

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Συγκριτική μελέτη των πολυμορφισμών στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας στην Ελλάδα

ΣΚΟΠΟΣ Η διερεύνηση της συσχέτισης ορισμένων σημειακών πολυμορφισμών με την εμφάνιση της παχυσαρκίας. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Η ερευνητική βάση που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση προέρχεται από ατομικά δεδομένα εθελοντών για την περίοδο 2013–2016. Δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν συνολικά 406 άτομα και των δύο φύλων, ηλικίας 16–89 ετών. Η βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στην έρευνα παραχωρήθηκε από την ερευνητική ομάδα κλινικής φαρμακολογίας και φαρμακογονιδιωματικής του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η στατιστική ανάλυση διενεργήθηκε με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 24. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η στατιστική ανάλυση κατέδειξε ότι μόνο ένας σημειακός πολυμορφισμός του δείγματος, πιο συγκεκριμένα ο ADRB1rs1801253, και το φύλο παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) των ατόμων. Ακόμη, τόσο το φύλο όσο και η ηλικία των εθελοντών του δείγματος επηρέασαν την πιθανότητα κάποιος να καταταχθεί ως παχύσαρκος. Μέσω μη παραμετρικών ελέγχων παρατηρήθηκε ότι μόνο το φύλο των εθελοντών επηρέαζε το σωματικό βάρος τους. Πιο συγκεκριμένα, το φύλο με τον μεγαλύτερο BMI (29,79) ήταν οι άνδρες. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η έρευνα κατέδειξε ότι, ύστερα από τη μελέτη πέντε σημειακών πολυμορφισμών, μόνο ένας από αυτούς, ο ADRB1rs1801253, παρουσίασε στατιστικά σημαντική σχέση με την παχυσαρκία. Ακόμη βρέθηκε ότι και το φύλο αλλά και η ηλικία επιδρούν στην πιθανότητα κατηγοριοποίησης κάποιου ως παχύσαρκου.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), «ως παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική και μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους, η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα στην υγεία, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως μια από τις βασικές αιτίες θανάτου. Μάλιστα, είναι η πέμπτη αιτία θανάτων με 3,4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως». ¹ Το «φαινόμενο» της παχυσαρκίας έχει απασχολήσει και απασχολεί πολλούς ερευνητές απ' όλον τον κόσμο, προκαλεί σοβαρά προβλήματα στην υγεία των παχύσαρκων ατόμων και επιβαρύνει τις οικονομίες των χωρών. ² Ένας ευρέως γνωστός δείκτης μέτρησης της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI), που υπολογίζεται ως ο λόγος του βάρους του ατόμου υπολογισμένου σε κιλά (kg) προς το τετράγωνο του ύψους του υπολογισμένου σε μέτρα (m²). Σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας στον άνθρωπο είναι οι διατροφικές συνήθειες, οι οποίες καθορίζονται από το οικογενειακό περιβάλλον, δηλαδή από τη διατροφική συμπεριφορά μέσα στην οικογένεια, ή είναι ευθύνη του ίδιου του ατόμου. ³

Βασικός εξ ίσου παράγοντας, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, είναι η μη ύπαρξη φυσικής δραστηριότητας λόγω του τρόπου ζωής από την αυξανόμενη αστικοποίηση, από τον φόρτο της καθημερινής εργασίας, από τις ατελείωτες ώρες μπροστά στην οθόνη του υπολογιστή και της τηλεόρασης και γενικά από το καθιστικό μοντέλο ζωής στην εργασία, στη διασκέδαση, στο σπίτι κ.λπ. ⁴ Έτσι λοιπόν, η κακή διατροφική συμπεριφορά ενός ατόμου (π.χ. fast food, ανθυγιεινές τροφές, υπερβολική κατανάλωση τροφών κ.λπ.) και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας έχουν ως αποτέλεσμα να οδηγηθεί το άτομο στην παχυσαρκία, δηλαδή στην αύξηση του σωματικού του βάρους λόγω συσσώρευσης λίπους στο σώμα του. ⁵

Όμως, η παχυσαρκία δεν εξαρτάται πάντα από την ποιότητα ζωής και διατροφής. Σε πολλές κλινικές περιπτώσεις σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν και οι κληρονομικοί παράγοντες, δηλαδή το DNA. Η παρούσα εργασία μελέτησε τους σημειακούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι είναι μεταλλάξεις στη βάση του DNA του κάθε ατόμου και αποτελούν τον πιο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2020, 37(1):66–71
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2020, 37(1):66–71

