



Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
Σχολή Τεχνολογίας Γεωπονίας & Τεχνολογίας Τροφίμων
Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας

Πτυχιακή εργασία με θέμα:
*«Διατροφογενετική και παχυσαρκία (με έμφαση στην
παιδική παχυσαρκία)»*

Επιμέλεια: Δαριβάκης Εμμανουήλ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: κ. Μαρκάκη Αναστασία,
Συνεπιβλέπουσα Καθηγήτρια: κ. Γκούσκου Καλλιόπη

Σητεία, 2016



Technological Educational Institute of Crete
School of Agricultural and Food Technology
Department of Nutrition and Dietetics

Thesis title:

“Nutrigenomics and Obesity (with emphasis on childhood obesity)”

Edited by: Darivakis Emmanouil

Supervising Professor : Ms. Markaki Anastasia

Co-supervising Professor : Ms. Gouskou Calliope

Sitia, 2016

Ευχαριστίες

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω τις καθηγήτριες μου κ. Μαρκάκη και κ. Γκούσκου για την πολύτιμη βοήθεια τους και για τις γνώσεις που μου παρείχαν στη διεκπεραίωση αυτής εργασίας, αλλά και όλα τα χρόνια των σπουδών μου, καθώς επίσης την οικογένεια μου που με στήριξε όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πολλές ασθένειες και διαταραχές σχετίζονται με την κακή διατροφή με την έννοια της έλλειψης σημαντικών θρεπτικών συστατικών, της ανισόροπης κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών, ή ακόμα και τις τοξικές συγκεντρώσεις διαφόρων τροφίμων. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η παχυσαρκία έχει αυξηθεί από 28,8% σε 36,9% στους άνδρες και από 29,8% σε 38,0% στις γυναίκες κατά τη διάρκεια των τελευταίων 33 ετών. Η υπερβολική συσσώρευση του λίπους στο σώμα συνδέεται με διάφορους κινδύνους για την υγεία, οι περισσότεροι από τους οποίους συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα.

Η επιστήμη της Διατροφογενετικής ερευνά τον τρόπο με τον οποίο αλληλεπιδρά ο οργανισμός μας στα διάφορα θρεπτικά συστατικά, ανάλογα με το γονιδιακό υπόβαθρο που διαθέτει, έτσι μπορούμε να χορηγήσουμε στο άτομο αυτό μετέπειτα εξατομικευμένη διατροφή ανάλογα με το αν είναι υγιής ή νοσεί.

Ιδιαίτερα στα παιδιά η παχυσαρκία έχει λάβει τεράστιες διαστάσεις τα τελευταία 30 χρόνια και είναι μια ασθένεια που εμφανίζεται κυρίως στον δυτικό κόσμο, καθώς έχει υιοθετηθεί ένας ανθυγιεινός τρόπος ζωής.

Οι διατροφικές συνήθειες συγκαταλέγονται μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν την υγεία ενός ανθρώπου. Είτε μέσω της πρόσληψης συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών ή μέσω της προσήλωσης σε διατροφικά πρότυπα, όπως η Μεσογειακή διατροφή, η οποία καλύπτει τις διατροφικές ανάγκες του γενικού πληθυσμού και αποτελεί ένα πλάνο διατροφής που προστατεύει από την εμφάνιση χρόνιων νόσων όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης.

Εξετάζοντας την ελληνική βιβλιογραφία διαπιστώνεται η έλλειψη ερευνητικών δεδομένων για τη Διατροφογενετική. Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει ως σκοπό να παρουσιάσει:

ι) μελέτες που έχουν λάβει χώρα για τη σχέση γονιδίων και παχυσαρκίας (αλλά και ασθενειών που έχουν άμεση συσχέτιση με αυτήν) δίνοντας έμφαση στην παιδική παχυσαρκία

ii) στοιχεία για την αντίδραση του οργανισμού στα διάφορα θρεπτικά συστατικά ανάλογα με το γονιδιακό υπόβαθρο που διαθέτει το άτομο και

iii) παρεμβάσεις που μπορούν να γίνουν γνωρίζοντας πλέον το γονιδιακό προφίλ του ασθενούς.

Η μεθοδολογική προσέγγιση βασίστηκε στη βιβλιογραφική ανασκόπηση στην οποία συμπεριλήφθηκα μόνο επιδημιολογικές μελέτες.

Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση αυτή, πρόεκυψαν διάφορα γονίδια που εμπλέκονται στην κατάσταση της υγείας ενός ατόμου ανάλογα με τις διατροφικές του συνήθειες, καθώς επίσης και οι εξατομικευμένες συστάσεις που μπορεί να λάβει το άτομο ανάλογα με το γονιδιακό του υπόβαθρο που διαθέτει.

Λέξεις-Κλειδιά:

Διατροφογενετική, FTO, TCF7L2, AGT, APOE, COLIA1, AMY1, Εξατομικευμένη διατροφή

ABSTRACT

Many diseases and disorders associated with poor diet in the sense of a lack of important nutrients, the imbalance consumption of macronutrients, or even toxic concentrations of various foods. Globally, obesity has increased from 28.8% to 36.9% for men and from 29.8% to 38.0% for women over the last 33 years. The excessive accumulation of fat in the body is associated with several health risks, most of which are associated with increased mortality.

The science of Nutrigenomics explores how our bodies interact in various nutrients, depending on the genetic background to it, so we can grant that person subsequently individualized diet depending on whether they are healthy or sick.

Especially children obesity has taken a heavy toll in the last 30 years and is a disease that occurs mainly in the western world, and has adopted an unhealthy lifestyle.

Eating habits are among the factors that affect the health of a man. Either through ingestion of specific nutrients or through adherence to dietary patterns, like the Mediterranean diet, which meets the nutritional needs of the population and is a diet plan that protects against the development of chronic diseases such as cardiovascular disease and diabetes.

Looking at Greek literature shows a lack of research data on Nutrigenomics. This thesis aims to present:

- i) studies that have taken place in the relationship of genes and obesity (and diseases that have direct relation with it) with an emphasis on childhood obesity
- ii) information on the body's response to different nutrients depending on the genetic background has a man and
- iii) interventions can be made more aware of the genetic profile of the patient.

The methodological approach was based on the literature review which included only epidemiological studies.

From this literature review revealed several genes involved in the health status of an individual according to his eating habits, as well as personalized recommendations may take the individual as its gene base.

Keywords:

Nutrigenomics, FTO, TCF7L2, AGT, APOE, COLIA1, AMY1, Personalized Nutrition

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Εισαγωγή.....	8
A) Γονίδια και προδιάθεση σε παχυσαρκία αλλά και σε ασθένειες που επηρεάζονται από τη διατροφή (διαβήτης τύπου II, υπέρταση, καρδιαγγειακά, οστεοπόρωση) τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.	
▪ α1) Γονίδια και Παχυσαρκία	11
▪ α2) Παιδική Παχυσαρκία και γονίδια	14
▪ α3) Διαβήτης και Γονίδια.....	17
▪ α4) Υπέρταση και γονίδια.....	20
▪ α5) Μέταλλα και γονίδια	23
▪ α6) Καρδιαγγειακά νοσήματα και γονίδια.....	25
▪ α7) Έφηβοι και νοσήματα.....	29
▪ α8) Οστεοπόρωση και γονίδια.....	31
B) Διατροφή και γονίδια (Βιβλιογραφία με συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις ανάλογα με το γενετικό προφίλ του ασθενούς)	
➤ Κατανομή μακροθρεπτικών	
▪ 1α) FTO και διατροφή.....	37
▪ 1β) TCF7L2 και διατροφή.....	43
▪ 1γ) G972R και διατροφή.....	47
▪ 1δ) AGT και διατροφή.....	48
▪ 1ε) APOE και διατροφή.....	50
▪ 1στ) VDR και διατροφή.....	51
➤ 2) Ανάγκες σε μέταλλα και ιχνοστοιχεία.....	54
▪ 2α) Σελήνιο (Se) και διατροφή.....	57
➤ 3) Γονίδια γεύσης.....	58
▪ 3α) Γεύση ένας «διατροφικός φύλακας».....	60
➤ 4) Κατανάλωση ειδικών τροφίμων και γονίδια.....	65

Γ) Εξατομικευμένη διατροφή. Που βρισκόμαστε;.....	70
Δ) Πως θα προσεγγιζόταν ένας ασθενής αν υπήρχαν πληροφορίες για το γενετικό του προφίλ και πως αν δεν υπήρχαν;.....	77
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	84

Εισαγωγή

Η διατροφή είναι σαφές πως μαζί με διάφορους εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες έχει ένα σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της υγείας ενός ατόμου. Τα τελευταία 30 χρόνια η αύξηση της παχυσαρκίας έχει λάβει τεράστιες διαστάσεις σε χώρες κυρίως του δυτικού πολιτισμού, ως συνέπεια του ανθυγιεινού τρόπου ζωής που έχει υιοθετηθεί.

Αυτό καθιστά την παχυσαρκία ασθένεια ως προάγγελο διαφόρων νοσημάτων, τα οποία είναι εξέλιξη αυτής, είτε συνυπάρχουν με αυτή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση αλλά και τα καρδιαγγειακά. Ασθένειες που έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της υγείας του ατόμου, και σε κάποιες χώρες αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας.

Σε παγκόσμιο επίπεδο διάφορες στρατηγικές υγείας έχουν ξεκινήσει από φορείς δημόσιας υγείας, ώστε να μειώσουν την τάση των πληθυσμών να υιοθετούν νέα ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής. Στόχος των προαγωγών υγείας είναι τα άτομα να διατηρούν ένα φυσιολογικό ΔΜΣ, ενώ προσπαθούν παράλληλα να πετύχουν την πρόληψη των ασθενειών αυτών.

Η εξέλιξη διαφόρων επιστημονικών κλάδων έχει βοηθήσει σημαντικά την προσπάθεια αυτή, όπως και ο τομέας της γενετικής. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας είναι πλέον ευκολότερο και πληρέστερο να αναλυθεί ο γονότυπος του κάθε ατόμου, και μέσα από την ανάλυση αυτή να δοθούν εξατομικευμένες διατροφές ανάλογα με την φαινότυπο του κάθε ατόμου.

Συνέπεια αυτών των εξελίξεων είναι ότι η διατροφή και η γενετική μπορούν να λειτουργήσουν συνδυαστικά για την προάσπιση της υγείας του ατόμου.

Στην ακόλουθη πτυχιακή εργασία γίνεται αναφορά διαφόρων ασθενειών και των γονιδίων, με τους πολυμορφισμούς τους, που προάγουν τις ασθένειες αυτές, αλλά και το πώς επηρεάζουν τη σχέση αυτή τα διάφορα θρεπτικά συστατικά που καταναλώνει ένα άτομο.

Επίσης, παρουσιάζονται διατροφικές συστάσεις για τους διάφορους πολυμορφισμούς και τις ασθένειες που αφορούν, μέσα από μελέτες που έχουν λάβει χώρα σε παγκόσμιο επίπεδο.

A Διατροφογενετική και παχυσαρκία (με έμφαση στην παιδική παχυσαρκία)

A) Γονίδια και προδιάθεση σε παχυσαρκία αλλά και σε ασθένειες που επηρεάζονται από τη διατροφή (διαβήτης τύπου 2 υπέρταση, καρδιαγγειακά, οστεοπόρωση) τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά.

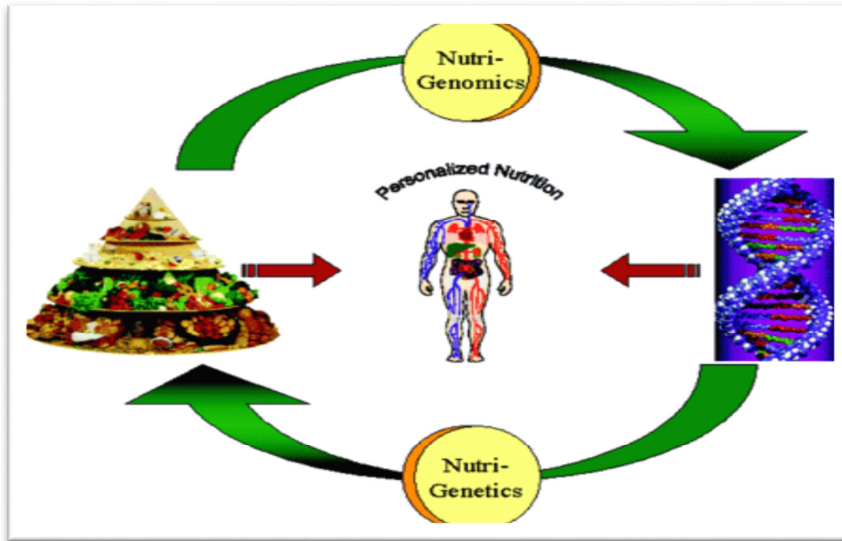
Τα θρεπτικά συστατικά επάγουν αλλαγές στο προφίλ της γονιδιακής έκφρασης επηρεάζοντας μεταγραφικούς και μετα-μεταγραφικούς μηχανισμούς [1]. Επίσης μπορούν να επάγουν παροδικές ή μόνιμες μεταβολές στα γενετικά σήματα που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται σε μεταβολικές διεργασίες και άλλα βιολογικά δίκτυα, τα οποία θα μπορούν να είναι ένας από τους παράγοντες που ενδεχομένως να συμβάλουν σε παθολογικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης τύπου 2, ο καρκίνος, οι νευρολογικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, νευροεκφυλιστικά νοσήματα, και τα αυτοάνοσα νοσήματα [2,3,4,5,6,7].

Τα τελευταία χρόνια, ζούμε μια επανάσταση στον τομέα της γενετικής. Η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών, όπως η αλληλουχία επόμενης γενιάς (NGS) επέτρεψαν να ανιχνευθούν λεπτομερέστερα (υψηλή κάλυψη, όπου η κάλυψη είναι ο αριθμός που αντιπροσωπεύει ένα δεδομένο νουκλεοτίδιο στην αλληλουχία) νέες γενετικές τροποποιήσεις όπως οι 5-hydroxymethylcytosine (5-HMC), 5-formylcytosine (5-FC) και 5-carboxycytosine (5-CAC) στο γονιδιωματικό DNA [8], ή το N (6) -methyladenosine (N6mA) σε RNA [9]. Επιπλέον, νέες ευαίσθητες μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί για την ανάλυση διαφορετικών τύπων δειγμάτων [βιοψιών, δηλαδή από μυ ή λιπώδη ιστό, χαμηλές ποσότητες DNA δείγματος εισόδου, δείγματα εγκλεισμένα σε παραφίνη, τα οποία είναι σταθεροποιημένα με φορμαλίνη (FFPE), ολόκληρο το περιφερικό αίμα, τα ούρα, το σάλιο και το πλάσμα ή ορός] [10].

Η συνεχής εξέλιξη δυο νέων επιστημονικών πεδίων της Διατροφογενετικής και της Διατροφογενωμικής, με ξεχωριστές προσεγγίσεις για τη διαλεύκανση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της διατροφής και των γονιδίων, αλλά με κοινό απώτερο στόχο τη βελτιστοποίηση της υγείας μέσω της εξατομικευμένης διατροφής, παρέχουν πληροφορίες για να ξεκαθαρίσουν τη σύνθετη σχέση μεταξύ διατροφής, γενετικών πολυμορφισμών, και του βιολογικού συστήματος ως προς το σύνολο του. Έτσι, λοιπόν, γίνεται

αντιληπτό ότι μιλάμε για τις δύο όψεις του ίδιου νομίσματος. Διατροφογενετική νοείται η επιστήμη που ερευνά τον τρόπο με τον οποίο αντιδρά ο οργανισμός μας στα διάφορα θρεπτικά συστατικά ανάλογα με το γονιδιακό υπόβαθρο που διαθέτει. Ο απώτερος σκοπός της γονιδιακής διατροφής είναι να βελτιώσει την υγεία του ατόμου αλλά και να προλαμβάνει ασθένειες που έχουν σχέση με τη διατροφή [11].

Η βλάβη στο γονιδίωμα θεωρείται μια βασική αιτία αναπτυξιακών και εκφυλιστικών ασθενειών. Αρκετά μικροθρεπτικά συστατικά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία έναντι της βλάβης του DNA, γεγονός που δημιουργείται μέσω ενδογενών και εξωγενών παραγόντων δρώντας ως παράγοντας ή υποστρώμα για ένζυμα που αποτοξινώνουν τοξίνες καθώς και για ένζυμα που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA, στη μεθυλίωση, και τη σύνθεση. Επιπλέον, η ανεπάρκεια ή περίσσεια μικροθρεπτικών συστατικών μπορεί να τροποποιήσει τη σταθερότητα του γονιδίου, το οποίο σαν αποτέλεσμα μπορεί να εξαρτάται από την αλληλεπίδραση θρεπτικών συστατικών και γονιδίου, τα οποία επηρεάζονται από τον γονότυπο. Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν οδηγήσει στην αναδυόμενη επιστήμη της διατροφογενετικής, η οποία βασίζεται στην αρχή ότι η ζημία του DNA είναι μια βασική αιτία μιας ασθένειας που μπορεί να διαγνωστεί και να εμποδιστεί διατροφικά [12].

A1) Γονίδια και Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία επηρεάζει περισσότερους από 500 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και συμβάλλει στο διαβήτη 2, τις καρδιαγγειακές διαταραχές και στον καρκίνο [13].

Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) έχει μια ισχυρή γενετική συνιστώσα με 40 έως 80% κληρονομικότητα και αφορά διάφορα γονίδια στον υποθάλαμο που σχετίζονται με την έκφραση και εκπλήρωση της όρεξης [14,15]. Το ισχυρότερο γονιδιακό σήμα βρίσκεται στα ιντρόνια 1 και 2 του γονιδίου FTO [16,17], αυτή η περιοχή περιέχει 89 κοινές παραλλαγές.

