

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας: Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Κ. Καλέσης ¹	¹ Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ
Π. Ρόιδος ²	² Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας “DNA Therapeutics”, Θεσσαλονίκη
Β. Νικολόπουλος ^{3,4}	³ Διαγνωστικό Εργαστήριο «Ιστοδιερευνητική», Θεσσαλονίκη
Ν. Κατσίκη ⁵	⁴ Τμήμα Κτηνιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Κ. Κώτσα ⁶	⁵ Τμήμα Επιστημών Διατροφής και Διαιτολογίας, ΔιΠαΕ
Θ. Κουφάκης ⁷	⁶ Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Α΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ
	⁷ Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **Κ. Καλέσης**, kalesisk@gmail.com

Περίληψη

Εισαγωγή: Η συνεχής αύξηση των περιστατικών ατόμων με παχυσαρκία και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) στον πληθυσμό αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για την παγκόσμια δημόσια υγεία. Η σύγχρονη έρευνα έχει αρχίσει να αποκαλύπτει τους γενετικούς πολυμορφισμούς που συνδέουν αυτές τις δύο καταστάσεις, προσφέροντας έτσι μια κατεύθυνση για πιο πλήρη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η γενετική προδιάθεση συμβάλλει στην εμφάνισή τους. Ωστόσο, το γενετικό υπόβαθρο τόσο της παχυσαρκίας όσο και του ΣΔτ2 δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί.

Υλικό – Μέθοδοι: Σκοπός της παρούσας μελέτης ασθενών-μαρτύρων ήταν η διερεύνηση της διαφοράς της συχνότητας των γονιδιακών πολυμορφισμών *TCF7L2* rs7903146, *FTO* rs9939609 και *PPARγ* rs1801282 μεταξύ δύο ομάδων πληθυσμού: Η πρώτη αποτελείται από άτομα με παχυσαρκία (Δείκτης Μάζας Σώματος > 30 kg/m²) χωρίς ΣΔτ2 (n = 136, 54,4% γυναίκες, μέση ηλικία 50 έτη) και η δεύτερη από άτομα με παχυσαρκία και ΣΔτ2 (n = 121, 53,7% γυναίκες, μέση ηλικία 54 έτη). Επιπρόσθετος σκοπός ήταν η διερεύνηση της σχέσης αυτών των πολυμορφισμών με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) σε άτομα χωρίς ΣΔ.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γονότυποι TT για τα γονίδια *TCF7L2* και *FTO* ήταν συχνότεροι στην ομάδα των ατόμων με ΣΔτ2 συγκριτικά με την ομάδα χωρίς ΣΔτ2 ($p < 0,001$ και $p = 0,006$ αντίστοιχα), υποδηλώνοντας πιθανό προδιαθεσικό ρόλο τους στην ανάπτυξη ΣΔτ2. Αντίθετα, ο ομόζυγος πολυμορφισμός στο *PPARγ* (GG) φαίνεται να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο με 79% μικρότερη πιθανότητα των φορέων να εμφανίσουν ΣΔτ2 ($p < 0,001$). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση κανενός πολυμορφισμού με τα επίπεδα της HbA1c.

Συμπεράσματα: Η ύπαρξη συγκεκριμένων πολυμορφισμών στα γονίδια *TCF7L2*, *FTO* και *PPARγ* ενδεχομένως να σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε άτομα με παχυσαρκία. Τα ευρήματα αυτά αναμένεται να συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση της μοριακής υπογραφής αυτών των νοσημάτων που θα βελτιώσει και θα εξατομικεύσει την αντιμετώπιση.

Λέξεις-κλειδιά: παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, γονιδιακοί πολυμορφισμοί, *TCF7L2*, *FTO*, *PPARγ*, HbA1c, εξατομικευμένη ιατρική

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) δεν έχει ενιαίο μοτίβο κληρονομικότητας. Μπορεί να ταξινομηθεί σε μονογονιδιακό και πολυγονιδιακό. Η πρώτη περίπτωση αφορά παραλλαγές σε ένα γονίδιο και αποτελούν μικρό ποσοστό του ΣΔ (MODY). Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) που αποτελεί νόσο με πολυγονιδιακό υπόβαθρο οφείλεται τόσο σε περιβαλλοντικούς όσο και σε γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξή του.¹⁻³

