωστόσο να μην είναι τόσο ισχυρές (203). Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται πως οδηγεί σε χαμηλό βάρος γέννησης, παραπέμποντας στον τσιγκούνη φαινότυπο που σχετίζεται με τον υποσιτισμό της μητέρας. Στους πιθανούς μηχανισμούς περιλαμβάνονται η υποξία στο έμβρυο λόγω του μονοξειδίου του άνθρακα, η μείωση στη ροή του αίματος στον πλακούντα που προκαλείται από τη νικοτίνη, η τοξικότητα του πλακούντα ή και επιπτώσεις στην ανάπτυξη από τις πολλές χημικές ουσίες στον καπνό των τσιγάρων, ενώ επιγενετικές τροποποιήσεις στην μεθυλίωση του DNA έχουν παρατηρηθεί συστηματικά στους απογόνους των μητέρων που κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη (202). Ο ρόλος των συγχυτικών παραγόντων, όπως το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και το επίπεδο εκπαίδευσης των γονέων στη σχέση μεταξύ του καπνίσματος της μητέρας στην εγκυμοσύνη και την παιδική παχυσαρκία είναι σημαντικός, αν και η σχέση αυτή φαίνεται πως παραμένει σημαντική ακόμα και όταν αυτοί λαμβάνονται υπόψη. Ωστόσο, σε πολλές μελέτες δεν έχει εξεταστεί ο ρόλος άλλων παραγόντων της οικογένειας, όπως είναι παράγοντες του τρόπου ζωής και διατροφικές συνήθειες (200).

Ρυθμός ανάπτυξης του βρέφους

Προοπτικές μελέτες που έχουν εξετάσει τον γρήγορο ρυθμό ανάπτυξης κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής έχουν βρει θετικές συσχετίσεις με το υπέρβαρο και την παχυσαρκία στη μετέπειτα παιδική ηλικία (170, 171). Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η ταχεία αύξηση βάρους (μεταβολή στο z-score του βάρους προς την ηλικία $>0,67$) από τη γέννηση έως τα δύο έτη συσχετίστηκε με την παχυσαρκία από την παιδική ηλικία έως την ενήλικη ζωή (ΣΛ: 3,66, 95%ΔΕ: 2,59-5,17), ενώ επιμέρους αναλύσεις έδειξαν ότι οι συσχετίσεις αυτές ήταν ισχυρότερες για την παιδική ηλικία σε σχέση με την ενήλικη ζωή, όπως και για την αύξηση βάρους κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής σε σχέση με τα δύο έτη (204). Αξίζει να σημειωθεί, ότι σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες (όπως άτομα που γεννήθηκαν μικρόσωμα για την ηλικία κύησης, ή αυτά που είχαν ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη ή τα πρόωρα βρέφη) η ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους ή αλλιώς η επιταχυνόμενη ανάπτυξη ("catch-up growth"), όπως ορίζεται ο ρυθμός ανάπτυξης που υπερβαίνει τον αναμενόμενο για την ηλικία και εμφανίζεται μετά μια περίοδο μειωμένης ανάπτυξης (205), μπορεί να είναι ευεργετική βραχυπρόθεσμα ως προς τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο για χρόνια νοσήματα αργότερα στη ζωή (176). Από την άλλη, μετά τον πρώτο χρόνο της ζωής που παρατηρείται μια ταχεία αύξηση του ΔΜΣ, στη συνέχεια ο ΔΜΣ ελαττώνεται και φθάνει στην ελάχιστη τιμή περίπου στην ηλικία των 6 χρόνων, οπότε αρχίζει μια παρατεταμένη αύξηση μέχρι το τέλος της σωματικής ανάπτυξης. Το σημείο της ελάχιστης τιμής του ΔΜΣ στην αντίστοιχη καμπύλη ανάπτυξης είναι η αρχή του φαινομένου της εκ νέου αύξησης του λιπώδους ιστού ("adiposity rebound") (206). Έχει παρατηρηθεί ότι σε όσο μικρότερη ηλικία παρατηρηθεί το φαινόμενο αυτό, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος παχυσαρκίας και ΣΔ2 στη μετέπειτα ζωή (207). Η σχέση μεταξύ της ταχείας ανάπτυξης και του υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με το παιδί και τη μητέρα. Έχει προταθεί ότι οι αρνητικές αυτές επιδράσεις μπορεί να αποδοθούν εν μέρει στην παρουσία χαμηλού βάρους γέννησης. Ωστόσο, η σχέση αυτή δεν περιορίζεται μόνο στα παιδιά που γεννήθηκαν μικρόσωμα για την ηλικία κύησης ή πρόωρα (204). Σε αυτό το πλαίσιο, δεδομένα δείχνουν ότι η διατροφή στα πρώτα στάδια της ζωής πιθανόν να έχει μεγαλύτερη επίδραση στην κατάσταση σωματικού βάρους σε σχέση με άλλες περιόδους, ενώ πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω και ο ρόλος παραγόντων που σχετίζονται με τη μητέρα, όπως είναι το σωματικό βάρος, οι καπνιστικές συνήθειες, η εκπαίδευση και το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο (204).

Σίτιση του βρέφους κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής

Μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο υπέρβαρου/ παχυσαρκίας ή/και ΣΔ2 στην μετέπειτα ζωή (170, 208-211), αν και τα αποτελέσματα μελετών παρέμβασης δεν υποστηρίζουν κάποια επίδραση (212-214). Αξίζει να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης ανάλυσης της μελέτης “Promotion of Breastfeeding Intervention Trial” (PROBIT) σε 17.046 ζεύγη μητέρων-παιδιών, η αύξηση της διάρκειας και της αποκλειστικότητας (δηλ. μη κατανάλωση άλλων υγρών ή στερεών τροφίμων) του θηλασμού δεν συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας στην εφηβεία (214). Έτσι, κατά καιρούς η προστατευτική δράση του θηλασμού έναντι της παχυσαρκίας έχει αμφισβητηθεί (215). Ο αποκλειστικός θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής συνιστάται από τον ΠΟΥ για την προστασία του έναντι της βρεφικής θνησιμότητας (216), τις θετικές επιδράσεις του στην υγεία της μητέρας (216), όπως και για το ενδεχόμενο μείωσης της παιδικής παχυσαρκίας (217, 218). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τη σχέση μεταξύ θηλασμού και παιδικής παχυσαρκίας. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι τα αισθήματα κορεσμού αναγνωρίζονται ευκολότερα από τα βρέφη που θηλάζουν, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερη αυτορρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης αργότερα στη ζωή (219, 220). Άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι η ενεργειακή ισορροπία και η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής επηρεάζονται από τις ορμόνες του μητρικού γάλακτος και αυτό θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στην εναπόθεση σωματικού λίπους (221). Επιπλέον, ο θηλασμός θα μπορούσε να συμβάλλει και στη διαμόρφωση των γευστικών προτιμήσεων, δεδομένου ότι τα παιδιά που θηλάζουν φαίνεται ότι προσαρμόζονται πιο εύκολα στα νέα τρόφιμα, πιθανώς εξαιτίας του γεγονότος ότι η γεύση του μητρικού γάλακτος ποικίλλει ανάλογα με τις διατροφικές επιλογές της μητέρας (219). Από την άλλη, η υψηλή περιεκτικότητα των υποκατάστατων μητρικού γάλακτος σε πρωτεΐνη έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη των παιδιών και την εμφάνιση υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα μιας σχετικά πρόσφατης ανασκόπησης, η επίδραση υποκατάστατων μητρικού γάλακτος με διαφορετικές συγκεντρώσεις πρωτεΐνης στην ανάπτυξη κατά την βρεφική και παιδική ηλικία, στη σύσταση σώματος και στον κίνδυνο για υπέρβαρο/ παχυσαρκία δε φαίνεται να είναι ξεκάθαρη (222). Ωστόσο, μια μεγάλη κλινική μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της σίτισης με υποκατάστατο γάλακτος στον ΔΜΣ των παιδιών, έδειξε ότι η χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη μπορεί να μειώσει τον ΔΜΣ και τον κίνδυνο παχυσαρκίας στην ηλικία των έξι ετών (223).

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο χρόνος εισαγωγής στερεών τροφών στη διατροφή του βρέφους σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας, όπως αναφέρεται και σε πρόσφατη αναφορά της European Food Safety Authority (224). Στο ίδιο συμπέρασμα έχει καταλήξει και προηγούμενη μετα-ανάλυση, αναφέροντας επίσης ότι ίσως υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η πρώιμη εισαγωγή (στην ηλικία ≤ 4 μηνών) σε σχέση με την εισαγωγή μεταξύ 4-6 μηνών μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο υπέρβαρου στην παιδική ηλικία (225). Αντιστοίχως μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναφέρει ότι υπάρχουν: (i) μέτριες ενδείξεις ότι η εισαγωγή στερεάς τροφής σε ηλικία 4 και 5 μηνών σε σχέση με ~ 6 μηνών δε σχετίζεται με την κατάσταση σωματικού βάρους, τη σύσταση σώματος, τις περιφέρειες σώματος, το βάρος ή το μήκος σε τελειόμηνα υγιή βρέφη, (ii) περιορισμένες ενδείξεις ότι η εισαγωγή στερεών πριν τους 4 μήνες μπορεί να συσχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα υπέρβαρου/ παχυσαρκίας και (iii) ανεπαρκείς ενδείξεις για την επίδραση της εισαγωγής στερεών σε ηλικία ≥ 7 μηνών (226). Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν στα διαφορετικά ευρήματα μεταξύ των επιμέρους μελετών. Σε αυτά περιλαμβάνονται η έλλειψη ελέγχου για δυνητικά σημαντικούς συγχυτικούς παράγοντες, το μικρό μέγεθος δείγματος στις επιμέρους μελέτες που οδηγεί σε έλλειψη ισχύος και η εξάρτηση από την αναδρομική ανάκληση που επηρεάζει την εσωτερική εγκυρότητα. Στους συγχυτικούς παράγοντες που δεν περιλαμβάνονται συχνά στις εκάστοτε αναλύσεις, αναφέρονται ο θηλασμός ή η σίτιση με υποκατάστατο μητρικού γάλακτος, το βάρος γέννησης του παιδιού, τα τρόφιμα εισήχθησαν (και σε ποιες ποσότητες), όπως και κοινωνικό-δημογραφικοί παράγοντες και ο ΔΜΣ της μητέρας (227).

1.3. Ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου

1.3.1. Αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στην ενήλικη ζωή

Καθώς ένα άτομο με ΣΔ2 μπορεί να παραμένει ασυμπτωματικό για πολλά χρόνια, η ανίχνευση της νόσου συνήθως καθυστερεί και συχνά εμφανίζονται προηγμένες επιπλοκές κατά τη στιγμή της διάγνωσης (228, 229). Η έγκαιρη διάγνωση και πρόληψη του ΣΔ2 κρίνεται επιτακτική στις μέρες μας, δεδομένου ότι υπάρχουν δεδομένα που από τη μία υποστηρίζουν ότι η έγκαιρη ανίχνευση περιστατικών ΣΔ2 μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της θνησιμότητας και της εμφάνισης επιπλοκών της νόσου (230, 231), ενώ από την άλλη η ανίχνευση των ατόμων με προδιαβήτη και η εφαρμογή παρέμβασης που στοχεύει σε αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση ή και σε πρόληψη της εμφάνισης της νόσου (152, 153).

Προς αυτή την κατεύθυνση, διάφοροι επιστημονικοί οργανισμοί όπως η IDF (232), η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA) (233), η Ευρωπαϊκή εταιρεία για τη μελέτη του διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes, EASD) (234), το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Αριστείας στην Περίθαλψη της Αγγλίας (National Institute For Health And Care Excellence, NICE) (235) και η Ελληνική Διαβητολογική εταιρεία (236), επισημαίνουν το όφελος της έγκαιρης ανίχνευσης και διαχείρισης του ΣΔ2 και συνιστούν ο προσυμπτωματικός έλεγχος να εφαρμόζεται στην ηλικία των 40-45 ετών ή σε ενήλικες οποιασδήποτε ηλικίας με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2 (**Πίνακας 1.2**). Σε αυτό το πλαίσιο, έχει προταθεί ο έλεγχος δύο σταδίων (two-stage screening) ως μία μέθοδος εύκολη στην εφαρμογή και με χαμηλό κόστος. Συγκεκριμένα, κατά το πρώτο στάδιο προτείνεται η αξιολόγηση της παρουσίας παραγόντων κινδύνου για ΣΔ2, με τη χρήση κυρίως μη παρεμβατικών εργαλείων αξιολόγησης του κινδύνου, η οποία θα κατευθύνει τους επαγγελματίες υγείας στο αν χρειάζεται να ακολουθήσει στο δεύτερο στάδιο διαγνωστικός έλεγχος με αξιολόγηση των επιπέδων γλυκαιμίας, ώστε στη συνέχεια να εφαρμοστεί η αντίστοιχη παρέμβαση. Ωστόσο, τέτοια εργαλεία αξιολόγησης του κινδύνου δεν χρησιμοποιούνται ακόμη συστηματικά στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης για τον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2.

Πίνακας 1.2. Ενδείξεις για τη διενέργεια προσυμπτωματικού διαγνωστικού ελέγχου για ΣΔ2 ή προδιαβήτη, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική εταιρεία (233).

1. Ηλικία >45 ετών: όλα τα άτομα πρέπει να ελέγχονται σε αυτή την ηλικία, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων κινδύνου.

2. Αυξημένο σωματικό βάρος ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25\text{kg/m}^2$ ή $\Delta\text{ΜΣ} \geq 23\text{kg/m}^2$, για Ασιάτες Αμερικάνους), και επιπροσθέτως ένας ή περισσότερους από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 σε συγγενείς πρώτου βαθμού
- Φυλή/ Εθνικότητα υψηλού κινδύνου (Αφροαμερικάνοι, Λατινοαμερικάνοι, Αμερικάνοι με καταγωγή από τη Ασία ή τα νησιά του Ειρηνικού ωκεανού)
- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Υπέρταση (Συστολική Αρτηριακή Πίεση $\geq 140\text{mmHg}$ ή/και Διαστολική Αρτηριακή Πίεση $\geq 90\text{mmHg}$, ή θεραπεία για την υπέρταση)
- HDL χοληστερόλη $<35\text{mg/dL}$ ($0,90\text{ mmol/L}$) ή/και τριγλυκερίδια $>250\text{ mg/dL}$ ($2,82\text{ mmol/L}$)
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Σωματική Αδράνεια
- Άλλες κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (π.χ. νοσογόνος παχυσαρκία)

3. Οι ασθενείς με προδιαβήτη ($\text{HbA1c} > 5,7\%$, IGT ή IFG) πρέπει να ελέγχονται ετησίως.

4. Γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με διαβήτη κυήσεως θα πρέπει να ελέγχονται ανά τριετία.
 5. Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά, συνιστάται ο επανέλεγχος να γίνεται ανά τριετία, ή συχνότερα ανάλογα με τα αρχικά αποτελέσματα και τη συνολική εκτίμηση του κινδύνου.
-

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος δύο σταδίων για τον εντοπισμό των ατόμων που έχουν ΣΔ2 ή βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου έχει βρεθεί πως αποτελεί μια μέθοδο αποτελεσματική και από την πλευρά κόστους (237), όπως επίσης φαίνεται να έχει αυξημένο ποσοστό απόκρισης σε σύγκριση με άλλους ελέγχους πολλαπλών σταδίων (238). Στην πλειοψηφία των μέχρι τώρα μελετών η εφαρμογή αυτής της προσέγγισης ήταν ευκαιριακή (opportunistic), στοχεύοντας κυρίως σε άτομα τα οποία επισκέπτονταν τις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης (238). Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο ευκαιριακός έλεγχος (ο οποίος προτείνεται στο πλαίσιο της τοπικής υγειονομικής περίθαλψης όταν οι πόροι είναι περιορισμένοι) φαίνεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικός στην προσέγγιση και τον έλεγχο ατόμων με χαμηλή επίγνωση της κατάστασης υγείας τους, ατόμων νεαρής ηλικίας ή/ και ατόμων από χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου ομάδες (239).

Αναφορικά με τα εργαλεία των οποίων η χρήση συνιστάται για την ανίχνευση των ομάδων υψηλού κινδύνου, πρόκειται για εύχρηστα, μη παρεμβατικά εργαλεία που αξιολογούν την παρουσία παραγόντων κινδύνου με μικρό αριθμών βαθμονομημένων ερωτήσεων και είτε είναι αυτοσυμπληρούμενα είτε συμπληρώνονται από τους επαγγελματίες υγείας. Πολλά τέτοια εργαλεία έχουν δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια και έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, όσο και για την ανίχνευση περιστατικών αδιάγνωστου ΣΔ2 ή/ και δυσγλυκαιμίας (240-242). Στον **Πίνακα 1.3** παρουσιάζονται ορισμένα από τα εργαλεία αυτά, των οποίων η χρήση έχει προταθεί στην κλινική πράξη (240). Στην πλειοψηφία τους αυτά περιλαμβάνουν συνιστώσες αναφορικά με το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 (243-251), την ηλικία (243-247, 249, 250), τον ΔΜΣ (244-248, 250, 251), το φύλο (243-245, 247, 248, 250) και την εθνικότητα (243-245, 249, 250), ενώ η μειοψηφία περιλαμβάνει συνιστώσες αναφορικά με τον τρόπο ζωής (κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (243, 248, 252), κάπνισμα (243, 245, 247), σωματική δραστηριότητα (243, 248, 252)). Επιπλέον τα περισσότερα από αυτά περιλαμβάνουν κλινικούς δείκτες που πολλές φορές δεν αξιολογούνται συστηματικά, ιδιαίτερα από κάποιες πληθυσμιακές ομάδες, όπως είναι το ιστορικό υπέρτασης (ή λήψη αγωγής) (243-248) και το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (243, 246, 248) ή μετρήσεις γλυκόζης νηστείας (249-251) ή αρτηριακής πίεσης (249-251). Παράλληλα, δεν υπάρχει εργαλείο που να

αξιολογεί τον κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης. Η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη αντιπροσωπεύει πρώιμες ανωμαλίες στον γλυκαιμικό έλεγχο και αποτελεί έναν μεγάλο δείκτη πρόβλεψης για τον ΣΔ2 (253, 254), ενώ η επίδραση της ινσουλινοαντίστασης στους μεταβολικούς ρόλους του ήπατος, του λιπώδους ιστού και του σκελετικού μυός είναι επιζήμια για την υγεία (255).

Πίνακας 1.3. Συνοπτική παρουσίαση των συνηθέστερων εργαλείων που αξιολογούν τον κίνδυνο για ΣΔ2 στην ενήλικη ζωή.

	FINDRISC (246, 252)	ARIC study (249)	San Antonio risk score (250)	Framingham Offspring Study (251)	Cambridge Risk Score (247)	QDScore (245)	Leicester Risk Assessment score (244)	AUSDRIS K (243)	CANRISK (248)
Έτος δημοσίευσης	2003, 2005	2005	2002	2007	2008	2009	2010	2010	2011
Χώρα	Φινλανδία	Γερμανία	ΗΠΑ	ΗΠΑ	Ηνωμένο Βασίλειο	Ηνωμένο Βασίλειο	Ηνωμένο Βασίλειο	Αυστραλί α	Καναδάς
Διαγνωστική ακρίβεια	AUC-ROC: 0,85 Se: 78% Sp:77%	AUC-ROC: 0,71-0,80	AUC-ROC: 0,84	AUC-ROC: 0,85	AUC-ROC: 0,74 Se: 54,5%; Sp: 80%	AUC-ROC: 0,83 (Α); 0,85 (Γ)	AUC-ROC:0,72 Se: 81%,Sp: 45%	AUC-ROC: 0,78	AUC-ROC: 0,75
Συνιστώσες									
Ηλικία	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
Φύλο			✓		✓	✓	✓	✓	✓
Εθνικότητα		✓	✓			✓	✓	✓	✓
ΔΜΣ	✓		✓	✓	✓	✓	✓		✓
Περιφέρεια μέσης	✓	✓					✓	✓	✓
Ύψος		✓							
Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Διατροφή	✓							✓	✓
Σωματική δραστηριότητα	✓							✓	✓
Κάπνισμα					✓	✓		✓	
Ιστορικό υψηλής γλυκόζης αίματος	✓							✓	✓
Αντιϋπερτασική αγωγή	✓				✓	✓	✓	✓	✓
Χρήση κορτικοστεροειδών					✓	✓			
Γλυκόζη νηστείας		(✓)	✓	✓					
HDL χοληστερόλη		(✓)	✓	✓					
Τριγλυκερίδια		(✓)		✓					
Αρτηριακή πίεση		✓	✓	✓					
Καρδιαγγειακή νόσος						✓			
Κοινωνικά κριτήρια						✓			✓
Ιστορικό γέννησης παιδιού με βάρος γέννησης>4kg									✓

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; AUC-ROC: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic); Se: ευαισθησία; Sp: ειδικότητα; Α: Άντρες; Γ: Γυναίκες
FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; AUSDRISK: Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool; CANRISK: Canadian Diabetes Risk Assessment Questionnaire

Το ερωτηματολόγιο Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) αποτελεί το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο στην Ευρώπη. Το ερωτηματολόγιο αυτό αναπτύχθηκε για το Φινλανδικό Εθνικό Πρόγραμμα Πρόληψης του ΣΔ2 (246), με την πιο πρόσφατη έκδοσή του να αποτελείται από οκτώ βαθμονομημένες ερωτήσεις που καλύπτουν τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2, δηλαδή την ηλικία, τον ΔΜΣ, την περιφέρεια της μέσης, τη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 30 λεπτά ημερησίως, την καθημερινή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων, τη χρήση αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής, το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2. Αρκετές μελέτες τόσο στην Ευρώπη (252, 256-261), όσο και σε άλλες χώρες ανά τον κόσμο (262-266) έχουν εξετάσει την εγκυρότητα του FINDRISC στο να ανιχνεύει αδιάγνωστα περιστατικά ΣΔ2 ή/ και δυσγλυκαιμίας, ενώ έχουν αναπτυχθεί και εξεταστεί και σύντομες εκδόσεις του ερωτηματολογίου αυτού (258, 260, 263). Στον **Πίνακα 1.4.** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν εξετάσει την εγκυρότητα του FINDRISC στην Ευρώπη, οι οποίες σε γενικές γραμμές έχουν βρει καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, πρόκειται για μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε μεμονωμένες χώρες, χωρίς να έχουν λάβει υπόψη τους κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά ή αντίστοιχες ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες. Επιπλέον, στις μελέτες αυτές το δείγμα αφορούσε κυρίως μέσης ηλικίας ή μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (252, 256-261) ή ασθενείς με έναν ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (257, 258, 261) που συχνά προσεγγίστηκαν μέσω περιστασιακού ελέγχου (257, 259, 261) ή αποτελούσαν τυχαίο δείγμα του πληθυσμού (252, 256, 258, 260).

Πίνακας 1.4. Μελέτες που έχουν εξετάσει την εγκυρότητα του ερωτηματολογίου FINDRISC για την ανίχνευση αδιάγνωστου ΣΔ2 ή/και δυσγλυκαιμίας στην Ευρώπη.

Μελέτη	Δείγμα	Συλλογή δείγματος	Διάγνωση ΣΔ2	AUC-ROC	Βέλτιστο κατώφλι/ Se/ Sp
Franciosi et al. 2005 (257)	n=1.377, Ιταλία 33,2% άνδρες, 60,7 ετών	Ευκαιριακό screening/ άτομα με ≥1 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	OGTT/ κριτήρια WHO	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 0,72 Δυσγλυκαιμία: 0,67	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 9/ 86%/ 41% Δυσγλυκαιμία: 9/ 77%/ 45%
Saaristo et al. 2005 (252)	n=2966, Φινλανδία 45,5% άνδρες, 57,2 ετών	Τυχαίο δείγμα από άτομα μέσης ηλικίας του Φινλανδικού πληθυσμού	OGTT/ κριτήρια WHO	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 0,72 (Α)/ 0,73 (Γ) Δυσγλυκαιμία: 0,65 (Α)/ 0,66 (Γ)	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 11 66%/ 69% (Α)/ 70%/ 61% (Γ)
Li et al. 2009 (258)	n=771, Γερμανία 42,3% άνδρες, 42,7 ετών	Άτομα με οικογενειακό ιστορικό μεταβολικού συνδρόμου	OGTT/ κριτήρια WHO	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 0,81	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 14/ 70,1%/ 78,6%
Makrilakis et al. 2011 (259)	n=869, Ελλάδα 43,6% άνδρες, 52 ετών	Από κέντρα υγείας και επαγγελματικά περιβάλλοντα γύρω από την Αθήνα	OGTT/ κριτήρια WHO	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 0,724 Δυσγλυκαιμία: 0,716	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 15/ 81,9%/ 57,9% Δυσγλυκαιμία: 15/ 67,7%/ 67,2%
Tankova et al. 2011 (261)	n=2.169, Βουλγαρία 40,3% άνδρες, 50,3 ετών	Παραπομπές από επαγγελματίες υγείας και διαφήμιση σε τοπικά μέσα / άτομα με τουλάχιστον έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για διαβήτη	OGTT/ κριτήρια WHO	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 0,708 Δυσγλυκαιμία: 0,701	Αδιάγνωστος ΣΔ2: 12/ 72,1%/ 65,5% Δυσγλυκαιμία: 10/ 84%/ 61%
Costa et al. 2013 (256)	n=1.712, Καταλονία 33,2% άνδρες, 60,7 ετών	Λευκοί Ευρωπαίοι χωρίς ΣΔ, ηλικίας 45-75 ετών / αξιολόγηση σε κέντρα πρωτοβάθμιας περίθαλψης / τυχαίο κατάλογο του μηχανογραφημένου συστήματος δημόσιας υγείας	OGTT/ κριτήρια WHO FPG, HbA1c/ κριτήρια ADA	Αδιάγνωστος ΣΔ2 (βάσει FPG): 0,72 (Α)/ 0,70 (Γ) Δυσγλυκαιμία (βάσει FPG): 0,64 (Α) / 0,73 (Γ)	Αδιάγνωστος ΣΔ2 (βάσει FPG): 14/ 75,5%/ 50,5% Δυσγλυκαιμία (βάσει FPG): 14/ 68%/ 56,6%
Salinero-Fort et al. 2016 (260)	n=1.426, Ισπανία 41,7% άνδρες, 62 ετών	Τυχαία επιλογή από τα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας όλων των ασθενών με κάλυψη υγείας/ 45-74 ετών	OGTT/ κριτήρια WHO FPG, HbA1c/ κριτήρια ADA	Αδιάγνωστος ΣΔ2 (βάσει FPG): 0,68 Δυσγλυκαιμία (βάσει FPG): 0,60	Αδιάγνωστος ΣΔ2 (βάσει FPG): 13/ 64,5%/ 64,2% Δυσγλυκαιμία (βάσει FPG): 11/ 62%/ 52,2%

OGTT: Oral Glucose Tolerance Test; FPG: Fasting Plasma Glucose; Α: άνδρες, Γ: γυναίκες; WHO: World Health Organization; ADA: American Diabetes Association; ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2; AUC-ROC: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic); Se: ευαισθησία; Sp: ειδικότητα

1.3.2. Αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία

Όπως προαναφέρθηκε, η παιδική παχυσαρκία αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές προκλήσεις δημόσιας υγείας στις μέρες μας. Το υπερβάλλον σωματικό βάρος στην παιδική ηλικία είναι πιθανόν να συνεχιστεί και στην ενήλικη ζωή (12), όπου σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από χρόνια νοσήματα (267-269). Καθώς η πρόληψη της παχυσαρκίας προτείνεται να ξεκινά από τα πρώτα στάδια της ζωής (270), η ανίχνευση των παιδιών εκείνων που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση παχυσαρκίας όσο το δυνατόν νωρίτερα (δηλ. κατά τη βρεφική ηλικία) θα μπορούσε να αποτελέσει μια πρακτική για να διευκολύνει την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων.

Αν και υπάρχει έντονη γενετική επίδραση στην εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία (31), επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει έναν αριθμό παραγόντων κινδύνου που ασκούν την επίδρασή τους στην περιγεννητική περίοδο. Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το αυξημένο σωματικό βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη (170, 171, 182, 271), η υπερβάλλουσα αύξηση σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (171, 182, 271), η ενδομήτρια έκθεση σε διαβήτη (171, 182, 271), το αυξημένο βάρος γέννησης (170, 171, 271), το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (170, 171, 271) και η ταχεία ανάπτυξη στη βρεφική ηλικία (170, 171, 271) αποτελούν περιγεννητικούς παράγοντες που συσχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Τα δεδομένα για τον θηλασμό και τον χρόνο εισαγωγής στερεών τροφών στη διατροφή του βρέφους είναι αμφιλεγόμενα (170, 171, 271), ενώ το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας έχει επίσης αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου (272). Αυτοί οι περιγεννητικοί παράγοντες μπορούν να συνδυαστούν με κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά της μητέρας ώστε να αναπτυχθεί ένα χρήσιμο εργαλείο ανίχνευσης για τους επαγγελματίες υγείας με σκοπό τον έγκαιρο εντοπισμό των βρεφών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για παχυσαρκία, παρέχοντας έτσι τη βάση για την έναρξη πρώιμων παρεμβάσεων σε αυτά πριν την εμφάνιση υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στη μετέπειτα ηλικία.

Δύο πρόσφατες ανασκοπήσεις (273, 274) αναφέρονται στα διαθέσιμα εργαλεία τα οποία έχουν αναπτυχθεί σε προηγούμενες μελέτες για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Τα εργαλεία αυτά έχουν αναπτυχθεί συμπεριλαμβάνοντας κυρίως περιγεννητικούς παράγοντες και χρησιμοποιώντας δεδομένα από μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορες περιοχές ανά τον κόσμο, όπως την Ελλάδα (275), τη Φινλανδία (276),

τη Γερμανία (277), τις ΗΠΑ (278, 279), την Ολλανδία (280), τις Σεϋχέλλες (278) και το Ηνωμένο Βασίλειο (278, 281, 282). Αυτά τα εργαλεία έχουν συμπεριλάβει τουλάχιστον μία ανθρωπομετρική μεταβλητή που αφορά είτε μόνο το παιδί (π.χ. βάρος γέννησης), είτε το παιδί και τον γονέα (π.χ. ΔΜΣ της μητέρας), όπως επίσης τουλάχιστον μία κοινωνικό-δημογραφική μεταβλητή (π.χ. φύλο του παιδιού, επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας). Στην πλειοψηφία τους οι πληροφορίες που σχετίζονται με τους παράγοντες που συμπεριλαμβάνονται σε αυτά τα εργαλεία μπορούν να αξιολογηθούν στο πλαίσιο επισκέψεων σε επαγγελματίες υγείας πριν ή μετά τη γέννηση. Ωστόσο, μερικά εργαλεία συμπεριλαμβάνουν μεταβλητές που αφορούν είτε τον πατέρα (π.χ. ΔΜΣ του πατέρα) (276, 280, 281) είτε το νοικοκυριό (π.χ. εισόδημα της οικογένειας) (277, 280), δεδομένα δηλαδή που δεν αξιολογούνται συνήθως σε αυτές τις επισκέψεις. Επιπλέον, κανένα από τα διαθέσιμα μέχρι στιγμής εργαλεία δεν έχει προέλθει από περισσότερες από μια χώρες στην Ευρώπη, έτσι ώστε να λάβει υπόψη τυχόν διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των χωρών στον επιπολασμό της παχυσαρκίας. Για παράδειγμα, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη ενότητα, παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας στη Νότια σε σχέση με τη Βόρεια Ευρώπη (19-21, 283), γεγονός που υποδηλώνει ότι ενδέχεται τα παιδιά που διαμένουν στην τελευταία περιοχή να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο.

Ο Πίνακας 1.5. παρουσιάζει μία σύνοψη των διαθέσιμων εργαλείων αξιολόγησης του κινδύνου εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία, τα οποία συμπεριλαμβάνουν κυρίως περιγεννητικούς παράγοντες, καθώς επίσης και πληροφορίες αναφορικά με τον έλεγχο της προγνωστικής τους ακρίβειας.

Πίνακας 1.5. Συνοπτική παρουσίαση των διαθέσιμων εργαλείων που συμπεριλαμβάνουν περιγεννητικούς παράγοντες και αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία.

Μελέτη	Δείγμα	• Έκβαση/ ηλικία • Χρόνος αξιολόγησης/ χρήσης του εργαλείου	Παράγοντες που αξιολογούνται στα εργαλεία								Προγνωστική ακρίβεια του εργαλείου*
			Φύλο παιδιού	ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη	Βάρος γέννησης	Ανάπτυξη παιδιού	Κάπνισμα μητέρας στην εγκυμοσύνη	Θηλασμός	Εκπαίδευση μητέρας	Άλλοι	
Manios και συν. 2013 (275) Manios και συν. 2016 (284)	n=2.294 Healthy Growth Study Ελλάδα	• OB στα 9-13 έτη • Βρεφική ηλικία ($\geq 6^{\circ}$ μήνα)	✓	✓	-	✓ 0-6 ^ο μήνα	✓	-	✓	-	• AUC-ROC-ROC: 0,638 - Για $KT \geq 5/11$ που αντιστοιχεί σε $\geq 10\%$ κίνδυνο OB: - Se: 54%, Sp: 65% • AUC-ROC-ROC: 0,64 ¥ - Για $KT \geq 3,5/11$: - Se: 58,6%, Sp: 63,6% (σε δείγμα της μελέτης “National Action Plan for Public health”)
Weng και συν. 2013 (281) Redsell και συν. 2016 (285)	n= 13.513 UK Millennium Prospective birth Cohort Ηνωμένο Βασίλειο	• OW/OB στα 3 έτη • Στο 1^ο έτος	✓	✓	✓	✓ 0-1 ^ο έτος	✓	✓ 1 ^ο έτος	-	ΔΜΣ πατέρα	• AUC-ROC: 0,755 - Για $KT \geq 25/59$ που αντιστοιχεί σε $\geq 20,2\%$ κίνδυνο OW/OB: - Se: 76, 9%, Sp: 66.5%, PPV: 37%, NPV: 89% • AUC-ROC: 0,67¥ - Για KT που αντιστοιχεί σε $\geq 10\%$ κίνδυνο OW/OB: - Se: 53%, Sp: 71% (σε δείγμα της μελέτης “Avon Longitudinal Study of Parents and Children”, ALSPAC)

Πίνακας 1.5. Συνοπτική παρουσίαση των διαθέσιμων εργαλείων που συμπεριλαμβάνουν περιγεννητικούς παράγοντες και αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία (συνέχεια 1).

Μελέτη	Δείγμα	• Έκβαση/ ηλικία • Χρόνος αξιολόγησης/ χρήσης του εργαλείου	Παράγοντες που αξιολογούνται στα εργαλεία								Προγνωστική ακρίβεια του εργαλείου *
			Φύλο παιδιού	ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη	Βάρος γέννησης	Ανάπτυξη παιδιού	Κάπνισμα μητέρας στην εγκυμοσύνη	Θηλασμός	Εκπαίδευση μητέρας	Άλλοι	
Steur και συν. 2011 (280)	n= 1.687 Prevention & Incidence of Asthma & Mite Allergy (PIAMA) longitudinal birth cohort Ολλανδία	• OW/ OB στα 8 έτη • Στη γέννηση	✓	✓	-	-	-	-	-	• ΔΜΣ πατέρα • Κάπνισμα στο νοικοκυριό • Τόπος γέννησης (μαιευτήριο ή σπίτι)	• AUC-ROC: 0,754 - Για ΚΤ≥ 96,92 που αντιστοιχεί σε ≥10% κίνδυνο OW/OB: - Se: 81,7%, Sp: 55,4% - PPV: 22,3%, NPV: 94,9%
Morandi και συν. 2012 (276)	n= 4.032 Birth Cohort 1986 (NFBC1986) Φινλανδία	• OW/ OB στα 7 έτη • Στη γέννηση	-	✓	✓	-	✓	-	-	• ΔΜΣ πατέρα • Αριθμός ατόμων στο νοικοκυριό • Επάγγελμα μητέρας (κατηγορία)	• AUC-ROC: 0,70-0,74 - Έλεγχος εγκυρότητας σε δείγματα από άλλες μελέτες: n=1.503 (Ιταλία), n=1.032 (ΗΠΑ)
Druet και συν. 2011 (278)	n= 8.236 ALSPAC (Ηνωμένο Βασίλειο), Collaborative Perinatal project (ΗΠΑ), SEYCHELLES cohort, (Σεϋχέλλες)	• OB στα 7-12 έτη • Στο 1^ο έτος	✓	✓	✓	✓ 0-1 ^ο έτος	-	-	-	-	• AUC-ROC: 0,77 - Για ΚΤ που ανιχνεύει ≥ 30% των παιδιών υψηλού κινδύνου: - Se: 70,1%, Sp: 71,2% - PPV: 6,9%, NPV: 98,7%

Πίνακας 1.5. Συνοπτική παρουσίαση των διαθέσιμων εργαλείων που συμπεριλαμβάνουν περιγεννητικούς παράγοντες και αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία (συνέχεια 2).

Μελέτη	Δείγμα	• Έκβαση/ ηλικία • Χρόνος αξιολόγησης/ χρήσης του εργαλείου	Παράγοντες που αξιολογούνται στα εργαλεία								Προγνωστική ακρίβεια του εργαλείου *
			Φύλο παιδιού	ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη	Βάρος γέννησης	Ανάπτυξη παιδιού	Κάπνισμα μητέρας στην εγκυμοσύνη	Θηλασμός	Εκπαίδευση μητέρας	Άλλοι	
Pei και συν. 2013 (277)	n= 2.272 Birth cohort GINIplus & LISApplus Γερμανία	• OW/ OB στα 10 έτη • Στα 5 έτη	-	-	✓	-	✓	-	✓	• Επίπεδο εκπαίδευσης πατέρα • Εισόδημα οικογένειας • ΔΜΣ παιδιού στους 60-64 μήνες	• AUC-ROC: - - Se: 37,1%, Sp: 95,1% - PPV: 72,5%, NPV: 86,1%
Santorelli και συν. 2013 (282)	n= 1.868 Born in Bradford (BiB) birth cohort study Ηνωμένο Βασίλειο	• OB στα 2 έτη • Στον 6°, 9°, 12° μήνα	✓	(✓)	✓	✓ 0-6°, 0-9°, 0-12° μήνα	-	-	-	-	• AUC-ROC: 0,85- 0,886¥ - Για ΚΤ που αντιστοιχεί σε ≥10% κίνδυνο OB: - Se: 50,6–67,2%, - Sp: 93,5–95,1% - PPV: 40,8–55,4%, - NPV: 95,5–97,0% (σε δείγμα της μελέτης ALSPAC)
Robson και συν. 2016 (279)	n=166 Latino birth cohort ΗΠΑ	• OB στα 5 έτη • Στον 6° μήνα	-	✓	✓	✓ 0-6° μήνα	-	✓ 4 ^η -6 ^η εβδομάδα	-	Ηλικία μητέρας	• AUC-ROC: 0,82 - Για ΚΤ που αντιστοιχεί σε ≥50° εκατοστημόριο κίνδυνου OB: - Se: 80%, Sp: 64% - PPV: 51%, NPV: 88%

Πίνακας 1.5. Συνοπτική παρουσίαση των διαθέσιμων εργαλείων που συμπεριλαμβάνουν περιγεννητικούς παράγοντες και αξιολογούν τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία (συνέχεια 3).

Μελέτη	Δείγμα	• Έκβαση/ ηλικία • Χρόνος αξιολόγησης/ χρήσης του εργαλείου	Παράγοντες που αξιολογούνται στα εργαλεία								Προγνωστική ακρίβεια του εργαλείου *
			Φύλο παιδιού	ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη	Βάρος γέννησης	Ανάπτυξη παιδιού	Κάπνισμα μητέρας στην εγκυμοσύνη	Θηλασμός	Εκπαίδευση μητέρας	Άλλοι	
Ziauddeen και συν. 2020 (286)	n= 29.060 από αρχεία επισκέψεων σε επαγγελματίες υγείας κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη Ηνωμένο Βασίλειο	• OW/ OB στα 4-5 έτη • Στη γέννηση, 1^ο έτος, 2^ο έτος	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	• Ηλικία μητέρας • Εθνικότητα • Συμπλήρωμα φυλλικού οξέος στην εγκυμοσύνη • Οικογενειακή κατάσταση • Ηλικία κύησης • (Βάρος παιδιού στο 1ο, 2ο έτος)	• AUC-ROC: 0,69-0,83 Για ΚΤ που αντιστοιχεί σε ≥20% κίνδυνο OW/ OB: Se: 41,4-65,5%, Sp: 81,4-83,1% PPV: 28,1-40,3%, NPV: 88,9-93,3%

* Παρουσιάζονται δεδομένα για τον έλεγχο της προγνωστικής ακρίβειας του εργαλείου; στις περιπτώσεις που το δείγμα είναι διαφορετικό από το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του εργαλείου, αυτό υποδηλώνεται με το σύμβολο ✕

OB: παχυσαρκία; OW/ OB: παχυσαρκία/ υπέρβαρο; ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος; AUC-ROC: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic); ΚΤ: κατωφλική τιμή; Se: ευαισθησία; Sp: ειδικότητα; PPV: θετική προγνωστική αξία; NPV: αρνητική προγνωστική αξία

2. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΑ - ΣΚΟΠΟΣ

Από την παραπάνω ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφορικά με το σύνολο των παραγόντων που εμπλέκονται στην εμφάνιση παχυσαρκίας και ΣΔ2 στην παιδική ηλικία και στην ενήλικη ζωή, καθώς και με τις μεθόδους και τα εργαλεία ανίχνευσης ατόμων υψηλού κινδύνου, προκύπτουν θέματα που φαίνεται ότι χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Πιο συγκεκριμένα:

1. Αν και η πρακτική της ανίχνευσης των ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 προτείνεται από τους επιστημονικούς φορείς προκειμένου να εντοπιστούν τα άτομα που θα ωφεληθούν από την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων τροποποίησης συμπεριφοράς, η πλειοψηφία των προηγούμενων μελετών έχει χρησιμοποιήσει ευκαιριακό προσυμπτωματικό έλεγχο (opportunistic screening). Ωστόσο, για την προσέγγιση και τον έλεγχο ατόμων με χαμηλή επίγνωση για την κατάσταση υγείας τους, ατόμων νεαρής ηλικίας ή/ και ατόμων από ομάδες χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου, πρέπει να εξεταστεί μια εναλλακτική μέθοδος.
2. Αν και υπάρχουν διαθέσιμα μη παρεμβατικά εργαλεία για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 ή/ και την ανίχνευση των αδιάγνωστων περιστατικών ΣΔ2 και της δυσγλυκαιμίας στους ενήλικες, η χρήση και η διαγνωστική ακρίβεια των εργαλείων αυτών δεν έχει αξιολογηθεί στο πλαίσιο προσυμπτωματικού ελέγχου στην κοινότητα σε πολυκεντρικές μελέτες στην Ευρώπη ή/ και σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας.
3. Αν και υπάρχουν διαθέσιμα μη παρεμβατικά εργαλεία αξιολόγησης του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2, στην πλειοψηφία τους περιλαμβάνουν ως συνιστώσα είτε την αξιολόγηση της γλυκόζης νηστείας, είτε το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ή και άλλων κλινικών δεικτών, η αξιολόγηση των οποίων δεν είναι πάντα εφικτή.
4. Αν και η ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου και η εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων για την πρόληψη της εμφάνισης υπέρβαρου/ παχυσαρκίας από τα πρώτα στάδια της ζωής κρίνεται επιτακτική, τα διαθέσιμα εργαλεία που συμπεριλαμβάνουν περιγεννητικούς παράγοντες για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία αφορούν κυρίως σε μελέτες που έχουν υλοποιηθεί σε μεμονωμένες χώρες στην Ευρώπη.

Συνεπώς, ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι τόσο η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μεθόδων και υπαρχόντων εργαλείων προσυμπτωματικού ελέγχου για την

ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 και παχυσαρκία σε πληθυσμούς της Ευρώπης, όσο και η ανάπτυξη νέων εργαλείων, λαμβάνοντας υπόψη κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικούς δείκτες, παράγοντες του τρόπου ζωής ή/ και περιγεννητικούς παράγοντες.

Αντιστοίχως, οι επιμέρους σκοποί της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι οι παρακάτω:

1. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής ενός προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων (two-stage screening) σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας για την ανίχνευση ατόμων και οικογενειών υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 στην Ευρώπη (1^ο δημοσιευμένο άρθρο).
2. Ο έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας του ερωτηματολογίου FINDRISC στην ανίχνευση των περιστατικών αδιάγνωστου ΣΔ2 και δυσγλυκαιμίας σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη (2^ο δημοσιευμένο άρθρο).
3. Η ανάπτυξη και ο έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας ενός δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας παρουσίας ινσουλινοαντίστασης σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη (3^ο δημοσιευμένο άρθρο).
4. Η ανάπτυξη και ο έλεγχος της προγνωστικής ακρίβειας ενός δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας στην Ευρώπη (4^ο άρθρο υπό κρίση).

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Σχεδιασμός της μελέτης

Οι σκοποί της παρούσας διδακτορικής διατριβής υλοποιήθηκαν στο πλαίσιο της μελέτης [“Feel4Diabetes”](#) (“Families across Europe following a hEalthy Lifestyle for (4) Diabetes prevention”), η οποία χρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (HORIZON 2020, Grant agreement n° 643708) και είχε ως στόχο την ανάπτυξη, εφαρμογή και αξιολόγηση μιας παρέμβασης σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας για την πρόληψη του ΣΔ2 σε οικογένειες από ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη. Η μελέτη “Feel4Diabetes” έχει καταχωρηθεί στο [clinicaltrials.gov](#) ως [NCT02393872](#). Για τη διερεύνηση των σκοπών της παρούσας διδακτορικής διατριβής χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν στην έναρξη (baseline) της μελέτης.

Η ανάπτυξη, η εφαρμογή και η αξιολόγηση της παρέμβασης (287) δεν εμπίπτουν στο ερευνητικό αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Εν συντομία, η παρέμβαση της μελέτης “Feel4Diabetes” αποτελείται από δύο συνιστώσες: (i) την παρέμβαση στο επίπεδο του σχολείου, η οποία αφορά όλες τις οικογένειες που συμμετέχουν στη μελέτη και υλοποιήθηκε από τους δασκάλους κατά δύο συνεχόμενα σχολικά έτη (2016-2017 και 2017-2018) και (ii) την παρέμβαση εκτός σχολείου, η οποία αφορά τις οικογένειες που εντοπίστηκαν να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη ΣΔ2 και υλοποιήθηκε από επαγγελματίες υγείας (π.χ. διαιτολόγους) μέσω συμβουλευτικών συνεδριών κατά τη διάρκεια της πρώτης χρονιάς (2016-2017) και μέσω αυτοματοποιημένων μηνυμάτων που αποστέλλονταν στο κινητό τηλέφωνο των συμμετεχόντων κατά τη δεύτερη χρονιά της παρέμβασης (2017-2018).

Στόχος της παρέμβασης ήταν η προώθηση ενός υγιεινού και δραστήριου τρόπου ζωής (μέσω αλλαγών στις σχετιζόμενες με το ενεργειακό ισοζύγιο συμπεριφορές) και η δημιουργία ενός υποστηρικτικού φυσικού και κοινωνικού περιβάλλοντος σε επίπεδο σχολείου, σπιτιού αλλά και κοινότητας, έτσι ώστε να επιτευχθούν και οι αντίστοιχες αλλαγές στο σωματικό βάρος και τους σχετιζόμενους με τα μεταβολικά νοσήματα δείκτες υγείας. Πιο συγκεκριμένα, στους βασικούς στόχους της παρέμβασης περιλαμβάνονταν: (1) καθημερινή κατανάλωση πρωινού, (2) ≥ 5 μερίδες λαχανικών την ημέρα, (3) ≥ 3 μερίδες φρούτων την ημέρα, (4) < 1 μερίδες σακχαρούχων ροφημάτων (αναψυκτικά και χυμοί) την ημέρα και η αντικατάστασή τους με νερό, (5) ≥ 150 min μέτριας προς υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα την εβδομάδα, (6) < 120 min χρήση οθόνης την ημέρα (εξαιρουμένου αυτού στην εργασία και του σχολείου), ενώ ορίστηκαν και ως

επιπρόσθετοι στόχοι: (7) ≥ 4 μερίδες τροφίμων ολικής αλέσεως την ημέρα, (8) ≤ 1 μερίδες γλυκών την εβδομάδα, (9) ≤ 1 μερίδες αλμυρών σνακ/ fast food την εβδομάδα, (10) ≥ 3 μερίδες ξηρών καρπών την εβδομάδα, (11) ≤ 2 μερίδες κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος την εβδομάδα, (12) ≥ 1 μερίδες γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά την ημέρα, (13) χρήση ελαιόλαδου ή κραμβέλαιου ή μαλακής μαργαρίνης, (14) απώλεια βάρους $>5\%$ του αρχικού βάρους για αυτούς που ήταν υπέρβαροι/ παχύσαρκοι στην έναρξη της μελέτης και (15) οικογενειακά γεύματα στο τραπέζι τουλάχιστον μια φορά την ημέρα.

3.2. Δείγμα της μελέτης

Η συλλογή του δείγματος βασίστηκε σε μία τυποποιημένη, πολυσταδιακή διαδικασία και διεξήχθη σε επιλεγμένες περιοχές σε έξι ευρωπαϊκές χώρες, με στόχο να διασφαλιστεί η αντιπροσωπευτικότητα των ευάλωτων πληθυσμιακών ομάδων για την ανάπτυξη ΣΔ2. Οι χώρες κατηγοριοποιήθηκαν σε τρία κοινωνικό-οικονομικά επίπεδα σύμφωνα με την ταξινόμηση των χωρών βάσει του κατά κεφαλήν ακαθάριστου εθνικού εισοδήματος από την Παγκόσμια τράπεζα (288) και των δεδομένων αναφορικά με το έλλειμμα του κρατικού προϋπολογισμού των χωρών από την Ευρωπαϊκή Στατιστική Υπηρεσία (289). Συγκεκριμένα, οι συμμετέχουσες χώρες κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής (**Εικόνα 3.1**): χώρες χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος (Low/ middle-income countries, LMICs) (δηλ. Βουλγαρία και Ουγγαρία), χώρες υψηλού εισοδήματος (High-income countries, HICs) (δηλ. Βέλγιο και Φινλανδία) και χώρες υψηλού εισοδήματος υπό μέτρα λιτότητας (HICs under austerity measures) (δηλ. Ελλάδα και Ισπανία).

Εικόνα 3.1. Παρουσίαση των χωρών που συμμετείχαν στη μελέτη και της κατηγοριοποίησής τους βάσει κοινωνικό-οικονομικών κριτηρίων.

	Χώρα	Κατηγοριοποίηση
	Βέλγιο Φινλανδία	Χώρες Υψηλού εισοδήματος
Ελλάδα Ισπανία	Ουγγαρία Βουλγαρία	Χώρες Υψηλού εισοδήματος υπό μέτρα λιτότητας*
Βουλγαρία Ουγγαρία		Χώρες Χαμηλού/ μεσαίου εισοδήματος

*Έτη που οι χώρες ήταν υπό μέτρα λιτότητας: Ελλάδα 2010-2018, Ισπανία 2008-2014 (290, 291)

Καθώς ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη είναι υψηλότερος στις LMICs (8), οποιοσδήποτε δήμος, σχολική περιφέρεια ή άλλη ισοδύναμη μονάδα στη Βουλγαρία και την Ουγγαρία θεωρήθηκε ως «ευάλωτη» περιοχή και ήταν επιλέξιμη για να συμμετάσχει στη μελέτη. Όσον αφορά τις HICs, καθώς το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 σε αυτές τις χώρες (76), στο Βέλγιο, τη Φινλανδία, την Ελλάδα και την Ισπανία μόνο οι περιοχές με χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο θεωρήθηκαν «ευάλωτες» και ήταν επιλέξιμες για συμμετοχή στη μελέτη. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτές τις χώρες για τον ορισμό των περιοχών χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα: (i) οι δήμοι, σχολικές περιοχές ή άλλες ισοδύναμες μονάδες στις επιλεγμένες περιοχές ομαδοποιήθηκαν ανάλογα με τα τριτημόρια κοινωνικό-οικονομικών δεικτών που ανακτήθηκαν από επίσημες πηγές και αρχές (292-295) (για παράδειγμα στην Ελλάδα οι πληροφορίες αυτές αντλήθηκαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή) και (ii) οι «ευάλωτες» περιοχές επιλέχθηκαν τυχαία μόνο από τα τριτημόρια με το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο ή τα υψηλότερα ποσοστά ανεργίας. Στην περίπτωση της Φινλανδίας, οι περιοχές ταξινομήθηκαν βάσει ενός επιλεγμένου δείκτη κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου και η συλλογή δείγματος έλαβε χώρα στις περιοχές με τον χαμηλότερο μέσο όρο. Το δείγμα συλλέχθηκε από τις εξής περιοχές σε κάθε χώρα: Oost-Vlaanderen και West-Vlaanderen (Βέλγιο), Varna και Sofia (Βουλγαρία), Satakunta (Φινλανδία), Αττική (Ελλάδα), Debrecen (Ουγγαρία) και Zaragoza (Ισπανία).

Αφού ελήφθησαν οι απαραίτητες εγκρίσεις από τις τοπικές αρχές (Επιτροπές Δεοντολογίας, Υπουργεία, Δήμοι κ.λπ.), δημιουργήθηκαν λίστες με τα υπάρχοντα δημοτικά σχολεία στις επιλεγμένες περιοχές της κάθε χώρας και πραγματοποιήθηκε τυχαία επιλογή σχολείων από κάθε περιοχή μέχρι να καλυφθεί ο στόχος που είχε τεθεί κατά τον σχεδιασμό της παρέμβασης. Σε κάθε χώρα, χρησιμοποιώντας τα σχολεία ως σημείο εισόδου στην κοινότητα, τα παιδιά που φοιτούσαν στις τρεις πρώτες τάξεις υποχρεωτικής εκπαίδευσης και οι γονείς τους και/ ή οι παππούδες τους αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, στο σύνολο των παιδιών που κατόπιν της συγκατάθεσης των κηδεμόνων τους συμμετείχαν στη μελέτη, δόθηκε προς συμπλήρωση και από τους δύο γονείς το ερωτηματολόγιο FINDRISC. Από το σύνολο των οικογενειών που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, έγινε ο ορισμός των οικογενειών υψηλού κινδύνου για ΣΔ2, ο οποίος βασίστηκε στην εκτίμηση του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη των γονέων σύμφωνα με τη βαθμολογία τους στο ερωτηματολόγιο FINDRISC. Συγκεκριμένα, για να θεωρηθεί μία οικογένεια ως υψηλού κινδύνου τουλάχιστον ένας από τους δύο γονείς θα έπρεπε να έχει βαθμολογία πάνω από ένα

κατώφλι, το οποίο για την πλειοψηφία των χωρών ορίστηκε ως FINDRISC ≥ 9 , λαμβάνοντας υπόψη τη νεαρή ηλικία των συμμετεχόντων (γονέων).

Η τυχαιοποίηση σε ομάδα ελέγχου και παρέμβασης έγινε σε επίπεδο περιοχών (με αναλογία 1:1). Ωστόσο, για τις ανάγκες της παρούσας διδακτορικής διατριβής, οι ερευνητικές υποθέσεις εξετάστηκαν στο σύνολο του δείγματος. Το χρονοδιάγραμμα της μελέτης σχεδιάστηκε λαμβάνοντας υπόψη τις διαφοροποιήσεις μεταξύ των χωρών αναφορικά με τις ημερομηνίες έναρξης και λήξης των μαθημάτων στα σχολεία και τις περιόδους διακοπών. Η συλλογή του δείγματος ξεκίνησε σε όλες τις χώρες τον Ιανουάριο του 2016 και οι μετρήσεις στην έναρξη της μελέτης (baseline) έλαβαν χώρα κατά τους μήνες Απρίλιο- Ιούνιο, ενώ για τρεις χώρες (Φινλανδία, Ουγγαρία και Βουλγαρία) συνεχίστηκαν μέχρι τους μήνες Αύγουστο- Σεπτέμβριο. Οι μετρήσεις επαναξιολόγησης έλαβαν χώρα κατά τους ίδιους μήνες το 2017 και 2018 και όσο πιο κοντά στις ημερομηνίες που διεξήχθησαν οι μετρήσεις στην έναρξη της μελέτης, ώστε να ληφθούν υπόψη τυχόν εποχιακές διακυμάνσεις.

3.3. Συλλογή δεδομένων από το σύνολο των οικογενειών

Στο σύνολο των σχολείων που συμμετείχαν στη μελέτη, οι δάσκαλοι μοίρασαν ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο για συμπλήρωση από τους γονείς/ κηδεμόνες (296). Από τις οικογένειες που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη, ζητήθηκε να επιστρέψουν τα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια σε κλειστούς φακέλους, ενώ στα παιδιά των οικογενειών αυτών πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις στο σχολείο. Σε όλες τις χώρες, οι μετρήσεις διεξήχθησαν από εκπαιδευμένους ερευνητές (297), ακολουθώντας τυποποιημένα πρωτόκολλα και χρησιμοποιώντας βαθμονομημένο φορητό εξοπλισμό.

3.3.1. Ερωτηματολόγια γονέων/ κηδεμόνων

Το ερωτηματολόγιο που δόθηκε για συμπλήρωση από τους γονείς/ κηδεμόνες των παιδιών στο σύνολο των οικογενειών που συμμετείχαν στη μελέτη περιλάμβανε εκτός από το ερωτηματολόγιο FINDRISC και ερωτήσεις για τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τα δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά της οικογένειας, καθώς και τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική δραστηριότητα και την ενασχόληση με δραστηριότητες οθόνης των παιδιών και των γονέων/ κηδεμόνων και τους προσδιοριστές αυτών των συμπεριφορών. Οι ερωτήσεις αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες επιλέχθηκαν έτσι ώστε να εστιάσουν σε συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων που είχαν επιλεγεί ως οι στόχοι της

παρέμβασης. Η αξιοπιστία του ερωτηματολογίου (test-retest reliability) ελέγχθηκε σε συνολικά 191 γονείς από όλες τις χώρες, οι οποίοι συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο δύο φορές σε μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων και βρέθηκε να είναι αποδεκτή, όπως εκτιμήθηκε μέσω του συντελεστή συσχέτισης Intraclass Correlation Coefficient (ICC) (296). Τέλος, οι πληροφορίες αναφορικά με τους περιγεννητικούς παράγοντες συλλέχθηκαν επιπροσθέτως κατά τη δεύτερη επαναξιολόγηση σε όλες τις χώρες εκτός της Φινλανδίας.

Αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη

Για την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ2 και τον ορισμό των οικογενειών ως υψηλού κινδύνου ζητήθηκε και από τους δύο γονείς να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο FINDRISC, η πιο πρόσφατη έκδοση του οποίου αποτελείται από οκτώ βαθμονομημένες ερωτήσεις που καλύπτουν τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΣΔ2, δηλαδή την ηλικία, τον ΔΜΣ, την περιφέρεια της μέσης, τη σωματική δραστηριότητα για τουλάχιστον 30 λεπτά ημερησίως, την καθημερινή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων, τη χρήση αντιϋπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής, το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ2 (298). Η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου υποδεικνύει τον 10ετή κίνδυνο ανάπτυξης του ΣΔ2 και κυμαίνεται από 0 έως 26, ως εξής: <7 (χαμηλός), 7-11 (ελαφρώς αυξημένος), 12-14 (μέτριος), 15-20 (υψηλός) και >20 (πολύ υψηλός). Σε κάθε οικογένεια μαζί με ερωτηματολόγιο δόθηκε και μια χάρτινη μεζούρα ώστε να είναι πιο εύκολη η αξιολόγηση της περιφέρειας μέσης από τους συμμετέχοντες.

Αξιολόγηση δημογραφικών και κοινωνικό-οικονομικών παραγόντων

Συλλέχθηκαν δεδομένα αναφορικά με τα δημογραφικά και κοινωνικό-οικονομικά χαρακτηριστικά της οικογένειας όπως το επίπεδο εκπαίδευσης (έτη) και την τρέχουσα απασχόληση των γονέων, τον βαθμό ικανοποίησης με το εισόδημα του νοικοκυριού, την ημερομηνία γέννησης του γονέα/ κηδεμόνα που συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο, το φύλο και την ημερομηνία γέννησης του παιδιού που συμμετείχε στη μελέτη, καθώς και την ημερομηνία γέννησης των υπόλοιπων παιδιών της οικογένειας.

Αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών

Για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών τόσο των παιδιών, όσο και των γονέων/ κηδεμόνων, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που συμπληρώθηκε από τον έναν γονέα/ κηδεμόνα και συμπεριελάμβανε τα εξής τρόφιμα/ ομάδες

τροφίμων: φρούτα, λαχανικά, χυμοί φρούτων χωρίς ζάχαρη, αναψυκτικά και χυμοί με ζάχαρη, αναψυκτικά διαίτης, γλυκά σνακ, αλμυρά σνακ/ φαστ φουντ, νερό, καφές (για τον γονέα/ κηδεμόνα μόνο). Οι πιθανές απαντήσεις ήταν: λιγότερο από μία μερίδα την εβδομάδα, 1-2 μερίδες την εβδομάδα, 3-4 μερίδες την εβδομάδα, 5-6 μερίδες την εβδομάδα, 1-2 μερίδες την ημέρα, 3-4 μερίδες την ημέρα, 5-6 μερίδες την ημέρα, περισσότερες από 6 μερίδες την ημέρα. Στη συνέχεια οι κατηγορικές αυτές τιμές κωδικοποιήθηκαν σε αριθμητικές τιμές σύμφωνα με τη μέθοδο του μέσου σημείου (π.χ. 5-6 μερίδες την εβδομάδα κωδικοποιήθηκαν σε 0,79 μερίδα την ημέρα, 3-4 μερίδες την ημέρα κωδικοποιήθηκαν σε 3,5 μερίδες την ημέρα). Το μέγεθος μερίδας ήταν καθορισμένο για την κάθε ερώτηση. Ενδεικτικά, η κατανάλωση νερού και αναψυκτικών / χυμών που περιέχουν ζάχαρη εκφράστηκε σε ποτήρια (1 ποτήρι=250ml) και μια μερίδα φρούτων, λαχανικών ή ανθυγιεινών σνακ αντιστοιχούσε με το περιεχόμενο περίπου 1/2 φλιτζανιού (250ml) ή το μέγεθος μιας μπάλας του τένις.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού γεύματος (για τις καθημερινές και το σαββατοκύριακο), όπως και η συχνότητα κατανάλωσης επιλεγμένων τροφίμων/ ομάδων τροφίμων στο πρωινό γεύμα (ανακαλώντας την προηγούμενη εβδομάδα): φρούτα και λαχανικά, χυμοί φρούτων χωρίς ζάχαρη, αναψυκτικά και χυμοί με ζάχαρη, γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα με ζάχαρη, γάλα ή γαλακτοκομικά προϊόντα χωρίς ζάχαρη, γλυκά ή αλμυρά αρτοσκευάσματα, δημητριακά και προϊόντα δημητριακών χαμηλά σε φυτικές ίνες, δημητριακά και προϊόντα δημητριακών ολικής αλέσεως.

Αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας και της ενασχόλησης με δραστηριότητες οθόνης

Η αξιολόγηση της μέτριας προς- υψηλής έντασης σωματικής δραστηριότητας για το παιδί και τον γονέα/ κηδεμόνα αξιολογήθηκε με την ερώτηση: «πόσες ημέρες την εβδομάδα ανακαλώντας την προηγούμενη εβδομάδα ήσασταν σωματικά δραστήριοι για τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα (για τον γονέα/ κηδεμόνα) ή για τουλάχιστον 60 λεπτά την ημέρα (για το παιδί);». Η ερώτηση αξιολογήθηκε ξεχωριστά για τις καθημερινές και το σαββατοκύριακο.

Η αξιολόγηση του χρόνου που αφιέρωναν τόσο το παιδί όσο και ο γονέας σε δραστηριότητες οθόνης αξιολογήθηκε με την ερώτηση: «Πόσες ώρες αφιερώνετε συνήθως την ημέρα σε δραστηριότητες οθόνης (εκτός σχολείου/ εργασίας);» με πιθανές απαντήσεις «καμία, <30 λεπτά, 30 λεπτά με <1 ώρα, 1 ώρα με <2 ώρες, 2 ώρες με <3 ώρες, 3 ώρες με <4 ώρες, 4 ώρες με <5 ώρες, 5 ώρες με <6 ώρες, 6 ώρες με <7 ώρες, 7 ώρες με >7 ώρες». Η ερώτηση αξιολογήθηκε ξεχωριστά για τις καθημερινές και το σαββατοκύριακο και ο μέσος χρόνος (ώρες/ ημέρα)

υπολογίστηκε έπειτα από κωδικοποίηση των κατηγορικών τιμών σε αριθμητικές τιμές σύμφωνα με τη μέθοδο του μέσου σημείου. Ο μέσος χρόνος των δραστηριοτήτων οθόνης ανά ημέρα υπολογίστηκε από την εξίσωση: [(διάρκεια δραστηριότητας καθημερινής x 5) + διάρκεια δραστηριότητας σαββατοκύριακου]/7.

Αξιολόγηση των περιγεννητικών παραγόντων

Τα περιγεννητικά δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά για το κάθε παιδί που συμμετείχε στη μελέτη με τη συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου από την μητέρα. Συγκεκριμένα, συλλέχθηκαν πληροφορίες αναφορικά με: (1) το σωματικό βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, (2) την αύξηση του σωματικού βάρους μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, (3) τη διάρκεια της κύησης (σε εβδομάδες), (4) την ύπαρξη πολύτοκης κύησης, (5) το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (ανά τρίμηνο), (6) τη διάγνωση μητέρας με σακχαρώδη διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη ή με διαβήτη κύησης, (7) το σωματικό βάρος και το μήκος του παιδιού κατά τη γέννηση, στον έκτο μήνα, τον πρώτο χρόνο καθώς και ανά έτος μέχρι τα τέσσερα πρώτα χρόνια της ζωής (τα δεδομένα αυτά ζητήθηκε να συμπληρωθούν από το βιβλιάριο υγείας του παιδιού), (8) τη σίτιση του παιδιού κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής (διάρκεια θηλασμού, χρήση υποκατάστατου γάλακτος, ηλικία εισαγωγής στερεάς τροφής/ απογαλακτισμού).

Από τα παραπάνω δεδομένα υπολογίστηκαν οι εξής μεταβλητές:

- *Κατάσταση βάρους της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη:* Το σωματικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη και το τρέχον ύψος της μητέρας χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστεί ο ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη. Η κατηγοριοποίηση της μεταβλητής έγινε όπως περιγράφεται στην ενότητα 3.4.3.

- *Αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:* Η αύξηση του βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χωρίστηκε σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με το αν ήταν μέσα στο πλαίσιο των πιο πρόσφατων συστάσεων του διεθνούς οργανισμού Institute of Medicine (IOM) ή ήταν μεγαλύτερη ή μικρότερη (299). Οι συστάσεις αυτές καθορίζουν τα επιθυμητά όρια αύξησης του σωματικού βάρους στην εγκυμοσύνη με βάση το ΔΜΣ πριν από την εγκυμοσύνη αλλά και τον τύπο της κύησης (μονότοκη ή πολύτοκη) (Πίνακας 3.1).

Πίνακας 3.1. Συνιστώμενη αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη σύμφωνα με το Institute of Medicine (299).

ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη	Επιθυμητή πρόσληψη βάρους (kg)
< 18,5 kg/m ² (λιποβαρής)	12,5- 18,0
18,5-24,9 kg/m ² (φυσιολογικού βάρους)	11,5- 16,0
25,0-29,9 kg/m ² (υπέρβαρη)	7,0- 11,5
≥30 kg/m ² (παχύσαρκη)	5,0- 9,0

Αναφορικά με τις πολύτοκες κυήσεις, οι ακόλουθες προσωρινές κατευθυντήριες γραμμές έχουν προταθεί: για φυσιολογικού βάρους 17-25 kg, για υπέρβαρες 14-23kg και για παχύσαρκες 11-19 kg.

- *Κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης:* Στην περίπτωση που η μητέρα ήταν ενεργός καπνίστρια κατά τη διάρκεια τουλάχιστον ενός εκ των τριών τριμήνων της εγκυμοσύνης, θεωρήθηκε ως καπνίστρια κατά τη διάρκειας της εγκυμοσύνης. Στην αντίθετη περίπτωση θεωρήθηκε ως μη καπνίστρια.

- *Βάρος γέννησης ως προς την ηλικία κύησης:* Με βάση τις καμπύλες ανάπτυξης του INTERGROWTH-21st Project (300) για το βάρος γέννησης ως προς τη συνολική διάρκεια της κύησης, ανάλογα με το φύλο και χρησιμοποιώντας την εφαρμογή “Neonatal Size Calculator for newborn infants between 24⁺⁰ and 42⁺⁶ weeks' gestation” (301), τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής (302):

- (i) Μικρόσωμα για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Age - SGA), δηλαδή τα παιδιά που γεννήθηκαν κάτω από το 10^ο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους σε σχέση με τη διάρκεια της κύησης.
- (ii) Μεγαλόσωμα για την ηλικία κύησης (Large for Gestational Age - LGA), δηλαδή τα παιδιά που γεννήθηκαν με βάρος στο 90^ο ή σε μεγαλύτερο εκατοστημόριο των καμπυλών βάρους σε σχέση με τη διάρκεια της κύησης.
- (iii) Φυσιολογικά για την ηλικία κύησης (Appropriate for Gestational Age - AGA), δηλαδή τα παιδιά που γεννήθηκαν με βάρος μεταξύ 10^{ου} και 89^{ου} εκατοστημορίου των καμπυλών βάρους σε σχέση με τη διάρκεια της κύησης.

- *Ταχύτητα ανάπτυξης του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες:* Η ταχύτητα ανάπτυξης του βρέφους κατά τη διάρκεια των έξι πρώτων μηνών της ζωής του αξιολογήθηκε με βάση τη διαφορά στις τιμές των z-scores που υπολογίστηκαν, ανάλογα με το φύλο, για τη σχέση βάρους-μήκους του βρέφους μεταξύ της γέννησης και των έξι μηνών. Οι τιμές των z-scores υπολογίστηκαν βάσει των πρότυπων καμπυλών ανάπτυξης του ΠΟΥ (WHO Child Growth

Standards) (303) και χρησιμοποιώντας την εφαρμογή “The Anthro Software” (304). Η κατηγοριοποίηση έγινε σύμφωνα και με προηγούμενες μελέτες (305) ως εξής:

- (i) Αργή ανάπτυξη, όταν η διαφορά στις τιμές z-score για τη σχέση βάρους-μήκους από τη γέννηση στους έξι μήνες ήταν $< -0,67$
- (ii) Ταχεία ανάπτυξη, όταν η διαφορά στις τιμές z-score για τη σχέση βάρους-μήκους από τη γέννηση στους έξι μήνες ήταν $> +0,67$
- (iii) Φυσιολογική/ σταδιακή ανάπτυξη, όταν η διαφορά στις τιμές z-score για τη σχέση βάρους-μήκους από τη γέννηση στους έξι μήνες ήταν μεταξύ $-0,67$ και $+0,67$

- *Σίτιση κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής:* Τα παιδιά κατηγοριοποιήθηκαν ως αποκλειστικού θηλασμού αν θήλασαν αποκλειστικά κατά τους πρώτους έξι μήνες ή ως μη αποκλειστικού θηλασμού αν έλαβαν υποκατάστατο γάλακτος ή άλλα τρόφιμα αντί του θηλασμού ή παράλληλα με αυτόν. Επιπλέον, ανάλογα με την ηλικία εισαγωγής στερεάς τροφής στο διαιτολόγιό τους, τα παιδιά χωρίστηκαν σε αυτά που τους δόθηκε στερεά τροφή πριν τη συμπλήρωση των τεσσάρων μηνών, μεταξύ 4^{ου} και 6^{ου} μήνα και μετά τον 6^ο μήνα.

3.3.2. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις παιδιών

Η πραγματοποίηση των ανθρωπομετρικών μετρήσεων και η καταγραφή των τιμών τους πραγματοποιήθηκε από δύο εκπαιδευμένα μέλη της εκάστοτε ερευνητικής ομάδας, καθένα από τα οποία κατείχε το ρόλο του κύριου και του βοηθού ερευνητή, αντίστοιχα. Ο ρόλος του κύριου ερευνητή ήταν να τοποθετήσει τους συμμετέχοντες στη σωστή θέση και να πραγματοποιήσει τις μετρήσεις, ενώ ο βοηθός ερευνητής κατέγραφε τις τιμές και ενημέρωνε τον κύριο ερευνητή αν ο συμμετέχοντας έπρεπε να τοποθετηθεί ορθότερα ή/ και να επαναληφθεί η μέτρηση. Το σωματικό βάρος των παιδιών μετρήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά (SECA 813 ή 877) με ακρίβεια $\pm 0,1\text{kg}$. Οι συμμετέχοντες ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελάχιστη δυνατή ένδυση. Το ύψος μετρήθηκε με τους συμμετέχοντες σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Η μέτρηση του ύψους πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αναστημόμετρου (SECA 213 ή 214 ή 217 ή 225), με ακρίβεια $\pm 0,1\text{cm}$. Η κάθε μέτρηση έλαβε χώρα δύο φορές και καταγράφηκαν οι αντίστοιχες τιμές, ενώ πραγματοποιήθηκε και τρίτη φορά σε περίπτωση που οι τιμές του βάρους διέφεραν μεταξύ τους περισσότερο από $0,1\text{kg}$ και οι τιμές του ύψους περισσότερο από 1cm . Από τις παραπάνω ανθρωπομετρικές μετρήσεις ύψους και σωματικού βάρους προσδιορίστηκε ο ΔΜΣ των συμμετεχόντων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m^2). Τα παιδιά

που συμμετείχαν στη μελέτη κατηγοριοποιήθηκαν ως λιποβαρή, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα, σύμφωνα με τις κατωφλικές τιμές του ΔΜΣ, τις σχετικές με την ηλικία και το φύλο, όπως ορίστηκαν από τον Διεθνή οργανισμό International Obesity Task Force (IOTF) (306).

3.4. Συλλογή δεδομένων από τις οικογένειες υψηλού κινδύνου

Αφού υπολογίστηκαν οι βαθμολογίες στο ερωτηματολόγιο FINDRISC και εντοπίστηκαν οι οικογένειες υψηλού κινδύνου (1st stage screening), στη συνέχεια οι ερευνητές επικοινωνήσαν τηλεφωνικά με τις οικογένειες αυτές με διακριτικό τρόπο (ώστε να αποφευχθεί ο στιγματισμός των παιδιών/ οικογενειών) και προσκάλεσαν τόσο τους γονείς, όσο και τους παππούδες/ γιαγιάδες, ανεξάρτητα από την ατομική βαθμολογία στο ερωτηματολόγιο FINDRISC, να συμμετάσχουν σε μία πιο ενδελεχή αξιολόγηση των παραμέτρων υγείας (2nd stage screening). Η αξιολόγηση αυτή διεξήχθη εκτός του χώρου των σχολείων, σε τοπικά κέντρα του εκάστοτε δήμου (ή κατά τη διάρκεια επισκέψεων στο σπίτι των συμμετεχόντων στην περίπτωση του Βελγίου) και περιλάμβανε τη συλλογή δεδομένων, όπως περιγράφονται αναλυτικά στις παρακάτω ενότητες. Σε όλες τις χώρες, οι μετρήσεις διεξήχθησαν από εκπαιδευμένους ερευνητές (297), χρησιμοποιώντας τυποποιημένα πρωτόκολλα και βαθμονομημένο φορητό εξοπλισμό.

3.4.1. Ερωτηματολόγια γονέων/ κηδεμόνων

Στις οικογένειες υψηλού κινδύνου δόθηκαν προς συμπλήρωση ένα ερωτηματολόγιο για κάθε ενήλικα που συμμετείχε στις μετρήσεις (γονέα ή/και παππού, γιαγιά) και ένα επιπλέον ερωτηματολόγιο που αφορούσε τη συλλογή επιπρόσθετων πληροφοριών για κάθε παιδί της οικογένειας και συμπληρωνόταν από τον γονέα/ κηδεμόνα του. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν αναφέρονται στις παρακάτω ενότητες.

Αξιολόγηση δημογραφικών και κοινωνικό-οικονομικών παραγόντων

Συλλέχθηκαν δεδομένα αναφορικά με φύλο, την ημερομηνία γέννησης, το επίπεδο εκπαίδευσης (έτη), την οικογενειακή κατάσταση, την τρέχουσα απασχόληση καθώς και την εθνικότητα του κάθε ενήλικα συμμετέχοντα.

Ιατρικό ιστορικό και ιστορικό λήψης φαρμάκων

Συλλέχθηκαν πληροφορίες αναφορικά με προηγούμενη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη με την ερώτηση: «Σας έχει πει ποτέ κάποιος γιατρός ότι έχετε σακχαρώδη διαβήτη;». Σε θετική απάντηση συλλέχθηκαν πληροφορίες και για τη θεραπεία που ακολουθείται (πιθανές απαντήσεις: τίποτα, τροποποίηση της δίαιτας, αντιδιαβητικά δισκία, ινσουλίνη). Αντίστοιχη ερώτηση για τη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη αφορούσε και στα παιδιά των οικογενειών υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, για τους ενήλικες, αξιολογήθηκε η χρήση φαρμακευτικής αγωγής για υψηλή αρτηριακή πίεση ή/και υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, με τις ερωτήσεις: «Λαμβάνετε αυτήν την περίοδο φάρμακα για (υψηλή αρτηριακή πίεση ή/και υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα) τα οποία σας έχουν συνταγογραφηθεί από γιατρό;» (πιθανές απαντήσεις: ναι, όχι).

Αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών

Για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών των οικογενειών υψηλού κινδύνου, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που συμπεριελάμβανε τα εξής τρόφιμα/ ομάδες τροφίμων (μερίδες/ ημέρα- ανακαλώντας την προηγούμενη εβδομάδα): γάλα/ γαλακτοκομικά προϊόντα (πλήρη ή με χαμηλά/ χωρίς λιπαρά), ψωμί (λευκό ή ολικής αλέσεως), κουάκερ, μούσλι ή δημητριακά πρωινού ολικής άλεσης, επεξεργασμένα δημητριακά πρωινού, καθώς επίσης και τα παρακάτω: (μερίδες/ εβδομάδα- ανακαλώντας τον τελευταίο μήνα): φρούτα, λαχανικά, όσπρια, κόκκινο κρέας, λευκό κρέας, ψάρια και θαλασσινά, αλμυρά σνακ/ φαστ φουντ, γλυκά, ξηροί καρποί, νερό, τσάι, καφές (για τους ενήλικες), αναψυκτικά (με ζάχαρη ή χωρίς), χυμοί (με ζάχαρη ή χωρίς), μπίρα/ μηλίτης, κρασί και άλλα οινοπνευματώδη ποτά (για τους ενήλικες). Το μέγεθος της μερίδας ήταν καθορισμένο για κάθε ερώτηση. Επιπλέον, αξιολογήθηκε και το είδος λίπους για επάλειψη στο ψωμί και για καθημερινή χρήση (π.χ. στη σαλάτα ή στο μαγειρεμένο φαγητό).

Αναφορικά με τις γευματικές συνήθειες, αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης των κυρίων γευμάτων (πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό) και των ενδιάμεσων γευμάτων (πρωινό, απογευματινό, βραδινό σνακ, άλλα σνακ), τόσο για τις καθημερινές όσο και για το σαββατοκύριακο, καθώς επίσης και η συχνότητα κατανάλωσης των κυρίως γευμάτων με την οικογένεια, φίλους ή συναδέλφους. Αναφορικά με το πρωινό γεύμα, αξιολογήθηκε επιπλέον και η συχνότητα κατανάλωσης επιλεγμένων τροφίμων/ ομάδων τροφίμων σε αυτό: φρούτα, λαχανικά, δημητριακά πρωινού (ολικής άλεσης ή μη), ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), γάλα ή

γαλακτοκομικά προϊόντα (με ζάχαρη ή χωρίς), τυρί, κρέας, γλυκά ή αλμυρά αρτοσκευάσματα, αυγά, νερό, αναψυκτικά και χυμοί, τσάι, καφές (για τους ενήλικες).

Αξιολόγηση της σωματικής δραστηριότητας και των δραστηριοτήτων οθόνης

Η υποκειμενική αξιολόγηση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας στους ενήλικες πραγματοποιήθηκε με τη συμπλήρωση του International Physical Activity Questionnaire (IPAQ, short version). Το ερωτηματολόγιο αυτό συλλέγει πληροφορίες για τον αριθμό των ημερών (ημέρες ανά εβδομάδα) και τον χρόνο που αφιερώθηκε κάθε φορά (ώρες ή λεπτά ανά ημέρα, με ελάχιστη διάρκεια τα 10 λεπτά) σε σωματικές δραστηριότητες έντονης έντασης (π.χ. κουβάλημα βαριών φορτίων, σκάψιμο, αερόβια γυμναστική ή γρήγορη ποδηλασία) μέτριας έντασης (κουβάλημα ελαφριών φορτίων, ποδηλασία σε κανονικό ρυθμό, τένις), περπάτημα και σε καθιστικές δραστηριότητες, ανακαλώντας την τελευταία εβδομάδα. Οι πληροφορίες αυτές στη συνέχεια κωδικοποιήθηκαν, υπολογίστηκε ο συνολικός χρόνος που αφιερώθηκε στις προαναφερθείσες δραστηριότητες και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας κατηγοριοποιήθηκαν σε χαμηλά, μέτρια και υψηλά, σύμφωνα με το επίσημο πρωτόκολλο του IPAQ scoring (307). Στην περίπτωση των παιδιών των οικογενειών υψηλού κινδύνου, αξιολογήθηκε η συμμετοχή τους σε οργανωμένες σωματικές δραστηριότητες (είδος, συχνότητα, διάρκεια/ εβδομάδα) και σε μη οργανωμένες σωματικές δραστηριότητες (διάρκεια/ ημέρα, καθημερινή και ημέρα σαββατοκύριακου), καθώς επίσης και η δραστήρια μετακίνηση (περπάτημα, ποδήλατο) από και προς το σχολείο ή/ και για άλλους λόγους (συχνότητα, διάρκεια, καθημερινές και σαββατοκύριακο).

Ο χρόνος που αφιέρωναν οι ενήλικες σε δραστηριότητες οθόνης αξιολογήθηκε με τις ερωτήσεις: «Πόσες ώρες αφιερώνετε ανά ημέρα (α) παρακολουθώντας τηλεόραση, (β) χρησιμοποιώντας υπολογιστή, τάμπλετ, κινητό τηλέφωνο (εκτός εργασίας);» με πιθανές απαντήσεις «<1 ώρα, 1 ώρα με <2 ώρες, 2 ώρες με <4 ώρες, 4 ώρες με <5 ώρες, >5 ώρες». Η ερώτηση αξιολογήθηκε ξεχωριστά για τις καθημερινές και το σαββατοκύριακο.

Αξιολόγηση επιπρόσθετων παραγόντων του τρόπου ζωής

Επιπροσθέτως, αξιολογήθηκαν οι καπνιστικές συνήθειες των ενηλίκων (πιθανές απαντήσεις: ποτέ δεν κάπνισα, πρώην καπνιστής/ρια, καπνιστής/ ρια και αριθμός τσιγάρων/ ημέρα στην περίπτωση της τελευταίας απάντησης), καθώς επίσης και διάρκεια ύπνου (ώρες/ βράδυ, ξεχωριστά για καθημερινές και το σαββατοκύριακο) τόσο για τους ενήλικες, όσο και για τα παιδιά των οικογενειών υψηλού κινδύνου.

3.4.2. Αντικειμενική αξιολόγηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας

Η αντικειμενική εκτίμηση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων (ενηλίκων και παιδιών) από τις οικογένειες υψηλού κινδύνου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ψηφιακών βηματομετρητών (OMRON model HJ-720IT-E2 Walking style Pro Pedometer ή Omron HJ-322U-E Walking Style Pro 2.0 3D USB Accelerator Sensor Step Counter) ή επιταχυνσιομέτρων (GT1M ActiGraph, GT3X ActiGraph, GT3X+ ActiGraph, Traxmeet). Η λειτουργία του βηματομετρητή βασίζεται σε έναν οριζόντιο μηχανισμό με υπομόχλιο για την μέτρηση της κατακόρυφης κίνησης, ενώ το επιταχυνσιόμετρο εκτός από την αντικειμενική μέτρηση του αριθμού των βημάτων καταγράφει επίσης το συνολικό ποσό, τη συχνότητα, την ένταση και τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας και της καθιστικής συμπεριφοράς για μια παρατεταμένη χρονική περίοδο.

Πριν τη χορήγηση της εκάστοτε συσκευής δόθηκαν στους συμμετέχοντες ακριβείς και αναλυτικές οδηγίες για την ορθή τοποθέτηση και λειτουργία της, σύμφωνα το εγχειρίδιο χρήσης του κατασκευαστή. Συγκεκριμένα, δόθηκαν οδηγίες για την τοποθέτηση της εκάστοτε συσκευής στην πλάγια περιοχή της μέσης ακριβώς πάνω από τον δεξιό γοφό, σε ευθεία κάθετη γραμμή με την δεξιά επιγονατίδα. Οι συμμετέχοντες κρατούσαν υπό την κατοχή τους τις συσκευές για τουλάχιστον έξι ημέρες (συμπεριλαμβανομένου σαββατοκύριακου) εκ των οποίων η πρώτη ημέρα ήταν η ημέρα τοποθέτησής της συσκευής και τη τελευταία ημέρα γινόταν η επιστροφή τους, έτσι ώστε συνολικά να συλλεχθούν δεδομένα για δύο καθημερινές και ένα σαββατοκύριακο. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να φορούν τη συσκευή από τη στιγμή που ξυπνούσαν το πρωί και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας μέχρι το βράδυ πριν τον ύπνο. Παράλληλα, στους συμμετέχοντες χορηγήθηκε και ένα ημερολόγιο για να καταγράφουν την ώρα τοποθέτησης και αφαίρεσης της συσκευής την εκάστοτε ημέρα, καθώς και το αν η συσκευή αφαιρέθηκε κατά τη διάρκεια της ημέρας για κάποια συγκεκριμένη περίπτωση (π.χ. κολύμπι). Οι ερευνητές φρόντιζαν για τη φόρτιση και ρύθμιση της κάθε συσκευής πριν τη χορήγηση της στον κάθε συμμετέχοντα, καθώς επίσης και για το κατέβασμα και την διαχείριση των δεδομένων που συλλέγονταν με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή.

3.4.3. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις ενηλίκων

Το σωματικό βάρος και το ύψος των ενηλίκων συμμετεχόντων μετρήθηκε με τη διαδικασία και τον εξοπλισμό που περιεγράφηκε και στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις των παιδιών (ενότητα

3.3.2). Στην περίπτωση των ενηλίκων έλαβε χώρα και η μέτρηση της περιφέρειας μέσης. Η μέτρηση αυτή πραγματοποιήθηκε με μία μη-εκτατή ταινία (SECA 201) με ακρίβεια $\pm 0,1\text{cm}$, με τον συμμετέχοντα σε όρθια θέση, με τα χέρια του να κρέμονται από τους ώμους ελεύθερα στο πλάι του σώματος και τα πόδια ενωμένα. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε με την κοιλιά χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής και μετά τη τοποθέτηση της ταινίας σε οριζόντιο επίπεδο στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγόνιας ακρολοφίας. Η μέτρηση έλαβε χώρα δύο φορές και καταγράφηκαν οι αντίστοιχες τιμές, ενώ πραγματοποιήθηκε και τρίτη φορά σε περίπτωση που οι τιμές της περιφέρειας μέσης διέφεραν μεταξύ τους περισσότερο από 1cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρικές μετρήσεις ύψους και βάρους προσδιορίστηκε ο ΔΜΣ των εξεταζόμενων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m^2). Η κατηγοριοποίηση της κατάστασης του σωματικού βάρους βάσει του ΔΜΣ σε λιποβαρές ($<18,5\text{kg}/\text{m}^2$), φυσιολογικό ($18,5-24,9\text{kg}/\text{m}^2$), υπέρβαρο ($25-29,9\text{kg}/\text{m}^2$), και παχύσαρκο ($\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$) καθώς και της περιφέρειας μέσης σε φυσιολογική, αυξημένη και ιδιαίτερα αυξημένη ($<80\text{cm}$ ή $<94\text{cm}$, $80-88\text{cm}$ ή $94-102\text{cm}$, $>88\text{cm}$ ή $>102\text{cm}$ για γυναίκες και άντρες αντίστοιχα) βασίστηκε στα κριτήρια του ΠΟΥ (308).

3.4.4. Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης

Η συστολική (ΣΑΠ) και διαστολική (ΔΑΠ) αρτηριακή πίεση αίματος μετρήθηκε στο δεξί βραχίονα με τους συμμετέχοντες σε καθιστή θέση και μετά από παραμονή πέντε λεπτών σε κατάσταση ηρεμίας. Πριν τη μέτρηση και συγκεκριμένα από την προηγούμενη ημέρα υπήρχε ενημέρωση των συμμετεχόντων να αποφύγουν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δραστηριότητες τουλάχιστον για μια ώρα πριν τη μέτρηση: έντονη σωματική άσκηση, κατανάλωση τροφής ή οποιουδήποτε ποτού εκτός από νερό, κάπνισμα, λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Οι συμμετέχοντες έπρεπε επίσης να φορούν άνετα ρούχα ώστε να ελευθερώνεται εύκολα η περιοχή του βραχίονα για την τοποθέτηση της περιχειρίδας. Αφού επιλέχθηκε το σωστό μέγεθος της περιχειρίδας, αυτή τοποθετήθηκε στον βραχίονα του εκάστοτε συμμετέχοντα έτσι ώστε η κάτω πλευρά της να βρίσκεται 2-3 δάκτυλα πάνω από την κερκιδική αρτηρία. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε με ένα έγκυρο ηλεκτρονικό πιεσόμετρο Omron (OMRON M6 ή OMRON M6 AC, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) τρεις φορές με ενδιάμεση παύση ενός λεπτού, σε ήρεμο περιβάλλον και σε άνετη θερμοκρασία με τον συμμετέχοντα να κάθεται χωρίς να μιλάει σε καρέκλα ώστε να στηρίζεται η πλάτη και τα πόδια να σχηματίζουν ορθή γωνία και το δεξί χέρι να υποστηρίζεται από κάποια επιφάνεια (πχ. τραπέζι) ώστε να βρίσκεται στο ύψος της καρδιάς. Εκτός από τις τιμές της ΣΑΠ

και ΔΑΠ καταγράφηκαν και οι καρδιακοί παλμοί και για κάθε παράμετρο υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές της δεύτερης και τρίτης μέτρησης. Η κατηγοριοποίηση της πίεσης έγινε σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές συστάσεις (309) σε άριστη ή φυσιολογική (ΣΑΠ < 130 mmHg ή/και ΔΑΠ < 85 mmHg), υψηλή φυσιολογική (ΣΑΠ 130-139 mmHg ή/και ΔΑΠ 85-89 mmHg) και υπέρταση (ΣΑΠ ≥ 140 mmHg ή/και ΔΑΠ ≥ 90 mmHg), με την υψηλότερη κατηγορία να ορίζεται από το υψηλότερο επίπεδο αρτηριακής πίεσης, είτε ΣΑΠ, είτε ΔΑΠ.

3.4.5. Συλλογή αίματος & βιοχημικές εξετάσεις

Η συλλογή αίματος και οι αντίστοιχες βιοχημικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στους ενήλικες συμμετέχοντες των οικογενειών υψηλού κινδύνου. Μία ημέρα πριν τη διεξαγωγή των μετρήσεων οι συμμετέχοντες έλαβαν ένα τηλεφώνημα υπενθύμισης με αναλυτικές οδηγίες ώστε να τηρήσουν 12ωρη νηστεία από το βράδυ της προηγούμενης ημέρας έως το πρωινό των μετρήσεων. Μετά, λοιπόν, από μία 12-ωρη ολονύχτια νηστεία και νωρίς το πρωί της επόμενης ημέρας (8:00-10:00) λήφθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος από τους συμμετέχοντες. Πριν τη συλλογή αίματος οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για την τήρηση της νηστείας, την ύπαρξη κάποιας ασθένειας κατά την προηγούμενη εβδομάδα και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Εκπαιδευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό πραγματοποίησε στη συνέχεια φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά ≈11 ml αίματος, το οποίο τοποθετήθηκε σε δύο διαφορετικού όγκου και τύπου σωληνάρια για την απομόνωση: (i) του ορού [1 S-Monovette® 7.5 ml, Clotting Activator/Serum ή 16 x 100 mm x 8.5 mL BD Vacutainer® SST II Plus tube, gold cap (Additive: Clot activator and gel for serum separation. Silicone coated interior), BD ref. 367953) ή VACUETTE 8 ml Z Serum Sep Clot Activator, ref. 455071 (red cap)] και (ii) του πλάσματος [1 S-Monovette® 3.1 ml, GlucoEXACT ή 13 x 75 mm x 4.0 mL BD Vacutainer® Plus tube, grey cap. (Additive: Sodium fluoride, 10.0 mg, potassium oxalate, 8.0 mg), BD ref. 368921) ή VACUETTE 3 ml FC Mix Tube, ref. 454514 (grey cap)].

Τα δείγματα αίματος παρέμεναν σε όρθια θέση για να πήξουν σε θερμοκρασία δωματίου για 30-120min και μέσα στο χρονικό αυτό διάστημα μεταφέρονταν από το εκάστοτε σημείο των μετρήσεων στο αντίστοιχο ερευνητικό εργαστήριο για να λάβει χώρα η διαχείρισή τους. Η φυγοκέντρηση για τον διαχωρισμό των δειγμάτων ορού και πλάσματος πραγματοποιήθηκε σε 2000-2200 g RCF (relative centrifugal force) για 10 λεπτά της ώρας. Στη συνέχεια τα δείγματα ορού και πλάσματος διαμοιράστηκαν σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorfs) [ο ορός σε 5 σωληνάρια (1x1.0ml και 4x0.5ml) και το πλάσμα σε 2 σωληνάρια (1x0.5ml και 1x0.75ml)], τα

οποία αποθηκεύτηκαν σε βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία -80°C. Οι βιοχημικοί προσδιορισμοί πραγματοποιήθηκαν σε διαπιστευμένα εργαστήρια σε κάθε ερευνητικό κέντρο και αφορούσαν στους εξής δείκτες: γλυκόζη νηστείας πλάσματος, ολική χοληστερόλη (TC), τριγλυκερίδια (TG) και HDL-χοληστερόλη (HDL-c) ορού (με ενζυματική χρωματομετρική μέθοδο). Η LDL-χοληστερόλη (LDL-c) υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης Friedewald: $LDL-c (mg/dL) = TC (mg/dL) - HDL-c (mg/dL) - TG (mg/dL)/5$ (310). Επιπλέον, σε όλες τις χώρες (εκτός από την Ουγγαρία) προσδιορίστηκε η ινσουλίνη νηστείας ορού με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοφωταύγειας [ElectroChemiluminescence (ECLIA)]. Για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήθηκε το Ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της ινσουλινοαντίστασης (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): $HOMA-IR = [Ινσουλίνη νηστείας (mU/L) \times Γλυκόζη νηστείας (mmol/L)]/22,5$ (311).

Από τον σχεδιασμό του προγράμματος δεν προβλεπόταν η διενέργεια από του στόματος δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Έτσι, στην παρούσα μελέτη ο ορισμός του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη βασίστηκε στη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (Fasting Plasma Glucose, FPG), σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια που προτείνονται από διεθνείς επιστημονικούς οργανισμούς, όπως παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.2**. Ως δυσγλυκαιμία ορίστηκε η παρουσία προδιαβήτη ή/και σακχαρώδη διαβήτη.

Πίνακας 3.2. Διαγνωστικά κριτήρια για προδιαβήτη και σακχαρώδη διαβήτη, όπως προτείνονται από τον ΠΟΥ (312) και την IDF (232).

Διαγνωστικό Κριτήριο	Ενδιάμεση υπεργλυκαιμία («προδιαβήτης»)	Σακχαρώδης διαβήτης
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας	110-125mg/dl (6,1-7,0mmol/l)	≥126mg/dl (7,0mmol/l)
Ή από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη	140-199mg/dl (7,8-11,0mmol/l)	≥200mg/dl (11,1mmol/l)
Ή τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος σε συμπτωματικούς* ασθενείς		≥200mg/dl (11,1mmol/l)

Η γλυκόζη πλάσματος μετράται έπειτα από νηστεία (αποχή τροφής) για τουλάχιστον 8 ώρες

Η δώρη από του στόματος δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη πρέπει να διενεργείται με τη χρήση διαλύματος άνυδρης γλυκόζης 75 γραμμαρίων διαλυμένο σε νερό.

*Ως συμπτώματα υπεργλυκαιμίας θεωρούνται η πολυουρία, η πολυδιψία, η πολυφαγία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους

Η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (American, Diabetes Association, ADA) προτείνει ως κατώφλι για τη διάγνωση της ενδιάμεσης υπεργλυκαιμίας βάσει της γλυκόζης νηστείας=100mg/dl (5,8mmol/l). Η ADA πρόσφατα και η IDF επίσης προτείνουν ως μέθοδο διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη την τιμή HbA1c≥ 6,5% (7, 233, 313). Η μέτρησή της πρέπει να διενεργηθεί σε εργαστήριο πιστοποιημένο για έλεγχο ποιότητας και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρησή της θα πρέπει να είναι προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια (π.χ. του Εθνικού Προγράμματος Προτυποποίησης της HbA1c των ΗΠΑ [National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP]). Επιπρόσθετα, δε θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια,

3.5. Δήλωση Βιοηθικής

Η μελέτη ακολούθησε όσα ορίζονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι και στις συμβάσεις του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα ανθρώπινα δικαιώματα και τη βιοϊατρική (314). Πριν από την έναρξη της παρέμβασης, όλες οι χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη έλαβαν έγκριση από τις αρμόδιες επιτροπές δεοντολογίας και τις τοπικές αρχές. Πιο συγκεκριμένα, στο Βέλγιο η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Γάνδης (κωδικός έγκρισης: B670201524437); στη Βουλγαρία από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Ιατρικού Πανεπιστημίου της Βάρνας (κωδικός έγκρισης: 52/10-3-2016r), τους Δήμους Σόφιας και Βάρνας, καθώς και το Υπουργείο τοπικών εκπροσώπων Εκπαίδευσης και Επιστημών, στη Φινλανδία από την Επιτροπή Βιοηθικής του νοσοκομείου της Νοτιοδυτικής Φινλανδίας (κωδικός έγκρισης: 174/1801/2015), στην Ελλάδα από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (κωδικός έγκρισης: 46/ 3-4-2015), τους Δήμους Καλλιθέας, Μοσχάτου- Ταύρου, Περιστερίου, Πειραιά και Κερατσινίου-Δραπετσώνας, καθώς και το Υπουργείο Παιδείας, στην Ουγγαρία από την Εθνική Επιτροπή Επιστημονικής Έρευνας στην Ιατρική (κωδικός έγκρισης: 20095/2016/EKU) και στην Ισπανία από την Επιτροπή Βιοηθικής της Κλινικής Έρευνας και το Τμήμα Υγείας των καταναλωτών της κυβέρνησης της Αραγονίας (κωδικός έγκρισης: CP03/2016). Όσοι γονείς/κηδεμόνες συναίνεσαν για την συμμετοχή τους στην μελέτη έπρεπε να υπογράψουν και να επιστρέψουν στις ερευνητικές ομάδες της κάθε χώρας το σχετικό συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής που υπήρχε στο τέλος ενός ενημερωτικού γράμματος σχετικά με τον σκοπό και της μετρήσεις της μελέτης.

3.6. Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές/ ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά (%) ενώ οι συνεχείς/ ποσοτικές ως Μέση Τιμή $\pm$ Τυπική Απόκλιση/ Τ.Α (Mean $\pm$ Standard Deviation). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας (Kolmogorov-Smirnov) για τη διερεύνηση της κατανομής των υπό εξέταση ποσοτικών μεταβλητών. Για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test) ή two-sample z-test for proportions για πολλαπλές συγκρίσεις. Αντίστοιχα για τον έλεγχο της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ κανονικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's T-test, ενώ για πολλαπλές συγκρίσεις εφαρμόστηκε η Ανάλυση Διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (one-way ANOVA) με διόρθωση Bonferroni (between groups). Αντίστοιχα,

στην περίπτωση μη κανονικής κατανομής χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney ή Kruskal-Wallis Test.

Για τον έλεγχο της συσχέτισης μεταξύ επιλεγμένων μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις μονοπαραγοντικής (univariate) και πολλαπλής (multiple) λογιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) για την εξακρίβωση των παραγόντων που συσχετίζονται ισχυρότερα με την κατά περίπτωση εξαρτημένη μεταβλητή. Αδροί σχετικοί λόγοι και διορθωμένοι σχετικοί λόγοι πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR), με διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Intervals, CI) 95%, υπολογίστηκαν από τις αναλύσεις μονοπαραγοντικής και πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης αντίστοιχα.

Για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ή προγνωστικής ακρίβειας/ διαχωριστικής ακρίβειας των υπό εξέταση δεικτών για την ανίχνευση της νόσου (π.χ. παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, ΣΔ2) πραγματοποιήθηκε ανάλυση των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη [Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves]. Σχεδιάστηκε η ROC καμπύλη και υπολογίστηκαν το εμβαδόν της περιοχής κάτω από αυτή (Area Under the Curve, AUC), καθώς και οι τιμές της ευαισθησίας (Sensitivity, Se), ειδικότητας (Specificity, Sp), θετικής προγνωστικής αξίας (Positive Predictive value, PPV) και αρνητικής προγνωστικής αξίας (Negative predictive value, NPV) για τις εκάστοτε τιμές του δείκτη. Τέλος προσδιορίστηκε η βέλτιστη κατωφλική τιμή του εκάστοτε δείκτη σύμφωνα με το σημείο με τη μικρότερη απόσταση από το σημείο (0,1) στην καμπύλη ROC, όπου μεγιστοποιείται η ευαισθησία και η ειδικότητα. Η απόσταση αυτή για την κάθε κατωφλική τιμή υπολογίστηκε ως η τετραγωνική ρίζα της εξίσωσης $[(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2]$ (315).

Για την ανάπτυξη και τον έλεγχο της διαγνωστικής ή προγνωστικής ακρίβειας του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης και του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE (Childhood Obesity Risk Evaluation) αντίστοιχα, το δείγμα της εκάστοτε μελέτης χωρίστηκε τυχαία σε ένα υποδείγμα που περιελάμβανε τα δύο τρίτα αυτού, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη του εκάστοτε δείκτη και στο υπόλοιπο ένα τρίτο, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της διαγνωστικής/ προγνωστικής ακρίβειάς του. Σε κάθε περίπτωση ως συνιστώσες του εκάστοτε δείκτη επιλέχθηκαν αυτές οι μεταβλητές που βρέθηκε να συσχετίζονται σημαντικά με την νόσο στα πολλαπλά μοντέλα παλινδρόμησης που εξετάστηκαν. Οι βαθμολογίες που δόθηκαν σε κάθε συνιστώσα βασίστηκαν στους β- σταθμισμένους συντελεστές των παλινδρομήσεων (316). Στην περίπτωση του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης, οι συντελεστές αυτοί πολλαπλασιάστηκαν και στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο ακέραιο έτσι ώστε η συνολική

βαθμολογία να είναι 40. Στην περίπτωση του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των Schneeweiss και συν. (317) και επιπροσθέτως πραγματοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση της συνολικής βαθμολογίας του δείκτη και της νόσου (παχυσαρκία). Ο β συντελεστής αυτής της παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας, με τη χρήση της παρακάτω εξίσωσης, όπου e: η βάση του φυσικού λογαρίθμου, β: ο συντελεστής παλινδρόμησης, X: η συνολική βαθμολογία του δείκτη και Y: η σταθερά της παλινδρόμησης:

$$\text{Προβλεπόμενη πιθανότητα κινδύνου} = e^{((\beta \times X) + Y)} / [e^{((\beta \times X) + Y)} + 1].$$

Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι βασίστηκαν σε αμφίπλευρη ανάλυση υποθέσεων (two-sided hypotheses) και σε όλες τις αναλύσεις το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν 5% ($P < 0.05$). Για όλες τις προαναφερόμενες στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Για την ανάλυση της ισχύος (power calculation) των αναλύσεων που πραγματοποιήθηκαν για τη διερεύνηση των ερευνητικών υποθέσεων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό λογισμικό R version 4.0.2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συνολικό δείγμα που συγκεντρώθηκε για κάθε μελέτη ήταν επαρκές για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή στατιστική ισχύς ($> 0,80$) σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha = 0,05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής ενός προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων (two-stage screening) σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας για την ανίχνευση ατόμων και οικογενειών υψηλού κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη στην Ευρώπη (1^ο δημοσιευμένο άρθρο)

Όπως αναφέρθηκε αναλυτικά στην ενότητα της μεθοδολογίας, η μελέτη “Feel4Diabetes” ανέπτυξε και εφάρμοσε για πρώτη φορά έναν προσυμπτωματικό έλεγχο δύο σταδίων (two-stage screening) για τον εντοπισμό των ομάδων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 σε ευάλωτες οικογένειες, από περιοχές χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου σε έξι χώρες στην Ευρώπη. Τα δημοτικά σχολεία χρησιμοποιήθηκαν ως σημείο εισόδου στην κοινότητα με στόχο να προσεγγιστεί και να ελεγχθεί ο πληθυσμός στόχος (δηλ. τα παιδιά και οι οικογένειές τους). Εν συντομία, κατά το πρώτο στάδιο του ελέγχου (1st stage screening), οι γονείς συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο FINDRISC, ενώ στο δεύτερο στάδιο (2nd stage screening), πραγματοποιήθηκε περαιτέρω αξιολόγηση των δεικτών υγείας στους ενήλικες των οικογενειών υψηλού κινδύνου (όπως αυτές ορίστηκαν από την βαθμολογία των γονέων στο ερωτηματολόγιο FINDRISC). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν λοιπόν να παρουσιάσει να εξετάσει την αποτελεσματικότητα αυτού του ελέγχου που εφαρμόστηκε αναφορικά με τον εντοπισμό ατόμων και οικογενειών υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 στην Ευρώπη.

Στον **Πίνακα 4.1.1** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, ανά στάδιο ελέγχου και ανά χώρα. Συνολικά, 28.075 οικογένειες προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη μέσω των 219 συμμετεχόντων σχολείων. Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου του ελέγχου που πραγματοποιήθηκε μέσω των σχολείων με τη συμπλήρωση του FINDRISC, ελέγχθηκαν 11.396 οικογένειες (ποσοστό συμμετοχής 40,6%). Όλοι οι γονείς ή/και οι παππούδες και γιαγιάδες των οικογενειών που ορίστηκαν ως υψηλού κινδύνου προσκλήθηκαν στο δεύτερο στάδιο ελέγχου και τελικά τουλάχιστον ένας ενήλικας από 2.537 οικογένειες υψηλού κινδύνου (ποσοστό συμμετοχής 56,6%) συμμετείχε στις μετρήσεις, καταλήγοντας σε διαθέσιμα δεδομένα από 3.153 γονείς. Καθώς παρούσα μελέτη επικεντρώνεται στην έγκαιρη ανίχνευση του ΣΔ2 στους γονείς (ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας), τα διαθέσιμα δεδομένα για τους παππούδες/ γιαγιάδες δεν συμπεριελήφθησαν στη στατιστική ανάλυση και στους αντίστοιχους πίνακες που ακολουθούν.

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των γονέων και των παιδιών των οικογενειών υψηλού κινδύνου που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο του προσυμπτωματικού ελέγχου παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4.1.2**. Η μέση ηλικία των γονέων ήταν τα $41,1 \pm 5,6$ έτη και το 65,8% ήταν μητέρες. Συνολικά 65,8% των γονέων απασχολούνταν σε εργασία πλήρους απασχόλησης, ενώ το 23,6% αυτών είχαν λιγότερα από 12 έτη εκπαίδευσης, με το τελευταίο ποσοστό να είναι μικρότερο στις HICs σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες ($P<0.001$). Ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στους ενήλικες για το σύνολο του δείγματος ήταν 35,3% και 36,7% αντίστοιχα και βρέθηκε να είναι μικρότερος στις LMICs σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες ($P<0.001$). Από το σύνολο των παιδιών που συμμετείχαν στη μελέτη και μετρήθηκαν στα σχολεία ($n=12.194$), 2.711 ήταν τα παιδιά των οικογενειών υψηλού κινδύνου, με μέση ηλικία τα 8.16 ± 1.0 έτη και το 51,1% αυτών ήταν κορίτσια.

Πίνακας 4.1.1. Πληθυσμός της μελέτης ανά στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου και ανά χώρα.

Αριθμός	Όλες οι χώρες	HICs υπό μέτρα λιτότητας		LMICs		HICs	
		Ελλάδα	Ισπανία	Βουλγαρία	Ουγγαρία	Βέλγιο	Φινλανδία
Σχολεία που συμμετείχαν στη μελέτη	219	56	41	20	14	58	30
Οικογένειες που προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη μέσω των σχολείων	28.075	5.195	4.823	6.541	2.902	5.367	3.247
Οικογένειες που συμμετείχαν στο “first-stage screening”	11.396	2.096	1.567	2.948	1.762	1.684	1.339
Γονείς που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο FINDRISC (“first-stage screening”)	20.501	3.741	3.043	5.211	3.034	2.990	2.482
Παιδιά που μετρήθηκαν στο σχολείο (ανθρωπομετρικοί δείκτες)	12.194	2.286	1.703	3.034	1.867	1.798	1.506
Οικογένειες που ορίστηκαν ως “υψηλού κινδύνου” και προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν στο “second-stage screening”	4.484	907	715	1.088	689	475	610
Οικογένειες που συμμετείχαν στο “second-stage screening”	2.537	452	541	463	286	420	375
Γονείς που συμμετείχαν στο “second-stage screening”	3.153	696	659	554	319	499	426

Παππούδες/ γιαγιάδες που συμμετείχαν στο “second-stage screening”	121	69	-	46	1	5	-
---	-----	----	---	----	---	---	---

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries

Πίνακας 4.1.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των γονέων και των παιδιών που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου.

	Σύνολο δείγματος	HICs υπό μέτρα λιτότητας	LMICs	HICs	P-value*
Γονείς	(n=2849)	(n=1385)	(n=624)	(n=840)	
Ηλικία (έτη)	41,1 (5,56)	42,4 (5,32) ^{a,b}	39,6 (5,40) ^a	40,1 (5,60) ^b	<0,001
Γυναίκες, n (%)	1.875 (65,8)	837 (60,4) ^{a,b}	464 (74,4) ^a	574 (68,3) ^b	<0,001
Απασχόληση, n (%)					
Εργασία πλήρους απασχόλησης	1.875 (65,8)	885 (63,9) ^a	445 (71,3) ^{a,b}	545 (64,8) ^b	<0,001
Εργασία μερικής απασχόλησης	335 (11,7)	154 (11,1) ^{a,b}	41 (6,5) ^{b,c}	140 (16,7) ^{a,c}	
Οικιακά (γονέας στο σπίτι)	345 (12,1)	203 (14,7) ^a	83 (13,3) ^b	59 (7,0) ^{a,b}	
Άνεργος	139 (4,9)	112 (8,1) ^{a,b}	8 (1,3) ^a	19 (2,3) ^b	
Φοιτητής/τρια	31 (1,1)	4 (0,3) ^{a,b}	8 (1,3) ^a	19 (2,3) ^b	
Άλλο **	124 (4,4)	27 (1,9) ^{a,b}	39 (6,3) ^a	58 (6,9) ^b	
Εκπαίδευση, n (%)					
<12 έτη	673 (23,6)	373 (26,9) ^a	160 (25,6) ^b	140 (16,7) ^{a,b}	<0,001
≥12 έτη	2.176 (76,4)	1.012 (73,1) ^a	464 (74,4) ^b	700 (83,3) ^{a,b}	
Κατάσταση βάρους, n (%)					
Υπέρβαρο	1.006 (35,3)	506 (36,5) ^a	185 (29,6) ^{a,b}	315 (37,5) ^b	<0,001
Παχυσαρκία	1.045 (36,7)	550 (39,7) ^a	203 (32,6) ^a	292 (34,8)	
Παιδιά	(n=2711)	(n=1089)	(n=753)	(n=869)	
Ηλικία (Έτη)	8,16 (1,02)	7,80 (0,93) ^{a,b}	8,43 (1,00) ^a	8,36 (1,00) ^b	<0,001
Κορίτσια n (%)	1.385 (51,1)	549 (50,4)	393 (52,2)	443 (51,0)	0,752

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (Τ.Α) εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά

*Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών των χωρών

Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους

** Η κατηγοριοποίηση «Άλλο» περιλαμβάνει τις απαντήσεις “συνταξιούχος” και “κάτι άλλο”

HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries

Ο επιπολασμός του προδιαβήτη και του ΣΔ2 στους γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4.1.3**. Σύμφωνα με τη μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, ο επιπολασμός του ΣΔ2 για το σύνολο του δείγματος βρέθηκε να είναι 3,0% και του προδιαβήτη 23,2% σύμφωνα με τα κριτήρια του ADA και 5,7% με τα κριτήρια του ΠΟΥ. Τα ποσοστά αυτά ήταν μεγαλύτερα στις υψηλότερες κατηγορίες βαθμολογίας του FINDRISC ($P<0,001$), τόσο για σύνολο του δείγματος όσο και ανά κατηγορία χωρών (**Σχήμα 4.1.1**). Επιπλέον, για το σύνολο του δείγματος, από το σύνολο των γονέων που εντοπίστηκαν με ΣΔ2 το

49,3% αυτών των περιστατικών ήταν αδιάγνωστα, με το ποσοστό αυτό να είναι χαμηλότερο στην υψηλότερη κατηγορία βαθμολογίας FINDRISC σε σχέση με την μικρότερη ($P=0,007$).

Τέλος, ο επιπολασμός του υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στα παιδιά των οικογενειών υψηλού κινδύνου που συμμετείχαν το δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου ήταν 28,2% για το σύνολο του δείγματος, με το ποσοστό αυτό να είναι υψηλότερο αν οι γονείς βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο για ΣΔ2 (δηλ. τουλάχιστον ένας γονέας να έχει βαθμολογία FINDRISC μεταξύ 12-14 ή ≥ 15 σε σχέση με το να έχουν και οι δύο γονείς βαθμολογία $\text{FINDRISC} \leq 11$, $P < 0,001$) (**Πίνακας 4.1.4**). Η ίδια τάση παρατηρήθηκε και στις HICs υπό μέτρα λιτότητας, ενώ δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό υπέρβαρου/ παχυσαρκίας των παιδιών ανά κατηγορία της βαθμολογίας FINDRISC των γονέων για τις υπόλοιπες κατηγορίες χωρών.

Πίνακας 4.1.3. Επιπολασμός του προδιαβήτη και του σακχαρώδη διαβήτη στους γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου.

	I Συμμετέχοντες που εντοπίστηκαν με προδιαβήτη, n (%)	II Συμμετέχοντες που εντοπίστηκαν με ΣΔ2, n (%)	III Συμμετέχοντες με αδιάγνωστο ΣΔ2 στο σύνολο αυτών που εντοπίστηκαν με ΣΔ2, όπως παρουσιάζονται στη στήλη II, n (%)*	IV Συμμετέχοντες που παρουσιάζονται στη στήλη III, ανά κατηγορία της βαθμολογίας FINDRISC			P- value*
				0-11	12-14	15-26	
Όλες οι χώρες (n=2.685)	623 (23,2)	81 (3,0)	40 (49,3)	13 (81,3) ^a	13 (64,7)	14 (36,8) ^a	0,007
HICs υπό μέτρα λιτότητας (n=1.249)	304 (24,3)	36 (2,9)	15 (41,6)	4 (57,1)	5 (66,7)	6 (27,3)	0,127
LMICs (n=644)	84 (13,1)	26 (4,0)	21 (80,8)	8 (100,0)	7 (85,7)	6 (60,0)	0,098
HICs (n=792)	235 (29,6)	19 (2,4)	4 (33,3)	1 (100,0)	1 (25,0)	2 (33,3)	0,368

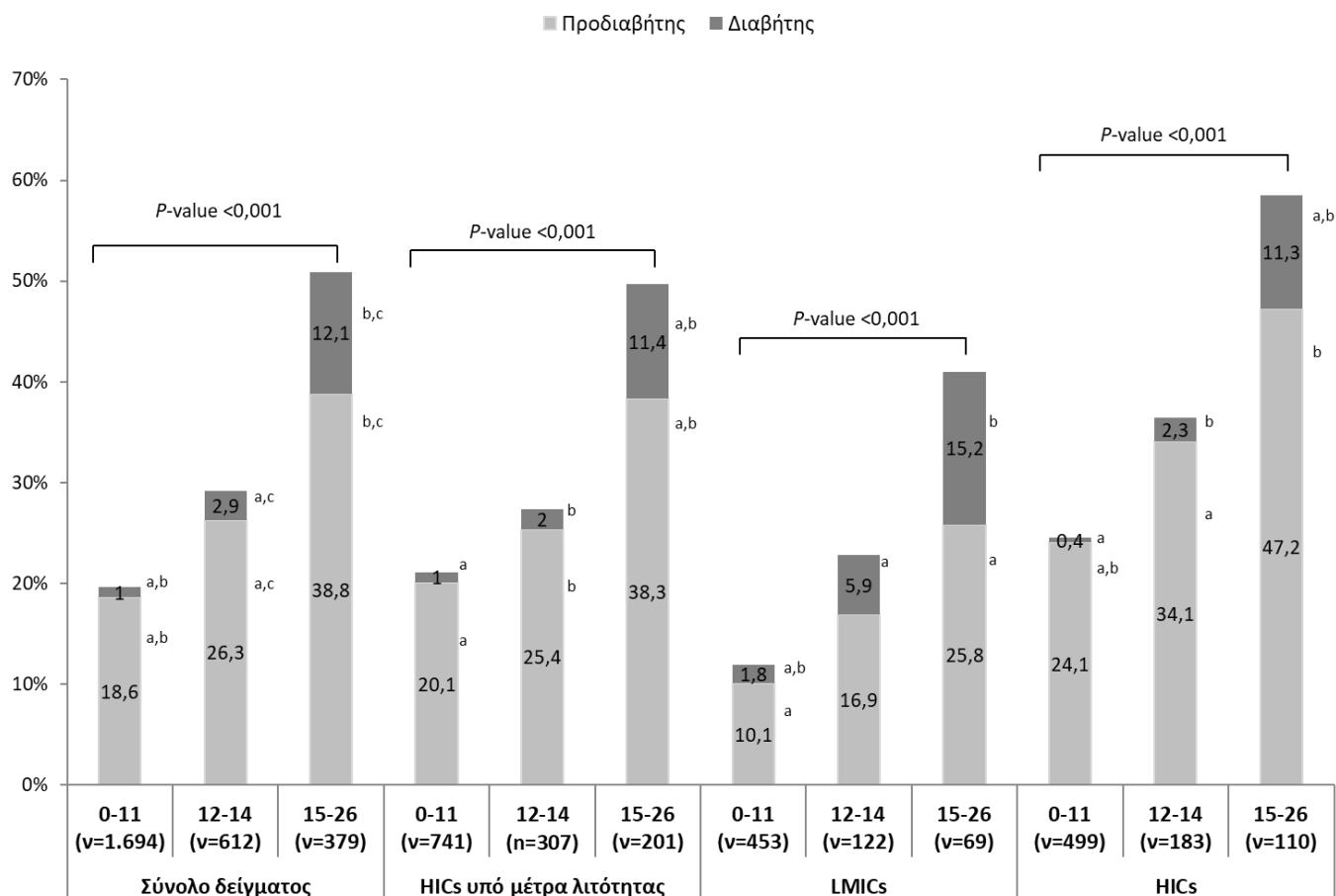
* Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο FINDRISC

Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους

** Τα νούμερα για αυτή τη μεταβλητή στην περίπτωση των HICs δεν περιλαμβάνουν δεδομένα από την Φινλανδία (n=7), καθώς τα άτομα με προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη σε αυτή τη χώρα αποκλείονταν από τη συμμετοχή στη μελέτη

ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries

Σχήμα 4.1.1. Επιπολασμός του προδιαβήτη και του σακχαρώδη διαβήτη στους γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου ανά κατηγορία FINDRISC.



Τα *P*-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο FINDRISC: 0-11 (χαμηλός και ελαφρά αυξημένος κίνδυνος), 12-14 (μέτριος κίνδυνος), 15-26 (υψηλός και πολύ υψηλός κίνδυνος)

Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries

Πίνακας 4.1.4. Επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά των οικογενειών που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου.