Μ. Μιχαλούδη,
Μ. Χουζούρης,
Κ. Πολίτης

Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής
Επιστήμης, Σχολή Χρηματοοικονομικών
και Στατιστικής, Πανεπιστήμιο Πειραιώς,
Πειραιάς

Comparative study
of polymorphisms
in the development
of obesity in Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δείκτης μάζας σώματος
Ελλάδα
Παχυσαρκία
Πολυμορφισμοί

Υποβλήθηκε 8.3.2019
Εγκρίθηκε 29.5.2019

συχνό τύπο γενετικής ποικιλίας στο ανθρώπινο γονιδίωμα, συνιστώντας ισχυρά εργαλεία για μια ποικιλία ιατρικών γενετικών μελετών.⁶ Για παράδειγμα, ένας SNP μπορεί να αντικαταστήσει το νουκλεοτίδιο της κυτοσίνης (C) με το νουκλεοτίδιο της θυμίνης (T), σε μια ορισμένη περιοχή του DNA. Οι σημειακοί πολυμορφισμοί εμφανίζονται κανονικά στο DNA του ανθρώπου. Κατά μέσο όρο εμφανίζονται μία φορά σε κάθε 300 νουκλεοτίδια, γεγονός που σημαίνει ότι υπάρχουν 10 εκατομμύρια σημειακοί πολυμορφισμοί στο ανθρώπινο γονιδίωμα.

Εκτεταμένες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει έντονη σύνδεση μεταξύ των πολυμορφισμών των βήτα (β) αδρενεργικών (ADRB) υποδοχέων και της παχυσαρκίας ή της αύξησης του σωματικού βάρους και ότι οι πολυμορφισμοί αυτοί είναι σημαντικοί για την ενεργειακή ισορροπία.⁷⁻⁹ Υπάρχουν τρεις υπότυποι των αδρενεργικών υποδοχέων: β-1, β-2, β-3, οι οποίοι εμπλέκονται στην ανάπτυξη, στη συμπεριφορά, στην καρδιακή λειτουργία και στον καρδιακό μεταβολισμό. Οι β-1 αδρενεργικοί υποδοχείς κυριαρχούν στην καρδιά, οι β-2 αδρενεργικοί υποδοχείς στο αναπνευστικό σύστημα και οι β-3 αδρενεργικοί υποδοχείς στους λιπώδεις ιστούς. Το γονίδιο του β-3 αδρενεργικού υποδοχέα (*ADRB3*) είναι μέρος του αδρενεργικού συστήματος, το οποίο είναι γνωστό ότι διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στον ενεργειακό μεταβολισμό.¹⁰

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε ποσοτική μεθοδολογική προσέγγιση με σκοπό το μέγεθος επίδρασης των πολυμορφισμών στην πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας. Για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας αξιοποιήθηκαν δεδομένα, τα οποία παραχωρήθηκαν από τη Φαρμακευτική Σχολή Αθηνών. Ειδικότερα, τα δεδομένα προήλθαν από δείγμα 406 ατόμων και των δύο φύλων που συλλέχθηκε με τη μέθοδο της απλής τυχαίας δειγματοληψίας κατά τη χρονική περίοδο 2005–2016. Για τους εθελοντές που συμμετείχαν στην έρευνα καταγράφηκε το ύψος τους, το βάρος τους, ο BMI τους, το φύλο τους, καθώς και η ηλικία τους. Στη συνέχεια καταγράφηκαν η χρονολογία γέννησής τους, ο φάκελός τους, καθώς και η χρονολογία που έλαβε χώρα η δειγματοληψία. Επίσης, καταγράφηκαν οι πέντε πολυμορφισμοί μέσω των μεταβλητών *ADRB3rs4994*, *ADRB2rs1042713*, *ADRB2rs1042714*, *ADRB1rs1801252* και *ADRB1rs1801253*.

