



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Γενετικό υπόβαθρο και δείκτες κατάθλιψης
σε υγιείς ενήλικες υπέρβαρους και παχύσαρκους Έλληνες

Διπλωματική Εργασία

Αθηνά Δουλμέ – Ιωσηφίδου

Αθήνα, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

POSTGRADUATE PROGRAM
“APPLIED NUTRITION AND DIETETICS”

COURSE MOLECULAR NUTRITION

**Genetic background and depression markers
on healthy overweight and obese Greek adults**

Master Thesis

AthinaDoulme – Iosifidou

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
HAROKOPIO UNIVERSITY

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παπανικολάου Γεώργιος (Επιβλέπων)
Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Δεδούσης Γεώργιος
Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τσίγκος Κων/νος
Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Δουλμέ – Ιωσηφίδου Αθηνά 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 αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου, κ. Γεώργιο Δεδούση και κ. Γεώργιο Παπανικολάου, για την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Επιπλέον, ευχαριστώ την διδακτορική φοιτήτρια Μαρία Καφύρα, για την τεράστια στήριξη και βοήθεια που μου πρόσφερε καθ' όλη την διάρκεια της διπλωματικής μου εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου καθώς και τους φίλους μου για την υποστήριξη και την βοήθεια τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	7
Abstract	9
Κατάλογος Πινάκων	12
Συντομογραφίες	13
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
1.1. Κατάθλιψη	14
1.1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία	14
1.1.2. Συμπτώματα κατάθλιψης	15
1.1.3. Παράγοντες κινδύνου για κατάθλιψη	15
1.1.4. Αντιμετώπιση κατάθλιψης	16
1.1.5. Γενετικό υπόβαθρο Κατάθλιψης	18
1.2. Παχυσαρκία	21
1.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία	22
1.2.2. Τρόποι αξιολόγησης της παχυσαρκίας	23
1.2.3. Αιτιολογία Παχυσαρκίας	24
1.2.4. Γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας	25
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	33
2.1. Σκοπός Μελέτη	33
2.2. Επιλογή Εθελοντών	34
2.3. Χρονοδιάγραμμα μελέτης και παρακολούθηση εθελοντών	34
2.4. Διατροφική Παρέμβαση	36
2.5. Απομόνωση γενετικού υλικού	37

2.6.	Σκορ Κατάθλιψης (CESD-R-10).....	37
2.7.	Στατιστική ανάλυση.....	38
2.7.1.	Περιγραφικά χαρακτηριστικά	38
2.7.2.	Παχυσαρκία, δείκτες κατάθλιψης και γενετικά δεδομένα.....	38
3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	38
4.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	47
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	53
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΑ. Ερωτηματολόγιο Κατάθλιψης	53
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	54

Περίληψη

Εισαγωγή: Η εμφάνιση κατάθλιψης, αρκετά συχνά, συνδέεται με την ύπαρξη παχυσαρκίας, μιας και η κατάθλιψη ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση της όρεξης, επομένως και αύξηση του σωματικού βάρους. Η σχέση αυτή είναι αμφίδρομη καθώς η παρουσία του ενός αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση του άλλου. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της παχυσαρκίας, παρόλα αυτά οι μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης δεν είναι ακόμα απολύτως κατανοητοί.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του γενετικού υποβάθρου σε δείκτες κατάθλιψης, καθώς και η αξιολόγηση των τελευταίων σε υγιείς υπέρβαρους ή παχύσαρκους ενήλικες Έλληνες.

Μεθοδολογία: Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος της μελέτης iMPROVE, στην οποία συμμετείχαν 202 υγιείς ενήλικες Έλληνες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Συλλέχθηκαν ανθρωπομετρικά δεδομένα, πλήρες ατομικό ιστορικό καθώς και λήψη αίματος προς γονοτύπηση. Επιπλέον, για την αξιολόγηση των δεικτών κατάθλιψης χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised (CESD-R-10). Τέλος, έπειτα από ανασκόπηση στην πρόσφατη βιβλιογραφία διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση των επιλεγμένων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών με τον Δείκτη μάζας σώματος και των δεικτών κατάθλιψης.

Αποτελέσματα: Από τις αναλύσεις προέκυψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σκορ κατάθλιψης και του βάρους κατά την έναρξη της μελέτης. Αναλυτικότερα φάνηκε πως όταν το βάρος αλλάξει κατά 1kg τότε το σκορ κατάθλιψης μεταβάλλεται κατά 0.003. Έπειτα πραγματοποιήθηκαν γενετικές αναλύσεις για 12 πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Στα αποτελέσματά μας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού *rs3824755 NT5C2* και του σκορ κατάθλιψης κατά την έναρξη της μελέτης. Συγκεκριμένα οι φορείς για το αλληλόμορφο κινδύνου (C) τείνουν να έχουν μειωμένο σκορ κατάθλιψης κατά 2.3 μονάδες, όταν διορθώσουμε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε. Στην συνέχεια ο πολυμορφισμός *rs6265 BDNF* επηρεάζει τα αποτελέσματα του σκορ κατάθλιψης στην λήξη της μελέτης κατά 2.4 μονάδες έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που δόθηκε, με στατιστική σημαντικότητα.. Τέλος κατά την λήξη στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε για τον πολυμορφισμό *rs7903146 TCF7L2* όπου κατά την λήξη της μελέτης και έπειτα από διόρθωση για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που

δόθηκε καθώς και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης, φάνηκε να αυξάνεται το σκορ κατά 2 μονάδες.

Συμπεράσματα: Η μεταβολή του σκορ, έπειτα από την παρέμβαση, δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική σχέση. Ενώ, ο πολυμορφισμός rs6265 *BDNF* δείχνει να έχει σημαντική συσχέτιση για τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης.

Λέξεις κλειδιά: παχυσαρκία, υπέρβαρο, κατάθλιψη, γενετικό υπόβαθρο, δείκτης μάζας σώματος

Abstract

Background: Presence of depression symptoms can potentially relate to the presence of obesity or vice versa. There are two interrelated conditions, as depression can increase appetite, in many cases and consequently affect body weight. This relationship is reciprocal as the presence of one increases the risk of the other appearing. Many studies have shown a strong association between depression and obesity, although the mechanisms of this association are not yet fully understood.

Aim: The purpose of this study is to investigate the possible effect of genetic background on depression indicators, as well as the evaluation of the latter in otherwise healthy overweight or obese Greek adults.

Methods: This study is part of the iMPROVE study, in which 202 healthy Greek adults with overweight or obesity participated. Anthropometric data, complete individual history and blood sampling for genotyping were collected. In addition, the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised (CESD-R-10) questionnaire was used to assess depressive indices. Finally, after reviewing in the recent literature, we investigated the potential effects of the selected SNPs and depression marks on BMI, as well as the possible correlation between them.

The analyses showed a significant correlation between the depression score and weight at the baseline. In more detail, it was shown that when the weight changed by 1kg the depression score also had a 0.003 change. Genetic analyses were then performed for 12 depression related polymorphisms. Our results showed a significant correlation between the *rs3824755 NT5C2* polymorphism and the depression score at the baseline. More specifically, carriers of the risk allele (C) tend to have a lower depression score by 2.3 points when factors like age, sex, smoking habits, physical activity and prescribed diet type are correctly adjusted. Furthermore, polymorphism *rs6265 BDNF* had an impact of 2.4 on the depression score results at the end of the study after proper adjustment of the already mentioned factors; results which has statistical significance. Finally, a highly considerable correlation of the *rs7903146 TCF7L2* polymorphism was shown near the end of the study and, once again, after adjustment to the previously mentioned factors and the additional one of the volunteers' BMI at the start of the study a 2-point increase in the depression score was observed.

Conclusions: The change in the score, after the intervention, did not show a statistically significant relationship. While, the *rs6265 BDNF* polymorphism seems to have a significant correlation for the risk of depression.

Keywords: obesity, overweight, genetic background, depression, depression marks

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Διαχωρισμός δείγματος βάσει φύλου.....	40
Σχήμα 2. Διαχωρισμός δείγματος βάσει καπνιστικών συνηθειών.....	40

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση Δείκτη Μάζας Σώματος(ΔΜΣ)	23
Πίνακας 2. Στατιστικά στοιχεία σχετικά με το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και τον τύπο διατροφής που ακολούθησαν κατά την μελέτη	39
Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά αναφορικά με την ηλικία, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και το σκορ του ερωτηματολογίου κατάθλιψης CESD-R-10.....	40
Πίνακας 4. Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας στο σύνολο καθώς και ξεχωριστά ανάμεσα στα δύο φύλα	42
Πίνακας 5. Επαγγελματική απασχόληση στο σύνολο των εθελοντών καθώς και ανάμεσα στα δύο φύλα	42
Πίνακας 6. Συσχετίσεις μεταξύ Σκορ κατάθλιψης και Βάρους.....	43
Πίνακας 7. Πληροφορίες μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (MNΠ) που μελετήθηκαν.....	43
Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ MNΠ και σκορ κατάθλιψης εκκίνησης	44
Πίνακας 9. Συσχετίσεις μεταξύ MNΠ και σκορ κατάθλιψης Εξαμήνου	45
Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ MNΠ και αλλαγή σκορ μεταξύ εκκίνησης και εξαμήνου	46

Συντομογραφίες

CBT	Cognitive behavioral therapy -συμπεριφορική θεραπεία
IPT	Interpersonal psychotherapy -διαπροσωπική ψυχοθεραπεία
REM	Rapid eye movement
ECT	Electroconvulsive therapy - Ηλεκτροσυσπαστική θεραπεία
5-HTT	5-Hydroxy tryptamine transporter
SERT	Serotonin transporter
MDD	Major depressive disorder - μείζουσα καταθλιπτική διαταραχή
SNP	Single-nucleotide polymorphism – μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
PTSD	Post-traumatic stress disorder - μετατραυματική διαταραχή στρες
WHO	World health organization – Παγκόσμιος οργανισμός υγείας
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
kg/m ²	Kilogram/meter ² – κιλά/μέτρα ²
Kg	Κιλά
GWAS	Genome-wide association study
NHS	National health service
CLA	Conjugated linoleic acid
BIA	Bio-electrical impedance analysis–Μέθοδος βιο-ηλεκτρικήςεμπέδηση
REE	Resting energy expenditure
G	Grams
ml	Milliliter
CESD-R-10	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised
CHO	Carbohydrates - υδατάνθρακες
PRO	Protein – πρωτεΐνη
ΦΔ	Φυσική Δραστηριότητα
MAF	MinorAlleleFrequency – Συχνότητα ελάσσονος αλληλομόρφου
T.A.	Τυπική απόκλιση

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη ή Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είναι μια κοινή ψυχιατρική ασθένεια που επηρεάζει αρνητικά τον τρόπο που αισθάνονται, σκέφτονται και ενεργούν τα άτομα(1,2).Χαρακτηρίζεται από επίμονη θλίψη και αρνητικά συναισθήματα, ενώ μπορεί να προκαλέσει, και απώλεια ενδιαφέροντος, ακόμα και για καθημερινές δραστηριότητες(1). Επιπλέον, μπορεί να οδηγήσει σε μια ποικιλία συναισθηματικών και σωματικών προβλημάτων καθώς και να μειώσει την απόδοση στην εργασία και στις καθημερινές δραστηριότητες (1).

1.1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Σε παγκόσμιο επίπεδο περισσότερα από 264 εκατομμύρια άτομα όλων των ηλικιών εκτιμώνται ότι πάσχουν από κατάθλιψη. Η κατάθλιψη διαφέρει από τις απλές και συνηθισμένες διακυμάνσεις της διάθεσης και τις βραχυχρόνιες συναισθηματικές αντιδράσεις στις προκλήσεις στην καθημερινή ζωή(1).Ειδικά, όταν διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, πάνω από 6 μήνες, η κατάθλιψη μπορεί να αποτελέσει σοβαρή κατάσταση υγείας.

Ανάλογα με τον αριθμό και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, ένα καταθλιπτικό επεισόδιο μπορεί να χαρακτηριστεί ως ήπιο, μέτριο ή σοβαρό. Ένα άτομο που έχει υποστεί ήπιο καταθλιπτικό επεισόδιο θα παρουσιάσει κάποια δυσκολία στη συνήθη εργασία του, καθώς και στις κοινωνικές του δραστηριότητες, αλλά πιθανότατα δε θα σταματήσει να λειτουργεί πλήρως(3).Αντιθέτως, κατά τη διάρκεια ενός σοβαρού καταθλιπτικού επεισοδίου, ο πάσχων πιθανότατα να μην ανταποκρίνεται στις κοινωνικές, επαγγελματικές ή οικιακές δραστηριότητες(3).

Τόσο για την διάγνωση όσο και τη θεραπεία της σοβαρής μορφής κατάθλιψης υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να προσφέρουν την κατάλληλη θεραπεία, όπως ενεργοποίηση συμπεριφοράς, γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT) και διαπροσωπική ψυχοθεραπεία (IPT) ή αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Οι ψυχοκοινωνικές θεραπείες είναι επίσης αποτελεσματικές,αλλά μόνο στην περίπτωση της ήπιας κατάθλιψης(4).Τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να είναι μια αποτελεσματική μορφή θεραπείας για μέτρια-σοβαρή κατάθλιψη, αλλά δεν είναι η πρώτης γραμμής θεραπεία για περιπτώσεις ήπιας κατάθλιψης(5).

Σε ακραίες καταστάσεις η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε αυτοκτονία, όπου υπολογίζεται ότι περίπου 800.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο (6).Επιπλέον, αποτελεί την δεύτερη σε σειρά αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας 15-29 ετών. Αν και υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών, πάνω από το 75% των

ατόμων, σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, δεν λαμβάνουν θεραπεία (6).Βασικά εμπόδια στην λήψη αποτελεσματικής φροντίδας αποτελούν η έλλειψη πόρων και κατάλληλα καταρτισμένου υγειονομικού προσωπικού, καθώς και το κοινωνικό στίγμα που φέρουν τα άτομα με ψυχικές διαταραχές.

1.1.2. Συμπτώματα κατάθλιψης

Τα συμπτώματα κατάθλιψης μπορεί να ποικίλουν από ήπια έως σοβαρά και μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Αίσθημα θλίψης ή κατάθλιψης
- Απώλεια ενδιαφέροντος ή απόλαυσης για δραστηριότητες που απολάμβαναν στο παρελθόν
- Αλλαγές στην όρεξη - απώλεια
- Αϋπνία ή υπερβολικός ύπνος
- Απώλεια ενέργειας ή αυξημένη κόπωση
- Αύξηση της άσκοπης σωματικής δραστηριότητας
- Επιβραδυνόμενες κινήσεις ή ομιλία
- Αίσθημα ενοχής
- Δυσκολία σκέψης, συγκέντρωσης ή λήψης αποφάσεων
- Σκέψεις θανάτου ή αυτοκτονίας(3)

Τα συμπτώματα πρέπει να διαρκούν τουλάχιστον δύο εβδομάδες και πρέπει να αντιπροσωπεύουν μια αλλαγή στον τρόπο συμπεριφοράς του ασθενούς για τη διάγνωση της κατάθλιψης(1).Επίσης, οι ιατρικές καταστάσεις (π.χ. προβλήματα του θυρεοειδούς, όγκος εγκεφάλου ή ανεπάρκεια βιταμινών) μπορούν να μιμηθούν τα συμπτώματα της κατάθλιψης(1). Τέλος, τα συμπτώματα αυτά όταν γίνονται αντιληπτά από άλλους, ενδέχεται να είναι αρκετά σοβαρά (3).

1.1.3. Παράγοντες κινδύνου για κατάθλιψη

Η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει οποιονδήποτε, ακόμη και ένα άτομο που φαίνεται να ζει σε σχετικά ιδανικές συνθήκες. Αρκετοί είναι οι παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση κατάθλιψης. Ξεκινώντας από τους γενετικούς παράγοντες, φαίνεται πως εάν ένα από τα δύο ομοζυγωτικά δίδυμα πάσχει από κατάθλιψη, τότε το άλλο έχει 70% πιθανότητα να εμφανίσει κατάθλιψη κάποια στιγμή στη ζωή του(1).

Επιπλέον, τα άτομα με χαμηλή αυτοεκτίμηση, τα οποία κυριεύονται εύκολα από το άγχος ή είναι απαισιόδοξα φαίνεται να είναι πιο πιθανό να βιώσουν κατάθλιψη(2).Ενώ, σημαντική επιρροή

φαίνεται να έχει και το οικογενειακό και ευρύτερο περιβάλλον, όπου η συνεχής έκθεση σε βία, παραμέληση, κακοποίηση ή φτώχεια ενδέχεται να οδηγήσει τα ευάλωτα αυτά άτομα σε κατάθλιψη(1).

Η κακή ποιότητα ύπνου συνδέεται με την Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή. Η Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή αποφέρει διάφορες αλλαγές στην λειτουργία του υποθαλάμου του εγκεφάλου, προκαλώντας αύξηση έκκρισης κορτιζόλης, η οποία με την σειρά της επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ύπνου. Άτομα που υποφέρουν από Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή έχουν βρεθεί να μπαίνουν στην κατάσταση REM ύπνου γρηγορότερα από το φυσιολογικό, ενώ φαίνεται να έχουν πολύ έντονα συναισθηματικά όνειρα (1).

Αξίζει να αναφερθεί πως μερικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν να αλλάξουν τα επίπεδα ορισμένων νευροδιαβιβαστών, δηλαδή των χημικών ουσιών που μεταβιβάζουν τη νευρική διέγερση από τον ένα νευρώνα στον άλλο, και πιο συγκεκριμένα στις χημικές ουσίες του εγκεφάλου, όπως την σεροτονίνη και την νορεπινεφρίνη. Έρευνες έχουν δείξει ότι μπορεί να υπάρχει συνδετικός κρίκος ανάμεσα στην κατάθλιψη και την νευρογένεση στον ιππόκαμπο του εγκεφάλου. Αυτό το μέρος του εγκεφάλου είναι το κέντρο διάθεσης και μνήμης. Συχνά στην καταθλιπτική διαταραχή παρατηρείται απώλεια νευρώνων στην περιοχή του ιππόκαμπου στον εγκέφαλο, το οποίο ευθύνεται για την φθορά της μνήμης και την μειωμένη διάθεση στα άτομα με κατάθλιψη (7).

Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση κατάθλιψης είναι η εποχιακή διαταραχή. Πρόκειται για ένα είδος καταθλιπτικής διαταραχής που προκαλείται τον χειμώνα, όταν η μέρα είναι πολύ μικρή. Πιστεύεται πως η παραγωγή μελατονίνης από το σώμα μας, ορμόνη που παράγεται με μεγαλύτερος ρυθμός στο σκοτάδι, παίζει μεγάλο ρόλο στην εποχιακή διαταραχή. Για τον λόγο αυτόν, τα άτομα που υποφέρουν από αυτή εποχική διαταραχή ανταποκρίνονται θετικά στην φωτοθεραπεία(8).