	Σύνολο δείγματος	Ανά κατηγορία της βαθμολογίας FINDRISC των γονέων				p- value*
		Και οι δύο γονείς 0-11	Τουλάχιστον ένας γονέας 12-14	Τουλάχιστον ένας γονέας 15-26		
Υπέρβαρο ή παχυσαρκία στα παιδιά, % (ν)						
Όλες οι χώρες (ν= 2.231)	630 (28,2)	267 (24,5) ^{a,b}	213 (31,4) ^a	150 (32,5) ^b		0,001
HICs υπό μέτρα λιτότητας (ν=930)	309 (33,2)	126 (28,9) ^a	100 (35,1)	83 (39,7) ^a		0,018
LMICs (ν=616)	175 (28,4)	73 (24,6)	64 (32,7)	38 (30,9)		0,119
HICs (ν=685)	146 (21,3)	68 (19,0)	49 (24,9)	29 (22,3)		0,258

* Τα *P*-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο FINDRISC των γονέων

Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους

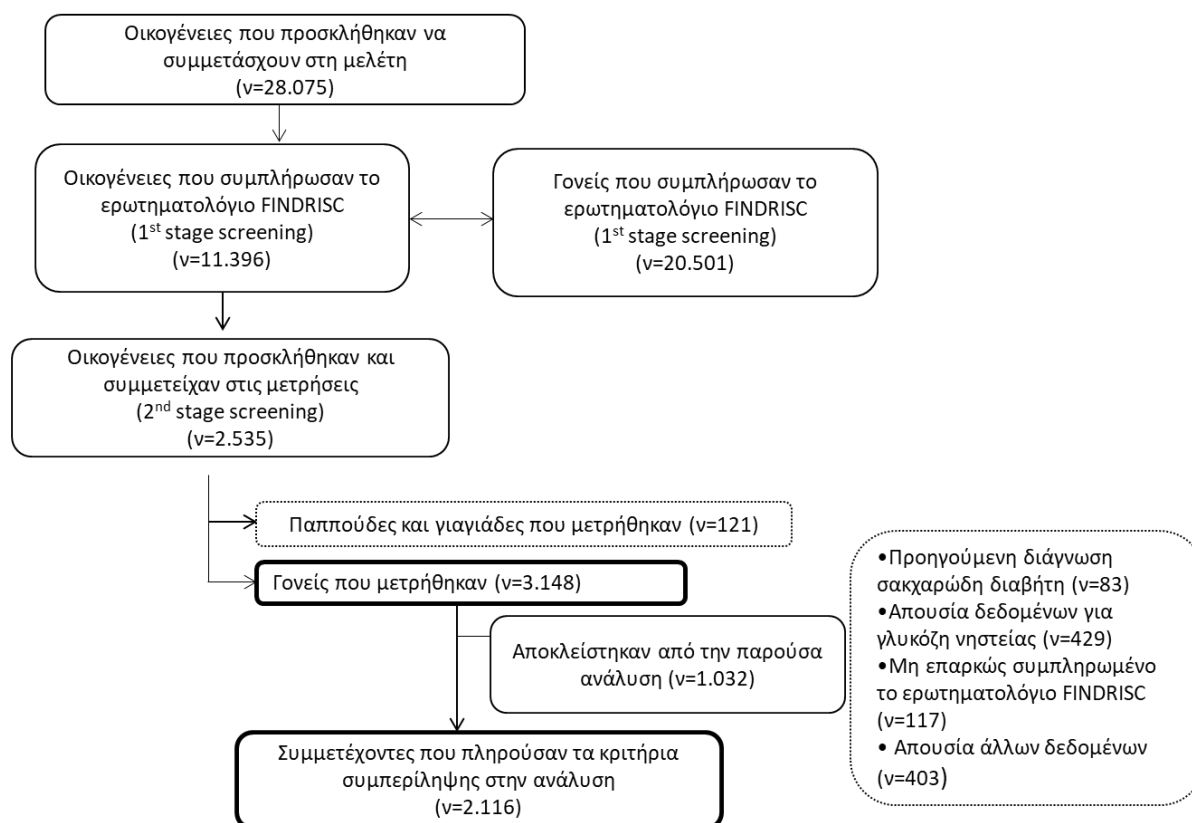
FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries

4.2. Έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας του ερωτηματολογίου FINDRISC στην ανίχνευση των περιστατικών αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη και δυσγλυκαιμίας σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη (2^ο δημοσιευμένο άρθρο)

Οι κύριοι σκοποί της παρούσας μελέτης ήταν να (i) να αξιολογήσει τη διαγνωστική ακρίβεια του ερωτηματολογίου FINDRISC στο να ανιχνεύει περιστατικά αδιάγνωστου ΣΔ2 και δυσγλυκαιμίας σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη και (ii) να εξετάσει πιθανές διαφορές στην απόδοση του FINDRISC μεταξύ των LMICs και των ευάλωτων πληθυσμιακών ομάδων στις HICs και στις HICs υπό μέτρα λιτότητας. Ένας δευτερεύων σκοπός ήταν να εξετάσει ποιες από τις συνιστώσες του ερωτηματολογίου FINDRISC συσχετίστηκαν περισσότερο με τον αδιάγνωστο ΣΔ2 και τη δυσγλυκαιμία, έτσι ώστε να υποστηρίξει περαιτέρω την ανάπτυξη και τη χρήση απλουστευμένων εκδόσεων του ερωτηματολογίου. Ως δυσγλυκαιμία ορίστηκε η ύπαρξη ΣΔ2 ή/και προδιαβήτη.

Το διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζεται στο **Σχήμα 4.2.1**. Από το σύνολο των 2.535 «οικογενειών υψηλού κινδύνου» που συμμετείχαν στη μελέτη, 3.148 γονείς συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο ελέγχου (2nd stage screening) που περιλάμβανε την αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών δεικτών, της αρτηριακής πίεσης και των βιοχημικών δεικτών. Από το σύνολο των γονέων που μετρήθηκαν, 83 (2,64%) αποκλείστηκαν από την παρούσα ανάλυση γιατί είχαν προηγούμενη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη, 429 (13,6%) αποκλείστηκαν γιατί δεν είχαν διαθέσιμα δεδομένα για τη γλυκόζη νηστείας πλάσματος, 117 (3,72%) γιατί είχαν μη επαρκώς συμπληρωμένο το ερωτηματολόγιο FINDRISC και 403 (1,8%) γιατί δεν είχαν επαρκή δεδομένα σε άλλα ερωτηματολόγια ή μετρήσεις της μελέτης.

Σχήμα 4.2.1. Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη.



Στον **Πίνακα 4.2.1.** παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά για το σύνολο του δείγματος και ανά κατηγορία χωρών. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα $41,1 \pm 5,48$ έτη και το 67,3% ήταν γυναίκες. Ο επιπολασμός της ανεργίας ήταν 5.1%, υψηλότερος στις HICs υπό μέτρα λιτότητας σε σχέση με τις HICs και τις LMICs (8,4% vs. 2,5% και 0,7%, αντίστοιχα, $P < 0,001$). Περίπου το ένα τέταρτο των συμμετεχόντων είχαν λιγότερα από 12 έτη εκπαίδευσης (22,9%) και ήταν καπνιστές (25.9%), με τα ποσοστά αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα στις HICs σε σχέση με τις υπόλοιπες κατηγορίες χωρών. Σύμφωνα με τις τιμές γλυκόζης νηστείας και τα διαγνωστικά κριτήρια του ΠΟΥ, ο επιπολασμός του αδιάγνωστου ΣΔ2 για το σύνολο του δείγματος ήταν 1,2%, χωρίς να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των χωρών, ενώ ο αντίστοιχος για τον προδιαβήτη ήταν 5,6%, υψηλότερος στις HICs σε σχέση με τις LMICs (8,0% vs. 3,5%, $P = 0,019$)

Πίνακας 4.2.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.

	Συνολικό δείγμα (n=2.116)	HICs (Βέλγιο- Φινλανδία) (n=610)	HICs υπό μέτρα λιτότητας (Ελλάδα- Ισπανία) (n=1.074)	LMICs (Βουλγαρία- Ουγγαρία) (n=432)	P- value*
Ηλικία (έτη)	41,1 (5,48)	40,2 (5,58) ^a	42,3 (5,36) ^{a,b}	39,6 (4,97) ^b	<0,001
Γυναίκες, % (n)	67,3 (1.425)	69,0 (421) ^{a,b}	62,6 (672) ^{a,c}	76,9 (332) ^{b,c}	<0,001
Απασχόληση, % (n)					
Άνεργος	5,1 (108)	2,5 (15) ^a	8,4 (90) ^{a,b}	0,7 (3) ^b	<0,001
Οικιακά (γονέας στο σπίτι)	12,5 (265)	7,5 (46) ^{a,b}	15,1 (162) ^a	13,2 (57) ^b	
Εργασία μερικής απασχόλησης	11,6 (245)	15,9 (97) ^{a,b}	10,8 (116) ^a	7,4 (32) ^b	
Άλλο [‡]	70,8 (1.498)	74,1 (452) ^a	65,7 (706) ^{a,b}	78,7 (340) ^b	
Επίπεδο εκπαίδευσης, % (n)					
<12 έτη	22,9 (485)	16,2 (99) ^a	27,1 (291) ^a	22,0 (95)	<0,001
≥12 έτη	77,1 (1.631)	83,8 (511) ^a	72,9 (783) ^a	78,0 (337)	
Κάπνισμα, % (n)					
Ποτέ	45,2 (957)	55,4 (338) ^{a,b}	43,2 (464) ^{a,c}	35,7 (155) ^{b,c}	<0,001
Πρώην καπνιστής	28,9 (611)	33,6 (205) ^{a,b}	27,6 (296) ^a	25,4 (110) ^b	
Καπνιστής	25,9 (548)	11,0 (67) ^{a,b}	29,2 (314) ^{a,c}	38,8 (167) ^{b,c}	
Αδιάγνωστος ΣΔ2, % (n)	1,2 (25)	1,0 (6)	1,1 (12)	1,6 (7)	0,620
Προδιαβήτης, % (n)	5,6 (119)	8,0 (49) ^a	5,1 (55)	3,5 (15) ^a	0,019

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (Τ.Α) εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά

Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους

*Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών των χωρών

[‡] Η κατηγοριοποίηση «Άλλο» περιλαμβάνει τις απαντήσεις πλήρης απασχόληση, φοιτητής/τρια και συνταξιούχος

HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries; ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Πίνακας 4.2.2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του FINDRISC στο δείγμα της μελέτης.

	Συνολικό δείγμα (<i>n</i> =2.116)	HICs (<i>n</i> =610)	HICs υπό μέτρα λιτότητας (<i>n</i> =1.074)	LMICs (<i>n</i> =432)	P- value*
Βαθμολογία FINDRISC	10,2 (4,06)	10,5 (3,70) ^a	10,8 (3,70) ^b	8,35 (4,71) ^{a,b}	<0,001
Κατηγορίες FINDRISC, % (<i>n</i>)					
<7	16,4 (346)	12,6 (77) ^a	11,7 (126) ^b	33,1 (143) ^{a,b}	<0,001
7-11	47,7 (1.010)	50,5 (308) ^a	48,9 (525) ^b	41,0 (177) ^{a,b}	
12-14	23,1 (488)	23,1 (141)	25,1 (270) ^a	17,8 (77) ^a	
15-20	12,4 (263)	13,4 (82) ^a	13,9 (149) ^b	7,4 (32) ^{a,b}	
>20	0,4 (9)	0,2 (2)	0,4 (4)	0,7 (3)	
Συνιστώσες FINDRISC, % (<i>n</i>)					
Ηλικία					
<45 έτη	76,0 (1.609)	80,2 (489) ^a	70,0 (752) ^{a,b}	85,2 (368) ^b	<0,001
45-54 έτη	23,1 (488)	19,0 (116) ^a	28,8 (309) ^{a,b}	14,6 (63) ^b	
55-64 έτη	0,8 (17)	0,5 (3)	1,2 (13)	0,2 (1)	
>64 έτη	0,1 (2)	0,3 (2)	0,0 (0)	0,0 (0)	
Δείκτης μάζας σώματος					
<25kg/m ²	33,6 (710)	29,8 (182) ^a	30,4 (327) ^b	46,5 (201) ^{a,b}	<0,001
25-30kg/m ²	37,3 (789)	39,8 (243) ^a	38,5 (413) ^b	30,8 (133) ^{a,b}	
>30kg/m ²	29,2 (617)	30,3 (185) ^a	31,1 (334) ^b	22,7 (98) ^{a,b}	
Περιφέρεια μέσης					
Γ:<80cm, Α:>94cm	13,7 (289)	7,4 (45) ^a	10,5 (113) ^b	30,3 (131) ^{a,b}	<0,001
Γ:80-88cm, Α:94-102cm	33,6 (711)	32,1 (196)	34,9 (375)	32,4 (140)	
Γ:>88cm, Α:>102cm	52,7 (1,116)	60,5 (369) ^a	54,6 (586) ^b	37,3 (161) ^{a,b}	
Σωματική δραστηριότητα (30min/ημέρα)					
Ναι	63,4 (1,342)	71,1 (434) ^a	55,0 (591) ^{a,b}	73,4 (317) ^b	<0,001
Όχι	36,6 (774)	28,9 (176) ^a	45,0 (483) ^{a,b}	26,6 (115) ^b	
Κατανάλωση λαχανικών, φρούτων					
Κάθε μέρα	68,8 (1,456)	80,0 (493) ^a	58,7 (630) ^{a,b}	77,1 (333) ^b	<0,001
Όχι κάθε μέρα	31,2 (660)	19,2 (117) ^a	41,3 (444) ^{a,b}	22,9 (99) ^b	
Αντιυπερτασική αγωγή					
Όχι	88,2 (1,867)	90,3 (551) ^a	90,9 (976) ^b	78,7 (340) ^{a,b}	<0,001
Ναι	11,8 (249)	9,7 (59) ^a	9,1 (98) ^b	21,3 (92) ^{a,b}	
Ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα					
Όχι	74,9 (1,584)	68,4 (417) ^{a,b}	75,7 (813) ^{a,c}	81,9 (354) ^{b,c}	<0,001
Ναι	25,1 (532)	31,6 (193) ^{a,b}	24,3 (261) ^{a,c}	18,1 (78) ^{b,c}	
Μέλος της οικογένειας με σακχαρώδη διαβήτη					
Όχι	32,7 (691)	25,9 (158) ^{a,b}	33,1 (355) ^{a,c}	41,2 (178) ^{b,c}	<0,001
Παππούς/ γιαγιά, θείος/ θεία ή πρώτος ξάδελφος	27,7 (587)	40,2 (245) ^a	23,2 (249) ^a	21,5 (93)	
Γονέας, αδελφός, αδελφή ή δικό σας παιδί	39,6 (838)	33,9 (207) ^{a,b}	43,8 (470) ^a	37,3 (161) ^b	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (Τ.Α) εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά
Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους
*Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών των χωρών
HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score

Αναφορικά με την βαθμολογία του FINDRISC, όπως παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4.2.2.**, η μέση τιμή της ήταν $10,2 \pm 4,06$ με εύρος 0-22 και ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στις LMICs σε σχέση με τις HICs και τις HICs υπό μέτρα λιτότητας ($8,35 \pm 4,71$ vs. $10,5 \pm 3,70$ και $10,8 \pm 3,70$, αντίστοιχα, $P < 0,001$). Παρατηρήθηκαν επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των χωρών στις συνιστώσες του FINDRISC. Συγκεκριμένα στις LMICs -σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες- ήταν μεγαλύτερο το ποσοστό των συμμετεχόντων που άνηκε στις χαμηλότερες κατηγορίες ΔΜΣ και περιφέρειας μέσης και λάμβανε αντιυπερτασική αγωγή. Στις HICs υπό μέτρα λιτότητας ήταν μικρότερο το ποσοστό των συμμετεχόντων που άνηκε στις μικρότερες ηλικιακές ομάδες, καθώς επίσης μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό αυτών που δήλωσαν ότι ήταν σωματικά δραστήριοι για τουλάχιστον 30 λεπτά ημερησίως όπως και αυτών που κατανάλωναν καθημερινά λαχανικά και φρούτα. Στις HICs μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με θετικό ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και οικογενειακό ιστορικό ΣΔ.

Στον **Πίνακα 4.2.3** παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανά κατηγορία της βαθμολογίας του FINDRISC. Όπως ήταν αναμενόμενο, η ηλικία, τα ποσοστά παχυσαρκίας και κεντρικής παχυσαρκίας (όπως ορίζεται από τιμές περιφέρειας μέσης $>88\text{cm}$ ή $>102\text{cm}$ για γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα στις υψηλότερες κατηγορίες της βαθμολογίας του FINDRISC, ενώ το ίδιο παρατηρήθηκε και για την αρτηριακή πίεση, τη γλυκόζη νηστείας, τις τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Η ίδια τάση παρατηρήθηκε και για τα ποσοστά αδιάγνωστου ΣΔ2 και προδιαβήτη, τα οποία για βαθμολογία $\text{FINDRISC} \geq 15$ ήταν 5,1% και 10,7%, αντίστοιχα.

Πίνακας 4.2.3. Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης ανά κατηγορία βαθμολογίας FINDRISC.

	FINDRISC 0-11 (v=1.356)	FINDRISC 12-14 (v=488)	FINDRISC 15-26 (v=272)	P-value*
Βαθμολογία FINDRISC	7,96 (2,98) ^{a,b}	12,8 (0,82) ^a	16,7 (1,72) ^{b,c}	<0,001
Γυναίκες, % (v)	67,5 (915)	63,3 (309) ^a	73,9 (201) ^a	0,012
Ηλικία (έτη)	40,6 (5,23) ^{a,b}	41,9 (5,41) ^a	42,4 (6,38) ^b	<0,001
<i>Κατάσταση βάρους, % (v)</i>				
Λιποβαρές & φυσιολογικό	38,5 (522) ^{a,b}	11,9 (58) ^a	10,3 (28) ^b	<0,001
Υπέρβαρο	36,8 (499) ^a	35,7 (174) ^b	26,5 (72) ^{a,b}	
Παχυσαρκία	24,7 (256) ^{a,b}	52,5 (256) ^{a,c}	63,2 (172) ^{b,c}	
<i>Περιφέρεια μέσης, % (v)</i>				
Γ:<80cm, Α:>94cm	30,5 (414) ^{a,b}	8,8 (43) ^a	4,8 (13) ^b	<0,001
Γ:80-88cm, Α:94-102cm	28,8 (390) ^{a,b}	20,5 (100) ^{a,c}	13,2 (36) ^{b,c}	
Γ:>88cm, Α:>102cm	40,7 (552) ^{a,b}	70,7 (345) ^{a,c}	82,0 (223) ^{b,c}	
Συστολική ΑΠ (mmHg)	115,8 (16,2) ^{a,b}	120,5 (16,7) ^a	121,1 (17,0) ^b	<0,001
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	77,0 (11,0) ^{a,b}	80,3 (11,1) ^a	80,9 (12,1) ^b	<0,001
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	92,7 (10,6) ^{a,b}	96,1 (15,9) ^{a,c}	99,8 (13,7) ^{b,c}	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	191,8 (36,5) ^{a,b}	197,1 (39,5) ^a	197,9 (37,7) ^b	0,002
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	117,7 (32,2) ^{a,b}	123,3 (34,3) ^a	124,4 (31,4) ^b	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	54,7 (14,3) ^{a,b}	51,5 (12,6) ^a	50,3 (12,3) ^b	<0,001
Τριγλυκερίδια νηστείας (mg/dl)	96,7 (55,8) ^{a,b}	111,5 (62,6) ^a	116,1 (61,2) ^b	<0,001
Αδιάγνωστος ΣΔ2, % (v)	0,3 (4) ^{a,b}	1,4 (7) ^{a,c}	5,1 (14) ^{b,c}	<0,001
Προδιαβήτης, % (v)	4,1 (56) ^{a,b}	7,0 (34) ^a	10,7 (29) ^b	<0,001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι (Τ.Α) εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά

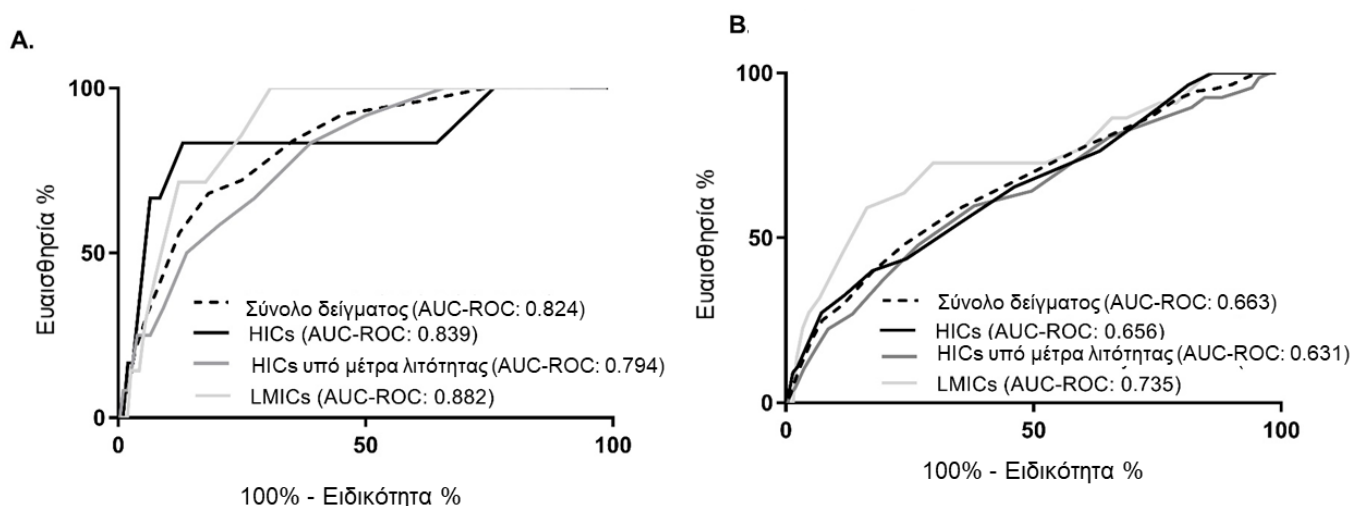
Για κάθε μεταβλητή, οι τιμές με τον ίδιο εκθέτη διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους

*Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των κατηγοριών της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο FINDRISC: 0-11 (χαμηλός και ελαφρά αυξημένος κίνδυνος), 12-14 (μέτριος κίνδυνος), 15-26 (υψηλός και πολύ υψηλός κίνδυνος)

ΑΠ: Αρτηριακή πίεση; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; Γ: γυναίκες; Α: άνδρες; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Αναφορικά με τη διαγνωστική ακρίβεια του FINDRISC για την ανίχνευση αδιάγνωστου ΣΔ2, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,824 (95% ΔΕ:0,755–0,893) για το σύνολο του δείγματος, 0,839 (95% ΔΕ:0,643–1,000) για τις HICs, 0,794 (95% ΔΕ:0,693–0,895) για τις HICs υπό μέτρα λιτότητας και 0,882 (95% ΔΕ:0,813– 0,951) για τις LMICs (**Σχήμα 4.2.1.A**). Αναφορικά με τη διαγνωστική ακρίβεια του FINDRISC για την ανίχνευση δυσγλυκαιμίας, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,663 (95% ΔΕ:0,615–0,710) για το σύνολο του δείγματος, 0,656 (95% ΔΕ:0,579–0,733) για τις HICs, 0,631 (95% ΔΕ:0,559–0,702) για τις HICs υπό μέτρα λιτότητας και 0,735 (95% ΔΕ:0,617–0,854) για τις LMICs (**Σχήμα 4.2.1.B**). Δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των κατηγοριών των χωρών τόσο για τον αδιάγνωστο ΣΔ2, όσο και για τη δυσγλυκαιμία (P>0,05 για όλες τις επιμέρους συγκρίσεις).

Σχήμα 4.2.2. Καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την ανίχνευση (Α) αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη (Β) δυσγλυκαιμίας



AUC-ROC: Area under the ROC curve; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries

Στον **Πίνακα 4.2.4.** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του FINDRISC (ευαισθησία-Se, ειδικότητα-Sp, θετική και αρνητική προγνωστική αξία, PPV, NPV) για τις διαφορετικές κατωφλικές τιμές για την ανίχνευση του αδιάγνωστου ΣΔ2 και της δυσγλυκαιμίας. Αναφορικά με τα βέλτιστα κατώφλια για την ανίχνευση του αδιάγνωστου ΣΔ2, η βαθμολογία FINDRISC ≥ 14 βρέθηκε να είναι βέλτιστη για το σύνολο του δείγματος (Se=68,0%, Sp=81,7%) και τις LMICs (Se=71,4%, Sp=87,8%), η βαθμολογία FINDRISC ≥ 15 βρέθηκε να είναι βέλτιστη για τις HICs και η βαθμολογία FINDRISC ≥ 12 βρέθηκε να είναι βέλτιστη για τις HICs υπό μέτρα λιτότητας (Se=83,3%, Sp=61,1%). Αναφορικά με τα βέλτιστα κατώφλια για την ανίχνευση της δυσγλυκαιμίας, η βαθμολογία FINDRISC ≥ 12 βρέθηκε να είναι βέλτιστη για το σύνολο του δείγματος (Se=58,3%, Sp=65,7%), καθώς και για τις HICs (Se=54,5%; Sp=64,8%) και τις HICs υπό μέτρα λιτότητας (Se=59,7%; Sp=62,0%), ενώ η βαθμολογία FINDRISC ≥ 11 βρέθηκε να είναι βέλτιστη για τις LMICs (Se=72,7%; Sp=70,2%).

Πίνακας 4.2.4. Ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστικές αξίες για διάφορες κατωφλικές τιμές του FINDRISC για την ανίχνευση αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη και δυσγλυκαιμίας.

Συνολικό δείγμα (v=2.116)					HICs (Βέλγιο- Φινλανδία) (v=610)				HICs υπό μέτρα λιτότητας (Ελλάδα- Ισπανία) (v=1,074)				LMICs (Βουλγαρία- Ουγγαρία) (v=432)			
Κατω- φλική τιμή	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Se(%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Αδιάγνωστος ΣΔ2																
11	92,0	54,6	2,36	99,8	83,3	52,5	1,71	99,7	91,7	49,9	2,03	99,8	100	69,2	5,07	100,0
12	84,0	64,7	2,76	99,7	83,3	63,6	2,22	99,7	83,3	61,1	2,36	99,7	85,7	75,1	5,36	99,7
13	72,0	75,0	3,33	99,6	83,3	74,5	3,15	99,8	66,7	72,4	2,66	99,5	71,4	82,4	6,25	99,4
14	68,0	81,7	4,26	99,5	83,3	81,1	4,20	99,8	58,3	79,7	3,14	99,4	71,4	87,8	8,77	99,5
15	56,0	87,7	5,15	99,4	83,3	86,9	5,95	99,8	50,0	86,2	3,92	99,3	42,9	92,5	8,57	99,0
16	40,0	91,8	5,53	99,2	66,7	91,6	7,27	99,6	33,3	90,9	3,96	99,2	28,6	94,6	8,00	98,0
Δυσγλυκαιμία																
11	66,0	55,5	9,76	95,7	65,5	53,9	12,3	94,0	64,2	50,3	7,92	95,5	72,7	70,2	11,6	98,0
12	58,3	65,7	11,1	95,6	54,5	64,8	13,3	93,5	59,7	62,0	9,46	95,9	63,6	76,1	12,5	97,5
13	47,9	76,1	12,8	95,2	43,6	75,7	15,1	93,1	47,8	73,3	10,6	95,5	59,1	83,7	16,3	97,4
14	39,6	82,7	14,3	94,9	40,0	82,5	18,5	93,3	37,3	80,3	11,2	95,1	45,5	88,5	17,5	96,8
15	29,9	88,4	15,8	94,5	32,7	88,1	21,4	92,3	26,9	86,6	11,8	94,7	31,8	93,2	20,0	96,2
16	25,0	92,6	19,9	94,4	27,3	92,8	27,3	92,8	22,4	91,5	14,9	94,7	27,3	95,4	24,0	96,1

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστά (%)

Οι τιμές με έντονη γραφή αντιστοιχούν στις βέλτιστες κατωφλικές τιμές

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries; Se: Ευαισθησία; Sp: Ειδικότητα; PPV: Θετική προγνωστική αξία;

NPV: Αρνητική προγνωστική αξία; ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Στον **Πίνακα 4.2.5**, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης των συνιστωσών του FINDRISC με τον αδιάγνωστο ΣΔ2 και τη δυσγλυκαιμία, μετά από διόρθωση για το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την κατηγορία των χωρών. Σύμφωνα με αυτά, οι μεταβλητές που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τον αδιάγνωστο ΣΔ2 ήταν ο δείκτης μάζας σώματος $\geq 30\text{kg/m}^2$ ($\Sigma\Lambda = 2,82$; 95% ΔΕ: 1,04–7,66), η χρήση αντιϋπερτασικής αγωγής ($\Sigma\Lambda = 2,63$; 95% ΔΕ: 1,03–6,69) και το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ($\Sigma\Lambda = 6,23$; 95% ΔΕ: 2,57–15,1). Σημαντικές συσχετίσεις βρέθηκαν επίσης μεταξύ της δυσγλυκαιμίας και της ηλικίας ≥ 45 έτη ($\Sigma\Lambda = 1,68$, 95% ΔΕ: 1,14–2,47), του δείκτη μάζας σώματος $\geq 30\text{kg/m}^2$ ($\Sigma\Lambda = 1,80$; 95% ΔΕ: 1,18–2,74) και του ιστορικού υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ($\Sigma\Lambda = 3,89$; 95% ΔΕ: 2,60–5,83). Τέλος, η αύξηση κατά μία μονάδα στο FINDRISC συσχετίστηκε με 35,6% αυξημένη πιθανότητα παρουσίας αδιάγνωστου ΣΔ2 (95% ΔΕ: 22,0%–50,8%) και 18,3% αυξημένη πιθανότητα παρουσίας δυσγλυκαιμίας (95% ΔΕ: 12,8%–24,1%), μετά από διόρθωση για το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και την κατηγορία των χωρών (τα αποτελέσματα αυτά δεν παρουσιάζονται στον πίνακα).

Πίνακας 4.2.5. Συσχετίσεις μεταξύ των συνιστωσών του FINDRISC και αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη και δυσγλυκαιμίας για το σύνολο του δείγματος (n=2.116).

	Αδιάγνωστος ΣΔ2		Δυσγλυκαιμία	
	ΣΛ	(95% ΔΕ)	ΣΛ	(95% ΔΕ)
<i>Ηλικία</i>				
< 45 έτη	1,00		1,00	
≥ 45 έτη	2,31	(0,97-5,48)	1,68	(1,14-2,47)
<i>Δείκτης μάζας σώματος</i>				
<30kg/m ²	1,00		1,00	
≥30kg/m ²	2,82	(1,04-7,66)	1,80	(1,18-2,74)
<i>Περιφέρεια μέσης</i>				
Γ:<88cm, Α:<102cm	1,00		1,00	
Γ:≥88cm, Α:≥102cm	1,48	(0,51-4,30)	1,35	(0,88-2,08)
<i>Σωματική δραστηριότητα (30min/ημέρα)</i>				
Ναι	1,00		1,00	
Όχι	0,65	(0,26-1,61)	0,91	(6,63-1,34)
<i>Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών</i>				
Κάθε μέρα	1,00		1,00	
Όχι κάθε μέρα	1,31	(0,54-3,17)	1,10	(0,75-1,62)
<i>Αντιϋπερτασική αγωγή</i>				
Όχι	1,00		1,00	
Ναι	2,63	(1,03-6,69)	0,970	(0,58-1,62)
<i>Ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα</i>				
Όχι	1,00		1,00	
Ναι	6,23	(2,57-15,1)	3,89	(2,60-5,83)
<i>Μέλος της οικογένειας με σακχαρώδη διαβήτη</i>				
Όχι	1,00		1,00	
Παππούς/ γιαγιά, θείος/ θεία ή πρώτος ξάδελφος	1,13	(0,33-3,93)	0,99	(0,61-1,60)
Γονέας, αδελφός, αδελφή ή δικό σας παιδί	2,78	(1,00-7,74)	1,35	(0,88-2,06)

Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση με διόρθωση για το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης και τις κατηγορίες χωρών
Γ: γυναίκες; Α: άνδρες; ΣΔ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2; ΣΛ: Σχετικός Λόγος; ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

4.3. Ανάπτυξη και έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας ενός δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας παρουσίας ινσουλινοαντίστασης σε ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας στην Ευρώπη (3^ο δημοσιευμένο άρθρο)

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη και ο έλεγχος της διαγνωστικής ακρίβειας ενός αυτοσυμπληρούμενου εργαλείου αξιολόγησης της πιθανότητας παρουσίας ινσουλινοαντίστασης (όπως αξιολογήθηκε με τον HOMA-IR) σε ενήλικες με τη χρήση κοινωνικό-δημογραφικών, ανθρωπομετρικών, διατροφικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής.

Το δείγμα της παρούσας ανάλυσης ήταν οι γονείς που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου της μελέτης (2nd stage screening). Κριτήρια αποκλεισμού από την παρούσα ανάλυση ήταν τα εξής: προηγούμενη διάγνωση ΣΔ, μη τήρηση του πρωτοκόλλου για την νηστεία πριν την αιμοληψία, λήψη αντιϋπερτασικής αγωγής και μη πλήρη δεδομένα για τις υπό εξέταση μεταβλητές. Έτσι από το σύνολο των 3.153 γονέων αποκλείστηκαν 1.572 άτομα από την παρούσα ανάλυση, με το συνολικό δείγμα να αποτελείται από 1.581 άτομα (Βουλγαρία, $n= 367$; Φινλανδία, $n= 218$; Βέλγιο, $n= 214$; Ελλάδα, $n= 476$; και Ισπανία, $n= 306$). Καθώς στην Ουγγαρία δεν πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις για τον προσδιορισμό της ινσουλίνης, τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από αυτή τη χώρα δε χρησιμοποιήθηκαν για τη ανάπτυξη και τον έλεγχο της διαγνωστικής ακρίβειας του δείκτη. Όλες οι μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στον δείκτη ήταν αυτό-δηλούμενες (συμπεριλαμβανομένων και των ανθρωπομετρικών μετρήσεων).

Στον **Πίνακα 4.3.1.** παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της παρούσας μελέτης. Η κατανομή του φύλου ήταν 33,8% άνδρες και 66,2% γυναίκες. Κανένα από τα χαρακτηριστικά αυτά δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων ανάπτυξης και ελέγχου της διαγνωστικής ακρίβειας του δείκτη.

Πίνακας 4.3.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.

	Ομάδα ανάπτυξης του δείκτη ($n=1.076$) Μέσος $\pm$ T.A	Ομάδας ελέγχου της διαγνωστικής ακρίβειας του δείκτη ($n=505$) Μέσος $\pm$ T.A	P-value*
Ηλικία (έτη)	40,7 $\pm$ 5,29	40,6 $\pm$ 5,15	0,666
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)			
Άνδρες	29,7 $\pm$ 3,97	29,2 $\pm$ 4,39	0,172
Γυναίκες	27,3 $\pm$ 5,69	27,3 $\pm$ 5,67	0,985
Περιφέρεια μέσης (cm)			
Άνδρες	102,7 $\pm$ 9,93	101,0 $\pm$ 11,64	0,068
Γυναίκες	88,7 $\pm$ 13,31	89,1 $\pm$ 12,95	0,619
HOMA-IR	2,0 $\pm$ 2,40	1,9 $\pm$ 1,39	0,340
Συστολική ΑΠ (mmHg)	116,8 $\pm$ 16,20	116,4 $\pm$ 15,47	0,673
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	77,7 $\pm$ 11,39	77,0 $\pm$ 10,37	0,242

*Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance Index; ΑΠ: Αρτηριακή πίεση; T.A: τυπική απόκλιση

Σε επίπεδο μονοπαραγοντικών αναλύσεων, οι παράγοντες που βρέθηκε να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τον HOMA-IR ($P<0,05$) ήταν: η κατανάλωση πρωινού (φορές/ εβδομάδα), η κατανάλωση (αριθμός μερίδων/ ημέρα ή εβδομάδα) γαλακτοκομικών προϊόντων με ζάχαρη και χωρίς ζάχαρη, σακχαρούχων ροφημάτων, ψαριού, κόκκινου κρέατος, φρούτων και λαχανικών, ο ΔΜΣ, το φύλο, η περιφέρεια μέσης, το περπάτημα διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών (φορές/ εβδομάδα), η υψηλής έντασης σωματική δραστηριότητα διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών (φορές/ εβδομάδα) και ο χρόνος ενασχόλησης με δραστηριότητες οθόνης κατά τον ελεύθερο χρόνο (ώρες/ ημέρα). Οι μεταβλητές που βρέθηκε να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τα εκατοστημόρια του HOMA-IR και παρέμειναν στο τελικό μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ήταν: το φύλο, ο ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης, η κατανάλωση πρωινού, η κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, ο χρόνος τηλεθέασης, το περπάτημα και η έντονη σωματική δραστηριότητα, όπως παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4.3.2**. Στον πίνακα αυτό παρουσιάζεται επίσης και η βαθμολογία της κάθε συνιστώσας του δείκτη, η μέγιστη συνολική βαθμολογία του οποίου ισούται με 40.

Πίνακας 4.3.2. Συνιστώσες και βαθμολογία του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης.

Συνιστώσες του δείκτη	β	P-value*	Κατωφλικές Τιμές	Βαθμολογία
<i>Δείκτης μάζας σώματος</i>		0,001		
	-		<25 kg/m ²	0
	0,340		25–30 kg/m ²	9
	0,680		>30 kg/m ²	19
<i>Περιφέρεια μέσης (για γυναίκες και άνδρες αντίστοιχα)</i>		0,003		
	-		<80 cm ή <94 cm	0
	0,118		80–88 cm ή 94–102 cm	3
	0,236		>88 cm ή >102 cm	7
<i>Φύλο</i>		0,023		
	-		Γυναίκες	0
	0,066		Άνδρες	2
<i>Κατανάλωση πρωινού</i>		0,001		
	-		≥5 φορές/εβδομάδα	0
	0,095		<5 φορές/εβδομάδα	3
<i>Κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων (1 μερίδα = 250 ml)</i>		0,018		
	-		<1 φορές/εβδομάδα	0
	0,063		≥1 φορά/εβδομάδα	2
<i>Χρόνος ενασχόλησης με δραστηριότητες οθόνης</i>		0,001		
	-		<2 ώρες/ημέρα	0
	0,113		≥2 ώρες/ημέρα	3
<i>Περπάτημα (3 μέρες/ εβδομάδα για τουλάχιστον 30 λεπτά)</i>		0,033		
	-		Ναι	0
	0,057		Όχι	2
<i>Έντονη σωματική δραστηριότητα (3 μέρες/ εβδομάδα για τουλάχιστον 10 λεπτά)</i>		0,002		
	-		Ναι	0
	0,084		Όχι	2
Μέγιστη συνολική βαθμολογία				40

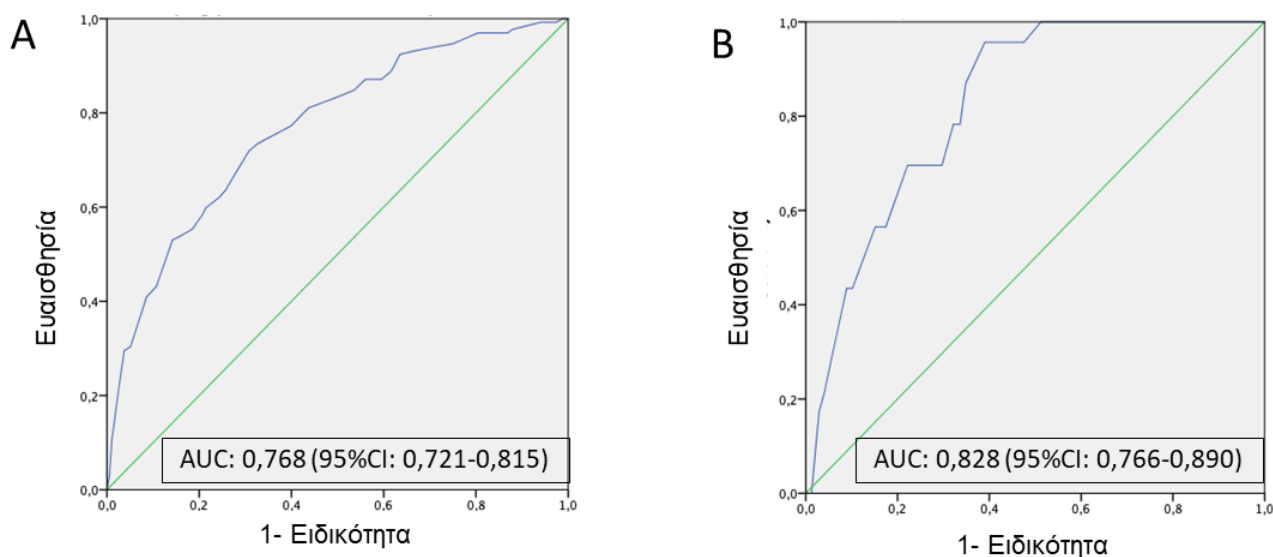
*Τα P-values δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των συσχετίσεων στο μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

β: σταθμισμένος συντελεστής παλινδρόμησης; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Αναφορικά με τη διαγνωστική ακρίβεια του δείκτη, η ROC ανάλυση στην ομάδα ελέγχου έδειξε ότι το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,768 (95% ΔΕ: 0,721–0,815) για την ανίχνευση των ατόμων που βρίσκονταν πάνω από το 75^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR. Η αντίστοιχη βέλτιστη κατωφλική τιμή ήταν ≥23 για το βέλτιστο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας (72,0% και 69,1% αντίστοιχα) (**Σχήμα 4.3.1Α** και **Πίνακας 4.3.3**). Αντιστοίχως, για την ανίχνευση των ατόμων που βρίσκονταν πάνω από το 95^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR, το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,828 (95% ΔΕ: 0,766–0,890) με βέλτιστη κατωφλική τιμή ≥31 για το

βέλτιστο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας (69,6,0% και 77,8% αντίστοιχα) (**Σχήμα 4.3.1B και Πίνακας 4.3.3**).

Σχήμα 4.3.1. Καμπύλες λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την ανίχνευση των ατόμων που βρίσκονταν πάνω από το (Α) 75^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR και (Β) 95^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR.



AUC: Area under the ROC Curve; 95% CI: 95% Confidence interval; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance Index

Πίνακας 4.3.3. Ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστικές αξίες για τις βέλτιστες κατωφλικές τιμές του Ευρωπαϊκού δείκτη ινσουλινοαντίστασης για την ανίχνευση της ινσουλινοαντίστασης στην ομάδα ελέγχου της διαγνωστικής ακρίβειας του δείκτη (n=505).

	Βέλτιστη κατωφλική τιμή	Se%	Sp%	PPV %	NPV %
Ανίχνευση ατόμων πάνω από το 75 ^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR	23	72,0	69,1	45,5	87,5
Ανίχνευση ατόμων πάνω από το 95 ^ο εκατοστημόριο του HOMA-IR	31	69,6	77,8	13,0	98,2

Se: Ευαισθησία; Sp: Ειδικότητα; PPV: Θετική προγνωστική αξία; NPV: Αρνητική προγνωστική αξία; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

4.4. Ανάπτυξη και έλεγχος της προγνωστικής ακρίβειας ενός δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας σε παιδιά σχολικής ηλικίας στην Ευρώπη (4^ο άρθρο υπό κρίση)

Η ερευνητική μας ομάδα στο παρελθόν ανέπτυξε και εξέτασε την προγνωστική ακρίβεια του δείκτη CORE (“Childhood Obesity Risk Evaluation”) για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία στον ελληνικό πληθυσμό (275, 284), συνδυάζοντας ορισμένους περιγεννητικούς παράγοντες και κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά της οικογένειας, τα οποία μπορούν να συλλέγονται συστηματικά από επαγγελματίες υγείας. Λαμβάνοντας υπόψη τη δυνατότητα αύξησης της προγνωστικής ακρίβειας του εργαλείου αυτού με τη συμπερίληψη άλλων ή/και επιπρόσθετων μεταβλητών και την προοπτική της ανάπτυξης ενός εργαλείου που θα μπορεί εφαρμοστεί σε πολλές χώρες στην Ευρώπη, ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η ανάπτυξη και ο έλεγχος της προγνωστικής ακρίβειας ενός Ευρωπαϊκού δείκτη CORE για τον εντοπισμό των παιδιών υψηλού κινδύνου για παχυσαρκία κατά τη βρεφική ηλικία, χρησιμοποιώντας δεδομένα από ένα μεγάλο δείγμα παιδιών σχολικής ηλικίας και των οικογενειών τους στην Ευρώπη.

Στην παρούσα ανάλυση συμπεριελήφθησαν δεδομένα από πέντε Ευρωπαϊκές χώρες (Βέλγιο, Βουλγαρία, Ουγγαρία, Ελλάδα, Ισπανία) και αφορούσαν το σύνολο των οικογενειών που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι χώρες κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τον αναφερόμενο επιπολασμό της παιδικής παχυσαρκίας στην ηλικία των 6-9 ετών στη βιβλιογραφία (4, 53) ως χώρες με χαμηλά (Βέλγιο), ενδιάμεσα (Βουλγαρία και Ουγγαρία) ή υψηλά (Ελλάδα και Ισπανία) ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας, που αντιστοιχούν σε επιπολασμό <10%, 10-15% και >15%, αντίστοιχα. Τα παιδιά που είχαν πλήρη δεδομένα για όλες τις μεταβλητές ($n = 2.775$) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση. Το δείγμα χωρίστηκε τυχαία και τα δύο τρίτα αυτού ($n = 1.852$) χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE και το υπόλοιπο ένα τρίτο ($n = 923$) για τον έλεγχο της προγνωστικής του ακρίβειας.

Στον **Πίνακα 4.4.1** παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης για την ομάδα ανάπτυξης και ελέγχου της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη. Παρατηρήθηκαν παρόμοια χαρακτηριστικά και στις δύο ομάδες, καθώς εκτός από την οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά διαβήτη της μητέρας ($P = 0,046$), καμία από τις υπόλοιπες μεταβλητές που μελετήθηκαν δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των

ομάδων ($P > 0,05$). Για το σύνολο των παιδιών του δείγματος, ηλικίας 6-9 ετών (50,6% κορίτσια), ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας ήταν 17,3% και 5,8%, αντίστοιχα.

Πίνακας 4.4.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.

	Ομάδα ανάπτυξης του δείκτη	Ομάδα ελέγχου της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη	<i>P-value*</i>
	(<i>n</i> =1.852)	(<i>n</i> =923)	
Ηλικία παιδιών, μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	7,97 (0,93)	7,94 (0,88)	0,602**
Κατηγορίες ΔΜΣ παιδιών, <i>n</i> (%)			
Λιποβαρές	117 (6,3)	58 (6,3)	0,856
Φυσιολογικό	1309 (70,7)	651 (70,5)	
Υπέρβαρο	324 (17,5)	156 (16,9)	
Παχυσαρκία	102 (5,5)	58 (6,3)	
Φύλο, <i>n</i> (%)			
Αγόρια	914 (49,4)	457 (49,5)	0,937
Κορίτσια	938 (50,6)	466 (50,5)	
Περιοχή κατοικίας, <i>n</i> (%)			
Χώρες με χαμηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	315 (17,0)	174 (18,9)	0,431
Χώρες με ενδιάμεσα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	591 (31,9)	280 (30,3)	
Χώρες με υψηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	946 (51,1)	469 (50,8)	
Εκπαίδευση της μητέρας, <i>n</i> (%)			
≤14 έτη	701 (37,9)	337 (36,5)	0,492
>14 έτη	1151 (62,1)	586 (63,5)	
Ηλικία μητέρας στη γέννηση του παιδιού, <i>n</i> (%)			
<25 έτη	172 (9,3)	89 (9,6)	0,509
25-30 έτη	616 (33,3)	325 (35,2)	
>30 έτη	1064 (57,5)	509 (55,1)	
Κατηγορίες ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, <i>n</i> (%)			
Λιποβαρές	162 (8,7)	88 (9,5)	0,698
Φυσιολογικό	1371 (74,0)	670 (72,6)	
Υπέρβαρο	255 (13,8)	137 (14,8)	
Παχυσαρκία	64 (3,5)	28 (3,0)	
Αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, <i>n</i> (%)			
Κάτω από τις συστάσεις του IOM	589 (31,8)	319 (34,6)	
Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM	646 (34,9)	338 (36,6)	0,053
Πάνω από τις συστάσεις του IOM	617 (33,3)	266 (28,8)	
Κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη, <i>n</i> (%)			
Όχι	1646 (88,9)	820 (88,8)	0,977
Ναι (σε οποιαδήποτε τρίμηνο)	206 (11,1)	103 (11,2)	
Σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας, <i>n</i> (%)			
Όχι	1740 (94,0)	884 (95,8)	0,046
Ναι (προ υπάρχων ή διαβήτη κύησης)	112 (6,0)	39 (4,2)	
Βάρος γέννησης ως προς την ηλικία κύησης, <i>n</i> (%)			
Μικρόσωμο	115 (6,2)	53 (5,7)	0,657
Φυσιολογικό	1373 (74,1)	699 (75,5)	
Μεγαλόσωμο	364 (19,7)	171 (18,5)	
Ανάπτυξη του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες, <i>n</i> (%)			

Αργή	422 (22,8)	183 (19,8)	0,183
Σταδιακή/ φυσιολογική	551 (29,8)	293 (31,7)	
Ταχεία	879 (47,5)	447 (48,4)	
<i>Θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες, ν (%)</i>			
Αποκλειστικός	517 (27,9)	255 (27,6)	0,873
Μη-αποκλειστικός	1335 (72,1)	668 (72,4)	
<i>Ηλικία εισαγωγής στερεών τροφών, ν (%)</i>			
<4 μήνες	155 (8,4)	70 (7,6)	0,364
4-6 μήνες	1202 (64,9)	624 (67,6)	
>6 μήνες	495 (26,7)	229 (24,8)	

* Τα *P-values* δείχνουν το επίπεδο σημαντικότητας των διαφορών μεταξύ των ομάδων

** Το *P-value* προέκυψε από έλεγχο Mann-Whitney

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; IOM: Institute of Medicine

Στον **Πίνακα 4.4.2.** παρουσιάζονται οι αδροί ΣΛ και τα 95% ΔΕ όπως προέκυψαν από τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ κοινωνικό-δημογραφικών και περιγεννητικών μεταβλητών και υπέρβαρου (συμπεριλαμβανομένης παχυσαρκίας) και παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Σε σχέση με τα παιδιά στο Βέλγιο, τα παιδιά που διέμεναν στην Ανατολική (Βουλγαρία και Ουγγαρία) και Νότια Ευρώπη (Ελλάδα και Ισπανία) ήταν πιο πιθανό να είναι υπέρβαρα (ΣΛ: 3,20, 95%ΔΕ: 2,05-4,99 και ΣΛ: 4,39, 95%ΔΕ: 2,87-6,72, αντίστοιχα) ή παχύσαρκα (ΣΛ: 3,14, 95%ΔΕ: 1,31-7,57 και ΣΛ: 3,62, 95%ΔΕ: 1,55-8,43, αντίστοιχα). Η εκπαίδευση της μητέρας διάρκειας μικρότερης από 14 έτη συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας υπέρβαρου (ΣΛ: 1.44, 95%ΔΕ: 1.16-1.80) ή παχυσαρκίας (ΣΛ: 2.27, 95%ΔΕ: 1.52-3.40). Επιπλέον, τα παιδιά ήταν πιο πιθανό να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα αν οι μητέρες τους ήταν υπέρβαρες (ΣΛ: 1,89, 95%ΔΕ: 1,41-2,53; ΣΛ: 2,66, 95%ΔΕ: 1,64-4,33) ή παχύσαρκες (ΣΛ: 3,13, 95%ΔΕ: 1,88-5,21; ΣΛ: 7,83, 95%ΔΕ: 4,19-14,6) πριν την εγκυμοσύνη, αν είχαν αύξηση σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη πάνω από τις συστάσεις του IOM (ΣΛ: 2,09, 95%ΔΕ: 1,61-2,73; ΣΛ: 2,59, 95%ΔΕ: 1,58-4,23), ή αν κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη (ΣΛ: 2,17, 95%ΔΕ: 1,59-2,94; ΣΛ: 2,81, 95%ΔΕ: 1,75-4,53), σε σχέση με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν φυσιολογικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη, αύξησαν το βάρος τους κατά την εγκυμοσύνη σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM και δεν κάπνιζαν στην εγκυμοσύνη, αντίστοιχα. Η παρουσία διαβήτη της μητέρας (προ υπάρχων ΣΔ τύπου 1 ή 2 ή διαβήτη κύησης) συσχετίστηκε με 79% αυξημένη πιθανότητα υπέρβαρου στην παιδική ηλικία (95%ΔΕ 1,19-2,69), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση με την παχυσαρκία. Αυξημένη πιθανότητα για υπέρβαρο ή παχυσαρκία βρέθηκε επίσης για τα παιδιά που γεννήθηκαν μεγαλόσωμα (ΣΛ: 1,32, 95%ΔΕ: 1,01-1,71; ΣΛ: 1,82, 95%ΔΕ: 1,17-2,82), παρουσίασαν ταχεία ανάπτυξη (ΣΛ: 1,77, 95%ΔΕ: 1,36-2,30; ΣΛ: 2,63, 95%ΔΕ: 1,50-4,59) ή δε θήλασαν αποκλειστικά κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής (ΣΛ: 1,30, 95%ΔΕ: 1,02-1,67; ΣΛ: 2,00, 95%ΔΕ: 1,18-3,40) σε σχέση με αυτά που

γεννήθηκαν με φυσιολογικό βάρος για την ηλικία κύησης, είχαν σταδιακή/ φυσιολογική ανάπτυξη ή θήλασαν αποκλειστικά. Τέλος, παρατηρήθηκαν ασυνεπείς και μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις αναφορικά με το φύλο των παιδιών, την ηλικία της μητέρας στη γέννηση του παιδιού και την ηλικία εισαγωγής στερεών τροφών στη διατροφή του βρέφους.

Πίνακας 4.4.2. Λογιστική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ κοινωνικό-δημογραφικών και περιγεννητικών παραγόντων και υπέρβαρου/ παχυσαρκίας σε παιδιά 6-9 ετών στην ομάδα ανάπτυξης του δείκτη (n=1.852).

Παράγοντες κινδύνου	ΣΛ (95% ΔΕ)	
	Υπέρβαρο/ παχυσαρκία	Παχυσαρκία
<i>Περιοχή κατοικίας*</i>		
Χώρες με χαμηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	1,00	1,00
Χώρες με ενδιάμεσα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	3,20 (2,05-4,99)	3,14 (1,31-7,57)
Χώρες με υψηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	4,39 (2,87-6,72)	3,62 (1,55-8,43)
<i>Φύλο</i>		
Αγόρι	1,00	1,00
Κορίτσι	1,24 (0,99-1,53)	0,97 (0,65-1,45)
<i>Ηλικία μητέρας στη γέννηση του παιδιού</i>		
25-30 έτη	1,00	1,00
<25 έτη	1,32 (0,89-1,96)	0,79 (0,36-1,72)
>30 έτη	1,21 (0,95-1,54)	0,93 (0,61-1,43)
<i>Εκπαίδευση της μητέρας</i>		
>14 έτη	1,00	1,00
≤14 έτη	1,44 (1,16-1,80)	2,27 (1,52-3,40)
<i>Κατηγορίες ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη</i>		
Φυσιολογικό	1,00	1,00
Λιποβαρές	0,69 (0,44-1,08)	0,59 (0,21-1,66)
Υπέρβαρο	1,89 (1,41-2,53)	2,66 (1,64-4,33)
Παχυσαρκία	3,13 (1,88-5,21)	7,83 (4,19-14,6)
<i>Αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης</i>		
Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM	1,00	1,00
Κάτω από τις συστάσεις του IOM	1,21 (0,91-1,60)	1,01 (0,56-1,81)
Πάνω τις συστάσεις του IOM	2,09 (1,61-2,73)	2,59 (1,58-4,23)
<i>Κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη</i>		
Όχι	1,00	1,00
Ναι (σε οποιαδήποτε τρίμηνο)	2,17 (1,59-2,94)	2,81 (1,75-4,53)
<i>Σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας</i>		
Όχι	1,00	1,00
Ναι (προ υπάρχων ή διαβήτη κύησης)	1,79 (1,19-2,69)	1,35 (0,64-2,85)
<i>Βάρος γέννησης ως προς την ηλικία κύησης</i>		
Φυσιολογικό	1,00	1,00
Μικρόσωμο	0,69 (0,41-1,14)	0,70 (0,25-1,96)
Μεγαλόσωμο	1,32 (1,01-1,71)	1,82 (1,17-2,82)
<i>Ανάπτυξη του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες</i>		
Σταδιακή/ φυσιολογική	1,00	1,00
Αργή	1,02 (0,74-1,42)	1,84 (0,95-3,55)
Ταχεία	1,77 (1,36-2,30)	2,63 (1,50-4,59)
<i>Θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες</i>		

Αποκλειστικός	1,00	1,00
Μη-αποκλειστικός	1,30 (1,02-1,67)	2,00 (1,18-3,40)
<i>Ηλικία εισαγωγής στερεών τροφών</i>		
4-6 μήνες	1,00	1,00
<4 μήνες	0,83 (0,55-1,27)	0,57 (0,22-1,42)
>6 μήνες	1,20 (0,94-1,53)	1,09 (0,70-1,70)

* Αυτή η κατηγοριοποίηση αναφέρεται σε χώρες με χαμηλά (δηλ. Βέλγιο), ενδιάμεσα (δηλ. Βουλγαρία και Ουγγαρία) ή υψηλά (δηλ. Ελλάδα και Ισπανία) ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας

Τα στοιχεία με έντονη γραφή αντιστοιχούν σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; IOM: Institute of Medicine; ΣΛ: Σχετικός Λόγος; ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Στον **Πίνακα 4.4.3** παρουσιάζονται οι διορθωμένοι σχετικοί λόγοι, όπως προέκυψαν από τα μοντέλα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης στα οποία συμπεριλήφθηκαν οι παράγοντες κινδύνου που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί στις μονοπαραγοντικές αναλύσεις. Οι μεταβλητές οι οποίες παρέμειναν να σχετίζονται σημαντικά με το υπέρβαρο ή την παχυσαρκία στην παιδική ηλικία ήταν: η κατοικία στην Ανατολική (ΣΛ: 3,30, 95%ΔΕ: 2,07-5,29; ΣΛ: 3,10, 95%ΔΕ: 1,24-7,79) ή τη Νότια Ευρώπη (ΣΛ: 4,38, 95%ΔΕ: 2,81-6,84; ΣΛ: 3,45, 95%ΔΕ: 1,43-8,34), η εκπαίδευση της μητέρας διάρκειας μικρότερης από 14 έτη (ΣΛ: 1,56, 95%ΔΕ: 1,01-2,39), το υπέρβαρο (ΣΛ: 1,71, 95%ΔΕ: 1,24-2,35; ΣΛ: 2,20, 95%ΔΕ: 1,31-3,70) ή η παχυσαρκία της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη (ΣΛ: 2,78, 95%ΔΕ: 1,60-4,84; ΣΛ: 6,33, 95%ΔΕ: 3,20-12,5), η αυξημένη πρόσληψη σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη (ΣΛ: 1,98, 95%ΔΕ: 1,39-2,70; ΣΛ: 2,04, 95%ΔΕ: 1,22-3,43), το κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη (ΣΛ: 1,94, 95% ΔΕ: 1,39-2,70; ΣΛ: 2,64, 95% ΔΕ: 1,57-4,43), το μεγαλόσωμο βάρος γέννησης (ΣΛ: 1,38, 95%ΔΕ: 1,04-1,84; ΣΛ: 1,79, 95%ΔΕ: 1,10-2,91), η ταχεία ανάπτυξη στη βρεφική ηλικία (ΣΛ: 1,74, 95%ΔΕ: 1,32-2,30; ΣΛ: 2,44, 95% ΔΕ: 1,36-4,40) και ο μη αποκλειστικός θηλασμός κατά τους έξι πρώτους μήνες της ζωής (ΣΛ: 1,47, 95%ΔΕ: 1,10-1,96, ΣΛ: 2,00, 95%ΔΕ: 1,15-3,49).

