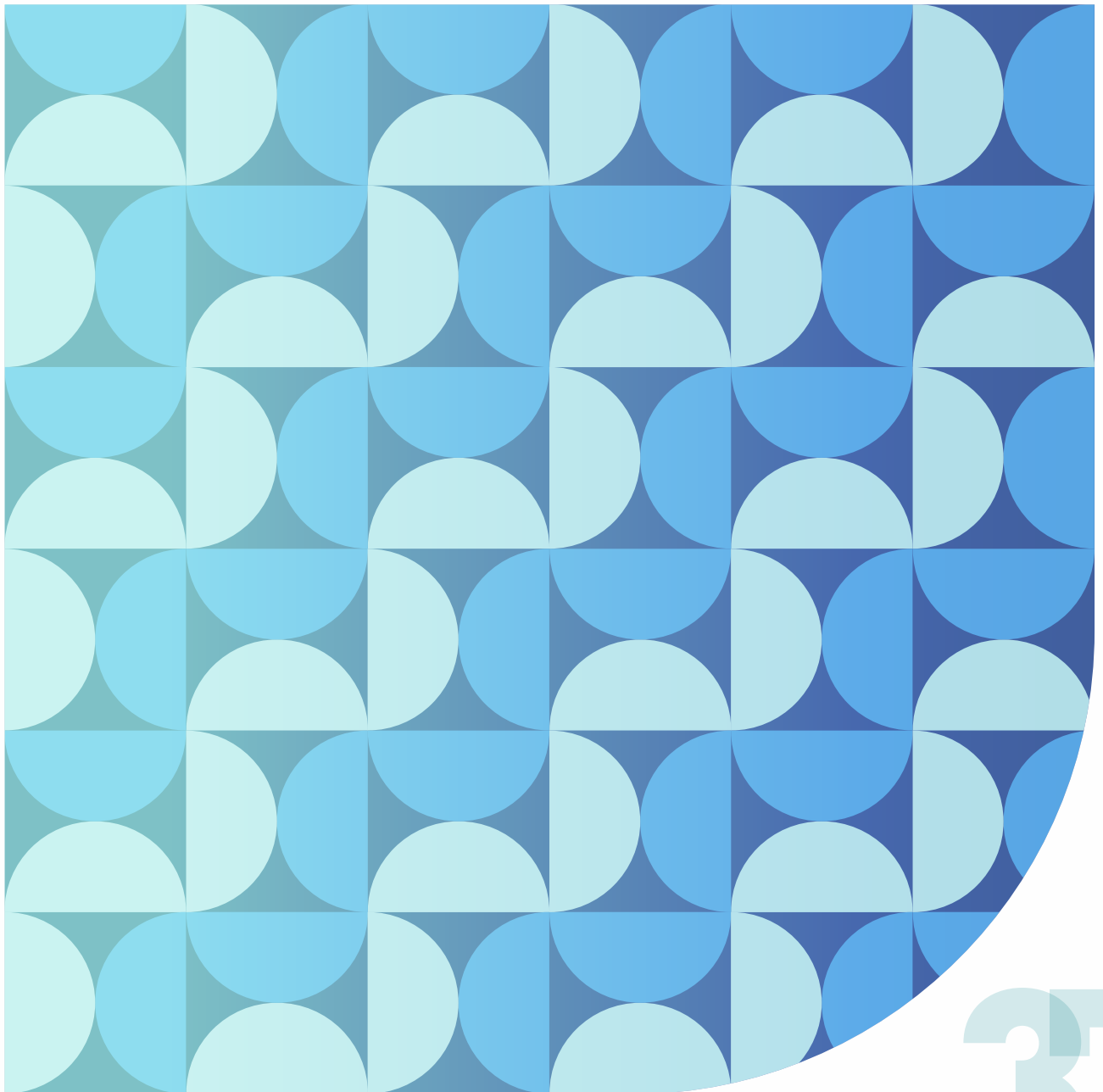




# ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη



37



Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

ISSN 3057-5400

#### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη  
Διαδικτυακός τόπος: <https://www.hasd.gr>

#### ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Απόστολος Γ. Τσάπας

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημήτριος Σκούτας, Κυριάκος Καζάκος, Καλλιόπη Κώτσα, Κύρος Σιώμος, Ιάκωβος Αβραμίδης,  
Άρης Λιάκος, Χρήστος Μανές

#### ΕΙΔΙΚΟΙ ΣΥΜΒΟΥΛΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Β. Αθυρος, Κ. Αναστασιάδης, Γ. Άρσος, Σ. Βακαλοπούλου, Π. Βασιλειάδης, Β. Βασιλικός, Α. Βέβες,  
Γ. Γερμανίδης, Ό. Γιουλεμέ, Ι. Γιώβος, Γ. Δαμιανίδης, Γ. Δημητριάδης, Σ. Δούμα, Μ. Δούμας,  
Ζ. Ευσταθιάδου, Π. Ζεμπεκάκης, Α. Ζιάκας, Ι. Ζωγράφου, Α. Θανοπούλου, Γ. Καϊάφα,  
Ι. Καλεβρόσογλου, Α. Καραγιάννης, Δ. Καραμάνος, Θ. Καραμήτσος, Κ. Καρατζίδου, Χ. Καρβούνης,  
Ν. Κεφαλογιάννης, Μ. Κήτα, Κ. Κίτσιος, Α. Κώτσης, Α. Λαζαρίδης, Β. Λιακόπουλος, Α. Μαμόπουλος,  
Α. Μελιδώνης, Σ. Μεταλλίδης, Ζ. Μούσλεχ, Δ. Μπαλατσούκας, Η. Μυγδάλης, Ε. Μωραλίδης,  
Ε. Πάγκαλος, Κ. Παζαίτου-Παναγιώτου, Α. Παπαγιάννη, Β. Παπανικολάου, Δ. Περιφάνης,  
Κ. Πετίδης, Α. Πυρπασοπούλου, Χ. Σαββόπουλος, Ν. Σάιλερ, Π. Σαραφίδης, Μ. Στάγκου,  
Γ. Τζατζάγου, Κ. Τζιόμαλος, Δ. Τουλής, Χ. Τούντας, Χ. Τρακατέλλη, Κ. Τσαταλάς, Α. Τσατσούλης,  
Κ. Τσιρουκίδου, Α. Χατζητόλιος

#### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

**Πρόεδρος:** Δημήτριος Σκούτας

**Αντιπρόεδρος:** Κυριάκος Καζάκος

**Γεν. Γραμματέας:** Καλλιόπη Κώτσα

**Ταμίας:** Κύρος Σιώμος

**Μέλη:** Ιάκωβος Αβραμίδης, Άρης Λιάκος, Χρήστος Μανές

#### ΣΤΟΙΧΕΙΟΘΕΣΙΑ – ΕΚΤΥΠΩΣΗ

UNIVERSITY STUDIO PRESS (Υπεύθυνος: Λεωνίδας Α. Μιχάλης)  
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 209 637

#### ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Γ. Παπανδρέου 39, 546 46 – Θεσσαλονίκη  
Τηλ.: 2310 250 034  
E-mail: [info@hasd.gr](mailto:info@hasd.gr)

Η συντακτική επιτροπή δεν φέρει ευθύνη για οποιαδήποτε βλάβη ηθική ή σωματική προκληθεί από τη χρήση μεθόδων, προϊόντων ή εφαρμογή ιδεών που περιέχονται στις δημοσιεύσεις. Η έγκριση δημοσίευσης οποιασδήποτε μελέτης ή διαφημιστικού υλικού δεν σημαίνει αποδοχή των απόψεων του/της συγγραφέα ή της εταιρείας που διαφημίζει το προϊόν. Η ευθύνη αφορά στους/στις συγγραφείς ή στις διαφημιζόμενες εταιρείες.

Official Journal of Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

**ISSN 3057-5400**

**OWNERSHIP**

---

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus  
Website: <https://www.hasd.gr>

**EDITOR-IN-CHIEF**

---

Apostolos G. Tsapas

**EDITORIAL BOARD**

---

Dimitrios Skoutas, Kyriakos Kazakos, Kalliopi Kotsa, Kyros Siomos, Iakovos Avramidis,  
Aris Liakos, Christos Manes

**SPECIAL EDITING ADVISERS**

---

K. Anastasiadis, G. Arsos, V. Athyros, A. Chatzitoliou, G. Damianidis, G. Dimitriadis, S. Douma,  
M. Doumas, Z. Efstathiadou, G. Germanidis, O. Giouleme, I. Giovos, G. Kaiafa, I. Kalevrosoglou,  
A. Karagiannis, D. Karamanos, Th. Karamitsos, K. Karatzidou, Ch. Karvounis, N. Kefalogiannis,  
M. Kita, K. Kitsios, A. Kotsis, A. Lazaridis, V. Liakopoulos, A. Mamopoulos, A. Melidonis,  
S. Metallidis, I. Migdalis, E. Moravidis, Z. Mouslech, D. Mpalatsoukas, E. Pangalos, A. Papagianni,  
V. Papanikolaou, K. Pazaitou-Panagiotou, D. Perifanis, K. Petidis, A. Pyrpassopoulou,  
Ch. Savopoulos, N. Sailer, P. Sarafidis, M. Stagkou, A. Thanopoulou, D. Toulis, Ch. Tountas,  
Ch. Trakatelli, K. Tsatalas, A. Tsatsoulis, K. Tsiroukidou, G. Tzatzagou, K. Tziomalos,  
S. Vakalopoulou, P. Vasileiadis, V. Vasilikos, A. Veves, P. Zempekakis, A. Ziakas, I. Zografou

**EXECUTIVE BOARD OF HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION  
OF DIABETES MELLITUS**

---

**President:** Dimitrios Skoutas

**Vice President:** Kyriakos Kazakos

**Gen. Secretary:** Kalliopi Kotsa

**Treasurer:** Kyros Siomos

**Members:** Iakovos Avramidis, Aris Liakos, Christos Manes

**LAYOUT – PRINTING**

---

UNIVERSITY STUDIO PRESS (Publisher: Leonidas A. Michalis)

32 Armenopoulou St., 546 35 – Thessaloniki, Greece, tel.: +30 2310 209 637

**HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION  
OF DIABETES MELLITUS OFFICE**

---

39 G. Papandreou St., 546 46 Thessaloniki

Tel.: +30 2310 250 034

E-mail: [info@hasd.gr](mailto:info@hasd.gr)

No responsibility is assumed by the Editorial board for any injury or damages from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. The responsibility is assumed by the authors or the companies advertising their products.

# ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στα **Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά** της **Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΕΛΕΜΕΔ)** δημοσιεύονται εργασίες που έχουν διαβητολογικό ενδιαφέρον με κύριο σκοπό την ιατρική εκπαίδευση και επιμόρφωση ιατρών, νοσηλευτών και φοιτητών. Οι εργασίες που δημοσιεύονται ακολουθούν συγκεκριμένη δομή και ανήκουν σε ορισμένους τύπους άρθρων.

Όλα τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται στα **Ελληνικά** και **Αγγλικά** από τα ονόματα συγγραφέων, τον τίτλο του άρθρου, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά. Εξάιρεση αποτελούν τα «Εκπαιδευτικά άρθρα» τα οποία δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία, καθώς και οι «Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις».

## ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

**Άρθρα της σύνταξης:** Γράφονται από τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από τον διευθυντή σύνταξης ή τον πρόεδρο ή το ΔΣ της ΕΛΕΜΕΔ. Δεν υπερβαίνουν τις δυο σελίδες.

**Ανασκοπήσεις:** Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μία συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο ή τρεις, ιδίως όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφορετικών ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και στα Ελληνικά και Αγγλικά: η περίληψη, οι λέξεις-κλειδιά, οι συγγραφείς και ο τίτλος του άρθρου.

**Επίκαιρα θέματα:** Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιονδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 4-6 περίπου σελίδες με 10-15 βιβλιογραφικές παραπομπές.

**Πρωτότυπες εργασίες:** Έχουν κλινικό ή εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει τον σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες, μαζί με τη βιβλιογραφία.

**Συστηματικές ανασκοπήσεις – μετα-αναλύσεις:** Αφορούν τη συστηματική, διαφανή και αναπαραγωγίμη σύνθεση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας με στόχο την απάντηση σαφώς

διατυπωμένου ερευνητικού ερωτήματος. Εκπονούνται κατ' ελάχιστον από τρεις συγγραφείς με τεκμηριωμένη εμπειρία στο αντικείμενο και στη μεθοδολογία.

**Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις:** Σ' αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, ή περιπτώσεις με ιδιαίτερη ατυπία, καθώς και άλλες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση έως 5 σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης, πίνακες ή εικόνες (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 παραπομπές).

**Επιστολές προς τη Σύνταξη:** Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό κ.λπ. Η έκτασή τους δεν υπερβαίνει τις 400 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις οκτώ.

**Εκπαιδευτικά άρθρα:** Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδων) που αποσκοπούν στη βασική διαβητολογική εκπαίδευση νέων γιατρών ή φοιτητών. Δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία.

**Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις:** Κατόπιν προσκλήσεως παρουσιάζονται αποτελέσματα ερευνών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, τα οποία έχουν προσφάτως δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε μεγάλα συνέδρια.

## ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της Εταιρείας (info@hasd.gr) ως συνημμένα αρχεία.

Μετά τον έλεγχο και εφόσον το άρθρο έχει γραφτεί σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται προς τους συγγραφείς, στέλνεται για ανεξάρτητη κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού (κριτές) χωρίς να φαίνονται τα ονόματα και η προέλευση της εργασίας.

Οι κρίσεις στη συνέχεια στέλνονται προς τους/τις συγγραφείς προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις. Οι τελικές διορθώσεις που θα κάνει ο/η συγγραφέας σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών, πρέπει να είναι υπογραμμισμένες ώστε να διευκολυνθεί ο σχετικός έλεγχος. Στη συνέχεια το άρθρο παίρνει σειρά δημοσίευσης.

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Calibri, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και η απόσταση των σειρών πρέπει να είναι 1,5.

Οι σελίδες των άρθρων πρέπει να είναι αριθμημένες δια-

δοχικά, ξεκινώντας από τη σελίδα τίτλου.

Οι συγγραφείς πρέπει να διατηρούν στο αρχείο τους αντίγραφα όλων των στοιχείων των εργασιών (εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογραφήματα, πορίσματα βιοψιών κ.λπ.) τα οποία θα υποβάλλουν στον διευθυντή σύνταξης εφόσον τους ζητηθεί.

Κάθε άρθρο, ανάλογα με την κατηγορία στην οποία υπάγεται, πρέπει να ακολουθεί τους παρακάτω κανόνες και μορφή:

**Πρώτη σελίδα – Σελίδα τίτλου:** Στη σελίδα αυτή αναγράφονται:

1. ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) αλλά κατατοπιστικός,
2. το πρώτο όνομα, τα αρχικά του πατρικού (αν το επιθυμείτε), το επίθετο κάθε συγγραφέα και οι υψηλότεροι ακαδημαϊκοί τίτλοι (όχι ο τίτλος της θέσεως),
3. το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων ή και ιδρυμάτων στα οποία έγινε η εργασία,
4. το όνομα και η διεύθυνση του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία, το e-mail και το τηλέφωνο επικοινωνίας του υπευθύνου σχετικά με την εργασία.

**Δεύτερη σελίδα:** Περιέχει την περίληψη στα Ελληνικά.

**Οι ακόλουθες σελίδες** περιέχουν το κείμενο της εργασίας με τον τύπο που ακολουθεί το περιοδικό.

**Η τελευταία σελίδα** περιέχει τον τίτλο και τα ονόματα του/των συγγραφέων, την περίληψη στην αγγλική γλώσσα και τους πρόσθετους όρους ευρετηρίου στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις και πρέπει να αναφέρει τον σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία (ασθενείς ή πειραματόζωα, παρατηρήσεις και αναλυτικές μεθόδους), τα κύρια ευρήματα (δώστε ειδικά στοιχεία και αναφέρετε αν τα ευρήματα είναι στατιστικώς σημαντικά) και τα κύρια συμπεράσματα. Τονίστε τις νέες και σημαντικές πλευρές της μελέτης ή των παρατηρήσεων. Χρησιμοποιήστε μόνο αποδεκτές συντμήσεις.

Κάτω από την περίληψη, σημειώστε και χαρακτηρίστε τρεις έως δέκα πρόσθετους όρους ευρετηρίου, οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν κατά την ετοιμασία του καταλόγου περιεχομένων. Χρησιμοποιήστε όρους οι οποίοι είναι γενικά αποδεκτοί και χρησιμοποιούνται.

### **Πρωτότυπες εργασίες**

Το κείμενο των κλινικών και πειραματικών εργασιών συνήθως διαιρείται σε τμήματα με τις εξής επικεφαλίδες: **Εισαγωγή**, **Υλικό – Μέθοδοι**, **Αποτελέσματα** και **Συζήτηση**. Μεγάλα άρθρα θα χρειαστούν οπωσδήποτε να κατατμηθούν σε τμήματα με καθορισμένο περιεχόμενο προκειμένου να παρουσιαστούν με σαφήνεια, ιδίως τα Αποτελέσματα και η Συζήτηση.

**Εισαγωγή:** Καθορίστε σαφώς τον σκοπό του άρθρου. Συνοψίστε τον αποχρώντα λόγο της συγγραφής της μελέτης ή της παρατήρησης. Δώστε τις αυστηρώς απαραίτητες βιβλιογραφίες και μην ανασκοπείτε το θέμα εκτενώς.

**Υλικό – Μέθοδοι:** Περιγράψτε με σαφήνεια τον τρόπο επι-

λογής του προς μελέτη υλικού (ασθενείς, πειραματόζωα και μάρτυρες). Περιγράψτε τις μεθόδους, τις συσκευές (όνομα και διεύθυνση του κατασκευαστή σε παρένθεση) και τις τεχνικές με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να επιτρέψετε σε άλλους συγγραφείς να αναπαράγουν τα αποτελέσματα. Δώστε βιβλιογραφία για καθιερωμένες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και βιβλιογραφίες και βραχεία περιγραφή των μεθόδων, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί αλλά δεν είναι γνωστές πολύ καλά. Περιγράψτε καινούριες ή ουσιαστικά τροποποιημένες μεθόδους, εξηγήστε τον λόγο που τις χρησιμοποιήσατε και κάντε μια εκτίμηση των περιορισμών τους.

Περιλάβετε τον αριθμό των παρατηρήσεων και, όταν κρίνεται απαραίτητο, τη στατιστική σημασία τους. Σε ειδικές περιπτώσεις είναι δυνατό να δοθούν λεπτομέρειες με τη μορφή πινάκων, ως παράρτημα, στο τέλος της εργασίας.

**Αποτελέσματα:** Παρουσιάστε τα αποτελέσματα σε μια λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τα σχεδιαγράμματα. Μην επαναλαμβάνετε στο κείμενο τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στους πίνακες ή τα σχεδιαγράμματα: τονίστε ή αναφερθείτε περιληπτικά μόνο στις σημαντικές παρατηρήσεις.

**Συζήτηση:** Τονίστε τις νέες και σημαντικές απόψεις που υποστηρίζονται από τη μελέτη και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Μην επαναλαμβάνετε λεπτομερώς τα δεδομένα που περιγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων παρά μόνο τα κύρια ευρήματα κατά τη συζήτησή τους. Αναφερθείτε στη σημασία που έχουν τα ευρήματά σας, αξιολογώντας παράλληλα και τους περιορισμούς στην ερμηνεία τους και συσχετίστε τα με παρατηρήσεις που αναφέρονται σε άλλες ανάλογες μελέτες. Συνδέστε τα συμπεράσματα με τους στόχους της μελέτης, αλλά αποφύγετε να πάρετε θέση και να βγάλετε συμπεράσματα όταν δεν είναι τεκμηριωμένα και δεν υποστηρίζονται απόλυτα από τα δικά σας δεδομένα. Μην αναφέρετε συμπεράσματα άλλων συγγραφέων τα οποία όμως δεν προκύπτουν ως δεδομένα από την έρευνά σας.

Αποφεύγετε να δηλώνετε ή να διεκδικείτε προτεραιότητα για εργασία η οποία δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Κάντε νέες υποθέσεις, όταν δικαιολογούνται, αλλά χαρακτηρίστε τις έτσι σαφώς. Προτάσεις και εισηγήσεις, όταν κρίνεται απαραίτητο, μπορούν να περιληφθούν.

Ακολουθήστε το σύστημα Vancouver στην παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών (λεπτομερής περιγραφή παρατίθεται παρακάτω).

**Περιορισμοί – μειονεκτήματα:** Αναφερθείτε σε μειονεκτήματα που θεωρείτε ότι έχει η εργασία σας, π.χ., μικρός αριθμός ασθενών, ετερογενές υλικό, μικρή διάρκεια παρακολούθησης κ.ο.κ.

**Ευχαριστίες:** Ευχαριστήστε μόνο τα πρόσωπα τα οποία έχουν ουσιαστική συμβολή στη μελέτη.

**Λέξεις-κλειδιά:** Γράψτε με προσοχή τις λέξεις-κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα ώστε να βοηθούν στην αναζήτηση σχετικών δημοσιεύσεων σε μια βάση δεδομένων (επισκεφθείτε την ηλεκτρονική βάση του περιοδικού <https://www.hasd.gr/element-arxia-tefnon/>).

## Συστηματικές ανασκοπήσεις – μετα-αναλύσεις

Το κείμενο πρέπει να παρουσιάζεται σύμφωνα με καθιερωμένα πρότυπα (π.χ. PRISMA) και να περιλαμβάνει: εισαγωγή με σαφή ορισμό του ερωτήματος, περιγραφή της στρατηγικής αναζήτησης (βάσεις δεδομένων, όροι, χρονικοί περιορισμοί), κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, διαδικασία επιλογής μελετών, αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας, περιγραφή των μεθόδων σύνθεσης των δεδομένων και, όπου εφαρμόζεται, μετα-ανάλυση με κατάλληλες στατιστικές μεθόδους. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συνοπτικά και περιλαμβάνουν διάγραμμα ροής των επιλεγμένων μελετών, πίνακα με τα χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών και forest plots. Η συζήτηση πρέπει να περιλαμβάνει ερμηνεία των ευρημάτων, περιορισμούς, καθώς και κλινικές και ερευνητικές προεκτάσεις. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 15 σελίδες, συμπεριλαμβανομένων πινάκων, σχημάτων και βιβλιογραφίας. Απαιτείται δομημένη περίληψη στα Ελληνικά και Αγγλικά.

## Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Πρέπει να διακρίνονται στην **περίληψη**, στην **εισαγωγή**, στην **περιγραφή της περίπτωσης** (ιστορικό, συμπτώματα προσέλευσης, εργαστηριακός έλεγχος, πορεία νόσου, διαγνωστική λογική, έκβαση) και στη **συζήτηση – συμπεράσματα**.

## Ανασκοπήσεις

Ακολουθούν έναν επαγωγικό τρόπο παρουσίασης, με επιμέρους επικεφαλίδες, ώστε να διαβάζονται εύκολα. Πρέπει να περιλαμβάνουν πολλές βιβλιογραφικές παραπομπές (συνήθως άνω των πενήντα) και να καλύπτουν πλήρως το υπόπραγμα θέμα.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Παραδείγματα τρόπου γραφής των βιβλιογραφιών (κατά το σύστημα Vancouver):

**Βιβλιογραφίες:** Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές παραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιήστε για τις βιβλιογραφίες στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες, αραβικούς αριθμούς σε εκθέτες (1,2,3 κ.τ.λ.) μετά την τελεία της πρότασης (π.χ. ... διαβητικής κετοξέωσης<sup>1</sup>). Αν μια βιβλιογραφία επαναλαμβάνεται ισχύει ο αριθμός της πρώτης αναφοράς.

Οι τίτλοι των περιοδικών πρέπει να γράφονται κατά τον καθιερωμένο τρόπο για κάθε περιοδικό, σε συντομογραφία αν πρόκειται για λέξεις περισσότερες από μία (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med.

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση περιλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών. «Αδημοσίευτες παρατηρήσεις» μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατ'εξαιρέση εφόσον έχουν ανακοινωθεί ή αποτέλεσαν τμήμα βιβλίου. Η «προσωπική επικοινωνία» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως βιβλιογραφία, αν και η παραπομπή σε γραπτή και όχι προφορική επικοινωνία μπορεί να αναφερθεί εμβόλιμα στο κείμενο (σε παρένθεση). Εργασίες οι οποίες έχουν γίνει δεκτές προς δημοσίευση, αλλά δεν δημοσιεύθηκαν

ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία. Στην περίπτωση αυτή σημειώστε το περιοδικό και τη φράση “in press” – «υπό δημοσίευση» (σε παρένθεση). Να μην αναφέρεται στις βιβλιογραφίες ο μήνας δημοσίευσης που συχνά παρέχεται στο pubmed. Αρκούν ο τόμος του περιοδικού, ο χρόνος και οι σελίδες του άρθρου. Η τελευταία σελίδα αναφέρεται συντετμημένα.

Εισάγετε το DOI και ελλείψει αυτού το PMID αν πρόκειται για άρθρο ή το ISBN αν πρόκειται για βιβλίο.

## Άρθρα:

Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγγραφείς, εφόσον είναι έξι ή λιγότεροι· όταν είναι επτά ή περισσότεροι, αναφέρετε μόνο τους πρώτους τρεις και προσθέστε “et al.” ή «και συν.» αν πρόκειται για ελληνική δημοσίευση):

*Gregg EW, Paterno E, Karter AJ, et al. Use of real-world data in population science to improve the prevention and care of diabetes-related outcomes. Diabetes Care 2023; 46: 1316-26. doi: 10.2337/dc22-1438.*

## Ενσωματωμένος συγγραφέας σε ομάδα εργασίας:

*The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560-72. doi: 10.1056/NEMoa 0802987.*

## Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

*Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al; American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. Diabetes Care. 2004; 27: (Suppl. 1): S79-83. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s79.*

## Βιβλία και άλλες μονογραφίες:

### Με έναν συγγραφέα:

*Thompson AR. Care and management of type 2 diabetes in adults. A handbook for nurse practitioners and advanced practice providers. Princeton, NJ: Springer, 2026, 380. doi: 10.1891/9780826174567.*

### Συλλογικός τόμος:

*Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ, eds. Textbook of Diabetes, 4th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2010.*

### Κεφάλαιο σε βιβλίο:

*Cryer PE. Hypoglycemia. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology (13th ed.). Elsevier, 2016; 1582-607. doi: 10.1016/B978-0-323-29738-7.00034-4.*

### Εργασία που περιέχεται σε τόμο πρακτικών:

*Lupoli R, Petrosino CP, Rainone C, et al. Automated insulin delivery systems and vascular reactivity in type 1 diabetes: a prospective study [OR 40]. European Association for the Study of Diabetes, 60th Annual Meeting; September 9-13, 2024; Madrid, Spain. Diabetologia. 2024; 67(Suppl 1): S23-4.*

### Δημοσίευση επιτροπής:

*National Center for Health Statistics. Health, United States, 2020-2021: Annual Perspective. Hyattsville, Maryland; 2023. doi: 10.15620/cdc:122044.*

## Διδακτορική διατριβή:

Μηλούσης Α. Ανθρωπομετρικές παράμετροι και επίπεδα λεπτινής ορού σε ενήλικες διαβητικούς ασθενείς – παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Αλεξανδρούπολη: Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, 2006. 185 σ. Διδακτορική διατριβή. doi: 10.12681/eadd/17642.

## Άλλα άρθρα

### Άρθρο εφημερίδας:

Gregory A. Scientists hail 'smart' insulin that responds to changing blood sugar levels in real time. The Guardian, 2024 Aug 11. Προσπελάστηκε στις [ημερομηνία]. Διαθέσιμο στο <https://www.theguardian.com/society/article/2024/aug/11/scientists-hail-smart-insulin-responds-changing-blood-sugar-levels-real-time-diabetes>.

### Άρθρο μη ιατρικού περιοδικού:

Roueché B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept 4: 66-81.

Schwartz D. A cure for type 1 diabetes is close. National Geographic 2025 Nov 17. Προσπελάστηκε στις [ημερομηνία]. Διαθέσιμο στο: <https://www.nationalgeographic.com/health/article/type-1-diabetes-stem-cell-cures>.

## Οδηγίες για πίνακες, σχήματα και εικόνες

**Πίνακες:** Κάθε πίνακας πρέπει να είναι πλήρης, μαζί με τη λεζάντα του και τις υποσημειώσεις στην ελληνική γλώσσα. Η λεζάντα πρέπει να αναγράφεται στο πάνω μέρος του πίνακα και να προηγείται η λέξη «Πίνακας» με τον σχετικό αριθμό του (αραβικοί αριθμοί και όχι λατινικοί). Μην υποβάλλετε τους πίνακες ως φωτογραφίες. Σημειώστε σε κάθε στήλη μια βραχεία ή συντετμημένη επικεφαλίδα. Γράψτε τις επεξηγηματικές πληροφορίες ως υποσημείωση και όχι στον τίτλο. Εξηγήστε στις υποσημειώσεις όλες τις μη καθιερωμένες συντμήσεις που χρησιμοποιούνται σε κάθε πίνακα. Στις υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα παρακάτω σύμβολα, με την εξής σειρά: \*, \*\*, +, ++, §, §§.

**Εικόνες:** Υποβάλλετε τις απαραίτητες εικόνες αριθμημένες (περιλαμβάνονται και τα σχήματα). Οι εικόνες πρέπει να αναφέρονται και στο κείμενο, ώστε να γνωρίζει ο υπεύθυνος σελιδοποίησης πού πρέπει να τοποθετηθούν. Τα γράμματα, οι αριθμοί και τα σύμβολα πρέπει να είναι σαφή, ομοιόμορφα και κατάλληλου μεγέθους έτσι ώστε, όταν μικρυνθούν για τη δημοσίευση, να εξακολουθούν να παραμένουν ευανάγνωστα. Οι τίτλοι και οι λεπτομερείς επεξηγήσεις να γράφονται στις λεζάντες των εικόνων μετά την εικόνα (να είναι γραμμένα στο κάτω μέρος) και όχι πάνω στις ίδιες τις εικόνες, και πρέπει να είναι γραμμένα στην ελληνική γλώσσα εκτός από καθιερωμένους όρους σε σύντμηση, π.χ., HDL, TGF κ.τ.λ. Οι εικόνες πρέπει να υποβάλλονται ως χωριστά αρχεία εικόνων.

Μην χρησιμοποιείτε αυτούσια σχήματα ή εικόνες από ξένες δημοσιεύσεις γιατί τότε πρέπει να έχετε την άδεια του ξένου περιοδικού.

Αν υπάρχουν φωτογραφίες ατόμων, θα πρέπει είτε τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται ή να καλύπτονται με παχιά μαύρη επικάλυψη ή αν φαίνονται να συνοδεύονται από γραπτή άδεια των ασθενών για τη δημοσίευση των φωτογραφιών.

Αν μια φωτογραφία έχει δημοσιευθεί κάπου αλλού, σημειώστε στις ευχαριστίες την πηγή προέλευσης. Για όσες εικόνες απαιτείται άδεια από τον συγγραφέα / εκδότη πρέπει οι άδειες να επισυναφθούν στο άρθρο, εκτός και εάν είναι ελεύθερες για χρήση.

**Λεζάντες των εικόνων:** Οι λεζάντες των εικόνων μπαίνουν κάτω από την εικόνα (αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στους πίνακες). Χρησιμοποιήστε για την αρίθμηση αραβικούς αριθμούς. Αν χρησιμοποιήσετε σύμβολα, βέλη, αριθμούς ή γράμματα για να χαρακτηρίσετε τμήματα των εικόνων, σημειώστε τα στο κάτω μέρος μετά την εικόνα και επεξηγήστε τα.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

## Πνευματικά δικαιώματα

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα **Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά** αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από μέρος του περιοδικού.

## Πολιτική χρήσης Τεχνητής Νοημοσύνης (TN)

Το περιοδικό αναγνωρίζει τη χρήση εργαλείων Τεχνητής Νοημοσύνης (Generative AI & AI-assisted technologies) στη συγγραφή επιστημονικών εργασιών, υπό τις εξής προϋποθέσεις:

**Υποχρέωση δήλωσης (disclosure):** Οι συγγραφείς οφείλουν να δηλώνουν ρητά τη χρήση TN στο συνοδευτικό έγγραφο και σε ειδική ενότητα. Πρέπει να αναφέρεται το όνομα του εργαλείου, η έκδοση και ο συγκεκριμένος ρόλος του (π.χ. ανάλυση δεδομένων).

**Αποκλειστική ευθύνη συγγραφέων:** Οι συγγραφείς φέρουν την πλήρη ευθύνη για το τελικό κείμενο. Οφείλουν να διασφαλίζουν την απουσία λογοκλοπής, την εγκυρότητα των βιβλιογραφικών παραπομπών και την επιστημονική ακρίβεια των δεδομένων.

**Περιορισμοί σε εικόνες/δεδομένα:** Απαγορεύεται η χρήση AI για τη δημιουργία ή τροποποίηση ιατρικών εικόνων, διαγραμμάτων ή κλινικών φωτογραφιών που αποτελούν πρωτογενή επιστημονικά ευρήματα, εκτός αν αυτό αποτελεί το αντικείμενο της μελέτης.

Όλες οι υποβαλλόμενες εργασίες ελέγχονται με λογισμικό ανίχνευσης TN και λογοκλοπής. Σε περίπτωση που εντοπιστεί αδήλωτη χρήση εργαλείων παραγωγικής τεχνητής νοημοσύνης ή εντοπιστούν ανακριβείς βιβλιογραφικές πηγές παραχθείσες από TN, το περιοδικό διατηρεί το δικαίωμα άμεσης απόρριψης του άρθρου.

**ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ**

- 3 **Βοήθημα λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Σχεδιασμός και πιλοτική δοκιμή**  
I. Αυγερινός, Θ. Καραγιάννης, Α. Λιάκος, Π. Κακοτρίχη, Κ. Τσάπα, Α. Τσάπας, Ε. Μπεκιάρη
- 13 **Γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας: Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων**  
Κ. Καλέσης, Π. Ρόιδος, Β. Νικολόπουλος, Ν. Κατσίκη, Κ. Κώτσα, Θ. Κουφάκης
- 21 **Μεταβολές της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σε εφήβους με προδιαβήτη που έλαβαν κρόκο Κοζάνης: Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή**  
Ε.Π. Κοτανίδου, Β.-Ρ. Τσινοπούλου, Κ. Μαργαρίτης, Ε. Τσοτρίδου, Σ. Γκίζα, Σ. Ντούμα, Ε. Ευστρατίου, Α. Γαλλή-Τσινοπούλου
- 35 **Η ακρίβεια της ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης στη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο**  
Κ. Μαλανδρής, Ε. Κόρακας, Α. Σαρακαπίνα, Α. Λιάκος, Φ. Ιατρίδη, Γ. Καλοπίτας, Θ. Καραγιάννης, Ε. Μπεκιάρη, Δ. Αραμπίδης, Β. Ταμβακέρα, Γ. Αλεξανδράκης, Γ. Τζατζάγου, Δ. Δαραβίγκας, Β. Λαμπαδιάρη, Α. Τσάπας
- 47 **Η επίδραση της γλυκαιμικής ρύθμισης στις γνωστικές λειτουργίες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη ανεξαρτήτως ηλικίας**  
Ρ. Τομά, Τ. Μπέλη, Β. Ζαΐρη, Μ. Βιδάλη, Ε. Σιδέρη, Κ. Βουμβουράκης, Α. Μελιδώνης

**ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ**

- 55 **Αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Αφηγηματική ανασκόπηση.**  
Κ. Κίτσιος, Χ.Μ. Τρακατέλλη

**ΝΕΚΡΟΛΟΓΙΕΣ**

- 64 **Φώτης Παυλάτος**  
Δ. Καραμήτσος
- 65 **Ele Ferrannini**  
Η.Ν. Μυγδάλης

**ORIGINAL ARTICLES**

- 3 **Decision aid tool for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: Design and pilot testing**  
I. Avgerinos, T. Karagiannis, A. Liakos, P. Kakotrichi, K. Tsapa, A. Tsapas, E. Bekiari
- 13 **Genetic background of obesity: A patient-control study**  
K. Kalesis, P. Roidos, V. Nikolopoulos, N. Katsiki, K. Kotsa, T. Koufakis
- 21 **Changes in oral glucose tolerance test among adolescents with prediabetes after administration of crocus Kozanis: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial**  
E.P. Kotanidou, V.-R. Tsinopoulou, K. Margaritis, E. Tsotridou, S. Giza, S. Ntouma, E. Efstratiou, A. Galli-Tsinopoulou
- 35 **Accuracy of controlled attenuation parameter for liver steatosis in high risk patients for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease**  
K. Malandris, E. Korakas, A. Sarakapina, A. Liakos, F. Iatridi, G. Kalopitas, T. Karagiannis, E. Bekiari, D. Arampidis, V. Tamvakera, G. Alexandrakis, G. Tzatzagou, D. Daravigkas, V. Lampadiari, A. Tsapas
- 47 **The effect of glycemic control on cognitive functions in individuals with diabetes mellitus regardless of age**  
R. Toma, T. Mpeli, V. Zairi, M. Vidali, E. Sideri, K. Voumvourakis, A. Melidonis

**REVIEWS**

- 55 **Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy. Narrative review.**  
K. Kitsios, C.M. Trakatelli

**OBITUARIES**

- 64 **Fotis Pavlatos**  
D. Karamitsos
- 65 **Ele Ferrannini**  
I.N. Migdalis

**ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ****Βοήθημα λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Σχεδιασμός και πιλοτική δοκιμή**Ι. Αυγερινός<sup>1,2</sup>Θ. Καραγιάννης<sup>1,2</sup>Α. Λιάκος<sup>1,2</sup>Π. Κακοτρίχη<sup>1,2</sup>Κ. Τσάπα<sup>1</sup>Α. Τσάπας<sup>1,2</sup>Ε. Μπεκιάρη<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Μονάδα Τεκμηριωμένης Ιατρικής & Κλινικής Έρευνας, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»<sup>2</sup> Διαβητολογικό Κέντρο, Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **Ι. Αυγερινός, iavgerik@auth.gr****Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Η λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι ιδιαίτερα απαιτητική λόγω της πολυπλοκότητας των θεραπευτικών επιλογών και των διαφορών τους στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Τα βοηθήματα λήψης αποφάσεων προάγουν την ενεργό συμμετοχή των ασθενών στη διαδικασία λήψης αποφάσεων, εναρμονίζοντας τις θεραπευτικές επιλογές με τις αξίες και προτιμήσεις τους.

