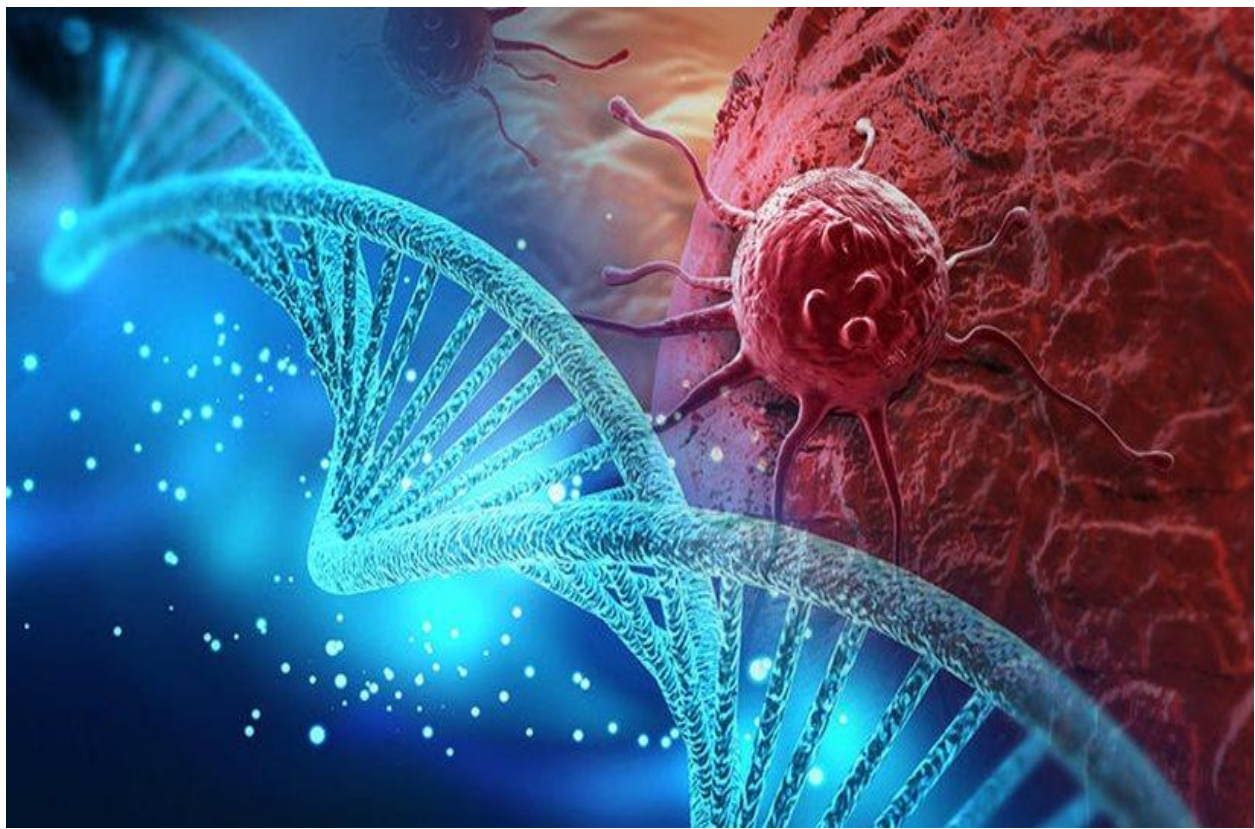


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΜΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

ΚΟΙΝΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ.



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΡΕΝΤΑΡΗ ΑΓΓΕΛΑ, Α.Μ: 4521340
ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2016

ΚΟΙΝΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Δεδούσης Γεώργιος, καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΜΕΛΗ:

Κλεονίκη Λάμνησου, αναπληρώτρια καθηγήτρια Γενετικής Ανθρώπου, τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Eleftheria Zeggini, professor, group leader of Human Genetics, Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Δεδούση Γεώργιο, καθηγητή του τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, την κυρία Λάμνησου Κλεονίκη, αναπληρώτρια καθηγήτρια του τμήματος Βιολογίας και την καθηγήτρια κυρία Ζεγγίνη Ελευθερία για την ευκαιρία που μου δόθηκε να ασχοληθώ και να ολοκληρώσω ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα.

Δε θα μπορούσα βεβαίως να παραλείψω να ευχαριστήσω την διδάκτορα και βιολόγο Ειρήνη Μαρούλη για την αμέριστη βοήθεια, συμπαράσταση και υποστήριξή της στην προσπάθεια μου να ολοκληρώσω την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού προγράμματος Εφαρμοσμένης Διαιτολογίας-Διατροφής, για τις γνώσεις που μας μετέδωσαν, τις ενδιαφέρουσες συζητήσεις και τους προβληματισμούς που προέκυψαν στα πλαίσια του μαθήματος και το ενδιαφέρον που ενέπνευσαν για περαιτέρω έρευνα και μάθηση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ:

Ορισμένοι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως για παράδειγμα η διατροφική πρόσληψη και η σωματική δραστηριότητα σχετίζονται άμεσα με πολλές διεργασίες του οργανισμού μεταξύ των οποίων ο μεταβολισμός της γλυκόζης και οι οποίοι επηρεάζουν την ανθρώπινη υγεία. Σε πρόσφατες αναλύσεις ευρείας σάρωσης γονιδιώματος (GWAS) βρέθηκαν πολυμορφισμοί (SNPs), οι οποίοι σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης. Η υπόθεση που ερευνάται σε αυτή τη μελέτη είναι το αν η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής που αντιπροσωπεύεται από ένα σκορ, σχετίζεται με τα γλυκαιμικά χαρακτηριστικά και κατά πόσο υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ του τρόπου ζωής και των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης, με τα γλυκαιμικά χαρακτηριστικά.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες ελληνικής καταγωγής από τη μελέτη THISEAS. Επίσης δημιουργήθηκε ένας δείκτης για τα επίπεδα γλυκόζης (GPS), ο οποίος περιελάμβανε παράγοντες της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας. Παράλληλα δημιουργήθηκε και ένας σταθμισμένος δείκτης γενετικού κινδύνου (wGRS), με βάση τους 20 πολυμορφισμούς για τα επίπεδα γλυκόζης που είναι γνωστοί από τη βιβλιογραφία, προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση του τρόπου ζωής-γονιδίων στα επίπεδα γλυκόζης. Ο δείκτης GPS βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης ($\beta \pm SE$: -0.083 ± 0.021 mmol/L, $P = 1.6 \times 10^{-04}$) και το wGRS, με υψηλότερα επίπεδα όπως ήταν αναμενόμενο ($\beta \pm SE$: 0.020 ± 0.007 mmol/L, $P = 8.4 \times 10^{-3}$). Η συσχέτιση του δείκτη wGRS με τα επίπεδα γλυκόζης εκτιμήθηκε μετά από ανάλυση αλληλεπίδρασης με το GPS. Συγκεκριμένα μία υψηλότερη τιμή GPS υποδεικνύει χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης παρά την παρουσία μιας αυξανόμενης τιμής του wGRS ($\beta_{\text{interaction}} \pm SE$: -0.019 ± 0.007 mmol/L, $P = 0.014$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης και ότι υπάρχει κάποιος βαθμός αλληλεπίδρασης μεταξύ του δείκτη wGRS και του GPS που σχετίζεται

με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης. Τα παραπάνω εργαλεία θα μπορούσαν επίσης να αποβούν χρήσιμα για τη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης.

ABSTRACT

BACKGROUND AND AIMS:

Lifestyle habits including dietary intake and physical activity are closely associated with multiple body processes including glucose metabolism and are known to affect human health. Recent genome-wide association studies have identified several single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with glucose levels. The hypothesis tested here is whether a healthy lifestyle assessed via a score is associated with glycaemic traits and whether there is an interaction between the lifestyle and known glucose-raising genetic variants in association with glycaemic traits.

METHODS AND RESULTS:

Participants of Greek descent from the THISEAS study were included in this analysis. We developed a glucose preventive score (GPS) including dietary and physical activity characteristics. We also modelled a weighted genetic risk score (wGRS), based on 20 known glucose-raising loci, in order to investigate the impact of lifestyle-gene interaction on glucose levels. The GPS was observed to be significantly associated with lower glucose concentrations ($\beta \pm \text{SE}$: -0.083 ± 0.021 mmol/L, $P = 1.6 \times 10^{-04}$) and the wGRS, as expected, with increased glucose levels ($\beta \pm \text{SE}$: 0.020 ± 0.007 mmol/L, $P = 8.4 \times 10^{-3}$). The association of the wGRS with glucose levels was attenuated after interaction with the GPS. A higher GPS indicated decreasing glucose levels in the presence of an increasing wGRS ($\beta_{\text{interaction}} \pm \text{SE}$: -0.019 ± 0.007 mmol/L, $P = 0.014$).

CONCLUSION:

Our results indicate that lower glucose levels underlie a healthier lifestyle and also support an interaction between the wGRS for known glycaemic loci and GPS associated with lower glucose levels. These scores could be useful tools for monitoring glucose metabolism.

KEYWORDS:

Genetic risk score; Glucose levels; Interaction; Lifestyle

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	8
1.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	8
1.1.1 Ορισμός.....	8
1.1.2 Ιστορία.....	9
1.1.3 Διαβήτης τύπου 2.....	9
1.1.4 Επιδημιολογία.....	10
1.1.5 Συμπτώματα.....	12
1.1.6 Επιπτώσεις στην υγεία.....	13
1.1.7 Αίτια.....	13
1.1.8 Παθοφυσιολογία.....	28
1.1.9 Διάγνωση.....	30
1.1.10 Πρόληψη.....	32
1.1.11 Αντιμετώπιση.....	32
1.2 Σχιζοφρένεια.....	36
1.2.1 Ορισμός.....	36
1.2.2 Ιστορία.....	37
1.2.3 Επιδημιολογία.....	38
1.2.4 Συμπτώματα.....	40
1.2.5 Αίτια.....	41
1.2.6 Μηχανισμοί.....	57
1.2.7 Διάγνωση.....	60
1.2.8 Πρόγνωση.....	61
1.2.9 Πρόληψη.....	62
1.2.10 Αντιμετώπιση.....	63
1.3 Συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	90
2.1 Σκοπός.....	90
2.2 Δείγμα.....	90
2.3 Δείκτες υγείας, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και παράγοντες του τρόπου ζωής.....	91
2.4 Επίδραση της ηλικίας σε δείκτες υγείας, ανθρωπομετρικούς δείκτες και παράγοντες του τρόπου ζωής για κάθε ομάδα ασθενών.....	91
2.5 Γενετική ανάλυση.....	91
2.6 Πειραματική διαδικασία.....	93
2.7 Εισαγωγή δεδομένων.....	96
2.8 Στατιστική και γενετική ανάλυση.....	96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	98
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	115
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	123

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

1.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), ή κοινώς διαβήτης είναι μία μεταβολική νόσος στην οποία εκδηλώνονται υψηλά επίπεδα γλυκόζης για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Ορισμένα από τα συμπτώματα των υψηλών επιπέδων γλυκόζης είναι η συχνή ενούρηση, η αυξημένη δίψα και η αυξημένη πείνα και αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει αρκετές επιπλοκές. Στις οξείες επιπλοκές συμπεριλαμβάνονται η διαβητική κετοοξείδωση, και το μη κετωτικό υπερωσμωτικό κώμα, ενώ στις μακροχρόνιες η καρδιαγγειακή νόσος, το εγκεφαλικό, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τα έλκη των ποδιών και οι βλάβες στα μάτια.

Ο διαβήτης οφείλεται είτε στο γεγονός ότι το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ποσότητα ινσουλίνης, είτε στο ότι τα κύτταρα του σώματος δεν αντιδρούν σωστά στην ινσουλίνη που παράχθηκε. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι σακχαρώδη διαβήτη:

- **ΣΔ τύπου 1:** οφείλεται στην αποτυχία του παγκρέατος να παράγει αρκετή ινσουλίνη. Αυτός ο τύπος έχει αναφερθεί και ως «ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης» ή «νεανικός διαβήτης» του οποίου η αιτία πρόκλησης είναι άγνωστη.
- **ΣΔ τύπου 2:** εκδηλώνεται με ινσουλινοαντίσταση, μία κατάσταση στην οποία τα κύτταρα του παγκρέατος δεν ανταποκρίνονται σωστά στην ινσουλίνη. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, είναι πιθανό να εκδηλωθεί και ανεπάρκεια ινσουλίνης [1]. Αυτή η μορφή διαβήτη έχει αναφερθεί και ως «μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης» ή «διαβήτης των ενηλίκων». Η κύρια αιτία είναι το αυξημένο σωματικό βάρος και η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας.
- **Διαβήτης κύησης:** αποτελεί τον τρίτο τύπο διαβήτη και εμφανίζεται όταν οι έγκυες γυναίκες χωρίς ιστορικό για τη νόσο εκδηλώσουν υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ συνήθως υποχωρεί μετά τη γέννηση του μωρού.

1.1.2 ΙΣΤΟΡΙΑ

Ο διαβήτης ήταν από τις πρώτες ασθένειες που περιγράφηκαν [2], και συγκεκριμένα από τους Αιγύπτιους το 1500 π.Χ. [3]. Οι πρώτες περιπτώσεις πιθανόν να αφορούν τον διαβήτη τύπου 1. Ο όρος «διαβήτης» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 230 π.Χ. από τον Έλληνα Απολλώνιο της Μέμφιδας [3], ενώ μέχρι και την εποχή των Ρωμαίων αυτοκρατόρων, η ασθένεια θεωρούνταν σπάνια [3]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στη δίαιτα και τον τρόπο ζωής των αρχαίων, ή εξαιτίας του γεγονότος ότι τα συμπτώματα παρατηρούνταν σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Η πιο πρόσφατη διατηρούμενη καταγραφή με λεπτομερή αναφορά στο διαβήτη είναι αυτή του Αρεταίου από την Καππαδοκία (2^{ος} ή αρχές 3^{ου} αι. μ.Χ), στην οποία περιγράφει τα συμπτώματα και την εξέλιξη της νόσου, την συνύπαρξη του διαβήτη με άλλες νόσους και τις ενδεδειγμένες θεραπείες.

Οι τύποι διαβήτη 1 και 2 αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά ως ξεχωριστές περιπτώσεις από τους Ινδούς ιατρούς Sushruta και Charaka το 400-500 μ.Χ, με τον τύπου 1 να εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία και τον τύπου 2 σε υπέρβαρα άτομα [3]. Ο όρος «σακχαρώδης» εισήχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1700 από τον Βρετανό John Rolle, για να διαχωρίσει την περίπτωση αυτή από τον άποιο διαβήτη, που σχετίζεται επίσης με αυξημένη ενούρηση [3]. Αποτελεσματική θεραπεία αναπτύχθηκε παρά μόνο στα τέλη του 20^{ου} αιώνα, όταν οι Καναδοί Frederick Banting και Charles Herbert Best απομόνωσαν και καθάρισαν την ινσουλίνη το 1921 και 1922 [3], γεγονός το οποίο ακολούθησε η ανάπτυξη της ινσουλίνης μακράς δράσης NPH στα τέλη του 1940 [3].

1.1.3 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

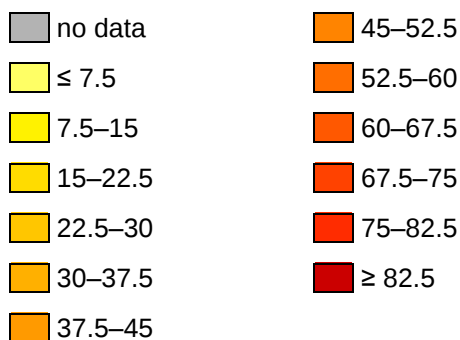
Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ή αλλιώς μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, ή διαβήτης των ενηλίκων) είναι μία μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία (υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα), αντίσταση στην ινσουλίνη και έλλειψη ινσουλίνης. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου 1, όπου η έλλειψη ινσουλίνης οφείλεται σε καταστροφή των κυττάρων των νησίδων του παγκρέατος. Τα κλασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα, συχνή ενούρηση, και αυξημένη πείνα. Ο διαβήτης τύπου 2 αποτελεί περίπου το 90% των περιπτώσεων διαβήτη, με το υπόλοιπο 10% να καταλαμβάνει ο διαβήτης τύπου 1 και ο διαβήτης κύησης, ενώ ο πρωταρχικός λόγος εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να είναι η παχυσαρκία, σε άτομα που είναι γενετικά ευπαθή να εμφανίσουν την ασθένεια.

Τα ποσοστά εμφάνισης ΣΔΤ2 έχουν αυξηθεί σημαντικά από το 1960 παράλληλα με την αύξηση του ποσοστού παχυσαρκίας. Σύμφωνα με επιστημονικά δεδομένα, το 2010 περίπου 285 εκατομμύρια άνθρωποι διαγνώστηκαν με διαβήτη τύπου 2 σε σχέση το 1985, που ο αριθμός έφτανε τα 30 εκατομμύρια [4]. Τυπικά ο διαβήτης τύπου 2 θεωρείται μία χρόνια ασθένεια, η οποία μειώνει το προσδόκιμο ζωής κατά 10 περίπου χρόνια.

1.1.4 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



Εικόνα 1. Επικράτηση του διαβήτη παγκοσμίως το έτος 2000. Ο παγκόσμιος μέσος όρος ήταν 28 άτομα με διαβήτη ανά 1000 κατοίκους.



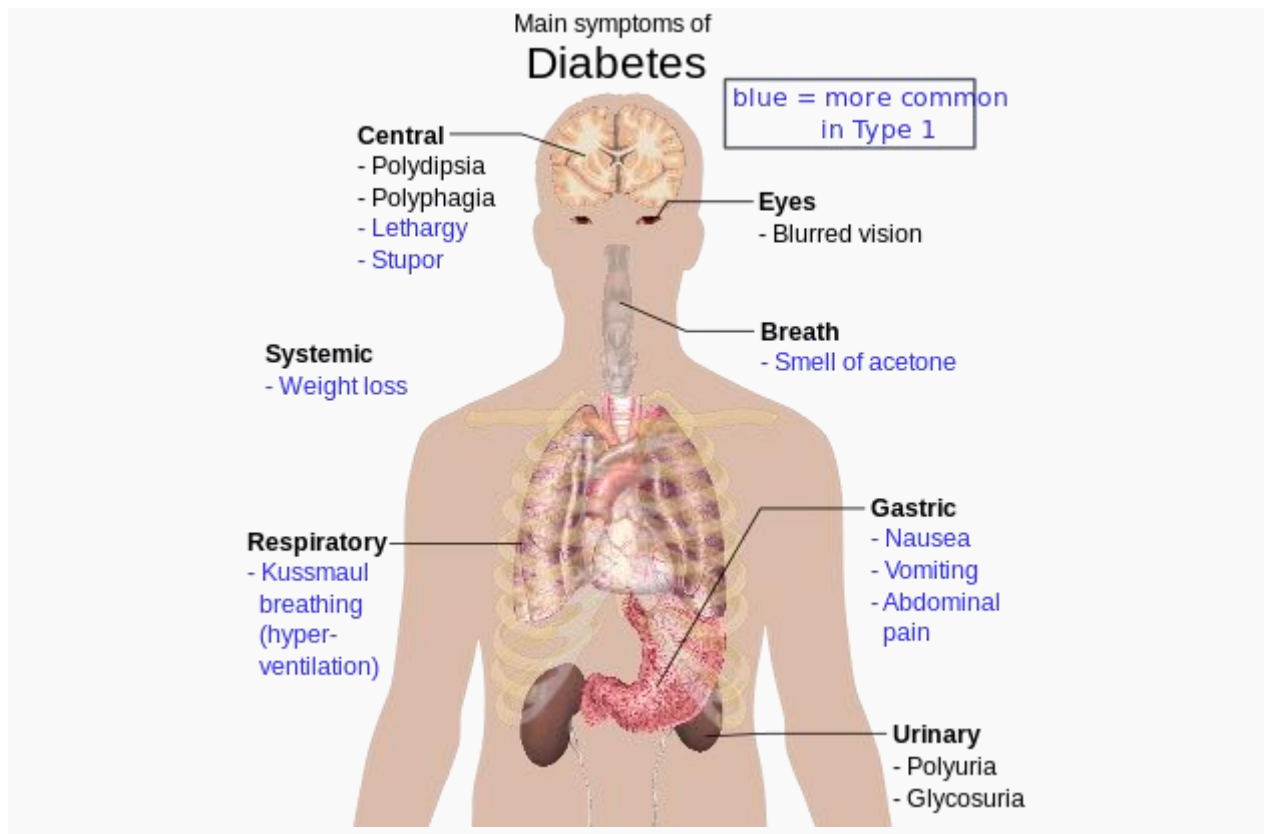
Όπως αναφέρθηκε, το 2010 ο αριθμός των ατόμων που έπασχαν από ΣΔΤ2 ήταν 285 εκατομμύρια, που ισοδυναμεί με το 6% περίπου του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού [3]. Ο διαβήτης είναι κοινός και στις ανεπτυγμένες και στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά δεν εμφανίζεται τόσο συχνά στις υποανάπτυκτες. Μεγαλύτερο κίνδυνο φαίνεται να διατρέχουν οι γυναίκες και ιδιαίτερα [5] οι κάτοικοι της νότιας Ασίας, του Ειρηνικού ωκεανού, της λατινικής Αμερικής και οι ιθαγενείς Αμερικάνες [6], εξαιτίας ίσως της

αυξημένης ευαισθησίας που εμφανίζουν αυτές οι εθνικές ομάδες στον δυτικό τρόπο ζωής [7]. Παραδοσιακά, ο διαβήτης τύπου 2 θεωρείται ασθένεια των ενηλίκων, ωστόσο η διάγνωσή του στα παιδιά αυξάνεται όλο και περισσότερο σε συνδυασμό με τα αυξανόμενα ποσοστά παχυσαρκίας, ενώ στις ΗΠΑ διαγιγνώσκεται τόσο συχνά στους εφήβους όσο και ο διαβήτης τύπου 1.

Με την πάροδο των ετών, οι ρυθμοί εμφάνισης διαβήτη αυξάνονται συνεχώς από το 1985 με 30 εκατομμύρια ασθενείς, έπειτα το 1995 με 135 εκατομμύρια και φτάνοντας τα 217 εκατομμύρια το 2005 [4]. Αυτή η αύξηση πιστεύεται ότι οφείλεται στην παγκόσμια αύξηση των ηλικιωμένων, στη μείωση της άσκησης και στα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας [4]. Μεταξύ των 5 χωρών με τα μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης διαβήτη για το έτος 2000 συγκαταλέγονται η Ινδία με 31,7 εκατομμύρια ασθενείς, η Κίνα με 20,8 εκατομμύρια, οι ΗΠΑ με 17,7 εκατομμύρια, η Ινδονησία με 8,4 εκατομμύρια και η Ιαπωνία με 6,8 εκατομμύρια [8]. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ο σακχαρώδης διαβήτης έχει φτάσει στο σημείο να αποτελεί παγκόσμια επιδημία.

Όσον αφορά την Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης Attica, για τα έτη 2001-2002, σε ένα δείγμα πληθυσμού 3042 ατόμων, με ίσο περίπου αριθμό αντρών και γυναικών, βρέθηκε ότι το 7,6% των αντρών και το 5,9% των γυναικών εμφάνισαν διαβήτη τύπου 2 [9]. Επίσης υπολογίζεται ότι περίπου το 8% του συνολικού πληθυσμού της Ελλάδας έχει διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2. Βλέπουμε επομένως ότι τα ποσοστά εμφάνισης διαβήτη στην Ελλάδα δεν είναι αμελητέα, αν και σαφώς είναι μικρότερα σε σχέση με άλλες χώρες.

1.1.5 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ



Εικόνα 2. Τα κυριότερα συμπτώματα του σακχαρώδους διαβήτη

Τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη είναι η πολυουρία (συχνή ενοούρηση), η πολυδιψία (αυξημένη δίψα), η πολυφαγία (αυξημένη πείνα) και η απώλεια βάρους [6]. Άλλα συμπτώματα που παρατηρούνται συχνά είναι η θολή όραση, η φαγούρα, η περιφερική νευροπάθεια, οι επαναλαμβανόμενες μολύνσεις των γενετικών οργάνων και η κούραση, ωστόσο αρκετοί άνθρωποι δεν παρουσιάζουν καθόλου συμπτώματα κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών και διαγιγνώσκονται με την ασθένεια στις εξετάσεις ρουτίνας. Επίσης τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 μπορεί σπάνια να παρουσιάσουν υπερωσμωτική υπεργλυκαιμία (μία κατάσταση στην οποία εκτός από υψηλά επίπεδα γλυκόζης παρατηρείται μειωμένη ικανότητα αντίληψης και χαμηλή αρτηριακή πίεση).

1.1.6 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μία χρόνια ασθένεια, που μπορεί να μειώσει το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 10 περίπου χρόνια, και αυτό γιατί σχετίζεται με έναν αριθμό άλλων ασθενειών. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (καρδιαγγειακή νόσος και εγκεφαλικό), με είκοσι φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ακρωτηριασμού των κάτω άκρων και με αυξημένα ποσοστά νοσηλείας. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι υπεύθυνος κυρίως για την μη τραυματική τύφλωση και την νεφρική ανεπάρκεια που παρατηρείται σε μεγάλο μέρος του ανεπτυγμένου κόσμου αλλά και αλλού [10], ενώ σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής δυσλειτουργίας και άνοιας η οποία εξελίσσεται σταδιακά σε νόσο του Alzheimer και αγγειακή άνοια¹ [11]. Τέλος, κάποιες άλλες επιπτώσεις που έχουν παρατηρηθεί είναι μελανίζουσα ακάνθωση², η σεξουαλική δυσλειτουργία και οι συχνές λοιμώξεις [6].

1.1.7 ΑΙΤΙΑ

Η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 συνήθως οφείλεται σε ένα συνδυασμό γενετικών παραγόντων και τρόπου ζωής [10, 12]. Παρά το γεγονός ότι μερικοί παράγοντες είναι ελεγχόμενοι όπως η δίαιτα και η παχυσαρκία, εντούτοις άλλοι δεν είναι όπως για παράδειγμα η ηλικία, το γένος και το γενετικό υπόβαθρο. Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔΤ2 είναι η έλλειψη ύπνου [13] καθώς πιστεύεται ότι δρα μειώνοντας τον μεταβολισμό [13]. Ακόμη, η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο, μέσω του μηχανισμού μεθυλίωσης του DNA [14].

A. Τρόπος ζωής

Οι κυριότεροι παράγοντες του τρόπου ζωής που είναι γνωστό ότι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 εκτός από την παχυσαρκία (BMI>25), είναι η έλλειψη σωματικής άσκησης, η κακή διατροφή, το άγχος και η αστικοποίηση [15]. Το υπερβάλλον σωματικό βάρος σχετίζεται με το 30% των περιπτώσεων διαβήτη στην

¹ Αγγειακή άνοια: μία μορφή άνοιας η οποία χαρακτηρίζεται από αδυναμία παροχής αίματος στον εγκέφαλο, ακολουθούμενη από μικρά εγκεφαλικά επεισόδια, οδηγώντας έτσι στην απώλεια συνείδησης.

² Μελανίζουσα ακάνθωση: είναι μία υπέρχρωση του δέρματος χρώματος καφέ ή μαύρου που παρατηρείται σε περιοχές με πτυχές όπως ο λαιμός, οι μασχάλες, ο αφαλός κ.α.

Κίνα και την Ιαπωνία, και το 100% των περιπτώσεων στην Ινδία και τα νησιά του Ειρηνικού. Παράλληλα από μελέτες ασθενών-μαρτύρων που έγιναν στις ΗΠΑ για την εξέταση του ρόλου του BMI στον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, αποδείχθηκε ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 και η συσχέτιση είναι τόσο μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερο είναι το BMI [16]. Επίσης ο υψηλός λόγος μέσης-γοφών φαίνεται να παίζει ρόλο ακόμη και για τα άτομα που δεν είναι παχύσαρκα, όπως επίσης και το κάπνισμα [17]. Συγκεκριμένα για το κάπνισμα, έχει βρεθεί από μετα-αναλύσεις ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, καθώς από συγκρίσεις μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών βρέθηκε ότι οι καπνιστές έχουν 45% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 [18]. Η διατροφή διαδραματίζει έναν εξίσου σημαντικό ρόλο, καθώς η υπερβολική κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών, και κορεσμένων και trans λιπαρών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2 [19, 20]. Από την άλλη μεριά τα πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά φαίνεται ότι μειώνουν τον κίνδυνο [12]. Η έλλειψη σωματικής άσκησης πιστεύεται ότι ευθύνεται για το 7% των περιστατικών [21], ενώ αξιοσημείωτο ρόλο φαίνεται ότι παίζουν και οι μη αφομοιώσιμοι οργανικοί ρύποι [22].

B. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Εσωτερικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

1. Παράγοντες φλεγμονής

Έχει αποδειχθεί ότι η φλεγμονή βραδείας διάρκειας είναι καθοριστικός παράγοντας στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 [23]. Η φλεγμονή ενεργοποιείται από μόρια μεσολαβητές μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η ιντερλευκίνη-6 (IL)-6 και ο αναστολέας 1 ενεργοποίησης του πλασμινογόνου [24-26]

2. Αδιποκυτοκίνες

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα σε ποσότητα ανάλογη με τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό και την διατροφική κατάσταση [27]. Ο ρόλος της λεπτίνης είναι να εμποδίζει τη λιπογένεση και να προωθεί τη λιπόλυση, μειώνοντας έτσι τα ενδοκυτταρικά επίπεδα των λιπιδίων στους

σκελετικούς μύες, το ήπαρ, και τα παγκρεατικά β-κύτταρα και βελτιώνοντας με αυτό τον τρόπο την ευαισθησία στην ινσουλίνη [28].

Ο παράγοντας α νέκρωσης των όγκων (TNF-α), παράγεται κυρίως στα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τον λιπώδη ιστό [29], εμπλέκεται στη συστηματική φλεγμονή, ενώ έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και το διαβήτη [30]. Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί που εξηγούν το ρόλο του TNF-α στην παθολογία του διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα, ο TNF-α αυξάνει την απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα, εμποδίζοντας τη σύνθεση της αντιπονεκτίνης η οποία σε υψηλή συγκέντρωση στο λιπώδη ιστό βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία. Επίσης φωσφορυλιώνει το υπόστρωμα τυροσίνης του υποδοχέα 1 της ινσουλίνης, απενεργοποιώντας τον και εμποδίζοντας έτσι την εσωτερική μετάδοση σήματος που προέρχεται από την ορμόνη [27].

Η αδιψίνη είναι μία μικρή πρωτεάση σερίνης που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη δυσλιπιδαιμία και την παχυσαρκία. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο λιπώδης ιστός λειτουργεί όχι μόνο σαν όργανο αποθήκευσης, αλλά και σαν ενδοκρινικό όργανο. Η αδιψίνη παράγεται σε βιολογικά ενεργή μορφή από τον λιπώδη ιστό και παίζει ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση και στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων [31].

3. Παράγοντες των ηπατοκυττάρων

Η φετουΐνη-A είναι μία πολυλειτουργική γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται αποκλειστικά από τα ηπατοκύτταρα στον άνθρωπο [32]. Επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν πρόσφατα έδειξαν ότι η φετουΐνη-A του ορού σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, τη μικροαλβουμινουρία και τον διαβήτη τύπου 2 [33-39]. Ο ρόλος της πρωτεΐνης αυτής στην εξέλιξη του διαβήτη τύπου 2 είναι μέσω της αναστολής της δράσης κινάσης τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Αυτό επιτυγχάνεται με το να εμποδίζει την αυτοφωσφορυλίωση της κινάσης τυροσίνης του υποστρώματος του υποδοχέα 1 της ινσουλίνης, προκαλώντας έτσι μία μικρότερου βαθμού φλεγμονή [37, 40-43].

Εξωτερικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί ενδοκρινικοί διαταράκτες, γνωστοί και ως περιβαλλοντικά οιστρογόνα, είναι χημικές ουσίες που παρεμβαίνουν στο ενδοκρινικό ή ορμονικό σύστημα στα ζώα και τους ανθρώπους. Δρουν ως διαταράκτες του μεταβολισμού προκαλώντας έτσι προβλήματα υγείας που προέρχονται από την καταστροφή της λειτουργίας του ήπατος, την απώλεια λειτουργίας των κυττάρων-β του παγκρέατος και την παχυσαρκία. Ένας τέτοιος ενδοκρινικός διαταράκτης είναι η βισφενόλη Α (BPA), η οποία είναι οργανική χημική ένωση που αποτελείται από δύο φαινολικές ομάδες, και χρησιμοποιείται από τη βιομηχανία παραγωγής καταναλωτικών προϊόντων σε προϊόντα όπως οι εποξειδικές ρητίνες που βρίσκονται στις συσκευασίες τροφίμων, τα πλαστικά μπουκάλια για τα βρέφη, τις συγκολλητικές ουσίες, τα προστατευτικά καλύμματα, τα CD, και ως μονομερές στα πολυκαρβονικά πλαστικά σε αρκετά καταναλωτικά προϊόντα [44]. Η εκτεταμένη χρήση της BPA, η απελευθέρωσή της στο περιβάλλον και η επικείμενη έκθεση των ανθρώπων σε αυτή, έχει αυξήσει τις ανησυχίες του κοινού για τις πιθανές επιδράσεις της ουσίας στην ανθρώπινη υγεία. Σε μία μελέτη που διεξήχθη από τους Lang *et al.* αποδείχθηκε ότι υψηλές συγκεντρώσεις BPA στα ούρα, μπορεί να σχετίζονται με διάφορα προβλήματα υγείας μεταξύ των οποίων ο διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος [45]. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι για κάθε 1 SD αύξηση στη συγκέντρωση BPA, η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη αυξάνεται κατά 39%. Πρόσφατες μελέτες σε ζώα αποκάλυψαν μερικούς από τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους η βισφενόλη επηρεάζει τον μεταβολισμό. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι προσδένεται σε έναν μεμβρανικό υποδοχέα οιστρογόνων, προκαλώντας υπερδιέγερση των κυττάρων-β, μεταγευματική υπερινσουλιναίμια, ανοχή στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρόλα αυτά απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να διαπιστωθεί το αν η έκθεση στη βισφενόλη που προέρχεται από τα πλαστικά και άλλα προϊόντα είναι επιβλαβής για την ανθρώπινη υγεία.

Γ. Γενετικοί παράγοντες

Στις περισσότερες περιπτώσεις διαβήτη τύπου 2 εμπλέκονται αρκετά γονίδια, καθένα από τα οποία συμβάλλει σε μικρό βαθμό στην πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας. Στα μονοζυγωτικά δίδυμα, η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη αν ένα από τα δύο έχει αναπτύξει ήδη την ασθένεια είναι 90%, ενώ στα αδέρφια η πιθανότητα κυμαίνεται από 25 έως 50%. Σύμφωνα με στοιχεία του 2011, περισσότερα από 36

γονίδια έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη [46], ωστόσο στο σύνολό τους συμβάλλουν μόνο κατά 10% στην κληρονομικότητα της ασθένειας [46]. Για παράδειγμα το αλληλόμορφο TCF7L2, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 κατά 1,5 φορές που είναι το μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των γενετικών παραγόντων. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι τα περισσότερα γονίδια που σχετίζονται με το διαβήτη, εμπλέκονται στη λειτουργία των κυττάρων-β του παγκρέατος.

Από την άλλη μεριά, υπάρχει και ένας αριθμός περιπτώσεων όπου ο διαβήτης είναι αποτέλεσμα ανωμαλιών σε ένα μόνο γονίδιο (γνωστές και ως μονογενείς μορφές διαβήτη, ή άλλοι τύποι διαβήτη). Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ο διαβήτης που αναπτύσσεται στη φάση ωρίμανσης των νέων (MODY) και συνιστά το 1-5% των περιστατικών διαβήτη στους νέους, το σύνδρομο Donohue³ και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall.⁴

Γονίδια ευπάθειας για τον διαβήτη τύπου 2

Μελέτες σύνδεσης

Σύνδεση ονομάζεται η τάση των γονιδίων και άλλων γενετικών παραγόντων, να κληρονομούνται ταυτόχρονα εξαιτίας της κοντινής θέσης του ενός με το άλλο πάνω στο ίδιο χρωμόσωμα. Παρόλο που η ανάλυση σύνδεσης στηρίζεται σε απλές αρχές, εντούτοις χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευκρίνεια, καθώς μέχρι στιγμής έχουν γονοτυπηθεί μόνο μερικές εκατοντάδες γενετικοί παράγοντες, και οι περιοχές που αναγνωρίζονται από τη σύνδεση θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν εκατομμύρια ζεύγη βάσεων και συνεπώς εκατοντάδες γονίδια. Ενώ αυτές οι μέθοδοι αποδείχθηκαν αρκετά αποτελεσματικές για την ανίχνευση σπάνιων αλληλομόρφων μεγάλης εμβέλειας (π.χ. διαταραχές που οφείλονται σε ένα μόνο γονίδιο), εντούτοις δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην αναγνώριση γονιδίων που εμπλέκονται σε πολυγονιδιακές ασθένειες. Οι παραπάνω έρευνες αποκάλυψαν δύο μόνο γονίδια το calpain 10 (CAPN10) και τον μεταγραφικό παράγοντα 7-like 2 (TCF7L2), που βρέθηκε ότι σχετίζονται με τον ΣΔΤ2.

³ Σύνδρομο Donohue: κληρονομούμενο σύνδρομο βαριάς αντίστασης στην ινσουλίνη το οποίο οφείλεται σε βλάβες του υποδοχέα της ινσουλίνης, και συγκεκριμένα στη μείωση της δραστηριότητας της κινάσης τυροσίνης.

⁴ Σύνδρομο Rabson-Mendenhall: κληρονομούμενο σύνδρομο βαριάς αντίστασης στην ινσουλίνη το οποίο οφείλεται στη μείωση της ικανότητας του υποδοχέα να συνδεθεί με την ορμόνη.

CAPN10 : το γονίδιο CAPN10 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη κυστεΐνης που είναι μέλος της οικογένειας calpain, μιας οικογένειας γονιδίων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυτταρική αναδιαμόρφωση, στη σηματοδότηση από τους υποδοχείς και σε άλλες ενδοκυτταρικές λειτουργίες. Προς το παρόν, ο ρόλος του γονιδίου αυτού στο μεταβολισμό της γλυκόζης είναι άγνωστος και η σύνδεσή του με τον διαβήτη τύπου 2, αν και έχει αναγνωριστεί σε πολλούς πληθυσμούς, δεν είναι ακόμη απολύτως βέβαιη [47-49].

TCF7L2 : το TCF7L2 βρέθηκε ότι σχετίζεται με το διαβήτη τύπου 2, μετά την χαρτογράφηση ισχυρής σύνδεσης στο χρωμόσωμα 10q σε έναν Μεξικάνικο-Αμερικάνικο πληθυσμό [50]. Η περιοχή αυτή στη συνέχεια χαρτογραφήθηκε και σε έναν Ισλανδικό πληθυσμό και επιβεβαιώθηκε σε μελέτες κοόρτης στις ΗΠΑ και στη Δανία, όπου βρέθηκε ότι ο γενετικός τόπος που σχετίζεται με τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 βρίσκεται στο ιντρόνιο 3 του γονιδίου TCF7L2 [51]. Επίσης ο ΣΔΤ2 σχετίζεται με έναν αριθμό πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) στο γονίδιο TCF7L2, όπως επιβεβαιώθηκε από αναλύσεις ευρείας σάρωσης γονιδιώματος (GWAS) σε διαφορετικές εθνικές ομάδες και επομένως το γονίδιο αυτό παραμένει ο πιο ισχυρός δείκτης για τη σύνδεση με τον διαβήτη τύπου 2 [52].

Μελέτες υποψήφιων γονιδίων

Στις μελέτες υποψήφιων γονιδίων, μελετήθηκαν γονίδια τα οποία θεωρείται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια του ΣΔΤ2. Η πιο κοινή στρατηγική ήταν να επιλεγθούν τα γονίδια που είναι γνωστό ότι συμμετέχουν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, την έκκριση ινσουλίνης, τους υποδοχείς ινσουλίνης, τη σηματοδότηση από τους υποδοχείς και τον μεταβολισμό των λιπιδίων. Προς έκπληξη των επιστημόνων, τα περισσότερα γονίδια που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης, δε βρέθηκαν να σχετίζονται με την ανάπτυξη ΣΔΤ2. Αντίθετα, τα λίγα γονίδια που βρέθηκε ότι σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνουν τον υποδοχέα γ που ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των περοξεισωμάτων (PPARG), το υπόστρωμα του υποδοχέα 1 και 2 της ινσουλίνης (IRS1 και IRS-2), το κανάλι 11 ενδομεταφοράς καλίου της υποοικογένειας J (KCNJ11), το γονίδιο WFS1, καθώς και τα HNF1A, HNF1B και HNF4A. Άλλα γονίδια όπως τα RAPGEF1 και TP53 ταυτοποιήθηκαν με τη χρήση αλγορίθμου, αλλά η ταυτοποίηση δεν έχει επαναληφθεί σε μεταγενέστερες μελέτες [53].

PPARG : το γονίδιο PPARG κωδικοποιεί το μοριακό στόχο των θειαζολιδενεδιονών, που αποτελούν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τάξη αντι-διαβητικών φαρμάκων. Έχει βρεθεί ότι μία αλλαγή από προλίνη σε αργινίνη στη θέση 12 του γονιδίου, οδηγεί σε 20% αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε αργότερα και σε άλλους πληθυσμούς, ενώ έχει βρεθεί ότι υπάρχουν και άλλοι πολυμορφισμοί του γονιδίου που μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση ΣΔΤ2 [54]. Παρόλα αυτά, η σημασία αυτών των πολυμορφισμών δεν έχει διαπιστωθεί σε όλους τους πληθυσμούς και επομένως η συμμετοχή τους στην παγκόσμια εξάπλωση του διαβήτη είναι μικρή [55, 56].

IRS1 and IRS-2: τα γονίδια των υποστρωμάτων του υποδοχέα 1 και 2 της ινσουλίνης (IRS-1 και IRS-2), κωδικοποιούν πεπτιδία που παίζουν σημαντικό ρόλο στη μετάδοση σήματος της ινσουλίνης. Ορισμένοι πολυμορφισμοί σε αυτά τα γονίδια βρέθηκε ότι σχετίζονται με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία σε μερικούς πληθυσμούς [57, 58], αλλά όπως και με άλλα υποψήφια γονίδια, ο ρόλος αυτών των πολυμορφισμών στην παγκόσμια εξάπλωση του διαβήτη και τις σχετικές διαταραχές ινσουλίνης είναι μικρός.

KCNJ11: το γονίδιο KCNJ11 κωδικοποιεί το κανάλι καλίου Kir6.2 που είναι ευαίσθητο στο ATP, και το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης από τα κύτταρα-β. Έχει βρεθεί ότι μία μη συνώνυμη μεταλλαγή στο KCNJ11, σχετίζεται με ΣΔΤ2 όπως έχει αποδειχθεί και σε μεταγενέστερες μελέτες [59]. Η πιθανότητα ανάπτυξης ΣΔΤ2 στους φορείς του παθολογικού αλληλομόρφου είναι 1,2 ενώ έχει βρεθεί ότι το αυτό το αλληλόμορφο συνδέεται με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης σε διαφορετικούς πληθυσμούς [37, 60, 61].

WFS-1: το WFS-1 κωδικοποιεί την Wolframin, μία πρωτεΐνη που είναι ελαττωματική σε άτομα με το σύνδρομο Wolfram (το οποίο χαρακτηρίζεται από την παρουσία άποιου διαβήτη, εφηβικού διαβήτη, οπτικής ατροφίας και κώφωσης). Επίσης το γονίδιο WFS-1 φαίνεται ότι εμπλέκεται στη λειτουργία των κυττάρων-β, ενώ σε μία μεγάλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων περίπου 24000 δειγμάτων, βρέθηκε ότι 2 SNPs στο WFS-1 συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 2 [62], γεγονός το οποίο επιβεβαιώθηκε και από μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς [63].

HNF1A, HNF1B και HNF4A: τα HNF1A, HNF1B και HNF4A είναι γνωστά και ως γονίδια MODY (δηλαδή γονίδια στα οποία εντοπίζονται μεταλλάξεις υψηλής επικράτησης που προκαλούν τον μονογονικό νεανικό διαβήτη). Τα προαναφερθέντα γονίδια παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη του ήπατος, στη ρύθμιση των ηπατικών μεταβολικών λειτουργιών και στην ανάπτυξη και τη λειτουργία των κυττάρων-β. Πολυμορφισμοί σε αυτά τα γονίδια που δεν οδηγούν σε MODY, έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 σε διάφορους πληθυσμούς. Βεβαίως, όπως και με τα υπόλοιπα υποψήφια γονίδια ο ρόλος αυτών των πολυμορφισμών στην παγκόσμια εξάπλωση του διαβήτη είναι σχετικά μικρός [64-66].

Μελέτες ευρείας σάρωσης γονιδιώματος (GWAS)

Από τις μελέτες υποψήφιων γονιδίων και τις αναλύσεις σύνδεσης έχουν αναγνωριστεί ορισμένα γονίδια που σχετίζονται με τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, αλλά η συμβολή τους συνολικά στην κληρονομικότητα του διαβήτη παραμένει μικρή και είναι προφανές ότι ήταν απαραίτητο να αναπτυχθούν περισσότερες τεχνικές που να ανιχνεύουν πολυμορφισμούς οι οποίοι δεν αναγνωρίζονται εύκολα με τις υπάρχουσες μεθόδους. Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας γονοτύπησης SNPs υψηλής ανάλυσης και την διαθεσιμότητα των δεδομένων Harmap, έγινε δυνατή η σάρωση εκατοντάδων χιλιάδων SNPs που βρίσκονταν σε διαταραχή ισορροπίας σύνδεσης με εκατομμύρια SNPs σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Το γονίδιο TCF7L2, το οποίο αναγνωρίστηκε από μελέτες σύνδεσης, αποτελεί το σημαντικότερο και πιο συχνά επαναλαμβανόμενο γονίδιο που έχει βρεθεί σε μελέτες ευρείας σάρωσης γονιδιώματος, οι οποίες έχουν αποδειχθεί χρήσιμες για την αναγνώριση των σκορ και άλλων γενετικών τόπων που φαίνεται να σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 [67]. Τα τελευταία 6 χρόνια, ο αριθμός των γνωστών πολυμορφισμών που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 έχει ανέλθει σε πάνω από 60. Ενώ οι περισσότερες μελέτες αφορούν ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, παράλληλα γίνονται έρευνες και σε ασιατικούς, αφρικανικούς και άλλους πληθυσμούς. Επίσης, δεδομένου ότι η παχυσαρκία συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη του διαβήτη, τα γονίδια που αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας, εμφανίζονται και στις μελέτες GWAS για τον ΣΔΤ2. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται μερικά συχνά επαναλαμβανόμενα γονίδια όπως το FTO και το MC4R, τα οποία επηρεάζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔΤ2, κυρίως μέσω της επίδρασής τους στην εμφάνιση παχυσαρκίας. Στην παράγραφο αυτή θα

αναφερθούν τα γονίδια τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, τα σημαντικότερα εκ των οποίων είναι:

TCF7L2: αυτό το γονίδιο παραμένει το σημαντικότερο και πιο συχνά επαναλαμβανόμενο γονίδιο που συνδέεται με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Οι φορείς κάποιου από τα παθολογικά αλληλόμορφα έχουν OR (odds ratio) 1,4 και οι ομοζυγώτες OR 2,5 [68]. Το TCF7L2 κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που είναι μέλος του μονοπατιού σηματοδότησης Wnt και είναι γνωστό ότι βρίσκεται σε ενεργή μορφή στα κύτταρα-β. Μελέτες που έγιναν σε διάφορες εθνικότητες υποδεικνύουν ότι το παθολογικό αλληλόμορφο βρίσκεται στο ιντρόνιο 3 του γονιδίου. Σε μία πρόσφατη έρευνα των Lyssenko *et al.* [23], αποκαλύφθηκε ότι τα παθολογικά αλληλόμορφα αυξάνουν τα επίπεδα της πρωτεΐνης του TCF7L2 στα κύτταρα-β και αυτό σχετίζεται με αλλοιωμένη έκκριση ινσουλίνης, ινκρετίνης και αύξηση του ρυθμού παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Επίσης η έκφραση του TCF7L2 στις ανθρώπινες νησίδες του παγκρέατος αυξήθηκε κατά 5 φορές σε περιπτώσεις με ΣΔΤ2, ιδιαίτερα σε ομοζυγώτες, ενώ η υπερέκφραση του γονιδίου μειώνει την έκκριση ινσουλίνης που πυροδοτείται από τη γλυκόζη. Τα προηγούμενα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και σε μεταγενέστερες έρευνες, γεγονός που υποδηλώνει ότι το γονίδιο TCF7L2 πιθανόν παίζει ρόλο στην αιτιολογία του ΣΔΤ2, μειώνοντας την έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα-β, μέσω αλλαγής στη δράση της ινκρετίνης που ρυθμίζει την απόκριση της ινσουλίνης στη λήψη τροφής [24, 25]. Σε άλλες μελέτες υποδεικνύεται ότι η εναλλακτική συρραφή του γονιδίου οδηγεί στην παραγωγή διαφορετικών ισομορφών σε διάφορους ιστούς και η παρουσία των ισομορφών αυτών στον λιπώδη ιστό μπορεί να σχετίζεται με την ινσουλινοευαισθησία [26, 27]. Είναι επίσης πιθανό ο κίνδυνος για διαβήτη τύπου 2 να εξαρτάται από πολλούς μηχανισμούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν μειωμένη απόκριση στην ινσουλίνη από τα β-κύτταρα σε ιστούς-στόχους όπως ο λιπώδης ιστός. Σε μία πρόσφατη μελέτη που έγινε σε ποντίκια, αποδείχθηκε ότι όταν εξαλείφεται το γονίδιο TCF7L2, ακολουθεί υπογλυκαιμία, ενώ όταν υπερεκφράζεται ακολουθεί υπεργλυκαιμία, αλλά δεν υπάρχει καμία επίδραση όταν εξαλείφεται στα κύτταρα-β [28]. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι το ήπαρ μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς οι πολυμορφισμοί του TCF7L2 επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι το γονίδιο αυτό μπορεί να παίζει ρόλο και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παράλληλα με τον κίνδυνο για διαβήτη [29, 30].

HHEX: Το HHEX έχει αναγνωριστεί ως συχνά επαναλαμβανόμενο γονίδιο σε αρκετές μελέτες σε καυκάσιους και ασιατικούς πληθυσμούς [31]. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q, αποτελεί μέλος της οικογένειας homeobox και κωδικοποιεί για ένα μεταγραφικό παράγοντα που εμπλέκεται στη σηματοδότηση Wnt. Τα παθολογικά αλληλόμορφα συνεισφέρουν στον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 με OR 1,5. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο το γονίδιο επηρεάζει τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός.