Η μάζα λίπους και το γονίδιο παχυσαρκίας (FTO) αναγνωρίζεται σήμερα ως ένα από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες της πολυγονιδιακής παχυσαρκίας [18], σε γονιδιακό επίπεδο ισχυρότεροι πολυμορφισμοί του FTO που σχετίζονται με το βάρος βρέθηκαν να είναι οι ακόλουθοι :

- rs9939609 [20],
- rs9930506 [21],
- rs1421085,
- rs17817449,
- και rs1121980 [19].

Στα αλληλόμορφα που αναφέρθηκαν αυτό που παρουσιάζεται να έχει την ισχυρότερη σχέση με τον ΔΜΣ και την παχυσαρκία είναι το FTO rs9939609, καθότι, σε μελέτη από 19.424 λευκούς ευρωπαίους ενήλικες και σε 10.172 λευκούς έφηβους ευρωπαίους, συσχετίστηκε το γονίδιο FTO με την αύξηση του ΔΜΣ.

Σε όλες τις μελέτες που αφορούσαν τον πληθυσμό ενηλίκων, βρέθηκε ότι ο διαβήτης τύπου 2 που σχετίζεται με ένα αλληλόμορφο του rs9939609 (συχνότητα 39%) συσχετίστηκε και με αυξημένο ΔΜΣ, καθώς επίσης, και σε κάθε μελέτη οι φορείς των αλληλόμορφων A είχαν υψηλότερο ΔΜΣ από τα άτομα που είχαν διαφορετικά αλληλόμορφα. Σε άτομα που παρατηρούνταν κάθε επιπλέον αντίγραφο του rs9939609 A συσχετιζόνταν και με αύξηση του ΔΜΣ.[22]

Η παιδική παχυσαρκία αυξάνεται επίσης με ταχείς ρυθμούς σε όλο τον κόσμο και αποτελεί αιτία σημαντικής ανησυχίας [23]. Για τον προσδιορισμό της ηλικίας κατά την οποία η ένωση του FTO rs9939609 συσχετίζεται με αύξηση του ΔΜΣ, αναλύθηκαν δύο μεγάλες ηλικιακές κλάσεις, για τις οποίες τα κατάλληλα στοιχεία ήταν διαθέσιμα από τη γέννηση μέχρι την πρώιμη εφηβεία. Αυτές περιλάμβαναν 7477 έφηβους απ' το Ηνωμένο Βασίλειο από μια διαχρονική μελέτη γονέων και παιδιών (ALSPAC), που περιλάμβαναν ανθρωπομετρικές μετρήσεις κατά τη γέννηση αλλά και στις ηλικίες 7, 8, 9, 10, και 11 ετών και 4320 παιδιών από τη Βόρεια Φινλανδία (NFBC1966), όπου το ύψος και το βάρος ήταν διαθέσιμο για 14 χρόνια. Το αλληλόμορφο rs9939609 A δεν συσχετίστηκε με το βάρος γέννησης ή το δείκτη παχυσαρκίας, κατά τη γέννηση σε κάποια ομάδα. Σε έφηβους από την μελέτη ALSPAC, κάθε αντίγραφο του αλληλόμορφου rs9939609 A σχετιζόταν με αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,08 μονάδες Z-score στην ηλικία των 7 και διατηρήθηκε μέχρι την πιο πρόσφατη αξιολόγηση σε ηλικία 11 ετών, κατά την οποία η αύξηση ανά αλληλόμορφο ήταν 0,12 μονάδες Z-score. Σε όλες τις ηλικίες, το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο της παιδικής παχυσαρκίας. Στη φινλανδική ομάδα, κάθε αντίγραφο του αλληλόμορφου

rs9939609 A σχετίζεται με αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,05 μονάδες Z-score στην ηλικία των 14 ετών.

Συμπεραίνουμε, επομένως, ότι το SNP rs9939609 του FTO δεν συνδέεται με αλλαγές στην ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά συνδέεται με τις αλλαγές στο ΔΜΣ και την παχυσαρκία στα παιδιά από την ηλικία των 7 ετών, αλλαγές που επιμένουν στην προεφηβική περίοδο και έπειτα [22].

Επιπλέον, μεταξύ των αλληλόμορφων AA και TT παρατηρήθηκε μια απόκλιση όσον αφορά την ορμόνη γκρελίνη, που ρυθμίζει την όρεξη αλλά και το πότε θα φάμε [24]. Η γκρελίνη, η οποία παράγεται κυρίως από το στομάχι, προκαλεί υπερφαγία, μειώνοντας παράλληλα την ενεργειακή δαπάνη [25]. Ως εκ τούτου, η γκρελίνη, με γνώμονα τη μετατόπιση του ενεργειακού ισοζυγίου προς τις θετικές τιμές, θα μπορούσε να συσχετισθεί για την αύξηση του βάρους στους φορείς του αλληλόμορφο γονιδίου rs9939609 A. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση ότι δηλαδή το γονίδιο FTO συνδέεται με τον μεταβολισμό γκρελίνης βασίζεται σε ένα μικρό δείγμα νέων ανδρών. Επιπλέον, μόνο οι ομόζυγοι φορείς του αλληλόμορφου rs9939609 A ή rs9939609 T συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη [24].

Ωστόσο, το 50% περίπου του γενικού πληθυσμού φέρει μόνο ένα αντίγραφο του γονιδίου FTO που είναι υπεύθυνο για εμφάνιση παχυσαρκίας με γονότυπο rs9939609 A [24]. Έτσι, η διαπίστωση ότι το γονίδιο FTO συνδέεται με το μεταβολισμό της γκρελίνης απαιτεί περαιτέρω επικύρωση σε μελέτες που αφορούν μεγαλύτερα δείγματα, καθώς και τη χρήση όλων των διαθέσιμων τριών γονότυπων (δηλαδή, AA, AT / TA και TT). Τα ευρήματά δείχνουν ότι το FTO ρυθμίζει την ενδοκρινική ισορροπία μεταξύ της γκρελίνης, την ορμόνη πείνας, έναντι της λεπτίνης που είναι μια ορμόνη που προέρχεται κυρίως από τον υποδόριο λιπώδη ιστό και οδηγεί σε χαμηλότερη πρόσληψη τροφής [26]. Επιπλέον, μειώνει την ενεργοποίηση του εγκεφάλου στις περιοχές που συνδέονται με την πείνα (π.χ. νησίδα), ενώ ενισχύει την ενεργοποίηση σε περιοχές που συνδέονται με την αναστολή και τον κορεσμό (π.χ. προμετωπιαίο φλοιό) [27].

Σε πρόσφατη μελέτη σε 985 ηλικιωμένα άτομα, εκ των οποίων το 50% ήταν γυναίκες, που ανήκαν στην ηλικία των 70 χρόνων, μετρήθηκαν τα επίπεδα γκρελίνης και λεπτίνης στο πλάσμα μετά από ολονύκτια νηστεία. Τα

άτομα αυτά ελέχθησαν επίσης για το γονίδιο FTO και το αλληλόμορφο rs17817449 στο οποίο είχαμε τα εξής αποτελέσματα:

- AA, n = 345 [35%]
- AC / CA, n = 481 [48,8%]
- CC, n = 159 [16,1%].

Οι αναλύσεις συμπεριελάμβαναν επίσης στοιχεία για το φύλο, το ΔΜΣ, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας κατά δήλωση και τη γλυκόζη νηστείας.

Θετική σχέση βρέθηκε μεταξύ του αριθμού των αλληλόμορφων του FTO C για κίνδυνο παχυσαρκίας και των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος (P = 0.005: σχετική διαφορά μεταξύ της γκρελίνης στο πλάσμα με CC και AA φορείς = ~ 9%). Ενώ αντίθετα, τα επίπεδα του κορεσμού που ενισχύονται από την ορμόνη λεπτίνη συνδέονται αντιστρόφως με τον αριθμό των αλληλόμορφων C κινδύνου για παχυσαρκία (P = 0.001: σχετική διαφορά λεπτίνης ορού μεταξύ CC και AA μεταφορείς = ~ 11%). Αυτές οι σχέσεις βρέθηκαν επίσης και κατά τον έλεγχο της περιμέτρου μέσης. Τα ευρήματα της μελέτης υποδηλώνουν ότι το γονίδιο FTO μπορεί να διευκολύνει την αύξηση του σωματικού βάρους σε ανθρώπους με τη μετατόπιση του ορμονικού συστήματος από την ορμόνη λεπτίνη προς την ορμόνη πείνας, τη γκρελίνη [28].

A2) Παιδική Παχυσαρκία και γονίδια

Ιδιαίτερα στα παιδιά η παχυσαρκία έχει λάβει τεράστιες διαστάσεις τα τελευταία 30 χρόνια και είναι μια ασθένεια που εμφανίζεται κυρίως στον δυτικό κόσμο, καθώς έχει υιοθετηθεί ένας ανθυγιεινός τρόπος ζωής.

Ως παιδική παχυσαρκία ορίζεται ένας δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) πάνω από το 95ο εκατοστημόριο των δεδομένων αναφοράς για παιδιά και εφήβους με βάση την ηλικία και το φύλο, ενώ με φυσιολογικό ΔΜΣ ορίζονται αυτοί που όσοι βρίσκονται από το 15ο έως και το 85ο εκατοστημόριο [29].

Σε μελέτη, εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου rs9939609, του σωματικού βάρους και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σε ομάδα 2.726 νεαρών μαθητών της Σκωτίας με ηλικιακό εύρος από 4 έως 10 έτη, μετρήθηκαν επίσης ως προς το ύψος και το βάρος. Από τον πληθυσμό

των εφήβων μια υποομάδα των 97 ατόμων εξετάστηκε επίσης και για συσχέτιση του εν λόγω αλληλόμορφου με την παχυσαρκία, την κατανάλωση ενέργειας, καθώς και την πρόσληψη τροφής.

Συνολικά στην ομάδα μελέτης αλλά και στην υποομάδα, το αλληλόμορφο rs9939609 A συσχετίστηκε με το αυξημένο βάρος ($P = 0,003$ και $P = 0,049$, αντίστοιχα) και το δείκτης μάζας σώματος ($P = 0,003$ και $P = 0,03$, αντίστοιχα). Στην υποομάδα το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε επίσης με αυξημένη μάζα λίπους ($P = 0,01$), αλλά όχι με άλιπη μάζα. Το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με αυξημένη πρόσληψη ενέργειας ($P = 0,006$), ανεξαρτήτως του βάρους σώματος. Σε αντίθεση, με την ποσότητα τροφής που καταναλώνουν τα παιδιά που έφεραν το αλληλόμορφο A ήταν παρόμοια με εκείνη των παιδιών που δεν έφεραν το αλληλόμορφο ($P = 0,82$).

Συμπερασματικά, λοιπόν, η παραλλαγή του γονιδίου FTO που προσδίδει μια προδιάθεση για παχυσαρκία δεν φαίνεται να εμπλέκεται στην ρύθμιση των δαπανών ενέργειας, αλλά μπορεί να έχει ένα ρόλο στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και την επιλογή των τροφίμων, γεγονός που υποδηλώνει μια συσχέτιση με έναν υπερφαγικό φαινότυπο ή την προτίμηση για πυκνά ενεργειακά τρόφιμα [30].

Συμφώνα με την τελευταία παραδοχή, δηλαδή την εμπλοκή του αλληλόμορφου rs9939609 A στην πρόσληψη τροφής και επιλογής των τροφίμων σε παιδιά, μια άλλη μελέτη πιο πρόσφατη σχετικά έρχεται να επιβεβαιώσει την παραδοχή αυτή.

Επειδή το γονίδιο FTO εκφράζεται σε υποθαλαμικές περιοχές που είναι σημαντικές για την όρεξη, ο γονότυπος του FTO μπορεί να επηρεάσει το ενεργειακό ισοζύγιο μέσα από τη διατροφική συμπεριφορά [31]. Η απώλεια του ελέγχου στην κατανάλωση φαγητού είναι μια συμπεριφορά που συνήθως αναφέρεται από τους υπέρβαρους νέους και έχει ως επακόλουθο την αύξηση του σωματικού βάρους στους εφήβους [32].

Πραγματοποιήθηκε συνέντευξη σε 289 παιδιά από 6 έως 19 ετών που έφεραν το αλληλόμορφο rs9939609, τα οποία υποβλήθηκαν και σε μετρήσεις σύνθεσης σώματος, και ερωτήθηκαν εάν παρουσιάζουν απώλεια ελέγχου στο φαγητό ή όχι. Μια υποομάδα 190 ατόμων συμμετείχε σε ένα δοκιμαστικό

μεσημεριανό γεύμα, το γεύμα σχεδιάστηκε με σκοπό να παρατηρηθεί εάν θα παρουσιαστεί κάποιο επεισόδιο απώλειας ελέγχου. Τα άτομα με γονότυπους AA με/ή AT συγκεντρώθηκαν για να συγκριθούν με εκείνα του γονότυπου TT.

Συμπερασματικά από τη μελέτη φάνηκε ότι οι έφηβοι με ένα ή δύο αλληλόμορφα του γονιδίου FTO rs9939609 για κίνδυνο παχυσαρκίας ανέφεραν συχνότερα απώλεια ελέγχου στη διατροφή και επέλεξαν τροφές υψηλότερης περιεκτικότητας σε λίπος από το γεύμα που σχεδιάστηκε. Άρα λοιπόν τόσο η απώλεια ελέγχου αλλά και η συχνή επιλογή τροφίμων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας, που είναι και εύγευστα τρόφιμα, μπορεί να είναι μηχανισμοί μέσω των οποίων το αλληλόμορφο γονίδιο κινδύνου παχυσαρκίας οδηγεί σε υπερβολικό βάρος σώματος [33].

Το αλληλόμορφο A έχει συνδεθεί με το αυξανόμενο βάρος σώματος, ενώ παράλληλα καμία επίδραση στη μείωση του βάρους δεν έχει παρατηρηθεί κατά την διάρκεια προγραμμάτων απώλειας βάρους, και έτσι γεννάται το ερώτημα εάν ο γονότυπος AA παρεμποδίζει τον ασθενή να διατηρήσει το βάρος του μετά από κάποιο πρόγραμμα [34].

Τα προγράμματα παρέμβασης στον τρόπο ζωής μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική απώλεια βάρους. Ωστόσο, η πιθανότητα της επαναπρόσληψης βάρους είναι αρκετά υψηλή [35]. Έτσι, αυτό καθιστά την διατήρηση του βάρους έναν κρίσιμο ρόλο για τους παχύσαρκους ανθρώπους.

Η γενετική προδιάθεση είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της παχυσαρκίας [36]. Εκτιμάται ότι η διακύμανση του 40 με 70% του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) μπορεί να εξηγηθεί από άμεσους ή έμμεσους γενετικούς παράγοντες [37]. Μελέτες δείχνουν ότι το γονίδιο FTO εκφράζεται σε πολλούς ιστούς με την υψηλότερη έκφραση στον υποθάλαμο [38]. Λόγω αυτής της έκφρασης, προκύπτει και η παραδοχή ότι το γονίδιο FTO μπορεί να έχει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης και του ελέγχου του σωματικού βάρους. Όπως προαναφέρθηκε, πρόσφατα στοιχεία αποδεικνύουν ότι οι ομόζυγοι φορείς για το αλληλόμορφο A του rs9939609 έχουν υψηλότερη έκφραση του γονιδίου FTO από φορείς του γονότυπου TT, καταδεικνύοντας ότι η παχυσαρκία οφείλεται σε αυξημένη έκφραση του γονιδίου FTO, επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι η αυξημένη έκφραση του γονιδίου FTO σε περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ομοιόσταση

της ενέργειας θα μπορούσε να είναι ο μηχανισμός για τον οποίο η παραλλαγή του γονιδίου FTO ασκεί την επίδρασή της επί της παχυσαρκίας [39].

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το αλληλόμορφο A δεν ασκεί καμία επίδραση στην απώλεια βάρους, [40, 41, 42] αλλά εξακολουθεί να παραμένει ασαφές αν αυτό επηρεάζει τη διατήρηση του βάρους. Σε μελέτη συμπεριλήφθηκαν 193 παχύσαρκα άτομα ηλικίας μεταξύ 18 έως 72 ετών, οι εκ των οποίων 129 ήταν γυναίκες. Οι 64 άντρες είχαν αρχικό σωματικό βάρος: $122,4 \pm 22,3$ kg, και αρχικό ΔΜΣ: 41.8 ± 6.7 kg m⁻²). Τα άτομα αυτά παρακολούθησαν ένα πρόγραμμα μείωσης βάρους που χωρίστηκε σε δύο φάσεις: μία περίοδο μείωσης του βάρους με δίαιτα για 12 εβδομάδες, και έπειτα η φάση συντήρησης του βάρους για 40 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα ήταν, ότι όπως είναι γνωστό, τα άτομα που είχαν υψηλότερο βάρος σώματος συσχετίστηκαν με τον γονότυπο AA του rs9939609, πράγμα το οποίο επηρέασε την επιτυχία της σταθεροποίησης του βάρους σώματος. Κατά συνέπεια, λοιπόν, οι φορείς του γονότυπου AA που φαίνεται να έχουν τα υψηλότερα επίπεδα παχυσαρκίας για να έχουν καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση του βάρους θα πρέπει να γίνει αντιληπτό να δώσουν έμφαση στο στάδιο της συντήρησης του σωματικού τους βάρους [34].

Η υπερβολική συσσώρευση του λίπους στο σώμα συνδέεται με διάφορους κινδύνους για την υγεία, οι περισσότεροι από τους οποίους συνδέονται με αυξημένη θνησιμότητα [43].