**Υλικό – Μέθοδοι:** Σχεδιασμός ενός ηλεκτρονικού βοηθήματος λήψης αποφάσεων για ασθενείς με ΣΔτ2 ενσωματώνοντας δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων, τον τρόπο χορήγησής τους και το κόστος θεραπείας. Πιλοτική δοκιμή σε ασθενείς με ΣΔτ2 και επαγγελματίες υγείας για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του στην κλινική πράξη.

**Αποτελέσματα:** Το βοήθημα λήψης αποφάσεων είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα <https://kwvk7u.axshare.com/?id=4gjde3&r=home>. Συνολικά, 14 ασθενείς με ΣΔτ2 και 2 ιατροί συμμετείχαν στην πιλοτική δοκιμή. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 71,8 έτη, ο μέσος όρος HbA1c ήταν 7,0%, ενώ το 42,9% είχε ΣΔτ2 περισσότερο από 10 έτη. Η χρήση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων βελτίωσε την ποιότητα των θεραπευτικών αποφάσεων σύμφωνα με την κλίμακα σύγκρουσης κατά τη λήψη αποφάσεων (Decisional Conflict Scale), η οποία μειώθηκε από 70 μονάδες πριν τη χρήση του βοηθήματος σε 10 μονάδες μετά τη χρήση του ( $p < 0,001$ ). Επιπρόσθετα, η χρήση του βοηθήματος συσχετίστηκε με υψηλό ποσοστό ικανοποίησης τόσο των ασθενών όσο και των ιατρών. Η πλειοψηφία των ασθενών δήλωσε ότι ενημερώθηκε επαρκώς για τα θέματα που είναι σημαντικά για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, ενώ το 85,7% δήλωσε ότι η απόφαση που έλαβε ήταν η καλύτερη δυνατή.

**Συμπεράσματα:** Το σχεδιασμένο βοήθημα λήψης αποφάσεων βελτίωσε την ποιότητα των θεραπευτικών αποφάσεων για τον ΣΔτ2. Η δημόσια, ελεύθερη διάθεσή του το καθιστά άμεσα προσβάσιμο στους ασθενείς και τους ιατρούς για χρήση στην κλινική πράξη, ενώ η διαδραστική του μορφή συμβάλλει στην αποτελεσματικότερη κατανόηση της επίδρασης των αντιδιαβητικών φαρμάκων σε σημαντικές θεραπευτικές εκβάσεις, όπως ο γλυκαιμικός έλεγχος, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, οι καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές, και η μεταβολή στο σωματικό βάρος και στην αρτηριακή πίεση, βοηθώντας τους ασθενείς στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

**Λέξεις-κλειδιά:** σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, βοήθημα λήψης αποφάσεων, από κοινού λήψη αποφάσεων, πιλοτική δοκιμή

## Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) επηρεάζει την καθημερινή ζωή εκατομμυρίων ατόμων παγκοσμίως και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, νεφρικής ανεπάρκειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και άλλων επιπλοκών.<sup>1</sup> Η διαχείρισή του περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως διαίτα και άσκηση, καθώς και φαρμακευτική αγωγή με σκοπό τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Παρά την ύπαρξη διαφόρων θεραπευτικών επιλογών, η επίτευξη και η διατήρηση γλυκαιμικού ελέγχου αποτελεί σημαντική πρόκληση τόσο για τους επαγγελματίες υγείας όσο και τα άτομα με ΣΔτ2. Αναλυτικότερα, υπολογίζεται ότι η πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔτ2 θα χρειαστεί συνδυαστική αντιδιαβητική θεραπεία 5-10 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση.<sup>2</sup>

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές διαφέρουν σημαντικά τόσο ως προς την αποτελεσματικότητά τους όσο και ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους.<sup>3</sup> Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια, δεδομένα προερχόμενα από κλινικές δοκιμές καρδιαγγειακής ασφάλειας αναδιαμόρφωσαν τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της νόσου, μετατοπίζοντας τους θεραπευτικούς στόχους από τη μεμονωμένη επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου στη μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με διαβήτη και στην αποτελεσματικότερη διαχείριση του σωματικού βάρους.<sup>4,5</sup> Συνδυαστικά, όλα τα παραπάνω καταδεικνύουν την πολυπλοκότητα των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, η οποία καθιστά απαραίτητη τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που εναρμονίζονται με τις προτιμήσεις των ατόμων με ΣΔτ2, ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο δυνατό θεραπευτικό όφελος.

Τα διαθέσιμα ωστόσο ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι τα άτομα με ΣΔτ2 συχνά λαμβάνουν θεραπευτικές αποφάσεις χωρίς επαρκή πληροφόρηση για τους κινδύνους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών τους επιλογών, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη συμμόρφωση και τελικά θεραπευτική αποτυχία.<sup>6</sup> Η εφαρμογή μεθόδων από κοινού λήψης θεραπευτικών αποφάσεων (shared decision-making) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ποιότητα των θεραπευτικών επιλογών, προάγοντας την ενεργό συμμετοχή των ατόμων, ώστε να λαμβάνουν αποφάσεις που συμβαδίζουν με τις προσωπικές τους αξίες και προτιμήσεις. Ειδικότερα, τα βοηθήματα λήψης αποφάσεων έχουν συσχετιστεί με μείωση της αβεβαιότητας κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και βελτίωση της φαρμα-

κευτικής συμμόρφωσης, παρέχοντας σαφείς και ακριβείς πληροφορίες σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους των διαθέσιμων επιλογών.<sup>7</sup> Παρά τη σημασία τους, ωστόσο, τα διαθέσιμα βοηθήματα για τον ΣΔτ2 συχνά δεν ενσωματώνουν τα νεότερα ερευνητικά δεδομένα και δεν ακολουθούν επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της νόσου.<sup>8</sup>

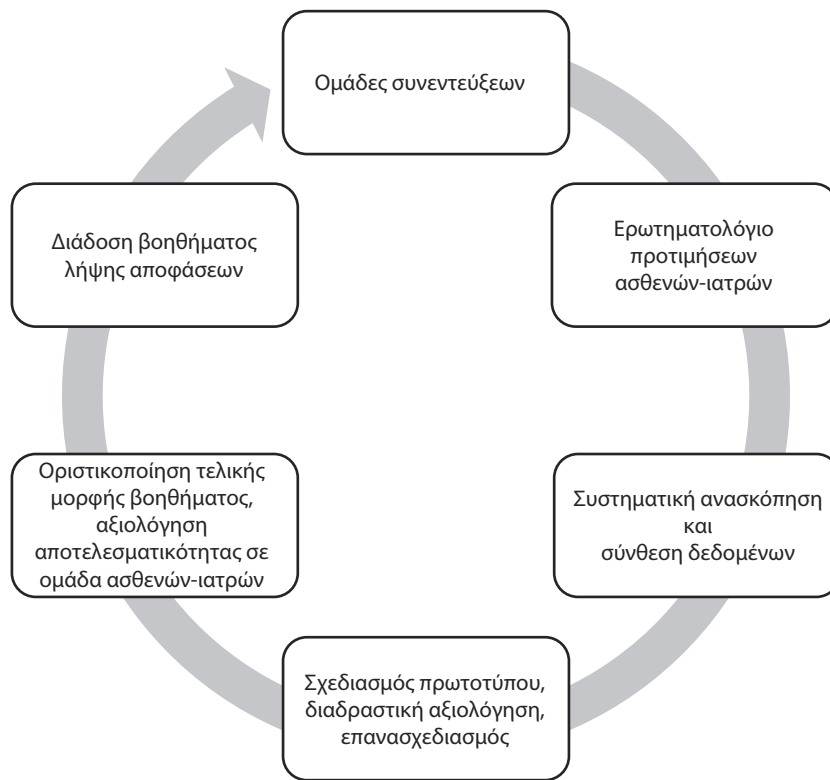
Κατ' επέκταση, η ανάγκη για την ανάπτυξη ενός βοηθήματος λήψης αποφάσεων για άτομα με ΣΔτ2, το οποίο ενσωματώνει επικαιροποιημένα δεδομένα και προάγει την ενεργό συμμετοχή στη διαδικασία από κοινού λήψης θεραπευτικών αποφάσεων, είναι προφανής. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο σχεδιασμός και η πιλοτική δοκιμή ενός βοηθήματος λήψης αποφάσεων για άτομα με ΣΔτ2, το οποίο θα σχεδιασθεί βάσει διεθνώς αναγνωρισμένων οδηγιών και θα ενσωματώνει επικαιροποιημένα ερευνητικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων, τον τρόπο χορήγησής τους και το κόστος θεραπείας, με τελικό στόχο την υποστήριξη των ατόμων κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

## Υλικό – Μέθοδοι

Το βοήθημα λήψης αποφάσεων αναπτύχθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του Διεθνούς Οργανισμού Ανάπτυξης Βοηθημάτων Λήψης Αποφάσεων (IPDAS).<sup>9</sup> Στο πρώτο στάδιο του σχεδιασμού, δημιουργήθηκε μια συντονιστική επιτροπή αποτελούμενη από επαγγελματίες υγείας με εξειδίκευση στη θεραπεία του ΣΔτ2 και μεθοδολόγους με εμπειρία στη λήψη αποφάσεων και τη σύνθεση ερευνητικών δεδομένων. Τα μέλη της επιτροπής προέρχονταν από τη Μονάδα Τεκμηριωμένης Ιατρικής και Κλινικής Έρευνας της Β' Παθολογικής Κλινικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Η Εικόνα 1 παρουσιάζει τα στάδια κατασκευής του βοηθήματος λήψης αποφάσεων. Συνοπτικά, η ανάπτυξη του ακολούθησε έξι διακριτά στάδια:

1. Ομάδες συνεντεύξεων με ασθενείς: Πραγματοποίηση συνεντεύξεων με άτομα με ΣΔτ2 για τη χαρτογράφηση των θεραπευτικών προτιμήσεων.<sup>10</sup>
2. Ερωτηματολόγιο θεραπευτικών προτιμήσεων: Σχεδιασμός και διανομή ερωτηματολογίου σε άτομα με ΣΔτ2 και επαγγελματίες υγείας για την πλήρη καταγραφή των θεραπευτικών τους προτιμήσεων.<sup>10</sup>
3. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση: Διεξαγωγή συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανά-



**Εικόνα 1.** Στάδια κατασκευής του βοηθήματος λήψης αποφάσεων.

λυσης για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των διαθέσιμων αντιδιαβητικών φαρμάκων.<sup>11-15</sup>

4. Σχεδιασμός πρωτότυπης έκδοσης του βοηθήματος (δοκιμασία άλφα): Δημιουργία μιας αρχικής έκδοσης του βοηθήματος και επανασχεδιασμός μέσω ανατροφοδότησης.
5. Οριστικοποίηση της τελικής μορφής και πιλοτική δοκιμή (δοκιμασία βήτα): Πιλοτική δοκιμή της τελικής μορφής του βοηθήματος λήψης αποφάσεων σε ομάδα ατόμων με ΣΔτ2 και ιατρών για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του στην κλινική πράξη.
6. Διάδοση του βοηθήματος: Διάθεση της τελικής μορφής του βοηθήματος λήψης αποφάσεων μέσω ιστοσελίδας για άμεση χρήση από τα άτομα με ΣΔτ2 και τους ιατρούς.

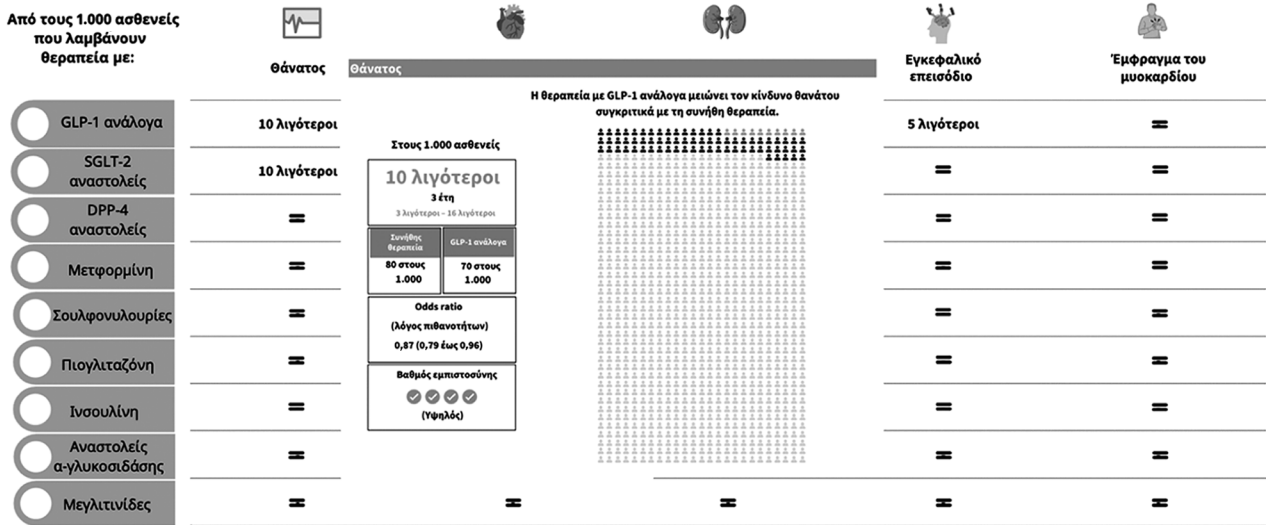
### **Σχεδιασμός βοηθήματος λήψης αποφάσεων**

#### **Δοκιμασία άλφα**

Το αρχικό πρωτότυπο του βοηθήματος λήψης αποφάσεων για τον ΣΔτ2 σχεδιάστηκε με βάση τις θεραπευτικές προτιμήσεις των ατόμων με ΣΔτ2, όπως αυτές προέκυψαν από την έρευνα ερωτηματολογίου,

και δεδομένα από τις συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που αξιολόγησαν τη συγκριτική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων, ακολουθώντας παράλληλα τις κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Οργανισμού Ανάπτυξης Βοηθημάτων Λήψης Αποφάσεων IPDAS.<sup>9</sup>

Ειδικότερα, η πρωτότυπη έκδοση περιελάμβανε στατικές διαδικτυακές καρτέλες με πληροφορίες για την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων σε μεταβολικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους, τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων και το κόστος θεραπείας. Η συγκεκριμένη έκδοση αξιολογήθηκε από ιατρούς με κλινική εμπειρία στη θεραπεία ατόμων με ΣΔτ2 και μεθοδολόγους, με σκοπό την καταγραφή προτεινόμενων προς βελτίωση αλλαγών. Ακολούθως, οι καρτέλες επανασχεδιάστηκαν, με τις αναθεωρημένες εκδόσεις του βοηθήματος να περιλαμβάνουν διαδραστικές εικόνες και αναδυόμενα παράθυρα με σκοπό την αποτελεσματικότερη παρουσίαση των δεδομένων, ενσωμάτωση πληροφοριών για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των αντιδιαβητικών φαρμάκων σε άτομα με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή με παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (Εικόνα 2), ενώ παράλ-



**Εικόνα 2.** Καρτέλα επιλογής θεραπείας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

ληλα αναθεωρήθηκε η μορφή παρουσίασης των ανεπιθύμητων ενεργειών και του θεραπευτικού κόστους, ώστε οι πληροφορίες να είναι περισσότερο κατανοητές προς τα άτομα με ΣΔτ2 και τους επαγγελματίες υγείας. Τέλος, προστέθηκε ένα βίντεο κινούμενων χαρακτήρων για την ενημέρωση των ατόμων σχετικά με τον ΣΔτ2 και τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές, χρησιμοποιώντας φιλική προς τα άτομα με ΣΔτ2 ορολογία. Η τελική έκδοση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων είναι δωρεάν διαθέσιμη μέσω της ιστοσελίδας <https://kwvk7u.axshare.com/?id=4gjde3&p=home>.

**Δοκιμασία βήτα**

Η δοκιμασία βήτα περιελάμβανε την αξιολόγηση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων από άτομα με ΣΔτ2 και ιατρούς σε πραγματικές συνθήκες μέσω της διεξαγωγής μίας πιλοτικής δοκιμής. Επιλέξιμοι θεωρήθηκαν ενήλικες με ΣΔτ2, ανεξαρτήτως διάρκειας νόσου, που συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη και είχαν καλή γνώση της ελληνικής γλώσσας. Αποκλείστηκαν άτομα με άλλον τύπο διαβήτη, άτομα που δεν μπορούσαν να δώσουν έγγραφη συγκατάθεση ή είχαν γνωστικούς/αισθητηριακούς περιορισμούς, καθώς και όσοι είχαν ανεπαρκή γνώση ελληνικής γλώσσας. Τα δυνητικά επιλέξιμα άτομα με ΣΔτ2 ενημερώθηκαν για τη μελέτη προφορικά και γραπτά και έδωσαν έντυπη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Επιλέξιμοι ιατροί ήταν οι επαγγελματίες υγείας του Διαβητολογικού Κέντρου της Β' Παθολογικής Κλινικής του

Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Η μελέτη είχε πιλοτικό χαρακτήρα και δεν απαιτήθηκε υπολογισμός μεγέθους δείγματος, ενώ συμβατικά αξιολογήθηκαν συνολικά 14 άτομα με ΣΔτ2 και 2 ιατροί.<sup>16</sup>

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της ποιότητας της θεραπευτικής απόφασης μέσω της κλίμακας σύγκρουσης κατά τη λήψη απόφασης (Decisional Conflict Scale, DCS) πριν και μετά τη χρήση του βοηθήματος.<sup>17</sup> Η κλίμακα DCS είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο εργαλείο αξιολόγησης της ποιότητας της λήψης θεραπευτικών αποφάσεων. Αποτελείται από 10 ερωτήσεις, οργανωμένες σε 4 υποκλίμακες:

1. Λήψης ενημερωμένης απόφασης: Αξιολογεί κατά πόσο ο ασθενής θεωρεί ότι έχει επαρκώς κατανοήσει τις διαθέσιμες επιλογές και τα χαρακτηριστικά τους.
2. Αποσαφήνισης προσωπικών αξιών: Εξετάζει αν ο ασθενής είναι σε θέση να εκτιμήσει ποια έκβαση έχει μεγαλύτερη σημασία για τον ίδιο.
3. Υποστήριξης: Αποτιμά την αίσθηση υποστήριξης που βιώνει ο ασθενής κατά τη λήψη της απόφασης.
4. Αβεβαιότητας: Καταγράφει τον βαθμό αβεβαιότητας του ασθενούς ως προς την τελική του απόφαση.

Για τον υπολογισμό της συνολικής βαθμολογίας του ερωτηματολογίου σε κάθε απάντηση στις ερωτήσεις αντιστοιχούσε η παρακάτω βαθμολογία: 0 = Ναι,

2 = Δεν είμαι σίγουρος/η, 4 = Όχι. Η συνολική βαθμολογία υπολογίστηκε μέσω του αθροίσματος των απαντήσεων σε κάθε ερώτηση, διαιρούμενο με το 10 και πολλαπλασιαζόμενο επί 25. Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 (καμία σύγκρουση) έως 100 (μέγιστη σύγκρουση κατά τη λήψη απόφασης), με υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη σύγκρουση στη διαδικασία λήψης απόφασης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την αξιολόγηση της μεταφοράς γνώσεων στους ασθενείς μέσω χρήσης ενός δομημένου ερωτηματολογίου, καθώς και της ικανοποίησης με την απόφαση με τη χρήση ειδικής κλίμακας καταγραφής της ικανοποίησης των ασθενών.<sup>18,19</sup> Επιπρόσθετα, συλλέχθηκαν δεδομένα για τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) των συμμετεχόντων και διερευνήθηκε η συσχέτισή τους με τη σύγκρουση κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε η ικανοποίηση των ιατρών από τη διαδικασία λήψης της θεραπευτικής απόφασης καθώς και η ευκολία χρήσης του βοηθήματος. Τέλος, καταγράφηκαν περαιτέρω δημογραφικά δεδομένα για όλους τους συμμετέχοντες.

Η εφαρμογή μεθόδων περιγραφικής στατιστικής χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων των συμμετεχόντων, ενώ για τη σύγκριση μεταξύ εξαρτημένων ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία paired t-test ή Wilcoxon Signed Ranks test, ανάλογα με την κατανομή των δεδομένων. Η σχέση μεταξύ γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και σύγκρουσης κατά τη λήψη απόφασης εκτιμήθηκε με γραμμική παλινδρόμηση. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο  $\alpha = 0,05$  και η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το IBM SPSS v. 29.0.

## Αποτελέσματα

Συνολικά 14 άτομα με ΣΔτ2 και 2 ιατροί συμμετείχαν στη μελέτη. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 71,8 έτη, ενώ η μέση τιμή της HbA1c ήταν 7,0%, το μέσο σωματικό βάρος ήταν 82,9 kg και ο μέσος δείκτης μάζας σώματος ήταν 28,3 kg/m<sup>2</sup>. Το 57,1% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες, με το 28,6% να έχει ΣΔτ2 λιγότερο από 5 έτη, το 28,6% να έχει μεταξύ 5-10 έτη και το 42,9% να έχει περισσότερο από 10 έτη. Επιπρόσθετα, το 78,6% είχε ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, το 21,4% έχει ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας και το 21,4% είχε ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου. Η πλειοψηφία των ασθενών (64,3%)

λάμβανε αντιδιαβητική αγωγή με δισκία, ενώ το 14,3% λάμβανε δισκία και ενέσιμη αγωγή πλην της ινσουλίνης, το 7,1% λάμβανε δισκία και ινσουλίνη, το 7,1% λάμβανε δισκία, ινσουλίνη και άλλη ενέσιμη αγωγή, και το 7,1% λάμβανε αγωγή μόνο με ινσουλίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν μη απασχολούμενοι (85,7%), ενώ το επίπεδο μόρφωσης ήταν κυρίως πρωτοβάθμια (35,7%) ή δευτεροβάθμια εκπαίδευση (50,0%). Από τους δύο συμμετέχοντες ιατρούς, η μία ήταν γυναίκα και ένας είχε εξειδίκευση στη θεραπεία απόμων με διαβήτη. Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

## Πρωτεύον καταληκτικό σημείο

Η χρήση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων συσχέτιστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση της σύγκρουσης κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, όπως αυτή μετρήθηκε με την κλίμακα Decisional Conflict Scale (DCS). Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά τη χρήση του βοηθήματος, η συνολική βαθμολογία της κλίμακας σύγκρουσης μειώθηκε στατιστικά σημαντικά (διάμεση τιμή DCS πριν τη χρήση 70,0, ελάχιστη-μέγιστη τιμή 15-95, διάμεση τιμή DCS μετά τη χρήση 10,0, ελάχιστη-μέγιστη τιμή 0-50,  $p < 0,001$ ). Επιπρόσθετα, στατιστικώς σημαντική βελτίωση της ποιότητας της θεραπευτικής απόφασης μετά τη χρήση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων παρατηρήθηκε και σε όλες τις επιμέρους υποκλίμακες DCS (υποκλίμακα λήψης ενημερωμένης απόφασης, αποσαφήνισης των προσωπικών αξιών, υποστήριξης και αβεβαιότητας). Αναλυτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

## Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

### Μεταφορά γνώσεων

Συνολικά, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων απάντησε σωστά στις περισσότερες ερωτήσεις (71,4% έγκυρων απαντήσεων), με εξαίρεση την ερώτηση για το εάν όλα τα φάρμακα (εκτός από την ινσουλίνη) μειώνουν εξίσου αποτελεσματικά τα επίπεδα γλυκόζης, όπου το 57,1% απάντησε λανθασμένα. Είναι αξιοσημείωτο ότι, μετά τη χρήση του βοηθήματος, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων απάντησε σωστά στην ερώτηση για το εάν ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και νεφρικών επιπλοκών, γεγονός που υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα του βοηθήματος στη μεταφορά νέας και λιγότερο διαδεδομένης γνώσης στα άτομα με ΣΔτ2.

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με ΣΔτ2.

Χαρακτηριστικά	Συμμετέχοντες με ΣΔτ2 (N = 14)
Ηλικία, μέση τιμή (SD)	71,8 (10,3)
Άνδρες, N (%)	8 (57,1)
HbA1c (%), μέση τιμή (SD)	7,0 (0,7)
Βάρος (kg), μέση τιμή (SD)	82,9 (23,0)
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> ), μέση τιμή (SD)	28,3 (6,2)
Αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος* ή παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου**, N (%)	11 (78,6)
Καρδιακή ανεπάρκεια, N (%)	3 (21,4)
Χρόνια νεφρική νόσος, N (%)	3 (21,4)
Διάρκεια διαβήτη, N (%)	
- Λιγότερα από 5 έτη	4 (28,6)
- 5-10 έτη	4 (28,6)
- Περισσότερα από 10 έτη	6 (42,9)
Αγωγή διαβήτη, N (%)	
- Δισκία	9 (64,3%)
- Δισκία και ενέσιμη αγωγή πλην της ινσουλίνης	2 (14,3)
- Δισκία και ινσουλίνη	1 (7,1)
- Δισκία, ινσουλίνη και ενέσιμη αγωγή πλην της ινσουλίνης	1 (7,1)
- Ινσουλίνη	1 (7,1)
Επίπεδο εκπαίδευσης, N (%)	
- Πρωτοβάθμια	5 (35,7)
- Δευτεροβάθμια	7 (50,0)
- Τριτοβάθμια	2 (14,3)
Εργασιακή κατάσταση, N (%)	
- Εργαζόμενος	2 (14,3)
- Άνεργος	12 (85,7)

SD, standard deviation: τυπική απόκλιση, HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος.

\*Εμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επέμβαση επαναγγείωσης, παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασταθής στηθάγχη, ακρωτηριασμός, ή στεφανιαία νόσος.

\*\*Ηλικία >55 ετών και τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου, όπως παχυσαρκία, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία.

### Ικανοποίηση ασθενών

Η απόλυτη πλειοψηφία των ασθενών (100%) δήλωσε ότι ενημερώθηκε επαρκώς για τα θέματα που ήταν σημαντικά για την απόφασή τους. Επιπλέον, το 85,7%

των ασθενών ανέφερε ότι η απόφαση που έλαβε ήταν η καλύτερη δυνατή για εκείνους προσωπικά και ότι η απόφασή τους συμβαδίζει με τις επιθυμίες τους. Τέλος, η πλειοψηφία των ασθενών δήλωσε ότι μπο-

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα αξιολόγησης της ποιότητας θεραπευτικής απόφασης πριν και μετά τη χρήση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων βάσει της κλίμακας σύγκρουσης κατά τη λήψη αποφάσεων DCS.

Ποιότητα θεραπευτικής απόφασης	Πριν την εφαρμογή του βοηθήματος λήψης αποφάσεων*	Μετά την εφαρμογή του βοηθήματος λήψης αποφάσεων*	p value
Ολική κλίμακα DCS	70,0 (15,0-95,0)	10,0 (0,0-50,0)	<0,001
Υποκλίμακα ενημερωμένης απόφασης	100,0 (50,0-100,0)	0,0 (0,0-50,0)	<0,001
Υποκλίμακα αποσαφήνισης των προσωπικών αξιών	100,0 (0,0-100,0)	0,0 (0,0-50,0)	<0,001
Υποκλίμακα υποστήριξης	33,3 (0,0-100,0)	0,0 (0,0-66,7)	0,003
Υποκλίμακα αβεβαιότητας	50,0 (0,0-100,0)	0,0 (0,0-50,0)	0,014

\*Οι τιμές αφορούν διάμεση τιμή μαζί με την ελάχιστη και μέγιστη τιμή.

DCS, Decisional Conflict Scale: κλίμακα σύγκρουσης κατά τη λήψη απόφασης. Μέγιστη τιμή κάθε εκτίμησης = 100 (μέγιστη σύγκρουση κατά τη λήψη απόφασης), ελάχιστη τιμή κάθε εκτίμησης = 0 (χωρίς σύγκρουση κατά τη λήψη απόφασης).

ρούν να φέρουν σε πέρας με επιτυχία την απόφαση που πήραν και ότι είναι συνολικά ικανοποιημένοι με την απόφασή τους.

### Ικανοποίηση ιατρών

Οι ιατροί που συμμετείχαν στη μελέτη αξιολόγησαν ως πολύ εύκολη τη χρήση του βοηθήματος λήψης αποφάσεων, δηλώνοντας την πρόθεσή τους να το εφαρμόσουν περαιτέρω στην κλινική πρακτική στο μέλλον.

### Αναλύσεις παλινδρόμησης

Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των απαντήσεων των ασθενών στην κλίμακα αξιολόγησης της σύγκρουσης κατά τη λήψη απόφασης DCS και των επιπέδων HbA1c ( $p = 0,46$ ).

### Συζήτηση

Ο σχεδιασμός και η πιλοτική δοκιμή του παρόντος βοηθήματος λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία ατόμων με ΣΔτ2 ακολούθησε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον σχεδιασμό βοηθημάτων λήψης αποφάσεων, με σκοπό τη μεγιστοποίηση της εγκυρότητας και αποτελεσματικότητάς του. Η αρχική του έκδοση, που στηρίχτηκε σε επικαιροποιημένα ερευνητικά δεδομένα και περιλάμβανε πληροφορίες για την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων σε μεταβολικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους, τον τρόπο χορήγησης των φαρμάκων και το κόστος θεραπείας, επανασχεδιάστηκε βάσει

ανατροφοδότησης με σκοπό τη βελτίωση της χρηστικότητάς του. Τα αποτελέσματα της πιλοτικής εφαρμογής του στην κλινική πράξη δείχνουν ότι συνέβαλλε στη βελτίωση της ποιότητας των θεραπευτικών επιλογών και στην ενίσχυση της συμμετοχής των ατόμων με ΣΔτ2 στη διαδικασία λήψης αποφάσεων.

Ειδικότερα, η μείωση της βαθμολογίας της σύγκρουσης κατά τη λήψη απόφασης (DCS) μετά τη χρήση του βοηθήματος υποδεικνύει ότι οι αποφάσεις που έλαβαν τα άτομα με ΣΔτ2 ήταν εναρμονισμένες με τις προσωπικές τους προτιμήσεις. Το παραπάνω εύρημα είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες που έχουν δείξει ότι τα βοηθήματα λήψης αποφάσεων μπορούν να μειώσουν τη σύγχυση και την αβεβαιότητα των ασθενών κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, διασφαλίζοντας ότι οι θεραπευτικές αποφάσεις συμβαδίζουν με τις ανάγκες και τις αξίες των ασθενών.<sup>7,8</sup> Επιπλέον, η υψηλή ικανοποίηση των συμμετεχόντων από τη διαδικασία λήψης αποφάσεων και η βελτίωση στην κατανόηση των θεραπευτικών επιλογών δείχνουν ότι το βοήθημα ήταν αποτελεσματικό στην παροχή σαφών και κατανοητών πληροφοριών. Η χρήση του βοηθήματος εκτιμήθηκε επίσης από τους επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι αξιολόγησαν με απόλυτη ικανοποίηση τη χρήση του, εκφράζοντας παράλληλα την πρόθεσή τους για την ενσωμάτωσή του στην κλινική πράξη.

Το σχεδιασμένο βοήθημα λήψης αποφάσεων παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα. Η κατασκευή του ακολούθησε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες σχεδια-

σμού βοηθημάτων λήψης αποφάσεων, ενσωματώνοντας επικαιροποιημένα βιβλιογραφικά δεδομένα από συνθέσεις δεδομένων πολύ μεγάλου αριθμού μελετών και ασθενών, ακολουθώντας στάδια ανατροφοδότησης και επανασχεδιασμού μέχρι τον καθορισμό της τελικής του μορφής, με τελικό σκοπό την αποτελεσματικότερη χρήση του από τους ασθενείς και τους ιατρούς. Επιπρόσθετα, αποτελεί το μοναδικό σχεδιασμένο βοήθημα λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία ατόμων με ΣΔτ2 στον ελλαδικό χώρο, καθιστώντας το ένα εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για εφαρμογή στην καθημερινή κλινική πράξη. Ειδικότερα, η διάθεσή του σε ηλεκτρονική μορφή το καθιστά άμεσα διαθέσιμο σε οποιονδήποτε επιθυμεί να το χρησιμοποιήσει, ενώ η ενσωμάτωση αναδυόμενων γραφημάτων στοχεύει στη μεγιστοποίηση της διαδραστικότητάς του. Ωστόσο, το βοήθημα έχει και ορισμένους περιορισμούς. Συγκεκριμένα, η τελική μορφή του βοηθήματος παρουσιάζει πληροφορίες για την επίδραση των αντιδιαβητικών φαρμάκων σε καρδιαγγειακές εκβάσεις κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε δύο μεγάλες κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου (ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς με παράγοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου) σύμφωνα με τις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες, χωρίς ωστόσο να επιτρέπει την εξατομικευμένη εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων βάσει του μεμονωμένου καρδιαγγειακού κινδύνου κάθε ασθενούς. Επίσης, καθώς οι πληροφορίες που παρουσιάζονται βασίζονται στα αποτελέσματα προηγούμενης συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, τα παραπάνω υπόκεινται στους χρονικούς περιορισμούς της βιβλιογραφικής αναζήτησης.

Ακόμη, στο βοήθημα δεν παρουσιάζονται δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της τριζεπατιδής, δεδομένης της μη διαθεσιμότητας και αποζημίωσης επί του παρόντος από ασφαλιστικούς φορείς στην ελληνική επικράτεια. Επιπρόσθετα, ο σχεδιασμός του βοηθήματος σε ηλεκτρονική μορφή μπορεί αφενός να διευκολύνει την άμεση πρόσβαση στο περιεχόμενό του, προϋποθέτει ωστόσο την παροχή σύνδεσης στο διαδίκτυο και την ύπαρξη κατάλληλου εξοπλισμού, ενώ η επιτυχής χρήση του μπορεί να περιοριστεί σε περιπτώσεις που παρατηρούνται μειωμένες ψηφιακές δεξιότητες.<sup>20-22</sup> Τέλος, η δοκιμή του βοηθήματος λήψης αποφάσεων πραγματοποιήθηκε σε μικρό δείγμα ασθενών χωρίς την ύπαρξη βραχίονα σύγκρισης.

Συμπερασματικά, το σχεδιασμένο βοήθημα λήψης αποφάσεων για τη θεραπεία του ΣΔτ2 αποτελεί ένα σημαντικό βήμα προς την υποστήριξη των ατόμων κατά τη διαδικασία λήψης θεραπευτικών αποφάσεων. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η χρήση του στην κλινική πράξη βελτιώνει αποτελεσματικά την ποιότητα λήψης αποφάσεων και τις γνώσεις των ασθενών, συμβάλλοντας σε μία πιο ενημερωμένη και εξατομικευμένη προσέγγιση στη διαχείριση των ατόμων με ΣΔτ2, όπου οι αποφάσεις που λαμβάνονται συμβαδίζουν με τις αξίες και τις προτιμήσεις τους. Μελλοντικά, η αξιολόγησή του στο πλαίσιο μίας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με ενσωμάτωση μεγαλύτερου πληθυσμού ασθενών και δυνητικά διαφορετικών πολιτισμικών παραστάσεων αναμένεται να αποσαφηνίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια την αποτελεσματικότητά του κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για τη διαχείριση του ΣΔτ2.