Το πρώτο στάδιο της μελέτης αποτέλεσε η επεξεργασία των δεδομένων και η δημιουργία νέων μεταβλητών ώστε να καταστεί ευκολότερη η διαχείριση και η οπτική παρουσίασή τους. Αρχικά, δημιουργήθηκαν δύο ποιοτικές μεταβλητές: η πρώτη κατατάσσει το δείγμα με βάση τον BMI τους σε τέσσερις κατηγορίες και η δεύτερη δημιουργεί τέσσερις ηλικιακές ομάδες (20–29, 30–39, 40–49, 50+ ετών). Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε η ισορροπία Hardy-Weinberg σε κάθε έναν από τους πέντε πολυμορφισμούς του δείγματος. Η

συγκεκριμένη ισορροπία αποτελεί έναν από τους θεμελιώδεις νόμους της γενετικής και είναι μια αρχή που δηλώνει ότι η γενετική ποικιλότητα σε έναν πληθυσμό θα παραμείνει σταθερή από τη μια γενιά στην άλλη ελλείψει άλλων εξελικτικών επιδράσεων. Δηλαδή, τόσο οι συχνότητες των αλληλόμορφων όσο και των γονότυπων θα παραμένουν σταθερές στις μετέπειτα γενιές. Στους ανθρώπινους πληθυσμούς σπάνια δεν ισχύει η συγκεκριμένη ισορροπία. Η απόκλιση από την ισορροπία Hardy-Weinberg είναι ένδειξη μικροεξέλιξης που μπορεί να συμβεί στη διάρκεια μιας γενιάς.¹¹

Η πλειοψηφία των μεταβλητών του δείγματος είναι ποιοτικές, συνεπώς για να ελεγχθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης ή συνάφειας μεταξύ της κατάστασης βάρους, των πέντε πολυμορφισμών, του φύλου και της ηλικίας εφαρμόστηκε ο έλεγχος καλής προσαρμογής ή ανεξαρτησίας χ^2 . Στη συνέχεια, έγινε εφαρμογή μη παραμετρικών μεθόδων ανάλυσης και, πιο συγκεκριμένα, έλεγχοι Mann-Whitney και Kruskal-Wallis, προκειμένου να εξεταστεί εάν ο BMI επηρεάζεται από το φύλο, καθώς και από τους πέντε πολυμορφισμούς. Ο BMI είναι ποσοτική μεταβλητή, ενώ το φύλο καθώς και οι πολυμορφισμοί είναι ποιοτικές μεταβλητές· γι' αυτόν τον λόγο εφαρμόστηκαν οι προαναφερθέντες έλεγχοι. Τέλος, εφαρμόστηκαν τρία μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης με ανεξάρτητες μεταβλητές τους πέντε πολυμορφισμούς, το φύλο και την ηλικία των εθελοντών με διαφορετική μεταβλητή απόκρισης για τον καθένα. Στο πρώτο μοντέλο ως δίτιμη μεταβλητή απόκρισης τέθηκαν, ως πρώτη κατηγορία, όσοι είχαν BMI ≥ 25 , δηλαδή οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι, ενώ ως δεύτερη κατηγορία όσοι είχαν BMI < 25 αυτών, των οποίων το βάρος θεωρήθηκε κανονικό. Στο δεύτερο μοντέλο, στην εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκαν ως πρώτη κατηγορία όσοι είχαν BMI ≥ 30 , που κατατάχθηκαν ως παχύσαρκοι, ενώ ως δεύτερη κατηγορία, ως μη παχύσαρκοι, όσοι είχαν BMI < 30 . Τέλος, στο τρίτο μοντέλο, ως πρώτη κατηγορία τέθηκαν όσοι είχαν BMI ≥ 35 ως υπερβολικά παχύσαρκοι και οι υπόλοιποι ως μη παχύσαρκοι.

Ο γενικός τύπος των μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης, προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση των πολυμορφισμών στην πιθανότητα ένα άτομο να είναι παχύσαρκο, είναι:

$$\log\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) \equiv \text{logit}(\pi) = x'\beta \equiv \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_5 X_5 + \beta_6 X_6 + \beta_7 X_7,$$

όπου $x = (1, X_1, X_2, \dots, X_7)$ το διάνυσμα των εξηγηματικών μεταβλητών. Η πιθανότητα παρουσίας ενός χαρακτηριστικού συμβολίζεται με π . Επομένως, το logit της πιθανότητας παρουσίας ενός χαρακτηριστικού ισούται με τον λογάριθμο της σχετικής πιθανότητας (odds) εμφάνισής του.¹²