SLC30A8: κωδικοποιεί για μία πρωτεΐνη που συμμετέχει στην αποθήκευση και την έκκριση της ινσουλίνης και εκφράζεται σε υψηλό βαθμό στο πάγκρεας, συγκεκριμένα στις νησίδες του Langerhans [32]. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την παρουσία κάποιου μηχανισμού με τον οποίο το γονίδιο αυτό συμμετέχει στον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 και η συσχέτιση αυτή έχει επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες διαφορετικών πληθυσμών [35-37]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι το γονίδιο SLC30A8 φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη του διαβήτη τύπου 1 [38], παρόλο που ακόμη δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις έρευνες [39].

CDKN2A/B: Έχει βρεθεί από μελέτες GWAS, ότι τα SNPs που βρίσκονται αντίθετα από τη θέση που εδράζονται τα γονίδια CDKN2A2B, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2. Τα γονίδια αυτά βρίσκονται στο χρωμόσωμα 9p21 και παράγουν αρκετά μόρια που είναι αποτέλεσμα εναλλακτικού ματίσματος. Έχουν αναφερθεί τουλάχιστον τρεις πολυμορφισμοί εναλλακτικής συρραφής του DKN2A, δύο εκ των οποίων είναι γνωστό ότι λειτουργούν ως αναστολείς της κινάσης CDK4. Το DKN2B βρίσκεται επίσης στην ίδια περιοχή και παράγει τουλάχιστον δύο πολυμορφισμούς εναλλακτικού ματίσματος. Και τα δύο γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την καταστολή ανάπτυξης των όγκων. Επίσης έχει βρεθεί ότι η περιοχή στην οποία εδράζονται τα γονίδια σχετίζεται με τον διαβήτη τύπου 2, και υπολογίζεται ότι τα παθολογικά αλληλόμορφα συνεισφέρουν στον κίνδυνο με OR μεταξύ 1,2 και 1,5 [40]. Το πώς οι πολυμορφισμοί σε αυτά τα γονίδια επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη παραμένει ασαφές, αλλά τα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μάλλον επηρεάζουν την έκκριση ινσουλίνης και όχι τη δράση της [37]. Οι πολυμορφισμοί αυτοί όπως φαίνεται από τις αναλύσεις GWAS, εμπλέκονται και στην καρδιαγγειακή νόσο, αλλά ο υποκείμενος μηχανισμός παραμένει άγνωστος [41].

IGF2BP2: κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που προσδένεται στο 5' άκρο UTR του mRNA του αυξητικού παράγοντα 2 της ινσουλίνης (IGF2), και επομένως ρυθμίζει την μετάφραση του IGF2. Το γονίδιο αυτό έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 όπως αποδεικνύεται από αρκετές μελέτες GWAS [43, 44]. Επίσης, όπως και τα γονίδια HHEX και CDKN2A/B, μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στη λειτουργία των κυττάρων-β [40], χωρίς ωστόσο να είναι γνωστός ο μηχανισμός.

Άλλα γονίδια τα οποία συνδέονται με τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 είναι τα: CDKAL1, HMGA2, KCNQ11 και NOTCH2-ADAM30, των οποίων ο ακριβής ρόλος στην παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου 2 παραμένει άγνωστος. Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται μία λίστα των προηγούμενων αλλά και άλλων πολυμορφισμών. Όπως φαίνεται στον πίνακα το odds ratio για μεμονωμένα αλληλόμορφα κινδύνου είναι μικρότερο από 1,3 (τα γονίδια TCF7L2 και KCNQ1 αποτελούν εξαίρεση), και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα παθολογικά αλληλόμορφα που έχουν αναγνωρισθεί μέχρι στιγμής, μπορούν να εξηγήσουν περίπου το 10% της κληρονομικότητας του διαβήτη τύπου 2. Για το λόγο αυτό δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση του γενετικού κινδύνου ανάπτυξης ΣΔΤ2 σε ένα άτομο, από τη στιγμή που το οικογενειακό ιστορικό είναι πιο περιεκτικό από ότι μία ανάλυση γονοτύπου για αυτή την περίπτωση. Ωστόσο, η ανακάλυψη των παραπάνω γονιδίων έχει ανοίξει νέες οδούς στην κατανόηση της ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης και την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2. Για παράδειγμα, πριν την πραγματοποίηση των γενετικών αναλύσεων, κανείς δε θα μπορούσε να προβλέψει ότι το γονίδιο TCF7L2 παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, και που όπως αποδείχθηκε αργότερα από μελέτες σύνδεσης και αναλύσεις GWAS, είναι το σημαντικότερο από όλα τα γονίδια που σχετίζονται με τον κίνδυνο για ΣΔΤ2. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην εντατική έρευνα του φυσιολογικού ρόλου του, και μέσω αυτών των ερευνών πιστεύεται ότι θα μπορέσουν να διαλευκανθούν οι μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης, και το πώς σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη. Ως απόρροια των παραπάνω, δίνεται η δυνατότητα να αναπτυχθούν νέοι φαρμακευτικοί στόχοι, νέα διαγνωστικά τεστ και καινούργιες στοχευμένες θεραπείες (φαρμακογενωμική).

Τρόπος δράσης των γονιδίων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2

Το γεγονός ότι πολλά από τα γονίδια που αναφέρθηκαν είναι ενεργά στα β-κύτταρα ή εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης, συνηγορούν στην άποψη ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων αποτελεί στοιχειώδες στάδιο στην πορεία για την εμφάνιση διαβήτη [61, 69]. Ελάχιστα από αυτά τα γονίδια παίζουν κάποιο ρόλο στην ινσουλινοευαισθησία και τα γονίδια που εμπλέκονται στο μονοπάτι σηματοδότησης της ινσουλίνης σπάνια ανιχνεύονται στις αναλύσεις GWAS για τον διαβήτη τύπου 2. Σε μελέτες που έγιναν σε 37000 άτομα προκειμένου να αναγνωρισθεί η λειτουργία των γονιδίων κινδύνου για εμφάνιση ΣΔΤ2, και οι οποίες στηρίζονταν στη χρήση δεικτών για τη λειτουργία των β-κυττάρων (HOMA-B) και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (HOMA-IR), βρέθηκε ότι τα αλληλόμορφα που βρίσκονταν σε 10 γενετικούς τόπους (*MTNR1B*, *SLC30A8*, *THADA*, *TCF7L2*, *KCNQ1*, *CAMK1D*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *HNF1B* and *CENTD2*) σχετίζονταν ($P < 0.05$) με μειωμένη λειτουργία των κυττάρων-β και μόνο 3 γενετικοί τόποι (*PPARG*, *FTO* και *KLF14*) σχετίζονταν με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη [45]. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι τα σπάνια αλληλόμορφα έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία ή στο ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν μεγαλύτερο ρόλο στην μεταβολή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, επομένως επικαλύπτουν τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Επίσης, ορισμένα από τα γονίδια που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να συνδέονται και με τη δυσλιπιδαιμία, την αθηροσκλήρωση και τον καρκίνο και είναι πιθανό ότι όσο ο ρόλος των γονιδίων αυτών γίνεται περισσότερο κατανοητός, τόσο πιο εύκολη γίνεται η κατανόηση της σχέσης μεταξύ του διαβήτη τύπου 2 και άλλων στοιχείων του μεταβολικού συνδρόμου όπως ο καρκίνος [70].

Αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος

Είναι ευρέως γνωστό ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 επηρεάζεται σημαντικά από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Από τη στιγμή που ο γενετικός κώδικας δεν αλλάζει σημαντικά στις πρώτες γενιές, τα στοιχεία που αφορούν τον διαβήτη πρέπει να οφείλονται κυρίως σε αλλαγές τους περιβάλλοντος. Τα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για την εξέλιξη του διαβήτη, όπως διαπιστώνεται και από το γεγονός ότι η επιδημιολογία της παχυσαρκίας και του διαβήτη

τύπου 2 κινούνται παράλληλα. Η αυξανόμενη εξάπλωση της παχυσαρκίας σχετίζεται πρωτίστως με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και τον καθιστικό τρόπο ζωής, και δευτερευόντως σε άλλους παράγοντες όπως είναι οι τοξίνες και διάφοροι μολυσματικοί παράγοντες.

Τα γονίδια μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη όχι μόνο αλλάζοντας τη δράση και την έκκριση της ινσουλίνης, αλλά αλλάζοντας και τον τρόπο με τον οποίο επιδρούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες σε κάθε άτομο. Ακόμη και κάτω από την ίδια περιβαλλοντική επίδραση, τα άτομα υιοθετούν διαφορετικούς τύπους συμπεριφοράς όσον αφορά τον τρόπο ζωής και την προθυμία τους να αλλάξουν αυτές τις συνήθειες. Συνεπώς, οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην πρόβλεψη του ποια άτομα θα γίνουν παχύσαρκα ή έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν διαβήτη, με βάση του ποια άτομα υιοθετούν ανθυγιεινό τρόπο ζωής, ποια άτομα έχουν μεγαλύτερη προθυμία να αλλάξουν τις ανθυγιεινές τους συνήθειες [71], ποια δαπανούν περισσότερες θερμίδες σε κατάσταση ηρεμίας, ποια εκτελούν υψηλό επίπεδο δραστηριότητας, τι είδος μικροβιώματος υπάρχει σε κάθε άτομο και ποια άτομα έχουν τάση προς τον καθιστικό τρόπο ζωής [72]. Είναι επομένως προφανές ότι οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος είναι εξαιρετικά πολύπλοκες και αυτό εν μέρει εξηγεί το γεγονός ότι μέχρι στιγμής μόνο ένα μικρό ποσοστό της κληρονομικότητας του διαβήτη τύπου 2 έχει διαλευκανθεί [73].

Table 1 Thirty-eight genetic variants associated with type 2 diabetes at genome-wide significance

Locus	Chr	Risk allele frequency	OR (95%CI)
<i>NOTCH2</i>	1	0.11	1.13 (1.08-1.17)
<i>PROX1</i>	1	0.5	1.07 (1.05-1.09)
<i>IRS1</i>	2	0.61	1.19 (1.13-1.25)
<i>THADA</i>	2	0.92	1.15 (1.10-1.20)
<i>RBMS1/ITGB6</i>	2	0.57	1.11 (1.08-1.16)
<i>BCL11A</i>	2	0.46	1.08 (1.06-1.10)
<i>GCKR</i>	2	0.62	1.06 (1.04-1.08)
<i>IGF2BP2</i>	3	0.29	1.17 (1.10-1.25)
<i>PPARG</i>	3	0.92	1.14 (1.08-1.20)
<i>ADCY5</i>	3	0.78	1.12 (1.09-1.15)
<i>ADAMTS9</i>	3	0.81	1.09 (1.06-1.12)
<i>WFS1</i>	4	0.27	1.13 (1.07-1.18)
<i>ZBED3</i>	5	0.26	1.08 (1.06-1.11)
<i>CDKAL1</i>	6	0.31	1.12 (1.08-1.16)
<i>JAZF1</i>	7	0.52	1.10 (1.07-1.13)
<i>GCK</i>	7	0.2	1.07 (1.05-1.10)
<i>KLF14</i>	7	0.55	1.07 (1.05-1.10)
<i>DGKB/TMEM195</i>	7	0.47	1.06 (1.04-1.08)
<i>SLC30A8</i>	8	0.75	1.12 (1.07-1.16)
<i>TP53INP1</i>	8	0.48	1.06 (1.04-1.09)
<i>CDKN2A/B</i>	9	0.79	1.20 (1.14-1.25)
<i>TLE4</i>	9	0.93	1.11 (1.07-1.15)
<i>TCF7L2</i>	10	0.25	1.37 (1.28-1.47)
<i>HHEX</i>	10	0.56	1.13 (1.08-1.17)
<i>CDC123/CAMK1D</i>	10	0.23	1.11 (1.07-1.14)
<i>KCNQ1</i>	11	0.61	1.40 (1.34-1.47)
<i>KCNJ11/ABCC8</i>	11	0.5	1.15 (1.09-1.21)
<i>CENTD2</i>	11	0.88	1.14 (1.11-1.17)
<i>MTNR1B</i>	11	0.3	1.09 (1.06-1.12)
<i>KCNQ1</i>	11	0.52	1.08 (1.06-1.10)
<i>HMGA2</i>	12	0.1	1.10 (1.07-1.14)
<i>TSPAN8/LGR5</i>	12	0.23	1.09 (1.06-1.12)
<i>OASL/HNF1A</i>	12	0.85	1.07 (1.05-1.10)
<i>PRC1</i>	15	0.22	1.07 (1.05-1.09)
<i>ZFAND6</i>	15	0.56	1.06 (1.04-1.08)
<i>FTO</i>	16	0.45	1.15 (1.09-1.22)
<i>HNF1B</i>	17	0.43	1.12 (1.07-1.18)
<i>DUSP9</i>	X	0.12	1.27 (1.18-1.37)

Τροποποιήθηκε από τους Florez et al. [70].

Επιγενετική

Η επιγενετική αναφέρεται σε κληρονομήσιμες αλλαγές στη λειτουργία των γονιδίων που συμβαίνουν χωρίς να προκαλούν κάποια αλλαγή στην ακολουθία των νουκλεοτιδίων. Μηχανισμοί όπως η μεθυλίωση του DNA, η ακετυλίωση των ιστονών και τα μη-κωδικά RNA, χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης ανάλογα με τα περιβαλλοντικά σήματα και μπορούν να περάσουν σε 2-3 γενιές [74]. Είναι γνωστό ότι το περιβάλλον της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η βρεφική ηλικία του νεογνού μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης κάποιας ασθένειας στην πορεία της ζωής ενός ατόμου. Για παράδειγμα, βρέφη που γεννιούνται με μικρό σωματικό βάρος, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν παχυσαρκία και διαβήτη τύπου 2 στην ενήλικη ζωή. Ο κίνδυνος αυτός μπορεί εν μέρει να οφείλεται σε επιγενετικές αλλαγές σε πολύ σημαντικά γονίδια [75], γεγονός που αποδεικνύει ότι ένα μέρος της κληρονομικότητας του διαβήτη τύπου 2 οφείλεται σε επιγενετικές αλλαγές στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι οποίες είναι περισσότερο αποτέλεσμα επιδράσεων του

περιβάλλοντος στη μητέρα του παιδιού, παρά αποτέλεσμα κληρονομούμενων πολυμορφισμών στην ακολουθία του DNA. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί τα τελευταία χρόνια στον τομέα της επιγενετικής, μπορεί να βοηθήσει στην αναγνώριση νέων γονιδίων που παίζουν ρόλο στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2, με τον ίδιο τρόπο που οι αναλύσεις GWAS οδήγησαν στην ανακάλυψη πολλών γονιδίων που προηγουμένως δεν ήταν γνωστό ότι συμμετέχουν στην εμφάνιση του διαβήτη.

Εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 με βάση γενετικά δεδομένα

Παρόλο που είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος να αναπτύξει ένα άτομο διαβήτη τύπου 2 εξαρτάται κατά ένα μέρος από την κληρονομικότητα και σχετίζεται με συγκεκριμένα γονοτυπικά χαρακτηριστικά (στις περισσότερες περιπτώσεις με πολυμορφισμούς που ο καθένας συνεισφέρει σε μικρό ποσοστό στο συνολικό κίνδυνο), εντούτοις οι πολυμορφισμοί που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι στιγμής με αναλύσεις GWAS, μπορούν να εξηγήσουν σε μικρό μόνο βαθμό την παρατηρούμενη κληρονομικότητα. Ωστόσο, καθώς ανακαλύπτονται καινούργια δεδομένα και εφαρμόζονται καλύτερες στατιστικές μέθοδοι για την ανάλυση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-γονιδίων και γονιδίων-περιβάλλοντος, η προγνωστική αξία αναμένεται να βελτιωθεί [76]. Επιπλέον, οι γενετικές ανακαλύψεις που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής έχουν ανοίξει νέους δρόμους στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του διαβήτη τύπου 2, και καθώς ο ρόλος των γονιδίων στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης γίνεται όλο και πιο κατανοητός, οι ανακαλύψεις αυτές αναμένεται να οδηγήσουν στη δημιουργία αποτελεσματικότερων διαγνωστικών και θεραπευτικών εργαλείων. Τέλος, με τη συνεχή εξέλιξη των τεχνολογιών ενδέχεται κάποια στιγμή στο μέλλον να υπάρχει η δυνατότητα μείωσης του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη με τη χρήση γονιδιακής θεραπείας ή επιγενετικού επαναπρογραμματισμού.

Δ. Φάρμακα

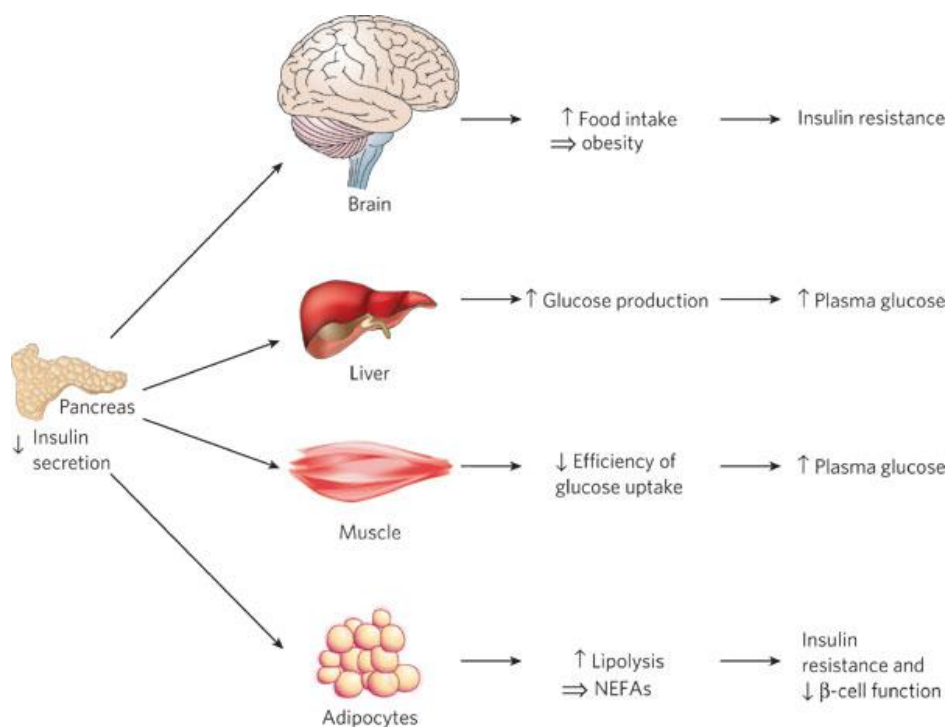
Υπάρχει ένας αριθμός φαρμάκων των οποίων η χρήση προδιαθέτει την εμφάνιση διαβήτη, μεταξύ των οποίων είναι τα γλυκοκορτικοειδή, οι θειαζίδες, οι β-αναστολείς, τα μη τυπικά αντιψυχωτικά [77] και οι στατίνες [29]. Επίσης οι γυναίκες που είχαν εμφανίσει στο παρελθόν διαβήτη κύησης έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αναπτύξουν αργότερα διαβήτη τύπου 2 [6]. Πέραν αυτών υπάρχουν και κάποια νοσήματα τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2, όπως για παράδειγμα η

ακρομεγαλία, το σύνδρομο Cushing, ο υπερθυρεοειδισμός, το φαιοχρωμοκύττωμα και κάποιες μορφές καρκίνου όπως το γλυκαγόνωμα. Τέλος η έλλειψη τεστοστερόνης φαίνεται να σχετίζεται επίσης με τον διαβήτη τύπου 2 [78, 79].

1.1.8 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι αποτέλεσμα ανεπαρκούς παραγωγής ινσουλίνης από τα κύτταρα-β των νησίδων του παγκρέατος. Ως αποτέλεσμα, προκύπτει ινσουλινοαντίσταση, δηλαδή αδυναμία των κυττάρων να ανταποκριθούν σε φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης, και παρουσιάζεται κυρίως στους μύες, το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό. Στο ήπαρ, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η ινσουλίνη καταστέλλει την παραγωγή γλυκόζης. Ωστόσο, όταν υπάρχει ινσουλινοαντίσταση, το ήπαρ απελευθερώνει γλυκόζη στην κυκλοφορία του αίματος. Η αναλογία ινσουλινοαντίστασης σε σχέση με τη δυσλειτουργία των κυττάρων-β διαφέρει από άτομο σε άτομο, με κάποιους να έχουν κατεχοχήν ινσουλινοαντίσταση και μικρή μόνο βλάβη στην έκκριση ινσουλίνης, ενώ σε άλλους συμβαίνει το αντίθετο.

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τον ΣΔΤ2 και την ινσουλινοαντίσταση είναι η αυξημένη αποικοδόμηση λιπών μέσα στα λιπώδη κύτταρα, η αντίσταση ή/και έλλειψη ινκρετίνης, τα υψηλά επίπεδα γλυκαγόνης στο αίμα, η αυξημένη κατακράτηση αλάτων και νερού από τα νεφρά και η μη σωστή ρύθμιση του μεταβολισμού από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Παρόλα αυτά, δεν εμφανίζουν διαβήτη όλα τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς πρέπει να υπάρχει παράλληλα βλάβη στην έκκριση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα.



Εικόνα 3. Αλλοιώσεις στην έκκριση της ινσουλίνης έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης και μειωμένη σηματοδότηση στον υποθάλαμο, καταλήγοντας σε αυξημένη πρόσληψη τροφής και αύξηση του βάρους, αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα, ανεπάρκεια γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και αυξημένη λιπόλυση στα λιπώδη ιστό, οδηγώντας εν τέλει σε αυξημένη συγκέντρωση των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) στο πλάσμα. Η επικείμενη αύξηση στο σωματικό βάρος και τα επίπεδα λιπαρών οξέων οδηγούν σε ινσουλινοαντίσταση, ενώ τα λιπαρά οξέα εμποδίζουν τη λειτουργική απόκριση των β-κυττάρων του παγκρέατος στην ινσουλινοαντίσταση. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σε συνδυασμό με τα αυξημένα NEFA δρουν συνεργιστικά επηρεάζοντας τη λειτουργία των β-κυττάρων και τη δράση της ινσουλίνης, μία κατάσταση που συχνά αναφέρεται ως «γλυκολιποτοξικότητα».

1.1.9 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κριτήρια διάγνωσης σύμφωνα με τον WHO [6]				
Κατάσταση	Γλυκόζη μετά από 2 ώρες	Γλυκόζη νηστείας	HbA _{1c}	
Μονάδα μέτρησης	mmol/l(mg/dl)	mmol/l(mg/dl)	mmol/mol	DCCT %
Φυσιολογικές τιμές	<7.8 (<140)	<6.1 (<110)	<42	<6.0
Διαταραχή στη γλυκαιμία νηστείας	<7.8 (<140)	≥6.1(≥110) & <7.0(<126)	42-46	6.0–6.4
Διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης	≥7.8 (≥140)	<7.0 (<126)	42-46	6.0–6.4
Σακχαρώδης διαβήτης	≥11.1 (≥200)	≥7.0 (≥126)	≥48	≥6.5

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η διάγνωση του διαβήτη (είτε τύπου 1, είτε τύπου 2), γίνεται:

- Είτε αν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα είναι ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl), ή
- Με τεστ ανοχής στη γλυκόζη, όπου 2 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα, παρατηρείται συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl)

Ένας άλλος τρόπος για τη διάγνωση του διαβήτη είναι όταν παρατηρούνται επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πάνω από 11.1 mmol/l (200 mg/dL) σε συνδυασμό με τα τυπικά συμπτώματα του διαβήτη [6], ή όταν η γλυκοζυλιωμένη αιμογλοβίνη (HbA_{1c}) παίρνει τιμές μεγαλύτερες από 48 mmol/mol (≥ 6.5 DCCT %). Σε μία διεθνή επιστημονική επιτροπή που πραγματοποιήθηκε το 2009 και στην οποία συμμετείχαν αντιπρόσωποι της Αμερικανικής Οργάνωσης για τον Διαβήτη (ADA), της Διεθνούς Ομοσπονδίας του Διαβήτη (IDF), και της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) καθιερώθηκε ότι η τιμή HbA_{1c} ≥ 48 mmol/mol (≥ 6.5 DCCT %) είναι η ελάχιστη για τη διάγνωση του διαβήτη [80]. Αν το αποτέλεσμα ενός τεστ βγει θετικό τότε ο έλεγχος

πρέπει να επαναληφθεί, εκτός αν το άτομο παρουσιάζει τυπικά συμπτώματα διαβήτη και έχει επίπεδα γλυκόζης στο αίμα $>11.1 \text{ mmol/l}$ ($>200 \text{ mg/dl}$) [80].

Το όριο για τη διάγνωση του διαβήτη βασίζεται στη σχέση μεταξύ των αποτελεσμάτων των τεστ ανοχής στη γλυκόζη, τη γλυκόζη νηστείας ή την HbA_{1c} και την παρουσία άλλων επιπλοκών όπως για παράδειγμα προβλήματα αμφιβληστροειδούς. Η γλυκοζυλιωμένη αιμογλοβίνη έχει το πλεονέκτημα ότι δεν απαιτείται νηστεία για να γίνει η εξέταση και τα αποτελέσματα είναι πιο σταθερά, αλλά έχει το μειονέκτημα του υψηλότερου κόστους σε σχέση με τη μέτρηση γλυκόζης [81].

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης, στα πλαίσια την ινσουλινοαντίστασης και της σχετικής έλλειψης ινσουλίνης. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τον διαβήτη τύπου 1 στον οποίο η έλλειψη ινσουλίνης οφείλεται στην καταστροφή των κυττάρων-β των νησίδων του παγκρέατος, και με τον διαβήτη κύησης στον οποίο τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης οφείλονται στην εγκυμοσύνη. Οι τύποι 1 και 2 μπορούν να διαχωριστούν σύμφωνα με τα συμπτώματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς [80]. Αν ωστόσο η διάγνωση είναι δύσκολη, πραγματοποιείται έλεγχος αντισωμάτων για την ανίχνευση του διαβήτη τύπου 1 και έλεγχος επιπέδων των C-πεπτιδίων για την ανίχνευση του διαβήτη τύπου 2. Αναφορικά, τα επίπεδα των C-πεπτιδίων είναι φυσιολογικά ή υψηλά στον ΣΔΤ2 ενώ στον ΣΔΤ1 είναι χαμηλά.

Διαγνωστική εξέταση (Screening)

Μέχρι στιγμής δεν έχει προταθεί η διαγνωστική εξέταση για το διαβήτη ως παγκόσμια στρατηγική, καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία ότι ένα τέτοιο πρόγραμμα θα μπορούσε να βελτιώσει την έκβαση της νόσου [82, 83]. Η μόνη περίπτωση για την οποία συνιστάται σύμφωνα με την Υπηρεσία Πρόληψης των ΗΠΑ (USPSTF), είναι για ενήλικα άτομα των οποίων η πίεση του αίματος είναι μεγαλύτερη από $135/80 \text{ mmHg}$. Για τα άτομα των οποίων η πίεση του αίματος είναι μικρότερη από αυτή την τιμή, τα στοιχεία δεν επαρκούν για να καθοριστεί το αν απαιτείται ή όχι διαγνωστική εξέταση, διότι δεν είναι γνωστό αν και κατά πόσο μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος θνησιμότητας σε αυτή την ομάδα ανθρώπων [82]. Άλλη μία περίπτωση στην οποία συνιστάται το screening είναι για παχύσαρκα άτομα που έχουν ηλικία μεταξύ 40 και 70 [84]. Παράλληλα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει την εξέταση ατόμων υψηλού κινδύνου [83], ενώ το 2014 η USPSTF εξέδωσε μία παρόμοια σύσταση. Στις ΗΠΑ ως άτομα υψηλού κινδύνου θεωρούνται όσα είναι πάνω από 45 ετών, όσα έχουν έναν

τουλάχιστον συγγενή πρώτου βαθμού με διαβήτη, ιστορικό διαβήτη κύησης, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, αυξημένο σωματικό βάρος και άλλες περιπτώσεις που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης περισσότερο επιρρεπείς είναι κάποιες εθνικότητες όπως οι Ισπανοί, οι Αφρικό-Αμερικάνοι και οι ιθαγενείς Αμερικάνοι [6]. Τέλος, η Αμερικανική Οργάνωση για το Διαβήτη (ADA), συστήνει τη διαγνωστική εξέταση για όσα άτομα έχουν BMI πάνω από 25 ή πάνω από 23 σε ότι αφορά τους Ασιάτες [85].

1.1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ

Η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 μπορεί να ανασταλεί ή να προληφθεί μέσω σωστής διατροφής και τακτικής άσκησης [86, 87], και γενικότερα μέσω αλλαγών στον τρόπο ζωής ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί μέχρι πάνω από 50% [10, 88]. Τα οφέλη της άσκησης είναι έκδηλα ανεξάρτητα από το αρχικό βάρος ενός ατόμου ή την μετέπειτα απώλεια [89], ενώ για τα οφέλη των διατροφικών αλλαγών μεμονωμένα, τα στοιχεία είναι περιορισμένα [90]. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατανάλωση πράσινων φυλλωδών λαχανικών [91] και η μείωση της κατανάλωσης ζαχαρούχων ποτών ίσως επιδρά θετικά [19]. Επίσης για όσα άτομα παρουσιάζουν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, η υιοθέτηση μιας ισορροπημένης δίαιτας και η τακτική άσκηση σε συνδυασμό με τη χορήγηση μετφορμίνης ή ακαρβόζης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη [10, 92]. Γενικότερα, οι αλλαγές του τρόπου ζωής έχουν ισχυρότερη επίδραση στη μείωση του ρίσκου σε σχέση με τη χορήγηση φαρμάκων [10]. Τέλος, ενώ έχει βρεθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D μπορεί να σχετίζονται με την αύξηση του ρίσκου για ΣΔΤ2, εντούτοις η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης D3 δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο [93].

1.1.11 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 εστιάζεται σε αλλαγές του τρόπου ζωής, στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και στη διατήρηση της γλυκόζης του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα [10]. Η αυτό-εξέταση της γλυκόζης του αίματος για άτομα με πρόσφατη διάγνωση ΣΔΤ2 μπορεί να εφαρμοστεί σε συνδυασμό με την κατάλληλη εκπαίδευση, ωστόσο τα οφέλη αυτής της πρακτικής για όσα άτομα δεν χρησιμοποιούν πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης είναι αμφιλεγόμενα [10, 94]. Επίσης, εκτός από τη μέτρηση γλυκόζης, υπάρχει εναλλακτικά η δυνατότητα ανάλυσης ούρων.

Η διαχείριση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους, όπως η υπέρταση, η υψηλή χοληστερόλη και η μικροαλβουμινουρία, αυξάνει το προσδόκιμο ζωής [10] και συγκεκριμένα η μείωση της συστολικής πίεσης κάτω από 140 mmHg σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο και καλύτερη ποιότητα ζωής [95].

Όσον αφορά τη διαχείριση των επιπέδων γλυκόζης, ο στόχος της θεραπείας είναι να επιτευχθεί μία τιμή HbA_{1c} γύρω στο 7%, ή μία τιμή γλυκόζης νηστείας μικρότερη από 7.2 mmol/L (130 mg/dL). Παρόλα αυτά οι τιμές μπορεί να τροποποιηθούν ανάλογα με την κλινική εικόνα του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη άλλους παράγοντες όπως η υπογλυκαιμία και το προσδόκιμο ζωής [85, 96]. Είναι απαραίτητο όλα τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 να κάνουν συχνά οφθαλμολογική εξέταση, ενώ η θεραπεία της ουλίτιδας μπορεί να αποφέρει μια μικρή βελτίωση στα επίπεδα γλυκόζης του αίματος [97].

A. Τρόπος ζωής

Η σωστή διατροφή και η άσκηση αποτελούν τις θεμελιώδεις βάσεις για την αντιμετώπιση του διαβήτη [6] και συγκεκριμένα η αεροβική άσκηση φαίνεται ότι μειώνει την HbA_{1c} και βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία [98]. Παρομοίως η προπόνηση με αντιστάσεις αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη και ο συνδυασμός αυτών των δύο μορφών άσκησης μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός [98]. Παράλληλα με την άσκηση απαιτείται και η υιοθέτηση μιας δίαιτας με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη ή χαμηλούς υδατάνθρακες ούτως ώστε να γίνεται καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος [99, 100]. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί και στην κατάλληλη εκπαίδευση των ανθρώπων με διαβήτη τύπου 2 ώστε να μπορούν οι ίδιοι να ελέγχουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματός τους τουλάχιστον για διάστημα 6 μηνών [101]. Στην περίπτωση που οι αλλαγές στον τρόπο ζωής των ατόμων με διαβήτη δεν έχουν αποφέρει βελτίωση μέσα σε διάστημα 6 εβδομάδων, τότε χορηγείται φαρμακευτική αγωγή [6].

Β. Φαρμακευτική αγωγή



Εικόνα 4. Δισκία μετφορμίνης 500mg.

Υπάρχουν αρκετές τάξεις αντι-διαβητικών φαρμάκων, μεταξύ των οποίων η μετφορμίνη, η οποία χρησιμοποιείται ευρύτατα καθώς υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποστηρίζουν ότι μειώνει τη θνησιμότητα [10], χωρίς ωστόσο να είναι απόλυτα βέβαιο [102]. Η χρήση της μετφορμίνης απαγορεύεται στην περίπτωση που τα άτομα έχουν σοβαρά προβλήματα στα νεφρά ή το ήπαρ [6]. Σε περίπτωση που η μετφορμίνη δεν επαρκεί μετά από 3 μήνες, τότε χορηγείται και άλλο φάρμακο διαφορετικής τάξης ή ινσουλίνη [96]. Άλλες τάξεις φαρμάκων περιλαμβάνουν τη σουλφονουρία, τις θειαζολιδινειόνες, τους αναστολείς της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4, τους αναστολείς SGLT2 και τα ανάλογα του πεπτιδίου-1 της γλυκαγόνης [96]. Η ροσιγλιταζόνη, μία θειαζολιδινειόνη, φαίνεται ότι βελτιώνει τα επίπεδα γλυκόζης, αλλά δεν είναι γνωστό κατά πόσο το αποτέλεσμα είναι μακροπρόθεσμο [103]. Από την άλλη η χρήση της σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο [29]. Οι αναστολείς του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης (ACEIs) προλαμβάνουν τη νεφρική νόσο και βελτιώνουν την έκβαση του διαβήτη [104, 105], ενώ οι παρεμποδιστές του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης (ARBs) δεν έχουν παρόμοια δράση [105].

Άλλος τρόπος θεραπείας είναι οι ενέσεις ινσουλίνης, οι οποίες είτε χρησιμοποιούνται παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, είτε μεμονωμένα [10]. Οι τύποι ινσουλίνης glargine και detemir είναι εξίσου ασφαλείς και αποτελεσματικοί [106], και βρίσκονται περίπου στην ίδια κατηγορία με την protamine Hagedorn ινσουλίνη (NPH) [107]. Για τις

έγκυες γυναίκες, η χορήγηση ινσουλίνης αποτελεί συχνά αναγκαία μέθοδο αντιμετώπισης του διαβήτη [6].

Γ. Χειρουργική επέμβαση

Σε μερικές περιπτώσεις παχύσαρκων ατόμων με διαβήτη, η χειρουργική επέμβαση για την απώλεια βάρους, αποτελεί μια αποτελεσματική στρατηγική για την αντιμετώπιση του διαβήτη [108]. Αρκετά άτομα είναι σε θέση να διατηρήσουν τη γλυκόζη του αίματος σε φυσιολογικά επίπεδα με ή χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων μετά την επέμβαση [109], ενώ παράλληλα μειώνεται και η θνησιμότητα μακροπρόθεσμα [110]. Υπάρχει βέβαια ένα ποσοστό θνησιμότητας λόγω της επέμβασης ωστόσο είναι ιδιαίτερα μικρό (μικρότερο από 1%) [111]. Η χειρουργική επέμβαση συστήνεται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατή η διαχείριση του βάρους και των επιπέδων γλυκόζης του αίματος με άλλους τρόπους [2].

1.2 ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

1.2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

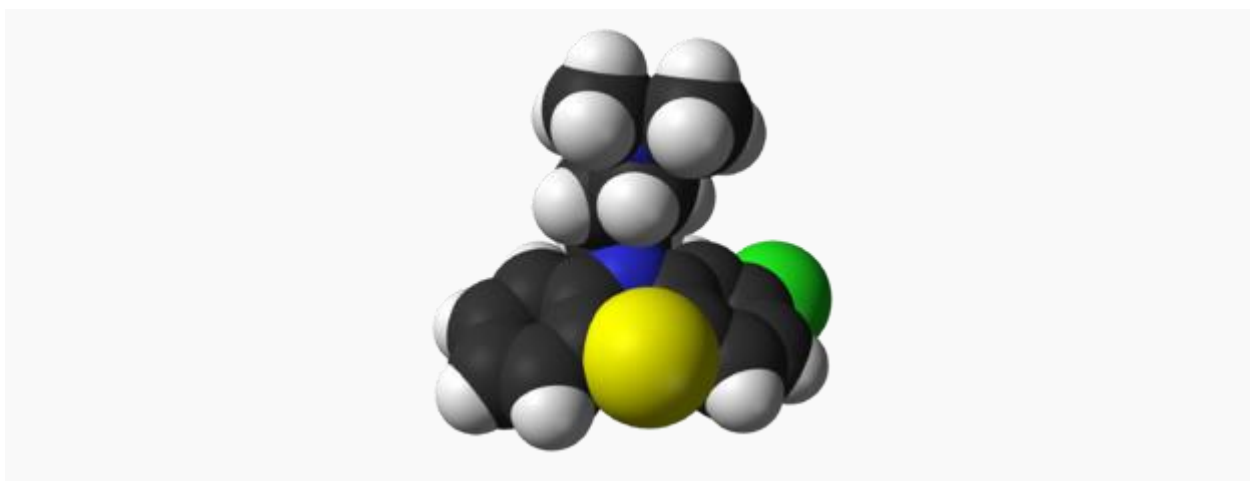
Η σχιζοφρένεια είναι μία διανοητική διαταραχή που συχνά χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική κοινωνική συμπεριφορά και αδυναμία αντίληψης της πραγματικότητας. Το ποσοστό νοσηρότητας αγγίζει το 1% ή και περισσότερο αν συνυπάρχουν και άλλες ασθένειες, ενώ απαιτεί μακροχρόνια θεραπεία και κοινωνική φροντίδα. Χαρακτηρίζεται από ψυχωτικά χαρακτηριστικά (παραισθήσεις και αυταπάτες), έλλειψη οργάνωσης, δυσλειτουργία σε συναισθηματικές αποκρίσεις, αλλοιωμένη διανοητική λειτουργία [112] και έλλειψη κινήτρου. Η διάγνωση στηρίζεται στην παρατηρούμενη συμπεριφορά και τις προσωπικές εμπειρίες του ατόμου.

Οι σημαντικότεροι παράγοντες που παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί όπως επίσης ψυχολογικοί και κοινωνικοί. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η λήψη κάποιων ειδών φαρμάκων πιθανόν να προκαλεί ή να επιδεινώνει την κατάσταση. Η κύρια μορφή θεραπείας είναι η χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων, τα οποία αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ντοπαμινεργικού υποδοχέα, σε συνδυασμό πολλές φορές με επαγγελματική εκπαίδευση και κοινωνική θεραπεία αποκατάστασης. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις (όπου υπάρχει κίνδυνος για το ίδιο το άτομο ή για τον περίγυρο), η νοσηλεία σε νοσοκομείο κρίνεται απαραίτητη, παρόλο που η διάρκεια παραμονής μπορεί να είναι μικρότερη και οι εισαγωγές λιγότερο συχνές από ότι στο παρελθόν [113].

Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονται στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής, ενώ το 2013 υπολογίστηκε ότι υπάρχουν 23,6 εκατομμύρια άτομα με σχιζοφρένεια παγκοσμίως [114]. Παρόλο που η διαταραχή φαίνεται να επηρεάζει κυρίως την ικανότητα σκέψης, εντούτοις προκαλεί χρόνια προβλήματα στη συμπεριφορά και τη συναισθηματική λειτουργία. Είναι αρκετά πιθανό, άτομα με σχιζοφρένεια να εμφανίζουν και άλλου τύπου διαταραχές όπως για παράδειγμα κατάθλιψη βαριάς μορφής και αγχώδη διαταραχή. Τα άτομα που υποφέρουν από τέτοιες νόσους συχνά αντιμετωπίζουν προβλήματα μακροχρόνιας ανεργίας, φτώχειας και κοινωνικής απομόνωσης. Το προσδόκιμο ζωής για ένα άτομο με σχιζοφρένεια είναι περίπου δέκα μέχρι είκοσι χρόνια λιγότερο από το μέσο όρο [115] και αυτό οφείλεται κυρίως στα αρκετά προβλήματα υγείας και στα αυξημένα ποσοστά αυτοκτονιών (περίπου 5%) [116, 117]. Χαρακτηριστικά, το 2013 υπολογίστηκαν περίπου 16000 θάνατοι εξαιτίας της σχιζοφρένειας [2].

1.2.2 ΙΣΤΟΡΙΑ

Οι μαρτυρίες για την ύπαρξη συνδρόμων που μοιάζουν με τη σχιζοφρένεια είναι σπάνιες στις ιστορικές καταγραφές πριν τον 19^ο αιώνα, ωστόσο υπάρχουν κάποιες αναφορές παράλογης, ακατανόητης ή ανεξέλεγκτης συμπεριφοράς, ενώ τα πρώτα περιστατικά της ασθένειας δημοσιεύτηκαν το 1809 από τον Phillipe Pinel [118]. Ο λατινικός όρος *dementia praecox*, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1886 από τον γερμανό ψυχίατρο Heinrich Schule και το 1891 από τον Arnold Pick για μία περίπτωση ψυχωτικής διαταραχής (ηβηφρένεια)⁵. Το 1893 ο Emil Kraepelin δανείστηκε τον όρο από τους Schule και Pick και το 1899 εισήγαγε έναν νέο όρο στην κατηγοριοποίηση των διανοητικών διαταραχών μεταξύ της πρώιμης άνοιας (*dementia praecox*) και της διαταραχής της διάθεσης, ο οποίος αφορά την μανιοκατάθλιψη και περιλαμβάνει τη μονοπολική και διπολική διαταραχή.



Εικόνα 5. Το μόριο της χλωροπρομαζίνης (ή αλλιώς θοραζίνη), το οποίο έφερε την επανάσταση στη θεραπεία της σχιζοφρένειας το 1950.

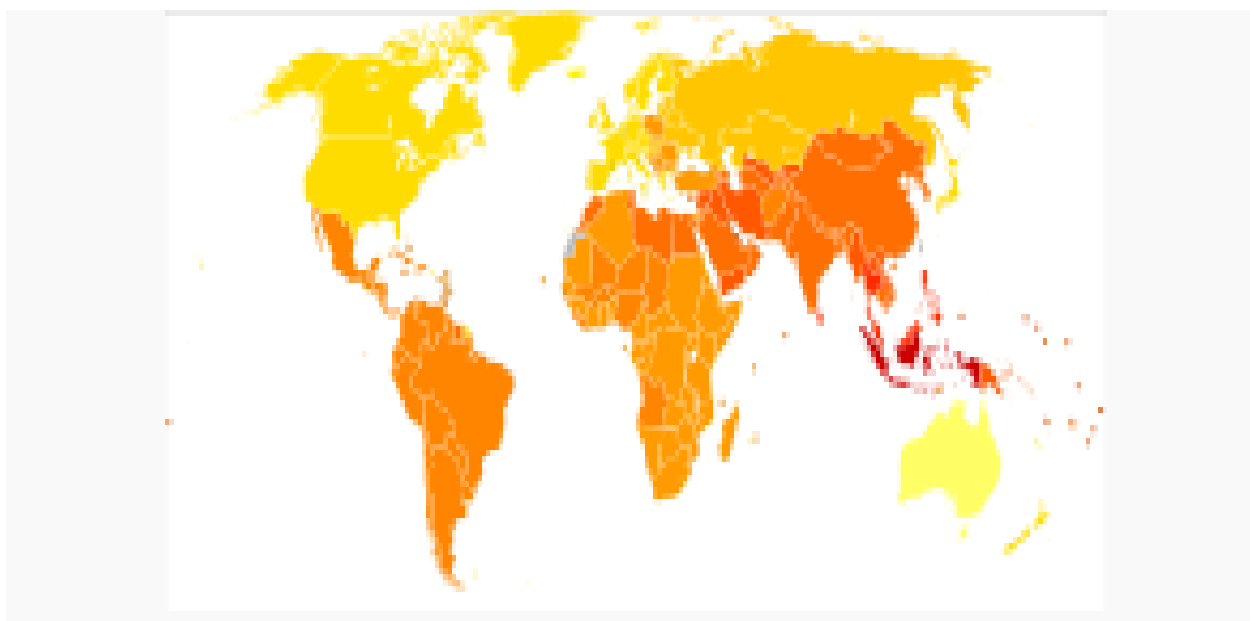
Η λέξη σχιζοφρένεια που κυριολεκτικά μεταφράζεται ως «σχίσιμο του μυαλού» και προέρχεται από τις ελληνικές ρίζες σχίζω και φρεν- (μυαλό) [29] επινοήθηκε από τον Eugen Bleuler το 1908 με σκοπό να περιγράψει τη διαφορά στη λειτουργία της προσωπικότητας, της σκέψης, της μνήμης και της αντίληψης. Η επανάσταση στη θεραπεία της σχιζοφρένειας έγινε στα μέσα του 1950 με την ανακάλυψη και την εισαγωγή της χλωροπρομαζίνης.

Ο όρος σχιζοφρένεια πολλές φορές παρερμηνεύεται ως «διχασμός προσωπικότητας». Παρόλο που ορισμένα άτομα που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια μπορεί να ακούνε

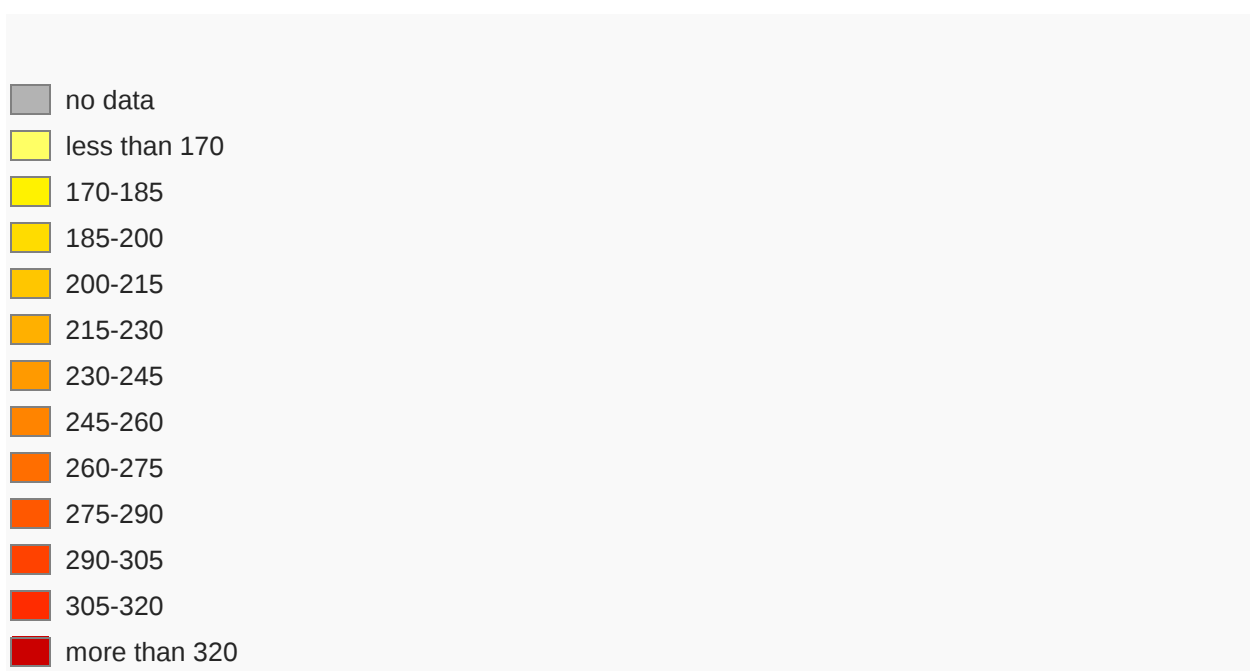
⁵ Ηβηφρένεια: είναι η σχιζοφρενική διαταραχή που εμφανίζεται σε παιδική και νεαρή ηλικία.

φωνές τις οποίες αντιλαμβάνονται σαν ξεχωριστές προσωπικότητες, εντούτοις αυτό δε σημαίνει ότι τα άτομα έχουν διαφορετικές προσωπικότητες. Η σύγχυση προκύπτει εν μέρει εξαιτίας του όρου του Bleuler ο οποίος συσχέτισε τη σχιζοφρένεια με το διχασμό και υπέθεσε ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν διχασμένη προσωπικότητα.

1.2.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

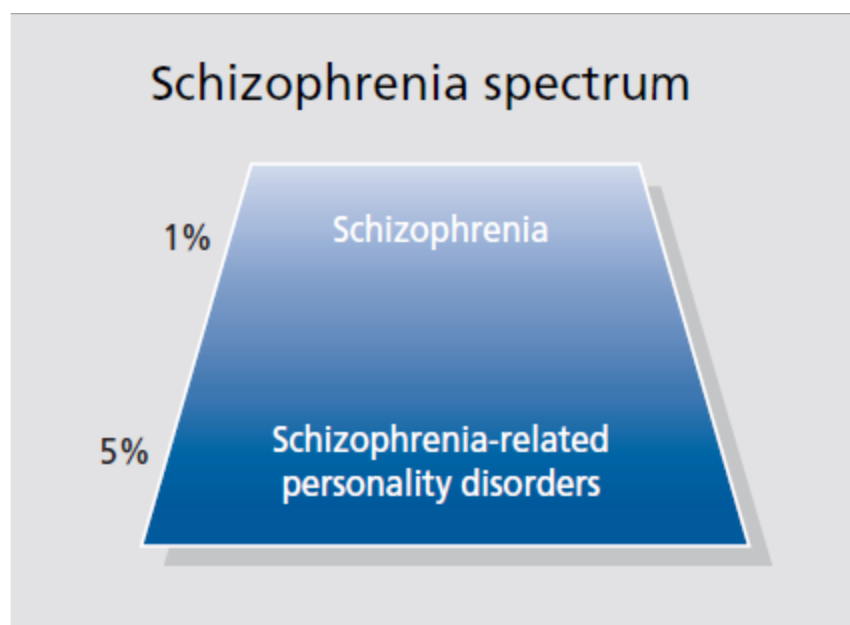


Εικόνα 6. Απώλεια ετών ζωής (disability-adjusted life years-DALY) εξαιτίας της σχιζοφρένειας ανά 100000 κατοίκους το 2004.