Σημαντικός και αρκετά συχνός παράγοντας κατάθλιψης είναι η επιλόχεια, ένα είδος κατάθλιψης που προκαλείται στις γυναίκες μετά τον τοκετό. Η επιλόχεια κατάθλιψη παρατηρείται στο 10-15% των γυναικών μετά τον τοκετό, ενώ συνήθως υποχωρεί μετά από τρεις μήνες(10).

1.1.4. Αντιμετώπιση κατάθλιψης

Η κατάθλιψη αποτελεί μια ψυχική διαταραχή που μπορεί να αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη θεραπεία, όπου πάνω από το 80% των ατόμων τελικά ανταποκρίνονται θετικά στην θεραπεία. Ενώ, σχεδόν όλοι οι ασθενείς ανακουφίζονται από τα συμπτώματά τους(9). Πριν από τη θεραπεία, συστήνεται η διεξοδική διαγνωστική αξιολόγηση από επαγγελματία υγείας, όπου συμπεριλαμβάνεται συνέντευξη και φυσική εξέταση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μια εξέταση

αίματος μπορεί να γίνει για να επιβεβαιωθεί ότι η κατάθλιψη δεν οφείλεται σε ασθένεια ή διαταραχή της υγείας, όπως στην περίπτωση του θυρεοειδούς ή σε ανεπάρκεια βιταμινών(6). Η αξιολόγηση γίνεται για τον εντοπισμό συγκεκριμένων συμπτωμάτων, την διερεύνηση του ιατρικού και οικογενειακού ιστορικού, καθώς και την αξιολόγηση πολιτιστικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, με στόχο την επίτευξη της διάγνωσης και τον σχεδιασμό της πορείας δράσης (1).

- Φαρμακευτική αγωγή

Τα αντικαταθλιπτικά προκαλούν ήπια βελτίωση εντός της πρώτης εβδομάδας λήψης, αλλά τα πλήρη οφέλη παρατηρούνται μετά από δύο έως τρεις μήνες. Μικρή ή καθόλου βελτίωση μετά το πέραςμα αρκετών εβδομάδων χρήζει εκ νέου αξιολόγησης από ψυχίατρο, ώστε να αλλάξει δοσολογία ή/και η φαρμακευτική αγωγή, δηλαδή η αντικατάσταση με άλλο αντικαταθλιπτικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να είναι χρήσιμα(5).Οι ψυχίατροι συνήθως συνιστούν να αποφεύγουν την διακοπή της αγωγής μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων και να συνεχίζουν να λαμβάνουν φάρμακα για έξι ή περισσότερους μήνες. Μπορεί να προταθεί μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης για τη μείωση του κινδύνου μελλοντικών επεισοδίων για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο(10).

- Ψυχοθεραπεία

Η ψυχοθεραπεία χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης. Για μέτρια έως σοβαρή κατάθλιψη, η ψυχοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά συνδυαστικά με αντικαταθλιπτική αγωγή(1). Η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία (CBT) έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία της κατάθλιψης. Η CBT είναι μια μορφή θεραπείας που επικεντρώνεται στην επίλυση προβλημάτων στο παρόν. Η CBT βοηθά ένα άτομο να αναγνωρίσει τη διαστρεβλωμένη/αρνητική σκέψη, με στόχο την αλλαγή σκέψεων και συμπεριφορών, ώστε να ανταποκρίνεται στις προκλήσεις με πιο θετικό τρόπο(4).

Η ψυχοθεραπεία μπορεί να είναι ατομική ή ομαδική. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν η θεραπεία οικογένειας ή ζευγαριών, με σκοπό την επίλυση ζητημάτων μεταξύ των στενών αυτών σχέσεων. Η ομαδική θεραπεία προσελκύει άτομα με παρόμοιες ασθένειες μαζί σε ένα υποστηρικτικό περιβάλλον και μπορεί να βοηθήσει τον συμμετέχοντα να μάθει πώς οι άλλοι αντιμετωπίζουν παρόμοιες καταστάσεις(11). Ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης, η θεραπεία μπορεί να διαρκέσει μερικές εβδομάδες ή πολύ περισσότερο. Σε πολλές περιπτώσεις, αξιοσημείωτη βελτίωση μπορεί να επιτευχθεί σε διάστημα 10 έως 15 συνεδριών(1).

- Ηλεκτροσυσπαστική θεραπεία (ECT)

Η ηλεκτροσυσπαστική θεραπεία(ECT) απευθύνεται σε ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη που δεν έχουν ανταποκριθεί σε άλλες θεραπείες. Περιλαμβάνει μια σύντομη ηλεκτρική διέγερση του εγκεφάλου, ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό αναισθησία(12). Οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως ECT δύο έως τρεις φορές την εβδομάδα για συνολικά 6 έως 12 εβδομάδες. Η θεραπεία αυτή λαμβάνει χώρα από μια ομάδα εκπαιδευμένων ιατρών, συμπεριλαμβανομένου ενός ψυχίατρου, ενός αναισθησιολόγου και ενός νοσοκόμου (1).

- Αυτοβοήθεια και αντιμετώπιση

Άτομα με ήπια κατάθλιψη μπορούν να βοηθηθούν κάνοντας μικρές αλλαγές στον τρόπο ζωής τους, με σκοπό να μειώσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Αναλυτικότερα, τα οφέλη της τακτικής άσκησης βοηθά στη βελτίωση των συναισθημάτων και της διάθεσης. Επιπλέον, ο καθημερινός και επαρκής ύπνος, η υγιεινή διατροφή και η αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ φαίνεται να βοηθάει στη μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης (1). Σχετικά με την διατροφή και πως αυτή μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης έδειξαν πως η προσκόλληση σε μια υψηλής διατροφικής αξίας διατροφής, όπως η Μεσογειακή διατροφή, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο συμπτωμάτων κατάθλιψης σε βάθος χρόνου. Παρόμοιες συσχετίσεις βρέθηκαν για την κατανάλωση ψαριών και λαχανικών, αλλά όχι για τα φρούτα. Παρόλα αυτά, η προσκόλληση σε χαμηλής ποιότητας διατροφικά πρότυπα δεν συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης(13).

1.1.5. Γενετικό υπόβαθρο Κατάθλιψης

Σε μελέτες διδύμων φάνηκε πως η κληρονομικότητα της κατάθλιψης υπολογίζεται περίπου στο 40-50%(14). Οι τιμές αυτές αυξάνονται ραγδαία στην περίπτωση της σοβαρής μορφής κατάθλιψης. Εξήγηση αυτού ενδέχεται να αποτελεί το γεγονός ότι περίπου το 50% των ατόμων με κατάθλιψη έχει γενετική αιτιολογία(15). Εάν κάποιος έχει συγγενή πρώτου βαθμού με σοβαρή κατάθλιψη, αυτό το άτομο πιθανότατα έχει 2 ή 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης σε σύγκριση με το μέσο άτομο (ή περίπου 20-30% αντί για 10%) (16). Η κατάσταση διαφέρει εάν κάποιος συγγενής πρώτου βαθμού είχε εμφανίσει επεισόδια κατάθλιψης περισσότερες από μία φορές («υποτροπιάζουσα κατάθλιψη») και εάν η κατάθλιψη ξεκίνησε σε σχετικά νεαρή ηλικία (παιδική ηλικία, εφηβεία ή στην ηλικία των είκοσι) (15). Αυτή η μορφή κατάθλιψης είναι λιγότερο συχνή, το ακριβές ποσοστό του πληθυσμού δεν είναι γνωστό, αλλά υπολογίζεται περίπου 3-5%. Παρ' όλα αυτά τα αδέλφια καθώς και τα παιδιά των ατόμων με αυτή τη μορφή κατάθλιψης έχουν 4 - 5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση κατάθλιψης σε σχέση με το μέσο άτομο(17).

Η δυσλειτουργία σεροτονίνης ή της 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης. Το γονίδιο *SLC6A4* (ή 5-HTT ή SERT), βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Ο κίνδυνος κατάθλιψης πιθανών αυξάνεται όταν τα επίπεδα 5-HT είναι χαμηλά, επηρεάζοντας την διακύμανση της κατάθλιψης μέσω της διέγερσης του οπτικού φλοιού, η μέσω της κεντρικής νευροχημικής ανισορροπίας μέσω αγγειοσυστολής (18). Επιπλέον, ορισμένα αντικαταθλιπτικά που δρουν μέσω της μείωσης των επιπέδων 5-HT φαίνεται να μειώνουν κάποια καταθλιπτικά συμπτώματα, όπως διαταραχή του ύπνου και καταθλιπτική διάθεση, καθώς και των ημικρανιών. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα σχετικά με τη σχέση του 5-HTTLPR και της κατάθλιψης (19).

Πολυμορφισμοί στα γονίδια *FMR1*, *DAT*, *DRD*, *COMT*, *5-HTTLPR*, *MCR1*, *GAD* (*GAD1*, *GAD2*) φαίνεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση άγχους και μεταγενέστερα στην εμφάνιση κατάθλιψης (20). Μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA του γονιδίου *D2S2944* στις θέσεις 1 και 2 των χρωμοσωμάτων 4 και 7 αντίστοιχα, φαίνεται να σχετίζονται με την προέλευση της κατάθλιψης ή του άγχους (20). Ως πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου (MNPI – Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός) ορίζεται «η αλλαγή στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή η υποκατάσταση μιας αζωτούχας βάσης από μια άλλη σε ένα συγκεκριμένο τμήμα της αλυσίδας του DNA». Οι περισσότεροι πολυμορφισμοί δεν επηρεάζουν άμεσα την υγεία, ενώ μερικοί έχουν αποδειχτεί σημαντικοί για την διερεύνηση της ανθρώπινης υγείας (21).

Σε μια μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Ιούλιο του 2015 στο περιοδικό *Nature*, οι επιστήμονες ανέφεραν την εύρεση δύο γενετικών τόπων που φαίνεται να συνδέονται ισχυρά με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (22). Οι ερευνητές πραγματοποίησαν αλληληλούχιση του DNA σε περίπου 10.600 γυναίκες, εκ των οποίων περίπου οι 5.300 έπασχαν από κατάθλιψη. Από τις 5.300 γυναίκες που έπασχαν από κατάθλιψη, το 85% φάνηκε να εμφανίζει έναν σοβαρό τύπο κατάθλιψης που ονομάζεται «μελαγχολία» και περιγράφεται ως μια σοβαρή μορφή θλίψης και στέρηση χαράς. Δύο γενετικοί τόποι βρέθηκε να συνδέονται με την κατάθλιψη, ενώ επιβεβαιώθηκαν και σε 6000 μάρτυρες (22). Αναλυτικότερα, οι γενετικοί αυτοί τόποι που σχετίζονται με την κατάθλιψη βρέθηκαν δίπλα στο γονίδιο *SIRT1*, το οποίο είναι σημαντικό για την λειτουργία των μιτοχονδρίων, ενώ δεύτερος γενετικός τόπος δεν έχει πλήρως σαφής δράση (22).

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) είναι η πιο διαδεδομένη ψυχιατρική διαταραχή παγκοσμίως και επηρεάζει άτομα όλων των ηλικιών (23). Προκαλεί σημαντικές ψυχοκοινωνικές διαταραχές και είναι μια σημαντική αιτία αναπηρίας. Μια πρόσφατη μελέτη εντόπισε 102 γενετικές παραλλαγές σε 269 γονίδια που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Εξετάστηκε η διαφορική έκφραση αυτών των γονιδίων σε τρεις μελέτες που κατέγραψαν τη γονιδιακή

έκφραση περιπτώσεων MDD καθώς και των μαρτύρων σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου (23). Παρουσιάζονται 12 από τα 269 γονίδια με την πιο συνεπή διαφορική έκφραση: *MANEA*, *UBE2M*, *CKB*, *ITPR3*, *SPRY2*, *SAMD5*, *TMEM106B*, *ZC3H7B*, *LST1*, *ASXL3*, *ZNF184* και *HSPA1A*. Η πλειονότητα αυτών των γονιδίων βρέθηκε να έχει διαφορετική έκφραση ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες. Ενώ, το γονίδιο *ZNF184* φαίνεται να έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με την κατάθλιψη. Συγκεκριμένα, η διαφορική έκφραση του *ZNF184* ήταν ισχυρότερη σε υποφλοιώδεις περιοχές σε άνδρες και γυναίκες(23).

Πραγματοποιήθηκε μια στρωματοποιημένη ανάλυση για να ελεγχθεί η έκφραση των γονιδίων και η διαφορά τους ανάμεσα στα δύο φύλα. Τρία γονίδια φάνηκε να επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά τους άντρες, τα *UBE2M*, *CKB* και *ITPR3*. Για τις γυναίκες βρέθηκαν δύο γονίδια, το *SPRY2* και το *SAMD5*, όπου είχαν χαμηλότερα επίπεδα έκφρασης (23). Τέλος, τέσσερα γονίδια φαίνεται να σχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση κατάθλιψης ανεξάρτητα από το φύλο του ασθενούς, πιο συγκεκριμένα τα γονίδια *TPH2*, *HTR1A*, *MTHFR* και *TNFα*(24).

Το *TPH2* συντίθεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη μέσω του ένζυμου υδροξυλάση 2 της τρυπτοφάνης (*TPH2*). Σε 166 μελέτες ερευνήθηκαν 69 ΜΝΠ του γονιδίου *TPH2* σε ένα ευρύ φάσμα ψυχιατρικών διαταραχών σε πάνω από 30.000 ασθενείς. Συνοπτικά φάνηκε πως οι πολυμορφισμοί του *TPH2* δείχνουν τις ισχυρότερες συσχετίσεις στις διαταραχές της διάθεσης, όπως αυτοκτονία (ή απόπειρα) και σχιζοφρένεια(24). Η σύνθεση των δεδομένων δείχνει ότι δύο ΜΝΠ (rs4570625 και rs17110747) σχετίζονται με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή(25).

Το *HTR1A* είναι ένας υποδοχέας σεροτονίνης. Αυτός ο υποδοχέας σεροτονίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην ψυχική υγεία, καθώς συνδέεται με τον νευροδιαβιβαστή σεροτονίνη(26). Παραλλαγές στο *HTR1A* μπορεί να μειώσουν τη λειτουργία του υποδοχέα σεροτονίνης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος για κατάθλιψη. Τα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο κινδύνου μπορεί να έχουν μειωμένη ανταπόκριση στην αγωγή με αντικαταθλιπτικά(27).

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σάρωση ολόκληρου του γονιδιώματος σε 1412 άτομα, ώστε να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ του rs6295 και πέντε ψυχιατρικών αποτελεσμάτων: ιστορικό ψυχιατρικής νοσηλείας, ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας, ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ, τρέχουσα μετατραυματική διαταραχή στρες (PTSD), τρέχουσα κατάθλιψη. Φάνηκε πως φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάχρησης ουσιών, ψυχιατρικής νοσηλείας και αποπειρών αυτοκτονίας (27). Τα άτομα με γονότυπο CC (φυσιολογικό αλληλόμορφο) δείχνουν σημαντική βελτίωση στην εμφάνιση γηριατρικής κατάθλιψης, καθώς και στην γνωστική υγεία μετά την έναρξη της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σε σύγκριση με άλλους γονότυπους(28).

Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί rs6295 (C-1019G) και rs878567 στο *HTR1A* σχετίζονται με την παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης, με αλληλοεπικάλυψη μεταξύ μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και διπολικής διαταραχής. Τα ευρήματα παρέχουν επιπλέον στοιχεία για τους υποκείμενους στόχους της βιολογίας και της θεραπείας σε διαταραχές της διάθεσης(29).

Το γονίδιο *MTHFR* κωδικοποιεί ένα ένζυμο που μετατρέπει το φολικό οξύ (βιταμίνη B9) σε ενεργή μορφή βιταμίνης B9 όπου είναι απαραίτητη για το σώμα. Τα χαμηλά επίπεδα ενεργού φολικού συνδέονται με κατάθλιψη και άλλες διαταραχές της διάθεσης (30). Η βιταμίνη B9 είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή και διάσπαση των νευροδιαβιβαστών. Αλλά μια κοινή γενετική παραλλαγή στο *MTHFR* σχετίζεται σημαντικά με μειωμένη ενεργοποίηση του φολικού οξέος. Συνολικά 30 μελέτες, συμπεριλαμβανομένων 4.802 ασθενών και 17.362 μαρτύρων δείχνουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης και του *MTHFR*(30). Η Βρετανική Μελέτη για την Καρδιά και την Υγεία 3.478 γυναικών διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο για διάγνωση κατάθλιψης σε γυναίκες με το αλληλόμορφο T (κινδύνου) στο *MTHFR* C677T. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το φολικό οξύ (βιταμίνη B9) μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης(31). Συνολικά 13 μελέτες ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων 1895 ασθενών και 1913 μαρτύρων δείχνουν ότι το αλληλόμορφο T (κινδύνου) του *MTHFR* C677T συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης(32).

Ο *TNFα* είναι μια φλεγμονώδης κυτοκίνη. Η αυξημένη έκφραση του *TNFα* μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερα επίπεδα σεροτονίνης και σε αυξημένη φλεγμονή(33). Ο *TNFα* δεσμεύει την τρυπτοφάνη, το κύριο δομικό στοιχείο για τη σεροτονίνη και το χρησιμοποιεί για να φτιάξει άλλα φλεγμονώδη μόρια, το κυνουρενικό και κινολινικό οξύ, αντί της σεροτονίνης(33). Φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση διαταραχών ψυχικής υγείας, όπως η κατάθλιψη, στους φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου για το γονίδιο που ρυθμίζει τον *TNFα*(33).

1.2. Παχυσαρκία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ως παχυσαρκία ορίζεται «η ασθένεια στην οποία η συσσώρευση του σωματικού λίπους είναι μεγαλύτερη από αυτή του φυσιολογικού με αποτέλεσμα σωρεία αρνητικών επιπτώσεων για την υγεία του εκάστοτε ατόμου»(34).

Η παχυσαρκία είναι μια πολύπλοκη διαταραχή καθώς επιβαρύνει την υγεία, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών παθήσεων, σακχαρώδη διαβήτη, υψηλής αρτηριακής πίεσης, ακόμη και ορισμένους τύπους καρκίνου(35). Η αιτιολογία της παχυσαρκίας επηρεάζεται από συνύπαρξη διαφόρων καταστάσεων, καθιστώντας την απώλεια βάρους ή/λίπους, και κατ' επέκταση της παχυσαρκίας,

δύσκολη(36). Συνήθως, η παχυσαρκία προκύπτει από έναν συνδυασμό κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και από την ποιότητα της διατροφής και την φυσική δραστηριότητα(35).