Πίνακας 4.4.3. Πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ κοινωνικό-δημογραφικών και περιγεννητικών παραγόντων και υπέρβαρου/ παχυσαρκίας σε παιδιά 6-9 ετών στην ομάδα ανάπτυξης του δείκτη (ν=1.852).

Παράγοντες κινδύνου	ΣΛ (95% ΔΕ)	
	Υπέρβαρο/ παχυσαρκία	Παχυσαρκία
<i>Περιοχή κατοικίας*</i>		
Χώρες με χαμηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	1,00	1,00
Χώρες με ενδιάμεσα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	3,30 (2,07-5,29)	3,10 (1,24-7,79)
Χώρες με υψηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	4,38 (2,81-6,84)	3,45 (1,43-8,34)
<i>Εκπαίδευση της μητέρας</i>		
>14 έτη	1,00	1,00
≤14 έτη	1,08 (0,85-1,36)	1,56 (1,01-2,39)
<i>Κατηγορίες ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη</i>		
Φυσιολογικό	1,00	1,00
Λιποβαρές	0,68 (0,43-1,07)	0,57 (0,20-1,63)
Υπέρβαρο	1,71 (1,24-2,35)	2,20 (1,31-3,70)
Παχυσαρκία	2,78 (1,60-4,84)	6,33 (3,20-12,5)
<i>Αύξηση του σωματικού θάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης</i>		
Σύμφωνα με τις συστάσεις του IOM	1,00	1,00
Κάτω από τις συστάσεις του IOM	1,25 (0,93-1,69)	1,15 (0,62-2,12)
Πάνω τις συστάσεις του IOM	1,98 (1,39-2,70)	2,04 (1,22-3,43)
<i>Κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη</i>		
Όχι	1,00	1,00
Ναι (σε οποιαδήποτε τρίμηνο)	1,94 (1,39-2,70)	2,64 (1,57-4,43)
<i>Σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας</i>		
Όχι	1,00	
Ναι (προ υπάρχων ή διαβήτη κύησης)	1,43 (0,92-2,25)	
<i>Βάρος γέννησης ως προς την ηλικία κύησης</i>		
Φυσιολογικό	1,00	1,00
Μικρόσωμο	0,51 (0,30-0,87)	0,53 (0,18-1,54)
Μεγαλόσωμο	1,38 (1,04-1,84)	1,79 (1,10-2,91)
<i>Ανάπτυξη του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες</i>		
Σταδιακή/ φυσιολογική	1,00	1,00
Αργή	1,04 (0,74-1,47)	1,80 (0,91-3,55)
Ταχεία	1,74 (1,32-2,30)	2,44 (1,36-4,40)
<i>Θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες</i>		
Αποκλειστικός	1,00	1,00
Μη-αποκλειστικός	1,47 (1,10-1,96)	2,00 (1,15-3,49)

* Αυτή η κατηγοριοποίηση αναφέρεται σε χώρες με χαμηλά (δηλ. Βέλγιο), ενδιάμεσα (δηλ. Βουλγαρία και Ουγγαρία) ή υψηλά (δηλ. Ελλάδα και Ισπανία) ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας
Τα στοιχεία με έντονη γραφή αντιστοιχούν σε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις
ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; IOM: Institute of Medicine; ΣΛ: Σχετικός Λόγος; ΔΕ: Διάστημα Εμπιστοσύνης

Στον **Πίνακα 4.4.4.** παρουσιάζεται η βαθμολογία για τη καθεμία συνιστώσα του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE βάσει των συντελεστών β της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης μεταξύ των στατιστικά σημαντικών παραγόντων κινδύνου και της παιδικής παχυσαρκίας στην ομάδα σχεδιασμού του δείκτη. Σύμφωνα με τις βαθμολογίες των συνιστωσών του δείκτη, οι

ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου βρέθηκε να είναι το αυξημένο σωματικό βάρος της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη (υπέρβαρο ή παχυσαρκία), η κατοικία σε χώρα με ενδιάμεσα ή υψηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας (π.χ. Ανατολική και Νότια Ευρώπη) και το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου αντιστοιχήθηκε χαμηλότερη βαθμολογία. Η συνολική βαθμολογία του δείκτη κυμαίνεται από 0 έως 22 (διάμεσος: 8, διατεταρτημοριακό εύρος: 4). Σύμφωνα με τη λογιστική παλινδρόμηση μεταξύ της συνολικής βαθμολογίας του δείκτη και της παχυσαρκίας στην ομάδα ελέγχου της προγνωστικής του ακρίβειας, η αύξηση κατά μία μονάδα του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE συσχετίστηκε με 25% (95%ΔΕ: 1,16-1,35) μεγαλύτερη πιθανότητα για παρουσία παχυσαρκίας. Αντιστοίχως, η πιθανότητα παιδικής παχυσαρκίας όπως υπολογίστηκε για κάθε βαθμολογία του δείκτη βρέθηκε να κυμαίνεται από 0,9% έως 54,6%, όπως παρουσιάζεται στο **Σχήμα 4.4.1**.

Πίνακας 4.4.4. Συνιστώσες και βαθμολογία του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE (Childhood Obesity Risk Evaluation).

Συνιστώσες του δείκτη	Συντελεστής β	Βαθμολογία
<i>Περιοχή κατοικίας*</i>		
Χώρες με χαμηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	-	0
Χώρες με ενδιάμεσα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	1,132	4
Χώρες με υψηλά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας	1,233	4
<i>Εκπαίδευση της μητέρας</i>		
>14 έτη	-	0
≤14 έτη	0,433	1
<i>Κατηγορίες ΔΜΣ μητέρας πριν την εγκυμοσύνη</i>		
Λιποβαρές και φυσιολογικό	-	0
Υπέρβαρο	0,813	3
Παχυσαρκία	1,903	6
<i>Αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης</i>		
Σύμφωνα ή κάτω από τις συστάσεις του IOM	-	0
Πάνω από τις συστάσεις του IOM	0,673	2
<i>Κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη</i>		
Όχι	-	0
Ναι (σε οποιαδήποτε τρίμηνο)	0,909	3
<i>Βάρος γέννησης ως προς την ηλικία κύησης</i>		
Φυσιολογικό ή μικρόσωμο		0
Μεγαλόσωμο	0,638	2
<i>Ανάπτυξη του βρέφους κατά τους πρώτους έξι μήνες</i>		
Σταδιακή/ φυσιολογική ή αργή	-	0
Ταχεία	0,591	2
<i>Θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες</i>		
Αποκλειστικός	-	0
Μη-αποκλειστικός	0,717	2

* Αυτή η κατηγοριοποίηση αναφέρεται σε χώρες με χαμηλά (<10%), ενδιάμεσα (10-15%) ή υψηλά (>15%) ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας

Οι β-συντελεστές προήλθαν από πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση μεταξύ των στατιστικά σημαντικών παραγόντων κινδύνου και της παιδικής παχυσαρκίας στην ομάδα ανάπτυξης του δείκτη (n=1.852)
ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος; ΙΟΜ: Institute of Medicine

Αναφορικά με την προγνωστική ακρίβεια του δείκτη, η ROC ανάλυση στην ομάδα ελέγχου έδειξε ότι το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC ήταν 0,725 (95%ΔΕ: 0,665-0,785) για την ανίχνευση των παιδιών που ήταν παχύσαρκα στην ηλικία 6-9 ετών (**Σχήμα 4.4.2.**). Στον **Πίνακα 4.4.5.** παρουσιάζονται οι τιμές της ευαισθησίας, ειδικότητας και της θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας για διάφορες κατωφλικές τιμές του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE. Η βέλτιστη κατωφλική τιμή του δείκτη που προβλέπει την παιδική παχυσαρκία με τις υψηλότερες δυνατές τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας ήταν η βαθμολογία ≥ 9 , για την οποία το 41,2% των παιδιών ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου. Η ευαισθησία για αυτή την κατωφλική τιμή ήταν 74,1%, υποδηλώνοντας το ποσοστό των παιδιών που αληθώς ήταν παχύσαρκα στο σύνολο των παχύσαρκων παιδιών στην ηλικία 6-9 ετών. Αντιστοίχως η ειδικότητα ήταν 61%, υποδηλώνοντας το ποσοστό των παιδιών που αληθώς δεν ήταν παχύσαρκα στο σύνολο των μη παχύσαρκων παιδιών σε αυτή την ηλικία. Τέλος, όπως υποδηλώνεται από τις αντίστοιχες τιμές θετικής και αρνητικής διαγνωστικής αξίας, το 11,3% των παιδιών που ανιχνεύτηκαν ως υψηλού κινδύνου ήταν παχύσαρκα, ενώ το 97,2% των παιδιών που ανιχνεύτηκαν ως χαμηλού κινδύνου δεν ήταν παχύσαρκα στην ηλικία των 6-9 ετών, αντίστοιχα.

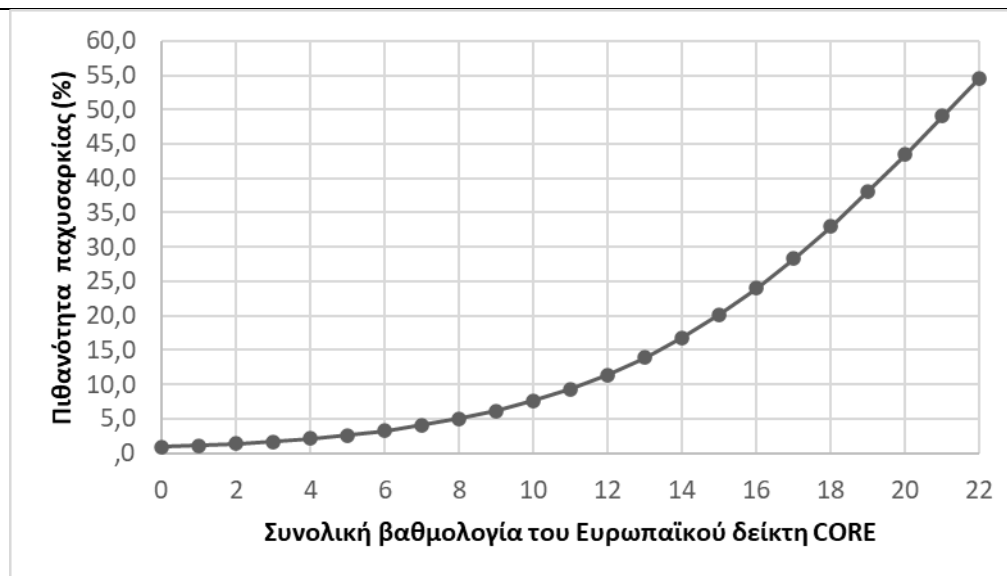
Πίνακας 4.4.5. Ευαισθησία, ειδικότητα και προγνωστικές αξίες για διάφορες κατωφλικές τιμές του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE για την ανίχνευση παιδικής παχυσαρκίας στην ομάδα ελέγχου της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη (n=923).

Κατωφλικές τιμές	N (%) υψηλού κινδύνου*	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥ 8	54,8	84,5	47,2	9,68	97,8
≥ 9	41,2	74,1	61,0	11,3	97,2
≥ 10	28,9	56,9	72,9	12,4	96,2
≥ 11	21,7	46,6	80,0	13,5	95,7
≥ 12	14,0	34,5	87,4	13,4	95,2

* Ποσοστό (%) των παιδιών από την ομάδα ελέγχου της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη που ανιχνεύτηκαν ως υψηλού κινδύνου (βάσει της συνολικής βαθμολογίας του δείκτη να είναι μεγαλύτερη ή ίση της εκάστοτε κατωφλικής τιμής) για τις διάφορες κατωφλικές τιμές.

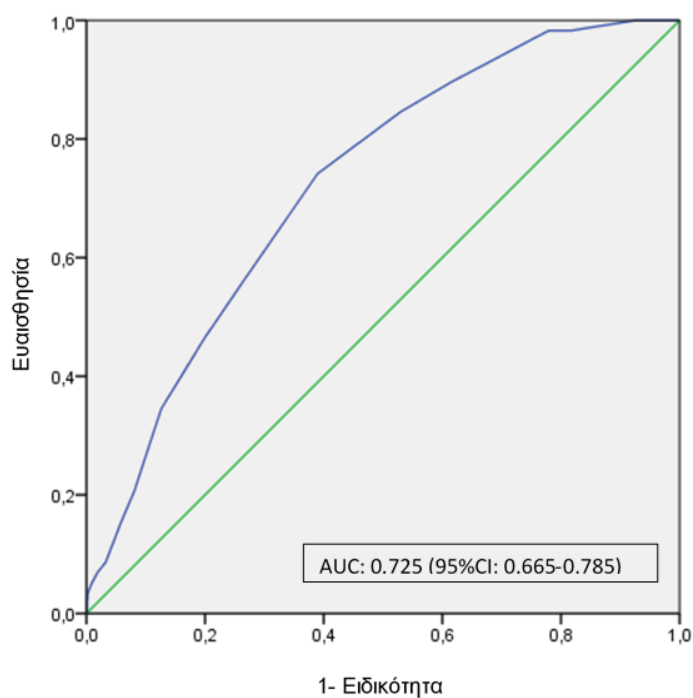
PPV: θετική προγνωστική αξία; NPV: αρνητική προγνωστική αξία

Σχήμα 4.4.1. Κατανομή της πιθανότητας παχυσαρκίας στην ηλικία 6-9 ετών ανά συνολική βαθμολογία του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE (Childhood Obesity Risk Evaluation).



Συνολική βαθμολογία του δείκτη	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Πιθανότητα παχυσαρκίας %	0,9	1,1	1,4	1,7	2,1	2,6	3,3	4,1	5,0	6,2	7,6	9,4	11,4	13,9	16,8	20,1	24,0	28,3	33,0	38,1	43,5	49,0	54,6

Σχήμα 4.4.2. Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη για την ανίχνευση παιδικής παχυσαρκίας.



AUC: Area under the ROC Curve; 95% CI: 95% Confidence interval

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη και ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου στην ενήλικη ζωή

Στην παρούσα διατριβή εξετάστηκε η εφαρμογή ενός προσυμπτωματικού ελέγχου δύο σταδίων (two-stage screening) σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας σε έξι χώρες στην Ευρώπη, συμπεριλαμβανομένων χωρών χαμηλού-μετρίου εισοδήματος (Βουλγαρία, Ουγγαρία) και χωρών υψηλού εισοδήματος (Βέλγιο, Φινλανδία, Ελλάδα, Ισπανία, με τις δύο τελευταίες να έχουν πρόσφατα ανακάμψει από την οικονομική κρίση) στις οποίες εξετάστηκαν άτομα από χαμηλού-κοινωνικοοικονομικού επιπέδου περιοχές. Στο πρώτο στάδιο ελέγχου (1st stage screening) που υλοποιήθηκε μέσω του σχολείου, συμμετείχαν 11.396 οικογένειες, όπου ~ 40% αυτών ανιχνεύτηκε ως υψηλού κινδύνου για ΣΔ2, βάσει του ερωτηματολογίου FINDRISC που συμπληρώθηκε από τους γονείς. Στο δεύτερο στάδιο ελέγχου (2nd stage screening) το οποίο περιλάμβανε την αξιολόγηση δεικτών υγείας σε διαθέσιμες κοινοτικές υποδομές, ένα σημαντικό ποσοστό των γονέων από τις οικογένειες υψηλού κινδύνου βρέθηκε να έχει προδιαβήτη και ΣΔ2, με σχεδόν τα μισά από τα περιστατικά ΣΔ2 να παραμένουν αδιάγνωστα. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των διαθέσιμων υποδομών στην κοινότητα (δημοτικά σχολεία και τοπικά κέντρα σε κάθε δήμο) και προσωπικού (δηλ. δάσκαλοι και επαγγελματίες υγείας όπου αυτό ήταν εφικτό). Επομένως η προτεινόμενη προσέγγιση, η οποία χρησιμοποιεί το σχολείο ως σημείο εισόδου στην κοινότητα, βρέθηκε πως είναι αποτελεσματική, ενώ παράλληλα είναι εύκολη στην εφαρμογή και με σχετικά χαμηλό κόστος και έτσι δύναται να είναι αποτελεσματική και ως προς το κόστος.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σχετικά νεαρή ηλικία ($41,1 \pm 5,6$ ετών) των ενήλικων (δηλ. γονέων παιδιών δημοτικού) που συμμετείχαν στις διάφορες χώρες ανά την Ευρώπη, το γεγονός ότι μόνο το 66% αυτών δήλωσαν ότι έχουν πλήρη απασχόληση και ότι σχεδόν το 25% αυτών είχαν λιγότερο από 12 έτη εκπαίδευσης υποδηλώνει ότι ο στόχος της μελέτης να προσεγγίσει ευάλωτες κοινωνικά ομάδες επιτεύχθηκε σε μεγάλο βαθμό (22). Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου για την προσέγγιση αυτών των πληθυσμών (δηλ. ενήλικες πρώιμης μέσης ηλικίας) αποτελεί πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας. Αν και ο ευκαιριακός έλεγχος για ΣΔ2 μεταξύ ασυμπτωματικών ατόμων συνιστάται ως η πιο αποτελεσματική μέθοδος (318), μπορεί να οδηγήσει σε μεροληψία επιλογής καθώς δύναται προσεγγίσει άτομα που είναι περισσότερα κινητοποιημένα για την υγεία τους. Από την άλλη η μέθοδος «πόρτα με πόρτα» αν και στοχεύει σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, έχει αναφερθεί ότι έχει χαμηλότερη προσκόλληση στον

διαγνωστικό έλεγχο που ακολουθεί σε σχέση με τον ευκαιριακό έλεγχο (319) και δύναται να μην είναι μια βιώσιμη και εύκολα επεκτάσιμη προσέγγιση. Επομένως, ο έλεγχος δύο σταδίων σε επίπεδο σχολείου και κοινότητας που εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη φαίνεται πως μπορεί να ξεπεράσει αυτά τα εμπόδια ώστε να προσεγγίσει και να εντοπίσει αποτελεσματικά άτομα υψηλού κινδύνου.

Η μέθοδος ελέγχου που εξετάστηκε κατάφερε να εντοπίσει 3% και 23,2% των ατόμων με ΣΔ2 και προδιαβήτη αντίστοιχα και αυτά τα ποσοστά βρέθηκε να αυξάνονται στις υψηλότερες κατηγορίες βαθμολογίας του FINDRISC. Τα ποσοστά φαίνεται να είναι μικρότερα σε σχέση με δεδομένα από αντίστοιχες μελέτες (257, 320), πιθανόν λόγω της διαφορετικής μεθόδου που εξετάστηκε στην παρούσα μελέτη (δηλ. στοχεύοντας στο σύνολο του πληθυσμού και όχι μόνο σε εκείνους που έχουν επίγνωση της υγείας ή εκείνους που παρακολουθούν υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης για άλλα θέματα υγείας), όπως και λόγω της μικρότερης ηλικίας των συμμετεχόντων στην παρούσα μελέτη. Επίσης, το γεγονός ότι ~50% των περιστατικών που ανιχνεύτηκαν με ΣΔ2 ήταν προηγουμένως αδιάγνωστα, είναι σε συμφωνία με τις πρόσφατες εκτιμήσεις της IDF (7).

Επιπλέον, τα ποσοστά υπέρβαρου/ παχυσαρκίας βρέθηκε να είναι υψηλά τόσο στους γονείς όσο και στα παιδιά των οικογενειών υψηλού κινδύνου που συμμετείχαν στο δεύτερο στάδιο ελέγχου (~70% και 30%, αντίστοιχα), με τα ποσοστά των παιδιών να αυξάνονται όταν τουλάχιστον ένας γονέας ήταν σε αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 (όπως αξιολογήθηκε από το ερωτηματολόγιο FINDRISC). Δεδομένης της θετικής συσχέτισης μεταξύ της κατάστασης σωματικού βάρους των γονέων και των παιδιών (321), η εφαρμογή παρεμβάσεων για την προώθηση αλλαγών στον τρόπο ζωής στοχεύοντας σε όλη την οικογένεια θα μπορούσε να έχει πολλαπλά οφέλη τόσο για τους γονείς υψηλού κινδύνου όσο και για τις οικογένειες τους. Επισημαίνοντας στους γονείς ότι μπορούν να αποτελέσουν πρότυπα συμπεριφοράς για τα παιδιά τους (322), θα μπορούσε επίσης να τους κινητοποιήσει περαιτέρω ώστε να εφαρμόσουν αλλαγές στον τρόπο ζωής τους τόσο προς όφελός τους, όσο και προς όφελος των παιδιών τους. Ως γνωστόν οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ΣΔ2 (π.χ. υπέρβαρο/ παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες) αναπτύσσονται στην παιδική ηλικία και τείνουν να διατηρούνται και στην ενήλικη ζωή (323, 324), ενδεχομένως συμβάλλοντας στην αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ2. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες κινδύνου τείνουν να συσσωρεύονται μέσα σε μια οικογένεια, καθώς τα μέλη της μοιράζονται κοινό γενετικό υπόβαθρο, αλλά και τον κοινό τρόπο ζωής, το κοινωνικό

και το φυσικό περιβάλλον. Σε αυτό το πλαίσιο, οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στις οικογένειες θα μπορούσαν να είναι επίσης και πιο αποτελεσματικές, καθώς ολόκληρη η οικογένεια γίνεται πιο υποστηρικτική στην υιοθέτηση των επιθυμητών αλλαγών συμπεριφοράς (325, 326).

Αναφορικά με τα αυτοσυμπληρούμενα εργαλεία αξιολόγησης του κινδύνου για ΣΔ2, των οποίων η χρήση έχει προταθεί στο πρώτο στάδιο προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου, τα ευρήματα της παρούσας διατριβής αναφορικά με τη διαγνωστική ακρίβεια του ερωτηματολογίου FINDRISC, υποστηρίζουν τη χρήση του εργαλείου αυτού για την ανίχνευση των περιστατικών αδιάγνωστου ΣΔ2 αλλά και δυσγλυκαιμίας σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη. Σε ένα δείγμα ενηλίκων με αυξημένο κίνδυνο ΣΔ2 και των συζύγων τους (ανεξάρτητα από τον ατομικό τους κίνδυνο), το FINDRISC βρέθηκε να αποδίδει αρκετά καλά στον εντοπισμό του αδιάγνωστου ΣΔ2 (AUC-ROC στο σύνολο του δείγματος: 0,824; στις HICs: 0,839; στις HICs υπό μέτρα λιτότητας: 0,794; στις LMICs: 0,882). Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με αυτά αντίστοιχων μελετών που έχουν διεξαχθεί σε διάφορες χώρες στην Ευρώπη, με τις AUC-ROC να κυμαίνονται από 0,62 έως 0,81 (246, 252, 256-261). Αναφορικά με τη δυσγλυκαιμία, η διαγνωστική ακρίβεια του FINDRISC ήταν μέτρια (AUC-ROC για το σύνολο του δείγματος: 0,663; στις HICs: 0,656; στις HICs υπό μέτρα λιτότητας: 0,631; στις LMICs: 0,735), αποτελέσματα επίσης συγκρίσιμα με αντίστοιχες μελέτες, με τις αντίστοιχες AUC-ROC να κυμαίνονται από 0,60 έως 0,72 (252, 256, 257, 259-261). Καθώς στην παρούσα μελέτη, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των κατηγοριών των χωρών, υποδηλώνει ότι το FINDRISC θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα εξίσου ακριβές εργαλείο ελέγχου μεταξύ των διαφόρων ευάλωτων ομάδων στην Ευρώπη.

Προκειμένου ένα εργαλείο να χρησιμοποιηθεί ως ένα αρχικό εργαλείο ελέγχου για την παραπομπή των ατόμων για περαιτέρω έλεγχο θα πρέπει να εντοπίζει έναν επαρκή αριθμό ατόμων αληθώς ως ασθενείς (δηλ. να έχει υψηλή ευαισθησία) και να αποκλείει αυτούς που δεν έχουν τη νόσο με υψηλή πιθανότητα (δηλ. να έχει υψηλή NPV) (327). Στο σύνολο του δείγματος, με τα κατώφλια βαθμολογίας FINDRISC ≥ 14 και ≥ 12 , ανιχνεύτηκαν το 68% των περιστατικών αδιάγνωστων ΣΔ2 και το 58,3% των περιστατικών δυσγλυκαιμίας, με τις αντίστοιχες τιμές NPV να είναι 99,5% και 95,6%. Οι κατωφλικές τιμές που βρέθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι σε συμφωνία με αυτές που αναφέρονται σε άλλες μελέτες από την Νότια (256, 259, 260), την Κεντρική (258) και Ανατολική Ευρώπη (261), αλλά υψηλότερες σε σχέση με αυτές που παρατηρήθηκαν στις μελέτες FINRISK (246, 252) και στην IGLOO (257), ενώ μεταξύ των μελετών που εξέτασαν επίσης τη δυσγλυκαιμία, χαμηλότερες (257, 260, 261) και υψηλότερες (256, 259)

βέλτιστες τιμές έχουν αναφερθεί. Επιπλέον, διαφορετικές βέλτιστες κατωφλικές τιμές έχουν βρεθεί για κάθε κατηγορία χωρών για την ανίχνευση του αδιάγνωστου ΣΔ2 και της δυσγλυκαιμίας, αντίστοιχα: ≥ 15 και ≥ 12 στις HICs; ≥ 12 και για τις δύο καταστάσεις στις HICs υπό μέτρα λιτότητας και ≥ 14 και ≥ 11 στις LMICs. Αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διαφορετικά χαρακτηριστικά του κάθε πληθυσμού (π.χ. ηλικία συμμετεχόντων, εθνικότητες κ.λπ.) ή/ και στην διαφορετική ευαισθησία των επιμέρους ερωτήσεων του FINDRISC σε κάθε κατηγορία χώρας. Αντιστοίχως, οι Zhang και συν. (266) εντόπισαν διαφορετικές βέλτιστες τιμές ανά φυλετική/ εθνοτική ομάδα μεταξύ του γενικού πληθυσμού των ΗΠΑ. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την εφαρμογή διαφορετικών βέλτιστων κατωφλίων σε διαφορετικές υποομάδες, επισημαίνοντας επίσης την ανάγκη αξιολόγησης της εγκυρότητας του FINDRISC πριν την εφαρμογή του σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό.

Καθώς υπάρχουν αρκετές μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των προηγούμενων μελετών που έχουν εξετάσει την εγκυρότητα του FINDRISC, η παρούσα μελέτη πρέπει να συγκριθεί με αυτές με προσοχή. Σε σχέση με προηγούμενες μελέτες που έλαβαν χώρα στην Ευρώπη, το δείγμα της μελέτης μας αποτελούνταν από ενήλικες μικρότερης ηλικίας, φαινομενικά υγιείς που προσεγγίστηκαν μέσω του σχολείου στο πλαίσιο της εφαρμογής ενός συστηματικού προσυμπτωματικού ελέγχου στην κοινότητα. Επίσης, η μέθοδος αναφοράς που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του FINDRISC και τα αντίστοιχα διαγνωστικά κριτήρια ίσως να παίζουν κάποιο ρόλο. Στην πλειοψηφία των μελετών χρησιμοποιήθηκαν OGTT ή/και η γλυκόζη νηστείας και τα κριτήρια του ΠΟΥ για τη διάγνωση του ΣΔ2 ή/ και του προδιαβήτη (246, 252, 257-259, 261), ενώ τρεις πρόσφατες μελέτες χρησιμοποίησαν OGTT, γλυκόζη νηστείας ή HbA1c (256, 260, 266). Μεταξύ αυτών οι Salinero-Fort και συν. (260) και Costa και συν. (256) αξιολόγησαν τη χρήση OGTT, γλυκόζης νηστείας και HbA1c ξεχωριστά για τη διάγνωση ΣΔ2 και δυσγλυκαιμίας σε πληθυσμούς στην Ισπανία. Βάσει των κριτηρίων του ADA, στη μελέτη των Salinero-Fort και συν. (260), η AUC-ROC για τον αδιάγνωστο ΣΔ2 ήταν 0,68 με βέλτιστο κατώφλι ≥ 13 (Se=64,5%), ενώ η AUC-ROC για τη δυσγλυκαιμία ήταν 0,60 με βέλτιστο κατώφλι ≥ 11 (Se=62%). Αντιστοίχως, οι Costa και συν. (256) αναφέρουν ως βέλτιστο κατώφλι τη βαθμολογία FINDRISC ≥ 14 και για τις δύο καταστάσεις (Se=75,5% για τον αδιάγνωστο ΣΔ2 και 68% για τη δυσγλυκαιμία), ενώ συμπέραναν ότι η OGTT και η γλυκόζη νηστείας έχουν καλύτερη διαχωριστική ακρίβεια σε σχέση με την HbA1c. Τέλος, μεθοδολογικές διαφορές αναφορικά με τη συλλογή των δεδομένων του FINDRISC πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη, καθώς μερικές

μελέτες χρησιμοποίησαν πιο σύντομες εκδόσεις του εργαλείου (246, 257, 258), ενώ σε άλλες τα ερωτηματολόγια δεν ήταν αυτό-δηλούμενα (256, 266).

Αναφορικά με τις σύντομες εκδόσεις του FINDRISC, έχει προταθεί πως αυτές θα μπορούσαν να αυξήσουν την αποτελεσματικότητά του. Τέτοια εργαλεία που έχουν εφαρμοστεί στη Γερμανία (περιλαμβάνοντας την ηλικία, τον ΔΜΣ και το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα) (258) και την Ισπανία (περιλαμβάνοντας τον ΔΜΣ, τη χρήση αντιϋπερτασικής αγωγής και το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα) (260), βρέθηκε να είναι ισάξια ή καλύτερα από το FINDRISC αντίστοιχα στην ανίχνευση αδιάγνωστου ΣΔ2. Στην παρούσα μελέτη τρεις από τις οκτώ μεταβλητές του FINDRISC βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με τον αδιάγνωστο ΣΔ2 (δηλ. ο ΔΜΣ, η χρήση αντιϋπερτασικής αγωγής και το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα), ενώ δύο από αυτές (δηλ. ο ΔΜΣ και το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα) με τη δυσγλυκαιμία. Στο πλαίσιο της ανάπτυξης του FINDRISC, αξίζει να σημειωθεί ότι το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ήταν ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας, ενώ οι συνιστώσες της διατροφής και της άσκησης συμπεριελήφθησαν για να επισημάνουν τον ρόλο τους, αν και δεν συνέβαλαν στην προγνωστική ακρίβεια του μοντέλου (246). Επομένως, για σκοπούς γρήγορου ελέγχου, μπορεί να είναι προτιμότερη μια συντομότερη, λιγότερο χρονοβόρα έκδοση του FINDRISC, αν και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον έλεγχο της εγκυρότητας αυτών των εργαλείων.

Επιπλέον, η παρούσα διατριβή ανέδειξε την ανάγκη για απλά, μη παρεμβατικά, αυτοσυμπληρούμενα εργαλεία αξιολόγησης του κινδύνου για ΣΔ2 στους ενήλικες, τα οποία να μην απαιτούν πληροφορίες αναφορικά με βιοχημικούς ή άλλους κλινικούς δείκτες (π.χ. επίπεδα γλυκόζης αίματος ή/ και ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα), η αξιολόγηση των οποίων δεν είναι πάντα εφικτή. Όπως βρέθηκε στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό των περιστατικών αδιάγνωστου ΣΔ2 στο σύνολο των περιστατικών που ανιχνεύτηκαν με ΣΔ2 ήταν υψηλότερο στις χαμηλότερες κατηγορίες της βαθμολογίας του FINDRISC. Δεδομένου ότι όπως προαναφέρθηκε το ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ήταν η συνιστώσα του FINDRISC που συσχετίστηκε ισχυρότερα με τον αδιάγνωστο ΣΔ2 και τη δυσγλυκαιμία, σε ένα βαθμό αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι πολλοί συμμετέχοντες μπορεί να μην είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε έλεγχο του γλυκαιμικού τους προφίλ, πιθανότατα λόγω της νεαρής σχετικά ηλικίας και της έλλειψης άλλων παραγόντων κινδύνου ή αντίληψης του κινδύνου (328).

Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκε ο Ευρωπαϊκός δείκτης ινσουλινοαντίστασης, ο οποίος βασίζεται σε αυτοδηλούμενες πληροφορίες και περιλαμβάνει οκτώ συνιστώσες: φύλο, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, κατανάλωση πρωινού, κατανάλωση σακχαρούχων ροφημάτων, ενασχόληση με δραστηριότητες οθόνης (πλην των ωρών εργασίας), περπάτημα και υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα. Το εργαλείο αυτό βρέθηκε έχει πολύ καλή διαγνωστική ακρίβεια στον εντοπισμό των ατόμων με αυξημένη πιθανότητα παρουσίας ινσουλινοαντίστασης (όπως ορίστηκε πάνω από το 75° και 95° εκατοστημόριο του δείκτη HOMA-IR), κατάσταση που σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ2 (329) και καρδιαγγειακής νόσου (330). Τα AUC-ROC που βρέθηκαν στην παρούσα ανάλυση ήταν 0,768 και 0,828 για την ανίχνευση των ατόμων πάνω από το 75° και 95° εκατοστημόριο του δείκτη HOMA-IR, αντίστοιχα, είναι υψηλά (παρά τη μη συμπερίληψη συνιστωσών που αναφέρονται σε βιοχημικούς δείκτες) και σε συμφωνία με αντίστοιχα άλλων διαθέσιμων εργαλείων αξιολόγησης του κινδύνου για ΣΔ2 που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία και κυμαίνονται από 0,71 έως 0,85 (243-251). Σε προηγούμενα εργαλεία έχουν επίσης συμπεριληφθεί ως συνιστώσες το φύλο (243-245, 247, 248, 250), ο ΔΜΣ (244-248, 250, 251) και η περιφέρεια μέσης (243, 244, 246, 248, 249), όπως και η φυσική δραστηριότητα (243, 248, 252). Επιπλέον, η παρούσα ανάλυση ανέδειξε και τον ρόλο επιπρόσθετων συμπεριφορών του τρόπου ζωής που έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης ή ΣΔ2 στους ενήλικες, όπως είναι η κατανάλωση πρωινού (331) και σακχαρούχων ροφημάτων (101, 102, 332) και ο χρόνος που αφιερώνεται σε δραστηριότητες οθόνης (131, 333). Επομένως, ο Ευρωπαϊκός δείκτης ινσουλινοαντίστασης αποτελεί ένα εύχρηστο εργαλείο, με εύκολο υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας του και μπορεί να εφαρμοστεί σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη ανεξάρτητα από την πρόσβασή τους σε ιατρικό εξοπλισμό, υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης ή την προθυμία τους να υποβληθούν σε ιατρικό έλεγχο και αξιολόγηση βιοχημικών δεικτών. Παράλληλα, με τη συμπερίληψη συνιστωσών που αφορούν σε ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, διατροφικές συνήθειες, καθιστική συμπεριφορά και σωματική δραστηριότητα, επισημαίνεται η σημασία της τροποποίησης του τρόπου ζωής στην πρόληψη της εμφάνισης ΣΔ2.

Τα ευρήματα των προαναφερθέντων επιμέρους μελετών πρέπει να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών τους. Στους πιθανούς περιορισμούς συγκαταλέγεται το γεγονός ότι αν και το δείγμα από κάθε χώρα συλλέχθηκε από την κοινότητα, τα αποτελέσματα μπορεί να μην ισχύουν για τον γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα στην περίπτωση των HICs όπου προσεγγίστηκαν οικογένειες από περιοχές χαμηλού κοινωνικό-οικονομικού

επιπέδου. Επίσης, καθώς μόνο ενήλικες από τις οικογένειες υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 προσκλήθηκαν να λάβουν μέρος στις μετρήσεις στο δεύτερο στάδιο ελέγχου, το δείγμα της μελέτης δεν αντιπροσωπεύει ολόκληρο το σύνολο του πληθυσμού, γεγονός που δύναται να επηρεάσει τη διαγνωστική ακρίβεια των δεικτών. Επιπλέον, το μεγάλο μέγεθος δείγματος και ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επέτρεψαν τη διεξαγωγή OGTT και έτσι η γλυκόζη νηστείας χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση του ΣΔ2 και του προδιαβήτη. Ωστόσο, η χρήση της γλυκόζης νηστείας έχει επίσης χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά σε προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια του FINDRISC (256, 260), ενώ σε μια πρόσφατη μελέτη το 63% των ατόμων με αδιάγνωστο ΣΔ2 και το 62% των ατόμων με προδιαβήτη εντοπίστηκαν με αυτή τη μέθοδο (334). Ένας επιπρόσθετος περιορισμός θα μπορούσε να είναι ότι η διάγνωση δεν επιβεβαιώθηκε από επαναληπτική μέτρηση της γλυκόζης, αλλά αυτή η προϋπόθεση δεν πληρείται ποτέ σε επιδημιολογικές μελέτες. Από την άλλη, το γεγονός ότι πρόκειται να ένα μεγάλο δείγμα από μία Ευρωπαϊκή μελέτη μπορεί να θεωρηθεί ως ένα δυνατό σημείο, καθώς επίσης το γεγονός ότι η συλλογή των δεδομένων έλαβε χώρα από καλά εκπαιδευμένους ερευνητές, σύμφωνα με τυποποιημένα πρωτόκολλα και διαδικασίες μεταξύ των ερευνητικών κέντρων.

5.2. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου για παχυσαρκία και ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου στην πρώιμη παιδική ηλικία

Η παρούσα διατριβή αναγνωρίζοντας ότι οι επιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στην ενδομήτρια ζωή και τη βρεφική ηλικία έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και ΣΔ2 στη μετέπειτα ζωή, ανέδειξε ορισμένους περιγεννητικούς παράγοντες που βρέθηκε να συσχετίζονται με το υπέρβαρο/ παχυσαρκία στην παιδική ηλικία σε ένα μεγάλο δείγμα οικογενειών στην Ευρώπη. Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκε ο Ευρωπαϊκός δείκτης CORE, ο οποίος βασίζεται σε πληροφορίες οι οποίες μπορούν να συλλεχθούν από επαγγελματίες υγείας και περιλαμβάνει οκτώ συνιστώσες: περιοχή κατοικίας στην Ευρώπη, επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας, κατάσταση σωματικού βάρους της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη, αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, ταχύτητα ανάπτυξης του βρέφους και αποκλειστικός θηλασμός κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής. Το εργαλείο αυτό βρέθηκε πως με καλή προγνωστική ακρίβεια μπορεί να εντοπίζει να παιδιά που έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας στην ηλικία 6-9 ετών, από τη βρεφική κιόλας ηλικία.

Πολλοί από τους παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE έχουν επίσης συμπεριληφθεί σε προηγούμενα εργαλεία και θεωρούνται ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Συγκεκριμένα, οι συνηθέστεροι παράγοντες που συναντώνται σε προηγούμενα εργαλεία είναι ο ΔΜΣ της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη (275, 276, 278-282, 286), το βάρος γέννησης (276-282, 286), η αύξηση του βάρους κατά τη βρεφική ηλικία (275, 278, 279, 281, 282) και το κάπνισμα της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη (275-277, 281, 286), σε συνέπεια με τις θετικές ανεξάρτητες συσχετίσεις τους με το υπέρβαρο/ παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία, όπως επισημαίνονται σε ανασκοπήσεις προοπτικών μελετών (170, 171). Αναφορικά με την αξιολόγηση της ανάπτυξης, αν και στα προηγούμενα εργαλεία έχει χρησιμοποιηθεί η μεταβολή στο βάρος ως προς την ηλικία, στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η μεταβολή στο βάρος προς μήκος καθώς βρέθηκε να συσχετίζεται ισχυρότερα με την παχυσαρκία, όπως έχει βρεθεί και από άλλους ερευνητές (335). Μερικά εργαλεία έχουν συμπεριλάβει το φύλο ως συνιστώσα, στην πλειοψηφία τους αναφέροντας θετικές συσχετίσεις για τα κορίτσια (278-282, 286), αν και αντίστροφη συσχέτιση έχει βρεθεί για μεγαλύτερα παιδιά (275). Ωστόσο, το φύλο δε βρέθηκε να είναι σημαντικός παράγοντας στην παρούσα ανάλυση, επιβεβαιώνοντας ότι οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ κοριτσιών και αγοριών στα ποσοστά παχυσαρκίας φαίνεται να είναι μικρές και

ασυνεπείς (336). Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες όπου η ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση (281), ο διαβήτης της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη (281, 282) ή ο χρόνος εισαγωγής στερεών (281) αξιολογήθηκαν αλλά δεν συμπεριελήφθησαν στα τελικά μοντέλα, στην παρούσα ανάλυση παρατηρήθηκαν μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για αυτές τις μεταβλητές με την παχυσαρκία. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η απουσία σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του διαβήτη της μητέρας στην εγκυμοσύνη και του υπέρβαρου/ παχυσαρκίας στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης θα μπορούσε να σημαίνει ότι αυτή η σχέση δεν ήταν ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως ο ΔΜΣ της μητέρας, όπως επίσης έχει αναφερθεί σε πρόσφατη μετα-ανάλυση (184).

Λιγότερο συχνά συμπεριλαμβανόμενοι παράγοντες κινδύνου σε προηγούμενα εργαλεία, όπως η εκπαίδευση της μητέρας (275, 277, 286) και ο θηλασμός (279, 281), συμπεριελήφθησαν επίσης στον Ευρωπαϊκό δείκτη CORE. Ωστόσο, ο Ευρωπαϊκός δείκτης CORE συμπεριέλαβε επίσης και επιπρόσθετες μεταβλητές, όπως η αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη και η περιοχή κατοικίας στην Ευρώπη. Ο ΠΟΥ συνιστά αποκλειστικό θηλασμό μέχρι τον έκτο μήνα της ζωής, ενώ μια πρόσφατη ανάλυση της Ευρωπαϊκής μελέτης COSI επιβεβαίωσε τη θετική επίδραση του θηλασμού έναντι της εμφάνισης παιδικής παχυσαρκίας, η οποία βρέθηκε να είναι ιδιαίτερα αυξημένη όταν τα παιδιά δε θήλασαν καθόλου ή είχαν θηλάσει για μικρότερο διάστημα (337). Η εκπαίδευση της μητέρας έχει επίσης αναφερθεί ως ο κοινωνικό-δημογραφικός παράγοντας που συσχετίζεται πιο ισχυρά με το υπέρβαρο/ παχυσαρκία στη παιδική ηλικία (91) και αυτή η θετική συσχέτιση φαίνεται πως μερικώς διαμεσολαβείται από ορισμένους περιγεννητικούς παράγοντες ή συμπεριφορές του ενεργειακού ισοζυγίου των παιδιών (338). Αναφορικά με τις διαφορές στα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας μεταξύ των διαφορετικών χωρών στην Ευρώπη, στις προτεινόμενες ερμηνείες αναφέρονται οι διαφορές στο περιβάλλον ή στην κουλτούρα (339) που οδηγούν με τη σειρά τους σε διαφορές στις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική δραστηριότητα, την καθιστική συμπεριφορά ή τις συνήθειες ύπνου των παιδιών (20, 340). Επίσης, η αύξηση του σωματικού βάρους κατά την εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί με την παχυσαρκία στους απογόνους (171, 182, 271) και αν και μπορεί να έχει μικρή επίδραση σε σχέση με τον ΔΜΣ της μητέρας πριν την εγκυμοσύνη (194), πρέπει να τονιστεί ότι η σχέση αυτών των συνιστωσών με την υγεία των απογόνων ανακλά γεγονότα από διαφορετικούς παράγοντες που λαμβάνουν χώρα σε διαφορετικές στιγμές στα στάδια της ζωής. Η αύξηση του σωματικού βάρους στην εγκυμοσύνη εξορισμού συμβαίνει αφού ξεκινήσει η εγκυμοσύνη, ασκεί την επίδρασή της στο έμβρυο μέσω μεταβολικών

τροποποιήσεων και φαίνεται να είναι τροποποιήσιμη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ενώ ο ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη ασκεί δράση όχι μόνο στο ενδομήτριο περιβάλλον αλλά αντιπροσωπεύει και την επίδραση των γονιδίων και όλων των μεταγεννητικών παραγόντων του περιβάλλοντος μεταξύ της μητέρας και του παιδιού (341).

Αναφορικά με την προγνωστική ακρίβεια του δείκτη, για τα προηγούμενα εργαλεία στα οποία ο έλεγχος έγινε είτε στο δείγμα του πληθυσμού που αναπτύχθηκαν (278, 280, 281, 286), είτε σε διαφορετικούς πληθυσμούς (276, 282, 284, 285) έχουν αναφερθεί AUC-ROC που κυμαίνονται από 0,64 (284, 286) ως 0,86 (282). Ο Ευρωπαϊκός δείκτης CORE μπορεί να θεωρηθεί ως χρήσιμος στην κλινική πράξη, καθώς η AUC-ROC στην ομάδα ελέγχου ήταν 0,725 (>0.7) (342) που σημαίνει ότι μπορεί να εντοπίζει ορθά την παιδική παχυσαρκία στην ηλικία των 6-9 ετών στις ~73% των περιπτώσεων. Κανένα από τα προηγούμενα εργαλεία δεν έχει αναπτυχθεί με τη χρήση δεδομένων από πολλαπλές χώρες ανά την Ευρώπη, ενώ μερικά από αυτά προβλέπουν την πιθανότητα υπέρβαρου/ παχυσαρκίας κατά τη νηπιακή (281, 282, 286) ή προσχολική ηλικία (279, 285). Επίσης, στο σύνολο αυτών που αξιολόγησαν τον κίνδυνο κατά την σχολική ηλικία (275-278, 280), στην πλειοψηφία τους συμπεριέλαβαν μεταβλητές που θα μπορούσε να είναι δύσκολο να συλλεχθούν συστηματικά στην κλινική πράξη (π.χ. ΔΜΣ πατέρα (276, 280), κάπνισμα στο νοικοκυριό (280), οικογενειακό εισόδημα (277)). Για παράδειγμα ο ΔΜΣ του πατέρα πιθανόν να είναι δύσκολο να συλλεχθεί, είτε γιατί πολλές μητέρες μπορεί να μην έχουν σύντροφο, είτε γιατί δεν γνωρίζουν τον ΔΜΣ του συντρόφου τους, ή ακόμη γιατί τείνουν να τον υποεκτιμούν (343).

Στην προσπάθειά μας να ενισχύσουμε τη χρησιμότητα και την ευχρηστία του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE, συμπεριλάβαμε δεδομένα που είναι εύκολο να συλλεχθούν έως και τους έξι πρώτους μήνες της ζωής, προσφέροντας έτσι μια πολύτιμη ευκαιρία για αποτελεσματική έγκαιρη παρέμβαση. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας δεδομένα από πέντε Ευρωπαϊκές χώρες για την ανάπτυξη και τον έλεγχο της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη, επιδιώκουμε τη μελλοντική χρήση του σε διάφορες χώρες της Ευρώπης. Η παρούσα μελέτη πρότεινε επίσης ως βέλτιστο κατώφλι τη βαθμολογία του δείκτη ≥ 9 , στην οποία θα μπορούσε να ξεκινήσει μία περισσότερο εντατική παρακολούθηση της ανάπτυξης και του σωματικού βάρους του παιδιού, όπως και η παροχή παρέμβασης σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά και τις ανάγκες της οικογένειας για την προώθηση αλλαγών στον τρόπο ζωής τόσο για το παιδί όσο και για το σύνολο της οικογένειας. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα μετατροπής του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE σε ένα απλό ηλεκτρονικό σύστημα υπολογισμού του κινδύνου που θα μπορούσε να είναι μέρος ενός

ηλεκτρονικού συστήματος του ιατρικού ιστορικού ή ενσωματωμένο σε μια εφαρμογή στο διαδίκτυο ή στα κινητά τηλέφωνα, προκειμένου να απλοποιηθεί και να επεκταθεί η χρήση του, όχι μόνο για τους επαγγελματίες υγείας αλλά και τους γονείς.

Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και οι τιμές της ευαισθησίας και της ειδικότητας βρέθηκε να είναι μέτριες για το κατώφλι ≥ 9 , είναι ωστόσο αποδεκτές για να ανιχνεύσουν τα παιδιά που σε άλλη περίπτωση δε είχαν εντοπιστεί, λαμβάνοντας υπόψη ότι τόσο οι γονείς, όσο και οι επαγγελματίες υγείας μπορεί να υποεκτιμούν τον κίνδυνο της παχυσαρκίας στα παιδιά (344, 345). Αντιστοίχως η θετική προγνωστική αξία ήταν χαμηλή, λόγω του σχετικά χαμηλού επιπολασμού της παχυσαρκίας στο δείγμα μας, ενώ η αρνητική προγνωστική αξία ήταν υψηλή, αποκλείοντας έτσι με ακρίβεια από στοχευμένη παρέμβαση έναν αριθμό παιδιών που δεν θα εμφάνιζαν παχυσαρκία, κατευθύνοντας ενδεχομένως τους πόρους στα παιδιά με τον μεγαλύτερο κίνδυνο.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν υπό το πρίσμα των δυνατών σημείων και των περιορισμών της. Αναφορικά με τους περιορισμούς, το δείγμα που συλλέχθηκε από κάθε χώρα δεν ήταν αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, ενώ η ανάπτυξη και ο έλεγχος της προγνωστικής ακρίβειας του δείκτη έλαβε χώρα σε ξεχωριστές ομάδες ατόμων, οι δύο ομάδες προήλθαν από τον ίδιο πληθυσμό και έτσι απαιτείται περαιτέρω έλεγχος σε άλλους πληθυσμούς. Τα στοιχεία του Ευρωπαϊκού δείκτη CORE βασίστηκαν επίσης σε συγχρονικά δεδομένα που συλλέχθηκαν αναδρομικά και που είτε ήταν αυτοδηλούμενα από τους γονείς, είτε καταγράφηκαν από τα ιατρικά αρχεία/ βιβλιάρια των παιδιών. Έτσι, η ανάκληση ή το μεροληπτικό σφάλμα, καθώς και η συμμετοχή διαφορετικών επαγγελματιών υγείας στη συλλογή των δεδομένων που καταγράφονται στα ιατρικά αρχεία, θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως επιπρόσθετοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Όσον αφορά τα δυνατά σημεία, στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ένα μεγάλο δείγμα παιδιών σχολικής ηλικίας και των οικογενειών τους από πέντε χώρες στη Ευρώπη και συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με πολλούς πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας. Τέλος, ένα επιπρόσθετο πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι ότι η έκβαση αξιολογήθηκε από το σωματικό βάρος και το ύψος που μετρήθηκαν από κατάλληλα εκπαιδευμένους ερευνητές.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ & ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής ενισχύουν την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία με μεθόδους και εργαλεία για την ανίχνευση των ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 και παχυσαρκία, κατά την ενήλικη ζωή και την παιδική ηλικία αντίστοιχα.

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος δύο σταδίων που εφαρμόστηκε χρησιμοποιώντας το σχολείο ως σημείο εισόδου στην κοινότητα βρέθηκε ότι αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο για την προσέγγιση και έγκαιρη ανίχνευση των ατόμων και των οικογενειών υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 σε κοινωνικά ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη, ενώ παράλληλα προτείνεται ότι είναι εύκολος στην εφαρμογή και με σχετικά χαμηλό κόστος. Η ενσωμάτωση της διαδικασίας αυτής στα σχολεία και τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, είτε σε τοπικό είτε σε εθνικό επίπεδο, θα μπορούσε να συμβάλλει στην εφαρμογή ενός συστηματικού και βιώσιμου ελέγχου σε επίπεδο κοινότητας, προσεγγίζοντας ενδεχομένως το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Παράλληλα, η εφαρμογή μιας παρέμβασης στον τρόπο ζωής για όλη την οικογένεια στις οικογένειες υψηλού κινδύνου θα μπορούσε να έχει πολλαπλά οφέλη τόσο για τους γονείς υψηλού κινδύνου όσο και για τους απογόνους τους, στοχεύοντας ταυτόχρονα σε τουλάχιστον δύο γενιές.

Το ερωτηματολόγιο FINDRISC βρέθηκε επίσης ότι αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση των περιστατικών αδιάγνωστου ΣΔ2 αλλά και δυσγλυκαιμίας σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη, ενώ προτάθηκαν διαφορετικές κατωφλικές τιμές ανά κατηγορία χωρών (βάσει κοινωνικό-οικονομικών κριτηρίων), οι οποίες θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη στην εφαρμογή του εργαλείου αυτού στο πλαίσιο είτε συστηματικού προσυμπτωματικού ελέγχου στην κοινότητα, είτε ευκαιριακού ελέγχου στην κλινική πρακτική. Επιπλέον, ο Ευρωπαϊκός δείκτης ινσουλινοαντίστασης που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής και ελέγχθηκε ως προς τη διαγνωστική του ακρίβεια βρέθηκε ότι αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό των ατόμων που έχουν αυξημένη πιθανότητα παρουσίας ινσουλινοαντίστασης, το οποίο δύναται να εφαρμοστεί σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη χωρίς να απαιτεί πληροφορίες αναφορικά με βιοχημικούς δείκτες (π.χ. επίπεδα γλυκόζης αίματος ή/ και ιστορικό υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα). Παράλληλα, οι συμπεριφορές που συμπεριλαμβάνονται ως συνιστώσες του δείκτη (δηλ. η σωματική δραστηριότητα, η ενασχόληση με δραστηριότητες οθόνης, η κατανάλωση πρωινού και σακχαρούχων ροφημάτων) δύναται να αποτελέσουν επιμέρους στόχους τροποποίησης

συμπεριφοράς που θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη στον σχεδιασμό παρεμβάσεων πρόληψης του ΣΔ2 στο πλαίσιο δράσεων για τη Δημόσια Υγεία.

Τέλος, ο Ευρωπαϊκός δείκτης CORE που αναπτύχθηκε στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής και ελέγχθηκε ως προς την προγνωστική του ακρίβεια βρέθηκε ότι μπορεί αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό των παιδιών που έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας, από τη βρεφική κιόλας ηλικία. Επομένως, η επιτυχής εφαρμογή του εργαλείου αυτού στην κλινική πράξη θα μπορούσε να μεγιστοποιήσει την ικανότητα των επαγγελματιών υγείας να ανιχνεύουν τα παιδιά υψηλού κινδύνου και να εφαρμόζουν στρατηγικές πρόληψης της παχυσαρκίας από νωρίς στη ζωή, εστιάζοντας σε αλλαγές στον τρόπο ζωής για όλη την οικογένεια.

Ανακεφαλαιώνοντας, τόσο ο προσυμπτωματικός έλεγχος δύο σταδίων με τη χρήση του σχολείου ως σημείο εισόδου στην κοινότητα που εξετάστηκε στην παρούσα διατριβή, όσο και η χρήση των μη παρεμβατικών εργαλείων (δηλ. ερωτηματολόγιο FINDRISC, Ευρωπαϊκός δείκτης ινσουλινοαντίστασης, Ευρωπαϊκός δείκτης CORE) που αναπτύχθηκαν ή/και αξιολογήθηκαν ως προς την ακρίβειά τους στον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου για ΣΔ2 ή παχυσαρκία, θα μπορούσαν να αποτελέσουν χρήσιμες πρακτικές τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και τους αρμόδιους φορείς για τη χάραξη πολιτικών υγείας. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής του προτεινόμενου προσυμπτωματικού ελέγχου και της εγκυρότητας των εργαλείων αυτών και σε άλλους πληθυσμούς στην Ευρώπη. Προτείνεται επίσης η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών και στο πλαίσιο της Εφαρμοσμένης Επιστήμης (Implementation Science) για την αναγνώριση των μεθόδων και των στρατηγικών που θα διευκολύνουν την πιθανή ενσωμάτωση των πρακτικών αυτών στο σύστημα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1 προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
2. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet N°311. 2006.
3. Fruhbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. Obesity facts. 2013;6(2):117-20.
4. World Health Organization. Obesity and overweight. WHO <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
5. European Health Information Gateway https://gateway.euro.who.int/en/indicators/h2020_9-obesity/ προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
6. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet (London, England). 2016;387(10026):1377-96.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition <https://www.diabetesatlas.org/data/en/world/> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
8. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet (London, England). 2016;387(10027):1513-30.
9. Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, Politi A, Litsa P, Sfrikakis PP, et al. The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. Diabetes research and clinical practice. 2016;118:162-7.
10. Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2000;1(2):57-9.
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine. 2006;3(11):e442.
12. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ. Tracking of childhood overweight into adulthood: a systematic review of the literature. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2008;9(5):474-88.
13. Reilly JJ, Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. International journal of obesity (2005). 2011;35(7):891-8.
14. Weigensberg MJ, Goran MI. Type 2 diabetes in children and adolescents. Lancet (London, England). 2009;373(9677):1743-4.
15. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T, Wiegand S, Holl RW. Children with diabetes mellitus type 2 in Europe: an underserved population. Archives of disease in childhood. 2010;95(11):954.
16. Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. Diabetologia. 2013;56(7):1471-88.
17. Global atlas on childhood obesity by the World Obesity Federation (WOF) 2019 <https://www.worldobesity.org/nlsegmentation/global-atlas-on-childhood-obesity> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
18. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet (London, England). 2017;390(10113):2627-42.
19. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Factsheet. Highlights 2015-17 (2018) available at <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease->

[prevention/nutrition/publications/2018/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-factsheet.-highlights-2015-17-2018](#) προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

20. Brug J, van Stralen MM, Te Velde SJ, Chinapaw MJ, De Bourdeaudhuij I, Lien N, et al. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PloS one*. 2012;7(4):e34742.
21. Manios Y, Androutsos O, Katsarou C, Vampouli EA, Kulaga Z, Gurzkowska B, et al. Prevalence and sociodemographic correlates of overweight and obesity in a large Pan-European cohort of preschool children and their families: the ToyBox study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2018;55-56:192-8.
22. Kyrou I, Tsigos C, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Latomme J, et al. Sociodemographic and lifestyle-related risk factors for identifying vulnerable groups for type 2 diabetes: a narrative review with emphasis on data from Europe. *BMC endocrine disorders*. 2020;20(Suppl 1):134.
23. Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K, Storgaard H, Alibegovic A, Sonne MP, et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes*. 2009;58(6):1350-5.
24. Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study. CODIAB-INSERM-ZENEGA Study Group. *Diabetes*. 1994;43(1):63-7.
25. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nature genetics*. 2010;42(7):579-89.
26. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature genetics*. 2010;42(2):105-16.
27. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2008;40(5):638-45.
28. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, Tanaka T, Pankow JS, Vollenweider P, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nature genetics*. 2010;42(2):142-8.
29. Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(6):679-92.
30. Li SX, Imamura F, Schulze MB, Zheng J, Ye Z, Agudo A, et al. Interplay between genetic predisposition, macronutrient intake and type 2 diabetes incidence: analysis within EPIC-InterAct across eight European countries. *Diabetologia*. 2018;61(6):1325-32.
31. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(2):398-404.
32. Sandholt CH, Grarup N, Pedersen O, Hansen T. Genome-wide association studies of human adiposity: Zooming in on synapses. *Molecular and cellular endocrinology*. 2015;418 Pt 2:90-100.
33. Yang J, Bakshi A, Zhu Z, Hemani G, Vinkhuyzen AA, Lee SH, et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. 2015;47(10):1114-20.
34. Llewellyn CH, Trzaskowski M, Plomin R, Wardle J. Finding the missing heritability in pediatric obesity: the contribution of genome-wide complex trait analysis. *International journal of obesity (2005)*. 2013;37(11):1506-9.
35. Kyrou I, Randeva HS, Tsigos C, Kaltsas G, Weickert MO. Clinical problems caused by obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM,

- Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trence DL, Vinik A, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2018 Jan 11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>. προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
36. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*. 1994;17(9):961-9.
 37. Sesti G. Pathophysiology of insulin resistance. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006;20(4):665-79.
 38. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999;48(6):1270-4.
 39. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes/metabolism reviews*. 1998;14(4):263-83.
 40. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9467):1333-46.
 41. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Annals of internal medicine*. 1995;122(7):481-6.
 42. Melidonis AM, Tournis SM, Kompoti MK, Lentzas IL, Roussou VR, Iraklianiou SL, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural and remote health*. 2006;6(1):534.
 43. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *Journal of epidemiology and community health*. 2005;59(2):134-9.
 44. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Population-based incidence rates and risk factors for type 2 diabetes in white individuals: the Bruneck study. *Diabetes*. 2004;53(7):1782-9.
 45. De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F. Prevalence of obesity in a Canarian community. Association with type 2 diabetes mellitus: the Guía Study. *European journal of clinical nutrition*. 2002;56(6):557-60.
 46. Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes care*. 2001;24(9):1522-7.
 47. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. 2018;13(3):e0194127.
 48. Pi-Sunyer FX. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutrition reviews*. 2004;62(7 Pt 2):S120-6.
 49. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2007;30(6):1647-52.
 50. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(3):275-86.
 51. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *Jama*. 2012;308(11):1150-9.
 52. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC medicine*. 2014;12:123.

53. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *American journal of preventive medicine*. 2011;40(1):11-7.
54. Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes research and clinical practice*. 2007;78(3):305-12.
55. Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Current vascular pharmacology*. 2013;11(6):858-79.
56. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes care*. 2008;31(9):1898-904.
57. Meeks KA, Freitas-Da-Silva D, Adeyemo A, Beune EJ, Modesti PA, Stronks K, et al. Disparities in type 2 diabetes prevalence among ethnic minority groups resident in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Internal and emergency medicine*. 2016;11(3):327-40.
58. Wells JC. Ethnic variability in adiposity, thrifty phenotypes and cardiometabolic risk: addressing the full range of ethnicity, including those of mixed ethnicity. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13 Suppl 2:14-29.
59. Umpierrez GE, Gonzalez A, Umpierrez D, Pimentel D. Diabetes mellitus in the Hispanic/Latino population: an increasing health care challenge in the United States. *The American journal of the medical sciences*. 2007;334(4):274-82.
60. Abate N, Chandalia M. Ethnicity and type 2 diabetes: focus on Asian Indians. *Journal of diabetes and its complications*. 2001;15(6):320-7.
61. Chan JC, Malik V, Jia W, Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, et al. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Jama*. 2009;301(20):2129-40.
62. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Chockalingam A, Frohlich JJ, Birmingham CL. Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(2):353-9.
63. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Diabetes mellitus, coronary heart disease incidence, and death from all causes in African American and European American women: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Journal of clinical epidemiology*. 2000;53(5):511-8.
64. Hoffman DJ, Wang Z, Gallagher D, Heymsfield SB. Comparison of visceral adipose tissue mass in adult African Americans and whites. *Obesity research*. 2005;13(1):66-74.
65. Kanaley JA, Giannopoulou I, Tillapaugh-Fay G, Nappi JS, Ploutz-Snyder LL. Racial differences in subcutaneous and visceral fat distribution in postmenopausal black and white women. *Metabolism: clinical and experimental*. 2003;52(2):186-91.
66. Alderete TL, Toledo-Corral CM, Desai P, Weigensberg MJ, Goran MI. Liver fat has a stronger association with risk factors for type 2 diabetes in African-American compared with Hispanic adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(9):3748-54.
67. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Hu HH, Nayak K, Esplana S, Liu T, et al. Ectopic fat deposition in prediabetic overweight and obese minority adolescents. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(3):1115-21.
68. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators (2018). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1859–1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3).
69. Lee PG, Halter JB. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations. *Diabetes care*. 2017;40(4):444-52.

70. Harris TJ, Owen CG, Victor CR, Adams R, Cook DG. What factors are associated with physical activity in older people, assessed objectively by accelerometry? *British journal of sports medicine*. 2009;43(6):442-50.
71. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England). 2014;384(9945):766-81.
72. Chung A, Backholer K, Wong E, Palermo C, Keating C, Peeters A. Trends in child and adolescent obesity prevalence in economically advanced countries according to socioeconomic position: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2016;17(3):276-95.
73. Global Report on Diabetes, World Health Organization. 2016.
74. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th Edition https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
προσπελάστηκε στις 5/10/2020
75. Karanikolos M, Heino P, McKee M, Stuckler D, Legido-Quigley H. Effects of the Global Financial Crisis on Health in High-Income Oecd Countries: A Narrative Review. *International journal of health services : planning, administration, evaluation*. 2016;46(2):208-40.
76. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 2011;40(3):804-18.
77. Agardh EE, Ahlbom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Hallqvist J, et al. Socio-economic position at three points in life in association with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in middle-aged Swedish men and women. *International journal of epidemiology*. 2007;36(1):84-92.
78. Lawlor DA, Patel R, Fraser A, Smith GD, Ebrahim S. The association of life course socio-economic position with diagnosis, treatment, control and survival of women with diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(8):892-900.
79. Marmot M, Shipley M, Brunner E, Hemingway H. Relative contribution of early life and adult socioeconomic factors to adult morbidity in the Whitehall II study. *Journal of epidemiology and community health*. 2001;55(5):301-7.
80. Lynch JW, Kaplan GA, Cohen RD, Kauhanen J, Wilson TW, Smith NL, et al. Childhood and adult socioeconomic status as predictors of mortality in Finland. *Lancet* (London, England). 1994;343(8896):524-7.
81. Stringhini S, Zaninotto P, Kumari M, Kivimaki M, Batty GD. Lifecourse socioeconomic status and type 2 diabetes: the role of chronic inflammation in the English Longitudinal Study of Ageing. *Scientific reports*. 2016;6:24780.
82. Insaf TZ, Strogatz DS, Yucel RM, Chasan-Taber L, Shaw BA. Associations between race, lifecourse socioeconomic position and prevalence of diabetes among US women and men: results from a population-based panel study. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(4):318-25.
83. Tamayo T, Christian H, Rathmann W. Impact of early psychosocial factors (childhood socioeconomic factors and adversities) on future risk of type 2 diabetes, metabolic disturbances and obesity: a systematic review. *BMC public health*. 2010;10:525.
84. Brunner E, Shipley MJ, Blane D, Smith GD, Marmot MG. When does cardiovascular risk start? Past and present socioeconomic circumstances and risk factors in adulthood. *Journal of epidemiology and community health*. 1999;53(12):757-64.

85. Giskes K, Turrell G, van Lenthe FJ, Brug J, Mackenbach JP. A multilevel study of socio-economic inequalities in food choice behaviour and dietary intake among the Dutch population: the GLOBE study. *Public health nutrition*. 2006;9(1):75-83.
86. Meyer IH, Schwartz S, Frost DM. Social patterning of stress and coping: does disadvantaged social statuses confer more stress and fewer coping resources? *Social science & medicine* (1982). 2008;67(3):368-79.
87. Espelt A, Arriola L, Borrell C, Larranaga I, Sandin M, Escolar-Pujolar A. Socioeconomic position and type 2 diabetes mellitus in Europe 1999-2009: a panorama of inequalities. *Current diabetes reviews*. 2011;7(3):148-58.
88. Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Chirilaque MD, Feskens E, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: the EPIC-InterAct study. *International journal of epidemiology*. 2012;41(4):1162-73.
89. Williams ED, Tapp RJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Oldenburg BF. Health behaviours, socioeconomic status and diabetes incidence: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Diabetologia*. 2010;53(12):2538-45.
90. Barriuso L, Miqueleiz E, Albaladejo R, Villanueva R, Santos JM, Regidor E. Socioeconomic position and childhood-adolescent weight status in rich countries: a systematic review, 1990-2013. *BMC pediatrics*. 2015;15:129.
91. Shrewsbury V, Wardle J. Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2008;16(2):275-84.
92. Mindlin M, Jenkins R, Law C. Maternal employment and indicators of child health: a systematic review in pre-school children in OECD countries. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(5):340-50.
93. Ziol-Guest KM, Dunifon RE, Kalil A. Parental employment and children's body weight: Mothers, others, and mechanisms. *Social science & medicine* (1982). 2013;95:52-9.
94. Oddo VM, Mueller NT, Pollack KM, Surkan PJ, Bleich SN, Jones-Smith JC. Maternal employment and childhood overweight in low- and middle-income countries. *Public health nutrition*. 2017;20(14):2523-36.
95. Gebremariam MK, Lien N, Nianogo RA. Mediators of socioeconomic differences in adiposity among youth: a systematic review. 2017;18(8):880-98.
96. Diez Roux AV. Neighborhoods and health: where are we and where do we go from here? *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2007;55(1):13-21.
97. Bilal U, Auchincloss AH, Diez-Roux AV. Neighborhood Environments and Diabetes Risk and Control. *Current diabetes reports*. 2018;18(9):62.
98. Christine PJ, Auchincloss AH, Bertoni AG, Carnethon MR, Sanchez BN, Moore K, et al. Longitudinal Associations Between Neighborhood Physical and Social Environments and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JAMA internal medicine*. 2015;175(8):1311-20.
99. An R, Yang Y, Hoschke A, Xue H, Wang Y. Influence of neighbourhood safety on childhood obesity: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2017;18(11):1289-309.
100. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. 2020;12(9).
101. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2010;33(11):2477-83.
102. Romaguera D, Norat T, Wark PA, Vergnaud AC, Schulze MB, van Woudenberg GJ, et al. Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct. *Diabetologia*. 2013;56(7):1520-30.

103. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia*. 2001;44(7):805-17.
104. Due A, Larsen TM, Hermansen K, Stender S, Holst JJ, Toubro S, et al. Comparison of the effects on insulin resistance and glucose tolerance of 6-mo high-monounsaturated-fat, low-fat, and control diets. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):855-62.
105. Kaushik M, Mozaffarian D, Spiegelman D, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(3):613-20.
106. Panagiotakos D. α -priori versus α -posterior methods in dietary pattern analysis: a review in nutrition epidemiology. *Nutrition bulletin*. 2008;33(4):311-5.
107. Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(3):675-84; quiz 714-5.
108. Fung TT, Schulze M, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. *Archives of internal medicine*. 2004;164(20):2235-40.
109. Ley SH, Ardisson Korat AV, Sun Q, Tobias DK, Zhang C, Qi L, et al. Contribution of the Nurses' Health Studies to Uncovering Risk Factors for Type 2 Diabetes: Diet, Lifestyle, Biomarkers, and Genetics. *American journal of public health*. 2016;106(9):1624-30.
110. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ open*. 2015;5(8):e008222.
111. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos D, Giugliano D. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*. 2014;47(1):107-16.
112. Costa CS, Del-Ponte B, Assuncao MCF, Santos IS. Consumption of ultra-processed foods and body fat during childhood and adolescence: a systematic review. *Public health nutrition*. 2018;21(1):148-59.
113. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(4):1084-102.
114. Nissensohn M, Fuentes Lugo D, Serra-Majem L. Sugar-sweetened beverage consumption and obesity in children's meta-analyses: reaching wrong answers for right questions. *Nutricion hospitalaria*. 2018;35(2):474-88.
115. Wang W, Wu Y, Zhang D. Association of dairy products consumption with risk of obesity in children and adults: a meta-analysis of mainly cross-sectional studies. *Annals of epidemiology*. 2016;26(12):870-82.e2.
116. Dror DK. Dairy consumption and pre-school, school-age and adolescent obesity in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2014;15(6):516-27.
117. Ledoux TA, Hingle MD, Baranowski T. Relationship of fruit and vegetable intake with adiposity: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;12(5):e143-50.
118. Schwingshackl L, Hoffmann G, Kalle-Uhlmann T, Arregui M, Buijsse B, Boeing H. Fruit and Vegetable Consumption and Changes in Anthropometric Variables in Adult Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PloS one*. 2015;10(10):e0140846.
119. Collese TS, Nascimento-Ferreira MV, de Moraes ACF, Rendo-Urteaga T, Bel-Serrat S, Moreno LA, et al. Role of fruits and vegetables in adolescent cardiovascular health: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2017;75(5):339-49.

120. Ambrosini GL. Childhood dietary patterns and later obesity: a review of the evidence. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73(1):137-46.
121. Rezagholizadeh F, Djafarian K, Khosravi S, Shab-Bidar S. A posteriori healthy dietary patterns may decrease the risk of central obesity: findings from a systematic review and meta-analysis. *Nutrition research (New York, NY)*. 2017;41:1-13.
122. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet (London, England)*. 1991;338(8770):774-8.
123. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *Jama*. 1999;282(15):1433-9.
124. Grontved A, Pan A, Mekary RA, Stampfer M, Willett WC, Manson JE, et al. Muscle-strengthening and conditioning activities and risk of type 2 diabetes: a prospective study in two cohorts of US women. *PLoS medicine*. 2014;11(1):e1001587.
125. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ (Clinical research ed)*. 2016;354:i3857.
126. Cook CM, Schoeller DA. Physical activity and weight control: conflicting findings. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011;14(5):419-24.
127. Andersen LB, Harro M, Sardinha LB, Froberg K, Ekelund U, Brage S, et al. Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet (London, England)*. 2006;368(9532):299-304.
128. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. *Medicine and sport science*. 2014;60:11-26.
129. Dempsey PC, Owen N, Yates TE, Kingwell BA, Dunstan DW. Sitting Less and Moving More: Improved Glycaemic Control for Type 2 Diabetes Prevention and Management. *Current diabetes reports*. 2016;16(11):114.
130. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama*. 2003;289(14):1785-91.
131. Helmerhorst HJ, Wijndaele K, Brage S, Wareham NJ, Ekelund U. Objectively measured sedentary time may predict insulin resistance independent of moderate- and vigorous-intensity physical activity. *Diabetes*. 2009;58(8):1776-9.
132. Biddle SJ, Garcia Bengoechea E, Wiesner G. Sedentary behaviour and adiposity in youth: a systematic review of reviews and analysis of causality. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2017;14(1):43.
133. Biddle SJH, Garcia Bengoechea E, Pedisic Z, Bennie J, Vergeer I, Wiesner G. Screen Time, Other Sedentary Behaviours, and Obesity Risk in Adults: A Review of Reviews. *Current obesity reports*. 2017;6(2):134-47.
134. te Velde SJ, van Nassau F, Uijtdewilligen L, van Stralen MM, Cardon G, De Craemer M, et al. Energy balance-related behaviours associated with overweight and obesity in preschool children: a systematic review of prospective studies. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13 Suppl 1:56-74.
135. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes care*. 2003;26(2):380-4.
136. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *Jama*. 2013;309(13):1388-96.

137. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2010;33(2):414-20.
138. Pamidi S, Tasali E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Frontiers in neurology*. 2012;3:126.
139. Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest*. 2012;142(4):935-42.
140. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(4):355-62.
141. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep medicine*. 2014;15(12):1456-62.
142. Li L, Zhang S, Huang Y, Chen K. Sleep duration and obesity in children: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. 2017;53(4):378-85.
143. Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2016;17(11):1154-66.
144. Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes care*. 2011;34(4):892-7.
145. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(12):958-67.
146. Akbartabartoori M, Lean ME, Hankey CR. Relationships between cigarette smoking, body size and body shape. *International journal of obesity (2005)*. 2005;29(2):236-43.
147. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):801-9.
148. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla G, Mancia G. Cigarette smoking and the adrenergic nervous system. *Clinical and experimental hypertension Part A, Theory and practice*. 1992;14(1-2):251-60.
149. Meikle AW, Liu XH, Taylor GN, Stringham JD. Nicotine and cotinine effects on 3 alpha hydroxysteroid dehydrogenase in canine prostate. *Life sciences*. 1988;43(23):1845-50.
150. Koppes LL, Dekker JM, Hendriks HF, Bouter LM, Heine RJ. Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies. *Diabetes care*. 2005;28(3):719-25.
151. Baliunas DO, Taylor BJ, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2009;32(11):2123-32.
152. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2001;344(18):1343-50.
153. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
154. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9548):1673-9.

155. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, Christophi CA, Hoffman HJ, Brenneman AT, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* (London, England). 2009;374(9702):1677-86.
156. Jannasch F, Kroger J. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. 2017;147(6):1174-82.
157. Kastorini CM, Panagiotakos DB. Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review. *Current diabetes reviews*. 2009;5(4):221-7.
158. Ogihara T, Mita T. Relationships between lifestyle patterns and cardio-renal-metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. 2017;12(3):e0173540.
159. Perez-Rodrigo C, Gianzo-Citores M, Gil A, Gonzalez-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, et al. Lifestyle Patterns and Weight Status in Spanish Adults: The ANIBES Study. *Nutrients*. 2017;9(6).
160. Androutsos O, Moschonis G, Mavrogianni C, Roma-Giannikou E, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C, et al. Identification of lifestyle patterns, including sleep deprivation, associated with insulin resistance in children: the Healthy Growth Study. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(3):344-9.
161. Moschonis G, Mavrogianni C, Karatzi K, Iatridi V, Chrousos GP, Lionis C, et al. Increased physical activity combined with more eating occasions is beneficial against dyslipidemias in children. The Healthy Growth Study. *European journal of nutrition*. 2013;52(3):1135-44.
162. Moschonis G, Kalliora AC, Costarelli V, Papandreou C, Koutoukidis D, Lionis C, et al. Identification of lifestyle patterns associated with obesity and fat mass in children: the Healthy Growth Study. *Public health nutrition*. 2014;17(3):614-24.
163. 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*. 110(2):215-21.
164. 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*. 157(5):815-20.
165. Moreira NF, da Veiga GV, Santaliestra-Pasias AM, Androutsos O, Cuenca-Garcia M, de Oliveira ASD, et al. Clustering of multiple energy balance related behaviors is associated with body fat composition indicators in adolescents: Results from the HELENA and ELANA studies. *Appetite*. 2018;120:505-13.
166. Aboderin, I., Kalache, A., Ben-Shlomo, Y., Lynch, J.W., Yajnik, C.S., Kuh, D., Yach, D. (2001) Life Course Perspectives on Coronary Heart Disease, Stroke and Diabetes: Key Issues and Implications for Policy and Research. Geneva, World Health Organization.
167. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2007;165(8):849-57.
168. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *British medical bulletin*. 2001;60:5-20.
169. Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, Beedle AS, Law CM, Bhutta ZA, et al. Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *Lancet* (London, England). 2009;373(9675):1654-7.
170. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of disease in childhood*. 2012;97(12):1019-26.

171. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *American journal of preventive medicine*. 2016;50(6):761-79.
172. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics*. 1998;102(5):E60.
173. Biosca M, Rodríguez G, Ventura P, Samper MP, Labayen I, Collado MP, et al. Central adiposity in children born small and large for gestational age. *Nutricion hospitalaria*. 2011;26(5):971-6.
174. Kuhle S, Maguire B, Ata N, MacInnis N, Dodds L. Birth Weight for Gestational Age, Anthropometric Measures, and Cardiovascular Disease Markers in Children. *J Pediatr*. 2017;182:99-106.
175. Kramer MS, Martin RM, Bogdanovich N, Vilchuk K, Dahhou M, Oken E. Is restricted fetal growth associated with later adiposity? Observational analysis of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(1):176-81.
176. Hong YH, Chung S. Small for gestational age and obesity related comorbidities. 2018;23(1):4-8.
177. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(7):844-54.
178. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *Jama*. 1997;278(13):1078-83.
179. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004;21(2):103-13.
180. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes care*. 2002;25(10):1862-8.
181. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9677):1773-9.
182. Perng W, Oken E, Dabelea D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2019;62(10):1779-88.
183. Notara V, Kokkou S, Panagiotakos D. The impact of perinatal history in the occurrence of childhood obesity: a literature review. *Hippokratia*. 2018;22(4):155-61.
184. Patro Golab B, Santos S, Voerman E, Lawlor DA, Jaddoe VWV, Gaillard R. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet Child & adolescent health*. 2018;2(11):812-21.
185. Pitchika A, Vehik K, Hummel S, Norris JM, Uusitalo UM, Yang J, et al. Associations of Maternal Diabetes During Pregnancy with Overweight in Offspring: Results from the Prospective TEDDY Study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2018;26(9):1457-66.
186. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2001;14(8):1085-91.
187. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes care*. 2008;31(2):340-6.

188. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes*. 2000;49(12):2208-11.
189. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. 2019;42(3):381-92.
190. Han J, Xu J, Long YS, Epstein PN, Liu YQ. Rat maternal diabetes impairs pancreatic beta-cell function in the offspring. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007;293(1):E228-36.
191. Ott R, Melchior K, Stupin JH, Ziska T, Schellong K, Henrich W, et al. Reduced Insulin Receptor Expression and Altered DNA Methylation in Fat Tissues and Blood of Women With GDM and Offspring. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(1):137-49.
192. Ott R, Stupin JH, Melchior K, Schellong K, Ziska T, Dudenhausen JW, et al. Alterations of adiponectin gene expression and DNA methylation in adipose tissues and blood cells are associated with gestational diabetes and neonatal outcome. 2018;10(1):131.
193. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:j1.
194. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. 2019;16(2):e1002744.
195. Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS, Oken E. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in midchildhood. *Annals of epidemiology*. 2014;24(11):793-800.e1.
196. Lemas DJ, Brinton JT, Shapiro AL, Glueck DH, Friedman JE, Dabelea D. Associations of maternal weight status prior and during pregnancy with neonatal cardiometabolic markers at birth: the Healthy Start study. *International journal of obesity (2005)*. 2015;39(10):1437-42.
197. Bartz S, Freemark M. Pathogenesis and prevention of type 2 diabetes: parental determinants, breastfeeding, and early childhood nutrition. *Current diabetes reports*. 2012;12(1):82-7.
198. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2012;26(5):627-39.
199. Sharp GC, Lawlor DA, Richmond RC, Fraser A, Simpkin A, Suderman M, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and gestational weight gain, offspring DNA methylation and later offspring adiposity: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *International journal of epidemiology*. 2015;44(4):1288-304.
200. Rayfield S, Plugge E. Systematic review and meta-analysis of the association between maternal smoking in pregnancy and childhood overweight and obesity. *Journal of epidemiology and community health*. 2017;71(2):162-73.
201. Albers L, Sobotzki C, Kuß O, Ajslev T, Batista RF, Bettiol H, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring overweight: is there a dose-response relationship? An individual patient data meta-analysis. 2018;42(7):1249-64.
202. Rogers JM. Smoking and pregnancy: Epigenetics and developmental origins of the metabolic syndrome. *Birth defects research*. 2019;111(17):1259-69.
203. Riedel C, Schönberger K, Yang S, Koshy G, Chen YC, Gopinath B, et al. Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking--a meta-analysis. *International journal of epidemiology*. 2014;43(5):1593-606.
204. Zheng M, Lamb KE, Grimes C, Laws R, Bolton K, Ong KK, et al. Rapid weight gain during infancy and subsequent adiposity: a systematic review and meta-analysis of evidence. *Obesity*

- reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2018;19(3):321-32.
205. Kay's SK, Hindmarsh PC. Catch-up growth: an overview. *Pediatric endocrinology reviews : PER*. 2006;3(4):365-78.
 206. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempé M, Guilloud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 1984;39(1):129-35.
 207. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Maillot M, Bellisle F. Early adiposity rebound: causes and consequences for obesity in children and adults. *International journal of obesity (2005)*. 2006;30 Suppl 4:S11-7.
 208. Arenz S, Rückerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2004;28(10):1247-56.
 209. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics*. 2005;115(5):1367-77.
 210. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(467):30-7.
 211. Patro-Gołąb B, Zalewski BM, Kołodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2016;17(12):1245-57.
 212. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(5):578-84.
 213. Martin RM, Patel R, Kramer MS, Guthrie L, Vilchuck K, Bogdanovich N, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: a randomized trial. *Jama*. 2013;309(10):1005-13.
 214. Martin RM, Kramer MS, Patel R, Rifas-Shiman SL, Thompson J, Yang S, et al. Effects of Promoting Long-term, Exclusive Breastfeeding on Adolescent Adiposity, Blood Pressure, and Growth Trajectories: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA pediatrics*. 2017;171(7):e170698.
 215. Smithers LG, Kramer MS, Lynch JW. Effects of Breastfeeding on Obesity and Intelligence: Causal Insights From Different Study Designs. *JAMA pediatrics*. 2015;169(8):707-8.
 216. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2012(8):Cd003517.
 217. World Health Organization (2014) Exclusive breastfeeding to reduce the risk of childhood overweight and obesity. www.who.int/elena/titles/bbc/breastfeeding_childhood_obesity/en/. προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
 218. Oken E, Fields DA, Lovelady CA, Redman LM. TOS Scientific Position Statement: Breastfeeding and Obesity. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2017;25(11):1864-6.
 219. Dietz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *Jama*. 2001;285(19):2506-7.
 220. Gillman MW. Commentary: breastfeeding and obesity--the 2011 Scorecard. *International journal of epidemiology*. 2011;40(3):681-4.
 221. Savino F, Liguori SA, Fissore MF, Oggero R. Breast milk hormones and their protective effect on obesity. *International journal of pediatric endocrinology*. 2009;2009:327505.

222. Patro-Gołąb B, Zalewski BM, Kouwenhoven SM, Karaś J, Koletzko B, Bernard van Goudoever J, et al. Protein Concentration in Milk Formula, Growth, and Later Risk of Obesity: A Systematic Review. *The Journal of nutrition*. 2016;146(3):551-64.
223. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99(5):1041-51.
224. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens), Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst K-I, Kearney J, Knutsen HK, Maciuk A, Mangelsdorf I, McArdle HJ, Naska A, Pelaez C, Pentieva K, Siani A, Thies F, Tsaouri S, Vinceti M, Bresson J-L, Fewtrell M, Kersting M, Przyrembel H, Dumas C, Titz A and Turck D, 2019. Scientific Opinion on the appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA Journal* 2019;17(9):5780, 241 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5780> προσηλάστηκε στις 5/10/2020.
225. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *International journal of obesity* (2005). 2013;37(10):1295-306.
226. English LK, Obbagy JE, Wong YP, Butte NF, Dewey KG, Fox MK, et al. Timing of introduction of complementary foods and beverages and growth, size, and body composition: a systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2019;109(Suppl_7):935s-55s.
227. Symon B, Crichton GE, Muhlhausler B. Does the early introduction of solids promote obesity? *Singapore medical journal*. 2017;58(11):626-31.
228. Gong W, Lu B, Yang Z, Ye W, Du Y, Wang M, et al. Early-stage atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes & metabolism*. 2009;35(6):458-62.
229. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes care*. 1992;15(7):815-9.
230. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early Detection and Treatment of Type 2 Diabetes Reduce Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Simulation of the Results of the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes care*. 2015;38(8):1449-55.
231. Simmons RK, Griffin SJ, Lauritzen T, Sandbaek A. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: a controlled trial among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia*. 2017;60(11):2192-9.
232. International Diabetes Federation. Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care, 2017.
233. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020;43(Suppl 1):S14-s31.
234. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European heart journal*. 2013;34(39):3035-87.
235. NICE guidance: Type 2 diabetes: prevention in people at high risk Public health guideline [PH38] Published date: 12 July 2012 Last updated: 15 September 2017.
236. Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση των ατόμων με ΣΔ – 2020 (6η Έκδοση).

237. Khunti K, Gillies CL, Taub NA, Mostafa SA, Hiles SL, Abrams KR, et al. A comparison of cost per case detected of screening strategies for Type 2 diabetes and impaired glucose regulation: modelling study. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;97(3):505-13.
238. Khunti K, Mani H, Achana F, Cooper N, Gray LJ, Davies MJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Response Rates and Diagnostic Yield of Screening for Type 2 Diabetes and Those at High Risk of Diabetes. *PloS one*. 2015;10(9):e0135702.
239. Sargeant LA, Simmons RK, Barling RS, Butler R, Williams KM, Prevost AT, et al. Who attends a UK diabetes screening programme? Findings from the ADDITION-Cambridge study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(9):995-1003.
240. Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d7163.
241. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5900.
242. Brown N, Critchley J, Bogowicz P, Mayige M, Unwin N. Risk scores based on self-reported or available clinical data to detect undiagnosed type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;98(3):369-85.
243. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, Colagiuri S, Zimmet PZ, Tonkin AM, et al. AUSDRISK: an Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *The Medical journal of Australia*. 2010;192(4):197-202.
244. Gray LJ, Taub NA, Khunti K, Gardiner E, Hiles S, Webb DR, et al. The Leicester Risk Assessment score for detecting undiagnosed Type 2 diabetes and impaired glucose regulation for use in a multiethnic UK setting. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(8):887-95.
245. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b880.
246. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes care*. 2003;26(3):725-31.
247. Rahman M, Simmons RK, Harding AH, Wareham NJ, Griffin SJ. A simple risk score identifies individuals at high risk of developing Type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Family practice*. 2008;25(3):191-6.
248. Robinson CA, Agarwal G, Nerenberg K. Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada's multi-ethnic population. *Chronic diseases and injuries in Canada*. 2011;32(1):19-31.
249. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, et al. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes care*. 2005;28(8):2013-8.
250. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Annals of internal medicine*. 2002;136(8):575-81.
251. Wilson PW, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr. Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. *Archives of internal medicine*. 2007;167(10):1068-74.
252. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diabetes & vascular disease research*. 2005;2(2):67-72.

253. Xiang AH, Wang C, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Buchanan TA. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta-cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(4):1074-9.
254. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes*. 2005;54(11):3252-7.
255. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature medicine*. 2017;23(7):804-14.
256. Costa B, Barrio F, Pinol JL, Cabre JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC medicine*. 2013;11:45.
257. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes care*. 2005;28(5):1187-94.
258. Li J, Bergmann A, Reimann M, Bornstein SR, Schwarz PE. A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2009;41(2):98-103.
259. Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes & metabolism*. 2011;37(2):144-51.
260. Salinero-Fort MA, Burgos-Lunar C, Lahoz C, Mostaza JM, Abanades-Herranz JC, Laguna-Cuesta F, et al. Performance of the Finnish Diabetes Risk Score and a Simplified Finnish Diabetes Risk Score in a Community-Based, Cross-Sectional Programme for Screening of Undiagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Dysglycaemia in Madrid, Spain: The SPREDIA-2 Study. *PloS one*. 2016;11(7):e0158489.
261. Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2011;92(1):46-52.
262. Gomez-Arbelaez D, Alvarado-Jurado L, Ayala-Castillo M, Forero-Naranjo L, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes mellitus in a Colombian population: A longitudinal observational study. *World journal of diabetes*. 2015;6(17):1337-44.
263. Ku GM, Kegels G. The performance of the Finnish Diabetes Risk Score, a modified Finnish Diabetes Risk Score and a simplified Finnish Diabetes Risk Score in community-based cross-sectional screening of undiagnosed type 2 diabetes in the Philippines. *Primary care diabetes*. 2013;7(4):249-59.
264. Omech B, Mwita JC. Validity of the Finnish Diabetes Risk Score for Detecting Undiagnosed Type 2 Diabetes among General Medical Outpatients in Botswana. 2016;2016:4968350.
265. Silvestre MP, Jiang Y, Volkova K, Chisholm H, Lee W, Poppitt SD. Evaluating FINDRISC as a screening tool for type 2 diabetes among overweight adults in the PREVIEW:NZ cohort. *Primary care diabetes*. 2017;11(6):561-9.
266. Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999-2010. *PloS one*. 2014;9(5):e97865.

267. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *American journal of epidemiology*. 2008;168(1):30-7.
268. Zimmermann E, Holst C, Sørensen TI. Lifelong doubling of mortality in men entering adult life as obese. *International journal of obesity* (2005). 2011;35(9):1193-9.
269. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, Luukkonen R, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *The Lancet Public health*. 2017;2(6):e277-e85.
270. World Health Organization. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-report/en/>. προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
271. Larqué E, Labayen I, Flodmark CE. From conception to infancy - early risk factors for childhood obesity. 2019;15(8):456-78.
272. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Porta D, Forastiere F, Hryhorczuk D, et al. Impact of Low Maternal Education on Early Childhood Overweight and Obesity in Europe. 2016;30(3):274-84.
273. Canfell OJ, Littlewood R, Wright OR, Walker JL. Clinical relevance and validity of tools to predict infant, childhood and adulthood obesity: a systematic review. *Public health nutrition*. 2018;21(17):3135-47.
274. Ziauddeen N, Roderick PJ, Macklon NS, Alwan NA. Predicting childhood overweight and obesity using maternal and early life risk factors: a systematic review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2018;19(3):302-12.
275. Manios Y, Biribilis M, Moschonis G, Biribilis G, Mougios V, Lionis C, et al. Childhood Obesity Risk Evaluation based on perinatal factors and family sociodemographic characteristics: CORE index. *European journal of pediatrics*. 2013;172(4):551-5.
276. Morandi A, Meyre D, Lobbens S, Kleinman K, Kaakinen M, Rifas-Shiman SL, et al. Estimation of newborn risk for child or adolescent obesity: lessons from longitudinal birth cohorts. *PloS one*. 2012;7(11):e49919.
277. Pei Z, Flexeder C, Fuertes E, Thiering E, Koletzko B, Cramer C, et al. Early life risk factors of being overweight at 10 years of age: results of the German birth cohorts GINIplus and LISAplus. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(8):855-62.
278. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Smith GD, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(1):19-26.
279. Robson JO, Verstraete SG, Shiboski S, Heyman MB, Wojcicki JM. A Risk Score for Childhood Obesity in an Urban Latino Cohort. *J Pediatr*. 2016;172:29-34.e1.
280. Steur M, Smit HA, Schipper CM, Scholtens S, Kerkhof M, de Jongste JC, et al. Predicting the risk of newborn children to become overweight later in childhood: the PIAMA birth cohort study. *International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2011;6(2-2):e170-8.
281. Weng SF, Redsell SA, Nathan D, Swift JA, Yang M, Glazebrook C. Estimating overweight risk in childhood from predictors during infancy. *Pediatrics*. 2013;132(2):e414-21.
282. Santorelli G, Petherick ES, Wright J, Wilson B, Samiei H, Cameron N, et al. Developing prediction equations and a mobile phone application to identify infants at risk of obesity. *PloS one*. 2013;8(8):e71183.
283. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative: overweight and obesity among 6–9-year-old children. Report of the third round of data collection 2012–2013 (2018). Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2018/who-european-childhood-obesity-surveillance->

[initiative-overweight-and-obesity-among-69-year-old-children.-report-of-the-third-round-of-data-collection-20122013-2018.](#)

284. Manios Y, Vlachopapadopoulou E, Moschonis G, Karachaliou F, Psaltopoulou T, Koutsouki D, et al. Utility and applicability of the "Childhood Obesity Risk Evaluation" (CORE)-index in predicting obesity in childhood and adolescence in Greece from early life: the "National Action Plan for Public Health". *European journal of pediatrics*. 2016;175(12):1989-96.

285. Redsell SA, Weng S, Swift JA, Nathan D, Glazebrook C. Validation, Optimal Threshold Determination, and Clinical Utility of the Infant Risk of Overweight Checklist for Early Prevention of Child Overweight. *Childhood obesity (Print)*. 2016;12(3):202-9.

286. Ziauddeen N, Wilding S, Roderick PJ, Macklon NS, Smith D, Chase D, et al. Predicting the risk of childhood overweight and obesity at 4-5 years using population-level pregnancy and early-life healthcare data. *BMC medicine*. 2020;18(1):105.

287. Manios Y, Androutsos O, Lambrinou CP, Cardon G, Lindstrom J, Annemans L, et al. A school- and community-based intervention to promote healthy lifestyle and prevent type 2 diabetes in vulnerable families across Europe: design and implementation of the Feel4Diabetes-study. *Public health nutrition*. 2018;21(17):3281-90.

288. World Bank Group. *World Development Indicators 2014*. Washington, DC: World Bank Publications; 2014.

289. Eurostat. Euro Area and EU28 Government Deficit at 0.9 and 1.0% of GDP Respectively. Luxembourg: Eurostat; 2018.

290. https://en.wikipedia.org/wiki/Greek_government-debt_crisis προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

291. https://en.wikipedia.org/wiki/2008%E2%80%932014_Spanish_financial_crisis προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

292. Statistics Finland's PxWeb databases http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/en/StatFin/StatFin_vrm_vaerak/?rxid=6b89654c-24b1-4509-816f-80b00b6e497f. προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

293. VDAB-Arvastat. https://arvastat.vdab.be/arvastat_basisstatistieken_werkloosheid.html. προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

294. Hellenic Statistical Authority (ELSTAT) <https://www.statistics.gr/> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

295. Instituto Aragonés de Estadística (IAEST) <https://www.aragon.es/en/organismos/departamento-de-economia-planificacion-y-empleo/direccion-general-de-economia/instituto-aragones-de-estadistica-iaest-> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

296. Anastasiou CA, Fappa E, Zachari K, Mavrogianni C, Van Stappen V, Kivelä J, et al. Development and reliability of questionnaires for the assessment of diet and physical activity behaviors in a multi-country sample in Europe the Feel4Diabetes Study. 2020;20(Suppl 1):135.

297. Androutsos O, Anastasiou C, Lambrinou CP, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, et al. Intra- and inter- observer reliability of anthropometric measurements and blood pressure in primary schoolchildren and adults: the Feel4Diabetes-study. *BMC endocrine disorders*. 2020;20(Suppl 1):27.

298. <https://www.diabetes.fi/files/502/eRiskitestilomake.pdf>. προσπελάστηκε στις 5/10/2020.

299. IOM (Institute of Medicine). 2009. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press.

300. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the

- Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* (London, England). 2014;384(9946):857-68.
301. <http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
302. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics*. 2001;108(2):E35.
303. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006
304. <https://www.who.int/nutgrowthdb/software/en/> προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
305. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* (Clinical research ed). 2000;320(7240):967-71.
306. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric obesity*. 2012;7(4):284-94.
307. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) 2005 www.ipaq.ki.se προσπελάστηκε στις 5/10/2020.
308. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation, Geneva, 2000.
309. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2018;36(10):1953-2041.
310. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972;18(6):499-502.
311. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
312. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation. 1.Diabetes mellitus – diagnosis. 2.Diabetes mellitus - classification. 3.Hyperglycemia. 4.Glucose tolerance test. I.World Health Organization. II.International Diabetes Federation. 2006.
313. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(11):3160-7.
314. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013;310(20):2191-4.
315. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *American journal of epidemiology*. 2006;163(7):670-5.
316. Mehta HB, Mehta V, Girman CJ, Adhikari D, Johnson ML. Regression coefficient-based scoring system should be used to assign weights to the risk index. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;79:22-8.
317. Schneeweiss S, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ. Improved comorbidity adjustment for predicting mortality in Medicare populations. *Health services research*. 2003;38(4):1103-20.
318. Simmons D, Zgibor JC. Should we screen for type 2 diabetes among asymptomatic individuals? Yes. *Diabetologia*. 2017;60(11):2148-52.

319. Gagliardino JJ, Elgart JF. Diabetes primary prevention program: New insights from data analysis of recruitment period. 2018;34(1).
320. Cos FX, Barengo NC, Costa B, Mundet-Tudurí X, Lindström J, Tuomilehto JO. Screening for people with abnormal glucose metabolism in the European DE-PLAN project. Diabetes research and clinical practice. 2015;109(1):149-56.
321. Wang Y, Min J, Khuri J, Li M. A Systematic Examination of the Association between Parental and Child Obesity across Countries. Advances in nutrition (Bethesda, Md). 2017;8(3):436-48.
322. Ritchie LD, Welk G, Styne D, Gerstein DE, Crawford PB. Family environment and pediatric overweight: what is a parent to do? J Am Diet Assoc. 2005;105(5 Suppl 1):S70-9.
323. Craigie AM, Lake AA, Kelly SA, Adamson AJ, Mathers JC. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: A systematic review. Maturitas. 2011;70(3):266-84.
324. Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. International journal of obesity (2005). 2012;36(1):1-11.
325. Golan M. Parents as agents of change in childhood obesity--from research to practice. International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2006;1(2):66-76.
326. Baig AA, Benitez A, Quinn MT, Burnet DL. Family interventions to improve diabetes outcomes for adults. Annals of the New York Academy of Sciences. 2015;1353:89-112.
327. Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. The Clinical biochemist Reviews. 2008;29 Suppl 1:S83-7.
328. Casagrande SS, Cowie CC, Genuth SM. Self-reported prevalence of diabetes screening in the U.S., 2005-2010. American journal of preventive medicine. 2014;47(6):780-7.
329. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444(7121):840-6.
330. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. PloS one. 2012;7(12):e52036.
331. Ballon A, Neuenschwander M, Schlesinger S. Breakfast Skipping Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. The Journal of nutrition. 2019;149(1):106-13.
332. Ma J, Jacques PF, Meigs JB, Fox CS, Rogers GT, Smith CE, et al. Sugar-Sweetened Beverage but Not Diet Soda Consumption Is Positively Associated with Progression of Insulin Resistance and Prediabetes. The Journal of nutrition. 2016;146(12):2544-50.
333. Grøntved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. Jama. 2011;305(23):2448-55.
334. Gagliardino JJ, Elgart JF, Bourgeois M, Etchegoyen G, Fantuzzi G, Re M, et al. Diabetes primary prevention program: New insights from data analysis of recruitment period. Diabetes/metabolism research and reviews. 2018;34(1).
335. Odegaard AO, Choh AC, Nahhas RW, Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW. Systematic examination of infant size and growth metrics as risk factors for overweight in young adulthood. PloS one. 2013;8(6):e66994.
336. Sweeting HN. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence. Nutrition journal. 2008;7:1.
337. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, et al. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. Obesity facts. 2019;12(2):226-43.

338. Androutsos O, Moschonis G, Ierodiakonou D, Karatzi K, De Bourdeaudhuij I, Iotova V, et al. Perinatal and lifestyle factors mediate the association between maternal education and preschool children's weight status: the ToyBox study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2018;48:6-12.
339. Blundell JE, Baker JL, Boyland E, Blaak E, Charzewska J, de Henauw S, et al. Variations in the Prevalence of Obesity Among European Countries, and a Consideration of Possible Causes. *Obesity facts*. 2017;10(1):25-37.
340. Hense S, Pohlabeln H, De Henauw S, Eiben G, Molnar D, Moreno LA, et al. Sleep duration and overweight in European children: is the association modified by geographic region? *Sleep*. 2011;34(7):885-90.
341. Gillman MW. Gestational weight gain: now and the future. *Circulation*. 2012;125(11):1339-40.
342. Lee YH, Bang H, Kim DJ. How to Establish Clinical Prediction Models. 2016;31(1):38-44.
343. Christensen VT. Gendered perceptions of own and partner weight-level. *Health (London, England : 1997)*. 2012;16(4):382-99.
344. Lundahl A, Kidwell KM, Nelson TD. Parental underestimates of child weight: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):e689-703.
345. Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, Merriman RB. Underdiagnosis of pediatric obesity and underscreening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. *J Pediatr*. 2005;147(6):839-42.

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Από την παρούσα διδακτορική διατριβή, προέκυψαν οι παρακάτω δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά με κριτές:

- **Mavrogianni C**, Lambrinou CP, Androutsos O, Lindström J, Kivelä J, Cardon G, Huys N, Tsochev K, Iotova V, Chakarova N, Rurik I, Moreno LA, Liatis S, Makrilakis K, Manios Y; Feel4Diabetes-study group. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. The Feel4Diabetes-study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Apr;150:99-110. doi: 10.1016/j.diabres.2019.02.017. Epub 2019 Feb 20. (IF: 4,23)
- Manios Y, **Mavrogianni C**, Lambrinou CP, Cardon G, Lindström J, Iotova V, Tankova T, Civeira F, Kivelä J, Jancsó Z, Shadid S, Tsochev K, Mateo-Gallego R, Radó S, Dafoulas G, Makrilakis K, Androutsos O; Feel4Diabetes-study group. Two-stage, school and community-based population screening successfully identifies individuals and families at high-risk for type 2 diabetes: the Feel4Diabetes-study. *BMC Endocr Disord.* 2020 Mar 12;20(Suppl 1):12. doi: 10.1186/s12902-019-0478-9. (IF: 1,816)
- Kanellakis S, **Mavrogianni C**, Karatzi K, Lindstrom J, Cardon G, Iotova V, Wikström K, Shadid S, Moreno LA, Tsochev K, Bíró É, Dimova R, Antal E, Liatis S, Makrilakis K, Manios Y; Feel4Diabetes-study group. Development and Validation of Two Self-Reported Tools for Insulin Resistance and Hypertension Risk Assessment in A European Cohort: The Feel4Diabetes-Study. *Nutrients.* 2020 Mar 30;12(4):960. doi: 10.3390/nu12040960. (IF: 4,546)
- **Mavrogianni C**, Moschonis G, Karaglani E, Cardon G, Iotova V, De Miguel-Etayo P, González-Gil E.M, Tsochev K, Tankova T, Rurik I, Timpel P, Antal E, Liatis S, Makrilakis K, Chrousos G.P, Manios Y; Feel4Diabetes-study group. European Childhood Obesity Risk Evaluation (CORE) index based on perinatal factors and maternal sociodemographic characteristics: the Feel4Diabetes-study (under review, *European Journal of Pediatrics*)

Όπως και η ακόλουθη προφορική ανακοίνωση στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Αθροσκήρωσης, 30 Νοεμβρίου 2018:

X. Μαυρογιάννη, X. Π. Λαμπρινού, O. Ανδρούτσος, J. Lindström, G.t Gardon, N. Huys, V. Iotova, I. Rurik, L. A. Moreno, Σ. Λιάτης, K. Μακρυλάκης, I. Μανιός; «Αξιολόγηση της χρήσης του FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) ως εργαλείο ανίχνευσης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και προδιαβήτη σε ενήλικες στην Ευρώπη. Μελέτη Feel4diabetes»

- 1^ο Δημοσιευμένο άρθρο

Manios et al. *BMC Endocrine Disorders* 2020, **20**(Suppl 1):12
<https://doi.org/10.1186/s12902-019-0478-9>

BMC Endocrine Disorders

RESEARCH

Open Access

Two-stage, school and community-based population screening successfully identifies individuals and families at high-risk for type 2 diabetes: the Feel4Diabetes-study



Yannis Manios^{1*}, Christina Mavrogianni¹, Christina-Paulina Lambrinou¹, Greet Cardon², Jaana Lindström³, Violeta Iotova⁴, Tsvetelina Tankova⁵, Fernando Civeira⁶, Jemina Kivelä³, Zoltán Jancsó⁷, Samyah Shadid⁸, Kaloyan Tsochev⁴, Rocío Mateo-Gallego⁹, Sándorné Radó⁷, George Dafoulas¹⁰, Konstantinos Makrilakis¹⁰, Odysseas Androutsos¹¹ and on behalf of the Feel4Diabetes-study group

Abstract

Background: The implementation of population screening and early prevention strategies targeting individuals at high-risk for type 2 diabetes (T2D) seems to be a public health priority. The current work aimed to describe the screening procedure applied in the Feel4Diabetes-study and examine its effectiveness in identifying individuals and families at high risk, primarily for T2D and secondarily for hypertension, among vulnerable populations in low to middle-income countries (LMICs) and high-income countries (HICs) across Europe.

Methods: A two-stage screening procedure, using primary schools as the entry-point to the community, was applied in low socioeconomic status (SES) regions in LMICs (Bulgaria-Hungary), HICs (Belgium-Finland) and HICs under austerity measures (Greece-Spain). During the first-stage screening via the school-setting, a total of 20,501 parents (mothers and/or fathers) of schoolchildren from 11,396 families completed the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) questionnaire, while their children underwent anthropometric measurements in the school setting. Parents from the identified “high-risk families” ($n = 4484$) were invited to participate in the second-stage screening, including the measurement of fasting plasma glucose (FPG) and blood pressure (BP). In total, 3153 parents participated in the second-stage screening (mean age 41.1 ± 5.6 years, 65.8% females).

Results: Among parents who attended the second-stage screening, the prevalence of prediabetes (as defined by impaired fasting glucose; FPG 100-125 mg/dl) and T2D (FPG > 126 mg/dl) was 23.2 and 3.0% respectively, and it was found to be higher in the higher FINDRISC categories. The percentage of undiagnosed T2D among the participants identified with T2D was 53.5%. The prevalence of high normal BP (systolic BP 130-139 mmHg and/ or diastolic BP 85-89 mmHg) and hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg and/ or diastolic BP ≥ 90 mmHg) was 14 and 18.6% respectively, which was also higher in the higher FINDRISC categories. The percentage of cases not receiving antihypertensive treatment among the participants identified with hypertension was 80.3%.

(Continued on next page)

* Correspondence: manios.feel4diabetes@hua.gr

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, 70 El Venizelou Ave, 176 71 Kallithea, Athens, Greece

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Conclusion: The findings of the current study indicate that the two-stage school and community-based screening procedure followed, effectively identified high-risk individuals and families in vulnerable populations across Europe. This approach could be potentially scalable and sustainable and support initiatives for the early prevention of T2D and hypertension.

Trial registration: The Feel4Diabetes-intervention is registered at <https://clinicaltrials.gov/> (NCT02393872; date of trial registration: March 20, 2015).

Keywords: Screening, School-based, Vulnerable groups, Type 2 diabetes, Hypertension

Background

Diabetes affects around 8.8% of the adult population worldwide, and the total number of cases is predicted to rise from 425 million in 2017 to 629 million in 2045 [1]. T2D accounts for about 90% of all cases of diabetes and it is an important cause of mortality and morbidity, with its complications imposing a great burden both on individuals and healthcare systems [1, 2]. Furthermore, there is an elevated risk of developing T2D in vulnerable populations with disadvantaged socioeconomic background, probably due to the higher prevalence of unhealthy lifestyles in deprived communities and the barriers to access health care [3–5]. Based on evidence from several clinical trials, T2D is preventable through lifestyle intervention provided to individuals at increased risk [6, 7], while early detection of T2D may prevent mortality and complications [8, 9]. Thus, the implementation of screening strategies for the identification of high-risk individuals, coupled with non-pharmacological interventions becomes a public health priority.

The modifiable risk factors related to T2D (e.g. overweight/ obesity, physical inactivity, unhealthy dietary habits) that are developed in childhood and track into adulthood [10, 11], potentially increase the future T2D risk. Furthermore, these risk factors tend to cluster within a family, as its members share common genetic background, but also lifestyle, social and physical environment. In this context, interventions targeting families could be potentially more effective since the whole family becomes more supportive in adopting the desired behavior changes [12, 13]. Therefore, trying to identify families at high risk for developing T2D and invite them to take part in prevention programs could be a promising and potentially cost-effective approach, since at least two generations (i.e. parents and children) can be targeted simultaneously.

Using a two-stage screening procedure to identify individuals having or being at high risk of developing T2D is an easy to apply and cost-effective approach [14]. Furthermore, this approach seems to have an increased response rate compared to other multi-stage screening strategies [15] and is proposed by the guidelines of several international health organizations [16, 17]. During the first stage, a non-invasive assessment of risk with a self-reported diabetes risk evaluation tool is applied. Such a tool is the FINDRISC [18], which is

the most widely used tool in Europe for estimating the future T2D risk. In the second stage, a diagnostic test (fasting glucose, oral glucose tolerance test [OGTT] or glycated hemoglobin [HbA1c]) is performed, but only among those individuals categorized as high-risk in the previous stage.

Although the two-stage screening has been used before in previous studies, in the vast majority of them its implementation was opportunistic, including individuals visiting healthcare services or applying door-to-door procedures [15]. However, this approach seems to be less effective in reaching and screening less health-conscious individuals, early middle-aged adults and vulnerable population groups, such as low SES groups [19]. Therefore if we want to reach such populations, an alternative systematic, low-cost and potentially sustainable approach needs to be considered. School setting could facilitate this need and serve as the entry-point to the community, in order to identify “high-risk families”.

Considering the above, the Feel4Diabetes consortium, developed and implemented for the first time a two-stage screening procedure targeting vulnerable families in six European countries. Primary schools were used as the entry-point to the community, aiming to reach and screen the targeted population (children and their families). The primary aim of the current work was to describe the procedure of the Feel4Diabetes-screening and present the relevant results in terms of identifying individuals and families at high risk for T2D. Furthermore, since T2D and hypertension share common comorbidities and risk factors [20], the secondary aim of the current work was to examine whether the screening procedure followed could identify also individuals and families at high risk for hypertension.

Methods

Study background

The current work used the baseline data of the EU-funded Feel4Diabetes-study (<http://feel4diabetes-study.eu/>), which aimed to develop, implement and evaluate a school- and community-based intervention to prevent T2D among families from vulnerable groups across Europe. A detailed description of the study design has been previously published [21]. Recruitment started in

January 2016 and measurements were conducted between April and June in Belgium, Greece and Spain, while for Finland, Hungary and Bulgaria measurements were extended to September 2016. The Feel4Diabetes-study was registered at [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02393872) as NCT02393872.

Recruitment

Recruitment was based on a standardized, multi-stage sampling procedure and was conducted within selected provinces in six European countries. The participating countries are categorized in three socioeconomic levels according to the World Bank country classification based on Gross National Income (GNI) per capita [22] and the Eurostat's Government Budget Deficit data in 2014 [23]. Specifically the participating countries were grouped as follows: LMICs (i.e. Bulgaria and Hungary), HICs (i.e. Belgium and Finland) and HICs under austerity measures (i.e. Greece and Spain). Since the prevalence of T2D tends to be higher in LMICs [24], any municipality, school district or other equivalent unit in Bulgaria and Hungary was considered as "vulnerable" area and eligible to participate in the study. Regarding HICs, as low SES has been associated with increased risk of T2D in these countries [3], only low SES regions were considered as "vulnerable" in Belgium, Finland, Greece and Spain. Specifically, in these countries low SES regions were defined using the following steps: (i) the municipalities, school districts or other equivalent units in the selected provinces were grouped in tertiles according to SES indices (i.e. literacy or unemployment rates) retrieved from official resources and relevant authorities [25–28] and (ii) "vulnerable" areas were randomly selected only from the tertile with the lowest SES indices.

In each country, primary schools located in the selected "vulnerable" areas were used as the entry-point to the community. Children attending the first three grades of compulsory education as well as their parents and grandparents (wherever feasible) were recruited to the study. Of these recruited families, the "high-risk families" were identified based on T2D risk estimation, using the FINDRISC questionnaire. A family was regarded as "high-risk" if at least one parent fulfilled the country-specific cut-off point for FINDRISC that indicated increased T2D risk (for the majority of countries, considering the young age of the participants, that was set as a FINDRISC score ≥ 9).

First-stage screening

In the participating schools, teachers distributed the standardized study questionnaire to all children in the class to be delivered to their parents/ caregivers [29]. Families were requested to return the completed

questionnaires in sealed envelopes, and the children from the participating families underwent anthropometric measurements at school, conducted by trained research assistants [30].

Measurements conducted during the first-stage screening Questionnaires

Data regarding children's and parents' eating, physical activity and sedentary behaviors, and parents' sociodemographic data were collected, while both parents were requested to complete the FINDRISC questionnaire. The most recent version of it consists of eight scored questions that cover the well-known risk factors of T2D, i.e. age, body mass index (BMI), waist circumference (WC), daily physical activity, daily consumption of vegetables and fruits/ berries, use of antihypertensive medication, individual's history of high blood glucose, and family history of diabetes [31]. The total score indicates the individual's 10-year risk of developing T2D and ranges from 0 to 26, as follows: < 7 (low), 7–11 (slightly elevated), 12–14 (moderate), 15–20 (high) and > 20 (very high). In order to facilitate the assessment of WC, a paper waist measuring tape was provided to each family.

Anthropometry

Body weight was measured to the nearest 0.1 kg and children were weighed in light clothing and without shoes. Height was measured to the nearest 0.1 cm with the children standing barefoot, keeping shoulders in a relaxed position, arms hanging freely and head in Frankfurt horizontal plane. Two readings were obtained out of each measurement and the mean was used for the analysis. A third measurement was conducted if the previous measurements differ > 100 g for weight and > 1 cm for height. Weight and height were used to calculate BMI using Quetelet's equation [weight (kg)/height (m)²]. The International Obesity Task Force (IOTF) cutoff points [32] were used to categorize children as "underweight", "normal weight", "overweight", or "obese".

Second-stage screening

Following the first-stage screening and after calculating the FINDRISC scores and identifying the "high-risk families", researchers contacted these families in a discrete manner (to avoid stigmatization of children/ families) and invited them to attend the second-stage screening, which was conducted outside the school setting. Specifically, all parents and grandparents (wherever feasible) of the identified "high-risk families" were invited to undergo a brief medical check-up delivered in local community centers or during home visits (in certain cases in Belgium). In all countries, measurements were conducted by trained research assistants [30], using standardized protocols and calibrated equipment. The

current work focuses on the early identification of T2D and hypertension among parents (early middle-aged adults) and therefore grandparents' data were excluded from the statistical analysis and relevant tables.

Measurements conducted during the second-stage screening

Blood indices

Blood samples were drawn in the morning after overnight fasting for at least 8 h. Participants (parents and grandparents where feasible) were contacted via phone calls on the previous day to ensure compliance with fasting. Moreover, they were advised to refrain from taking their medications in the morning when the blood collection was performed. Fasting plasma glucose (FPG) was analyzed in accredited laboratories, using similar enzymatic assays in all study centers. Participants were classified according to the American Diabetes Association (ADA) criteria [33] in the following categories: normal (FPG < 100 mg/dl; 5.6 mmol/l), prediabetes (FPG 100–125 mg/dl; 5.6–6.9 mmol/l) and T2D (FPG ≥ 126 mg/dl; 7.0 mmol/l).

Blood pressure measurement

Blood pressure (BP) was measured on the right arm, in a sitting position using an Omron digital blood pressure measuring device (OMRON M6 or M6 AC) after 5 min of rest, on three occasions, allowing 1 min interval among the occasions. Participants were asked to avoid vigorous exercise, smoking, eating or drinking for 1 h before the BP measurement. Means of the second and third measurements were used in the current statistical analysis. Participants were classified according to the European guidelines [34] in the following categories: optimal or normal (systolic BP < 130 mmHg and/ or diastolic BP < 85 mmHg), high normal (systolic BP 130–139 mmHg and/ or diastolic BP 85–89 mmHg) and hypertension (systolic BP ≥ 140 mmHg and/ or diastolic BP ≥ 90 mmHg), with the BP category to be defined by the highest level of BP, either systolic or diastolic.

Anthropometry

Body weight and height were measured in light clothing and without shoes to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm respectively, and WC was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest to the nearest 0.1 cm. Portable equipment was used [for weight: digital scales (SECA 813 or 877), for height: telescopic stadiometers (SECA 213 or 214 or 217 or 225), for WC: non-elastic tapes (SECA 201)]. Two readings were obtained out of each measurement and the mean was used for the analysis. A third measurement was conducted if the previous measurements differ > 100 g for weight, > 1 cm for height and > 1 cm for WC. BMI and WC were classified

based on the World Health Organization (WHO) criteria [35].

Questionnaires

Besides data related to lifestyle factors, sociodemographic data (e.g. age, gender, education, occupation) and information regarding medical history and medication use were collected from participants (parents and grandparents where feasible). Specifically, previous diabetes diagnosis was assessed by the question "Has a physician ever told you that you have diabetes?", while medication-treated hypertension was assessed by the question "Do you currently use drugs for high BP prescribed by a physician?" (Possible answers: yes, no).

Statistical analysis

In the current work the participating countries were grouped in regions as: HICs (Belgium and Finland), HICs under austerity measures (Greece and Spain) and LMICs (Bulgaria and Hungary). A descriptive statistical analysis was performed by using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), version 21.0. Continuous variables are presented as means ± standard deviations and categorical values as proportions (%). Differences in continuous variables were assessed by parametric (One-Way Analysis of Variance) or nonparametric tests (Kruskal-Wallis), according to the distribution of the variables (Kolmogorov-Smirnoff test), while Pearson's Chi-square test was used to evaluate the differences in proportions. All statistical tests were two-tailed and the level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The population reached in the Feel4Diabetes-study is presented in Table 1. Overall, 28,075 families were contacted via the participating 219 primary schools. During the first-stage screening that was delivered via the school setting with the completion of a self-reported screening tool (i.e. FINDRISC), 11,396 families were screened for T2D risk. All parents and/or grandparents of those families identified with increased risk were invited to the second-stage screening (a more detailed medical examination) and finally at least one adult from 2537 "high-risk families" was measured at baseline, with data available for 3153 parents.

The descriptive characteristics of the parents and children of the "high-risk families" that participated in the second-stage screening, stratified by region are presented in Table 2. Parents were aged 41.1 ± 5.6 years and 65.8% were females. Overall, 65.8% of parents were full-time employed; while 23.6% of them had less than 12 years of education, with the latter being lower in HICs. The prevalence of overweight and obesity was 35.3 and

Table 1 Population reached and screened in the “Feel4Diabetes-study”

Number of	All countries	HICs under austerity measures		LMICs		HICs	
		Greece	Spain	Bulgaria	Hungary	Belgium	Finland
Participating schools	219	56	41	20	14	58	30
Families contacted via participating schools	28,075	5195	4823	6541	2902	5367	3247
Families participated in the “first-stage screening”	11,396	2096	1567	2948	1762	1684	1339
Parents provided completed FINDRISC questionnaires (“first-stage screening”)	20,501	3741	3043	5211	3034	2990	2482
Children measured at school setting (anthropometric indices obtained)	12,194	2286	1703	3034	1867	1798	1506
Families identified as “high risk families” and invited to participate in the “second-stage screening”	4484	907	715	1088	689	475	610
Families participated in the “second-stage screening”	2537	452	541	463	286	420	375
Parents participated in the “second-stage screening”	3153	696	659	554	319	499	426
Grandparents participated in the “second-stage screening”	121	69	–	46	1	5	–

FINDRISC Finnish Diabetes Risk Score, HICs High-income countries, LMICs Low to middle-income countries

36.7%, respectively, in the total sample and it was found to be lower in LMICs compared to other regions. Finally, among the participating “high-risk families”, 2711 children (aged 8.16 ± 1.0 years; 51.1% girls) were measured.