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όλοι οι πολυμορφισμοί του δείγματος βρέθηκαν σε ισορροπία Hardy-Weinberg, δηλαδή οι συχνότητες των γονότυπων και των αλληλόμορφων για τους πέντε πολυμορφισμούς παρέμειναν σταθερές από γενιά σε γενιά. Η περιγραφική ανάλυση έδειξε ότι ο μέσος BMI του δείγματος ήταν ίσος με 28,6 kg, κατατάσσοντας τους συμμετέχοντες στην κατηγορία των υπέρβαρων. Επίσης, η πλειοψηφία των

ατόμων είχε καταταχθεί στην κατηγορία των φυσιολογικών (31,5%), ενώ το 28,8% των ατόμων χαρακτηρίζονταν ως υπέρβαρα και μόλις το 3% ως ελλιποβαρή.

Στον πίνακα 1 παρουσιάζεται η κατανομή του σωματικού βάρους του δείγματος ανά ηλικιακή ομάδα. Στις πρώτες δύο ηλικιακές ομάδες (άτομα ηλικίας 20–39 ετών) παρατηρήθηκε μεγάλη συγκέντρωση ελλιποβαρών και φυσιολογικών ατόμων. Για παράδειγμα, το 20% των ελλιποβαρών και το 25,6% των ατόμων φυσιολογικού βάρους ήταν ηλικίας 20–29 ετών. Στην τρίτη ηλικιακή ομάδα (άτομα 40–49 ετών) παρουσιάστηκε μια ελαφρά μετατόπιση προς την παχυσαρκία τύπου I, παραμένοντας ωστόσο ο κύριος όγκος στις πρώτες δύο κατηγορίες. Στην τελευταία ομάδα (άτομα ηλικίας >50 ετών), το υψηλότερο ποσοστό καταγράφηκε στα παχύσαρκα τύπου I άτομα (47,3%) και ακολουθούσαν οι παχύσαρκοι τύπου II (40,6%). Η συμπεριφορά του δείγματος σ' ό,τι αφορά στην κατανομή σωματικού βάρους ανά ηλικιακή ομάδα υποδήλωσε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των μεταβλητών της κατηγοριοποίησης της ηλικίας και του σωματικού βάρους. Η εν λόγω υπόθεση επιβεβαιώθηκε και στατιστικά μέσω του ελέγχου ανεξαρτησίας χ^2 ($p < 0,05$).

Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται η κατανομή του δείγματος ανά κατηγορία σωματικού βάρους σε σχέση με τον πολυμορφισμό ADRB1rs1801253. Στα ελλιποβαρή και στα φυσιολογικά άτομα είναι πιο πιθανό να εμφανίζεται ο ομόζυγος γονότυπος G:G (41,7% και 46,9%, αντίστοιχα), ενώ στα άτομα που παρουσίαζαν παχυσαρκία τύπου I και III πιθανότερη θεωρήθηκε η εμφάνιση του γονότυπου C:C. Από τους ελέγχους ανεξαρτησίας χ^2 παρατηρήθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού ADRB1rs1801253 με την κατάσταση σωματικού βάρους, δηλαδή κάθε κατηγορία γονότυπου του συγκεκριμένου πολυμορφισμού εμφανίστηκε σε διαφορετικό ποσοστό στα ελλιποβαρή, στα υπέρβαρα, στα παχύσαρκα τύπου I άτομα κ.λπ. ($p < 0,05$). Παράλληλα, ο πολυμορφισμός ADRB1rs1801253 βρέθηκε να σχετίζεται και με το φύλο, που σημαίνει ότι οι άνδρες κατατάσσονταν ως φυσιολογικοί, υπέρβαροι, παχύσαρκοι κ.λπ. σε διαφορετικό ποσοστό απ' ό,τι οι γυναίκες ($p < 0,05$).

Τα αποτελέσματα του πρώτου μοντέλου έδειξαν την επίδραση του φύλου και της ηλικίας. Ειδικότερα, σ' ό,τι αφορά στο φύλο, το να είναι κάποιος υπέρβαρος και παχύσαρκος

Πίνακας 1. Πίνακας συνάφειας: Classificationbmi-classage.