## Abstract

### Decision aid tool for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: Design and pilot testing

I. Avgerinos, T. Karagiannis, A. Liakos, P. Kakotrichi, K. Tsapa, A. Tsapas, E. Bekiari

*Hellenic Diabetol Chro* 2026; 37, 1: 3-12

**Introduction:** Decision-making for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is demanding due to the complexity of therapeutic options and their differences in efficacy and safety. Decision aids promote active patient participation in the decision-making process, aligning treatment decisions with their values and preferences.

**Material – Methods:** The design of an electronic decision aid tool for patients with T2DM based on the guidelines of the International Patient Decision Aid Standards. Pilot testing in patients with T2DM and healthcare professionals to evaluate its effectiveness in clinical practice.

**Results:** The decision aid tool is available at <https://kwvk7u.axshare.com/?id=4gjde3&p=home>. In total, 14 T2DM patients and 2 physicians participated in the pilot study. The mean age of the patients was 71.8 years, the mean HbA1c was 7.0%, and 42.9% of patients had T2DM for more than 10 years. The use of the decision aid tool improved

the quality of therapeutic decisions, as measured by the Decisional Conflict Scale, which decreased from 70 points before using the tool to 10 points after its use ( $p < 0.001$ ). Additionally, the use of the decision aid tool was associated with a high level of satisfaction among both patients and physicians. Most patients reported that they were adequately informed about issues important to making treatment decisions, and 85,7% stated that the decision they made was the best possible one.

**Conclusions:** The designed decision aid tool improved the quality of treatment decisions in patients with T2DM. Its public, free availability makes it accessible to patients and physicians for use in clinical practice, while its interactive format helps patients better understand the impact of antidiabetic drugs on clinically significant outcomes, supporting them in making treatment decisions.

---

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, decision aid tool, shared decision-making, pilot study

---

## Βιβλιογραφία

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 14: 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-12. doi: 10.1001/JAMA.281.21.2005.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47(Suppl. 1): S158-78. doi: 10.2337/DC24-S009.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022; 45: 2753-86. doi: 10.2337/DCI22-0034.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J* 2023; 44: 4043-140. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAD192.
- Voorham J, Haaijer-Ruskamp FM, Wolffenbuttel BHR, Stolck RP, Denig P; Groningen Initiative to Analyze Type 2 Diabetes Treatment Group. Medication adherence affects treatment modifications in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2011; 33: 121-34. doi: 10.1016/J.CLINThERA.2011.01.024.
- Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD001431. doi:10.1002/14651858.CD001431.pub5. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 1: CD001431. doi: 10.1002/14651858.
- Karagiannis T, Andreadis P, Manolopoulos a, et al. Decision aids for people with type 2 diabetes mellitus: an effectiveness rapid review and meta-analysis. *Diabet Med* 2019; 36: 557-68. doi: 10.1111/DME.13939.
- Coulter A, Stilwell D, Kryworuchko J, Mullen PD, Ng CJ, van der Weijden T. A systematic development process for patient decision aids. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13(Suppl. 2): S2. doi: 10.1186/1472-6947-13-S2-S2.
- Karagiannis T, Avgerinos I, Toumpalidou M, et al. Patients' and clinicians' preferences on outcomes and medication attributes for type 2 diabetes: a mixed-methods study. *J Gen Intern Med* 2020. doi:10.1007/S11606-019-05608-0.
- Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-87. doi: 10.7326/M20-0864.
- Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2116-24. doi: 10.1111/dom.14451.
- Tsapas A, Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Bekiari E. GLP-1 receptor agonists for cardiovascular outcomes with and without metformin. A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2021; 177. doi: 10.1016/J.DIABRES.2021.108921.
- Avgerinos I, Papanastasiou G, Karagiannis T, et al. Ultra-rapid-acting insulins for adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 2395-401. doi: 10.1111/DOM.14461.
- Karagiannis T, Tsapas A, Bekiari E, Toulis KA, Nauck MA. A methodological framework for meta-analysis and clinical interpretation of subgroup data: The case of major adverse cardiovascular events with GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2024; 47: 184-92. doi: 10.2337/DC23-0925.
- Thabane L, Ma J, Chu R, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol* 2010; 10: 1. doi: 10.1186/1471-2288-10-1. Erratum in: *BMC Med Res Methodol* 2023; 23: 59. doi: 10.1186/s12874-023-01880-1.
- O'Connor AM. User Manual-Decisional Conflict Scale (10 item question format). Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute 1993. Προσπελάστηκε στις 11 Ιανουαρίου 2024. [https://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User\\_Manuals/UM\\_Decisional\\_Conflict.pdf](https://decisionaid.ohri.ca/docs/develop/User_Manuals/UM_Decisional_Conflict.pdf).
- Karagiannis T, Liakos A, Branda ME, et al. Use of the diabetes medication choice decision aid in patients with type 2 diabetes in Greece: a cluster randomised trial. *BMJ Open* 2016; 6: e012185. doi:10.1136/bmjopen-2016-012185.

19. *Holmes-Rovner M, Kroll J, Schmitt N, et al.* Patient satisfaction with health care decisions: the satisfaction with decision scale. *Med Decis Making* 1996; 16: 58-64. doi: 10.1177/0272989X9601600114.
20. *Politi MC, Adsul P, Kuzemchak MD, Zeuner R, Frosch DL.* Clinicians' perceptions of digital vs. paper-based decision support interventions. *J Eval Clin Pract* 2015; 21: 175-9. doi: 10.1111/JEP12269.
21. *Sedlakova J, Westermair AL, Biller-Andorno N, Meier CA, Trachsel M.* Comparison of analog and digital patient decision aids for the treatment of depression: a scoping review. *Front Digit Health* 2023; 5. doi: 10.3389/FGTH.2023.1208889.
22. *Peters LJ, Torres-Castaño A, Van Etten-Jamaludin FS, Perestelo Perez L, Ubbink DT.* What helps the successful implementation of digital decision aids supporting shared decision-making in cardiovascular diseases? A systematic review. *Eur Heart J Digit Health* 2023; 4: 53-62. doi: 10.1093/EHJDH/ZTAC070.

**ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

## Γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας: Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων

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

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **Κ. Καλέσης**, [kalesisk@gmail.com](mailto: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/m<sup>2</sup>) 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.<sup>1-3</sup>

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.<sup>2,3</sup>

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.<sup>1</sup>

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.<sup>4</sup> 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.<sup>5-7</sup>

Από το 2017 έχουν ανακαλυφτεί 13 νέοι τόποι οι οποίοι ιεραρχήθηκαν σε 3 ομάδες γνωστών γονιδίων που σχετίζονται με τον ΣΔτ2.<sup>8</sup> 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.<sup>8</sup> 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*.<sup>2</sup> Το γονίδιο *TCF7L2* συνιστά ένα από τα ισχυρότερα υποψήφια γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση του ΣΔτ2.<sup>9</sup> Η κοινή παραλλαγή c.450+33966C > T (rs7903146), που εντοπίζεται στο ιντρόνιο 4 του *TCF7L2*, δείχνει συνεπή συσχέτιση με τον ΣΔτ2 σε διαφορετικές εθνικότητες.<sup>10</sup>

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup>. 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.<sup>11,12</sup> 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 παραμετροποίηση 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  $\chi^2$  (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  $\chi^2$ . 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%)	<b>0,00</b>
	CT	19 (14%)	22 (18,2%)	
	TT	15 (11%)	51 (42,1%)	
FTO	AA	98 (72,1%)	64 (52,9%)	<b>0,01</b>
	AT	11 (8,1%)	19 (15,7%)	
	TT	27 (19,9%)	38 (31,4%)	
PPARγ	CC	89 (65,4%)	57 (47,1%)	<b>0,00</b>
	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	<b>4,56 (2,67-7,76)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,000</b>
	CT	0,73 (0,37-1,42)	<0,05	
	TT	<b>0,17 (0,09-0,32)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
FTO	AA	2,29 (1,13-3,85)	<b>0,0016</b>	<b>0,006</b>
	AT	0,47 (0,21-1,03)	0,0619	
	TT	<b>0,54 (0,30-0,95)</b>	<b>0,0347</b>	
PPARγ	CC	<b>2,12 (1,28-3,51)</b>	<b>0,0032</b>	<b>0,000</b>
	CG	1,14 (0,64-2,00)	0,6450	
	GG	<b>0,21 (0,10-0,44)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	

\*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,<sup>13-15</sup> 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.<sup>16</sup> Προηγούμενες μελέτες έχουν συσχετίσει τον πολυμορφισμό *FTO* rs9939609 με αυξημένο ΔΜΣ και αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας.<sup>17-19</sup> 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.<sup>20</sup> 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.<sup>21,22</sup>

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,<sup>8,17,23</sup> οι μελέτες μικρότερου μεγέθους εξακολουθούν να έχουν σημαντική αξία και μπορούν να προσφέρουν αξιολογες 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.<sup>24</sup> 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<sup>25,26</sup> αλλά και της μεταβολομικής.<sup>27</sup>

## 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 $\gamma$*  rs1801282 gene polymorphisms between two population groups: subjects with obesity (Body Mass Index > 30 kg/m<sup>2</sup>) 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 glycosylated 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 $\gamma$*  (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 $\gamma$*  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 $\gamma$* , 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, Ciccodicola 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.

**ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Μεταβολές της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σε εφήβους με προδιαβήτη που έλαβαν κρόκο Κοζάνης: Τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή

Ε.Π. Κοτανίδου<sup>1</sup>  
 Β.-Ρ. Τσινοπούλου<sup>1</sup>  
 Κ. Μαργαρίτης<sup>1</sup>  
 Ε. Τσοτρίδου<sup>1</sup>  
 Σ. Γκίζα<sup>1</sup>  
 Σ. Ντούμα<sup>1</sup>  
 Ε. Ευστρατίου<sup>1</sup>  
 Α. Γαλλή-Τσινοπούλου<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **Ε.Π. Κοτανίδου**, [epkotanidou@auth.gr](mailto:epkotanidou@auth.gr)

**Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Ο κρόκος Κοζάνης (*Crocus sativus* L.) αποτελεί άρτυμα από στίγματα του ομώνυμου φυτού της οικογένειας των Ιριδοειδών, με πλείστες αναφερόμενες ευεργετικές ιδιότητες σε πειραματόζωα και ενήλικες με παχυσαρκία και δυσγλυκαιμία. Ο προδιαβήτης στους εφήβους αποτελεί συννοσηρότητα της παχυσαρκίας και πολλαπλασιαστικό παράγοντα του φορτίου της νόσου. Τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα για τη διαχείρισή του σε εφήβους είναι περιορισμένα. Σκοπό της παρούσας κλινικής δοκιμής αποτέλεσε η μελέτη της επίδρασης της από του στόματος χορήγησης κρόκου Κοζάνης στη γλυκαιμική κατάσταση εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη.

**Υλικό – Μέθοδοι:** Εβδομήντα τέσσερις έφηβοι με παχυσαρκία και προδιαβήτη τυχαιοποιήθηκαν σε μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή τριών σκελών και έλαβαν είτε διάλυμα κρόκου Κοζάνης (n = 25, 60 mg/ημέρα), είτε διάλυμα μετφορμίνης (n = 25, 1.000 mg/ημέρα), είτε διάλυμα εικονικού φαρμάκου (n = 24) για συνεχές διάστημα δώδεκα εβδομάδων μαζί με διατροφική συμβουλευτική από κλινικό διαιτολόγο. Η γλυκαιμική κατάσταση των συμμετεχόντων μελετήθηκε προ και μετά την παρέμβαση με τον προσδιορισμό της HbA1c, τη διενέργεια δοκιμασίας από του στόματος ανοχής γλυκόζης (OGTT), τον προσδιορισμό των επιπέδων ινσουλίνης ορού κατά την OGTT και τον υπολογισμό του δείκτη HOMA-IR.

**Αποτελέσματα:** Στο τέλος της παρέμβασης, καταγράφηκε σημαντικό όφελος για τους εφήβους που έλαβαν μετφορμίνη με μείωση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, των επιπέδων ινσουλίνης κατά την OGTT και βελτίωση του HOMA-IR. Η χορήγηση κρόκου Κοζάνης δεν επέφερε καμία σημαντική μεταβολή στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, HbA1c και HOMA-IR. Η χορήγηση κρόκου Κοζάνης επέφερε σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης στους χρόνους 90 min (p < 0,001) και 120 min (p: 0,025) της OGTT με συνοδό στατιστική τάση μείωσης και των επιπέδων ινσουλίνης στους ίδιους χρόνους (p-value<sub>90min</sub>: 0,049, p-value<sub>120min</sub>: 0,067). Μετά από 12 εβδομάδες συμμετοχής, το 44% του συνόλου των συμμετεχόντων (n = 33/75) δεν πληρούσε πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια του προδιαβήτη, χωρίς διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων.

**Συμπεράσματα:** Ο κρόκος Κοζάνης, σε συνδυασμό με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση, προσφέρει σημαντικό όφελος στη γλυκαιμική κατάσταση εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη.

**Λέξεις-κλειδιά:** έφηβος, παχυσαρκία, προδιαβήτης, καμπύλη γλυκόζης, κρόκος Κοζάνης, σαφράν

## Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί κείμερο ζήτημα δημόσιας υγείας για τον ανεπτυγμένο κόσμο. Το νόσημα σχετίζεται αιτιολογικά με την επιδημιολογία της νοσηρότητας αλλά και της θνητότητας από καρδιαγγειακά συμβάματα, σακχαρώδη διαβήτη, εγκεφαλικό επεισόδιο και συγκεκριμένες μορφές κακοήθειας.<sup>1-4</sup> Κατά την εφηβική ηλικία, η επιδημική αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας οδήγησε στην επίσης ταχεία αύξηση συννοσηροτήτων της.<sup>5</sup> Το μεταβολικό στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής ομοιόστασης της γλυκόζης και του εμφανούς σακχαρώδους διαβήτη, ο προδιαβήτης, αποτελεί μία ασυμπτωματική μεταβολική εκτροπή ολοένα και πιο κοινή στον παχύσαρκο εφηβικό πληθυσμό.<sup>6</sup> Ένα ποσοστό αυτών των εφήβων με προδιαβήτη παρουσιάζει προοδευτική μείωση των β-παγκρεατικών κυττάρων και αναπτύσσει εμφανή Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την ενηλικίωση ή ακόμη και κατά την όψιμη εφηβεία.<sup>6</sup> Ως εκ τούτου η περίοδος της εφηβείας ως γέφυρα μετάβασης της παιδικής ζωής στην ενηλικίωση, συνιστά «παράθυρο» ευκαιρίας όχι μόνο για τη θεραπεία της νόσου και των συννοσηροτήτων αλλά κυρίως για την εμπέδωση τρόπου διαβίωσης που προάγει την υγεία έναντι των νοσημάτων φθοράς.<sup>7</sup>

Τα σκευάσματα φυτικής προέλευσης (nutraceuticals) συγκαταλέγονται στις πιο κοινά εφαρμοζόμενες μεθόδους για τη διαχείριση της παχυσαρκίας (anti-obesity medicinal plants) σε διεθνή κλίμακα.<sup>8</sup> Παρά την υψηλή τους δημοφιλία, απαιτείται τεκμηρίωση κάθε πιθανού οφέλους με τις αρχές της πειραματικής επιστήμης. Οι θεραπευτικές επιλογές για τη διαχείριση του προδιαβήτη σε έδαφος παχυσαρκίας μεταξύ εφήβων είναι λιγοστές, με σημαντική ανάγκη για νέες, ασφαλείς, αποτελεσματικές θεραπευτικές εναλλακτικές για την εφηβική περίοδο. Τα αποξηραμένα στίγματα του φυτού *Crocus sativus* L. της οικογένειας Iridaceae (κρόκος) συγκαταλέγονται στα ισχυρώς φαρμακευτικά φυτά.<sup>9</sup> Αποτελεί μπαχαρικό που καλλιεργείται τα τελευταία 3.000 χρόνια και οφείλει το όνομά του στον μυθικό φίλο του θεού Ερμή, Κρόκο.<sup>10</sup>

Ο κρόκος που καλλιεργείται στον νομό Κοζάνης (κρόκος Κοζάνης, Kozani Greek saffron) αποτελεί επίπονη καλλιέργεια υψηλής ποιότητας αποδίδοντας κρόκο με περισσότερες από 150 πτητικές και μη πτητικές ενώσεις.<sup>11,12</sup>

Πειραματικά δεδομένα σε κλινικές δοκιμές ενηλίκων επικαλούνται σημαντικά οφέλη σε ασθενείς με παχυσαρκία και προδιαβήτη, ΣΔτ2 ή δυσλιπιδαιμία μετά την από του στόματος χορήγηση κρόκου.<sup>13-22</sup> Πρόσφατα δεδομένα από την ερευνητική μας ομάδα κατέγραψαν μικρό αλλά σημαντικό όφελος στους ανθρωπομετρικούς δείκτες σε εφήβους με παχυσαρκία που έλαβαν από του στόματος κρόκο Κοζάνης για 12 εβδομάδες.<sup>23</sup>

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή που είχε ως στόχο να μελετήσει πιθανή επίδραση της χορήγησης πόσιμου διαλύματος κρόκου Κοζάνης στον γλυκαιμικό έλεγχο εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη.

## Υλικό – Μέθοδοι

### Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και πραγματοποιήθηκε ως τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, με αναλογία κατανομής 1:1:1 (three arms) στη Μονάδα Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού της Β' Παιδιατρικής Κλινικής, του τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας, του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ. Στη μελέτη συμμετείχαν έφηβοι με παχυσαρκία και προδιαβήτη, κατά την περίοδο από Μάιο 2021 έως Ιανουάριο 2023. Ελήφθη γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους γονείς και κηδεμόνες, μετά από συγκατάθεση και προθυμία των εφήβων να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και τις αναθεωρήσεις της και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής

της Σχολής Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (κωδικός έγκρισης 6230/29.07.2020). Η μελέτη επίσης καταχωρήθηκε στο Μητρώο Κλινικών Δοκιμών της Εθνικής Ιατρικής Βιβλιοθήκης των ΗΠΑ (Registry of Clinical Trials of the US National Library of Medicine) με αναγνωριστικό αριθμό NCT05572749.

### **Κριτήρια ένταξης, αποκλεισμού και ορισμοί**

Τα κριτήρια για τη διάγνωση της παχυσαρκίας βασίστηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής, ως Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 95^{\text{η}}$  εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο, σύμφωνα με τα διαγράμματα αναφοράς του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (Center for Disease Control and Prevention, CDC).<sup>24,25</sup> Τα κριτήρια διάγνωσης του προδιαβήτη σε εφήβους που εφαρμόστηκαν ήταν σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη φροντίδα του διαβήτη σε εφήβους, της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (American Diabetes Association, Adolescent Diabetes Standards of Care Guideline), με βάση την παρουσία υπεργλυκαιμίας νηστείας (YN, impaired fasting glucose, IFG) ή/και διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ, impaired glucose tolerance, IGT) ή/και επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) μεταξύ 5,7-6,4%.<sup>26</sup> Για τη διάγνωση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης εφαρμόστηκαν οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας σύμφωνα με τις οποίες η YN (IFG) διαγιγνώσκεται επί γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/dL και η ΔΑΓ (IGT) επί επιπέδων γλυκόζης στον χρόνο των 120 λεπτών της δοκιμασίας από του στόματος ανοχής γλυκόζης (oral glucose tolerance test, OGTT) μεταξύ 140-199 mg/dL.<sup>26</sup> Σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου της παρούσας μελέτης, συμμετείχαν σε αυτήν έφηβοι Καυκάσιας φυλής, ηλικίας 10-18 ετών, με παχυσαρκία και προδιαβήτη σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την παρούσα μελέτη ορίστηκαν ως εξής: έφηβοι φυλής άλλης της Καυκάσιας, ιστορικό λήψης οποιασδήποτε αντιδιαβητικής αγωγής, παρουσία άλλου χρόνιου νοσήματος εκτός της παχυσαρκίας, χορήγηση οποιουδήποτε φαρμάκου σε χρόνια λήψη κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους προ της έναρξης της μελέτης, λήψη οποιουδή-

ποτε συμπληρώματος διατροφής κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους προ της έναρξης της μελέτης, προηγούμενη λήψη κρόκου Κοζάνης με συχνότητα περισσότερες από μία φορές ανά 90 ημέρες κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους προ της έναρξης της μελέτης και γνωστή αλλεργία στον κρόκο Κοζάνης ή σε κρόκο/σαφράν άλλης προέλευσης.

### **Υπολογισμός μεγέθους δείγματος**

Η εκτίμηση του κατάλληλου μεγέθους του πληθυσμού μελέτης (power analysis) έλαβε χώρα με λογισμικό ανάλυσης ισχύος δείγματος (ClinCalc.com, διαθέσιμο στο <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>). Ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος βασίστηκε σε προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα διακύμανσης των μεταβολών του ΔΜΣ μετά τη λήψη κρόκου σε ενήλικες που ζουν με παχυσαρκία (μέση τιμή<sub>1</sub> ± τυπική απόκλιση<sub>1</sub> = 29,46 ± 70,84, μέση τιμή<sub>2</sub> ± τυπική απόκλιση<sub>2</sub> = 30,81 ± 0,91), καθώς η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αφορά στην επίδραση της χορήγησης κρόκου σε εφήβους που ζουν με παχυσαρκία.<sup>13,27</sup> Για την επίτευξη ισχύος (1-β) 0,80 (α = 0,05) υπολογίστηκε η ανάγκη στρατολόγησης τουλάχιστον 12 συμμετεχόντων ανά ομάδα παρέμβασης (συνολικός πληθυσμός, n = 36). Ο υπολογισθείς αριθμός μεγέθους δείγματος αυξήθηκε σε 25 συμμετέχοντες ανά ομάδα μελέτης (συνολικός πληθυσμός 75 ασθενείς) προκειμένου να ληφθεί υπόψη πιθανή απώλεια της παρακολούθησης (lost-in-follow-up ή drop-out ασθενείς) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

### **Ανθρωπομετρία και κλινική αξιολόγηση συμμετεχόντων**

Μετά από ολονύκτια νηστεία, όλοι οι συμμετέχοντες έφηβοι υποβλήθηκαν σε από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.<sup>26</sup> Όσοι εξ αυτών πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του προδιαβήτη υποβλήθηκαν σε περαιτέρω έλεγχο των κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού στη μελέτη και προσκλήθηκαν να συμμετάσχουν σε αυτήν μετά από τυχαιοποίηση. Τόσο οι έφηβοι, όσο και οι κηδεμόνες, οι γονείς τους και οι ερευνητές αξιολόγησης των παραμέτρων της παρούσας μελέτης ήταν τυφλοί ως προς την κατανομή των συμμετεχόντων ασθενών στις τρεις ομάδες παρέμβασης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι συμμετέχοντες έφηβοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε κρόκο Κοζάνης, είτε μετφορμίνη, είτε ειδικό φάρμακο σε αναλογία 1:1:1, χρησιμοποιώντας

αριθμοσειρά τυχαίων αριθμών που δημιουργήθηκε με τη χρήση λογισμικού γέννησης τυχαίων αριθμών για 75 συμμετέχοντες με ομοιόμορφη κατανομή τους για τυχαιοποίηση σε 3 ομάδες (ομάδα κρόκου Κοζάνης, ομάδα μετφορμίνης και ομάδα placebo). Η διαδικασία τυχαιοποίησης και κατανομής πραγματοποιήθηκαν από τους ερευνητές της δοκιμής (ΕΠΚ, ΑΓΤ) που δεν συμμετείχαν στη διαδικασία παράδοσης του υλικού ή μέτρησης των παραμέτρων. Η κατανομή των ασθενών στους τρεις βραχίονες (ομάδες) μελέτης διατηρήθηκε σε σφραγισμένους, αδιαφανείς φακέλους, για τη διασφάλιση της απόκρυψης της κατανομής, στο έντυπο αρχείο κάθε συμμετέχοντα, μέχρι το σημείο της ανάλυσης των δεδομένων. Σε όλους τους συμμετέχοντες προσφέρθηκε μια 20λεπτη συμβουλευτική με τον ίδιο κλινικό διαιτολόγο κατά την ημέρα της τυχαιοποίησης.

Για δώδεκα συνεχείς εβδομάδες, οι συμμετέχοντες στις τρεις ομάδες μελέτης έλαβαν την παρέμβαση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν από τους ερευνητές (ΚΜ, ΕΤ, ΣΓ, ΣΝ): είτε πόσιμο διάλυμα κρόκου Κοζάνης, είτε πόσιμο διάλυμα μετφορμίνης, είτε πόσιμο διάλυμα εικονικού φαρμάκου. Οι έφηβοι που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με κρόκο Κοζάνης έλαβαν 60 mg κρόκου Κοζάνης ημερησίως. Οι συμμετέχοντες που κατανεμήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης με μετφορμίνη έλαβαν από του στόματος 1.000 mg μετφορμίνης ημερησίως. Οι έφηβοι που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν οδηγίες για 10 mL πόσιμο διαλύματος εικονικού φαρμάκου ημερησίως. Το ημερήσιο δοσολογικό σχήμα κρόκου Κοζάνης που εφαρμόστηκε στο παρόν πρωτόκολλο βασίστηκε στα δοσολογικά σχήματα δημοσιευμένων κλινικών δοκιμών που διερεύνησαν την επίδραση του κρόκου (*Crocus sativus* L.) σε παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό σε άλλες κλινικές καταστάσεις πλην της παχυσαρκίας και του προδιαβήτη.<sup>28,29</sup> Σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), ο κρόκος θεωρείται ασφαλής ουσία από το 2012, ενώ ημερήσιες δόσεις έως και 1,5 g είναι ασφαλείς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO).<sup>11,12</sup>

Τα σωματομετρικά δεδομένα των συμμετεχόντων, βάρος και ύψος, μετρήθηκαν από τους ερευνητές που ήταν τυφλοί κατά την τυχαιοποίηση (ΕΠΚ, ΒΡΤ) με τη χρήση των ίδιων εργαλείων μέτρησης (SECA 711, Hamburg, Germany· Harpenden stadiometer, Veeder-Root, Elizabethtown, NC, USA). Οι τιμές του z-score για το

βάρος, το ύψος και τον ΔΜΣ για την ηλικία και το φύλο υπολογίστηκαν σε δύο στιγμιότυπα, στην αρχή και το πέρας της μελέτης για όλους τους συμμετέχοντες με βάση δεδομένα αναφοράς τα διαγράμματα ανάπτυξης του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC). Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με ακρίβεια 1 mm με μη ελαστική μεζούρα, μετά από εκπνοή στο επίπεδο του ομφαλού (μέθοδος WHO). Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πλήρη φυσική εξέταση και η αρτηριακή τους πίεση μετρήθηκε τρεις φορές, με διαστήματα 1 λεπτού, σε καθιστή θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης, με ψηφιακό πιεσόμετρο (DINAMAP, Johnson & Johnson, Medical INC, Arlington, TX, USA) και καταγράφηκε ο μέσος όρος των τριών διαφορετικών μετρήσεων ως τιμή της αρτηριακής πίεσης.

### **Εργαστηριακός έλεγχος**

Μετά από ολονύκτια νηστεία, ελήφθη δείγμα αίματος από όλους τους συμμετέχοντες εφήβους στην έναρξη και το πέρας της μελέτης. Το σύνολο των συμμετεχόντων υποβλήθηκε μετά από ολονύκτια νηστεία σε δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης σε δύο χρονικά στιγμιότυπα: αρχικά κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και δευτερευόντως μετά τη συμπλήρωση των δώδεκα εβδομάδων παρέμβασης. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της παρούσας ανάλυσης ορίστηκε η διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης κατά τη δοκιμασία από του στόματος ανοχής της, προ και μετά από 12 εβδομάδες παρέμβασης. Τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος αναλύθηκαν ευθύς παρά την κλίνη (bed-side), με αυτόματο αναλυτή (GlucoMen Areo 2k, Menarini Diagnostics, Florence, Italy). Ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο της παρούσας ανάλυσης ορίστηκε η διακύμανση των επιπέδων ινσουλίνης προ και μετά από 12 εβδομάδες παρέμβασης. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης προσδιορίστηκαν με ανοσοδοκιμασία ADVIA Centaur XPT (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany). Επιπλέον δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή των επιπέδων HbA1c μετά την παρέμβαση και ως εκ τούτου τα επίπεδα HbA1c μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο HPLC σε αναλυτή Menarini ARKRAY ADAMS™ A1C HA-8180 (Menarini Diagnostics, Florence, Italy). Οι βιοχημικές παράμετροι ορού αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τυπικές μεθόδους σε σύστημα κλινικής χημείας ARCHITECTc 16.000 (Abbott, Abbott Park, IL, USA). Τέλος, αξιολογήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο και το μοντέλο ομοιόστασης για την αντίσταση

στην ινσουλίνη (HOMA-IR) το οποίο υπολογίστηκε με τον ακόλουθο τύπο: γλυκόζη νηστείας (mmol/L) × ινσουλίνη νηστείας (mIU/L)/22,5, πριν και μετά από 12 εβδομάδες παρέμβασης.<sup>30</sup>

### **Παρασκευή του διαλύματος κρόκου Κοζάνης (*Crocus sativus L.*)**

Για την εκτέλεση της παρούσας μελέτης παρασκευάστηκε πόσιμο υδατικό διάλυμα κρόκου Κοζάνης σε μεγάλη κλίμακα από τα φαρμακευτικά εργαστήρια της Uni-Pharma Kleon Tsetis Pharmaceutical Laboratories SA, μέλος του Ομίλου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Τσέτη. Ως δραστικό συστατικό του υδατικού διαλύματος του κρόκου, χρησιμοποιήθηκε σκόνη στιγμάτων κρόκου Κοζάνης, η οποία παραχωρήθηκε από τον ομώνυμο Αναγκαστικό Συνεταιρισμό Κροκοπαραγωγών Κοζάνης. Το παρασκεύασμα αποτελούνταν από δύο διαλύτες, ένα συντηρητικό (0,3% β/β), έναν παράγοντα αύξησης/εναιώρησης του ιξώδους, ενισχυτικό γεύσης, χρωστική και σκόνη στιγμάτων κρόκου Κοζάνης. Τα διαλύματα συσκευάστηκαν σε πανομοιότυπα γυάλινα φιαλίδια κεχριμπαρένιου χρώματος χωρητικότητας 150 ml έκαστο.

Η παραγωγική διαδικασία που ακολουθήθηκε αποτελούνταν από διαδοχικά βήματα. Ο πρώτος διαλύτης προστέθηκε σε μια δεξαμενή ανοξείδωτου χάλυβα 100 λίτρων και αφέθηκε υπό ανάδευση στις 200 rpm για 5 λεπτά σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στη συνέχεια προστέθηκαν ενισχυτικά γεύσης και συντηρητικό και αναδεύτηκαν μέχρι να διαλυθούν πλήρως. Στο επόμενο βήμα προστέθηκε ο δεύτερος διαλύτης και ο παράγοντας εναιώρησης, ο οποίος αφέθηκε υπό ανάδευση μέχρι την πλήρη διάλυση, για περίπου 4 ώρες. Στη συνέχεια προστέθηκε στο διάλυμα κρόκος Κοζάνης ο οποίος και αναδεύτηκε μέχρις ότου να παραχθεί ένα ομογενοποιημένο εναιώρημα. Στο εικονικό φάρμακο, αντί για κρόκο Κοζάνης, προστέθηκαν χρωστικές ουσίες για την προσομοίωση του πορτοκαλοκόκκινου χρώματος του εναιωρήματος του κρόκου. Τελικό βήμα της διαδικασίας και στα δύο υγρά παρασκευάσματα ήταν η ρύθμιση του pH του διαλύματος στο 4,5 και η αύξηση του τελικού όγκου στα 50 λίτρα με την προσθήκη του υπόλοιπου διαλύτη. Τα παρασκευάσματα μεταγγίστηκαν στις γυάλινες φιάλες με αυτοματοποιημένο μηχάνημα εμφιάλωσης, πώματος και ετικετοποίησης. Η εμφάνιση του πόσιμου διαλύματος εικονικού φαρμάκου (συμπεριλαμβανομένου του χρώματος, της δέσμης, της οσμής) ήταν όμοια με αυτή του διαλύματος με κρόκο Κοζάνης.

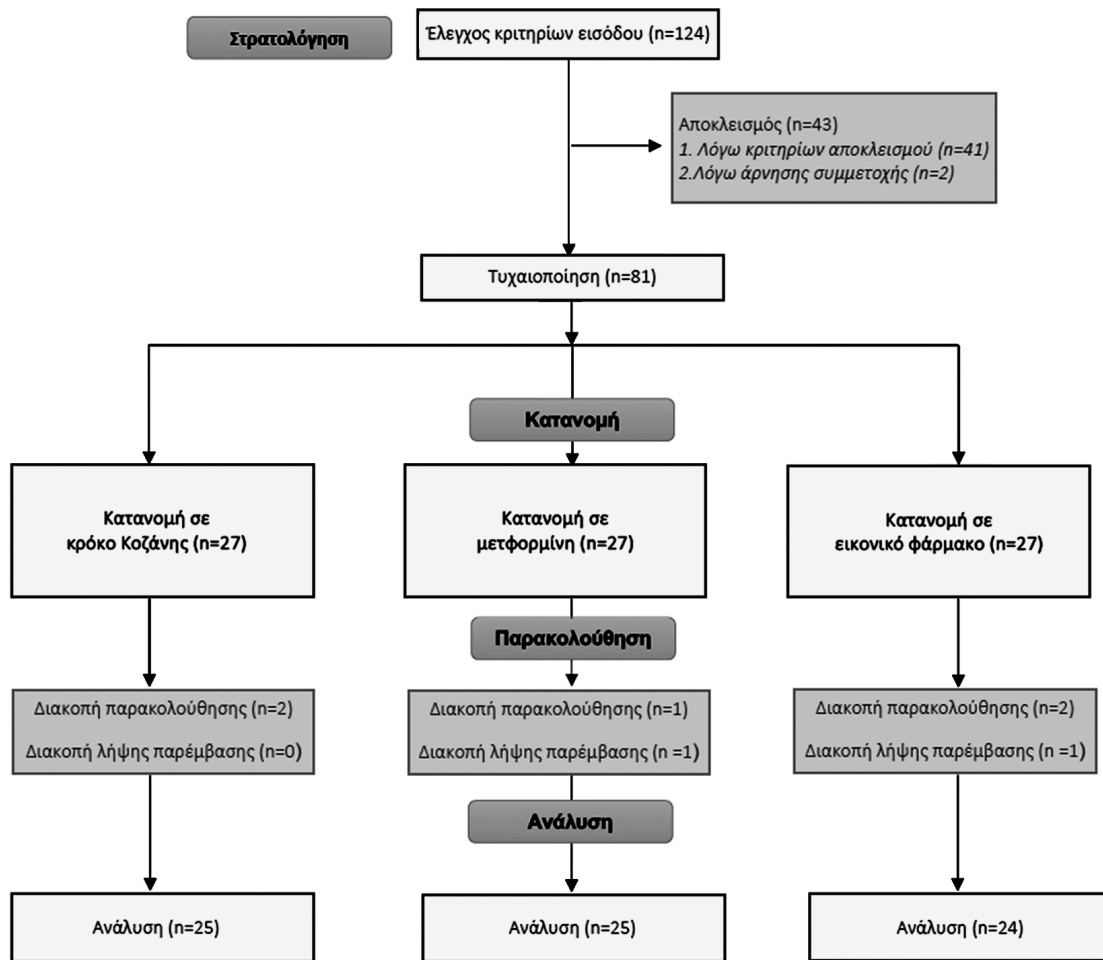
### **Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο IBM SPSS v24.0.0.2. Η δοκιμασία Shapiro-Wilk εφαρμόστηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας της κατανομής των συνεχών ποσοτικών μεταβλητών. Τα δεδομένα για τις συνεχείς ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (standard deviation, SD). Τα δεδομένα για τις διχότομες μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτοι αριθμοί (ποσοστό). Μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) ή το μη παραμετρικό ανάλογό της, δοκιμασία Kruskal-Wallis, εφαρμόστηκαν για να εξεταστούν οι διαφορές μεταξύ των ομάδων στα συνεχή δεδομένα. Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει τις διαφορές στη συχνότητα των διχοτόμων δεδομένων. Οι διαφορές μετά την παρέμβαση μεταξύ των ομάδων μελέτης εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας μοντέλα ANCOVA μετά από προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία και φύλο. Δοκιμασίες paired t-test, ή το μη παραμετρικό ανάλογό της Wilcoxon signed-rank test, χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών πριν και μετά την παρέμβαση σε κάθε ομάδα. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 5%.