A3) Διαβήτης και Γονίδια

Ένας απ αυτούς τους κινδύνους είναι και ο διαβήτης τύπου 2. Ο διαβήτης τύπου 2 (T2D) είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από αντοχή στην ινσουλίνη και μειωμένη λειτουργία των β παγκρεατικών κυττάρων, και επηρεάζει πάνω από 170 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως [44]. Με τους συγγενείς πρώτου βαθμού να έχουν περίπου 3,5 φορές περισσότερο κίνδυνο να νοσήσουν σε σύγκριση με τα άτομα του γενικού πληθυσμού [45], κληρονομικοί παράγοντες, σε συνδυασμό με τον τρόπο ζωής και τους παράγοντες συμπεριφοράς, παίζουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό του διαβήτη τύπου 2 [46]. Μέχρι σήμερα, έντονες προσπάθειες για τον εντοπισμό

γενετικών παραγόντων κινδύνου για το διαβήτη τύπου 2 είχαν περιορισμένη επιτυχία.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 προκύπτει από την αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων σε συνδυασμό με διάφορες γενετικές παραλλαγές, οι περισσότερες εκ των οποίων ήταν μέχρι τώρα άγνωστες. Έτσι κατέστη δυνατή μια συστηματική έρευνα για τις γενετικές παραλλαγές. Αναπτύχθηκαν συστοιχίες υψηλής πυκνότητας που επέτρεψαν τον προσδιορισμό του γονοτύπου εκατοντάδων χιλιάδων πολυμορφισμών. Εξετάστηκαν 392.935 πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτιδίου σε μία ομάδα ελέγχου από τη Γαλλία. Καταγράφηκαν δείκτες με την πιο σημαντική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης των γονοτύπων μεταξύ των περιπτώσεων με διαβήτη τύπου 2. Αυτό προσδιόρισε τέσσερις τόπους που περιέχουν παραλλαγές που μπορεί να εκδηλωθεί ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, εκτός από την επιβεβαίωση του γνωστού γονιδίου TCF7L2. Αυτοί οι γονιδιακοί τόποι περιλαμβάνουν έναν μη συνώνυμο πολυμορφισμό στον SLC30A8 μεταφορέα ψευδαργύρου, ο οποίος εκφράζεται αποκλειστικά στη παραγωγή ινσουλίνης που παράγεται από τα βήτα-κύτταρα, και μια ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ των γονιδίων που δυνητικά εμπλέκονται στην ανάπτυξη ή τη λειτουργία των β-κυττάρων (IDE-KIF11-HHEX και EXT2-ALX4). Οι συσχετίσεις αυτές αποτελούν ένα σημαντικό δείκτη πρόβλεψης για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 [47].

Το γονίδιο TCF7L2 εμφανίζεται να είναι και σημαντικός δείκτης για πρόγνωση διαβήτη κύησης, καθώς και οι δύο τύποι διαβήτη δηλαδή ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ) και ο διαβήτη τύπου 2 έχουν κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου την δυσλειτουργία των β-κυττάρων και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Σε μελέτη που έλαβε χώρα σε 148 γυναίκες από την Ελλάδα με διαβήτη κύησης και 107 μη διαβητικές γυναίκες, διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ ΣΔΚ και πέντε θέσεων ευαισθησίας, πρόσφατα προσδιορισμένων, για διαβήτη τύπου 2. Τα γονίδια που εξετάστηκαν ήταν το TCF7L2 (rs7903146 C / T), το γονίδιο PPARG, το γονίδιο KCNJ11, το γονίδιο IRS1 και το γονίδιο

FOXO2. Το αλληλόμορφο T του TCF7L2 rs7903146 (C / T) βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο για ΣΔΚ. Επιπλέον, οι γονότυποι CT και TT εμφανίστηκαν σε αρκετές γυναίκες με ΣΔΚ. Παρομοίως, και για την ανάλυση του πολυμορφισμού IRS1 G972R έδειξε ότι η συχνότητα του αλληλόμορφου T αυξήθηκε σε γυναίκες με ΣΔΚ. Οι γονότυποι και οι συχνότητες εμφάνισης των άλλων πολυμορφισμών που μελετήθηκαν δεν εμφάνισαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ελέγχου. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι ο πολυμορφισμός ευαισθησίας για διαβήτη τύπου 2 του γονιδίου TCF7L2 (rs7903146 C/T), και ο πολυμορφισμός G972R του IRS1 γονιδίου, φαίνονται να προδιαθέτουν σε ΣΔΚ στις γυναίκες από Ελλάδα [48].

Πρόσφατα σε μελέτη ερευνήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ του γονιδίου TCF7L2 και διαβητικές επιπλοκές και εάν αυτές σχετίζονται με διαβητικούς παράγοντες. Τα άτομα με την παραλλαγή rs7903146 είχαν σημαντικά υψηλότερο επιπολασμό του εγκεφαλικού επεισοδίου 24,1% έναντι 11,1% μεταξύ των ατόμων που εμφανίζουν μεγάλη διάρκεια της νόσου άνω των 10 ετών. Συμπερασματικά, η παραλλαγή του γονιδίου TCF7L2 μπορεί να παρέχει ένα υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου στους διαβητικούς ασθενείς [49].

Η σύνδεση του γονιδίου TCF7L2 με τα χαρακτηριστικά που αφορούν το βάρος και το σωματικό λίπος στον άνθρωπο είναι ασαφή. Αντικρουόμενα στοιχεία αναφέρθηκαν σχετικά με το ζήτημα του κατά πόσον υπάρχει επίδραση, των παραλλαγών του γονιδίου TCF7L2, για την αντίσταση στην ινσουλίνη [50-52], στο ηπατικό λίπος [53], καθώς και στη διαμόρφωση του ΔΜΣ [54,55] και την παχυσαρκία [56].

Σε μελέτη εξετάσθηκε σε 309 Γερμανούς, που είχαν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, οι πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων (SNPs) rs7903146, rs12255372, rs11196205, και rs7895340 στο γονίδιο TCF7L2. Εξετάσθηκαν προφορικά με ερωτήσεις για ανοχή στη γλυκόζη πριν και μετά από 9 μήνες, μετά από παρέμβαση στον τρόπο ζωής τους. Επίσης, το λίπος

προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας ολόσωμη απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία / φασματοσκοπία σε μία υποομάδα 210 ατόμων.

Μετά από προσαρμογή για συσχετικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε μια αρνητική επίπτωση του διαβήτη τύπου 2 για το αλληλόμορφο rs7903146 για την αλλαγή του ΔΜΣ ($p = 0,0034$) και για αλλαγές στο μη σπλαχνικό ($P = 0.0032$) και σπλαχνικό λίπος ($p = 0,0165$), κατά τη διάρκεια της παρέμβασης στον τρόπο ζωής των Γερμανών. Στην ένωση του rs7903146 μετά από την παρέμβαση στον τρόπο ζωής δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολές στην έκκριση ινσουλίνης, τη συγκέντρωση γλυκόζης, το λίπος στο ήπαρ, και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (όλα τα $P > 0,2$). Ουσιαστικά τα ίδια αποτελέσματα είχαμε και με το αλληλόμορφο rs1255372. Πρόσθετα, δεν βρέθηκε καμία επίδραση των αλληλόμορφων rs11196205 και rs7895340 για αλλαγή στο ΔΜΣ (όλα τα $P > 0,5$).

Συμπερασματικά τα στοιχεία μας δείχνουν ότι τα σχετιζόμενα με το διαβήτη αλληλόμορφα του γονιδίου TCF7L2 συνδέονται με μικρότερη απώλεια βάρους σε παρέμβαση στον τρόπο ζωής. Έτσι, ο διαβήτης σχετίζεται με παραλλαγή του γονιδίου TCF7L2 που προβλέπει την επιτυχία της παρέμβασης στον τρόπο ζωής, όσον αφορά την απώλεια βάρους, και καθορίζει την ατομική ευαισθησία προς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες [57].

A4) Υπέρταση και γονίδια

Η υπέρταση είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια, η κύρια αιτία θανάτου σε διάφορες χώρες, μια απ αυτές και η Λιθουανία [58, 59]. Η υψηλή αρτηριακή πίεση επηρεάζει περίπου το 40% του ενήλικου πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο [60]. Στη Λιθουανία, η επικράτηση της υπέρτασης είναι πολύ υψηλή: περίπου 60% των ανδρών και 45% των γυναικών ηλικίας μεταξύ 25-64 ετών έχουν αυξημένη αρτηριακή πίεση [61]. Βέβαια, η κατάλληλη τροποποίηση του τρόπου ζωής μπορεί να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την υπέρταση [62].

Η υπέρταση είναι αποτέλεσμα διάφορων παραγόντων του τρόπου ζωής. Κύριες αιτίες εκδήλωσης της υπέρτασης στις δυτικές χώρες, μεταξύ

άλλων είναι το υπερβολικό βάρος, η σωματική αδράνεια, η υψηλή πρόσληψη αλατιού και η χαμηλή πρόσληψη καλίου [63]. Αν και τα υποψήφια γονίδια πρόκλησης υπέρτασης από μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) έχουν ήδη εντοπιστεί σε πολυάριθμες γενετικές θέσεις που σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση, συλλογικά αυτές οι μελέτες εξηγούν μόνο ένα μικρό ποσοστό της κληρονομικότητας για την υπέρταση [64, 65].

Υπάρχουν εκτενή στοιχεία ότι οι ρίζες της υπέρτασης ενηλίκων οδηγούν πίσω στην παιδική ηλικία. Ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες πολλών ετών έδειξαν διαφορετικούς βαθμούς αρτηριακής πίεσης με παρακολούθηση από την παιδική ηλικία μέχρι την ενηλικίωση [66]. Επιπλέον, προοπτικές μελέτες αποκάλυψαν τη σχέση της αρτηριακής πίεσης στην πρώιμη ενήλικη ζωή με την παιδική παχυσαρκία, το υπερβολικό βάρος, το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης και τη χαμηλή γονική επαγγελματική θέση [67 - 69]. Τα στοιχεία έδειξαν επίσης ότι η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) από την παιδική ηλικία στην ενηλικίωση συσχετιζόταν θετικά με τον κίνδυνο υπέρτασης ενηλίκων [70]. Επιπλέον, μια δίαιτα υψηλή σε νάτριο, η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, η επικίνδυνη κατανάλωση αλκοόλ, και η χαμηλή φυσική δραστηριότητα είχαν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης [65], [71 - 73].

Ένα ανθρώπινο συνδεκάνιο-4 με γενετική παραλλαγή rs1981429 έχει συσχετιστεί στο παρελθόν με μάζα άπαχου ιστού και ενδό κοιλιακού λίπους, και το αλληλόμορφο rs4599 στο επίπεδο της ενεργειακή δαπάνης κατά την ανάπαυση σε υγιή άτομα πρώιμης εφηβικής ηλικίας. Οι συσχετίσεις αυτές θα μπορούσαν να προκαλέσουν έτσι υπέρβαρους έφηβους και υποθετικά να οδηγήσουν σε υπέρταση. Η ταύτισή τους με το δείκτη μάζας σώματος και την πίεση του αίματος μελετήθηκε επομένως σε μια φινλανδική ομάδα ενηλίκων.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από μελέτη σε ενήλικο πληθυσμό για καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ένα σύνολο 279 περιπτώσεων με υπέρταση ή / και στεφανιαία νόσο (CAD), και 488 μη-υπερτασικούς, επελέγησαν από μια φινλανδική εξέταση που διήρκεσε για πενήντα χρόνια. Οι πληροφορίες ήταν

διαθέσιμες και από το 45ο έτος της εξέτασή τους. Το DNA εκχυλίστηκε με στοματικά επιχρίσματα και τα ανθρώπινα γονίδια συνδεκανίου-4 αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το γονότυπο KASP

Το αλληλόμορφο rs1981429 παραλλαγή TT ήταν σημαντικά σχετιζόμενο με την υπέρταση, σε σύγκριση με τις παραλλαγές TG και GG σε άτομα ηλικίας 50 ετών ($p = 0,015$). Η παραλλαγή TT συσχετίστηκε επίσης με αυξημένο ΔΜΣ στις ηλικίες των 45 και 50 ετών με $p = 0,008$ και $p = 0,026$, αντίστοιχα. Επιπλέον, ο γονότυπος TT συσχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό CAD ($P = 0,013$). Ενώ, δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της παραλλαγής rs4599 με υπέρταση ή ΔΜΣ. Στην ανάλυση χρωμοσωμάτων, ο αριθμός των αλληλομόρφων T (rs1981429) / C (rs4599) γραμμικά σχετίζεται με την επικράτηση CAD. Η υψηλότερη επικράτηση (13%) ήταν αυτή του απλότυπου TT / CC και ο χαμηλότερος επιπολασμός (1%) ήταν στον απλότυπο GG / TT ($p = 0.01$).

Συμπερασματικά οι πολυμορφισμοί του συνδεκανίου-4 σχετίζονται με ιδιοπαθή υπέρταση, με BMI και την επικράτηση της στεφανιαίας νόσου [74].

Οι ρίζες της υπέρτασης ενηλίκων όπως ειπώθηκε φτάνουν πίσω στην παιδική ηλικία. Μελέτη είχε σκοπό να εξετάσει τα ανεξάρτητα αποτελέσματα των φυσικών και συμπεριφορικών γενετικών παραγόντων που προσδιορίστηκαν στην παιδική ηλικία και την ενηλικίωση για την πρόβλεψη της υπέρτασης των ενηλίκων.

Οι συμμετέχοντες της μελέτης ήταν οι συμμετέχοντες της μελέτης Κάουνας για καρδιαγγειακό κίνδυνο, η μελέτη αυτή ξεκίνησε το 1977 με πλήθος 1.082 ατόμων, ηλικίας από 12 έως 13 ετών. Το 2012, συνολικά 507 άτομα, το 63,9% του επιλεγμένου δείγματος, συμμετείχαν στην έρευνα παρακολούθησης 35 ετών. Στην εξέταση της υγείας εμπλέκονταν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), ανθρωπομετρικοί παράμετροι, καθώς και συνέντευξη για την κατάσταση της υγείας τους. Τα άτομα ελέχθησαν για τους πολυμορφισμούς των ακόλουθων γονιδίων:

- AGT (M235T),
- ACE (I / Δ, rs4340),
- ADM (rs7129220),
- και CACNB2 (rs12258967).

Οι άντρες που ήταν φορείς του γονιδίου AGT και έφεραν το γονότυπο TT είχαν τις υψηλότερες μέσες τιμές της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την παιδική ηλικία. Στις γυναίκες το γονίδιο ADM με γονότυπο AA συνδέεται με τις υψηλότερες τιμές της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ενώ για το γονίδιο CACNB2 με γονότυπο CC, οι φορείς του είχαν τις υψηλότερες τιμές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά την παιδική ηλικία. Η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την παιδική ηλικία, η αύξηση του ΔΜΣ από την παιδική ηλικία έως την ενηλικίωση, και η αλόγιστη κατανάλωση αλκοόλ προβλέπεται ότι θα οδηγήσει σε υπέρταση σε μεσήλικες άνδρες. Στις γυναίκες, το γενετικό αποτέλεσμα κινδύνου μαζί με την διαστολική αρτηριακή πίεση κατά την παιδική ηλικία αλλά και την αύξηση του ΔΜΣ ήταν οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες της υπέρτασης ενηλίκων.

Εν κατακλείδι η αρτηριακή πίεση στην παιδική ηλικία και η αύξηση του ΔΜΣ από την παιδική ηλικία, στην ενηλικίωση ήταν οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες της υπέρτασης ενηλίκων και στα δύο φύλα. Το γενετικό αποτέλεσμα κινδύνου στις γυναίκες και η αλόγιστη κατανάλωση αλκοόλ στους άνδρες ήταν ανεξάρτητα στοιχεία που σχετίζονταν με τον κίνδυνο υπέρτασης στους ενήλικες και στα δύο φύλα [75].

A5) Μέταλλα και γονίδια

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την ομοιόσταση λόγω της παρουσίας του σε αιμοσφαιρίνη και για τη μεταφορά του οξυγόνου στα θηλαστικά, ενώ λαμβάνει ρόλο επίσης και σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις. Η πρόσληψη σιδήρου εμφανίζεται στον δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα και πραγματοποιείται μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς [76, 77]. Ο σίδηρος αποθηκεύεται σε ηπατοκύτταρα και μακροφάγα εντός πολυμερών, της φερριτίνης. Περίσσεια σιδήρου στον οργανισμό οδηγεί σε συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ και άλλα όργανα και μπορεί να προκαλέσει, μεταξύ άλλων, διαβήτη, κίρρωση του ήπατος, οστών και των αρθρώσεων, καρδιακές παθήσεις, και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [78, 79].

Σημαντική σύνθετη κατηγορία συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης 1, της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης (HFE), εμπλέκεται στο μεταβολισμό του σιδήρου του σώματος. Η κωδικοποίηση των γονιδίων για HFE έχει τρεις γνωστές πολυμορφικές θέσεις, από τις οποίες το γονίδιο H63D (rs1799945, C> G) έχει πρόσφατα συσχετισθεί με την υπέρταση σε μια ευρεία γονιδιακή μελέτη. Στην ακόλουθη μελέτη, διερευνήθηκε κατά πόσο η γενετική παραλλαγή συνδέεται με την υπέρταση, σε μια φινλανδική ομάδα που ανδρών και γυναικών ηλικίας πενήντα ετών. Η μελέτη περιελάμβανε 399 υπερτασικούς και 751 μη υπερτασικούς, η ομάδα πληθυσμός με καρδιαγγειακό κίνδυνο ήταν από το Τάμπερε. Ο προσδιορισμό του γονότυπου των πολυμορφισμών έγινε με αντίδραση αλύσου πολυμεράσης χρησιμοποιώντας DNA από την στοματική κοιλότητα. Βρέθηκε ότι τα άτομα με τη μεταλλαγμένη μορφή της πολυμορφικής θέσης H63D (G-αλληλόμορφο) είχαν 1,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για υπέρταση στην ηλικία των 50 ετών σε σύγκριση με φορείς του γονότυπου CC. Όταν τα παχύσαρκα άτομα εξετάσθηκαν στη δική τους ομάδα, ο κίνδυνος για υπέρταση ήταν ακόμη εντονότερος.

Επίσης παρατηρήθηκε ότι η πίεση του αίματος ήταν υψηλότερη σε εκείνους με το δευτερεύον αλληλόμορφο G σε σύγκριση με εκείνους που είχαν ένα φυσιολογικό γονότυπο στην ηλικία των 35 ετών. Εν κατακλείδι, η γενετική παραλλαγή του γονιδίου H63D συνδέθηκε με ιδιοπαθή υπέρταση σε Φιλανδούς από την ομάδα TAMRISK επιβεβαιώνοντας την προηγούμενη ευρεία γονιδιακή μελέτη [80].