Κατηγορίες βάρους	Κλάσεις ηλικίας								Σύνολο	
	20–29		30–39		40–49		50+			
	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%
Ελλιποβαρής	2	20%	5	50%	3	30%	0	0%	10	100%
Φυσιολογικός	30	25,6%	36	30,8%	28	23,9%	23	19,7%	117	100%
Υπέρβαρος	14	13%	26	24,1%	32	29,6%	36	33,3%	108	100%
Παχύσαρκος τύπου I	5	6,8%	13	17,6%	21	28,4%	35	47,3%	74	100%
Παχύσαρκος τύπου II	3	9,4%	9	28,1%	7	21,9%	13	40,6%	32	100%
Παχύσαρκος τύπου III	2	9,5%	6	28,6%	7	33,3%	6	28,6%	21	100%
Σύνολο	56	15,5%	95	26,2%	98	27,1%	113	31,2%	362	100%

Πίνακας 2. Πίνακας συνάφειας: Classificationbmi-ADRB1rs1801253.

Κατηγορίες βάρους	Πολυμορφισμός rs1801253						Σύνολο	
	G:C		C:C		G:G			
	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%	Συχνότητα	%
Ελλιποβαρής	5	41,7%	4	33,3%	3	25,0%	12	100,0%
Φυσιολογικός	60	46,9%	55	43,0%	13	10,2%	128	100,0%
Υπέρβαρος	47	40,2%	62	53,0%	8	6,8%	117	100,0%
Παχύσαρκος τύπου I	37	43,5%	45	52,9%	3	3,5%	85	100,0%
Παχύσαρκος τύπου II	17	43,6%	15	38,5%	7	17,9%	39	100,0%
Παχύσαρκος τύπου III	12	48,0%	13	52,0%	0	0,0%	25	100,0%
Σύνολο	178	43,8%	194	47,8%	34	8,4%	406	100,0%

ήταν κατά 0,870 φορές συχνότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Δηλαδή, το να είναι κάποιος υπέρβαρος και παχύσαρκος ήταν περίπου διπλάσιο στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (πίν. 3).

Στο δεύτερο μοντέλο, η ηλικία και ο πολυμορφισμός rs1042714 ήταν στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, επηρεάζοντας την πιθανότητα να καταταχθεί κάποιος στους παχύσαρκους ($p < 0,05$). Πιο συγκεκριμένα, εάν ένα άτομο είχε ομόζυγο γονότυπο G:G, τότε ο λογάριθμος της σχετικής πιθανότητας να καταταχθεί ως παχύσαρκος έναντι κάποιου που είχε τον ετερόζυγο γονότυπο G:C αύξανε κατά 0,810. Με άλλα λόγια, η σχετική πιθανότητα να είναι παχύσαρκο το άτομο που φέρει τον γονότυπο G:G είναι περίπου μία φορά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη πιθανότητα του ατόμου με τον γονότυπο G:C (πίν. 4).

Στο τρίτο μοντέλο παρατηρήθηκε ότι ο πολυμορφισμός rs1042714 επηρέαζε την πιθανότητα να καταταχθεί κάποιος ως υπερβολικά παχύσαρκος. Αν ένα άτομο είχε τον γονότυπο G:G, τότε ο λογάριθμος της σχετικής πιθανότητας να είναι υπερβολικά παχύσαρκο αυξανόταν κατά 0,391 (πίν. 5).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη είχε ως στόχο να καταδείξει την επίδραση των πολυμορφισμών στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας

Πίνακας 3. Εκτιμήσεις παραμέτρων πρώτου μοντέλου.

Παράμετρος	B	Τυπικό σφάλμα	Εκθετικό (B)	95% ΔΕ	
(Intercept)	-0,983	1,3862	0,106	0,007	1,597
Φύλο (άνδρας)	0,861	0,2492	2,387	1,465	3,891
Φύλο (γυναίκα)	0	.	1	.	.
Ηλικία	0,032	,0089	1,032	1,014	1,050

95% ΔΕ: 95% διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 4. Εκτιμήσεις παραμέτρων δεύτερου μοντέλου.

Παράμετρος	B	Τυπικό σφάλμα	Exp(B)	95% ΔΕ	
(Intercept)	-2,043	45679,1428	2,580E-11	0,000	.
Πολυμορφισμός rs1042714=1	0,810	0,4461	3,004	1,253	7,201
Πολυμορφισμός rs1042714=2	0,213	0,2806	1,297	0,748	2,247
Πολυμορφισμός rs1042714=3	0	.	1	.	.
Ηλικία	0,028	0,0087	1,029	1,012	1,047

95% ΔΕ: 95% διάστημα εμπιστοσύνης

Πίνακας 5. Εκτιμήσεις παραμέτρων τρίτου μοντέλου.