Η αιτιοπαθογένεια του ΣΔτ2 χαρακτηρίζεται από διαταραχές τόσο στην έκκριση όσο και στη δράση της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα διαταραγμένο μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Οι χρόνιες επιπλοκές της νόσου περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριοπάθεια), διαβητική νεφροπάθεια που μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια με πιθανότητα απώλειας της όρασης, διαβητική νευροπάθεια που προκαλεί αισθητικές διαταραχές και έλκη κάτω άκρων, καθώς και συχνές και σοβαρές λοιμώξεις, όλες καταστάσεις που σταδιακά οδηγούν σε σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής.^{2,3}

Οι γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την εκδήλωση ΣΔτ2 μπορεί να συναντώνται τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς, με διαφορετικές συχνότητες εμφάνισης (συχνές και σπάνιες γενετικές παραλλαγές), χωρίς αυτό να σημαίνει απαραίτητα και εκδήλωση της νόσου. Με άλλα λόγια, οι πολυμορφισμοί αυτοί δεν αποτελούν τους αιτιολογικούς παράγοντες εμφάνισης ΣΔτ2, αλλά παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου.¹

Οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWAS) οδήγησαν σε μια έκρηξη δεδομένων αναφορικά με τη γενετική του ΣΔτ2. Οι μελέτες αυτές είναι γενετικές αναλύσεις σε ολόκληρο το γονιδίωμα, που στοχεύουν στον εντοπισμό κοινών γενετικών παραλλαγών οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση ή την εξέλιξη συγκεκριμένων νοσημάτων ή φαινοτύπων.⁴ Οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) είναι γενετικές παραλλαγές που οφείλονται στην αλλαγή ενός και μόνο νουκλεοτιδίου στο DNA. Πολλές τέτοιες παραλλαγές έχουν συσχετιστεί τόσο με τον ΣΔτ2 όσο και με συναφείς διαταραχές, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη.⁵⁻⁷

Από το 2017 έχουν ανακαλυφτεί 13 νέοι τόποι οι οποίοι ιεραρχήθηκαν σε 3 ομάδες γνωστών γονιδίων που σχετίζονται με τον ΣΔτ2.⁸ Η πρώτη ομάδα (*GIPR*, *C2CDC4A*, *GCK*, *CDKAL1*, *TCF7L2*, *GLIS3*, *THADA*, *IGF2BP2*, *DGKB*) επιδρά στην έκκριση και επεξεργασία της ινσουλίνης, η δεύτερη ομάδα (*PPARG*, *KLF14*, *IRS1*) διαταράσσει τη δράση της ινσουλίνης και η τρίτη ομάδα (*NRXN3*, *CMIP*, *APOE*, *MC4R*) συσχετίζεται με τις τιμές του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) και των λιπιδίων. Γίνεται, λοιπόν, εμφανής ο κυρίαρχος ρόλος που διαδραματίζουν το σύνθετο γενετικό υπόβαθρο και οι ποικίλοι βιολογικοί μηχανισμοί στην παθοφυσιολογία του ΣΔτ2.⁸ Έχει προταθεί ότι διάφορα γονίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως γενετικοί προγνωστικοί παράγοντες του κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ2, συμπεριλαμβανομένων των *KLF14*, *KCNQ1*, *DUSP9*, *FTO*, *HNF4A*, *IGFBP2*, *CDKN2A/B*, *TCF7L2*, *KCNJ11*, *DNAJC3*, *PGC-1α*, *ADIPOQ*, *CDKAL1*, *POMC*, *PPARγ2* και *SLC30A8*.² Το γονίδιο *TCF7L2* συνιστά ένα από τα ισχυρότερα υποψήφια γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση του ΣΔτ2.⁹ Η κοινή παραλλαγή c.450+33966C > T (rs7903146), που εντοπίζεται στο ιντρόνιο 4 του *TCF7L2*, δείχνει συνεπή συσχέτιση με τον ΣΔτ2 σε διαφορετικές εθνικότητες.¹⁰