A6) Καρδιαγγειακά νοσήματα και γονίδια

Είναι κοινό να παρατηρούνται κλινικοί, μεταβολικοί και καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου σε πολλά, αλλά όχι σε όλα τα παχύσαρκα παιδιά. Ωστόσο, λίγες μελέτες περιλαμβάνουν ένα μεγάλο αριθμό βιοδεικτών φλεγμονής και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε παιδιατρικό πληθυσμό και έπειτα να συγκριθούν τα επίπεδα αυτών των δεικτών με την παρουσία ή την απουσία των γενετικών παραλλαγών. Για το λόγο αυτό, σε ισπανική μελέτη αξιολογήθηκε η ένωση 52 SNPs που καλύπτουν το γονίδιο FTO, με την παχυσαρκία σε παιδιά από την Ισπανία. Υπολογίστηκε επίσης και η επίδραση αυτών των SNPs σε ανθρωπομετρικούς, κλινικούς και μεταβολικούς παραμέτρους καθώς και φλεγμονώδεις και καρδιαγγειακούς δείκτες κινδύνου.

Η εν λόγω μελέτη ασθενών-μαρτύρων πραγματοποιήθηκε σε 534 παιδιά, 292 παχύσαρκα και 242 με φυσιολογικό ΔΜΣ. Οι ανθρωπομετρικές, κλινικές, μεταβολικές φλεγμονές και οι δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου συγκρίθηκαν με τη χρήση t-test για ασύζευκτα δείγματα. Ο γονότυπος για σχετικό κίνδυνο εκτιμήθηκε συγκρινόμενος της ομάδας των παχύσαρκων παιδιών με αυτή της ομάδας με φυσιολογικό ΔΜΣ, για τον υπολογισμό του λόγου πιθανοτήτων.

Όλοι οι ανθρωπομετρικοί, κλινικοί και μεταβολικοί παράγοντες καθώς και αντιφλεγμονώδεις και καρδιαγγειακοί βιοδείκτες κινδύνου ήταν υψηλότεροι στα παχύσαρκα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα, εκτός από την αδιπονεκτίνη και την HDL-c που ήταν χαμηλότερα, ενώ στη γλυκόζη, στην LDL-C και στη μεταλλοπρωτεΐνωση-9 δεν φάνηκε κάποια διαφορά. Τέσσερις πολυμορφισμοί (rs9935401, rs9939609, rs9928094 και rs9930333) συσχετίστηκαν θετικά με την παχυσαρκία και σε ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ τους. Ο πολυμορφισμός rs8061518 συνδέθηκε αρνητικά με την παχυσαρκία και συμπεριλαμβανομένου των SNP rs3826169, rs17818902 και rs7190053 που έδειξαν και αυτοί μειωμένο κίνδυνο για παχυσαρκία. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός rs8061518 συσχετίστηκε με το βάρος, τη διαστολική πίεση του αίματος, την ινσουλίνη και τη λεπτίνη. Ωστόσο, μετά από μια πρόσθετη προσαρμογή του ΔΜΣ, αυτός ο πολυμορφισμός παρέμεινε να σχετίζεται μόνο με τη λεπτίνη [81].

Ερευνητές έχουν αναλύσει τη γεωγραφική κατανομή των γενετικών παραλλαγών κινδύνου για την προβλέψει της στεφανιαίας νόσου και της θνησιμότητας. Μέχρι στιγμής, οι μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο το αλληλόμορφο κινδύνου APOE * E4 συσχετίζεται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό της ευρωπαϊκής ηπείρου. [82].

Η στεφανιαία νόσος ως νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι παρούσα στην ευρωπαϊκή ήπειρο σε μια τετραπλή ανάλυση του πληθυσμού της Ευρώπης, από το Νότο σε Ισπανία και Γαλλία που παρουσιάζουν το χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας όσον αφορά το CAD, προς το Βορρά σε Φινλανδία και Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτή η παρατηρούμενη κλίση δεν έχει εξηγηθεί πλήρως από τους κλασικούς ή ενιαίους γενετικούς παράγοντες κινδύνου στο λεγόμενο παράδοξο της Νότιας Ευρώπης ή της Μεσογείου γενικότερα. Σε πληθυσμούς έγιναν εκτιμήσεις γενετικού κινδύνου, χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα του γενετικού κινδύνου (GRS) που κατασκευάστηκαν με πολυμορφισμούς μονών νουκλεοτιδίων (SNP) από την παραγωγή νιτρικού οξειδίου συνθάσης (NOS) γονιδίων. Τα SNPs αυτά φάνηκαν να σχετίζονται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) σε 2.165 περιπτώσεις ασθενών και 2.153 μη ασθενών. Τα GRSs υπολογίστηκαν σε 34 ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Αν και η συσχέτιση των GRS ήταν χαμηλότερη από 1% μεταξύ των ασθενών έναντι των υγιών ατόμων, οι μέσες τιμές όμως των GRS ανά πληθυσμό συσχετίστηκαν θετικά με στεφανιαία συχνότητα που εξηγεί το 65 και 85% της διακύμανσης μεταξύ των πληθυσμών, με το 67% στις γυναίκες και 86% στους άνδρες. Αυτή η μεγάλη συνεισφορά στη στεφανιαία νόσο της παραλλαγή του γονιδίου στους πληθυσμούς θα μπορούσε να είναι ένα αποτέλεσμα της συγγραμμικότητας με διάφορους άλλους κοινούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι σύμφωνα με το καρδιαγγειακό μεσογειακό παράδοξο για τη γενετική και υποστηρίζουν μια γενετική αρχιτεκτονική στεφανιαίας νόσου που βασίζεται κυρίως σε συνδυασμούς των κοινών γενετικών πολυμορφισμών [83].

Μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, δυσλιπιδαιμία αλλά και τις συνέπειές αυτών όπως στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλα έχουν αποδοθεί σε μια συναφή και ολοκληρωμένη δράση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η κύρια ανωμαλία λιποπρωτεϊνών που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο είναι η χαμηλή συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης και η υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι χαρακτηριστικές συνιστώσες του συνδρόμου καθορίζονται κυρίως από απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) στη διαμόρφωση του αθηρογόνου του πλάσματος Apo-B που περιέχει λιποπρωτεΐνες. Στην πραγματικότητα, η ApoE είναι το κύριο συστατικό της πλούσιας λιποπρωτεΐνης και οι γενετικές παραλλαγές αυτής της πρωτεΐνης που έχουν συσχετισθεί με καρδιαγγειακά περιστατικά. Ο προσδιορισμός των γενετικών δεικτών έχει κλινική σημασία στο πλαίσιο αυτό, όπως και για την πρόβλεψη του κινδύνου όσον αφορά τη θέσπιση θεραπευτικών χειρισμών.

Το γονίδιο ApoE έχει τρία διαφορετικά αλληλόμορφα (E2, E3 και E4) για τον καθορισμό διαφορετικών και σύνθετων ενώσεων με κλινικές εκφράσεις στον φαινότυπο. Στην πραγματικότητα, επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι φορείς του γονότυπου E4 έχουν ιδιαίτερη προδιάθεση να αναπτύξουν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και αργότερα στεφανιαίας νόσου (CAD) και θνησιμότητας, επιπλέον σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί οι φορείς E3 και E4 να έχουν συσχετισθεί για υψηλότερο κίνδυνο στους άνδρες.

Λόγω της χαρακτηριστικής ποικιλομορφίας στην κλινική του έκφραση, έχει γίνει λόγος αν ο γονότυπος ApoE θα μπορούσε να επηρεάσει ποικιλοτρόπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα με βάση την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σε συγκεκριμένο πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

Μελέτη είχε ως σκοπό να μετρήσει τη μεροληπτική δύναμη του γονιδίου ApoE με γενετικό πολυμορφισμό για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σε μία ομάδα υπέρτασικών ασθενών.

Η μελέτη αφορούσε 383 ασθενείς, που χωρίζονταν σε δύο ομάδες, που ταξινομήθηκαν από την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου (κριτήρια IDF): Στη πρώτη ομάδα υπήρχαν 266 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και στη δεύτερη ομάδα 117 ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Τα δεδομένα των ασθενών συλλέχθηκαν με την κλινική αξιολόγηση, τη φυσική εξέταση, εξέταση ιστορικού και εργαστηριακές δοκιμές. Η ανάλυση του γονιδίου ApoE διεξήχθη

με PCR. Οι ομάδες συγκρίθηκαν σε κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά καθώς και στο αλληλόμορφο γονίδιο για πολυμορφισμό ApoE. Η επικράτηση του μεταβολικού συνδρόμου στα καρδιαγγειακά αναλύθηκε σύμφωνα με το γονότυπο E4.

Τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι σε 184 άνδρες το 48% του δείγματος, με το 63,7% να είναι λευκοί, το 45,1% εξ αυτών να είναι διαβητικοί και 11,7% των ασθενών να είναι καπνιστές. Η μέση ηλικία ήταν $64,0 \pm 12,0$ έτη. Όταν αναλύθηκε ο γονότυπος του E3 και οι συχνότητες των αλληλόμορφων E3 ήταν οι πιο διαδεδομένες. Μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, παρατηρήθηκε μια σχέση μεταξύ του επιπολασμού καρδιαγγειακών νοσημάτων και της συχνότητας του γονότυπου E4. Στην αντίθετη κατεύθυνση, στα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, υπήρξε μικρότερο καρδιαγγειακό φορτίο σε αυτούς που ήταν φορείς του γονότυπου E4.

Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται δείχνουν ότι η σχέση μεταξύ του γονιδίου ApoE και των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να διαμορφωθεί με την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου, που παρατηρείται μεταξύ των φορέων του αλληλόμορφου E4 που έχουν μεταβολικό σύνδρομο. Στην αντίπερα όχθη, φορείς του αλληλόμορφου E4 χωρίς σπλαχνική παχυσαρκία είχαν μικρότερο επιπολασμό της καρδιαγγειακής νόσου [84].

A7) Έφηβοι και νοσήματα

Η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία συνδέεται με πολλές σοβαρές επιπλοκές που παρατηρούνται συνήθως στην ενήλικη ζωή [85]. Η νοσηρότητα περιλαμβάνει αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη συχνότητα των παραγόντων που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 (T2D) και διαταραχές των λιπιδίων [86]. Στην Ελλάδα η ομάδα Gene–Diet Attica Investigation ιδρύθηκε για την παιδική παχυσαρκία (GENDAI) [87] και για να διερευνήσει συγκεκριμένα τη συμβολή της γενετικής και των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας. Η ομάδα GENDAI αποτελείται από μικρά παιδιά και των δύο φύλων που φοιτούν σε σχολεία στην περιοχή της Αττικής, στην Ελλάδα. Η προκαταρκτική αξιολόγηση παρείχε την ώθηση για μια πιο λεπτομερή μελέτη του μεταβολικού συνδρόμου στο φαινότυπο στην ομάδα GENDAI και ιδιαίτερα την εστίαση στη διακύμανση των λιπιδίων του πλάσματος στους νέους και τις δυνατότητες διαμόρφωσης αυτών των γενετικών ενώσεων από τις επιδράσεις του περιβάλλοντος.

Οι γενετικοί παράγοντες θεωρούνται σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες των επίπεδων λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, σε ενήλικες. Ωστόσο, ο ρόλος της γενετικής στον καθορισμό των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος στα παιδιά και τους εφήβους είναι λιγότερο σαφής. Το σύμπλεγμα απολιποπρωτεΐνης (APO), συμπεριλαμβανομένων των APOA5, APOAIV, APOC3 και apoA1 στο χρωμόσωμα 11 σχετίζονται με τη μεταβολή των τριγλυκεριδίων (TG) τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες και σε ένα ευρύ φάσμα πληθυσμιακών ομάδων [88, 89]. Η ομάδα GENDAI για δέκα παραλλαγές στα γονίδια APOE, LPL, CETP και η APOA5 / cluster A4 / C3, εξέτασε την παρουσία τους σε παιδιά και αξιολογήθηκε αν οι παραλλαγές αυτές θα μπορούσαν να διαμορφώνουν περαιτέρω το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η επίδραση των δέκα κοινών παραλλαγών στα γονίδια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL - S447X), της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP - Taq1B) της απολιποπρωτεΐνης (APO) E (ε2, ε3, ε4), APOA5, APOa4 και APOC3 σε

επίπεδο λιποπρωτεϊνών στα παιδιά από το Gene–Diet Attica Investigation (GENDAI).

Οι δέκα παραλλαγές που επιλέχθηκαν ήταν από 882 Έλληνες έφηβους με μέση ηλικία τα $11,2 \pm 0,7$ έτη, από τους οποίους τα 418 ήταν κορίτσια και τα 464 αγόρια. Οι γονότυποι αξιολογήθηκαν με τη χρήση της τεχνολογίας TaqMan. Σημαντικά υψηλότερη ολική χοληστερόλη TC και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης LDL-C παρατηρήθηκαν σε APOE E4 φορείς σε σύγκριση με E3 / E3 ομοζυγώτες και E2 φορείς. Η συσχέτιση του γονότυπου APOE με ολική χοληστερόλη και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης, διαμορφώθηκε περαιτέρω από τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Φορείς του αλληλόμορφου B2 του γονιδίου CETP είχαν σημαντικά υψηλότερη HDL και σημαντικά χαμηλότερα TC. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των παραλλαγών APOa4, APOA5 και APOC3 και των λιπιδίων του ορού.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη δείχνει ότι αυτές οι κοινές παραλλαγές που σχετίζονται με τα επίπεδα των λιπιδίων σε αυτή την υγιή παιδιατρική ομάδα, υποδηλώνει ότι ακόμη και σε μικρά παιδιά μπορεί να υπάρχουν δυνατότητες στην πρόβλεψη της διά βίου έκθεση τους σε αρνητικό λιπιδαιμικό προφίλ [90].

Παραλλαγές στο γονίδιο του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία και τα χαρακτηριστικά της. Ο στόχος μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η σύνδεση των πολυμορφισμών απλού νουκλεοτιδίου (SNPs) του γονιδίου NPY με την παχυσαρκία, τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, και τους βιοδείκτες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) σε ισπανούς έφηβους. Συμμετείχαν 292 παχύσαρκα παιδιά και 242 παιδιά με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Αναλύθηκε το ύψος, το βάρος, ο ΔΜΣ, η περίμετρος της μέσης, οι κλινικοί και μεταβολικοί δείκτες, και καρδιαγγειακοί βιοδείκτες κινδύνου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις, οι κλινικοί και μεταβολικοί δείκτες, και οι CVD βιοδείκτες κινδύνου ήταν γενικά αυξημένοι στην παχύσαρκτη ομάδα. Οι εξαιρέσεις από αυτή τη διαπίστωση περιελάμβαναν την χοληστερόλη, την HDL-C, και την αδιπνονεκτίνη, τα οποία ήταν χαμηλότερα στην ομάδα των παχύσαρκων, ενώ

η γλυκόζη και η LDL-C δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. Αμφότερα τα αλληλόμορφα rs16147 και rs16131 συνδέθηκαν με τον κίνδυνο της παχυσαρκίας, ενώ το τελευταίο συσχετίστηκε επίσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη, και την HDL-c. Έτσι, επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση του rs16147 με την παχυσαρκία, ενώ ταυτόχρονα αποδεικνύεται για πρώτη φορά η σύνδεση του rs16131 με την παχυσαρκία και οι πιθανές επιπτώσεις του στην πρώιμη εκδήλωση των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου και κυρίως των τριγλυκεριδίων σε παιδιά [91].

A8) Οστεοπόρωση και γονίδια

Η οστεοπόρωση και οι κύριες επιπλοκές της, όπως τα κατάγματα ευθραυστότητας, επιφέρουν σημαντικά παγκόσμια νοσηρότητα και θνησιμότητα [92]. Η επιβάρυνση της δημόσιας υγείας απ αυτή την ασθένεια είναι 17 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως σε άμεσες δαπάνες, και αυτό αναμένεται να αυξηθεί δραματικά από την αύξηση της ηλικίας των πληθυσμών [93]. Η οστεοπόρωση ορίζεται κλινικά μέσω της μέτρησης της οστικής πυκνότητας, ο τρόπος αυτός παραμένει ως ο μοναδικός καλύτερος προγνωστικός δείκτης των πρωτογενών οστεοπορωτικών σπασιμάτων [94]. Η οστική πυκνότητα είναι άκρως κληρονομική, με εκτιμήσεις από μελέτη που έλαβε χώρα στο Ηνωμένο Βασίλειο, με 78% κληρονομικότητα της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και 84% στον αυχένα του μηριαίου [95]. Τα στοιχεία αυτά είναι σε συνεπεία με άλλες δύο ξεχωριστές μελέτες [96]. Μόνο μερικές καλά επιβεβαιωμένες μελέτες υποψηφίων γονιδίων για την οστεοπόρωση έχουν προκύψει μέχρι στιγμής [97 έως 99] υποδηλώνοντας ότι η οστική πυκνότητα είναι ένα σύνθετο πολύγονιδιακό γνώρισμα [96].