Η σχιζοφρένεια εμφανίζεται σε περίπου 0,3-0,7% του πληθυσμού [117], δηλαδή σε 24 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως σύμφωνα με τα δεδομένα του 2011 [119]. Οι άντρες έχουν 1,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν σε σχέση με τα γυναίκες και τυπικά εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία στους άντρες [120] (η πιο κρίσιμη ηλικία εμφάνισης είναι τα 25 έτη για τους άντρες και τα 27 έτη για τις γυναίκες) [36]. Επίσης, σε μία μελέτη που διεξήχθη βρέθηκε ότι το 40% των αντρών και το 23% των γυναικών εμφάνισαν σχιζοφρένεια πριν την ηλικία των 19 ετών [121].

Η εμφάνιση της σχιζοφρένειας στην παιδική ηλικία είναι πιο σπάνια [122], καθώς παρατηρείται κυρίως στη μέση και τρίτη ηλικία [123]. Παρά τη διαδεδομένη άποψη ότι η σχιζοφρένεια έχει παρόμοιο επιπολασμό παγκοσμίως, εντούτοις η συχνότητά της ποικίλει σε διάφορα μέρη του κόσμου [124, 125], σε επίπεδο χωρών [126] και σε τοπικό επίπεδο [127]. Παράλληλα, είναι η αιτία για το 1% της απώλειας ετών ζωής [120], ενώ το 2010 οδήγησε σε 20000 θανάτους [51]. Σύμφωνα με δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 2000, βρέθηκε ότι η επικράτηση και η εμφάνιση της σχιζοφρένειας είναι παρόμοια σε όλα τα μέρη του κόσμου και ο αριθμός των περιστατικών μετά από έλεγχο για την ηλικία ανά 100000 άτομα υπολογίζεται σε 343 στην Αφρική, 544 στην Ιαπωνία και την Ωκεανία για τους άντρες και 378 στην Αφρική και 527 στην νοτιοανατολική Ευρώπη για τις γυναίκες.



Εικόνα 7. Ο επιπολασμός της σχιζοφρένειας και άλλων σχετικών ψυχιατρικών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό είναι 1% και 5% αντίστοιχα [128].

1.2.4 ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Τα άτομα με σχιζοφρένεια συχνά εμφανίζουν παραισθήσεις, αυταπάτες και αποδιοργάνωση στην σκέψη και το λόγο, που μπορεί να αφορά απώλεια του ειρμού σκέψης, λανθασμένη σύνταξη προτάσεων μέχρι και ομιλία που δε βγάζει κανένα απολύτως νόημα. Επίσης, άλλα κοινά συμπτώματα είναι η κοινωνική απομόνωση, η αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης και τήρησης των κανόνων υγιεινής, η απώλεια κινήτρου και ορθής κρίσης, η δυσκολία στην εργασία, η απώλεια μνήμης και η έλλειψη προσοχής. Παράλληλα παρατηρείται και μία μορφή συναισθηματικής δυσκολίας όπως για παράδειγμα η έλλειψη ανταπόκρισης σε εξωτερικά ερεθίσματα. Περίπου το 30-50% των ατόμων με σχιζοφρένεια δεν μπορούν να συνειδητοποιήσουν ότι νοσούν και ότι πρέπει να ακολουθήσουν θεραπεία [129]. Τέλος, σε μερικές περιπτώσεις συνυπάρχει το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, το οποίο συχνά δεν αναφέρεται από τους ασθενείς εκτός αν ερωτηθούν [130].

Θετικά και αρνητικά συμπτώματα

Η σχιζοφρένεια συχνά χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων. Τα θετικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αυταπάτες, αποδιοργανωμένη σκέψη και ομιλία καθώς και παραισθήσεις (οπτικές, ακουστικές και απτικές) που συχνά εκδηλώνονται με τη μορφή της ψύχωσης. Παρόλο που τα θετικά συμπτώματα εμφανίζονται σε ένα μικρό μέρος των ασθενών, εντούτοις αντιμετωπίζονται ευκολότερα με την κατάλληλη θεραπεία. Από την άλλη, τα αρνητικά συμπτώματα αφορούν ελαττωματική συναισθηματική απόκριση ή άλλες νοητικές διαδικασίες και είναι πιο δύσκολο να θεραπευτούν. Σε γενικές γραμμές περιλαμβάνουν έλλειψη συναισθήματος, αδυναμία αίσθησης ευχαρίστησης, δυσκολία στο λόγο και την ομιλία, έλλειψη ενδιαφέροντος σύναψης σχέσεων και έλλειψη κινήτρου. Επίσης, φαίνεται ότι επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, και τη λειτουργική τους ικανότητα περισσότερο σε σχέση με τα θετικά συμπτώματα. Πολλές φορές διαπιστώνεται ότι τα άτομα που παρουσιάζουν αρνητικά συμπτώματα είχαν ιστορικό αδυναμίας προσαρμογής πριν την εμφάνιση της ασθένειας, και η απόκριση στη θεραπεία είναι συχνά περιορισμένη [131].

1.2.5 ΑΙΤΙΑ

Τα αίτια για την εμφάνιση της σχιζοφρένειας είναι ένας συνδυασμός γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων [117, 120]. Έχει βρεθεί ότι τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας που εμφανίζουν παροδική ψύχωση, έχουν 20-40% πιθανότητα να διαγνωστούν με τη νόσο μετά από ένα χρόνο.

A. Γενετικοί παράγοντες

Οι υπολογισμοί του βαθμού κληρονόμησης της σχιζοφρένειας ποικίλουν εξαιτίας της δυσκολίας διαχωρισμού των γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων, ωστόσο κατά μέσο όρο κυμαίνεται στο 0,8 [132]. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης σχιζοφρένειας παρουσιάζεται για τα άτομα που έχουν έναν τουλάχιστον πρώτου βαθμού συγγενή με τη νόσο (ο κίνδυνος είναι 6,5%), ενώ όσον αφορά τα μονοζυγωτικά δίδυμα περισσότερο από το 40% των υγιών που έχουν αδέρφια με σχιζοφρένεια, εμφανίζουν επίσης τη νόσο [120]. Στην περίπτωση που ένας από τους δύο γονείς έχει σχιζοφρένεια, η πιθανότητα να εμφανίσουν και τα παιδιά είναι 13% περίπου, ενώ αν εμφανίσουν και οι δύο γονείς η πιθανότητα κυμαίνεται γύρω στο 50% [132].

Παράλληλα, είναι πιθανό να εμπλέκονται αρκετά γονίδια, καθένα από τα οποία συνεισφέρει σε μικρό βαθμό στην εμφάνιση της νόσου και των οποίων ο τρόπος έκφρασης είναι προς το παρόν άγνωστος [120]. Μεταξύ αυτών που έχουν προταθεί είναι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί, το NOTCH4, ορισμένοι γενετικοί τόποι ιστονών καθώς και η πρωτεΐνη σχήματος δακτύλου ψευδαργύρου 804A σύμφωνα με αναλύσεις GWAS [133]. Επίσης, σε μερικές μελέτες έχει βρεθεί ότι υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των γονιδίων της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής.

Αν υποθέσουμε ότι η σχιζοφρένεια έχει γενετική βάση, ένα ερώτημα που προκύπτει από την εξελικτική ψυχολογία είναι γιατί τα γονίδια που αυξάνουν την πιθανότητα ψύχωσης εξελίχθηκαν με το πέρασμα των χρόνων, αφού υποθετικά τα άτομα που πάσχουν από κάποια νοητική διαταραχή είναι μη προσαρμοστικά σε σχέση με τα υγιή. Μία εκδοχή είναι ότι τα γονίδια συμμετέχουν στην εξέλιξη της γλώσσας και της ανθρώπινης φύσης, αλλά αυτή η ιδέα είναι περισσότερο υποθετική [134].

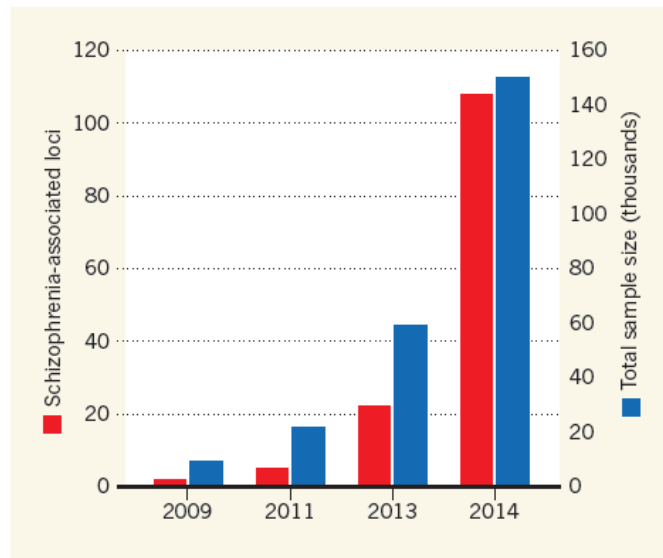
Επιστημονικές έρευνες για την ανακάλυψη των γονιδίων της σχιζοφρένειας

Από μελέτες διδύμων έχει αποδειχθεί ότι η σχιζοφρένεια είναι κυρίως γενετική διαταραχή, της οποίας ο κίνδυνος κληρονόμησης είναι 80% όπως ήδη έχει αναφερθεί. Έτσι, ενώ και άλλοι παράγοντες εκτός από την αλληλουχία DNA είναι εξίσου σημαντικοί, η αναγνώριση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση της νόσου και η εξακρίβωση του ρόλου διάφορων περιβαλλοντικών και επιγενετικών παραγόντων είναι καθοριστική για την κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους κληρονομείται. Μελέτες που έχουν γίνει σε οικογένειες αποδεικνύουν ότι η επίδραση δεν ασκείται από ένα μόνο γονίδιο, αλλά από πολυγονιδιακά μοντέλα, που σημαίνει ότι η επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας οφείλεται σε συνδυασμό γονιδίων που το καθένα συμμετέχει σε κάποιο βαθμό και το αποτέλεσμα είναι αθροιστικό. Όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης και η καρδιαγγειακή νόσος, έτσι και η σχιζοφρένεια είναι μία πολύπλοκη γενετική διαταραχή η οποία δεν χαρακτηρίζεται από ένα μόνο υπεύθυνο γονίδιο και δεν παρουσιάζει απλά πρότυπα κληρονόμησης. Παρόμοια, τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην εμφάνισή της συμβάλλουν σε ένα μικρό ποσοστό το καθένα και είναι πιθανό η λειτουργία τους να τροποποιηθεί από άλλα γονίδια με προσθετικό και επιστατικό τρόπο ή ακόμη και από το περιβάλλον. Επίσης, η γενετική αρχιτεκτονική για την ευπάθεια στη νόσο είναι περισσότερο ετερογενής που σημαίνει ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένος συνδυασμός γονιδίων ο οποίος να είναι κοινός σε όλα τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με σχιζοφρένεια. Μπορεί ακόμη το ίδιο παθολογικό αλληλόμορφο να εμφανίζει διαφορετικό φαινότυπο ανάλογα με το γενετικό υπόβαθρο.

Με την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην τεχνολογία τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές είναι πλέον σε θέση χρησιμοποιώντας τις δημοσιευμένες βάσεις δεδομένων γονιδιώματος, να αναγνωρίσουν υποψήφια γονίδια ή εκφρασμένες αλληλουχίες μεταξύ των περιοχών σύνδεσης και σε συνδυασμό με τις διαθέσιμες πληροφορίες να εξάγουν συμπεράσματα που αφορούν την ανακάλυψη νέων γονιδίων. Αυτό οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στην πραγματοποίηση ελέγχων πολυμορφισμών διάφορων αλληλομόρφων, κυρίως ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) που σχετίζονται με συγκεκριμένα γονίδια. Για παράδειγμα, η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ενός συγκεκριμένου αλληλομόρφου στους σχιζοφρενείς σε σύγκριση με ένα υγιές δείγμα πληθυσμού, αποτελεί ένδειξη γενετικής συσχέτισης. Μία τέτοια συσχέτιση υποδεικνύει είτε ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός είναι υπεύθυνος για τον παθολογικό φαινότυπο, είτε ότι

βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με έναν άλλο πολυμορφισμό ο οποίος δημιουργεί τον παθολογικό φαινότυπο. Η συσχέτιση αυτή ωστόσο δεν συνεπάγεται ότι ανακαλύφθηκε το γονίδιο, διότι μπορεί απλά να είναι ένας δείκτης για έναν πολυμορφισμό ο οποίος βρίσκεται κοντά σε ένα γειτονικό γονίδιο. Περαιτέρω μελέτες σχετικά με τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα παθολογικά αλληλόμορφα που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια διαφέρουν στις έρευνες και συγκεκριμένα ενώ η συσχέτιση με συγκεκριμένα γονίδια επαναλαμβάνεται συχνά, δεν συμβαίνει το ίδιο και με συγκεκριμένα αλληλόμορφα. Σε κάθε περίπτωση, η κεντρική ιδέα είναι ότι η προσπάθεια αναγνώρισης των γονιδίων ευπάθειας για πολυγονιδιακές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια δεν θα ολοκληρωθεί από τη χρήση στατιστικών, ούτε από τα συμπεράσματα που αφορούν τη γενετική σύνδεση, αλλά από βιολογικά δεδομένα ότι οι πολυμορφισμοί που έχουν βρεθεί, έχουν επίδραση στην παθογένεια της ασθένειας. Προκειμένου να γίνει μία τέτοια διαπίστωση απαιτείται σειρά αναλύσεων σε πολλά επίπεδα, στις οποίες περιλαμβάνονται λειτουργικές μελέτες σε γονιδιακούς πολυμορφισμούς, χρήση συστημάτων ζωικών και κυτταρικών μοντέλων, και χρήση των γνώσεων μοριακής νευροπαθολογίας του εγκεφάλου.

Παρακάτω παρουσιάζονται τα γονίδια που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια, με έμφαση σε εκείνα που έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον σε 3 δημοσιευμένες ανεξάρτητες μελέτες σύμφωνα με τα κριτήρια ευρωστίας του Lohmueller *et al.* Για κάθε γονίδιο, τα γενετικά δεδομένα συνδυάζονται με ό,τι είναι γνωστό σχετικά με τη λειτουργία του και την έκφρασή του στον εγκέφαλο και πώς αυτή επηρεάζεται στη σχιζοφρένεια. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα γονίδια που μέχρι στιγμής θεωρούνται τα πιο άμεσα σχετιζόμενα με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ στη συνέχεια ακολουθεί μία περιληπτική αναφορά για καθένα από αυτά [135].



Εικόνα 8. Η πρόοδος στην ανακάλυψη των γονιδίων που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια [136].

Gene ^a	Locus	Strength of evidence (0 to + + + + +) for			
		Association with schizophrenia ^b	Linkage to gene locus ^c	Biological plausibility ^d	Altered expression in schizophrenia ^e
COMT	22q11	++++	++++	++++	Yes, +
DTNBP1	6p22	+++++	++++	++	Yes, ++
NRG1	8p12-21	+++++	++++	+++	Yes, +
RGS4	1q21-22	+++	+++	+++	Yes, ++
GRM3	7q21-22	+++	+	++++	No, ++
DISC1	1q42	+++	++	++	Not known
G72	13q32-34	+++	++	++	Not known
DAAO	12q24	++	+	++++	Not known
PPP3CC	8p21	+	++++	++++	Yes, +
CHRNA7	15q13-14	+	++	+++	Yes, +++
PRODH2	22q11	+	++++	++	No, +
Akt1	14q22-32	+	+	++	Yes, ++

Πίνακας 1. Γονίδια ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια και η ισχύς της σύνδεσης σε 4 περιοχές [135].

Τα δεδομένα είναι παροδικά και υποκειμενικά.

a Gene: τα ονόματα των γονιδίων όπως παρουσιάζονται στο κείμενο.

b: βασίζεται στο μέγεθος του δείγματος και τον αριθμό των επαναλήψεων και όχι στο βαθμό του σχετικού κινδύνου/+++=έχει βρεθεί σε τουλάχιστον 3 ανεξάρτητες μελέτες.

c: βασισμένο σε μετα-αναλύσεις και ατομικές μελέτες.

d: βασισμένο σε πληροφορίες που αφορούν την έκφραση και τη λειτουργία in vivo ή in vitro.

e: αφθονία του mRNA ή της πρωτεΐνης ή η σχετική έκφραση των ισομορφών ή αλληλομόρφων.

Γενετική, έκφραση και βιολογία των γονιδίων ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια

Κατεχολ-Ο-μεθυλ τρασνφεράση (COMT): αποτελεί το πιο κοινό γονίδιο ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια, εξαιτίας του ρόλου του στο μεταβολισμό των μονοαμινών και εξαιτίας του ότι ο κύριος γενετικός πολυμορφισμός που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια είναι λειτουργικός. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22q11, όπως έχει βρεθεί από δύο μεταanalύσεις [8, 137] και μία έλλειψη σε αυτή την περιοχή προκαλεί το υπερωιοκαρδιοπροσωπικό σύνδρομο (VCFS), μία κατάσταση που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψύχωσης [138].

Το γονίδιο COMT αναγνωρίστηκε το 1958 [139], και καταλύει τη μεθυλίωση των κατεχολών όπως η ντοπαμίνη, η νορεπινεφρίνη και τα κατεχολοοιστρογόνα [140, 141], ενώ η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί βρίσκεται είτε προσδεμένη στη μεμβράνη είτε σε διαλυτή μορφή. Στους περιφερειακούς ιστούς και στα τρωκτικά κυριαρχεί η διαλυτή S μορφή, ενώ στον ανθρώπινο εγκέφαλο η προσδεμένη στη μεμβράνη (MB) [142]. Νεότερες έρευνες θεωρούσαν το COMT και ιδιαίτερα τη διαλυτή μορφή ως νευρογλοιακό ένζυμο, ωστόσο μετέπειτα έρευνες δείχνουν ότι εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες και είναι πιο άφθονο στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο από ότι στο ραβδωτό σώμα ή στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του εγκεφαλικού στελέχους [140, 143, 144]. Τα παραπάνω δεδομένα σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα από φαρμακολογικές έρευνες, υποδεικνύουν ότι το γονίδιο απενεργοποιεί τις κατεχόλες στις μετασυναπτικές οδούς [145]. Η συμβολή του συνολικά στον κίνδυνο για τη σχιζοφρένεια [146, 147] εστιάζεται στην ενδονευρωνική μονοαμινεργική σηματοδότηση, κυρίως της ντοπαμίνης.

Δυσβιδίνη (DTNBP1): η δυσβιδίνη είναι μία πρωτεΐνη B50 kDa η οποία προέρχεται από τη συνένωση της α- και b- dystrobrevin, που αποτελούν μέλη του πρωτεϊνικού συμπλόκου που σχετίζεται με τη δυστροφία (DPC) στις νευρομυϊκές συνάψεις και στον εγκέφαλο κυρίως [148]. Θεωρείται ότι συμμετέχει σε μία ή περισσότερες λειτουργίες του συμπλόκου DPC όπως στη μεταφορά και την πρόσδεση σε υποδοχείς (NMDA, νικοτινικούς και GABAA υποδοχείς) καθώς και σε πρωτεΐνες μετάδοσης σήματος [149, 150]. Επιπλέον, η δυσβιδίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του εγκεφάλου, καθώς εκφράζεται στους πυραμιδικούς νευρώνες, στον ιππόκαμπο, στη μέλαινα ουσία και στο ραβδωτό σώμα [148, 151-153]. Η έκφραση του γονιδίου έχει βρεθεί ότι είναι

μειωμένη στη σχιζοφρένεια και ότι τα αλληλόμορφα εκφράζονται διαφορετικά στους ετεροζυγώτες [20], γεγονός που υποδεικνύει ότι κάποια ρυθμιστικά στοιχεία που δρουν πάνω στο γονίδιο (cis) ή κάποιοι πολυμορφισμοί σε ιντρόνια της δυσβιδίνης μπορεί να αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια. Έχει βρεθεί ακόμη ότι η ανοσοδραστικότητα του γονιδίου είναι μειωμένη στον ιππόκαμπο ατόμων με σχιζοφρένεια κυρίως προσυναπτικά [153], γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι πιθανόν το γονίδιο της δυσβιδίνης να συμμετέχει στην γλουταμινεργική συναπτική παθολογία του ιππόκαμπου σε περιπτώσεις με σχιζοφρένεια [154].

Νευρογουλίνη 1 (NRG1): σε μία σημαντική μελέτη (καθώς και σε άλλες που έγιναν αργότερα) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ζωικά πειραματικά μοντέλα, οι Stefansson *et al.* [155] ανέφεραν ότι το γονίδιο NRG1 αποτελεί γονίδιο ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια. Όσον αφορά την έκφραση, το γονίδιο, το mRNA και η πρωτεΐνη εντοπίζονται σε πολλούς νευρώνες του ανθρώπινου εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων του ιππόκαμπου, της παρεγκεφαλίδας και του νευροφλοιού, ενώ έχει παρατηρηθεί ανοσοδραστικότητα στα κυτταρικά σώματα, στους δενδρίτες και στις αξονικές προεκβολές, ανάλογα με το είδος των νευρώνων [156]. Στα ποντίκια οι διαφορετικές ισομορφές του NRG1 παρουσιάζουν διαφορετικά προφίλ κυτταρικής και τοπικής έκφρασης, τονίζοντας με αυτό τον τρόπο την πολυπλοκότητα της λειτουργίας του στον ανθρώπινο εγκέφαλο [157]. Το NRG1 είναι μέλος της οικογένειας των νευρογουλινών που αποτελείται από τα γονίδια NRG1-4, και ανακαλύφθηκε το 1992 από μία έρευνα που αφορούσε πρωτεΐνες που συμμετέχουν στα μονοπάτια σηματοδότησης του κυτταρικού κύκλου. Είναι ένα μεγάλο σε μέγεθος γονίδιο (1.4 MB) από το οποίο παράγονται τουλάχιστον 15 διαφορετικά πεπτίδια τα οποία προέρχονται από τρεις κύριες ισομορφές τις I, II και III, ενώ πρόσφατα ανακαλύφθηκε και η IV [158]. Επιπλέον, το γονίδιο περιλαμβάνει πολυάριθμα ρυθμιστικά στοιχεία και αλληλουχίες υποκινητών και οι ισομορφές αντανakλούν διαφορετικούς τρόπους μεταγραφής και εναλλακτικής συρραφής. Ο μεγάλος αριθμός των μηχανισμών σηματοδότησης και των ισομορφών του NRG1 βρίσκεται σε παραλληλία με τη νευρωνική και γλοιακή λειτουργία [159-164], οι οποίες επεκτείνονται από την ανάπτυξη των νευρώνων, την αξονική καθοδήγηση, τη συναπτογένεση, τη γλοιακή διαφοροποίηση και τη μυελίνωση, στη νευρομετάδοση και τη συναπτική πλαστικότητα.

Ρυθμιστής σηματοδότησης G πρωτεϊνών 4 (RGS4): αποτελεί το πιο άφθονο γονίδιο στο εγκέφαλο από το σύνολο των 19 μεταγράφων RGS και έχει προταθεί ότι έχει κάποια βιολογική συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια [165]. Εντοπίζεται κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό, και λιγότερο στο θάλαμο και στα βασικά γάγγλια [166]. Το RGS4 είναι ένας ενεργοποιητής GTPase ο οποίος απευαισθητοποιεί τους υποδοχείς Gi/o και Gq και επομένως με αυτό τον τρόπο ρυθμίζει αρνητικά τη σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων ντοπαμίνης, μεταβοτροπικών υποδοχέων γλουταμινικού, και των υποδοχέων μουσκαρινικού [167, 168]. Επίσης το RGS4 συμμετέχει στη νευρωνική διαφοροποίηση [169] και βρίσκεται κάτω από ντοπαμινεργική ρύθμιση [170].

Αποσιωπημένο στη σχιζοφρένεια γονίδιο 1 (DISC1): το DISC 1 είναι ένα πολύπλοκο γονίδιο του οποίου ο βαθμός εξέλιξης και πλαστικότητας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αποτελείται από 13 εξώνια έκτασης μεγαλύτερης από 200 kb, και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 854 αμινοξέων. Έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με πολλές πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού οι οποίες εμπλέκονται στη λειτουργία των κεντροσωματίων και των μικροσωληνίσκων, καθώς επίσης και με την κυτταρική μετανάστευση, την ανάπτυξη των νευρώνων, την περιεκτικότητα των μεμβρανών σε υποδοχείς και πιθανόν τη μιτοχονδριακή λειτουργία [171-175]. Διαφορετικές περιοχές του DISC1 αλληλεπιδρούν με ξεχωριστές οικογένειες πρωτεϊνών που συμμετέχουν στις παραπάνω λειτουργίες, επομένως η ετερογένεια όσον αφορά τα αλληλόμορφα του γονιδίου επιδρά με διαφορετικό τρόπο στη λειτουργία του. Επίσης, παρατηρείται αυξημένη έκφραση του mRNA του γονιδίου πριν τη γέννηση τουλάχιστον όσον αφορά τα ποντίκια [174], ενώ στον άνθρωπο υπάρχει ένας πολυμορφισμός που εκφράζεται κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του εμβρύου και τροποποιεί την έκφραση του εξωνίου 10 [176]. Ο εντοπισμός του γονιδίου στους διάφορους κυτταρικούς τύπους και διαμερίσματα δεν έχει περιγραφεί λεπτομερώς, αλλά θεωρείται ότι βρίσκεται στα μιτοχόνδρια, στο κυτόπλασμα, στον πυρήνα και στην πλασματική μεμβράνη [171]. Παρόλα αυτά η έκφραση του DISC 1 δεν έχει καταγραφεί ακόμη σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας.

Μεταβοτροπικός γλουταμικός υποδοχέας-3 (GRM3 ή mGluR3): μετά την ντοπαμίνη, το γλουταμικό είναι αναμφισβήτητο το νευροδιαβιβαστικό σύστημα που εμπλέκεται περισσότερο με τη σχιζοφρένεια [177-183] και τα γονίδια των υποδοχέων του γλουταμικού έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές [184, 185]. Παρόλα αυτά μόνο ο τύπος II μεταβοτροπικού υποδοχέα έχει βρεθεί ότι πληροί τα κριτήρια για να

χαρακτηριστεί ως γονίδιο ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια [186]. Τοπολογικά, το GRM3 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q21–22 [8, 137] και αποτελεί ένα ετερογενές σύστημα που ρυθμίζει τη μεταφορά της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης [187-189]. Επιπλέον, το GRM3 εκφράζεται στις προσυναπτικές απολήξεις αρκετών νευρώνων όπως επίσης και στα αστροκύτταρα και ολιγοδεντροκύτταρα [190-196]. Ως εκ τούτου τα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το γονίδιο αυτό εμπλέκεται στη σχιζοφρένεια και ότι ο υποκείμενος μηχανισμός πιθανόν περιλαμβάνει αλλαγές στη νευρομετάδοση του γλουταμικού στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο και τις πιθανές επιπλοκές στη λειτουργία των οργάνων αυτών.

G72 (και DAAO): το γονίδιο G72 κλωνοποιήθηκε από μία περιοχή κενή γονιδίων 5MB του χρωμοσώματος 13q, μετά την κατασκευή χάρτη για τους πολυμορφισμούς κατά μήκος της περιοχής αυτής [197]. Σε αναλύσεις που έγιναν *in vitro* και αφορούσαν τη μετάφραση του γονιδίου, βρέθηκε ότι κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 150 αμινοξέων με μικρή εξελικτική ομολογία, η οποία αποτελεί μέρος ενός μεγαλύτερου γονιδίου της θυγατρικής έλικας DNA που λέγεται G30. Αρκετά SNPs και απλότυποι σε αυτή την περιοχή βρέθηκε ότι σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών που έγιναν σε γαλλικούς-καναδέζικους και ρώσικους πληθυσμούς [197]. Επίσης οι βιοχημικές αναλύσεις έδειξαν ότι η πρωτεΐνη G72 ενεργοποιεί μία δεύτερη πρωτεΐνη την D-οξειδάση των αμινοξέων (DAAO), η οποία είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στο μεταβολισμό της D-σερίνης ενός ανταγωνιστή στο ρυθμιστικό μονοπάτι της γλυκίνης του NMDAR [198]. Επιπλέον, οι ερευνητές βρήκαν ότι 4 SNPs στο γονίδιο DAAO (συγκεκριμένα στο χρωμόσωμα 12q24) σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια στον γαλλικό-καναδέζικο πληθυσμό, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πολυμορφισμοί και στα δύο γονίδια (DAAO και G72), μπορεί να δρουν σε συνδυασμό αυξάνοντας τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια [197]. Σύμφωνα με νεότερες μελέτες το G72 φαίνεται να έχει μεγαλύτερη επικράτηση και να σχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με τη σχιζοφρένεια κυρίως μέσω της διαταραχής της λειτουργίας των συστημάτων του εγκεφαλικού φλοιού, όπως ισχύει με τα γονίδια GRM3, COMT, και DISC1. Το DAAO βρίσκεται στα περοξεισώματα και τα αστροκύτταρα ορισμένων νευρώνων στον εγκέφαλο αρουραίων [199], αλλά σε γενικές γραμμές λίγα είναι γνωστά για τον τρόπο έκφρασής του ή την έκφραση του G72.

Άλλα γονίδια

Σε αυτή την παράγραφο αναφέρονται ορισμένα άλλα γονίδια τα οποία παρότι δεν πληρούν τα κριτήρια της επανάληψης σε τρεις τουλάχιστον μεγάλες μελέτες, εντούτοις υπάρχουν αρκετά στοιχεία που τα καθιστούν άξια σχολιασμού.

Καλσινευρίνη: είναι μία φωσφατάση σερίνης/θρεονίνης που εξαρτάται από το ασβέστιο, η οποία είναι γνωστό ότι συμμετέχει σε πολλές πτυχές της συναπτικής πλαστικότητας και στα δύο άκρα των νευρικών συνάψεων [200-202]. Διαδραματίζει συγκεκριμένο ρόλο στη σηματοδότηση του γλουταμικού και της ντοπαμίνης καθώς επίσης και των μεταξύ των αλληλεπιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης του DARPP32, ενός μοριακού κόμβου της σύγκλισης των μονοπατιών σηματοδότησης D1 και NMDAR [203, 204]. Η καλσινευρίνη αποτελεί υποψήφιο γονίδιο ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια εξαιτίας του λειτουργικού της ρόλου [200-202, 205] και εξαιτίας της θέσης της κοντά στο γονίδιο NRG1, όπως έχει βρεθεί σε μεταanalύσεις [8, 137]. Παράλληλα έχει βρεθεί ότι το mRNA του γονιδίου και η πρωτεϊνική έκφραση είναι μειωμένα στον ιππόκαμπο σε άτομα με σχιζοφρένεια σύμφωνα με τη μελέτη των SL Eastwood και PJ Harrison. Παρόλα αυτά η έκφραση και η δυναμική της καλσινευρίνης είναι τροποποιημένη σε ορισμένες ασθένειες και επομένως αυτή η παρατήρηση ενισχύει σε μικρό βαθμό την υπόθεση ότι μπορεί να αποτελεί γονίδιο ευπάθειας, τουλάχιστον μέχρι να αναγνωριστούν οι λειτουργικοί γενετικοί πολυμορφισμοί και η συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια να επαναληφθεί και σε άλλες μελέτες.

Γονίδιο του α7 νικοτινικού υποδοχέα (CHRNA7): σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια σύμφωνα με λεπτομερή στοιχεία που αφορούν την τροποποίηση της ανάπτυξης του αισθητηριακού συστήματος από τη νικοτίνη, και τη συσχέτιση της σχιζοφρένειας με το κάπνισμα [206, 207]. Το γονίδιο εκφράζεται σε πολλές περιοχές [208], υπερσχύει ωστόσο στους ανασταλτικούς νευρώνες [206, 209, 210]. Παράλληλα έχει βρεθεί ότι η έκφρασή του μετρούμενη ως ανοσοδραστικότητα είναι μειωμένη στη σχιζοφρένεια σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου όπως στον ιππόκαμπο [206], τον θάλαμο [211], τον προμετωπιαίο φλοιό [212] και τον φλοιό του προσαγωγίου [213]. Ως εκ τούτου η βιολογική σημασία του CHRNA7 όσον αφορά τη σχιζοφρένεια είναι εντυπωσιακή, αλλά η εκτίμηση του γενετικού κινδύνου παραμένει ασαφής έως ότου υπάρξουν επαναλαμβανόμενες ενδείξεις σε ανεξάρτητες μελέτες.

Διϋδρογενάση της προλίνης (PRODH2): αναγνωρίστηκε ως πιθανό γονίδιο ευπάθειας μετά από εκτενή ανάλυση πολυμορφισμών σε γονίδια του χρωμοσώματος 22q11 και αποδείχθηκε ότι οι μη νοηματικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια βρίσκονται σε μία περιοχή που περιλαμβάνει και το γονίδιο PRODH2 [214]. Ωστόσο παραμένει αμφιλεγόμενο το κατά πόσο αποτελεί γονίδιο ευπάθειας για τη σχιζοφρένεια.

Πρωτεϊνική κινάση B (Akt 1): οι Emamian *et al.* [215] πραγματοποίησαν έναν αριθμό πειραμάτων προκειμένου να αποδείξουν ότι το Akt 1 σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια. Ξεκινώντας με το σκεπτικό ότι οι κινάσες και οι φωσφατάσες είναι υποψήφια γονίδια, μέτρησαν την αφθονία των αντίστοιχων πρωτεϊνών στα λεμφοκύτταρα ασθενών και μαρτύρων. Αφού βρήκαν ότι η έκφραση του Akt1 είναι μειωμένη στη σχιζοφρένεια, απέδειξαν ότι αυτό συμβαίνει επίσης στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο φλοιό και ως επακόλουθο μειώνεται η φωσφορυλίωση της κινάσης συνθάσης του γλυκογόνου 3b (GSK-3b), ενός μορίου στο οποίο δρα η πρωτεϊνική κινάση B και το οποίο έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια [216]. Παρά τις πολυάριθμες μελέτες που έχουν γίνει για το συγκεκριμένο γονίδιο, η συσχέτισή του με τη σχιζοφρένεια δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί, και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην περιγραφή του βιολογικού μηχανισμού που εξηγεί τη συσχέτιση λόγω των πολλών και διαφορετικών λειτουργιών που επιτελεί το γονίδιο αυτό [216].

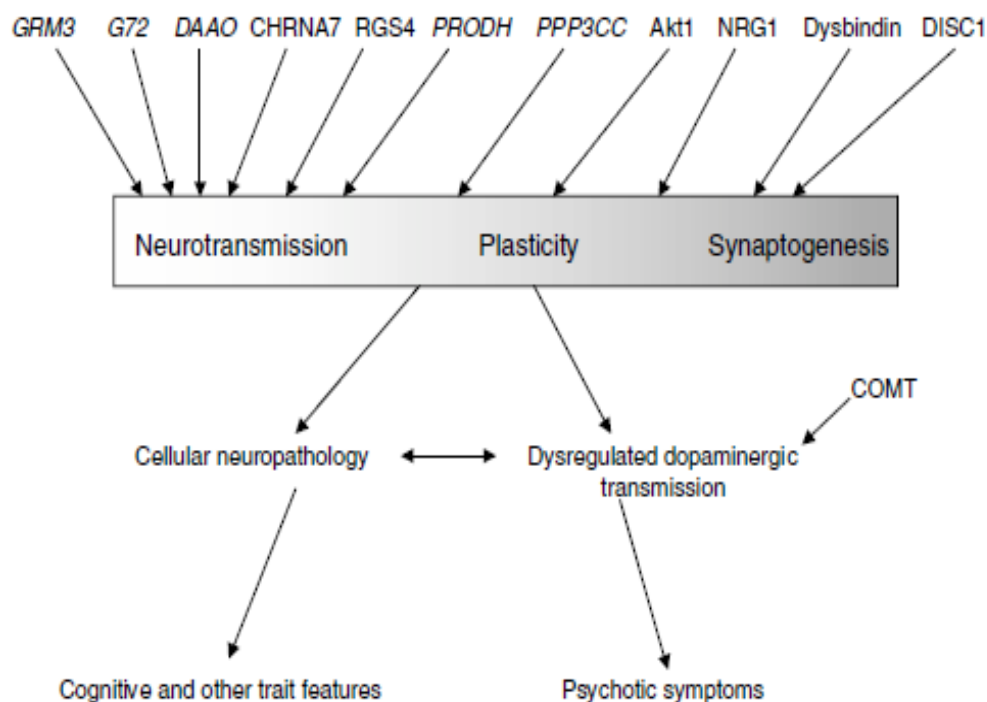
Γενετικοί πολυμορφισμοί και ευπάθεια για τη σχιζοφρένεια

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί επηρεάζουν την ευπάθεια για την ασθένεια με έναν από τους δύο παρακάτω τρόπους: α) είτε αλλάζοντας τη δομή της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο (μέσω της αλληλουχίας των αμινοξέων), β) είτε αλλάζοντας την έκφραση του γονιδίου (μέσω της μεταγραφής ή της μετάφρασης) και ως εκ τούτου την ποσότητα της πρωτεΐνης που παράγεται. Ουσιαστικά οι δύο αυτές διαδικασίες επηρεάζουν τη λειτουργία της συγκεκριμένης πρωτεΐνης όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην περίπτωση του πολυμορφισμού val158met που εντοπίζεται στο γονίδιο COMT. Επιπλέον, η διαδικασία της μεταγραφής μπορεί να αλλοιωθεί και από πολυμορφισμούς σε περιοχές υποκινητών [217-220], ή σε περιοχές εσωνίων μεταβάλλοντας έτσι τη σταθερότητα του mRNA ή την εναλλακτική συρραφή και κατά συνέπεια την ποσότητα και την αναλογία των ισομορφών της εκάστοτε πρωτεΐνης [75,

218-220], ενώ οι πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στην περιοχή 3' UTR επηρεάζουν κυρίως τη σταθερότητα του mRNA και στη συνέχεια τη μετάφραση [221, 222]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμη και τα SNPs που εντοπίζονται σε περιοχές εξωνίων που ουσιαστικά δεν έχουν κάποια λειτουργία, μπορούν να τροποποιήσουν τη δομή του mRNA και ως εκ τούτου τη μετάφραση [104, 223].

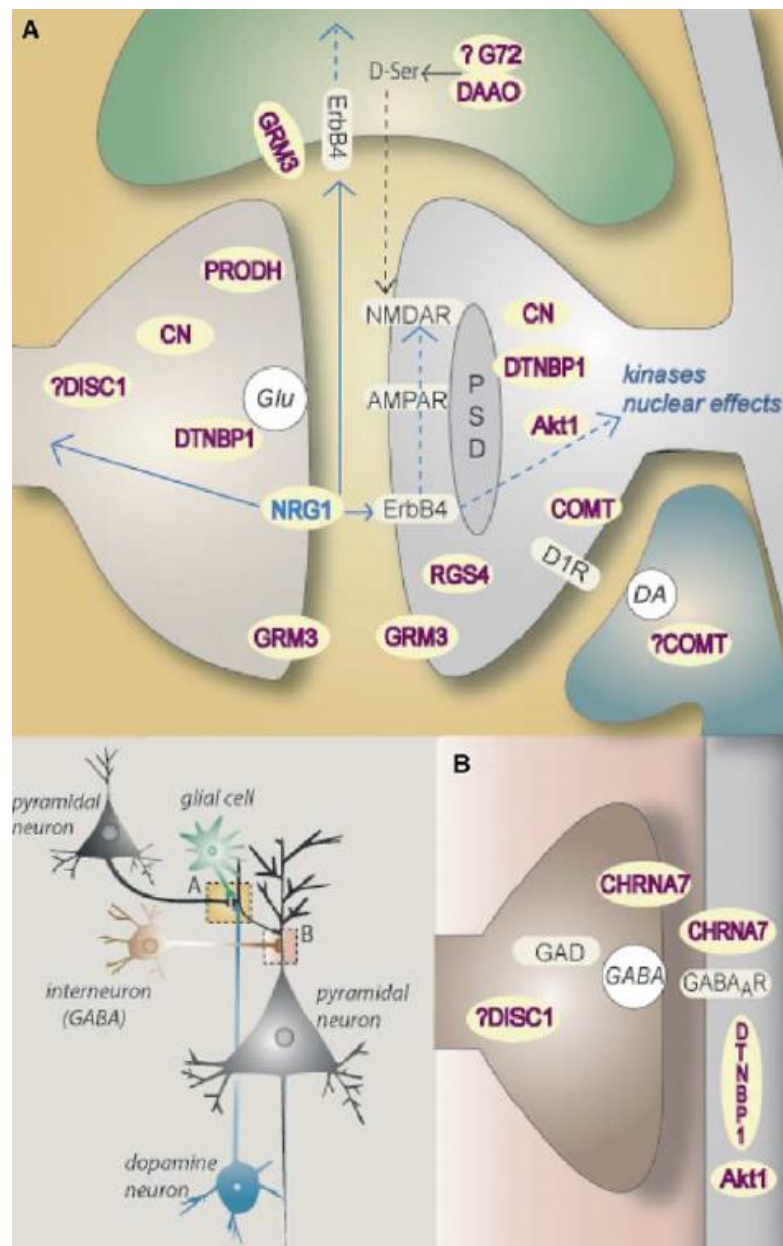
Εκτός των προβλημάτων που προκύπτουν εξαιτίας της πολυπλοκότητας των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια, προκύπτει η ανάγκη πραγματοποίησης νεκροψιών πέρα από τα ζωικά και *in vitro* πειραματικά μοντέλα που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα, ούτως ώστε να διαλευκανθούν και κάποιες πτυχές γονιδιακής ρύθμισης οι οποίες εκφράζονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο σε κατάσταση *in vivo*. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη ότι η αλλοιωμένη έκφραση των γονιδίων ευπάθειας δεν προκύπτει μόνο ως αποτέλεσμα γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια. Είναι πιθανό τα γονίδια αυτά να κωδικοποιούν μόρια που συμμετέχουν σε πολλά μονοπάτια σηματοδότησης τα οποία επηρεάζονται από αρκετές άλλες παραμέτρους, μεταξύ των οποίων πολυμορφισμοί σε άλλα γονίδια τα οποία εμπλέκονται σε αυτά τα μονοπάτια και οδηγούν σε αντισταθμιστικές ή δευτερογενείς αλλαγές. Εν τέλει είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η σχέση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου μπορεί να επηρεαστεί και από επιγενετικούς παράγοντες (κληρονομήσιμοι παράγοντες χωρίς αλλαγές στην αλληλουχία όπως οι αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA και τη δομή της χρωματίνης), οι οποίοι ρυθμίζουν τη γονιδιακή λειτουργία και οι οποίοι συνδέονται με τη σχιζοφρένεια [36, 224, 225].

Συνοψίζοντας, η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών με τους οποίους οι γενετικοί πολυμορφισμοί επηρεάζουν την ευπάθεια για τη σχιζοφρένεια μπορεί να οδηγήσει στην αναγνώριση αφενός των «πραγματικών» πολυμορφισμών κινδύνου σε κάθε γονίδιο και αφετέρου του τρόπου με τον οποίο ο εκάστοτε πολυμορφισμός αλλοιώνει τη λειτουργία της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης. Πέρα όμως από την κατανόηση των προηγούμενων μηχανισμών θα εξακολουθούν να υπάρχουν πτυχές οι οποίες δεν θα είναι πλήρως κατανοητές, όπως για παράδειγμα οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων, μεταξύ γονιδίων-περιβάλλοντος και μεταξύ πρωτεϊνών, καθώς επίσης και οι πρωτεϊνικές επιδράσεις στις διαδικασίες των μοριακών και νευρικών συστημάτων.



Εικόνα 9. Η σχιζοφρένεια ως γενετική διαταραχή των νευρομυϊκών συνάψεων. Σχηματική αναπαράσταση των υποθετικών επιδράσεων των γονιδίων ευπάθειας στην πλαστικότητα και τη λειτουργία των συνάψεων. Η ακριβής εξήγηση για αυτό το φαινόμενο ποικίλει για κάθε γονίδιο όσον αφορά τη χρονική ακολουθία και τον μοριακό στόχο. Σε ότι αφορά τον χρόνο τα γονίδια απεικονίζονται από αριστερά (οξείες επιδράσεις στη νευροδιαβίβαση) προς τα δεξιά (πρωτογενείς επιδράσεις στη συναπτογένεση ή στην πλαστικότητα των συνάψεων). Τα γονίδια τα οποία θεωρείται ότι έχουν σημαντική επίδραση στη μετάδοση του γλουταμικού μέσω του NMDAR παριστάνονται με πλάγια γράμματα, ενώ τα στοιχεία που αφορούν το ρόλο κάθε γονιδίου στην παθολογία των συνάψεων αναφέρονται στο κείμενο. Για λόγους ευκολίας κατανόησης του σχήματος, έχουν παραληφθεί ορισμένα στοιχεία όπως: 1) οι επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορεί να δρουν πάνω στα γονίδια ή να αλληλεπιδρούν με αυτά είτε άμεσα (επηρεάζοντας την έκφρασή τους), είτε έμμεσα (επηρεάζοντας τις διαδικασίες οι οποίες ρυθμίζονται από τα γονίδια). Επίσης έχουν παραληφθεί οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων όπως έχει αναφερθεί ήδη για τα γονίδια G72 και DAAO. 2) Η επίδραση των γονιδίων ευπάθειας στην συναπτική παθολογία μπορεί να μην είναι άμεση, αλλά να προκύπτει σε συνδυασμό με άλλα γονίδια όπως αυτά που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των νευρώνων και την πλαστικότητα (π.χ. reelin, BDNF, Wnts). 3) Το κάθε γονίδιο μπορεί να σχετίζεται με διαφορετικό ανατομικό και μοριακό προφίλ νευροπαθολογίας εξηγώντας την ετερογένεια των ευρημάτων μετά τον θάνατο ασθενών με σχιζοφρένεια. 4) Έχει γίνει διαχωρισμός μεταξύ των δομικών και λειτουργικών επιπτώσεων των γονιδίων, για να δοθεί έμφαση στο γεγονός ότι τα νευροπαθολογικά ευρήματα μπορεί να σχετίζονται με τα γονίδια, ενώ οι νευροχημικές διακυμάνσεις όχι απαραίτητα.

Εντούτοις, η αιτιώδης σχέση μεταξύ των δύο αυτών όψεων της παθοφυσιολογίας είναι άγνωστη μέχρι στιγμής, και μπορεί να σημαίνει είτε ότι η μία οδηγεί στην άλλη, είτε ότι και οι δύο σχετίζονται ανεξάρτητα με τη συναπτική δυσλειτουργία [135].



Εικόνα 10. Τα γονίδια για τη σχιζοφρένεια και ο ρόλος που διαδραματίζουν στα νευρικά κυκλώματα του φλοιού. Μια μικρογραφία ενός τυπικού κυκλώματος του φλοιού απεικονίζεται στο κάτω αριστερό πλαίσιο. Τα πλαίσια A και B απεικονίζουν τον κυτταρικό και υποκυτταρικό εντοπισμό των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από γονίδια ευπάθειας (κίτρινο και μωβ) μέσα στο κύκλωμα. A) Στα αριστερά με γκρι απεικονίζεται η απόληξη μια νευρομυϊκής σύναψης η οποία επικοινωνεί με το δενδριτικό σώμα ενός εσωτερικού πυραμιδικού νευρώνα (με γκρι χρώμα στα δεξιά). Με μπλε-πράσινο χρώμα απεικονίζεται μία ντοπαμινεργική νευρική ίνα που καταλήγει στο λαιμό του πυραμιδικού νευρώνα. Επίσης φαίνεται με πράσινο ένα γλοιακό κύτταρο το οποίο παρατίθεται κοντά στη σύναψη. B) Με καφέ χρώμα απεικονίζεται ένας ανασταλτικός διανευρώνας ο οποίος καταλήγει στο δενδριτικό σώμα ενός πυραμιδικού νευρώνα. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι

δεν εκφράζονται όλα τα γονίδια ταυτόχρονα στα ίδια κύτταρα. Το ερωτηματικό συμβολίζει τον εντοπισμό του DISC1 ο οποίος είναι άγνωστος. Στην περίπτωση του NRG1 (παριστάνεται με μπλε), παρουσιάζονται τα κύρια μονοπάτια σηματοδότησης στα οποία συμμετέχει (κανονικά βέλη: άμεση δράση, διακεκομμένα βέλη: μεταγενέστερες επιδράσεις ή ενεργοποίηση του ErbB), τα οποία απεικονίζουν την πολυπλοκότητα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυτταρικών στοιχείων και των γονιδίων ευπάθειας. Παρόλο που στο παραπάνω διάγραμμα δίνεται έμφαση στην τοποθεσία των πρωτεϊνών, η κεντρική ιδέα είναι ότι τα γονίδια δεν συγκλίνουν σε κάποιο συγκεκριμένο μόριο ή περιοχή, αλλά συμμετέχουν στο κύκλωμα σε επίπεδο πλαστικότητας και λειτουργίας. Οι πολυμορφισμοί που έχουν εντοπιστεί στα γονίδια ευπάθειας επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας δημιουργώντας στενώσεις, δηλαδή εμποδίζοντας τη ροή μέσω συγκεκριμένων μοριακών μονοπατιών, αλλοιώνοντας έτσι την κανονική λειτουργία των νευρικών κυκλωμάτων. Έτσι για παράδειγμα: 1) το γονίδιο COMT ρυθμίζει τη σηματοδότηση της ντοπαμίνης μέσω των υποδοχέων D1 οι οποίοι επιτρέπουν την κυκλοφορία του NMDA δια μέσω της μεμβράνης, 2) το NRG1 ρυθμίζει την έκφραση των υποδοχέων NMDAR και GABAA και δίνει την εντολή για τη συγκέντρωση των CHRNA7 υποδοχέων κοντά στη νευρομυϊκή σύναψη, 3) η δυσβιδίνη και το PRODH ρυθμίζουν την απελευθέρωση γλουταμικού, 4) η καλσινευρίνη και το Akt1 διαμορφώνουν τα ενδοκυτταρικά μοριακά μονοπάτια τα οποία ενεργοποιούνται από εξωτερικά σήματα, 5) το GRM3 αλληλεπιδρά με το NMDAR μέσω της ρύθμισης της απελευθέρωσης και επαναπρόσληψης γλουταμικού από τη γλοία κ.ο.κ. Συνομογραφίες οι οποίες δεν εξηγούνται στο κείμενο: AMPAR, AMPA: υπότυποι του ιονοτροπικού υποδοχέα γλουταμικού, DA: ντοπαμίνη, D-Ser: D-σερίνη, GAD: δικαρβοξυλάση γλουταμικού οξέος, Glu: γλουταμικό, PSD: μετασυναπτική πυκνότητα [135].