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της συχνότητας συγκεκριμένων γονιδιακών πολυμορφισμών (*TCF7L2* rs7903146, *FTO* rs9939609 και *PPARγ* rs1801282) σε δύο ομάδες ατόμων με παχυσαρκία, προκειμένου να ανιχνευθεί πιθανή συσχέτιση με την προδιάθεση για την ανάπτυξη ΣΔτ2. Η πρώτη ομάδα, ως ομάδα ελέγχου, συνίσταται από άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔτ2, ενώ η δεύτερη ομάδα του πληθυσμού της παρούσης εργασίας αποτελείται από άτομα με παχυσαρκία και με ΣΔτ2. Δευτερεύων σκοπός ήταν να ανιχνευθούν τυχόν συσχετίσεις των πολυμορφισμών με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Υλικό – Μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Το δείγμα αποτελείται από 257 άτομα με ΔΜΣ > 30 kg/m² που συμμετείχαν στη μελέτη κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ 20/05/2023 και 20/05/2024. Μετά από ενημέρωση και έγγραφη συγκατάθεση των ατόμων για τη συμμετοχή τους στην ερευνητική διαδικασία, πραγματοποιήθηκε η συλλογή βιολογικού δείγματος με την προβλεπόμενη ανωνυμοποιημένη και κωδικοποιημένη μορφή, για να ακολουθήσουν οι γενετικές εξετάσεις σε σύμπραξη με μοριακό εργαστήριο. Για

κάθε στάδιο της μελέτης και της επεξεργασίας των δεδομένων και των αποτελεσμάτων, οι συμμετέχοντες ήταν ενήμεροι για τη δυνατότητα να ασκήσουν όλα τα νόμιμα δικαιώματά τους. Η μεθοδολογία, το ερευνητικό πρωτόκολλο, καθώς και τα έντυπα συγκατάθεσης των συμμετεχόντων, εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του ΑΠΘ με αρ. πρωτ. 84/2023, κατά την υπ' αριθμ. 2/12.12.2023 συνεδρίαση.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η πρώτη αφορούσε την ομάδα ελέγχου, η οποία αποτελούνταν από άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔτ2, με συνολικό πληθυσμό 136 άτομα. Το δείγμα αυτό αποτελούνταν από 74 γυναίκες (54,4%) και 62 άνδρες (45,6%), με ηλικιακό εύρος 18 έως 67 ετών και με μέσο όρο ηλικίας τα 50 έτη. Ο ΔΜΣ της ομάδας ελέγχου μετρήθηκε με μέσο όρο τα 33,2 kg/m². Η δεύτερη ομάδα αφορούσε άτομα με παχυσαρκία και με ΣΔτ2, με συνολικό πληθυσμό τα 121 άτομα. Το δείγμα αυτό αποτελούνταν από 65 γυναίκες (53,7%) και 56 άνδρες (46,3%), με ηλικιακό εύρος 18 έως 72 ετών και με μέσο όρο ηλικίας τα 54 έτη. Ο ΔΜΣ της ομάδας μετρήθηκε με μέσο όρο τα 32,8 kg/m². Το σύνολο του δείγματος ανήκε στην Καυκάσια φυλή.

Κλινική αξιολόγηση

Τα δείγματα λήφθηκαν και υπέστησαν επεξεργασία στο διαπιστευμένο ιδιωτικό εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής "DNA Therapeutics" στην Πυλαία Θεσσαλονίκης. Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα rhAmp SNP Genotyping System της IDT για την ανάλυση των δειγμάτων. Η διαδικασία περιλάμβανε δύο στάδια: την απομόνωση DNA με τη χρήση διαπιστευμένων αντιδραστηρίων (CE-IVD), διασφαλίζοντας υψηλή καθαρότητα και απόδοση του γενετικού υλικού, και την εκλεκτική ενίσχυση με RT-PCR. Με το πρωτόκολλο αυτό ανιχνεύθηκε η παρουσία των πολυμορφισμών στα γονίδια *FTO*, *PPARγ* και *TCF7L2* για κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη.^{11,12} Συγκεκριμένα, ελέγχθηκαν οι πολυμορφισμοί *FTO rs9939609* [AA (φυσιολογικός γονότυπος), AT (ετερόζυγος πολυμορφισμός) και TT (ομόζυγος πολυμορφισμός)], *TCF7L2 rs7903146* [CC (φυσιολογικός γονότυπος), CT (ετερόζυγος πολυμορφισμός) και TT (ομόζυγος πολυμορφισμός)] και *PPARγ rs1801282* [CC (φυσιολογικός γονότυπος), CG (ετερόζυγος πολυμορφισμός) και GG (ομόζυγος πολυμορφισμός)].