The prevalence of prediabetes and T2D among the parents that participated in the second-stage screening is presented in Table 3. According to the measured FPG

and the ADA criteria, the overall prevalence of prediabetes was 23.2%, while for T2D it was 3.0%. A marked higher prevalence of prediabetes and T2D was observed in parents with higher FINDRISC ($P < 0.001$) in all countries, as well as in each region (Fig. 1). Overall, among those parents identified with T2D, 53.5% of participants were previously undetected, with this percentage being

Table 2 Descriptive characteristics of parents and children of families participated in the second-stage screening by region

	Total sample	HICs under austerity measures	LMICs	HICs	P-value*
Parents	(n = 2849)	(n = 1385)	(n = 624)	(n = 840)	
Age (years)	41.1 (5.56)	42.4 (5.32) ^{a,b}	39.6 (5.40) ^a	40.1 (5.60) ^b	< 0.001
Females, n (%)	1875 (65.8)	837 (60.4) ^{a,b}	464 (74.4) ^a	574 (68.3) ^b	< 0.001
Occupation, n (%)					
Work full- time	1875 (65.8)	885 (63.9) ^a	445 (71.3) ^{a,b}	545 (64.8) ^b	< 0.001
Work part- time	335 (11.7)	154 (11.1) ^{a,b}	41 (6.5) ^{b,c}	140 (16.7) ^{a,c}	
Stay at home parent	345 (12.1)	203 (14.7) ^a	83 (13.3) ^b	59 (7.0) ^{a,b}	
Unemployed	139 (4.9)	112 (8.1) ^{a,b}	8 (1.3) ^a	19 (2.3) ^b	
Full-time education	31 (1.1)	4 (0.3) ^{a,b}	8 (1.3) ^a	19 (2.3) ^b	
Other**	124 (4.4)	27 (1.9) ^{a,b}	39 (6.3) ^a	58 (6.9) ^b	
Educational level, n (%)					
< 12 years	673 (23.6)	373 (26.9) ^a	160 (25.6) ^b	140 (16.7) ^{a,b}	< 0.001
≥ 12 years	2176 (76.4)	1012 (73.1) ^a	464 (74.4) ^b	700 (83.3) ^{a,b}	
Weight status, n (%)					
Overweight	1006 (35.3)	506 (36.5) ^a	185 (29.6) ^{a,b}	315 (37.5) ^b	< 0.001
Obese	1045 (36.7)	550 (39.7) ^a	203 (32.6) ^a	292 (34.8)	
Children	(n = 2711)	(n = 1089)	(n = 753)	(n = 869)	
Age (years)	8.16 (1.02)	7.80 (0.93) ^{a,b}	8.43 (1.00) ^a	8.36 (1.00) ^b	< 0.001
Females, n (%)	1385 (51.1)	549 (50.4)	393 (52.2)	443 (51.0)	0.752

Data are means (SD) except where noted otherwise

*P-values indicate the significance of the differences among regions

Figures sharing the same superscript letters differentiate significantly from each other

**Other includes “retired” and “something else”

HICs High-income countries, LMICs Low to middle-income countries

Table 3 Prevalence of prediabetes and diabetes in parents participated in the second-stage screening

	I Participants identified with prediabetes, n (%)	II Participants identified with diabetes, n (%)	III Participants for whom diabetes was previously undetected among those identified with diabetes in column II, n (%)**	IV Participants as presented in column III, stratified by FINDRISC category			P- value*
				0–11	12–14	15–26	
All countries (n = 2685)	623 (23.2)	81 (3.0)	40 (53.5)	13 (81.3) ^a	13 (64.7)	14 (36.8) ^a	0.007
HICs under austerity measures (n = 1249)	304 (24.3)	36 (2.9)	15 (40.0)	4 (57.1)	5 (66.7)	6 (27.3)	0.127
LMICs (n = 644)	84 (13.1)	26 (4.0)	21 (80.0)	8 (100.0)	7 (85.7)	6 (60.0)	0.098
HICs (n = 792)	235 (29.6)	19 (2.4)	4 (36.4)	1 (100.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	0.368

*P-values indicate the significance of the differences among FINDRISC categories

Figures sharing the same superscript letters differentiate significantly from each other

** The numbers provided for this variable in the case of HICs do not include data from Finland (n = 7), since participants with previously diagnosed diabetes were excluded from the study at this study center

FINDRISC Finnish Diabetes Risk Score, HICs High-income countries, LMICs Low to middle-income countries

lower in the highest FINDRISC category compared to the lowest one ($P = 0.007$).

The prevalence of high normal BP and hypertension among parents that participated in the second-stage screening are presented in Table 4. The overall prevalence of high normal BP was 14.0%, ranging from 12.7 and 16.7% to 15.7% for participants with FINDRISC score ≤ 11 , 12–14 and ≥ 15 , respectively (Fig. 2). The prevalence of hypertension was 18.6% in the total sample, while 80.3% of the participants identified with hypertension were not receiving any antihypertensive treatment. The prevalence of hypertension was found to be higher in the higher FINDRISC categories compared to the lowest one (Fig. 2), while the percentage of participants not receiving any antihypertensive treatment among those identified with hypertension was found to be lower in the higher FINDRISC categories compared to the lowest ones ($P < 0.001$).

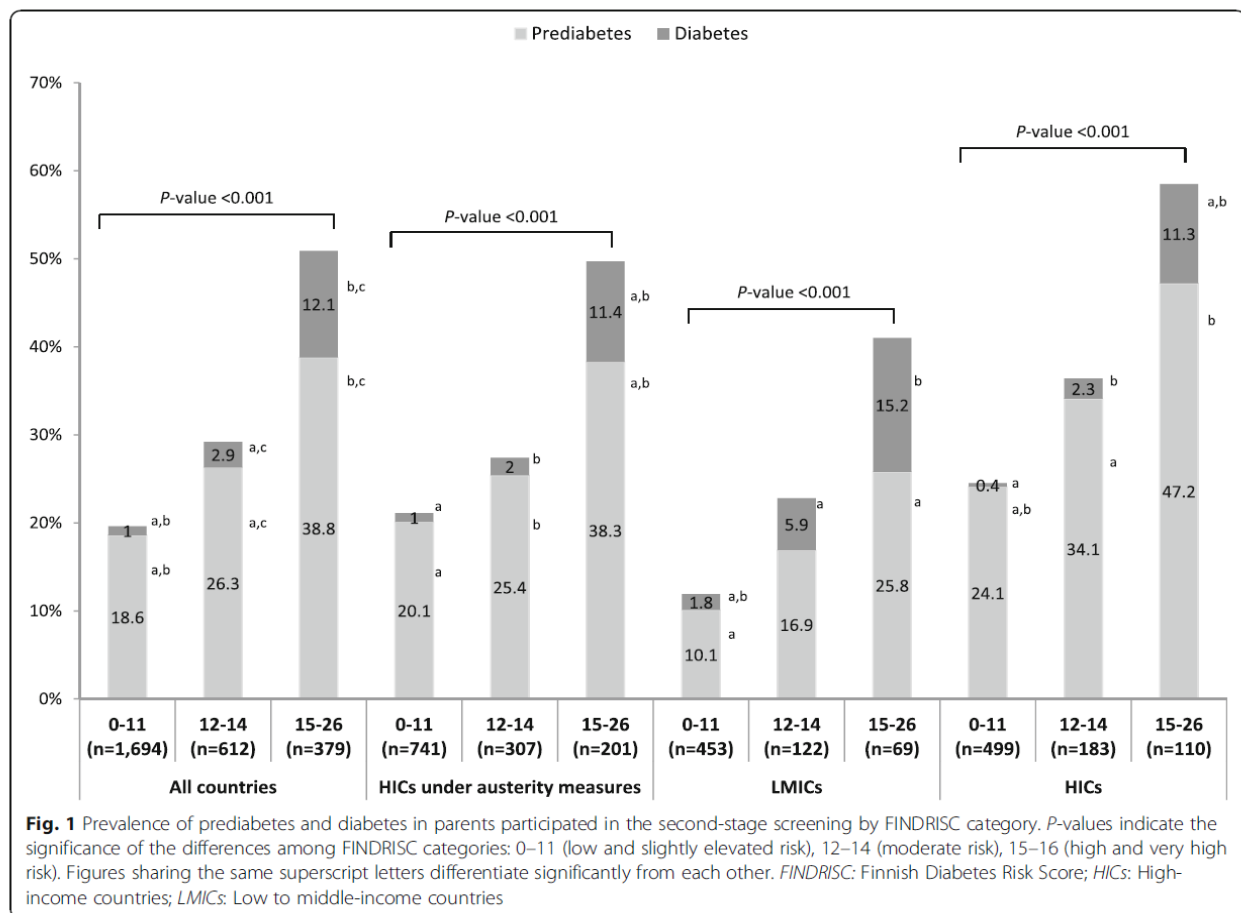
The prevalence of overweight or obesity in the children of “high-risk families” participating in the second-stage screening is presented in Table 5. This was found to be 28.2% in the total sample, with this percentage being higher if the parents were at higher T2D risk (i.e. at least one parent with FINDRISC score 12–14 or ≥ 15 vs. both parents with FINDRISC score ≤ 11 , $P < 0.001$). The same trend was also observed for HICs under austerity measures, while no significant differences were found among parental FINDRISC categories for the other regions.

Discussion

In the Feel4Diabetes-study, a large number of families were screened and a relatively high number of parents were identified to be at high risk for T2D and hypertension via a two-stage screening procedure, trying to keep the cost as low as possible. That was realized via the use of available community infrastructure (primary schools and local municipality centers) and personnel (i.e.

teachers and healthcare professionals wherever feasible). The current approach, using the school-setting as the entry-point to the community, can be a potentially cost-effective and sustainable community-based approach for the early identification of high-risk individuals and families for T2D and hypertension and support relevant prevention initiatives. Overall, the implemented screening procedure as well as the definition and prioritization of vulnerable population-groups, could guide other similar strategies both in LMICs and HICs across Europe.

Considering the relatively young age (41.1 ± 5.6 years) of the study population (i.e. parents of primary-school children), recruited in countries across Europe, the fact that about only 66% of them reported to be working full-time and almost 25% had less than 12 years of education, indicate that the aim of the Feel4Diabetes-study to target primarily vulnerable groups was achieved to a large extent. Selecting the most appropriate screening strategy to reach such a population (i.e. early middle-aged adults and populations in low SES areas) poses challenges for healthcare professionals. Although opportunistic screening for T2D among asymptomatic individuals has been recommended as the most efficient approach [36], this may lead to selection bias due to reaching the most motivated individuals. On the other hand, the door-to-door screening approach can target a large segment of the population, but it has been reported to have lower adherence to the diagnostic tests compared to opportunistic screening [37] and may not be a sustainable and easily scalable approach. To overcome these issues, the findings of the current study indicate that applying a two-stage screening using primary schools as the entry-point to the community can efficiently reach high-risk families/ individuals. Therefore, by embedding this procedure into the local or national school and local healthcare systems, a systematic, continuous and organized screening could be



delivered at population level and potentially reach the largest part of the community.

The screening approach used in the Feel4Diabetes-study managed to identify 3.0 and 23.2% of individuals with T2D and prediabetes, respectively, and these percentages were found to be increased in the higher

FINDRISC categories. These figures seem to be lower compared to findings from some other studies [38, 39], possibly due to the screening approach used in the current study (i.e. targeting the whole population and not only the health conscious ones or those attending healthcare services for other health issues), as well as the

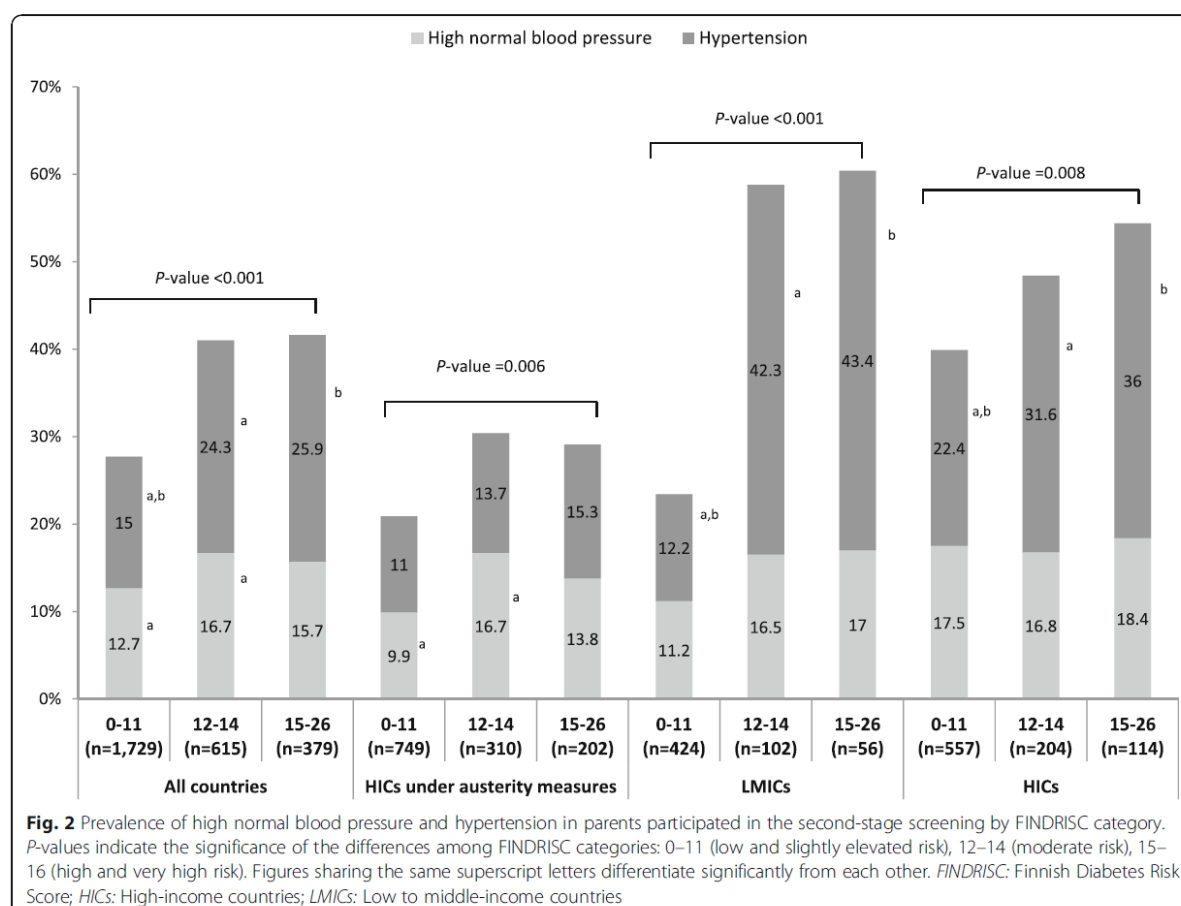
Table 4 Prevalence of high normal blood pressure and hypertension in parents participated in the second-stage screening

	I Participants identified with high normal blood pressure, n (%)	II Participants identified with hypertension, n (%)	III Participants not receiving antihypertensive treatment among those identified with hypertension, n (%)	IV/Participants as presented in column III, stratified by FINDRISC category			<i>P</i> - value*
				0–11	12–14	15–26	
All countries (<i>n</i> = 2723)	382 (14.0)	507 (18.6)	407 (80.3)	231 (89.2) ^{a,b}	116 (77.1) ^{a,c}	60 (61.7) ^{b,c}	< 0.001
HICs under austerity measures (<i>n</i> = 1261)	154 (12.2)	156 (12.4)	121 (77.5)	74 (88.8) ^a	31 (73.2)	16 (53.3) ^a	< 0.001
LMICs (<i>n</i> = 582)	74 (12.7)	119 (20.5)	84 (70.8)	41 (79.6)	29 (68.3)	14 (56.5)	0.121
HICs (<i>n</i> = 880)	154 (17.5)	232 (26.4)	202 (87.0)	117 (93.3) ^a	55 (85.5)	30 (70.7) ^a	0.001

**P*-values indicate the significance of the differences among FINDRISC categories

Figures sharing the same superscript letters differentiate significantly from each other

FINDRISC Finnish Diabetes Risk Score, *HICs* High-income countries, *LMICs* Low to middle-income countries



younger age of the participants. Furthermore, 53.5% of cases identified with T2D were previously undetected. This is in accordance with current estimations indicating that almost half of all people with diabetes are undiagnosed [1]. It has been also reported that the FINDRISC questionnaire is considered valid for identifying individuals with undiagnosed T2D and dysglycaemia in the population under study, while “individuals’ history of

high blood glucose” was the FINDRISC component most strongly associated with both conditions [40]. In this context, the proportion of undetected T2D cases was found to be highest in the lowest FINDRISC category, probably because these individuals obtained a low score in the aforementioned FINDRISC component. To some extent this can be attributed to the fact that many of these participants may have not previously undergone

Table 5 Prevalence of overweight or obesity in children of families participated in the second-stage screening

Variables	Total sample	By parental FINDRISC category			P-value*
		Both parents 0–11	At least one parent 12–14	At least one parent 15–26	
Overweight or obesity in children, n (%)					
All countries (n = 2231)	630 (28.2)	267 (24.5) ^{ab}	213 (31.4) ^a	150 (32.5) ^b	0.001
HICs under austerity measures (n = 930)	309 (33.2)	126 (28.9) ^a	100 (35.1)	83 (39.7) ^a	0.018
LMICs (n = 616)	175 (28.4)	73 (24.6)	64 (32.7)	38 (30.9)	0.119
HICs (n = 685)	146 (21.3)	68 (19.0)	49 (24.9)	29 (22.3)	0.258

*P-values indicate the significance of the differences among parental FINDRISC categories

Figures sharing the same superscript letters differentiate significantly from each other

FINDRISC Finnish Diabetes Risk Score, HICs High-income countries, LMICs Low to middle-income countries

any glycaemia testing, most likely because of their relatively young age, lack of other risk factors or lack of awareness [41].

Prevalence of high BP was comparable with other studies conducted in European countries [42–44], although with large variations among countries, sexes or SES groups (relevant data from the Feel4Diabetes-study are not presented in the current paper). In correspondence with the prevalence of T2D and prediabetes by FINDRISC category observed in the current study, a similar trend was also reported for hypertension and high normal BP, with the prevalence being higher in the higher FINDRISC categories. Indeed, data from a prospective study has shown that FINDRISC can also identify subjects at high risk for developing hypertension in the long-term [45]. Furthermore, in the Feel4Diabetes-study a high proportion (~80.0%) of the individuals identified with hypertension was not receiving any antihypertensive treatment. Similar high percentages have been previously reported from population studies [46]. Based on available literature [46, 47], probably many individuals were not aware of their condition, but this can only be speculated in the current study, since the awareness of having hypertension/ high BP was not assessed. Last but not least, individuals that had taken medications for high blood pressure on a regular basis at some point in their life, scored higher in the FINDRISC. This could probably explain why the proportion of undetected cases of hypertension among the individuals identified with hypertension was lower in the highest FINDRISC category.

Finally, about 30% of the children from the families participating in the second-stage screening were overweight or obese, with this percentage being higher in families that at least one parent was at higher-risk for T2D based on self-reported FINDRISC data. Overall, more than 70% of the parents attending the second-stage screening were found to be overweight or obese. Given the positive association between parental and children's weight status [48], the implementation of a lifestyle intervention targeting the whole family could have multiple benefits for both high-risk parents and their offspring. Emphasizing to parents that serve as role models for their children [49], could further motivate them to apply lifestyle changes for their own benefit, as well as for the benefit of their children.

Conclusions

The findings of the current work demonstrate that the systematic, two-stage screening procedure implemented in the Feel4Diabetes-study using the school as the entry-point to the community can identify individuals and families at high risk for T2D and /or hypertension. Furthermore, considering the relatively young age of the adult participants/parents in the current study, a large

proportion of undetected T2D and/or hypertension was also identified. As the current approach is easy-to-apply and with relatively low cost, it could be considered potentially scalable and sustainable for the early identification of high-risk individuals and families (also within vulnerable population-groups), and support initiatives for the prevention of T2D and hypertension.

Abbreviations

BMI: Body Mass Index; BP: Blood Pressure; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; FPG: Fasting plasma glucose; HICs: High-income countries; LMICs: Low to middle-income countries; T2D: Type 2 Diabetes

Acknowledgements

The authors would like to thank the members of the Feel4Diabetes-study group: Coordinator: Yannis Manios, Steering Committee: Yannis Manios, Greet Cardon, Jaana Lindström, Peter Schwarz, Konstantinos Makrilakis, Lieven Annemans, Ignacio Garamendi, Harokopio University (Greece): Yannis Manios, Meropi Kontogianni, Odysseas Androutsos, Christina Mavrogianni, Konstantina Tsoutsouloupoulou, Christina Katsarou, Eva Karaglani, Irini Qira, Efsthios Skoufas, Konstantina Maragkopoulou, Antigone Tsiafita, Irini Sotiropoulou, Michalis Tsolakos, Effie Argyri, Mary Nikolaou, Eleni-Anna Vampouli, Christina Filippou, Katerina Gatsiou, Efstratios Dimitriadis, National Institute for Health and Welfare (Finland): Jaana Lindström, Tiina Laatikainen, Katja Wikström, Jemina Kivelä, Päivi Valve, Esko Levälähti, Eeva Virtanen, Ghent University (Belgium): Department of Movement and Sports Sciences: Greet Cardon, Vicky Van Stappen, Nele Huys; Department of Public Health: Lieven Annemans, Ruben Willems; Department of Endocrinology and Metabolic Diseases: Samyah Shadid, Technische Universität Dresden (Germany): Peter Schwarz, Ivonne Panchyryz, Maxi Holland, Patrick Timpel, National and Kapodistrian University of Athens (Greece): Konstantinos Makrilakis, Stavros Liatis, George Dafoulas, Christina-Paulina Lambrinou, Angeliki Giannopoulou, Lydia Tsirigoti, Evi Fappa, Costas Anastasiou, Konstantina Zachari, International Diabetes Federation Europe (Belgium): Lala Rabemananjara, Maria Stella de Sabata, Winne Ko, Ignacio Garamendi, Universidad De Zaragoza (Spain): Luis Moreno, Fernando Civeira, Gloria Bueno, Pilar De Miguel-Etayo, Esther Mª Gonzalez-Gil, Maria I Mesana, Germán Vicente-Rodriguez, Gerardo Rodriguez, Lucia Baila-Rueda, Ana Cenarro, Estibaliz Jarauta, Rocio Mateo-Gallego, Medical University of Varna (Bulgaria): Violeta Iotova, Tsvetalina Tankova, Natalia Usheva, Kaloyan Tsochev, Nevena Chakarova, Sonya Galcheva, Rumyana Dimova, Yana Bocheva, Zhaneta Radkova, Vanya Marinova, Yuliya Bazdarska, Tanya Stefanova, University of Debrecen (Hungary): Imre Rurik, Timea Ungvari, Zoltán Jancsó, Anna Nánási, László Kolozsvári, Csilla Semánova, Extensive Life Oy (Finland): Remberto Martinez, Marcos Tong, Kaisla Joutsenniemi, Katrina Wendel-Mitoraj.

About this supplement

This article has been published as part of BMC Endocrine Disorders, Volume 20 Supplement 1, 2020: Designing, implementing and evaluating a community-based intervention to prevent diabetes in vulnerable families across Europe. The Feel4Diabetes-study. The full contents of the supplement are available at <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/supplements/volume-20-supplement-1>.

Authors' contributions

YM and CM conducted the data analysis and wrote the first draft of the manuscript. YM, CM, CPL, GC, JL, VI, TT, FC, JK, ZJ, SS, KT, RMG, SR, GD, KM and OA contributed in the study design, critically revised the manuscript and approved the final manuscript.

Funding

Publication of this supplement was funded by the Feel4Diabetes-study which has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme Grant Agreement: n° 643708. The content of this article reflects only the authors' views and the European Community is not liable for any use that may be made of the information contained therein. The funding body had no role in the design of this study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing this manuscript.

For the current research work CM was supported by the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) and the General Secretariat for Research and Technology (GSRT), under the HFRI PhD Fellowship grant (GA. no. 466; 133218/12; 04/08/2017).

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available, since the data used is confidential based on Feel4Diabetes publications rules, but are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The Feel4Diabetes-study adhered to the Declaration of Helsinki and the conventions of the Council of Europe on human rights and biomedicine. All participating countries obtained ethical clearance from the relevant ethical committees and local authorities. More specifically, in Belgium the study was approved by the Medical Ethics Committee of the Ghent University Hospital; in Bulgaria, by the Ethics Committee of the Medical University of Varna and the Municipalities of Sofia and Varna, as well as the Ministry of Education and Science local representatives; in Finland, by the hospital district of South-west Finland ethical committee; in Greece, by the Bioethics Committee of Harokopio University and the Greek Ministry of Education; in Hungary, by the National Committee for Scientific Research in Medicine; and in Spain, by the Clinical Research Ethics Committee and the Department of Consumers' Health of the Government of Aragón. All participants gave their written informed consent prior to their enrolment in the study.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

OA is a member of the Editorial Board of BMC Endocrine Disorders. He also acted as Guest Editor in the current Supplement Issue. None of the rest of the authors has any conflict to declare.

Author details

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, 70 El Venizelou Ave, 176 71 Kallithea, Athens, Greece. ²Department of Movement and Sports Sciences, Faculty of medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium. ³Department of Public Health Solutions, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland. ⁴Department of Paediatrics, Medical University Varna, Varna, Bulgaria. ⁵Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria. ⁶Growth, Exercise, Nutrition and Development Research Group, School of Health Science, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain. ⁷Department of Family and Occupational Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary. ⁸Department of Endocrinology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. ⁹Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), CIBERCV, Zaragoza, Spain. ¹⁰National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece. ¹¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Physical Education, Sport Science and Dietetics, University of Thessaly, Trikala, Greece.

Received: 18 November 2019 Accepted: 19 December 2019

Published: 12 March 2020

References

- International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas 8th Edition (2017). <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> Accessed 18 Oct 2019.
- Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634–47.
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2011;40(3):804–18.
- Bilal U, Auchincloss AH, Diez-Roux AV. Neighborhood environments and diabetes risk and control. *Curr Diabetes Rep.* 2018;18(9):62.
- Sacerdote C, Ricceri F, Rolandsson O, Baldi I, Chirilaque MD, Feskens E, et al. Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: the EPIC-InterAct study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):1162–73.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343–50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393–403.
- Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care.* 2015;38(8):1449–55.
- Simmons RK, Griffin SJ, Lauritzen T, Sandbaek A. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: a controlled trial among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia.* 2017;60(11):2192–9.
- Craigie AM, Lake AA, Kelly SA, Adamson AJ, Mathers JC. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: a systematic review. *Maturitas.* 2011;70(3):266–84.
- Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes (2005).* 2012;36(1):1–11.
- Golan M. Parents as agents of change in childhood obesity from research to practice. *Int J Pediatr Obes.* 2006;1(2):66–76.
- Baig AA, Benitez A, Quinn MT, Burnet DL. Family interventions to improve diabetes outcomes for adults. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353:89–112.
- Khunti K, Gillies CL, Taub NA, Mostafa SA, Hiles SL, Abrams KR, et al. A comparison of cost per case detected of screening strategies for type 2 diabetes and impaired glucose regulation: modelling study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(3):505–13.
- Khunti K, Mani H, Achana F, Cooper N, Gray LJ, Davies MJ. Systematic review and meta-analysis of response rates and diagnostic yield of screening for type 2 diabetes and those at high risk of diabetes. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135702.
- International Diabetes Federation (IDF). Recommendations For Managing Type 2 Diabetes In Primary Care (2017) <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html>. Accessed 18 Oct 2019.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–87.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725–31.
- Sargeant LA, Simmons RK, Barling RS, Butler R, Williams KM, Prevost AT, et al. Who attends a UK diabetes screening programme? Findings from the ADDITION-Cambridge study. *Diabetic Med.* 2010;27(9):995–1003.
- Tsimihodimos V, Gonzalez-Villalpando C, Meigs JB, Ferrannini E. Hypertension and Diabetes Mellitus: Coprediction and Time Trajectories. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979).* 2018;71(3):422–8.
- Manios Y, Androutsos O, Lambrinou CP, Cardon G, Lindstrom J, Annemans L, et al. A school- and community-based intervention to promote healthy lifestyle and prevent type 2 diabetes in vulnerable families across Europe: design and implementation of the Feel4Diabetes-study. *Public Health Nutr.* 2018;21(17):3281–90.
- World Bank Group. World Development Indicators 2014. Washington, DC: World Bank Publications; 2014.
- Eurostat. Euro Area and EU28 Government Deficit at 0.9 and 1.0% of GDP Respectively. Luxembourg: Eurostat; 2018.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet (London, England).* 2016;387(10027):1513–30.
- Hellenic Statistical Authority (ELSTAT) <https://www.statistics.gr/> Accessed 18 Oct 2019.
- VDAB-Arvestat. https://arvestat.vdab.be/arvestat_basisstatistiek_werkloosheid.html. Accessed 18 Oct 2019.
- Statistics Finland's PxWeb databases http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/en/StatFin/StatFin_vrm_varak?xid=6b89654c-24b1-4509-816f-80b00b6e497f. Accessed 18 Oct 2019.

28. Instituto Aragonés de Estadística (IAEST) <https://www.aragon.es/en/organismos/departamento-de-economia-planificacion-y-empleo/direccion-general-de-economia/instituto-aragones-de-estadistica-iaest->. Accessed 18 Oct 2019.
29. Costas A, Fappa E, Zachari K, Mavrogianni C, Van Stappen V, Kivela J, Virtanen E, González-Gil E, Flores Barrantes P, Nánási A, Semánová C, Dimova R, Ushva N, Iotova V, Greet C, Manios Y, Makrilakis K. Development and reliability of questionnaires for the assessment of diet and physical activity behaviors in a multi-country sample in Europe the Feel4Diabetes Study [paper published supplement].
30. Androutsos O, Costas A, Lambrinou C-P, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Kivela J, Wikström K, Moreno LA, Iotova V, Tsochev K, Chakarova N, Ungvári T, Jancso Z, Makrilakis K, Manios Y, on behalf of the Feel4Diabetes-study group. Intra- and inter- observer reliability of anthropometric measurements and blood pressure in primary schoolchildren and adults. The Feel4Diabetes-study [paper published in the current supplement].
31. <https://www.diabetes.fi/files/502/eRisktestilomake.pdf>. Accessed 18 Oct 2019.
32. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric obesity*. 2012;7(4):284–94.
33. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13–s27.
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(10):1953–2041.
35. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2000.
36. Simmons D, Zgibor JC. Should we screen for type 2 diabetes among asymptomatic individuals? Yes. *Diabetologia*. 2017;60(11):2148–52.
37. Gagliardino JJ, Elgart JF. Diabetes primary prevention program: New insights from data analysis of recruitment period. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018; 34(1):e2943.
38. Cos FX, Barengo NC, Costa B, Mundet-Tuduri X, Lindstrom J, Tuomilehto JO. Screening for people with abnormal glucose metabolism in the European DE-PLAN project. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(1):149–56.
39. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (impaired glucose tolerance and long-term outcomes observational) study. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1187–94.
40. Mavrogianni C, Lambrinou CP, Androutsos O, Lindstrom J, Kivela J, Cardon G, et al. Evaluation of the Finnish diabetes risk score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. The Feel4Diabetes-study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:99–110.
41. Casagrande SS, Cowie CC, Genuth SM. Self-reported prevalence of diabetes screening in the U.S., 2005–2010. *Am J Prev Med*. 2014;47(6): 780–7.
42. Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, Lenas D, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol*. 2004;33(6):1345–52.
43. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrieres J, Amouyel P, Ruidavets JB, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens*. 2011;29(1):43–50.
44. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. *J Hum Hypertens*. 2017;31(4):258–62.
45. Fizeleva M, Jauhiainen R, Stancakova A, Kuusisto J, Laakso M. Finnish diabetes risk score is associated with impaired insulin secretion and insulin sensitivity, drug-treated hypertension and cardiovascular disease: a follow-up study of the METSIM cohort. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166584.
46. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963–75.
47. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*. 2013;310(9):959–68.
48. Wang Y, Min J, Khuri J, Li M. A Systematic Examination of the Association between Parental and Child Obesity across Countries. *Adv Nutr (Bethesda, Md)*. 2017;8(3):436–48.
49. Ritchie LD, Welk G, Styne D, Gerstein DE, Crawford PB. Family environment and pediatric overweight: what is a parent to do? *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(5 Suppl 1):S70–9.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



- 2^ο Δημοσιευμένο άρθρο



Contents available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practice

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres



International
Diabetes
Federation



Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. The Feel4Diabetes-study

Christina Mavrogianni^a, Christina-Paulina Lambrinou^a, Odysseas Androutsos^a, Jaana Lindström^b, Jemina Kivelä^b, Greet Cardon^c, Nele Huys^c, Kaloyan Tsochev^d, Violeta Iotova^d, Nevena Chakarova^e, Imre Rurik^f, Luis A. Moreno^g, Stavros Liatis^h, Konstantinos Makrilakis^h, Yannis Manios^{a,*}, on behalf of the Feel4Diabetes-study group

^a Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece

^b National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland

^c Department of Movement and Sport Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

^d Department of Pediatrics, Medical University Varna, Varna, Bulgaria

^e Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria

^f Department of Family and Occupational Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

^g GENUD (Growth, Exercise, Nutrition and Development) Research Group, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

^h First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 November 2018

Received in revised form

31 January 2019

Accepted 18 February 2019

Available online 20 February 2019

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus

FINDRISC

Diabetes screening

Diabetes prevention

Vulnerable groups

ABSTRACT

Aim: To assess the diagnostic accuracy of the FINDRISC for undiagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) and dysglycaemia (i.e. the presence of prediabetes or T2DM) among early middle-aged adults from vulnerable groups in a large-scale European cohort.

Methods: Participants were recruited from low-socioeconomic areas in high-income countries (HICs) (Belgium-Finland) and in HICs under austerity measures (Greece-Spain) and from the overall population in low/middle-income countries (LMICs) (Bulgaria-Hungary). Study population comprised of 2116 parents of primary-school children from families identified at increased risk of T2DM, based on parental self-reported FINDRISC. Sensitivity (Se), specificity (Sp), area under the receiver operating characteristic curves (AUC-ROC) and the optimal cut-offs of FINDRISC that indicate an increased probability for undiagnosed T2DM or dysglycaemia were calculated.

Results: The AUC-ROC for undiagnosed T2DM was 0.824 with optimal cut-off ≥ 14 (Se = 68%, Sp = 81.7%) for the total sample, 0.839 with optimal cut-off ≥ 15 (Se = 83.3%, Sp = 86.9%) for

Abbreviations: BMI, body mass index; FINDRISC, Finnish Diabetes Risk Score; FPG, fasting plasma glucose; T2DM, type 2 diabetes mellitus; HICs, high-income countries; IFG, impaired fasting glucose; IGT, impaired glucose tolerance; LMICs, low/middle-income countries; OGTT, oral glucose tolerance test; ROC, receiver operating characteristic

* Corresponding author at: Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, 70 El Venizelou Ave, 176 71 Kallithea, Athens, Greece.

E-mail address: manios@hua.gr (Y. Manios).

<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.017>

0168-8227/© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

HICs, 0.794 with optimal cut-off ≥ 12 (Se = 83.3%, Sp = 61.1%) for HICs under austerity measures and 0.882 with optimal cut-off ≥ 14 (Se = 71.4%, Sp = 87.8%) for LMICs. The AUC-ROC for dysglycaemia was 0.663 with optimal cut-off ≥ 12 (Se = 58.3%, Sp = 65.7%) for the total sample, 0.656 with optimal cut-off ≥ 12 (Se = 54.5%, Sp = 64.8%) for HICs, 0.631 with optimal cut-off ≥ 12 (Se = 59.7%, Sp = 62.0%) for HICs under austerity measures and 0.735 with optimal cut-off ≥ 11 (Se = 72.7%, Sp = 70.2%) for LMICs.

Conclusion: FINDRISC can be applied for screening primarily undiagnosed T2DM but also dysglycaemia among vulnerable groups across Europe, considering the use of different cut-offs for each subpopulation.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetes mellitus is one of the largest global health emergencies of the 21st century, with increasing prevalence worldwide, that currently affects 8.8% of the adult population [1]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) accounts for about 90% of all diabetes cases, while a major public-health challenge is that about 50% of these cases remain undiagnosed [1]. Since T2DM does not cause specific symptoms for many years, detection is often delayed and advanced complications are frequently present at the time of diagnosis [2,3]. In addition, prediabetes – i.e. an intermediate hyperglycemic state characterized by impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT) – is a risk factor for developing T2DM with the annual incidence of T2DM in individuals with different prediabetes stages (IFG, IGT, and both) to vary from 5 to 10% [4]. As there is evidence that early detection of T2DM may reduce mortality and the risk of complications [5,6], and that the identification of people with prediabetes followed by lifestyle and/or pharmacological interventions can prevent or delay T2DM [7,8], the implementation of screening strategies for its early diagnosis and prevention is reasonable [9].

There is a variation in the burden of diabetes among population groups. About 79% of adults with diabetes live in low/middle-income countries (LMICs) [1], while low educational level and high unemployment rate in high income countries (HICs) have been associated with increased risk of T2DM [10]. Moreover, 84.5% of all people with undiagnosed diabetes live in LMICs, while even in HICs 37.3% of people with diabetes have undiagnosed disease [1]. These inequalities may also further vary among HICs, since the global financial crisis has an adverse impact on population health and access to care; especially in countries that suffered the strictest austerity measures [11]. Thus, a large segment of the population in LMICs, as well as low socioeconomic groups in HICs could be considered as vulnerable for developing T2DM. Given the increasing T2DM prevalence [1], identifying T2DM at early stage becomes a public health priority, especially in vulnerable population groups.

According to the current guidelines, T2DM diagnosis can be based on measurements of either fasting plasma glucose (FPG), 2 h glucose value after an oral glucose tolerance test (OGTT) or glycated haemoglobin (HbA1c) [12,13]. However,

these methods are invasive, time-consuming and expensive [14], hence not suitable for mass screening. Furthermore, since they provide information only by measuring glycaemia, it would be more efficient to also identify individuals at high risk of T2DM when being in normoglycaemic state, in order to prevent prediabetes and overt T2DM by implementing effective interventions. Thus, a number of risk scores have been developed worldwide from different settings and populations, both for detection of undiagnosed T2DM and for identification of individuals at future risk [15–17]. In this context, international health organizations [12,13,18] recommend the use of validated diabetes risk scores to guide health care professionals on whether performing a diagnostic test is appropriate.

The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) was developed for the Finnish National T2DM Prevention Programme [19] to facilitate identification of people at increased risk and it is the most commonly used diabetes risk score in Europe. Previous studies have evaluated the FINDRISC in detecting undiagnosed T2DM and/or prediabetes in many European [20–26] and other countries [27–31], with good validity results in most of these populations. Simplified versions of the FINDRISC have been also tested and were found to be equally efficient as FINDRISC [22,25,28]. However, previous validation studies of the FINDRISC conducted in Europe are based on data collected from one country and have not taken into consideration socioeconomic criteria or focused on vulnerable groups. Furthermore, the study population in these studies included middle-aged or old participants [20–26] or patients with one or more cardiovascular risk factors [21,22,26], usually recruited using opportunistic screening methods (i.e. among those individuals attending general practitioners' offices or health care centers) [21,23,26] or as a random population sample [20,22,24,25]. Thus community-based evaluations of the FINDRISC among vulnerable groups in multi-center studies seem to be essential in order to examine its general applicability and accuracy to screen for glucose metabolism disorders, as well as to provide a rational basis to refer high risk individuals for glycaemia testing so that to confirm diagnosis.

The primary aims of current study were to (i) assess the diagnostic accuracy of the FINDRISC in detecting undiagnosed T2DM and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort and (ii) examine any potential differences in FINDRISC performance among LMICs and vulnerable groups in HICs and HICs under austerity measures.

A secondary aim was to examine which FINDRISC components were most strongly associated with these outcomes, so that to further support the development and use of simplified versions.

2. Material and methods

2.1. Study background

The current study used the baseline data of the EU-funded Feel4Diabetes-study (<http://feel4diabetes-study.eu/>), which aimed to develop, implement and evaluate a school- and community-based intervention to prevent T2DM among families from vulnerable groups across Europe. The Feel4Diabetes-study was registered at clinicaltrials.gov as NCT02393872.

2.2. Study protocol and recruitment

A detailed description of methods has been previously published [32]. In brief, recruitment was based on a standardized, multi-stage sampling procedure and was conducted within selected provinces in six European countries, targeting population-groups that were vulnerable for developing T2DM. In Bulgaria and Hungary (i.e. LMICs), all families were considered vulnerable and eligible to participate in the study, while in Belgium, Finland, Greece and Spain (i.e. HICs), families from municipalities with the lowest educational level or the highest unemployment rate (as retrieved from official resources and authorities) were included as vulnerable groups. In each country, primary schools located in the selected municipalities were used as the entry-point to the community and the children attending the first three grades of compulsory education, as well as their parents and/or grandparents, were recruited to the study.

Self-administrated FINDRISC questionnaires were collected from 20,547 parents (53.7% females) from 11,395 families. Of these families, those at higher risk of developing T2DM (further mentioned as “high-risk families”) were identified. A family was regarded as “high-risk” if at least one parent fulfilled the country-specific cut-off point for FINDRISC (for the majority of countries that was FINDRISC ≥ 9 , considering the young age of the participants). Following this first screening via school setting, all the parents and/or grandparents of the “high-risk families”, irrespectively of their individually calculated FINDRISC, were invited to undergo a more detailed assessment (second screening) delivered in local community centers or during home visits (in Belgium).

From the identified “high-risk families”, 3148 parents from 2535 families underwent the second screening. Of these, 83 (2.64%) participants were excluded from the current analysis because of previously diagnosed diabetes, 429 (13.6%) participants due to missing FPG data, 117 (3.72%) participants due to incomplete information to calculate FINDRISC and 403 (12.8%) participants due to missing other questionnaire or measurement data.

In all countries, measurements were conducted by thoroughly trained research assistants, using standardized protocols and calibrated equipment. Recruitment started on

January 2016 and measurements were conducted between April-June and for Finland, Hungary and Bulgaria were extended during August-September 2016.

2.3. Measures

Questionnaire data: During the first screening, all parents were requested to complete the most recent version of the FINDRISC questionnaire, which consists of eight scored questions that cover the well-known risk factors of T2DM, i.e. age, body mass index (BMI), waist circumference (WC), daily physical activity, daily consumption of vegetables and fruits/berries, use of antihypertensive medication, history of high blood glucose, and family history of diabetes [33]. The total score indicates the individual’s 10-year risk of developing T2DM and ranges from 0 to 26, as follows: <7 (low), 7–11 (slightly elevated), 12–14 (moderate), 15–20 (high) and >20 (very high). In order to facilitate the assessment of WC, a paper measuring waist tape was provided to all participants. Standardized questionnaires were also used to collect data related to participants’ sociodemographics.

Anthropometry: Body weight and height were measured in light clothing and without shoes to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm respectively, and WC was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest to the nearest 0.1 cm. Portable equipment was used (for weight: digital scales, for height: telescopic stadiometers, for WC: non-elastic tapes). BMI and WC were classified based on the World Health Organization (WHO) criteria [34].

Blood pressure measurement: Blood pressure was measured on the right arm, in a sitting position using electronic sphygmomanometers (OMRON M6 or OMRON M6 AC) after five minutes of rest, on three occasions, at one minute interval.

Blood indices: Blood samples were drawn in the morning after overnight fasting (duration: eight hours or longer). FPG and serum total and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride levels were analyzed in accredited laboratories, using similar enzymatic assays in all study centers. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using the Friedewald formula [35]. Participants without previously diagnosed diabetes were classified according to the WHO criteria [36], as: normal (FPG < 6.1 mmol/L), prediabetes (FPG 6.1–6.9 mmol/L) and T2DM (FPG ≥ 7.0 mmol/L). Dysglycaemia was defined as the presence of prediabetes or T2DM.

2.4. Ethics statement

The Feel4Diabetes-study adhered to the Declaration of Helsinki and the conventions of the Council of Europe on human rights and biomedicine. All participating countries obtained ethical clearance from the relevant ethical committees and local authorities. All participants gave their written informed consent prior to their enrolment in the study.

2.5. Statistical analysis

In the current analysis the participating countries were grouped to country categories as: HICs (Belgium-Finland), HICs under austerity measures (Greece-Spain) and LMICs (Bulgaria-Hungary). Descriptive data on participants’ charac-

teristics are presented as means $\pm$ standard deviations or percentages for continuous or categorical values, respectively. For between-group comparisons, One-Way Analysis of Variance or Kruskal-Wallis was used for continuous variables, while the Pearson's Chi-square test was used to compare percentages.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to assess the accuracy of the FINDRISC in detecting undiagnosed T2DM and dysglycaemia. The area under the ROC curves (AUC-ROC) were plotted, while sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for FINDRISC values from 11 to 16. The optimal cut-offs were determined by the point with the shortest distance to (0,1) in the ROC curve that maximizes the Se and Sp of the test. The distance for each observed cut-off was calculated as the square root of $[(1 - \text{Se})^2 + (1 - \text{Sp})^2]$ [37].

Multivariate logistic regression models were constructed to estimate the association of FINDRISC value and its separate components with undiagnosed T2DM and dysglycaemia. These analyses were adjusted for potential confounders (sex, educational level and country category). All statistical tests were two-tailed and the level of statistical significance was set at $P < 0.05$. The statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), version 21.0 and the MedCalc (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium), version 18.6.

3. Results

Table 1 presents the descriptive characteristics of the 2116 participants, stratified by country category. Participants were aged 41.1 ± 5.48 years and 67.3% were women. The overall prevalence of unemployment was 5.1%, higher in HICs under austerity measures compared with HICs and LMICs (8.4% vs. 2.5% and 0.7%, respectively, $P < 0.05$). About one quarter of participants had less than 12 years of education (22.9%) and were current smokers (25.9%), with these percentages being statistically significant lower in HICs compared with other country categories. According to FPG and the WHO criteria, the overall prevalence of undiagnosed T2DM was 1.2%, without significant differences among country categories, while for prediabetes it was 5.6%, higher in HICs compared with LMICs (8.0% vs. 3.5%, $P < 0.05$). In the total sample, mean FINDRISC value was 10.2 ± 4.06 (range 0–22), lower in LMICs compared with HICs and HICs under austerity measures (8.35 ± 4.71 vs. 10.5 ± 3.70 and 10.8 ± 3.70 , respectively, $P < 0.05$). Statistically significant differences were observed among country categories in the percentages of FINDRISC components. A higher percentage of participants in HICs had positive history of high blood glucose or family history of diabetes, while a lower percentage of participants in HICs under austerity measures belonged to the younger age categories, was physically active for at least 30 min daily and consumed vegetables and fruits/berries every day. Regarding LMICs, a higher percentage of participants belonged to lower categories of BMI and WC and had ever taken antihypertensive medication on regular basis.

Table 2 presents the clinical characteristics of study participants across three FINDRISC categories (values: 0–11, 12–14, 15–26). As expected, age, prevalence of obesity and central obesity (defined as WC higher than 88 cm or 102 cm for women and men, respectively), but also blood pressure, FPG, cholesterol and triglyceride levels increased with greater FINDRISC ($P < 0.05$ for all indices). A marked increase in the prevalence of undiagnosed T2DM and prediabetes was observed as FINDRISC values increased ($P < 0.001$). Indicatively, in participants with FINDRISC ≥ 15 , the prevalence of undiagnosed T2DM and prediabetes was 5.1% and 10.7%, respectively.

The AUC-ROC for detecting undiagnosed T2DM (Fig. 1A) was 0.824 (95% CI:0.755–0.893) for the total sample; 0.839 (95% CI:0.643–1.000) for HICs, 0.794 (95% CI:0.693–0.895) for HICs under austerity measures and 0.882 (95% CI:0.813–0.951) for LMICs. The AUC-ROC for detecting dysglycaemia (Fig. 1B) was 0.663 (95% CI:0.615–0.710) for the total sample, 0.656 (95% CI:0.579–0.733) for HICs, 0.631 (95% CI:0.559–0.702) for HICs under austerity measures and 0.735 (95% CI:0.617–0.854) for LMICs. No statistically significant differences were found among country categories for both outcomes ($P > 0.05$ for all pairwise comparisons). Table 3 shows the FINDRISC characteristics (Se, Sp, PPV, NPV), using different cut-offs for identifying undiagnosed T2DM or dysglycaemia. The optimal cut-off for undiagnosed T2DM was ≥ 14 for the total sample (Se = 68.0%; Sp = 81.7%) and for LMICs (Se = 71.4%; Sp = 87.8%), ≥ 15 for HICs (Se = 83.3%; Sp = 86.9%) and ≥ 12 for HICs under austerity measures (Se = 83.3%; Sp = 61.1%). Regarding dysglycaemia, the optimal cut-off was ≥ 12 for the total sample (Se = 58.3%; Sp = 65.7%), as well as for HICs (Se = 54.5%; Sp = 64.8%) and for HICs under austerity measures (Se = 59.7%; Sp = 62.0%), while ≥ 11 for LMICs (Se = 72.7%; Sp = 70.2%).

Results from logistic regressions showed significant associations of the FINDRISC with undiagnosed T2DM and dysglycaemia. One unit increase in the FINDRISC value was associated with a 35.6% (95% CI:22.0%–50.8%) increased odds of having undiagnosed T2DM and an 18.3% (95% CI:12.8%–24.1%) increased odds of having dysglycaemia, after adjusting for sex, educational level and country category (data not shown). Multivariate logistic regression analyses, as presented in Table 4, revealed the variables most strongly associated with undiagnosed T2DM to be BMI higher than 30 kg/m² (OR = 2.82; 95% CI:1.04–7.66), regular use of antihypertensive medication (OR = 2.63; 95% CI:1.03–6.69) and history of high blood glucose (OR = 6.23; 95% CI:2.57–15.1). Significant associations were also observed between dysglycaemia and age over 45 years (OR = 1.68, 95% CI:1.14–2.47), BMI higher than 30 kg/m² (OR = 1.80; 95% CI:1.18–2.74) and history of high blood glucose (OR = 3.89; 95% CI:2.60–5.83).

4. Discussion

The increasing prevalence of T2DM emphasizes the need to develop and implement better strategies for its early diagnosis and prevention. A simple first-level screening for prediabetes and T2DM through the use of non-laboratory and valid risk scores, followed by glycaemia testing for those indi-

Table 1 – Descriptive characteristics of the study population by country category.

	Total sample (n = 2116)	High-income countries (Belgium-Finland) (n = 610)	High-income countries under austerity measures (Greece-Spain) (n = 1074)	Low/middle-income countries (Bulgaria-Hungary) (n = 432)	P-value ^a
Age (years)	41.1 (5.48)	40.2 (5.58) ^a	42.3 (5.36) ^{a,b}	39.6 (4.97) ^b	<0.001
Females, % (n)	67.3 (1425)	69.0 (421) ^{a,b}	62.6 (672) ^{a,c}	76.9 (332) ^{b,c}	<0.001
Occupation, % (n)					
Unemployed	5.1 (108)	2.5 (15) ^a	8.4 (90) ^{a,b}	0.7 (3) ^b	<0.001
Stay at home parent	12.5 (265)	7.5 (46) ^{a,b}	15.1 (162) ^a	13.2 (57) ^b	
Work part-time	11.6 (245)	15.9 (97) ^{a,b}	10.8 (116) ^a	7.4 (32) ^b	
Other	70.8 (1498)	74.1 (452) ^a	65.7 (706) ^{a,b}	78.7 (340) ^b	
Educational level, % (n)					
<12 years	22.9 (485)	16.2 (99) ^a	27.1 (291) ^a	22.0 (95)	<0.001
≥12 years	77.1 (1631)	83.8 (511) ^a	72.9 (783) ^a	78.0 (337)	
Smoking, % (n)					
Never	45.2 (957)	55.4 (338) ^{a,b}	43.2 (464) ^{a,c}	35.7 (155) ^{b,c}	<0.001
Ex-smoker	28.9 (611)	33.6 (205) ^{a,b}	27.6 (296) ^a	25.4 (110) ^b	
Current smoker	25.9 (548)	11.0 (67) ^{a,b}	29.2 (314) ^{a,c}	38.8 (167) ^{b,c}	
Undiagnosed T2DM, % (n)	1.2 (25)	1.0 (6)	1.1 (12)	1.6 (7)	0.620
Prediabetes, % (n)	5.6 (119)	8.0 (49) ^a	5.1 (55)	3.5 (15) ^a	0.019
FINDRISC value	10.2 (4.06)	10.5 (3.70) ^a	10.8 (3.70) ^b	8.35 (4.71) ^{a,b}	<0.001
FINDRISC categories, % (n)					
<7	16.4 (346)	12.6 (77) ^a	11.7 (126) ^b	33.1 (143) ^{a,b}	<0.001
7–11	47.7 (1010)	50.5 (308) ^a	48.9 (525) ^b	41.0 (177) ^{a,b}	
12–14	23.1 (488)	23.1 (141)	25.1 (270) ^a	17.8 (77) ^a	
15–20	12.4 (263)	13.4 (82) ^a	13.9 (149) ^b	7.4 (32) ^{a,b}	
>20	0.4 (9)	0.2 (2)	0.4 (4)	0.7 (3)	
FINDRISC components					
Age					
<45 years	76.0 (1609)	80.2 (489) ^a	70.0 (752) ^{a,b}	85.2 (368) ^b	<0.001
45–54 years	23.1 (488)	19.0 (116) ^a	28.8 (309) ^{a,b}	14.6 (63) ^b	
55–64 years	0.8 (17)	0.5 (3)	1.2 (13)	0.2 (1)	
>64 years	0.1 (2)	0.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	
BMI					
<25 kg/m ²	33.6 (710)	29.8 (182) ^a	30.4 (327) ^b	46.5 (201) ^{a,b}	<0.001
25–30 kg/m ²	37.3 (789)	39.8 (243) ^a	38.5 (413) ^b	30.8 (133) ^{a,b}	
>30 kg/m ²	29.2 (617)	30.3 (185) ^a	31.1 (334) ^b	22.7 (98) ^{a,b}	
Waist circumference					
F:<80 cm, M:>94 cm	13.7 (289)	7.4 (45) ^a	10.5 (113) ^b	30.3 (131) ^{a,b}	<0.001
F:80–88 cm, M:94–102 cm	33.6 (711)	32.1 (196)	34.9 (375)	32.4 (140)	
F:>88 cm, M:>102 cm	52.7 (1116)	60.5 (369) ^a	54.6 (586) ^b	37.3 (161) ^{a,b}	
Physical activity (30 min/day)					
Yes	63.4 (1342)	71.1 (434) ^a	55.0 (591) ^{a,b}	73.4 (317) ^b	<0.001
No	36.6 (774)	28.9 (176) ^a	45.0 (483) ^{a,b}	26.6 (115) ^b	
Vegetables, fruit/berries consumption					
Every day	68.8 (1456)	80.0 (493) ^a	58.7 (630) ^{a,b}	77.1 (333) ^b	<0.001
Not every day	31.2 (660)	19.2 (117) ^a	41.3 (444) ^{a,b}	22.9 (99) ^b	
Antihypertensive medication					
No	88.2 (1867)	90.3 (551) ^a	90.9 (976) ^b	78.7 (340) ^{a,b}	<0.001
Yes	11.8 (249)	9.7 (59) ^a	9.1 (98) ^b	21.3 (92) ^{a,b}	
History of high blood glucose					
No	74.9 (1584)	68.4 (417) ^{a,b}	75.7 (813) ^{a,c}	81.9 (354) ^{b,c}	<0.001
Yes	25.1 (532)	31.6 (193) ^{a,b}	24.3 (261) ^{a,c}	18.1 (78) ^{b,c}	

(continued on next page)

Table 1 – (continued)

	Total sample (n = 2116)	High-income countries (Belgium-Finland) (n = 610)	High-income countries under austerity measures (Greece-Spain) (n = 1074)	Low/middle-income countries (Bulgaria-Hungary) (n = 432)	P-value*
Family members with diabetes					
No	32.7 (691)	25.9 (158) ^{a,b}	33.1 (355) ^{a,c}	41.2 (178) ^{b,c}	<0.001
Grandparent, aunt, uncle or first cousin	39.6 (838)	40.2 (245) ^a	23.2 (249) ^a	21.5 (93)	
Parent, brother, sister or own child	27.7 (587)	33.9 (207) ^{a,b}	43.8 (470) ^a	37.3 (161) ^b	
Data are means (SD) except where noted otherwise. Figures sharing the same superscript letters differentiate significantly from each other. BMI: Body mass Index; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; F: females; M: males; T2DM: Type 2 diabetes mellitus.					
* P-values indicate the significance of the differences among country categories.					
** Other includes work full-time, full-time education and retired.					

Table 2 – Clinical characteristics of the study population by FINDRISC category.

	FINDRISC 0–11 (n = 1356)	FINDRISC 12–14 (n = 488)	FINDRISC 15–26 (n = 272)	P-value [*]
FINDRISC value	7.96 (2.98) ^{a,b}	12.8 (0.82) ^a	16.7 (1.72) ^{b,c}	<0.001
Females, % (n)	67.5 (915)	63.3 (309) ^a	73.9 (201) ^a	0.012
Age (years)	40.6 (5.23) ^{a,b}	41.9 (5.41) ^a	42.4 (6.38) ^b	<0.001
<i>Weight status, % (n)</i>				
Underweight & Normal-weight	38.5 (522) ^{a,b}	11.9 (58) ^a	10.3 (28) ^b	<0.001
Overweight	36.8 (499) ^a	35.7 (174) ^b	26.5 (72) ^{a,b}	
Obese	24.7 (256) ^{a,b}	52.5 (256) ^{a,c}	63.2 (172) ^{b,c}	
<i>Waist Circumference, % (n)</i>				
F:<80 cm, M:>94 cm	30.5 (414) ^{a,b}	8.8 (43) ^a	4.8 (13) ^b	<0.001
F:80–88 cm, M:94–102 cm	28.8 (390) ^{a,b}	20.5 (100) ^{a,c}	13.2 (36) ^{b,c}	
F:>88 cm, M:>102 cm	40.7 (552) ^{a,b}	70.7 (345) ^{a,c}	82.0 (223) ^{b,c}	
Systolic BP (mmHg)	115.8 (16.2) ^{a,b}	120.5 (16.7) ^a	121.1 (17.0) ^b	<0.001
Diastolic BP (mmHg)	77.0 (11.0) ^{a,b}	80.3 (11.1) ^a	80.9 (12.1) ^b	<0.001
Fasting glucose (mmol/l)	5.15 (0.59) ^{a,b}	5.34 (0.88) ^{a,c}	5.55 (0.76) ^{b,c}	<0.001
Total cholesterol (mmol/l)	4.96 (0.94) ^{a,b}	5.10 (1.02) ^a	5.12 (0.97) ^b	0.002
LDL cholesterol (mmol/l)	3.05 (0.83) ^{a,b}	3.19 (0.89) ^a	3.22 (0.81) ^b	<0.001
HDL cholesterol (mmol/l)	1.41 (0.37) ^{a,b}	1.33 (0.33) ^a	1.30 (0.32) ^b	<0.001
Fasting Triglycerides (mmol/l)	1.09 (0.63) ^{a,b}	1.26 (0.71) ^a	1.31 (0.69) ^b	<0.001
Undiagnosed T2DM, % (n)	0.3 (4) ^{a,b}	1.4 (7) ^{a,c}	5.1 (14) ^{b,c}	<0.001
Prediabetes, % (n)	4.1 (56) ^{a,b}	7.0 (34) ^a	10.7 (29) ^b	<0.001
Data are means (SD) except where noted otherwise. Figures sharing the same superscript letters differentiate significantly from each other. BP: Blood pressure; FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; F: females; M: males; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; T2DM: Type 2 diabetes mellitus. [*] P-values indicate the significance of the differences among FINDRISC categories: 0–11 (low and slightly elevated risk), 12–14 (moderate risk), 15–26 (high and very high risk).				

viduals having a score considered high can be a cost-effective and practical method [12,13,18,38]. As part of the Feel4Diabetes-study, we assessed the accuracy of the FINDRISC in detecting undiagnosed T2DM and dysglycaemia among vulnerable groups in Europe, highlighting the need to prioritize these populations to close the gap in health and social inequalities. Given the variability in the current population characteristics, AUC-ROC and optimal cut-offs were also compared and provided separately for HICs (Belgium-Finland), HICs under austerity measures (Greece-Spain) and LMICs (Bulgaria-Hungary).