Παράμετρος	B	Τυπικό σφάλμα	Exp(B)	95% ΔΕ	
(Intercept)	-1,595	45486,9256	1,470E-10	0,000	.
Πολυμορφισμός rs1042714=1	0,391	0,6064	3,819	1,164	12,536
Πολυμορφισμός rs1042714=2	-0,327	0,3945	1,001	0,462	2,169
Πολυμορφισμός rs1042714=3	0	.	1	.	.

95% ΔΕ: 95% διάστημα εμπιστοσύνης

μέσω της μελέτης δείγματος του ελληνικού πληθυσμού σε σχέση με την εμπειρία από τη διεθνή βιβλιογραφία. Η μελέτη των σημειακών πολυμορφισμών και το πώς σχετίζονται με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας αποτελεί πεδίο έρευνας σε παγκόσμιο επίπεδο, με όλα τα δείγματα της διεθνούς βιβλιογραφίας να βρίσκονται σε ισορροπία Hardy-Weinberg.^{13,14} Αναφορικά με τη συσχέτιση του BMI με τον πολυμορφισμό rs4994 του γονιδίου *ADRB3*, έρευνες έχουν δείξει ότι δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των δύο προαναφερθεισών μεταβλητών.¹⁵⁻¹⁷ Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση 44.833 ατόμων έδειξε ότι ο παραπάνω πολυμορφισμός παρουσιάζει στατιστικά σημαντική σχέση με τον BMI και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός *ADRB3* Trp64 παρουσιάζει σχέση με τον BMI στην ανατολική Ασία και όχι στην Ευρώπη.^{18,19} Όσον αφορά στον πολυμορφισμό rs1801253 του γονιδίου *ADRB1*, έρευνα έδειξε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τον BMI.²⁰

Στο πλαίσιο της μελέτης που εκπονήθηκε, ύστερα από την εξέταση πέντε σημειακών πολυμορφισμών (*ADRB3*rs4994, *ADRB2*rs1042713, *ADRB2*rs1042714, *ADRB1*rs1801252 και *ADRB1*rs1801253), βρέθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του πολυμορφισμού *ADRB1*rs1801253. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με προηγούμενες μελέτες που αναδεικνύουν τη συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με τον BMI.^{8,21} Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί ότι σε έρευνες μετα-ανάλυσης δεδομένων φάνηκε πως ο πολυμορφισμός *ADRB2*rs1042714 συσχετίζεται με την πιθανότητα αύξησης του σωματικού βάρους και την παχυσαρκία, ενώ δεν υπήρξαν στοιχεία για την αντίστοιχη σχέση του πολυμορφισμού *ADRB2*rs1042713.^{22,23}

Εκτός από τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό βρέθηκε ότι το φύλο αλλά και η ηλικία επιδρούσαν στην πιθανότητα να κατηγοριοποιηθεί κάποιος ως παχύσαρκος. Δηλαδή, βρέθηκε ότι η μεταβλητή ηλικία και το φύλο των εθελοντών παρουσίασαν στατιστικά σημαντική σχέση με τον πολυ-

μορφισμό ADRB1rs1801253, γεγονός που επιβεβαιώνεται και σε προηγούμενη μελέτη.²⁴

Στην παρούσα έρευνα, μόνο ο πολυμορφισμός ADRB3rs1801253 παρουσίασε στατιστικά σημαντική σχέση με την παχυσαρκία. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός βρίσκεται στο γονίδιο *ADRB3*, το οποίο εμπλέκεται στη ρύθμιση της λιπόλυσης, καθώς και σε ποικίλες μεταβολικές οδούς οι οποίες θα μπορούσαν να συνδεθούν άμεσα ή έμμεσα με την ενεργειακή ανισορροπία και τη ρύθμιση του σωματικού βάρους.^{25,26}