Παράλληλα έγινε προσδιορισμός των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στην ομάδα ατόμων με παχυσαρκία χωρίς ΣΔτ2, προκειμένου να αναζητηθεί τυχόν συσχέτιση των επιπέδων της HbA1c

με τους πολυμορφισμούς που εξετάστηκαν. Η HbA1c μετρήθηκε στο ολικό αίμα με τη μέθοδο HPLC (High-Performance Liquid Chromatography, υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης) από βιοχημικό εργαστήριο της επιλογής των συμμετεχόντων στη μελέτη, μέσα στο πλαίσιο του ελέγχου ρουτίνας τους. Η κατάσταση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων (που ακολουθεί τις οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας) για τις τιμές HbA1c έχουν ως εξής: Φυσιολογικές 4,0%-5,6%, προ-διαβήτη 5,7%-6,4% και διαβήτη \geq 6,5%.

Ανάλυση δεδομένων

Τη συλλογή και αποθήκευση των δεδομένων και μετρήσεων, ακολούθησε η επεξεργασία και παραμετροποίησή τους. Τα δεδομένα παρουσιάζονται περιγραφικά σε απόλυτους αριθμούς και με ποσοστά.

Για τον έλεγχο των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος κανονικότητας (Normality Test) με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov (K-S). Το μη παραμετρικό τεστ χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο καλής προσαρμογής των τιμών του τυχαίου δείγματος της μελέτης. Για τη σύγκριση των συχνοτήτων των γενετικών πολυμορφισμών, πραγματοποιήθηκε έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 (Chi-Square test). Για την αναζήτηση πιθανότητας εμφάνισης του ΣΔτ2 στις ομάδες πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία του λόγου σχετικών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR). Για την αναζήτηση συσχετισμών μεταξύ των επιπέδων της HbA1c και των μελετώμενων πολυμορφισμών για την ομάδα χωρίς ΣΔτ2, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 . Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στους ελέγχους ανεξαρτησίας ήταν το 5% και η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS v.26.0.

Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται η κατανομή των πολυμορφισμών ανά ομάδα.

Από την ανάλυση εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου *TCF7L2* με την ύπαρξη ΣΔτ2 ($\chi^2 = 38,552$, $p < 0,001$). Προέκυψε ότι στην ομάδα των συμμετεχόντων χωρίς ΣΔτ2, το 75% είχε τον φυσιολογικό γονότυπο (CC) του γονιδίου *TCF7L2*, με το αντίστοιχο ποσοστό των ατόμων στην ομάδα με ΣΔτ2 να είναι 39,7%. Επιπλέον, τα άτομα με ΣΔτ2 παρουσιάζουν τον ομόζυγο πολυμορφισμό TT σε ποσοστό 42,1%, με το αντίστοιχο των ατόμων χωρίς ΣΔτ2 να καταγράφεται στο 11%. Τα άτομα που παρουσιάζουν τον φυσιολογικό γονότυπο (CC) έχουν 4,56 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να μην

Πίνακας 1. Κατανομή των πολυμορφισμών ανά ομάδα συμμετεχόντων (n = 257).

Μεταβλητή	Πολυμορφισμός	Άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔτ2 (n = 136)	Άτομα με παχυσαρκία και ΣΔτ2 (n = 121)	Chi-Square test, p-value
TCF7L2	CC	102 (75%)	48 (39,7%)	0,00
	CT	19 (14%)	22 (18,2%)	
	TT	15 (11%)	51 (42,1%)	
FTO	AA	98 (72,1%)	64 (52,9%)	0,01
	AT	11 (8,1%)	19 (15,7%)	
	TT	27 (19,9%)	38 (31,4%)	
PPARγ	CC	89 (65,4%)	57 (47,1%)	0,00
	CG	36 (26,5%)	29 (24,0%)	
	GG	11 (8,1%)	35 (28,9%)	

Πίνακας 2. Αποτελέσματα ελέγχου στατιστικής ανάλυσης συχνότητας.

Μεταβλητή	Πολυμορφισμός	OR* (95% CI**)	OR p-value	Chi-Square test, p-value
TCF7L2	CC	4,56 (2,67-7,76)	<0,0001	0,000
	CT	0,73 (0,37-1,42)	<0,05	
	TT	0,17 (0,09-0,32)	<0,0001	
FTO	AA	2,29 (1,13-3,85)	0,0016	0,006
	AT	0,47 (0,21-1,03)	0,0619	
	TT	0,54 (0,30-0,95)	0,0347	
PPARγ	CC	2,12 (1,28-3,51)	0,0032	0,000
	CG	1,14 (0,64-2,00)	0,6450	
	GG	0,21 (0,10-0,44)	<0,0001	

*OR: Odds Ratio, **CI, Confidence Interval: διάστημα εμπιστοσύνης.