In the current study, including a population of pre-selected adults with increased T2DM risk and/or their spouses irrespective of their individual risk, the FINDRISC was found to perform reasonably well in identifying undiagnosed T2DM (AUC-ROC for the total sample: 0.824; for HICs: 0.839; for HICs under austerity measures: 0.794; for LMICs: 0.882). These figures are in accordance with those obtained from other European countries so far, ranging from 0.62 to 0.81 [19–26]. Regarding dysglycaemia, the diagnostic accuracy of the FINDRISC was fair (AUC-ROC for the total sample: 0.663; for HICs: 0.656; for HICs under austerity measures: 0.631; for

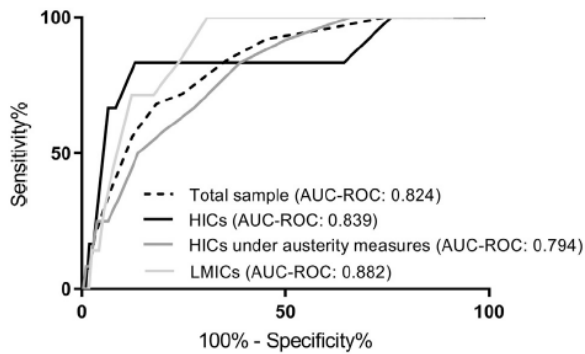
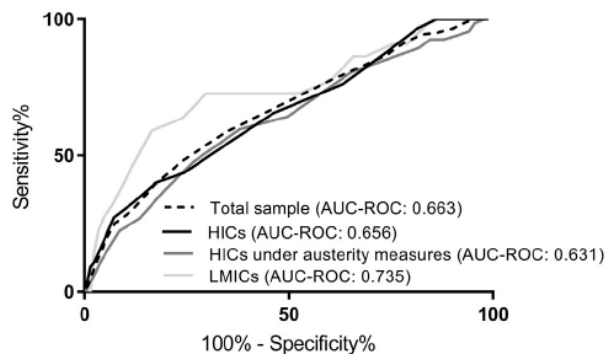
A. ROC curves for undiagnosed diabetes by country category**B. ROC curves for dysglycaemia by country category**

Fig. 1 – Receiver operating characteristic (ROC) curves for detecting (A) undiagnosed diabetes (B) dysglycaemia (AUC-ROC: Area under the ROC curve; HICs: High-income countries; LMICs: Low/middle-income countries).

LMICs: 0.735), also comparable with the results of relevant studies, ranging from 0.52 to 0.72 [20,21,23–26]. As no statistically significant differences were observed among country categories in our study, it seems that the FINDRISC could be used as an equally accurate screening tool among the different vulnerable groups across Europe.

To be used as an initial screening tool, a risk score should have a sufficient proportion of individuals correctly identified as diseased (high Se) and rule out those without the disease with high probability (high NPV) [39]. In the total sample, using an optimal FINDRISC cut-off ≥ 14 and ≥ 12 , the FINDRISC was able to identify 68% of those with undiagnosed T2DM and 58.3% of those with dysglycaemia, respectively. The corresponding NPVs for these cut-offs were 99.5% and 95.6%. The cut-offs for undiagnosed T2DM found in the current study are close to those reported by other studies from Southern [20,23,25], Central [22] and Eastern Europe [26], but higher than those suggested by the FINRISK surveys [19,24] and the IGLOO study [21], while among the studies that also examined dysglycaemia, lower [21,25,26] and higher [20,23] cut-offs have been provided. Furthermore, different optimal cut-offs were found for each country category for detecting undiagnosed T2DM and dysglycaemia, respectively: ≥ 15 and ≥ 12 for HICs; ≥ 12 for both conditions for HICs under austerity measures;

and ≥ 14 and ≥ 11 for LMICs. The different optimal cut-offs observed for each one of the subpopulations could be due to differences among country categories in the prevalence of T2DM or dysglycaemia, as well as in several other population characteristics (e.g. lifestyle, socio-demographic factors). Correspondingly, Zhang et al. [31] identified different optimal cut-offs by racial/ethnic group among U.S. population. These findings support the application of different optimal cut-offs to different subgroups, highlighting also the rationality of evaluating the FINDRISC before applying it to a specific population.

As there are several methodological differences between the studies that have previously validated the FINDRISC, the current study should be compared to these with caution. Compared to previous studies conducted in Europe so far, our study sample comprised of younger adults (parents of primary-school children), apparently healthy that were recruited via the school-setting, using a systematic community-based approach. Furthermore, the gold standard used for the evaluation of the FINDRISC and the relevant diagnostic criteria may also play a role. In the majority of studies, the OGTT and/or FPG were considered the gold standard and the WHO criteria were used for T2DM and/or prediabetes diagnosis [19,21–24,26], while three recent studies used OGTT, FPG and HbA1c methods [20,25,31]. Two of these studies [20,25] examined the use of OGTT, FPG and HbA1c separately in detecting undiagnosed T2DM and dysglycaemia in Spanish populations. Based on FPG and the American Diabetes Association criteria, in the study of Salinero-Fort et al. [25], the AUC-ROC for undiagnosed T2DM was 0.68 with optimal cut-off ≥ 13 , while the AUC-ROC for dysglycaemia was 0.60 with optimal cut-off ≥ 11 . Respectively, Costa et al. [20] proposed an optimal cut-off ≥ 14 for both conditions and concluded that OGTT and FPG have better overall discriminatory power than HbA1c. Last but not least, methodological differences regarding the FINDRISC data should be also taken into consideration, as in some studies shortened versions have been used [19,21,22], while in others the questionnaire was not self-administrated [20,31].

It has been proposed that a simplified version of the FINDRISC could improve its efficiency. Simplified tools applied in Germany (including age, BMI, history of high blood glucose) [22] and Spain (including BMI, use of antihypertensive medication, history of high blood glucose) [25] were found to perform equally and better than the FINDRISC, respectively, in detecting undiagnosed T2DM. In the current study, three out of eight individual FINDRISC variables were significantly associated with undiagnosed T2DM (i.e. BMI, use of antihypertensive medication, history of high blood glucose), or dysglycaemia (i.e. age, BMI, history of high blood glucose). In the original FINDRISC, the history of high blood glucose was the most powerful predictor of T2DM, whereas diet and physical activity components were included in the risk score to emphasize their importance, although they did not contribute much to the model's predictive power [19]. It should also be noted that the commonest missing item from the FINDRISC form in our study was WC, which is probably not frequently recognized as a risk factor for T2DM by the general population, as previously suggested [24]. Therefore, for rapid-screening purposes, a shorter, less time-consuming version of the FINDRISC, including the components most strongly

Table 3 – Characteristics of FINDRISC using different cut-offs for detecting undiagnosed diabetes and dysglycaemia.

Cut-off	Total sample (n = 2116)				High-income countries (Belgium-Finland) (n = 610)				High-income countries under austerity measures (Greece-Spain) (n = 1074)				Low/middle-income countries (Bulgaria-Hungary) (n = 432)			
	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
<i>Undiagnosed T2DM</i>																
11	92.0	54.6	2.36	99.8	83.3	52.5	1.71	99.7	91.7	49.9	2.03	99.8	100	69.2	5.07	100.0
12	84.0	64.7	2.76	99.7	83.3	63.6	2.22	99.7	83.3	61.1	2.36	99.7	85.7	75.1	5.36	99.7
13	72.0	75.0	3.33	99.6	83.3	74.5	3.15	99.8	66.7	72.4	2.66	99.5	71.4	82.4	6.25	99.4
14	68.0	81.7	4.26	99.5	83.3	81.1	4.20	99.8	58.3	79.7	3.14	99.4	71.4	87.8	8.77	99.5
15	56.0	87.7	5.15	99.4	83.3	86.9	5.95	99.8	50.0	86.2	3.92	99.3	42.9	92.5	8.57	99.0
16	40.0	91.8	5.53	99.2	66.7	91.6	7.27	99.6	33.3	90.9	3.96	99.2	28.6	94.6	8.00	98.0
<i>Dysglycaemia</i>																
11	66.0	55.5	9.76	95.7	65.5	53.9	12.3	94.0	64.2	50.3	7.92	95.5	72.7	70.2	11.6	98.0
12	58.3	65.7	11.1	95.6	54.5	64.8	13.3	93.5	59.7	62.0	9.46	95.9	63.6	76.1	12.5	97.5
13	47.9	76.1	12.8	95.2	43.6	75.7	15.1	93.1	47.8	73.3	10.6	95.5	59.1	83.7	16.3	97.4
14	39.6	82.7	14.3	94.9	40.0	82.5	18.5	93.3	37.3	80.3	11.2	95.1	45.5	88.5	17.5	96.8
15	29.9	88.4	15.8	94.5	32.7	88.1	21.4	92.3	26.9	86.6	11.8	94.7	31.8	93.2	20.0	96.2
16	25.0	92.6	19.9	94.4	27.3	92.8	27.3	92.8	22.4	91.5	14.9	94.7	27.3	95.4	24.0	96.1

Data are percentages (%).

Figures in bold indicate optimal cut-offs.

FINDRISC: Finnish Diabetes Risk Score; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; Se: sensitivity; Sp: Specificity; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value.

Table 4 – Associations between the FINDRISC components and undiagnosed diabetes or dysglycaemia in the total sample (n = 2116).

	Undiagnosed T2DM		Dysglycaemia	
	OR	(95% CI)	OR	(95% CI)
Age				
Under 45 years	1.00		1.00	
Over 45 years	2.31	(0.97–5.48)	1.68	(1.14–2.47)
BMI				
<30 kg/m ²	1.00		1.00	
>30 kg/m ²	2.82	(1.04–7.66)	1.80	(1.18–2.74)
Waist circumference				
F:<88 cm, M:<102 cm	1.00		1.00	
F:>88 cm, M:>102 cm	1.48	(0.51–4.30)	1.35	(0.88–2.08)
Physical activity (30 min/day)				
Yes	1.00		1.00	
No	0.65	(0.26–1.61)	0.91	(0.63–1.34)
Vegetables, fruit/berries consumption				
Every day	1.00		1.00	
Not every day	1.31	(0.54–3.17)	1.10	(0.75–1.62)
Antihypertensive medication				
No	1.00		1.00	
Yes	2.63	(1.03–6.69)	0.970	(0.58–1.62)
History of high blood glucose				
No	1.00		1.00	
Yes	6.23	(2.57–15.1)	3.89	(2.60–5.83)
Family members with diabetes				
No	1.00		1.00	
Grandparent, aunt, uncle or first cousin	1.13	(0.33–3.93)	0.99	(0.61–1.60)
Parent, brother, sister or own child	2.78	(1.00–7.74)	1.35	(0.88–2.06)

Multivariate logistic regression models adjusted for sex, educational level and country category. Figures in bold indicate statistically significant associations.

BMI: Body mass Index; F: females; M: males; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; OR: Odds Ratio; 95% CI: 95% Confidence interval.

associated with T2DM, may be preferable, while further validation studies are required to this direction.

Potential limitations of our study include the fact that although it is based on a community cohort, the results may not be applicable to the general population, especially in the case of HICs and the HICs under austerity measures, where vulnerable groups were targeted. Furthermore, only adults from the high-risk families were invited to take part in the measurements, therefore our study population does not represent the whole background population, which might have effect on the diagnostic indicators. Moreover, the large study sample and design did not allow us to conduct OGTT, thus T2DM and prediabetes diagnosis were derived only by the use of FPG. However, this method has been also solely used in relevant studies assessing the diagnostic accuracy of the FINDRISC [20,25], while in a recent study, 63% of people with undiagnosed T2DM and 62% of those with prediabetes were identified by using FPG [40]. Another limitation could be that the diagnosis was not confirmed by repeated glucose testing, but this condition is never fulfilled in epidemiological studies. On the other hand, the large and pan-European study sample can be considered as a major strength, while data were collected by well-trained researchers, following stan-

dardized protocols and procedures across all centers. Demographic characteristics and several socioeconomic data were also available in the current study, allowing us to further evaluate the FINDRISC in different vulnerable groups.

5. Conclusions

The results of the current study add to the available literature with data retrieved from vulnerable groups in a large-scale European cohort and provide novel information on the ability of the FINDRISC to identify individuals with T2DM and dysglycaemia that were unaware of their condition. Our data further support the use of the FINDRISC as a useful self-administrated tool and the first step in screening large multinational populations and identifying individuals primarily with undiagnosed T2DM but also with dysglycaemia. In the study population, a cut-off ≥ 14 found to be the most suitable value for identifying undiagnosed T2DM, while a cut-off ≥ 12 proved to be optimal for the detection of dysglycaemia. The different cut-offs identified for each country category could be also taken into consideration in the practical application, while the use of any simplified version of the FINDRISC could also be considered for systematic population screening.

These findings could guide future public health actions to prioritize screening initiatives in vulnerable groups and tackle health and social inequalities related to diabetes prevention.

Acknowledgements

The Feel4Diabetes-study has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme [Grant Agreement: n° 643708]. The content of this article reflects only the authors' views and the European Community is not liable for any use that may be made of the information contained therein.



The current research work was supported by the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) and the General Secretariat for Research and Technology (GSRT), under the HFRI PhD Fellowship grant (GA. no. 466; 133218/12; 04/08/2017).



The authors would like to thank the members of the Feel4Diabetes-study group: Coordinator: Yannis Manios, Steering Committee: Yannis Manios, Greet Cardon, Jaana Lindström, Peter Schwarz, Konstantinos Makrilakis, Lieven Annemans, Ignacio Garamendi, Harokopio University (Greece): Yannis Manios, Meropi Kontogianni, Odysseas Androutsos, Christina Mavrogianni, Konstantina Tsoutsouloupoulou, Christina Katsarou, Eva Karaglan, Irini Qira, Efsthathios Skoufas, Konstantina Maragkopoulou, Antigone Tsiafita, Irini Sotiropoulou, Michalis Tsolakis, Effie Argyri, Mary Nikolaou, Eleni-Anna Vampouli, Christina Filippou, Katerina Gatsiou, Efstratios Dimitriadis, National Institute for Health and Welfare (Finland): Jaana Lindström, Tiina Laatikainen, Katja Wikström, Jemina Kivelä, Päivi Valve, Esko Levälähti, Eeva Virtanen, Ghent University (Belgium): Department of Movement and Sports Sciences: Greet Cardon, Vicky Van Stappen, Nele Huys; Department of Public Health: Lieven Annemans, Ruben Willems; Department of Endocrinology and Metabolic Diseases: Samyah Shadid, Technische Universität Dresden (Germany): Peter Schwarz, Ivonne Panchyryz, Maxi Holland, Patrick Timpel, National and Kapodistrian University of Athens (Greece): Konstantinos Makrilakis, Stavros Liatis, George Dafoulas, Christina-Paulina Lambrinou, Angeliki Giannopoulou, Lydia Tsirigoti, Evi Fappa, Costas Anastasiou, Konstantina Zachari, International Diabetes Federation Europe (Belgium): Lala Rabemananjara, Maria Stella de Sabata, Winne Ko, Ignacio Garamendi, Universidad De Zaragoza (Spain): Luis Moreno, Fernando Civeira, Gloria Bueno, Pilar De Miguel-Etayo, Esther M^a Gonzalez-Gil, Maria I Mesana, Germán Vicente-Rodriguez, Gerardo Rodriguez, Lucia Baila-

Rueda, Ana Cenarro, Estibaliz Jarauta, Rocío Mateo-Gallego, Medical University of Varna (Bulgaria): Violeta Iotova, Tsvelalina Tankova, Natalia Usheva, Kaloyan Tsochev, Nevena Chakarova, Sonya Galcheva, Romyana Dimova, Yana Bocheva, Zhaneta Radkova, Vanya Marinova, Yuliya Bazardarska, Tanya Stefanova, University of Debrecen (Hungary): Imre Rurik, Tímea Ungvári, Zoltán Jancsó, Anna Nánási, László Kolozsvári, Csilla Semánova, Extensive Life Oy (Finland): Remberto Martinez, Marcos Tong, Kaisla Joutsenniemi, Katrina Wendel-Mitoraj.

Conflict of interest statement

None of the authors have any conflict to declare.

Authors' contribution

C.M. conducted the data analysis, interpretation and drafting of the manuscript. Y.M., C.P.L., O.A. contributed to data analysis, interpretation and drafting of the manuscript. All authors have contributed in the study design, provided input, read and approved the manuscript.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.017>.

REFERENCES

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
- [2] Gong W, Lu B, Yang Z, Ye W, Du Y, Wang M, et al. Early-stage atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab* 2009;35(6):458–62.
- [3] Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992;15(7):815–9.
- [4] Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, Morrison KM, Balion C, Hunt D, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;78(3):305–12.
- [5] Herman WH, Ye W, Griffin SJ, Simmons RK, Davies MJ, Khunti K, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish-Dutch study of intensive treatment in people with screen-detected diabetes in primary care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38(8):1449–55.
- [6] Simmons RK, Griffin SJ, Lauritzen T, Sandbaek A. Effect of screening for type 2 diabetes on risk of cardiovascular disease and mortality: a controlled trial among 139,075 individuals diagnosed with diabetes in Denmark between 2001 and 2009. *Diabetologia* 2017;60(11):2192–9.
- [7] Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with

- impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344 (18):1343–50.
- [8] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393–403.
 - [9] Simmons D, Zgibor JC. Should we screen for type 2 diabetes among asymptomatic individuals? Yes. *Diabetologia* 2017;60 (11):2148–52.
 - [10] Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2011;40 (3):804–18.
 - [11] Karanikolos M, Heino P, McKee M, Stuckler D, Legido-Quigley H. Effects of the global financial crisis on health in high-income OECD countries: a narrative review. *Int J Health Serv* 2016;46(2):208–40.
 - [12] International Diabetes Federation. Recommendations For managing type 2 diabetes in primary care; 2017.
 - [13] Classification and Diagnosis of Diabetes. Standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S13–27.
 - [14] Icks A, Haastert B, Gandjour A, John J, Lowel H, Holle R, et al. Cost-effectiveness analysis of different screening procedures for type 2 diabetes: the KORA Survey 2000. *Diabetes Care* 2004;27(9):2120–8.
 - [15] Noble D, Mathur R, Dent T, Meads C, Greenhalgh T. Risk models and scores for type 2 diabetes: systematic review. *BMJ* 2011;343 d7163.
 - [16] Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, van der Schouw YT, Stolk RP, Spijkerman AM, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345 e5900.
 - [17] Brown N, Critchley J, Bogowicz P, Mayige M, Unwin N. Risk scores based on self-reported or available clinical data to detect undiagnosed type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98(3):369–85.
 - [18] Authors, Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035–87.
 - [19] Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26 (3):725–31.
 - [20] Costa B, Barrio F, Pinol JL, Cabre JJ, Mundet X, Sagarra R, et al. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med* 2013;11:45.
 - [21] Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, Sacco M, Belfiglio M, Pellegrini F, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;28(5):1187–94.
 - [22] Li J, Bergmann A, Reimann M, Bornstein SR, Schwarz PE. A more simplified Finnish diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed type 2 diabetes in a German population with a family history of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2009;41(2):98–103.
 - [23] Makrilakis K, Liatis S, Grammatikou S, Perrea D, Stathi C, Tsiligros P, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab* 2011;37(2):144–51.
 - [24] Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2(2):67–72.
 - [25] Salinero-Fort MA, Burgos-Lunar C, Lahoz C, Mostaza JM, Abanades-Herranz JC, Laguna-Cuesta F, et al. Performance of the Finnish diabetes risk score and a simplified Finnish diabetes risk score in a community-based, cross-sectional programme for screening of undiagnosed type 2 diabetes mellitus and dysglycaemia in Madrid, Spain: the SPREDIA-2 study. *PLoS ONE* 2016;11(7) e0158489.
 - [26] Tankova T, Chakarova N, Atanassova I, Dakovska L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92 (1):46–52.
 - [27] Gomez-Arbelaiz D, Alvarado-Jurado L, Ayala-Castillo M, Forero-Naranjo L, Camacho PA, Lopez-Jaramillo P. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes mellitus in a Colombian population: a longitudinal observational study. *World J Diabetes* 2015;6(17):1337–44.
 - [28] Ku GM, Kegels G. The performance of the Finnish Diabetes Risk Score, a modified Finnish Diabetes Risk Score and a simplified Finnish Diabetes Risk Score in community-based cross-sectional screening of undiagnosed type 2 diabetes in the Philippines. *Prim Care Diabetes* 2013;7(4):249–59.
 - [29] Omech B, Mwita JC. Validity of the Finnish diabetes risk score for detecting undiagnosed type 2 diabetes among general medical outpatients in Botswana; 2016. p. 4968350.
 - [30] Silvestre MP, Jiang Y, Volkova K, Chisholm H, Lee W, Poppitt SD. Evaluating FINDRISC as a screening tool for type 2 diabetes among overweight adults in the PREVIEW:NZ cohort. *Prim Care Diabetes* 2017;11(6):561–9.
 - [31] Zhang L, Zhang Z, Zhang Y, Hu G, Chen L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999–2010. *PLoS ONE* 2014;9(5) e97865.
 - [32] Manios Y, Androutsos O, Lambrinou CP, Cardon G, Lindstrom J, Annemans L, et al. A school- and community-based intervention to promote healthy lifestyle and prevent type 2 diabetes in vulnerable families across Europe: design and implementation of the Feel4Diabetes-study. *Public Health Nutr* 2018;1–10.
 - [33] <https://www.diabetes.fi/files/502/eRiskitestilomake.pdf> [assessed on 04/10/2018].
 - [34] WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation, Geneva; 2000.
 - [35] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499–502.
 - [36] WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
 - [37] Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of “optimal” cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol* 2006;163 (7):670–5.
 - [38] Khunti K, Gillies CL, Taub NA, Mostafa SA, Hiles SL, Abrams KR, et al. A comparison of cost per case detected of screening strategies for Type 2 diabetes and impaired glucose regulation: modelling study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;97 (3):505–13.

-
- [39] Florkowski CM. Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (ROC) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. *Clin Biochem Rev* 2008;29(Suppl 1):S83–7.
- [40] Gagliardino JJ, Elgart JF, Bourgeois M, Etchegoyen G, Fantuzzi G, Re M, et al. Diabetes primary prevention program: new insights from data analysis of recruitment period. *Diabetes Metab Res Rev* 2018(1):34.



Article

Development and Validation of Two Self-Reported Tools for Insulin Resistance and Hypertension Risk Assessment in a European Cohort: The Feel4Diabetes-Study

Spyridon Kanellakis ¹, Christina Mavrogianni ¹, Kalliopi Karatzi ¹, Jaana Lindstrom ², Greet Cardon ³, Violeta Iotova ⁴, Katja Wikström ², Samyah Shadid ⁵, Luis A. Moreno ^{6,7,8,9}, Kaloyan Tsochev ⁴, Éva Bíró ¹⁰, Rumyana Dimova ¹¹, Emese Antal ¹², Stavros Liatis ¹³, Konstantinos Makrilakis ¹³, Yannis Manios ^{1,*} and on behalf of the Feel4Diabetes-study group [†]

- ¹ Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, 17671 Athens, Greece; kanellakis@hua.gr (S.K.); cmavrog@hua.gr (C.M.); pkaratzi@hua.gr (K.K.)
- ² Department of Public Health Solutions, Finnish Institute for Health and Welfare, 00271 Helsinki, Finland; jaana.lindstrom@thl.fi (J.L.); katja.wikstrom@thl.fi (K.W.)
- ³ Department of Movement and Sports Sciences, Faculty of medicine and Health Sciences, Ghent University, 9000 Gent, Belgium; Greet.Cardon@ugent.be
- ⁴ Department of Paediatrics, Medical University Varna, 9002 Varna, Bulgaria; violeta.iotova@mu-varna.bg (V.I.); kalooyan@abv.bg (K.T.)
- ⁵ Department of Endocrinology, Ghent University Hospital, 9000 Gent, Belgium; samyah.shadid@uzgent.be
- ⁶ Growth, Exercise, Nutrition and Development Research Group, School of Health Sciences, University of Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; lmoreno@unizar.es
- ⁷ Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), 50009 Zaragoza, Spain
- ⁸ Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), 50009 Zaragoza, Spain
- ⁹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
- ¹⁰ Division of Health Promotion, Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, University of Debrecen, 4032 Debrecen, Hungary; biro.eva@sph.unideb.hu
- ¹¹ Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia, 1431 Sofia, Bulgaria; dr.roumyana.dimova@gmail.com
- ¹² Hungarian Society of Nutrition, 1088 Budapest, Hungary; diet.Emese.Antal@gmail.com
- ¹³ National and Kapodistrian University of Athens Medical School, 11527 Athens, Greece; s.liatis@yahoo.com (S.L.); kmakrila@med.uoa.gr (K.M.)
- * Correspondence: manios@hua.gr; Tel.: +30-210-954-9156
- † Membership of the Feel4Diabetes-study group is provided in the Acknowledgments.

Received: 3 March 2020; Accepted: 26 March 2020; Published: 30 March 2020



Abstract: Early identification of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and hypertension (HTN) risk may improve prevention and promote public health. Implementation of self-reported scores for risk assessment provides an alternative cost-effective tool. The study aimed to develop and validate two easy-to-apply screening tools identifying high-risk individuals for insulin resistance (IR) and HTN in a European cohort. Sociodemographic, lifestyle, anthropometric and clinical data obtained from 1581 and 1350 adults (baseline data from the Feel4Diabetes-study) were used for the European IR and the European HTN risk assessment index respectively. Body mass index, waist circumference, sex, age, breakfast consumption, alcohol, legumes and sugary drinks intake, physical activity and sedentary behavior were significantly correlated with Homeostatic Model Assessment of IR (HOMA-IR) and/or HTN and incorporated in the two models. For the IR index, the Area Under the Curve (AUC), sensitivity and specificity for identifying individuals above the 75th and 95th of HOMA-IR percentiles were 0.768 (95%CI: 0.721–0.815), 0.720 and 0.691 and 0.828 (95%CI: 0.766–0.890), 0.696 and 0.778 respectively. For the HTN index, the AUC, sensitivity and specificity were 0.778

(95%CI: 0.680–0.876), 0.667 and 0.797. The developed risk assessment tools are easy-to-apply, valid, and low-cost, identifying European adults at high risk for developing T2DM or having HTN.

Keywords: European IR Risk Index; European HTN Risk Index; screening; type 2 diabetes; hypertension

1. Introduction

Despite the vast scientific research and the numerous health initiatives indicating that Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is preventable, its prevalence is constantly rising. At the moment, 483 million people suffer from diabetes around the world. Although Europe holds the second lowest prevalence of 6.3%, it is expected to increase to 7.3% and 7.8% by 2030 and 2045, respectively [1]. Similarly, hypertension (HTN), which is the strongest risk factor for all-cause mortality globally [2], keeps on rising and affects one in four adults [3].

The importance of early identification of both T2DM and HTN has been well-documented [4–7]. The diagnosis of T2DM includes the assessment of fasting plasma glucose (FPG), 2-h plasma glucose during an oral glucose tolerance test, or glycated hemoglobin (HbA1c) measurement [8]. Furthermore, according to the European Society of HTN, measurement of blood pressure in various conditions, such as at the office or at home, or daytime versus night-time, determines its classification from optimal blood pressure (BP) to grade 3 HTN [9]. However, since people with HTN have no symptoms, they do not monitor their BP. Consequently, as shown in a recent review, 5–10% of subjects with stage 2 HTN are undiagnosed or untreated [10]. Either because of the cost of blood tests, the practical arrangements of being measured or the lack of symptoms, both for insulin resistance (IR) and high BP, many people do not perform regular checks and, consequently, diagnosis is only made often after severe complications have developed over time [11]. Therefore, the application of low-cost and easy-to-apply methods for the early diagnosis of pre-diabetes and HTN could be a useful tool for public health [12].

There is a growing number of screening tools assessing glycaemic and BP status via the incorporation of various risk factors such as age, history of disease, sex, ethnicity, body mass index (BMI), medication, etc. [13–17]. Regarding the manifestation of T2DM, there are many risk scores and indices in the literature. However, most of them incorporate measures of blood glucose, which is not always feasible to be measured, especially in populations of low socioeconomic status. Additionally, none of them has been developed based on a multiethnic population. Moreover, most of them do not take into account dietary habits as predictors [13,15,18,19]. Nonetheless, there is no risk score identifying IR. Impaired insulin sensitivity represents early abnormalities in glycaemic control and constitutes a great predictive index for T2DM [20,21]. In addition, the impact of IR on the capacity metabolic roles of liver, adipose tissue and skeletal muscle is detrimental for human health [22]. As for HTN, there are some prediction models developed, but their application does not suit to all ethnicities and races [23], age groups [14], or incorporate, as well, BP measurements [16]. This is impractical for many people as they do not regularly measure their BP, or it is misleading, as the reported BP measurement does not represent an accurate estimation due to lack of proper assessment according to the guidelines (i.e., standard conditions and measurements during three different visits) [24].

The aim of the current study was to develop and validate two risk assessment indices for the identification of adults with IR (European IR Risk Index) and grade 2 and 3 HTN (European HTN Risk index) via demographic, anthropometric, dietary and lifestyle parameters in a large European cohort.

2. Materials and Methods

2.1. Study Background

The current study was based on the baseline data retrieved from the EU-funded Feel4Diabetes-study, which intended to design, apply and evaluate an intervention program in schools and communities in order to prevent T2DM among families across Europe. The Feel4Diabetes-study was registered at clinicaltrials.gov as NCT02393872.

2.2. Ethics Approval and Consent to Participate

The Feel4Diabetes-study adhered to the Declaration of Helsinki and the conventions of the Council of Europe on human rights and biomedicine [25]. All participating countries obtained ethical clearance from the relevant ethical committees and local authorities. More specifically, in Belgium the study was approved by the Medical Ethics Committee of the Ghent University Hospital (ethical approval code: B670201524437); in Bulgaria, by the Ethics Committee of the Medical University of Varna (ethical approval code: 52/10-3-2016r) and the Municipalities of Sofia and Varna, as well as the Ministry of Education and Science local representatives; in Finland, by the hospital district of Southwest Finland ethical committee (ethical approval code: 174/1801/2015); in Greece, by the Bioethics Committee of Harokopio University (ethical approval code: 46/3-4-2015) and the Greek Ministry of Education; in Hungary, by the National Committee for Scientific Research in Medicine (ethical approval code: 20095/2016/EKU); and in Spain, by the Clinical Research Ethics Committee and the Department of Consumers' Health of the Government of Aragón (ethical approval code: CP03/2016). All participants gave their written informed consent prior to their enrolment in the study.

2.3. Study Protocol and Recruitment

A detailed description of the methodology of the Feel4Diabetes-study has been previously published [26]. Briefly, the recruitment of the population study was carried out via a multi-stage sampling procedure in selected provinces of six European countries (Hungary, Bulgaria, Finland, Belgium, Greece and Spain). In each country, primary schools located in the selected municipalities were used as the entry-point to the community and parents having children attending the first three grades were invited to complete the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) and a brief questionnaire on lifestyle habits (self-reported data). If at least one parent fulfilled the country-specific cut-off point for FINDRISC (for the majority of countries that was set as a FINDRISC score ≥ 9), both parents (regardless their individual FINDRISC score) were invited to undergo a brief medical check-up. This procedure led to a cohort with a wide distribution of FINDRISC values among the participating parents, i.e., 25.9%, 37.3% and 36.8% of participants had a total FINDRISC score <9 , 9–11 and ≥ 12 respectively.

Exclusion criteria for the development of the two risk assessment indices were: previous diabetes diagnosis, not following the fasting protocol, current antihypertensive treatment and incomplete data. Therefore, from the initial 3153 parents, 1572 were excluded from the Homeostatic Model Assessment of IR (HOMA-IR) index and 1786 were excluded from the HTN index, and this resulted in 1581 (Bulgaria, $n = 367$; Finland, $n = 218$; Belgium, $n = 214$; Greece, $n = 476$; and Spain, $n = 306$) and 1350 (Hungary, $n = 19$; Bulgaria, $n = 361$; Finland, $n = 278$; Belgium, $n = 173$; and Greece, $n = 519$) subjects for each model, respectively. Insulin data were not analyzed in Hungary, thus the data obtained from this country was not included in the IR risk index. Similarly, the data obtained from Spain was excluded from the HTN risk index, as alcohol intake was not recorded in this cohort. Blood pressure and blood indices (i.e., insulin and glucose) were measured by trained researchers using standardized procedures and calibrated equipment in every country as described elsewhere [26]. All variables used in the two developed tools were self-reported (including anthropometric measurements).

2.4. Measures

Questionnaire data: All the relevant data, such as sociodemographics (i.e., sex, age, educational level, marital status, etc.), behavioral indices regarding dietary habits, physical activity and sedentary behaviors (i.e., portions of sugary drinks per week, number of meals and snacks during a day, minutes of daily vigorous physical activity, time spent in front of computers and television, etc.) were collected from participants [26].

Anthropometry: All study participants received paper measuring tapes and brief written instructions on how to measure their height, weight and waist circumference. BMI and waist circumference were classified based on the World Health Organization (WHO) criteria [27].

BP measurement: BP was measured on the right arm, in a sitting position using electronic sphygmomanometers (OMRON M6 or OMRON M6 AC, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) after five minutes of rest, on three occasions, at one-minute intervals. Participants were classified according to the European guidelines [28] in the following categories: optimal (systolic BP < 120 mmHg and/or diastolic BP < 80 mmHg), normal (systolic BP 120–129 mmHg and/or diastolic BP 80–84 mmHg), high normal (systolic BP 130–139 mmHg and/or diastolic BP 85–89 mmHg), grade 1 HTN (systolic BP 140–159 mmHg and/or diastolic BP 90–99 mmHg), grade 2 HTN (systolic BP 160–179 mmHg and/or diastolic BP 100–109 mmHg), and grade 3 HTN (systolic BP ≥ 180 mmHg and/or diastolic BP ≥ 110 mmHg), with the BP category to be defined by the highest level of BP, either systolic or diastolic.

Blood indices: Blood samples were drawn in the morning after overnight fasting (duration: eight hours or longer). FPG and fasting insulin was analyzed in accredited laboratories, using similar enzymatic assays in all study centers. HOMA-IR was calculated as indicated by Matthews et al. [29].

2.5. Statistical Analysis

Factors associated with HOMA-IR and HTN were identified by Pearson's or Spearman's correlation and analyses of variance. For dietary behavior and physical activity factors, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed and the optimal cut-offs were determined by the point with the shortest distance to (0,1) in the ROC curve that maximizes the sensitivity (Se) and specificity (Sp) of the test. The distance for each observed cut-off was calculated as the square root of $[(1 - \text{Se})^2 + (1 - \text{Sp})^2]$ [30]. For other variables, such as waist circumference and BMI the cut-off values set by WHO were used. The population was randomly separated to 2/3 and 1/3 for the development ($n = 1076$ IR cohort and $n = 906$ HTN cohort) and validation ($n = 505$ IR cohort and $n = 444$ HTN cohort) of the indices respectively. For the development of the risk assessment indices, backward linear regressions were performed, with dependent variables the percentiles of HOMA-IR and 5 categories of HTN classification, respectively. The exclusion criteria of independent variables were set at $p > 0.10$. The adjusted β -coefficients were multiplied and rounded to the nearest integer value as needed so as to sum up to 40 points. In order to validate the indices, ROC analysis was performed to the validation cohort. The scores with the best combination of Se and Sp (determined as described previously), for 75th and 95th percentile for HOMA-IR, and for grade 2 and 3 HTN, respectively, were used as cut-off scores for the interpretation of the results. The statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), version 21.0.

3. Results

The descriptive characteristics of the study population for the European IR Risk Index and the European HTN Risk Index are presented in Table 1. Moreover, the sex distribution was 33.8% males and 66.2% females and 31.9% males and 68.1% females, for European IR Risk Index and the European HTN Risk Index, respectively. None of the aforementioned variables differed significantly between development and validation cohorts.

Table 1. Descriptive characteristics of the European IR Risk Index and European HTN Risk Index.

	Development Cohort Mean $\pm$ SD	Validation Cohort Mean $\pm$ SD	<i>p</i> Value
European IR Risk Index (<i>n</i> = 1581)	<i>n</i> = 1076	<i>n</i> = 505	
Age (years)	40.7 $\pm$ 5.29	40.6 $\pm$ 5.15	0.666
BMI (kg/m ²)			
male	29.7 $\pm$ 3.97	29.2 $\pm$ 4.39	0.172
female	27.3 $\pm$ 5.69	27.3 $\pm$ 5.67	0.985
Waist circumference (cm)			
male	102.7 $\pm$ 9.93	101.0 $\pm$ 11.64	0.068
female	88.7 $\pm$ 13.31	89.1 $\pm$ 12.95	0.619
HOMA-IR	2.0 $\pm$ 2.40	1.9 $\pm$ 1.39	0.340
SBP (mmHg)	116.8 $\pm$ 16.20	116.4 $\pm$ 15.47	0.673
DBP (mmHg)	77.7 $\pm$ 11.39	77.0 $\pm$ 10.37	0.242
European HTN Risk Index (<i>n</i> = 1350)	<i>n</i> = 906	<i>n</i> = 444	
Age (years)	40.1 $\pm$ 5.34	40.3 $\pm$ 5.47	0.590
BMI (kg/m ²)			
male	29.2 $\pm$ 3.58	29.1 $\pm$ 3.89	0.224
female	27.1 $\pm$ 5.04	27.2 $\pm$ 5.48	0.930
Waist circumference (cm)			
male	102.8 $\pm$ 10.77	101.7 $\pm$ 12.07	0.330
female	87.6 $\pm$ 13.17	88.7 $\pm$ 13.41	0.268
HOMA-IR	2.2 $\pm$ 2.80	2.0 $\pm$ 1.46	0.145
SBP (mmHg)	117.5 $\pm$ 17.06	116.7 $\pm$ 16.51	0.466
DBP (mmHg)	77.9 $\pm$ 12.13	76.8 $\pm$ 11.06	0.092

BMI: Body Mass Index; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance Index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure.

Regarding the European IR Risk index, the parameters found to be significantly associated with the HOMA-IR were: number of breakfast occasions per week, unsweetened and sweetened milk consumption, sugary drinks consumption, fish, red meat, fruits and vegetables consumption, BMI, sex, waist circumference, number of walking sessions during the week lasting at least 30 min, number of vigorous physical activity sessions during the week lasting at least 10 min and leisure screen time (i.e., television, video games, computers, etc.). At the final model the variables found to be statistically significant in identifying the HOMA-IR percentiles after the stepwise procedure were BMI, screen time, sex, breakfast, sugary drinks, waist circumference, walking and vigorous physical activity as shown in Table 2.

Table 2. Scores for European IR Risk Index.

HOMA-IR Model	b	p Value	Cut-Offs	Points Allocated
BMI	-	0.001	<25 kg/m ²	0
	0.340		25–30 kg/m ²	9
	0.680		>30 kg/m ²	19
Waist Circumference (women and men respectively)	-	0.003	<80 cm or <94 cm	0
	0.118		80–88 cm or 94–102 cm	3
	0.236		>88 cm or >102 cm	7
Screen time	-	0.001	<2 h/day	0
	0.113		≥2 h/day	3
Sex	-	0.023	female	0
	0.066		male	2
Breakfast	-	0.001	≥5 times/week	0
	0.095		<5 times/week	3
Sugary drinks (1 portion = 250 mL)	-	0.018	<1 portion/week	0
	0.063		≥1 portion/week	2
Walking (3 days/ week for at least 30 min)	-	0.033	Yes	0
	0.057		No	2
Vigorous physical activity (3 days/ week for at least 10 min)	-	0.002	Yes	0
	0.084		No	2
Maximum total points				40

b: standardizes-coefficient; BMI: Body Mass Index; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance Index.

As for the European HTN Risk Index the parameters found to be significantly associated with the BP categories as determined by the ESH were: number of cigarettes per day, number of lunch occasions per week, morning snacks per week, afternoon snacks per week, evening snacks per week, whole grain foods consumption (i.e., whole wheat bread, breakfast cereals), fruits and vegetables, red meat, white meat, fish, nuts and legumes consumption, alcohol intake, and leisure screen time (i.e., television, video games, computers, etc.). At the final model the variables that were found to be statistically significant in identifying grade 2 and 3 HTN after the stepwise procedure were legumes consumption, alcohol intake, sex, age, BMI, and vigorous physical activity, as shown in Table 3.

Table 3. Scores for European HTN Risk Index.

Hypertension Model	b	p Value	Cut-Offs	Points Allocated
BMI	-	0.001	<25 kg/m ²	0
	0.308		25–30 kg/m ²	10
	0.616		>30 kg/m ²	20
Sex	-	0.001	female	0
	0.204		male	6
Vigorous physical activity (3 days/ week for at least 10 min)	-	0.091	Yes	0
	0.048		No	2
Legumes	-	0.001	≥1 cup/week	0
	0.254		<1 cup/week	8
Alcohol (1 portion = 125 mL of wine, 330 mL of beer or 40mL of hard liquor)	-	0.020	<3 portions/week	0
	0.069		≥3 portions/week	2
Age	-	0.099	<40 years	0
	0.047		≥40 years	2
Maximum total points				40

b: standardizes-coefficient; BMI: Body Mass Index; HTN: Hypertension.

The ROC analysis in the validation cohort indicated an area under the curve (AUC) 0.768 (95%CI: 0.721–0.815) for identifying individuals above the 75th percentile of HOMA-IR. The index cut-off score for identifying individuals above the 75th percentile was 23/40, as indicated by the optimal match of Se and Sp (0.720 and 0.691, respectively) (Table 4, Figure 1). Furthermore, the indicated AUC for identifying individuals above the 95th percentile of HOMA-IR was 0.828 (95%CI: 0.766–0.890). The index cut-off score for identifying individuals above the 95th percentile was 31/40, as indicated by the optimal match of Se and Sp (0.696 and 0.778, respectively) (Table 4, Figure 2). Regarding HTN, the ROC analysis in the validation cohort indicated an AUC 0.778 (95%CI: 0.680–0.876) for identifying individuals with grade 2 and 3 hypertension. The index cut-off score for identifying individuals with grade 2 and 3 hypertension was 26/40, as indicated by the optimal match of Se and Sp (0.667 and 0.797, respectively) (Table 4, Figure 3).

Table 4. ROC characteristics of European IR Risk Index and European HTN Risk Index in the validation cohort.

	Score	AUC	95% Confidence Interval	n of TP	n of Un	PPV %	NPV %	Se	Sp
European IR Risk Index (n = 505)									
Cut off score for Identifying individuals above 75th percentile of HOMA-IR	23/40	0.768	0.721–0.815	95	37	45.5%	87.5%	0.720	0.691
Cut off score for Identifying individuals above 95th percentile of HOMA-IR	31/40	0.828	0.766–0.890	16	7	13.0%	98.2%	0.696	0.778
European HTN Risk Index (n = 444)									
Cut off for detecting 2nd and 3rd grade hypertension	26/40	0.778	0.680–0.876	14	7	14.0%	97.8%	0.667	0.797

AUC: Area under the ROC Curve, n of TP: Number of true positive, n of un: Number of unidentified, PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value, Se: Sensitivity, Sp: Specificity.

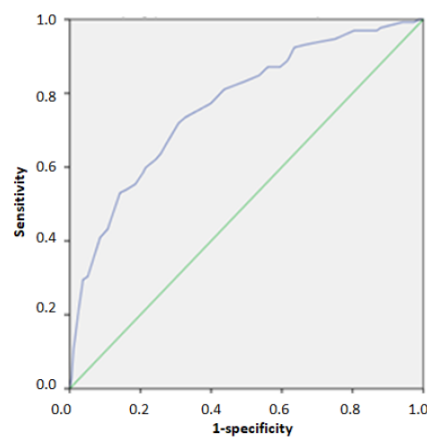


Figure 1. ROC Curve for identifying individuals above the 75th percentile of HOMA-IR.

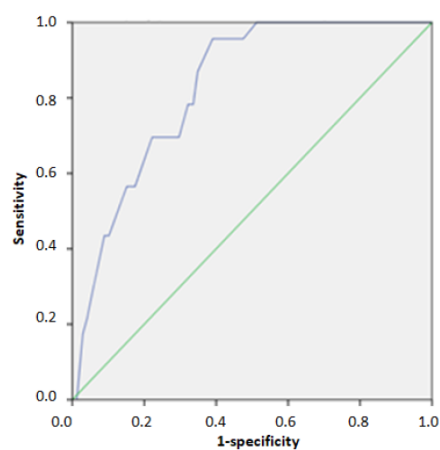


Figure 2. ROC Curve for identifying individuals above the 95th percentile of HOMA-IR.

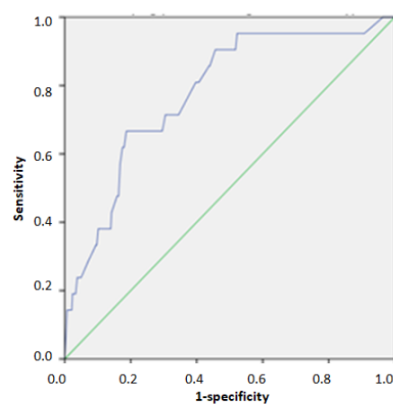


Figure 3. ROC Curve for identifying individuals with grade 2 and 3 hypertension.

4. Discussion

The ongoing increase in the prevalence of T2DM and HTN and their acknowledged impact on public health highlight the strain for more appropriate strategies and tools for their early diagnosis and

prevention. Since both of these metabolic abnormalities may be provoked by the interaction of various risk factors relevant to family history, anthropometric indices and lifestyle parameters, such as dietary behaviors and physical activity, their assessment is necessary so as to design effective prevention strategies. Therefore, the development and implementation of screening tools evaluating holistically various health-related variables can be of a great importance in order to easily identify people at risk, so as to be referred for further evaluation at primary healthcare settings. The aim of the current study was to develop two risk assessment indices for the identification of IR and grade 2 and 3 HTN.

A number of risk scores to predict T2DM risk already exist in the literature [14,15,19,31], but most of them do not apply at various cases such as different races or socioeconomic status. One of the most reliable and valid tools for the identification of people at increased risk for T2DM is the FINDRISC [13], which was initially developed on the Finnish population, showing high Se and Sp values. Thereafter, it has been validated in other European ethnicities with good validity results [32–35]. Despite the fact that the FINDRISC has been designed on a specific population, it seems that the use of different cut-offs in different national groups may manage equivalent accuracy [36–38]. Similarly, an accurate easy-to-use online tool for the detection of impaired glucose regulation and T2DM is the Leicester Risk Assessment Score, an index developed in a multiethnic UK population with a high probability to identify population at risk [18]. Likewise, the Australian index AUSDRISK (The Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool) is considered of satisfactory Se and Sp but no studies have examined its validity in different ethnicities [14]. In general, the majority of tools available in the literature have been found to have satisfactory predictive values, but these values may be limited in the country developed [31] or some score components that are prerequisite for the completion of some tools such as blood indices measurements or the awareness of unfavorable glycaemia indices [13,15,19] makes them non-applicable when individuals have not previously undergone any blood testing.

The aforementioned tools are used for the assessment of the T2DM risk, the early identification of which is a major public health issue. Indeed, the early identification and management of IR may significantly decrease the risk for T2DM and cardiovascular disease (CVD) [39]. Furthermore, individuals in the highest HOMA-IR quintiles for IR have even greater risk for CVD [40]. The main benefit of pre-diabetes early identification is that it does not require medical management. The modification of lifestyle parameters, such as increase physical activity or decrease time devoted to sedentary activities, weight loss, adopting healthy dietary habits, etc., may be important measures in order to prevent the onset of glycaemic abnormalities [41–44], and thus to lower its economic public health burden [45].

Likewise, the existing risk scores for predicting HTN are either developed in population-specific groups or use as variables the measurements of systolic and diastolic BP [16], which has a large impact on the feasibility and thus the reach of these screening tools. For instance, the population cohort in the risk score of Kshirsagar et al. was middle-aged and older adults [17], and despite a satisfactory AUC (0.75–0.78), it is difficult to apply it in different age groups. Similarly, the risk index of the Strong Heart Study was developed in an American Indian population [23]. Despite the fact that obesity and hyperinsulinaemia affect less the BP of American Indians [46], it seems that the development of HTN in this ethnic group has a more severe effect on cardiovascular health [47]. One of the possible reasons for these findings in the American Indians is the presence of three genes with multiple single nucleotide polymorphisms associated with systolic BP [48]. Therefore, the development of more population-representative and self-reported risk scores is needed to identify HTN accurately.

In the current study, we developed two self-reported risk assessment indices, the European IR Risk Index and European HTN Risk Index for the identification of IR at 75th and 95th percentile according to HOMA-IR score and grade 2 and 3HTN. Both risk scores are calculated from a total of eleven components, and no biochemical, BP or other measurements are required. This makes these indices very easy-to-calculate, and applicable for a wide range of populations regardless their access to medical equipment, healthcare services, or their willingness to go through a medical check-up. Furthermore, by including anthropometric, dietary and physical activity components in the indices,

the importance of lifestyle modification is highlighted. Specifically, the importance of increasing physical activity, along with breakfast and legume consumption, and of decreasing sugary drinks and alcohol consumption is highlighted. In addition, based on the ROC analyses, both the European IR Risk Index and the European HTN Risk Index were found to perform well in identifying individuals above 75th and 95th percentile of HOMA-IR and at grade 2 and 3 HTN (Table 4). The AUCs of 0.768, 0.828, 0.778, respectively, are slightly higher than the relevant of risk assessment indices available in the literature, which range from 0.72 to 0.78 [13,14,17,18,31,49], despite not incorporating biochemical and BP measurements. Another great advantage of the current indices is that the study population in which they have been developed and validated is from six countries in Europe, making them applicable and preferable for a wide range of Caucasian populations. The potential limitations of our study could be the fact that although it is based on a community cohort, the cohorts recruited from each country are not representative of the general population, as the recruitment took place only in one large region within each country, and with probably different risk of developing T2DM than the overall population according to FINDRISC. Overall, the findings are encouraging for the next steps in validating these risk assessment indices in more specific European populations.

5. Conclusions

T2DM and HTN are, without any doubt, the major risk factors for CVD. Moreover, there is robust evidence that they can be prevented and treated through lifestyle interventions. The disparity among populations around Europe has highlighted the need for simple novel screening tools, without the use of biochemical or other clinical indices in order to identify individuals at increased risk, so as to motivate them to seek medical assistance and proceed with lifestyle modification. The developed European IR Risk Index and European HTN Risk Index in the present study are easy-to-apply, valid, non-invasive, and low-cost for identifying European adults at high risk for developing T2DM or having HTN.

Author Contributions: Conceptualization, S.K., C.M., K.K. and Y.M.; methodology, S.K. and Y.M.; formal analysis, S.K. and Y.M.; investigation and data collection, S.K., C.M., K.K., J.L., G.C., V.I., K.W., S.S., L.A.M., K.T., E.B., R.D., E.A., S.L., K.M. and Y.M.; resources, Y.M., J.L., G.C., V.I., L.A.M. and K.M.; data curation, S.K., C.M. and Y.M.; writing—original draft preparation, S.K., C.M., K.K. and Y.M.; writing—review and editing, S.K., C.M., K.K., J.L., G.C., V.I., K.W., S.S., L.A.M., K.T., E.B., R.D., E.A., S.L., K.M. and Y.M.; visualization, S.K., C.M., K.K.; supervision, Y.M.; project administration, Y.M.; funding acquisition, Y.M., J.L., G.C., V.I., L.A.M. and K.M.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The Feel4Diabetes-study has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme [Grant Agreement: n 643708]. The content of this article reflects only the authors' views and the European Community is not liable for any use that may be made of the information contained therein. For the current research work C.M. was supported by the Hellenic Foundation for Research and Innovation (HFRI) and the General Secretariat for Research and Technology (GSRT), under the HFRI PhD Fellowship grant (GA. no. 466/133218/12; 04/08/2017).

Acknowledgments: The authors would like to thank the members of the Feel4Diabetes-study group: **Coordinator:** Yannis Manios, Steering Committee: Yannis Manios, Greet Cardon, Jaana Lindström, Peter Schwarz, Konstantinos Makrilakis, Lieven Annemans, Winne Ko, Harokopio University (Greece); Yannis Manios, Kalliopi Karatzi, Odysseas Androutsos, George Moschonis, Spyridon Kanellakis, Christina Mavrogianni, Konstantina Tsoutsouloupoulou, Christina Katsarou, Eva Karaglanis, Irini Qira, Efsthios Skoufas, Konstantina Maragkopoulou, Antigone Tsiafita, Irini Sotiropoulou, Michalis Tsolakis, Effie Argyri, Mary Nikolaou, Eleni-Anna Vampouli, Christina Filippou, Kyriaki Apergi, Amalia Filippou, Gatsiou Katerina, Efstratios Dimitriadis, Finnish Institute for Health and Welfare (Finland): Jaana Lindström, Tiina Laatikainen, Katja Wikström, Jemina Kivelä, Päivi Valve, Esko Levälahti, Eeva Virtanen, Tiina Pennanen, Seija Olli, Karoliina Nelimarkka, Ghent University (Belgium), Department of Movement and Sports Sciences: Greet Cardon, Vicky Van Stappen, Nele Huys, Department of Public Health: Lieven Annemans, Ruben Willems, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases: Samyah Shadid, Technische Universität Dresden (Germany): Peter Schwarz, Patrick Timpel, University of Athens (Greece), Konstantinos Makrilakis, Stavros Liatis, George Dafoulas, Christina-Paulina Lambrinou, Angeliki Giannopoulou, International Diabetes Federation European Region (Belgium): Winne Ko, Ernest Karuranga, Universidad De Zaragoza (Spain): Luis Moreno, Fernando Civeira, Gloria Bueno, Pilar De Miguel-Etayo, Esther M^a Gonzalez-Gil, Maria L. Miguel-Berges, Natalia Giménez-Legarre; Paloma Flores-Barrantes, Aleli M. Ayala-Marín, Miguel Seral-Cortés, Lucia Baila-Rueda, Ana Cenarro, Estibaliz Jarauta, Rocío Mateo-Gallego, Medical University of Varna (Bulgaria): Violeta Iotova,

Tsvetalina Tankova, Natalia Usheva, Kaloyan Tsochev, Nevena Chakarova, Sonya Galcheva, Romyana Dimova, Yana Bocheva, Zhaneta Radkova, Vanya Marinova, Yuliya Bazdarska, Tanya Stefanova, University of Debrecen (Hungary): Imre Rurik, Timea Ungvari, Zoltán Jancsó, Anna Nánási, László Kolozsvári, Csilla Semánova, Éva Biró, Emese Antal, Sándorné Radó: Extensive Life Oy (Finland): Remberto Martínez, Marcos Tong.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Saeedi, P.; Petersohn, I.; Salpea, P.; Malanda, B.; Karuranga, S.; Unwin, N.; Colagiuri, S.; Guariguata, L.; Motala, A.A.; Ogurtsova, K.; et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2019**, *157*, 107843. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. GBD 2013 Risk Factors Collaborators; Forouzanfar, M.H.; Alexander, L.; Anderson, H.R.; Bachman, V.F.; Biryukov, S.; Brauer, M.; Burnett, R.; Casey, D.; Coates, M.M.; et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**, *386*, 2287–2323. [\[CrossRef\]](#)
3. Forouzanfar, M.H.; Liu, P.; Roth, G.A.; Ng, M.; Biryukov, S.; Marczak, L.; Alexander, L.; Estep, K.; Hassen Abate, K.; Akinyemiju, T.F.; et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA* **2017**, *317*, 165–182. [\[CrossRef\]](#)
4. Siu, A.L. Force USPST: Screening for high blood pressure in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* **2015**, *163*, 778–786. [\[CrossRef\]](#)
5. Ekoe, J.M.; Goldenberg, R.; Katz, P. Screening for Diabetes in Adults. *Can. J. Diabetes* **2018**, *42* (Suppl. S1), S16–S19. [\[CrossRef\]](#)
6. Fleming, S.; Atherton, H.; McCartney, D.; Hodgkinson, J.; Greenfield, S.; Hobbs, F.D.; Mant, J.; McManus, R.J.; Thompson, M.; Ward, A.; et al. Self-Screening and Non-Physician Screening for Hypertension in Communities: A Systematic Review. *Am. J. Hypertens.* **2015**, *28*, 1316–1324. [\[CrossRef\]](#)
7. Gilmer, T.P.; O'Connor, P.J. The growing importance of diabetes screening. *Diabetes Care* **2010**, *33*, 1695–1697. [\[CrossRef\]](#)
8. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* **2018**, *41* (Suppl. S1), S13–S27. [\[CrossRef\]](#)
9. Taylor, J. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 2108–2109.
10. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: An analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* **2019**, *394*, 639–651. [\[CrossRef\]](#)
11. Gong, W.; Lu, B.; Yang, Z.; Ye, W.; Du, Y.; Wang, M.; Li, Q.; Zhang, W.; Pan, Y.; Feng, X.; et al. Early-stage atherosclerosis in newly diagnosed, untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab.* **2009**, *35*, 458–462. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Chaturvedi, N. The burden of diabetes and its complications: Trends and implications for intervention. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2007**, *76* (Suppl. S1), S3–S12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Lindstrom, J.; Tuomilehto, J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* **2003**, *26*, 725–731. [\[CrossRef\]](#)
14. Chen, L.; Magliano, D.J.; Balkau, B.; Colagiuri, S.; Zimmet, P.Z.; Tonkin, A.M.; Mitchell, P.; Phillips, P.J.; Shaw, J.E. AUSDRISK: An Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *Med. J. Aust.* **2010**, *192*, 197–202. [\[CrossRef\]](#)
15. Hippisley-Cox, J.; Coupland, C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: Cohort study. *BMJ* **2017**, *359*, 5019. [\[CrossRef\]](#)
16. Parikh, N.I.; Pencina, M.J.; Wang, T.J.; Benjamin, E.J.; Lanier, K.J.; Levy, D.; D'Agostino, R.B.; Kannel, W.B., Sr.; Vasan, R.S. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: The Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.* **2008**, *148*, 102–110. [\[CrossRef\]](#)
17. Kshirsagar, A.V.; Chiu, Y.L.; Bombard, A.S.; August, P.A.; Viera, A.J.; Colindres, R.E.; Bang, H. A hypertension risk score for middle-aged and older adults. *J. Clin. Hypertens.* **2010**, *12*, 800–808. [\[CrossRef\]](#)

18. Gray, L.J.; Taub, N.A.; Khunti, K.; Gardiner, E.; Hiles, S.; Webb, D.R.; Srinivasan, B.T.; Davies, M.J. The Leicester Risk Assessment score for detecting undiagnosed Type 2 diabetes and impaired glucose regulation for use in a multiethnic UK setting. *Diabetic Med. J. Br. Diabetic Assoc.* **2010**, *27*, 887–895. [\[CrossRef\]](#)
19. Schmidt, M.I.; Duncan, B.B.; Bang, H.; Pankow, J.S.; Ballantyne, C.M.; Golden, S.H.; Folsom, A.R.; Chambless, L.E. Atherosclerosis Risk in Communities I: Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 2013–2018. [\[CrossRef\]](#)
20. Xiang, A.H.; Wang, C.; Peters, R.K.; Trigo, E.; Kjos, S.L.; Buchanan, T.A. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta-cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* **2006**, *55*, 1074–1079. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Rutter, M.K.; Meigs, J.B.; Sullivan, L.M.; D’Agostino, R.B., Sr.; Wilson, P.W. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and incident cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes* **2005**, *54*, 3252–3257. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Czech, M.P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat. Med.* **2017**, *23*, 804–814. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Wang, W.; Lee, E.T.; Fabsitz, R.R.; Devereux, R.; Best, L.; Welty, T.K.; Howard, B.V. A longitudinal study of hypertension risk factors and their relation to cardiovascular disease: The Strong Heart Study. *Hypertension* **2006**, *47*, 403–409. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Muntner, P.; Shimbo, D.; Carey, R.M.; Charleston, J.B.; Gaillard, T.; Misra, S.; Myers, M.G.; Ogedegbe, G.; Schwartz, J.E.; Townsend, R.R.; et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* **2019**, *73*, e35–e66. [\[CrossRef\]](#)
25. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**, *310*, 2191–2194. [\[CrossRef\]](#)
26. Manios, Y.; Androustos, O.; Lambrinou, C.P.; Cardon, G.; Lindstrom, J.; Annemans, L.; Mateo-Gallego, R.; de Sabata, M.S.; Iotova, V.; Kivela, J.; et al. A school- and community-based intervention to promote healthy lifestyle and prevent type 2 diabetes in vulnerable families across Europe: Design and implementation of the Feel4Diabetes-study. *Public Health Nutr.* **2018**, *21*, 3281–3290. [\[CrossRef\]](#)
27. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* **2000**, *894*, 1–253.
28. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Rosei, E.A.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. ESC Scientific Document Group: [2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)]. *G. Ital. Cardiol.* **2018**, *19* (Suppl. S1), 3S–73S.
29. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **1985**, *28*, 412–419. [\[CrossRef\]](#)
30. Perkins, N.J.; Schisterman, E.F. The inconsistency of optimal cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am. J. Epidemiol.* **2006**, *163*, 670–675. [\[CrossRef\]](#)
31. Robinson, C.A.; Agarwal, G.; Nerenberg, K. Validating the CANRISK prognostic model for assessing diabetes risk in Canada’s multi-ethnic population. *Chronic Dis. Inj. Can.* **2011**, *32*, 19–31. [\[PubMed\]](#)
32. Costa, B.; Barrio, F.; Pinol, J.L.; Cabre, J.J.; Mundet, X.; Sagarra, R.; Salas-Salvado, J.; Sola-Morales, O.; DE-PLAN-CAT/PREDICE Research Group. Shifting from glucose diagnosis to the new HbA1c diagnosis reduces the capability of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) to screen for glucose abnormalities within a real-life primary healthcare preventive strategy. *BMC Med.* **2013**, *11*, 45. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Franciosi, M.; De Berardis, G.; Rossi, M.C.; Sacco, M.; Belfiglio, M.; Pellegrini, F.; Tognoni, G.; Valentini, M.; Nicolucci, A. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: The IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 1187–1194. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Makrilakis, K.; Liatis, S.; Grammatikou, S.; Perrea, D.; Stathi, C.; Tsiligras, P.; Katsilambros, N. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diabetes Metab.* **2011**, *37*, 144–151. [\[CrossRef\]](#)

35. Tankova, T.; Chakarova, N.; Atanassova, I.; Dakovska, L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2011**, *92*, 46–52. [\[CrossRef\]](#)
36. Mavrogianni, C.; Lambrinou, C.P.; Androutsos, O.; Lindstrom, J.; Kivela, J.; Cardon, G.; Huys, N.; Tsochev, K.; Iotova, V.; Chakarova, N.; et al. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. The Feel4Diabetes-study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2019**, *150*, 99–110. [\[CrossRef\]](#)
37. Gomez-Arbelaiz, D.; Alvarado-Jurado, L.; Ayala-Castillo, M.; Forero-Naranjo, L.; Camacho, P.A.; Lopez-Jaramillo, P. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes mellitus in a Colombian population: A longitudinal observational study. *World J. Diabetes* **2015**, *6*, 1337–1344. [\[CrossRef\]](#)
38. Zhang, L.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Hu, G.; Chen, L. Evaluation of Finnish Diabetes Risk Score in screening undiagnosed diabetes and prediabetes among U.S. adults by gender and race: NHANES 1999–2010. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e97865. [\[CrossRef\]](#)
39. Fonseca, V.A. Early identification and treatment of insulin resistance: Impact on subsequent prediabetes and type 2 diabetes. *Clin. Cornerstone* **2007**, *8* (Suppl. S7), S7–S18. [\[CrossRef\]](#)
40. Hanley, A.J.; Williams, K.; Stern, M.P.; Haffner, S.M. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* **2002**, *25*, 1177–1184. [\[CrossRef\]](#)
41. Schafer, S.; Kantartzis, K.; Machann, J.; Venter, C.; Niess, A.; Schick, F.; Machicao, F.; Haring, H.U.; Fritsche, A.; Stefan, N. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur. J. Clin. Investig.* **2007**, *37*, 535–543. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Ramachandran, A.; Snehalatha, C.; Mary, S.; Mukesh, B.; Bhaskar, A.D.; Vijay, V. Indian Diabetes Prevention P: The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* **2006**, *49*, 289–297. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Galaviz, K.I.; Narayan, K.M.V.; Lobelo, F.; Weber, M.B. Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *Am. J. Lifestyle Med.* **2018**, *12*, 4–20. [\[CrossRef\]](#)
44. Liu, A.Y.; Silvestre, M.P.; Poppitt, S.D. Prevention of type 2 diabetes through lifestyle modification: Is there a role for higher-protein diets? *Adv. Nutr.* **2015**, *6*, 665–673. [\[CrossRef\]](#)
45. Herman, W.H.; Hoerger, T.J.; Brandle, M.; Hicks, K.; Sorensen, S.; Zhang, P.; Hamman, R.F.; Ackermann, R.T.; Engelgau, M.M.; Ratner, R.E. Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann. Intern. Med.* **2005**, *142*, 323–332. [\[CrossRef\]](#)
46. Howard, B.V.; Lee, E.T.; Yeh, J.L.; Go, O.; Fabsitz, R.R.; Devereux, R.B.; Welty, T.K. Hypertension in adult American Indians. The Strong Heart Study. *Hypertension* **1996**, *28*, 256–264. [\[CrossRef\]](#)
47. Jolly, S.E.; Koller, K.R.; Metzger, J.S.; Day, G.M.; Silverman, A.; Hopkins, S.E.; Austin, M.A.; Boden-Albala, B.; Ebbesson, S.O.; Boyer, B.B.; et al. Prevalence of Hypertension and Associated Risk Factors in Western Alaska Native People: The Western Alaska Tribal Collaborative for Health (WATCH) Study. *J. Clin. Hypertens.* **2015**, *17*, 812–818. [\[CrossRef\]](#)
48. Franceschini, N.; Tao, R.; Liu, L.; Rutherford, S.; Haack, K.; Almasy, L.; Goring, H.H.; Laston, S.; Lee, E.T.; Best, L.G.; et al. Mapping of a blood pressure QTL on chromosome 17 in American Indians of the strong heart family study. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2014**, *14*, 158. [\[CrossRef\]](#)
49. Schmidt, M.I.; Duncan, B.B.; Vigo, A.; Pankow, J.; Ballantyne, C.M.; Couper, D.; Brancati, F.; Folsom, A.R. Detection of undiagnosed diabetes and other hyperglycemia states: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* **2003**, *26*, 1338–1343. [\[CrossRef\]](#)



- 4^ο άρθρο (υπό κρίση)

European Journal of Pediatrics

European Childhood Obesity Risk Evaluation (CORE) Index based on perinatal factors and maternal sociodemographic characteristics: the Feel4Diabetes-study

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJPE-D-20-01523
Full Title:	European Childhood Obesity Risk Evaluation (CORE) Index based on perinatal factors and maternal sociodemographic characteristics: the Feel4Diabetes-study
Article Type:	Original Article
Keywords:	obesity, children, CORE-index, Europe, screening, early-life
Corresponding Author:	Yannis Manios, Ph.D Harokopio University Athens, GREECE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Harokopio University
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Christina Mavrogianni
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Christina Mavrogianni
	George Moschonis
	Eva Karaglani
	Greet Cardon
	Violeta Iotova
	Pilar De Miguel-Etayo
	Esther M González-Gil
	Kaloyan Tsochev
	Tsvetalina Tankova
	Imre Rurik
	Patrick Timpel
	Emese Antal
	Stavros Liatis
	Konstantinos Makrilakis
	George P Chrousos
	Yannis Manios

1 Abstract

2 The aim of this study was to develop and examine the predictive accuracy of an index that
3 estimates obesity risk in childhood based on perinatal factors and maternal sociodemographic
4 characteristics. Analysis was conducted by using cross-sectional and retrospective data
5 collected from a European cohort of 2,775 schoolchildren and their families participating in
6 the Feel4Diabetes-study. The cohort was randomly divided by using two-thirds of the sample
7 for the development of the index and the remaining one-third for assessing its predictive
8 accuracy. Logistic regression analyses determined a prediction model for childhood obesity.
9 Area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC), sensitivity, specificity,
10 positive and negative predictive values (PPV, NPV) were calculated. Cut-off analysis was
11 applied to identify the optimal value of the index score that predicts obesity with the highest
12 possible sensitivity and specificity. Eight factors were found to be significantly associated with
13 obesity and were included as components in the European "Childhood Obesity Risk
14 Evaluation" (CORE)-index: region of residence, maternal education, maternal pre-pregnancy
15 weight status, gestational weight gain, maternal smoking during pregnancy, birth weight for
16 gestational age, infant growth and exclusive breastfeeding during the first six months. Risk
17 score ranged from 0 to 22 corresponding to a risk from 0.9% to 54.6%. The AUC-ROC was 0.725
18 with optimal cut-off ≥ 9 (sensitivity=74.1%, specificity=61.0%, PPV=11.3%, NPV=97.2%).
19 *Conclusion:* The European CORE-index can be used as a screening tool for the identification of
20 infants at high risk for becoming obese at 6-9 years. This tool could assist healthcare
21 professionals in initiating preventive measures from early life.