Study no	Ethnicity	Sample size		No of SNPs tested	Significant SNPs (P-value)	Gene
		Discovery (cases/ controls)	Replication (cases/ controls)			
1 Mah et al, 2006 ⁷⁷	European ancestry	320/325	200/230 ^c	25 494	rs752016 (0.006)	PLXNA2
2 Lencz et al, 2007 ⁸⁹	European ancestry	178/144	71/31 ^a	439 511	rs4129148 (3.7X10 ⁻⁷)	CSF2RA and IL3RA
3 Sullivan et al, 2008 ⁹²	European/African ancestry/ others	738/733	--	492 900	--	--
4 O'Donovan et al, 2008 ⁹³	European	479 /2937	6,666/9897 ^b	362 532	rs1344706 (1.95x10 ⁻⁷)	ZNF804A
5 Shifman et al, 2008 ⁹¹	Ashkenazi Jews	241/964 ^d	768/2194 ^d		rs7341475 (2.9X10 ⁻⁹) ^d	RELN
6 Kirov et al, 2009 ⁹⁷	European ancestry	574 Trios/605	--	433 680	rs11064768 (1.2X10 ⁻⁹) rs11782269 (8.4X10 ⁻⁵) rs893703 (1.6X10 ⁻⁴)	CCDC60 8p23.1 RBP1
7 Need et al, 2009 ⁹⁸	European ancestry	871/1460	863/12 995	312 565	rs2135551 (1.34X10 ⁻⁶)	ADAMTSL3
8 International Schizophrenia Consortium ⁹⁶	European ancestry	3322/3587	8008 /19 077 (ISC, MGS & SGENE combined)	739 995	rs13194053 (9.5X10 ⁻⁹) rs5761163 (3.4X10 ⁻⁷) rs3130297 (4.79X10 ⁻⁸) rs3130375 (3.66X10 ⁻⁷)	6p22.1 MYO18B NOTCH4 RPP21
9 Stefansson et al, 2009 (SGENE-plus) ⁴¹	European ancestry	2663/13 498	4999/15 555	314 868	rs6913660 (1.1X10 ⁻⁹) rs6932590 (1.4X10 ⁻¹²) rs13211507 (8.3X10 ⁻¹¹) rs3131296 (2.33X10 ⁻¹⁰) rs12807809 (2.4X10 ⁻⁹) rs9960767 (4.1X10 ⁻⁹)	HIST1H2BJ PRSS16 PGDB1 NOTCH4 NRGN TCF4
10 Shi et al, 2009 (MGS) ¹⁰⁹	European and African ancestry	3967/3626	8008 /19 077 (ISC, MGS & SGENE combined)	696 788 in EA 843 798 in AA	6p22.1 1.06-4.35X10 ⁻⁸	HIST1H2BJ, HIST1H2AG, HIST1H2BK, HIST1H4I and HIST1H2AH
11 Athanasiu et al, 2010 ¹⁰⁰	European ancestry	201/305	2666/13 780	572 888	rs7045881 (2.12X10 ⁻⁵) rs433598 (3.27X10 ⁻⁶) rs10761482 (3.27X10 ⁻⁶)	PLAA ACSM1 ANK3

Πίνακας 2. Σύνοψη των αναλύσεων GWAS για τη σχιζοφρένεια. Το δείγμα αυτό χρησιμοποιήθηκε για την αλληλούχηση των γονιδίων που βρίσκονται κοντά στον πολυμορφισμό SNP rs4129148 (CSF2RA και IL3RA). Το δείγμα επανάληψης περιελάμβανε άτομα από την Ιαπωνία και την Κίνα. Επίσης δείγμα από μία ανεξάρτητη μελέτη ασθενών-μαρτύρων περιελάμβανε ασθενείς αφρικανικής καταγωγής (ασθενείς/μάρτυρες 157/180), Λατινογενείς Αμερικάνους (111/123) και Ασιάτες Αμερικάνους (63/72). Η εθνικότητα αναφέρεται στην καταγωγή μόνο του δείγματος στο οποίο ανακαλύφθηκαν τα γονίδια ευπάθειας. EA: Ευρωπαϊκής καταγωγής, AA: αφρικανικής καταγωγής [65].

B. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη της σχιζοφρένειας είναι το περιβάλλον διαβίωσης, η χρήση ουσιών και η παρουσία στρεσογόνων παραγόντων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης [117]. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι σε ορισμένα άτομα, η εμφάνιση σχιζοφρένειας σχετίζεται με δυσλειτουργία στον εντερικό σωλήνα ή με ανωμαλίες στην εντερική χλωρίδα [226].

Όσον αφορά το οικογενειακό περιβάλλον, ο τρόπος ανατροφής των παιδιών δε φαίνεται να έχει κάποια επίδραση, ωστόσο ασθενείς με υποστηρικτικούς γονείς τα πηγαίνουν καλύτερα σε σχέση με εκείνους που έχουν αυστηρούς ή εχθρικούς γονείς [120]. Παράλληλα, η ύπαρξη κάποιου παιδικού τραύματος, ο θάνατος κάποιου γονέα ή η συναισθηματική και σωματική βία αυξάνουν τον κίνδυνο ψύχωσης [227]. Η διαβίωση σε αστικό περιβάλλον κατά την παιδική ηλικία ή κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας κατά 2 φορές [117, 120], λαμβάνοντας υπόψη ακόμη και τη χρήση ναρκωτικών ουσιών, την εθνική ομάδα και το μέγεθος της κοινωνικής ομάδας που συμμετέχουν τα άτομα. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο είναι η κοινωνική απομόνωση και η μετανάστευση που οφείλεται σε κοινωνικές αντιξοότητες, σε φυλετικές διακρίσεις, οικογενειακά προβλήματα, ανεργία και προβλήματα στέγασης [120, 228].

Χρήση ουσιών

Περίπου τα μισά άτομα με σχιζοφρένεια κάνουν υπερβολική χρήση ναρκωτικών ουσιών [229], και συγκεκριμένα η αμφεταμίνη, η κοκαΐνη και σε μικρότερο βαθμό το αλκοόλ μπορεί να οδηγήσουν σε ψύχωση που μοιάζει αρκετά με τη σχιζοφρένεια [120, 230]. Επίσης, παρόλο που δε θεωρείται το κάπνισμα ως υπαίτιος παράγοντας για την εμφάνιση της νόσου, εντούτοις έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια κάνουν χρήση νικοτίνης σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από το γενικό πληθυσμό [231]. Η χρήση αλκοόλ μπορεί περιστασιακά να οδηγήσει στην εμφάνιση χρόνιας ψυχωτικής διαταραχής που εξαρτάται από το αλκοόλ, ωστόσο δεν έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με πιο γρήγορη εμφάνιση της ψύχωσης. Παράλληλα, η χρήση κάνναβης πιθανόν να συμβάλλει στην εμφάνιση σχιζοφρένειας [232-234] κυρίως στα άτομα τα οποία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο [232], και αυτό μπορεί να σχετίζεται με την ύπαρξη συγκεκριμένων γονιδίων «κινδύνου» [232] ή με μία προϋπάρχουσα ψυχοπαθολογία [234]. Από την άλλη πλευρά ορισμένες ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μηχανισμοί αντιμετώπισης των συμπτωμάτων κατάθλιψης, άγχους, ανίας και μοναξιάς των ατόμων με σχιζοφρένεια [227, 235].

Γ. Αναπτυξιακοί παράγοντες

Παράγοντες όπως η υποξία⁶ και η λοίμωξη ή το στρες και η κακή διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορεί να οδηγήσουν σε μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σχιζοφρένειας σε κάποιο στάδιο της ζωής του νεογνού [117]. Τα άτομα με σχιζοφρένεια είναι πιο πιθανό να έχουν γεννηθεί κατά τη διάρκεια του χειμώνα ή της άνοιξης (τουλάχιστον στο βόρειο ημισφαίριο), γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε αυξημένο ποσοστό ιϊκών λοιμώξεων της μήτρας [120] και το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 5 έως 8%. Άλλοι τύποι μολύνσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια είναι το *Toxoplasma gondi* και τα χλαμύδια [236].

1.2.6 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ



Εικόνα 11. Ρούχο κεντημένο από άτομο που είχε διαγνωστεί με σχιζοφρένεια

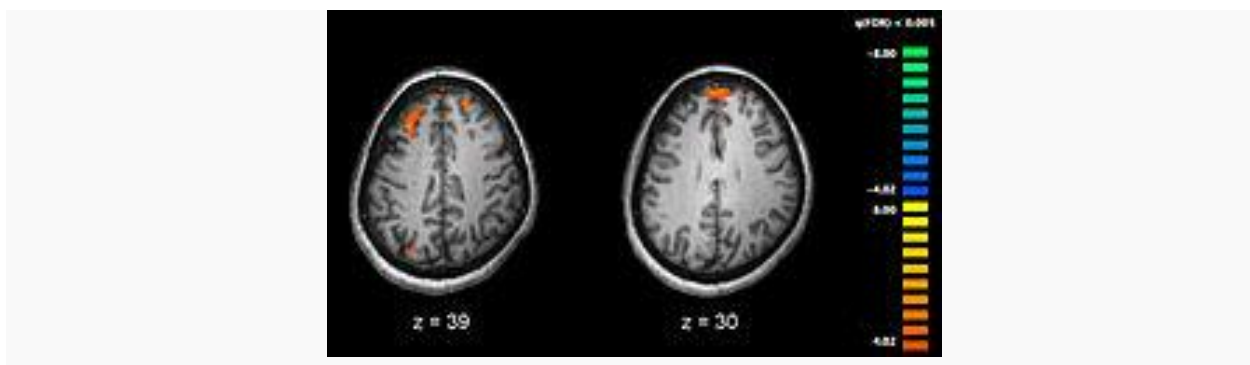
A. Ψυχολογικοί

Έχουν προταθεί αρκετοί ψυχολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση και την εξέλιξη της σχιζοφρένειας. Συγκεκριμένα, οι γνωστικές προκαταλήψεις έχουν παρατηρηθεί σε άτομα που έχουν διαγνωστεί με την ασθένεια ή σε όσα έχουν αυξημένο κίνδυνο να την εμφανίσουν, ιδιαίτερα όταν βρίσκονται κάτω από συνθήκες στρες. Μερικά γνωστικά χαρακτηριστικά μπορεί να αφορούν ολικές νοητικές βλάβες όπως για παράδειγμα απώλεια μνήμης, και άλλα να σχετίζονται με συγκεκριμένες

⁶ Υποξία: παθολογική κατάσταση κατά την οποία ολόκληρο το σώμα ή ένα μέρος του στερείται επαρκούς οξυγόνωσης.

καταστάσεις και εμπειρίες [237, 238]. Παρά το γεγονός ότι η ασθένεια συνήθως χαρακτηρίζεται από απουσία συναισθημάτων, εντούτοις καινούργια ευρήματα υποστηρίζουν ότι αρκετά άτομα με σχιζοφρένεια μπορεί να έχουν συναισθηματική ανταπόκριση, ιδιαίτερα σε αγχώδη ή αρνητικά ερεθίσματα και αυτή η ευαισθησία μπορεί να εντείνει την ευπάθεια για την ασθένεια [239, 240]. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το περιεχόμενο των παραισθήσεων και των ψυχωτικών επεισοδίων αντανάκλα τις ψυχολογικές αιτίες της νόσου, και ο τρόπος με τον οποίο ένα άτομο βιώνει αυτές τις εμπειρίες μπορεί να επηρεάσει την συμπτωματολογία [241-243]. Παράλληλα, η χρήση «συμπεριφορών ασφαλείας» (όπως χειρονομίες ή χρήση συγκεκριμένων λέξεων) προκειμένου να απωθηθούν οι φανταστικές απειλές πολλές φορές μπορεί να έχει τα αντίθετα αποτελέσματα οδηγώντας σε χρόνιες αυταπάτες [244].

B. Νευρολογικοί



Εικόνα 12. Λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) στην οποία απεικονίζονται δύο περιοχές του εγκεφάλου. Οι περιοχές με πορτοκαλί υποδηλώνουν μεγαλύτερη εγκεφαλική δραστηριότητα στα υγιή άτομα σε σχέση με εκείνα που λάμβαναν αγωγή για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας.

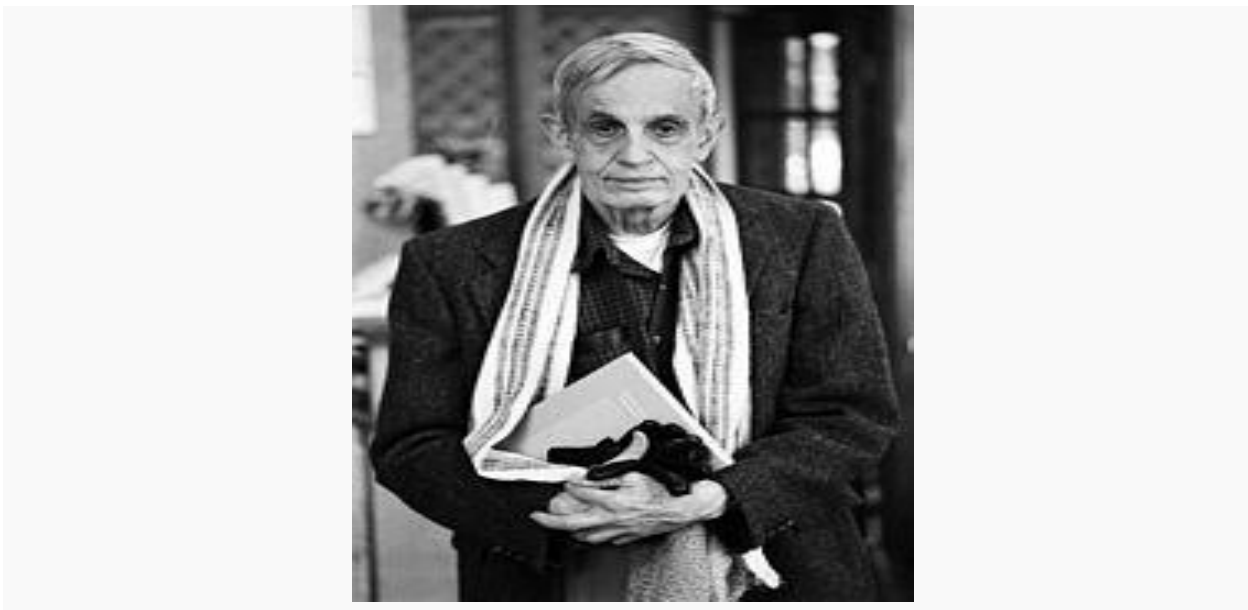
Η σχιζοφρένεια σχετίζεται με μικρές διαφορές στη δομή του εγκεφάλου, όπως βρέθηκε στο 40-50% των περιστατικών καθώς και στη χημεία του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια των ψυχωτικών επεισοδίων [232]. Σε διάφορες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νευροψυχολογικά τεστ και τεχνολογίες απεικόνισης του εγκεφάλου όπως η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και η τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίων (PET), προκειμένου να εξεταστούν οι λειτουργικές διαφορές στη δραστηριότητα του εγκεφάλου, βρέθηκε ότι οι διαφορές εντοπίζονται κυρίως στον μετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο και τον κροταφικό λοβό [245]. Επίσης έχει παρατηρηθεί μείωση στον όγκο του εγκεφάλου σε περιοχές του μετωπιαίου φλοιού και του κροταφικού λοβού η οποία είναι μικρότερη από εκείνη που παρατηρείται στη νόσο του Alzheimer και είναι μέχρι στιγμής άγνωστο

αν αυτές οι αλλαγές εμφανίζονται στην πορεία ή προϋπάρχουν πριν την εμφάνιση της ασθένειας. Εξαιτίας του λόγου ότι αλλοιώνονται τα νευρικά κυκλώματα, έχει προταθεί ότι η σχιζοφρένεια θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένα σύνολο νευροαναπτυξιακών διαταραχών [246].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η λειτουργία της ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό μονοπάτι του εγκεφάλου κυρίως μετά την ανακάλυψη της φαινοθειαζίνης, η οποία έχει βρεθεί ότι μειώνει τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας αναστέλλοντας τη λειτουργία της ντοπαμίνης. Από την άλλη μεριά οι αμφεταμίνες, οι οποίες πυροδοτούν την απελευθέρωση ντοπαμίνης, οδηγούν σε έξαρση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας [247]. Η υπόθεση ντοπαμίνης για τη σχιζοφρένεια προτείνει ότι η υπερβολική ενεργοποίηση των D₂ υποδοχέων είναι η αιτία των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Παρόλο που η θεραπεία με τη χρήση αντιψυχωτικών στηριζόταν σε αυτή τη θεωρία για περίπου 20 χρόνια, εντούτοις στα μέσα του 1990 ανακαλύφθηκαν νέα στοιχεία μέσω των αναλύσεων PET και SPET. Έτσι η υπόθεση ντοπαμίνης θεωρείται σήμερα απλουστευμένη εν μέρει διότι τα σύγχρονα αντιψυχωτικά (μη τυπικά αντιψυχωτικά) μπορούν να είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τα παλαιότερα (τυπικά αντιψυχωτικά), αλλά και επειδή επηρεάζουν την λειτουργία της σεροτονίνης και επιδρούν λίγο έως καθόλου στη λειτουργία της ντοπαμίνης.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο νευροδιαβιβαστής του γλουταμινικού και η μειωμένη λειτουργία του NMDA υποδοχέα του γλουταμινικού στη σχιζοφρένεια, κυρίως λόγω των αφύσικα χαμηλών επιπέδων των υποδοχέων του που παρατηρούνται σε μεταθανάτιες νεκροψίες ατόμων με σχιζοφρένεια [248], και εξαιτίας της ανακάλυψης ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν τη λειτουργία του γλουταμινικού όπως η φαινκυκλιδίνη και η κεταμίνη μπορούν να μιμούνται τα συμπτώματα και τα γνωστικά προβλήματα που σχετίζονται με τη νόσο [249]. Η μειωμένη λειτουργία του γλουταμινικού συνδέεται με χαμηλή επίδοση σε τεστ που απαιτούν τη χρήση του μετωπιαίου φλοιού και του ιππόκαμπου, ενώ παράλληλα το γλουταμινικό μπορεί να επηρεάσει τη δράση της ντοπαμίνης που και τα δύο παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια. Οι διαπιστώσεις αυτές συνηγορούν στο ότι το γλουταμινικό και τα μονοπάτια στα οποία συμμετέχει, πιθανόν να παίζει ρόλο στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας [250].

1.2.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ



Εικόνα 13. Ο John Nash, Αμερικάνος μαθηματικός και κάτοχος βραβείου Νόμπελ Οικονομικών το 1994, ο οποίος είχε διαγνωστεί με σχιζοφρένεια. Η ζωή του αποτυπώθηκε στην ταινία «Ένα όμορφο μυαλό», η οποία κέρδισε βραβείο Όσκαρ το 2001.

Η διάγνωση της σχιζοφρένειας στηρίζεται είτε στα κριτήρια της 5^{ης} έκδοσης του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου για τις Διανοητικές Διαταραχές (DSM 5) της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Οργάνωσης, είτε στα κριτήρια της Διεθνούς Στατιστικής Κατάταξης των Διαταραχών και Σχετικών Προβλημάτων Υγείας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ICD-10). Τα κριτήρια αυτά έχουν διαμορφωθεί σύμφωνα με τις προσωπικές εμπειρίες των ασθενών και τις διαταραχές που παρατηρούνται στη συμπεριφορά, ενώ ακολουθεί κλινική εκτίμηση από έναν επαγγελματία ψυχικής υγείας. Για το λόγο ότι τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια εμφανίζονται συνεχώς στον πληθυσμό, η διάγνωση πραγματοποιείται όταν η ασθένεια έχει προχωρήσει σε ένα συγκεκριμένο βαθμό [120], και σύμφωνα με στοιχεία του 2013 δεν υπάρχει μέχρι στιγμής αντικειμενικό τεστ ανίχνευσης της νόσου [124].

Διαφορική διάγνωση

Τα ψυχωτικά συμπτώματα μπορεί να είναι παρόντα και σε άλλες διανοητικές διαταραχές όπως η διπολική διαταραχή, η διαταραχή προσωπικότητας, η δηλητηρίαση από τη χρήση ουσιών και η ψύχωση που προκαλείται από ναρκωτικές ουσίες. Οι αυταπάτες εμφανίζονται και στην παραληρητική διαταραχή, ενώ η κοινωνική απομόνωση παρουσιάζεται στην κοινωνική αγχώδη διαταραχή, στην αποφευκτική και

σχιζοτυπική διαταραχή προσωπικότητας. Όσον αφορά την τελευταία, τα συμπτώματα μοιάζουν με αυτά της σχιζοφρένειας, αλλά είναι λιγότερο σοβαρά [124]. Πολλές φορές η σχιζοφρένεια εμφανίζεται μαζί με την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD) και η συχνότητα εμφάνισης δε μπορεί να αποδοθεί εξ ολοκλήρου στην τύχη, ωστόσο είναι δύσκολο να γίνει διάκριση των συμπτωμάτων που αφορούν αποκλειστικά την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή από εκείνα που αφορούν τη σχιζοφρένεια [251]. Είναι επίσης πιθανό η χρήση βενζοδιαζεπινών να οδηγήσει κάποια άτομα σε κοινωνική απομόνωση η οποία μπορεί να διαρκέσει για μεγάλο διάστημα, και εξαιτίας της ομοιότητας με τη σχιζοφρένεια να γίνει λάθος διάγνωση [252]. Κρίνεται συνεπώς απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν πιο γενικευμένοι κλινικοί και νευρολογικοί έλεγχοι προκειμένου να διαγνωστούν οι ασθένειες που παρουσιάζουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της σχιζοφρένειας όπως είναι η μεταβολική διαταραχή, η συστηματική λοίμωξη, η σύφιλη, η μόλυνση από HIV, η επιληψία, η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα και οι εγκεφαλικές βλάβες. Άλλες διαταραχές που μπορεί να εμφανίζουν ψυχωτικά συμπτώματα είναι το εγκεφαλικό, η πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας, ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, η άνοια, η νόσος του Alzheimer, η νόσος του Huntington, η μετωπιαία άνοια και η άνοια σωματίων του Λιούη [253]. Υπάρχει περίπτωση επίσης ορισμένοι ασθενείς να εκδηλώσουν παραλήρημα, το οποίο μπορεί να διαγνωστεί από τις οπτικές παραισθήσεις, την οξεία εμφάνιση και τα κυμαινόμενα επίπεδα συνείδησης και το οποίο υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιας διανοητικής διαταραχής. Συνήθως δεν πραγματοποιούνται έλεγχοι για επανεμφάνιση των συμπτωμάτων εκτός αν υπάρχει συγκεκριμένη διανοητική διαταραχή, ή αν υπάρχουν παρενέργειες από τη χρήση αντιψυχωτικών φαρμάκων.

1.2.8 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η σχιζοφρένεια έχει μεγάλο ανθρωπιστικό και οικονομικό κόστος [117], καθώς μπορεί να μειώσει το προσδόκιμο ζωής κατά 10-25 χρόνια [115]. Αυτό οφείλεται πρωτίστως στο γεγονός ότι σχετίζεται με την παχυσαρκία, την κακή διατροφή, τον καθιστικό τρόπο ζωής, το κάπνισμα και τα αυξημένα ποσοστά αυτοκτονίας [115, 117, 254] ενώ είναι πιθανόν και τα αντιψυχωτικά φάρμακα να αυξήσουν τον κίνδυνο [115]. Η σχιζοφρένεια αποτελεί κύρια αιτία αναπηρίας, με την ενεργή ψύχωση να θεωρείται η τρίτη πιο σοβαρή αιτία αναπηρίας μετά την τετραπληγία και την άνοια και πριν την παραπληγία και την τύφλωση [255]. Εκτιμάται ότι περίπου τα $\frac{3}{4}$ των ατόμων με σχιζοφρένεια έχουν κάποιας μορφής αναπηρία με εξάρσεις [131] και 16,7 εκατομμύρια άνθρωποι

παγκοσμίως πιστεύεται ότι εμφανίζουν μέτριας ή σοβαρής μορφής αναπηρία εξαιτίας της νόσου [256]. Κάποια άτομα καταφέρνουν αναρρώσουν πλήρως, και να επανενταχθούν στην κοινωνία [257], ενώ τα περισσότερα άτομα με σχιζοφρένεια ζουν ανεξάρτητα με κοινωνική υποστήριξη [117]. Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί αυξημένο ποσοστό αυτοκτονίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια το οποίο φθάνει το 4,9% και αφορά κυρίως την περίοδο μετά την πρώτη εκδήλωση των συμπτωμάτων ή την εισαγωγή στο νοσοκομείο [116, 258]. Στο 20-40% των περιπτώσεων εκδηλώνεται τουλάχιστον μία απόπειρα αυτοκτονίας [124, 254], και αυτό εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως το γένος, η παρουσία κατάθλιψης, και ο υψηλός δείκτης νοημοσύνης [254].

Έχει παρατηρηθεί σε μελέτες που έγιναν παγκοσμίως ότι η σχιζοφρένεια σχετίζεται σημαντικά με το κάπνισμα [259, 260]. Συγκεκριμένα το 80-90% των ατόμων με σχιζοφρένεια καπνίζουν τακτικά (και σε μεγαλύτερο βαθμό) σε σχέση με το 20% που παρατηρείται στο γενικό πληθυσμό [260]. Ορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η παρανοϊκή σχιζοφρένεια μπορεί να έχει καλύτερη έκβαση από άλλες μορφές της ασθένειας όσον αφορά τον ανεξάρτητο τρόπο ζωής και τη δημιουργική απασχόληση [261]. Επίσης έχει βρεθεί ότι η χρήση κάνναβης είναι κοινή μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια [229].

1.2.9 ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρόληψη της σχιζοφρένειας είναι δύσκολη καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστοι δείκτες που να υποδεικνύουν την εμφάνισή της [262]. Ωστόσο υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η έγκαιρη παρέμβαση μπορεί να αναστείλει την εμφάνιση της νόσου. Παράλληλα, υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η παρέμβαση σε αρχικό στάδιο σε άτομα που έχουν εκδηλώσει ψυχωτικά επεισόδια μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση βραχυχρόνια, εντούτοις δεν έχει βρεθεί ότι υπάρχει το ίδιο όφελος μετά από 5 χρόνια [117]. Για αυτό το λόγο η προσπάθεια πρόληψης της σχιζοφρένειας σε πρώιμο στάδιο δεν είναι βέβαιο ότι έχει κάποιο όφελος και έτσι από το 2009 δεν συστήνεται. Η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης στα άτομα υψηλού κινδύνου και συστήνεται από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας και Φροντίδας (NICE). Τέλος ένα άλλο προληπτικό μέτρο είναι η αποφυγή των ουσιών που έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη της διαταραχής συμπεριλαμβανομένης της κάνναβης, της κοκαΐνης και των αμφεταμινών [120].

1.2.10 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η κύρια αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας γίνεται με τη χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων συχνά σε συνδυασμό με ψυχολογική και κοινωνική υποστήριξη [117]. Η νοσηλεία σε νοσοκομείο πραγματοποιείται σε περίπτωση εκδήλωσης σοβαρών επεισοδίων είτε οικειοθελώς είτε χωρίς τη συναίνεση του ασθενούς, παρόλα αυτά δεν είναι ιδιαίτερα συχνή [113]. Υπάρχουν επιπλέον υπηρεσίες υποστήριξης στις οποίες παρέχεται φροντίδα από ειδικές ομάδες ψυχικής υγείας, ενώ υπάρχει και ομάδα εργασιακής υποστήριξης για τα άτομα με σχιζοφρένεια [263]. Τέλος, υπάρχουν μερικά στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η τακτική σωματική άσκηση μπορεί να έχει θετικό αντίκτυπο στη σωματική και διανοητική κατάσταση των ασθενών [264].

Α. Φαρμακευτική αγωγή



Εικόνα 14. Ρισπεριδόνη (εμπορικά ονομάζεται Risperdal), ένα κοινό τυπικό αντιψυχωτικό φάρμακο.

Η θεραπεία πρώτης-φάσης για τη σχιζοφρένεια είναι η χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων, τα οποία μειώνουν τα συμπτώματα της ψύχωσης σε 7-14 ημέρες. Τα αντιψυχωτικά έχουν την ιδιότητα να βελτιώνουν τα θετικά συμπτώματα της νόσου, αλλά αποτυγχάνουν να μειώσουν τα αρνητικά συμπτώματα και την γνωστική δυσλειτουργία [131]. Επίσης αμφισβητείται το αν η χρήση τους για πάνω από 2 ή 3 χρόνια μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα [81]. Η επιλογή του κατάλληλου αντιψυχωτικού στηρίζεται στα οφέλη, τους πιθανούς κινδύνους και το κόστος [117]. Αντιψυχωτικά όπως η αμισουλπρίδη, η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η κλοζαπίνη είναι πιο αποτελεσματικά

αλλά έχουν πολλές παρενέργειες [265]. Το 40-50% των ασθενών έχουν καλή ανταπόκριση, το 30-40% μερική ανταπόκριση, ενώ ένα ποσοστό 20% μπορεί να μην ανταποκριθεί στη θεραπεία [131]. Η κλοζαπίνη είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τα άτομα που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά [266], ωστόσο έχει την παρενέργεια της αgranουλοκύττωσης (μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) η οποία εμφανίζεται σε λιγότερο από 4% του πληθυσμού [117, 120, 267].

Τα περισσότερα άτομα που ακολουθούν αγωγή με αντιψυχωτικά εμφανίζουν παρενέργειες. Οι πιο συνήθεις είναι η πρόσληψη βάρους, ο διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο που σχετίζονται κυρίως με τη χρήση ολανζαπίνης, ρισπεριδόνης και κουετιαπίνης [265]. Για τα άτομα που δεν επιθυμούν ή δεν μπορούν να πάρουν τα αντιψυχωτικά σε τακτική βάση, χορηγούνται τύποι αντιψυχωτικών που έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης [251], και τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης συμπτωμάτων σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τα φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα, ενώ αν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με ψυχολογική υποστήριξη μπορεί να βελτιώσουν την μακροχρόνια προσκόλληση στη θεραπεία [251]. Η Αμερικανική Ψυχιατρική Οργάνωση συστήνει τη διακοπή των αντιψυχωτικών σε άτομα τα οποία δεν έχουν παρουσιάσει συμπτώματα για πάνω από ένα χρόνο [81].

B. Ψυχοκοινωνική παρέμβαση

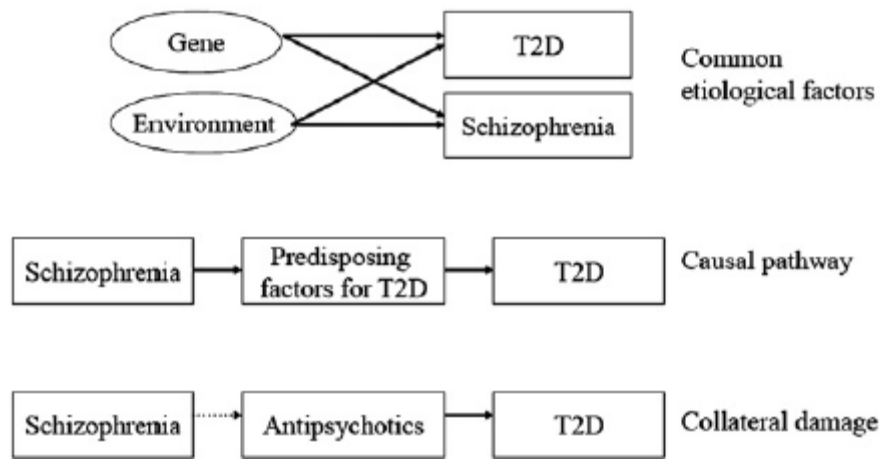
Η ψυχοκοινωνική παρέμβαση μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και συχνά περιλαμβάνει οικογενειακή θεραπεία [268], κοινωνική θεραπεία, εργασιακή υποστήριξη, γνωστική αποκατάσταση [269], μάθηση δεξιοτήτων, οικονομική παρέμβαση και ψυχολογική υποστήριξη για την απεξάρτηση από ουσίες και τη διαχείριση του σωματικού βάρους [270]. Τα στοιχεία που αφορούν την οικογενειακή θεραπεία υποστηρίζουν ότι μπορεί να βοηθήσει μειώνοντας τις εξάρσεις και τις εισαγωγές σε νοσοκομεία [268], ενώ οι πληροφορίες που αφορούν την αποτελεσματικότητα της γνωστικής συμπεριφοριστικής θεραπείας (CBT) δεν είναι επαρκείς για να εξαχθεί παρόμοιο συμπέρασμα [271, 272].

1.3 ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Ο κίνδυνος για διαβήτη τύπου 2 έχει βρεθεί ότι είναι μεγαλύτερος σε άτομα με σχιζοφρένεια από διαφορετικές εθνικότητες. Για παράδειγμα, μία πρόσφατη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στον Καναδά, αναφέρει ότι ο ΣΔΤ2 εμφανίζεται συχνότερα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σχέση με τους μάρτυρες, κυρίως στους νεαρούς άντρες (ηλικίας 30–39, odds ratio=1.57) και στις γυναίκες (ηλικίας 30–39, odds ratio=1.72) [273]. Παράλληλα, σε μία άλλη έρευνα στην Ταϊβάν, αποδείχθηκε ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (odds ratio=1.81 [274]. Ο διαβήτης τύπου 2 εκδηλώνεται με επίμονη υπεργλυκαιμία εξαιτίας της δυσλειτουργίας των κυττάρων-β του παγκρέατος, η οποία οδηγεί μακροχρόνια σε επιπλοκές, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η καταστροφή των νεύρων. Για αυτό το λόγο ο ΣΔΤ2 είναι μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και άλλες παρόμοιες ψυχικές διαταραχές [114, 275]. Είναι επομένως σημαντικό να εξακριβωθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί για την συννοσηρότητα που παρατηρείται μεταξύ των δύο αυτών ασθενειών.

1.3.1 ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΔΤ2 ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ

Έχουν προταθεί πολλά μοντέλα για την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔΤ2 σε άτομα με σχιζοφρένεια (βλ. εικόνα 15) τα οποία συνολικά απεικονίζουν διαφορετικές υποθέσεις που δεν αντικρούουν απαραίτητα η μία την άλλη. Οι υποθέσεις αυτές παρουσιάζονται στη συνέχεια.



Εικόνα 15. Το διάγραμμα απεικονίζει τρία μοντέλα υποθέσεων που αφορούν τη συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας. Το διακεκομμένο βέλος περιγράφει την αιτιώδη σχέση που προκύπτει περισσότερο από τη φαρμακευτική αγωγή και όχι από την παθοφυσιολογία [276].

Υπόθεση 1: κοινοί παράγοντες αιτιολογίας

Η πρώτη υπόθεση υποστηρίζει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η σχιζοφρένεια προκαλούνται από κοινούς παράγοντες αιτιολογίας (π.χ. γενετικοί πολυμορφισμοί, περιβαλλοντικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες κ.τ.λ.), ενώ παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δύο ασθένειες προκαλούνται από ποικίλους γενετικούς πολυμορφισμούς [277]. Επομένως η συννοσηρότητα μπορεί να επηρεάζεται από κοινούς πολυμορφισμούς οι οποίοι ασκούν ποικίλες επιδράσεις (π.χ. από την ίδια αλληλουχία DNA μπορεί να προκύπτουν ποικίλοι φαινότυποι). Με άλλα λόγια, καθένα από τα υποθετικά γονίδια μπορεί να παίζει ρόλο σε δύο διαφορετικά παθολογικά μονοπάτια ταυτόχρονα, με το ένα να σχετίζεται με την κληρονόμηση της ψυχοπαθολογίας της σχιζοφρένειας και το άλλο να αφορά το μεταβολισμό της γλυκόζης. Ως αποτέλεσμα της ύπαρξης κοινών γονιδίων ευπάθειας για τις δύο ασθένειες, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισής τους στο ίδιο άτομο.

Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, υπάρχουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάζουν την ευπάθεια για διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένεια. Για παράδειγμα η φτώχεια και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για τη σχιζοφρένεια και την παχυσαρκία [2]. Επίσης υπάρχουν ορισμένα στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η περιεκτικότητα της διατροφής σε

συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά μπορεί να σχετίζεται και με τις δύο νόσους. Ένα παράδειγμα είναι η βιταμίνη D έλλειψη της οποίας στα πρώτα στάδια της ζωής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια [278]. Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D επηρεάζει την απόκριση της ινσουλίνης στη γλυκόζη, παρόλα αυτά δεν ασκεί μεγάλη επίδραση στη βασική ινσουλιναίμία [279, 280]. Προηγούμενες έρευνες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη D ρυθμίζει την απόκριση στην ινσουλίνη είτε μέσω της πρόσδεσης της ενεργής μορφής του μορίου (1,25-OHD) στον υποδοχέα βιταμίνης D των β-κυττάρων, είτε μέσω της 1-α-υδροξυλάσης που ενεργοποιεί τη βιταμίνη μέσα στα κύτταρα-β [281].

Έχει προταθεί ότι το στρες παίζει ρόλο στην εξέλιξη της σχιζοφρένειας [282] και υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναφέρουν ότι υπάρχει δυσλειτουργία στον άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης σε άτομα με σχιζοφρένεια, ενώ παράλληλα παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό του αίματος. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάπτυξη διαβήτη μέσω διάφορων μηχανισμών. Η αυξημένη έκκριση κορτιζόλης μειώνει τα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία του αίματος η οποία εκκρίνεται από τα κύτταρα του λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα να αυξάνεται η πρόσληψη τροφής και ως εκ τούτου το σωματικό βάρος. Επίσης ευνοεί την υπερβολική συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και προκαλεί ινσουλινοαντίσταση στους μύες [282].

Υπόθεση 2: αιτιώδεις μονοπάτι

Το δεύτερο μοντέλο στηρίζει την υπόθεση ότι ο διαβήτης τύπου 2 είναι μία από τις επιπλοκές της σχιζοφρένειας, καθώς οι ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου. Για παράδειγμα, τα άτομα με σχιζοφρένεια μπορεί να είναι πιο επιρρεπή στον διαβήτη τύπου 2 εξαιτίας κάποιων παραγόντων κινδύνου όπως η περιορισμένη δυνατότητα διαφορικής διάγνωσης ή θεραπείας [283] και η ύπαρξη ψυχολογικού στρες [284], συγκριτικά με τα άτομα που είναι διανοητικά υγιή. Παρομοίως, η νοσοκομειακή περίθαλψη και τα αρνητικά συμπτώματα (π.χ. κοινωνική απομόνωση και ψυχοκινητική καθυστέρηση) σε άτομα με σχιζοφρένεια μπορεί να οδηγήσουν σε καθιστικό τρόπο ζωής [285], και ως αποτέλεσμα σε παχυσαρκία που σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση και προδιάθεση για ΣΔΤ2. Επιπρόσθετα, η έλλειψη ικανότητας κρίσης και λήψης αποφάσεων σε συνδυασμό με άλλες γνωστικές διαταραχές που είναι χαρακτηριστικά της σχιζοφρένειας, μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην κακή ποιότητα υγείας (π.χ.

σπάνιος ιατρικός έλεγχος και αδυναμία υιοθέτησης μιας υγιεινής διαίτας κ.τ.λ.) η οποία συνδέεται με τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2.

Υπόθεση 3: ο διαβήτης τύπου 2 ως απόρροια χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων

Η τρίτη υπόθεση προτείνει ότι η συννοσηρότητα μεταξύ διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας προκύπτει ως απόρροια χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων. Η αύξηση του κινδύνου για ΣΔΤ2 που σχετίζεται με αντιψυχωτικά πρώτης γενιάς όπως η φαινοθειαζίνη, αναφέρθηκε για πρώτη φορά στα τέλη του 1950 [286, 287]. Σχετικά πρόσφατα τα αντιψυχωτικά πρώτης γενιάς αντικαταστάθηκαν με αντιψυχωτικά δεύτερης γενιάς (δηλαδή μη τυπικά αντιψυχωτικά) για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας. Παρόλα αυτά και τα μη τυπικά αντιψυχωτικά αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και συγκεκριμένα η κλοζαπίνη, έχει βρεθεί ότι προκαλεί υπεργλυκαιμία [255, 288-290]. Παρόμοια με την κλοζαπίνη, η ολανζαπίνη, ένα άλλο μη τυπικό αντιψυχωτικό έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2. Επιπρόσθετα, σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι τόσο η ολανζαπίνη όσο και η κλοζαπίνη σχετίζονται με σημαντική αύξηση του βάρους, με ταυτόχρονη αύξηση στον δείκτη HOMA-IR, τα επίπεδα της ινσουλίνης, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια (TG), την LDL χοληστερόλη και τη λεπτίνη [291]. Το πώς τα μη τυπικά αντιψυχωτικά αυξάνουν τον κίνδυνο για ΣΔΤ2 δεν έχει διευκρινιστεί, αν και έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις. Ένας από τους υποθετικούς μηχανισμούς είναι ότι τα μη τυπικά αντιψυχωτικά μπορεί να επιδρούν στο μεταβολισμό της γλυκόζης, μεταβάλλοντας τα επίπεδα της αντιπυροκτίνης, μίας ορμόνης που προέρχεται από τον λιπώδη ιστό και ρυθμίζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Σε συνάρτηση με τη λιπογένεση, η συμπαθητική δραστηριότητα μπορεί να επηρεάσει την επίδραση των μη τυπικών αντιψυχωτικών στον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2. Οι Savoy *et al.* [222] βρήκαν ότι η θεραπεία είτε με εξαμεθόλιο έναν γαγγλιονικό αναστολέα, είτε με ιοχιμβίνη έναν ανταγωνιστή του α₂ αδρενεργικού υποδοχέα, μπορεί να εμποδίσουν την υπεργλυκαιμία που προκαλείται από την κλοζαπίνη και την χλωροπρομαζίνη.

Σε αυτή την παράγραφο δίνεται περισσότερη έμφαση στο πρώτο μοντέλο, το οποίο αφορά τα κοινά γονίδια ευπάθειας για το διαβήτη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια. Η υπόθεση ότι η συννοσηρότητα των δύο ασθενειών προκύπτει ως αποτέλεσμα κοινών

γενετικών παραγόντων βασίζεται σε δύο παρατηρήσεις. Πρώτον, υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που αποδεικνύουν το ρόλο των γενετικών πολυμορφισμών στην εμφάνιση ΣΔΤ2 και σχιζοφρένειας και δεύτερον και οι δύο ασθένειες περιλαμβάνουν πολύπλοκους μηχανισμούς, καθώς υπάρχουν πολλά γονίδια που εμπλέκονται στην αιτιολογία τους. Έτσι είναι πιθανό γονίδια τα οποία είναι κοινά και στις δύο νόσους να είναι υπεύθυνα για τη συννοσηρότητα. Προκειμένου να ελεγχθεί αυτή η υπόθεση είναι απαραίτητο να αξιολογηθεί το κατά πόσο τα υποθετικά γονίδια μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση των δύο ασθενειών ανεξάρτητα από τους υποκείμενους μηχανισμούς που χαρακτηρίζουν τα δύο προηγούμενα μοντέλα. Για παράδειγμα προκειμένου να αποκλειστούν οι συγχυτικοί παράγοντες όπως είναι η επίδραση του περιβάλλοντος στον κίνδυνο για ΣΔΤ2, ή ο καθιστικός τρόπος ζωής που σχετίζεται με τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για αυτούς τους παράγοντες στη γενετική ανάλυση.

Ένας άλλος παράγοντας ο οποίος πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι τα αντιψυχωτικά φάρμακα. Εφόσον η συννοσηρότητα για τη σχιζοφρένεια και τον διαβήτη τύπου 2 αναφέρθηκε για πρώτη φορά πριν την ευρεία χρήση των αντιψυχωτικών, ο αυξημένος κίνδυνος για ΣΔΤ2 δεν μπορεί να αποδοθεί εξ ολοκλήρου στην υπεργλυκαιμία που προκαλούν τα αντιψυχωτικά [292, 293]. Προκειμένου να αποκλειστούν τα αντιψυχωτικά ως συγχυτικός παράγοντας, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες άτομα που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή όπως για παράδειγμα άτομα με πρώτο επεισόδιο για τη σχιζοφρένεια. Οι Saddichha, S., *et al.* [294] σε μία μελέτη που έκαναν, ανέφεραν ότι τα άτομα που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και τα οποία εκδήλωσαν το πρώτο επεισόδιο ψύχωσης (FEP) είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα, συγκριτικά με τους μάρτυρες. Σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι τα ίδια άτομα είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και υψηλότερα επίπεδα LDL χοληστερόλης σε σχέση με τους μάρτυρες [295], ενώ βρέθηκε επίσης ότι η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 ήταν πιο συχνή στα άτομα που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με εκδήλωση πρώτου επεισοδίου ψύχωσης σε σχέση με τους υγιείς (5.0% vs. 0.5%, $p=0.05$). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα προηγούμενα, τα επιστημονικά δεδομένα στηρίζουν την υπόθεση ότι τα άτομα που δεν ακολουθούν θεραπεία με αντιψυχωτικά φάρμακα, αλλά έχουν εκδηλώσει ψυχωτικά επεισόδια, έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν ΣΔΤ2 σε σχέση με τα υγιή. Εναλλακτικά, οι συγγενείς πρώτου βαθμού των σχιζοφρενών ασθενών μπορεί να αποτελούν μία άλλη ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση σχιζοφρένειας. Σε μία μελέτη βρέθηκε ότι η ανοχή στη γλυκόζη είναι αυξημένη σε

συγγενείς ατόμων με σχιζοφρένεια συγκριτικά με τους μάρτυρες [296], ενώ οι Spelman *et al.* [297] ανέφεραν ότι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με σχιζοφρένεια έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τους υγιείς (18.2% vs. 0%, $p=0.05$). Οι προσεγγίσεις αυτές μπορεί να συμβάλλουν στο να παρακαμφθεί η συγχυτική επίδραση των αντιψυχωτικών.

1.3.2 ΚΟΙΝΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΕΥΠΑΘΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η πιο άμεση μέθοδος για την αναγνώριση γονιδίων ευπάθειας για το διαβήτη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια είναι η αναζήτηση επικαλυπτόμενων υποψήφιων γονιδίων σε γενετικές αναλύσεις για τις δύο αυτές νόσους. Ένας περιορισμός που προκύπτει από τέτοιου είδους αναλύσεις είναι τα αντιφατικά ευρήματα που προκύπτουν εξαιτίας της γενετικής ετερογένειας η οποία αντανακλάται από την κλινική ετερογένεια. Με άλλα λόγια, οι μελέτες που εστιάζονται σε κάθε ασθένεια ξεχωριστά μπορούν να πραγματοποιηθούν για άτομα με μία μόνο διάγνωση και επομένως μπορούν να αναγνωρίσουν γενετικούς πολυμορφισμούς που σχετίζονται είτε μόνο με τη σχιζοφρένεια, είτε μόνο με το διαβήτη. Στον πίνακα 3 συνοψίζονται τα κυριότερα ευρήματα που αφορούν τη γενετική σύνδεση και τη συσχέτιση των δύο ασθενειών. Σύμφωνα με στοιχεία της γενετικής βάσης δεδομένων [113], μέχρι στιγμής υπάρχουν τουλάχιστον 338 υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 και 268 που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια, ενώ 37 κοινά γονίδια έχουν βρεθεί συνολικά για τις δύο ασθένειες. Επομένως, περίπου το 11% των υποθετικών γονιδίων για ΣΔΤ2 και το 14% για τη σχιζοφρένεια, μπορεί να ευθύνονται εν μέρει για τη συννοσηρότητα των δύο νόσων. Παρόλο που έχει βρεθεί η σύνδεση για ΣΔΤ2 και σχιζοφρένεια στα χρωμοσώματα 2p22-13 και 6q21-14, εντούτοις δεν έχουν αναγνωριστεί κοινά υποψήφια γονίδια σε αυτές τις περιοχές. Σε ορισμένες μελέτες σύνδεσης έχει προταθεί ότι το χρωμόσωμα 1q μπορεί να περιέχει γονίδια που επηρεάζουν τη λειτουργική μνήμη [31] και κάποια χαρακτηριστικά που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 [123, 298, 299], ενώ σε μελέτες συσχέτισης έχει βρεθεί ότι το χρωμόσωμα 1q21-24 πιθανόν να περιέχει γονίδια ευπάθειας για ΣΔΤ2 [300]. Παράλληλα, σε μία περιοχή του χρωμοσώματος 1q23 έχει βρεθεί ένα υποψήφιο γονίδιο το NOS1AP (νιτρική οξειδάση συνθάση 1), το οποίο πιστεύεται ότι παίζει ρόλο στη σχιζοφρένεια [223, 301-303], και υπερεκφράζεται στον προμετωπιαίο φλοιό σε άτομα με την ασθένεια [304]. Παρόμοια, σε μία πρόσφατη

αναφορά βρέθηκε ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου NOS1AP σχετίζονται με το αποτέλεσμα των ηλεκτροκαρδιογραφημάτων σε έναν πληθυσμό διαβητικών ασθενών [206]. Το γονίδιο DISC1 (το οποίο είναι αποσιωπημένο στη σχιζοφρένεια) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1q42, βρέθηκε ότι σχετίζεται με τη λειτουργική μνήμη [305], ενώ σε μία άλλη αναφορά βρέθηκε ότι η περιοχή 1q42 πιθανόν να περιέχει γενετικούς πολυμορφισμούς οι οποίοι σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2 [306]. Για τον λόγο αυτό, τα παραπάνω ευρήματα προτείνουν ότι το χρωμόσωμα 1q μπορεί να περιέχει αρκετούς γενετικούς τόπους οι οποίοι συνδέονται με τη συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2- σχιζοφρένειας.

Τα γονίδια που εμπλέκονται ταυτόχρονα στο μεταβολισμό της γλυκόζης και τη γνωστική λειτουργία μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και το αντίστροφο. Για παράδειγμα, το γονίδιο της συνθάσης κινάσης 3 του γλυκογόνου (GSK-3) έχει βρεθεί ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στα μονοπάτια της ντοπαμίνης, το μονοπάτι *wnt*⁷ καθώς και τα μονοπάτια σηματοδότησης της ινσουλίνης [308]. Τα ρυθμιστικά μονοπάτια για το γονίδιο GSK-3 διακόπτονται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, και πολλά από τα γονίδια ευπάθειας για την ασθένεια όπως το DISC1 [175], έχει βρεθεί ότι ρυθμίζουν απευθείας τη δραστηριότητα του GSK-3. Υπάρχουν και άλλα γονίδια που συνδέονται με τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια, και εμπλέκονται στο ρυθμιστικό μονοπάτι GSK-3 όπως για παράδειγμα το γονίδιο της κατεχολαμίνης Ο-τρανσφεράσης (COMT), καθώς τα γονίδια AKT και GSK-3 ρυθμίζουν τις φυσιολογικές επιδράσεις της σηματοδότησης της ντοπαμίνης [309, 310]. Η σύνδεση της ντοπαμίνης με τη σχιζοφρένεια έχει αναφερθεί σε πολλές μελέτες [311-313], ενώ το ίδιο ισχύει και με την ινσουλίνη και τον βασικό ρόλο που επιτελεί στην παθογένεια του ΣΔΤ2. Επομένως συνολικά, το γονίδιο GSK-3 μπορεί να είναι υπεύθυνο για τη συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας.