Με έντονη επισήμανση οι στατιστικά σημαντικές τιμές.

έχουν ΣΔτ2 (OR = 4,5625, 95% CI = 2,6794 έως 7,7690, $p < 0,0001$), ενώ όσοι φέρουν τον ομόζυγο πολυμορφισμό (TT) έχουν 83% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔτ2 (OR = 0,1702, 95% CI = 0,0891 έως 0,3248, $p < 0,0001$).

Αναφορικά με το γονίδιο *FTO* επίσης εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ύπαρξη του ΣΔτ2 ($\chi^2 = 10,290$, $p = 0,006$). Παράλληλα προκύπτει ότι για την ομάδα χωρίς ΣΔτ2, το 72,1% εμφανίζει τον φυσιολογικό γονότυπο AA του γονιδίου *FTO*, με το αντί-

στοιχο ποσοστό στην ομάδα των ατόμων με ΣΔτ2 να είναι 52,9%. Επιπλέον, τα άτομα με ΣΔτ2 παρουσιάζουν τον ομόζυγο πολυμορφισμό TT σε ποσοστό 31,4%, με το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας των ατόμων χωρίς ΣΔτ2 να είναι 19,9%. Τα άτομα που παρουσιάζουν τον φυσιολογικό γονότυπο (AA) έχουν 2,29 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να μην έχουν ΣΔτ2 (OR = 2,2969, 95% CI = 1,3691 έως 3,8534, $p = 0,0016$), ενώ τα άτομα που φέρουν τον ομόζυγο πολυμορφισμό (TT) έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ΣΔτ2 κατά 54% (OR =

Πίνακας 3. Αποτελέσματα ελέγχου για τη συσχέτιση με την HbA1c.

Μεταβλητή	Πολυμορφισμός	Άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔτ2 (n = 136)		Chi-Square test, p-value
		HbA1c < 5,7	HbA1c 5,7-6,4	
TCF7L2	CC	36 (76,6%)	66 (74,2%)	0,786
	CT	7 (14,9%)	12 (13,5%)	
	TT	4 (8,5%)	11 (12,4%)	
FTO	AA	38 (73,1%)	60 (71,4%)	0,978
	AT	4 (7,7%)	7 (8,3%)	
	TT	10 (19,2%)	17 (20,2%)	
PPARγ	CC	31 (63,3%)	58 (66,7%)	0,912
	CG	14 (28,6%)	22 (25,3%)	
	GG	4 (8,2%)	7 (8%)	

0,5410, 95% CI = 0,3060 έως 0,9567, p = 0,0347).

Αναφορικά με το γονίδιο *PPARγ*, επίσης εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου και της ύπαρξης ΣΔτ2 ($\chi^2 = 19,480$, $p < 0,001$). Προέκυψε ότι στην ομάδα των ατόμων χωρίς ΣΔτ2, το 65,4% έχουν τον φυσιολογικό γονότυπο του γονιδίου *PPARγ*, με το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα των ατόμων με ΣΔτ2 να καταγράφεται στο 47,1%. Επιπλέον, τα άτομα με ΣΔτ2 παρουσιάζουν τον ομόζυγο πολυμορφισμό GG σε ποσοστό 28,9%, με το αντίστοιχο ποσοστό της ομάδας των ατόμων χωρίς ΣΔτ2 να βρίσκεται στο 8,1%. Τα άτομα που παρουσιάζουν τον φυσιολογικό γονότυπο (CC) έχουν 2,12 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔτ2 (OR = 2,1262, 95% CI = 1,2866 έως 3,5136, $p = 0,0032$). Στον αντίποδα τα άτομα που χαρακτηρίζονται με τον ομόζυγο πολυμορφισμό (GG) έχουν 79% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔτ2. Ο γονότυπος GG σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για ΣΔτ2 και άρα με προστατευτική δράση (OR = 0,2162, 95% CI = 0,1041 έως 0,4492, $p < 0,0001$).