### **Αποτελέσματα**

#### **Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων**

Από τους 124 εφήβους που εξετάστηκαν, οι 81 εξ αυτών πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου για να συμμετάσχουν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε κρόκο Κοζάνης, είτε μετφορμίνη, είτε εικονικό φάρμακο. Συνολικά, 74 έφηβοι (25 στην ομάδα του κρόκου Κοζάνης, 25 στην ομάδα της μετφορμίνης και 24 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) ολοκλήρωσαν το πρωτόκολλο μελέτης, όπως φαίνεται με λεπτομέρεια στην Εικόνα 1, ενώ επτά (7) συνολικά έφηβοι αποχώρησαν από τη μελέτη [δύο (2) έφηβοι από την ομάδα κρόκου Κοζάνης, δύο (2) έφηβοι από την ομάδα της μετφορμίνης και τρεις (3) έφηβοι από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου] λόγω αδυναμίας παρακολούθησης ή απροθυμίας παραμονής στη μελέτη. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή ανεπιθύμητα συμβάματα από τους εφήβους ή τους γονείς και κηδεμόνες τους σε καμία ομάδα. Τα βασικά δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής (flow chart) της μελέτης.

Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην παρούσα μελέτη παρουσίαζαν τιμή ΔΜΣ άνω της κατωφλικής τιμής ορισμού της παχυσαρκίας για την ηλικία και το φύλο, κατά την International Obesity Task Force.<sup>31</sup> Δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά στα δημογραφικά, κλινικά ή βιοχημικά δεδομένα των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης. Οι μεταβολές των σωματομετρικών δεδομένων των ασθενών του παρόντος πρωτοκόλλου παρατίθενται με λεπτομέρεια σε προγενέστερη δημοσίευση όπου αναδεικνύεται πτωχό αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος μετά τη λήψη κρόκου Κοζάνης στα επίπεδα του z-score του ΔΜΣ ( $2,04 \pm 0,31$  vs  $1,90 \pm 0,33$ , mean difference  $-0,14 \pm 0,13$ ,  $p < 0,001$ ) εφήβων με παχυσαρκία που έλαβαν για 12 εβδομάδες κρόκο Κοζάνης.<sup>23</sup> Είναι αξιοσημείωτο ότι η βελτίωση των σωματομετρικών δεδομένων των εφήβων που έλαβαν μετφορμίνη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με

αυτή των εφήβων που έλαβαν κρόκο Κοζάνης, σε όλες τις μετρούμενες μεταβλητές (βάρους, ΔΜΣ, περίμετρος μέσης).<sup>23</sup>

### Γλυκαιμικό προφίλ συμμετεχόντων πριν και μετά την παρέμβαση

Κατά την έναρξη της μελέτης, το 77% ( $n = 57/74$ ) του συνόλου του πληθυσμού της μελέτης παρουσίαζε υπεργλυκαιμία νηστείας (YN, IFG) και το 32,4% ( $n = 24/74$ ) του πληθυσμού μελέτης διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (ΔΑΓ, IGT). Η κατανομή της YN (IFG) και της ΔΑΓ (IGT) στις τρεις ομάδες μελέτης δεν διέφερε κατά την έναρξη της μελέτης και την τυχαιοποίηση των ασθενών στους τρεις βραχίονες (Πίνακας 2). Είναι αξιοσημείωτο ότι μετά την πάροδο των 12 εβδομάδων της παρούσας μελέτης και κατά τη διενέργεια της επαναληπτικής δοκιμασίας OGTT, το 44% του συνόλου των εφήβων συμμετεχόντων ( $n = 33/75$ )

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης στις τρεις ομάδες παρέμβασης.

Ομάδα μελέτης				
	Κρόκος Κοζάνης (n = 25)	Μετφορμίνη (n = 25)	Εικονικό φάρμακο (n = 24)	p-value
Φύλο (αγόρι/κορίτσι)	12/13	11/13	11/13	0,841
Ηλικία (έτη)	12,32 ± 1,43	12,59 ± 1,44	12,27 ± 1,87	0,626
Ύψος (cm)	159,60 ± 10,94	159,73 ± 10,04	156,93 ± 14,97	0,386
Ύψος z-score	1,00 ± 1,37	0,89 ± 0,80	0,86 ± 1,72	0,802
Βάρος (kg)	73,43 ± 15,28	76,31 ± 12,27	74,71 ± 24,7	0,431
Βάρος z-score	2,16 ± 0,49	2,23 ± 0,43	2,18 ± 0,73	0,545
ΔΜΣ	28,62 ± 3,47	29,78 ± 3,39	29,72 ± 5,83	0,422
ΔΜΣ z-score	2,04 ± 0,31	2,07 ± 0,30	2,07 ± 0,38	0,802
ΠΜ (cm)	95,27 ± 9,07	96,38 ± 7,12	95,05 ± 4,13	0,561
ΣΑΠ (mmHg)	116,21 ± 9,73	119,44 ± 10,46	112,96 ± 10,43	0,128
ΔΑΠ (mmHg)	69,00 ± 10,81	73,72 ± 9,51	72,58 ± 9,42	0,237

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΠΜ: Περίμετρος Μέσης, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση.

**Πίνακας 2.** Συχνότητα προδιαβήτη πριν και μετά την παρέμβαση στις τρεις ομάδες της μελέτης.

Ομάδα μελέτης					
		Κρόκος Κοζάνης (n = 25)	Μετφορμίνη (n = 25)	Εικονικό φάρμακο (n = 24)	p-value**
Προδιαβήτης (ΥΝ και/ή ΔΑΓ) (%)	Πριν	25 (100%)	25 (100%)	24 (100%)	1
	Μετά	15 (60%)	12 (48%)	15 (62,5%)	0,546
ΥΝ (IFG) (%)	Πριν	19 (76%)	18 (72%)	20 (83,3%)	0,634
	Μετά	13 (52%)	10 (40%)	10 (41,7%)	0,653
ΔΑΓ (IGT) (%)	Πριν	7 (29,2%)	9 (36%)	8 (33,3%)	0,877
	Μετά	5 (20,8%)	4 (16%)	8 (33,3%)	0,336

ΥΝ: Υπεργλυκαιμία Νηστείας – Impaired fasting glucose (IFG), ΔΑΓ: Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης – Impaired Glucose Tolerance (IGT).

\*Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως συχνότητα (%).

\*\*Σύγκριση p-value της κατανομής της κατηγορικής μεταβλητής μεταξύ των ομάδων με Pearson chi-square test.

δεν πληρούσε πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια του προδιαβήτη. Ωστόσο, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη συχνότητα διάγνωσης προδιαβήτη στο πέρας της κλινικής δοκιμής, μεταξύ των τριών παρεμβάσεων που μελετήθηκαν [συχνότητα προδιαβήτη στο πέρας της μελέτης: ομάδα κρόκου Κοζάνης: 15/25 (60%) vs ομάδα μετφορμίνης: 12/25 (48%) vs

ομάδα εικονικού φαρμάκου: 15/24 (62,5%), p: 0,546] (Πίνακας 2).

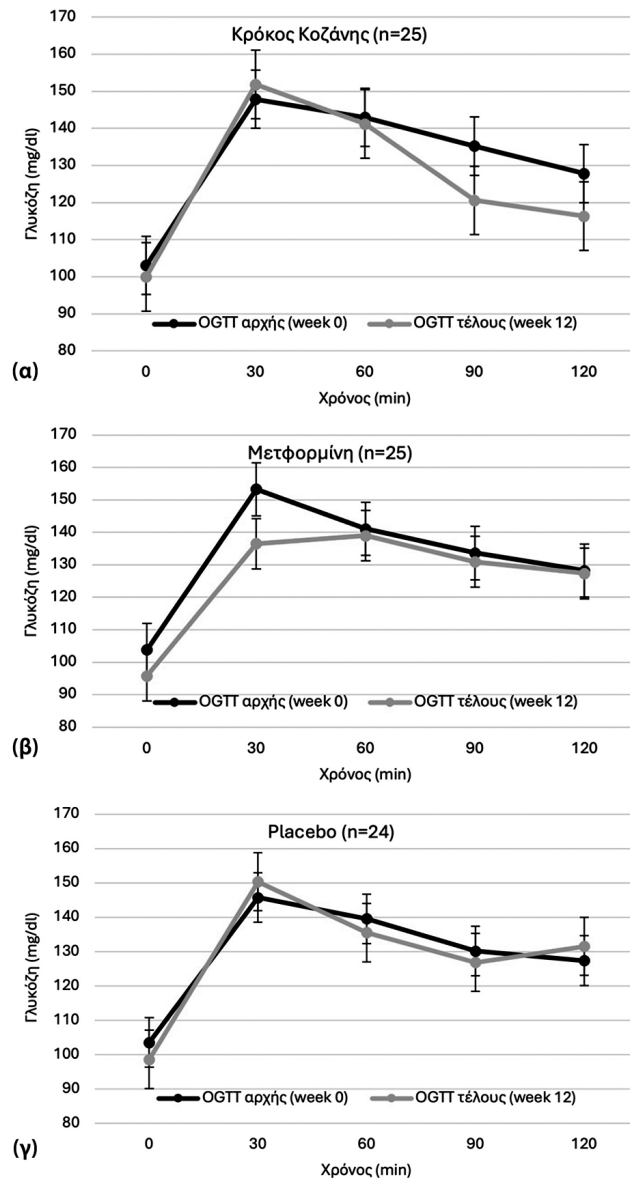
### **Δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης πριν και μετά την παρέμβαση**

Στο τέλος της παρέμβασης των 12 εβδομάδων, η ομάδα των εφήβων που έλαβαν μετφορμίνη παρουσίασε

στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας ( $p: 0,036$ ) και ινσουλίνης νηστείας ( $p: 0,004$ ), των επιπέδων ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της OGTT ( $p\text{-value}_{30\text{min}}: 0,002$ ,  $p\text{-value}_{60\text{min}}: 0,001$ ,  $p\text{-value}_{90\text{min}}: 0,035$ ,  $p\text{-value}_{120\text{min}}: 0,010$ ) και βελτίωση του δείκτη HOMA-IR ( $p: 0,001$ ), συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης (Πίνακας 3, Εικόνα 2). Η ομάδα που έλαβε ως παρέμβαση κρόκο Κοζάνης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή στα επίπεδα γλυκόζης ( $p: 0,218$ ), ινσουλίνης νηστείας ( $p: 0,192$ ), HbA1c ( $p: 0,183$ ) ή στον δείκτη HOMA-IR ( $p: 0,184$ ) στο πέρας της μελέτης συγκριτικά με την έναρξη. Ωστόσο, η χορήγηση κρόκου Κοζάνης επέφερε σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης στους χρόνους 90 min ( $p < 0,001$ ) και 120 min ( $p: 0,025$ ) της OGTT με συνοδό στατιστική τάση μείωσης και των επιπέδων ινσουλίνης στους ίδιους χρόνους ( $p\text{-value}_{60\text{min}}: 0,085$ ,  $p\text{-value}_{90\text{min}}: 0,049$ ,  $p\text{-value}_{120\text{min}}: 0,067$ ). Τέλος, η ομάδα των εφήβων που έλαβε το εικονικό φάρμακο δεν παρουσίασε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή στη γλυκαιμική της ρύθμιση στο πέρας της μελέτης συγκριτικά με την έναρξη της, ενώ σημειώθηκε τάση μείωσης των επιπέδων γλυκόζης νηστείας ( $p: 0,083$ ), και στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης κατά την OGTT στους χρόνους 90 min και 120 min (Πίνακας 3, Εικόνα 2).

Κατά την έναρξη της μελέτης, καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στη σύγκριση των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας ή των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης κατά την OGTT μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης (Πίνακας 3, Εικόνα 2). Ομοίως καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε κατά την έναρξη της μελέτης στην τιμή της HbA1c και στον δείκτη HOMA-IR, μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης.

Μετά το πέρας της μελέτης, συγκρίθηκε εκ νέου η διακύμανση των τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης σε νηστεία και κατά την OGTT μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης στον χρόνο 30 min της OGTT μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης με την υπεροχή των χαμηλότερων επιπέδων γλυκόζης στην ομάδα της μετφορμίνης (ομάδα κρόκου Κοζάνης:  $151,83 \pm 24,82$  vs μετφορμίνης:  $136,52 \pm 24,54$  vs εικονικού φαρμάκου:  $150,38 \pm 31,12$ ,  $p: 0,023$ ). Παρατηρήθηκε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης στον χρόνο 120 min της OGTT μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης με υπεροχή χαμηλότερων τιμών επιπέδων γλυκόζης στην ομάδα του κρόκου Κοζάνης (ομάδα κρόκου Κοζάνης:  $116,33 \pm 22,86$  vs μετφορμίνης:  $127,36 \pm 19,33$  vs εικονικού φαρ-



**Εικόνα 2.** Διαγραμματική απεικόνιση της διακύμανσης των τιμών γλυκόζης κατά τη δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης στις τρεις ομάδες παρέμβασης, κατά την έναρξη (εβδομάδα 0) και στο πέρας (εβδομάδα 12) της μελέτης, (α) για την ομάδα του κρόκου Κοζάνης, (β) για την ομάδα της μετφορμίνης, (γ) για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

μάκου:  $131,54 \pm 15,43$ ,  $p: 0,009$ ).

Τέλος, μετά το πέρας της μελέτης, καταγράφηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της ινσουλίνης σε όλους τους χρόνους της OGTT μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης με υπεροχή των χαμηλότερων επιπέδων γλυκόζης στην ομάδα της μετφορμίνης ( $p\text{-value}_{30\text{min}} < 0,001$ ,  $p\text{-value}_{60\text{min}}: 0,03$ ,  $p\text{-value}_{90\text{min}}: 0,020$ ,  $p\text{-value}_{120\text{min}} < 0,001$ ).

**Πίνακας 3.** Σύγκριση τιμών γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας κατά τη διάρκεια της OGTT στις τρεις ομάδες της μελέτης, πριν και μετά την παρέμβαση.

Ομάδα μελέτης					
		Κρόκος Κοζάνης (n = 25)	Μετφορμίνη (n = 25)	Εικονικό φάρμακο (n = 24)	p-value <sup>+</sup>
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	Πριν	103,04 ± 9,28	103,80 ± 12,41	103,58 ± 6,16	0,966
	Μετά	99,96 ± 9,48	95,80 ± 12,16	98,66 ± 10,61	0,471
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,218	0,036	0,083	
Γλυκόζη 30 min (mg/dl)	Πριν	147,83 ± 20,73	153,28 ± 31,33	145,75 ± 18,58	0,372
	Μετά	151,83 ± 24,82	136,52 ± 24,54	150,38 ± 31,12	0,023
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,450	0,01	0,367	
Γλυκόζη 60 min (mg/dl)	Πριν	142,96 ± 23,32	141,08 ± 27,23	139,58 ± 23,13	0,850
	Μετά	141,18 ± 22,49	139,00 ± 25,02	135,54 ± 27,25	0,764
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,785	0,671	0,423	
Γλυκόζη 90 min (mg/dl)	Πριν	135,20 ± 13,81	133,64 ± 29,89	130,20 ± 15,20	0,438
	Μετά	120,58 ± 19,04	130,96 ± 20,53	126,87 ± 17,39	0,190
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	<0,001	0,643	0,443	
Γλυκόζη 120 min (mg/dl)	Πριν	127,79 ± 13,08	128,24 ± 20,04	127,41 ± 17,57	0,615
	Μετά	116,33 ± 22,86	127,36 ± 19,33	131,54 ± 15,43	0,009
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,025	0,860	0,197	
Ινσουλίνη νηστείας (μIU/ml)	Πριν	22,84 ± 8,78	22,91 ± 6,51	22,30 ± 7,24	0,955
	Μετά	19,96 ± 10,59	17,18 ± 7,83	23,35 ± 9,05	0,065
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,192	0,004	0,440	
Ινσουλίνη 30 min (μIU/ml)	Πριν	163,05 ± 49,96	153,60 ± 71,45	153,60 ± 83,17	0,834
	Μετά	176,85 ± 57,35	106,02 ± 52,82	175,14 ± 69,21	<0,001
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,277	0,002	0,151	
Ινσουλίνη 60 min (μIU/ml)	Πριν	203,97 ± 68,26	205,10 ± 127,03	191,20 ± 38,05	0,900
	Μετά	172,99 ± 63,09	134,38 ± 104,32	199,08 ± 41,27	0,037
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,085	0,001	0,472	
Ινσουλίνη 90 min (μIU/ml)	Πριν	180,92 ± 61,15	172,51 ± 124,82	172,36 ± 36,70	0,949
	Μετά	151,94 ± 61,56	125,75 ± 82,56	193,70 ± 56,14	0,020
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,049	0,035	0,043	
Ινσουλίνη 120 min (μIU/ml)	Πριν	158,86 ± 74,59	152,52 ± 78,75	159,85 ± 45,44	0,552
	Μετά	132,00 ± 52,69	101,97 ± 78,94	202,79 ± 42,88	<0,001
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,067	0,010	<0,001	
HbA1c	Πριν	5,33 ± 0,28	5,30 ± 0,19	5,28 ± 0,26	0,738
	Μετά	5,25 ± 0,33	5,27 ± 0,19	5,19 ± 0,28	0,496
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,183	0,513	0,100	
HOMA-IR	Πριν	5,83 ± 2,41	5,91 ± 2,02	5,71 ± 1,92	0,951
	Μετά	5,02 ± 2,85	4,07 ± 1,91	5,83 ± 2,92	0,063
	<b>p-value<sup>**</sup></b>	0,184	0,001	0,804	

HOMA-IR: Δείκτης αξιολόγησης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

\*Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση.

\*\*Σύγκριση p-value μεταξύ των ομάδων με ANCOVA μετά από στράθμιση για τις συχνητές μεταβλητές φύλο και ηλικία.

\*\*p-value για σύγκριση εντός της ομάδας με paired sample t-test.

## Συζήτηση

Η παρούσα κλινική δοκιμή χορήγησης πόσιμου διαλύματος κρόκου Κοζάνης για 12 εβδομάδες σε εφήβους με παχυσαρκία και προδιαβήτη, απέδειξε ότι καμία σημαντική μεταβολή δεν προκύπτει στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης νηστείας, HbA1c ή στον δείκτη HOMA-IR των συμμετεχόντων μετά την παρέμβαση. Ωστόσο, η χορήγηση πόσιμου διαλύματος κρόκου Κοζάνης επιφέρει σημαντικές μεταβολές στη διάρκεια της δοκιμασίας από του στόματος ανοχής γλυκόζης των εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη, με σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο πέρας της OGTT (χρόνοι 90 min και 120 min) και με συνοδό στατιστική τάση μείωσης των επιπέδων ινσουλίνης την ίδια χρονική περίοδο. Αντιθέτως, σημαντικά είναι τα οφέλη που επιβεβαιώνονται στην παρούσα κλινική μελέτη για τους εφήβους με παχυσαρκία και προδιαβήτη που λαμβάνουν από του στόματος παρέμβαση με μετφορμίνη, με σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης νηστείας, ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας OGTT και βελτίωση του HOMA-IR. Είναι, τέλος, αξιοσημείωτο ότι το 44% του συνόλου των συμμετεχόντων εφήβων, σε οποιαδήποτε παρέμβαση και αν έχει αρχικά τυχαίοποιηθεί, μετά από 12 εβδομάδες συμμετοχής στη μελέτη δεν πληροί πλέον τα διαγνωστικά κριτήρια του προδιαβήτη. Καμία διαφορά δεν διαπιστώνεται μεταξύ των τριών ομάδων της παρούσας μελέτης στη συχνότητα επαναδιάγνωσης προδιαβήτη μετά το πέρας της κλινικής δοκιμής.

Ο κρόκος (*Crocus sativus* L.) αποτελεί άρτυμα με αναφερόμενες φαρμακευτικές ιδιότητες.<sup>10</sup> Για την απόδοση ενός γραμμαρίου κρόκου, απαιτείται η καλλιέργεια 175 ανθέων. Ως κύριες πτητικές ενώσεις φέρει τερπένια, τερπενικές αλκοόλες και τους εστέρες τους, ενώ στα μη πτητικά χημικά συστατικά του περιλαμβάνονται κροκίνες (8-diapocarotene-8,8-dioic acid) στις οποίες οφείλει το χρώμα του, πικροκροκίνες (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>) στις οποίες οφείλει την πικρή του γεύση και σαφρανάλη (2,6,6-trimethylcyclohexane-1,3-dien-1-carboxaldehyde) στην οποία αποδίδεται το άρωμά του.<sup>12</sup> Η κροκίνη και η πικροκροκίνη (ως πρόδρομη ουσία της σαφρανάλης) συνιστούν τις κύριες ενώσεις του κρόκου, ωστόσο η χημική σύσταση των στιγμάτων του φαρμακευτικού φυτού περιλαμβάνει επιπρόσθετα καροτενοειδή (λυκοπένιο, καροτίνες, ζεαξανθίνη, φυτοένιο και άλλα), φαινολικές ανθοκυανίνες, φλαβονοειδή, βιταμίνες (ριβοφλαβίνη και θειαμίνη), αμι-

νοξέα, πρωτεΐνες, ανόργανες ουσίες και άλλες χημικές ενώσεις.<sup>12,32</sup>

Τα τελευταία δέκα έτη, έχει δημοσιευτεί μια σχετικά μεγάλη σειρά δεδομένων τόσο κλινικών όσο και προ-κλινικών, σχετικά με τις φαρμακευτικές ιδιότητες του φυτού στη νόσο της παχυσαρκίας.<sup>32</sup> Η αρχική σύνδεση του κρόκου με τη νόσο προήλθε από τη βασική έρευνα και εδράζει σε δεδομένα επίδρασης του κρόκου σε τέσσερα διακριτά παθοφυσιολογικά μονοπάτια της μεταβολικής εκτροπής της νόσου.<sup>32,33</sup> Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας μέσω αναστολής της παγκρεατικής λιπάσης,<sup>32</sup> ανορεξιογόνο δράση και μείωση των πολλαπλών μικρών γευμάτων (snacking) μέσω προαγωγής της δράσης νευροδιαβιβαστών που προάγουν το αίσθημα του κορεσμού,<sup>33</sup> μείωση της οξειδωσης και καταστολή της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων<sup>32</sup> και, τέλος, προαγωγή του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων.<sup>33</sup> Ως εκ τούτου, εικάζεται ότι ο κρόκος και τα ενεργά συστατικά του παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα θεραπευτικών ιδιοτήτων, το οποίο θα πρέπει να διερευνηθεί σε κλινικές συνθήκες.

Η χορήγηση κρόκου ως κλινικού θεραπευτικού εργαλείου διαχείρισης της παχυσαρκίας έχει μελετηθεί εκτενώς σε ενήλικες.<sup>27,34,35</sup> Μια σημαντική σειρά ανεξάρτητων ερευνητών αναφέρει σημαντική μείωση του σωματικού βάρους ενηλίκων που έλαβαν κρόκο ως συμπλήρωμα διατροφής.<sup>27,34,35</sup> Πράγματι, μεταanalύσεις όλων των διαθέσιμων ανθρωπομετρικών δεδομένων<sup>27,34,35</sup> καταδεικνύουν ότι η παρέμβαση με χορήγηση από του στόματος κρόκου συνδέεται με μείωση στο σωματικό βάρος των ενηλίκων, η οποία μέχρι στιγμής αναδείχθηκε ως στατιστικώς σημαντική σε ένα μόνο μετα-αναλυτικό μοντέλο.<sup>34</sup> Πρόσφατα, διερευνήθηκε από την ομάδα μας η επίδραση της χορήγησης κρόκου Κοζάνης σε εφήβους με παχυσαρκία, παρέχοντας για πρώτη φορά τεκμήρια για μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του z-score του ΔΜΣ, του z-score του βάρους και μείωση της περιμέτρου μέσης μετά από 12 εβδομάδες χορήγησης, κατά την ανακοίνωση των πρόδρομων αποτελεσμάτων του παρόντος πρωτοκόλλου.<sup>23</sup> Είναι σαφής η ανάγκη για περισσότερα κλινικά δεδομένα σε εφήβους με παχυσαρκία, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση του κρόκου στην ανθρωπομετρία των εφήβων.

Η παρούσα μελέτη, ως συνέχεια των προαναφερθέντων δημοσιευμένων ευρημάτων της ερευνητικής

μας ομάδας, εστίασε στην ανίχνευση πιθανών μεταβολών στη γλυκαιμική ρύθμιση εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη μετά από τη χορήγηση κρόκου Κοζάνης. Η γλυκαιμική κατάσταση διερευνήθηκε μέσα από τη διενέργεια δοκιμασίας από του στόματος ανοχής γλυκόζης προ και μετά την παρέμβαση. Παρ' ότι δεν τεκμηριώθηκε κανένα σημαντικό όφελος (πριν και μετά την παρέμβαση) σε καθεστώς νηστείας για τους εφήβους που έλαβαν κρόκο, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα γλυκόζης των εφήβων κατά τους τελευταίους χρόνους της δοκιμασίας και συγκεκριμένα μετά τα 90 min αυτής. Το εύρημα αυτό συνοδεύτηκε από στατιστική τάση μείωσης και στα επίπεδα ινσουλίνης των εφήβων κατά τους τελευταίους χρόνους της δοκιμασίας και συγκεκριμένα μετά τα 90 min. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που διερεύνησε την επίδραση του κρόκου σε πληθυσμό εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη εφαρμόζοντας δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης προ και μετά τη χορήγηση κρόκου. Οι ανιχνευόμενες μεταβολές της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης μεμονωμένα μετά τον χρόνο των 90 min, συνιστούν ένα πιθανό σημείο ενδιαφέροντος για την παθοφυσιολογία της δυσγλυκαιμίας, που χρήζει επιβεβαίωσης σε άλλα κλινικά δείγματα εφήβων ασθενών πριν την περαιτέρω αξιοποίησή του.

Το γλυκαιμικό προφίλ των παχύσαρκων ενηλίκων πριν και μετά τη λήψη κρόκου έχει αποτελέσει πεδίο τόσο βασικής όσο και κλινικής έρευνας. Η σύνθεση αυτών των δεδομένων ενηλίκων σε μια σειρά μετα-αναλύσεων, δεν παρουσιάζει ομοφωνία. Σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο αναδεικνύεται σε μετα-αναλύσεις πρωτότυπων μελετών σε ενήλικες με παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, στεφανιαία νόσο, προδιαβήτη και ΣΔΤ2 που έλαβαν κρόκο.<sup>27,35-37</sup> Η επίδραση του κρόκου στα επίπεδα της HbA1c είναι επίσης αμφιλεγόμενη αφού έχουν αναφερθεί μη σημαντικές μεταβολές μετά τη λήψη κρόκου σε ενήλικες,<sup>27,34,35</sup> ενώ μία μετα-ανάλυση αναφέρει σημαντική μείωση των επιπέδων HbA1c με σημαντική ωστόσο ετερογένεια.<sup>36</sup> Καμία μελέτη ενηλίκων δεν περιγράφει την επίδραση του κρόκου στη μεταβολή της δοκιμασίας από του στόματος ανοχής γλυκόζης, όπως η παρούσα μελέτη. Πλείστα μέχρι στιγμής διαθέσιμα δεδομένα παρουσιάζουν τη γλυκαιμική κατάσταση των ενηλίκων ασθενών σε καθεστώς νηστείας, χωρίς να διατίθενται δεδομένα για τη γλυκαιμία των ασθενών κατά τη διάρκεια δοκιμασίας από του στόματος ανοχής γλυκόζης.

Οι παραπάνω ασυμφωνίες των διαθέσιμων ευρημάτων σχετικά με τη γλυκαιμική κατάσταση των ενηλίκων μετά τη χορήγηση κρόκου μπορούν να σχετιστούν με τον μικρό αριθμό συμμετεχόντων στις διαθέσιμες μελέτες, την ανομοιογένεια των δεδομένων που εντάσσονται στα μετα-αναλυτικά μοντέλα στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, αλλά και την ανομοιογένεια σε ό,τι αφορά τις λεπτομέρειες του σχεδιασμού της παρέμβασης κάθε πρωτοκόλλου σχετικά με την ακριβή δοσολογία, τη διάρκεια της παρέμβασης, την ακριβή χημική σύσταση του υλικού παρέμβασης και λοιπές παραμέτρους.

### Περιορισμοί – Μειονεκτήματα

Η παρούσα κλινική δοκιμή παρουσιάζει περιορισμούς που είναι σημαντικό να καταγραφούν για την κριτική της αποτίμηση. Βασικό μειονέκτημα του τρέχοντος πρωτοκόλλου αποτελεί η εφαρμογή ενός σταθερού δοσολογικού σχήματος χορήγησης των παρεμβάσεων στον κάθε βραχίονα της μελέτης. Η εφαρμογή κοινής δοσολογίας και η μη στάθμισή της ανά κιλό σωματικού βάρους ή ανά τετραγωνικό μέτρο επιφάνειας σώματος κάθε συμμετέχοντα, μειώνει τη διακριτική ισχύ της ανίχνευσης πιθανών διαφορών στις μετρούμενες παραμέτρους. Δευτερευόντως, η επιλογή της δοσολογίας που εφαρμόστηκε στο παρόν πρωτόκολλο για τον κρόκο Κοζάνης, βασίστηκε σε βιβλιογραφικό προηγούμενο χορήγησης *Crocus sativus* L. σε νορμοβαρή παιδιά και εφήβους τα οποία μελετήθηκαν για νοσήματα εκτός της παχυσαρκίας.<sup>28,29</sup> Η μεγάλη διαφορά της σωματοδομής των εφήβων με παχυσαρκία, σε σχέση με τους παραπάνω πληθυσμούς, αποτελεί περιορισμό για την παρούσα μελέτη και το σχήμα παρέμβασης που εφαρμόστηκε. Επιπρόσθετο περιορισμό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η αδυναμία καταγραφής της καθημερινής διατροφικής πρόσληψης και σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της παρέμβασης, μιας και θα μπορούσαν αμφότερες να επιδράσουν στα καταληκτικά σημεία αξιολόγησης της μελέτης. Ακόμη περιορισμό αποτελεί το γεγονός ότι ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης προέκυψε από ένα μόνο κέντρο. Τέλος, η ανάλυση των δεδομένων των συμμετεχόντων βάσει του πρωτοκόλλου (per protocol analysis) και όχι βάσει της πρόθεσης για θεραπεία (intention to treat analysis) πιθανόν εισήγαγε μεροληψία στα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Το πεδίο έρευνας για την ανίχνευση νέων θεραπευτικών παραγόντων που θα συνεπικουρήσουν στη

διαχείριση του σωματικού βάρους των εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη, αποτελεί αιχμή του δόρατος για την προαγωγή της υγείας των νεαρών ενηλίκων. Η παρούσα μελέτη σε εφήβους ανέδειξε σημαντικές διαφορές από τις μελέτες των ενηλίκων και δεν επιβεβαίωσε τα εντυπωσιακά θετικά αποτελέσματα που αναφέρεται να επιφέρει η χορήγηση κρόκου στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιαιμίας νηστείας ή στη βελτίωση της HbA1c και του δείκτη HOMA-IR στην ενήλικη ζωή. Μικρό, ωστόσο, όφελος τεκμηριώνεται με την παρούσα κλινική δοκιμή στη μεταβολή της OGTT των εφήβων με παχυσαρκία και προδιαβήτη που έλαβαν κρόκο με μεμονωμένη βελτίωση της γλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της OGTT, στους χρόνους 90-120 min. Μελλοντικές δοκιμές σε μεγαλύτερο πληθυσμό εφήβων και με πολλαπλά δοσολογικά σχήματα παρέμβασης θα φωτίσουν περισσότερο το πολλά υποσχόμενο πεδίο των φαρμακευτικών φυτών και ίσως ενισχύσουν τα θεραπευτικά εργαλεία του κλινικού ιατρού που φροντίζει τον έφηβο με παχυσαρκία και προδιαβήτη.

## Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν τον Αναγκαστικό Συνεταιρισμό Κροκοπαραγωγών Κοζάνης για την ευγενική δωρεά των στιγμάτων βιολογικού κρόκου Κοζάνης που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα ερευνητική

παρέμβαση. Οι συγγραφείς ευχαριστούν την Uni-Pharma Kleon Tsetis Φαρμακευτικά Εργαστήρια ABEE μέλος του Ομίλου Φαρμακευτικών Επιχειρήσεων Τσέτη, για την ευγενική δωρεάν παρασκευή του πόσιμου διαλύματος κρόκου Κοζάνης από τα στιγμάτα βιολογικού κρόκου Κοζάνης και επίσης τη δωρεάν παρασκευή και προσφορά του πόσιμου διαλύματος εικονικού φαρμάκου (ΕΛΚΕ ΑΠΘ: 72663).

## Σύγκρουση συμφερόντων

Όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν φέρουν καμία σύγκρουση συμφερόντων. Όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν ότι η παρούσα μελέτη διεξήχθη απουσία κάθε εμπορικών ή οικονομικών σχέσεων που θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως πιθανή σύγκρουση συμφερόντων. Η υποτροφία που έλαβε η πρώτη συγγραφέας ΕΠΚ από το Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο δεν είχε κανένα ρόλο στον σχεδιασμό της μελέτης, στη συλλογή, στις αναλύσεις ή την ερμηνεία δεδομένων, στη συγγραφή του κειμένου ή στην απόφαση δημοσίευσης των αποτελεσμάτων. Η δωρεάν παρασκευή του πόσιμου διαλύματος κρόκου Κοζάνης από τα στιγμάτα βιολογικού κρόκου Κοζάνης καθώς και η δωρεάν παρασκευή του εικονικού φαρμάκου από τη Uni-Pharma Φαρμακευτικά Εργαστήρια δεν συνοδεύτηκε από καμία οικονομική συναλλαγή ή συναλλαγή σε είδος προς τους ερευνητές.

## Abstract

### Changes in oral glucose tolerance test among adolescents with prediabetes after administration of crocus Kozanis: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial

E.P. Kotanidou, V.-R. Tsinopoulou, K. Margaritis, E. Tsotridou, S. Giza, S. Ntouma, E. Efstratiou, A. Galli-Tsinopoulou

*Hellenic Diabetol Chro* 2026; 37, 1: 21-34

**Introduction:** Crocus Kozanis (*Crocus sativus* L.) is a spice made from the stigmas of the homonymous plant of the Iridoid family with beneficial properties in animals and adults with obesity and dysglycemia. Prediabetes in adolescents is a comorbidity of obesity and a multiplicative factor of the burden of the disease. Available therapeutic tools for the management of obesity and prediabetes among adolescents are limited. The aim of this clinical trial was to investigate the effect of oral administration of crocus Kozanis on the glycemic status of adolescents with obesity and prediabetes.

**Material – Methods:** Seventy-four obese and prediabetic adolescents were randomized in a double-blind placebo-controlled, three arms trial, to receive per os crocus Kozanis (n = 25, 60 mg/day), metformin (n = 25, 1,000 mg/day) or placebo (n = 24) for twelve weeks combined with nutritional counseling by a clinical dietitian. The glycemic status of the participants was studied before and after intervention by determining HbA1c, performing an oral glucose tolerance test (OGTT), determining serum insulin levels during the OGTT and calculating the HOMA-IR index.

**Results:** At the end of the intervention, adolescents randomized to metformin had reduced OGTT and fasting insulin and glucose, and improved HOMA-IR index. Administration of crocus Kozanis did not cause any significant changes in fasting glucose and insulin levels, HbA1c and HOMA-IR among participating adolescents. Administration of crocus Kozanis also caused a significant reduction in glucose levels at 90 min ( $p < 0.001$ ) and 120 min ( $p = 0.025$ ) of the OGTT. After 12 weeks, 44% of all participants ( $n = 33/75$ ) no longer met diagnostic criteria for prediabetes, with no difference between the three arms of the study (groups).

**Conclusions:** Crocus Kozanis in combination with a healthy dietary intervention offers significant benefits in the glycaemic status of adolescents with obesity and pre-diabetes.