22 The Feel4Diabetes-intervention is registered at <https://clinicaltrials.gov/>; Number:
23 CT02393872; Date: March 20, 2015.

24 **Keywords:** obesity, children, CORE-index, Europe, screening, early-life

25 **Abbreviations:**

26	AGA	Appropriate for Gestational Age
27	AUC	Area Under the Curve
28	BMI	Body Mass Index
29	CI	Confidence Interval
30	CORE	Childhood Obesity Risk Evaluation
31	IOM	Institute Of Medicine
32	LGA	Large for Gestational Age
33	NPV	Negative Predictive Value
34	OR	Odds Ratio
35	PPV	Positive Predictive Value
36	ROC	Receiver Operating Characteristic
37	SGA	Small for Gestational Age
38	WHO	World Health Association

39 **What is known?**

- 40 • As prevention of obesity should start early in life, there is a compelling rationale for
41 the early identification of high-risk children to facilitate targeted intervention.

42 **What is new?**

- 43 • This study developed and assessed the predictive accuracy of an index for the
44 childhood obesity risk evaluation (CORE), combining certain perinatal factors and
45 maternal sociodemographic characteristics in a large European cohort.
- 46 • The European CORE-index can be used as a screening tool for identifying infants at
47 high risk for becoming obese at 6-9 years and assist health professionals in initiating
48 early prevention strategies.

49 Introduction

50 Childhood obesity remains one of the most important public health challenges, given the
51 rising trends that have been recorded in mean body mass index (BMI) and obesity over the
52 last decades in most countries worldwide [1]. The prevalence of overweight/obesity among
53 children aged 6-9 years in the European region is unequally distributed within and between
54 countries, ranging from 9% to 42% among boys and from 5% to 43% among girls [2]. Excess
55 body weight in childhood is likely to track into adulthood [3] when it is linked with increased
56 morbidity and mortality from chronic diseases [4-6]. As obesity prevention should start from
57 the earliest life stages [7], there is a compelling rationale for identifying those children at
58 greatest risk as early as possible, in order to facilitate targeted intervention.

59 Although there is a strong genetic influence on childhood adiposity [8], epidemiological
60 studies have identified a number of risk factors that exert their effect in the perinatal period.
61 There is consistent evidence that maternal pre-pregnancy overweight/obesity [9-12],
62 excessive gestational weight gain [9,10,12], in-utero diabetes exposure [10,9,12], high birth
63 weight [9-11], maternal smoking during pregnancy [9-11] and rapid infant weight gain [9-11]
64 are perinatal factors associated with obesity occurrence in childhood. Low maternal education
65 has also been identified as a risk factor [13], while evidence on breastfeeding and timing of
66 introduction of solids is less consistent [10,9,11]. These perinatal factors and maternal
67 sociodemographic characteristics can be combined to develop a useful screening tool for
68 identifying high-risk infants, thus providing the basis for initiating early interventions for them
69 before overweight/obesity occurs.

70 Recent systematic reviews [14,15] reported the validity of tools that predict the risk of
71 overweight and/or obesity in childhood based on early-life risk factors. These tools were
72 developed mainly using perinatal factors as their components and were based on data from
73 cohort studies conducted in different regions, such as Greece [16], Finland [17], Germany [18],
74 USA [19,20], the Netherlands [21], Seychelles [19] and the UK [19,22,23]. They also included

75 at least one anthropometric variable, collected either from the child (e.g. birth weight) or both
76 the child and the parent (e.g. maternal BMI), as well as one sociodemographic variable (e.g.
77 child's sex). Although the majority of the information related to the components of these
78 prediction tools could be assessed as part of antenatal or postnatal healthcare visits, some
79 tools included components related to the father (e.g. paternal BMI) [17,21,22] or the
80 household (e.g. family income) [18,21] that are not routinely assessed during these visits.
81 Furthermore, none of these previous tools was derived from multiple countries across Europe,
82 so as to account for any differences observed in obesity prevalence among countries.
83 Indicatively, a north-south gradient has been systematically reported, with the highest
84 prevalence of overweight/obesity being reported in Southern Europe [2,24-26], indicating
85 that children residing in the latter region may be at a greater risk.

86 Our research team developed and confirmed the accuracy of the "Childhood Obesity Risk
87 Evaluation" (CORE)-index for the early prediction of obesity in childhood and adolescence in
88 Greece [16,27]. Based on this previous experience, the aim of this study was to develop and
89 examine the predictive accuracy of a European CORE-index that can be used for the
90 identification of high-risk infants, based on data derived from a large European cohort of
91 schoolchildren and their families. Our ultimate goal was to develop a new obesity risk
92 prediction tool, the use of which can be extended in different populations throughout Europe
93 and have a higher accuracy, compared to the CORE-index.

94 **Materials and methods**

95 *Study background and participants*

96 This study is a secondary analysis of cross-sectional and retrospective data collected in the EU-
97 funded Feel4Diabetes-study, which was conducted in six European countries, namely
98 Bulgaria, Hungary, Belgium, Finland, Greece and Spain. A detailed description of the study
99 design has been previously published [28]. In brief, recruitment was based on a standardized,
100 multi-stage sampling procedure and was conducted within selected provinces in the

101 participating countries. In Bulgaria and Hungary, all areas within the selected provinces were
102 eligible to participate in the study. In Belgium, Finland, Greece and Spain, the municipalities,
103 school districts or other equivalent units were grouped in tertiles according to socioeconomic
104 indices (as retrieved from official resources/authorities [29-32]) and areas were randomly
105 selected from the tertile with the lowest socioeconomic indices.

106 In all countries, after taking the necessary approval(s) from local authorities, lists of all primary
107 schools located in the selected areas were created and schools were randomly selected and
108 recruited. Children attending the first three grades of compulsory education (aged 6-9 years)
109 within these schools and their families were recruited into the study. As perinatal data were
110 not collected in Finland, in the current analysis we used data from the remaining five
111 countries.

112 *Outcome measure*

113 Children underwent anthropometric measurements that were conducted at school by trained
114 researchers [33], using standard procedures and equipment. Body weight was measured to
115 the nearest 0.1kg using electronic scales (SECA 813), with children being in light clothing and
116 without shoes. Height was measured to the nearest 0.1cm using a portable stadiometer (SECA
117 217), with children standing barefoot, keeping shoulders in a relaxed position, arms hanging
118 freely and head aligned to the Frankfurt horizontal plane. BMI was calculated by dividing
119 weight in kilograms to height in meters squared. Overweight and obesity were defined by the
120 sex and age-specific BMI cut-offs of the International Obesity Task Force [34].

121 *Risk factors*

122 A structured questionnaire to collect information on children's perinatal data and family
123 sociodemographic characteristics was developed and administered to parents via the schools.
124 The items included in this questionnaire were selected considering the associations of such
125 factors with childhood obesity as reported in the literature [10,12,11,9] and the practicality of
126 collecting this data from parents or obtaining them from children's medical records (e.g.

127 children's body weight and length at birth and six months). The collected data included
 128 information on: (a) maternal age at child's birth, which was stratified into <25, 25-30 and >30
 129 years; (b) maternal education that was dichotomized into ≤ 14 and >14 years, considering that
 130 >14 years implies attendance of higher education (e.g., bachelor program); (c) maternal pre-
 131 pregnancy BMI, which was calculated based on mother's self-reported weight before
 132 pregnancy and current height and was categorized as underweight, normal-weight,
 133 overweight or obese according to the World Health Organization (WHO) cut-offs [35]; (d) self-
 134 reported gestational weight gain, which was categorized as less, within or above the weight
 135 gain recommended by the Institute of Medicine [36]; (e) maternal smoking during pregnancy
 136 that was categorized as smoking during any trimester or non-smoking throughout pregnancy;
 137 (f) maternal diabetes during pregnancy, based on which mothers were categorized as those
 138 with pre-existing or gestational diabetes and those with a normal glycemic profile; (g) birth
 139 weight and gestational age that were used to classify infants as small for gestational age (SGA:
 140 <10th percentile), appropriate for gestational age (AGA: 10th–89th percentile), or large for
 141 gestational age (LGA: $\geq 90^{\text{th}}$ percentile) [37,38]; (h) children's growth from birth to six months,
 142 estimated based on the change in weight-for-length z-scores (Δ z-score) and used to classify
 143 growth trajectory as slow (Δ z-score < 0.67), gradual/normal (Δ z-score = -0.67 to +0.67), or
 144 rapid (Δ z-score > 0.67) [39,40]; (i) breastfeeding that was used to categorize infants as those
 145 exclusively or non-exclusively breastfed during the first six months; (j) time of introduction of
 146 solids that was used to categorize children as those to whom solid food was introduced before
 147 4 months, at 4-6 months or after 6 months. Countries were grouped based on the previously
 148 reported obesity prevalence at the age of 6-9 years [2,24] into countries with low (<10%;
 149 Belgium), medium (10-15%; Bulgaria and Hungary) or high (>15%; Greece and Spain) rates of
 150 childhood obesity.

151 *Statistical analysis*

152 Children with complete information on all variables (n=2,775) were included in the analysis.
 153 The sample was randomly divided into a subsample including two-thirds (n=1,852) of the total
 154 sample, which was used for the development of the index and into the remaining one-third
 155 (n=923) that was used for assessing its predictive accuracy. Univariate logistic regression
 156 analysis was used to test the significance of the associations between potential predictors and
 157 childhood overweight and/or obesity. Those variables significantly associated with overweight
 158 and/or obesity were then included in multivariate regression analyses. The European CORE-
 159 index was developed by using the multivariate regression model for childhood obesity,
 160 including the risk factors found to be significant in the previous multivariate analyses. Scores
 161 were assigned to variable categories, which were weighted by their corresponding β -
 162 coefficients based on the scoring system of Schneeweiss et al. [41]. The total score was
 163 regressed against the outcome by using logistic regression and the β -coefficient from this
 164 analysis was used to derive the predicted obesity risk probability, using the following function,
 165 where e is the base of the natural logarithm, β is the regression coefficient, X is the total score,
 166 and Y is the constant: Predicted risk probability = $e^{((\beta \times X) + Y)} / [e^{((\beta \times X) + Y)} + 1]$
 167 The discriminative accuracy of the index was evaluated by the area under the receiver
 168 operating characteristic curve (AUC-ROC). Sensitivity, specificity, positive and negative
 169 predictive values (PPV, NPV) were calculated at each total score value and the optimal cut-off
 170 was determined by the point with the shortest distance to (0,1) in the AUC-ROC that
 171 maximizes sensitivity and specificity[42]. All statistical tests were two-tailed and the level of
 172 statistical significance was set at $P < 0.05$, using the SPSS Version 21.0. Armonk, NY:IBM Corp.

173 Results

174 Table 1 displays the descriptive characteristics of children of the two cohorts that were used
 175 for the development and assessment of the predictive accuracy of the index. Both cohorts had
 176 similar characteristics, since, except from the marginal statistically significant difference in the
 177 prevalence of maternal diabetes ($P=0.046$), none of the other variables differed significantly

178 between cohorts ($P>0.05$). Overall, the prevalence of overweight and obesity among children
179 (50.6% girls) was 17.3% and 5.8%, respectively.

180 Table 2 presents the crude odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) from the logistic
181 regression models examining the association between several sociodemographic and
182 perinatal variables and childhood overweight (including obesity) and obesity. Compared to
183 children living in Belgium, those living in Eastern (i.e. Bulgaria and Hungary) and Southern (i.e.
184 Greece and Spain) Europe were more likely to be overweight or obese. Maternal education
185 <14 years was associated with significantly higher odds of being overweight or obese. Children
186 were more likely to be overweight or obese if they were born to mothers that were
187 overweight or obese before pregnancy, those that gained excess weight or were smoking
188 during pregnancy, compared to children born to mothers with a normal pre-pregnancy weight
189 status, recommended weight gain or non-smokers, respectively. Maternal diabetes (pre-
190 existing or gestational diabetes) was associated with 79% higher odds of childhood
191 overweight, while no significant association was found with obesity. Higher odds of
192 overweight or obesity were observed for children born LGA, having rapid growth or not being
193 exclusively breastfed during the first six months, compared to children born AGA, having
194 gradual/normal growth or being exclusively breastfed. Children's sex, maternal age and time
195 of introduction of solids displayed inconsistent and non-significant associations.

196 Table 3 presents the adjusted OR as derived from the multivariate regression models including
197 the risk factors found to be significant in the univariate analyses. The variables that remained
198 significantly and positively associated with childhood overweight or obesity were: residence
199 in Eastern or Southern Europe, maternal education ≤ 14 years, maternal pre-pregnancy
200 overweight or obesity, excess gestational weight gain, smoking during pregnancy, LGA, rapid
201 infant growth and non-exclusive breastfeeding during the first six months.

202 Table 4 displays the individual scores of each one of the components of the European CORE-
203 index based on the β -coefficients derived from the multivariate logistic regression model

204 examining the association between the significant predictors and childhood obesity.
205 According to these scores, the strongest risk factors were maternal pre-pregnancy weight
206 status (overweight or obesity), residence in countries with medium or high rates of childhood
207 obesity (e.g. Eastern or Southern Europe) and smoking during pregnancy. Other index
208 components were assigned relatively lower scores. The total index score ranged from 0 to 22
209 (median=8). Based on the univariate logistic regression examining the association between
210 the total score and childhood obesity, an increase in the European CORE-index by one unit
211 was associated with a 25% (95%CI:1.16-1.35) higher likelihood of obesity. The calculated risk
212 probability for each unit of the total score was found to range from 0.9% to 54.6% (Table 4,
213 Figure 1).

214 The AUC-ROC of the index was 0.725. Table 5 presents the sensitivity, specificity and predictive
215 values at varying cut-offs. The optimal cut-off that predicted childhood obesity with the
216 highest possible sensitivity and specificity was ≥ 9 , at which 41.2% of the children were
217 classified as high-risk. The sensitivity of this cut-off was 74.1%, indicating the percentage of
218 correctly predicted obese children out of those who were obese at 6-9 years. The relevant
219 specificity was 61%, providing a measure for the percentage of correctly predicted nonobese
220 children out of those who were not obese. Correspondingly, as indicated by PPV and NPV,
221 11.3% of children identified as high-risk were obese and 97.2% of children identified as low-
222 risk were not obese at 6-9 years, respectively.

223 Discussion

224 This study demonstrates that obesity at the age of 6-9 years can be predicted with reasonable
225 accuracy, using a few perinatal factors and maternal sociodemographic characteristics that
226 can be easily and inexpensively collected from parents during routine healthcare visits. By
227 combining eight risk factors, we have developed and assessed the predictive accuracy of the
228 European CORE-index in a large European cohort, which can be used to identify high-risk
229 children from very early life stages, such as infancy.

Several predictors that were used for the development of the European CORE-index have been also included in previous prediction tools and are considered as established childhood obesity risk factors. Specifically, the most commonly included predictors were maternal pre-pregnancy BMI [16,22,21,17,19,23,20,43], birth weight [22,21,17,19,18,23,20,43], weight gain during infancy [16,22,19,23,20], as well as maternal smoking during pregnancy [16,22,17,18,43], consistent with their positive independent associations with childhood overweight/obesity, as highlighted in previous reviews of prospective studies [11,9]. Regarding growth assessment, although the change in weight-for-age was used in existing tools, we assessed the change in weight-for-length in our analysis, since it was more strongly associated with the outcome, as also reported elsewhere [44]. Several tools have included sex as a component, the majority of them associating female sex with greater risk [19,20,23,21,22,43], while an opposite association was found in older children [16]. In contrast, sex was not a significant risk factor in our analysis, confirming that differences in obesity rates between boys and girls seem to be small and inconsistent [45]. In accordance with previous studies where maternal age [22], maternal diabetes [23,22] or time of introduction of solids [22] were assessed but not included as possible predictors, we found non-significant associations of these variables with childhood obesity.

Less common predictors in previous tools, such as maternal education [16,18,43] and breastfeeding [20,22], were included in the European CORE-index. Maternal education has been repeatedly reported as the sociodemographic variable most strongly associated with overweight/obesity in children [46]. The WHO recommends exclusive breastfeeding until six months [47], while a pooled analysis has recently confirmed its beneficial effect against obesity, which was highly increased if children had never been breastfed or had been breastfed for a period shorter than six months [48]. However, the European CORE-index also included components that have never been used previously in other tools, such as the region of residence and gestational weight gain. Regarding the variations in the prevalence of obesity

256 among different countries in Europe, suggested interpretations include the differences in the
257 environment or cultural context [49] leading to dietary, physical activity, sedentary behavior
258 or sleep patterns that vary among children by country or subregion in Europe [25,50].
259 Gestational weight gain has consistently been positively related to offspring adiposity
260 [12,9,10], although it may add only to a limited extent to the effects of maternal pre-
261 pregnancy BMI [51].

262 Regarding the discriminative accuracy, previous tools internally [19,21,22,43] or externally
263 [27,17,52,23] validated have reported AUC-ROCs ranging from 0.64 [27,43] to 0.86 [23]. The
264 European CORE-index can be considered as clinically useful, since the AUC-ROC was 0.725
265 (>0.7) [53], meaning that it can accurately predict childhood obesity ~73% of the time. None
266 of the previous tools was developed using data from multiple countries across Europe, while
267 some of them predict the likelihood of overweight/obesity onset during toddlerhood
268 [23,22,43] or preschool-age [52,20]. Furthermore, among the tools assessing the risk in
269 school-age [19,16-18,21], the majority included variables that could be challenging to collect
270 in clinical routine (e.g. paternal BMI [17,21], smoking within the household [21] and family
271 income [18]). For example, it could be challenging to assess paternal BMI as not all fathers
272 attend healthcare visits, while many mothers are not always able to provide this information,
273 either because they are single-parents or they do not know it, or they even tend to
274 underestimate their partners' weight [54]. In our attempt to strengthen the screening utility
275 and applicability of our tool, we included easily accessible information, requiring input up to
276 six months of age, thus offering a valuable opportunity for early intervention.

277 By using data from five European countries for the development and assessment of the
278 predictive accuracy of the European CORE-index, we anticipate its future use in different
279 countries across Europe. There is also the potential for its conversion into a simple electronic
280 risk calculator that could be part of an electronic medical record system or embedded within
281 a web and mobile application in order to simplify and expand its use, not only to healthcare

professionals but also to parents. We also proposed an optimal cut-off as a threshold to distinguish high-risk infants from those being at a lower risk for obesity. Thus, a total score of ≥ 9 could initiate a more intensive growth monitoring and the initiation of early obesity preventive actions, tailored to family characteristics to promote lifestyle changes for the child and the entire family. Although sensitivity and specificity were moderate at this cut-off, it is still adequate to identify children that would have otherwise been missed. Respectively, PPV was low, due to the low prevalence of the predicted condition, while NPV was high thus accurately excluding a number of children that would not become obese from targeted intervention; therefore potentially directing resources to children at the greatest risk.

The findings of this study should be interpreted under the light of its strengths and limitations. Regarding limitations, the cohorts recruited from each country were not representative of the general population. Moreover, while we developed and examined the predictive accuracy of our index in separate cohorts, both were drawn from the same population, so further validation in other populations is warranted. Recall or reporting bias, as well as the involvement of different healthcare professionals in the collection of the data recorded in the medical records, could be considered as additional limitations. Regarding strengths, we used data from a large European cohort and information on many potential obesity predictors was collected. Another strength is that the outcome was assessed by body weight and height measured by appropriately trained researchers.

In conclusion, this study developed and examined the predictive accuracy of the European CORE-index that could be used as a screening tool for the identification of infants that are potentially at high risk for becoming obese at the age of 6-9 years, using easily collected information on perinatal factors and maternal sociodemographic characteristics. The successful integration of such a screening tool within clinical practice may maximize the capacity of healthcare professionals to identify high-risk children and implement obesity

307 prevention strategies early in life. Further research should be conducted to confirm the utility
308 and applicability of this tool to other populations across Europe.

309 References

- 310 1. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to
311 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million
312 children, adolescents, and adults (2017). *Lancet* (London, England) 390 (10113):2627-2642.
313 doi:10.1016/s0140-6736(17)32129-3
- 314 2. WHO (2018). European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Factsheet.
315 Highlights 2015-17 [https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-](https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2018/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-factsheet-highlights-2015-17-2018)
316 [prevention/nutrition/publications/2018/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-](https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2018/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-factsheet-highlights-2015-17-2018)
317 [factsheet-highlights-2015-17-2018](https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2018/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-factsheet-highlights-2015-17-2018) Accessed on 7 October 2020.
- 318 3. Singh AS, Mulder C, Twisk JW, van Mechelen W, Chinapaw MJ (2008) Tracking of childhood
319 overweight into adulthood: a systematic review of the literature. *Obesity reviews : an official*
320 *journal of the International Association for the Study of Obesity* 9 (5):474-488.
321 doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00475.x
- 322 4. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD (2008) Body mass index in adolescence in relation
323 to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *American journal*
324 *of epidemiology* 168 (1):30-37. doi:10.1093/aje/kwn096
- 325 5. Zimmermann E, Holst C, Sørensen TI (2011) Lifelong doubling of mortality in men entering
326 adult life as obese. *International journal of obesity* (2005) 35 (9):1193-1199.
327 doi:10.1038/ijo.2010.274
- 328 6. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, Luukkonen R, Nyberg ST, Alfredsson L, Batty GD, Brunner
329 EJ, Fransson E, Goldberg M et al. (2017) Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic
330 multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort
331 studies from the USA and Europe. *The Lancet Public health* 2 (6):e277-e285.
332 doi:10.1016/s2468-2667(17)30074-9
- 333 7. WHO (2016). Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. Geneva: World
334 Health Organization; [https://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-](https://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-report/en/)
335 [report/en/](https://www.who.int/end-childhood-obesity/news/launch-final-report/en/) Accessed on 7 October 2020.
- 336 8. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R (2008) Evidence for a strong genetic influence
337 on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *The American*
338 *journal of clinical nutrition* 87 (2):398-404. doi:10.1093/ajcn/87.2.398
- 339 9. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM (2016) Risk
340 Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *American journal*
341 *of preventive medicine* 50 (6):761-779. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.012
- 342 10. Larqué E, Labayen I, Flodmark CE (2019) From conception to infancy - early risk factors for
343 childhood obesity. 15 (8):456-478. doi:10.1038/s41574-019-0219-1
- 344 11. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP (2012) Systematic review and meta-
345 analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Archives of*
346 *disease in childhood* 97 (12):1019-1026. doi:10.1136/archdischild-2012-302263
- 347 12. Perng W, Oken E, Dabelea D (2019) Developmental overnutrition and obesity and type 2
348 diabetes in offspring. *Diabetologia* 62 (10):1779-1788. doi:10.1007/s00125-019-4914-1
- 349 13. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Porta D, Forastiere F, Hryhorczuk D, Antipkin Y, Saurel-
350 Cubizolles MJ, Lioret S, Vrijheid M et al. (2016) Impact of Low Maternal Education on Early
351 Childhood Overweight and Obesity in Europe. 30 (3):274-284. doi:10.1111/ppe.12285
- 352 14. Canfell OJ, Littlewood R, Wright OR, Walker JL (2018) Clinical relevance and validity of tools
353 to predict infant, childhood and adulthood obesity: a systematic review. *Public health*
354 *nutrition* 21 (17):3135-3147. doi:10.1017/s1368980018001684
- 355 15. Ziauddeen N, Roderick PJ, Macklon NS, Alwan NA (2018) Predicting childhood overweight
356 and obesity using maternal and early life risk factors: a systematic review. *Obesity reviews :*
357 *an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 19 (3):302-312.
358 doi:10.1111/obr.12640

16. Manios Y, Birbilis M, Moschonis G, Birbilis G, Mougios V, Lionis C, Chrousos GP (2013) Childhood Obesity Risk Evaluation based on perinatal factors and family sociodemographic characteristics: CORE index. *European journal of pediatrics* 172 (4):551-555. doi:10.1007/s00431-012-1918-y

17. Morandi A, Meyre D, Lobbens S, Kleinman K, Kaakinen M, Rifas-Shiman SL, Vatin V, Gaget S, Pouta A, Hartikainen AL et al. (2012) Estimation of newborn risk for child or adolescent obesity: lessons from longitudinal birth cohorts. *PloS one* 7 (11):e49919. doi:10.1371/journal.pone.0049919

18. Pei Z, Flexeder C, Fuertes E, Thiering E, Koletzko B, Cramer C, Berdel D, Lehmann I, Bauer CP, Heinrich J (2013) Early life risk factors of being overweight at 10 years of age: results of the German birth cohorts GINIplus and LISAplus. *European journal of clinical nutrition* 67 (8):855-862. doi:10.1038/ejcn.2013.80

19. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Smith GD, Ekelund U, Lévy-Marchal C, Jarvelin MR, Kuh D et al. (2012) Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology* 26 (1):19-26. doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x

20. Robson JO, Verstraete SG, Shiboski S, Heyman MB, Wojcicki JM (2016) A Risk Score for Childhood Obesity in an Urban Latino Cohort. *The Journal of pediatrics* 172:29-34.e21. doi:10.1016/j.jpeds.2016.01.055

21. Steur M, Smit HA, Schipper CM, Scholtens S, Kerkhof M, de Jongste JC, Haveman-Nies A, Brunekreef B, Wijga AH (2011) Predicting the risk of newborn children to become overweight later in childhood: the PIAMA birth cohort study. *International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 6 (2-2):e170-178. doi:10.3109/17477166.2010.519389

22. Weng SF, Redsell SA, Nathan D, Swift JA, Yang M, Glazebrook C (2013) Estimating overweight risk in childhood from predictors during infancy. *Pediatrics* 132 (2):e414-421. doi:10.1542/peds.2012-3858

23. Santorelli G, Petherick ES, Wright J, Wilson B, Samiei H, Cameron N, Johnson W (2013) Developing prediction equations and a mobile phone application to identify infants at risk of obesity. *PloS one* 8 (8):e71183. doi:10.1371/journal.pone.0071183

24. WHO (2018). European Childhood Obesity Surveillance Initiative: overweight and obesity among 6–9-year-old children. Report of the third round of data collection 2012–2013. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2018/who-european-childhood-obesity-surveillance-initiative-overweight-and-obesity-among-6-9-year-old-children.-report-of-the-third-round-of-data-collection-20122013-2018> Accessed on 7 October 2020.

25. Brug J, van Stralen MM, Te Velde SJ, Chinapaw MJ, De Bourdeaudhuij I, Lien N, Bere E, Maskini V, Singh AS, Maes L et al. (2012) Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PloS one* 7 (4):e34742. doi:10.1371/journal.pone.0034742

26. Manios Y, Androustos O, Katsarou C, Vampouli EA, Kulaga Z, Gurzkowska B, Iotova V, Usheva N, Cardon G, Koletzko B et al. (2018) Prevalence and sociodemographic correlates of overweight and obesity in a large Pan-European cohort of preschool children and their families: the ToyBox study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 55-56:192-198. doi:10.1016/j.nut.2018.05.007

27. Manios Y, Vlachopapadopoulou E, Moschonis G, Karachaliou F, Psaltopoulou T, Koutsouki D, Bogdanis G, Carayanni V, Hatzakis A, Michalacos S (2016) Utility and applicability of the "Childhood Obesity Risk Evaluation" (CORE)-index in predicting obesity in childhood and adolescence in Greece from early life: the "National Action Plan for Public Health". *European journal of pediatrics* 175 (12):1989-1996. doi:10.1007/s00431-016-2799-2

28. Manios Y, Androutsos O, Lambrinou CP, Cardon G, Lindstrom J, Annemans L, Mateo-Gallego R, de Sabata MS, Iotova V, Kivela J et al. (2018) A school- and community-based intervention to promote healthy lifestyle and prevent type 2 diabetes in vulnerable families across Europe: design and implementation of the Feel4Diabetes-study. *Public health nutrition*:1-10. doi:10.1017/s1368980018002136

29. VDAB-Arvastat. https://arvastat.vdab.be/arvastat_basisstatistieken_werkloosheid.html Accessed on 7 October 2020.

30. Statistics Finland's PxWeb databases http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/en/StatFin/StatFin__vrm__vaerak/?rxid=6b89654c-24b1-4509-816f-80b00b6e497f. Accessed on 7 October 2020.

31. Hellenic Statistical Authority (ELSTAT) <https://www.statistics.gr/> Accessed on 7 October 2020.

32. Instituto Aragonés de Estadística (IAEST) <https://www.aragon.es/en/organismos/departamento-de-economia-planificacion-y-empleo/direccion-general-de-economia/instituto-aragones-de-estadistica-iaest->. Accessed on 7 October 2020.

33. Androutsos O, Anastasiou C, Lambrinou CP, Mavrogianni C, Cardon G, Van Stappen V, Kivela J, Wikström K, Moreno LA, Iotova V et al. (2020) Intra- and inter- observer reliability of anthropometric measurements and blood pressure in primary schoolchildren and adults: the Feel4Diabetes-study. *BMC endocrine disorders* 20 (Suppl 1):27. doi:10.1186/s12902-020-0501-1

34. Cole TJ, Lobstein T (2012) Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatric obesity* 7 (4):284-294. doi:10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x

35. WHO (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization.

36. Institute of Medicine (2009). Weight gain during pregnancy - reexamining the guidelines. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. Technical Guidelines. Washington (DC): Institute of Medicine and National Research Council, The National Academies Press.

37. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, Lambert A, Papageorgiou AT, Carvalho M, Jaffer YA et al. (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* (London, England) 384 (9946):857-868. doi:10.1016/s0140-6736(14)60932-6

38. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G (2001) A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 108 (2):E35. doi:10.1542/peds.108.2.e35

39. WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization.

40. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB (2000) Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* (Clinical research ed) 320 (7240):967-971. doi:10.1136/bmj.320.7240.967

41. Schneeweiss S, Wang PS, Avorn J, Glynn RJ (2003) Improved comorbidity adjustment for predicting mortality in Medicare populations. *Health services research* 38 (4):1103-1120. doi:10.1111/1475-6773.00165

42. Perkins NJ, Schisterman EF (2006) The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *American journal of epidemiology* 163 (7):670-675. doi:10.1093/aje/kwj063

43. Ziauddeen N, Wilding S, Roderick PJ, Macklon NS, Smith D, Chase D, Alwan NA (2020) Predicting the risk of childhood overweight and obesity at 4-5 years using population-level

pregnancy and early-life healthcare data. *BMC medicine* 18 (1):105. doi:10.1186/s12916-020-01568-z

44. Odegaard AO, Choh AC, Nahhas RW, Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW (2013) Systematic examination of infant size and growth metrics as risk factors for overweight in young adulthood. *PLoS one* 8 (6):e66994. doi:10.1371/journal.pone.0066994

45. Sweeting HN (2008) Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence. *Nutrition journal* 7:1. doi:10.1186/1475-2891-7-1

46. Shrewsbury V, Wardle J (2008) Socioeconomic status and adiposity in childhood: a systematic review of cross-sectional studies 1990-2005. *Obesity (Silver Spring, Md)* 16 (2):275-284. doi:10.1038/oby.2007.35

47. WHO (2003). *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*. Geneva: World Health Organization UNICEF.

48. Rito AI, Buoncristiano M, Spinelli A, Salanave B, Kunešová M, Hejgaard T, García Solano M, Fijałkowska A, Sturua L, Hyska J et al. (2019) Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obesity facts* 12 (2):226-243. doi:10.1159/000500425

49. Blundell JE, Baker JL, Boyland E, Blaak E, Charzewska J, de Henauw S, Frühbeck G, Gonzalez-Gross M, Hebebrand J, Holm L et al. (2017) Variations in the Prevalence of Obesity Among European Countries, and a Consideration of Possible Causes. *Obesity facts* 10 (1):25-37. doi:10.1159/000455952

50. Hense S, Pohlabein H, De Henauw S, Eiben G, Molnar D, Moreno LA, Barba G, Hadjigeorgiou C, Veidebaum T, Ahrens W (2011) Sleep duration and overweight in European children: is the association modified by geographic region? *Sleep* 34 (7):885-890. doi:10.5665/sleep.1120

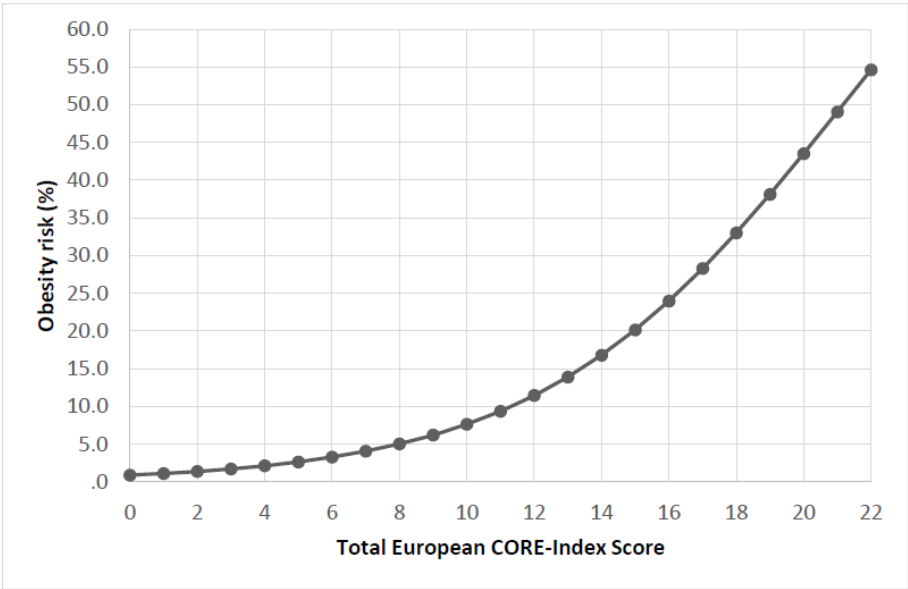
51. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, Amiano P, Ballester F, Barros H, Bergström A, Charles MA (2019) Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *Obesity facts* 16 (2):e1002744. doi:10.1371/journal.pmed.1002744

52. Redsell SA, Weng S, Swift JA, Nathan D, Glazebrook C (2016) Validation, Optimal Threshold Determination, and Clinical Utility of the Infant Risk of Overweight Checklist for Early Prevention of Child Overweight. *Childhood obesity (Print)* 12 (3):202-209. doi:10.1089/chi.2015.0246

53. Lee YH, Bang H, Kim DJ (2016) How to Establish Clinical Prediction Models. *Obesity facts* 31 (1):38-44. doi:10.3803/EnM.2016.31.1.38

54. Christensen VT (2012) Gendered perceptions of own and partner weight-level. *Health (London, England : 1997)* 16 (4):382-399. doi:10.1177/1363459311425512

Figure



1
2 **Figure 1.** Obesity risk distribution over the European Childhood Obesity Risk Evaluation (CORE)
3 Index.

Table 1. Descriptive characteristics of study participants assigned to the development and the assessment of the predictive accuracy of the index cohorts.

	Development cohort (n=1,852)	Assessment of the predictive accuracy cohort (n=923)	<i>P-value*</i>
Children Age, mean (SD)	7.97 (0.93)	7.94 (0.88)	0.602**
<i>Children Body weight status, n (%)</i>			
Underweight	117 (6.3)	58 (6.3)	0.856
Normal- weight	1309 (70.7)	651 (70.5)	
Overweight	324 (17.5)	156 (16.9)	
Obese	102 (5.5)	58 (6.3)	
<i>Sex, n (%)</i>			
Boys	914 (49.4)	457 (49.5)	0.937
Girls	938 (50.6)	466 (50.5)	
<i>Region of residence[‡], n (%)</i>			
Countries with low rates of childhood obesity	315 (17.0)	174 (18.9)	0.431
Countries with medium rates of childhood obesity	591 (31.9)	280 (30.3)	
Countries with high rates of childhood obesity	946 (51.1)	469 (50.8)	
<i>Maternal education, n (%)</i>			
≤14 years	701 (37.9)	337 (36.5)	0.492
>14 years	1151 (62.1)	586 (63.5)	
<i>Maternal age at child's birth, n (%)</i>			
<25 years	172 (9.3)	89 (9.6)	0.509
25-30 years	616 (33.3)	325 (35.2)	
>30 years	1064 (57.5)	509 (55.1)	
<i>Maternal pre-pregnancy body weight status, n (%)</i>			
Underweight	162 (8.7)	88 (9.5)	0.698
Normal- weight	1371 (74.0)	670 (72.6)	
Overweight	255 (13.8)	137 (14.8)	
Obese	64 (3.5)	28 (3.0)	
<i>Gestational body weight gain, n (%)</i>			
Below IOM recommendations	589 (31.8)	319 (34.6)	
Within IOM recommendations	646 (34.9)	338 (36.6)	0.053
Above IOM recommendations	617 (33.3)	266 (28.8)	
<i>Maternal smoking during pregnancy, n (%)</i>			
No	1646 (88.9)	820 (88.8)	0.977
Yes (any semester)	206 (11.1)	103 (11.2)	
<i>Maternal diabetes, n (%)</i>			
No	1740 (94.0)	884 (95.8)	0.046
Yes (pre-existing or gestational diabetes)	112 (6.0)	39 (4.2)	
<i>Birth weight for gestational age, n (%)</i>			
Small	115 (6.2)	53 (5.7)	0.657
Appropriate	1373 (74.1)	699 (75.5)	
Large	364 (19.7)	171 (18.5)	
<i>Infant growth at first six months, n (%)</i>			
Slow	422 (22.8)	183 (19.8)	0.183
Gradual/normal	551 (29.8)	293 (31.7)	
Rapid	879 (47.5)	447 (48.4)	
<i>Breastfeeding during first six months, n (%)</i>			
Exclusive	517 (27.9)	255 (27.6)	0.873

Non-exclusive	1335 (72.1)	668 (72.4)	
<i>Time of introduction of solid foods, n (%)</i>			
<4 months	155 (8.4)	70 (7.6)	0.364
4-6 months	1202 (64.9)	624 (67.6)	
>6 months	495 (26.7)	229 (24.8)	
1	*P-values indicate the significance of the differences between cohorts; **P-value was derived from the Mann-Whitney test; *This categorization refers to countries with low (i.e. Belgium), medium (i.e. Bulgaria and Hungary) or high (i.e. Greece and Spain) rates of childhood obesity		
2			
3			
4	IOM: Institute of Medicine		

Table 2. Univariate associations from logistic regression between sociodemographic and perinatal risk factors and overweight and obesity in children aged 6-9 years in the development cohort (n=1,852).

Risk factors	OR (95% CI)	
	Overweight/ obese	Obese
<i>Region of residence*</i>		
Countries with low rates of childhood obesity	1.00	1.00
Countries with medium rates of childhood obesity	3.20 (2.05-4.99)	3.14 (1.31-7.57)
Countries with high rates of childhood obesity	4.39 (2.87-6.72)	3.62 (1.55-8.43)
<i>Sex</i>		
Boy	1.00	1.00
Girl	1.24 (0.99-1.53)	0.97 (0.65-1.45)
<i>Maternal age at child's birth</i>		
25-30 years	1.00	1.00
<25 years	1.32 (0.89-1.96)	0.79 (0.36-1.72)
>30 years	1.21 (0.95-1.54)	0.93 (0.61-1.43)
<i>Maternal education</i>		
>14 years	1.00	1.00
≤14 years	1.44 (1.16-1.80)	2.27 (1.52-3.40)
<i>Maternal pre-pregnancy body weight status</i>		
Normal- weight	1.00	1.00
Underweight	0.69 (0.44-1.08)	0.59 (0.21-1.66)
Overweight	1.89 (1.41-2.53)	2.66 (1.64-4.33)
Obese	3.13 (1.88-5.21)	7.83 (4.19-14.6)
<i>Gestational body weight gain</i>		
Within IOM guidelines	1.00	1.00
Below IOM guidelines	1.21 (0.91-1.60)	1.01 (0.56-1.81)
Above IOM guidelines	2.09 (1.61-2.73)	2.59 (1.58-4.23)
<i>Maternal smoking during pregnancy</i>		
No	1.00	1.00
Yes (any semester)	2.17 (1.59-2.94)	2.81 (1.75-4.53)
<i>Maternal diabetes</i>		
No	1.00	1.00
Yes (pre-existing or gestational diabetes)	1.79 (1.19-2.69)	1.35 (0.64-2.85)
<i>Birth weight for gestational age</i>		
Appropriate	1.00	1.00
Small	0.69 (0.41-1.14)	0.70 (0.25-1.96)
Large	1.32 (1.01-1.71)	1.82 (1.17-2.82)
<i>Infant growth during first six months</i>		
Gradual/normal	1.00	1.00
Slow	1.02 (0.74-1.42)	1.84 (0.95-3.55)

Rapid	1.77 (1.36-2.30)	2.63 (1.50-4.59)
<i>Breastfeeding during first six months</i>		
Exclusive	1.00	1.00
Non- exclusive	1.30 (1.02-1.67)	2.00 (1.18-3.40)
<i>Time of introduction of solid foods</i>		
4-6 months	1.00	1.00
<4 months	0.83 (0.55-1.27)	0.57 (0.22-1.42)
>6 months	1.20 (0.94-1.53)	1.09 (0.70-1.70)
5	* This categorization refers to countries with low (i.e. Belgium), medium (i.e. Bulgaria and Hungary) or high (i.e.	
6	Greece and Spain) rates of childhood obesity	
7	Data in bold indicate statistically significant associations	
8	IOM: Institute of Medicine; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% Confidence interval	

Table 3. Multivariate associations from logistic regression between sociodemographic and perinatal risk factors and overweight and obesity in children aged 6-9 years in the development cohort (n=1,852).

Risk factors	OR (95% CI)	
	Overweight/ obese	Obese
<i>Region of residence*</i>		
Countries with low rates of childhood obesity	1.00	1.00
Countries with medium rates of childhood obesity	3.30 (2.07-5.29)	3.10 (1.24-7.79)
Countries with high rates of childhood obesity	4.38 (2.81-6.84)	3.45 (1.43-8.34)
<i>Maternal education</i>		
>14 years	1.00	1.00
≤14 years	1.08 (0.85-1.36)	1.56 (1.01-2.39)
<i>Maternal pre-pregnancy body weight status</i>		
Normal- weight	1.00	1.00
Underweight	0.68 (0.43-1.07)	0.57 (0.20-1.63)
Overweight	1.71 (1.24-2.35)	2.20 (1.31-3.70)
Obese	2.78 (1.60-4.84)	6.33 (3.20-12.5)
<i>Gestational body weight gain</i>		
Within IOM guidelines	1.00	1.00
Below IOM guidelines	1.25 (0.93-1.69)	1.15 (0.62-2.12)
Above IOM guidelines	1.98 (1.39-2.70)	2.04 (1.22-3.43)
<i>Maternal smoking during pregnancy</i>		
No	1.00	1.00
Yes (any semester)	1.94 (1.39-2.70)	2.64 (1.57-4.43)
<i>Maternal diabetes</i>		
No	1.00	
Yes (pre-existing or gestational diabetes)	1.43 (0.92-2.25)	
<i>Birth weight for gestational age</i>		
Appropriate	1.00	1.00
Small	0.51 (0.30-0.87)	0.53 (0.18-1.54)
Large	1.38 (1.04-1.84)	1.79 (1.10-2.91)
<i>Infant growth during first six months</i>		
Gradual/ normal	1.00	1.00
Slow	1.04 (0.74-1.47)	1.80 (0.91-3.55)
Rapid	1.74 (1.32-2.30)	2.44 (1.36-4.40)
<i>Breastfeeding during first six months</i>		
Exclusive	1.00	1.00
Non- exclusive	1.47 (1.10-1.96)	2.00 (1.15-3.49)

- 9 * This categorization refers to countries with low (i.e. Belgium), medium (i.e. Bulgaria and Hungary) or high (i.e.
10 Greece and Spain) rates of childhood obesity
11 Data in bold indicate statistically significant associations
12 IOM: Institute of Medicine; OR: Odds ratio; 95% CI: 95% Confidence interval

Table 4. European Childhood Obesity Risk Evaluation (CORE) Index scoring.

Components of the European CORE-Index	β -coefficient	Component score	Total Risk Score	Risk of obesity %
<i>Region of residence*</i>			0	0.9
Countries with low rates of childhood obesity	-	0	1	1.1
Countries with medium rates of childhood obesity	1.132	4	2	1.4
Countries with high rates of childhood obesity	1.233	4	3	1.7
<i>Maternal education</i>			4	2.1
>14 years	-	0	5	2.6
≤14 years	0.433	1	6	3.3
<i>Maternal pre-pregnancy body weight status</i>			7	4.1
Underweight & normal- weight	-	0	8	5.0
Overweight	0.813	3	9	6.2
Obese	1.903	6	10	7.6
<i>Gestational body weight gain</i>			11	9.4
Within or below IOM guidelines	-	0	12	11.4
Above IOM guidelines	0.673	2	13	13.9
<i>Maternal smoking during pregnancy</i>			14	16.8
No	-	0	15	20.1
Yes (any semester)	0.909	3	16	24.0
<i>Birth weight for gestational age</i>			17	28.3
Appropriate or Small	-	0	18	33.0
Large	0.638	2	19	38.1
<i>Infant growth during first six months</i>			20	43.5
Gradual/normal or slow	-	0	21	49.0
Rapid	0.591	2	22	54.6
<i>Breastfeeding during first six months</i>				
Exclusive	-	0		
Non- exclusive	0.717	2		

- 13 * This categorization refers to countries with low (<10%), medium (10-15%) or high (>15%) rates of childhood
14 obesity
15 β -coefficients were derived from multivariate logistic regression between significant risk factors and childhood
16 obesity in the development cohort (n=1.852)
17 The shaded portion of the table shows the possible total scores of the index and their corresponding risk of
18 obesity (%) in children aged 6-9 years, as derived from univariate logistic regression between the total index
19 score and childhood obesity in the cohort used for the assessment of its predictive accuracy (n=923).
20 IOM: Institute of Medicine

21 **Table 5.** Sensitivity, specificity and predictive values at varying cut-off values of European Childhood
 22 Obesity Risk Evaluation (CORE) Index in the cohort used for the assessment of its predictive
 23 accuracy (n=923).

Cut-off values	N (%) at high-risk*	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥8	54.8	84.5	47.2	9.68	97.8
≥9	41.2	74.1	61.0	11.3	97.2
≥10	28.9	56.9	72.9	12.4	96.2
≥11	21.7	46.6	80.0	13.5	95.7
≥12	14.0	34.5	87.4	13.4	95.2

24 * Number (%) of children who were identified as high-risk for obesity at different cut-off values. At high-
 25 risk was defined as having a total risk score equal to or above the corresponding cut-off value.
 26 PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value

- Προφορική Ανακοίνωση



8^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
Ελληνικής Εταιρείας
Αθηροσκλήρωσης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
 ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
 www.atherosclerosis.gr

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΔΩΡΕΑΝ

Υπό την αιγίδα των:

Ευρωπαϊκής Εταιρείας
 Αθηροσκλήρωσης

Διεθνούς Εταιρείας
 Αθηροσκλήρωσης

29 Νοεμβρίου - 1 Δεκεμβρίου 2018
 Divani Caravel
 ΑΘΗΝΑ

ΠΑ12 ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ FINDRISC (FINNISH DIABETES RISK SCORE) ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ. ΜΕΛΕΤΗ FEEL4DIABETES
 Χ. Μαυρογιάννη¹, Χ.Π. Λαμπρινού¹, Ο. Ανδρούτσος¹, J. Lindström², J. Kivela², G.T. Gardon³, N. Huys³, K. Tsochev⁴, V. Iotova⁴, N. Chakarova⁵, I. Rurik⁶, L.A. Moreno⁷, Σ. Λιάτης⁸, Κ. Μακρυλάκης⁸, Ι. Μανιός¹

¹Τμήμα Επιστήμης Διατολογίας και Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα
²National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland
³Department of Movement and Sport Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium
⁴Department of Pediatrics, Medical University Varna, Varna, Bulgaria
⁵Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria
⁶University of Debrecen, Department of Family and Occupational Medicine, Debrecen, Hungary
⁷Universidad De Zaragoza, Zaragoza, Spain
⁸Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα



VOLUME 9 | SUPPLEMENT 1 | DECEMBER 2018

ISSN 2459-380X

Hellenic Journal
of Atherosclerosis

ABSTRACTS

8th National Congress of the
 Hellenic Atherosclerosis Society

29 November - 1 December 2018

Conference Centre
 Hotel Divani Caravel, Athens

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥ FINDRISC (FINNISH DIABETES RISK SCORE) ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ. ΜΕΛΕΤΗ FEEL4DIABETES

Χ. Μαυρογιάννη¹, Χ.Π. Λαμπρινού¹, Ο. Ανδρούτσος¹, J. Lindström², J. Kivela², G. Gardon³, N. Huys³, K. Tsochev⁴, V. Iotova⁴, N Chakarova⁵, I. Rurik⁶, L. A. Moreno⁷, Σ. Λιάτης⁸, Κ. Μακρυλάκης⁸, Ι. Μανιός¹

¹Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

²National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland

³Department of Movement and Sport Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium

⁴Department of Pediatrics, Medical University Varna, Varna, Bulgaria

⁵Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia, Sofia, Bulgaria

⁶University of Debrecen, Department of Family and Occupational Medicine, Debrecen, Hungary

⁷Universidad De Zaragoza, Zaragoza, Spain

⁸Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

ΣΚΟΠΟΣ: Η αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας του ερωτηματολογίου FINDRISC (Finnish Diabetes Risk Score) για την ανίχνευση αδιάγνωστου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και προδιαβήτη σε ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες στην Ευρώπη.

ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Το δείγμα της μελέτης συλλέχθηκε από ευάλωτες ομάδες σε έξι ευρωπαϊκές χώρες, δηλαδή από το συνολικό πληθυσμό στις χώρες χαμηλού/μεσαίου εισοδήματος (Low/middle income countries-LMICs (Βουλγαρία-Ουγγαρία) και από χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου περιοχές στις χώρες υψηλού εισοδήματος (High income countries-HICs) (Βέλγιο-Φινλανδία) και τις HICs υπό μέτρα λιτότητας (Ελλάδα-Ισπανία). Η παρούσα ανάλυση διεξήχθη σε δείγμα που προήλθε από οικογένειες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2 και περιελάμβανε γονείς παιδιών δημοτικού. Συλλέχθηκαν αυτοδη-

λούμενα δεδομένα για το FINDRISC και μετρήθηκε η γλυκόζη νηστείας (Fasting plasma glucose-FPG). Βάσει της FPG και των κριτηρίων του ΠΟΥ, οι συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη διάγνωση ΣΔ2 ταξινομήθηκαν στις κατηγορίες του προδιαβήτη (FPG=110-125mg/dl) και του αδιάγνωστου ΣΔ2 (FPG≥126mg/dl). Για την αξιολόγηση του FINDRISC υπολογίστηκαν η ευαισθησία, η ειδικότητα, το εμβαδόν (Area Under the Curve-AUC) των καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operating Characteristic Curve-ROC) και τα βέλτιστα κατώφλια για την ανίχνευση του αδιάγνωστου ΣΔ2 και της δυσγλυκαιμίας (δηλαδή της παρουσίας προδιαβήτη ή ΣΔ2).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Στην παρούσα ανάλυση συμπεριλήφθηκαν 2116 ενήλικες (67,3% γυναίκες) ηλικίας 41,1±5,48 ετών. Ο επιπολασμός του αδιάγνωστου ΣΔ2 και του προδιαβήτη βρέθηκε 1,2% και 5,6%, αντίστοιχα. Το AUC-ROC για τον αδι-

άγνωστο ΣΔ2 ήταν 0,824 με κατώφλι ≥ 14 ως βέλτιστο (ευαισθησία=68,0%, ειδικότητα=81,7%) για το συνολικό δείγμα, 0,839 με κατώφλι ≥ 15 ως βέλτιστο (ευαισθησία=83,3%, ειδικότητα=86,9%) για τις HICs, 0,794 με κατώφλι ≥ 12 ως βέλτιστο (ευαισθησία=83,3%, ειδικότητα=61,1%) για τις HICs υπό μέτρα λιτότητας και 0,882 με κατώφλι ≥ 14 ως βέλτιστο (ευαισθησία=71,4%, ειδικότητα=87,8%) για τις LMICs. Το AUC-ROC για τη δυσγλυκαιμία ήταν 0,663 με κατώφλι ≥ 12 ως βέλτιστο (ευαισθησία=58,3%, ειδικότητα=65,7%) για το συνολικό δείγμα, 0,656 με κατώφλι ≥ 12 ως βέλτιστο (ευαισθη-

σία=54,5%, ειδικότητα=64,8%) για τις HICs, 0,631 με κατώφλι ≥ 12 ως βέλτιστο (ευαισθησία=59,7%, ειδικότητα=62,0%) για τις HICs υπό μέτρα λιτότητας και 0,735 με κατώφλι ≥ 11 ως βέλτιστο (ευαισθησία=72,7%, ειδικότητα=70,2%) για τις LMICs.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το FINDRISC μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση του αδιάγνωστου ΣΔ2 και της δυσγλυκαιμίας μεταξύ ευάλωτων ομάδων στην Ευρώπη, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τη χρήση διαφορετικών βέλτιστων κατωφλίων για κάθε πληθυσμό.