Ο επικρατέστερος τρόπος ταξινόμησης του υπερβάλλοντος βάρους είναι μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Αποτελεί έναν δείκτη βάρους – ύψους, εύκολο στον υπολογισμό του, για την αξιολόγηση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας. Ορίζεται ως το βάρος ενός ατόμου σε κιλά διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του σε μέτρα (kg/m^2) (37).Ο ΔΜΣ αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τους επαγγελματίες υγείας, καθώς είναι αρκετά εύκολο και γρήγορο στην χρήση του. Επιπλέον, είναι το ίδιο και για τα δύο φύλα καθώς το μόνο που χρειάζεται είναι το βάρος και το ύψος του εκάστοτε ατόμου. Γι' αυτόν τον λόγο, δεν θα έπρεπε να θεωρείται πανάκεια στην κατάταξη τόσο της παχυσαρκίας όσο και του υπέρβαρου, αφού δεν περιλαμβάνει το ποσοστό σωματικού λίπους. Έτσι, παραδείγματος χάρη, ένας αθλητής με αυξημένη μυϊκή μάζα μπορεί να ανήκει στην κατηγορία του υπέρβαρου, με βάση το ΔΜΣ, χωρίς αυτό να αντικατοπτρίζει την πραγματικότητα(37).

1.2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας, στο διάστημα από το 1999 έως το 2018, αυξήθηκε από 30.5% σε 42.4%, ενώ ο επιπολασμός της νοσογόνου παχυσαρκίας αυξήθηκε από 4.7% σε 9.2%(38).Επιπλέον, το 2016, περισσότεροι από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι. Από αυτούς πάνω από 650 εκατομμύρια ενήλικες ήταν παχύσαρκοι και το 39% των ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω (39% των ανδρών και το 40% των γυναικών) ήταν υπέρβαροι(39). Συνολικά, περίπου το 13% του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού (11% των ανδρών και 15% των γυναικών) ήταν παχύσαρκοι το 2016(37).

Παρά τις αρνητικές συνέπειες της παχυσαρκίας στην υγεία, όπως την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακών παθήσεων, εγκεφαλικού επεισοδίου, διαβήτη τύπου 2 (38), αξιοσημείωτα είναι και η αυξανόμενη επιβάρυνση αυτών στο σύστημα υγείας. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, το εκτιμώμενο ετήσιο ιατρικό κόστος της παχυσαρκίας στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν 147 δισεκατομμύρια δολάρια το 2008 και το ιατρικό κόστος για άτομα με παχυσαρκία ήταν 1.429 \$ υψηλότερο από τα άτομα φυσιολογικού βάρους(37,40). Έτσι, η ανάγκη διαχείρισης της έξαρσης αυτής είναι ζωτικής σημασίας.

Σε παγκόσμιο επίπεδο, με την πάροδο του χρόνου η αυξημένη πρόσληψη ενεργειακά πυκνών τροφών, με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και σάκχαρα, η αύξηση της φυσικής αδράνειας, λόγω της αυξανόμενης καθιστικής φύσης και της αυξανόμενης αστικοποίησης, αποτέλεσαν βασική αιτία της ραγδαίας αυτής αύξησης του σωματικού βάρους (39).Ο αυξημένος

ΔΜΣ είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μη μεταδοτικές ασθένειες όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, που αποτέλεσαν κύρια αιτία θανάτου το 2012(37). Επιπλέον, ο διαβήτης, οι μυοσκελετικές διαταραχές και ορισμένοι τύποι καρκίνου είναι μερικές από τις παθήσεις που εμφανίζονται σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία (41).

Τέλος στην Ελλάδα το σύνολο του πληθυσμού ηλικίας 16 ετών και άνω:

- 1.3% είναι ελλιποβαρείς (ΔΜΣ < 18.5),
- 43.7% είναι φυσιολογικού βάρους (ΔΜΣ: 18.5 – 24.9),
- 43.4% είναι υπέρβαροι (ΔΜΣ: 25 – 29.9),
- 11.6% είναι παχύσαρκοι (ΔΜΣ ≥ 30).

Και 1 στους 2 άνδρες (51.6%) εμφανίζει υπέρβαρο, ενώ η αναλογία γυναικών με υπέρβαρο είναι περισσότερες από 3 στις 10 (35.9%)(42).

1.2.2. Τρόποι αξιολόγησης της παχυσαρκίας

Όπως προαναφέρθηκε, βασική προϋπόθεση για την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας αποτελεί το ποσοστό σωματικού λίπους. Για την αξιολόγηση και την κατάταξη της παχυσαρκίας υπάρχουν πολλές μέθοδοι που κατά κύριο λόγο μετράνε το ποσοστό σωματικού λίπους(36). Κάθε μέθοδος εκτίμησης σωματικού λίπους έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την κατάταξη της παχυσαρκίας, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Οι επαγγελματίες υγείας μπορούν εύκολα να υπολογίσουν τον ΔΜΣ χρησιμοποιώντας μόνο το ύψος και το βάρος του ασθενή(43). Εκτός από τον ΔΜΣ, άλλες αξιόπιστες και χρήσιμες μέθοδοι αξιολόγησης του σωματικού βάρους είναι η περιφέρεια μέσης, η αναλογία μέσης προς ισχίο, η μέτρηση δερματικών πτυχών και η βιοηλεκτρική εμπέδυση(36).

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση Δείκτη Μάζας Σώματος(ΔΜΣ)

Κατηγορία	ΔΜΣ(kg/m ²)	Κίνδυνος συννοσηρότητας
Ελλιποβαρής	<18.5	Χαμηλός
Φυσιολογικό Βάρος	18.5-24.9	Χαμηλός
Υπέρβαρο	25.0-29.9	Οριακά Αυξημένος
Παχυσαρκία	≥30.0	
Παχυσαρκία 1 ^{ου} βαθμού	30.0-34.9	Αυξημένος
Παχυσαρκία 2 ^{ου} βαθμού	35.0-39.9	Σοβαρός
Παχυσαρκία 3 ^{ου} βαθμού	≥40.0	Πολύ σοβαρός

(44)

1.2.3. Αιτιολογία Παχυσαρκίας

Η βασική αιτία εμφάνισης της παχυσαρκίας και του υπέρβαρου είναι η ενεργειακή ανισορροπία μεταξύ των θερμίδων που καταναλώνονται και των θερμίδων που δαπανώνται(37). Πιο συγκεκριμένα, αν και υπάρχουν γενετικές, συμπεριφοριστικές, μεταβολικές και ορμονικές επιδράσεις στο σωματικό βάρος, η παχυσαρκία εμφανίζεται όταν υπάρχει θετικό ισοζύγιο ενέργειας, δηλαδή όταν οι θερμίδες που καταναλώνονται είναι περισσότερες από αυτές που δαπανώνται (45).

Οι κύριοι παράγοντες για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας είναι η υπερκατανάλωση τροφίμων υψηλής θερμιδικής αξίας και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Ένα μικρό καθημερινό θετικό ισοζύγιο ενέργειας, φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα συσσωρευμένης αύξησης βάρους. Παρόλα αυτά η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος(36). Η ατομική προδιάθεση για να γίνει κάποιος παχύσαρκος, έχει ισχυρή γενετική βάση. Η αυξανόμενη επιδημία της παχυσαρκίας συνέπεσε με αλλαγές στο περιβάλλον και τον τρόπο ζωής μας. Συγκεκριμένα, οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν, ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα, καθιστικό τρόπο ζωής, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας καθώς και διαταραχές στην ποιότητα ύπνου (46).

Παρόλο που οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας είναι σε μεγάλο βαθμό τροποποιήσιμοι. Αντιθέτως, οι γενετικές παραλλαγές, που σχετίζονται με την παχυσαρκία, αποτελούν σταθερούς παράγοντες που μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις συμπεριφορικές αποκρίσεις. Με άλλα λόγια, σχετίζονται με τη διαμόρφωση της όρεξης, τη συνολική πρόσληψη ενέργειας και τις ανάγκες ή/και προτιμήσεις σε συγκεκριμένα μακροθρεπτικά συστατικά(47). Επίσης, οι προτιμήσεις των τροφίμων, όπως η υψηλή κατανάλωση ζάχαρης και υδατανθράκων, καθορίζονται εν μέρει γενετικά(48). Εντούτοις, μόνο η γενετική δεν μπορεί να εξηγήσει την πρόσφατη και ταχεία αύξηση του παγκοσμίου επιπολασμού της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αρκετών γονιδίων, μερικά από τα οποία έχουν εντοπιστεί, με διαφορετικούς παράγοντες του τρόπου ζωής (49).

Αρκετοί βιολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, έχουν επίδραση στην πρόσληψη και την δαπάνη ενέργειας. Ξεκινώντας από τα αρχικά στάδια της ζωής διακρίνουμε ότι κατά την προσχολική ηλικία τα ερεθίσματα που λαμβάνουν τα παιδιά ως προς την διατροφή αλλά και την φυσική δραστηριότητα είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας(50). Αντίστοιχα, το περιβάλλον του σχολείου φαίνεται να είναι σημαντικό για την διαμόρφωση των διατροφικών συνηθειών σε παιδιά σχολικής ηλικίας. Τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη της τεχνολογίας έχει αυξηθεί και ο χρόνος που δαπανάται μπροστά σε οθόνες, όπως τηλεόραση, υπολογιστής, κινητά τηλέφωνα(50). Αυτό σχετίζεται επίσης και με άλλους

παθογόνους παράγοντες, όπως η κατανάλωση πρόχειρου φαγητού, ιδιαίτερα μεταξύ των νέων. Σημαντικό είναι να αναφερθεί πως ο συγκεκριμένος τρόπος ζωής σχετίζεται με διαταραχές ύπνου, καθώς και με αύξηση του βάρους από 5% έως 15%. Συνδυαστικά με τα παραπάνω, η κατανάλωση «γρήγορου» φαγητού με αυξημένα ποσοστά κορεσμένων λιπαρών, σακχάρων και νατρίου έχει αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας(50). Φαίνεται πως τόσο ο ρυθμός κατανάλωσης της τροφής, όσο και το μέγεθος των μερίδων έχει αυξηθεί σημαντικά με τα χρόνια, δημιουργώντας καθυστέρηση στο αίσθημα κορεσμού και ως εκ τούτου την αύξηση του σωματικού βάρους(50). Ένας άλλος παράγοντας είναι το οικογενειακό περιβάλλον και οι διατροφικές συνήθειες εντός του σπιτιού, αλλά και το εισόδημα, καθώς φαίνεται πως οικογένειες με χαμηλό εισόδημα έχουν αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας(50).

Ωστόσο, το ερώτημα αν η παχυσαρκία προέρχεται αποκλειστικά από αυξημένη πρόσληψη θερμίδων ή από μειωμένη δαπάνη ενέργειας, εξακολουθεί να παραμένει υπό διερεύνηση. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει το ενεργειακό ισοζύγιο, δηλαδή ο συνδυασμός δαπάνης και πρόσληψης θερμίδων, σε περίπτωση θετικού ενεργειακού ισοζυγίου έχουμε ως αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους(51). Εκτός από την ποσότητα θερμίδων, τόσο ο τύπος όσο και η ποιότητα, δηλαδή η σύσταση του γεύματος σε κορεσμένα ή ακόρεστα λιπαρά, καθώς και η πηγή των λιπιδίων, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών, και των θερμίδων που καταναλώνονται επηρεάζουν την ενεργειακή ισορροπία και το μακροπρόθεσμο σωματικό βάρος(51).

Τέλος, η υιοθέτηση της Μεσογειακής Διατροφής έχει αποδειχθεί πως παρέχει ποικίλα οφέλη τόσο στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας όσο και των ασθενειών που σχετίζονται με αυτή(53). Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής αλέσεως και ελαιολάδου, μέτρια κατανάλωση ψαριών και πουλερικών και χαμηλή πρόσληψη γλυκών και κόκκινου κρέατος(54). Επίσης, χαρακτηρίζεται από μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών, παρέχει υψηλή ποσότητα φυτικών ινών, γλουταθειόνης και αντιοξειδωτικών και χαρακτηρίζεται από ισορροπημένη αναλογία ω-6 προς ω-3 απαραίτητων λιπαρών οξέων(52).

1.2.4. Γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας

«Η κληρονομικότητα είναι το ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης μεταξύ των ατόμων λόγω του γενετικού υποβάθρου»(52). Ο βαθμός της γονικής παχυσαρκίας επηρεάζει τον κίνδυνο να αναπτύξει και ο απόγονος παχυσαρκία και ο βαθμός επικινδυνότητας αυξάνεται στην περίπτωση που και οι δύο γονείς είναι παχύσαρκοι. Με άλλα λόγια, ο κίνδυνος παχυσαρκίας είναι έως 4 φορές υψηλότερος όταν ένας από τους δύο γονείς έχουν παχυσαρκία, ενώ αυξάνεται σε έως 10 φορές εάν εμφανίζουν και οι δύο γονείς παχυσαρκία(52). Ο συνολικός οικογενειακός κίνδυνος

για την παχυσαρκία εκτιμάται ότι κυμαίνεται μεταξύ 1.5 και 5(53). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο ΔΜΣ των απογόνων σχετίζεται περισσότερο με το μητρικό ΔΜΣ υποδηλώνοντας ενδομήτριες επιρροές(53).

Η γενετική προδιάθεση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας καθώς μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση της σε ποσοστό έως και 70%. Έχουν ανακαλυφθεί πάνω από εκατό γονίδια, καθώς και πολυμορφισμοί γονιδίων, που σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους(54). Οι μικρές αλλαγές στην αλληλουχία του DNA αποτελούν τους πολυμορφισμούς των γονιδίων. Πιο συγκεκριμένα, υποκαθίσταται μια αζωτούχα βάση από μια άλλη σε ένα συγκεκριμένο τμήμα του DNA(21). Ωστόσο, η ανάπτυξη της παχυσαρκίας δεν καθορίζεται αποκλειστικά από το γενετικό υπόβαθρο, γεγονός που υποδηλώνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων, καθώς και επακόλουθων επιγενετικών αλλαγών(55). Σοβαρές μορφές μονογονιδιακής παχυσαρκίας εμφανίζονται συνήθως από την παιδική ηλικία, αλλά αποτελούν μια σπάνια μορφή της. Η πιο συχνή μορφή παχυσαρκίας είναι η πολυγονιδιακή, στην οποία εμφανίζονται έντονες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος(54).

Τα γονίδια μπορούν να επηρεάσουν την μεταβολή του σωματικού βάρους επιδρώντας στην ρύθμιση της όρεξης, το μεταβολισμό, την κατανομή του σωματικού λίπους και τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)(55). Επιπρόσθετα, επηρεάζονται οι προτιμήσεις κυρίως σε συγκεκριμένες κατηγορίες τροφίμων, η συχνότητα της φυσικής δραστηριότητας, καθώς και η ποιότητα του ύπνου. Διαταραχές στον ύπνο φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας(54). Πολλές μελέτες σε οικογένειες έχουν δείξει ότι ο ΔΜΣ συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τη βιολογική γονική παχυσαρκία.

Η γενετική συσχέτιση στην παχυσαρκία χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες την πολυγονιδιακή, την μονογονιδιακή και αυτή των επιγενετικών αλλαγών (54).

❖ Μονογονιδιακή Παχυσαρκία

Η μονογονιδιακή παχυσαρκία είναι σπάνια και εμφανίζεται συνήθως κατά την παιδική ηλικία. Προκύπτει από μεταλλάξεις σε μεμονωμένα γονίδια που σχετίζονται κυρίως με τον άξονα λεπτίνης/μελανοκορτίνης, μια σημαντική ρυθμιστική διαδικασία του υποθαλάμου, που ρυθμίζει την όρεξη, επηρεάζοντας την αναζήτηση τροφής και την πρόσληψη θερμίδων. Το γενετικό υπόβαθρο παίζει καθοριστικό ρόλο στη μονογονιδιακή παχυσαρκία με λιγότερη εξάρτηση από τις περιβαλλοντικές επιδράσεις(20). Η μονογονιδιακού τύπου παχυσαρκία σχετίζεται με σοβαρή παχυσαρκία η οποία εμφανίζεται από την παιδική ηλικία, καθώς και με διανοητικές ανεπάρκειες, διατροφικές διαταραχές, όπως η υπερφαγία, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και

αναπτυξιακές ανωμαλίες(21). Υπάρχουν περισσότερα από 100 μονογονιδιακά σύνδρομα που συνδέονται άρρηκτα με την παχυσαρκία, δύο γνωστά παραδείγματα είναι το σύνδρομο Prader – Willi και το σύνδρομο Bardet – Biedl(21).

Στη συνέχεια,γίνεται αναφορά στα πιο συχνά μονογονιδιακά σύνδρομα που αφορούν την παχυσαρκία.

- Σύνδρομο Prader – Willi

Το Prader – Willi είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή γονιδιωματικής αποτύπωσης.Το 70 % των περιπτώσεων οφείλεται στην απουσία έκφρασης των πατρικών γονιδίων που εδράζουν σε σημαντική περιοχή του χρωμοσώματος 15 (έλλειψη 15q11-q13).Το υπόλοιπο 30% οφείλεται σε μητρικού τύπου μονογονική δισωμία στο χρωμόσωμα 15, ενώ λίγες είναι οι περιπτώσεις που το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε επιγενετικές τροποποιήσεις της έκφρασης, λόγω μεθυλίωσης(56).

Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι:

- ο ήπια έως μέτρια νοητική υστέρηση,
- ο υποτονία και μειωμένη πρόσληψη τροφής κατά τη νεογνική ηλικία,
- ο μειωμένα αντανακλαστικά θηλασμού,
- ο αμυγδαλωτά μάτια,
- ο ήπιος στραβισμός,
- ο λεπτό πάνω χείλος,
- ο κοντή σωματοδομή,
- ο μικρά άνω και κάτω άκρα και έξω γεννητικά όργανα
- ο ανεξέλεγκτη υπερφαγία από την ηλικία των 2 ετών (56)

- ΣύνδρομοBardet – Biedl

Το σύνδρομο Bardet – Biedl είναι μια σπάνια γενετικής αιτιολογίας πάθηση με μεγάλη γονοτυπική και φαινοτυπική ετερογένια. Κληρονομείται κατά κύριο λόγο με τον αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, αλλά υπάρχει και η τριαλληλική κληρονομικότητα,στην οποία παρατηρείται ομόζυγη διαταραχή σε ένα γονίδιο και επιπρόσθετη ετερόζυγη διαταραχή σε άλλο γονίδιο.Υπάρχουν 19 γονίδια που είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση του συνδρόμου, με το γονίδιο *BSS* να ευθύνεται για το 30% των περιπτώσεων.Τα γονίδια αυτά είναι υπεύθυνα για την κωδικοποίηση πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για την δομή και τη λειτουργία των κυττάρων(57).Το συγκεκριμένο σύνδρομο παρουσιάζει μεγάλη συχνότητα δυτικά του Καναδά, καθώς και στο Κουβέιτ(58).

Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής. Μερικά από αυτά είναι :

- Μελαγχρωστική αμφιβληστοειδοπάθεια,
- πολυδακτυλία,
- κεντρικού τύπου παχυσαρκία ,
- νοητική υστέρηση και μαθησιακές δυσκολίες ,
- καθυστέρηση ανάπτυξης,
- νευρολογικές διαταραχές,
- ανοσμία/υποσμία,
- βαρηκοΐα
- ηπατική ίνωση ,σακχαρώδη διαβήτη και συγγενείς καρδιοπάθειες (58)

- Σύνδρομο Εύθραυστου X

Το σύνδρομο εύθραυστου X είναι μια γενετική διαταραχή που εμφανίζεται ως αποτέλεσμα μετάλλαξης του γονιδίου *FMR1* στο χρωμόσωμα X. Το γονίδιο αυτό βρίσκεται στον γενετικό τόπο Xq27.3 και κληρονομείται με φυλοσύνδετο επικρατή τρόπο(59).Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι άντρες να προσβάλλονται περισσότερο καθώς έχουν μόνο ένα X χρωμόσωμα. Η διαταραχή αυτή προκαλείται από την επανάληψη της τριπλέτας CGG εντός του γονιδίου *FMR1*.Αυτό οδηγεί σε σίγαση αυτού του τμήματος του γονιδίου με αποτέλεσμα την μειωμένη ή ανεπαρκή παραγωγή πρωτεΐνης,η οποία απαιτείται για την κανονική ανάπτυξη των νευρώνων(59).

Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου εμφανίζονται στην ηλικία των 2 ετών και είναι:

- ήπια έως μέτρια νοητική υστέρηση,
- υψηλό μέτωπο,
- προεξέχοντα μεγάλα αυτιά,
- υπερέκταση στις αρθρώσεις των δακτύλων,
- πλατυποδία
- μεγάλους όρχεις.

Περίπου το 1/3 των ασθενών έχουν διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού και καθυστερημένη ομιλία(60).Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται σε 1 στα 4.000 αγόρια και 1 στα 8.000 κορίτσια(59).

Τέλος, οι ολιγογονιδιακές μη συνδρομικές μορφές παχυσαρκίας είναι πιο συχνές, βρίσκονται στο 5% περίπου του πληθυσμού και προέρχονται από μεταλλάξεις ενός γονιδίου. Οι

μεταλλάξεις αυτές εντοπίζονται συνήθως στα γονίδια που εκφράζουν την λεπτίνη, τον υποδοχέα λεπτίνης και το *MC4R*(58). Αυτές οι μορφές φαίνεται να επηρεάζονται σε μικρό βαθμό και από το περιβάλλον, ενώ δεν παρουσιάζουν συγκεκριμένο φαινότυπο, όπως συμβαίνει στις μονογονιδιακού τύπου παχυσαρκία(58).

❖ Πολυγονιδιακή Παχυσαρκία

Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία είναι η πιο κοινή μορφή παχυσαρκίας έχοντας την ισχυρότερη αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής ευαισθησίας και των περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως το θετικό ισοζύγιο ενέργειας και τις διαταραχές ύπνου(61).

Το γονίδιο με την μεγαλύτερη επιρροή είναι το γονίδιο που σχετίζεται με την παχυσαρκία και την λιπώδη μάζα, το *FTO*, το οποίο ήταν το πρώτο γονίδιο που προσδιορίστηκε σε μελέτες GWAS(61). Το γονίδιο *FTO* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16 και πολλές παραλλαγές του επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής, έναντι της ενεργειακής δαπάνης(54). Σημαντική επιρροή στην εμφάνιση της παχυσαρκίας έχει ο υποδοχέας μελανοκορτίνης 4 (*MC4R*), όπου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18 και παίζει καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και στην ενεργειακή ισορροπία(62). Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs17782313 του *MC4R* σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Τα άτομα που είναι ομόζυγα για το αλληλόμορφο κινδύνου(CC) του πολυμορφισμού rs17782313 φαίνεται να εμφανίζουν αυξημένο σωματικό βάρος σε σχέση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό αλληλόμορφο(TT). Ωστόσο, για τους ετερόζυγους(CT) χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση(46).

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι το γονίδιο λεπτίνης, καθώς και ο υποδοχέας του. Σημαντικός είναι ο ρόλος τους στην παιδική παχυσαρκία καθώς και σε κάποια μονογονιδιακά σύνδρομα(38). Παράλληλα υπάρχουν πολλά γονίδια που συνδέονται με το σωματικό βάρος. Οι ρόλοι αυτών των γονιδίων είναι αλληλεξαρτώμενοι, περίπλοκοι και παίζουν καθοριστικό ρόλο στα διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης της παχυσαρκίας, όπως η πρόσληψη τροφής, ρύθμιση όρεξης, ενεργειακή ισορροπία, σηματοδότηση ινσουλίνης, μεταβολισμός γλυκόζης και λιπιδίων και μεταβολικές διαταραχές(38). Μέσω μιας μελέτης συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος(Genome Wide Association Study, GWAS) έχουν εντοπιστεί περισσότερα από 100 γονίδια και πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον ΔΜΣ, καθώς και με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο για τη αύξηση του σωματικού βάρους(40).

Σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε πως το 43% των ατόμων που ήταν φορείς των αλληλόμορφων κινδύνου για τα γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία εμφάνιζαν αυξημένο σωματικό βάρος, ενώ το 16% με τα ίδια αλληλόμορφα εμφάνιζαν φυσιολογικό βάρος. Φαίνεται, λοιπόν,

ότι ένας συνδυασμός γενετικού υποβάθρου και περιβάλλοντος ή τρόπου ζωής, οδηγεί στην πολυγονιδιακού τύπου παχυσαρκία(40).

Στη συνέχεια, θα γίνεται περιληπτική αναφορά στις δράσεις μερικών γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Επιλέχθηκαν τα τρία κυριότερα με την μεγαλύτερη συσχέτιση.

- **FTO**

Το 2007, οι πολυμορφισμοί που εντοπίστηκαν στο πρώτο εσώνιο του γονιδίου *FTO* έδειξαν ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Οι φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου παρουσίασαν αύξηση στον ΔΜΣ κατά 0,39 kg/m² ή αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1.130γραμ..Περίπου το 43% του πληθυσμού φέρει τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο κινδύνου για το γονίδιο *FTO*, ενώ το 20% είναι ομόζυγο για το αλληλόμορφο κινδύνου(37).Από την ανακάλυψη του *FTO* το 2007, έχουν ανακαλυφθεί αρκετοί γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την παχυσαρκία, παρ'όλα αυτά το *FTO* συνεχίζει να έχει την μεγαλύτερη επίδραση(37).Το αλληλόμορφο κινδύνου για το *FTO* που αυξάνει τον ΔΜΣ έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την αύξηση της πρόσληψης ενέργειας και λίπους, αλλά και αυξημένη όρεξη σε συνδυασμό με μειωμένο αίσθημα κορεσμού(63).

Η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι, λόγω της ισχυρής σχέσης μεταξύ *FTO* και ΔΜΣ, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου *FTO* σχετίζονται επίσης με μια σειρά καρδιομεταβολικών χαρακτηριστικών(37).Η μειωμένη έκφραση του γονιδίου *FTO* έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη λιπώδη μάζα και την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, χωρίς διαφορές στην ενεργειακή πρόσληψη.Αντίθετα, η υπερέκφραση του γονιδίου οδήγησε σε αυξημένη πρόσληψη τροφής και αύξηση της λιπώδους μάζας(54).

- **MC4R**

Ο *MC4R* είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας ο οποίος εκφράζεται στους πυρήνες του υποθαλάμου και εμπλέκεται στην ρύθμιση της διατροφικής πρόσληψης και του σωματικού βάρους(64).Η πρωτεΐνη κωδικοποιείται από ένα εξώνιο και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q22. Δρα μέσω της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης, μετά από την διέγερση της ορμόνης ενεργοποίησης των μελανοκυττάρων, ένα γνωστό νευροπεπτίδιο κορεσμού το οποίο παράγεται από την διάσπαση της *POMC*(64). Οι υποθαλαμικοί *POMC* νευρώνες διεγείρονται από την λεπτίνη.Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν προαναφερθεί κληρονομούνται με τον κυρίαρχο τρόπο(64).

Επιπρόσθετα, 61 παραλλαγές του *MC4R* μελετήθηκαν σε μισό εκατομμύριο ανθρώπους μέσω του UK Biobank, και εξετάστηκε η σύνδεση του γονιδίου με την εμφάνιση παχυσαρκίας, καθώς και καρδιομεταβολικών παθήσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία(64). Συγκεκριμένα, όσοι ήταν ομόζυγοι για το αλληλόμορφο κίνδυνου στον πολυμορφισμό rs17782313 είχαν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν παχυσαρκία, ενώ για τους ετερόζυγους απαιτούνται περισσότερες μελέτες(62). Σε γενικές γραμμές το γονίδιο *MC4R* συνδέεται άρρηκτα με την εμφάνιση παχυσαρκίας καθώς και με συνωδά νοσήματα(62).

- **PPARG**

Το γονίδιο του *PPAR-gamma* εκφράζεται στον λιπώδη ιστό, ρυθμίζοντας την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, παίζοντας κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση των λιπιδίων και του σακχάρου(65). Υπάρχει μία σπάνια ισομορφή του, μία παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη από Pro σε Ala στη θέση 12, η οποία έχει συνδεθεί με υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικής και LDL-χοληστερόλης(65). Στην μελέτη NHS μετά από στρωματοποίηση της πρόσληψης συνολικού λίπους, φάνηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στα άτομα που ήταν ομόζυγοι για το συχνό αλληλόμορφο(66).

- ❖ **Επιγενετικές τροποποιήσεις**

Ο κίνδυνος για ανάπτυξη της παχυσαρκίας, τα τελευταία χρόνια, φαίνεται να συνδέεται στενά με την επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Βασικός μηχανισμός για αυτές τις αλλαγές είναι η μεθυλίωση του DNA (40). Οι επιγενετικοί μηχανισμοί μπορούν να τροποποιήσουν την γονιδιακή έκφραση χωρίς αλλαγή στην ακολουθία του DNA. Η έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί επίσης να είναι ένας παράγοντας επιγενετικών αλλαγών με αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας (40).

2.3 Συσχέτιση γενετικού υποβάθρου παχυσαρκίας και κατάθλιψης

Αρκετά συχνά η κατάθλιψη εξαρτάται από την παρουσία παχυσαρκίας ή και το αντίστροφο. Είναι δυο καταστάσεις που συνδέονται καθώς η κατάθλιψη σε πολλές περιπτώσεις αυξάνει την όρεξη και κατά συνέπεια το σωματικό βάρος. Η σχέση αυτή είναι αμφίδρομη καθώς η παρουσία του ενός αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση του άλλου(67). Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της παχυσαρκίας, παρόλα αυτά οι μηχανισμοί αυτής της συσχέτισης δεν είναι ακόμα απολύτως κατανοητοί(68).

Σε μελέτη ασθενών – μαρτύρων είχε ως στόχο την διερεύνηση της επίδρασης των πολυμορφισμών του γονιδίου *FTO* στον ΔΜΣ σε ασθενείς με κατάθλιψη και σε ψυχιατρικά υγιείς ασθενείς (ομάδα ελέγχου)(69). Σε ένα σύνολο 1292 ασθενών με κατάθλιψη και 1690

ψυχιατρικά υγιείς μάρτυρες, φάνηκε πως 10 πολυμορφισμοί του γονιδίου *FTO* σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο ΔΜΣ στην ομάδα των ψυχιατρικά ασθενών, ενώ δεν παρατηρήθηκε το ίδιο στην ομάδα των μαρτύρων. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι το γονίδιο *FTO* εμπλέκεται στον μηχανισμό που διέπει τη σχέση μεταξύ ψυχικών διαταραχών και παχυσαρκίας (69).

Επιπλέον, σε μια επόμενη μελέτη επιλέχθηκαν είκοσι ένα πολυμορφισμοί γονιδίων που αφορούν την παχυσαρκία, εκτός από τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *FTO* (70). Επιλέχθηκαν 3.209 ασθενείς και 1.195 μάρτυρες για την διερεύνηση της συσχέτισης του γενετικού υπόβαθρου μεταξύ του ΔΜΣ και της κατάθλιψης. Στα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε πως ο ΔΜΣ συσχετίστηκε θετικά με την εμφάνιση κατάθλιψης. Από το σύνολο των 21 γενετικών πολυμορφισμών, οι *rs1514176(TNN13K)*, *rs2206734(CDKAL1)*, *rs11671664(GIPR)*, *rs2984618(TAL1)*, *rs3824755(NT5C2)* και *rs7903146(TCF7L2)* εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση (70). Ενώ, το αλληλόμορφο κινδύνου για τον πολυμορφισμό *rs2984618* του γονιδίου *TAL1* συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, ανεξάρτητα από τους παράγοντες ηλικία, φύλο, ΔΜΣ και εθνικότητα. Συμπερασματικά, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την άποψη ότι η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε επίπεδο παρατήρησης μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από κοινούς γενετικούς παράγοντες (70).

Σχετικά με την σύνδεση του γενετικού υπόβαθρου της κατάθλιψης και πως αυτό συνδέεται με την παχυσαρκία ή και αντίστροφα, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες για να εξακριβώσουν την γενετική σχέση μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων (71). Σε μια πρόσφατη μελέτη κοορτής ερευνήθηκε η σύνδεση του πολυμορφισμού *rs9939609* του γονιδίου *FTO* με την εμφάνιση κατάθλιψης. Φάνηκε πως υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του συγκεκριμένου πολυμορφισμού και της κατάθλιψης (71). Οι φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου για τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, όπως επίσης η χρήση αντικαταθλιπτικών ήταν σαφώς χαμηλότερη (71). Το γονίδιο *FTO* δεν ρυθμίζει μόνο το σωματικό βάρος, αλλά έχει άμεσο αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία και τις ψυχιατρικές διαταραχές. Το γεγονός ότι το γονίδιο αυτό εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον εγκέφαλο σχετίζεται μεταξύ άλλων και με τις ψυχολογικές πτυχές της διατροφής, όπως η απώλεια ελέγχου στην κατανάλωση τροφής (63).

Σε διαφορετικές μελέτες παρατήρησης φάνηκε πως υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της κατάθλιψης. Στις μελέτες αυτές εντοπίστηκαν περίπου 120 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την παχυσαρκία, ωστόσο οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την κατάθλιψη δεν ήταν σαφείς (69). Ο πολυμορφισμός *rs9939609* του γονιδίου *FTO* που φάνηκε να εμφανίζει μια αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης εγείρει το ερώτημα εάν

άλλες γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία σχετίζονται επίσης με την κατάθλιψη(69).

Στις μελέτες *GSK(GlaxoSmithKline)* και *MARS(Munich Antidepressant Response Signature)*, δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του πολυμορφισμού *rs9939609* του γονιδίου *FTO* και του ΔΜΣ. Στην μελέτη της *NESDA(Netherlands Study of Depression)*, το αλληλόμορφο κινδύνου για τον πολυμορφισμό *rs9939609* συσχετίστηκε με τον ΔΜΣ σε ολόκληρο το δείγμα και έδειξε ισχυρότερη επίδραση στην ομάδα κατάθλιψης, ενώ η συσχέτιση με τους μάρτυρες δεν ήταν στατιστικά σημαντική(72). Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως ένας πολυμορφισμός του γονιδίου *FTO*, που έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται σταθερά με την παχυσαρκία και τη ρύθμιση της σωματικής μάζας, βρέθηκε επίσης να σχετίζεται θετικά με την άτυπη κατάθλιψη(68).

Για τον πολυμορφισμό *rs9939609* πραγματοποιήθηκε και μια μετα-ανάλυση με σκοπό να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση του με την εμφάνιση κατάθλιψης. Φάνηκε πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση του αυξημένου ΔΜΣ και της κατάθλιψης, καθώς τα άτομα με κατάθλιψη που έφεραν το αλληλόμορφο κινδύνου για τον πολυμορφισμό *rs9939609* εμφάνιζαν μεγαλύτερη αύξηση του ΔΜΣ σε σχέση με τα άτομα χωρίς κατάθλιψη που έφεραν επίσης το αλληλόμορφο κινδύνου(69). Το αποτέλεσμα αντιστοιχεί σε μια επιπλέον αύξηση 2.2% του ΔΜΣ για άτομα με κατάθλιψη για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου, πέρα από την κύρια επίδραση του *FTO*. Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση βάρους 1.76 kg κατά μέσο όρο(69).

Τα αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση του φαινομένου αλληλεπίδρασης υποδηλώνουν έναν γενετικό μηχανισμό με τον οποίο τα άτομα που έχουν κατάθλιψη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας(69). Συμπεραίνουμε λοιπόν πως η κατάθλιψη ενισχύει την επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου *FTO* στον ΔΜΣ, έτσι ώστε τα άτομα με κατάθλιψη να έχουν επιπλέον 2.2% αύξηση του ΔΜΣ για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου (A) *rs9939609* σε σύγκριση με τους ψυχιατρικά υγιείς μάρτυρες(69).

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1. Σκοπός Μελέτη

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση δεικτών κατάθλιψης σε υγιείς υπέρβαρους ή παχύσαρκους ενήλικες Έλληνες και η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του γενετικού υποβάθρου στους εν λόγω δείκτες. Στην βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές πρόσφατες μελέτες που να αναφέρουν την σχέση μεταξύ γενετικού υποβάθρου, κατάθλιψης και παχυσαρκίας. Τέλος, η παρούσα μελέτη είναι καινοτόμος καθώς είναι από τις μοναδικές μελέτες στην πρόσφατη βιβλιογραφία που αναφέρεται σε ελληνικό πληθυσμό.

2.2. Επιλογή Εθελοντών

Η επιλογή των εθελοντών πραγματοποιήθηκε έπειτα από πρόσκληση ατόμων μέσα από καταλόγους παλαιότερων μελετών της ερευνητικής ομάδας, και με ανάρτηση εντύπου εύρεσης εθελοντών στον χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, σε άλλους δημόσιους χώρους, αλλά και στο διαδίκτυο σε μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, με αριθμό πρωτοκόλλου: 1800/13 – 06 – 2019. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18 έως 65 ετών, με υπέρβαρο ή παχυσαρκία ($\geq 25\text{kg/m}^2$).

Εκτός από τις παραπάνω προϋποθέσεις, υπήρχαν και κάποια κριτήρια αποκλεισμού για την συμμετοχή στην μελέτη. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν τα εξής:

- γυναίκες εγκυμονούσες ή θηλάζουσες ή με σκοπό να τεκνοποιήσουν τους επόμενους μήνες,
- ύπαρξη συνοσηροτήτων που απαγορεύουν αλλαγές στη διατροφή, όπως για παράδειγμα η διάγνωση με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου I ή II, καρδιαγγειακά προβλήματα, ψυχική νόσο ή διατροφικές διαταραχές,
- παράλληλη συμμετοχή σε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα,
- λήψη συμπληρωμάτων διατροφής για την υποστήριξη της απώλειας βάρους,
- ασταθές σωματικό βάρος τους τελευταίους 3 μήνες με μεγάλες διακυμάνσεις.