Η οστεοπόρωση είναι μια κοινή ασθένεια με μια ισχυρή γενετική συνιστώσα, η οποία χαρακτηρίζεται από μειωμένη οστική πυκνότητα (BMD) και από αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων αστάθειας. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχουν διεξαχθεί για πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών

των γονιδίων και διάφορους υποψήφιους φαινοτύπους που σχετίζονται με την οστεοπόρωση, όπως η BMD, οι ποσοτικές ιδιότητες υπερηχογραφημάτων των οστών και ο κίνδυνος καταγμάτων από αστάθεια [100]. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες ήταν χαμηλής αξιοπιστίας για τον εντοπισμό των αποτελεσμάτων που αναμένονται για την γενετική ευαισθησία σε μια σύνθετη διαταραχή όπως η οστεοπόρωση [101]. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει από πολλές μελέτες δεν έχουν αναπαραχθεί [102, 103] ή όταν έχουν ληφθεί μεγάλης κλίμακας στοιχεία, τα αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί ότι ήταν διαφορετικά από εκείνα που παρατηρήθηκαν σε αρχικές μελέτες [104]. Το γονίδιο COL1A1, το οποίο κωδικοποιεί την άλφα αλυσίδα I του τύπου 1 κολλαγόνου, είναι ένα από τα πλέον εκτεταμένα γονίδια που έχουν μελετηθεί ως υποψήφια για ευαισθησία σε οστεοπόρωση. Ένας ενιαίος πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου που έχει επιπτώσεις σε μια θέση δέσμευσης Sp1 εντός μίας ρυθμιστικής περιοχής του COL1A1 [105] έχει προηγουμένως αναφερθεί ότι συνδέεται με BMD και ευαισθησία σε οστεοπορωτικά κατάγματα και ιδιαίτερα σε σπονδυλικά κατάγματα [106 έως 108]. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο πολυμορφισμός Sp1 του γονιδίου COL1A1 είναι μία λειτουργική παραλλαγή που επηρεάζει τη γονιδιακή ρύθμιση, του κολλαγόνου και την ποιότητα των οστών [109, 110]. Σε συμφωνία με αυτό, η σχέση όσον αφορά τα κατάγματα σε πολλές κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητη από BMD [106] και από το μεγαλύτερο μέγεθος από ότι θα αναμενόταν από τις δηλωθέντες γονότυπο-ειδικές διαφορές της BMD [107]. Αν και τα στοιχεία που συνδέουν το Sp1 του COL1A1 γονότυπου στην οστεοπόρωση είναι φαινομενικά πειστικά και έχουν υποστηριχθεί από μετα-αναλύσεις [107, 108, 110], οι αναδρομικές μετα-αναλύσεις μπορεί να παρήγαγαν τα παραπλανητικά αποτελέσματα λόγω δημοσιεύσεων ή άλλων παραγόντων [111]. Για την πιθανή σημασία του πολυμορφισμού Sp1 του COL1A1 ως γενετικό δείκτη των αποτελεσμάτων της οστεοπόρωσης σε επίπεδο πληθυσμού, που τέθηκε ως στόχος, δημιουργήθηκε μεγάλης κλίμακας ένδειξη, για αυτές τις ενώσεις, σε μια συνεργατική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 26.242 άτομα από διάφορα ευρωπαϊκά κέντρα, στο πλαίσιο των γενετικών Δεικτών για την Οστεοπόρωση (GENOMOS).

Σε επόμενη μελέτη αξιολογήθηκε ο ρόλος του αλληλόμορφου Sp1 του γονιδίου COL1A1 ως προγνωστικός δείκτης της οστικής πυκνότητας και των καταγμάτων σε μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 20.786 άτομα από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες. Στον αυχένα του μηριαίου, η μέση τιμή BMD ήταν 25 mg / cm² μικρότερη σε ομοζυγώτες TT από τις άλλες ομάδες γονότυπου, και μια παρόμοια διαφορά παρατηρήθηκε στην οσφυϊκή μοίρα με 21 mg / cm². Οι ενώσεις αυτές ήταν αμετάβλητες, μετά από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση με κάταγμα στο σύνολό τους είτε στις αρχικές είτε στις προσαρμοσμένες αναλύσεις, αλλά υπήρχε μια μη σημαντική τάση για συσχέτιση με σπονδυλικό κάταγμα με τα περιστατικά σπονδυλικών καταγμάτων σε γυναίκες, η οποία ήταν ανεξάρτητη από την οστική πυκνότητα, και αναλλοίωτη σε προσαρμοσμένες αναλύσεις.

Συμπερασματικά, επιτρέποντας την αναπόφευκτη ετερογένεια μεταξύ των ομάδων που συμμετείχαν, η μελέτη αυτή, που έχει συμπεριλάβει ένα μεγάλο δείγμα για τον τομέα της γενετικής οστεοπόρωσης για ένα μόνο γονίδιο, αποδεικνύει ότι ο πολυμορφισμός Sp1 του COL1A1 σχετίζεται με την μειωμένη οστική πυκνότητα και μπορεί να προδιαθέτει για συμβάντα σπονδυλικών καταγμάτων στις γυναίκες, ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα. Οι ενώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν μέτριες, ωστόσο, καταδεικνύουν τη σημασία της διεξαγωγής μελετών που τροφοδοτούν επαρκώς για την ανίχνευση και την ποσοτικοποίηση των επιπτώσεων των κοινών γενετικών παραλλαγών στις πολύπλοκες ασθένειες [98].

Οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) είναι γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί στη γενετική ρύθμιση της οστικής πυκνότητας (BMD). Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των παραλλαγών παραμένει ασαφής.

Σκοπός είναι να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών VDR, της οστικής πυκνότητας και των καταγμάτων. Έτσι εξετάστηκαν υποψήφιοι πολυμορφισμοί σε πολυκεντρική μελέτη μεγάλης κλίμακας.

Οι Γενετικοί δείκτες για την μελέτη της οστεοπόρωσης, περιελάμβαναν 9 ευρωπαϊκές ερευνητικές ομάδες. Όπου οι συμμετέχοντες ανήλθαν στους 26.242 εκ των οποίων οι 18.405 ήταν γυναίκες.

Οι μετρήσεις έγιναν στον υποστηρικτή CDX2 και στους πολυμορφισμούς FokI, BsmI, AρβI, και TaqI για οστική πυκνότητα στον αυχένα του μηριαίου και της οσφυϊκής μοίρας με διπλή μέτρηση απορρόφησης ακτινών X και στα κατάγματα.

Οι συγκρίσεις της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου έδειξαν στατιστικά, μη σημαντική, διαφορά μικρότερη από 0,011 g / cm² για κάθε γονότυπο με ή χωρίς προσαρμογές. Συνολικά 6.067 συμμετέχοντες ανέφεραν ιστορικό κατάγματος, και 2.088 είχαν σπονδυλικά κατάγματα. Για όλα τα αλληλόμορφα VDR, οι αναλογίες πιθανοτήτων εμφάνισης καταγμάτων ήταν πολύ κοντά στο 1.00 με εύρος από 0,98 έως 1,02 και συνολικά το 95% του δείγματος κυμαινόταν από 0,94 (ελάχιστη) έως 1,07 (υψηλότερη). Για κατάγματα της σπονδυλικής στήλης, παρατηρήθηκε μια μείωση της τάξης του 9% του κινδύνου για το αλληλόμορφο CDX2 A (μείωση του κινδύνου κατά 13% σε ένα κυρίαρχο αλληλόμορφο).

Στη μελέτη αυτή αναλύθηκαν μόνο πολυμορφισμοί για VDR. Η ετερογένεια ανιχνεύθηκε σε ορισμένες αναλύσεις και μπορεί να απεικονίσει ορισμένες διαφορές στη συλλογή των δεδομένων κατάγματος σε ολόκληρη την ομάδα, διότι όλα τα κατάγματα δεν σχετίζονται με την οστεοπόρωση.

Συμπερασματικά από τη μελέτη φάνηκε ότι οι πολυμορφισμοί FokI, BsmI, AρβI, και TaqI του VDR δεν σχετίζονται με οστική πυκνότητα ή με κατάγματα, όμως ο πολυμορφισμός CDX2 μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο για σπονδυλικά κατάγματα [99].

Αν και είναι γνωστό ότι οστική πυκνότητα και η αντοχή των οστών έχουν υψηλή κληρονομικότητα, ένα μεγάλο μέρος της παραλλαγής δεν έχει εξηγηθεί. Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι το γονίδιο FRP1 έχει επίδραση στο σχηματισμό του οστού. Ως εκ τούτου, μελέτη είχε ως στόχο να διερευνήσει την επίδραση της γενετικής ποικιλότητας στην οστική πυκνότητα και αντοχή των οστών σε Καυκάσιους άνδρες διαφόρων ηλικιών. Χρησιμοποιώντας HarMap επιλέχθηκαν 13 SNPs γύρω από την γενετική παραλλαγή του sFRP1 σε νεαρή ομάδα από την Οντένσε. Η ομάδα περιελάμβανε συνολικά 1.383 Δανούς άνδρες από δύο διαφορετικές ηλικιακές ομάδες, η μία 20 έως 29 ετών

με πλήθος 783 άτομα, και η άλλη από 60 έως 74 ετών με πλήθος 600 άτομα. Οι ομάδες μελέτης είχαν φαινότυπο για οστική πυκνότητα σε διάφορους τόπους, και επιπροσθέτως για τις παραμέτρους της σύστασης του σώματος και της γεωμετρίας του ισχίου.

Με βάση τα αποτελέσματα επιλέχθηκαν τρία SNPs για περαιτέρω ανάλυση στον πλήρη πληθυσμό της μελέτης. Για να ολοκληρωθούν τα αποτελέσματα των δύο SNPs οι μελετητές προσπάθησαν να τα αναπαραγάγουν σε ανεξάρτητο πληθυσμό 994 βέλγων ανδρών. Βρέθηκε μια ισχυρή συσχέτιση του rs9694405 με ΔΜΣ, και στις δύο ομάδες χωριστά και σε ολόκληρο τον πληθυσμό της Οντένσε. Περαιτέρω βρέθηκε ότι το rs4736965 σχετιζόταν με διάφορες παραμέτρους όσον αφορά τη γεωμετρία του ισχίου στον ίδιο πληθυσμό. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν ήταν εφικτό να αναπαραχθούν και στον πληθυσμό του Βελγίου [112].

Ο κύριος στόχος μελέτης ήταν βάση προηγούμενων δεδομένων όσον αφορά τρεις λειτουργικούς πολυμορφισμούς να εξετασθούν σε μία ομάδα γυναικών από την Ισπανία. Για το σκοπό αυτό, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη σύνδεσης των τριών λειτουργικών πολυμορφισμών που στο παρελθόν συνδέονταν με φαινοτύπους των οστών, οι οποίοι είναι το LRP5, το TNFRSF11B, και το γονίδιο FGFBP1 σε ομάδα 721 γυναικών με χαμηλή οστική πυκνότητα (BMD), η πλειοψηφία των γυναικών που πήραν μέρος ήταν μετά την εμμηνόπαυση. Διαπιστώθηκε μια ισχυρή στατιστική συσχέτιση, ακόμα και κατά τη διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, για τον πολυμορφισμό rs312009 του γονιδίου LRP5 στα άτομα με χαμηλή οστική πυκνότητα στην περιοχή της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Αυτές ήταν οι γυναίκες με το γονότυπο CC, για τον οποίο έδειξε τις χειρότερες παραμέτρους του οστού. Επιπλέον, αυτές οι γυναίκες είχαν υψηλότερο κίνδυνο οστεοπόρωσης σε σχέση με τις γυναίκες με το γονότυπο TT / TC. Η ένωση αυτή φαίνεται να προκαλείται επειδή ο πολυμορφισμός rs312009 του SNP είναι τοποθετημένος σε μία θέση πρόσδεσης για τον παράγοντα μεταγραφής RUNX2 στη περιοχή 5 του γονιδίου LRP5, και το αλληλόμορφο T φαίνεται να είναι ένας καλύτερος μεταγραφέας από το αλληλόμορφο C . Όσον αφορά τα άλλα δύο SNPs, μόνο το SNP rs4876869 στο γονίδιο TNFRSF11B έδειξε μια υποβλητική τάση και για τα δύο σημεία του σκελετού.

Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν την σημασία του γονιδίου LRP5 στο μεταβολισμό των οστών και τονίζουν τη σημασία της αντιγραφής προηγούμενων αποτελεσμάτων σε ανεξάρτητες ομάδες [113].

Το γονίδιο LRP5 επιβεβαιώθηκε ως ένα σημαντικό γονίδιο ευαισθησίας για την οστεοπόρωση. Στόχος σε μελέτη ήταν να αξιολογηθεί η επίδραση του πολυμορφισμού DKK1 στην οστική πυκνότητα (BMD), στη γεωμετρία του ισχίου, και του οστικού μεταβολισμού. Χρησιμοποιώντας HarMap, επιλέχθηκαν τρία SNPs που καλύπτουν τη γενετική παραλλαγή σε μια περιοχή 13.53 kb που περιλαμβάνει το DKK1. Η μελέτη στην Οντένσε είναι μια βασισμένη στον πληθυσμό μελέτη που περιλαμβάνει 783 Καυκάσιους άνδρες ηλικίας 20-29 ετών. Η οστική πυκνότητα του ισχίου και των διαρθρωτικών παραμέτρων ήταν διαθέσιμα για μελέτη. Οι δείκτες οστού χρησιμοποιήθηκαν ως δευτερεύον τελικό σημείο. Όλες οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν μετά την προσαρμογή σε υποομάδες ανάλογα με τη σωματική δραστηριότητα. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ DKK1 και οστικής πυκνότητας ή δεικτών του οστικού μεταβολισμού. Ωστόσο, μια σημαντική συσχέτιση βρέθηκε για το αλληλόμορφο rs1569198 όσον αφορά το μήκος άξονα του ισχίου (HAL), ανεξάρτητα από την οστική πυκνότητα και το ύψος. Επιπλέον, η συσχέτιση φαίνεται να οδηγείται στο συμπέρασμα από τη μη καθιστική υποομάδα. Η ανάλυση των χρωμοσωμάτων επιβεβαίωσε περαιτέρω τη σύνδεση του rs1569198 με HAL. Επιπλέον, ελήφθησαν ενδείξεις για αλληλεπίδραση ανάμεσα στους γονότυπους DKK1 και LRP5 για διάφορες παραμέτρους της γεωμετρίας του ισχίου. Δεδομένου ότι σχεδόν όλη η διακύμανση για το γονίδιο DKK1 καλύφθηκε, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η κοινή παραλλαγή στο γονίδιο αυτό δεν επηρεάζει σημαντικά την οστική πυκνότητα ή τους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε νέους άνδρες. Σε αυτό τον πληθυσμό, ωστόσο, το DKK1 έχει σημαντική επίδραση στην HAL, υποδηλώνοντας μια πιθανή επίδραση στον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου στο γενικό πληθυσμό [114].

B) Διατροφή και γονίδια (Βιβλιογραφία με συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις ανάλογα με το γενετικό προφίλ του ασθενούς)

B1) Κατανομή μακροθρεπτικών

1α) FTO και διατροφή

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα ομόζυγα άτομα για το γονίδιο FTO που σχετίζεται με τη προδιάθεση για παχυσαρκία, με αλληλόμορφο rs9939609 A, έχουν απορρύθμιση στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις της γκρελίνης, η οποία ορμόνη όπως προαναφέρθηκε είναι ένα κλειδί που ρυθμίζει την όρεξη, και σε μετρήσεις φάνηκε τα άτομα αυτά να έχουν επίσης, εξασθενημένες συγκεντρώσεις της μεταγευματικής γκρελίνης [115]. Τα άτομα που φέρουν διαφορετικούς γονότυπους FTO παρουσίασαν αποκλίνουσα νευρική απόκριση στην παρουσία της γκρελίνης εντός περιοχών του εγκεφάλου. Τα ευρήματα αυτά προσφέρονται σαν εικόνα για το πώς τα αλληλόμορφα του FTO οδηγούν σε μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη και έπειτα στην παχυσαρκία τον άνθρωπο [115].

Πρόσφατα δεδομένα ανέφεραν επίσης ότι το FTO μπορεί να επηρεάσει την παχυσαρκία μέσω του ρόλου που διαδραματίζει στην κυτταρική ανίχνευση των θρεπτικών ουσιών, ειδικά των αμινοξέων [116, 117]. Ως εκ τούτου, υποτέθηκε ότι οι προσλήψεις των διατροφικών πρωτεϊνών, οι οποίες είναι πηγή αμινοξέων, μπορεί να τροποποιήσουν ιδιαίτερα τις γενετικές επιπτώσεις του FTO σχετικά με τα όρια που σχετίζονται με την όρεξη. Σε μελέτη, αναλύθηκαν συσχετίσεις μεταξύ του FTO rs9939609 και αλλαγές στο εύρος της όρεξης, σε μελέτη δύο ετών. Στη διατροφική παρέμβαση για την πρόληψη του υπερβολικού βάρους με τη χρήση καινοτόμων στρατηγικών Διατροφής δοκιμάστηκε η αλληλεπίδραση του FTO γονότυπου που μεταβάλλεται με την πρόσληψη των πρωτεϊνών.

Εξετάσθηκε λοιπόν η αλληλεπίδραση μεταξύ του FTO γονότυπου και της πρόσληψη πρωτεΐνης για τις μακροπρόθεσμες αλλαγές στην όρεξη σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.

Ο σχεδιασμός της μελέτης εξέτασε το FTO rs9939609 σε 737 υπέρβαρους ενήλικες για δύο έτη, για την πρόληψη του υπερβολικού βάρους με τη χρήση καινοτόμων διαιτητικών στρατηγικών δοκιμής και αξιολογήθηκαν τέσσερις παράγοντες όρεξης που σχετίζονται με χαρακτηριστικά όπως αυτά της προτίμησης, της πληρότητα, της πείνας, και της προοπτική κατανάλωσης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαιτητική πρωτεΐνη τροποποίησε σημαντικά τα γενετικά αποτελέσματα στις αλλαγές, στην προτίμηση των τροφίμων και τα αποτελέσματα της όρεξης σε διάστημα 6 μηνών μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και την αρχική τιμή του δείκτη μάζας σώματος. Το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη μείωση στο αποτέλεσμα της όρεξη στους συμμετέχοντες με την υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης στη διατροφή, αλλά όχι όμως στους ασθενείς που ήταν στην ομάδα με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες στη διατροφή. Η ανάκτηση του βάρους εξασθένησε την αλληλεπίδραση γονιδίου και πρωτεΐνης. Η πρωτεϊνική πρόσληψη δεν μετέβαλε τις επιπτώσεις του FTO γονότυπου σε άλλα επίπεδα της όρεξης.