**Keywords:** adolescent, obesity, prediabetes, oral glucose tolerance test, crocus, Kozani saffron, saffron

## Βιβλιογραφία

1. Arnold M, Leitzmann M, Freisling H, et al. Obesity and cancer: An update of the global impact. *Cancer Epidemiol* 2016; 41: 8-15. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.003.
2. Banerjee S, Kumar P, Srivastava S, Banerjee A. Association of anthropometric measures of obesity and physical activity with cardio-vascular diseases among older adults: Evidence from a cross-sectional survey, 2017-18. *PLoS One* 2021; 16: e0260148. doi: 10.1371/journal.pone.0260148.
3. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-72. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867.
4. Khan I, Chong M, Le A, et al. Surrogate adiposity markers and mortality. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2334836. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.34836. Erratum in: *JAMA Netw Open* 2025 Feb 3; 8: e250472. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.0472.
5. Esquivel Zuniga R, DeBoer MD. Prediabetes in adolescents: prevalence, management and diabetes prevention strategies. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14: 4609-19. doi: 10.2147/DMSO.S284401.
6. Ng HY, Chan LTW. Prediabetes in children and adolescents: An updated review. *World J Clin Pediatr* 2023; 12: 263-72. doi: 10.5409/wjcp.v12.i5.263.
7. Tabrizi JS, Doshmangir L, Khoshmaram N, Shakibazadeh E, Abdolahi HM, Khabiri R. Key factors affecting health promoting behaviors among adolescents: a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2024; 24: 58. doi: 10.1186/s12913-023-10510-x.
8. Hasani-Ranjbar S, Jouyandeh Z, Abdollahi M. A systematic review of anti-obesity medicinal plants – an update. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 28. doi: 10.1186/2251-6581-12-28.
9. José Bagur M, Alonso Salinas G, Jiménez-Monreal A, et al. Saffron: an old medicinal plant and a potential novel functional food. *Molecules* 2017; 23: 30. doi: 10.3390/molecules23010030.
10. Kakisis JD. Saffron: from Greek mythology to contemporary anti-atherosclerotic medicine. *Atherosclerosis* 2018; 268: 193-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.021.
11. European Commission. Krokos Kozanis PDO [Internet]. Brussels: European Commission 2024 [τελευταία ανανέωση]. Προσπελάστηκε στις 23 Ιανουαρίου 2024. [https://agriculture.ec.europa.eu/farming/geographical-indications-and-quality-schemes/geographical-indications-food-and-drink/krokos-kozanis-pdo\\_en](https://agriculture.ec.europa.eu/farming/geographical-indications-and-quality-schemes/geographical-indications-food-and-drink/krokos-kozanis-pdo_en).
12. Hatziagapiou K, Lambrou GI. The protective role of *Crocus sativus* L. (saffron) against ischemia-reperfusion injury, hyperlipidemia and atherosclerosis: nature opposing cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev* 2018; 14: 272-89. doi: 10.2174/1573403x146666180628095918.
13. Ahmadikhatir S, Ostadrahimi A, Safaiyan A, Ahmadikhatir S, Farrin N. Saffron (*Crocus sativus* L.) supplements improve quality of life and appetite in atherosclerosis patients: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2022; 27: 30. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1253\_20.
14. Kermani T, Kazemi T, Molki S, Ilkhani K, Sharifzadeh G, Rajabi O. The efficacy of crocin of saffron (*Crocus sativus* L.) on the components of metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial. *J Res Pharm Pract* 2017; 6: 228. doi: 10.4103/jrpp.jrpp\_17\_26.
15. Milajerdi A, Jazayeri S, Hashemzadeh N, et al. The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) hydroalcoholic extract on metabolic control in type 2 diabetes mellitus: A triple-blinded randomized clinical trial. *Res Med Sci* 2018; 23: 16. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_286\_17.
16. Rajabi A, Khajehlandi M, Siahkuhian M, Akbarnejad A, Khoramipour K, Suzuki K. Effect of 8 weeks aerobic training and saffron supplementation on inflammation and metabolism in middle-aged obese women with type 2 diabetes mellitus. *Sports (Basel)* 2022; 10: 167. doi: 10.3390/sports10110167.
17. Karimi-Nazari E, Nadjarzadeh A, Masoumi R, et al. Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) on lipid profile, glycaemic indices and antioxidant status among overweight/obese prediabetic individuals: A double-blinded, randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2019; 34: 130-6. doi: 10.1016/j.clnesp.2019.07.012.
18. Tajaddini A, Roshanravan N, Mobasseri M, et al. Saffron improves life and sleep quality, glycaemic status, lipid profile and liver function in diabetic patients: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Int*

- J Clin Pract 2021; 75: e14334. doi: 10.1111/ijcp.14334.
19. *Mobasser M, Ostadrahimi A, Tajaddini A, et al.* Effects of saffron supplementation on glycemia and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial study. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 527-34. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.031.
  20. *Ebrahimi F, Aryaeian N, Pahlavani N, et al.* The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) supplementation on blood pressure, and renal and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blinded, randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 2019; 9: 322-33. PMID: 31309071.
  21. *Moravej Aleali A, Amani R, Shahbazian H, Namjooyan F, Latifi SM, Cheraghian B.* The effect of hydroalcoholic saffron (*Crocus sativus* L.) extract on fasting plasma glucose, HbA1c, lipid profile, liver, and renal function tests in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *Phytother Res* 2019; 33: 1648-57. doi: 10.1002/ptr.6351.
  22. *Hooshmand Moghadam B, Rashidlamir A, Attarzadeh Hosseini SR, Gaeini AA, Kaviani M.* The effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in conjunction with concurrent training on body composition, glycaemic status, and inflammatory markers in obese men with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 3256-71. doi: 10.1111/bcp.15222.
  23. *Kotaniidou EP, Tsinopoulou VR, Giza S, et al.* The effect of saffron Kozanis (*Crocus sativus* L.) supplementation on weight management, glycemic markers and lipid profile in adolescents with obesity: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Children (Basel)* 2023; 10: 1814. doi: 10.3390/children10111814.
  24. *Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al.* Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
  25. *HAMPL SE, Hassink SG, Skinner AC, et al.* Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023; 151: e2022060640. doi: 10.1542/peds.2022-060640. Erratum in: *Pediatrics* 2024; 153: e2023064612. doi: 10.1542/peds.2023-064612.
  26. *ELayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.* 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002. Erratum in: *Diabetes Care* 2023; 46: 1106. doi: 10.2337/dc23-er05. Erratum in: *Diabetes Care* 2023; 46: 1715. doi: 10.2337/dc23-ad08.
  27. *Tahmasbi F, Araj-Khodaei M, Mahmoodpoor A, Sanaie S.* Effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on anthropometric and cardiometabolic indices in overweight and obese patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res* 2022; 36: 3394-414. doi: 10.1002/ptr.7530.
  28. *Blasco-Fontecilla H, Moyano-Ramírez E, Méndez-González O, Rodrigo-Yanguas M, Martín-Moratinos M, Bella-Fernández M.* Effectivity of saffron extract (Saffr'Activ) on treatment for children and adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A clinical effectivity study. *Nutrients* 2022; 14: 4046. doi: 10.3390/nu14194046.
  29. *Baziar S, Aqamolaei A, Khadem E, et al.* *Crocus sativus* L. versus methylphenidate in treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind pilot study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2019; 29: 205-12. doi: 10.1089/cap.2018.0146.
  30. *Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9. doi: 10.1007/BF00280883.
  31. *Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH.* Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3. doi: 10.1136/BMJ.320.7244.1240.
  32. *Mashmoul M, Azlan A, Khaza'Al H, Yusof BNM, Noor SM.* Saffron: A natural potent antioxidant as a promising anti-obesity drug. *Antioxidants (Basel)* 2013; 2: 293-308. doi: 10.3390/antiox2040293.
  33. *Razavi BM, Hosseinzadeh H.* Saffron: a promising natural medicine in the treatment of metabolic syndrome. *J Sci Food Agric* 2017; 97: 1679-85. doi: 10.1002/jsfa.8134.
  34. *Pourmasoumi M, Hadi A, Najafgholizadeh A, Kafeshani M, Sahebkar A.* Clinical evidence on the effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on cardiovascular risk factors: A systematic review meta-analysis. *Pharmacol Res* 2019; 139: 348-59. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.038.
  35. *Rahmani J, Bazmi E, Clark C, Hashemi Nazari SS.* The effect of saffron supplementation on waist circumference, HA1C, and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complement Ther Med* 2020; 49: 102298. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102298.
  36. *Sohaei S, Hadi A, Karimi E, Arab A.* Saffron supplementation effects on glycemic indices: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Int J Food Prop* 2020; 23: 1386-401. doi: 10.1080/10942912.2020.1807567.
  37. *Naserizadeh SK, Taherifard MH, Shekari M, et al.* The effect of crocin supplementation on lipid concentrations and fasting blood glucose: A systematic review and meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2020; 52: 102500. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102500.

## ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η ακρίβεια της ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης στη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο

Κ. Μαλανδρής <sup>1</sup>	Δ. Αραμπίδης <sup>1</sup>	<sup>1</sup> Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»
Ε. Κόρακας <sup>2</sup>	Β. Ταμβακέρα <sup>1</sup>	<sup>2</sup> Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝΑ «Αττικόν»
Α. Σαρακατζίνα <sup>3</sup>	Γ. Αλεξανδράκης <sup>1</sup>	<sup>3</sup> Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»
Α. Λιάκος <sup>1</sup>	Γ. Τζατζάγου <sup>3</sup>	<sup>4</sup> Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»
Φ. Ιατρίδη <sup>4</sup>	Δ. Δαραβίγκας <sup>6</sup>	<sup>5</sup> Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»
Γ. Καλοπίτας <sup>5</sup>	Β. Λαμπαδιάρη <sup>2</sup>	<sup>6</sup> Διαγνωστικό Κέντρο Θεσσαλονίκης "Affidea"
Θ. Καραγιάννης <sup>1</sup>	Α. Τσάπας <sup>1</sup>	
Ε. Μπεκιάρη <sup>1</sup>		

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **Κ. Μαλανδρής**, [kostas\\_malandris@yahoo.gr](mailto:kostas_malandris@yahoo.gr)

### Περίληψη

**Σκοπός:** Η αξιολόγηση της ακρίβειας της ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης (CAP) για τη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσο (MASLD).

**Υλικό – Μέθοδοι:** Στην παρούσα μελέτη χρονικής στιγμής συμπεριλήφθηκαν άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ελαστογραφία ήπατος με παράλληλη μέτρηση της CAP. Ως εξέταση αναφοράς χρησιμοποιήθηκε η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο proton density fat traction (MRI-PDFF), με τη στεάτωση να ορίζεται ως MRI-PDFF  $\geq 5\%$ . Μέσω ανάλυσης Receiver Operating Characteristic (ROC), υπολογίσαμε την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC (AUROC). Καθορίσαμε το βέλτιστο διαγνωστικό όριο της CAP τόσο για την επιβεβαίωση (ειδικότητα >90%) όσο και για τον αποκλεισμό (ευαισθησία >90%) της λιπώδους διήθησης.

**Αποτελέσματα:** Συμπεριλήφθηκαν 113 συμμετέχοντες (58,4% άνδρες) με μέση ηλικία τα 59,6 έτη. Η διάμεση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του ΔΜΣ ήταν 6,8% και 32 kg/m<sup>2</sup> αντίστοιχα. Η AUROC της CAP για MRI-PDFF  $\geq 5\%$  ήταν 0,82 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,74 έως 0,89]. Τα όρια της CAP για τον αποκλεισμό (ευαισθησία >90%) και τη διάγνωση (ειδικότητα >90%) της ηπατικής στεάτωσης ήταν κάτω από 249 και πάνω από 328 dB/m, αντίστοιχα. Η AUROC της CAP για MRI-PDFF  $\geq 10\%$  ήταν 0,81 (95% CI 0,73 έως 0,88). Τα όρια της CAP για τον αποκλεισμό και τη διάγνωση MRI-PDFF  $\geq 10\%$  ήταν κάτω από 271 και πάνω από 345 dB/m, αντίστοιχα.

**Συμπεράσματα:** Η CAP παρουσιάζει αποδεκτή ακρίβεια για τη διάγνωση της στεάτωσης οριζόμενης με τη χρήση της MRI-PDFF. Τιμές CAP κάτω από 249 και 271 dB/m μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της ηπατικής στεάτωσης και της MRI-PDFF  $\geq 10\%$  με επαρκή ευαισθησία. Αντίστοιχα, τιμές CAP πάνω από 328 και 345 dB/m μπορούν να επιβεβαιώσουν τη στεάτωση και την MRI-PDFF  $\geq 10\%$  με επαρκή ειδικότητα.

**Λέξεις-κλειδιά:** CAP, MRI-PDFF, λιπώδης διήθηση, ΣΔτ2, διαγνωστική ακρίβεια, MASLD

## Εισαγωγή

Η σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσος (MASLD) αποτελεί σήμερα την πιο συχνή ηπατοπάθεια παγκοσμίως, επηρεάζοντας σχεδόν το 30% του συνολικού ενήλικου πληθυσμού.<sup>1</sup> Ενώ η απλή ηπατική στεάτωση θεωρείται γενικά μία καλοήθης κατάσταση, ενέχει τον κίνδυνο εξέλιξης σε στεατοηπατίτιδα (MASH), ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν πολλαπλούς καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.<sup>2</sup> Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) και η παχυσαρκία είναι οι παράγοντες που έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στη φυσική πορεία της MASLD.<sup>3,4</sup> Η σχέση αυτή ενισχύεται ακόμη περισσότερο από τον αυξημένο επιπολασμό της MASLD μεταξύ των ατόμων με ΣΔτ2 ή αυξημένο σωματικό βάρος.<sup>5,6</sup>

Πρόσφατα, αρκετές επιστημονικές εταιρείες, όπως η Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία (AGA), η Αμερικανική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (AASLD) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (EASL), εξέδωσαν κατευθυντήριες οδηγίες για τον προληπτικό έλεγχο για MASLD σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των ατόμων με ΣΔτ2 και/ή παχυσαρκία.<sup>7-9</sup>

Η βιοψία ήπατος θεωρείται μέχρι σήμερα ως η εξέταση αναφοράς για την εκτίμηση της ηπατικής στεάτωσης. Ωστόσο, η επεμβατική της φύση αλλά και οι εγγενείς περιορισμοί της, καθιστούν αδύνατη τη χρήση της σε ευρεία κλίμακα.<sup>10</sup> Επομένως, απαιτούνται μη επεμβατικοί και αναπαραγώγιμοι βιοδείκτες με επαρκή ακρίβεια για τη διάγνωση της MASLD. Ο κλασικός υπέρηχος, αν και ευρέως διαθέσιμος και οικονομικός, στερείται ποσοτικής ακρίβειας με τα αποτελέσματά του να είναι σε άμεση συνάφεια με την εμπειρία του χειριστή.<sup>11</sup> Η αξονική τομογραφία περιορίζεται από τη μειωμένη ευαισθησία στην εκτίμηση της στεάτωσης αλλά και την έκθεση σε ακτινοβολία.<sup>12</sup> Η μαγνητική τομογραφία (MRI) με πρωτόκολλο proton density fat fraction (PDFF) είναι μία σχετικά νέα μη επεμβατική μέθοδος για την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης εγκεκριμένη από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA). Η MRI-PDFF παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με τους ιστολογικά επιβεβαιωμένους βαθμούς στεάτωσης, καθώς και με τα αποτελέσματα της μαγνητικής φασματοσκοπίας.<sup>12,13</sup> Ωστόσο, όπως και η βιοψία, η MRI είναι μια απεικονιστική μέθοδος με αυξημένο κόστος που δεν είναι εύκολα προσβάσιμη στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.<sup>14</sup>

Η ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης (CAP) είναι μια μέθοδος που βασίζεται στις ιδιότητες των υπερήχων και επιτρέπει τη γρήγορη, μη επεμβατική ποσοτικοποίηση του ηπατικού λίπους.<sup>15</sup> Αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις δεδομένων μεμονωμένων ασθενών έχουν αξιολογήσει την ακρίβεια της CAP σε σχέση με τη βιοψία ήπατος, καταδεικνύοντας την καλή διαγνωστική της απόδοση.<sup>16-19</sup> Αν και η CAP είναι κατώτερη της MRI-PDFF για την ανίχνευση στεάτωσης, προσφέρει πλεονεκτήματα όσον αφορά το κόστος αλλά και την αποδοχή από τους ασθενείς.<sup>8</sup>

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν ομόφωνα αποδεκτές τιμές αναφοράς για τη διάγνωση της στεάτωσης στα πλαίσιο της MASLD, με τα προτεινόμενα διαγνωστικά όρια της CAP να κυμαίνονται μεταξύ 248 και 288 dB/m, σύμφωνα με διαφορετικές επιστημονικές εταιρείες.<sup>8,9</sup> Με δεδομένη την αυξανόμενη χρήση της MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς αντί της βιοψίας, και την υφιστάμενη αβεβαιότητα σχετικά με τα διαγνωστικά όρια της CAP, πραγματοποιήσαμε μία μελέτη διαγνωστικής ακρίβειας αξιολογώντας την ακρίβεια της CAP στη διάγνωση της στεάτωσης σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου για MASLD χρησιμοποιώντας την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς.

## Υλικό – Μέθοδοι

### Σχεδιασμός μελέτης και συμμετέχοντες

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων μας είναι σε συμφωνία με τις αρχές αναφοράς μελετών διαγνωστικής ακρίβειας (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies).<sup>20</sup> Πρόκειται για μια μελέτη χρονικής στιγμής με προοπτική συλλογή δεδομένων. Οι συμμετέχοντες στρατολογήθηκαν διαδοχικά από τρία εξωτερικά διαβητολογικά ιατρεία τριτοβάθμιων νοσοκομείων στην Ελλάδα, κατά την περίοδο Δεκεμβρίου 2022 – Μαΐου 2023. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (απόφαση υπ' αριθ. 111/2023).

### Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν ενήλικα άτομα με ΣΔτ2 που λάμβαναν σταθερή αντιυπεργλυκαιμική αγωγή για τουλάχιστον έξι μήνες και παρουσίαζαν αυξημένο σωματικό βάρος κατά την αρχική αξιολόγηση, οριζόμενο ως ΔΜΣ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η ενυπόγραφη συγκατάθεση των υποψήφιων συμμετεχόντων πριν από την ένταξή τους στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα παρακάτω: 1) Δευτερογενείς αιτίες ηπατικής στεάτωσης (π.χ. ιογενής ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, HIV, νόσος Wilson), 2) Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ εντός 2 ετών από την ένταξη στη μελέτη ( $\geq 7$  ποτά/εβδομάδα για γυναίκες και  $\geq 14$  ποτά/εβδομάδα για άνδρες), 3) Συστηματική χρήση φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν το ηπατικό λίπος, με εξαίρεση τα φάρμακα για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας, 4) Σοβαρή νόσος, 5) Ενδείξεις μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου, 6) ΔΜΣ  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, 7) Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, 8) Μεταλλικά ή μαγνητικά εμφυτεύματα, συσκευές ή αντικείμενα εντός ή επί του σώματος που δεν επιτρέπουν τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας και 9) Οποιαδήποτε κατάσταση, κατά την κρίση του ερευνητή, που θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς ή τη συμμόρφωσή του με το πρωτόκολλο.

### Μετρούμενες παράμετροι

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε λεπτομερή κλινική και ανθρωπομετρική αξιολόγηση, που περιλάμβανε την ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος, τον ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, το ιατρικό ιστορικό, τη φαρμακευτική αγωγή και τη διάρκεια του ΣΔτ2. Οι εργαστηριακές παράμετροι (μετά από νυκτερινή νηστεία) περιλάμβαναν τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c), γλυκόζη νηστείας (FBG), λιπιδαιμικό προφίλ νηστείας, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT), αλκαλική φωσφατάση (ALP) και αριθμό αιμοπεταλίων (PLTs).

### Καταληκτικά σημεία

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η ακρίβεια της μεθόδου CAP στη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης, η οποία ορίστηκε ως MRI-PDFF  $\geq 5\%$ .<sup>21</sup> Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ακρίβεια της CAP για την ανίχνευση ηπατικής περιεκτικότητας σε λίπος (HFC)  $\geq 10\%$  (οριζόμενο ως MRI-PDFF  $\geq 10\%$ ), όριο που χρησιμοποιείται συχνά ως κριτήριο εισαγωγής σε κλινικές μελέτες για τη MASH, καθώς και HFC  $\geq 20\%$  (οριζόμενο ως MRI-PDFF  $\geq 20\%$ ).

### Μετρήσεις ελεγχόμενης παραμέτρου εξασθένησης (CAP)

Δύο ερευνητές, τυφλοί ως προς τα εργαστηριακά και απεικονιστικά δεδομένα των ασθενών, πραγματοποίησαν τις μετρήσεις της CAP χρησιμοποιώντας τη συσκευή FibroScan® Mini+ 430 (FibroScan, Echosens,

Παρίσι, Γαλλία). Οι λεπτομέρειες της μεθόδου έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις.<sup>17,22</sup> Εν συντομία, οι μετρήσεις της CAP διεξήχθησαν με τους συμμετέχοντες σε ύπτια θέση, με το δεξιό άνω άκρο τοποθετημένο πίσω από το κεφάλι σε πλήρη απαγωγή. Αρχικά, όλοι οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν με την κεφαλή M (M probe), ενώ σε περιπτώσεις που η συσκευή έδειχνε σχετική ένδειξη η εξέταση πραγματοποιήθηκε με την κεφαλή XL. Κάθε συμμετέχων υποβλήθηκε σε τουλάχιστον 10 μετρήσεις CAP, από τις οποίες καταγράφηκαν η διάμεση τιμή CAP και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Μια εξέταση CAP θεωρήθηκε επιτυχής όταν επιτεύχθηκαν τουλάχιστον 10 έγκυρες μετρήσεις.

### Μετρήσεις MRI-PDFF

Δύο ερευνητές, τυφλοί ως προς τα αποτελέσματα της CAP, πραγματοποίησαν τις MRI εντός 15 ημερολογιακών ημερών από την εξέταση CAP. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας μαγνητικό τομογράφο 1.5 Tesla. Με τη χρήση κατάλληλου λογισμικού, παρήχθησαν χάρτες PDFF οι οποίοι παρουσίαζαν τη συνολική κατανομή του λίπους στο ήπαρ για τον κάθε συμμετέχοντα. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs).<sup>23</sup> Κυκλικές περιοχές ενδιαφέροντος τοποθετήθηκαν πάνω από καθένα από τα εννέα τμήματα του Couinaud, αποφεύγοντας κοιλότητες και αγγεία. Η συνολική τιμή PDFF ενός συμμετέχοντος ορίστηκε ως ο μέσος όρος των τιμών PDFF από τις εννέα περιοχές ενδιαφέροντος. Αποφασίσαμε να χρησιμοποιήσουμε την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς λόγω ηθικών διλημάτων σχετικά με την πραγματοποίηση βιοψίας ήπατος σε ασθενείς χωρίς σαφή ένδειξη, καθώς και λόγω δεδομένων που υποστηρίζουν την ισχυρή συσχέτιση της MRI-PDFF με τους ιστολογικά επιβεβαιωμένους βαθμούς στεάτωσης.<sup>12,13</sup>

### Στατιστική ανάλυση

Για τον υπολογισμό μεγέθους δείγματος ελήφθησαν υπόψη προηγούμενες μελέτες που αξιολόγησαν τη διαγνωστική ακρίβεια της CAP χρησιμοποιώντας ως εξέταση αναφοράς την MRI-PDFF και ανέδειξαν μια επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC (AUROC) 0,80 (95% CI 0,70 έως 0,90).<sup>21</sup> Η ισχύς ορίστηκε στο 80% και το αμφίπλευρο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Υποθέτοντας έναν επιπολασμό της MASLD στον υπό διερεύνηση πληθυσμό στο 70% αλλά και 10% απώλειες κατά την παρακολούθηση

(drop-outs) ο πληθυσμός-στόχος της μελέτης ορίστηκε τελικά σε 113 δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος [IQR], μετά από έλεγχο κανονικότητας της κατανομής τους. Οι διχότομες μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και σχετικές συχνότητες (%).

Η αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας της CAP πραγματοποιήθηκε μέσω ανάλυσης Receiver Operating Characteristic (ROC), με την παραγωγή των αντίστοιχων καμπυλών ROC. Για κάθε καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος, υπολογίστηκε η AUROC μαζί με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs). Επιπλέον, καθορίστηκε το βέλτιστο διαγνωστικό όριο της CAP τόσο για την επιβεβαίωση (ειδικότητα >90%) όσο και για τον αποκλεισμό (ευαισθησία >90%) της εκάστοτε κατάστασης. Η επιλογή των διαγνωστικών ορίων για 90% ειδικότητα και 90% ευαισθησία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την προσέγγιση των «διπλών διαγνωστικών ορίων» (dual cut-off approach) σε αντιστοιχία με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε σε μεγάλες, πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας σε ασθενείς με MASLD.<sup>17,24,25</sup> Σύμφωνα με τη μεθοδολογία αυτή, για μία δοκιμασία με αποτελέσματα σε συνεχή κλίμακα, μπορεί να επιλεγεί ένα χαμηλότερο όριο για τον αποκλεισμό της νόσου (υψηλή ευαισθησία) και ένα υψηλότερο όριο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης (υψηλή ειδικότητα).<sup>25</sup> Για την επιλογή των διαγνωστικών ορίων δεν πραγματοποιήθηκε ανάλυση με βάση τον δείκτη Youden.<sup>26</sup> Παρ' όλο που αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας, είναι μια μέθοδος βασισμένη στα δεδομένα (data driven approach) που μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλείς εκτιμήσεις, ειδικά σε περιπτώσεις μικρών δειγμάτων.<sup>27</sup> Για κάθε περίπτωση, υπολογίστηκαν οι θετικοί και αρνητικοί λόγοι πιθανοφάνειας (LRp, LRn) και αξιολογήθηκε η κλινική σημασία των αποτελεσμάτων μέσω των τιμών θετικής και αρνητικής προγνωστικής αξίας (PPV, NPV) για διάφορα σενάρια επιπολασμού της νόσου. Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, πραγματοποιήσαμε ανάλυση υποομάδων με βάση τον δείκτη ίνωσης fibrosis index 4 (FIB-4) αλλά και τον ΔΜΣ. Οι συγκρίσεις μεταξύ ανεξάρτητων καμπυλών ROC πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο των Hanley και McNeil.<sup>28</sup> Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το SPSS v.29.0 (IBM, Chicago, IL) και MedCalc v.22.019.

## Αποτελέσματα

Το Σχήμα 1 παρουσιάζει τη ροή των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Συνολικά, εντάχθηκαν στη μελέτη 113 διαδοχικοί συμμετέχοντες με διαθέσιμα δεδομένα CAP και MRI-PDFF. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν άνδρες (58,4%) με μέση ηλικία τα 59,6 έτη. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ΣΔτ2 με διάμεση τιμή HbA1c 6,8%, ενώ η πλειονότητα λάμβανε GLP-1 αγωνιστές (GLP-1RAs) (63,7%) και/ή SGLT-2 αναστολείς (SGLT-2 inh) σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων (95,6%) είχε ΔΜΣ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Οι μετρήσεις CAP πραγματοποιήθηκαν με την κεφαλή M σε 41 συμμετέχοντες (36,3%), ενώ οι υπόλοιποι 72 (63,7%) εξετάστηκαν με την κεφαλή XL. Το δείγμα της μελέτης κάλυπτε όλο το φάσμα της ηπατικής στεάτωσης, με τιμές MRI-PDFF που κυμαίνονταν από 1,9% έως 37,8%. Ο επιπολασμός της MASLD ήταν 72,6%, ενώ ο επιπολασμός HFC  $\geq 10\%$  και  $\geq 20\%$  ήταν 49,6% και 16,8% αντίστοιχα. Οι περισσότεροι συμμετέχοντες είχαν χαμηλό κίνδυνο ίνωσης (LSM <8kPa) (81,4%) με βάση τις τιμές ελαστογραφίας ήπατος.

### Ακρίβεια της CAP για MRI-PDFF $\geq 5\%$

Η AUROC της CAP για MRI-PDFF  $\geq 5\%$  ήταν 0,82 (95% CI: 0,74 έως 0,89) (Σχήμα 2). Το βέλτιστο διαγνωστικό όριο της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης ήταν 328 dB/m, με ευαισθησία 47,6% (36,4-58,9), ειδικότητα 90,3% (74,2-98,0), LRp 4,91 (1,64-14,75), LRn 0,58 (0,46-0,74), PPV 92,9% (81,2-97,5) και NPV 39,4% (34,0-45,2). Αντίστοιχα, το διαγνωστικό όριο για τον αποκλεισμό της στεάτωσης ήταν τα 249 dB/m, με ευαισθησία 90,2% (81,7-95,7), ειδικότητα 35,5% (19,2-54,6), LRp 1,40 (1,07-1,83), LRn 0,27 (0,12-0,62), PPV 78,7% (73,8-82,9) και NPV 57,9% (37,9-75,6).

### Ακρίβεια της CAP για διάγνωση ηπατικής στεάτωσης (HFC) $\geq 10\%$ και $\geq 20\%$

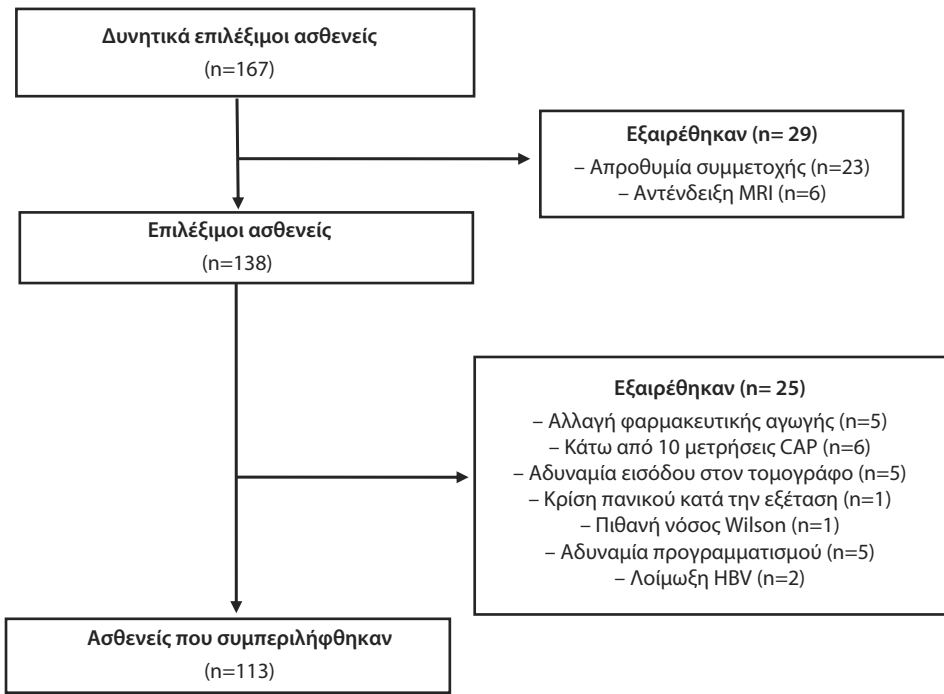
Η AUROC της CAP για την ανίχνευση HFC  $\geq 10\%$  και HFC  $\geq 20\%$  ήταν 0,81 (0,73-0,88) και 0,68 (0,59-0,76) αντίστοιχα (Σχήμα 2). Τα διαγνωστικά όρια της CAP για τον αποκλεισμό HFC  $\geq 10\%$  και HFC  $\geq 20\%$  ήταν 271 dB/m και 280 dB/m αντίστοιχα, ενώ για τη διάγνωση ήταν 345 dB/m και 360 dB/m αντίστοιχα. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας για τις αναφερθείσες τιμές CAP.

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

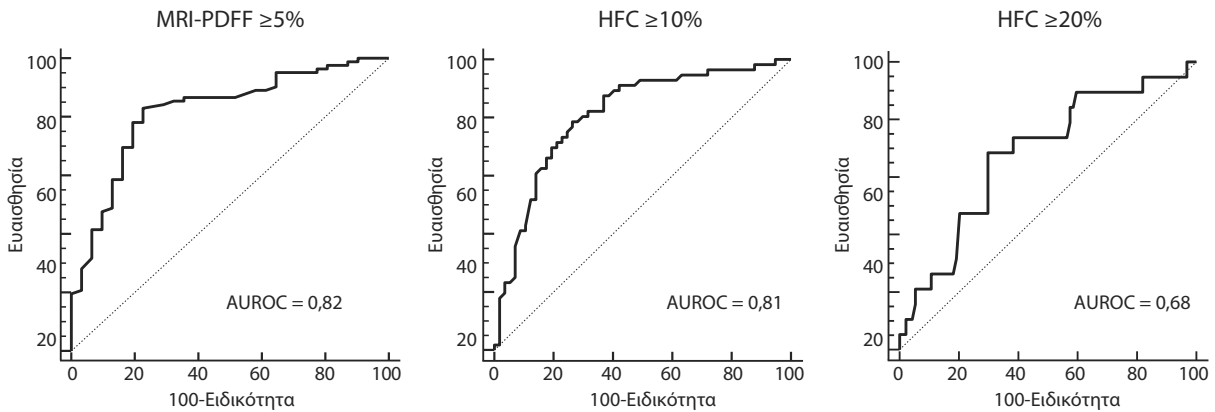
Χαρακτηριστικά	Σύνολο ασθενών (n = 113)	MRI-PDFF ≥5% (n = 82)	MRI-PDFF<5% (n = 31)	Τιμή P
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (SD)	59,6 (9,8)	57,7 (9,7)	64,6 (8,1)	<b>&lt;0,001</b>
Άνδρες, n (%)	66 (58,4)	46 (56,1)	20 (64,5)	0,418
Διάρκεια διαβήτη (έτη), διάμεση τιμή (IQR)	10 (10)	10 (10)	10 (15)	0,685
Βάρος (kg), μέση (SD)	94,1 (17,2)	96,1 (17,8)	88,7 (14,1)	<b>0,040</b>
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> ), διάμεση τιμή (IQR)	32,0 (7,8)	32,3 (7,5)	29,2 (8,1)	<b>0,028</b>
ΔΜΣ ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	108 (95,6)	77 (93,9)	31 (100)	0,320
Περιφέρεια μέσης (cm), διάμεση τιμή (IQR)	112 (18)	113 (16)	110 (14)	0,274
Υπέρταση, n (%)	74 (65,5)	55 (67,1)	19 (61,3)	0,564
Δυσλιπιδαιμία, n (%)	97 (85,8)	69 (84,1)	28 (90,3)	0,550
Αγωνιστές GLP-1, n (%)	72 (63,7)	59 (72,0)	13 (41,9)	<b>0,003</b>
Αναστολείς SGLT-2, n (%)	52 (46,0)	31 (37,8)	21 (67,7)	<b>0,004</b>
Πιογλιταζόνη	9 (8,0)	5 (6,1)	4 (12,9)	0,255
HbA <sub>1c</sub> (%), διάμεση τιμή (IQR)	6,8 (1,4)	6,9 (1,5)	6,7 (1,2)	0,186
AST (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	22,0 (11,0)	24,0 (12,3)	20,0 (5,0)	<b>&lt;0,001</b>
ALT (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	26,0 (16,5)	28,5 (19,5)	22,0 (11,0)	<b>&lt;0,001</b>
ALP (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	63,0 (22,1)	64,9 (22,8)	58,0 (19,4)	0,137
GGT (U/L), διάμεση τιμή (IQR)	28,0 (24,0)	32,0 (25,0)	20,0 (10,0)	<b>&lt;0,001</b>
HDL (mg/dL), μέση τιμή (SD)	41,3 (10,0)	42,7 (9,6)	44,4 (11,1)	0,422
LDL (mg/dL), διάμεση τιμή (IQR)	89,0 (44,0)	96,5 (42,0)	72,0 (32,0)	<b>0,013</b>
Τριγλυκερίδια (mg/dL), διάμεση τιμή (IQR)	141,0 (121,0)	162,5 (107,0)	105,0 (37,0)	<b>&lt;0,001</b>
Αιμοπετάλια (10 <sup>9</sup> /L), διάμεση τιμή (IQR)	236 (88)	237 (91)	235 (95)	0,164
FIB-4 <1,3, n (%)	75 (66,4)	56 (68,3)	19 (61,3)	0,482
MRI-PDFF (%), διάμεση τιμή (IQR)	9,26 (12,58)	14,67 (10,38)	3,51 (1,47)	<b>&lt;0,001</b>
Ελαστογραφία < 8 (kPa), n (%)	92 (81,4)	62 (75,6)	30 (96,8)	<b>0,010</b>
CAP (dB/m), διάμεση τιμή (IQR)	303,0 (87,0)	325,0 (64,0)	256,0 (54,0)	<b>&lt;0,001</b>

ALP: αλκαλική φωσφατάση, ALT: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης, GGT: γ-γλουταμυλτρανσφεράση, GLP-1RA: αγωνιστές υποδοχέων γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1, HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, IQR: ενδοτεταρτημοριακό εύρος, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, MASLD: συσχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσος, MRI-PDFF: μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο PDFF, SGLT-2 inh: αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2.

\*Με έντονη γραφή σημειώνονται οι σημαντικές τιμές p (<0,05). Οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν μεταξύ συμμετεχόντων με MASLD (MRI-PDFF ≥5%) και χωρίς (MRI-PDFF <5%).



Σχήμα 1. Ροή των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης.



Σχήμα 2. Καμπύλες ROC της CAP για τους διάφορους βαθμούς στεάτωσης.