Μετά τον έλεγχο των ανωτέρων κριτηρίων ο τελικός αριθμός των συμμετεχόντων στην μελέτη ήταν 202. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για την ένταξή τους στο πρόγραμμα, το οποίο έχει εγκριθεί και αυτό από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας της έρευνας του πανεπιστημίου.

2.3. Χρονοδιάγραμμα μελέτης και παρακολούθηση εθελοντών

Η χρονική διάρκεια της παρέμβασης ήταν 6 μήνες. Οι εθελοντές ήταν απαραίτητο να παρευρίσκονται στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο κατά την έναρξη της έρευνας, στο τέλος του τριμήνου, καθώς και στο τέλος του εξαμήνου, δηλαδή κατά την λήξη του προγράμματος. Στις 3 αυτές διά ζώσης συνεδρίες πραγματοποιήθηκε λήψη δείγματος αίματος και αρτηριακής πίεσης, καθώς και ανθρωπομετρικές μετρήσεις, που περιλάμβαναν λιπομέτρηση με βιοηλεκτρική εμπέδηση (BIA) και μέτρηση περιφέρειας μέσης και ισχίων. Για την μέτρηση του σωματικού βάρους και την ανάλυση σύστασης σώματος χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής BC-418 Segmental Body Composition Analyzer της TANITA. Ο αναλυτής αυτός χρησιμοποιεί τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA). Στο ανθρώπινο σώμα υπάρχει η άλιπη μάζα και λιπώδης μάζα. Η άλιπη μάζα περιέχει υψηλά ποσοστά νερού, το οποίο είναι αγωγίμο στοιχείο, σε αντίθεση με το σωματικό λίπος, που είναι σχετικά άνυδρο. Επομένως, κάθε ιστός διαφέρει ως προς την

αντίσταση διέλευσης του ρεύματος, έτσι το λίπος παρουσιάζει μεγάλη αντίσταση εξαιτίας της χαμηλής σύστασής του σε νερό, με αποτέλεσμα την εκτίμηση της σύστασης σώματος μετά από διέλευση ρεύματος μικρής έντασης. Βασική προϋπόθεση για να πραγματοποιηθεί η μέτρηση σωστά αποτελεί η επαρκής ενυδάτωση των εθελοντών, να μην έχουν καταναλώσει οποιαδήποτε τροφή ή υγρά και να μην έχουν ασκηθεί 4 ώρες πριν από την αξιολόγηση. Αντένδειξη για προληπτικούς λόγους υπήρχε σε ανθρώπους που έφεραν βηματοδότη στην καρδιά τους ή άλλα μεταλλικά εμφυτεύματα στο σώμα τους. Κατά την μέτρηση επίσης ζητήθηκε από τους εθελοντές να αφαιρέσουν τον βαρύ ρουχισμό, αν υπήρχε, οτιδήποτε μεταλλικό φορούσαν πάνω τους, παπούτσια και κάλτσες. Στη συνέχεια, ο ερευνητής ρύθμιζε την συσκευή ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το ύψος και σωματική δραστηριότητα του εθελοντή. Μετά το πέρας της λιπομέτρησης αναλύονταν τα αποτελέσματα στους εθελοντές σχετικά με το ποσοστό λιπώδους και άλιπης μάζας σώματος, αλλά και την κατανομή τους στις διάφορες περιφέρειες του σώματος, το σπλαχνικό λίπος, και το ποσοστό ενυδάτωσης. Για την μέτρηση των περιφερειών χρησιμοποιήθηκε μεζούρα (seca). Κατά την μέτρηση των 3 περιφερειών γινόταν και επεξήγηση στον εθελοντή της διαδικασίας και του σωστού σημείου λήψης της περιφέρειας, καθώς αργότερα καλούνταν σε μηνιαία βάση να κάνουν αυτές τις μετρήσεις μόνοι τους, ώστε να είναι σε θέση να συμπληρώνουν τις μετρήσεις τους στα ερωτηματολόγια της ηλεκτρονικής μας πλατφόρμας. Η περιφέρεια της μέσης, για ευκολία, εξηγούνταν στους εθελοντές ως το πιο λεπτό σημείο της μέσης, ή 2 δάχτυλα πάνω από τον ομφαλό. Για την περιφέρεια της κοιλιάς η μεζούρα τοποθετούταν ακριβώς πάνω στον ομφαλό και για την περιφέρεια ισχίου στο φαρδύτερο σημείο των γλουτών. Κατά την 1^η συνεδρία πραγματοποιήθηκε αναλυτική επεξήγηση για την διαδικασία της μελέτης καθώς και για το χρονοδιάγραμμα αυτής. Στα πλαίσια της μελέτης υπήρχε τηλεφωνική επικοινωνία με τους εθελοντές κάθε 15 ημέρες ενώ μηνιαία καλούνταν να συμπληρώσουν κάποια ερωτηματολόγια διαδικτυακά μέσω της ηλεκτρονικής μας πλατφόρμας. Κάθε εθελοντής λάμβανε ξεχωριστούς κωδικούς για την πρόσβαση στην ηλεκτρονική πλατφόρμα της μελέτης. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν, μέσω της πλατφόρμας, τα ερωτηματολόγια έναρξης, τα οποία περιλαμβάνουν τις εξής κατηγορίες:

- ιατρικό ιστορικό,
- δημογραφικά στοιχεία,
- κατάθλιψη (ερωτηματολόγιο CESD-R 10)(72)
- αξιολόγηση κορεσμού (αναλογική κλίμακα),
- αξιολόγηση συνηθειών Μεσογειακής Διατροφής (ερωτηματολόγιο MedDietScore)(54),
- κατάστασης υγείας (SF-12) (73),
- ποιότητας ύπνου (ερωτηματολόγιο Athens Insomnia Scale) (74),

- συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) (75)
- φυσικής δραστηριότητας (Short IPAQ)(76)

Από τις μετρήσεις της πρώτης συνάντησης, προσδιορίζονταν οι ενεργειακές ανάγκες από τον υπολογισμό του μεταβολισμού ηρεμίας (Resting Energy Expenditure, REE). Ο υπολογισμός πραγματοποιήθηκε βάσει των εξισώσεων Mifflin για προσαρμοσμένο βάρος κι επαληθεύτηκε από τα αποτελέσματα του λιπομετρητή, και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, μειωμένες κατά 500 kcal ημερησίως, ώστε να δημιουργείται ενεργειακό έλλειμμα. Με βάση αυτόν τον υπολογισμό, δινόταν διατροφή με 1500, 1800 ή 2000 θερμίδες/ημέρα. Σχετικά με τα μακροθρεπτικά συστατικά, οι εθελοντές κατατάσσονταν τυχαία σε ένα από τα δύο διατροφικά σχήματα, τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω.

2.4. Διατροφική Παρέμβαση

Σχετικά με τη διατροφική παρέμβαση, βάσει της σύγχρονης βιβλιογραφίας, εξετάστηκαν δύο διατροφικά σχήματα που διαφέρουν στη σύσταση των μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνη, λιπαρά). Τα διατροφικά σχήματα ήταν τα εξής:

- 60% της προσλαμβανόμενης ενέργειας προέρχεται από υδατάνθρακες, 18% από πρωτεΐνες και 22% από λιπαρά,
- 40% από υδατάνθρακες, 30% από πρωτεΐνη και 30% από λιπαρά

Το πρώτο χαρακτηρίζεται ως υψηλό σε υδατάνθρακες ενώ το δεύτερο υψηλό σε πρωτεΐνη. Και τα δυο διατροφικά πλάνα ήταν προσαρμοσμένα ώστε το ποσοστό των κορεσμένων λιπαρών να μην ξεπερνά το 8%, να προσδίδουν τουλάχιστον 20g διαιτητικών ινών ανά ημέρα και να έχουν λιγότερο από 150 mg χοληστερόλης ανά 1000 θερμίδες. Με βάση τα παραπάνω, σχεδιάστηκαν εβδομαδιαία διατροφικά πλάνα που διέφεραν στις προσφερόμενες θερμίδες για καθεμία από τις δύο αναλογίες (υψηλή σε υδατάνθρακες, υψηλή σε πρωτεΐνη). Πιο συγκεκριμένα, υπήρχαν τρεις ομάδες ενεργειακής πρόσληψης, 1500kcal/ημέρα, 1800 kcal/ημέρα και 2000 kcal/ημέρα.

Με την ολοκλήρωση κάθε μήνα, πραγματοποιούνταν ανάκληση 24ώρου, κατά την οποία ο εθελοντής, έπειτα από σχετικές ερωτήσεις, καλούνταν να αναφέρει όλα τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσε την προηγούμενη ημέρα καθώς και την ποσότητα αυτών. Επιπλέον, ζητούταν η συμπλήρωση των μηνιαίων ερωτηματολογίων, τα οποία περιλάμβαναν ερωτηματολόγια ανθρωπομετρίας (καταγραφή βάρους, περιφέρειας μέσης και ισχίων), κατάστασης υγείας, κορεσμού, ποιότητας ύπνου, φυσικής δραστηριότητας και προσκόλλησης. Καταχωρώντας τα νέα δεδομένα βάρους, καθοριζόταν και το θερμιδικό περιεχόμενο του διατροφικού πλάνου του επόμενου μήνα. Κατά την συμπλήρωση του 3μήνου καθώς και του 6μήνου οι εθελοντές

καλούνταν να προσέλθουν στον χώρο του Πανεπιστημίου, ώστε να γίνουν οι κατάλληλες μετρήσεις και να ληφθούν τα δείγματα αίματος(77).

2.5. Απομόνωση γενετικού υλικού

Στις συνεδρίες κατά τις οποίες οι εθελοντές καλούνταν να παρευρίσκονται στον χώρο του Πανεπιστημίου (αρχή, τέλος 3μήνου και κατά την λήξη) γινόταν αιμοληψία μετά από 12ωρη νηστεία, μέρος του οποίου χρησιμοποιούταν για την αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ των εθελοντών, δηλαδή μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων ορού, της γλυκόζης, της ινσουλίνης, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και ηπατικών ενζύμων. Το δείγμα αίματος φυγοκεντρήθηκε και απομονώθηκαν ορός, πλάσμα και λευκή στοιβάδα. Μετά το πέρας της φυγοκέντρωσης, στο σωληνάριο που δεν περιείχε EDTA γινόταν απομόνωση του ορού και χρήση του για βιοχημική ανάλυση. Στο σωληνάριο με το αντιπηκτικό μέσο γινόταν διαχωρισμός του πλάσματος, των λευκών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σωληνάκια eppendorf. Στο δείγμα της λευκής στοιβάδας ακολουθούσε απομόνωση και ποσοτικοποίηση DNA, μέσω φωτομέτρησης. Για την απομόνωση του DNA, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή iPrep Purification Instrument της invitrogen και το αντίστοιχο kit της invitrogen, iPrep Pure Linkg DNA Blood Kit. Μετά την ολοκλήρωση της απομόνωσης DNA, κι έπειτα από μια μέρα, πραγματοποιούνταν φωτομέτρηση των δειγμάτων για την εκτίμηση της ποσότητας και της καθαρότητάς του απομονωμένου γενετικού υλικού. Για τη φωτομέτρηση χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο μικρού όγκου. Κατά τη φωτομέτρηση, τα δείγματα φωτομετρούνταν στα 260 και 280 nm, καθώς τα νουκλεϊκά οξέα εμφανίζουν μέγιστη απορρόφηση στα 260nm κι οι πρωτεΐνες, συγκεκριμένα τα αρωματικά αμινοξέα, στα 280nm. Στο φωτόμετρο τοποθετούνταν ποσότητα δείγματος ίση με 1 μ L και με την ολοκλήρωση της ανάλυσης εμφανιζόταν ο λόγος της απορρόφησης A 260/280. Οι αποδεκτές τιμές του λόγου είναι μεταξύ 1,8 και 2, με την τιμή 1,8 να θεωρείται ενδεικτική διαλύματος καθαρού DNA, και για τιμές >1,8, να υπάρχει πρόσμιξη με RNA χωρίς όμως να επιφέρει πρόβλημα στις αναλύσεις. Μετά την απομόνωση της επιθυμητής ποσότητας γενετικού υλικού (τουλάχιστον 50ng/ μ L) και μέχρι την αποστολή τους για γονοτύπηση ευρέως φάσματος, τα δείγματα τοποθετούνταν για αποθήκευση σε θερμοκρασία-20°C, για μέγιστη διάρκεια έως και 2 μηνών. Για την μακροχρόνια αποθήκευσή τους, τα δείγματα τοποθετούνταν σε θερμοκρασία- 80 °C. Το chip που χρησιμοποιήθηκε για τη γονοτύπηση είναι το Axiom Precision Medicine Diversity Research Array (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific), το οποίο περιέχει πάνω από 850.000 MNPI, ενθέσεις, διαγραφές κι αντιγραφές γενετικού υλικού.

2.6. Σκορ Κατάθλιψης (CESD-R-10)

Οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο κατάθλιψης μέσω της ειδικά διαμορφωμένης πλατφόρμας της μελέτης. Για την αξιολόγηση των δεικτών κατάθλιψης

χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised(CESD-R-10) το οποίο αποτελείται από δέκα ερωτήσεις κλειστού τύπου με κλίμακα Likert 0–3και οι ερωτήσεις σχετίζονται με την εμφάνιση ή την απουσία αλλαγών ή διακυμάνσεων της διάθεσης του εθελοντή κατά την διάρκεια της ημέρας. Εάν το συνολικό σκορ είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 10, τότε ο εκάστοτε ασθενής χαρακτηρίζεται ως καταθλιπτικός(78).

2.7. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος IBMSPSS 26.0. Η πλειοψηφία των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν συλλέχθηκαν από την έναρξη (baseline) της μελέτης iMPROVE και χρησιμοποιήθηκαν μεταβλητές που συλλέχθηκαν από το 3μήνο καθώς και από την λήξη της μελέτης. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση και οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες τιμές και ποσοστά. Τέλος,για τον έλεγχο της κανονικότητας της κατανομής των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Kolmogorov–Smirnovκαι το τεστ Shapiro–Wilk.

2.7.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Αναλύθηκαν δεδομένα όπως το φύλο, η ηλικία, οι καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας καθώς και η επαγγελματική απασχόληση. Στην συνέχεια, έγινε ανάλυση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση ,ενώ όσες δεν την ακολουθούν ως διάμεσος[ενδοτεταρτημοριακό εύρος–IQR]

2.7.2. Παχυσαρκία, δείκτες κατάθλιψης και γενετικά δεδομένα

Για τις γενετικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά SPSS και Plink1.9. Τα ΜΝΠ εξετάστηκαν με βάση το προσθετικό μοντέλο additive model. Δηλαδή, το β δείχνει τη μεταβολή του δείκτη ανά αλληλόμορφο.

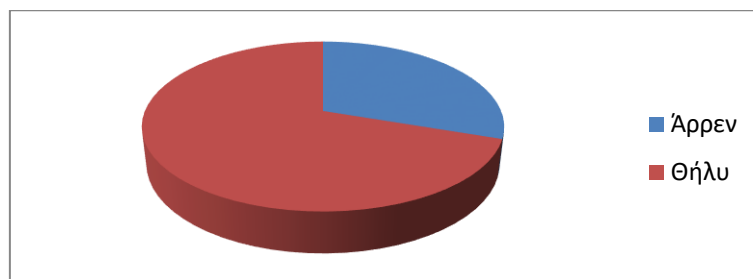
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την έναρξη της μελέτης το πλήθος των συμμετεχόντων ήταν 202 άτομα, ενώ κατά λήξη ήταν 32. Διαθέσιμα γενετικά δεδομένα είχαμε για τους 153 εθελοντές. Αναλυτικότερα στον πίνακα που ακολουθεί (**Πίνακας 2 – Σχήμα 2**) φαίνεται ότι από το σύνολο των συμμετεχόντων οι 59 ήταν άνδρες (29.20%) και οι 143 γυναίκες (70.8%).Σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες, παρατηρήθηκε πως το μεγαλύτερο ποσοστό από το σύνολο των ατόμων που δήλωσαν εάν καπνίζουν (N=201),οι μη καπνιστές ήταν το 74.3% (151 άτομα)(**Πίνακας 2 –Σχήμα 3**). Όσον αφορά τον τύπο διατροφής που τους δόθηκε, φαίνεται πως τα 108 άτομα ακολούθησαν το πρόγραμμα διατροφής με υψηλότερο ποσοστό πρωτεΐνης, ενώ 94 άτομα ακολούθησαν το υψηλό σε υδατάνθρακες πρόγραμμα διατροφής.

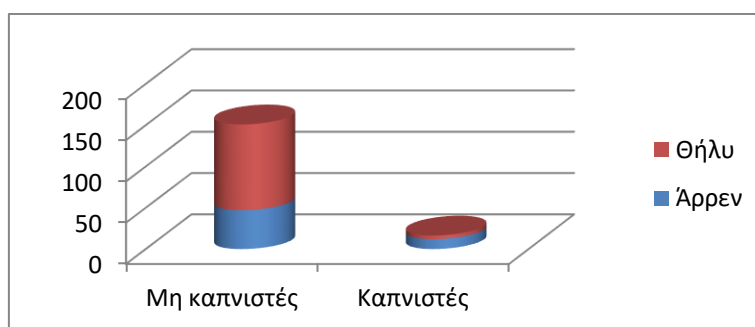
Πίνακας 2. Στατιστικά στοιχεία σχετικά με το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και τον τύπο διατροφής που ακολούθησαν κατά την μελέτη

Μεταβλητή	Αριθμός ατόμων	Ποσοστό % επί του δείγματος
<u>Φύλο</u>		
Σύνολο	202	
Άρρεν	61	30.2
Θήλυ	141	69.8
<u>Καπνιστικές συνήθειες</u>		
Σύνολο	201	
Καπνίζοντες	50	24.8
• Άρρεν	12	6
• Θήλυ	38	18.8
Μη καπνίζοντες	151	74.3
• Άρρεν	47	23.1
• Θήλυ	104	51.2
<u>Τύπος Δίαιτας</u>		
Σύνολο	202	
CHO	94	46.5
PR	108	53.5

CHO: Δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες, PR: Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες



Σχήμα 1. Διαχωρισμός δείγματος βάσει φύλου



Σχήμα 2. Διαχωρισμός δείγματος βάσει καπνιστικών συνηθειών.

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 3**, το ηλικιακό εύρος των εθελοντών που έλαβαν μέρος στην μελέτη ήταν 19 – 65ετών και το επίπεδο εκπαίδευσης τους ήταν κατά μέσο όρο 12 έτη. Σχετικά με το βάρος, η διάμεσος του κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 87.10 kg, ενώ παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα. Εν συνεχεία, στο ΔΜΣ η χαμηλότερη τιμή που παρατηρήθηκε ήταν 25kg/m² (υπέρβαρο), ενώ η υψηλότερη ήταν 54.30 kg/m² (παχυσαρκία 3^{ου} βαθμού). Επιπλέον, τόσο το ποσοστό λιπώδους μάζας, όσο και η αναλογία μέσης-ισχίου φαίνεται να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δυο φύλα. Στον **πίνακα 3** υπάρχουν επίσης δεδομένα για το βάρος και τον ΔΜΣ των εθελοντών κατά το σημείο 6 τα οποία συλλέχθηκαν τόσο από την πλατφόρμα της μελέτης, όσο και από την δια ζώσης συνάντηση. Ακόμη, γίνεται αναφορά στη διάμεσο του σκορ κατάθλιψης (CESD-R-10), όπου κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 6, ενώ κατά στην λήξη ήταν 4, με στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα. Οι τιμές πάνω από 10 υποδηλώνουν πιθανή κατάθλιψη.