Ένα άλλο υποψήφιο γονίδιο, η υδροξυλάση τυροσίνης (TH), πιστεύεται επίσης ότι συμμετέχει στη συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας σύμφωνα με ισχυρά επιστημονικά στοιχεία που δείχνουν ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου αυτού σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη [314, 315] και τη σχιζοφρένεια [316-318]. Η

⁷ Το μονοπάτι σηματοδότησης *wnt* είναι ένα αρχαίο και εξελικτικά διατηρημένο μονοπάτι, το οποίο ρυθμίζει βασικές πτυχές της κυτταρικής διαφοροποίησης, της κυτταρικής μετανάστευσης, της κυτταρικής πολικότητας, της διαμόρφωσης των νευρώνων και της οργανογένεσης κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης [307]. Komiyama, Y. and R. Habas, *Wnt signal transduction pathways*. Organogenesis, 2008. 4(2): p. 68-75.

υδροξυλάση τυροσίνης είναι μία μονοξυγενάση που περιέχει σίδηρο και σαν ένζυμο καταλύει τη μετατροπή της L-τυροσίνης σε L-dopa, που είναι το βασικό μονοπάτι στη βιοσύνθεση των κατεχολαμινών όπως η ντοπαμίνη [319]. Το γονίδιο TH βρίσκεται κοντά στο γονίδιο της ινσουλίνης και του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 11, ενώ έχει βρεθεί ότι η ινσουλίνη ρυθμίζει την έκφραση του TH στον υπομέλανα τόπο και στον φλοιό των επινεφριδίων των αρουραίων [320, 321]. Επομένως το γονίδιο μπορεί να αποτελεί το σύνδεσμο για το διαβήτη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια, μέσω της αλληλεπίδρασής του με άλλα γονίδια που σχετίζονται με την ινσουλίνη.

Άλλο γονίδιο το οποίο έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τον μεταβολισμό της ινσουλίνης και της ντοπαμίνης είναι το DRD2, το οποίο κωδικοποιεί τον υπότυπο D2 του υποδοχέα ντοπαμίνης. Σε προηγούμενες έρευνες βρέθηκε ότι οι πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού συνδέονται με τον κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Για παράδειγμα σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Ινδιάνους αποδείχθηκε ότι δύο μη συνώνυμοι πολυμορφισμοί οι Ser311Cys και Taq1A, που εντοπίζονται στο γονίδιο DRD2 μπορεί να συμβάλλουν στον κίνδυνο για ΣΔΤ2 [322]. Παράλληλα σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η αποσιώπηση του DRD2 από siRNA ενισχύει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης στα παγκρεατικά β-κύτταρα [49], ενώ η βρωμοκρυπτίνη, ένας ανταγωνιστής του DRD2 εμποδίζει την έκκριση ινσουλίνης με το να ενεργοποιεί άμεσα τους α2 αδρενεργικούς υποδοχείς στα παγκρεατικά β-κύτταρα [323]. Παράλληλα βρέθηκε ότι σε ποντίκια στα οποία έχει γίνει αποσιώπηση του γονιδίου DRD2 εκδηλώνεται ανοχή στη γλυκόζη η οποία οφείλεται σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και όχι σε ινσουλινοαντίσταση [324]. Η σύνδεση του γονιδίου DRD2 με τη σχιζοφρένεια έχει επίσης μελετηθεί εκτενώς και έχει βρεθεί ότι δύο SNPs εντός του γονιδίου, οι C957T και SER311Cys, σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε διαφορετικές εθνικές ομάδες [325], ενώ ο πολυμορφισμός C957T έχει βρεθεί ότι σχετίζεται και με τη λειτουργική μνήμη [326, 327]. Συνοψίζοντας, το μονοπάτι της ντοπαμίνης που περιλαμβάνει τον υποδοχέα D2 ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης στον διαβήτη τύπου 2 και τη λειτουργική μνήμη στη σχιζοφρένεια, για αυτό το λόγο θεωρείται ότι συμβάλλει στη συννοσηρότητα των δύο ασθενειών.

Chromosome regions	Candidate genes	Functions	Associated diseases/traits
1p13.3	GSM1	Glutathione S-transferase mu 1	SCZ, T2D
1p36.3	MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	SCZ, T2D
1q25	PLA2G4A	Phospholipase A2, group IVA	SCZ, T2D
1q25.2-q25.3	PTGS2	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	SCZ, T2D
1q24-21 ^a	NOS1AP	1. Encoding nitric oxide synthase 1 (neuroal) adapter	1. QT interval, sudden cardiac death, SCZ
	HERV-18 K	2. Human endogenous retrovirus K-18	2. Type 1 diabetes, type 2 diabetes
2p22-13 ^a	No reported common candidate genes		
2q14	IL1B	Interleukin 1 beta	SCZ, diabetic nephropathy
2q33	CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4	SCZ, T2D
2q36	IRS1	Insulin receptor substrate 1	SCZ, T2D
3q13 ^a	GSK3B	Plays a role in Wnt signaling pathway; dopamine pathway; insulin signaling pathway	Bipolar disorder, Alzheimer's disease,
3q29	APOD	Apolipoprotein D	SCZ, T2D
3p22.1	CCK	Cholecystokinin preproprotein	SCZ, T2D
4p16	WFS1	Encoding transmembrane protein	Bipolar disorder, Parkinson's disease, hearing loss
4q25	EGF	Epidermal growth factor	SCZ, T2D
5q13.2	CARTPT	Cocaine and amphetamine-regulated transcript	SCZ, T2D
6p21.3	1. HLA-A 2. HLA-DQA1 3. HLA-DQB1 4. HLA-DRB1 5. HSPA1B 6. TNF	1. Major histocompatibility complex, class I, A 2. Major histocompatibility complex, class II, DQ α1 3. Major histocompatibility complex, class II, DQ β1 4. Major histocompatibility complex, class II, DR β1 5. Heat shock 70 kDa protein 1B 6. Tumor necrosis factor	SCZ, T2D
6q21-24.1 ^a	No reported common candidate genes		
6q25.3	SOD2	Superoxide dismutase 2, mitochondrial	SCZ, T2D
7p15.1	NPY	Neuropeptide Y	SCZ, T2D
7p21	IL6	Interleukin 6	SCZ, T2D
7q21.3	PON1	Paraoxonase 1	SCZ, T2D
7q31.3	LEP	Leptin	SCZ, T2D
9p24	SLC1A1	Solute carrier family 1, member 1	SCZ, T2D
11p15	TH	Encoding tyrosine hydroxylase	Bipolar disorder, body mass index, insulin resistance, type 1 diabetes (neighboring INS gene)
Xq12	AR	Androgen receptor	SCZ, T2D

^a Evidence for linkage that has been reported by more than one study for either SCZ or T2D.

Πίνακας 3. Σύνοψη των κοινών γενετικών ευρημάτων για διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένεια [276].

1.3.3 ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΟΜΟΙΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ ΕΥΡΕΙΑΣ ΣΑΡΩΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ (GWAS)

Πρόσφατες αναλύσεις ευρείας σάρωσης γονιδιώματος (GWAS), έχουν συμβάλλει στην απόκτηση μιας γενικότερης εικόνας της γενετικής αρχιτεκτονικής σύνθετων ασθενειών όπως είναι η σχιζοφρένεια και ο διαβήτης τύπου 2. Συγκεκριμένα, οι επιστήμονες χρησιμοποιώντας έναν κατάλογο δημοσιευμένων αναλύσεων GWAS, αναζήτησαν γενετικά δεδομένα που είναι κοινά και στις δύο νόσους και οδηγήθηκαν στη διαπίστωση ότι τα κοινά γενετικά στοιχεία που αφορούν τον διαβήτη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια μπορεί να αφορούν 1) είτε συνδυαστικούς σπάνιους πολυμορφισμούς, 2) πολυμορφισμούς διαφορετικούς από τα SNPs, 3) πολυμορφισμούς μικρής επίδρασης, 4) είτε πολλαπλούς πολυμορφισμούς που δρουν αθροιστικά προκαλώντας τη συννοσηρότητα μεταξύ των δύο νόσων.

Παράλληλα έχουν προταθεί και άλλες εναλλακτικές μέθοδοι προκειμένου να αναγνωριστούν οι γενετικοί παράγοντες που προδιαθέτουν για την εμφάνιση πολλών ασθενειών. Για παράδειγμα οι *Torkamani et al.* διερεύνησαν τα αποτελέσματα των αναλύσεων GWAS επτά ασθενειών προκειμένου να αξιολογήσουν την ομοιότητα της γενετικής αρχιτεκτονικής δύο εξ αυτών. Συγκεκριμένα εξέτασαν τη συσχέτιση κάθε SNP με καθεμία ασθένεια και βρήκαν ότι ο διαβήτης τύπου 1 σχετίζεται γενετικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και ο διαβήτης τύπου 2 με τη διπολική διαταραχή [328]. Εν συνεχεία, οι *Schaub et al.* πρότειναν μία μέθοδο ταξινόμησης για την αναγνώριση των γενετικών παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την ευπάθεια. Για το λόγο αυτό χρησιμοποίησαν μία μέθοδο που διαχωρίζει την μελετώμενη ασθένεια από μία άλλη ομάδα ασθενειών στηριζόμενοι σε στοιχεία από τη μελέτη των SNPs και βρήκαν ότι υπάρχει γενετική ομοιότητα μεταξύ δύο ομάδων ασθενειών: διαβήτης τύπου 1/ρευματοειδής αρθρίτιδα και διαβήτης τύπου 2/διπολική διαταραχή [329]. Επομένως, γίνεται αντιληπτό ότι οι μέθοδοι βιοπληροφορικής μπορούν να διευκολύνουν την αναγνώριση των γενετικών μονοπατιών που αφορούν το διαβήτη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια.

1.3.4 ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΕΝΔΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥΣ

Ο διαβήτης τύπου 2 και η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζονται από μικρή ομοιότητα όσον αφορά την κλινική εκδήλωση και επομένως η παθολογική σχέση μεταξύ των δύο ασθενειών είναι ασαφής αν ληφθεί υπόψη μόνο η φαινοτυπική εκδήλωση της κάθε νόσου. Οι ενδοφαινότυποι, οι οποίοι αφορούν παθολογικές αλλαγές που δεν συγκεντρώνουν τις προϋποθέσεις των διαγνωστικών κριτηρίων, θεωρείται ότι επηρεάζονται από γονίδια που ασκούν μεγαλύτερη επίδραση [330]. Σε ότι αφορά τις ψυχιατρικές νόσους οι ενδοφαινότυποι περιλαμβάνουν νευροψυχολογικούς, βιοχημικούς, ενδοκρινικούς, νευροανατομικούς και γνωστικούς παράγοντες που σχετίζονται με την εκάστοτε νόσο [331]. Επιπλέον, οι γενετικοί τόποι που ρυθμίζουν έναν ενδοφαινότυπο μπορεί να χρειάζεται να αλληλεπιδράσουν με άλλους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες για να εκδηλωθεί η κλινική εικόνα της νόσου. Επομένως, ένας τέτοιος ενδοφαινότυπος βρίσκεται πιο κοντά σε ένα υποψήφιο γονίδιο ευπάθειας, παρά στο τελικό στάδιο της ασθένειας και ως εκ τούτου διευκολύνει περισσότερο τη γενετική έρευνα σε σχέση με τη μελέτη της ίδιας της ασθένειας.

A. Ενδοφαινότυποι που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια

Αρκετοί υποψήφιοι ενδοφαινότυποι στη σχιζοφρένεια αποτελούν νευροψυχολογικούς δείκτες και παρόλο που οι διαταραχές στη γνωστική λειτουργία δεν συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια που βασίζονται στην κατάταξη DSM IV (Αμερικανική Ψυχιατρική Οργάνωση) και ICD-10 (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), ωστόσο τα περισσότερα άτομα με σχιζοφρένεια εκδηλώνουν τέτοιου είδους διαταραχές. Τέτοιου είδους νευροψυχολογικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν ανεξάρτητα από τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής από τη στιγμή που οι γνωστικές βλάβες μπορούν να παρουσιαστούν και σε άτομα με σχιζοφρένεια που δε λαμβάνουν φάρμακα [332, 333]. Μεταξύ των γνωστικών λειτουργιών, εκείνες που έχουν υψηλό ποσοστό κληρονόμησης είναι η λειτουργική μνήμη, η ικανότητα αποθήκευσης προσωρινών πληροφοριών για μετέπειτα επεξεργασία και η συνειδητή αντίδραση σε ερεθίσματα [334-336]. Επίσης έχει μελετηθεί εκτενώς η συσχέτιση των ελαττωμάτων της λειτουργικής μνήμης με τη σχιζοφρένεια [337-339], και έχει αναφερθεί ότι οι βιολογικοί συγγενείς απόμων με σχιζοφρένεια έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν διαταραχές της

λειτουργικής μνήμης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [81, 185, 340-343]. Λαμβάνοντας υπόψη τα προηγούμενα στοιχεία αποδεικνύεται ότι η λειτουργική μνήμη μπορεί να αποτελεί ενδιάμεσο φαινότυπο που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια.

Πρόσφατες μελέτες που έγιναν αποδεικνύουν ότι ορισμένα υποψήφια γονίδια για τη σχιζοφρένεια όπως το γονίδιο της β-υδροξυλάσης της ντοπαμίνης (DBH), το CHRNA4 το οποίο κωδικοποιεί για μία υπομονάδα του νικοτινικού υποδοχέα [344], και το γονίδιο COMT [345, 346], μπορεί να επηρεάζουν τη λειτουργική μνήμη. Παράλληλα, ένας εξίσου ενδιαφέρον ενδοφαινότυπος είναι η μηχανική κίνηση των ματιών που συμβαίνει όταν τα μάτια εστιάζουν σε έναν κινούμενο στόχο (SPEM), και τυχόν διαταραχές μπορεί να αφορούν ελαττωματική λειτουργική μνήμη που σχετίζεται με την όραση [85, 347]. Η SPEM αποτελεί έναν πολύ χρήσιμο ενδοφαινότυπο για τη σχιζοφρένεια διότι έχει διαπιστωθεί ότι τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυτή κληρονομούνται σε υψηλό ποσοστό (περίπου 0.90) [348], υποδεικνύοντας ότι βρίσκονται υπό γενετικό έλεγχο. Επιπλέον, τα άτομα με σχιζοφρένεια και οι υγιείς συγγενείς είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν προβλήματα σχετικά με την κίνηση των ματιών σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενισχύοντας την άποψη ότι το χαρακτηριστικό αυτό σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια. Οι γενετικές αναλύσεις που αφορούν τους φαινότυπους SPEM έχουν αποκαλύψει καινούργια στοιχεία σχετικά με τους υποκείμενους μηχανισμούς της σχιζοφρένειας. Για παράδειγμα, σε δύο μελέτες βρέθηκε σύνδεση των φαινοτύπων SPEM με το χρωμόσωμα 6p23-21, υποδεικνύοντας ότι αυτή η χρωμοσωμική περιοχή μπορεί να περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα γονίδια που επηρεάζουν την ποικιλομορφία όσον αφορά την SPEM [134, 349]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στην ίδια περιοχή βρίσκονται τα γονίδια ATXN1 (SCA1) και NOTCH4 τα οποία σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας [350]. Στο χρωμόσωμα 6p21-23 έχουν εντοπιστεί επίσης και αρκετά γονίδια που σχετίζονται με τη δυσλεξία όπως τα KIAA0319 και DCDC2 [351-353]. Τα άτομα με δυσλεξία παρουσιάζουν συνήθως δυσκολία στην ανάγνωση, η οποία οφείλεται σε ανωμαλίες στον οπτικο-κινητικό συντονισμό στη λειτουργική μνήμη, επομένως είναι πιθανό η δυσλεξία και η SPEM να έχουν κοινή γενετική αιτιολογία. Άλλα γονίδια τα οποία συνδέονται με την SPEM περιλαμβάνουν τον υποδοχέα D3 της ντοπαμίνης (DRD3) [354], το DISC1 [305], και το γονίδιο COMT [355].

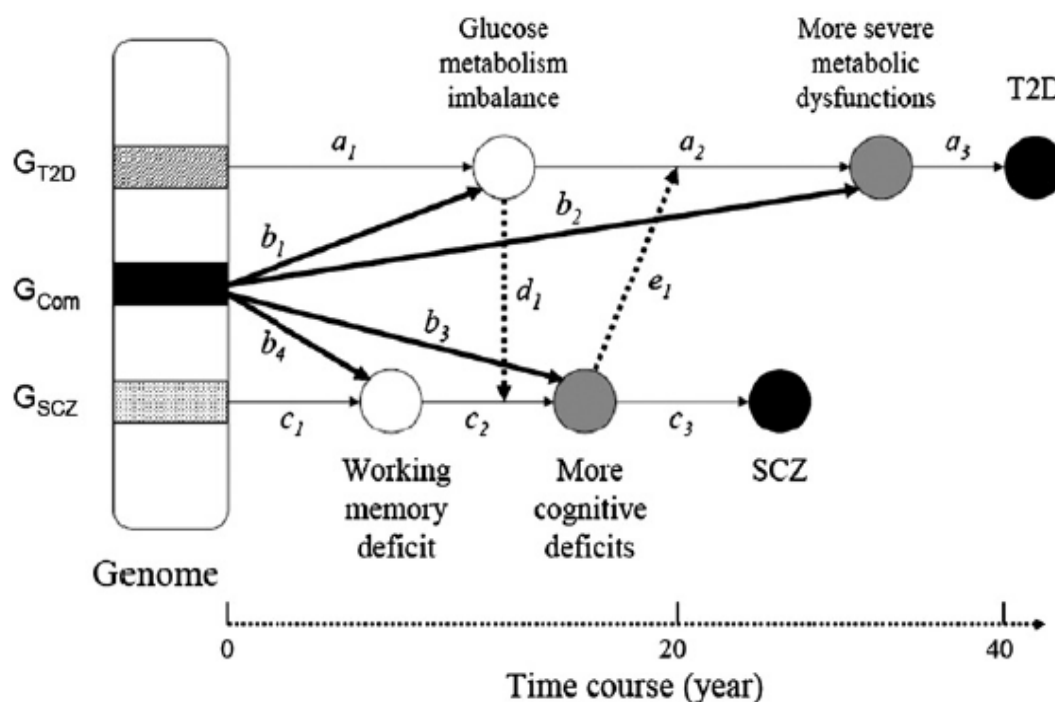
B. Ενδοφαινότυποι που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2

Ορισμένοι βιοδείκτες που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως το επίπεδο της γλυκόζης νηστείας και η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 και επομένως μπορούν να λειτουργήσουν σαν ενδοφαινότυποι για την ασθένεια [356, 357]. Όλοι αυτοί οι προδιαθεσικοί παράγοντες έχει βρεθεί ότι είναι τουλάχιστον μέτρια κληρονομήσιμοι (σε βαθμό περίπου 0.3–0.6) [123, 249, 358–362]. Ένας αριθμός αναλύσεων GWAS για την ανίχνευση συχνά επαναλαμβανόμενων γονιδιακών τόπων που σχετίζονται με το διαβήτη τύπου 2, συνδέονται επίσης με τα χαρακτηριστικά που αφορούν την ομοιόσταση της γλυκόζης όπως για παράδειγμα η έκκριση της ινσουλίνης. Οι γονιδιακοί αυτοί τόποι περιλαμβάνουν τα CDKAL1, SLC30A8, IGF2BP2 και LOC387761 [363], ενώ τα G6PC2 [104] και MTNR1B [364] σχετίζονται με τα επίπεδα της γλυκόζης του ορού. Ένας άλλος παράγοντας που σχετίζεται με το διαβήτη τύπου 2 και ως εκ τούτου μπορεί να λειτουργήσει σαν ενδοφαινότυπος είναι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Σε αναλύσεις GWAS βρέθηκε ότι το γονίδιο FTO συνδέεται με αυξημένο BMI, αυξημένη περίμετρο γοφών και αυξημένο βάρος [365, 366], ενώ είναι γνωστό από παρόμοιες αναλύσεις ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2 [367, 368]. Ως αποτέλεσμα, οι βιοδείκτες που αφορούν τον μεταβολισμό της γλυκόζης μπορούν να λειτουργήσουν είτε άμεσα είτε έμμεσα σαν ενδοφαινότυποι για διαβήτη τύπου 2 και η μελέτη αυτών των βιοδεικτών μπορεί να συμβάλλει στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου.

Γ. Μοριακή συσχέτιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και της λειτουργικής μνήμης

Το επίπεδο της γλυκόζης στο πλάσμα έχει βρεθεί ότι συνδέεται με αρκετές εγκεφαλικές λειτουργίες όπως είναι η ικανότητα μάθησης και η μνήμη, ενώ υπάρχουν αρκετά στοιχεία που δείχνουν ότι η γλυκόζη μπορεί να λειτουργήσει με τρόπο που ενισχύει τις γνωστικές λειτουργίες [218, 369–371]. Ωστόσο έχει αναφερθεί ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με μειωμένες γνωστικές λειτουργίες όπως για παράδειγμα η λειτουργική μνήμη [372, 373]. Επιπλέον, η βελτίωση του ελέγχου του μεταβολισμού μπορεί να βελτιώσει και τη λειτουργική μνήμη σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 [374], ενώ πιθανές βλάβες στη γνωστική λειτουργία που εκδηλώνονται στην παιδική ηλικία, μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΤ2 στην ενήλικη ζωή [375]. Επομένως, ο

μηχανισμός που περιλαμβάνει τη λειτουργική μνήμη και το μεταβολισμό της γλυκόζης πιθανόν να εξηγεί τη συννοσηρότητα μεταξύ διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας. Προκειμένου να αξιολογηθεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ της λειτουργικής μνήμης και του μεταβολισμού της γλυκόζης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρονική εκδήλωση διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας. Η σχιζοφρένεια εκδηλώνεται συνήθως αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση του διαβήτη, επομένως οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης που προδιαθέτουν για την εμφάνιση ΣΔΤ2, μπορεί να επηρεάζουν και τη γνωστική λειτουργία πριν την εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Παράλληλα οι βλάβες στη γνωστική λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν τον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης και επομένως να αυξήσουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2. Σε αυτή την παράγραφο περιγράφεται ένα μοντέλο που περιλαμβάνει πολυάριθμα μονοπάτια τα οποία συνδέουν τους γενετικούς τόπους με τους διάφορους φαινότυπους και ενδοφαινότυπους όπως φαίνεται στην εικόνα 17. Σε αυτό το μοντέλο, κοινοί γενετικοί τόποι (GCom στην εικόνα 17) μπορεί να συμβάλουν στη σχιζοφρένεια (μέσω διαταραχών της λειτουργικής μνήμης) και τον διαβήτη τύπου 2 (μέσω ανισορροπίας του μεταβολισμού της γλυκόζης). Δύο άλλες ομάδες γονιδίων, το GT2D το οποίο αφορά τον διαβήτη τύπου 2 και το GSCZ που αφορά τη σχιζοφρένεια μπορεί να συμμετέχουν εξίσου στην συνεμφάνιση των δύο αυτών νόσων. Δεδομένου ότι οι βλάβες στη λειτουργική μνήμη επιδεινώνονται προοδευτικά, είναι πιθανό μια αρχικά μικρή δυσλειτουργία στο μεταβολισμό της γλυκόζης να εξελιχθεί σε διαβήτη τύπου 2 (επίδραση e1 στην εικόνα 17). Από την άλλη πλευρά οι βλάβες στο μεταβολισμό της γλυκόζης μπορούν να επισπεύσουν τη μείωση της γνωστικής λειτουργίας και επομένως να αυξήσουν την ευπάθεια στη σχιζοφρένεια σε άτομα που είναι πιο επιρρεπή (επίδραση d1 στην εικόνα 17). Εν κατακλείδι, η συννοσηρότητα μεταξύ σχιζοφρένειας και διαβήτη τύπου 2, επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση των κοινών γενετικών μονοπατιών και άλλων γενετικών τόπων που επιδρούν άμεσα στο μεταβολισμό της γλυκόζης ή τη γνωστική λειτουργία που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια.



Εικόνα 16. Το διάγραμμα απεικονίζει τα πολλαπλά θεωρητικά μονοπάτια που οδηγούν στη σχιζοφρένεια και τον διαβήτη τύπου 2. Το G_{T2D} απεικονίζει τους γενετικούς πολυμορφισμούς που συνδέονται πρωτίστως με το διαβήτη τύπου 2, το G_{SCZ} απεικονίζει τους γενετικούς πολυμορφισμούς που συνδέονται με τη σχιζοφρένεια και το G_{Com} απεικονίζει τους γενετικούς πολυμορφισμούς που ευθύνονται και για τις δύο ασθένειες. Οι ανοιχτοί κύκλοι υποδηλώνουν ήπιες πρώιμες αλλαγές που προδιαθέτουν είτε για ΣΔΤ2 είτε για σχιζοφρένεια, ενώ οι γκρι κύκλοι υποδηλώνουν πιο σοβαρές αλλαγές που προδιαθέτουν είτε για τη μία ασθένεια είτε για την άλλη. Οι μαύροι κύκλοι απεικονίζουν τις ασθένειες-στόχους. Τα παχιά βέλη απεικονίζουν τα μονοπάτια που συμμετέχουν άμεσα στη συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας, ενώ τα λεπτά βέλη απεικονίζουν τα μονοπάτια που δεν εμπλέκονται άμεσα στη συννοσηρότητα. Τα διακεκομμένα βέλη αφορούν το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων (π.χ. το d_1 μπορεί να ρυθμίζει το c_2 , και το e_1 να ρυθμίζει το c_2) [276].

1.3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Η μελέτη των κοινών γενετικών μονοπατιών που αφορούν τη σχιζοφρένεια και τον διαβήτη τύπου 2 αποτελεί τη βάση για τη διατύπωση μιας σειράς διαπιστώσεων. Πρώτον, η αποκάλυψη του γενετικού υπόβαθρου για τη συννοσηρότητα μεταξύ των δύο ασθενειών, θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανακάλυψη του βιολογικού μηχανισμού που ευθύνεται για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔΤ2 σε περιπτώσεις ατόμων με σχιζοφρένεια, ενώ η καλύτερη κατανόηση των παθολογικών παραγόντων θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη νέων τρόπων θεραπείας. Δεύτερον, τα γενετικά ευρήματα μπορεί να θέσουν τα θεμέλια για την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος και επομένως να βοηθήσουν την επιστημονική κοινότητα να αποσαφηνίσει τον ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στη σχέση μεταξύ σχιζοφρένειας και διαβήτη τύπου 2. Τρίτον, οι μελέτες φαρμακογενωμικής μπορεί να διευκολύνουν την ανάπτυξη εξατομικευμένης θεραπείας και πρόληψης για σχιζοφρενείς με διαβήτη τύπου 2.

Είναι προφανές ότι η αναγνώριση των γενετικών τόπων που σχετίζονται με τη συννοσηρότητα του διαβήτη τύπου 2 και της σχιζοφρένειας περιπλέκεται από αρκετούς παράγοντες όπως για παράδειγμα οι περιβαλλοντικοί και ιατρογενείς παράγοντες (π.χ. αντιψυχωτικά). Επιπρόσθετα, ο διαβήτης τύπου 2 και η σχιζοφρένεια θεωρείται ότι προκαλούνται από πολυάριθμους γενετικούς πολυμορφισμούς οι οποίοι ασκούν πλειοτροπική και επιστατική δράση, επομένως θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και αυτοί οι παράγοντες προκειμένου να εξακριβωθεί η γενετική βάση των δύο ασθενειών. Στο μεταξύ, οι αναλύσεις ευρείας σάρωσης γονιδιώματος έχουν επιτύχει να αποκαλύψουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα των γενετικών πολυμορφισμών για τις ασθένειες που είναι περισσότερο σύνθετες. Οι γενετικές ομοιότητες μεταξύ ΣΔΤ2 και σχιζοφρένειας μπορούν να αναλυθούν με τη βοήθεια των γενετικών πληροφοριών που υπάρχουν και επομένως να παρέχουν περισσότερα στοιχεία σχετικά με τα κοινά γενετικά μονοπάτια. Τέλος, οι ενδοφαινότυποι, μπορεί να ανοίξουν μία εναλλακτική οδό στη μελέτη της μοριακής παθογένειας που αφορά τη συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 2 και σχιζοφρένειας, ενώ η αξιολόγηση των ενδοφαινοτύπων που συνδέονται με τον διαβήτη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια μπορεί να αποβεί χρήσιμη στην ανακάλυψη νέων γονιδίων ευπάθειας για τη συννοσηρότητα των δύο ασθενειών.

1.3.6 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔΤ2 ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Όπως έχει αναφερθεί, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν γενετική προδιάθεση να αναπτύξουν μεταβολικές ασθένειες όπως ο διαβήτης [376], και αυτή η πιθανότητα πιθανόν να οφείλεται στον ανθυγιεινό τρόπο ζωής των περισσότερων ασθενών. Το προσδόκιμο ζωής των ατόμων με σχιζοφρένεια είναι 57 έτη για τους άντρες και 65 έτη για τις γυναίκες, δηλαδή κατά 20% μικρότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού [377, 378]. Επομένως η ανάπτυξη αποτελεσματικών προγραμμάτων θεραπείας του διαβήτη είναι πολύ σημαντική για τα άτομα με σχιζοφρένεια. Το πρώτο βήμα στη θεραπεία του διαβήτη είναι η πρόληψη. Η πρόληψη της παχυσαρκίας αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα στην πρόληψη του διαβήτη τόσο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και στο γενικό πληθυσμό. Προς αυτή την κατεύθυνση προσανατολίζονται τα εμπειριστατωμένα προγράμματα για τη βελτίωση της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικά στον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος [379]. Επιπλέον, στοιχεία δείχνουν ότι για να είναι αποτελεσματικά αυτά τα προγράμματα θα πρέπει να είναι μεγαλύτερης διάρκειας, να περιλαμβάνουν συνεδρίες εκπαίδευσης και δραστηριότητας μεταξύ των ομάδων καθώς επίσης και συμβουλές για τη διατροφή και την άσκηση. Η θεραπεία μπορεί να είναι και εξατομικευμένη με στόχο την αλλαγή στη συμπεριφορά και τον περιοδικό έλεγχο του βάρους και των μεταβολικών παραμέτρων από εξειδικευμένους γιατρούς [380], και μπορεί να γίνει είτε σε κέντρα υγείας, είτε σε κάποιο ιατρείο.

Άλλη στρατηγική πολλά υποσχόμενη στην πρόληψη του διαβήτη είναι ο περιοδικός έλεγχος των ασθενών, αν και υπάρχει ασυμφωνία για το αν η παρακολούθηση των μεταβολικών παραμέτρων των ατόμων με σχιζοφρένεια θα πρέπει να είναι συχνή ή όχι [381]. Εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, κρίνεται απαραίτητο να καθιερωθεί μία στρατηγική στοχευμένου ελέγχου, η συχνότητα της οποίας θα είναι μεγαλύτερη για τα άτομα που λαμβάνουν αντιψυχωτικά φάρμακα. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η προσκόλληση και ο επανέλεγχος μπορεί να αποτελέσουν πρόβλημα, για αυτό είναι προτιμότερο να

χρησιμοποιηθεί η γλυκοζυλιωμένη αιμογλοβίνη (HbA1c) σαν τεστ ελέγχου αντί της γλυκόζης νηστείας. Επιπλέον, θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία μεταξύ των κλινικών γιατρών και των ψυχιάτρων σε περίπτωση που κάποιος ασθενής με σχιζοφρένεια πάρει αρκετό βάρος ή εμφανίσει ανοχή στη γλυκόζη. Έτσι ο ψυχίατρος μπορεί να είναι σε θέση να αλλάξει τη φαρμακευτική αγωγή αν ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση που ενέχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας ή και διαβήτη.

Η θεραπεία του διαβήτη σε άτομα με σχιζοφρένεια θα πρέπει να είναι εντατική και να εφαρμόζεται σε αρχικό στάδιο. Όπως σε όλους τους ασθενείς, ο πρωταρχικός στόχος είναι η πρόληψη των ασθενειών που εμφανίζονται μακροπρόθεσμα. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η δίαιτα και η σωματική δραστηριότητα μπορεί να είναι αποτελεσματικές και οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν ένα δομημένο πρόγραμμα θεραπείας αν είναι δυνατόν ή τουλάχιστον να απευθύνονται σε κάποιο διατροφολόγο για συγκεκριμένες συστάσεις πάνω στο διατροφικό προφίλ και τη διαχείριση του διαβήτη.

A. Ρόλος του γονοτύπου στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων

Η νεότερες εξελίξεις στην τεχνολογία και τη μεθοδολογία των επιστημονικών ερευνών έχουν διευκολύνει την πραγματοποίηση αναλύσεων GWAS σε σύνθετες ασθένειες όπως ο διαβήτης τύπου 2 [231, 382] και τις σχετικές ποσοτικές παραμέτρους [37]. Ενώ πολλές μετα-αναλύσεις έχουν αποκαλύψει ποικίλους γενετικούς τόπους με μέτρια επίδραση, εντούτοις το μεγαλύτερο μέρος της κληρονομικότητας των φαινοτυπικών χαρακτηριστικών παραμένει ανεξήγητο. Το γεγονός αυτό ανεγείρει πλήθος ερωτημάτων σχετικά με τη δημόσια υγεία όπως: οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και συγκεκριμένα η υιοθέτηση μιας πιο υγιεινής διατροφής, μπορεί να αντισταθμίσει τη γενετική προδιάθεση [383-386]; Η γενετική ποικιλομορφία μεταξύ των πληθυσμών χρήζει εξατομικευμένης διατροφικής παρέμβασης για τη βελτίωση της υγείας;

Υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους μία δίαιτα μπορεί να χαρακτηριστεί ως «υγιεινή». Μία διαδεδομένη προσέγγιση είναι η δημιουργία ενός σκορ το οποίο αντιστοιχίζει τους ασθενείς σε αυξημένο ή μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κάποιας νόσου, με βάση την κατανάλωση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών των

ασθενών [387-389], λαμβάνοντας υπόψη τη σύνθετη φύση της διατροφής όπου καταναλώνονται διαφορετικά τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά [390-392]. Παρόλο που υπάρχουν αρκετές μέθοδοι για το χαρακτηρισμό των διαιτητικών προτύπων, οι υγιεινές δίαιτες μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά τα οποία αναφέρονται στις διατροφικές συστάσεις μεταξύ των διαφόρων χωρών. Οι δίαιτες που σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 και λιγότερους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου [9, 393] αποτελούνται κυρίως από φυτικές τροφές (π.χ. τρόφιμα ολικής άλεσης, φρούτα και λαχανικά) και λίπος που προέρχεται από φυτικές και θαλάσσιες πηγές (π.χ. φιστίκια, καρποί και ιχθυέλαιο) σε αντίθεση με τα κόκκινα κρέατα, τα τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και αλάτι και τα πολύ επεξεργασμένα δημητριακά.

Με βάση τα παραπάνω, κύριος στόχος των ερευνητών είναι 1) η αξιολόγηση της συσχέτισης ενός διαιτητικού σκορ με τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας (FG-fasting glucose) και της ινσουλίνης νηστείας (FI-fasting insulin), 2) η αξιολόγηση της συσχέτισης των γονοτύπων με τα FG και FI και 3) η δυνατότητα τροποποίησης αυτών των συσχετίσεων με τη χρήση δεδομένων από μελέτες κοόρτης των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ευρώπης. Έτσι χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από 15 επιδημιολογικές μελέτες κοόρτης που αφορούσαν άτομα των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ευρώπης χωρίς διαβήτη, οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης σε μία υγιεινή δίαιτα όπως απεικονίζεται από το διατροφικό σκορ και τα επίπεδα των FG και FI. Οι παραπάνω συσχετίσεις δεν τροποποιήθηκαν για τους γονότυπους που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης νηστείας, και έτσι η συσχέτιση μεταξύ της δίαιτας και της ομοιόστασης της γλυκόζης διατηρήθηκε ανεξαρτήτως γονοτύπου. Επομένως, τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η προσκόλληση σε μία υγιεινή δίαιτα είναι σημαντική για όλα τα άτομα ανεξάρτητα από το είδος του γονοτύπου.

Παρόλο που η ποιότητα της δίαιτας όπως εκφράζεται από το διατροφικό σκορ, δεν μεταβάλλει τη συσχέτιση του γονοτύπου με τα επίπεδα FG και FI αυτά καθαυτά, εντούτοις βρέθηκε ότι αν ένα άτομο το οποίο είναι φορέας ενός παθολογικού αλληλομόρφου ακολουθήσει μια πιο υγιεινή δίαιτα, θα έχει χαμηλότερα επίπεδα FG και FI σε σχέση με έναν φορέα ο οποίος δεν ακολουθεί υγιεινή δίαιτα. Επίσης, τα ευρήματα δείχνουν ότι ακόμη και μικρές αλλαγές προς μια πιο υγιεινή δίαιτα είναι αρκετές για να μειώσουν τον γενετικό κίνδυνο που προκύπτει από πολυμορφισμούς που σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης, γεγονός που έχει αποδειχθεί και σε προηγούμενες

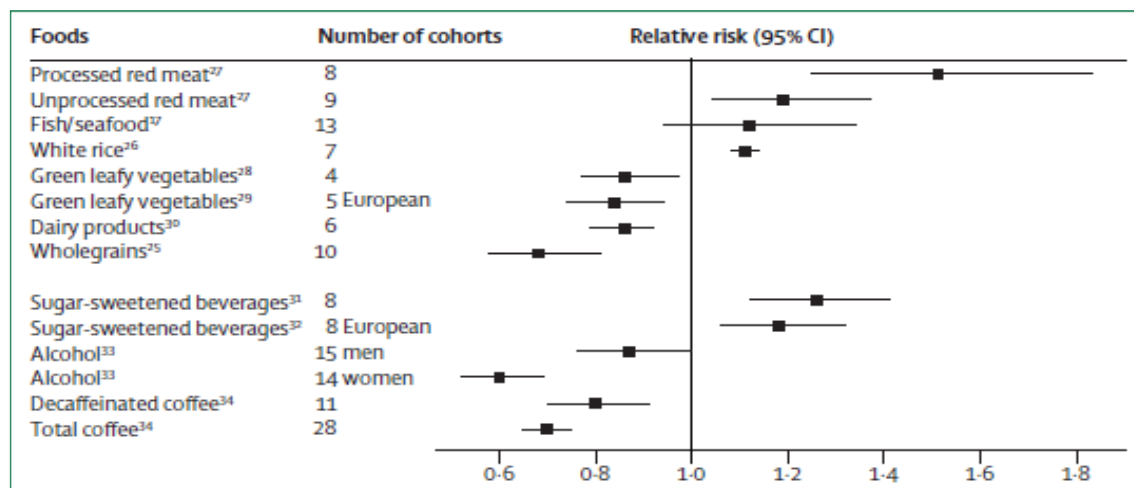
μελέτες [9, 12, 150, 394, 395]. Επομένως, όσον αφορά την δημόσια υγεία συνολικά η υιοθέτηση μιας πιο υγιεινής δίαιτας ωφελεί όλα τα άτομα ανεξαρτήτως γονοτύπου, τουλάχιστον σε ότι αφορά τους γενετικούς τόπους που αφορούν αυτή τη μετα-ανάλυση. Επιπλέον, μελλοντικές έρευνες πιθανόν να αποκαλύψουν περιοχές του γονιδιώματος οι οποίες επηρεάζουν την βιολογική ανταπόκριση στη δίαιτα [72], ενώ άλλες στρατηγικές που αναγνωρίζουν περιοχές που είναι πιθανό να αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορεί να αποβούν πολλά υποσχόμενες στην κατανόηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος [396].

B. Πρόληψη και διαχείριση του διαβήτη μέσω διατροφικών συστατικών και διατροφικών προτύπων

Αρκετές προοπτικές μελέτες παρέχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων ή ομάδων τροφίμων μπορεί να παίζει ρόλο στην πρόληψη του διαβήτη (βλ. εικόνα 17, παράρτημα) [20, 91, 394, 397-403]. Για παράδειγμα η πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για διαβήτη ακόμη και μετά από προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος [397]. Αντιθέτως μεγαλύτερη πρόσληψη λευκού ρυζιού, ενός επεξεργασμένου δημητριακού έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη [398] κυρίως στους Ασιατικούς πληθυσμούς όπου το λευκό ρύζι αποτελεί βασικό συστατικό της διατροφής και των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Επίσης η συχνή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ιδιαίτερα μπέικον, σάλτσας και λουκάνικων έχει σχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη [394], ενώ η κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών δεν έχει βρεθεί να σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση της νόσου [404]. Ωστόσο, μία αξιοσημείωτη διαφορά στον κίνδυνο για διαβήτη παρατηρείται μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών (με τον μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίζεται στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη και τον μικρότερο στην Ασία) και αυτό έχει να κάνει κυρίως με το είδος των ψαριών που καταναλώνονται, τον τρόπο μαγειρέματος και το βαθμό έκθεσης σε περιβαλλοντικούς ρύπους. Η συνολική πρόσληψη φρούτων και λαχανικών δε σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, ενώ η μεγαλύτερη κατανάλωση πράσινων φυλλωδών λαχανικών έχει βρεθεί ότι σχετίζεται αρνητικά [91, 399]. Επιπλέον, η κατανάλωση συγκεκριμένων φρούτων όπως τα βατόμουρα, τα σταφύλια και τα μήλα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας σύμφωνα με τα ευρήματα τριών μεγάλων προοπτικών μελετών κοόρτης [405]. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων σχετίζεται με ελαφρώς μειωμένο

κίνδυνο για διαβήτη [405] και συγκεκριμένα το γιαούρτι φαίνεται να έχει τα περισσότερα οφέλη από όλα τα άλλα είδη γαλακτοκομικών. Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση ξηρών καρπών (και ιδιαίτερα καρυδιών) που είναι πλούσιοι σε πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να έχει πολλά οφέλη σε ότι αφορά την πρόληψη του διαβήτη [214, 406]. Παρόλο που οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι σε λίπος και ενέργεια εντούτοις η μέτρια κατανάλωση δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, αλλά αντιθέτως μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διαχείριση του βάρους [214].

Όσον αφορά τα ποτά, η μεγαλύτερη κατανάλωση ποτών με προσθήκη ζάχαρης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, όπως βρέθηκε σε μία μετα-ανάλυση [20] και μία Ευρωπαϊκή μελέτη κοόρτης [401] (βλ. εικόνα 17) και η συσχέτιση αυτή παραμένει στατιστικά σημαντική ακόμη και μετά από προσαρμογή για το BMI, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι συνέπειες της κατανάλωσης ζαχαρούχων ποτών δεν αντισταθμίζονται εντελώς από το σωματικό βάρος. Αντίθετα, τα υποκατάστατα νερού, καφέ ή τσαγιού σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη [407]. Η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με τρόπο που έχει τη μορφή καμπύλης U (βλ. εικόνα 17) [402]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων η ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ που είναι πιο προστατευτική για το διαβήτη είναι 24g την ημέρα για τις γυναίκες και 22g για τους άντρες, αλλά η κατανάλωση πάνω από 50g την ημέρα για τις γυναίκες και πάνω από 60g για τους άντρες μπορεί να αποβεί επικίνδυνη [402]. Επίσης, η κατανάλωση καφέ έχει βρεθεί ότι σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο για διαβήτη (βλ. εικόνα 17) [403], ενώ και τα προϊόντα με καφεΐνη και αυτά χωρίς καφεΐνη σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανόν να υπάρχουν άλλα βιοδραστικά συστατικά εκτός από την καφεΐνη τα οποία μπορεί να έχουν θετική επίδραση [403].



Εικόνα 17. Σύνοψη των μετα-αναλύσεων προοπτικών μελετών κοόρτης που αφορούν την κατανάλωση τροφίμων και ποτών και τον διαβήτη τύπου 2 [408].

Ο σχετικός κίνδυνος εκφράζεται μετά από σύγκριση των ακραίων κατηγοριών εκτός από το επεξεργασμένο κρέας (για αύξηση 50g την ημέρα), και αφορά το ανεπεξεργαστο κόκκινο κρέας και τα ψάρια ή τα θαλασσινά (για αύξηση 100g την ημέρα), το λευκό ρύζι (για μία μερίδα την ημέρα), τα δημητριακά ολικής άλεσης (για τρεις μερίδες την ημέρα), τα ζαχαρούχα ποτά (για 336g την ημέρα) και το αλκοόλ (22g την ημέρα για τους άντρες και 24g την ημέρα για τις γυναίκες που απέχουν από το αλκοόλ.

Διατροφικά πρότυπα και ποιότητα της διαίτας

Αντί της μελέτης του κάθε τροφίμου ξεχωριστά, η εφαρμογή τεχνικών διατροφικών προτύπων έχει οδηγήσει σε μια ποικιλία διατροφικών προτύπων που σχετίζονται με τον κίνδυνο για διαβήτη (πίνακας 4). Συγκεκριμένα οι μεσογειακού τύπου δίαιτες σχετίζονται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 όπως έχει διαπιστωθεί από προοπτικές μελέτες κοόρτης [199, 409-411]. Για παράδειγμα στη μελέτη PREDIMED βρέθηκε ότι μετά από follow-up τεσσάρων ετών οι συμμετέχοντες οι οποίοι ακολουθούσαν μεσογειακή διαίτα χωρίς περιορισμό θερμίδων είχαν 40% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη όταν χρησιμοποιούσαν παρθένο ελαιόλαδο ως συμπλήρωμα διατροφής, και 18% μειωμένο κίνδυνο όταν χρησιμοποιούσαν έλαιο ξηρών καρπών συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που ακολουθούσαν διαίτα χαμηλού λίπους [410]. Επιπλέον, τα ευρήματα προοπτικών μελετών οι οποίες χρησιμοποιούν διερευνητικές μεθόδους για να καθορίσουν τα διατροφικά πρότυπα υποστηρίζουν ότι οι δίαιτες που περιλαμβάνουν φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και όσπρια σε αντίθεση με τα κόκκινα κρέατα, τα επεξεργασμένα δημητριακά και τα ζαχαρούχα ποτά είναι αποτελεσματικές στην πρόληψη του διαβήτη [412-417]. Ακόμη οι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες και υψηλές σε πρωτεΐνες και λίπη που προέρχονται από φυτικές πηγές σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για διαβήτη ενώ οι δίαιτες χαμηλές σε

υδατάνθρακες και υψηλές σε πρωτεΐνες και λίπη ζωικής προέλευσης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο [418].

Βασικά κενά στην πρόληψη του διαβήτη μέσω της διατροφής

Παρόλο που έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στη διαπίστωση του ρόλου που διαδραματίζουν οι διατροφικοί παράγοντες στην ανάπτυξη του διαβήτη, εντούτοις χρειάζονται περισσότερες έρευνες για την εξέταση της συνεργιστικής επίδρασης συγκεκριμένων συστατικών των διατροφικών προτύπων και την κατανόηση των υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών που ευθύνονται για τις παρατηρούμενες συσχετίσεις. Επίσης, είναι σημαντικό να πραγματοποιηθούν μεγάλες προοπτικές μελέτες για την εξέταση του ρόλου των διατροφικών επιλογών και των διαιτητικών συνηθειών στην πρόληψη του διαβήτη σε ποικίλους πληθυσμούς και σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές.

	Main components	Diabetes prevention	Diabetes management
Mediterranean diet	High consumption of minimally processed plant-based foods; olive oil as the principal source of fat; low-to-moderate consumption of dairy products, fish, and poultry; low consumption of red meat; and low-to-moderate consumption of wine with meals	Mediterranean dietary patterns were associated with lower risk of type 2 diabetes in prospective cohort studies and RCTs ^{38,39,42,43}	Mediterranean diets compared with a conventional diet for diabetes management improved glycaemic control and insulin sensitivity, and reduced risk of CVD ⁴³⁻⁴⁶
DASH	Rich in vegetables, fruits, and low-fat dairy products, including wholegrains, poultry, fish, and nuts; lower in saturated fat, red meat, sweets, and sugar containing beverages; and reduced in sodium	Adherence to the DASH diet was associated with lower risk of diabetes ^{47,48}	The DASH diet with 2400 mg per day sodium restriction had beneficial effects on glycaemic control and CVD risk factors ^{49,50}
Vegetarian and vegan	Vegan, diets devoid all animal-derived products; vegetarian diets, diets devoid of some animal products including lacto-ovo (consuming dairy or eggs), pesco (consuming fish, eggs, or dairy), semi (consuming all but no red meat and poultry)	Vegan, lacto-ovo, and semi-vegetarian diets were associated with lower risk of type 2 diabetes ⁵¹	Improved glycaemic control or CVD risk was not consistently reported, ^{52,53} and the effect of vegetarian diets was difficult to isolate because calorie-restriction was often implemented
Dietary guidelines (AHEI)	Indices of the diet quality created on the basis of foods and nutrients predictive of chronic disease risk, including greater intake of vegetables and fruits, wholegrains, nuts and legumes, long-chain omega-3 fatty acids, and PUFAs; lower intake of sugar-sweetened beverages and fruit juice, red/processed meat, trans-fat, sodium; and moderate alcohol consumption	Adherence to high-quality diet assessed by AHEI was strongly associated with lower risk of diabetes ⁵⁴	NA
Prudent pattern	Dietary patterns higher in fruits, vegetables, wholegrains, legumes, and vegetable fats and lower in red meats, refined grains, and sugared soft drinks	Prudent dietary patterns over Western dietary patterns were associated with lower type 2 diabetes risk ^{55,60}	NA
Moderately low carbohydrate diet	Dietary patterns that restrict consumption of carbohydrates by increasing intake of fats and protein from animal or plant food sources	A diet moderately low in total carbohydrate but high in plant-based protein and fat was associated with lower diabetes risk, but a diet low in carbohydrate and high in animal fat and protein was associated with higher risk ⁶⁴	Carbohydrate restrictions improved glycaemic control and blood lipids and led to greater weight loss compared to conventional control diets ⁶²

RCT=randomised controlled trial. CVD=cardiovascular disease. DASH=dietary approaches to stop hypertension. AHEI=alternate healthy eating index. PUFA=polyunsaturated fatty acid. NA=not available.

Πίνακας 4. Σύνοψη μελετών παρατήρησης και μελετών παρέμβασης στα διατροφικά πρότυπα για την πρόληψη και την αντιμετώπιση του διαβήτη [408].