Αναφορικά με τη συσχέτιση με τα επίπεδα της HbA1c, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου *TCF7L2* με τα επίπεδα HbA1c ($\chi^2 = 0,481$, $p = 0,786$). Αντίστοιχα, δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου *FTO* με τα επίπεδα HbA1c ($\chi^2 = 0,045$, $p = 0,978$), ενώ ίδια ήταν τα ευρήματα για τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *PPARγ* ($\chi^2 = 0,184$, $p = 0,912$).

Συζήτηση

Η αναγνώριση των γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την προδιάθεση για την ανάπτυξη ΣΔτ2 παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την κατανόηση της παθογένειας της νόσου και μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων τόσο για την πρόληψη όσο και τη διαχείρισή της.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης καταδεικνύουν ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί πιθανόν να σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔτ2 σε άτομα με παχυσαρκία, με τους πολυμορφισμούς στα γονίδια *TCF7L2* και *FTO* να αυξάνουν τον κίνδυνο, ενώ ο πολυμορφισμός GG στο *PPARγ* να εμφανίζει ενδεχομένως προστατευτική δράση.

Τα παραπάνω έρχονται να επιβεβαιώσουν προηγούμενες μελέτες στο ίδιο θέμα. Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs7903146 στο γονίδιο *TCF7L2* φαίνεται να είναι ένας από τους πιο ισχυρούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου για ΣΔτ2 που έχουν ανακαλυφθεί μέχρι και σήμερα,¹³⁻¹⁵ καθώς φαίνεται ότι οι φορείς του T αλληλόμορφου έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης του νοσήματος, πιθανώς λόγω μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.¹⁶ Προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετίσει τον πολυμορφισμό *FTO* rs9939609 με αυξημένο ΔΜΣ και αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας.¹⁷⁻¹⁹ Επίσης, ο πολυμορφισμός *PPARγ* rs1801282 έχει βρεθεί να παρέχει προστατευτική δράση έναντι του ΣΔτ2, καθώς τα άτομα που φέρουν τον γονότυπο GG εμφανίζουν

βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.²⁰ Η προστατευτική επίδραση του συγκεκριμένου γονότυπου βρέθηκε να είναι ισχυρή στην παρούσα έρευνα, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, οι οποίες προτείνουν το σηματοδοτικό μονοπάτι στο οποίο εμπλέκεται το γονίδιο, ως έναν υποσχόμενο στόχο για την εξατομικευμένη διαχείριση του ΣΔ2 και της αντίστασης στην ινσουλίνη.^{21,22}

Η παρούσα έρευνα έδειξε ότι οι μελετώμενοι πολυμορφισμοί των γονιδίων *TCF7L2*, *FTO* και *PPARγ* είναι ανεξάρτητοι από τα επίπεδα HbA1c, καθώς οι διαφορές στη συχνότητα των γονοτύπων ήταν μη σημαντικές μεταξύ ατόμων με χαμηλά και υψηλά επίπεδα HbA1c.

Παρ' όλο που μελέτες μεγάλης κλίμακας έχουν δείξει συσχέτιση πολλών γενετικών πολυμορφισμών (μεταξύ των οποίων και παραλλαγών στα γονίδια *TCF7L2*, *PPARγ* και *FTO* που μελετώνται στην παρούσα έρευνα) με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2,^{8,17,23} οι μελέτες μικρότερου μεγέθους εξακολουθούν να έχουν σημαντική αξία και μπορούν να προσφέρουν αξιόλογες πληροφορίες. Παρά τον περιορισμό στη στατιστική ισχύ λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων, οι μελέτες αυτές εστιάζουν συνήθως σε ομοιογενείς φυλετικά ομάδες, αναδεικνύοντας σπάνιους ή χαμηλής συχνότητας πολυμορφισμούς με ιδιαίτερα ισχυρή επίδραση σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, γεγονός που είναι κρίσιμο για την εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση. Συνεπώς μπορούν να αποτελέσουν την αφετηρία για μελλοντικές μεγαλύτερες μελέτες GWAS ή στοχευμένους γενετικούς ελέγχους, διευκολύνοντας τη μετάβαση από τη βασική έρευνα στην κλινική εφαρμογή.²⁴ Επιπλέον, οι μελέτες αυτές αποκτούν ιδιαίτερη αξία όταν αφορούν ελληνικό πληθυσμό, για τον οποίο τα σχετικά δεδομένα είναι λίγα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να προσεγγιστούν υπό το πρίσμα συγκεκριμένων πε-