Συμπερασματικά τα στοιχεία δείχνουν ότι τα άτομα με rs9939609 του FTO με αλληλόμορφο A θα μπορούσαν να αποκτήσουν περισσότερα οφέλη στη μείωση της προτίμησης τροφίμων και γενικά της όρεξης με την επιλογή μίας υποθερμιδικής αλλά με υψηλότερη πρωτεΐνη δίαιτα για την απώλεια βάρους [118].

Το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής έχει συσχετιστεί με το χαμηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας ή την αύξηση του σωματικού βάρους [119]. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό αυτού του προτύπου διατροφής είναι ότι βασίζεται σε μια σχετικά υψηλή πρόσληψη λίπους, η οποία είναι ιδιαίτερα πλούσια σε μονο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λίπη [120]. Η PREDIMED είναι μια μακροχρόνια τυχαιοποιημένη μελέτη για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα της μεσογειακής

διατροφής για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (CVD) [121, 122]. Ο στόχος ήταν να αναλυθούν οι επιπτώσεις του πολυμορφισμού rs9939609 του γονιδίου FTO, στις αλλαγές του σωματικού βάρους μετά από 3 χρόνια με μεσογειακή διατροφή σε πληθυσμό με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Στη μελέτη υπήρχαν τρεις ομάδες διατροφικής παρέμβασης στις δύο από αυτές χορηγήθηκε μια μεσογειακού τύπου διατροφή ενώ στην τρίτη ομάδα ελέγχου τα άτομα ακολούθησαν μία συμβατική διατροφή χαμηλή σε λιπαρά.

Έλαβαν μέρος συνολικά 776 άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ηλικιακό εύρος 55 έως 80 ετών.

Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις καταγράφηκαν κατά την έναρξη καθώς και στα 3 επόμενα χρόνια.

Στα αποτελέσματα φάνηκε ότι τα ομόζυγα άτομα είχαν το υψηλότερο αρχικό βάρος σώματος. Το κυρίαρχο μοντέλο έδειξε ότι τα άτομα που μεταφέρουν το αλληλόμορφο A είχαν τη χαμηλότερη αύξηση του σωματικού βάρους μετά από 3 χρόνια διατροφικής παρέμβασης σε σύγκριση με μη μεταλλαγμένους φορείς (TT γονότυπος), ανεξάρτητα από τη διατροφική παρέμβαση. Επιπλέον, η επίδραση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική σε φορείς του αλληλομόρφου A μόνο μεταξύ εκείνων που ακολούθησαν το μεσογειακό πρότυπο, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική μεταξύ εκείνων που ακολούθησαν μία συμβατική διατροφή χαμηλή σε λιπαρά.

Συνοπτικά η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και του πολυμορφισμού rs9939609 FTO. Είναι ενδιαφέρον, καθότι τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι, αν και στην αρχή της μελέτης το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με υψηλότερο σωματικό βάρος, μετά από 3 χρόνια διατροφικής παρέμβασης με μεσογειακή διατροφή, οι φορείς του αλληλόμορφου A είχαν μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους από τα άτομα άλλων γονοτύπων [123].

Προηγούμενα δεδομένα υποστηρίζουν ένα ρόλο για την παραλλαγή του FTO στον επηρεασμό της πρόσληψης τροφής. Διεξήχθη μια συνδυασμένη ανάλυση 16.094 αγοριών και κοριτσιών ηλικίας από 1 έως 18 ετών από 14 μελέτες για να εξετασθούν τα ακόλουθα στοιχεία:

- 1) η συσχέτιση μεταξύ της παραλλαγής του FTO rs9939609 και η συνολική ενεργειακή πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών
- και 2) η αλληλεπίδραση μεταξύ της παραλλαγής του FTO, της πρόσληψης τροφής, και την επίδραση αυτής στον ΔΜΣ.

Διαπιστώθηκε ότι η αύξηση του ΔΜΣ για το αλληλόμορφο της παραλλαγής του FTO σχετίστηκε με αυξημένη συνολική πρόσληψη ενέργειας (αποτέλεσμα ανά αλληλόμορφο = 14.3 kcal / ημέρα [95% CI 5,9, 22,7 kcal / ημέρα], $P = 6,5 \times 10^{-4}$), αλλά όχι με την πρωτεΐνη, τους υδατάνθρακες, ή την πρόσληψη λίπους. Βρέθηκε επίσης ότι η πρωτεϊνική εισαγωγή τροποποίησε την σχέση μεταξύ της παραλλαγής του FTO και του ΔΜΣ: η συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου του FTO και του ΔΜΣ ήταν πολύ πιο ισχυρή σε άτομα με υψηλή πρόσληψη πρωτεΐνης σε σχέση με εκείνους με χαμηλή πρόσληψη. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η παραλλαγή του FTO που προσδίδει μια προδιάθεση για υψηλότερο ΔΜΣ σχετίζεται με την υψηλότερη συνολική πρόσληψη ενέργειας, και ότι η χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών εξασθενεί την σχέση μεταξύ γονότυπου FTO και παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους. Τα στοιχεία μας δείχνουν επίσης ότι η διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης μπορεί να τροποποιήσει την επιρροή των παραλλαγών του FTO στο ΔΜΣ, προσφέροντας νέες πληροφορίες για τη σχέση μεταξύ των γενετικών παραλλαγών του FTO με τη διαιτητική πρόσληψη, και την παχυσαρκία [124].

Η διαδραστική σχέση μεταξύ της παραλλαγής του FTO, της διαιτητικής πρόσληψης και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) είναι σύνθετη και τα αποτελέσματα από προηγούμενες μελέτες συχνά μικρής κλίμακας σε ανθρώπους, και είναι εξαιρετικά ασυνεπή. Αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε πρόσφατη μελέτη μεγάλης κλίμακας με βάση τα στοιχεία από 177.330 ενήλικες, οι οποίοι αποτελούνταν από 154.439 λευκούς, 5.776 Αφροαμερικανούς και 17.115 Ασιάτες, από 40 μελέτες για να εξεταστεί:

- (i) η σχέση μεταξύ της παραλλαγής του FTO-rs9939609 και η συνολική ενεργειακή πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και
- (ii) η αλληλεπίδραση μεταξύ της παραλλαγής του FTO και η διαιτητική πρόσληψη στο ΔΜΣ.

Το αλληλόμορφο A της παραλλαγής του FTO-rs9939609 συσχετίστηκε με υψηλότερο ΔΜΣ σε λευκούς (αποτέλεσμα ανά αλληλόμορφο = 0,34 [0,31, 0,37] kg / m (2), $P = 1,9 \times 10^{-105}$), ενώ όλοι οι συμμετέχοντες = 0,30 [0,30, 0,35] kg / m (2), $P = 3,6 \times 10^{-107}$). Ο ΔΜΣ του αλληλόμορφου A της παραλλαγής FTO έδειξε σημαντική συσχέτιση με την υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης (αποτέλεσμα ανά αλληλόμορφο = 0,08 [0,06, 0,10]%, $P = 2,4 \times 10^{-16}$), και σχετικά μικρή σχέση με χαμηλότερη συνολική ενεργειακή πρόσληψη (-6,4 [-10,1, -2,6] kcal / ημέρα, $P = 0,001$) και μικρότερη διατροφική πρόσληψη υδατανθράκων (-0.07 [-0.11, -0.02]%, $P = 0,004$). Οι σχέσεις με πρωτεΐνες ($P = 7.5 \times 10^{-9}$) και η συνολική ενέργεια ($p = 0,002$) ήταν εξασθενημένες, αλλά παρέμειναν σημαντικές μετά την προσαρμογή ως προς το ΔΜΣ. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της παραλλαγής του FTO και της διαιτητική πρόσληψη της συνολικής ενέργειας (πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λίπους) στο ΔΜΣ.

Τα ευρήματά μας δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του αλληλόμορφου A της παραλλαγής του FTO με την υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, αυτό το αποτέλεσμα προσφέρει διορατικότητα στη πιθανή σχέση μεταξύ του FTO, της πρόσληψης πρωτεϊνών και της παχυσαρκίας [125].

Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι παραλλαγές για κίνδυνο παχυσαρκίας του γονιδίου FTO σχετίζονται με μεγαλύτερη κατανάλωση ενέργειας [30, 126, 127] ή αφορούν τη συχνότητα κατανάλωσης ενέργειας [128].

Σε μια πρόσφατη μελέτη περίπου 2.100 ενηλίκων κυρίως ευρωπαϊκής καταγωγής (77%), McCaffery et al [128] βρήκαν ότι το FTO rs1421085 συσχετίστηκε με ποσοστό των θερμίδων που προέρχονται από λίπος. Επιπλέον, αυτή και μια άλλη μελέτη διαπίστωσε ότι οι παραλλαγές κινδύνου παχυσαρκίας αλλά και τα γονίδια KCTD15 και BDNF σχετίστηκαν με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών [129] ή την αύξηση του κρέατος και

των γαλακτοκομικών προϊόντων [128]. Ωστόσο, πολλές από αυτές τις προηγούμενες μελέτες διεξήχθησαν σε πληθυσμούς κατά κύριο λόγο ευρωπαϊκής καταγωγής.

Για την περαιτέρω κατανόηση της σχέσης μεταξύ των πολυμορφισμών της παχυσαρκίας των SNPs και την κατανάλωση ενέργειας, ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ των έξι παραλλαγών κινδύνου για παχυσαρκία σε ενήλικες από πέντε φυλετικές ομάδες, και την πρόσληψη μακροθρεπτικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπος και των υποτύπων τους) σε σχέση με διαβήτη τύπου 2.

Στη μελέτη ερευνήθηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των έξι παραλλαγών κινδύνου παχυσαρκίας οι οποίες ήταν οι NEGR1, TMEM18, BDNF, FTO, MC4R, και KCTD15 και η πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπος) σε 3 μελέτες: η Πολυεθνική Cohort Study (1993-2006) (n = 19.529 χιλιάδων), Atherosclerosis Risk in Communities Study (1987-1989) (n = 11.114), και Epidemiologic Architecture for Genes Linked to Environment (EAGLE) Study, στα οποία δεδομένα υπήρχε πρόσβαση από την Τρίτη Εθνική Έρευνα Εξέτασης της Υγείας και Διατροφής (1991-1994) (n = 6.347). Χρησιμοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση, με προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και, για να εκτιμηθούν οι σχέσεις μεταξύ των γονότυπων για τον κίνδυνο παχυσαρκίας και την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Ένα σταθερό μοντέλο μετα-ανάλυσης έδειξε ότι το FTO rs8050136 αλληλόμορφο A (n = 36.973) συσχετίζεται θετικά με το ποσοστό των θερμίδων που προέρχονται από το λίπος (β meta = 0,2244 (τυπικό σφάλμα, 0.0548): $P = 4 \times 10^{-5}$) και αντίστροφα με το ποσοστό των θερμίδων που προέρχονται από τους υδατάνθρακες (β meta = -0,2796 (τυπικό σφάλμα, 0.0709): $P = 8 \times 10^{-5}$). Στη Πολυεθνική Cohort Study, το ποσοστό των θερμίδων από το λίπος αξιολογήθηκε κατά την έναρξη και μεσολαβητής του αποτελέσματος για το rs8050136, ήταν ο ΔΜΣ που λαμβανόταν στα 10 χρόνια της παρακολούθησης (διαμεσολάβηση της επίδρασης = 0,0823 kg / m², 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,0559, 0,1128). Τα στοιχεία μας παρέχουν επιπλέον αποδείξεις ότι η σύνδεση του FTO με την παχυσαρκία προκαλείται μερικώς από τη διαιτητική πρόσληψη [130]

1β) TCF7L2 και διατροφή

Οι μελέτες σχετικά με τη σύνδεση της παραλλαγής του TCF7L2 με το βάρος και τη σύνθεση του σώματος υπήρξαν αντιφατικές [131, 132, 133]. Μία πιθανή εξήγηση για τις διαφορές μπορεί να είναι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του γονότυπου TCF7L2 και των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η διαιτητική πρόσληψη. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί σε μελέτες παρατήρησης για το διαιτητικό λίπος [134 έως 136], την πρόσληψη υδατανθράκων [137, 138], και ζωικών πρωτεϊνών [139], αλλά τα αποτελέσματα από τις ρυθμίσεις παρέμβασης είναι περιορισμένα. Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη ανέφερε ότι τα παχύσαρκα άτομα με TCF7L2 πολυμορφισμό μονού νουκλεοτιδίου (SNP) στο αλληλόμορφο rs7903146 έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην απώλεια βάρους και παχυσαρκίας, ήταν αποτέλεσμα μίας διαιτητικής παρέμβασης 10 εβδομάδων, με κατανάλωση μιας χαμηλής περιεκτικότητας δίαιτας σε λιπαρά [140]. Η μελέτη έδειξε ότι τα άτομα που είναι φορείς αλληλόμορφων κινδύνου TCF7L2 είναι πιο ευαίσθητα σε χαμηλής περιεκτικότητας λιπαρά, σε δίαιτα απώλειας βάρους, ωστόσο η περίοδος παρέμβασης ήταν σύντομη. Έτσι, στόχος ήταν να διερευνηθεί κατά πόσον ο TCF7L2 γονότυπος των αναγνωρισμένων rs7903146 και rs12255372 SNPs, τα οποία είναι σε μέτρια ανισορροπία σύνδεσης (LD) σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ($r^2 = 0,73$) [141], όπως διαμορφώνονται με την απόκριση σε δίαιτες με διαφορετικό περιεχόμενο λίπους σε σχέση με τις μακροπρόθεσμες αλλαγές σε ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τη σύνθεση του σώματος. Επίσης, και σε μια διετή τυχαίοποιημένη δοκιμή για επεμβατική απώλεια βάρους αν οι αλλαγές στην παχυσαρκία, από την παραλλαγή του γονιδίου και το είδος της διατροφής, προβλέπουν τις μετέπειτα αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο. Δευτερεύον στόχος ήταν να δοκιμαστούν οι αλληλεπιδράσεις με διατροφές υδατανθράκων και πρωτεϊνών.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν από 591 συμμετέχοντες για την πρόληψη του υπερβολικού βάρους με τη χρήση καινοτόμων στρατηγικών Διατροφής η οποία διήρκησε για 2 έτη με στόχο την απώλεια βάρους. Η τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή ήταν δίαιτες που διέφεραν σε αναλογίες μακροθρεπτικών συστατικών.

Προσαρμοσμένα μέσα για τις αλλαγές στη σύνθεση του σώματος σε 6 και 24 μήνες ελήφθησαν για τις κύριες γονιδιακές επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις σε μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (20% από την ενέργεια) σε σύγκριση με μια δίαιτα με υψηλά λιπαρά (40% από την ενέργεια). Εξετάστηκαν επίσης αλληλεπιδράσεις με πρόσληψη πρωτεϊνών και υδατανθράκων. Προσδιορίστηκαν, προβλεπόμενες αλλαγές στο γλυκαιμικό έλεγχο από τις αλλαγές στην παχυσαρκία ανάλογα με το γονότυπο και το είδος της διατροφής.

Σημαντικές αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί για τον γονότυπο rs12255372 TT και την πρόσληψη λίπους και τις αλλαγές στο ΔΜΣ, το ολικό σωματικό λίπος, και τη μάζα λίπους (όλα τα $P / Q < 0,05$) στους 6 μήνες, με μη σημαντικές στατιστικές μειώσεις των φορέων TT σε μια χαμηλής περιεκτικότητας διατροφή σε λιπαρά. Σημαντικές συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν σε 24 μήνες για άλλα μακροθρεπτικά συστατικά. Αλλαγές στη σύνθεση του σώματος των φορέων TT προβλεπόταν με μείωση στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα μόνο για την διατροφή χαμηλή σε λιπαρά.

Τα άτομα με το γονότυπο TCF7L2 / rs12255372 μπορεί να μειώσουν την παχυσαρκία με την κατανάλωση μιας δίαιτας χαμηλότερη σε ολικό λίπος. Οι μειώσεις αυτές μπορούν να προκαλέσουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο για τέτοια άτομα με προδιάθεση για διαβήτη τύπου 2 [142].

Το γονίδιο TCF7L2 είναι ο πιο σημαντικός γενετικός παράγοντας κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2 (T2D). Οι αναλύσεις σχετικά με τον παράγοντα κινδύνου έγιναν σε 751 συμμετέχοντες, ηλικίας μεταξύ 30 και 64 ετών, στη μελέτη ISOR με βάση τον πληθυσμό της πόλης του Οράν. Η διαιτητική πρόσληψη υπολογίστηκε με βάση το εβδομαδιαίο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων.

Το αλληλόμορφο T του rs7903146 πολυμορφισμού συσχετίστηκε με χαμηλότερο σωματικό βάρος ($p = 0.02$), χαμηλότερο ΔΜΣ ($p = 0,009$), χαμηλότερη περιφέρεια μέσης ($p = 0,01$) και χαμηλότερη αναλογία μέσης και ισχίων ($p = 0.02$). Το αλληλόμορφο T συσχετίστηκε με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (λόγος πιθανοτήτων (OR) (95% διάστημα εμπιστοσύνης) = 1,55 (1,09 - 2,20), $p = 0,01$) και η συσχέτιση αυτή ήταν ανεξάρτητη από το ΔΜΣ. Κατά την εξέταση για κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2, παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ του rs7903146 και του επιδόρπιου ($p = 0,05$) και της πρόσληψης γάλακτος ($p = 0.01$). Ο κίνδυνος για T2D ήταν μεγαλύτερο σε φορείς του αλληλόμορφου T με υψηλή κατανάλωση επιδόρπιου και πρόσληψης γάλακτος (OR = 2,61 (1,51 - 4,52), $p = 0,0006$, και 2,46 (1,47 - 4,12), $p = 0,0006$, αντίστοιχα). Σε άτομα με υψηλή πρόσληψη επιδόρπιου, το αλληλόμορφο T συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα ($4,89 \pm 0,46$ mmol / L σε TT φορείς, $4,72 \pm 0,48$ mmol / L σε CT φορείς και $4,78 \pm 0,51$ mmol / L σε φορείς CC: $p = 0,03$).