Γ. Φυσική δραστηριότητα και τα οφέλη της στην υγεία και την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του διαβήτη

Σε μελέτες που έγιναν αποδείχθηκε ότι η αεροβική άσκηση και η άσκηση με αντιστάσεις σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 [419-424]. Επίσης, σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη, αποδείχθηκε ότι η αύξηση της ενεργειακής δαπάνης κατά 500 kcal (2100kJ) εβδομαδιαίως, σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 6% [422]. Το όφελος αυτό είναι περισσότερο εμφανές σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (π.χ. σε όσους έχουν υψηλό δείκτη μάζας σώματος), μία διαπίστωση η οποία έχει τεκμηριωθεί και σε πολλές άλλες μελέτες [235, 423]. Για παράδειγμα, μεταξύ 21271 αντρών, εκείνοι που ασκούσαν εβδομαδιαίως σε ένταση που να προκαλεί εφίδρωση, είχαν μειωμένη εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 [423], ενώ ακόμη και η άσκηση μέτριας έντασης έχει αποδειχθεί ότι δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη της νόσου σε άντρες μέσης ηλικίας και ακόμη περισσότερο σε άτομα υψηλού κινδύνου [424].

Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η εμφάνιση του διαβήτη τύπου 2 είναι μειωμένη σε άτομα υψηλού κινδύνου (π.χ. στους υπέρβαρους) μετά από παρέμβαση στον τρόπο ζωής [425, 426]. Για παράδειγμα σε μία αναφορά βρέθηκε ότι ακόμη και η μέτρια απώλεια βάρους που προκύπτει από συνδυασμό δίαιτας και άσκησης μπορεί να μειώσει την εμφάνιση της νόσου σε άτομα υψηλού κινδύνου κατά 40-60% για 3-4 χρόνια [427]. Συνοψίζοντας, οι περισσότερες μελέτες τονίζουν τη σημασία της φυσικής δραστηριότητας για την πρωτογενή πρόληψη του διαβήτη τύπου 2, ενώ μελλοντικές έρευνες πιθανόν να αποκαλύψουν ποιο είδος άσκησης είναι πιο αποδοτικό (π.χ. με αντιστάσεις ή αεροβική) και σε ποια ένταση.

Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, εξίσου σημαντικές για την αντιμετώπιση του διαβήτη είναι οι παρεμβάσεις στη σωματική δραστηριότητα. Σε μία προοπτική μελέτη κοόρτης βρέθηκε ότι το περπάτημα για τουλάχιστον 2 ώρες την εβδομάδα σχετίζεται με μείωση πρόωρου θανάτου κατά 39-54% από οποιαδήποτε αιτία και κατά 34-53% από καρδιαγγειακή νόσο μεταξύ των ασθενών με διαβήτη [235]. Επίσης, το περπάτημα που προκαλεί μέτρια αύξηση στον καρδιακό και αναπνευστικό ρυθμό σχετίζεται με σημαντική μείωση της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και από καρδιαγγειακή νόσο [235]. Σε μία άλλη μελέτη κοόρτης που αφορούσε ένα δείγμα αντρών βρέθηκε ότι εκείνοι που είχαν διαβήτη τύπου 2 και δεν ήταν δραστήριοι, είχαν 1,7 φορές μεγαλύτερο

κίνδυνο πρόωρου θανάτου συγκριτικά με εκείνους που γυμνάζονταν [428], και παρόμοια ήταν τα συμπεράσματα μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο [429].

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η αερόβια όσο και η αναερόβια (με αντιστάσεις) προπόνηση είναι αποτελεσματικές στη διαχείριση του διαβήτη. Ωστόσο η άσκηση με αντιστάσεις μπορεί να έχει μεγαλύτερο όφελος όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με την αερόβια [430]. Μία μετα-ανάλυση 14 δοκιμών ελέγχου έδειξε ότι οι παρεμβάσεις σε ότι αφορά την άσκηση οδηγούν σε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμογλοβίνης (0,66%) συγκριτικά με το δείγμα μη παρέμβασης, δεδομένου ότι όλοι οι συμμετέχοντες λάμβαναν αγωγή για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος [431]. Αυτή η διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο γκρουπ φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε μελέτες στις οποίες συγκρίνεται η θεραπεία για τη μείωση της γλυκόζης με άλλες συμβατικές θεραπείες και σχετίζεται με 42% μείωση της θνησιμότητας που οφείλεται σε διαβήτη τύπου 2 [431].

Συμπερασματικά, αξίζει να τονιστεί ότι οι παρεμβάσεις στη σωματική δραστηριότητα στα άτομα με διαβήτη είναι αποτελεσματικές στη βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Επιπλέον, προοπτικές μελέτες με αρκετό διάστημα παρακολούθησης δείχνουν ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της άσκησης και της μείωσης της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και από τον διαβήτη συγκεκριμένα. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν στην εκτίμηση των επιδράσεων της δόσης, δηλαδή της έντασης και της συχνότητας της άσκησης.

Συνολικά, αξίζει να σημειωθεί ότι η υιοθέτηση μιας υγιεινής δίαιτας που στηρίζεται σε μεσογειακά πρότυπα και η ένταξη της σωματικής δραστηριότητας στο καθημερινό πρόγραμμα μπορεί να αποβούν σωτήριες για την αντιμετώπιση ή και την πρόληψη του διαβήτη σε άτομα με σχιζοφρένεια. Επίσης, όπως αποδείχθηκε από επιστημονικές έρευνες η προσκόλληση σε μία υγιεινή δίαιτα για τη διατήρηση της ομοιόστασης της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης νηστείας δεν επηρεάζεται από τον γονότυπο. Παρόλο που οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν ότι οι πολυμορφισμοί για τη γλυκόζη και την ινσουλίνη δεν αλληλεπιδρούν με το διατροφικό προφίλ, εντούτοις είναι πιθανό στο μέλλον να ανακαλυφθούν νέοι γενετικοί τόποι που αλληλεπιδρούν με τους διατροφικούς παράγοντες. Μελλοντικές έρευνες οι οποίες θα εστιάζουν σε περιοχές του γονιδιώματος διαφορετικές από αυτές που θεωρούνται στατιστικά σημαντικές μπορεί να αποβούν χρήσιμες στην αναγνώριση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ δίαιτας και γονιδίων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης GOMAP (Genetic Overlap of Metabolic and Psychiatric Diseases) είναι η αξιολόγηση βιοχημικών, φλεγμονωδών, γενετικών, ανθρωπομετρικών και κλινικών παραμέτρων, ιατρικού ιστορικού και άλλων στοιχείων του τρόπου ζωής (δημογραφικά στοιχεία, φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα) καθώς και η γονοτυπική ανάλυση πολυμορφισμών (SNPs) στο δείγμα Ψυχιατρικών Ελλήνων ασθενών, ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ασθενών με παρουσία και των δύο νόσων.

Με τη μελέτη αυτή επιδιώκεται μία ολιστική εκτίμηση της υγείας των τριών ομάδων ασθενών, αξιολογώντας τη συνδυαστική επίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων σε δείκτες υγείας καθώς επίσης και στη δυνατότητα ανίχνευσης νέων υποψήφιων γενετικών τόπων. Επίσης γίνεται προσπάθεια να εκτιμηθεί η συσχέτιση του υγιεινού τρόπου ζωής στον ελληνικό πληθυσμό ως προληπτικού παράγοντα με τα γλυκαιμικά χαρακτηριστικά και την παχυσαρκία και η διαπίστωση του αν αυτός ο τρόπος ζωής μεταβάλλει την επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών που ευθύνονται για την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, στα γλυκαιμικά χαρακτηριστικά.

2.2 ΔΕΙΓΜΑ

Η παρούσα μελέτη GOMAP στοχεύει στη συγκέντρωση 3600 δειγμάτων αίματος αποκλειστικά Ελλήνων εθελοντών. Από αυτούς οι 1300 είναι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, 1300 με ψυχιατρικό νόσημα (κυρίως σχιζοφρένεια, και λίγες περιπτώσεις κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής) και 1000 ασθενείς παρουσιάζουν συννοσηρότητα για διαβήτη τύπου 2 και ενός από τα ψυχιατρικά νοσήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Παράλληλα για τη διευκόλυνση της διαδικασίας σύγκρισης μεταξύ των διαφορετικών ομάδων των εθελοντών, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη THISEAS (The Hellenic Study of Interactions between SNPs and Eating in Atherosclerosis Susceptibility), η οποία περιλαμβάνει συνολικά 393 υγιείς εθελοντές χωρίς ψυχιατρικό νόσημα ηλικίας $57,7 \pm 14,1$ ετών [84]. Από το δείγμα αυτό αποκλείστηκαν τα άτομα με

διαβήτη τύπου 2 (με παρουσία ιστορικού ή με επίπεδα γλυκόζης νηστείας >7 mmol/L) και τα άτομα των οποίων η ενεργειακή πρόσληψη ήταν εκτός των επιθυμητών ορίων.

2.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Στα πλαίσια της μελέτης πραγματοποιήθηκε περιγραφή κάθε ομάδας ασθενών (ψυχιατρικοί ασθενείς, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ασθενείς με συννοσηρότητα των δύο νόσων) και σύγκριση των ομάδων αυτών με πληθυσμούς υγιών ατόμων (από τη μελέτη THISEAS). Παραδείγματα των μελετώμενων δεικτών είναι: δημογραφικά χαρακτηριστικά του κάθε πληθυσμού (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, εκπαίδευση), ανθρωπομετρικοί δείκτες (βάρος, δείκτης μάζας σώματος, αναλογία μέσης-γοφών), γλυκαιμικοί δείκτες (γλυκόζη, ινσουλίνη), λιπιδικοί δείκτες (χοληστερόλη, LDL, HDL, τριγλυκερίδια), δείκτες φλεγμονής (ιντερλευκίνη, παράγοντας νέκρωσης των όγκων), βιοχημικοί δείκτες (ηπατικά ένζυμα, κρεατινίνη, αλβουμίνη, μεταλλικά ιόντα, θυρεοειδικές ορμόνες), αιματολογικές παράμετροι (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια) και ο τρόπος ζωής (φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα).

2.4 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της συσχέτισης της ηλικίας εμφάνισης της κάθε νόσου καθώς και του φύλου και του τρόπου ζωής με τη χρήση των ανθρωπομετρικών, γλυκαιμικών, λιπιδικών, αιματολογικών, βιοχημικών δεικτών καθώς και με τους δείκτες φλεγμονής.

2.5 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η μελέτη επικεντρώθηκε στον έλεγχο της παρουσίας των ήδη γνωστών υποψήφιων γενετικών τόπων στις ομάδες των ψυχιατρικών ασθενών, των ασθενών με ΣΔΤ2 και των ασθενών με ψυχιατρικό νόσημα και ΣΔΤ2. Επίσης αξιολογήθηκε η επίδραση της παρουσίας των γενετικών αυτών τόπων και η συσχέτισή τους με τους

ανθρωπομετρικούς, βιοχημικούς, αιματολογικούς δείκτες και τους δείκτες φλεγμονής σε κάθε ομάδα ασθενών, ενώ πραγματοποιήθηκε ανάλυση της επίδρασης των γενετικών δεικτών και στοιχείων του τρόπου ζωής στα επίπεδα των παραπάνω δεικτών. Παράλληλα, σε κάθε ομάδα ασθενών πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Ευρείας Σάρωσης Γονιδιώματος (GWAS), με σκοπό την ανακάλυψη πολυμορφισμών επικινδυνότητας ή και προστασίας για τη σχιζοφρένεια, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τη συννοσηρότητα των δύο αυτών ασθενειών.

Δημιουργία προληπτικού σκορ γλυκόζης (GPS) και σκορ γενετικού κινδύνου (wGRS)

Με βάση τα διατροφικά δεδομένα και τη σωματική δραστηριότητα για κάθε εθελοντή, υπολογίστηκε το προληπτικό σκορ γλυκόζης (Glucose Preventive Score) το οποίο ουσιαστικά απεικονίζει αν υπάρχει θετική ή αρνητική συσχέτιση του τρόπου ζωής με τα επίπεδα γλυκόζης. Οι παράμετροι του τρόπου ζωής που χρησιμοποιήθηκαν για το σκορ αφορούσαν εκείνους που σχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα γλυκόζης (π.χ. ώρες κίνησης κατά τη διάρκεια της ημέρας, κατανάλωση μερίδων λαχανικών την ημέρα, καθώς και φρούτων και φρέσκων χυμών) και εκείνους που σχετίζονται θετικά (κατανάλωση ποτών και αναψυκτικών με προσθήκη ζάχαρης σε μορφή μερίδων ανά ημέρα). Οι μερίδες καθημερινής κατανάλωσης φαγητού υπολογίστηκαν ως άθροισμα μερίδων για κάθε τρόφιμο που περιλαμβάνεται στο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ενώ οι παράγοντες του τρόπου ζωής κατηγοριοποιήθηκαν σε τριτημόρια. Όσον αφορά τις πρώτες τρεις παραμέτρους, οι βαθμοί αυξάνονταν σε κάθε τριτημόριο, ενώ στη τελευταία παράμετρο μειώνονταν. Το άθροισμα των βαθμών όλων των παραμέτρων αντιπροσωπεύει το σκορ για κάθε εθελοντή και μπορεί να πάρει τιμές από 0-10 ανάλογα με την επίδραση στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης.

Προκειμένου να αξιολογηθεί η αθροιστική επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών που ευθύνονται για την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, με τον μεταβολισμό της γλυκόζης δημιουργήθηκε το σκορ επιβαρυμένου γενετικού κινδύνου (wGRS-weighted genetic risk score) και το σκορ μη επιβαρυμένου γενετικού κινδύνου (GRS-unweighted genetic risk score) τα οποία συμπεριλαμβάνουν τα SNPs από 20 γνωστούς γενετικούς τόπους που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης και οι οποίοι αναγνωρίστηκαν από τη μελέτη MAGIC (Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium)

[36]. Για κάθε ένα από τα SNPs για τα οποία τα άτομα είχαν 0,1 ή 2 αλληλόμορφα που σχετίζονται με την αύξηση της γλυκόζης, προστέθηκαν 0,1 ή 2 βαθμοί αντίστοιχα για τον υπολογισμό του GRS. Το wGRS υπολογίστηκε ως άθροισμα των βαθμών των 20 SNPs ανάλογα με το μέγεθος της επίδρασης [36]. Στη συνέχεια διαιρέθηκε το σκορ με τον μέσο όρο επίδρασης για όλα τα SNPs ούτως ώστε το αποτέλεσμα να αντιπροσωπεύει τον αριθμό των αλληλομόρφων επιβαρυνμένου κινδύνου για την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης για κάθε άτομα ξεχωριστά [432]. Τέλος, το wGRS σκορ διαιρέθηκε σε ποσοστημόρια και τα άτομα του τελευταίου ποσοστημορίου ($wGRS > 25$) χαρακτηρίστηκαν ως υψηλού κινδύνου (12,7% του συνολικού δείγματος).

2.6 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Συλλογή δειγμάτων

Η συλλογή των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε από το Δρομοκαΐτειο Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αθηνών, το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών-Διαβητολογικό Κέντρο, το Λαϊκό Νοσοκομείο Αθηνών-Διαβητολογικό Κέντρο και το Αιγινήτειο Νοσοκομείο Αθηνών για τη μελέτη GOMAP και από τα Κ.Α.Π.Η. (Κέντρα Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων) Καλλιθέας, Μοσχάτου και Νέας Σμύρνης, καθώς και από τα νοσηλευτικά ιδρύματα Ωνάσειο Καρδιολογικό Κέντρο, ΓΝΑ Αττικό και ΓΝΑ Πειραιά για τη μελέτη THISEAS. Η συμμετοχή των ατόμων στη μελέτη ήταν εθελοντική ύστερα από ενυπόγραφη συναίνεσή τους. Επιπλέον, τα άτομα που επιλέχθηκαν για τη συμμετοχή στη μελέτη GOMAP πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής, δηλαδή ήταν Έλληνες και βρίσκονταν σε κατάσταση νηστείας, ενώ παράλληλα είχαν διαγνωστεί με ψυχιατρικό νόσημα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή και τα δύο στην περίπτωση της ομάδας συννοσηρότητας. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι και οι δύο μελέτες είχαν την ενυπόγραφη έγκριση της επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Ερωτηματολόγιο

Η συλλογή δεδομένων για τις μελέτες GOMAP και THISEAS πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια συνεντεύξεων από ομάδα ειδικά εκπαιδευμένου προσωπικού. Τα δεδομένα αυτά αφορούσαν το ιατρικό ιστορικό, τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τον τρόπο ζωής, την εκτίμηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα καθώς και δημογραφικά στοιχεία.

Σε ότι αφορά τους ασθενείς με σχιζοφρένεια, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), η οποία είναι μία κλίμακα που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων των ασθενών με σχιζοφρένεια. Για τους ασθενείς με κατάθλιψη χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) ή HAM-D. Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιείται για να διαπιστωθεί η παρουσία κατάθλιψης καθώς και ως οδηγός για τη θεραπεία του ασθενούς.

Σε ότι αφορά τα άτομα της μελέτης THISEAS, εκτός των δημογραφικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, εκτιμήθηκε και η διαιτητική πρόσληψη με τη χρήση Ερωτηματολογίου Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (Food Frequency Questionnaire-FFQ) στο οποίο αξιολογείται η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών, κατά τη διάρκεια ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος συνήθως του τελευταίου έτους, η οποία μπορεί να ποσοτικοποιηθεί.

Δειγματοληψία αίματος

Φλεβικό αίμα συλλέχθηκε έπειτα από ολονύχτια νηστεία (≥ 10 h). Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε δοκιμαστικούς σωλήνες που περιείχαν Na_2EDTA , το οποίο δρα ως αντιπηκτικό, δεσμεύοντας τα ιόντα Ca^{2+} του αίματος εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο την πήξη του.

Από κάθε ασθενή λήφθηκαν περίπου 3ml αίματος για:

- Γενική εξέταση αίματος (αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, MCV, MCH, MCHC).
- Απομόνωση πλάσματος για ορμονικές εξετάσεις
- Απομόνωση DNA από τα λευκά αιμοσφαίρια

Κατά τη συλλογή, τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε πάγο και μεταφέρθηκαν κωδικοποιημένα στο εργαστήριο Κλινικής Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για άμεση επεξεργασία κατά την παραλαβή. Σε μία παρτίδα των υποπολλαπλασίων, απομονώθηκε ο ορός. Σε μία άλλη παρτίδα απομονώθηκε το πλάσμα και τα λευκά αιμοσφαίρια και τα υποπολλαπλάσια αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι να εξεταστούν.

Απομόνωση ορού, πλάσματος και λευκών αιμοσφαιρίων

Για την απομόνωση ορού, πλάσματος και λευκών αιμοσφαιρίων, προηγήθηκε ο διαχωρισμός των στοιβάδων στα κύτταρα του αίματος, από τα δείγματα που ήταν υπό επεξεργασία κάθε φορά. Για αυτό το λόγο πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρηση των δειγμάτων στις 3000 rpm (στροφές/λεπτό), στους 4°C για 10 λεπτά. Μετά το τέλος της φυγοκέντρησης ο διαχωρισμός των στοιβάδων ήταν εμφανής ώστε να μπορέσει να γίνει στη συνέχεια η απομόνωση.

Για την απομόνωση του ορού χρησιμοποιήθηκαν πλαστικές αποστειρωμένες πιπέτες Pasteur με τις οποίες αναρροφήθηκε το υπερκείμενο και τοποθετήθηκε σε ειδικά κωδικοποιημένα μπουκαλάκια. Στους σωλήνες με το αντιπηκτικό, το πλάσμα έχει τη μορφή ενός διάφανου και αραιού στρώματος και αποτελεί το υπερκείμενο, ενώ η αμέσως επόμενη στοιβάδα είναι αυτή των λευκών αιμοσφαιρίων η οποία διακρίνεται αμυδρά ως μία πολύ λεπτή λευκή γραμμή ανάμεσα στο πλάσμα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία αποτελούν την κατώτερη στοιβάδα. Με τη βοήθεια αποστειρωμένης πιπέτας όπως προηγουμένως απομακρύνθηκε το στρώμα του πλάσματος περίπου 1-2 mm από την επιφάνεια. Με καινούργια πιπέτα απομακρύνθηκε η λευκή στοιβάδα, η οποία περιλαμβάνει τα εναπομένον πλάσμα, τα λευκά αιμοσφαίρια και περίπου 1-2 mm από τη στοιβάδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στη συνέχεια η στοιβάδα των λευκών αιμοσφαιρίων χρησιμοποιήθηκε για απομόνωση DNA, ή αποθηκεύτηκε στους -80°C για μελλοντική επεξεργασία.

Απομόνωση DNA

Για την απομόνωση του DNA χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα iPrep PureLink gDNA Blood Kit-Invitrogen, το οποίο επιτρέπει τη γρήγορη και αυτοματοποιημένη απομόνωση γενωμικού DNA (gDNA) από ανθρώπινο αίμα συμπεριλαμβανομένων φρέσκων και κατεψυγμένων δειγμάτων, καθώς και της συμπυκνωμένης στοιβάδας λευκών αιμοσφαιρίων (buffy coat).

Το αυτοματοποιημένο αυτό σύστημα επιτρέπει την απομόνωση DNA από 13 δείγματα κάθε φορά, σε περίπου 30 λεπτά. Περιέχει ειδικά μαγνητικά σωματίδια που λέγονται Dynabeads και τα οποία μέσω μιας ειδικής επιφάνειας προσδένονται στο DNA και βοηθούν την κατακρήμνιση. Το πρωτόκολλο περιλαμβάνει τη λύση των κυττάρων με τη

χρήση Lysis Buffer και την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών με τη βοήθεια της πρωτεϊνάσης K. Στη συνέχεια το διάλυμα αναμειγνύεται με τα Dynabeads, προκειμένου να προσδεθεί το DNA και γίνεται διαχωρισμός από τα υπόλοιπα συστατικά των κυττάρων μέσω μαγνητικού διαχωρισμού. Τέλος τα beads εκπλένονται διαδοχικά με Wash Buffers ώστε να απομακρυνθούν τυχόν υπολείμματα και το DNA το οποίο βρίσκεται πλέον σε συμπυκνωμένη μορφή εξάγεται με τη βοήθεια Elution Buffer. Το απομονωμένο DNA στη συνέχεια τοποθετείται σε ειδικά μπουκαλάκια (tubes), τα οποία έπειτα αποθηκεύονται στους -20°C για μελλοντική επεξεργασία.

2.7 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν από τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων καθώς και οι τιμές που προέκυψαν από τις βιοχημικές αναλύσεις εισήχθηκαν σε βάσεις δεδομένων (excel) δύο φορές από δύο διαφορετικά άτομα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα του ανθρώπινου παράγοντα. Επομένως προέκυψαν δύο βάσεις οι οποίες εισήχθηκαν σε λογισμικό σύγκρισης που αποκαλύπτει τις τιμές που διαφοροποιούνται μεταξύ τους. Ακολούθησε διόρθωση των λανθασμένων τιμών και εισαγωγή των αντίστοιχων διορθωμένων στις αρχικές βάσεις δεδομένων. Επίσης έγινε διόρθωση των ακραίων τιμών.

2.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οι βιοχημικοί και αιματολογικοί δείκτες, οι γενετικοί δείκτες και η αλληλεπίδρασή τους ελέγχθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18, ενώ η ανάλυση συσχετίσεων πραγματοποιήθηκε με τα προγράμματα PLINK [99] και R έκδοση 3.1.1.

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση (Mean $\pm$ SD), οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες, και ορίστηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0.05$. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν λογαριθμικές τιμές για τα επίπεδα ινσουλίνης, ενώ οι τιμές p-values που παρατηρήθηκαν βασίστηκαν σε διπλά τεστ. Προκειμένου να διαπιστωθεί η συσχέτιση των 20 SNPs με τα επίπεδα γλυκόζης και επομένως η παρουσία ενός προσθετικού γενετικού μοντέλου, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Επίσης τα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης

χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των παραγόντων του τρόπου ζωής και των επιπέδων γλυκόζης, καθώς και της συσχέτισης του δείκτη GPS με τα γλυκαιμικά χαρακτηριστικά και την παχυσαρκία. Για την ανάλυση αλληλεπίδρασης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες GPS, wGRS σε συνδυασμό με συμμεταβλητές (GPS, wGRS, ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος και ενεργειακή πρόσληψη) και τα επίπεδα γλυκόζης ως αποτέλεσμα, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκε στρωματοποιημένη ανάλυση προκειμένου να χαρακτηριστεί το είδος της αλληλεπίδρασης. Για το σκορ του τρόπου ζωής και το wGRS, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης (R) [92] ως μέτρο έκφρασης του ποσοστού συνολικής διακύμανσης που εκφράζεται από το μοντέλο. Τέλος η συμμετοχή του γονοτύπου στη συνολική διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης εκτιμήθηκε με τη χρήση του προγράμματος ευρείας ανάλυσης χαρακτηριστικών του γονιδιώματος (GCTA) [433] και του Quanto v1.2.4 για τον υπολογισμό των συσχετίσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα περιγραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης παρουσιάζονται στον συμπληρωματικό πίνακα S2. Από τον υπολογισμό της συσχέτισης του δείκτη GPS με τα επίπεδα γλυκόζης βρέθηκε ότι οι περισσότερες μεταβλητές του τρόπου ζωής σχετίζονται σημαντικά με τα επίπεδα γλυκόζης μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο το BMI και τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη (συμπληρωματικός πίνακας S3). Επίσης η κατανάλωση φρούτων/φρέσκων χυμών και λαχανικών (μερίδες/ημέρα) βρέθηκε ότι σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα γλυκόζης (συμπληρωματικός πίνακας S3). Από την άλλη μεριά η κατανάλωση ελαφριών ποτών και αναψυκτικών με προσθήκη ζάχαρης σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα γλυκόζης όπως ήταν αναμενόμενο. Η μέση τιμή του δείκτη GPS και wGRS στη μελέτη THISEAS είναι 3.729 ± 1.351 και 22.285 ± 2.351 αντίστοιχα. Επίσης παρατηρήθηκε μία σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών όσον αφορά τις ώρες μετακίνησης με τα πόδια την ημέρα (υψηλότερη μέση τιμή για τους άντρες), ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και χυμών στις γυναίκες (συμπληρωματικός πίνακας S2). Ο δείκτης GPS σχετίζεται συνολικά με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης και συγκεκριμένα παρουσιάζει μείωση κατά 0.083 μονάδες (mmol/L) για κάθε μονάδα αύξησης του προληπτικού σκορ (συμπληρωματικός πίνακας S1), ενώ μπορεί να δικαιολογήσει τη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης κατά 1.17%.

Παράλληλα οι περισσότεροι από τους 20 γενετικούς πολυμορφισμούς που έχουν δημοσιευτεί και αφορούν τα επίπεδα γλυκόζης, φαίνεται να σχετίζονται με τη μελέτη (συμπληρωματικός πίνακας 4) [36]. Η μεγαλύτερη συσχέτιση παρατηρήθηκε για τον γενετικό τόπο PRKAR2A (SE: 0.074 ± 0.027 mmol/L, $P=0.007$, συμπληρωματικός πίνακας S4), ενώ πολυμορφισμοί στους γενετικούς τόπους PRKAR2A, PDX1, CDKAL1 και KL βρέθηκε ότι σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης μετά από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο. Η πλειοψηφία των πολυμορφισμών (15 από τους 20) εμφάνισαν κοινή κατεύθυνση επίδρασης στη μελέτη THISEAS και στα αποτελέσματα του MAGIC consortium (συμπληρωματικός πίνακας S4) [36], ενώ παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση για τους γενετικούς τόπους PRKAR2A και CDKAL1 μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο και το BMI (συμπληρωματικός πίνακας S5).

Ο δείκτης wGRS βρέθηκε ότι σχετίζεται σημαντικά με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης όπως ήταν αναμενόμενο και συγκεκριμένα για κάθε μονάδα αύξησης του wGRS,

παρατηρείται αύξηση στη συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας κατά 0.020 mmol/L (SE: 0.020 ± 0.007, P=8.4x10⁻³, πίνακας 11A), ενώ και ο δείκτης GRS εμφάνισε σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης (SE: 0.018 ± 0.007, P=0.011, πίνακας 11B). Η εικόνα 24 απεικονίζει την αύξηση στη μέση τιμή των επιπέδων γλυκόζης μεταξύ των ατόμων που φέρουν παθολογικά αλληλόμορφα, ανάλογα με το μέγεθος επίδρασης σε αυτή τη μελέτη. Επίσης, η θετική συσχέτιση μεταξύ του wGRS και των επιπέδων γλυκόζης (mmol/L) σε άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη απεικονίζεται με μορφή διαγράμματος διασποράς μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο και το BMI (συμπληρωματικός πίνακας S2). Παράλληλα βρέθηκε ότι η διαφορά στη μέση τιμή των επιπέδων γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με το υψηλότερο wGRS (>25 αλληλόμορφα κινδύνου) και εκείνων με το χαμηλότερο (<18 αλληλόμορφα κινδύνου) είναι 0.200 mmol/L (P=0.01), ενώ βρέθηκε σημαντική συσχέτιση των wGRS και GRS με τα επίπεδα γλυκόζης στο υπόδειγμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση αλληλεπίδρασης (συμπληρωματικός πίνακας S6). Στη συνέχεια μελετήθηκε το μέγεθος επίδρασης της συσχέτισης των δεικτών GPS και wGRS με τα επίπεδα γλυκόζης. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο δεικτών σχετίζεται σε μέτριο βαθμό με τα επίπεδα γλυκόζης (SE: 0.019 ± 0.007 mmol/L, P=0.014), και συγκεκριμένα ο δείκτης GPS σε αλληλεπίδραση με τον δείκτη wGRS σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης στα άτομα της μελέτης. Επίσης, στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μία μείωση στη συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας κατά 0.019 mmol/L για κάθε μονάδα αύξησης του δείκτη wGRS σε συνδυασμό με μία μονάδα αύξησης του GPS (πίνακας 12A), και μία μέτρια επίδραση του GRS σε αλληλεπίδραση με το GPS στα επίπεδα γλυκόζης (SE: 0.015 ± 0.007 mmol/L, P=0.036) (πίνακας 12B).

Προκειμένου να μελετηθεί περαιτέρω η αλληλεπίδραση μεταξύ των δεικτών GPS και wGRS, πραγματοποιήθηκε στρωματοποιημένη ανάλυση. Σε αυτή την ανάλυση οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σε τριτημόρια ανάλογα με την τιμή του GPS, και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν τεστ συσχέτισης του wGRS με τα επίπεδα γλυκόζης για κάθε γκρουπ. Από την ανάλυση βρέθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ του wGRS και των επιπέδων γλυκόζης είναι μεγαλύτερη στην ομάδα με τη μικρότερη τιμή GPS (SE: 0.035 ± 0.019, P=0.068) συγκριτικά με την ομάδα με τη μεγαλύτερη τιμή GPS (SE: 0.043 ± 0.021, P=0.043) (πίνακας 13).

Τέλος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση με τη χρήση του λογισμικού GCTA [433] για την εκτίμηση της συνεισφοράς των 20 SNPs (τα οποία περιλαμβάνονται στην τιμή του GPS)

στη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης. Στην περίπτωση που το μοντέλο δεν περιελάμβανε την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος, βρέθηκε ότι το ποσοστό κληρονόμησης για τα επίπεδα γλυκόζης είναι 1.1% ενώ το ποσοστό που εξηγείται από την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος είναι 1.8% και το συνολικό ποσοστό κληρονόμησης 2.9%. Το ποσοστό κληρονόμησης γονιδίων-περιβάλλοντος υπολογίστηκε ως διακύμανση G-E προς τη συνολική φαινοτυπική διακύμανση μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο και το BMI.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται δεδομένα από τις μελέτες GOMAP και THISEAS σε μορφή πινάκων:

Υγιείς εθελοντές μελέτης THISEAS, έλεγχος για ηλικία, φύλο και BMI.

	Υγιείς εθελοντές μη διαβητικοί	Ψυχιατρικοί εθελοντές μη διαβητικοί	P
N	1434	1160	
wGRS36	36.861±4.187	39.214±4.134	<0.0001
GRS36	37.347±3.686	37.651±3.708	0.582
Γλυκόζη (mmol/L)	5.273±0.623	5.139±0.655	0.051

Πίνακας 5. Σύγκριση του γενετικού δείκτη για τα επίπεδα γλυκόζης μεταξύ υγιών εθελοντών και ατόμων με ψυχιατρικό νόσημα.

Έλεγχος για ηλικία, φύλο και BMI

	Μη ψυχιατρικοί εθελοντές	Ψυχιατρικοί εθελοντές	P
N	2765	1858	
wGRS36	37.963±4.429	39.495±4.121	<0.0001
GRS36	37.952±3.743	37.942±3.678	0.801
Γλυκόζη (mmol/L)	5.962±1.899	5.945±2.115	0.812

Πίνακας 6. Σύγκριση του γενετικού δείκτη για τα επίπεδα γλυκόζης για το σύνολο των ψυχιατρικών και μη ψυχιατρικών εθελοντών.

	Ψυχιατρικοί μη διαβητικοί	Εθελοντές με σχιζοφρένεια μη διαβητικοί	Σύνολο εθελοντών με σχιζοφρένεια
N			
Ηλικία (έτη)	46.551±13.521	46.024±13.417	49.891±13.980
ΔΜΣ (kg/m ²)	25.876±4.433	25.849±4.457	27.536±5.778
wGRS36	39.214±4.134	39.149±4.1270	39.476±4.144
GRS36	37,651±3,708	37,621±3,687	37,959±3,682
Γλυκόζη (mmol/L)	5.139±0.655	5.145±0.650	6.025±2.179

Πίνακας 7. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και επίπεδα γλυκόζης για ψυχιατρικούς μη διαβητικούς εθελοντές, μη διαβητικούς εθελοντές με σχιζοφρένεια και το σύνολο των εθελοντών με σχιζοφρένεια.

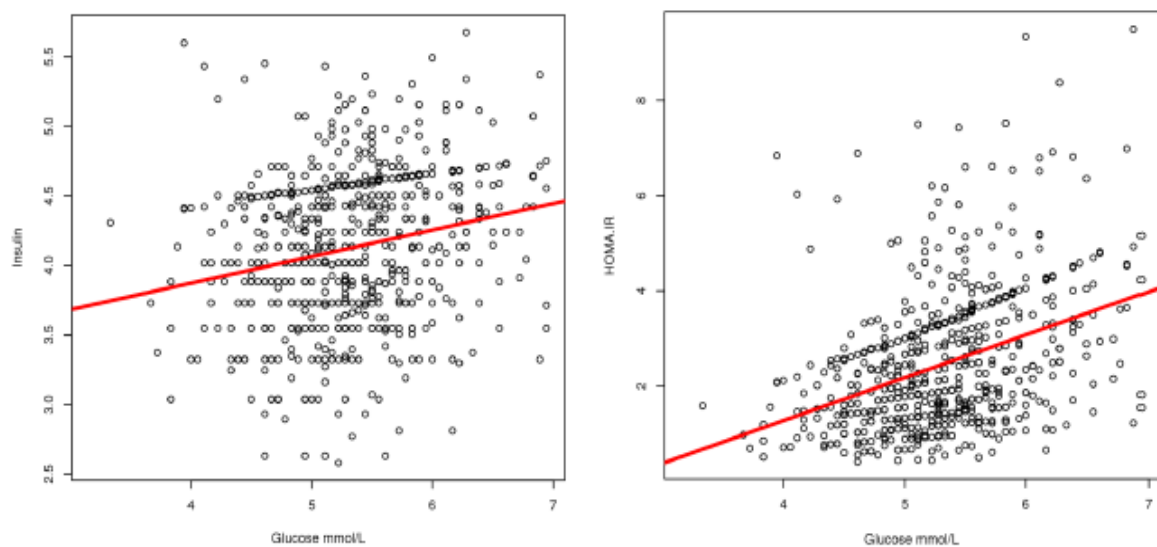
Παρακάτω ακολουθούν κάποια δεδομένα από τη μελέτη THISEAS:

	Σύνολο		Ανδρες		Γυναίκες		
	μέσος όρος	τυπική απόκλιση	μέσος όρος	τυπική απόκλιση	μέσος όρος	τυπική απόκλιση	P
N(%)	1434		804 (56%)		630 (44%)		
Ηλικία (έτη)	57.768	14.121	56.670	13.240	59.120	15.080	1.39 x 10 ⁻³
Βάρος (kg)	78.912	15.268	85.320	13.768	71.238	13.307	2.22E-16
Ύψος (m)	167.279	10.432	173.886	7.426	159.320	7.598	2.22E-16
ΔΜΣ (kg/m ²)	28.174	4.683	28.192	4.074	28.153	5.323	6.59 x 10 ⁻²
Περιφέρεια μέσης	96.151	13.968	100.720	12.210	89.700	13.700	2.22E-16
Περιφέρεια ισχύων	104.608	9.965	104.160	8.320	105.130	11.580	3.95E-04
περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχύων	0.913	0.106	0.970	0.090	0.850	0.090	2.22E-16
περιφέρεια μέσης/ύψος	0.571	0.082	0.578	0.072	0.562	0.094	1.39E-05

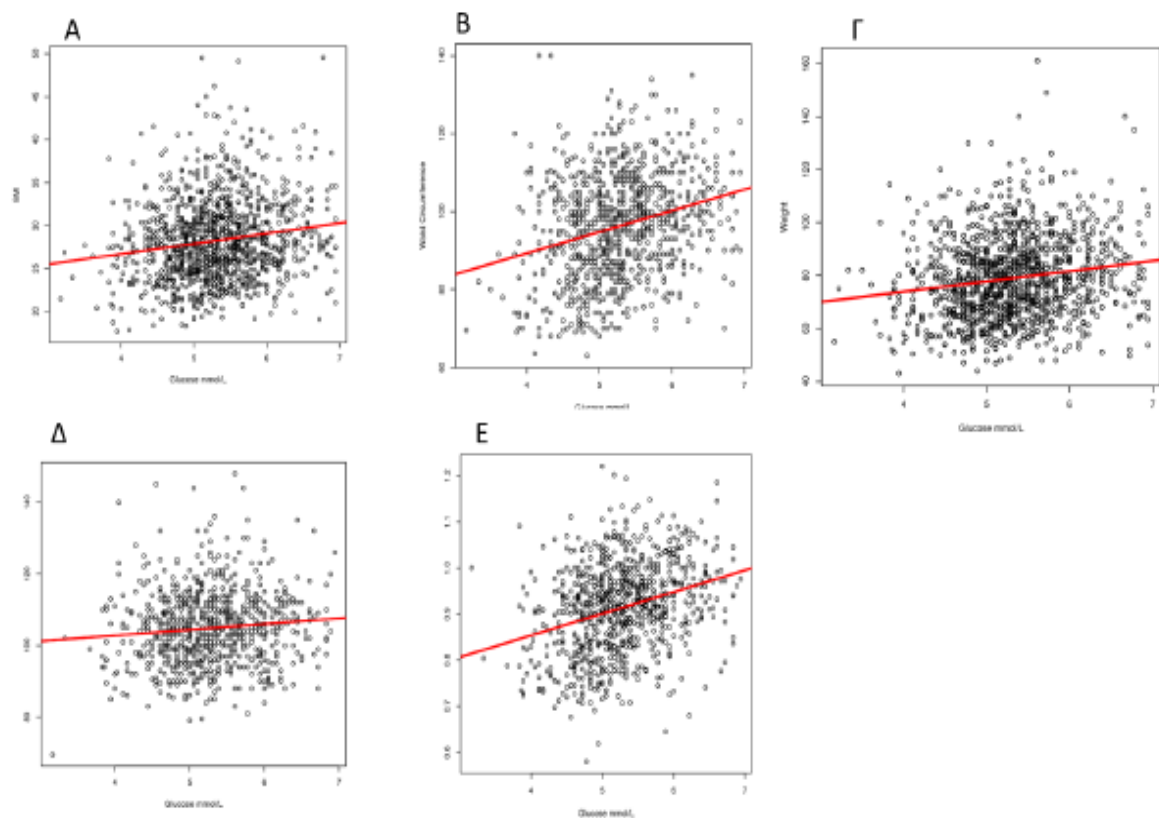
Πίνακας 8. Περιγραφικά χαρακτηριστικά στα άτομα της μελέτης και ανά φύλο

	Σύνολο		Ανδρες		Γυναίκες		
	μέσος όρος	τυπική απόκλιση	μέσος όρος	τυπική απόκλιση	μέσος όρος	τυπική απόκλιση	P
Δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου							
Γλυκόζη (mmol/L)	5.319	0.645	5.402	0.650	5.221	0.617	1.95 x 10 ⁻⁹
Ινσουλίνη (pmol/L)	71.619	40.607	78.270	41.809	66.116	38.753	2.16 x 10 ⁻¹
HOMA-IR	2.470	1.498	2.760	1.630	2.230	1.340	5.02 x 10 ⁻²
Λιπιδαιμικό προφίλ							
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	207.079	45.367	196.795	44.590	219.363	43.168	2.92e-09
LDL (mg/dl)	131.655	39.173	125.770	38.276	138.200	37.759	4.17E-03
HDL(mg/dl)	52.376	14.844	45.864	11.802	59.970	14.444	<2e-16
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	122.305	70.304	128.383	65.142	109.643	53.361	3.65e-11

Πίνακας 9. Γλυκαιμικοί και λιπιδαιμικοί δείκτες στα άτομα της μελέτης και ανά φύλο.

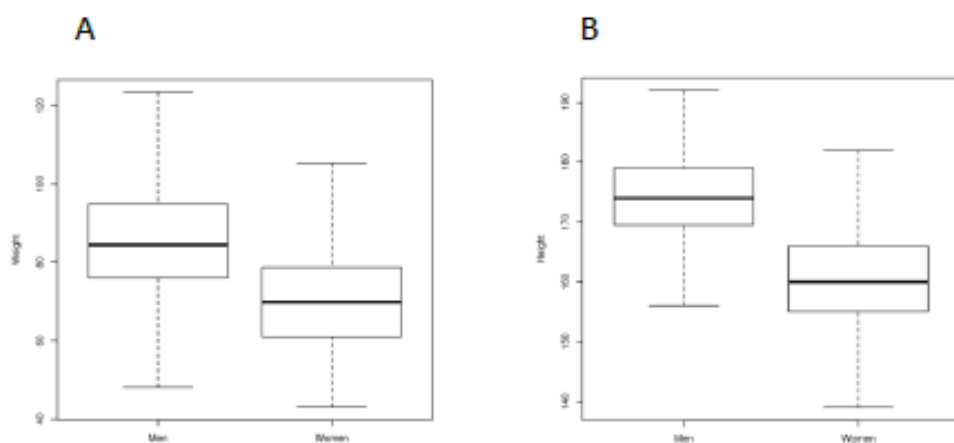


Εικόνα 18. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης (mmol/L) και Α. των επιπέδων ινσουλίνης (Ins pmol/L) και Β. HOMA-IR στα άτομα της μελέτης

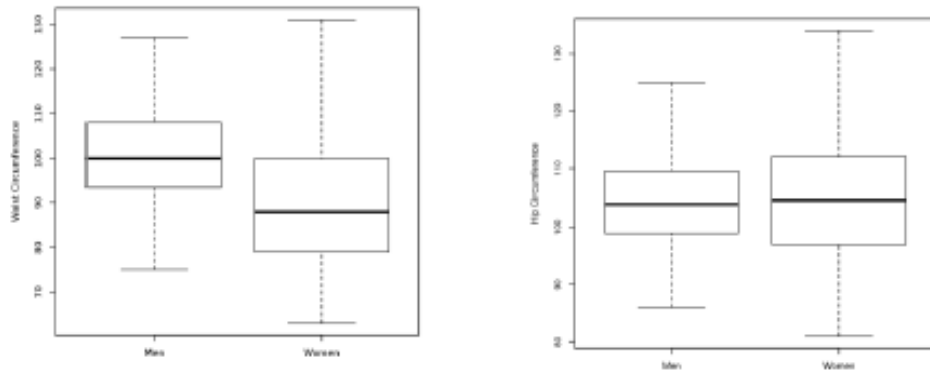


Εικόνα 19. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης και των επιπέδων δεικτών παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης.

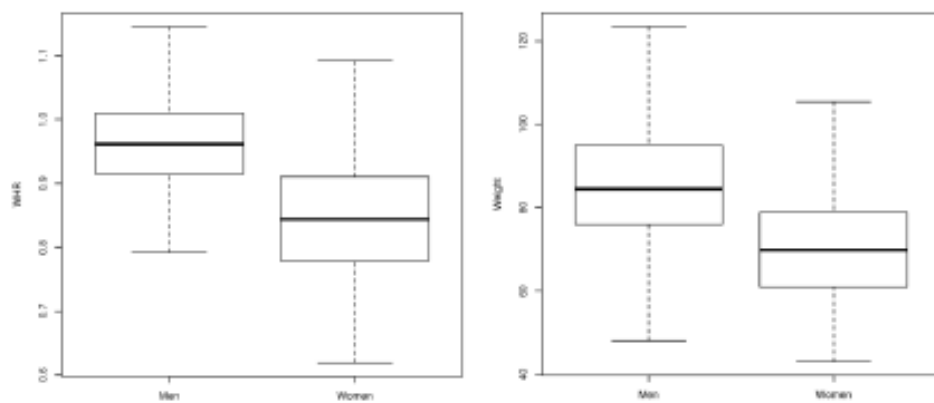
Α. Συσχέτιση επιπέδων γλυκόζης με τα επίπεδα BMI (δείκτης μάζας σώματος σε kg/m^2), Β. Συσχέτιση επιπέδων γλυκόζης με τις τιμές της περιφέρειας μέσης (cm), Γ. Συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με τις τιμές του βάρους (kg), Δ. Συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με τις τιμές της περιφέρειας ισχίου (cm), και Ε. Συσχέτιση των επιπέδων γλυκόζης με τις τιμές του λόγου περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίου (WHR).



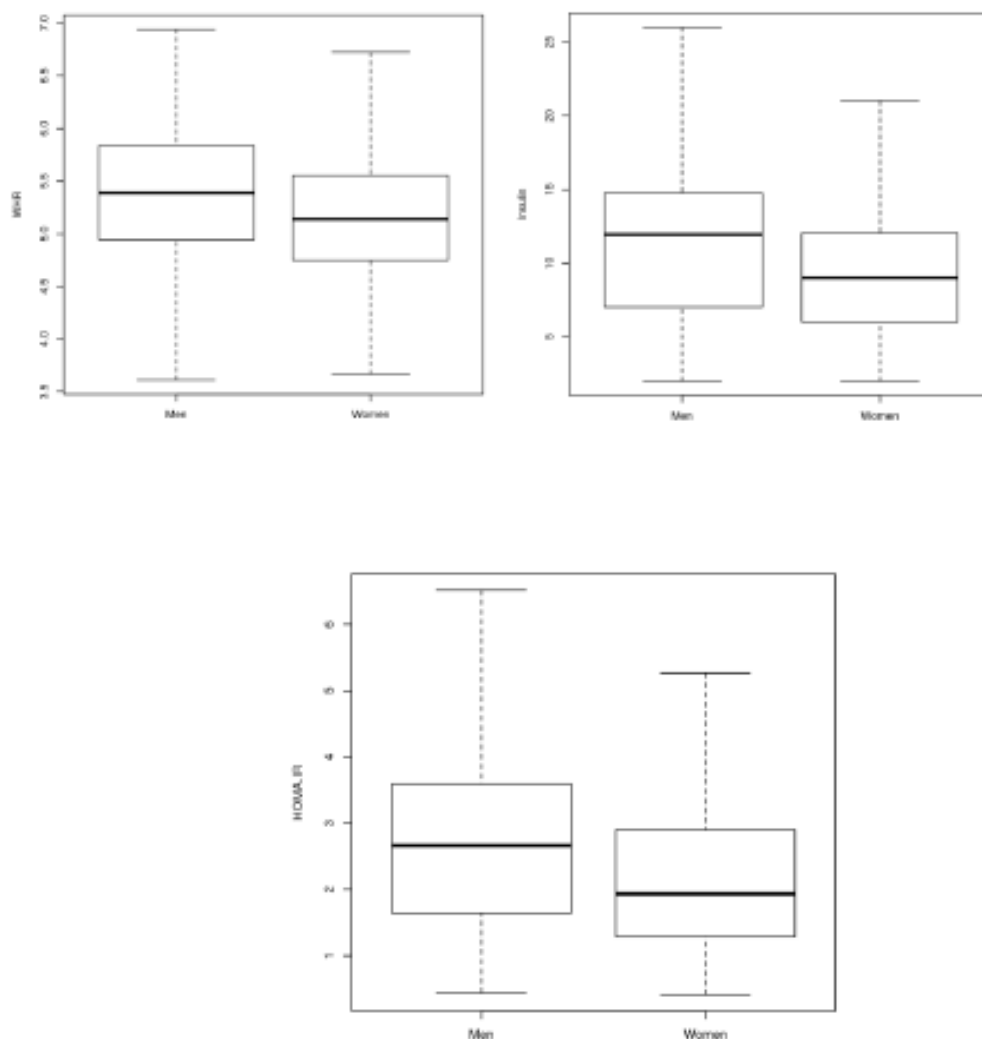
Εικόνα 20. Τιμές βάρους (kg) (Α) και ύψους (cm) (Β) μεταξύ των αντρών και των γυναικών της μελέτης.



Εικόνα 21. Τιμές περιφέρειας μέσης (Α) και περιφέρειας ισχίων (Β) μεταξύ των αντρών και των γυναικών της μελέτης.



Εικόνα 22. Τιμές λόγου περιφέρειας μέσης/περιφέρειας ισχίων (Α) και λόγου περιφέρειας μέσης/ύψους (Β) μεταξύ των αντρών και των γυναικών της μελέτης.



Εικόνα 23. Επίπεδα γλυκόζης (Α), ινσουλίνης (Β) και HOMA-IR στα άτομα της μελέτης.

	Beta ^a	SE ^a	P	N ^b
Γλυκαιμικοί δείκτες				
Γλυκόζη (mmol/L)	-0.083	0.021	1.6x10 ⁻⁰⁴	552
Ινσουλίνη (In-pmol/L)	0.031	0.029	0.298	243
HOMA-IR	-0.006	0.084	0.938	240

Πίνακας 10. Συσχέτιση του σκορ γλυκόζης με τους γλυκαιμικούς δείκτες.

Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση του δείκτη GPS με τους γλυκαιμικούς δείκτες, μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το BMI και τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη.

^a: συντελεστής Beta και τυπικό σφάλμα για τη διαφορά στους γλυκαιμικούς δείκτες, για κάθε αύξηση του δείκτη GPS κατά 1 μονάδα.

^b: Το N αντιπροσωπεύει το μέγεθος του δείγματος.