ριορισμών. Η σχετικά μικρή μέση ηλικία της ομάδας ελέγχου δεν μπορεί να αποκλείσει το ενδεχόμενο τα άτομα αυτά να εμφανίσουν ΣΔ2 σε μεταγενέστερο χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που χαρακτηρίζει τις πολυγονιδιακές νόσους καθιστά αδύνατη την «ενοχοποίηση» μεμονωμένων γενετικών παραλλαγών για τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των παθήσεων. Η συμπερίληψη αποκλειστικά ατόμων της Καυκάσιας φυλής περιορίζει την προβολή των αποτελεσμάτων σε άλλες φυλετικές ομάδες. Η μη αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ γενετικών πολυμορφισμών και HbA1c στην ομάδα των ατόμων με παχυσαρκία και ΣΔ2 αποτελεί επίσης περιορισμό της μελέτης. Ωστόσο, θεωρήθηκε ότι η λήψη αντιδιαβητικής αγωγής θα ήταν σημαντικός συγχυτικός παράγοντας που θα καθιστούσε την ανάλυση επισφαλής.

Τέλος, πρέπει να ληφθεί υπόψη και το μέγεθος δείγματος που ήταν σχετικά μικρό για μελέτη γενετικής συσχέτισης. Συνεπώς, μεγαλύτερες μελέτες θα μπορούν να επιβεβαιώσουν τα ευρήματά της με μεγαλύτερη ασφάλεια.

Συμπερασματικά, η αναζήτηση εξατομικευμένων βιοδεικτών είναι το μεγάλο στοιχείο της ιατρικής κοινότητας για την πρόληψη, τη βελτίωση και την αποτελεσματικότερη διαχείριση των χρόνιων ασθενειών. Οι επιτυχίες στο πεδίο του καρκίνου με στοχευμένα φάρμακα και θεραπείες έδειξαν την αξία της προσέγγισης αυτής και για τις υπόλοιπες χρόνιες νόσους, όπως ο ΣΔ και η παχυσαρκία που σιωπηλά, αλλά σταθερά και με εκθετική αύξηση, εμφανίζονται στον πληθυσμό και προκαλούν σοβαρές επιπλοκές. Τα τελευταία χρόνια έχει ενταθεί η έρευνα ώστε η εξατομικευμένη ιατρική να βρει πρακτική εφαρμογή και στις μεταβολικές αυτές νόσους μέσω της γενετικής των παθήσεων^{25,26} αλλά και της μεταβολομικής.²⁷

ABSTRACT

Genetic background of obesity: A patient-control study

K. Kalesis, P. Roidos, V. Nikolopoulos, N. Katsiki, K. Kotsa, T. Koufakis

Hellenic Diabetol Chro 2026; 37, 1: 13-20

Introduction: The continuous increase in the incidence of obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in the population is one of the greatest challenges for global public health. Modern research has begun to uncover the genetic polymorphisms that link these two conditions, thus offering a direction for a more complete understanding of how genetic predisposition contributes to their occurrence. However, the genetic background of obesity and T2DM has not been fully elucidated.

Material – Methods: The aim of the present patient-control study was to investigate the difference in the frequency of *TCF7L2* rs7903146, *FTO* rs9939609 and *PPAR γ* rs1801282 gene polymorphisms between two population groups: subjects with obesity (Body Mass Index > 30 kg/m²) without T2DM (n = 136, 54.4% women, mean age 50 years) and subjects with obesity and T2DM (n = 121, 53.7% women, mean age 54 years). An additional aim was to investigate the relationship of these polymorphisms with glycated hemoglobin (HbA1c) levels.

Results: The results showed that the TT genotypes for *TCF7L2* and *FTO* genes were more frequent in the group of subjects with T2DM compared to the group without T2DM ($p < 0.001$ and $p = 0.006$ respectively), suggesting their possible predisposing role in the development of T2DM. In contrast, the homozygous polymorphism in *PPAR γ* (GG) appears to play a protective role with a 79% lower chance of carriers developing T2DM ($p < 0.001$). No association of any polymorphism with HbA1c levels was observed.

Conclusions: The existence of the specific polymorphisms in *TCF7L2* and *FTO* may be associated with an increased risk of developing T2DM in people with obesity, while the polymorphism in *PPAR γ* may play a protective role. These findings are expected to contribute to a better understanding of the molecular signature of these diseases that will improve and personalize treatment.