Συμπερασματικά το αλληλόμορφο T του rs7903146 συνδέεται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 σε ένα πληθυσμό της Αλγερίας. Η συσχέτιση αυτή ενισχύθηκε περαιτέρω από μια υψηλή πρόσληψη επιδόρπιου, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής αυξάνουν τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 [143].

Οι αντικρουόμενες διαπιστώσεις σχετικά με τη σύνδεση των παραλλαγών του TCF7L2 με τον ΔΜΣ επιτρέπουν την υπόθεση ότι στη σύνθεση της δίαιτας μπορεί να εμπλέκονται οι παραλλαγές του γονιδίου και η σύσταση του σώματος. Στην διαιτητική παρέμβαση NUGENOB ο γονότυπος του TCF7L2 rs7903146 βρέθηκε να αλληλεπιδρά με τα μακροθρεπτικά συστατικά [144].

Στόχος σε μελέτη ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο ο TCF7L2 HarA σχετίζεται με την αύξηση του βάρους και κατά πόσον μια τέτοια ένωση διαμορφώνεται με την πρόσληψη πρωτεΐνης ή από τον γλυκαιμικό δείκτη (GI).

Η έρευνα βασίστηκε σε δεδομένα από 5 προοπτικές μελέτες ένθετες στο εσωτερικό της Ευρωπαϊκής Προοπτικής Μελέτης για τον Καρκίνο και τη Διατροφή. Μεταβολές βάρους παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα 6.8 ± 2.5 έτη. Οι γονότυποι rs7903146 και rs10885406 του TCF7L2 ανιχνεύθηκαν με επιτυχία σε 11.069 άτομα που χρησιμοποιήθηκαν για την παραγωγή HarA. Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης εφαρμόστηκε για να εξεταστεί η κύρια επίδραση του HarA και η αλληλεπίδρασή του με την διαιτητική πρωτεΐνη ή GI.

Η HarA δεν συνδέθηκε ούτε με την αρχική τιμή του ΔΜΣ (0.03 ± 0.07 μονάδες BMI ανά αλληλόμορφο: $P = 0.6$), ούτε με την ετήσια μεταβολή του βάρους ($8,8 \pm 11,7$ g / Υ ανά αλληλόμορφο: $P = 0.5$). Ωστόσο, φάνηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πρωτεϊνών, ιδιαίτερα αυτών ζωικής προέλευσης, και την επακόλουθη αλλαγή του βάρους σε αυτόν τον πληθυσμό με απόδειξη ότι ελαττώνεται με το TCF7L2 HarA (P -αλληλεπίδραση = 0,01). Φάνηκε ότι το κέρδος βάρους γίνεται ανεξάρτητα της πρόσληψης πρωτεΐνης με έναν αυξανόμενο αριθμό HarA αλληλόμορφων. Υποκατάσταση της πρωτεΐνης είτε με λίπος ή υδατάνθρακες έδειξε τα ίδια αποτελέσματα. Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με τον γλυκαιμικό δείκτη.

Συνοπτικά, το TCF7L2 HarA μετριάζει τη θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ζωικής πρωτεΐνης και την μακροπρόθεσμη αλλαγή του σωματικού βάρους σε μεσήλικες Ευρωπαίους, αλλά δεν αλληλεπιδρά με τον γλυκαιμικό δείκτη στη δίαιτα [145].

1γ) G972R και διατροφή

Ο σκοπός μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση του πολυμορφισμού G972R στο υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης για την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ένα υγιή και νεαρό πληθυσμό. Εξετάστηκε αν η παρουσία του πολυμορφισμού αυτού: GT ή GG αλληλεπιδρά με το διατροφικό λίπος και τη ρύθμιση για την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Πενήντα εννέα υγιείς εθελοντές κατανάλωναν τρεις δίαιτες κατά τη διάρκεια 4 εβδομάδων μετά από κάθε τυχαίοποιημένο διασταυρωμένο σχεδιασμό: μια δίαιτα με λιπαρά οξέα, μια δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και υψηλή σε υδατάνθρακες (CHO) και μια δίαιτα με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται σε φυτικές τροφές (MUFA). Για κάθε δίαιτα, ερευνήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη με την δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης. Η γλυκόζη πλάσματος και οι ελεύθερες συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων στο πλάσμα ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε GT φορείς μετά την πρόσληψη μιας δίαιτας υψηλή σε υδατάνθρακες, από ό, τι στα ομόζυγα άτομα GG ($p < 0,05$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μετά την κατανάλωση των δύο άλλων διαιτολογίων.

Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξάνεται σε GT φορείς για τον πολυμορφισμό G972R στο υπόστρωμα υποδοχέα ινσουλίνης, μετά την πρόσληψη μιας δίαιτας CHO. Αυξημένη γνώση για το πώς αυτά και άλλα γονίδια επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη θα γίνει με το να αυξηθεί η κατανόηση της εξατομικευμένης διατροφής [146].

1δ) AGT και διατροφή

Υπάρχει εκτεταμένη ένδειξη ότι διαιτητική πρόσληψη νατρίου παίζει ένα ρόλο στη ρύθμιση της πίεσης του αίματος και ότι η μείωση στην πρόσληψη αλατιού μειώνει την αρτηριακή πίεση όχι μόνο σε υπέρτασικά άτομα, αλλά και σε φυσιολογικά άτομα [147].

Μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει αλληλεπίδραση μεταξύ της απόκρισης της αρτηριακής πίεσης με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο ή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλή σε φρούτα διατροφή για το γονίδιο AGT.

Το ουρικό νάτριο και το κάλιο ως βιοδείκτες της πρόσληψης και της πίεσης του αίματος μετρήθηκαν σε 11.384 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 45 έως 79 ετών που συμμετέχουν στη μελέτη Norfolk της Ευρωπαϊκής Προοπτικής Διερεύνησης για διατροφή και τον καρκίνο (EPIC).

Ιδιαίτερα σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του νατρίου και της πίεσης του αίματος κατεγράφησαν για όλους τους γονότυπους ($P < 0.001$), αλλά ο συντελεστής παλινδρόμησης για την συστολική πίεση του αίματος που σχετίζονται με κάθε μονάδα του νατρίου για κάθε έναν από τους γονότυπους MT και TT ήταν περίπου διπλάσιος από εκείνον για τους ομοζυγώτες MM ($P < 0,001$ για ετερογένεια μεταξύ των γονότυπων). Οι διαφορές ήταν εμφανείς σε υψηλή έκθεση σε νάτριο, αλλά όχι σε χαμηλή κατανάλωση. Δεν υπήρχαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της πίεσης του αίματος, της διατροφής και του καλίου στα ούρα.

Αυτή η μεγάλη συγχρονική μελέτη υποστηρίζει τις συστάσεις της δημόσιας υγείας, να μειωθεί η κατανάλωση αλατιού από τον πληθυσμό στο σύνολό του, και επιβεβαιώνει με πειραματικά δεδομένα που φανερώνουν την μεγαλύτερη ανταπόκριση της παρέμβασης σε άτομα με γονότυπους AA και TT στους AGT G-6A και M235T πολυμορφισμούς [148].

Πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει την ιδέα ότι οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-διατροφής παίζουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα.

Στη σχετική μελέτη ερευνήθηκε ο αυτόχθον πληθυσμός του Καναδά, Inuit, που συχνά περιγράφεται ως οι άνθρωποι που προστατεύονται από καρδιαγγειακά νοσήματα, λόγω των παραδοσιακών διατροφικών προτύπων και το μοναδικό γενετικό υπόβαθρό τους. Ο στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσει τις γονιδιακές επιπτώσεις της αλληλεπίδρασης της δίαιτας στα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα στον εν λόγω πληθυσμό. Τα δεδομένα από την έρευνα Qanuipritaa Nunavik για την υγεία, με αριθμό συμμετεχόντων 553 άτομα, αναλύθηκαν με μοντέλα παλινδρόμησης τα οποία περιελάμβαναν γονότυπους για τριάντα πέντε γνωστούς πολυμορφισμούς από είκοσι γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων. Η διαιτητική πρόσληψη του λίπους συμπεριλαμβανομένου του συνολικού λίπους (TotFat) και κορεσμένου λίπους (SatFat) εκτιμήθηκε μέσω FFQ, των επιπέδων λιπιδίων πλάσματος, δηλαδή της ολικής χοληστερόλης (TC), της LDL-χοληστερόλης (LDL-C), της HDL-χοληστερόλης (HDL-C) και TAG. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι συχνότητες αλληλόμορφων ήταν διαφορετικές στον πληθυσμό Inuit σε σύγκριση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς. Επιπλέον, επτά SNPs (ApoA1 - 75g / A (rs670), APOB XbaI (rs693), AGT M235T (rs699), LIPC 480C / T (rs1800588), ApoA1 84T / C (rs5070), PPARG2 - 618C / G (rs10865710) και APOE 219G / T (rs405509)) σε αλληλεπίδραση με TotFat και SatFat συσχετίστηκαν σημαντικά με μία ή δύο παραμέτρους λιπιδίων στο πλάσμα. Επίσης άλλα τέσσερα SNPs (3238C APOC3> G (rs5128), CETP I405V (rs5882), από το CYP1A1 A4889G (rs1048943) και ABOA1 Arg219Lys (rs2230806)), σε συνδυασμό είτε με πρόσληψη TotFat είτε με πρόσληψη SatFat συσχετίστηκαν σημαντικά με μια μεταβλητή λιπιδίων στο πλάσμα.

Περαιτέρω, ένα προσθετικό αποτέλεσμα αυτών των SNPs σε αλληλεπίδραση με TotFat ή SatFat σχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερα επίπεδα TC, LDL-C ή TAG, καθώς και με χαμηλότερα επίπεδα HDL-C [149].

1ε) APOE και διατροφή

Ο γονότυπος APOE έχει προταθεί να είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας με στόχο τη μείωση της επιβάρυνσης των CVD. Η παρούσα μελέτη σχετικά με τη διατροφή χρησιμοποιεί το κορεσμένο λίπος και το γονίδιο APOE για να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των λιπαρών ουσιών και τη σύνθεση τους, για το προφίλ των λιπιδίων του αίματος. Ένα ευέλικτο μοντέλο διατροφής αναπτύχθηκε για να εφαρμόσει τρεις δίαιτες με ίδια επίπεδα πρόσληψης ενέργειας, αλλά και ένα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (LF). Σύνθεση στόχος: 24% της ενέργειας (E%) ως λίπος, 8% κορεσμένα λιπαρά και 59% υδατάνθρακες, μία υψηλή δίαιτα σε κορεσμένα λιπαρά (HSF), 38% λίπος με 18% κορεσμένα λιπαρά και 45% υδατάνθρακες, και μια διατροφή με ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (HSF-DHA). Οι συμμετέχοντες ανήλθαν στους 88. Οι 44 από αυτούς με γονότυπο E3 / E3, ενώ οι 44 με γονότυπο E3 / E4 οι οποίοι ακολούθησαν τις δίαιτες με διαδοχικό σχεδιασμό για 8 εβδομάδες, με τα συγκεκριμένα προφίλ των λιπαρών οξέων. Η ανάλυση φωσφολιπιδίου των λιπαρών οξέων του πλάσματος απεκάλυψε μία διπλάσια αύξηση στην αναλογία του DHA μετά την κατανάλωση της δίαιτας HSF-DHA για 8 εβδομάδες, η οποία ήταν ανεξάρτητη από το γονότυπο APOE. Εν κατακλείδι, η στρατηγική για την διατροφή εφαρμόστηκε με επιτυχία σε μια ελεύθερη διαβίωση του πληθυσμού με αποτέλεσμα να έχουμε σε μεγάλο βαθμό την εκπλήρωση των διατροφικών στόχων που έχουν τεθεί [150].

Για να ελεγχθούν τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και το μέγεθος σωματιδίων που διαμορφώνονται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης του σύνηθες κορεσμένου λίπους και του γονότυπου APOE, μελετήθηκαν 420 τυχαίοι κάτοικοι της Κόστα Ρίκα. Οι συχνότητες αλληλόμορφου APOE ήταν 0,03 για ApoE2, 0,91 για ApoE3, και 0,06 για την ApoE4. Η μέση πρόσληψη κορεσμένου λίπους, ήταν στο 11% της ενέργειας. Η κατανομή του πληθυσμού χωρίστηκε σε δύο ομάδες, LOW-FAT με μέση πρόσληψη κορεσμένου λίπους 8,6% της ενέργειας, που αντιπροσωπεύει εκείνους κάτω από τη μέση πρόσληψη, και High-FAT με μέση πρόσληψη 13,5% κορεσμένου λίπους που αντιπροσωπεύει αυτούς που αναφέρονται παραπάνω από τη μέση τιμή

κατανάλωσης. Σημαντικές αλληλεπιδράσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ του γονότυπου APOE και της διατροφής για τα αποτελέσματα της VLDL ($P = 0,03$) και την HDL χοληστερόλης ($P = 0,02$). Υψηλότερα κορεσμένα λιπαρά συσχετίστηκαν με υψηλότερη χοληστερόλη VLDL (+ 29%) και χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (-22%) σε φορείς ApoE2, ενώ η αντίθετη συσχέτιση παρατηρήθηκε σε φορείς APOE4 (-31% για VLDL χοληστερόλη και + 10% για την HDL χοληστερίνη). Υψηλότερες τιμές κορεσμένων λιπαρών συσχετίστηκαν με μικρότερα σωματίδια LDL (-2%, $P < 0,05$) σε φορείς ApoE2, ενώ για τα μεγαλύτερα σωματίδια LDL (+ 2%, $P < 0,05$) σε φορείς APOE4, αλλά η αλληλεπίδραση γονιδίου/δίαιτας δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,09$). Υψηλότερες τιμές κορεσμένων λιπαρών συσχετίστηκαν με υψηλότερη χοληστερόλη LDL σε όλους τους γονότυπους. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το αλληλόμορφο ApoE2 μπορεί να διαμορφώσει την επίδραση του σύνηθες κορεσμένου λίπους στην VLDL χοληστερόλη και την HDL χοληστερόλη σε έναν πληθυσμό με μέση συνήθη συνολική πρόσληψη λίπους μικρότερη από 30% [151].

1στ) VDR και διατροφή

Ο σκοπός μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) πολυμορφισμού στην οστική πυκνότητα (BMD) σε ελληνίδες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, 578 σε πλήθος, επιλέχθηκαν για τη μελέτη. Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου έγινε με πολλαπλές 24ωρες ανακλήσεις. Η γονοτυποποίηση έγινε για τους BsmI, TbaI και CDX-2 πολυμορφισμούς του γονιδίου VDR. Οι επιλεγμένοι πολυμορφισμοί δεν συσχετίστηκαν με BMD, οστεοπόρωση ή οστεοπορωτικά κατάγματα. Η διαστρωμάτωση με την πρόσληψη ασβεστίου αποκάλυψε ότι στην ομάδα χαμηλής πρόσληψης ασβεστίου (<680 mg / ημέρα), όλοι οι πολυμορφισμοί συνδέονται με την BMD της οσφυϊκής μοίρας ($P < 0,05$). Μετά από προσαρμογή για πιθανούς συμμεταβλητές, οι πολυμορφισμοί BsmI και TbaI σχετίζονταν με την παρουσία της οστεοπόρωσης ($P < 0,05$), ενώ η παρουσία του αλληλόμορφου A του πολυμορφισμού CDX-2 συσχετίστηκε με χαμηλότερο BMD της σπονδυλικής στήλης ($P = 0,025$). Στην ομάδα υψηλότερης πρόσληψης

ασβεστίου (> 680 mg / ημέρα), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές εντός των γονοτύπων για όλους τους πολυμορφισμούς. Το γονίδιο VDR έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την οστική πυκνότητα σε γυναίκες με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, ενώ η επίδρασή του είναι καλυμμένη σε γυναίκες με υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου. Αυτό το αποτέλεσμα υπογραμμίζει τη σημασία της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεδομένου ότι ασκεί θετική επίδραση στην BMD ακόμη και με την παρουσία των αρνητικών γονοτύπων με γενετική προδιάθεση [152].

- FTO(rs9939609) :

Ο γονότυπος AA του γονιδίου FTO rs9939609 είναι το αλληλόμορφο με την πιο υψηλή επικινδυνότητα, καθότι ο ασθενής αν είναι φορέας έστω κ ενός αντίτυπου υπάρχει κίνδυνος για παχυσαρκία, ενώ αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία φέρονται να έχουν τα άτομα που φέρουν δύο αντίτυπα ακόμα και από την παιδική τους ηλικία [16].

Σε ορισμένους φορείς με τον γονότυπο AA φάνηκε να έχει θετικά αποτελέσματα να ακολουθήσει μια δίαιτα σε χαμηλά λιπαρά με αυξημένη την πρωτεΐνη για απώλεια σωματικού βάρους. Παράλληλα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι, αν και στην αρχή της μελέτης το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με υψηλότερο σωματικό βάρος, μετά από 3 χρόνια διατροφικής παρέμβασης με μεσογειακό πρότυπο διατροφής, οι A αλληλόμορφο φορείς είχαν μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους από τα άτομα διαφορετικού γονοτύπου [16], πράγμα που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι για να διατηρήσει το άτομο το σωματικό του βάρος θα ήταν προτιμητέο να του χορηγηθεί διατροφή μεσογειακού προτύπου.

- TCF7L2(rs7903146) :

Η συγκεκριμένη γονιδιακή θέση αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς δείκτες πρόβλεψης για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [47], με το αλληλόμορφο T να είναι υψηλού κινδύνου.