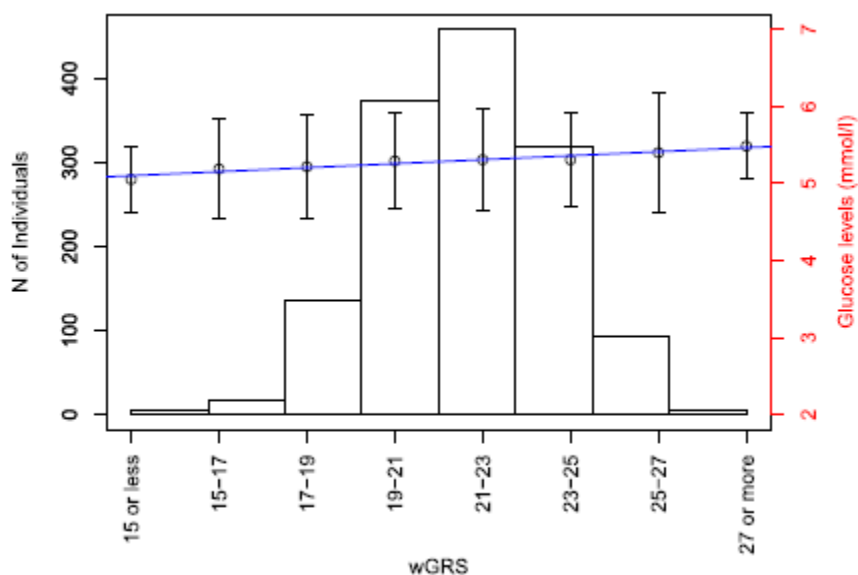
Α. Συσχέτιση ^a του σκορ wGRS με τους γλυκαιμικούς δείκτες				
Γλυκαιμικοί δείκτες	Beta ^b	SE ^b	P	N ^c
Γλυκόζη (mmol/L)	0.020	0.007	8.4x10 ⁻⁰³	1132
Ινσουλίνη (ln-pmol/L)	-0.003	0.009	0.7	586
HOMA.IR	-0.003	0.024	0.9	582
Β. Συσχέτιση ^a του σκορ GRS με τους γλυκαιμικούς δείκτες				
Γλυκαιμικοί δείκτες	Beta ^b	SE ^b	P	N
Γλυκόζη (mmol/L)	0.018	0.007	0.011	1132
Ινσουλίνη (ln-pmol/L)	-0.006	0.008	0.439	586
HOMA.IR	-0.011	0.022	0.588	582

Πίνακας 11. Συσχέτιση του σκορ επιβαρυμένου γενετικού κινδύνου (wGRS) και μη επιβαρυμένου γενετικού κινδύνου (GRS) με τους γλυκαιμικούς δείκτες

^a: Έλεγχος για ηλικία, φύλο και BMI

^b: Συντελεστής Beta και τυπικό σφάλμα για τη διαφορά στις τιμές της γλυκόζης (mmol/L), της ινσουλίνης νηστείας (ln-pmol/L) και το HOMA.IR για κάθε 1 μονάδα αύξησης του δείκτη wGRS.

^c: Το N αντιπροσωπεύει το μέγεθος του δείγματος.



Εικόνα 24. Μέγεθος αύξησης των επιπέδων γλυκόζης ως αποτέλεσμα της αύξησης των γενετικών τόπων ευπάθειας, μετά από έλεγχο για το μέγεθος επίδρασης. Οι κάθετες γραμμές απεικονίζουν το μέσο και συστηματικό σφάλμα της γλυκόζης σε mmol/L για κάθε ομάδα γενετικού σκορ (δεξιά πλευρά του άξονα Y). Το ιστόγραμμα παρουσιάζει την κατανομή των συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα γενετικού σκορ (αριστερή πλευρά του άξονα Y).

Α. Ανάλυση αλληλεπίδρασης των δεικτών wGRS και GPS με τα επίπεδα γλυκόζης				
	Beta ^a	SE	P	N ^b
Γλυκαιμικοί δείκτες				
Γλυκόζη (mmol/L)	-0.019	0.007	0.014	533
Β. Ανάλυση αλληλεπίδρασης των δεικτών GRS και GPS με τα επίπεδα γλυκόζης				
	Beta ^a	SE	P	N ^b
Γλυκαιμικοί δείκτες				
Γλυκόζη (mmol/L)	-0.015	0.007	0.036	533

Πίνακας 12. Ανάλυση αλληλεπίδρασης του σκορ wGRS και GRS με τον δείκτη GPS στα επίπεδα γλυκόζης

a: Τα αποτελέσματα βρέθηκαν μετά από έλεγχο για την ηλικία, τα φύλο, το BMI και τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη.

b: Το N αναπαριστά το μέγεθος του δείγματος.

Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τη συσχέτιση του δείκτη wGRS με τα επίπεδα γλυκόζης, μετά από έλεγχο για την ηλικία και το φύλο.

Γλυκαιμικοί δείκτες	Τριτημόριο GPS											
	<3 βαθμοί				3-5 βαθμοί				>5 βαθμοί			
	Beta ^a	SE ^a	P	N ^b	Beta ^a	SE ^a	P	N ^b	Beta ^a	SE ^a	P	N ^b
Γλυκόζη (mmol/L)	0.035	0.019	0.068	104	0.007	0.014	0.602	287	-0.043	0.021	0.043	142

Πίνακας 13. Στρωματοποιημένη ανάλυση του wGRS με τους γλυκαιμικούς δείκτες για τις τιμές του GPS ανά τριτημόριο.

a: Συντελεστής Beta και τυπικό σφάλμα για τη διαφορά στις τιμές της γλυκόζης (mmol/L) για κάθε 1 μονάδα αύξηση του wGRS σε κάθε τριτημόριο GPS.

b: Μέγεθος του δείγματος.

Σε αυτό το σημείο παρουσιάζονται κάποιοι συμπληρωματικοί πίνακες που αφορούν σημαντικά στοιχεία της μελέτης:

Παράμετροι GPS	Επίδραση	1 ^ο τριτημόριο ^a	2 ^ο τριτημόριο ^a	3 ^ο τριτημόριο ^a
Μετακίνηση (ώρες/ημέρα)	+	0.257± 0.573	3.341±0.575	7.701±2.914
Φρούτα και φρέσκοι χυμοί (μερίδες/ημέρα)	+	0.227±0.130	1.647±0.963	6.038±2.270
Λαχανικά (μερίδες/ημέρα)	+	0.615±0.337	2.996±1.241	7.825±1.921
Ελαφριά ποτά και αναψυκτικά με ζάχαρη (μερίδες/ημέρα)	-	0.124±0.258	1.792± 0.291	3.538±0.896

Συμπληρωματικός πίνακας S 1. Παράμετροι GPS

Τα δεδομένα απεικονίζουν την κατάταξη των παραμέτρων που συνιστούν το δείκτη GPS (0,1 και 2 βαθμοί για το 1^ο, 2^ο και 3^ο τριτημόριο αντίστοιχα) για τις παραμέτρους που επηρεάζουν θετικά το GPS και αντιστρόφως ανάλογα για τις παραμέτρους που επηρεάζουν αρνητικά το GPS (2,1 και 0 για κάθε τριτημόριο αντίστοιχα).

^aΟι τιμές των τριτημορίων απεικονίζονται ως μέση τιμή ± SD.

Περιγραφικά χαρακτηριστικά					
	Σύνολο ατόμων	Άνδρες	Γυναίκες	P	N
Ηλικία (έτη)	57.768 ± 14.121	56.67 ± 13.24	59.12 ± 15.08	1.3 × 10 ⁻³	
Ενεργειακή πρόσληψη (kcal/d)	1912.646 ± 1042.727	2061.719 ± 1100.749	1749.963 ± 952.7023	1.7 × 10 ^{-5d}	685
GPS	3.729 ± 1.351	3.791 ± 1.457	3.652 ± 1.216	0.458 ^c	585
wGRS	22.285 ± 2.351	22.384 ± 2.366	22.199 ± 2.324	0.150 ^d	1132
GRS	19.670 ± 2.613	19.747 ± 2.613	19.621 ± 2.509	0.417 ^d	1132
Γλυκαιμικοί δείκτες					
Γλυκόζη (mmol/L)	5.318 ± 0.645	5.402 ± 0.650	5.221 ± 0.617	1.9 × 10 ^{-9c}	647
Ινσουλίνη (pmol/L) ^b	71.582 ± 40.585	78.270 ± 41.809	66.116 ± 38.753	0.210 ^c	305
Ινσουλίνη (ln-pmol/L)	4.123 ± 0.552	4.219 ± 0.551	4.045 ± 0.541	0.210 ^c	
HOMA.IR	2.470 ± 1.498	2.76 ± 1,63	2.23 ± 1,34	0.050 ^c	302
Παράμετροι GPS					
Μετακίνηση (hours during work/day)	1.127 ± 2.386	1.588 ± 2.886	0.5905 ± 1.443	3.2 × 10 ^{-6c}	646
Φρούτα και φρέσκοι χυμοί (servings/day) ^a	1.000 (1.160)	1.000 (1.710)	1.170 (2.170)	5.5 × 10 ^{-7c}	605
Λαχανικά(servings/day) ^a	1.900 (2.740)	2.200 (3.820)	1.720 (2.620)	0.230 ^c	606
Ελαφριά ποτά και αναψυκτικά με ζάχαρη (servings/day)	0.308 ± 0.731	0.369 ± 0.773	0.240 ± 0.678	0.170 ^c	606

Συμπληρωματικός πίνακας S 2. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± SD και διάμεσος (εύρος μεταξύ των τριτημορίων)^a, για το σύνολο των ατόμων και για άνδρες/γυναίκες. Η ινσουλίνη^b αναλύθηκε σε λογαριθμική κλίμακα και μετατράπηκε σε γεωμετρική για την παρουσίαση. Οι τιμές P^c υπολογίστηκαν μετά από έλεγχο για την ηλικία, το BMI και την ενεργειακή πρόσληψη, ενώ οι τιμές ^dP για την ηλικία και το BMI.

Παράμετροι GPS	Beta ^a	SE	P	N
Μετακίνηση (hours during work/day)	-0.011	0.011	0.030	612
Φρούτα και φρέσκοι χυμοί (servings/day)	-0.033	0.014	0.023	570
Λαχανικά (servings/day)	-0.035	0.013	0.008	571
Ελαφριά ποτά και αναψυκτικά με ζάχαρη (servings/day)	0.085	0.034	0.013	571

Συμπληρωματικός πίνακας S 3. Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για κάθε συστατικό του δείκτη GPS με τα επίπεδα γλυκόζης.

Συντελεστής ^aBeta και τυπικό σφάλμα για τη διακύμανση στα επίπεδα γλυκόζης (mmol/L) κάθε παραμέτρου που συνιστά το σκορ GPS, μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το BMI και τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη.

MAGIC										THISEAS				
SNP	Candidate Gene	Chr	Position (bp)	Effect allele	Other Allele	EAF	beta ^a	SE	P-value	EAF	HWE	beta ^a	SE	P-value
rs10747083	P2RX2	12	132000000	A	G	0.663	0.013	0.002	7.57E-09	0.681	0.440	0.023	0.028	0.418
rs10811661	CDKN2A	9	22124094	T	C	0.82	0.024	0.003	5.65E-18	0.805	0.818	0.023	0.033	0.485
rs11603334	CENTD2	11	72110633	G	A	0.833	0.019	0.003	1.12E-11	0.891	0.224	0.018	0.042	0.675
rs11619319	PDX1	13	27385599	G	A	0.226	0.02	0.002	1.33E-15	0.213	0.433	-0.081	0.032	0.011
rs11715915	PRKAR2A	3	49430334	C	T	0.675	0.012	0.002	4.90E-08	0.655	0.749	0.074	0.027	0.007
rs16913693	CTNNAL1	9	111000000	T	G	0.973	0.043	0.007	3.51E-11	0.984	1.000	0.168	0.095	0.079
rs17762454	RREB1	6	7158199	T	C	0.262	0.012	0.002	1.88E-07	0.246	0.742	0.014	0.031	0.650
rs2302593b	GIPR	19	50888474	C	G	0.503	0.014	0.002	9.26E-10	0.506	NA	0.008	0.026	0.772
rs2657879b	GLS2	12	55151605	G	A	0.182	0.012	0.003	5.69E-06	0.201	NA	-0.044	0.035	0.206
rs3783347	C14orf68	14	99909014	G	T	0.789	0.017	0.003	1.32E-10	0.828	0.611	0.010	0.035	0.776
rs3829109	LHX3	9	138000000	G	A	0.707	0.017	0.003	1.13E-10	0.804	0.280	0.004	0.033	0.894
rs4869272	PCSK1	5	95565204	T	C	0.689	0.018	0.002	1.02E-15	0.665	0.587	0.025	0.028	0.358
rs576674	KL	13	32452302	G	A	0.154	0.017	0.003	2.26E-08	0.191	0.050	0.075	0.035	0.031
rs6072275	LPIN3	20	39177319	A	G	0.165	0.016	0.003	1.66E-08	0.148	0.019	0.068	0.038	0.071
rs6113722	FOXA2	20	22505099	G	A	0.957	0.035	0.005	2.49E-11	0.920	0.246	0.075	0.049	0.128
rs6943153	GRB10	7	50759073	T	C	0.335	0.015	0.002	1.63E-12	0.238	0.385	-0.007	0.031	0.818
rs7651090	IGF2BP2	3	187000000	G	A	0.306	0.013	0.002	1.75E-08	0.320	0.084	-0.017	0.028	0.536
rs7708285b	ZBED3	5	76461623	G	A	0.271	0.011	0.003	4.89E-06	0.284	NA	0.011	0.029	0.699
rs9368222	CDKAL1	6	20794975	A	C	0.283	0.014	0.002	1.00E-09	0.282	0.342	0.057	0.029	0.048
rs983309	PPP1R3B	8	9215142	T	G	0.117	0.026	0.003	6.29E-15	0.088	0.655	-0.056	0.047	0.238

Συμπληρωματικός πίνακας S 4. Σύνοψη στατιστικών στοιχείων από τη μελέτη THISEAS για τους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης.

Το μέγεθος επίδρασης ^a (beta) και το τυπικό σφάλμα (SE) αφορούν τα επίπεδα γλυκόζης (mmol/L),
^bΠοιότητα απόδοσης: > 0.97.

Chr = χρωμόσωμα, bp = ζεύγη βάσεων, EAF = επίδραση συχνότητας αλληλομόρφου, SE = τυπικό σφάλμα, HWE: Ισορροπία Hardy Weinberg

Το τεστ αλληλομόρφων p, και οι παράγοντες beta και SE απεικονίζονται για κάθε SNP.

Το μέγεθος επίδρασης (beta) αναφέρεται για τα αλληλόμορφα κινδύνου. Οι γενετικοί τόποι με έντονα γράμματα υποδεικνύουν τη συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης.

Τα αποτελέσματα αποκτήθηκαν με τη χρήση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης για την ανίχνευση αθροιστικής επίδρασης και έγινε έλεγχος για την ηλικία και το φύλο.

MAGIC										THISEAS				
SNP	Candidate Gene	Chr	Position (bp)	Effect allele	Other Allele	EAF	beta ^a	SE	P-value	EAF	HWE	beta ^a	SE	P-value
rs10747083	P2RX2	12	132000000	A	G	0.663	0.013	0.002	7.57E-09	0.681	0.440	0.008	0.028	0.766
rs10811661	CDKN2A	9	22124094	T	C	0.82	0.024	0.003	5.65E-18	0.805	0.818	0.022	0.033	0.494
rs11603334	CENTD2	11	72110633	G	A	0.833	0.019	0.003	1.12E-11	0.891	0.224	0.024	0.043	0.576
rs11619319	PDX1	13	27385599	G	A	0.226	0.02	0.002	1.33E-15	0.213	0.433	-0.047	0.032	0.143
rs11715915	PRKAR2A	3	49430334	C	T	0.675	0.012	0.002	4.90E-08	0.655	0.749	0.079	0.028	0.005
rs16913693	CTNNAL1	9	111000000	T	G	0.973	0.043	0.007	3.51E-11	0.984	1.000	0.185	0.099	0.063
rs17762454	RREB1	6	7158199	T	C	0.262	0.012	0.002	1.88E-07	0.246	0.742	0.023	0.031	0.444
rs2302593b	GIPR	19	50888474	C	G	0.503	0.014	0.002	9.26E-10	0.506	NA	0.016	0.026	0.534
rs2657879b	GLS2	12	55151605	G	A	0.182	0.012	0.003	5.69E-06	0.201	NA	-0.038	0.035	0.284
rs3783347	C14orf68	14	99909014	G	T	0.789	0.017	0.003	1.32E-10	0.828	0.611	0.034	0.034	0.318
rs3829109	LHX3	9	138000000	G	A	0.707	0.017	0.003	1.13E-10	0.804	0.280	0.010	0.033	0.768
rs4869272	PCSK1	5	95565204	T	C	0.689	0.018	0.002	1.02E-15	0.665	0.587	0.024	0.027	0.386
rs576674	KL	13	32452302	G	A	0.154	0.017	0.003	2.26E-08	0.191	0.050	0.064	0.034	0.064
rs6072275	LPIN3	20	39177319	A	G	0.165	0.016	0.003	1.66E-08	0.148	0.019	0.052	0.038	0.168
rs6113722	FOXA2	20	22505099	G	A	0.957	0.035	0.005	2.49E-11	0.920	0.246	0.062	0.049	0.209
rs6943153	GRB10	7	50759073	T	C	0.335	0.015	0.002	1.63E-12	0.238	0.385	-0.012	0.031	0.696
rs7651090	IGF2BP2	3	187000000	G	A	0.306	0.013	0.002	1.75E-08	0.320	0.084	-0.027	0.028	0.332
rs7708285b	ZBED3	5	76461623	G	A	0.271	0.011	0.003	4.89E-06	0.284	NA	0.008	0.029	0.781
rs9368222	CDKAL1	6	20794975	A	C	0.283	0.014	0.002	1.00E-09	0.282	0.342	0.068	0.029	0.018
rs983309	PPP1R3B	8	9215142	T	G	0.117	0.026	0.003	6.29E-15	0.088	0.655	-0.065	0.047	0.169

Συμπληρωματικός πίνακας S 5. Σύνοψη στατιστικών στοιχείων από τη μελέτη THISEAS για τους γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης.

Το μέγεθος επίδρασης ^a (beta) και το τυπικό σφάλμα (SE) αφορούν τα επίπεδα γλυκόζης (mmol/L),
^bΠοιότητα απόδοσης: > 0.97.

Chr = χρωμόσωμα, bp = ζεύγη βάσεων, EAF = επίδραση συχνότητας αλληλομόρφου, SE = τυπικό σφάλμα, HWE: Ισορροπία Hardy Weinberg

Το τεστ αλληλομόρφων p, και οι παράγοντες beta και SE απεικονίζονται για κάθε SNP.

Το μέγεθος επίδρασης (beta) αναφέρεται για τα αλληλόμορφα κινδύνου. Οι γενετικοί τόποι με έντονα γράμματα υποδεικνύουν τη συσχέτιση με τα επίπεδα γλυκόζης.

Τα αποτελέσματα αποκτήθηκαν με τη χρήση μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης για την ανίχνευση αθροιστικής επίδρασης και έγινε έλεγχος για την ηλικία, το φύλο και το BMI.

	Beta ^a	SE ^a	P	N ^a
Γλυκαιμικοί δείκτες				
Γλυκόζη (mmol/L)	0.071	0.029	0.016	533

Συμπληρωματικός πίνακας S 6. Συσχέτιση του δείκτη wGRS με τα επίπεδα γλυκόζης στο υπόδειγμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση αλληλεπίδρασης.

^a: Έλεγχος για ηλικία, φύλο και BMI

	Beta ^b	SE ^b	P	N ^b
Γλυκαιμικοί δείκτες				
Γλυκόζη (mmol/L)	0.057	0.027	0.039	533

Συμπληρωματικός πίνακας S 7. Συσχέτιση του δείκτη GRS με τα επίπεδα γλυκόζης στο υπόδειγμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση αλληλεπίδρασης.

^b: Έλεγχος για ηλικία, φύλο και BMI

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκε και εκτιμήθηκε η επίδραση των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης και των πολυμορφισμών για τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας στα επίπεδα γλυκόζης υγιών εθελοντών και ασθενών με ψυχιατρικό νόσημα. Παράλληλα εκτιμήθηκε η επίδραση των γενετικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής στους γλυκαιμικούς δείκτες καθώς και των δεικτών παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης THISEAS. Επιπλέον, μελετήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης με παράγοντες του τρόπου ζωής, στα επίπεδα γλυκόζης των ατόμων της μελέτης THISEAS, με τη βοήθεια ενός σκορ τρόπου ζωής.

Μελέτη πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης

Από τη διερεύνηση της επίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης (20 SNPs) στα επίπεδα γλυκόζης παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις τόσο στους σχιζοφρενείς μη διαβητικούς ασθενείς, όσο και στο σύνολο των ψυχιατρικών ασθενών χωρίς διαβήτη του πληθυσμού GOMAP. Οι σημαντικότερες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για τα γονίδια *SLC30A8* ($p=0.004$) και *MTNR1B* ($p=0.035$). Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι σημαντικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στην ομάδα των σχιζοφρενών εθελοντών που αφορούσαν τα επίπεδα γλυκόζης, δεν παρατηρήθηκαν στους μη ψυχιατρικούς εθελοντές. Συγκεκριμένα το γονίδιο *MTNR1B* έχει σχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας καθώς και με συμπτώματα αϋπνίας τα οποία παρατηρούνται σε σχιζοφρενείς ασθενείς. Η παρουσία αυξημένων επιπέδων γλυκόζης μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αυξημένη παρουσία γονιδίων που σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης. Η λειτουργία του γονιδίου *MTNR1B* είναι να κωδικοποιεί τον υποδοχέα μελατονίνης 1B, που εκφράζεται στα κύτταρα-β και σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, ενώ παρουσιάζει την ισχυρότερη επίδραση στη χαμηλότερη έκκριση ινσουλίνης. Επιπλέον, η έκκριση της ινσουλίνης εμποδίζεται από τη μελατονίνη. Παράλληλα, το γονίδιο *SLC30A8* που κωδικοποιεί για ένα νέο μέλος της οικογένειας των μεταφορέων ψευδαργύρου, αντιστοιχεί σε μια περιοχή του γονιδιώματος που δεν έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας. Ο μεταφορέας αυτός εντοπίζεται σε εκκριτικά κυστίδια ινσουλίνης και παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά ψευδαργύρου από το κυτόπλασμα στα ενδοκυτταρικά κυστίδια που περιέχουν ινσουλίνη για την

ωρίμανση της ινσουλίνης, τη φύλαξη και την έκκριση από τα παγκρεατικά κύτταρα. Σύμφωνα με πρόσφατες μετα-αναλύσεις, μεταξύ των οποίων και πέντε ανεξάρτητες μετα-αναλύσεις ευρείας σάρωσης γονιδιώματος, έχει βρεθεί ότι οι πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.

Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά των άλλων μελετών εκτίμησης της αθροιστικής επίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης, παρά το μικρό μέγεθος των μελετών που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση. Οι διαφορές που παρατηρούνται ανάμεσα στα αποτελέσματα των μελετών GOMAP και THISEAS και των αποτελεσμάτων μεγαλύτερων μετα-αναλύσεων είναι πιθανόν να οφείλεται στο μικρότερο μέγεθος των μελετών της παρούσας μετα-ανάλυσης. Επίσης, το ποσοστό φαινοτυπικής διακύμανσης που αποδίδεται στις 36 γνωστές περιοχές του γονιδιώματος είναι μικρό, παρά την επιτυχία που παρουσίασαν οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος. Το γεγονός ότι ένα μέρος της κληρονομικότητας πολυπαραγοντικών νόσων όπως ο διαβήτης και η ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης, δεν αποδίδεται μπορεί να οφείλεται στην παρουσία γενετικών παραγόντων χαμηλής συχνότητας καθώς και σπάνια αλληλόμορφα.

Αξιολόγηση της επίδρασης των γενετικών δεικτών για τα επίπεδα γλυκόζης και των παραγόντων του τρόπου ζωής στα γλυκαιμικά χαρακτηριστικά

Ο δείκτης GPS (Glycose Preventive Score) δημιουργήθηκε με σκοπό τη διερεύνηση της αθροιστικής επίδρασης των παραμέτρων φυσικής δραστηριότητας και διαίτας στα επίπεδα γλυκόζης των ατόμων της μελέτης THISEAS και συγκεκριμένα σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης. Για κάθε μία μονάδα αύξησης του GPS, τα επίπεδα γλυκόζης παρουσιάζουν μείωση κατά 0.083 mmol/L ($p=1.6 \times 10^{-4}$). Ο δείκτης επίσης σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα του λόγου περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίου ($p=1.05 \times 10^{-8}$).

Δεδομένου ότι η μεμονωμένη επίδραση ενός διατροφικού παράγοντα είναι αρκετά δύσκολο να ανιχνευτεί, για τον λόγο αυτό διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης και του δείκτη του τρόπου ζωής στα επίπεδα γλυκόζης των ατόμων της μελέτης THISEAS. Παρόλο που εντοπίστηκαν αρκετές αλληλεπιδράσεις στα άτομα της μελέτης THISEAS, εντούτοις καμία από αυτές

δεν ξεπέρασε το διορθωμένο για τον αριθμό ελέγχων κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας. Οι σημαντικότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων και του δείκτη του τρόπου ζωής με τα επίπεδα γλυκόζης, αφορούσαν τα γονίδια *PRKAR2A*, *CTNNAL1*, *KL* και *CDKAL1*⁸. Συγκεκριμένα, η αύξηση του δείκτη του τρόπου ζωής κατά μία μονάδα υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα γλυκόζης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση ενός υγιεινότερου τρόπου ζωής σχετίζεται με μείωση των επιπέδων γλυκόζης στους φορείς του παθολογικού αλληλομόρφου σύμφωνα με την κατεύθυνση της επίδρασης που παρατηρήθηκε στα άτομα της μελέτης THISEAS. Πράγματι όπως παρατηρήθηκε από τις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά γονότυπο, στα άτομα που ήταν ομόζυγα για το αλληλόμορφο κινδύνου των γονιδίων *PRKAR2A*, *CTNNAL1*, *KL* και *CDKAL1*, ο δείκτης του τρόπου ζωής συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα γλυκόζης.

Αξιολόγηση της επίδρασης των γενετικών δεικτών για τον κίνδυνο ΣΔΤ2 και των παραγόντων του τρόπου ζωής στους γλυκαιμικούς δείκτες

Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης THISEAS παρατηρήθηκαν αρκετές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γενετικών παραγόντων για τα επίπεδα γλυκόζης που επιλέχθηκαν προς διερεύνηση και του δείκτη του τρόπου ζωής (GPS), οι οποίες ήταν σημαντικές σε οριακό τουλάχιστον επίπεδο σημαντικότητας. Οι περισσότεροι από αυτούς τους γενετικούς παράγοντες μεμονωμένα όσο και ο συγκεκριμένος δείκτης του τρόπου ζωής δεν έχουν διερευνηθεί με τη μορφή αλληλεπιδράσεων σε άλλες μελέτες με αποτέλεσμα να μην είναι ιδιαίτερα εφικτή η σύγκριση των προαναφερθέντων ευρημάτων με τα αποτελέσματα άλλων μελετών. Θα πρέπει επομένως να διερευνηθούν και να επαληθευτούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γενετικών παραγόντων και του δείκτη του τρόπου ζωής σε άλλες μεγαλύτερες μελέτες και μετα-αναλύσεις, όπου θα εξασφαλίζεται η απαραίτητη ισχύς. Δεδομένου ότι η ισχύς της παρούσας μελέτης για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής είναι μικρή, ακόμη και ο διπλασιασμός του δείγματος της μελέτης θα είχε ως αποτέλεσμα μόνο μία μικρή αύξηση της ισχύος. Σε προηγούμενες μετα-αναλύσεις όπου διερευνήθηκε περισσότερο η αλληλεπίδραση των γενετικών δεικτών και

⁸ Βλ. συμπληρωματικό πίνακα S5.

παραγόντων του τρόπου ζωής, υποδεικνύεται ότι αν και σε ορισμένες μελέτες παρατηρούνται οριακά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, εντούτοις αυτές δεν επιβεβαιώνονται πάντα στη μετα-ανάλυση όλων των μελετών. Για παράδειγμα, από τη μετα-ανάλυση του CHARGE consortium για τη διερεύνηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης και ενός διατροφικού δείκτη που εκφράζει την υιοθέτηση ισορροπημένης διατροφής, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με τα επίπεδα γλυκόζης. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι οι συσχετίσεις σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας που παρατηρούνται σε μικρότερου μεγέθους μελέτες οι οποίες συνοδεύονται από μικρότερη ισχύ, είναι πιθανό να είναι ψευδώς αρνητικές ή ψευδώς θετικές.

Το γεγονός ότι οι παράγοντες του τρόπου ζωής ασκούν μικρή επίδραση, ενδεχομένως να περιορίζει την ισχύ της μελέτης για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων, ενώ παράλληλα το μικρό μέγεθος των επιδράσεων των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης ή τον κίνδυνο διαβήτη μπορεί να δυσκολεύουν επιπλέον τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων. Για παράδειγμα, σε μία ευρεία μετα-ανάλυση, οι Nettleton *et al.* διερεύνησαν τις αλληλεπιδράσεις των 16 από τους 36 γνωστούς πολυμορφισμούς για τα επίπεδα γλυκόζης με τον δείκτη του τρόπου ζωής. Στα αποτελέσματά τους δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην αθροιστική επίδραση των δεικτών και στον δείκτη του τρόπου ζωής. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η αλληλεπίδραση των 20 πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης που προέκυψαν από τη μετα-ανάλυση των Scott *et al.*, με το δείκτη του τρόπου ζωής, ενώ μέρος των μελετών που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση αποτελούσε και η μελέτη THISEAS. Συγκεκριμένα για κάθε μία μονάδα αύξησης του σκορ αθροιστικής επίδρασης των γενετικών δεικτών για τα επίπεδα γλυκόζης σε συνδυασμό με μία μονάδα αύξησης του δείκτη του τρόπου ζωής παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων γλυκόζης κατά 0.015 mmol/L. Επίσης παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του σταθμισμένου γενετικού δείκτη (wGRS) για τους συντελεστές συσχέτισης του εκάστοτε πολυμορφισμού και του δείκτη του τρόπου ζωής με τα επίπεδα γλυκόζης.

Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε σύγκριση των τιμών του δείκτη γενετικής προδιάθεσης που εκφράζει το σύνολο των αλληλομόρφων κινδύνου για τους πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης ανάμεσα στις μελέτες GOMAP και THISEAS. Από τη σύγκριση παρατηρήθηκε ότι οι εθελοντές χωρίς ψυχιατρικό νόσημα φέρουν

στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές του σταθμισμένου γενετικού δείκτη για τα επίπεδα γλυκόζης, σε σχέση με τους ψυχιατρικούς ασθενείς ($p < 0.0001$). Επιπλέον, από τη σύγκριση των μη σταθμισμένων για τους συντελεστές συσχέτισης γενετικών δεικτών του εκάστοτε πολυμορφισμού, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ψυχιατρικούς και μη ψυχιατρικούς εθελοντές των παραπάνω μελετών, ενώ παρόμοιες συσχετίσεις παρατηρήθηκαν και στο σύνολο των ατόμων συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών εθελοντών. Ωστόσο, σε ότι αφορά τις τιμές των επιπέδων γλυκόζης ανάμεσα σε ψυχιατρικούς και μη ψυχιατρικούς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς οι ασθενείς με σχιζοφρένεια αποτελούν ομάδα αυξημένης εμφάνισης διαβήτη. Το γεγονός ότι το σύνολο των αλληλομόρφων κινδύνου για τα επίπεδα γλυκόζης δε συσχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση ψυχιατρικού νοσήματος υποδεικνύει ότι η αυξημένη εμφάνιση διαβήτη σε ψυχιατρικούς ασθενείς δεν οφείλεται απαραίτητα στο σύνολο των αλληλομόρφων κινδύνου για τα επίπεδα γλυκόζης, αλλά μπορεί να κατευθύνεται από συγκεκριμένους πολυμορφισμούς που εμπλέκονται σε κοινά μονοπάτια εμφάνισης διαβήτη και σχιζοφρένειας. Προκειμένου να επιβεβαιωθούν οι παρατηρήσεις αυτές, ο σταθμισμένος γενετικός δείκτης για τους συντελεστές συσχέτισης του εκάστοτε πολυμορφισμού συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας καθώς οι ψυχιατρικοί εθελοντές εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές του γενετικού αυτού δείκτη σε σχέση με τους μη ψυχιατρικούς εθελοντές.

Προκειμένου να διαπιστωθεί η συμβολή της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος του περιβαλλοντικού προληπτικού δείκτη στη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης πραγματοποιήθηκε ανάλυση με χρήση του λογισμικού GCTA. Το ποσοστό κληρονομικότητας για τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης που οφείλεται στην αθροιστική επίδραση των γενετικών δεικτών, χωρίς την επίδραση του περιβαλλοντικού παράγοντα είναι 1.1%. Αντίθετα το ποσοστό κληρονομικότητας που εξηγείται από την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος είναι 1.8% και το συνολικό ποσοστό κληρονομικότητας 2.9%. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι το GPS επηρεάζει τη γενετική ευπάθεια για τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, ενώ ο συνδυασμός της αθροιστικής επίδρασης των γενετικών δεικτών και της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος του δείκτη GPS εξηγούν τη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η παρουσία μόνο του γενετικού παράγοντα. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν τη σημασία της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος στο

προληπτικό σκορ για τα επίπεδα γλυκόζης και απεικονίζουν το μέγεθος στο οποίο οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος συμβάλουν στη διακύμανση αυτού του χαρακτηριστικού. Ως εκ τούτου τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη στρατηγική πρόληψης μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής σε άτομα με γενετική προδιάθεση για αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

Η μελέτη των αλληλεπιδράσεων είναι μεγάλης σημασίας για τη βελτίωση της ακρίβειας στην εκτίμηση της συμβολής του περιβαλλοντικού και γενετικού παράγοντα, καθώς διευκολύνει την πρόγνωση και παρέχει εξατομικευμένες συστάσεις για την πρόληψη ασθενειών [434]. Παρόλο που σε αρκετές δημοσιεύσεις έχει μελετηθεί η αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος, εντούτοις λίγες έχουν επαναληφθεί [435, 436]. Επομένως κρίνεται απαραίτητο να αναπτυχθούν στρατηγικές πρόληψης για το διαβήτη, οι οποίες θα επικεντρώνονται σε δραστικές αλλαγές του τρόπου ζωής που θα μπορούσαν να είναι αποδοτικές [259]. Για παράδειγμα, η ένταξη της σωματικής δραστηριότητας στον τρόπο ζωής και η αλλαγή στη διατροφική πρόσληψη θα μπορούσαν να βελτιώσουν το γλυκαιμικό έλεγχο και θα μπορούσε να αποτελέσει μία πρώτου βαθμού στρατηγική για τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης.

Περιορισμοί

Ορισμένοι περιορισμοί της μελέτης είναι καταρχήν το γεγονός ότι ο σχεδιασμός της δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων, ωστόσο τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να υποδείξουν παράγοντες που θα πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω σε μελέτες άλλου τύπου όπως μελέτες παρέμβασης.

Επιπλέον, ένας άλλος περιοριστικός παράγοντας είναι το μέγεθος του δείγματος όπως αποδεικνύεται από τη διερεύνηση της επίδρασης των γενετικών παραγόντων σε γλυκαιμικούς δείκτες και σε ενδιάμεσους φαινότυπους για την εμφάνιση διαβήτη. Η στατιστική ισχύς του μοντέλου για την ανίχνευση μιας αλλαγής της τάξεως των 0.05 mmol/L στα επίπεδα γλυκόζης υπό την επίδραση του σκορ τρόπου ζωής (GPS) ήταν 80%, ενώ παράλληλα 80% ήταν και η ισχύς για την ανίχνευση μιας αλλαγής της τάξεως των 0.06 mmol/L στα επίπεδα γλυκόζης υπό την επίδραση των γενετικού σκορ (GRS) και 80% για την ανίχνευση μιας αλλαγής της τάξεως των 0.06 mmol/L στα επίπεδα γλυκόζης στις αναλύσεις αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων

στα επίπεδα γλυκόζης. Φαίνεται λοιπόν, ότι το μικρό μέγεθος δείγματος δεν εξασφαλίζει την απαραίτητη ισχύ για τον εντοπισμό νέων περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται με το φαινότυπο, ούτε για την επιβεβαίωση όλων των δημοσιευμένων πολυμορφισμών. Παρόλα αυτά, η κατεύθυνση της επίδρασης των πολυμορφισμών που διερευνήθηκαν, καθώς και η αθροιστική επίδρασή τους στο φαινότυπο επιβεβαιώθηκαν υποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο ότι οι μελέτες GOMAP και THISEAS αποτελούν μελέτες στις οποίες μπορεί να εκτιμηθεί η επίδραση γενετικών παραγόντων στα επίπεδα γλυκόζης. Επίσης, παρόλο που πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι για συγχυτικούς παράγοντες, εντούτοις δεν αποκλείεται η παρουσία άλλων συγχυτικών παραγόντων.

Στη μελέτη THISEAS η επίδραση παραμέτρων του τρόπου ζωής όπως για παράδειγμα οι διατροφικές συνήθειες και η αθλητική δραστηριότητα εκτιμήθηκαν με τη χρήση ερωτηματολογίων και η διατροφική αξιολόγηση έγινε με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ). Σε αυτό το σημείο τα άτομα με μη αληθοφανείς αναφορές της διαιτητικής τους πρόσληψης αφαιρέθηκαν από τις αναλύσεις δεδομένου ότι ορισμένοι εθελοντές μπορεί να υποεκτίμησαν ή υπερεκτίμησαν την διατροφική τους πρόσληψη. Τέλος, δεδομένου ότι η ισχύς για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γενετικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής είναι μικρή, πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των δεικτών γενετικής προδιάθεσης με τον δείκτη του τρόπου ζωής, αλληλεπιδράσεις οι οποίες ίσως διακρίνονται από μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης και είναι ίσως ευκολότερα ανιχνεύσιμες.

Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση από τη διερεύνηση που πραγματοποιήθηκε για την αθροιστική επίδραση των γνωστών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης στο σύνολο των ατόμων των μελετών. Επίσης η αλληλεπίδραση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης για τα επίπεδα γλυκόζης με το δείκτη του τρόπου ζωής ήταν σημαντική στα επίπεδα γλυκόζης και συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων γλυκόζης για κάθε επιπλέον αλληλόμορφο κινδύνου σε συνδυασμό με μία μονάδα αύξησης του τρόπου ζωής.

Τα ευρήματα αυτά ίσως υποδεικνύουν ότι τα άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση για τα επίπεδα γλυκόζης ή/και τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη είναι πιθανό να εμφανίζουν μείωση της γενετικής επίδρασης στο φαινότυπο με υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής. Επομένως, το σύνολο διατροφικών συμπεριφορών και αθλητικών δραστηριοτήτων θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των διαταραχών στην ομοιόσταση της γλυκόζης και στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση.

Παράλληλα, από τη σύγκριση ανάμεσα στο σταθμισμένο δείκτη για τους συντελεστές συσχέτισης και τα επίπεδα γλυκόζης ανάμεσα σε ψυχιατρικούς και μη ψυχιατρικούς εθελοντές παρατηρήθηκε ότι οι ψυχιατρικοί εθελοντές φέρουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές του σταθμισμένου γενετικού δείκτη συγκριτικά με τους μη ψυχιατρικούς ($p < 0.0001$).

Δεδομένου ότι αρκετές βιολογικές λειτουργίες των γνωστών περιοχών του γονιδιώματος για τα επίπεδα γλυκόζης, το σακχαρώδη τύπου 2 και τη σχιζοφρένεια δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως και λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη ισχύ της μελέτης, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της αλληλεπίδρασης ή/και της αλληλοεπικάλυψης μεταξύ των γενετικών δεικτών για τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και διαταραχών της ομοιόστασης της γλυκόζης με αυτούς για τον κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας και ψυχιατρικών νοσημάτων, θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω σε μελλοντικές έρευνες. Επίσης, η διεξοδική μελέτη των μεταβολικών μονοπατιών και των εμπλεκόμενων γονιδίων θα μπορούσε να αποκαλύψει τους μηχανισμούς που οδηγούν στη συννοσηρότητα σχιζοφρένειας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fasanmade, O.A., I.A. Odeniyi, and A.O. Ogbera, *Diabetic ketoacidosis: diagnosis and management*. Afr J Med Med Sci, 2008. **37**(2): p. 99-105.
2. Dixon, L., et al., *Prevalence and correlates of diabetes in national schizophrenia samples*. Schizophr Bull, 2000. **26**(4): p. 903-12.
3. Meetoo, D., P. McGovern, and R. Safadi, *An epidemiological overview of diabetes across the world*. Br J Nurs, 2007. **16**(16): p. 1002-7.
4. Smyth, S. and A. Heron, *Diabetes and obesity: the twin epidemics*. Nat Med, 2006. **12**(1): p. 75-80.
5. Abate, N. and M. Chandalia, *Ethnicity and type 2 diabetes: focus on Asian Indians*. J Diabetes Complications, 2001. **15**(6): p. 320-7.
6. Vijan, S., *In the clinic. Type 2 diabetes*. Ann Intern Med. **152**(5): p. ITC31-15; quiz ITC316.
7. Carulli, L., et al., *Review article: diabetes, genetics and ethnicity*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **22 Suppl 2**: p. 16-9.
8. Lewis, C.M., et al., *Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia*. Am J Hum Genet, 2003. **73**(1): p. 34-48.
9. Esposito, K., et al., *Prevention of type 2 diabetes by dietary patterns: a systematic review of prospective studies and meta-analysis*. Metab Syndr Relat Disord. **8**(6): p. 471-6.
10. Ripsin, C.M., H. Kang, and R.J. Urban, *Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus*. Am Fam Physician, 2009. **79**(1): p. 29-36.
11. Pasquier, F., *Diabetes and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status?* Diabetes Metab. **36 Suppl 3**: p. S100-5.
12. Nettleton, J.A., et al., *Interactions of dietary whole-grain intake with fasting glucose- and insulin-related genetic loci in individuals of European descent: a meta-analysis of 14 cohort studies*. Diabetes Care. **33**(12): p. 2684-91.
13. Touma, C. and S. Pannain, *Does lack of sleep cause diabetes?* Cleve Clin J Med. **78**(8): p. 549-58.
14. Christian, P. and C.P. Stewart, *Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease*. J Nutr. **140**(3): p. 437-45.
15. Abdullah, A., et al., *The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies*. Diabetes Res Clin Pract. **89**(3): p. 309-19.
16. Ganz, M.L., et al., *The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States*. Diabetol Metab Syndr. **6**(1): p. 50.
17. Pan, A., et al., *Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Diabetes Endocrinol. **3**(12): p. 958-67.
18. Bi, Y., et al., *Advanced research on risk factors of type 2 diabetes*. Diabetes Metab Res Rev. **28 Suppl 2**: p. 32-9.
19. Malik, V.S., et al., *Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk*. Circulation. **121**(11): p. 1356-64.
20. Malik, V.S., et al., *Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis*. Diabetes Care. **33**(11): p. 2477-83.
21. Lee, I.M., et al., *Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy*. Lancet. **380**(9838): p. 219-29.

22. Lind, L. and P.M. Lind, *Can persistent organic pollutants and plastic-associated chemicals cause cardiovascular disease?* J Intern Med. **271**(6): p. 537-53.
23. Lyssenko, V., et al., *Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes.* J Clin Invest, 2007. **117**(8): p. 2155-63.
24. Schafer, S.A., et al., *Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms.* Diabetologia, 2007. **50**(12): p. 2443-50.
25. Gjesing, A.P., et al., *Carriers of the TCF7L2 rs7903146 TT genotype have elevated levels of plasma glucose, serum proinsulin and plasma gastric inhibitory polypeptide (GIP) during a meal test.* Diabetologia. **54**(1): p. 103-10.
26. Kaminska, D., et al., *Adipose tissue TCF7L2 splicing is regulated by weight loss and associates with glucose and fatty acid metabolism.* Diabetes. **61**(11): p. 2807-13.
27. Grant, S.F., *Understanding the elusive mechanism of action of TCF7L2 in metabolism.* Diabetes. **61**(11): p. 2657-8.
28. Boj, S.F., et al., *Diabetes risk gene and Wnt effector Tcf7l2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand.* Cell. **151**(7): p. 1595-607.
29. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.* Lancet. **380**(9859): p. 2095-128.
30. Burwinkel, B., et al., *Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variant is associated with familial breast cancer risk: a case-control study.* BMC Cancer, 2006. **6**: p. 268.
31. Gasperoni, T.L., et al., *Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2003. **116B**(1): p. 8-16.
32. Lefebvre, B., et al., *Regulation and functional effects of ZNT8 in human pancreatic islets.* J Endocrinol. **214**(2): p. 225-32.
33. Queitsch, C., K.D. Carlson, and S. Girirajan, *Lessons from model organisms: phenotypic robustness and missing heritability in complex disease.* PLoS Genet. **8**(11): p. e1003041.
34. Hanis, C.L., et al., *A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2.* Nat Genet, 1996. **13**(2): p. 161-6.
35. Xu, J., J. Wang, and B. Chen, *SLC30A8 (ZnT8) variations and type 2 diabetes in the Chinese Han population.* Genet Mol Res. **11**(2): p. 1592-8.
36. Scott, R.A., et al., *Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways.* Nat Genet. **44**(9): p. 991-1005.
37. Dupuis, J., et al., *New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk.* Nat Genet. **42**(2): p. 105-16.
38. Nielsen, L.B., et al., *Relationship between ZnT8Ab, the SLC30A8 gene and disease progression in children with newly diagnosed type 1 diabetes.* Autoimmunity. **44**(8): p. 616-23.
39. Winkler, C., et al., *Lack of association of type 2 diabetes susceptibility genotypes and body weight on the development of islet autoimmunity and type 1 diabetes.* PLoS One. **7**(4): p. e35410.
40. Li, H., et al., *Association between type 2 diabetes and rs10811661 polymorphism upstream of CDKN2A/B: a meta-analysis.* Acta Diabetol. **50**(5): p. 657-62.

41. Cunningham, M.S. and B. Keavney, *Genetic mechanisms mediating atherosclerosis susceptibility at the chromosome 9p21 locus*. Curr Atheroscler Rep. **13**(3): p. 193-201.
42. Le, H.T., A.M. Sorrell, and K. Siddle, *Two isoforms of the mRNA binding protein IGF2BP2 are generated by alternative translational initiation*. PLoS One. **7**(3): p. e33140.
43. Duesing, K., et al., *Evaluation of the association of IGF2BP2 variants with type 2 diabetes in French Caucasians*. Diabetes, 2008. **57**(7): p. 1992-6.
44. Huang, Q., et al., *IGF2BP2 variations influence repaglinide response and risk of type 2 diabetes in Chinese population*. Acta Pharmacol Sin. **31**(6): p. 709-17.
45. Voight, B.F., et al., *Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis*. Nat Genet. **42**(7): p. 579-89.
46. Herder, C. and M. Roden, *Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance*. Eur J Clin Invest. **41**(6): p. 679-92.
47. Bodhini, D., et al., *Association of calpain 10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Southern Indians*. Metabolism. **60**(5): p. 681-8.
48. Ezzidi, I., et al., *Variants within the calpain-10 gene and relationships with type 2 diabetes (T2DM) and T2DM-related traits among Tunisian Arabs*. Diabetes Metab. **36**(5): p. 357-62.
49. Wu, W., et al., *Identification of glucose-dependant insulin secretion targets in pancreatic beta cells by combining defined-mechanism compound library screening and siRNA gene silencing*. J Biomol Screen, 2008. **13**(2): p. 128-34.
50. Duggirala, R., et al., *Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans*. Am J Hum Genet, 1999. **64**(4): p. 1127-40.
51. Keltner, N.L. and J.S. Grant, *Smoke, smoke, smoke that cigarette*. Perspect Psychiatr Care, 2006. **42**(4): p. 256-61.
52. Tong, Y., et al., *Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis*. BMC Med Genet, 2009. **10**: p. 15.
53. Gaulton, K.J., et al., *Comprehensive association study of type 2 diabetes and related quantitative traits with 222 candidate genes*. Diabetes, 2008. **57**(11): p. 3136-44.
54. Ruchat, S.M., et al., *Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2009. **117**(9): p. 455-9.
55. Ringel, J., et al., *Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor gamma and diabetes mellitus*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **254**(2): p. 450-3.
56. Clement, K., et al., *The Pro115Gln and Pro12Ala PPAR gamma gene mutations in obesity and type 2 diabetes*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(3): p. 391-3.
57. Clausen, J.O., et al., *Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1*. Lancet, 1995. **346**(8972): p. 397-402.
58. Le Fur, S., C. Le Stunff, and P. Bougneres, *Increased insulin resistance in obese children who have both 972 IRS-1 and 1057 IRS-2 polymorphisms*. Diabetes, 2002. **51 Suppl 3**: p. S304-7.
59. Hani, E.H., et al., *Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K⁺ channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the*

- polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians*. Diabetologia, 1998. **41**(12): p. 1511-5.
60. Nielsen, E.M., et al., *The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes*. Diabetes, 2003. **52**(2): p. 573-7.
 61. Florez, J.C., et al., *Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region*. Diabetes, 2004. **53**(5): p. 1360-8.
 62. Sandhu, M.S., et al., *Common variants in WFS1 confer risk of type 2 diabetes*. Nat Genet, 2007. **39**(8): p. 951-3.
 63. Franks, P.W., et al., *Replication of the association between variants in WFS1 and risk of type 2 diabetes in European populations*. Diabetologia, 2008. **51**(3): p. 458-63.
 64. Furuta, H., et al., *Nonsense and missense mutations in the human hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) and their relation to type 2 diabetes in Japanese*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(8): p. 3859-63.
 65. Tiwari, A.K., et al., *Genetics in schizophrenia: where are we and what next?* Dialogues Clin Neurosci. **12**(3): p. 289-303.
 66. Zhu, Q., et al., *T130I mutation in HNF-4alpha gene is a loss-of-function mutation in hepatocytes and is associated with late-onset Type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects*. Diabetologia, 2003. **46**(4): p. 567-73.
 67. Pal, A. and M.I. McCarthy, *The genetics of type 2 diabetes and its clinical relevance*. Clin Genet. **83**(4): p. 297-306.
 68. Peng, S., et al., *TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121,174 subjects*. Mutagenesis. **28**(1): p. 25-37.
 69. McCarthy, M.I. and E. Zeggini, *Genome-wide association studies in type 2 diabetes*. Curr Diab Rep, 2009. **9**(2): p. 164-71.
 70. Billings, L.K. and J.C. Florez, *The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS?* Ann N Y Acad Sci. **1212**: p. 59-77.
 71. Temelkova-Kurktschiev, T. and T. Stefanov, *Lifestyle and genetics in obesity and type 2 diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes. **120**(1): p. 1-6.
 72. Franks, P.W., *Gene x environment interactions in type 2 diabetes*. Curr Diab Rep. **11**(6): p. 552-61.
 73. Grarup, N. and G. Andersen, *Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. **10**(4): p. 420-6.
 74. Skinner, M.K., *Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability*. Epigenetics. **6**(7): p. 838-42.
 75. Tokuhiro, S., et al., *An intronic SNP in a RUNX1 binding site of SLC22A4, encoding an organic cation transporter, is associated with rheumatoid arthritis*. Nat Genet, 2003. **35**(4): p. 341-8.
 76. Prudente, S., et al., *Genetic prediction of common diseases. Still no help for the clinical diabetologist!* Nutr Metab Cardiovasc Dis. **22**(11): p. 929-36.
 77. Izzedine, H., et al., *Drug-induced diabetes mellitus*. Expert Opin Drug Saf, 2005. **4**(6): p. 1097-109.
 78. Farrell, J.B., A. Deshmukh, and A.A. Baghaie, *Low testosterone and the association with type 2 diabetes*. Diabetes Educ, 2008. **34**(5): p. 799-806.
 79. Saad, F. and L. Gooren, *The role of testosterone in the metabolic syndrome: a review*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2009. **114**(1-2): p. 40-3.
 80. *International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(7): p. 1327-34.