Πίνακας 3. Περιγραφικά χαρακτηριστικά αναφορικά με την ηλικία, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και το σκορ του ερωτηματολογίου κατάθλιψης CESD-R-10.

Μεταβλητή	Φύλο	Μέσος ±T.A Διάμεσος[IQR]	Μικρότερο	Μεγαλύτερο	p- Value
Ηλικία (έτη)	Σύνολο	47[15]	19	65	p>0.05
	Άρρεν	45±10,6	23	63	
	Θήλυ	48[14]	19	65	

Επίπεδο εκπαίδευσης (έτη)	Σύνολο	12[9]	-1	36	p>0.05
	Άρρεν	14[10]	-1	36	
	Θήλυ	12[10]	-1	26	
Βάρος έναρξης (kg)	Σύνολο	87.1[26]	57	178	p<0.001
	Άρρεν	102.60 [29,4]	77	178	
	Θήλυ	83[17.4]	57	140	
Ύψος(m)	Σύνολο	1.65[0.16]	1.49	1.97	p<0.001
	Άρρεν	1.8±0.06	1.63	1.97	
	Θήλυ	1.62[0.1]	1.49	1.83	
ΔΜΣ έναρξης(kg/m ²)	Σύνολο	31.2[6.8]	25.0	54.3	p>0.05
	Άρρεν	31.2[7.4]	25.2	54.3	
	Θήλυ	31.4[6.9]	25	48.4	
logΔΜΣ έναρξης	Σύνολο	1.5[0.09]	1,4	1.73	p>0.05
	Άρρεν	1.5[0.1]	1.4	1.73	
	Θήλυ	1.5[0.09]	1.4	1.7	
Λιπώδης Μάζα έναρξης (%)	Σύνολο	37.9±7.8	16.4	52.7	p<0.001
	Άρρεν	29.3±5.6	16.4	43.8	
	Θήλυ	41.5±5.4	28.8	52.7	
Αναλογία Μέσης-Ισχίου	Σύνολο	0.86±0.08	0.66	1.08	p<0.001
	Άρρεν	0.9±0.07	0.8	1.08	
	Θήλυ	0.8±0.07	0.66	1.03	
Βάρος Λήξης Πλατφόρμα(kg)	Σύνολο	81.9±14,7	62	114	p>0.05
	Άρρεν	94.3±17	83	114	
	Θήλυ	75.7±9.7	62	85	
Βάρος Λήξης Συνάντηση (kg)	Σύνολο	90.64±24.7	62.8	119.4	p<0.05
	Άρρεν	116.7±3.8	114	119	
	Θήλυ	73.2±9	62.8	79	
Σκορ Ερωτηματολογίου Κατάθλιψης-Έναρξη	Σύνολο	6[5]	0	21	p<0.05
	Άρρεν	5[5]	0	16	
	Θήλυ	4[4]	0	21	
Σκορ Ερωτηματολογίου Κατάθλιψης-Λήξη	Σύνολο	4[5]	0	17	p<0.05
	Άρρεν	4.7±2.8	2	10	
	Θήλυ	4[5]	0	17	

Οι μεταβλητές που παρουσιάζουν κανονική κατανομή περιγράφονται ως Μέσος ± τυπική απόκλιση (Τ.Α.), ενώ εκείνες με μη κανονική κατανομή περιγράφονται ως Διάμεσος [IQR-ενδοτεταρτημοριακό εύρος]. Για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας των δύο φύλων χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitneytest.

Στην συνέχεια αναλύθηκαν τα δεδομένα για το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών. Όπως φαίνεται στον **πίνακα 4** που ακολουθεί, το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος είχε μέτρια φυσική δραστηριότητα (51.5%), ενώ χαμηλή φυσική δραστηριότητα

παρατηρήθηκε στο 31.7%, και το μικρότερο ποσοστό είχε υψηλή φυσική δραστηριότητα (15.3%).

Πίνακας 4. Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας στο σύνολο καθώς και ξεχωριστά ανάμεσα στα δύο φύλα

Διαβάθμιση	Σύνολο	Άρρεν	Θήλυ
1-Χαμηλή φυσική δραστηριότητα	64 (31.7%)	20 (33.9%)	44 (30.8%)
2-Μέτρια φυσική δραστηριότητα	104 (51.5%)	28 (47.5%)	76 (53.1%)
3-Υψηλή φυσική δραστηριότητα	31 (15.3%)	11 (18.6%)	20 (14%)
	199	59	143

Στον **πίνακα 5** που ακολουθεί, εξετάστηκε η επαγγελματική κατάσταση των εθελοντών και φάνηκε πως το μεγαλύτερο ποσοστό εργαζόταν σε επαγγέλματα πλήρους απασχόλησης, στον δημόσιο ή ιδιωτικό τομέα (71.8%), ενώ μόλις το 5.9% του συνόλου (N=201) ήταν άνεργοι.

Πίνακας 5. Επαγγελματική απασχόληση στο σύνολο των εθελοντών καθώς και ανάμεσα στα δύο φύλα

	Σύνολο	Άρρεν	Θήλυ
0 – Άνεργος	12(5.9%)	3 (5.1%)	9 (6.3%)
1 – Οικιακά	12(5.9%)	0 (0.0%)	12 (8.4%)
2 – Συνταξιούχος	11(5.4%)	2 (3.4%)	9 (6.3%)
3 – Αυτοαπασχολούμενος	12(5.9%)	2 (3.4%)	10 (7%)
4 – Μερική απασχόληση/Δημόσιος, Ιδιωτικός τομέας	9(4.5%)	1 (1.7%)	8 (5.6%)
5 – Πλήρης απασχόληση/Δημόσιος,Ιδιωτικός τομέας	145 (71.8%)	51 (86.4%)	94 (65.7%)
	201	59	142

Στην συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης. Στον **πίνακα 6**, παρατηρούμε τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που πραγματοποιήθηκαν για το βάρος έναρξης, το βάρος στο εξάμηνο, καθώς και για την διαφορά του σκορ κατάθλιψης μεταξύ εξαμήνου και έναρξης της μελέτης. Ως εξαρτημένη μεταβλητή θέσαμε το σκορ κατάθλιψης (CESD-10), για την έναρξη και το εξάμηνο, αντίστοιχα. Αναλυτικότερα, στη δεύτερη στήλη παρουσιάζεται ο βαθμός συσχέτισης του βάρους με το σκορ κατάθλιψης (σε μορφή δεκαδικού λογαρίθμου), δηλαδή πως θα επηρεαστεί το αποτέλεσμα του σκορ, εάν το βάρος αλλάξει κατά μια μονάδα, άρα κατά 1 kg. Παρατηρούμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση κατά την έναρξη, δηλαδή όταν το βάρος αλλάξει κατά 1kg τότε το σκορ κατάθλιψης μεταβάλλεται κατά 0.003. Ωστόσο, τόσο κατά τη λήξη, όσο και στην διαφορά σκορ εξαμήνου με έναρξης, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Τέλος,

ελέγξαμε εάν υπήρχε διαφορά μεταξύ του σκορ έναρξης και λήξης, όπου δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση (Mean: 0.026, p-value: >0.05).

Πίνακας 6.Συσχετίσεις μεταξύ σκορ κατάθλιψης και βάρους

Μεταβλητές	Regression co-efficient-β	Co-efficient Std. Error	p-value
Σκορ Έναρξης (Βάρος Έναρξης)	0.003	0.001	0.028
Σκορ 6μήνου (Βάρος 6μήνου)	0.076	0.074	0.352
Διαφορά Σκορ εξαμήνου – Σκορ Έναρξης (Βάρος Έναρξης)	0.026	0.031	0.413

Εξαρτημένη μεταβλητή: Σκορ κατάθλιψηςCESD-10
Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο.

Πίνακας 7. Πληροφορίες μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (MNP) που μελετήθηκαν

MNP	Γονίδιο	Θέση	Αλληλόμορφα	Αλληλ. επίδρασης	MAF*	Γονότυποι και συχνότητες (Ensembl)			MAF δείγματος
rs2206734	CDKAL1	6:20694653	T<C	C	0.175	C C: 0.692 (348)	C T: 0.266 (134)	T T: 0.042 (21)	0.088
rs11671664	GIPR	19:45669020	A<G	G	0.107	G G: 0.795 (400)	A A: 0.010 (5)	A G: 0.195 (98)	0.163
rs2984618	TAL1	1:47224766	T<G	T	0.395	G G: 0.370 (186)	G T: 0.471 (237)	T T: 0.159 (80)	0.129
rs3824755	NT5C2	10:10283609 2	C<G	C	0.094	G G: 0.821 (413)	C C: 0.010 (5)	C G: 0.169 (85)	0.042
rs7903146	TCF7L2	10:11299859 0	T<C	T	0.317	C C: 0.481 (242)	C T: 0.404 (203)	T T: 0.115 (58)	0.415
rs9939609	FTO	1:72299433	A<T	A	0.414	T T: 0.372 (187)	A A: 0.199 (100)	A T: 0.429 (216)	0.205
rs2568958	NEGR1	1:72299433	G<A	A	0.358	A A: 0.398 (200)	A G: 0.489 (246)	G G: 0.113 (57)	0.055
rs324420	FAAH	1:46405089	A<C	A	0.211	C C: 0.622 (313)	A A: 0.044 (22)	A C: 0.334 (168)	0.081
rs1501299	ADIPOQ	3:186853334	T<G	G	0.279	G G: 0.527 (265)	G T: 0.388 (195)	T T: 0.085 (43)	0.161
rs1801282	PPARG	3:12351626	G<C	G	0.120	C C: 0.769 (387)	C G: 0.221 (111)	G G: 0.010 (5)	0.029
rs4994	ADRB3	8:37966280	G<A	G	0.082	A A: 0.845	A G: 0.147	G G: 0.008	0.016

						(425)	(74)	(4)	
rs6265	BDNF	11:27658369	T<C	C	0.197	C C: 0.642 (323)	C T: 0.322 (162)	T T: 0.036 (18)	0.179
rs696217	GHRL	3:10289773	T<G	T	0.087	G G: 0.835 (420)	G T: 0.155 (78)	T T: 0.010 (5)	0.016

MNP: μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός, Αλληλόμορφοεπίδρασης (Effectallele), MAF: MinorAlleleFrequency.
 * Χρησιμοποιήθηκε το MAF που εμφανίζεται στον ευρωπαϊκό πληθυσμό (EUR), όπου ανήκει και το δείγμα της μελέτης iMPROVE.
 Τα δεδομένα ανακτήθηκαν από την βάση Ensembl.

Οι γενετικές αναλύσεις που συμπεριλαμβάνονται στο **πίνακα 7** αφορούν 13 πολυμορφισμούς για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα στην μελέτη iMPROVE, ενώ παράλληλα βρέθηκαν μετά από την ανασκόπηση στην βιβλιογραφία, ότι σχετίζονται είτε με το βάρος, είτε τον ΔΜΣ, είτε με καταθλιπτικές διαταραχές. Αναλυτικότερα, δίνονται πληροφορίες σχετικά με την θέση τον ΜΝΠ, τα αλληλόμορφα επίδρασης, την συχνότητά τους, καθώς και την συχνότητα του ελάσσονος αλληλομόρφου, όπως προκύπτουν από την βάση Ensembl.

Πίνακας 8. Συσχετίσεις μεταξύ ΜΝΠ και σκορ κατάθλιψης εκκίνησης

ΜΝΠ	Αλληλόμορφο	1 ^ο μοντέλο διόρθωσης			2 ^ο μοντέλο διόρθωσης		
		Beta	SE	p-value	Beta	SE	p-value
rs324420	C	0.3866	0.491	0.6242	0.3039	0.3922	0.6955
rs2984618	G	0.2774	0.4509	0.6528	0.226	0.3737	0.7092
rs2568958	G	-1.161	-1.245	0.2152	-1.069	-1.164	0.2463
rs696217	G	1.207	0.6792	0.4981	1.079	0.6177	0.5377
rs1801282	C	-0.005902	-0.004365	0.9965	0.2968	0.2224	0.8243
rs1501299	G	-0.01783	-0.03018	0.976	0.1506	0.2584	0.7965
rs2206734	C	0.1799	0.2464	0.8057	0.2544	0.3543	0.7237
rs4994	A	0.405	0.2313	0.8174	0.4141	0.2406	0.8102
rs3824755	G	2.308	2.017	0.04553	2.106	1.864	0.06441
rs7903146	C	-0.5269	-1.184	0.2385	-0.5677	-1.298	0.1964
rs6265	C	0.4031	0.7281	0.4677	0.1733	0.313	0.7547
rs9939609	T	-0.2316	-0.4673	0.641	-0.3296	-0.6749	0.5008

Το 1^ο μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε.
 Το 2^ο μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που δόθηκε, καθώς και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης

Στον **πίνακα 8** απεικονίζονται τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης για το σύνολο των πολυμορφισμών (ΜΝΠ) του **πίνακα 7**. Ως εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκε το σκορ κατάθλιψης κατά την έναρξη της μελέτης και ως ανεξάρτητη μεταβλητή οι ΜΝΠ. Σκοπός της

ανάλυσης είναι να ελέγξει ένα κάθε ένας από τους πολυμορφισμούς μπορεί να προβλέψει την διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε. Σύμφωνα με τον **πίνακα 8** για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού rs3824755(C) το σκορ κατάθλιψης μειώνεται κατά 2.308 μονάδες μετά από διόρθωση για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε, με στατιστική σημαντικότητα . Για τους υπόλοιπους πολυμορφισμούς δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση

Στον **πίνακα 8** ως εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκε το σκορ κατάθλιψης κατά την έναρξη της μελέτης και ως ανεξάρτητη μεταβλητή οι ΜΝΠ. Σκοπός της ανάλυσης είναι να ελέγξει ένα κάθε ένας από τους πολυμορφισμούς μπορεί να προβλέψει την διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που δόθηκε καθώς και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης. Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε.

Πίνακας 9. Συσχετίσεις μεταξύ ΜΝΠ και σκορ κατάθλιψης Εξαμήνου

ΜΝΠ	Αλληλόμορφο	1 ^ο μοντέλο διόρθωσης			2 ^ο μοντέλο διόρθωσης		
		Beta	SE	p-value	Beta	SE	p-value
rs324420	C	-0.5855	-0.3698	0.7151	-0.4519	-0.288	0.7762
rs2984618	G	0.1482	0.08971	0.9294	0.07127	0.04419	0.9652
rs2568958	G	0.5639	0.2518	0.8035	0.2424	0.1087	0.9145
rs1801282	C	-0.7905	-0.2414	0.8115	-0.3284	-0.1008	0.9207
rs1501299	G	0.3866	0.2556	0.8007	1.115	0.713	0.4837
rs2206734	C	1.121	0.7982	0.4333	1.444	1.038	0.311
rs4994	A	2.829	0.9129	0.3712	2.804	0.9172	0.3694
rs7903146	C	-1.647	-1.836	0.07991	-2.029	-2.328	0.02999
rs6265	C	2.424	2.413	0.02458	2.249	2.203	0.03887
rs9939609	T	0.367	0.2845	0.7787	0.442	0.3471	0.732
Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε. Το 2 ^ο μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που δόθηκε, καθώς και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης.							

Σύμφωνα με τον **πίνακα 9** ο πολυμορφισμός rs6265BDNF επηρεάζει το σκορ της κατάθλιψης έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που δόθηκε, με στατιστική σημαντικότητα. Αναλυτικότερα για κάθε αλληλόμορφο

κινδύνου (C) για τον πολυμορφισμό *rs6265BDNF* το σκορ κατάθλιψης αυξάνεται κατά 2.424 μονάδες.

Αντίστοιχα στον **πίνακα 9** παρατηρούμε πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου (G) για τον πολυμορφισμό *rs6265 BDNF* το σκορ κατάθλιψης αυξάνεται κατά 2.249 μονάδες σύμφωνα με το προσθετικό μοντέλο έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο , καπνιστικές συνήθειες , φυσική δραστηριότητα τον τύπο διαίτας που δόθηκε και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης, παρουσιάζοντας στατιστική σημαντικότητα. Επιπλέον για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου (T) για τον πολυμορφισμό *rs7903146 TCF7L2* το σκορ αυξάνεται κατά 2.029 μονάδες, παρουσιάζοντας στατιστική σημαντικότητα.

Πίνακας 10. Συσχετίσεις μεταξύ ΜΝΠ και αλλαγή σκορ μεταξύ εκκίνησης και εξαμήνου

ΜΝΠ	Αλληλόμορφο	Beta	SE	p-value
<i>rs324420</i>	C	-0.8678	-0.6277	0.5367
<i>rs2984618</i>	G	0.466	0.3316	0.7435
<i>rs2568958</i>	G	0.0102	0.005179	0.9959
<i>rs1801282</i>	C	0.221	0.07674	0.9395
<i>rs1501299</i>	G	1.4	1.08	0.2918
<i>rs2206734</i>	C	1.401	1.153	0.2615
<i>rs4994</i>	A	0.7924	0.2863	0.7773
<i>rs7903146</i>	C	-0.4929	-0.5872	0.5631
<i>rs6265</i>	C	1.727	1.875	0.07414
<i>rs9939609</i>	T	0.5054	0.4474	0.659
Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο , καπνιστικές συνήθειες , φυσική δραστηριότητα καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε καθώς και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης				

Τέλος στον **πίνακα 10** παρουσιάζεται η αλλαγή του σκορ κατάθλιψης από την έναρξη της μελέτης έως την λήξη της. Ως εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκε η διαφορά του σκορ κατάθλιψης και ως ανεξάρτητη μεταβλητή οι ΜΝΠ. Σκοπός της ανάλυσης είναι να ελέγξει ένα κάθε ένας από τους πολυμορφισμούς μπορεί να προβλέψει την διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής έπειτα από διόρθωση για ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες , φυσική δραστηριότητα, τον τύπο διαίτας που δόθηκε και τον ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης. Δεν παρατηρούμε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ΜΝΠ και της αλλαγής του σκορ κατάθλιψης από την έναρξη της μελέτης έως την λήξη της.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κατάθλιψη είναι μια κοινή και σοβαρή ιατρική ασθένεια που επηρεάζει αρνητικά τον τρόπο που αισθάνονται, σκέφτονται και ενεργούν τα άτομα. Η γενετική αιτιολογία της κατάθλιψης υπολογίζεται περίπου στο 40%, καταλήγοντας στο συμπέρασμα πως η εμφάνιση της δεν καθορίζεται μόνο από περιβαλλοντικούς παράγοντες, αλλά και από το γενετικό υπόβαθρο. Επιπλέον, γενετική αιτιολογία φαίνεται να έχει και η εμφάνιση παχυσαρκίας ή υπέρβαρου. Φυσικά, οι αιτίες εμφάνισης της παχυσαρκίας είναι πολλές (περιβάλλον, τρόπος ζωής κ.α.) και ο συνδυασμός αυτών καταλήγει στο φαινότυπο της παχυσαρκίας.

Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος της μελέτης iMPROVE και εστιάζει στην διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του γενετικού υποβάθρου και των δεικτών κατάθλιψης σε 202 υγιείς ενήλικες Έλληνες με υπέρβαρο/παχυσαρκία. Σκοπός της εργασίας αποτελεί η διερεύνηση της πιθανής επίδρασης του γενετικού υποβάθρου στους δείκτες κατάθλιψης, καθώς και η αξιολόγηση των τελευταίων με την χρήση κατάλληλων ερωτηματολογίων στην έναρξη, καθώς και στην λήξη της μελέτης.

Στο παρελθόν έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες έρευνες που μελετούν την σχέση του αυξημένου σωματικού βάρους με την εμφάνιση κατάθλιψης ή και το αντίστροφο. Σε μια πρόσφατη μελέτη του Πανεπιστημίου Renmin της Κίνας μελετήθηκε η επιρροή της κατάθλιψης στο σωματικό βάρος σε άντρες και γυναίκες. Φάνηκε πως οι γυναίκες που έπασχαν από κατάθλιψη είχαν αυξημένες πιθανότητες για παχυσαρκία, ενώ αντίθετα στους άνδρες η παρουσία κατάθλιψης φάνηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με την ανάπτυξη παχυσαρκίας(79). Στην μελέτη των Baldofski et al συλλέχθηκαν δεδομένα από δυο μεγάλες κλινικές μελέτες (MooDFOOD& NESDA). Οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν ως εργαλείο εκτίμησης της κατάθλιψης το ερωτηματολόγιο Inventory IDS-SR30 (Depressive Symptomatology Self – Report). Τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν πως τα καταθλιπτικά συμπτώματα σχετίζονται με αυξημένο ΔΜΣ και αυξημένη αναλογία μέσης προς ισχίο. Επιπλέον οι άντρες μεγαλύτερης ηλικίας φάνηκε να έχουν στατιστικά σημαντική αυξημένη αναλογία μέσης προς ισχίο (80). Ο CDC αναφέρει πως τόσο τα μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης όσο και η χρήση αντικαταθλιπτικών συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Τα μέτρια έως σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με αυξημένο σωματικό βάρος τόσο σε άτομα που έπαιρναν αντικαταθλιπτική αγωγή όσο και σε αυτά που δεν έπαιρναν. Η χρήση αντικαταθλιπτικών συσχετίστηκε με αυξημένο βάρος ακόμα και σε άτομα με ήπια ή χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης (81). Από την άλλη, η μελέτη των Patsalos et al κατέληξε στο συμπέρασμα πως τα άτομα με διαγνωσμένη κατάθλιψη που ταυτόχρονα ήταν παχύσαρκα

εμφάνισαν μειωμένα καταθλιπτικά συμπτώματα όταν ακολούθησαν υποθερμιδική δίαιτα για απώλεια βάρους (82).Επιπλέον σε μια μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριέλαβαν 15 κλινικές μελέτες φάνηκε πως υπάρχει μια αμοιβαία σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο κατάθλιψης όπως επίσης η κατάθλιψη βρέθηκε να είναι προγνωστικός δείκτης για την ανάπτυξη παχυσαρκίας (83).Σε μια ακόμα μετα-ανάλυση που συλλέχθηκαν δεδομένα από 9 κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε πως η πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης ήταν μεγαλύτερη κατά 32% στα παχύσαρκα άτομα έναντι των ατόμων με φυσιολογικό βάρος. Τέλος, ο επιπολασμός της κατάθλιψης βρέθηκε αυξημένος στις γυναίκες με υπερβάλλον βάρος έναντι των αντρών με υπερβάλλον βάρος (84).

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των επιλεγμένων πολυμορφισμών και του σκορ κατάθλιψης τόσο κατά την έναρξη της μελέτης όσο και κατά την λήξη.Οι Nakashima et al. μελέτησαν την συσχέτιση του *rs696217 GHRL* με την κατάθλιψη. Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 135 υγιείς Ιάπωνες εθελοντές, 147 εθελοντές με διαγνωσμένη κατάθλιψη και 96 εθελοντές, που είχαν διαγνωστεί με καταθλιπτική διαταραχή βάση του ερωτηματολογίου Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου κινδύνου (T) ήταν μεγαλύτερη στους εθελοντές που έπασχαν από κατάθλιψη (2.7% T/T, 57.8% T/G και 39.5% G/G) έναντι των υγιών εθελοντών (5.9% T/T, 39.3% T/G και 54.8% G/G)(85).Φαίνεται πως ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός έχει συσχετιστεί με διάφορες ιατρικές και ψυχιατρικές καταστάσεις, όπως είναι η παχυσαρκία και η κατάθλιψη(86). Ωστόσο στο δικό μας δείγμα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του *GHRL rs696217* και της κατάθλιψης, τόσο στις αναλύσεις που αφορούν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κατά την έναρξη, όσο και κατά την λήξη. Πιθανή εξήγηση στην απουσία στατιστικά σημαντικών ευρημάτων αποτελεί το μικρό μέγεθος δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στις αναλύσεις μας.

Εν συνεχεία, ο πολυμορφισμός *rs6265 BDNF* έχει συσχετιστεί με αρκετές ψυχιατρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των αγχωδών διαταραχών, της κατάθλιψης και της σχιζοφρένειας(87).Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, *BDNF*) παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση και την επιβίωση των νευρώνων και στη συναπτική πλαστικότητα(88).Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα με κατάθλιψη φαίνεται να έχουν αυξημένη έκφραση του *BDNF* στον εγκέφαλο. Στην μελέτη των Benjamin et al.μελετήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης σε ηλικιωμένους. Η αξιολόγηση της κατάθλιψης πραγματοποιήθηκε μετρώντας το μέγεθος του ιππόκαμπου του εγκεφάλου μέσω μαγνητικής τομογραφίας. Μελέτες έχουν συνδέσει την κατάθλιψη με μικρότερο μέγεθος ιππόκαμπου. Σε 116 ηλικιωμένους διαγνωσμένους με κατάθλιψη και 57 υγιείς πραγματοποιήθηκαν οι

απαραίτητες αναλύσεις. Δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του στο μέγεθος του ιππόκαμπου και του *rs6265 BDNF*(89).

Επιπρόσθετα, μια μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2018 έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού *rs6265 BDNF* και της εμφάνισης στρες στα άτομα που ήταν φορείς για το αλληλόμορφο κινδύνου (C). Παρόμοια ευρήματα, με στατιστική σημαντικότητα, βρέθηκαν και στην εμφάνιση κατάθλιψης σε παιδιά(90). Στην βιβλιογραφία φαίνεται πως οι φορείς για το αλληλόμορφο κινδύνου του συγκεκριμένου πολυμορφισμού (C) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης(91). Στην παρούσα μελέτη ο πολυμορφισμός *BDNF rs6265* βρέθηκε να επηρεάζει το σκορ της κατάθλιψης (CESD-10). Πιο συγκεκριμένα, κατά την λήξη της μελέτης, φάνηκε πως ο *BDNF rs6265* μεταβάλλει το σκορ κατάθλιψης κατά 2.4 μονάδες ($p < 0.05$) για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου, όταν το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε στους εθελοντές. Η επιρροή του *BDNF rs6265* στο σκορ μεταβάλλεται στις 2.2 μονάδες όταν διορθώσουμε επιπλέον και για τον ΔΜΣ των εθελοντών κατά την έναρξη της μελέτης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη των Wang et al. ερευνήθηκε η πιθανή σχέση του πολυμορφισμού *rs1501299* του γονιδίου *ADIPOQ*, με την εμφάνιση κατάθλιψης έπειτα από έναν μεγάλο σεισμό. Για την αξιολόγηση της κατάθλιψης έγινε χρήση του ερωτηματολογίου Beck Depression Inventory (BDI). Μόνο οι γυναίκες που ήταν φορείς για το αλληλόμορφο κινδύνου(G) εμφάνισαν υψηλότερο επιπολασμό κατάθλιψης, καθώς και υψηλότερο σκορ 12 μήνες μετά τον σεισμό(92). Τα αποτελέσματα των δικών μας αναλύσεων δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση, μεταξύ του *ADIPOQ rs1501299* και του σκορ κατάθλιψης. Η διαφορά μεταξύ των ευρημάτων μας και των υπόλοιπων μελετών, πιθανόν να οφείλεται στο μικρό μέγεθος δείγματος.

Στην μελέτη των Lazary et al. ερευνήθηκε η πιθανή επίδραση του πολυμορφισμού *rs324420* του γονιδίου *FAAH*, στον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε 928 εθελοντές, οι οποίοι κλήθηκαν να απαντήσουν σε τρία διαφορετικά ερωτηματολόγια που αφορούσαν την κατάθλιψη. Τα ερωτηματολόγια αυτά ήταν το Brief Symptom Inventory (BSI), το The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) και τέλος το Childhood Adversity (CHA). Φάνηκε πως οι φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου (A) για τον *FAAH rs324420* είχαν υψηλότερο σκορ και στα τρία ερωτηματολόγια που αφορούν τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, με στατιστική σημαντικότητα(93). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ίδια αποτελέσματα στην δικιά μας μελέτη, καθώς δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό.

Εν συνεχεία, σε μια μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών (EpiDREAM, Interheart, Depression Case – Control Study και Cohorte Lausannoise) φάνηκε πως οι φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου (A) για τον πολυμορφισμό *FTO rs9939609* είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, σύμφωνα με τα κριτήρια DSMIV, όπως επίσης η χρήση αντικαταθλιπτικών ήταν σαφώς χαμηλότερη. Το γονίδιο *FTO* δεν ρυθμίζει μόνο το σωματικό βάρος, αλλά έχει άμεσο αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία και τις ψυχιατρικές διαταραχές. Το γεγονός ότι το γονίδιο αυτό εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον εγκέφαλο σχετίζεται μεταξύ άλλων και με τις ψυχολογικές πτυχές της διατροφής, όπως η απώλεια ελέγχου στην κατανάλωση τροφής. Κατέληξαν λοιπόν στο συμπέρασμα πως ο πολυμορφισμός *rs9939609* (A) του γονιδίου *FTO* μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης ανεξάρτητα από την επίδρασή της στον ΔΜΣ(94). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στην παρούσα μελέτη χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα, ενδεχομένως λόγω του μεγέθους δείγματος.

Στην μελέτη των Sasayama et al. μελέτησαν την επίδραση του *rs4994 ADRB3* στην εμφάνιση σχιζοφρένειας ή/και κατάθλιψης. Έλαβαν μέρος 504 εθελοντές που έπασχαν από σχιζοφρένια, 650 εθελοντές με κατάθλιψη και 1170 υγιείς μάρτυρες. Για το σύνολο των ασθενών υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα και για τον ΔΜΣ. Για τους φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου (G) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας ή κατάθλιψης. Το αποτέλεσμα της συγκεκριμένης μελέτης έρχεται σε συμφωνία με τα δικά μας ευρήματα. Παρόλα αυτά οι ασθενείς με σχιζοφρένια που ήταν φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου (G) είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ συγκριτικά με τις άλλες δυο ομάδες(95).

Εν συνεχεία, ο πολυμορφισμός *rs2568958 NEGR1* βρέθηκε να σχετίζεται με την κατάθλιψη. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, αξιολογήθηκαν 9240 εθελοντές διαγνωσμένοι με κατάθλιψη και 9519 υγιείς εθελοντές, όπου φάνηκε πως οι φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου (A) για τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό εμφάνισαν αυξημένα συμπτώματα κατάθλιψης(96). Κάτι παρόμοιο δεν φαίνεται στην δική μας μελέτη. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη μελέτη ερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση της κατάθλιψης με τον πολυμορφισμό *rs2984618* του γονιδίου *TAL1*. Σε 1.546 εθελοντές με συμπτώματα κατάθλιψης και 884 υγιείς, σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο Beck Depression Inventory (BDI). Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως οι φορείς για το αλληλόμορφο κινδύνου (T) είχαν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κατάθλιψη έναντι των ομόζυγων για το αλληλόμορφο G(97). Στα αποτελέσματα μας και για τους δύο πολυμορφισμούς, δεν παρατηρήθηκε καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση, λόγω μικρού μεγέθους δείγματος.

Στην μελέτη των Samaan et al. διερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στον Σακχαρώδη Διαβήτη και στον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, και πως αυτό συνδέεται με το γενετικό υπόβαθρο. Στην

μελέτη έλαβαν μέρος 3209 εθελοντές με συμπτώματα κατάθλιψης, βάση του ερωτηματολογίου Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, και 14195 υγιείς εθελοντές. Τα αποτελέσματα έδειξαν πώς οι φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου (T) για τον *rs7903146 TCF7L2* εμφάνιζαν αυξημένα συμπτώματα κατάθλιψης (98). Αντίστοιχα, στα αποτελέσματα των δικών μας αναλύσεων βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του σκορ κατάθλιψης και των εθελοντών που ήταν φορείς για το αλληλόμορφο κινδύνου του *TCF7L2 rs7903146*. Καταλήξαμε πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου (T) για τον πολυμορφισμό *TCF7L2 rs7903146* το σκορ φαίνεται να αυξάνει κατά 2.029 μονάδες, παρουσιάζοντας στατιστική σημαντικότητα.

Ακολούθως, σε μελέτη όπου συμμετείχαν 17404 εθελοντές, εκ των οποίων οι 3209 εμφάνιζαν σημάδια καταθλιπτικής διαταραχής, σύμφωνα με το DSM-IV, και 14195 χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης. Στην συγκεκριμένη μελέτη έγινε ανάλυση για 21 ΜΝΠ που σχετίζονται με το υπερβάλλον βάρος και τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, εξαιρώντας τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *FTO*. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης διορθωμένες για φύλο, ηλικία και εθνικότητα και δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών *rs3824755 NT5C2*, *rs2206734 CDKAL1* και *rs11671664 GIPR* και την παρουσία κατάθλιψης. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν όταν το μοντέλο διορθώθηκε επιπλέον και για τον ΔΜΣ(70). Στις αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης που πραγματοποιήσαμε στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της εμφάνισης κατάθλιψης και των πολυμορφισμών *rs2206734 CDKAL1* και *rs11671664 GIPR*, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης. Σε αντίθεση με τον *rs3824755 NT5C2*, όπου στις αναλύσεις μας φάνηκε πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού *NT5C2 rs3824755(C)* το σκορ κατάθλιψης μειώνεται κατά 2.308 μονάδες μετά από διόρθωση για τους παράγοντες ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, καθώς και τον τύπο διαίτας που δόθηκε, με στατιστική σημαντικότητα.

Συνοπτικά, από τις αναλύσεις μας βρέθηκαν τρεις πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης. Αρχικά για τους φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου των *rs7903146 TCF7L2* και *rs6265 BDNF* παρατηρήθηκε αύξηση στο σκορ της κατάθλιψης, σε αντίθεση με τον *rs3824755 NT5C2*, όπου εμφανίστηκε αντίστροφη σχέση στην εμφάνιση κατάθλιψης, σε όσους ήταν φορείς του αλληλόμορφου κινδύνου.

Κατά την αναζήτηση παρόμοιων ερευνών που να συνδυάζουν την εμφάνιση κατάθλιψης με το γενετικό υπόβαθρο σε ένα δείγμα υπέρβαρο/παχύσαρκο βρέθηκε αρκετά περιορισμένος αριθμός και δεδομένα. Για τον λόγο αυτό περαιτέρω έρευνες κρίνονται απαραίτητες.

Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κάποιοι περιορισμοί. Σημαντικός παράγοντας είναι το μικρό δείγμα της μελέτης, καθώς και το γεγονός ότι κατά την διάρκεια της μελέτης ο αριθμός των συμμετεχόντων μειωνόταν συνεχώς. Επιπλέον για τις αναλύσεις των πολυμορφισμών επιλέχθηκαν άτομα για τα οποία είχαμε διαθέσιμα γενετικά δεδομένα. Ένας ακόμα περιορισμός είναι ότι το ερωτηματολόγιο της κατάθλιψης το συμπλήρωναν οι ίδιοι εθελοντές βασιζόμενοι αποκλειστικά στην δική τους κρίση και οι ερωτήσεις ήταν ποιοτικού χαρακτήρα. Σημαντική ήταν και η συμβολή της πανδημίας COVID-19, καθώς διακόπηκαν οι δια ζώσης συναντήσεις και κατά την παραμονή στο σπίτι ήταν πολύ δύσκολο για την πλειοψηφία των εθελοντών να ακολουθήσουν το πρόγραμμα διατροφής. Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη είναι μία από τις ελάχιστες, μέχρι στιγμής, που έχουν επιχειρήσει την συσχέτιση των δεικτών κατάθλιψης και των γενετικών παραγόντων με το υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία στην Ελλάδα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΑ. Ερωτηματολόγιο Κατάθλιψης

Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised(CESD-R-10)

	Σπάνια ή καθόλου (λιγότερο από 1 μέρα)	Κάποιες ή λίγες φορές (1-2 μέρες)	Συστηματικά (3-4 μέρες)	Συνέχεια (5-7 μέρες)
Με ενόχλησαν πράγματα που συνήθως δεν με ενοχλούν				
Δυσκολεύτηκα να συγκεντρωθώ σε αυτό έκανα				
Αισθάνθηκα πως ό,τι έκανα δεν είχε νόημα				
Αισθάνθηκα θετικά για το μέλλον				
Αισθάνθηκα φόβο				
Ο ύπνος μου ήταν ανήσυχος				
Ήμουν χαρούμενος/η				
Αισθάνθηκα μόνος/η.				
Αισθάνθηκα ανήμπορος/η να συνεχίσω				

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. What Is Depression? [Internet]. Available from: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
2. McCarron RM, Shapiro B, Rawles J, Luo J. Depression. Ann Intern Med [Internet] Ann Intern Med; 2021;174:ITC65–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33971098/>
3. Kennedy SH. Dialogues in Clinical Neuroscience Core symptoms of major depressive disorder: relevance to diagnosis and treatment. 2008; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tdcn20>
4. Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy. Creat New Fam Ther Approaches to Foster Adopt Kinsh Care [Internet] StatPearls Publishing; 2022;84–94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470241/>
5. Depression: How effective are antidepressants? - InformedHealth.org - NCBI Bookshelf [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361016/>
6. Treatment of Depression: A Systematic Review [Internet] - PubMed [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28876724/#article-details>
7. Trivedi MH. Major Depressive Disorder in Primary Care: Strategies for Identification. J Clin Psychiatry [Internet] Physicians Postgraduate Press, Inc.; 2020;81:27712. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/identifying-mdd-in-primary-care>
8. Chau R, Kissane DW, Davison TE. Risk Factors for Depression in Long-term Care: A Prospective Observational Cohort Study. Clin Gerontol [Internet] Clin Gerontol; 2021;44:112–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31264523/>
9. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of Anxiety Disorders: A Systematic Review [Internet]. SBU Syst Rev Summ [Internet] 2005; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28876726/>
10. Fournier JC, Derubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant Drug effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-Analysis. 2010;303:47–53.
11. Keefe JR, Chambless DL, Barber JP, Milrod BL. Treatment of anxiety and mood comorbidities in cognitive-behavioral and psychodynamic therapies for panic disorder.