Η παρούσα μελέτη, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, διερεύνησε συγκεκριμένες κατηγορίες πολυμορφισμών που συνδέονται με τον λιπώδη ιστό και τη σχέση τους με την πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας. Ωστόσο, η δεσμευτική χρήση των εν λόγω πολυμορφισμών έθεσε ορισμένους περιορισμούς που σχετίζονται τόσο με την έκταση της έρευνας όσο και με τη χρήση ποιοτικών δεδομένων. Η έρευνα θα μπορούσε να επεκταθεί, περιλαμβάνοντας εργαλεία που εκτιμούν τις διατροφικές συνήθειες του δείγματος επιτρέποντας τη σύγκριση μεταξύ διαφορετικών ομάδων του

γενικού πληθυσμού, με κριτήριο συγκεκριμένα πρότυπα διατροφικών συνηθειών. Επί πλέον, η έρευνα δεν εξέτασε το ιατρικό ιστορικό του δείγματος και, πιο συγκεκριμένα, τα φαινόμενα παχυσαρκίας μέσα στην οικογένεια, ένα ποιοτικό στοιχείο το οποίο δυνητικά μπορούσε να αποτελέσει προβλεπτικό παράγοντα της παχυσαρκίας. Τέλος, τα δεδομένα της έρευνας εξέτασαν στατικά το δείγμα, μία φορά σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, χωρίς να παρέχουν τη δυνατότητα δυναμικής μελέτης του φαινομένου μέσα στον χρόνο.

Οι παραπάνω περιορισμοί θέτουν τις βάσεις για μελλοντική έρευνα που βασίζεται στη δημιουργία προβλεπτικών μοντέλων για την ακριβέστερη εκτίμηση του BMI και τη σχέση του με ποιοτικές και ποσοτικές μεταβλητές. Επί πλέον, η αξιοποίηση πληροφοριών που σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες ίσως μπορούσαν να αναδείξουν στατιστικά σημαντικές σχέσεις με την υπό εξέταση μεταβλητή. Η χρήση μεγαλύτερου δείγματος, καθώς και η διαχρονική εξέλιξη των μεταβλητών που συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα μπορεί να οδηγήσουν στην αύξηση της διακύμανσης και στην εμφάνιση αξιόπιστων σχέσεων μεταξύ γονιδίων.

ABSTRACT

Comparative study of polymorphisms in the development of obesity in Greece

M. MICHALOUDI, M. CHOUZOURIS, K. POLITIS

Department of Statistics and Insurance Science, School of Finance and Statistics, University of Pireus, Pireus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2020, 37(1):66–71

OBJECTIVE To examine the association of specific single nucleotide polymorphisms with obesity. **METHOD** The study was based on a database of information on polymorphisms collected from volunteers over a period of three years (2013–2016) by the clinical pharmacology research team of the Department of Pharmacy of the National and Kapodistrian University of Athens. Data on a total of 406 individuals of both sexes, ranging in age from 16 to 89 years were analyzed in the study. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 24.0, was used for the statistical analysis. **RESULTS** The analysis showed that of five single nucleotide polymorphisms investigated, only one polymorphism, namely ADRB1rs1801253, was correlated with weight. Both gender and age influenced the likelihood of being classified as obese. Through non-parametric analysis, it was observed that only the gender affected the weight, and specifically, the male sex had the highest body mass index (29.79). **CONCLUSIONS** On study of five single nucleotide polymorphisms, only polymorphism ADRB1rs1801253 showed a statistically significant relationship with obesity. Both sex and age influence the likelihood of individuals being classified as obese.

Key words: Body mass index, Greece, Obesity, Polymorphisms

Βιβλιογραφία

- SMITH KB, SMITH MS. Obesity statistics. *Prim Care* 2016, 43:121–135
- COLDITZ GA. Economic costs of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992, 55(Suppl 2):503S–507S
- EPSTEIN LH, WING RR, STERANCHAK L, DICKSON B, MICHELSON J. Comparison of family-based behavior modification and nutrition education for childhood obesity. *J Pediatr Psychol* 1980, 5:25–36