AUROC: επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC, CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης, ROC: καμπύλη ROC, MRI-PDFF: μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο PDFF, HFC: βαθμός ηπατικής στεάτωσης.

### Κλινική χρησιμότητα και αναλύσεις υποομάδων

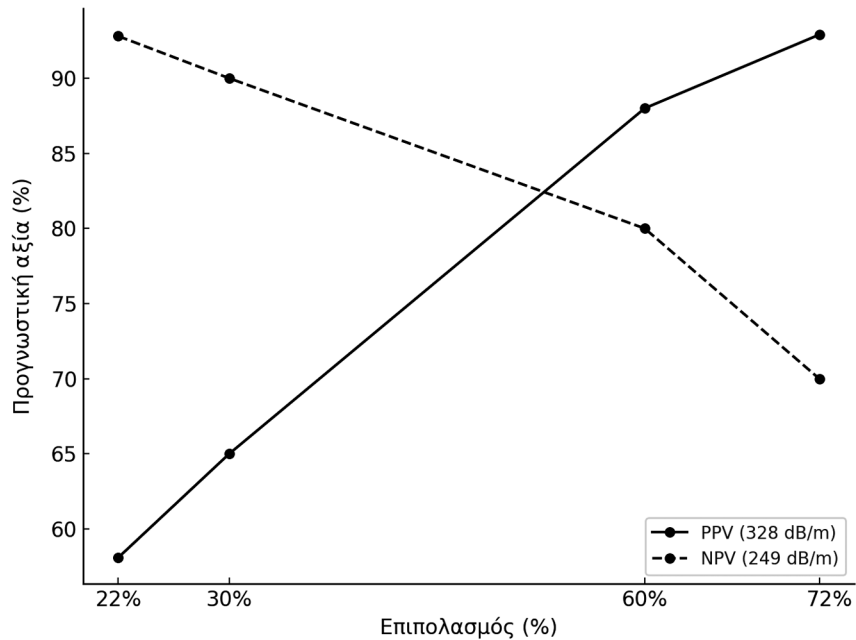
Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, αξιολογήσαμε την σχέση μεταξύ του επιπολασμού της MASLD και των τιμών PPV και NPV. Όσο υψηλότερος ήταν ο επιπολασμός της νόσου, τόσο μεγαλύτερη ήταν η κλινική χρησιμότητα του διαγνωστικού ορίου για την επιβεβαίωση της στεάτωσης (328 dB/m), με PPVs που κυμαίνονταν από 58,1% (για επιπολασμό 22%)

έως 92,9% (για επιπολασμό 72,6%). Αντίθετα, όσο μικρότερος ο επιπολασμός της νόσου, τόσο μεγαλύτερη η κλινική σημασία της τιμής των 249 dB/m για τον αποκλεισμό της στεάτωσης (για επιπολασμό 22%, NPV ίσο με 92,8%) (Σχήμα 3). Σε αναλύσεις υποομάδων με βάση τον δείκτη ίνωσης FIB-4 (<1,3 vs ≥1,3) και τον ΔΜΣ (<30 vs ≥30) δεν υπήρχε διαφορά στην ακρίβεια της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης με βάση τις AUROCs (τιμές P: 0,13 και 0,45 αντίστοιχα).

**Πίνακας 2.** Μέτρα διαγνωστικής ακρίβειας των τιμών της CAP για ηπατική στεάτωση  $\geq 10\%$  και  $\geq 20\%$ .

Βαθμός στεάτωσης	Τιμή CAP (dB/m)	Ευαισθησία (95% CI)	Ειδικότητα (95% CI)	LRp (95% CI)	LRn (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
<b>MRI-PDFF <math>\geq 10\%</math></b>							
Ευαισθησία >90%	271	91,1 (80,4-97,0)	57,9 (44,1-70,9)	2,16 (1,58-2,96)	0,15 (0,06-0,37)	68,0 (60,8-74,5)	86,8 (73,5-94,0)
Ειδικότητα >90%	345	41,1 (28,1-55,0)	91,2 (80,7-97,1)	4,68 (1,91-11,45)	0,65 (0,51-0,82)	82,2 (65,3-91,8)	61,1 (55,5-66,5)
<b>MRI-PDFF <math>\geq 20\%</math></b>							
Ευαισθησία >90%	280	89,5 (66,9-98,7)	40,4 (30,4-51,0)	1,50 (1,20-1,88)	0,26 (0,07-0,99)	23,3 (19,5-27,6)	95,0 (83,4-98,6)
Ειδικότητα >90%	360	21,1 (6,1-45,6)	90,4 (82,6-95,5)	2,20 (0,75-6,41)	0,87 (0,69-1,11)	30,7 (13,2-56,4)	85,0 (81,7-87,8)

CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης (dB/m), CI: διάστημα εμπιστοσύνης, LRn: αρνητικός λόγος πιθανοφάνειας, LRp: θετικός λόγος πιθανοφάνειας, MRI-PDFF: μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο PDFF, PPV: θετική προγνωστική αξία (%), NPV: αρνητική προγνωστική αξία (%).



Επιπολασμός MASLD σε ασθενείς με ΣΔτ1: 22%  
Επιπολασμός MASLD στον γενικό πληθυσμό: 30%

Επιπολασμός MASLD σε ασθενείς με ΣΔτ2: 60%  
Επιπολασμός MASLD στη μελέτη μας: 72%

**Σχήμα 3.** Θετική και αρνητική προγνωστική αξία της CAP για διάφορα σενάρια επιπολασμού της MASLD. MASLD: σχετιζόμενη με μεταβολική δυσλειτουργία στεατωτική ηπατική νόσος, PPV: θετική προγνωστική αξία, NPV: αρνητική προγνωστική αξία, CAP: ελεγχόμενη παράμετρος εξασθένησης.

## Συζήτηση

### Σύνοψη αποτελεσμάτων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, η CAP παρουσιάζει καλή διαγνωστική ακρίβεια για τη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για MASLD. Ωστόσο, η ακρίβεια της CAP μειώνεται καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της στεάτωσης. Τα προτεινόμενα όρια, <249 και >328 dB/m για MRI-PDFF  $\geq 5\%$ , καθώς και <271 και >345 dB/m για HFC  $\geq 10\%$ , παρέχουν επαρκή ακρίβεια (ευαισθησία και ειδικότητα πάνω από 90%, αντίστοιχα), ενώ κατατάσσουν πάνω από το 80% του πληθυσμού μας όταν εφαρμόζονται διαδοχικά.

### Συνάφεια με προηγούμενες μελέτες

Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν την καλή ακρίβεια της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης, χρησιμοποιώντας είτε την MRI-PDFF είτε τη βιοψία ήπατος ως εξέταση αναφοράς.<sup>17,21,22,29-31</sup> Επιπλέον, αποτελέσματα μετα-αναλύσεων υπογραμμίζουν τη μειωμένη απόδοση της CAP σε υψηλότερους βαθμούς στεάτωσης.<sup>30</sup> Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τα διαγνωστικά όρια της CAP στη MASLD. Το μεγαλύτερο μέρος των διαθέσιμων δεδομένων προέρχεται από μελέτες βασισμένες στη βιοψία,<sup>17-19,22</sup> με ελάχιστες μελέτες να χρησιμοποιούν την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς.<sup>21,29,31,32</sup> Στις μελέτες με MRI-PDFF, τα διαγνωστικά όρια της CAP για τη διάγνωση της στεάτωσης κυμαίνονται από 258 έως 288 dB/m και από 295 έως 306 για HFC  $\geq 10\%$ .<sup>10</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτά τα όρια προέκυψαν με τη χρήση της μεθόδου του δείκτη Youden.<sup>26</sup> Παρ' όλο που αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως σε μελέτες διαγνωστικής ακρίβειας, είναι μια μέθοδος βασισμένη στα δεδομένα (data driven approach) που μπορεί να οδηγήσει σε επισφαλείς εκτιμήσεις, ειδικά σε περιπτώσεις μικρών δειγμάτων.<sup>27</sup> Οι Caussy και συν., πρότειναν διαγνωστικά όρια CAP για 100% ευαισθησία/ειδικότητα, ωστόσο η επίτευξη 100% διαγνωστικής ακρίβειας αποτελεί περισσότερο θεωρητική έννοια που δεν μπορεί να επιτευχθεί στην κλινική πράξη.<sup>21</sup> Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, οι Burgio και συν. αξιολόγησαν την ακρίβεια της CAP σε 191 ασθενείς με ΣΔτ2 χρησιμοποιώντας την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς.<sup>33</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή η στεάτωση ορίστηκε ως MRI-PDFF >6,4%, με το βέλτιστο διαγνωστικό όριο για την

CAP να υπολογίζεται στα 305 dB/m με ευαισθησία και ειδικότητα 79,8% και 61,5% αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ της παρούσας εργασίας και προηγούμενων μελετών θα μπορούσαν να αποδοθούν πρωτίστως σε σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της παχυσαρκίας και του ΣΔτ2 μεταξύ των κοορτών με τη μελέτη μας να απαρτίζεται εξ ολοκλήρου από άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο βάρος αλλά και διαφορές στον ορισμό της στεάτωσης με βάση την εξέταση αναφοράς.

### Πλεονεκτήματα και περιορισμοί

Η μελέτη μας παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα. Αξιολογήσαμε την ακρίβεια της CAP έναντι της MRI-PDFF σε έναν καλά χαρακτηρισμένο πληθυσμό που περιλάμβανε αποκλειστικά άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο σωματικό βάρος. Σε προηγούμενες ανάλογες μελέτες, ο επιπολασμός του ΣΔτ2 κυμαινόταν από 14,5% έως 41,2%, ενώ ο μέσος ΔΜΣ από 29,6 έως 31,7 kg/m<sup>2</sup>. Στο δείγμα μας, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (ΔΜΣ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ήταν 95,6%, με 33 συμμετέχοντες να έχουν ΔΜΣ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>. Επιπλέον, μέσω της διαδοχικής ένταξης των ασθενών, η μελέτη μας καλύπτει ολόκληρο το φάσμα της στεάτωσης (εύρος MRI-PDFF: 1,9% έως 37,8%), ενώ παράλληλα αντικατοπτρίζει τον αναφερόμενο επιπολασμό της προχωρημένης ίνωσης (LSM >12 kPa, 13,3%) σε αυτόν τον πληθυσμό. Επιπλέον, με σκοπό την ενίσχυση της κλινικής σημασίας και της εφαρμοσιμότητας των αποτελεσμάτων μας, παρέχουμε τιμές PPV και NPV προσαρμοσμένες σε διαφορετικά σενάρια επιπολασμού της νόσου. Επιπρόσθετα, ορίζοντας το HFC  $\geq 10\%$  ως καταληκτικό σημείο, παρέχουμε διαγνωστικά όρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τον αρχικό έλεγχο επιλεξιμότητας σε κλινικές δοκιμές για τη MASH. Τέλος, τα προτεινόμενα διαγνωστικά όρια βασίζονται σε προκαθορισμένα κριτήρια ευαισθησίας και ειδικότητας (>90%) και όχι στη μέθοδο Youden, που βασίζεται στα δεδομένα.

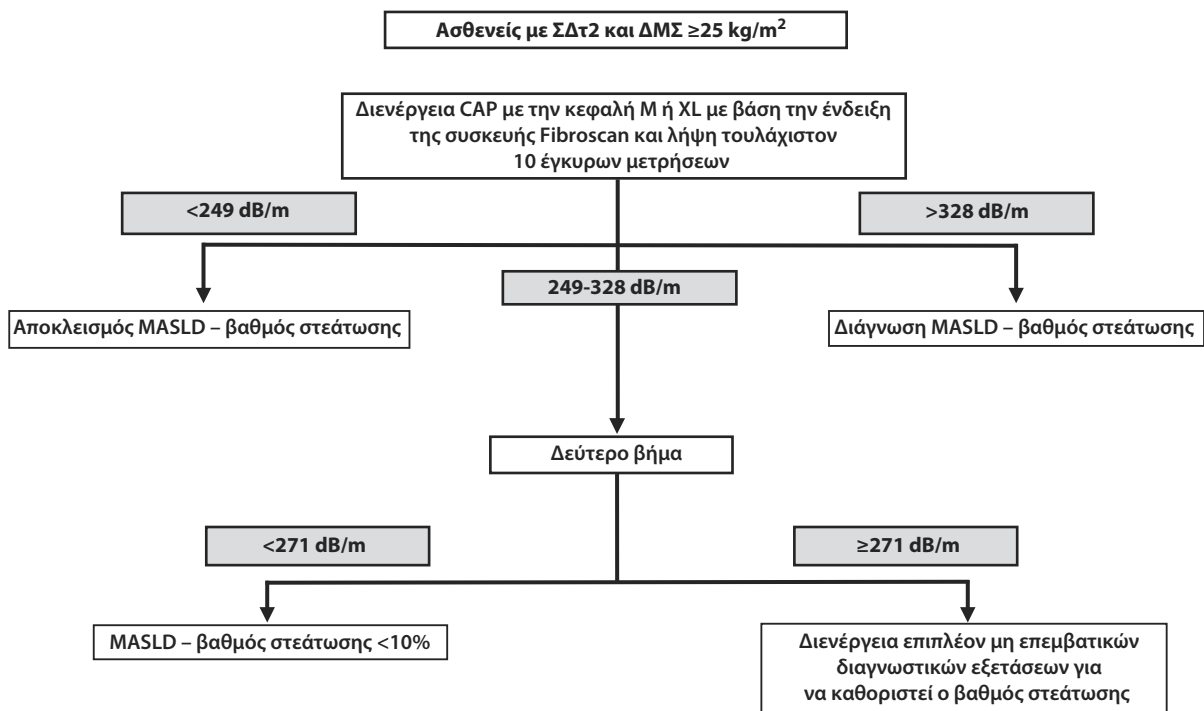
Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι δεν αξιολογήσαμε τη σχέση της CAP με κλινικά σημαντικές εκβάσεις (π.χ. ρήξη αντιρρόπησης, επιδείνωση ίνωσης) ούτε τη σχέση της με προοπτικές μεταβολές στον βαθμό της ηπατικής στεάτωσης. Αυτές ωστόσο οι εκτιμήσεις δεν ήταν εφικτές λόγω του σχεδιασμού της μελέτης (μελέτη χρονικής στιγμής). Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν τη μεταβολή της CAP με ιστολογική βελτίωση στη MASLD, σε αντίθεση με την MRI-PDFF όπου μεταβολή >30% φαίνεται να σχετίζεται με ιστολογική

ύφηση της MASH.<sup>34</sup> Επιπλέον, η μελέτη μας δεν περιλάμβανε διαδοχικές μετρήσεις και με τις δύο διαθέσιμες κεφαλές (M ή XL) στον ίδιο ασθενή, γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συγκριτικών αποτελεσμάτων. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Caussy και συν. διαπίστωσαν ότι η κεφαλή M υποεκτιμά τη στεάτωση σε σύγκριση με την κεφαλή XL για τον ίδιο ασθενή.<sup>35</sup>

**Εφαρμογές στην κλινική πράξη και την έρευνα**

Χρησιμοποιώντας έναν καλά καθορισμένο πληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου για MASLD, προτείνουμε διαγνωστικά όρια τόσο για τον αποκλεισμό (<249 dB/m) όσο και για την επιβεβαίωση (>328 dB/m) της ηπατικής στεάτωσης, με ευαισθησία και ειδικότητα ίση με 90%. Στο πλαίσιο φαρμακευτικών κλινικών μελετών, όπου απαιτείται ένταξη ασθενών με υψηλότερους βαθμούς στεάτωσης, τιμές CAP κάτω από 271 dB/m με LRn 0,15 και NPV 86,8% μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήριο αποκλεισμού, ελαχιστοποιώντας τη διενέργεια επιπλέον διαγνωστικών εξετάσεων. Το Σχήμα 4 παρουσιάζει έναν προτεινόμενο διαγνωστικό αλγόριθμο για τη διερεύνηση της ηπατικής στεάτωσης σε άτομα με ΣΔτ2 και αυξημένο σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, τιμές CAP <249 dB/m μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αξιόπιστο απο-

κλεισμό της στεάτωσης, ενώ τιμές >328 dB/m υποστηρίζουν ισχυρά τη διάγνωσή της. Σε περιπτώσεις όπου οι μετρήσεις κυμαίνονται μεταξύ 249 και 271 dB/m, η παρουσία λιπώδους διήθησης είναι πιθανή, ωστόσο ο βαθμός στεάτωσης εκτιμάται ότι είναι κάτω του 10%. Αντιθέτως, σε ασθενείς με τιμές CAP ≥271 dB/m, ενδέχεται να απαιτείται η εφαρμογή επιπλέον μη επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων, προκειμένου να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η βαρύτητα της ηπατικής στεάτωσης η οποία ενδέχεται να υπερβαίνει το 10% ιδίως για τιμές άνω των 345 dB/m. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν καθορισμένα ποιοτικά κριτήρια για τις μετρήσεις CAP, με αντιφατικά αποτελέσματα στις υπάρχουσες μελέτες.<sup>21</sup> Μια προσέγγιση βασισμένη στο IQR των μετρήσεων της CAP φαίνεται λογική, καθώς αντικατοπτρίζει την «αβεβαιότητα» της εξέτασης, και αυτό το ζήτημα θα πρέπει να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες. Επιπλέον, ο βαθμός συνάφειας των αποτελεσμάτων που προέρχονται από μελέτες με την MRI-PDFF ως εξέταση αναφοράς και από αυτές που χρησιμοποίησαν τη βιοψία ήπατος παραμένει ασαφής. Σε μια πρώτη προσπάθεια προς αυτή την κατεύθυνση, οι Qadri και συν. πρότειναν όρια PDFF που αντιστοιχούν στους συνηθισμένους ιστολογικούς βαθμούς στεάτωσης.<sup>36</sup> Επιπλέον, μελ-



Σχήμα 4. Αλγόριθμος για τη διάγνωση της στεάτωσης με βάση τα προτεινόμενα διαγνωστικά όρια.

λοντικές προοπτικές μελέτες θα πρέπει να διερευνηθούν τη σχέση των μετρήσεων CAP με κλινικά σημαντικές εκβάσεις αλλά και τη σχέση τους με τις μεταβολές της ηπατικής στεάτωσης.

## Συμπεράσματα

Η CAP παρουσιάζει αποδεκτή διαγνωστική ακρίβεια για τη στεάτωση όπως ορίζεται από την MRI-PDFF. Τιμές CAP κάτω από 249 και 271 dB/m μπορούν να χρη-

σιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της ηπατικής στεάτωσης και της HFC  $\geq 10\%$  με επαρκή ευαισθησία. Αντίστοιχα, τιμές CAP πάνω από 328 και 345 dB/m μπορούν να επιβεβαιώσουν τη στεάτωση και την HFC  $\geq 10\%$  με επαρκή ειδικότητα.

---

**Χρηματοδότηση:** Η συγκεκριμένη ερευνητική εργασία έχει υποστηριχθεί από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη με την μορφή υποτροφίας.

---

## Abstract

### Accuracy of controlled attenuation parameter for liver steatosis in high risk patients for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

K. Malandris, E. Korakas, A. Sarakapina, A. Liakos, F. Iatridi, G. Kalopitas, T. Karagiannis, E. Bekiari, D. Arampidis, V. Tamvakera, G. Alexandrakis, G. Tzatzagou, D. Daravigkas, V. Lampadiari, A. Tsapas

*Hellenic Diabetol Chro* 2026; 37, 1: 35-46

**Aim:** To assess the accuracy of the controlled attenuation parameter (CAP) for liver steatosis in patients at increased risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

**Material – Methods:** In this cross-sectional diagnostic accuracy study with prospectively collected data we included patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Patients underwent liver elastography with concurrent CAP examination. Magnetic resonance imaging with a proton density fat fraction protocol (MRI-PDFF) was used as the reference standard, with steatosis defined as MRI-PDFF  $\geq 5\%$ . Using receiver operating characteristic (ROC) analysis, we calculated the area under the ROC curve (AUROC). Optimal diagnostic CAP thresholds were determined for ruling in (specificity  $>90\%$ ) and ruling out (sensitivity  $>90\%$ ) hepatic steatosis.

**Results:** A total of 113 participants (58.4% males) with a mean age of 59.6 years were included. Median glycated hemoglobin and BMI values were 6.8% and 32 kg/m<sup>2</sup>, respectively. The AUROC of CAP for MRI-PDFF  $\geq 5\%$  was 0.82 [95% confidence interval (CI) 0.74-0.89]. CAP thresholds for ruling out (sensitivity  $>90\%$ ) and ruling in (specificity  $>90\%$ ) hepatic steatosis were below 249 and above 328 dB/m, respectively. The AUROC of CAP for MRI-PDFF  $\geq 10\%$  was 0.81 (0.73-0.88). CAP thresholds for ruling out and ruling in MRI-PDFF  $\geq 10\%$  were below 271 and above 345 dB/m, respectively.

**Conclusions:** CAP demonstrates acceptable accuracy for diagnosing MRI-PDFF defined steatosis. CAP values below 249 and 271 dB/m can be used to rule out hepatic steatosis and MRI-PDFF  $\geq 10\%$  with adequate sensitivity. Conversely, CAP values above 328 and 345 dB/m can confirm steatosis and MRI-PDFF  $\geq 10\%$  with sufficient specificity.

---

**Keywords:** CAP, MRI-PDFF, liver steatosis, T2DM, diagnostic accuracy, MASLD

---

## Βιβλιογραφία

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023; 77: 1335-47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
2. Golabi P, Paik JM, Kumar A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated mortality in individuals with type 2 diabetes, pre-diabetes, metabolically unhealthy, and metabolically healthy individuals in the United States. *Metabolism* 2023; 146: 155642. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155642.
3. Ajmera V, Cegin S, Tesfai K, et al. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol* 2023; 78: 471-8. doi: 10.1016/j.jhep.2022.11.010.
4. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51: 679-89. doi: 10.1002/hep.23280.

5. *En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, et al.* Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut* 2023; 72: 2138-48. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330110.
6. *Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al.* Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023; 8: 20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
7. *Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al.* Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2021; 161: 1657-69. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.049.
8. *Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
9. *European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO).* EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024; 81: 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
10. *Malandris K, Katsoula A, Liakos A, et al.* Accuracy of controlled attenuation parameter for liver steatosis in patients at risk for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease using magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2024; 37: 579-87. doi: 10.20524/aog.2024.0910.
11. *Machado MV, Cortez-Pinto H.* Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58: 1007-19. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.021.
12. *Yokoo T, Serai SD, Pirasteh A, et al.* Linearity, bias, and precision of hepatic proton density fat fraction measurements by using MR imaging: A meta-analysis. *Radiology* 2018; 286: 486-98. doi: 10.1148/radiol.2017170550.
13. *Caussy C, Johansson L.* Magnetic resonance-based biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinol Diabetes Metab* 2020; 3: e00134. doi: 10.1002/edm2.134.
14. *Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R.* Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-81.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
15. *Sasso M, Beaugrand M, de Ledingham V, et al.* Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36: 1825-35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005.
16. *de Ledingham V, Wong GL, Vergniol J, et al.* Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 848-55. doi: 10.1111/jgh.13219.
17. *Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al.* Accuracy of fibroscan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1717-30. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.042.
18. *Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al.* Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-30. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022.
19. *Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al.* Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6: 185-98. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5.
20. *Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al; STARD Group.* STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015; 351: h5527. doi: 10.1136/bmj.h5527.
21. *Caussy C, Alquraish MH, Nguyen P, et al.* Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology* 2018; 67: 1348-59. doi: 10.1002/hep.29639.
22. *Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, et al; NASH Clinical Research Network.* Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 156-63.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.043.
23. *Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R.* Noninvasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018; 68: 763-72. doi: 10.1002/hep.29797.
24. *Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al.* FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 362-73. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30055-8.
25. *Cristoferi L, Nardi A, Carbone M.* Transient elastography in chronic liver disease: Beware of the cut-offs! *Journal of Hepatology* 2021; 75: 1245-6. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.002.
26. *Youden WJ.* Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32-5. doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3.
27. *Reitsma JB, Rutjes AW, Whiting P, et al.* Assessing risk of bias and applicability. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2023; 169-201. doi: 10.1002/9781119756194.ch8.
28. *Hanley JA, McNeil BJ.* The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36. doi: 10.1148/radiology.143.1.7063747.
29. *Ferraioli G, Maiocchi L, Raciti MV, et al.* Detection of liver steatosis with a novel ultrasound-based technique: a pilot study using MRI-derived proton density fat fraction as the gold standard. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00081. doi: 10.14309/ctg.0000000000000081.

30. Cao YT, Xiang LL, Qi F, Zhang YJ, Chen Y, Zhou XQ. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022; 51: 101547. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101547.
31. Jung J, Han A, Madamba E, et al. Direct comparison of quantitative US versus controlled attenuation parameter for liver fat assessment using MRI proton density fat fraction as the reference standard in patients suspected of having NAFLD. *Radiology* 2022; 304: 75-82. doi: 10.1148/radiol.211131.
32. Kuchay MS, Choudhary NS, Sharma D, et al. Diagnostic accuracy and optimal cut-off of controlled attenuation parameter for the detection of hepatic steatosis in Indian population. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12: 893-8. doi: 10.1016/j.jceh.2021.10.003.
33. Dioguardi Burgio M, Castera L, Oufighou M, et al; QUID – NASH Investigators. Prospective comparison of attenuation imaging and controlled attenuation parameter for liver steatosis diagnosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2024; 22: 1005-13.e27. doi: 10.1016/j.cgh.2023.11.034.
34. Stine JG, Munaganuru N, Barnard A, et al. Change in MRI-PDFF and histologic response in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2274-83.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.061.
35. Caussy C, Brissot J, Singh S, et al. Prospective, same-day, direct comparison of controlled attenuation parameter with the M vs the XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease, using magnetic resonance imaging-proton density fat fraction as the standard. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1842-50.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.060.
36. Qadri S, Vartiainen E, Lahelma M, et al. Marked difference in liver fat measured by histology vs. magnetic resonance-proton density fat fraction: A meta-analysis. *JHEP Rep* 2024; 6: 100928. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100928.

## ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Η επίδραση της γλυκαιμικής ρύθμισης στις γνωστικές λειτουργίες των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη ανεξαρτήτως ηλικίας

P. Τομά<sup>1</sup>

T. Μπέλη<sup>1</sup>

B. Ζαΐρη<sup>1</sup>

M. Βιδάλη<sup>1</sup>

E. Σιδέρη<sup>1,2</sup>

K. Βουμβουράκης<sup>2</sup>

A. Μελιδώνης<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cardiff Metropolitan University, Cardiff, UK

<sup>2</sup> Metropolitan Hospital, Αθήνα

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: **A. Μελιδώνης**, [melidonisa@yahoo.com](mailto:melidonisa@yahoo.com)

## Περίληψη

**Σκοπός:** Η γνωστική έκπτωση αποτελεί συχνή αλλά συχνά υποεκτιμημένη επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Η μελέτη διερεύνησε την επίδραση της γλυκαιμικής ρύθμισης στη γνωστική λειτουργία ατόμων με ΣΔτ2, ανεξάρτητα από την ηλικία.

**Υλικό – Μέθοδοι:** Συμμετείχαν 570 άτομα με ΣΔτ2. Ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση ήταν 11,69 έτη, η μέση ηλικία 62,6 έτη και η μέση τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) 6,52% (εύρος: 4%-14%). Χρησιμοποιήθηκαν τα εργαλεία MMSE (Mini-Mental State Examination) για την αξιολόγηση της γενικής νοητικής κατάστασης, Trail Making A (TMT-A) για την αξιολόγηση της ταχύτητας επεξεργασίας και CLOX για την αξιολόγηση της εκτελεστικής λειτουργίας. Η ανάλυση έγινε με συσχέτιση Pearson και με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση.

**Αποτελέσματα:** Η ηλικία είχε αρνητική συσχέτιση με το MMSE ( $r = -0,26$ ) και το CLOX ( $r = -0,27$ ) και θετική με το TMT-A ( $r = 0,47$ ). Η HbA1c είχε αρνητική συσχέτιση με το MMSE ( $r = -0,18$ ), θετική με το TMT-A ( $r = 0,32$ ) και μη σημαντική συσχέτιση με το CLOX ( $r = -0,06$ ). Η ανάλυση συσχετίσεων κατέδειξε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της ηλικίας με τη γενική γνωστική λειτουργία, την ταχύτητα επεξεργασίας και την εκτελεστική λειτουργία. Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση ανέδειξε ότι η τιμή της HbA1c επηρέαζε ανεξάρτητα τη γενική γνωστική λειτουργία ( $\beta = -0,118$ ,  $p = 0,003$ ).

**Συμπεράσματα:** Παρά την αναμενόμενη επίδραση της ηλικίας, τα ευρήματα καταδεικνύουν τη HbA1c ως ανεξάρτητο δείκτη πρόγνωσης για γνωστική έκπτωση σε άτομα με ΣΔτ2. Η γλυκαιμική απορρύθμιση επιδρά κυρίως στη συνολική γνωστική ικανότητα και την ταχύτητα επεξεργασίας, ακόμη και σε άτομα μέσης ηλικίας. Η ενσωμάτωση νευροψυχολογικού ελέγχου στην παρακολούθηση των ατόμων με διαβήτη θα επιτρέψει την έγκαιρη ανίχνευση και πρόληψη γνωστικών διαταραχών.

**Λέξεις-κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), γνωστική λειτουργία, ηλικία, HbA1c, εκτελεστική λειτουργία, MMSE

## Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) αποτελεί ένα σύνθετο και προοδευτικά επιδεινούμενο μεταβολικό νόσημα, που χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, ινσουλινοαντίσταση και διαταραχή της παγκρεατικής λειτουργίας.<sup>1</sup> Η παθοφυσιολογία του ΣΔτ2 εκτείνεται πέραν των περιφερικών ιστών και επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα, συμβάλλοντας σε γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους ανθρώπους.<sup>2</sup>

Πλήθος επιδημιολογικών και νευροαπεικονιστικών μελετών τεκμηριώνει ότι ο ΣΔτ2 συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης, ανεξάρτητα από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία και η αγγειακή νόσος.<sup>3-6</sup> Η γνωστική επιβάρυνση στα άτομα με ΣΔτ2 αφορά κυρίως την εκτελεστική λειτουργία, την ταχύτητα επεξεργασίας και τη μνήμη εργασίας, ενώ δεδομένα από μελέτες υποδεικνύουν ότι ο διαβήτης και η προδιαβητική κατάσταση στη μέση ηλικία σχετίζονται με επιταχυνόμενη μακροχρόνια γνωστική έκπτωση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κακής γλυκαιμικής ρύθμισης.<sup>6,7</sup> Οι λειτουργικές και δομικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις είναι εμφανείς ακόμη και σε άτομα χωρίς σαφή συμπτωματολογία, γεγονός που καθιστά τον ΣΔτ2 έναν «σιωπηλό» επιβαρυντικό παράγοντα για τη γνωστική γήρανση.<sup>6,8</sup>

Η παθοφυσιολογία της γνωστικής έκπτωσης στον ΣΔτ2 είναι πολυπαραγοντική και αποδίδεται σε μηχανισμούς όπως το οξειδωτικό στρες, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία και η υποτροπιάζουσα υπεργλυκαιμία, οι οποίοι συμβάλλουν σε νευροφλεγμονή, νευρωνική απώλεια και διαταραχή της ινσουλινικής σηματοδότησης στον εγκέφαλο, αυξάνοντας τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας.<sup>9</sup> Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε εκφυλιστικές μεταβολές φαιάς και λευκής ουσίας, ιδίως στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο.<sup>10,11</sup> Επιπλέον, έχει προταθεί η έννοια του «διαβήτη τύπου 3» για να περιγράψει την εγκεφαλική επίδραση του ΣΔτ2 μέσω της κοινής παθογένειας με τη νόσο Alzheimer.<sup>5</sup>

Η κακή γλυκαιμική ρύθμιση –και ιδιαίτερα η διακύμανση των επιπέδων HbA1c– έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τη γνωστική απόδοση ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της, οδηγώντας σε επιτάχυνση της έκπτωσης της ταχύτητας επεξεργασίας και της συνολικής νευροψυχολογικής λειτουργικότητας.<sup>9,11</sup> Παράλληλα, δεδομένα από νευροαπεικονιστικές μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η διάρκεια του ΣΔτ2 συσχετίζεται ανε-

ξάρτητα με προοδευτική μείωση ολικού και περιοχικού εγκεφαλικού όγκου, γεγονός που αντανακλά αυξημένο κίνδυνο νευροεκφύλισης με την πάροδο του χρόνου.<sup>12</sup>

Η ηλικία, από την άλλη, συνιστά καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για γνωστική δυσλειτουργία, αλλά τα πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η πρώιμη έναρξη του διαβήτη σχετίζεται με υψηλότερο αθροιστικό κίνδυνο.<sup>13</sup> Σε μια πληθυσμιακή μελέτη, τα άτομα που εμφάνισαν ΣΔτ2 πριν τα 50 έτη είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για μελλοντική άνοια σε σχέση με εκείνα που διαγνώστηκαν μετά τα 70.<sup>14</sup>

Πέραν των βιολογικών παραγόντων, η ψυχική υγεία διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο, καθώς το διαβητικό stress, το χρόνιο άγχος και η κατάθλιψη σχετίζονται με επιβάρυνση της προσοχής, της συγκέντρωσης και της ταχύτητας επεξεργασίας.<sup>15</sup> Η συννοσηρότητα ψυχολογικών παραγόντων με τον ΣΔτ2 επηρεάζει δυσμενώς την αυτοδιαχείριση της νόσου, αλλά και τη γνωστική λειτουργία μέσω νευροορμονικών μηχανισμών.<sup>15</sup>

Την τελευταία δεκαετία διαπιστώνεται αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον στον ρόλο των σύγχρονων αντιδιαβητικών θεραπειών στη γνωστική λειτουργία. Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1, όπως η λιραγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη, έχουν συνδεθεί με νευροπροστατευτικές ιδιότητες, καθώς μειώνουν τη φλεγμονή και βελτιώνουν τη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.<sup>15-17</sup>

Επιπρόσθετα, οι αναστολείς του SGLT2 έχουν επίσης συσχετιστεί με ευεργετικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο, πιθανώς μέσω μείωσης της ενδογενούς φλεγμονής και βελτίωσης της εγκεφαλικής ροής.<sup>13,17-18</sup> Συνολικά, οι αναστολείς του SGLT2 φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, πιθανώς μέσω αγγειοπροστατευτικών μηχανισμών και βελτίωσης της εγκεφαλικής αιμάτωσης.<sup>19</sup>

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί την ανεξάρτητη και αθροιστική επίδραση δύο βασικών παραγόντων, της ηλικίας και της γλυκαιμικής ρύθμισης (HbA1c), στην απόδοση γνωστικών λειτουργιών (γενική, ταχύτητα επεξεργασίας και εκτελεστική λειτουργία) σε άτομα με ΣΔτ2.

## Υλικό – Μέθοδοι

### Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για συγχρονική (cross-sectional) αναλυτική μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης

της ηλικίας και της γλυκαιμικής ρύθμισης στη γνωστική λειτουργία ατόμων με ΣΔτ2. Ο συγκεκριμένος τύπος σχεδιασμού κρίθηκε κατάλληλος για την αναγνώριση πιθανών μοτίβων και παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τη γνωστική έκπτωση στον πληθυσμό αυτό.

### Πλαίσιο διεξαγωγής και κανονιστική έγκριση

Η μελέτη διεξήχθη στο πλαίσιο τακτικής παρακολούθησης ατόμων με ΣΔτ2 στο εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Metropolitan στην Αττική, μεταξύ 2023 και 2024, όπου χορηγήθηκε έγκριση για τη διεξαγωγή αυτής από την αρμόδια αρχή. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες της διεθνούς βιοηθικής, όπως ορίζονται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν πλήρως και παρέχουν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στην έρευνα.

### Πληθυσμός και κριτήρια συμμετοχής

Στη μελέτη συμμετείχαν 594 ενήλικες με διαβήτη, εκ των οποίων οι 570 είχαν διαγνωσμένο ΣΔτ2, ενώ οι υπόλοιποι παρουσίαζαν διαφοροποιημένα προφίλ γλυκαιμικών δεικτών στο πλαίσιο άλλων μορφών σακχαρώδους διαβήτη. Η μέση ηλικία ήταν 62,6 έτη (τυπική απόκλιση = ±11,4 έτη), ενώ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11,69 έτη. Η μέση τιμή της HbA1c ήταν 6,52%, με εύρος τιμών από 4% έως 14%.

Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν διάγνωση ΣΔτ2, ηλικία άνω των 40 ετών και επάρκεια γνωστικής επικοινωνίας. Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν: διαγνωσμένη άνοια, ενεργή νευροεκφυλιστική νόσος, σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή και χρήση ψυχοτρόπων φαρμάκων που ενδέχεται να επηρεάζουν τη γνωστική λειτουργία.

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά στοιχεία μελέτης.