81. Karlsgodt, K.H., et al., *The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects*. Schizophr Res, 2007. **89**(1-3): p. 191-7.
82. Selph, S., et al., *Screening for type 2 diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med. **162**(11): p. 765-76.
83. Valdez, R., *Detecting undiagnosed type 2 diabetes: family history as a risk factor and screening tool*. J Diabetes Sci Technol, 2009. **3**(4): p. 722-6.
84. Theodoraki, E.V., et al., *Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study*. BMC Med Genet. **11**: p. 28.
85. Park, S. and P.S. Holzman, *Association of working memory deficit and eye tracking dysfunction in schizophrenia*. Schizophr Res, 1993. **11**(1): p. 55-61.
86. Raina Elley, C. and T. Kenealy, *Lifestyle interventions reduced the long-term risk of diabetes in adults with impaired glucose tolerance*. Evid Based Med, 2008. **13**(6): p. 173.
87. Orozco, L.J., et al., *Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD003054.
88. Schellenberg, E.S., et al., *Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med. **159**(8): p. 543-51.
89. O'Gorman, D.J. and A. Krook, *Exercise and the treatment of diabetes and obesity*. Med Clin North Am. **95**(5): p. 953-69.
90. Nield, L., et al., *Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD005102.
91. Carter, P., et al., *Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis*. Bmj. **341**: p. c4229.
92. Santaguida, P.L., et al., *Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 2005(128): p. 1-11.
93. Seida, J.C., et al., *Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab. **99**(10): p. 3551-60.
94. Farmer, A.J., et al., *Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes*. Bmj. **344**: p. e486.
95. Emdin, C.A., et al., *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Jama. **313**(6): p. 603-15.
96. Inzucchi, S.E., et al., *Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetologia. **58**(3): p. 429-42.
97. Simpson, T.C., et al., *Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes*. Cochrane Database Syst Rev, (5): p. CD004714.
98. Zanuso, S., et al., *Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence*. Acta Diabetol. **47**(1): p. 15-22.
99. Purcell, S., et al., *PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses*. Am J Hum Genet, 2007. **81**(3): p. 559-75.
100. Feinman, R.D., et al., *Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base*. Nutrition. **31**(1): p. 1-13.

101. Hawthorne, K., et al., *Culturally appropriate health education for type 2 diabetes mellitus in ethnic minority groups*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD006424.
102. Boussageon, R., et al., *Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials*. PLoS Med. **9**(4): p. e1001204.
103. Richter, B., et al., *Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD006063.
104. Chen, W.M., et al., *Variations in the G6PC2/ABCB11 genomic region are associated with fasting glucose levels*. J Clin Invest, 2008. **118**(7): p. 2620-8.
105. Cheng, J., et al., *Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis*. JAMA Intern Med. **174**(5): p. 773-85.
106. Swinnen, S.G., et al., *Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev, (7): p. CD006383.
107. Waugh, N., et al., *Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess. **14**(36): p. 1-248.
108. Picot, J., et al., *The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2009. **13**(41): p. 1-190, 215-357, iii-iv.
109. Frachetti, K.J. and A.B. Goldfine, *Bariatric surgery for diabetes management*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009. **16**(2): p. 119-24.
110. Schulman, A.P., et al., *"Metabolic" surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus*. Endocr Pract, 2009. **15**(6): p. 624-31.
111. Colucci, R.A., *Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option*. Postgrad Med. **123**(1): p. 24-33.
112. Craddock, N., M.C. O'Donovan, and M.J. Owen, *The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis*. J Med Genet, 2005. **42**(3): p. 193-204.
113. Becker, K.G., et al., *The genetic association database*. Nat Genet, 2004. **36**(5): p. 431-2.
114. Auquier, P., et al., *Mortality in schizophrenia*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2007. **16**(12): p. 1308-12.
115. Laursen, T.M., T. Munk-Olsen, and M. Vestergaard, *Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry. **25**(2): p. 83-8.
116. Hor, K. and M. Taylor, *Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors*. J Psychopharmacol. **24**(4 Suppl): p. 81-90.
117. van Os, J. and S. Kapur, *Schizophrenia*. Lancet, 2009. **374**(9690): p. 635-45.
118. Kumra, S., et al., *Childhood-onset schizophrenia: research update*. Can J Psychiatry, 2001. **46**(10): p. 923-30.
119. Menezes, N.M., T. Arenovich, and R.B. Zipursky, *A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis*. Psychol Med, 2006. **36**(10): p. 1349-62.
120. Picchioni, M.M. and R.M. Murray, *Schizophrenia*. Bmj, 2007. **335**(7610): p. 91-5.
121. Dauvermann, M.R., et al., *Computational neuropsychiatry - schizophrenia as a cognitive brain network disorder*. Front Psychiatry. **5**: p. 30.
122. Cohen, A., et al., *Questioning an axiom: better prognosis for schizophrenia in the developing world?* Schizophr Bull, 2008. **34**(2): p. 229-44.

123. Hsueh, W.C., et al., *Diabetes in the Old Order Amish: characterization and heritability analysis of the Amish Family Diabetes Study*. Diabetes Care, 2000. **23**(5): p. 595-601.
124. Green, M.F., *Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder*. J Clin Psychiatry, 2006. **67 Suppl 9**: p. 3-8; discussion 36-42.
125. Palmer, B.A., V.S. Pankratz, and J.M. Bostwick, *The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(3): p. 247-53.
126. Carlborg, A., et al., *Suicide in schizophrenia*. Expert Rev Neurother. **10**(7): p. 1153-64.
127. de Leon, J. and F.J. Diaz, *A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors*. Schizophr Res, 2005. **76**(2-3): p. 135-57.
128. Tamminga, C.A. and D.R. Medoff.
129. Baier, M., *Insight in schizophrenia: a review*. Curr Psychiatry Rep. **12**(4): p. 356-61.
130. Fadgyas-Stanculete, M., et al., *The relationship between irritable bowel syndrome and psychiatric disorders: from molecular changes to clinical manifestations*. J Mol Psychiatry. **2**(1): p. 4.
131. Smith, T., C. Weston, and J. Lieberman, *Schizophrenia (maintenance treatment)*. Am Fam Physician. **82**(4): p. 338-9.
132. Pomarol-Clotet, E., et al., *Semantic priming in schizophrenia: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2008. **192**(2): p. 92-7.
133. Addington, J., et al., *North American Prodrome Longitudinal Study: a collaborative multisite approach to prodromal schizophrenia research*. Schizophr Bull, 2007. **33**(3): p. 665-72.
134. Matthysse, S., et al., *Linkage of eye movement dysfunction to chromosome 6p in schizophrenia: additional evidence*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2004. **128B**(1): p. 30-6.
135. Harrison, P.J. and D.R. Weinberger, *Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence*. Mol Psychiatry, 2005. **10**(1): p. 40-68; image 5.
136. Flint, J. and M. Munafo, *Schizophrenia: genesis of a complex disease*. Nature. **511**(7510): p. 412-3.
137. Badner, J.A. and E.S. Gershon, *Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2002. **7**(4): p. 405-11.
138. Murphy, K.C., *Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome*. Lancet, 2002. **359**(9304): p. 426-30.
139. Axelrod, J. and R. Tomchick, *Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols*. J Biol Chem, 1958. **233**(3): p. 702-5.
140. Mannisto, P.T. and S. Kaakkola, *Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors*. Pharmacol Rev, 1999. **51**(4): p. 593-628.
141. Weinshilboum, R.M., D.M. Otterness, and C.L. Szumlanski, *Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1999. **39**: p. 19-52.
142. Tenhunen, J., et al., *Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters*. Eur J Biochem, 1994. **223**(3): p. 1049-59.
143. Matsumoto, M., et al., *Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function*. Neuroscience, 2003. **116**(1): p. 127-37.

144. Kastner, A., et al., *Immunohistochemical study of catechol-O-methyltransferase in the human mesostriatal system*. Neuroscience, 1994. **62**(2): p. 449-57.
145. Karoum, F., S.J. Chrapusta, and M.F. Egan, *3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model*. J Neurochem, 1994. **63**(3): p. 972-9.
146. Gogos, J.A., et al., *Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(17): p. 9991-6.
147. Tunbridge, E.M., et al., *Catechol-o-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex*. J Neurosci, 2004. **24**(23): p. 5331-5.
148. Benson, M.A., et al., *Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain*. J Biol Chem, 2001. **276**(26): p. 24232-41.
149. Husi, H., et al., *Proteomic analysis of NMDA receptor-adhesion protein signaling complexes*. Nat Neurosci, 2000. **3**(7): p. 661-9.
150. Nanri, A., et al., *Fish intake and type 2 diabetes in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based Prospective Study*. Am J Clin Nutr. **94**(3): p. 884-91.
151. Weickert, C.S., et al., *Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain*. Arch Gen Psychiatry, 2004. **61**(6): p. 544-55.
152. Straub, R.E., et al., *Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(2): p. 337-48.
153. Talbot, K., et al., *Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia*. J Clin Invest, 2004. **113**(9): p. 1353-63.
154. Harrison, P.J., *The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications*. Psychopharmacology (Berl), 2004. **174**(1): p. 151-62.
155. Stefansson, H., et al., *Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(4): p. 877-92.
156. Law, A.J., et al., *Neuregulin-1 (NRG-1) mRNA and protein in the adult human brain*. Neuroscience, 2004. **127**(1): p. 125-36.
157. Kerber, G., et al., *Neuregulin-1 isoforms are differentially expressed in the intact and regenerating adult rat nervous system*. J Mol Neurosci, 2003. **21**(2): p. 149-65.
158. Stefansson, H., et al., *Neuregulin 1 and schizophrenia*. Ann Med, 2004. **36**(1): p. 62-71.
159. Falls, D.L., *Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies*. Exp Cell Res, 2003. **284**(1): p. 14-30.
160. Buonanno, A. and G.D. Fischbach, *Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system*. Curr Opin Neurobiol, 2001. **11**(3): p. 287-96.
161. Ozaki, M., *Neuregulins and the shaping of synapses*. Neuroscientist, 2001. **7**(2): p. 146-54.
162. Crone, S.A. and K.F. Lee, *Gene targeting reveals multiple essential functions of the neuregulin signaling system during development of the neuroendocrine and nervous systems*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **971**: p. 547-53.

163. Roysommuti, S., S.L. Carroll, and J.M. Wyss, *Neuregulin-1beta modulates in vivo entorhinal-hippocampal synaptic transmission in adult rats*. *Neuroscience*, 2003. **121**(3): p. 779-85.
164. Michailov, G.V., et al., *Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness*. *Science*, 2004. **304**(5671): p. 700-3.
165. Larminie, C., et al., *Selective expression of regulators of G-protein signaling (RGS) in the human central nervous system*. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004. **122**(1): p. 24-34.
166. Erdely, H.A., et al., *Regional expression of RGS4 mRNA in human brain*. *Eur J Neurosci*, 2004. **19**(11): p. 3125-8.
167. De Vries, L., et al., *The regulator of G protein signaling family*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000. **40**: p. 235-71.
168. Ross, E.M. and T.M. Wilkie, *GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: regulators of G protein signaling (RGS) and RGS-like proteins*. *Annu Rev Biochem*, 2000. **69**: p. 795-827.
169. Grillet, N., et al., *Dynamic expression of RGS4 in the developing nervous system and regulation by the neural type-specific transcription factor Phox2b*. *J Neurosci*, 2003. **23**(33): p. 10613-21.
170. Geurts, M., E. Hermans, and J.M. Maloteaux, *Opposite modulation of regulators of G protein signalling-2 RGS2 and RGS4 expression by dopamine receptors in the rat striatum*. *Neurosci Lett*, 2002. **333**(2): p. 146-50.
171. Millar, J.K., S. Christie, and D.J. Porteous, *Yeast two-hybrid screens implicate DISC1 in brain development and function*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. **311**(4): p. 1019-25.
172. Miyoshi, K., et al., *Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth*. *Mol Psychiatry*, 2003. **8**(7): p. 685-94.
173. Morris, J.A., et al., *DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation*. *Hum Mol Genet*, 2003. **12**(13): p. 1591-608.
174. Ozeki, Y., et al., *Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(1): p. 289-94.
175. Camargo, L.M., et al., *Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia*. *Mol Psychiatry*, 2007. **12**(1): p. 74-86.
176. Millar, J.K., et al., *Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia*. *Hum Mol Genet*, 2000. **9**(9): p. 1415-23.
177. Carlsson, M. and A. Carlsson, *Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease*. *Trends Neurosci*, 1990. **13**(7): p. 272-6.
178. Javitt, D.C. and S.R. Zukin, *Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 1991. **148**(10): p. 1301-8.
179. Olney, J.W. and N.B. Farber, *Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*, 1995. **52**(12): p. 998-1007.
180. Tamminga, C.A., *Schizophrenia and glutamatergic transmission*. *Crit Rev Neurobiol*, 1998. **12**(1-2): p. 21-36.
181. Tsai, G. and J.T. Coyle, *Glutamatergic mechanisms in schizophrenia*. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2002. **42**: p. 165-79.

182. Konradi, C. and S. Heckers, *Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment*. Pharmacol Ther, 2003. **97**(2): p. 153-79.
183. Laruelle, M., L.S. Kegeles, and A. Abi-Dargham, *Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment*. Ann N Y Acad Sci, 2003. **1003**: p. 138-58.
184. Schiffer, H.H., *Glutamate receptor genes: susceptibility factors in schizophrenia and depressive disorders?* Mol Neurobiol, 2002. **25**(2): p. 191-212.
185. Thermenos, H.W., et al., *Functional magnetic resonance imaging during auditory verbal working memory in nonpsychotic relatives of persons with schizophrenia: a pilot study*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(5): p. 490-500.
186. Lohmueller, K.E., et al., *Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease*. Nat Genet, 2003. **33**(2): p. 177-82.
187. Cartmell, J. and D.D. Schoepp, *Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors*. J Neurochem, 2000. **75**(3): p. 889-907.
188. De Blasi, A., et al., *Molecular determinants of metabotropic glutamate receptor signaling*. Trends Pharmacol Sci, 2001. **22**(3): p. 114-20.
189. Spooren, W., et al., *Insight into the function of Group I and Group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors: behavioural characterization and implications for the treatment of CNS disorders*. Behav Pharmacol, 2003. **14**(4): p. 257-77.
190. Ohishi, H., et al., *Distribution of the mRNA for a metabotropic glutamate receptor (mGluR3) in the rat brain: an in situ hybridization study*. J Comp Neurol, 1993. **335**(2): p. 252-66.
191. Makoff, A., et al., *Molecular characterization and localization of human metabotropic glutamate receptor type 3*. Brain Res Mol Brain Res, 1996. **40**(1): p. 55-63.
192. Petralia, R.S., et al., *The metabotropic glutamate receptors, mGluR2 and mGluR3, show unique postsynaptic, presynaptic and glial localizations*. Neuroscience, 1996. **71**(4): p. 949-76.
193. Ohnuma, T., et al., *Expression of the human excitatory amino acid transporter 2 and metabotropic glutamate receptors 3 and 5 in the prefrontal cortex from normal individuals and patients with schizophrenia*. Brain Res Mol Brain Res, 1998. **56**(1-2): p. 207-17.
194. Tamaru, Y., et al., *Distribution of metabotropic glutamate receptor mGluR3 in the mouse CNS: differential location relative to pre- and postsynaptic sites*. Neuroscience, 2001. **106**(3): p. 481-503.
195. Crook, J.M., et al., *Comparative analysis of group II metabotropic glutamate receptor immunoreactivity in Brodmann's area 46 of the dorsolateral prefrontal cortex from patients with schizophrenia and normal subjects*. Mol Psychiatry, 2002. **7**(2): p. 157-64.
196. Luyt, K., A. Varadi, and E. Molnar, *Functional metabotropic glutamate receptors are expressed in oligodendrocyte progenitor cells*. J Neurochem, 2003. **84**(6): p. 1452-64.
197. Chumakov, I., et al., *Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(21): p. 13675-80.
198. Mothet, J.P., et al., *D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(9): p. 4926-31.
199. Romaguera, D., et al., *Mediterranean diet and type 2 diabetes risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: the InterAct project*. Diabetes Care. **34**(9): p. 1913-8.

200. Cousin, M.A. and P.J. Robinson, *The dephosphins: dephosphorylation by calcineurin triggers synaptic vesicle endocytosis*. Trends Neurosci, 2001. **24**(11): p. 659-65.
201. Winder, D.G. and J.D. Sweatt, *Roles of serine/threonine phosphatases in hippocampal synaptic plasticity*. Nat Rev Neurosci, 2001. **2**(7): p. 461-74.
202. Groth, R.D., R.L. Dunbar, and P.G. Mermelstein, *Calcineurin regulation of neuronal plasticity*. Biochem Biophys Res Commun, 2003. **311**(4): p. 1159-71.
203. Greengard, P., *The neurobiology of slow synaptic transmission*. Science, 2001. **294**(5544): p. 1024-30.
204. Svenningsson, P., et al., *DARPP-32: an integrator of neurotransmission*. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2004. **44**: p. 269-96.
205. Miyakawa, T., et al., *Conditional calcineurin knockout mice exhibit multiple abnormal behaviors related to schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(15): p. 8987-92.
206. Lehtinen, A.B., et al., *Association of NOS1AP genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study*. Diabetes, 2008. **57**(4): p. 1108-14.
207. Leonard, S., et al., *Smoking and mental illness*. Pharmacol Biochem Behav, 2001. **70**(4): p. 561-70.
208. Breese, C.R., et al., *Comparison of the regional expression of nicotinic acetylcholine receptor alpha7 mRNA and [125I]-alpha-bungarotoxin binding in human postmortem brain*. J Comp Neurol, 1997. **387**(3): p. 385-98.
209. Fabian-Fine, R., et al., *Ultrastructural distribution of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit in rat hippocampus*. J Neurosci, 2001. **21**(20): p. 7993-8003.
210. Kawai, H., W. Zago, and D.K. Berg, *Nicotinic alpha 7 receptor clusters on hippocampal GABAergic neurons: regulation by synaptic activity and neurotrophins*. J Neurosci, 2002. **22**(18): p. 7903-12.
211. Court, J., et al., *Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: alpha-bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus*. J Neurochem, 1999. **73**(4): p. 1590-7.
212. Guan, Z.Z., et al., *Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain*. Neuroreport, 1999. **10**(8): p. 1779-82.
213. Marutle, A., et al., *Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia*. J Chem Neuroanat, 2001. **22**(1-2): p. 115-26.
214. Jiang, R., et al., *Nut and peanut butter consumption and risk of type 2 diabetes in women*. Jama, 2002. **288**(20): p. 2554-60.
215. Emamian, E.S., et al., *Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia*. Nat Genet, 2004. **36**(2): p. 131-7.
216. Kozlovsky, N., R.H. Belmaker, and G. Agam, *GSK-3 and the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia*. Eur Neuropsychopharmacol, 2002. **12**(1): p. 13-25.
217. Laws, S.M., et al., *Variation at the APOE -491 promoter locus is associated with altered brain levels of apolipoprotein E*. Mol Psychiatry, 2002. **7**(8): p. 886-90.
218. Greenwood, C.E., *Dietary carbohydrate, glucose regulation, and cognitive performance in elderly persons*. Nutr Rev, 2003. **61**(5 Pt 2): p. S68-74.
219. Lemonde, S., et al., *Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide*. J Neurosci, 2003. **23**(25): p. 8788-99.
220. Theuns, J., et al., *Alzheimer-associated C allele of the promoter polymorphism -22C>T causes a critical neuron-specific decrease of presenilin 1 expression*. Hum Mol Genet, 2003. **12**(8): p. 869-77.

221. Mill, J., et al., *Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR*. Am J Med Genet, 2002. **114**(8): p. 975-9.
222. Savoy, Y.E., et al., *Differential effects of various typical and atypical antipsychotics on plasma glucose and insulin levels in the mouse: evidence for the involvement of sympathetic regulation*. Schizophr Bull. **36**(2): p. 410-8.
223. Zheng, Y., et al., *Association of the carboxyl-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase gene with schizophrenia in the Chinese Han population*. Biochem Biophys Res Commun, 2005. **328**(4): p. 809-15.
224. Jaenisch, R. and A. Bird, *Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals*. Nat Genet, 2003. **33 Suppl**: p. 245-54.
225. Petronis, A., *The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(10): p. 965-70.
226. Drake, R.J. and S.W. Lewis, *Early detection of schizophrenia*. Curr Opin Psychiatry, 2005. **18**(2): p. 147-50.
227. O'Donovan, M.C., N.M. Williams, and M.J. Owen, *Recent advances in the genetics of schizophrenia*. Hum Mol Genet, 2003. **12 Spec No 2**: p. R125-33.
228. McLaren, J.A., et al., *Assessing evidence for a causal link between cannabis and psychosis: a review of cohort studies*. Int J Drug Policy. **21**(1): p. 10-9.
229. O'Donovan, M.C., N.J. Craddock, and M.J. Owen, *Genetics of psychosis; insights from views across the genome*. Hum Genet, 2009. **126**(1): p. 3-12.
230. Craddock, N. and M.J. Owen, *The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone*. Br J Psychiatry. **196**(2): p. 92-5.
231. Grant, R.W., A.F. Moore, and J.C. Florez, *Genetic architecture of type 2 diabetes: recent progress and clinical implications*. Diabetes Care, 2009. **32**(6): p. 1107-14.
232. van Os, J., *Does the urban environment cause psychosis?* Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 287-8.
233. Dvir, Y., B. Denietolis, and J.A. Frazier, *Childhood trauma and psychosis*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. **22**(4): p. 629-41.
234. Nemani, K., et al., *Schizophrenia and the gut-brain axis*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. **56**: p. 155-60.
235. Gregg, E.W., et al., *Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes*. Arch Intern Med, 2003. **163**(12): p. 1440-7.
236. Sagud, M., et al., *Smoking and schizophrenia*. Psychiatr Danub, 2009. **21**(3): p. 371-5.
237. Large, M., et al., *Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis*. Arch Gen Psychiatry. **68**(6): p. 555-61.
238. Chadwick, B., M.L. Miller, and Y.L. Hurd, *Cannabis Use during Adolescent Development: Susceptibility to Psychiatric Illness*. Front Psychiatry. **4**: p. 129.
239. Niesink, R.J. and M.W. van Laar, *Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC?* Front Psychiatry. **4**: p. 130.
240. Parakh, P. and D. Basu, *Cannabis and psychosis: have we found the missing links?* Asian J Psychiatry. **6**(4): p. 281-7.
241. Gage, S.H., M. Hickman, and S. Zammit, *Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence*. Biol Psychiatry.
242. Leweke, F.M. and D. Koethe, *Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction*. Addict Biol, 2008. **13**(2): p. 264-75.
243. Yolken, R., *Viruses and schizophrenia: a focus on herpes simplex virus*. Herpes, 2004. **11 Suppl 2**: p. 83A-88A.

244. Arias, I., et al., *Infectious agents associated with schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Res. **136**(1-3): p. 128-36.
245. Bentall, R.P., et al., *Prospects for a cognitive-developmental account of psychotic experiences*. Br J Clin Psychol, 2007. **46**(Pt 2): p. 155-73.
246. Cohen, A.S. and N.M. Docherty, *Affective reactivity of speech and emotional experience in patients with schizophrenia*. Schizophr Res, 2004. **69**(1): p. 7-14.
247. Smith, B., et al., *Emotion and psychosis: links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations*. Schizophr Res, 2006. **86**(1-3): p. 181-8.
248. Bell, V., P.W. Halligan, and H.D. Ellis, *Explaining delusions: a cognitive perspective*. Trends Cogn Sci, 2006. **10**(5): p. 219-26.
249. Freeman, M.S., et al., *Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families*. Diabet Med, 2002. **19**(12): p. 994-9.
250. Kuipers, E., et al., *Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioral therapy for persistent positive symptoms*. Schizophr Bull, 2006. **32 Suppl 1**: p. S24-31.
251. Tandon, R., et al., *Definition and description of schizophrenia in the DSM-5*. Schizophr Res. **150**(1): p. 3-10.
252. Heckers, S., R. Tandon, and J. Bustillo, *Catatonia in the DSM--shall we move or not?* Schizophr Bull. **36**(2): p. 205-7.
253. Barch, D.M., et al., *Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5*. Schizophr Res. **150**(1): p. 15-20.
254. Erlangsen, A., et al., *Schizophrenia--a predictor of suicide during the second half of life?* Schizophr Res. **134**(2-3): p. 111-7.
255. Lindenmayer, J.P., et al., *Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(2): p. 290-6.
256. Pharoah, F., et al., *Family intervention for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, (12): p. CD000088.
257. Medalia, A. and J. Choi, *Cognitive remediation in schizophrenia*. Neuropsychol Rev, 2009. **19**(3): p. 353-64.
258. Ruddy, R.A. and K. Dent-Brown, *Drama therapy for schizophrenia or schizophrenia-like illnesses*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD005378.
259. Saha, S., U.G. Gerdtham, and P. Johansson, *Economic evaluation of lifestyle interventions for preventing diabetes and cardiovascular diseases*. Int J Environ Res Public Health. **7**(8): p. 3150-95.
260. Ustun, T.B., et al., *Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries*. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. Lancet, 1999. **354**(9173): p. 111-5.
261. Warner, R., *Recovery from schizophrenia and the recovery model*. Curr Opin Psychiatry, 2009. **22**(4): p. 374-80.
262. Jakobsen, K.D., et al., *Reliability of clinical ICD-10 schizophrenia diagnoses*. Nord J Psychiatry, 2005. **59**(3): p. 209-12.
263. Pope, H.G., Jr., *Distinguishing bipolar disorder from schizophrenia in clinical practice: guidelines and case reports*. Hosp Community Psychiatry, 1983. **34**(4): p. 322-8.
264. McGlashan, T.H., *Testing DSM-III symptom criteria for schizotypal and borderline personality disorders*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(2): p. 143-8.

265. Stafford, M.R., et al., *Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis*. Bmj. **346**: p. f185.
266. McGurk, S.R., et al., *Cognitive training for supported employment: 2-3 year outcomes of a randomized controlled trial*. Am J Psychiatry, 2007. **164**(3): p. 437-41.
267. Gorczynski, P. and G. Faulkner, *Exercise therapy for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, (5): p. CD004412.
268. Leucht, S., et al., *Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. Lancet. **379**(9831): p. 2063-71.
269. Harrow, M. and T.H. Jobe, *Does long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery?* Schizophr Bull. **39**(5): p. 962-5.
270. Kane, J.M. and C.U. Correll, *Pharmacologic treatment of schizophrenia*. Dialogues Clin Neurosci. **12**(3): p. 345-57.
271. Hartling, L., et al., *Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med. **157**(7): p. 498-511.
272. Barry, S.J., T.M. Gaughan, and R. Hunter, *Schizophrenia*. BMJ Clin Evid. **2012**.
273. Bresee, L.C., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors and disease in people with schizophrenia: a population-based study*. Schizophr Res. **117**(1): p. 75-82.
274. Chien, I.C., et al., *Prevalence of diabetes in patients with schizophrenia in Taiwan: a population-based National Health Insurance study*. Schizophr Res, 2009. **111**(1-3): p. 17-22.
275. Newcomer, J.W., *Metabolic syndrome and mental illness*. Am J Manag Care, 2007. **13**(7 Suppl): p. S170-7.
276. Lin, P.I. and A.R. Shuldiner, *Rethinking the genetic basis for comorbidity of schizophrenia and type 2 diabetes*. Schizophr Res. **123**(2-3): p. 234-43.
277. Gough, S.C. and M.C. O'Donovan, *Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution?* J Psychopharmacol, 2005. **19**(6 Suppl): p. 47-55.
278. McGrath, J., et al., *Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study*. Schizophr Res, 2004. **67**(2-3): p. 237-45.
279. Zeitz, U., et al., *Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor*. Faseb J, 2003. **17**(3): p. 509-11.
280. Bourlon, P.M., A. Faure-Dussert, and B. Billaudel, *The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of langerhans of rats*. J Endocrinol, 1999. **162**(1): p. 101-9.
281. Bland, R., et al., *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004. **89-90**(1-5): p. 121-5.
282. Ryan, M.C. and J.H. Thakore, *Physical consequences of schizophrenia and its treatment: the metabolic syndrome*. Life Sci, 2002. **71**(3): p. 239-57.
283. Goldman, L.S., *Medical illness in patients with schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 1999. **60 Suppl 21**: p. 10-5.
284. Avignon, A. and L. Monnier, *[Insulin sensitivity and stress]*. Diabetes Metab, 2001. **27**(2 Pt 2): p. 233-8.
285. Gury, C., *[Schizophrenia, diabetes mellitus and antipsychotics]*. Encephale, 2004. **30**(4): p. 382-91.
286. Thonnard-Neumann, E., *Phenothiazines and diabetes in hospitalized women*. Am J Psychiatry, 1968. **124**(7): p. 978-82.

287. Lindenmayer, J.P., A.M. Nathan, and R.C. Smith, *Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics*. J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 23**: p. 30-8.
288. Haupt, D.W. and J.W. Newcomer, *Hyperglycemia and antipsychotic medications*. J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 27**: p. 15-26; discussion 40-1.
289. Newcomer, J.W., et al., *Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(4): p. 337-45.
290. Sernyak, M.J., et al., *Undiagnosed hyperglycemia in clozapine-treated patients with schizophrenia*. J Clin Psychiatry, 2003. **64**(5): p. 605-8.
291. Tschoner, A., et al., *Effects of six second generation antipsychotics on body weight and metabolism - risk assessment and results from a prospective study*. Pharmacopsychiatry, 2009. **42**(1): p. 29-34.
292. Rouillon, F. and F. Sorbara, *Schizophrenia and diabetes: epidemiological data*. Eur Psychiatry, 2005. **20 Suppl 4**: p. S345-8.
293. Haddad, P.M., *Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data*. Br J Psychiatry Suppl, 2004. **47**: p. S80-6.
294. Saddichha, S., et al., *Diabetes and schizophrenia - effect of disease or drug? Results from a randomized, double-blind, controlled prospective study in first-episode schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand, 2008. **117**(5): p. 342-7.
295. Verma, S.K., et al., *Metabolic risk factors in drug-naive patients with first-episode psychosis*. J Clin Psychiatry, 2009. **70**(7): p. 997-1000.
296. Fernandez-Egea, E., et al., *Glucose abnormalities in the siblings of people with schizophrenia*. Schizophr Res, 2008. **103**(1-3): p. 110-3.
297. Spelman, L.M., et al., *Impaired glucose tolerance in first-episode drug-naive patients with schizophrenia*. Diabet Med, 2007. **24**(5): p. 481-5.
298. Ma, L., et al., *Variants in ARHGEF11, a candidate gene for the linkage to type 2 diabetes on chromosome 1q, are nominally associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Pima Indians*. Diabetes, 2007. **56**(5): p. 1454-9.
299. Zeggini, E., et al., *Variation within the gene encoding the upstream stimulatory factor 1 does not influence susceptibility to type 2 diabetes in samples from populations with replicated evidence of linkage to chromosome 1q*. Diabetes, 2006. **55**(9): p. 2541-8.
300. Wolford, J.K., et al., *Analysis of linkage disequilibrium between polymorphisms in the KCNJ9 gene with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians*. Mol Genet Metab, 2001. **73**(1): p. 97-103.
301. Brzustowicz, L.M., et al., *Linkage disequilibrium mapping of schizophrenia susceptibility to the CAPON region of chromosome 1q22*. Am J Hum Genet, 2004. **74**(5): p. 1057-63.
302. Miranda, A., et al., *Putative association of the carboxy-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase gene (CAPON) with schizophrenia in a Colombian population*. Schizophr Res, 2006. **82**(2-3): p. 283-5.
303. Lencz, T., et al., *Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(50): p. 19942-7.
304. Xu, B., et al., *Increased expression in dorsolateral prefrontal cortex of CAPON in schizophrenia and bipolar disorder*. PLoS Med, 2005. **2**(10): p. e263.
305. Hennah, W., et al., *A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia*. Mol Psychiatry, 2005. **10**(12): p. 1097-103.
306. Li, Y., et al., *[Screening susceptibility genes of type 2 diabetes in Chinese population by single nucleotide polymorphism analysis]*. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2005. **27**(3): p. 274-9.
307. Komiya, Y. and R. Habas, *Wnt signal transduction pathways*. Organogenesis, 2008. **4**(2): p. 68-75.

308. Lovestone, S., et al., *Schizophrenia as a GSK-3 dysregulation disorder*. Trends Neurosci, 2007. **30**(4): p. 142-9.
309. Chen, P.C., C.L. Lao, and J.C. Chen, *Dual alteration of limbic dopamine D1 receptor-mediated signalling and the Akt/GSK3 pathway in dopamine D3 receptor mutants during the development of methamphetamine sensitization*. J Neurochem, 2007. **100**(1): p. 225-41.
310. Beaulieu, J.M., R.R. Gainetdinov, and M.G. Caron, *The Akt-GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine*. Trends Pharmacol Sci, 2007. **28**(4): p. 166-72.
311. Di Forti, M., J.M. Lappin, and R.M. Murray, *Risk factors for schizophrenia--all roads lead to dopamine*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. **17 Suppl 2**: p. S101-7.
312. Howes, O.D. and S. Kapur, *The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway*. Schizophr Bull, 2009. **35**(3): p. 549-62.
313. Murray, R.M., J. Lappin, and M. Di Forti, *Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation*. Eur Neuropsychopharmacol, 2008. **18 Suppl 3**: p. S129-34.
314. Sten-Linder, M., et al., *DNA polymorphisms in the human tyrosine hydroxylase/insulin/insulin-like growth factor II chromosomal region in relation to glucose and insulin responses*. Diabetologia, 1993. **36**(1): p. 25-32.
315. Chiba, M., et al., *Tyrosine hydroxylase gene microsatellite polymorphism associated with insulin resistance in depressive disorder*. Metabolism, 2000. **49**(9): p. 1145-9.
316. Meloni, R., et al., *A rare allele of a microsatellite located in the tyrosine hydroxylase gene found in schizophrenic patients*. C R Acad Sci III, 1995. **318**(7): p. 803-9.
317. Thibaut, F., et al., *Association of DNA polymorphism in the first intron of the tyrosine hydroxylase gene with disturbances of the catecholaminergic system in schizophrenia*. Schizophr Res, 1997. **23**(3): p. 259-64.
318. Wei, J., C.N. Ramchand, and G.P. Hemmings, *Association of polymorphic VNTR region in the first intron of the human TH gene with disturbances of the catecholamine pathway in schizophrenia*. Psychiatr Genet, 1995. **5**(2): p. 83-8.
319. Nagatsu, T., *Tyrosine hydroxylase: human isoforms, structure and regulation in physiology and pathology*. Essays Biochem, 1995. **30**: p. 15-35.
320. Vietor, I., et al., *Glucoprivation by insulin leads to trans-synaptic increase in rat adrenal tyrosine hydroxylase mRNA levels*. Eur J Pharmacol, 1996. **313**(1-2): p. 119-27.
321. Rusnak, M., et al., *Different effects of insulin and 2-deoxy-D-glucose administration on tyrosine hydroxylase gene expression in the locus coeruleus and the adrenal medulla in rats*. Brain Res Bull, 1998. **46**(5): p. 447-52.
322. Jenkinson, C.P., et al., *Association of dopamine D2 receptor polymorphisms Ser311Cys and TaqIA with obesity or type 2 diabetes mellitus in Pima Indians*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(10): p. 1233-8.
323. de Leeuw van Weenen, J.E., et al., *The dopamine receptor D2 agonist bromocriptine inhibits glucose-stimulated insulin secretion by direct activation of the alpha2-adrenergic receptors in beta cells*. Biochem Pharmacol. **79**(12): p. 1827-36.
324. Garcia-Tornadu, I., et al., *Disruption of the dopamine d2 receptor impairs insulin secretion and causes glucose intolerance*. Endocrinology. **151**(4): p. 1441-50.
325. Noble, E.P., *D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2003. **116B**(1): p. 103-25.

326. Jacobsen, L.K., et al., *C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene modulates the effect of nicotine on working memory performance and cortical processing efficiency*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006. **188**(4): p. 530-40.
327. Xu, H., et al., *DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability*. *Schizophr Res*, 2007. **90**(1-3): p. 104-7.
328. Torkamani, A., E.J. Topol, and N.J. Schork, *Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association*. *Genomics*, 2008. **92**(5): p. 265-72.
329. Schaub, M.A., et al., *A Classifier-based approach to identify genetic similarities between diseases*. *Bioinformatics*, 2009. **25**(12): p. i21-9.
330. Goldman, D. and F. Ducci, *Deconstruction of vulnerability to complex diseases: enhanced effect sizes and power of intermediate phenotypes*. *ScientificWorldJournal*, 2007. **7**: p. 124-30.
331. Gottesman, I.I. and T.D. Gould, *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. *Am J Psychiatry*, 2003. **160**(4): p. 636-45.
332. Bilder, R.M., et al., *Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates*. *Am J Psychiatry*, 2000. **157**(4): p. 549-59.
333. Saykin, A.J., et al., *Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry*, 1994. **51**(2): p. 124-31.
334. Ando, J., Y. Ono, and M.J. Wright, *Genetic structure of spatial and verbal working memory*. *Behav Genet*, 2001. **31**(6): p. 615-24.
335. Baddeley, A., *Working memory*. *Science*, 1992. **255**(5044): p. 556-9.
336. Kremen, W.S., et al., *Genetics of verbal working memory processes: a twin study of middle-aged men*. *Neuropsychology*, 2007. **21**(5): p. 569-80.
337. Barch, D.M., *What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory?* *Neuroscience*, 2006. **139**(1): p. 73-84.
338. Goldman-Rakic, P.S., *Working memory dysfunction in schizophrenia*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1994. **6**(4): p. 348-57.
339. Honey, G.D. and P.C. Fletcher, *Investigating principles of human brain function underlying working memory: what insights from schizophrenia?* *Neuroscience*, 2006. **139**(1): p. 59-71.
340. Myles-Worsley, M. and S. Park, *Spatial working memory deficits in schizophrenia patients and their first degree relatives from Palau, Micronesia*. *Am J Med Genet*, 2002. **114**(6): p. 609-15.
341. Hintze, B., et al., *[Working memory dysfunction in patients suffering from schizophrenia and their first-degree relatives]*. *Psychiatr Pol*, 2004. **38**(5): p. 847-60.
342. Conklin, H.M., et al., *Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology*. *Neuropsychologia*, 2005. **43**(6): p. 930-42.
343. Brahmabhatt, S.B., et al., *Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings*. *Schizophr Res*, 2006. **87**(1-3): p. 191-204.
344. Parasuraman, R., et al., *Beyond heritability: neurotransmitter genes differentially modulate visuospatial attention and working memory*. *Psychol Sci*, 2005. **16**(3): p. 200-7.
345. Ho, B.C., et al., *Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow*. *Mol Psychiatry*, 2005. **10**(3): p. 229, 287-98.

346. Bertolino, A., et al., *Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val158Met genotype and working memory performance*. Psychiatry Res, 2006. **147**(2-3): p. 221-6.
347. Park, S., P.S. Holzman, and P.S. Goldman-Rakic, *Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients*. Arch Gen Psychiatry, 1995. **52**(10): p. 821-8.
348. Hong, L.E., et al., *Familial aggregation of eye-tracking endophenotypes in families of schizophrenic patients*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(3): p. 259-64.
349. Arolt, V., et al., *Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease*. Am J Med Genet, 1996. **67**(6): p. 564-79.
350. Waterworth, D.M., A.S. Bassett, and L.M. Brzustowicz, *Recent advances in the genetics of schizophrenia*. Cell Mol Life Sci, 2002. **59**(2): p. 331-48.
351. Brkanac, Z., et al., *Evaluation of candidate genes for DYX1 and DYX2 in families with dyslexia*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007. **144B**(4): p. 556-60.
352. Cope, N., et al., *Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia*. Am J Hum Genet, 2005. **76**(4): p. 581-91.
353. Harold, D., et al., *Further evidence that the KIAA0319 gene confers susceptibility to developmental dyslexia*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(12): p. 1085-91, 1061.
354. Rybakowski, J.K., et al., *Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects*. Mol Psychiatry, 2001. **6**(6): p. 718-24.
355. Rybakowski, J.K., et al., *Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene*. Psychiatry Res, 2002. **113**(1-2): p. 49-57.
356. Ferrannini, E., et al., *Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome*. Diabetologia, 1991. **34**(6): p. 416-22.
357. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
358. Edwards, K.L., et al., *Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins*. Genet Epidemiol, 1997. **14**(3): p. 241-53.
359. Mills, G.W., et al., *Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes*. Diabetologia, 2004. **47**(4): p. 732-8.
360. Poulsen, P., et al., *Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins*. Diabetes, 2005. **54**(1): p. 275-83.
361. Lehtovirta, M., et al., *Heritability of model-derived parameters of beta cell secretion during intravenous and oral glucose tolerance tests: a study of twins*. Diabetologia, 2005. **48**(8): p. 1604-13.
362. Bayoumi, R.A., et al., *Heritability of determinants of the metabolic syndrome among healthy Arabs of the Oman family study*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(3): p. 551-6.
363. Palmer, N.D., et al., *Quantitative trait analysis of type 2 diabetes susceptibility loci identified from whole genome association studies in the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study*. Diabetes, 2008. **57**(4): p. 1093-100.
364. Bouatia-Naji, N., et al., *A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 89-94.

365. Scuteri, A., et al., *Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits*. PLoS Genet, 2007. **3**(7): p. e115.
366. Frayling, T.M., et al., *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity*. Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.
367. Scott, L.J., et al., *A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants*. Science, 2007. **316**(5829): p. 1341-5.
368. Pascoe, L., et al., *Common variants of the novel type 2 diabetes genes CDKAL1 and HHEX/IDE are associated with decreased pancreatic beta-cell function*. Diabetes, 2007. **56**(12): p. 3101-4.
369. Wenk, G.L., *An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers*. Psychopharmacology (Berl), 1989. **99**(4): p. 431-8.
370. Gold, P.E., *Role of glucose in regulating the brain and cognition*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(4 Suppl): p. 987S-995S.
371. Benton, D., P.Y. Parker, and R.T. Donohoe, *The supply of glucose to the brain and cognitive functioning*. J Biosoc Sci, 1996. **28**(4): p. 463-79.
372. Sommerfield, A.J., I.J. Deary, and B.M. Frier, *Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2335-40.
373. Papanikolaou, Y., et al., *Better cognitive performance following a low-glycaemic-index compared with a high-glycaemic-index carbohydrate meal in adults with type 2 diabetes*. Diabetologia, 2006. **49**(5): p. 855-62.
374. Ryan, C.M., et al., *Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2006. **29**(2): p. 345-51.
375. Olsson, G.M., A.L. Hulting, and S.M. Montgomery, *Cognitive function in children and subsequent type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2008. **31**(3): p. 514-6.
376. Ryan, M.C., P. Collins, and J.H. Thakore, *Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naïve patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(2): p. 284-9.
377. Newman, S.C. and R.C. Bland, *Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study*. Can J Psychiatry, 1991. **36**(4): p. 239-45.
378. Harris, E.C. and B. Barraclough, *Excess mortality of mental disorder*. Br J Psychiatry, 1998. **173**: p. 11-53.
379. Green, C.A., et al., *The STRIDE weight loss and lifestyle intervention for individuals taking antipsychotic medications: a randomized trial*. Am J Psychiatry. **172**(1): p. 71-81.
380. Chwastiak, L. and C. Tek, *Management of obesity in the psychiatrist's office*. World Psychiatry. **13**(2): p. 193-5.
381. Meyer, J.M. and S.M. Stahl, *The metabolic syndrome and schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand, 2009. **119**(1): p. 4-14.
382. Frayling, T.M., *Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology*. Nat Rev Genet, 2007. **8**(9): p. 657-62.
383. Burke, W. and B.M. Psaty, *Personalized medicine in the era of genomics*. Jama, 2007. **298**(14): p. 1682-4.
384. Narayan, K.M. and M.B. Weber, *Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1360; author reply 1361.
385. Gulcher, J. and K. Stefansson, *Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1360; author reply 1361.

386. Lyssenko, V., et al., *Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **359**(21): p. 2220-32.
387. Nettleton, J.A., et al., *Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Diabetes Care, 2008. **31**(9): p. 1777-82.
388. Lockheart, M.S., et al., *Dietary patterns, food groups and myocardial infarction: a case-control study*. Br J Nutr, 2007. **98**(2): p. 380-7.
389. Nettleton, J.A., et al., *A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(1): p. 185-94.
390. Hu, F.B., *Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology*. Curr Opin Lipidol, 2002. **13**(1): p. 3-9.
391. Jacobs, D.R., Jr., M.D. Gross, and L.C. Tapsell, *Food synergy: an operational concept for understanding nutrition*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(5): p. 1543S-1548S.
392. Jacobs, D.R., Jr. and L.M. Steffen, *Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy*. Am J Clin Nutr, 2003. **78**(3 Suppl): p. 508S-513S.
393. Mozaffarian, D., L.J. Appel, and L. Van Horn, *Components of a cardioprotective diet: new insights*. Circulation. **123**(24): p. 2870-91.
394. Pan, A., et al., *Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis*. Am J Clin Nutr. **94**(4): p. 1088-96.
395. Villegas, R., et al., *Fish, shellfish, and long-chain n-3 fatty acid consumption and risk of incident type 2 diabetes in middle-aged Chinese men and women*. Am J Clin Nutr. **94**(2): p. 543-51.
396. Pare, G., et al., *On the use of variance per genotype as a tool to identify quantitative trait interaction effects: a report from the Women's Genome Health Study*. PLoS Genet. **6**(6): p. e1000981.
397. Aune, D., et al., *Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies*. Eur J Epidemiol. **28**(11): p. 845-58.
398. Hu, E.A., et al., *White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review*. Bmj. **344**: p. e1454.
399. Cooper, A.J., et al., *Fruit and vegetable intake and type 2 diabetes: EPIC-InterAct prospective study and meta-analysis*. Eur J Clin Nutr. **66**(10): p. 1082-92.
400. Tong, X., et al., *Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies*. Eur J Clin Nutr. **65**(9): p. 1027-31.
401. Romaguera, D., et al., *Consumption of sweet beverages and type 2 diabetes incidence in European adults: results from EPIC-InterAct*. Diabetologia. **56**(7): p. 1520-30.
402. Baliunas, D.O., et al., *Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis*. Diabetes Care, 2009. **32**(11): p. 2123-32.
403. Ding, M., et al., *Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis*. Diabetes Care. **37**(2): p. 569-86.
404. Wu, J.H., et al., *Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Br J Nutr. **107 Suppl 2**: p. S214-27.
405. Muraki, I., et al., *Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies*. Bmj. **347**: p. f5001.
406. Pan, A., et al., *Walnut consumption is associated with lower risk of type 2 diabetes in women*. J Nutr. **143**(4): p. 512-8.

407. Pan, A., et al., *Plain-water intake and risk of type 2 diabetes in young and middle-aged women*. Am J Clin Nutr. **95**(6): p. 1454-60.
408. Ley, S.H., et al., *Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies*. Lancet. **383**(9933): p. 1999-2007.
409. Salas-Salvado, J., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial*. Diabetes Care. **34**(1): p. 14-9.
410. Salas-Salvado, J., et al., *Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial*. Ann Intern Med. **160**(1): p. 1-10.
411. Esposito, K., et al., *Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review*. Diabetes Res Clin Pract. **89**(2): p. 97-102.
412. Heidemann, C., et al., *A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)--Potsdam Study cohort*. Diabetologia, 2005. **48**(6): p. 1126-34.
413. Imamura, F., et al., *Generalizability of dietary patterns associated with incidence of type 2 diabetes mellitus*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(4): p. 1075-83.
414. Liese, A.D., et al., *Food intake patterns associated with incident type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Diabetes Care, 2009. **32**(2): p. 263-8.
415. McNaughton, S.A., G.D. Mishra, and E.J. Brunner, *Dietary patterns, insulin resistance, and incidence of type 2 diabetes in the Whitehall II Study*. Diabetes Care, 2008. **31**(7): p. 1343-8.
416. Schulze, M.B., et al., *Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(3): p. 675-84; quiz 714-5.
417. Fung, T.T., et al., *Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women*. Arch Intern Med, 2004. **164**(20): p. 2235-40.
418. Halton, T.L., et al., *Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(2): p. 339-46.
419. Warburton, D.E., N. Gledhill, and A. Quinney, *Musculoskeletal fitness and health*. Can J Appl Physiol, 2001. **26**(2): p. 217-37.
420. Warburton, D.E., N. Glendhill, and A. Quinney, *The effects of changes in musculoskeletal fitness on health*. Can J Appl Physiol, 2001. **26**(2): p. 161-216.
421. Helmrich, S.P., D.R. Ragland, and R.S. Paffenbarger, Jr., *Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity*. Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(7): p. 824-30.
422. Helmrich, S.P., et al., *Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1991. **325**(3): p. 147-52.
423. Manson, J.E., et al., *A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians*. Jama, 1992. **268**(1): p. 63-7.
424. Lynch, J., et al., *Moderately intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-aged men*. Arch Intern Med, 1996. **156**(12): p. 1307-14.
425. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
426. Laaksonen, D.E., et al., *Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study*. Diabetes, 2005. **54**(1): p. 158-65.
427. Williamson, D.F., F. Vinicor, and B.A. Bowman, *Primary prevention of type 2 diabetes mellitus by lifestyle intervention: implications for health policy*. Ann Intern Med, 2004. **140**(11): p. 951-7.
428. Wei, M., et al., *Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes*. Ann Intern Med, 2000. **132**(8): p. 605-11.

- 429. Katzmarzyk, P.T., et al., *Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 391-7.
- 430. Dunstan, D.W., et al., *Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**(1): p. 3-9.
- 431. Boule, N.G., et al., *Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials*. Jama, 2001. **286**(10): p. 1218-27.
- 432. Rasmussen-Torvik, L.J., et al., *Association of a fasting glucose genetic risk score with subclinical atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Diabetes. **60**(1): p. 331-5.
- 433. Yang, J., et al., *GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis*. Am J Hum Genet. **88**(1): p. 76-82.
- 434. Ottman, R., *Gene-environment interaction: definitions and study designs*. Prev Med, 1996. **25**(6): p. 764-70.
- 435. Ioannidis, J.P., et al., *Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines*. Int J Epidemiol, 2008. **37**(1): p. 120-32.
- 436. Franks, P.W. and J.A. Nettleton, *Invited commentary: Gene X lifestyle interactions and complex disease traits--inferring cause and effect from observational data, sine qua non*. Am J Epidemiol. **172**(9): p. 992-7; discussion 998-9.