Keywords: obesity, type 2 diabetes, gene polymorphisms, *TCF7L2*, *FTO*, *PPAR γ* , HbA1c, personalized medicine

Βιβλιογραφία

1. Malecki, MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(Suppl. 1): S10-21. doi: 10.1016/j.diabres.2005.03.003.
2. Witka BZ, Oktaviani DJ, Marcellino M, Barliana MI, Abdulah R. Type 2 diabetes-associated genetic polymorphisms as potential disease predictors. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 2689-706. doi: 10.2147/DMSO.S230061.
3. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019. Geneva: WHO, 2019. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/2cb3ab68-a52a-402e-ad47-8bc5a4edc834/content>.
4. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 years of GWAS discovery: Biology, function, and translation. *Am J Hum Genet* 2017; 101: 5-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
5. Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium, Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium (MAGIC) Investigators, Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network–Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012; 44: 981-90. doi: 10.1038/ng.2383.
6. Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, et al. Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* 2016; 7: 10531. doi: 10.1038/ncomms10531.
7. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2019; 20: 467-84. doi: 10.1038/s41576-019-0127-1.
8. Scott RA, Scott LJ, Mägi R, et al; DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes* 2017; 66: 2888-902. doi: 10.2337/db16-1253.
9. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al; MAGIC investigators, GIANT Consortium. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010; 42: 579-89. doi: 10.1038/ng.609. Erratum in: *Nat Genet* 2011; 43: 388.
10. Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, et al. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med (Berl)* 2007; 85: 777-82. doi: 10.1007/s00109-007-0203-4.
11. Cariaso M, Lennon G. SNPedia: a wiki supporting personal genome annotation, interpretation and analysis. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(Database issue): D1308-12. doi: 10.1093/nar/gkr798.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
13. Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, et al. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes* 2007; 56: 2631-7. doi: 10.2337/db07-0421.
14. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The role of *TCF7L2* in type 2 diabetes. *Diabetes* 2021; 70: 1220-8. doi: 10.2337/db20-0573.
15. Gunavathy N, Balaji R, Kumaravel V. Association of *TCF7L2* variants in type 2 diabetes mellitus with hypertriglycer-

- idemia – a case-control study. *Indian J Endocrinol Metab* 2023; 27: 346-50. doi: 10.4103/ijem.ijem_35_23.
16. *Younus AH, Al-Faisal AHM*. Correlation between *TCF7L2* gene expression and certain biochemical parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Taibah Univ Med Sci* 2024; 19: 575-84. doi: 10.1016/j.jtumed.2024.04.005.
 17. *Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, 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: 889-94. doi: 10.1126/science.1141634.
 18. *Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al*. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3: e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.
 19. *Loos RJ, Yeo GS*. The bigger picture of *FTO*: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 51-61. doi: 10.1038/nrendo.2013.227.
 20. *Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al*. The common *PPARgamma* Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80. doi: 10.1038/79216.
 21. *Lu P, Zhao Z*. Advances on *PPARγ* research in the emerging era of precision medicine. *Curr Drug Targets* 2018; 19: 663-73. doi: 10.2174/1389450118666170622091333.
 22. *Cataldi S, Costa V, Ciccociola A, Aprile M*. *PPARγ* and diabetes: beyond the genome and towards personalized medicine. *Curr Diab Rep* 2021; 21: 18. doi: 10.1007/s11892-021-01385-5.
 23. *Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al*. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* 2018; 50: 1505-13. doi: 10.1038/s41588-018-0241-6.
 24. *Udler MS, Kim J, von Grotthuss M, et al*. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: a soft clustering analysis. *PLoS Med* 2018; 15: e1002654. doi: 10.1371/journal.pmed.1002654.
 25. *Abraham A, Yaghootkar H*. Identifying obesity subtypes: a review of studies utilising clinical biomarkers and genetic data. *Diabet Med* 2023; 40: e15226. doi: 10.1111/dme.15226.
 26. *Cai Y, Liu P, Xu Y, et al*. Biomarkers of obesity-mediated insulin resistance: focus on microRNAs. *Diabetol Metab Syndr* 2023; 15: 167. doi: 10.1186/s13098-023-01137-3.
 27. *Teruya T, Sunagawa S, Mori A, Masuzaki H, Yanagida M*. Markers for obese and non-obese type 2 diabetes identified using whole blood metabolomics. *Sci Rep* 2023; 13: 2460. doi: 10.1038/s41598-023-29619-4.