Μεταβλητή	Μέση τιμή (M)	Τυπική απόκλιση (SD)	Εύρος τιμών
Ηλικία (έτη)	62,6	11,4	35-90
Διάρκεια νόσου (έτη)	11,69	8,3	1-40
HbA1c (%)	6,52	1,1	4-14
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	29,1	4,8	20-48

### Εργαλεία αξιολόγησης

Η αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας πραγματοποιήθηκε με τρεις έγκυρους και διεθνώς χρησιμοποιούμενους νευροψυχολογικούς δείκτες. Η γενική νοητική κατάσταση εκτιμήθηκε με την Κλίμακα Mini-Mental State Examination (MMSE), η οποία αποτελεί τυποποιημένο εργαλείο γενικής γνωστικής εκτίμησης και χρησιμοποιείται ευρέως σε πληθυσμούς με διαβήτη.<sup>20</sup> Η ταχύτητα επεξεργασίας αξιολογήθηκε με το Trail Making Test – Part A (TMT-A), που θεωρείται αξιόπιστος δείκτης εκτελεστικής προσοχής και ψυχοκινητικής ταχύτητας, ιδιαίτερα σε ενήλικες με μεταβολικά νοσήματα.<sup>21</sup> Η εκτελεστική λειτουργία μετρήθηκε με τη δοκιμασία CLOX (Clock Drawing Executive Test), η οποία εξετάζει τη νευροψυχολογική ακεραιότητα των μετωπιαίων λοβών και παρέχει ευαισθησία σε πρώιμες εκφυλιστικές αλλαγές.<sup>22</sup>

### Διαδικασία συλλογής δεδομένων

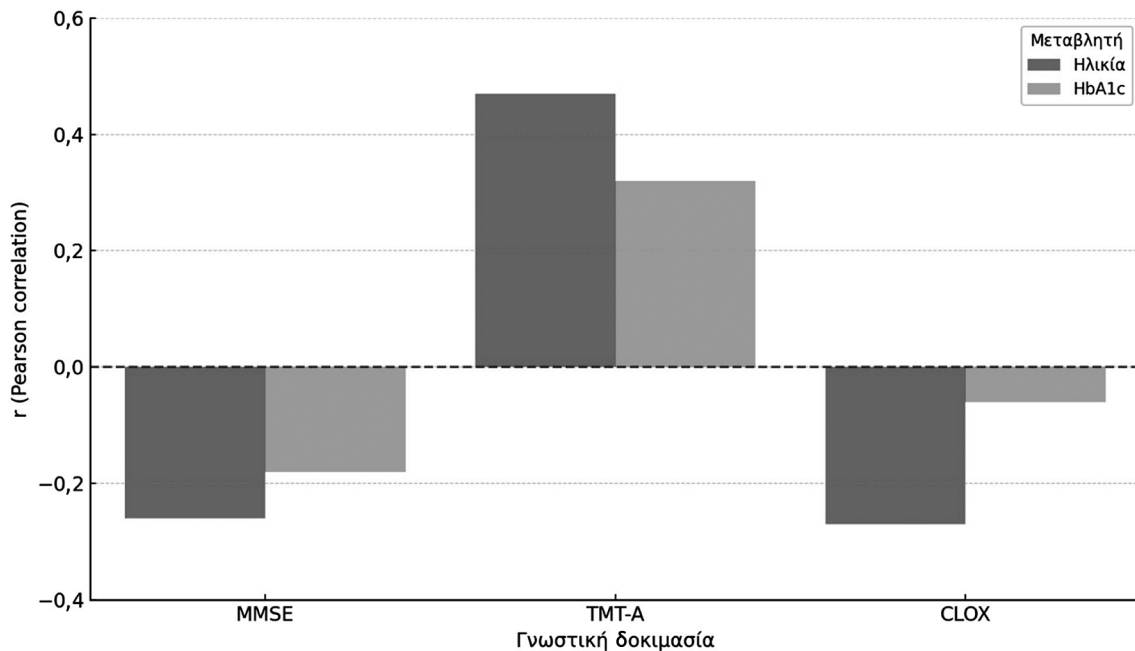
Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε ειδικά διαμορφωμένο, ήσυχο χώρο, χωρίς παρεμβολές από το περιβάλλον. Η διάρκεια της αξιολόγησης για κάθε συμμετέχοντα δεν ξεπέρασε τα 20 λεπτά. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από εξειδικευμένους ψυχολόγους και επαγγελματίες υγείας, εκπαιδευμένους στη χορήγηση των χρησιμοποιούμενων εργαλείων.

### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics v.28.0. Αρχικά υπολογίστηκαν περιγραφικά στατιστικά μέτρα για την περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών του δείγματος. Στη συνέχεια, διεξήχθησαν συσχετίσεις Pearson μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών (ηλικία και HbA1c) και των τριών δεικτών γνωστικής λειτουργίας (MMSE, TMT-A, CLOX). Τέλος, εφαρμόστηκαν τρεις ξεχωριστές πολλαπλές γραμμικές παλινδρομήσεις, μία για κάθε δείκτη γνωστικής απόδοσης, με σκοπό την αποτίμηση της ανεξάρτητης και της συνδυαστικής επίδρασης της ηλικίας και της HbA1c στη μεταβλητότητα της γνωστικής επίδοσης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο  $p < 0,05$  για όλες τις αναλύσεις.

### Αποτελέσματα

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε σημαντικές σχέσεις μεταξύ της ηλικίας, των επιπέδων HbA1c και των δεικτών γνωστικής λειτουργίας. Ανα-



**Σχήμα 1.** Συντελεστές συσχέτισης Pearson ( $r$ ) μεταξύ ηλικίας και HbA1c με δείκτες γνωστικής απόδοσης.

λυτικά, η ηλικία παρουσίασε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στην κλίμακα MMSE ( $r = -0,26, p < 0,001$ ), γεγονός που υποδηλώνει μείωση της συνολικής γνωστικής απόδοσης με την αύξηση της ηλικίας. Παρόμοια, αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε και με τον δείκτη CLOX ( $r = -0,27, p < 0,001$ ), ο οποίος αξιολογεί την εκτελεστική λειτουργία. Επιπλέον, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 1, η ηλικία συσχετίστηκε θετικά με τον χρόνο ολοκλήρωσης της δοκιμασίας TMT-A ( $r = 0,47, p < 0,001$ ), καταδεικνύοντας σημαντική επιβράδυνση στην ταχύτητα επεξεργασίας σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Όσον αφορά τη γλυκαιμική ρύθμιση, οι τιμές HbA1c παρουσίασαν αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στο MMSE ( $r = -0,18, p < 0,001$ ), ενώ συσχετίστηκαν θετικά με τον χρόνο στο TMT-A ( $r = 0,32, p < 0,001$ ) υποδηλώνοντας χαμηλότερη γνωστική απόδοση και μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας σε άτομα με φτωχότερη γλυκαιμική ρύθμιση. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ HbA1c και της επίδοσης στο CLOX ( $r = -0,06, p = 0,135$ ), γεγονός που υποδεικνύει ότι η γλυκαιμική ρύθμιση δεν σχετίζεται άμεσα με την εκτελεστική λειτουργία.

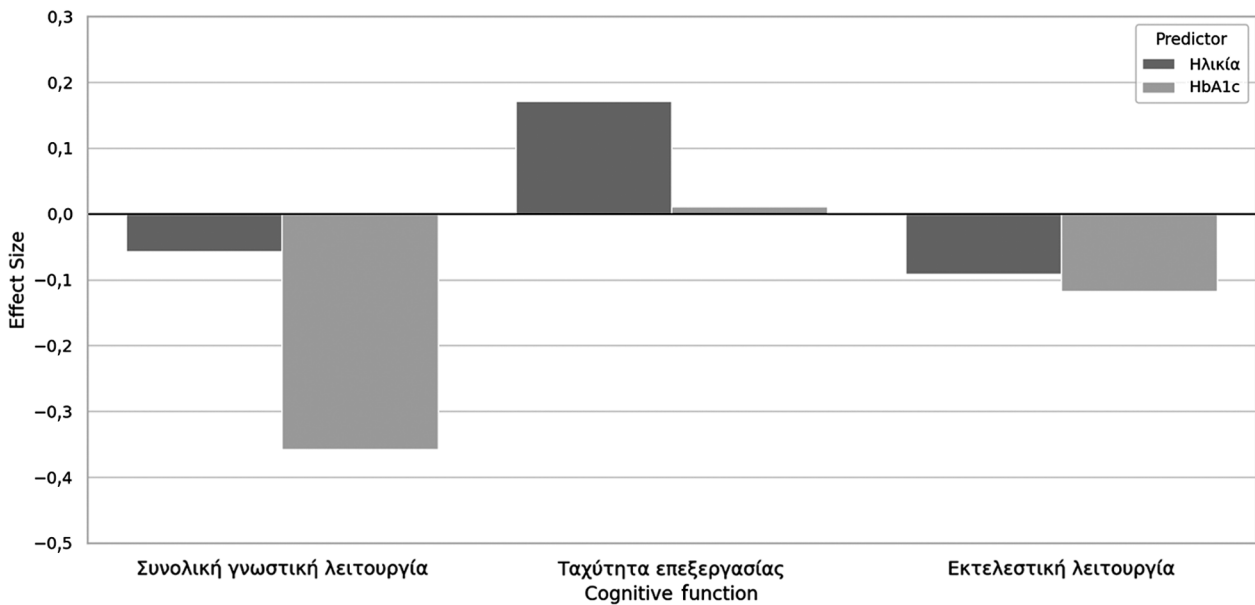
Η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση ανέδειξε την ηλικία ως σταθερό και ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της γνωστικής λειτουργίας (Σχήμα 2). Στο μοντέλο πρόβλεψης της συνολικής γνωστικής ικα-

νότητας μέσω της κλίμακας MMSE, η ηλικία εμφάνισε στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση ( $\beta = -0,275, p < 0,001$ ), ενώ και η HbA1c συνεισέφερε επιπρόσθετα, με χαμηλότερο συντελεστή αλλά στατιστικά σημαντικά ( $\beta = -0,118, p = 0,003$ ). Το μοντέλο εξηγούσε το 12% της διακύμανσης του δείκτη ( $R^2 = 0,12$ ).

Αντίστοιχα, στο μοντέλο πρόβλεψης του χρόνου ολοκλήρωσης της δοκιμασίας TMT-A, τόσο η ηλικία ( $\beta = 0,427, p < 0,001$ ) όσο και η HbA1c ( $\beta = 0,226, p < 0,001$ ) παρουσίασαν σημαντική θετική επίδραση, με το μοντέλο να εξηγεί το 25% της συνολικής διακύμανσης ( $R^2 = 0,25$ ). Η αύξηση τόσο της ηλικίας όσο και των επιπέδων HbA1c σχετίστηκε με αυξημένο χρόνο αντίδρασης, συνεπώς με χαμηλότερη ταχύτητα επεξεργασίας.

Στον δείκτη CLOX, η ηλικία αναδείχθηκε ως ο μόνος σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας ( $\beta = -0,272, p < 0,001$ ), ενώ η HbA1c δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $\beta = -0,042, p = 0,508$ ). Το μοντέλο εξηγούσε το 7% της διακύμανσης ( $R^2 = 0,07$ ), υποδεικνύοντας περιορισμένη επίδραση των μεταβλητών στην εκτελεστική λειτουργία.

Συνολικά, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ηλικία αποτελεί τον κυρίαρχο προσδιοριστικό παράγοντα της γνωστικής απόδοσης σε όλους τους δείκτες με σταθερά αρνητική επίδραση. Αντιθέτως, η HbA1c φαίνεται να επηρεάζει επιλεκτικά τη συνολική γνωστική ικανότητα και την ταχύτητα επεξεργασίας, αλλά όχι



**Σχήμα 2.** Επίδραση ηλικίας και HbA1c στις πτυχές της γνωστικής λειτουργίας.

την εκτελεστική λειτουργία. Ο συνδυασμός των δύο μεταβλητών αυξάνει την ερμηνευτική ικανότητα των μοντέλων, ιδίως στο πλαίσιο της γνωστικής επιβράδυνσης όπως καταγράφεται στη δοκιμασία TMT-A.

## Συζήτηση

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την καθιερωμένη επιστημονική θέση ότι ο ΣΔτ2 αποτελεί συστηματική νόσο, η οποία πέρα από τη μεταβολική και αγγειακή της διάσταση επηρεάζει άμεσα τη γνωστική λειτουργία, αυξάνοντας τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης, ήπιας γνωστικής διαταραχής και άνοιας.<sup>3,6</sup> Η συσχέτιση της ηλικίας και της διάρκειας του διαβήτη με μειωμένο εγκεφαλικό όγκο, καθώς και η επίδραση της μεταβολικής απορρύθμισης, υποστηρίζουν την πολυπαραγοντική επίδραση του ΣΔτ2 στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου.<sup>12,14</sup>

Η ηλικία, όπως αποδεικνύεται και από τα δεδομένα της παρούσας ανάλυσης, αποτελεί ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα έκπτωσης της εκτελεστικής λειτουργίας και της γενικής γνωστικής απόδοσης, γεγονός που ερμηνεύεται με βάση την εκφύλιση της φαιάς ουσίας και την αποδιοργάνωση των μετωπιαίων νευρωνικών δικτύων.<sup>10</sup> Συγκεκριμένα, ηλικιωμένα άτομα που ζουν με διαβήτη εμφανίζουν απώλεια όγκου σε περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος, που είναι κρίσιμες για τον σχεδιασμό, τη μνήμη και την αυτορρύθμιση. Οι δομικές αυτές αλλοιώσεις

έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ικανότητα σχεδιασμού, δυσκολίες μνήμης και ελάττωση της γνωστικής ευελιξίας, ακόμη και σε άτομα χωρίς εμφανή κλινική άνοια.<sup>8</sup>

Η γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c), αν και ασθενέστερος προγνωστικός παράγοντας της εκτελεστικής λειτουργίας σε σύγκριση με την ηλικία, σχετίζεται σημαντικά με την ταχύτητα επεξεργασίας και τη συνολική γνωστική απόδοση, μέσω μηχανισμών όπως το οξειδωτικό στρες, οι μικροαγγειακές βλάβες και η χρόνια φλεγμονή.<sup>2,9</sup> Ειδικά η μεταβλητότητα της HbA1c αποτελεί σημαντικό παράγοντα επιδείνωσης γνωστικών λειτουργιών, ακόμη και ανεξάρτητα από τη μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.<sup>23</sup>

Στην ανάλυσή μας δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HbA1c και της απόδοσης στη δοκιμασία CLOX, υποδηλώνοντας ότι η εκτελεστική λειτουργία επηρεάζεται κυρίως από νευροεκφυλιστικούς και δομικούς μηχανισμούς παρά από παραμέτρους μεταβολικού ελέγχου. Αυτή η παρατήρηση ευθυγραμμίζεται με πρόσφατα ευρωπαϊκά και διεθνή δεδομένα, τα οποία δείχνουν ότι η μεταβλητότητα της HbA1c (HbA1c variability) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για γνωσιακή έκπτωση και άνοια, ανεξάρτητα από τη μέση τιμή HbA1c, υποδηλώνοντας ότι οι γνωσιακές επιπτώσεις του ΣΔτ2 υπερβαίνουν τον παραδοσιακό μεταβολικό έλεγχο και αντανακλούν πιο σύνθετους νευροεκφυλιστικούς μηχανισμούς.<sup>24</sup> Επιπλέον, πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ψυχολογική επιβάρυνση, όπως στρες και κατάθλιψη, σχε-

τίζεται με επιδείνωση της μνήμης και της εκτελεστικής λειτουργίας, ενισχύοντας την πολυπαραγοντική φύση της γνωσιακής έκπτωσης σε άτομα με ΣΔτ2.<sup>25,26</sup>

Η συννοσηρότητα διαβήτη με κατάθλιψη, άγχος και διαβητικό stress έχει συσχετιστεί με χαμηλότερες επιδόσεις σε τεστ προσοχής και μνήμης, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αύξηση της κορτιζόλης και τη διαταραχή της νευροδιαβίβασης.<sup>27</sup> Παράλληλα, είναι πιθανό ότι οι ψυχολογικοί αυτοί παράγοντες επιβαρύνουν την ήδη δυσλειτουργική αυτορρύθμιση και έτσι επιταχύνουν τη γνωστική φθορά.<sup>15</sup>

Η αλληλεπίδραση διατροφής, άσκησης, ηλικίας και φαρμακολογικών παρεμβάσεων διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της γνωστικής λειτουργίας και τη μείωση του κινδύνου γνωσιακής έκπτωσης σε ηλικιωμένους και σε άτομα με μεταβολικές νόσους, όπως ο διαβήτης.<sup>12,28</sup>

Τα τελευταία έτη, η φαρμακολογική διαχείριση του διαβήτη έχει διευρυνθεί με θεραπευτικές επιλογές που επιδρούν θετικά και στη γνωστική λειτουργία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δράση των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 (GLP-1RAs), οι οποίοι πέραν της ρύθμισης της γλυκόζης έχει υποστηριχθεί ότι ασκούν και νευροπροστατευτική επίδραση.<sup>17,18</sup> Μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων δοκιμών δείχνουν ότι η θεραπεία με GLP-1RAs, σεμαγλουτίδη και λιραγλουτίδη σχετίζεται με βελτίωση δεικτών γνωστικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΣΔτ2.<sup>12,18</sup> Πρόσφατη μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η χρήση GLP-1RAs συσχετίζεται με μειωμένη επίπτωση άνοιας σε σύγκριση με μη GLP-1 θεραπείες.<sup>29,30</sup> Επιπλέον, δεδομένα απεικόνισης εγκεφάλου υποδεικνύουν ότι η χρήση λιραγλουτίδης σχετίζεται με πιο αργή απώλεια φαιάς ουσίας σε περιοχές κρίσιμες για τη μνήμη.<sup>31</sup>

Τα παραπάνω ενισχύουν την αναγκαιότητα πολυεπίπεδης παρέμβασης στα άτομα με ΣΔτ2. Η ενσωμάτωση νευρογνωστικών δοκιμασιών, όπως το MMSE και το TMT-A στην τυπική κλινική παρακολούθηση, μπορεί να προσφέρει πρώιμη διάγνωση γνωστικών αλλαγών. Παράλληλα, η ψυχολογική ενδυνάμωση και η φαρμακευτική επιλογή θεραπειών με πιθανές γνωστικές ωφέλειες θα μπορούσαν να αποτελέσουν κρίσιμους πυλώνες πρόληψης και επιβράδυνσης της γνωστικής έκπτωσης στα άτομα με διαβήτη.

### Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, ο σχεδιασμός ως συγχρονική μελέτη δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το πιθανό αίτιο των ευρημάτων μας. Δεύτερον, το δείγμα

περιορίστηκε σε άτομα που παρακολουθούνται σε ένα μόνο νοσοκομείο, γεγονός που ενδέχεται να περιορίζει τη γενικευσιμότητα των ευρημάτων. Επιπλέον, δεν ελέγχθηκαν άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η φυσική δραστηριότητα, η φαρμακευτική αγωγή και η εκπαίδευση, που ενδέχεται να επηρεάζουν τη γνωστική απόδοση.

### Μελλοντικές κατευθύνσεις

Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να εστιάσουν σε μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες, προκειμένου να διεκρινιστεί η αιτιώδης σχέση μεταξύ HbA1c και γνωστικής έκπτωσης. Η αξιολόγηση των επιδράσεων συγκεκριμένων φαρμακευτικών κατηγοριών, όπως των GLP-1 αναλόγων και των SGLT2 αναστολέων, στην πρόληψη της γνωστικής διαταραχής αποτελεί κρίσιμο ερευνητικό πεδίο. Επιπλέον, συνιστάται η χρήση νευροαπεικονιστικών εργαλείων (π.χ. fMRI) για την αποτύπωση των λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο. Τέλος, η ένταξη πολυπαραγοντικών παρεμβάσεων που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, ψυχολογική ενδυνάμωση και εκπαίδευση ανθρώπων μπορεί να αποτελέσει το επόμενο βήμα για την πρόληψη της διαβητικής γνωστικής έκπτωσης.

### Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει τη σημαντική συμβολή τόσο της ηλικίας όσο και της γλυκαιμικής ρύθμισης στη γνωστική λειτουργία ατόμων με ΣΔτ2. Η ηλικία είχε ισχυρή αρνητική επίδραση στη γενική γνωστική ικανότητα, την εκτελεστική λειτουργία και την ταχύτητα επεξεργασίας, επιβεβαιώνοντας τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ γήρανσης και γνωστικής έκπτωσης. Ωστόσο, ιδιαίτερης σημασίας είναι η διαπίστωση ότι και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) επηρεάζει ανεξάρτητα τη γνωστική απόδοση –κυρίως τη γενική νοητική κατάσταση και την ταχύτητα επεξεργασίας– ακόμη και σε άτομα μέσης ηλικίας, ανεξάρτητα από τον παράγοντα της ηλικίας.

Η HbA1c δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική επίδραση στην εκτελεστική λειτουργία, γεγονός που ενδεχομένως υποδεικνύει ότι συγκεκριμένες γνωστικές περιοχές επηρεάζονται διαφορετικά από τη μεταβολική απορρύθμιση. Η επιλεκτική αυτή επίδραση ενισχύει την άποψη ότι η υπεργλυκαιμία και οι συνακόλουθες νευρομεταβολικές μεταβολές δρουν στοχευμένα σε συγκεκριμένα νευρωνικά δίκτυα, με διαφορετικό τρόπο από ό,τι οι φυσιολογικές εκφυλιστικές αλλαγές της ηλικίας.

Τα παραπάνω ευρήματα ενισχύουν την ανάγκη για ολιστική αντιμετώπιση του ατόμου που ζει με διαβήτη, η οποία δεν περιορίζεται στη σωματική υγεία, αλλά λαμβάνει υπόψη και τις νοητικές παραμέτρους που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα και τη θεραπευτική συμμόρφωση. Η τακτική αξιολόγηση της γνωστικής κατάστασης με έγκυρα νευροψυχολογικά εργαλεία, ακόμη και σε κλινικά σταθερούς ασθενείς μέσης ηλικίας, κρίνεται απαραίτητη για την έγκαιρη ανίχνευση γνωστικής έκπτωσης.

Μελλοντικές προοπτικές εστιάζουν στην ανάγκη για παρεμβατικές μελέτες που θα διερευνήσουν εάν η βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης μπορεί να αναστείλει ή να περιορίσει την εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης στον διαβητικό πληθυσμό.

**Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων:** Καμία.

**Δήλωση Χρηματοδότησης:** Η παρούσα μελέτη δεν έλαβε καμία εξωτερική χρηματοδότηση. Όλες οι διαδικασίες υλοποιήθηκαν στο πλαίσιο εσωτερικής ερευνητικής δραστηριότητας του φορέα υλοποίησης.

## Abstract

### The effect of glycemic control on cognitive functions in individuals with diabetes mellitus regardless of age

R. Toma, T. Mpeli, V. Zairi, M. Vidali, E. Sideri, K. Voumvourakis, A. Melidonis

*Hellenic Diabetol Chro* 2026; 37, 1: 47-54

**Aim:** Cognitive decline is a common yet often underestimated complication of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). This study investigates the effect of glycemic control on cognitive function in individuals with T2DM, independently of age.

**Material – Methods:** The study included 570 individuals with T2DM. The mean duration since diagnosis was 11.69 years, mean age was 62.6 years, and mean HbA1c was 6.52% (range 4%-14%). Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE; general cognition), Trail Making Test Part A (TMT-A; processing speed) and CLOX (executive function). Analyses included Pearson correlations and multiple linear regression to determine factors influencing cognitive function.

**Results:** Age was negatively correlated with MMSE ( $r = -0.26$ ) and CLOX ( $r = -0.27$ ), and positively with TMT-A ( $r = 0.47$ ). HbA1c was negatively correlated with MMSE ( $r = -0.18$ ), positively with TMT-A ( $r = 0.32$ ), and showed no significant association with CLOX ( $r = -0.06$ ). Age significantly predicted poorer performance across all cognitive domains. Importantly, multiple regression showed that HbA1c independently predicted lower general cognitive function ( $\beta = -0.118$ ,  $p = 0.003$ ), regardless of age.

**Conclusions:** While age remains a key determinant of cognitive decline, our findings highlight HbA1c as an independent prognostic factor for cognitive impairment in individuals with T2DM. Poor glycemic control primarily affects general cognition and processing speed, even among middle-aged adults. Integrating neuropsychological assessment into routine diabetes care may allow for early detection and prevention of cognitive dysfunction.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), cognitive function, age, HbA1c, executive function, MMSE

## Βιβλιογραφία

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023; 46(Suppl. 1): S1-291.
2. Lucia S, Fornaro S, Federici M, Rumiati RI. The impact of type 2 diabetes on aging: multidimensional approaches to preserve cognitive health. *Acta Diabetol* 2025; 62: 2223-34. doi: 10.1007/s00592-025-02583-3.
3. Ab-Hamid N, Omar N, Ismail CAN, Long I. Diabetes and cognitive decline: challenges and future direction. *World J Diabetes* 2023; 14: 795-807. doi: 10.4239/wjd.v14.i6.795.
4. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, Kalinderi K, Papamitsou T, Papaliagkas V. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2687. doi: 10.3390/ijms23052687.
5. Antal B, McMahon LP, Sultan SF, et al. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analysis.

- ses. *Elife* 2022; 11: e73138. doi: 10.7554/eLife.73138.
6. Xie K, Perna L, Schöttker B, Kliegel M, Brenner H, Mons U. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in older adults in Germany – results from a population-based cohort. *BMC Geriatr* 2022; 22: 455. doi: 10.1186/s12877-022-03151-y.
  7. Moran C, Whitmer RA, Dove Z, et al. HbA1c variability associated with dementia risk in people with type 2 diabetes. *Alzheimers Dement* 2024; 20: 5561-9. doi: 10.1002/alz.14066.
  8. Zhang T, Shaw M, Cherbuin N. Association between type 2 diabetes mellitus and brain atrophy: a meta-analysis. *Diabetes Metab J* 2022; 46: 781-802. doi: 10.4093/dmj.2021.0189.
  9. Gautam D, Chaurasia RN. Early diagnostic and prognostic biomarkers of diabetes and cognitive impairment. In: Bagchi D, Banik SP, Chaurasia RN, eds. *Diabetes and Neurodegeneration*. Elsevier, 2026; 325-32. doi: 10.1016/B978-0-443-33355-2.00014-1.
  10. Wang Y, Liu D, Wang H, et al. The role of physical activity in preventing cognitive decline among U.S. older adults with diabetes and prediabetes: a cross-sectional study. *Front Public Health* 2025; 13: 1603627. doi: 10.3389/fpubh.2025.1603627.
  11. Satapathy P, Pratima P, Gaidhane AM, et al. Prevalence and impact of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus on cognitive impairment and depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2025; 17: 187. doi: 10.1186/s13098-025-01759-9.
  12. Khemka S, Reddy A, Garcia RI, et al. Role of diet and exercise in aging, Alzheimer's disease, and other chronic diseases. *Ageing Res Rev* 2023; 91: 102091. doi: 10.1016/j.arr.2023.102091.
  13. de la Monte SM. Insulin resistance and neurodegeneration: progress towards the development of new therapeutics for Alzheimer's disease. *Drugs* 2017; 77: 47-65. doi: 10.1007/s40265-016-0674-0.
  14. Lacy ME, Moran C, Gilsanz P, Beeri MS, Karter AJ, Whitmer RA. Comparison of cognitive function in older adults with type 1 diabetes, type 2 diabetes, and no diabetes: results from the Study of Longevity in Diabetes (SOLID). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022; 10: e002557. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002557.
  15. Thummasorn S, Apichai S, Chupradit S, et al. T2DM patients with depression have higher levels of hyperglycemia and cognitive decline than T2DM patients. *PLoS One* 2022; 17: e0273327. doi: 10.1371/journal.pone.0273327.
  16. Urkon M, Ferencz E, Szász JA, et al. Antidiabetic GLP-1 receptor agonists have neuroprotective properties in experimental animal models of Alzheimer's disease. *Pharmaceuticals* 2025; 18: 614. doi: 10.3390/ph18050614.
  17. Tang B, Sjölander A, Wastesson JW, et al. Comparative effectiveness of glucagon-like peptide-1 agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sulfonylureas on the risk of dementia in older individuals with type 2 diabetes in Sweden: an emulated trial study. *EclinicalMedicine* 2024; 73: 102689. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102689.
  18. Hölscher C. Incretin hormones GLP-1 and GIP normalize energy utilization and reduce inflammation in the brain in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: from re-purposed GLP-1 Receptor Agonists to novel dual GLP-1/GIP Receptor Agonists as potential disease-modifying therapies. *CNS Drugs* 2025; 39: 1201-20. doi: 10.1007/s40263-025-01226-z.
  19. Song J, Bai H, Xu H, Xing Y, Chen S. HbA1c Variability and the risk of dementia in patients with diabetes: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2022; 2022: 7706330. doi: 10.1155/2022/7706330.
  20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
  21. Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Perxas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test. *Assessment* 2017; 24: 183-96. doi: 10.1177/1073191115602552.
  22. Royall DR, Cordes JA, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 588-94. doi: 10.1136/jnnp.64.5.588.
  23. De Giorgi R, Ghenculescu A, Dziwisz O, et al. An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cognitive and mental health disorders. *Nat Ment Health* 2025; 3: 354-73. doi: 10.1038/s44220-025-00390-x.
  24. Gao R, Zhan M, Ke S, et al. Potential risk factors for mild cognitive impairment among patients with type 2 diabetes experiencing hypoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2024; 207: 111036. doi: 10.1016/j.diabres.2023.111036.
  25. Trento M, Charrier L, Salassa M, et al. Depression, anxiety and cognitive function in patients with type 2 diabetes: an 8-year prospective observational study. *Acta Diabetol* 2015; 52: 1157-66. doi: 10.1007/s00592-015-0806-0.
  26. Ali S, Fazid S, Hussain B, Ul Haq I, Aldekhail NM, Ul Haq Z. Anxiety, depression, and their determinants in adults with type 2 diabetes in Khyber Pakhtunkhwa: exploring psychological distress. *Psychiatry Int* 2025; 6: 125. doi: 10.3390/psychiatryint6040125.
  27. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 113-22. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002.
  28. Vidyanti AN, Rahmawati F, Rahman RH, Prodjohardjono A, Gofir A. Lifestyle interventions for dementia risk reduction: a review on the role of physical activity and diet in Western and Asian Countries. *J Prev Alzheimers Dis* 2025; 12: 100028. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100028.
  29. Wu JY, Lin YM, Hsu WH, et al. Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists and dementia risk reduction in older adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2025; 26: 105901. doi: 10.1016/j.jamda.2025.105901.
  30. Chuansangeam M, Phadungsaksawasdi P, Park HJ, Yang YH. Exploring the link between GLP-1 receptor agonists and dementia: a comprehensive review. *J Alzheimers Dis Rep* 2025; 9: 25424823251342182. doi: 10.1177/25424823251342182.
  31. Edison P. Evaluation of novel GLP-1 analogue in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2024; 20: e089799. doi: 10.1002/alz.089799.

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Αφηγηματική ανασκόπηση.

Κ. Κίτσιος<sup>1</sup>

Χ.Μ. Τρακατέλλη<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Παπαγεωργίου»

✉ Υπεύθυνος επικοινωνίας: Κ. Κίτσιος, kitsios\_k@yahoo.gr

### Περίληψη

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) αποτελούν μια από τις νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων. Παρά το τεκμηριωμένο όφελός τους στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας και μετα-αναλύσεις, πρωτίστως με τη σεμαγλουτίδη, εγείρουν ανησυχίες για πιθανή δυσμενή επίδραση της κατηγορίας αυτής στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδιαίτερα σε ασθενείς με πλημμελή γλυκαιμικό έλεγχο, μεγάλη διάρκεια νόσου και προϋπάρχουσες οφθαλμικές επιπλοκές. Δεν έχει ως τώρα αποδειχθεί αν η επιδείνωση στην αμφιβληστροειδοπάθεια οφείλεται στην ισχυρή αντιδιαβητική δράση των GLP-1RA και την απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή διαμεσολαβείται από άμεση, τοπική δράση τους στον οφθαλμό. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από κλινικές μελέτες με κατάλληλο σχεδιασμό και μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για να τεκμηριωθεί η σχέση των GLP-1RA με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

**Λέξεις-κλειδιά:** αγωνιστές του GLP-1 υποδοχέα, σεμαγλουτίδη, λιραγλουτίδη, δουλαγλουτίδη, εξενατίδη, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

### Εισαγωγή

Οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη (GLP-1RA) αποτελούν μια από τις νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων που περιλαμβάνει τη σεμαγλουτίδη, τη δουλαγλουτίδη, τη λιραγλουτίδη και την εξενατίδη. Πέρα από την ισχυρή αντιδιαβητική τους δράση, παράγοντες της κατηγορίας αυτής όπως η σεμαγλουτίδη, η δουλαγλουτίδη και η λιραγλουτίδη μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και φαίνεται να ασκούν νεφροπροστατευτική δράση κυρίως

μέσω της μείωσης της αλβουμινουρίας.<sup>1,2</sup> Επιπλέον, προκαλώντας μεταξύ άλλων σημαντική απώλεια βάρους, φάρμακα της κατηγορίας αυτής όπως η σεμαγλουτίδη και η λιραγλουτίδη έχουν ένδειξη σε υψηλές δόσεις για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.<sup>3,4</sup>

Παρά το τεκμηριωμένο όφελος των GLP-1RA στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2, τα δεδομένα για τη σχέση της κατηγορίας αυτής με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) είναι αντικρουόμενα και εγείρουν ανησυχίες για την ασφάλειά τους.<sup>5</sup> Σκοπός της

παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της επίδρασης των GLP-1RA στη ΔΑ όπως προκύπτει από δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, μετα-αναλύσεων και μελετών πραγματικού κόσμου.

## Γλυκαιμία και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η μελέτη Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) αποτέλεσε την πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που απέδειξε ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει σημαντικά τις μικροαγγειακές επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔΤ1).<sup>6</sup> Συνολικά 1.441 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εντατικοποιημένη ή συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής η HbA1c ήταν ~7,0% έναντι ~9,0% στην ομάδα ελέγχου, με αποτέλεσμα μείωση κατά 76% του κινδύνου εμφάνισης ΔΑ (πρωτογενής πρόληψη) και κατά 54% του κινδύνου εξέλιξης προϋπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας (δευτερογενής πρόληψη). Παρ' ότι τον πρώτο χρόνο παρατηρήθηκε "early worsening" της ΔΑ, το μακροπρόθεσμο όφελος ήταν σαφές: μειωμένος κίνδυνος σοβαρής μη παραγωγικής ή παραγωγικής ΔΑ (-47%) και ανάγκης φωτοπηξίας (-56%). Η μακροχρόνια παρακολούθηση κατέδειξε ότι τα οφέλη διατηρούνται για τουλάχιστον μία δεκαετία, ακόμη και μετά την εξομείωση της HbA1c μεταξύ των ομάδων ("metabolic memory").<sup>7</sup>

Ανάλογα ευρήματα ανέδειξε και η μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) σε 3.867 ασθενείς με ΣΔΤ2, όπου η εντατικοποιημένη θεραπεία με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη (HbA1c 7,0% έναντι 7,9% στην ομάδα ελέγχου) οδήγησε σε σημαντική μείωση των οφθαλμικών επιπλοκών, με το όφελος να παραμένει στη μακροχρόνια παρακολούθηση.<sup>8,9</sup> Η μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye σε ασθενείς με ΣΔΤ2 (περίπου οι μισοί με προϋπάρχουσα ΔΑ) έδειξε ότι η επίτευξη HbA1c <6,0% μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 33% σε 4 χρόνια.<sup>10</sup> Ωστόσο, άλλες μεγάλες δοκιμές σε ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔΤ2 και κακή γλυκαιμική ρύθμιση (HbA1c >8,0%) δεν επιβεβαίωσαν όφελος από τον πολύ αυστηρό γλυκαιμικό στόχο.<sup>11,12</sup>

Συνολικά, η εντατικοποιημένη ρύθμιση της γλυκαιμίας μειώνει την εμφάνιση και εξέλιξη της ΔΑ, με τα μεγαλύτερα οφέλη να παρατηρούνται όταν η παρέμβαση εφαρμόζεται νωρίς στην πορεία της νόσου.