- 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.009>
12. Salik I, Marwaha R. Electroconvulsive Therapy. StatPearls [Internet] 2019; Available from: <http://europepmc.org/books/NBK538266>
 13. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord Elsevier*; 2018;226:346–54.
 14. Levinson DF. The Genetics of Depression: A Review. *Biol Psychiatry Elsevier*; 2006;60:84–92.
 15. Yang Y, Ligthart L, Terwindt GM, Boomsma DI, Rodriguez-Acevedo AJ, Nyholt DR. Genetic epidemiology of migraine and depression [Internet]. *Cephalalgia*. SAGE Publications Ltd; 2016. p. 679–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26966318/>
 16. Molgat C V, Patten SB. Comorbidity of Major Depression and Migraine-A Canadian Population-Based Study. *W Can J Psychiatry*. 2005.
 17. Author C, Borut Peterlin P, Zalar B, Blatnik A. FAMILY HISTORY AS AN IMPORTANT FACTOR FOR STRATIFYING PARTICIPANTS IN GENETIC STUDIES OF MAJOR DEPRESSION. Available from: <https://cran.r-project.org/bin/windows/>
 18. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science (80-)* [Internet] American Association for the Advancement of Science ; 1996;274:1527–31. Available from: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.274.5292.1527>
 19. Galletti F, Cupini M, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. *Prog Neurobiol*.
 20. Lacerda-Pinheiro SF, Pinheiro Junior RFF, De Lima MAP, Da Silva CGL, Dos Santos MDSV, Teixeira Júnior AG, De Oliveira PNL, Ribeiro KDB, Rolim-Neto ML, Bianco BAV. Are there depression and anxiety genetic markers and mutations? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2014. p. 387–98.
 21. Nature Education. SNP - Single Nucleotide Polymorphism [Internet]. Scitable. Available from: <https://www.nature.com/scitable/definition/snp-295/>

22. Ledford H. First robust genetic links to depression emerge. *Nature* 2015;523:268–9.
23. Wu W, Howard D, Sibille E, French L. Differential and spatial expression meta-analysis of genes identified in genome-wide association studies of depression. *Transl Psychiatry* [Internet] Springer Nature; 2021;11:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01127-3>
24. Ottenhof KW, Sild M, Lévesque ML, Ruhé HG, Booij L. TPH2 polymorphisms across the spectrum of psychiatric morbidity: A systematic review and meta-analysis [Internet]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2018. p. 29–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29775696/>
25. Gao J, Pan Z, Jiao Z, Li F, Zhao G, Wei Q, Pan F, Evangelou E. TPH2 gene polymorphisms and major depression - a meta-analysis. *PLoS One* [Internet] PLoS One; 2012;7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693556/>
26. HTR1A 5-hydroxytryptamine receptor 1A - Gene - GTR - NCBI [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/genes/3350/>
27. Donaldson ZR, Le Francois B, Santos TL, Almli LM, Boldrini M, Champagne FA, Arango V, Mann JJ, Stockmeier CA, Galfalvy H, et al. The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differences in transcription. *Transl Psychiatry* [Internet] Nature Publishing Group; 2016;6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26926882/>
28. Scutt G, Overall A, Scott R, Patel B, Hachoumi L, Yeoman M, Wright J. Does the 5-HT1A rs6295 polymorphism influence the safety and efficacy of citalopram therapy in the oldest old? *Ther Adv Drug Saf* [Internet] SAGE Publications Ltd; 2018;9:355–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30034777/>
29. Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Okochi T, Matsunaga S, Umene-Nakano W, Nakamura J, Serretti A, Correll CU, Kane JM, et al. The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: Results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet] Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci; 2013;263:105–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22752684/>
30. Rai V. Association of C677T polymorphism (rs1801133) in MTHFR gene with depression. *Cell Mol Biol* [Internet] Cellular and Molecular Biology Association; 2017;63:60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968218/>

31. Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, Araya R, Timpson N, Day INM, Ebrahim S. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis [Internet]. *Molecular Psychiatry*. Mol Psychiatry; 2006. p. 352–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402130/>
32. Jiang W, Xu J, Lu XJ, Sun Y. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: a meta-analysis in the Chinese population. *Psychol Heal Med* [Internet] Routledge; 2016;21:675–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26681493/>
33. Idriss HT, Naismith JH. TNF α and the TNF receptor superfamily: Structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* [Internet] Microsc Res Tech; 2000;50:184–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891884/>
34. World Health Organization. The World health report: 1997: Conquering suffering, enriching humanity / report of the Director-General. WHO. 1997.
35. Halpern B, Mancini MC, Melo ME de, Lamounier RN, Moreira RO, Carra MK, Kyle TK, Cercato C, Boguszewski CL, Halpern B, et al. Proposal of an obesity classification based on weight history: an official document by the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (ABESO). *Arch Endocrinol Metab* [Internet] Archives of Endocrinology and Metabolism; 2022;66:139–51. Available from: http://old.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972022000200139&lng=en&nrm=iso&tlng=en
36. Hu, F. (2008). *Measurements of Adiposity and Body Composition*. In: Hu F, ed. *Obesity Epidemiology*, Oxford University Press, New York City, 53-83. [Internet]. Available from: <http://www.sciepub.com/reference/254705>
37. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO-the first GWAS-identified obesity gene.
38. Mărginean CO, Mărginean C, Meliț LE. New insights regarding genetic aspects of childhood obesity: A minireview [Internet]. *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2018. p. 271. Available from: </pmc/articles/PMC6180186/>
39. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Aoki Y, Ogden CL. Differences in obesity prevalence by demographic characteristics and urbanization level among adults in the United States, 2013-2016. *JAMA - J Am Med Assoc American Medical Association*; 2018;319:2419–29.

40. Golden A, Kessler C. Obesity and genetics. J Am Assoc Nurse Pract [Internet] Lippincott Williams and Wilkins; 2020;32:493–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658169/>
41. D. Hart P. A Multinomial Logistic Regression Examination of TV Time and Two Different Measures of Obesity in U.S. Adults. Am J Public Heal Res Science and Education Publishing Co., Ltd.; 2018;6:222–6.
42. ΕΛΣΤΑΤ. Δελτίο Τύπου - Έρευνα Υγείας: Έτος 2019 [Internet]. ΕΛΣΤΑΤ. 2020. p. 1–25. Available from: https://www.statistics.gr/el/home?p_p_id=com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_mvcPath=%2Fview_content.jsp&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_redirect=https%3A%2F%2Fwww.statistics.gr%3A443%2Fel%2Fhome%3Fp_p_id%3Dcom_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dmaximized%26p_p_mode%3Dview%26com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_redirect%3Dhttps%253A%252F%252Fwww.statistics.gr%253A443%252Fel%252Fhome%253Fp_p_id%253Dcom_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3%2526p_p_lifecycle%253D0%2526p_p_state%253Dnormal%2526p_p_mode%253Dview%26com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_mvcPath%3D%252Fsearch.jsp%26com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_keywords%3D%25CE%25A0%25CE%2591%25CE%25A7%25CE%25A5%25CE%25A3%25CE%2591%25CE%25A1%25CE%259A%25CE%2599%25CE%2591%26com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_formDate%3D1638032071225%26com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_scope%3Dthis-site&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_assetEntryId=17119051&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_INSTANCE_3_type=document
43. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, Sellers TA, Lazovich DA, Prineas RJ. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: The Iowa Women’s Health Study. Arch Intern Med [Internet] American Medical Association; 2000;160:2117–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904454/>

44. WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI [Internet]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>
45. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging* 2012;37:730–2.
46. Hruby A, Manson JAE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, Willett WC, Hu FB. Determinants and consequences of obesity [Internet]. *American Journal of Public Health*. American Public Health Association Inc.; 2016. p. 1656–62. Available from: [/pmc/articles/PMC4981805/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833098/)
47. Kilpeläinen TO, Carli JFM, Skowronski AA, Sun Q, Kriebel J, Feitosa MF, Hedman ÅK, Drong AW, Hayes JE, Zhao J, et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat Commun* [Internet] Nature Publishing Group; 2016;7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833098/>
48. Treur JL, Boomsma DI, Ligthart L, Willemsen G, Vink JM. Heritability of high sugar consumption through drinks and the genetic correlation with substance use. *Am J Clin Nutr* [Internet] American Society for Nutrition; 2016;104:1144–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27581476/>
49. Flier JS. Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic [Internet]. *Cell*. Cell Press; 2004. p. 337–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744442/>
50. Nicolaidis S. Environment and obesity. *Metabolism* [Internet] W.B. Saunders; 2019;100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610854/>
51. Heymsfield SB, Ebbeling CB, Zheng J, Pietrobelli A, Strauss BJ, Silva AM, Ludwig DS. Multi-component molecular-level body composition reference methods: Evolving concepts and future directions. *Obes Rev* [Internet] Blackwell Publishing Ltd; 2015;16:282–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645009/>
52. Magnusson PKE, Rasmussen F. Familial resemblance of body mass index and familial risk of high and low body mass index. A study of young men in Sweden. *Int J Obes* [Internet] *Int J Obes Relat Metab Disord*; 2002;26:1225–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12187400/>
53. Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: Implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes* [Internet] Nature Publishing Group;

- 1997;21:935–40. Available from: <https://www.nature.com/articles/0800498>
54. Speakman JR. The “Fat Mass and Obesity Related” (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance [Internet]. Current obesity reports. Springer; 2015. p. 73–91. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13679-015-0143-1>
 55. Heianza Y, Qi L. Impact of Genes and Environment on Obesity and Cardiovascular Disease. Endocrinology [Internet] The Endocrine Society; 2019;160:81. Available from: </pmc/articles/PMC6304107/>
 56. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. Curr Pediatr Rev [Internet] Bentham Science Publishers; 2019;15:207. Available from: </pmc/articles/PMC7040524/>
 57. Bardet-Biedl syndrome | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program [Internet]. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6866/bardet-biedl-syndrome>
 58. Weihbrecht K, Goar WA, Pak T, Garrison JE, DeLuca AP, Stone EM, Scheetz TE, Sheffield VC. Keeping an Eye on Bardet-Biedl Syndrome: A Comprehensive Review of the Role of Bardet-Biedl Syndrome Genes in the Eye. Med Res Arch [Internet] 2017;5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29457131>
 59. Saldarriaga W, Carrera G, Tassone F, Yuriko González-Teshima L, Forero-Forero JV, Ayala-Zapata S, Hagerman R. Fragile X Syndrome. Colomb Médica C [Internet] Universidad del Valle; 2014;45:190. Available from: </pmc/articles/PMC4350386/>
 60. Public Health Literature Review of Fragile X Syndrome [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5621610/>
 61. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. Br Med Bull [Internet] Oxford University Press; 2017;123:159–73. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article/123/1/159/3930933>
 62. Yu K, Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. Gene. Elsevier B.V.; 2020. p. 144372.
 63. Cameron JD, Tasca GA, Little J, Chyurlia L, Ritchie K, Yeh E, Doucette S, Obregon AM, Bulman DE, Doucet É, et al. Effects of fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms on binge eating in women with binge-eating disorder: The moderating influence of attachment style. Nutrition [Internet] Elsevier Inc.; 2018;61:208–12.

64. Lotta LA, Mokrosi J, Mendes De Oliveira E, Langenberg C, Wareham NJ, Sadaf I, Correspondence F. Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell* [Internet] 2019;177:597–607. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.044>
65. Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene - A review [Internet]. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier Ltd; 2015. p. 46–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25450819/>
66. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JAE, De Vivo I, Willett WC, Hunter DJ. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor γ gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet* [Internet] *Hum Mol Genet*; 2003;12:2923–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14506127/>
67. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms [Internet]. *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019. p. 18–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453413/>
68. Pistis G, Milaneschi Y, Vandeleur CL, Lasserre AM, Penninx BWJH, Lamers F, Boomsma DI, Hottenga J-J, Marques-Vidal P, Vollenweider P, et al. Obesity and atypical depression symptoms: findings from Mendelian randomization in two European cohorts. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01236-7>
69. Rivera M, Locke AE, Corre T, Czamara D, Wolf C, Ching-Lopez A, Milaneschi Y, Kloiber S, Cohen-Woods S, Rucker J, et al. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: Meta-analysis of 13701 individuals [Internet]. *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists; 2017. p. 70–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642257/>
70. Samaan Z, Lee YK, Gerstein HC, Engert JC, Bosch J, Mohan V, Diaz R, Yusuf S, Anand SS, Meyre D. Obesity genes and risk of major depressive disorder in a multiethnic population: A cross-sectional study. *J Clin Psychiatry* [Internet] *Physicians Postgraduate Press Inc.*; 2015;76:e1611–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26717541/>
71. Samaan Z, Anand S, Zhang X, Desai D, Rivera M, Pare G, Thabane L, Xie C, Gerstein H, Engert JC, et al. The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. *Mol Psychiatry* [Internet] *Mol*

- Psychiatry; 2013;18:1281–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164817/>
72. Van Dam NT, Earleywine M. Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale--Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population. *Psychiatry Res Psychiatry Res*; 2011;186:128–32.
 73. Ware JEJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care Med Care*; 1996;34:220–33.
 74. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res J Psychosom Res*; 2000;48:555–60.
 75. Roumelioti M, Leotsinidis M. Relative validity of a semiquantitative food frequency questionnaire designed for schoolchildren in western Greece. *Nutr J BioMed Central*; 2009;8:8.
 76. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc Med Sci Sports Exerc*; 2003;35:1381–95.
 77. Kafyra M, Kalafati IP, Katsareli EA, Lambrinou S, Varlamis I, Kaliora AC, Dedoussis G V. The iMPROVE Study; Design, Dietary Patterns, and Development of a Lifestyle Index in Overweight and Obese Greek Adults. *Nutr* 2021, Vol 13, Page 3495 [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;13:3495. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3495/htm>
 78. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale Revised (CESD-R-10).
 79. Zhang J. The Bidirectional Relationship between Body Weight and Depression across Gender: A Simultaneous Equation Approach. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18147673>
 80. Krügel U, Shekriladze I, Dinkel A, Baldofski S, Baldofski@medizin S, Mauche N, Dogan-Sander E, Bot M, Brouwer IA, Paans NPG, et al. Depressive Symptom Clusters in Relation to Body Weight Status: Results From Two Large European Multicenter Studies. Available from: www.frontiersin.org
 81. Pratt LA, Brody DJ. Key findings Data from the National Health and Nutrition

- Examination Surveys. 2005; Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/>
82. Patsalos O, Keeler J, Schmidt U, Penninx BWJH, Young AH, Himmerich H, Galecki P, Su K-P. Personalized Medicine Review Diet, Obesity, and Depression: A Systematic Review. *J Pers Med* [Internet] 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm11030176>
 83. Luppino FS, De Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, Zitman FG. Overweight, Obesity, and Depression A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *GEN PSYCHIATRY*.
 84. Pereira-Miranda E, Costa PRF, Queiroz VAO, Pereira-Santos M, Santana MLP. Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr Routledge*; 2017;36:223–33.
 85. Nakashima K, Akiyoshi J, Hatano K, Hanada H, Tanaka Y, Tsuru J, Matsushita H, Kodama K, Isogawa K. Ghrelin gene polymorphism is associated with depression, but not panic disorder. *Psychiatr Genet* [Internet] 2008;18:257. Available from: https://journals.lww.com/psychgenetics/Fulltext/2008/10000/Ghrelin_gene_polymorphism_is_associated_with.9.aspx
 86. Suchankova P, Yan J, Schwandt ML, Stangl BL, Jerlhag E, Engel JA, Hodgkinson CA, Ramchandani VA, Leggio L. The Leu72Met polymorphism of the prepro-ghrelin gene is associated with alcohol consumption and subjective responses to alcohol: Preliminary findings. *Alcohol Alcohol Oxford University Press*; 2017;52:425–30.
 87. Carbone E, Canossa M, Bekinschtein P, Miranda M, Facundo Morici J, Belén Zanoni M. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. 2019; Available from: www.frontiersin.org
 88. Dwivedi Y. Neuropsychiatric Disease and Treatment Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide [Internet]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2009. Available from: <https://www.dovepress.com/>
 89. Benjamin S, Mcquoid DR, Potter GG, Payne ME, Macfall JR, Steffens DC, Taylor WD. The BDNF Val66Met Polymorphism, Hippocampal Volume and Cognitive Function in Geriatric Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:323–31.
 90. Zhao M, Chen L, Yang J, Han D, Fang D, Qiu X, Yang X, Qiao Z, Ma J, Wang L, et al. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-

- environment interaction. *J Affect Disord Elsevier*; 2018;227:226–35.
91. The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core [Internet]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry>
 92. Wang Q, Zhu XC, Liu H, Ran MS, Fang DZ. A longitudinal study of the association of adiponectin gene rs1501299 with depression in Chinese Han adolescents after Wenchuan earthquake. *J Affect Disord Elsevier*; 2015;175:86–91.
 93. Lazary J, Eszlari N, Juhasz G, Bagdy G. Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. *Eur Neuropsychopharmacol Elsevier B.V.*; 2016;26:1020–8.
 94. Samaan Z, Anand S, Zhang X, Desai D, Rivera M, Pare G, Thabane L, Xie C, Gerstein H, Engert JC, et al. The protective effect of the obesity-associated rs9939609 A variant in fat mass- and obesity-associated gene on depression. *Mol Psychiatry* [Internet] 2012;18:1281–6. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/23164817>
 95. Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Tatsumi M, Higuchi T, Amano N, Kunugi H. Possible impact of ADRB3 Trp64Arg polymorphism on BMI in patients with schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry Elsevier*; 2012;38:341–4.
 96. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, Coleman JRI, Hagenaars SP, Ward J, Wigmore EM, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci* [Internet] *Nat Neurosci*; 2019;22:343–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718901/>
 97. Al-Khatib Y, Akhtar MA, Kanawati MA, Mucheke R, Mahfouz M, Al-Nufoury M. Depression and Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Cureus* [Internet] *Cureus*; 2022;14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35308733/>
 98. Samaan Z, Garasia S, Gerstein HC, Engert JC, Mohan V, Diaz R, Anand SS, Meyre D. Lack of association between type 2 diabetes and major depression: epidemiologic and genetic evidence in a multiethnic population. *Transl Psychiatry* [Internet] *Nature Publishing Group*; 2015;5:e618. Available from: [/pmc/articles/PMC4564566/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26145666/)