4. MENDOZA JA, ZIMMERMAN FJ, CHRISTAKIS DA. Television viewing, computer use, obesity, and adiposity in US preschool children. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2007, 4:44
5. MARTINEZ JA. Body-weight regulation: Causes of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000, 59:337–345
6. WANG DG, FAN JB, SIAO CJ, BERNO A, YOUNG P, SAPOLSKY R ET AL. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998, 280:1077–1082
7. BIERY AJ, EBBESSON SO, SHULDINER AR, BOYER BB. The beta(3)-adrenergic receptor TRP64ARG polymorphism and obesity in Alaskan Eskimos. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997, 21:1176–1179
8. DIONNE IJ, GARANT MJ, NOLAN AA, POLLINTI, LEWIS DG, SHULDINER AR ET AL. Association between obesity and a polymorphism in the beta(1)-adrenoceptor gene (Gly389Arg *ADRB1*) in Caucasian women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002, 26:633–639
9. MOTTAGUI-TABAR S, HOFFSTEDT J, BROOKES AJ, JIAO H, ARNER P, DAHLMAN I. Association of *ADRB1* and *UCP3* gene polymorphisms with insulin sensitivity but not obesity. *Horm Res* 2008, 69:31–36
10. SKEBERDIS VA. Structure and function of beta3-adrenergic receptors. *Medicina (Kaunas)* 2004, 40:407–413
11. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ Γ, ΠΑΛΑΙΟΛΟΓΟΥ Δ, ΚΑΤΣΑΡΕΛΗ Ε, ΚΑΤΣΙΛΑ Θ, ΤΣΑΡΟΥΧΑ Χ, ΤΖΕΤΗ Μ ΚΑΙ ΣΥΝ. *Εργαστηριακές ασκήσεις γενετικής του ανθρώπου: Στον υπολογιστή και στον πάγκο. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών, Αθήνα, 2015:209–211*
12. AGRESTI A. *An introduction to categorical data analysis*. 2nd ed. John Wiley & Sons, New Jersey, 2007:70–71, 99–104
13. WIGGINTON JE, CUTLER DJ, ABECASIS GR. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet* 2005, 76:887–893
14. SALANTI G, AMOUNTZA G, NTZANI EE, IOANNIDIS JP. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: An empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet* 2005, 13:840–848
15. TAKEUCHI S, KATO H, YAMAUCHI T, KURODA Y. *ADRB3* polymorphism associated with BMI gain in Japanese men. *Exp Diabetes Res* 2012, 2012:973561
16. ARADILLAS-GARC X CD C, CRUZ M, PÉREZ-LUQUE E, GARAY-SEVILLA ME, MALACARA JM, R A ET AL. Obesity is associated with the Arg389Gly *ADRB1* but not with the Trp64Arg *ADRB3* polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *J Biomed Res* 2017, 31:40–46
17. TAHARA A, OSAKI Y, KISHIMOTO T. Effect of the β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism Trp64Arg on BMI reduction associated with an exercise-based intervention program in Japanese middle-aged males. *Environ Health Prev Med* 2010, 15:392–397
18. INADERA H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci* 2008, 5:248–262
19. KUROKAWA N, YOUNG EH, OKA Y, SATOH H, WAREHAM NJ, SANDHU MS ET AL. The *ADRB3* Trp64Arg variant and BMI: A meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond)* 2008, 32:1240–1249
20. QUINTON ND, LEE AJ, ROSS RJ, EASTELL R, BLAKEMORE AI. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet* 2001, 108:233–236
21. CHOU YC, TSAI CN, LEE YS, PEI JS. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. *Pediatr Int* 2012, 54:111–116
22. SZENDREI B, GONZÁLEZ-LAMUÑO D, AMIGOT, WANG G, PITSILADIS Y, BENITO PJ ET AL. Influence of *ADRB2* Gln27Glu and *ADRB3* Trp64Arg polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016, 41:307–314
23. ZHANG H, WU J, YU L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: A meta-analysis. *PLoS One* 2014, 9:e100489
24. GJESING AP, ANDERSEN G, BORCH-JOHNSEN K, JØRGENSEN T, HANSEN T, PEDERSEN O. Association of the beta3-adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism with common metabolic traits: Studies of 7605 middle-aged white people. *Mol Genet Metab* 2008, 94:90–97
25. ARCH JR, KAUMANN AJ. Beta 3 and atypical beta-adrenoceptors. *Med Res Rev* 1993, 13:663–729
26. BRACALE R, PASANISI F, LABRUNA G, FINELLI C, NARDELLI C, BUONO P ET AL. Metabolic syndrome and *ADRB3* gene polymorphism in severely obese patients from South Italy. *Eur J Clin Nutr* 2007, 61:1213–1219

Corresponding author:

M. Michaloudi, 82 Fokionos Negri street, 113 61 Athens, Greece
e-mail: mal.michaloudi@gmail.com