## Η έκφραση των GLP-1 υποδοχέων στον ανθρώπινο οφθαλμό

Πολλαπλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της επιδείνωσης στη ΔΑ που προκαλείται από την απότομη γλυκαιμική ρύθμιση κατά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας, μετά από μεταβολική χειρουργική ή κατά την εγκυμοσύνη.<sup>13</sup> Μεταβολές στην ωσμωτικότητα του πλάσματος, επίταση του οξειδωτικού στρες, αυξημένη σύνθεση των Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), συνεργική δράση ινσουλίνης και VEGF που οδηγεί σε αύξηση της διαπερατότητας του αρτηριακού τοιχώματος και διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού έχουν μελετηθεί σε πειραματικά μοντέλα ως πιθανοί διαμεσολαβητές της παροδικής επιδείνωσης, χωρίς ωστόσο οριστικά συμπεράσματα.<sup>14-16</sup>

Το ενδεχόμενο άμεσης τοπικής δράσης των GLP-1RA στον αμφιβληστροειδή έχει διερευνηθεί σε διαβητικά ποντίκια.<sup>17</sup> Σε μια μελέτη, η ενστάλαξη οφθαλμικών σταγόνων σεμαγλουτίδης έδειξε να ασκεί προστατευτική δράση στην εκφύλιση των νευρώνων του αμφιβληστροειδούς και στην ακεραιότητα του τοιχώματος των αγγείων. Καθώς τα επίπεδα γλυκόζης δεν επηρεάστηκαν από την τοπική εφαρμογή του φαρμάκου, το ευνοϊκό αποτέλεσμα αποδόθηκε πρωτίστως στις αντιφλεγμονώδεις και αντιαποπτωτικές δράσεις της σεμαγλουτίδης.<sup>18</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπινους οφθαλμούς με και χωρίς παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, GLP-1 υποδοχείς ανιχνεύθηκαν σε μεμονωμένα γαγγλιονικά κύτταρα στους φυσιολογικούς οφθαλμούς, όχι όμως σε κύτταρα του τοιχώματος των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του χοριοειδούς ή σε κύτταρα του μέλαγχρου επιθηλίου.<sup>19</sup> Αντίθετα, δεν ανιχνεύθηκαν GLP-1 υποδοχείς στους οφθαλμούς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια στους οποίους είχε προηγηθεί φωτοπηξία, ακόμη και σε περιοχές που χαρακτηρίζονταν από παρουσία νεο-αγγείωσης. Περισσότερες μελέτες σε ανθρώπινους οφθαλμούς με τεχνικές ανίχνευσης των GLP-1 υποδοχέων υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας χρειάζονται για τη διερεύνηση ενδεχόμενης τοπικής επίδρασης των GLP-1RA σε ασθενείς με ΣΔ με ή χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>20</sup>

## Θεραπεία με GLP-1RA και οφθαλμικές επιπλοκές του ΣΔ

Τα περισσότερα δεδομένα για τη σχέση των GLP-1RA με την αμφιβληστροειδοπάθεια προέρχονται από τις

μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας των φαρμάκων αυτών, στις οποίες οι μικροαγγειακές επιπλοκές δεν είχαν συμπεριληφθεί στα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία. Τα διαφορετικά κριτήρια και η διαφορετική μεθοδολογία στην εκτίμηση της βαρύτητας και στην παρακολούθηση της αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και η μικρή σχετικά χρονική διάρκεια των μελετών, περιορίζουν την ισχύ τους και καθιστούν αναγκαία την κριτική θεώρηση των δεδομένων.<sup>21</sup>

Στη μελέτη Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) 3.297 ασθενείς με ΣΔτ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σεμαγλουτίδη έως 1,0 mg εβδομαδιαίως ή εικονικό φάρμακο, με πρωτεύον καταληκτικό σημείο τον συνδυασμό θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρου εμφράγματος μυοκαρδίου και μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>22</sup> Μετά από 104 εβδομάδες, επιπλοκές ΔΑ παρουσιάστηκαν σε 50 ασθενείς (3%) στην ομάδα της σεμαγλουτίδης και σε 29 ασθενείς (1,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (HR 1,76· 95% CI 1,11 έως 2,78·  $p=0,02$ ) με τη διαφορά στην επίπτωση να γίνεται εμφανής από τις πρώτες εβδομάδες. Αριθμητικά περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της σεμαγλουτίδης χρειάστηκαν παρέμβαση με φωτοπηξία και ενδοϋαλοειδικές ενέσεις ή παρουσίασαν ενδοϋαλοειδική αιμορραγία ή τύφλωση σχετιζόμενη με τον ΣΔ. Από τους 79 ασθενείς με αμφιβληστροειδικές επιπλοκές, οι 66 (83,5%) είχαν προϋπάρχουσα ΔΑ κατά την έναρξη [42 από 50 (84,0%) στην ομάδα της σεμαγλουτίδης και 24 από 29 (82,8%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου].

Τα δεδομένα της SUSTAIN-6 έρχονται σε αντίθεση με άλλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές κατά τη φάση ανάπτυξης του φαρμάκου (SUSTAIN 1-5 και μελέτες σε ιαπωνικούς πληθυσμούς), στις οποίες η εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη συγκρίθηκε με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες χωρίς να υπάρξει διαφοροποίηση ως προς την επίπτωση της ΔΑ.<sup>23-27</sup> Στις μελέτες αυτές δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια ή σοβαρή ωχροπάθεια.

Στη μελέτη A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW), ασθενείς με ΣΔτ2 και χρόνια νεφρική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη ή εικονικό φάρμακο και η επίπτωση της ΔΑ ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>28</sup> Ωστόσο, προϋπάρχουσα ασταθής ή σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια

και ωχροπάθεια συμπεριλήφθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού.

Στη μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας της από του στόματος ημερήσιας σεμαγλουτίδης Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (PIONEER 6), η επίπτωση της ΔΑ δεν διαφοροποιήθηκε μεταξύ των ομάδων.<sup>29</sup> Προϋπάρχουσα παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και ωχροπάθεια συμπεριλήφθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού.

Σε αντίθεση με τη σεμαγλουτίδη, οι μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας άλλων GLP-1RA—λιραγλουτίδη (LEADER), εβδομαδιαία εξενατίδη (EXSCEL) και δουλαγλουτίδη (REWIND)—δεν ανέδειξαν αυξημένη επίπτωση οφθαλμικών επιπλοκών σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.<sup>30-33</sup> Ωστόσο, στις μελέτες αυτές τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από απλή καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς οφθαλμολογικές εξετάσεις σε προκαθορισμένες επισκέψεις. Πρόσφατα ένας νεότερος, μικρομοριακός, μη πεπτιδικός, από του στόματος χορηγούμενος αγωνιστής του GLP-1 υποδοχέα, η ορφοργλιπρόνη μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ως προς την ασφάλεια και αποτελεσματικότητά της σε άτομα με ΣΔτ2 ή άτομα με παχυσαρκία χωρίς ΣΔ.<sup>34,35</sup> Στις μελέτες αυτές δεν διαπιστώθηκε αυξημένη επίπτωση ΔΑ από τη θεραπεία με ορφοργλιπρόνη.

Τα δεδομένα των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Σε μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, οι Bethel και συν. ανέφεραν ότι δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με GLP-1RA και αμφιβληστροειδοπάθειας (OR 1,10· 95% CI 0,93 έως 1,30).<sup>21</sup> Ομοίως, οι Jiao και συν. σε μετα-ανάλυση 20 RCTs με >24.000 ασθενείς δεν διαπίστωσαν συσχέτιση (OR 1,17· 95% CI 0,98 έως 1,39).<sup>36</sup> Αντίθετα, οι Yoshida και συν. σε μετα-ανάλυση 13 RCTs με GLP-1RA με αποδεδειγμένο καρδιαγγειακό όφελος διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της ΔΑ (OR 1,23· 95% CI 1,05 έως 1,44).<sup>37</sup>

Σε μετα-ανάλυση 60 RCTs με >60.000 ασθενείς, οι Avgerinos και συν. δεν διαπίστωσαν συσχέτιση της θεραπείας με GLP-1RA με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ, ωστόσο παρατηρήθηκε αύξηση του κινδύνου ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας (OR 1,93· 95% CI 1,09 έως 3,42).<sup>38</sup> Στην εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη, σε μετα-ανάλυση 13 RCTs, οι Andreadis και συν. δεν διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου ΔΑ (OR 1,32· 95% CI 0,98 έως 1,77).<sup>39</sup> Ομοίως, η από του στόματος σεμαγλουτίδη δεν συσχετίστηκε με τη ΔΑ σε μετα-ανάλυση 11 RCTs.<sup>40</sup> Οι Wang και συν. σε μετα-ανάλυση 23 RCTs με >22.000

**Πίνακας 1.** GLP-1RA και Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ): σύνοψη τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Μελέτη (Φάρμακο)	Τύπος μελέτης	Πληθυσμός	Κύριο εύρημα για ΔΑ	Σχόλια
SUSTAIN-6 (Σεμαγλουτίδη) <sup>22</sup>	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Αυξημένος κίνδυνος επιδείνωσης ΔΑ: HR 1,76 (95% CI 1,11 έως 2,78)	Πιθανή διαμεσολάβηση από γρήγορη βελτίωση γλυκαιμίας, κυρίως σε ασθενείς με διπλή ΔΑ
LEADER (Λιραγλουτίδη) <sup>30</sup>	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Παρακολούθηση μέσω αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών
REWIND (Δουλαγλουτίδη) <sup>33</sup>	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Μακροχρόνια παρακολούθηση χωρίς οφθαλμολογική αξιολόγηση
EXSCEL (Εξενατίδη) <sup>32</sup>	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
PIIONEER-6 (Σεμαγλουτίδη από του στόματος) <sup>29</sup>	Καρδιαγγειακής ασφάλειας έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν
FLOW (Σεμαγλουτίδη) <sup>28</sup>	Νεφρικές εκβάσεις έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 και χρόνια νεφρική νόσο	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν
Frias et al. <sup>34</sup> (Ορφοργλιπρόνη)	Φάσης 2 έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 με ή χωρίς μετφορμίνη	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν
Rosenstock et al. <sup>35</sup> (Ορφοργλιπρόνη)	Φάσης 2 έναντι εικονικού φαρμάκου	ΣΔτ2 χωρίς φαρμακευτική αγωγή	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Άτομα με σοβαρή ΔΑ αποκλείστηκαν

ασθενείς δεν διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο ΔΑ, αλλά υπήρξε αυξημένος κίνδυνος σε υποομάδες ηλικίας >60 ετών και διάρκειας νόσου >10 ετών.<sup>41</sup> Τέλος, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση ομπρέλα με σύνθεση δεδομένων από 11 συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις RCTs, οι GLP-1RA δεν φάνηκε να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.<sup>42</sup> Τα δεδομένα από τις μετα-αναλύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

## Δεδομένα από μελέτες πραγματικού κόσμου

Αντικρουόμενα σε ό,τι αφορά τη σχέση των GLP-1RA και της ΔΑ είναι και τα αποτελέσματα που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης πραγματικού κόσμου. Αναλύοντας δεδομένα 2.390 ατόμων με ΣΔτ2 από μητρώα

ασθενών, οι Zheng και συν. δεν διαπίστωσαν αυξημένη επίπτωση ΔΑ σε θεραπευόμενους με GLP-1RA.<sup>43</sup> Ομοίως, σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης η θεραπεία με GLP-1RA σε σύγκριση με εκείνη με SGLT-2 αναστολείς δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.<sup>44</sup> Αντίθετα, σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη κοόρτης περίπου 2 εκατομμυρίων ισοουλινοθεραπευόμενων ασθενών με ΣΔτ2 η θεραπεία με GLP-1RA φάνηκε να αυξάνει τον κίνδυνο ΔΑ (HR 1,308· 95% CI 1,261 έως 1,357).<sup>45</sup>

## Σεμαγλουτίδη και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η σεμαγλουτίδη είναι ο GLP-1RA που κατά κύριο λόγο έχει πυροδοτήσει ανησυχίες για την ασφάλεια της κατηγορίας όσον αφορά τις οφθαλμικές επιπλοκές του

**Πίνακας 2.** GLP-1RA και Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ): σύνοψη μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Μελέτη (Φάρμακο)	Αριθμός RCTs που περιλήφθησαν	Πληθυσμός	Κύριο εύρημα για ΔΑ	Σχόλια
Jiao και συν. <sup>36</sup> (GLP-1RA)	20	>24.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Bethel και συν. <sup>21</sup> (GLP-1RA)	6	>20.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Yoshida και συν. <sup>37</sup> (GLP-1RA με καρδιαγγειακό όφελος)	13	>24.000 άτομα με ΣΔτ2	Αύξηση κινδύνου ΔΑ: OR 1,23 (95% CI 1,05 έως 1,44)	Ετερογένεια πληθυσμών
Avgerinos και συν. <sup>38</sup> (GLP-1RA)	60	>60.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Αυξημένος κίνδυνος ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας: OR 1,93 (95% CI 1,09 έως 3,42)
Andreadis και συν. <sup>39</sup> (εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη)	13	Άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Avgerinos και συν. <sup>40</sup> (από του στόματος σεμαγλουτίδη)	11	Άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	
Wang και συν. <sup>41</sup> (σεμαγλουτίδη)	23	>22.000 άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	Αυξημένη επίπτωση στις υποομάδες >60 ετών και με διάρκεια νόσου >10 ετών
Tan και συν. <sup>42</sup> (GLP-1RA)	11 μετα-αναλύσεις RCTs	Άτομα με ΣΔτ2	Δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος ΔΑ	

ΣΔ, κυρίως με βάση τα δεδομένα της μελέτης SU-STAIN-6. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι GLP-1RA θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς την εξέλιξη της ΔΑ δεν είναι επαρκώς καθορισμένοι.

Μεταξύ των διαθέσιμων GLP-1RA, η σεμαγλουτίδη εμφανίζει την ισχυρότερη αντιδιαβητική και υπογλυκαιμική δράση.<sup>46</sup> Η μεγάλη μείωση της HbA1c μέσα σε βραχύ χρονικό διάστημα έχει συσχετιστεί με παροδική επιδείνωση της προϋπάρχουσας ΔΑ και η δυσμενής επίδραση της σεμαγλουτίδης ενδεχομένως να διαμεσολαβείται από την προκαλούμενη ταχεία βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.<sup>6,47</sup> Στη SUSTAIN-6, η μείωση της HbA1c με τη σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου στους ασθενείς που παρουσίασαν επιπλοκές ΔΑ ήταν 1,9% και 2,5% την εβδομάδα 16, με τις δόσεις 0,5 και 1,0 mg, αντίστοιχα, έναντι 0,9% και 1,3% με το εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της μελέτης, η

μείωση της HbA1c ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με επιπλοκές ΔΑ έναντι του συνολικού πληθυσμού (-1,8% έναντι -1,4% με τη σεμαγλουτίδη 1,0 mg και -0,7% έναντι -0,4% με το εικονικό φάρμακο). Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ΔΑ, ο κίνδυνος επιδείνωσης ήταν υψηλότερος για όσους παρουσίασαν >1,5% μείωση της HbA1c την εβδομάδα 16, τόσο στην ομάδα της σεμαγλουτίδης όσο και στο εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια, η επίπτωση νέων βλαβών ήταν χαμηλή και συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων.<sup>22</sup> Σε post hoc ανάλυση διαμεσολάβησης, μετά από στάθμιση για τη μείωση της HbA1c την εβδομάδα 16, ο κίνδυνος ΔΑ δεν διαφοροποιούνταν μεταξύ σεμαγλουτίδης και εικονικού φαρμάκου (HR 1,22· 95% CI 0,71 έως 2,09· p=0,48), υποδηλώνοντας ότι η ταχεία μείωση της HbA1c αποτελεί πιθανό κύριο παράγοντα επιδείνωσης.<sup>21</sup>

Σε σύγκριση με άλλες μελέτες φάσης III του προγράμματος SUSTAIN, οι συμμετέχοντες στη SUSTAIN-6 ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη και υψηλότερη HbA1c κατά την ένταξη, αποτελώντας πληθυσμό με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για ΔΑ.<sup>48</sup> Η πλειοψηφία των ασθενών με αμφιβληστροειδικές επιπλοκές λάμβανε ινσουλίνη, γεγονός που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ.<sup>42</sup> Σε τυχαίοποιημένες μελέτες όπου η σεμαγλουτίδη σε δόση 2,4 mg εβδομαδιαίως χρησιμοποιήθηκε για αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε άτομα χωρίς ιστορικό ΣΔτ2, δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές από τον αμφιβληστροειδή.<sup>49-51</sup>

Πέραν της ΔΑ, πρόσφατα δεδομένα εγείρουν ανησυχία για συσχέτιση της θεραπείας με σεμαγλουτίδη με μη αρτηριτιδική πρόσθια ισχαιμική οπτική νευροπάθεια (ΝΑΙΟΝ). Σε δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων που ανέλυσαν δεδομένα από μεγάλα μητρώα ασθενών με ΣΔτ2 που ξεκίνησαν θεραπεία με σεμαγλουτίδη διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΝΑΙΟΝ σε χρήστες σεμαγλουτίδης.<sup>52,53</sup> Αναφορές περιστατικών περιγράφουν οξεία, συχνά αμφοτερόπλευρη, απώλεια όρασης εντός μηνών από την έναρξη θεραπείας.<sup>54,55</sup> Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν απότομη απώλεια βάρους, πτώση αρτηριακής πίεσης, ταχεία βελτίωση γλυκαιμικού ελέγχου και ανατομικούς προδιαθεσικούς παράγοντες όπως «στενός» οπτικός δίσκος.<sup>56,57</sup> Η Επιτροπή Ασφαλείας του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (European Medicine Agency, EMA) αναγνώρισε τη ΝΑΙΟΝ ως πολύ σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια και συνέστησε ενημέρωση των πληροφοριών προϊόντος με οδηγία για άμεση διακοπή και οφθαλμολογική αξιολόγηση σε περίπτωση αιφνίδιας απώλειας όρασης.<sup>58</sup>

## Συμπεράσματα

Παρά το καλά τεκμηριωμένο όφελος των GLP-1RA στην πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και της νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔτ2, τα δεδομένα για τη σχέση της κατηγορίας αυτής με τη ΔΑ παραμένουν αντικρουόμενα. Η έναρξη θεραπείας με σεμαγλουτίδη σε αρρυθμιστούς ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ και με προϋπάρχουσες οφθαλμικές επιπλοκές ενδέχεται να επιδεινώσει την αμφιβληστροειδοπάθεια. Δεν έχει τεκμηριωθεί αν το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην ισχυρή αντιδιαβητική δράση της σεμαγλουτίδης και στην προκαλούμενη απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή διαμεσολαβείται από τοπική δράση των GLP-1RA στους οφθαλμούς.

Η σε εξέλιξη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη FOCUS, στην οποία μελετάται η επίδραση της εβδομαδιαίας σεμαγλουτίδης 1,0 mg έναντι εικονικού φαρμάκου σε περίπου 1.500 ασθενείς με ΣΔτ2 για 5 έτη, αναμένεται να δώσει πιο αξιόπιστες απαντήσεις για την επίδραση της σεμαγλουτίδης στη ΔΑ.<sup>59</sup> Μέχρι τότε, η διενέργεια βυθοσκόπησης και η αντιμετώπιση τυχόν προϋπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας πριν από την έναρξη θεραπείας με GLP-1RA, ιδιαίτερα σε αρρυθμιστούς ασθενείς με μεγάλη διάρκεια νόσου, θα μπορούσε να περιορίσει τον κίνδυνο επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας. Επομένως, απαιτείται προσεκτική εξατομίκευση της θεραπείας με GLP-1RA σε ασθενείς με ΣΔ και προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια, έως ότου τα αποτελέσματα της μελέτης FOCUS δώσουν σαφέστερες κατευθύνσεις.

## Abstract

### Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy. Narrative review

K. Kitsios, C.M. Trakatelli

*Hellenic Diabetol Chro* 2026; 37, 1: 55-63

Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RA) is a new class of antidiabetic medications. Despite their proven cardioprotective and nephroprotective effects in people with type 2 diabetes, data from randomized controlled trials assessing their cardiovascular safety raise concerns for deterioration of diabetic retinopathy, predominantly with semaglutide treatment. This effect seems to be more pronounced in people with long-standing diabetes, suboptimal glycemic control, and preexisting severe diabetic retinopathy. Whether deterioration in retinopathy is the result of high antidiabetic efficacy of GLP-1RAs and substantial abrupt glycemic control, or is mediated by an immediate, ocular effect remains to be elucidated. More data from clinical trials with relevant outcomes and longer duration are warranted to explore the relationship of GLP-1RAs with diabetic retinopathy.

**Keywords:** GLP-1RA, semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide, diabetic retinopathy

## Βιβλιογραφία

1. *Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20: 189. doi: 10.1186/s12933-021-01366-8.
2. *Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators.* Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391: 109-21. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
3. *Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 Study Group.* Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
4. *Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group.* A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373: 11-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
5. *Saw M, Wong VW, Ho IV, Liew G.* New anti-hyperglycaemic agents for type 2 diabetes and their effects on diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2019; 33: 1842-51. doi: 10.1038/s41433-019-0494-z.
6. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
7. *Aiello LP; DCCT/EDIC Research Group.* Diabetic retinopathy and other ocular findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 17-23. doi:10.2337/dc13-2251.
8. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53. Erratum in: *Lancet* 1999; 354: 602. PMID: 9742976.
9. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW.* 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89. doi: 10.1056/NEJMoa0806470.
10. *The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-44. doi: 10.1056/NEJMoa1001288. Erratum in: *N Engl J Med* 2011; 364: 190. Erratum in: *N Engl J Med* 2012; 367: 2458.
11. *The ADVANCE Collaborative Group.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
12. *Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; VADT Investigators.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431. Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 361: 1028. Erratum in: *N Engl J Med* 2009; 361: 1024-5. doi: 10.1056/NEJMc096250.
13. *Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR.* Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 454-66. doi: 10.1111/dom.13538.
14. *Kennedy A, Frank RN.* The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. *Curr Eye Res* 2011; 36: 168e177. doi: 10.3109/02713683.2010.521968.
15. *Abcouwer SF, Lin CM, Wolpert EB, et al.* Effects of ischemic preconditioning and bevacizumab on apoptosis and vascular permeability following retinal ischemia-reperfusion injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5920-33. doi: 10.1167/iovs.10-5264.
16. *Casson RJ, Wood JPM, Osborne NN.* Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 816-20. doi: 10.1136/bjo.2003.024661.
17. *Olivares AM, Althoff K, Chen GF, et al.* Animal models of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rep* 2017; 17: 93. doi: 10.1007/s11892-017-0913-0.
18. *Hernández C, Bogdanov P, Corraliza L, et al.* Topical administration of GLP-1 receptor agonists prevents retinal neurodegeneration in experimental diabetes. *Diabetes* 2016; 65: 172-87. doi: 10.2337/db15-0443.
19. *Hebsgaard JB, Pyke C, Yildirim E, Knudsen LB, Heegaard S, Kvist PH.* Glucagon-like peptide-1 receptor expression in the human eye. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2304-8. doi: 10.1111/dom.13339.
20. *Berkovic MC, Strollo F.* Semaglutide-eye-catching results. *World J Diabetes* 2023; 14: 424-34. doi: 10.4239/wjd.v14.i4.424.
21. *Bethel AM, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC.* HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 Receptor Agonist cardiovascular outcome trials: A meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* 2021; 44: 290-6. doi: 10.2337/dc20-1815.
22. *Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
23. *Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 251-60. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
24. *Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 341-54. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X.
25. *Ahmann A, Capehorn M, Charpentier G, et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. exenatide ER in

- subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3). American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions; June 10-14, 2016: New Orleans, LA.
26. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonyleureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-66. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30085-2.
  27. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Efficacy and safety of semaglutide once-weekly vs placebo as add-on to basal insulin alone or in combination with metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 5). *Diabetologia* 2016; 59: (Suppl. 1): S364-5. doi: 10.1007/s00125-016-4046-9.
  28. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2024; 391: 109-21. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
  29. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-51. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
  30. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
  31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-39. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
  32. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Microvascular and cardiovascular outcomes according to renal function in patients treated with once-weekly exenatide: insights from the EXSCEL trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 446-52. doi: 10.2337/dc19-1065.
  33. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
  34. Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase 2 study. *Lancet* 2023; 402: 472-83. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01302-8. Erratum in: *Lancet* 2023; 402: 774. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01811-1. Erratum in: *Lancet* 2024; 403: 2786. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01314-X.
  35. Rosenstock J, Hsia S, Nevarez Ruiz L, et al; ACHIEVE-1 Trial Investigators. Orforglipron, an oral small-molecule GLP-1 receptor agonist, in early type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2025; 393: 1065-76. doi: 10.1056/NEJMoa2505669.
  36. Jiao X, Peng P, Zhang Q, Shen Y. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Drug Investig* 2023; 43: 915-26. doi: 10.1007/s40261-023-01319-x.
  37. Yoshida Y, Joshi P, Barri S, et al. Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes – A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2022; 36: 108255. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108255.
  38. Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 188-93. doi: 10.1111/dom.13484.
  39. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2255-63. doi: 10.1111/dom.13361.
  40. Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22: 335-45. doi: 10.1111/dom.13899.
  41. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and diabetic retinopathy risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2022; 42: 17-28. doi: 10.1007/s40261-021-01110-w.
  42. Tan L, Wang Z, Okoth K, et al. Associations of antidiabetic drugs with diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes: an umbrella review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 14: 1303238. doi: 10.3389/fendo.2023.1303238.
  43. Zheng D, Li N, Hou R, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and diabetic retinopathy: nationwide cohort and Mendelian randomization studies. *BMC Med* 2023; 21: 40. doi: 10.1186/s12916-023-02753-6.
  44. Joo JH, Sharma N, Shaia J, et al. The effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on diabetic retinopathy at a tertiary care center. *Ophthalmol Sci* 2024; 4: 100547. doi: 10.1016/j.xops.2024.100547.
  45. Eleftheriadou A, Riley D, Zhao SS, et al. Risk of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a real-world data study from a global federated database. *Diabetologia* 2024; 67: 1271-82. doi: 10.1007/s00125-024-06132-5.
  46. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020; 173: 278-86. doi:10.7326/M20-0864.
  47. Vilsbøll T, Bain SC, Leiter LA, et al. Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 889-97. doi: 10.1111/dom.13172.
  48. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012; 35: 556-64. doi: 10.2337/dc11-1909.

49. *Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al; STEP 3 Investigators*. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325: 1403-13. doi: 10.1001/jama.2021.1831.
50. *Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 Study Group*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
51. *Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al; STEP 4 Investigators*. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 325: 1414-25. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
52. *Hathaway JT, Shah MP, Hathaway DB, et al*. Risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy in patients prescribed semaglutide. *JAMA Ophthalmol* 2024; 142: 732-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.2296.
53. *Cai CX, Hribar M, Sally Baxter S, et al*. Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *JAMA Ophthalmol* 2025; 143: 304-14. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.6555.
54. *Grauslund J, Taha AA, Molander LD, et al*. Once-weekly semaglutide doubles the five-year risk of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a Danish cohort of 424,152 persons with type 2 diabetes. *Int J Retina Vitreous* 2024; 10: 97. doi: 10.1186/s40942-024-00620-x.
55. *Karam EZ, Johnson N, Sensenbrenner S*. Bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy following weight loss from semaglutide (Ozempic): A case report. *Neuro-Ophthalmol* 2025; 49: 313-9. doi: 10.1080/01658107.2024.2411260.
56. *Ahmadi H, Hamann S*. Anterior ischemic optic neuropathy in patients treated with semaglutide: report of four cases with a possible association. *BMC Ophthalmol* 2025; 25: 132. doi: 10.1186/s12886-025-03958-4.
57. *Simonsen E, Lund LC, Ernst MT, et al*. Use of semaglutide and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a Danish-Norwegian cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2025; 27: 3094-103. doi: 10.1111/dom.16316.
58. *European Medicines Agency*. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) recommendations on signals: semaglutide – risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. EMA; 6 June 2025. (Document No. EMA/186862/2025).
59. *ClinicalTrials. US National Library of Medicine*. A research study to look at how semaglutide compared to placebo affects diabetic eye disease in people with type 2 diabetes (FOCUS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03811561>.

## ΝΕΚΡΟΛΟΓΙΑ

### Φώτης Παυλάτος†

Ο Φώτης Παυλάτος γεννήθηκε στο Ληξούρι της Κεφαλληνίας, αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ και το 1953 τελείωσε την ειδικότητά του στην Παθολογία. Την περίοδο 1961-1965 εργάστηκε στη Μονάδα Έρευνας του Μεταβολισμού στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας υπό τον διάσημο Καθηγητή Peter H. Forsham (1915-1995). Ο Παυλάτος ασχολήθηκε ερευνητικά με τα επινεφρίδια και το 1965 επινόησε τη διαγνωστική δοκιμασία ελέγχου της υπερλειτουργίας των επινεφριδίων με τη χορήγηση δεξαμεθαζόνης (δοκιμασία Παυλάτου). Το 1969 εξελέγη Υφηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Παρά το σπουδαίο έργο του παρέμεινε πάντα προσιτός και ταπεινός. Εργάστηκε όλα τα χρόνια του στην Α' Παθολογική Κλινική στο «Λαϊκό» Νοσοκομείο Αθηνών, όπου οργάνωσε το Ενδοκρινολογικό και Διαβητολογικό Εξωτερικό Ιατρείο.

Έχει τιμηθεί για το σπουδαίο έργο του και την προσφορά του στην ιατρική επιστήμη και την κοινωνία από την Ευρωπαϊκή Ενδοκρινολογική Εταιρεία, την Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία, την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, την Εταιρεία Ιατρικών Σπουδών, την Εταιρεία Διάδοσης του Ιπποκρατείου Πνεύματος και την Ακαδημία Αθηνών. Το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας αναφέρει τιμητικά το έργο του. Ο Φώτης Παυλάτος υπήρξε εμπνευσμένος δάσκαλος, με αγάπη προς τους φοιτητές και τους ασθενείς, και άοκνος ερευνητής. Παράλληλα είχε αναπτύξει μια σπουδαία λογοτεχνική δραστηριότητα. Ένα ποίημά του αναρτήθηκε στους τοίχους του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνιας. Από το 2008 η αίθουσα διδασκαλίας στο «Λαϊκό» Νοσοκομείο φέρει το όνομά του.

Στη μνήμη μου ο Φώτης Παυλάτος ήταν διακεκριμένος γιατρός ενδοκρινολόγος που ανήκε στην πρώτη ομάδα ενδοκρινολόγων της Αθήνας μαζί με τον αείμνηστο Τζων Αλιβιζάτο. Τον άκουσα για πρώτη φορά σε μια ομιλία του σε εκδήλωση της Ιατρικής Εταιρείας Θεσσαλονίκης όταν ήμουν πολύ νεαρός γιατρός. Ήταν ο τελευταίος ομιλητής σε στρογγυλή τράπεζα και τελείωσε με μια διαφάνεια που έδειχνε έναν ρόδινο ουρανό και γραμμένα τα λόγια «Το μέλλον των διαβητικών θα είναι ρόδινο». Από αυτή τη διαφάνεια φαινόταν η ποιητική φλέβα του που ήταν η δεύτερη φύση του μετά την ιατρική.

Πολλά χρόνια αργότερα γνωριστήκαμε καλύτερα σε εκδηλώσεις της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας. Έκτοτε, έγινα αποδέκτης αλληλογραφίας του, με την οποία μου έστειλε ποιήματά του επιμελώς διακοσμημένα με ωραίες έγχρωμες εικόνες. Με μεγάλη άνεση έγραφε ποιήματα και στην αγγλική γλώσσα. Τα ποιήματα αυτά ήταν άλλα γραμμένα με ελεύθερο στίχο και άλλα με ομοιοκαταληξίες. Ήταν εμπνευσμένα από τις ευαισθησίες του σε σχέση με την εξέλιξη των κοινωνιών, την ανάγκη αποφυγής πολέμων και την καταπολέμηση της ανέχειας και των οικονομικών κρίσεων.

Ο Φώτης Παυλάτος είχε παντρευτεί δύο φορές, αλλά σχετικά γρήγορα πέθαναν και οι δύο σύζυγοι. Αυτές οι ατυχίες του προφανώς τόνωσαν την ποιητική δημιουργία του. Έζησε ακριβώς 101 χρόνια και από αυτά τα περισσότερα ως χήρος. Ήταν όμως γεμάτος ζωή και δημιουργικότητα. Θεωρώ τον εαυτό μου τυχερό για τη γνωριμία του αλλά άτυχο γιατί δεν κατοικούσαμε στην ίδια πόλη για να έχουμε πιο συχνή επικοινωνία.

Είμαι βέβαιος ότι ο αείμνηστος Φώτης θα έχει καλό παράδεισο.

Δημήτριος Καραμήτσος  
Ομότιμος καθηγητής ΑΠΘ

#### «Λογοτεχνία – Γιατρική Το ταιριαστό δίδυμο»

*Προσπαθώ να εκφράσω την αλληλεπίδραση  
των δύο αυτών «Τεχνών».*

*Πόσο, μα πόσο μοιάζουνε στ' αλήθεια  
η Γιατρική με τη Λογοτεχνία,  
[...]*

*Χέρι με χέρι, δύναμη μεγάλη,  
πολύτιμη ετούτη η προσφορά τους,  
βοηθούν σώμα και ψυχής την πάλη,  
ζουν όνειρα ξανά κι οράματά τους.*

*Του κόσμου θαυμαστές θεραπευνίδες,  
δίνουν το πνεύμα, φως, ζωή κι ελπίδες.*

## ΝΕΚΡΟΛΟΓΙΑ

### Στη μνήμη του Ele Ferrannini†

Ο καθηγητής Ιατρικής Eleftherio (Ele) Ferrannini απεβίωσε στις 23.5.2026. Αφιέρωσε τη ζωή του στη μελέτη του διαβήτη και του μεταβολισμού με πολύ σημαντική συνεισφορά στην κατανόηση, τη θεραπεία και την πρόληψη του διαβήτη.

Διετέλεσε Καθηγητής Παθολογίας στο Τμήμα Κλινικής και Πειραματικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου της Πίζας στην Ιταλία και τα τελευταία χρόνια στο Ινστιτούτο Κλινικής Φυσιολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Ερευνών της Ιταλίας. Οι πρωτότυπες μελέτες του αφορούν την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά επίσης την υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία. Σημαντική ήταν η συμβολή του στην κατανόηση της λειτουργίας και της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων *in vivo*, της επίδρασης των ινκρετινών και των καρδιαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Ο Ferrannini είχε επίσης κάνει πρωτοποριακό έργο στη θεραπευτική, συμπεριλαμβανομένης των DPP-4 αναστολέων, των SGLT2 αναστολέων και της βαριατρικής χειρουργικής. Το όραμά του ήταν να ερμηνεύσει τον διαβήτη ως αποτέλεσμα πολυοργανικών αποκρίσεων που προσδίδουν στην υπεργλυκαιμία τον κίνδυνο μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών.

Η λαμπρή συμβολή του είχε αναγνωρισθεί με τιμητικές διακρίσεις, όπως το βραβείο Claude Bernard

της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρείας (EASD) και το βραβείο Banting της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA). Είχε ανακηρυχθεί επίτιμος διδάκτωρ από τα Πανεπιστήμια του Τούρκου (Φινλανδία) και Πατρών. Διετέλεσε πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου της EASD και για πολλά χρόνια ήταν αρχισυντάκτης του περιοδικού *Diabetologia*. Το 1995 στο πλαίσιο του 4ου Πανελληνίου Διαβητολογικού Συνεδρίου της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας ήταν ο προσκεκλημένος ομιλητής στην Αρταιαίο Διάλεξη.

Εκτός από την πολύ σημαντική ερευνητική επίδοση, ο Ferrannini επέδειξε μεγάλη και αξιόλογη διδακτική δραστηριότητα και στην Ελλάδα. Συμμετείχε ενεργά τα τελευταία 30 χρόνια στα ανά διετία συνέδρια που ξεκίνησαν από το Διαβητολογικό Κέντρο του Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ και από το 2012 από την Ελληνική Εταιρεία Στρατηγικών Μελετών Διαβήτη (ΕΛΕΣΜΕΔ).

Ο Ele Ferrannini ήταν ευγενής, προσηνής, καθήλωνε και ενέπνεε το ακροατήριο, ενώ παράλληλα διακρίθηκε για τον ανυπόκριτο ανθρωπισμό του. Αγαπούσε ιδιαίτερα την Ελλάδα, την ιστορία της και τους Έλληνες.

Ηλίας Ν. Μυγδάλης  
Παθολόγος - Διαβητολόγος

# ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη διοργανώνει:

---

11-12 Σεπτεμβρίου 2026

## **Επιστημονικό Συνέδριο «Η Τεχνολογία στον Σακχαρώδη Διαβήτη»**

Corfu Holiday Palace

ΚΕΡΚΥΡΑ

---

11-14 Νοεμβρίου 2026

## **39ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο**

Makedonia Palace

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

---

Για περισσότερες πληροφορίες  
επισκεφτείτε την ιστοσελίδα της Εταιρείας [www.hasd.gr](http://www.hasd.gr)