Σε περίπτωση που ο ασθενής είναι υπέρβαρος και έχει το γονότυπο TT τότε προτείνεται να ακολουθήσει μια δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά της τάξης του 25% για την απώλεια βάρους [140], επίσης από μελέτες φάνηκε να υπάρχει προστασία από μια διατροφή που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες μόνο μεταξύ των φορέων με αλληλόμορφα μη-κινδύνου [194], ενώ η βέλτιστη δίαιτα για τον ασθενή με γονότυπο TT είναι η μεσογειακού τύπου με ποσοστό λίπους 25 έως 30% και υδατάνθρακες 50 έως 55%. [153]

- AGT G-6A και M235T

Μελέτες παρέμβασης έχουν δείξει αλληλεπίδραση μεταξύ της απόκρισης της αρτηριακής πίεσης με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας νάτριου ή χαμηλής περιεκτικότητας δίαιτας σε λιπαρά και υψηλή σε φρούτα για το γονίδιο AGT και τους πολυμορφισμούς G-6A και M235T [123].

- APOE

Σε περίπτωση που ο ασθενής είναι E2 έχει γενετικό πλεονέκτημα το οποίο ενισχύεται σε περίπτωση που ακολουθεί μια καλή διατροφή, πλούσια σε ω3 και φλαβονοειδή και κάνει μια ήπια κατανάλωση αλκοόλ.

Το οποίο γενετικό πλεονέκτημα χάνεται αν γίνονται καταχρήσεις σε κορεσμένα λιπαρά [154].

Οι E3, στους οποίους ανήκει το μεγαλύτερο ποσοστό των ελλήνων, έχουν επιθυμητά αποτελέσματα με καλή διατροφή ιδιαίτερα υψηλή σε ω-3.

Αν ο ασθενής ανήκει στους E4 τότε με αυστηρή δίαιτα μειωμένη σε λιπαρά με ελάχιστη ή και καθόλου κατανάλωση αλκοόλ και χωρίς κάπνισμα [155] με μειωμένες ποσότητες κρέατος [156] μπορεί να ξεπεράσει το γενετικό του μειονέκτημα [157].

B2) Ανάγκες σε μέταλλα και ιχνοστοιχεία

Η οστεοπόρωση ως γνωστόν είναι μια κοινή διαταραχή που σχετίζεται με την ηλικία και προκαλεί οξεία και μακροχρόνια αναπηρία καθώς επίσης και οικονομικό κόστος. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τη συσσώρευση των μετάλλων των οστών, συμπεριλαμβανομένων της κληρονομικότητας, της διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας, το φύλο, οι ενδοκρινικές λειτουργίες, και οι παράγοντες κινδύνου, όπως το αλκοόλ, τα ναρκωτικά, ορισμένα φαρμακολογικά ναρκωτικά ή το κάπνισμα. Η παθολογία της ανάπτυξης των οστών κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής είναι ένας παράγοντας για την οστεοπόρωση. Επιπλέον, η μεταφορά των θρεπτικών συστατικών από τον πλακούντα παίζει σημαντικό ρόλο στην οικοδόμηση των οστών των εμβρύων. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένων η κατάσταση διατροφής ή το μητρικό στρες μπορούν να επηρεάσουν την επιγενετική κατάσταση ενός αριθμού γονιδίων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης των οστών. Οι τροποποιήσεις των ιστονών που εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, που είναι γνωστό ότι συμβάλλει στο επιγενετικό τοπίο των χρωμοσωμάτων, παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου, των οστών και της οστεοπόρωσης. Επιπλέον, τα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους και σε ζώα υποστηρίζουν τον ρόλο του ασβεστίου και της βιταμίνης D στην παθογένεση της οστεοπόρωσης. Επιγενετικές μεταβολές σε παράγοντες ανάπτυξης, καθώς και οι κυτοκίνες παίζουν ένα ρόλο στην ανάπτυξη των οστών του εμβρύου. Σε γενικές γραμμές, τα στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ επιγενετικών αλλαγών στον πλακούντα και την μεταφορά των θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων του ασβεστίου και της βιταμίνης D, μη φυσιολογική ενδομήτρια ανάπτυξη των οστών και την παθογένεση της οστεοπόρωσης [158].

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να προσδιορίσει την επικράτηση των γνωστών πολυμορφισμών του γονιδίου που σχετίζεται με οστεοπόρωση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς προβλήματα οστεοπόρωσης από τη Μπουρκίνα Φάσο και τη Σικελία, σε σύγκριση με τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες Σικελίας με οστεοπόρωση, και να καθοριστεί το βάρος των περιβαλλοντικών παραγόντων στο μηχανισμό της οστεοπόρωσης. Οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR), το γονίδιο του υποδοχέα οιστρογόνου (ESR), το γονίδιο του υποδοχέα της καλσιτονίνης (CTR) και το γονίδιο COL1A1 του κολλαγόνου χαρακτηρίζονται από PCR. Τα κοινωνικά χαρακτηριστικά που μελετήθηκαν στις γυναίκες αξιολογήθηκαν από έναν ειδικό ερωτηματολόγιο. Αναλύσεις σύνδεσης και πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης δύο σταδίων των κοινωνικών και μοριακών παραμέτρων, έδειξαν ότι οι συγκρινόμενοι πολυμορφισμοί VDR, ESR, και CTR, η σωματική δραστηριότητα και η υγιεινή διατροφή, που σχετίζονται και με την εξωτερική εργασία είναι οι ευνοϊκότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την οστεοπόρωση. Μια διατροφή πλούσια σε ασβέστιο, άλλα μέταλλα και βιταμίνη D σε συνδυασμό με τη σωματική δραστηριότητα αποτελεί τον πιο αποτελεσματικό τρόπο όχι μόνο να διατηρηθεί μια υγιής δομή των οστών, αλλά και ένα αποδεκτό BMD. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις γυναίκες της Σαχάρα [159].

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λίπους, ειδικά από λιπαρά οξέα, με τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα, και το ποσοστό της στεφανιαίας νόσου (CHD) και την θνησιμότητα. Σε αντιστάθμισμα, ωφέλιμες καρδιαγγειακές επιδράσεις έχουν αναφερθεί σε πληθυσμούς που ακολουθούν το "υγιές" μεσογειακό πρότυπο διατροφής. Πράγματι, πολλά θρεπτικά συστατικά και φυτοχημικά που βρίσκονται στα φρούτα, τα λαχανικά και το κρασί, συμπεριλαμβανομένων και ινών, βιταμινών, μετάλλων και αντιοξειδωτικών, έχουν δείξει να είναι ανεξάρτητα ή από κοινού υπεύθυνα για την εμφανή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ως εκ τούτου, σε ασθενείς με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο, οι προσπάθειες έχουν επικεντρωθεί στον συνδυασμό των δύο φαρμακευτικής θεραπείας δηλαδή και παρεμβάσεις διατροφής. Αναμφίβολα, οι πρόοδοι στη γνώση τόσο των διεργασιών της νόσου και υγιεινών

διατροφικών συστατικών έχουν προσφέρει νέες δυνατότητες για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων ή / και διαιτητικές στρατηγικές για να σταματήσει την ανάπτυξη της αγγειακής νόσου. Στο πλαίσιο αυτό, κατά τα τελευταία χρόνια, πρωτοποριακές διατροφικές στρατηγικές έχουν αναπτυχθεί με στόχο τη μείωση των κύριων παραγόντων κινδύνου έναντι των αθηροσκληρωτικών προαγωγών της καρδιαγγειακής υγείας. Επιπλέον, ένα αυξανόμενο σώμα κλινικών στοιχείων έδειξε θετικές καρδιαγγειακές επιδράσεις που σχετίζονται με διαιτητικές ίνες, μειώνουν τη χοληστερόλη φυσικών παραγόντων, το ελαιόλαδο, ωμέγα-3 PUFAs, τα αντιοξειδωτικά, και την πρόσληψη πολυφαινολών.

Επιπλέον, η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων έχει φανεί ότι ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων των βασικών αθηροσκληρωτικών παραγόντων. Ωστόσο, στην περίπτωση των αντιοξειδωτικών, ορισμένες μεγάλες κλινικές δοκιμές έχουν αποτύχει να επιβεβαιώσουν τέτοια αθηροσκληρωτική επίδραση. Επιπλέον, ενδέχεται να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των φυσικών συμπληρωμάτων διατροφής και των καρδιαγγειακών φάρμακων που δεν μπορούν να αγνοηθούν [160].

Δεδομένου ότι η υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τη συχνότητα εμφάνισης πολλών εκφυλιστικών ασθενειών, η σημασία μιας ισορροπημένης διατροφής σε σχέση με την υγεία του ανθρώπου φαίνεται στο το ότι έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή από τους καταναλωτές σε όλο τον κόσμο. Οι φράουλες είναι ένα τέτοιο τρόφιμο που αποτελούν μια πλούσια πηγή ευρείας ποικιλίας θρεπτικών ενώσεων όπως σακχάρων, βιταμινών και μετάλλων, καθώς και βιοδραστικών ενώσεων όπως των φλαβονοειδών, ανθοκυανών και φαινολικών οξέων. Όλες αυτές οι ενώσεις ασκούν μια συνεργαστική και συσσωρευτική επίδραση στην προαγωγή της υγείας του ανθρώπου και την πρόληψη των ασθενειών. Η Φράουλα φαινολικά είναι όντως σε θέση

(i) να αποτοξινώσει τις ελεύθερες ρίζες αναστέλλοντας την παραγωγή τους,

(ii) να ρυθμίζει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό, την επιβίωση των κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό και την αντιοξειδωτική άμυνα,

(iii) Και για την προστασία και επιδιόρθωση βλαβών του DNA.

Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στους μοριακούς μηχανισμούς που προτείνονται για να εξηγήσουν τις επιπτώσεις στην υγεία των πολυφαινολών που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες και οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο διαβήτης τύπου II, η παχυσαρκία και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, και οι φλεγμονές [161].

Στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι ο μακροχρόνιος περιορισμός θερμίδων με επαρκή πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών οδηγεί σε διάφορες μεταβολικές προσαρμογές που μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου και τον καρκίνο. Επιπλέον, ο περιορισμός θερμίδων αντιτίθεται στις αναμενόμενες με την ηλικία μεταβολές στη μυοκαρδιακή δυσκαμψία, την αυτόνομη λειτουργία και την έκφραση του γονιδίου στον ανθρώπινο σκελετικό μυ. Ωστόσο, είναι πιθανό ότι κάποιες από τις ευεργετικές επιδράσεις στις μεταβολές της υγείας δεν οφείλονται αποκλειστικά στον περιορισμό, αλλά με τις υψηλής ποιότητας δίαιτες που δίδονται από τους επαγγελματίες, όπως προτείνεται από δεδομένα που συλλέγονται σε άτομα που καταναλώνουν αυστηρές χορτοφαγικές δίαιτες. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να κατανοηθούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των τροποποιήσεων (π.χ. πρωτεΐνη / αμινοξέα, λιπαρά οξέα, βιταμίνες, φυτοχημικά, και μέταλλα), ο βαθμός του περιορισμού των θερμίδων και η συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων στη ρύθμιση της αντιγήρανσης του μεταβολισμού και των μοριακών οδών, και στην πρόληψη των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία [162].

2α) Σελήνιο (Se) και διατροφή

Ενώ το σελήνιο (Se) είναι ένα βασικό ιχνοστοιχείο για τον άνθρωπο, επιδημιολογικές μελέτες έχουν εγείρει ανησυχίες για την υπερβολική πρόσληψη Se που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM). Ως στόχος μελέτης ήταν να προσδιορίσει τον αντίκτυπο του Se από τη βρώση από τον άνθρωπο και τους δείκτες της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Σε αρσενικούς χοίρους δόθηκε είτε επαρκής δίαιτα σε Se (0,17 mg Se / kg) ή υπερ πρόσληψη σε Se (0,50 mg Se / kg) δίαιτα. Μετά από 16 εβδομάδες παρέμβασης, η ινσουλίνη και τα επίπεδα

χοληστερόλης στο πλάσμα νηστείας είχαν ασήμαντη αύξηση στην υψηλή πρόσληψη Se, ενώ οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης νηστείας δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Στο σκελετικό μυ με την υψηλή δίαιτα σε Se, η δραστηριότητα υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης ήταν αυξημένη, η γονιδιακή έκφραση του O1 παράγοντα μεταγραφής και του υποδοχέα που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστή αυξήθηκαν, ενώ η έκφραση του γονιδίου του γλυκολυτικού ενζύμου, η πυροσταφυλική κινάση, μειώθηκε.

Στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό στην υψηλή δίαιτα σε Se, τα επίπεδα mRNA του ρυθμιστικού στοιχείου στερόλης που είναι παράγοντας μεταγραφής 1 αυξήθηκαν.

Συμπερασματικά, η υψηλή κατανάλωση Se μπορεί να επηρεάσει την έκφραση και τη δραστηριότητα των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ενέργειας σε σημαντικούς ιστούς στόχους της ινσουλίνης, αν και αυτό δεν είναι πιθανώς επαρκές για να επάγει διαβήτη [16]

B3) Γονίδια γεύσης

Οι άνθρωποι παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές στην ευαισθησία της γεύσης σε πολλές διαφορετικές ουσίες. Μέρος αυτού του χαρακτηριστικού είναι γνωστό ότι είναι γενετικής προέλευσης, και πολλές διαφορές μεταξύ των ατόμων είναι πιθανό να καθορίζονται μερικώς ή πλήρως από γενετικούς μηχανισμούς. Πρόσφατες πρόοδοι στην κατανόηση της γεύσης σε μοριακό επίπεδο έχουν παράσχει υποψήφια γονίδια που μπορούν να αξιολογηθούν για συνεισφορές σε φαινοτυπικές διαφορές στις ικανότητες της γεύσης. Αυτή η προσέγγιση έχει παράσχει μια κατανόηση της διαφοράς, στη δυνατότητα να δοκιμάσουμε phenylthiocarbamide (PTC), έτσι έχουν επιλυθεί μακροχρόνιες διαμάχες σχετικά με τη γενετική αυτού του κλασικού ανθρώπινου γενετικού χαρακτηριστικού. Σημαντική διαφοροποίηση αλληλουχίας κωδικοποίησης υπάρχει στα γονίδια των υποδοχέων της γεύσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι η PTC γευσιγνωσία μπορεί να υποδεικνύει αισθητηριακές διακυμάνσεις στη γενικότερη γεύση. Ωστόσο, πολλές πλευρές της αντίληψης της γεύσης παραμένουν ανεπαρκώς χαρακτηρισμένες. Η καλύτερη κατανόηση των συστατικών της αλμυρής και ξινής γεύσης εξακολουθεί να είναι απαραίτητη, όπως υπάρχει ήδη μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για τους μεταγενέστερους

μηχανισμούς σηματοδότησης για όλες τις λεπτομέρειες της γεύσης. Γενικότερες μελέτες σύνδεσης μεταξύ των γενετικών δεικτών και φαινοτύπων γεύσης μπορούν να αποκαλύψουν γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που προηγουμένως δεν υπήρχαν υποψίες ότι εμπλέκονται σε αυτή την αισθητήρια διαδικασία [164].

Η αντίληψη της γεύσης διαδραματίζει βασικό ρόλο στον καθορισμό των ατομικών προτιμήσεων των τροφίμων και των διατροφικών συνηθειών. Ατομικές διαφορές στην αντίληψη του πικρού, του γλυκού, του ξινού ή του αλμυρού μπορεί να επηρεάσουν τις διατροφικές συνήθειες, που επηρεάζουν τη διατροφική κατάσταση και τη διατροφή που σχετίζονται με τον κίνδυνο χρόνιων ασθενειών. Εκτός από αυτές τις αισθήσεις, στα συνήθη γευστικά ερεθίσματα υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι «το λίπος στη τροφή» μπορεί να αντιπροσωπεύει μια έκτη «αίσθηση». Αρκετοί υποδοχείς γεύσης έχουν ταυτοποιηθεί εντός γεύσης κυτταρικών μεμβρανών στην επιφάνεια της γλώσσας, και περιλαμβάνουν την οικογένεια T2R που είναι υποδοχείς πικρής γεύσης, οι υποδοχείς T1R που συνδέονται με γλυκιά αντίληψη της γεύσης, και οι PKD1L3, PKD2L1 διάλυτοι ιόντων που συνδέονται με την ξινή γεύση, και το ολοκλήρωμα μεμβρανικής πρωτεΐνης CD36, ο οποίος είναι ένας υποθετικός υποδοχέας του «γεύση λίπους». Επιπροσθέτως, τα επιθηλιακά κανάλια νατρίου και βανιλλοειδούς υποδοχέα TRPV1, μπορεί να ευθύνονται για την αντίληψη της αλμυρής γεύσης. Κοινοί πολυμορφισμοί γονιδίων που εμπλέκονται στην αντίληψη της γεύσης μπορεί να ευθύνονται για μερικές από τις ατομικές διαφορές στις διατροφικές προτιμήσεις και τις διατροφικές συνήθειες εντός και μεταξύ των πληθυσμών. Αυτή η μεταβλητότητα θα μπορούσε να επηρεάσει τις επιλογές των τροφίμων και τις διατροφικές συνήθειες, που μπορούν να επηρεάσουν την υγεία και τη διατροφική κατάσταση και τον κίνδυνο χρόνιων ασθενειών [165].

3α) Γεύση ένας «διατροφικός φύλακας»

Η γεύση συχνά αναφέρεται ως ο παράγοντας με την μεγαλύτερη σημασία στην επιλογή των τροφίμων, και έχει χαρακτηριστεί ως ο «διατροφικός φύλακας» του σώματος. Μεταβολές στα γονίδια των υποδοχέων της γεύσης μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετική αντίληψη του γλυκού και πικρού στη γεύση, ενώ λιγότερα στοιχεία είναι γνωστά σχετικά με τη γενετική του ξινού και του αλμυρού στη γεύση. Υπάρχουν πάνω από 25 γονίδια για την πικρή γεύση, εκ των οποίων το TAS2R38 είναι ένα από τα πλέον μελετημένα. Αυτό το γονίδιο είναι ευρέως συντονισμένο με την αντίληψη των πικρών ενώσεων θειουρίας, τα οποία βρίσκονται στα λαχανικά και σε άλλες τροφές με οφέλη για την υγεία, όπως το πράσινο τσάι και η σόγια. Παραλλαγές σε αυτό το γονίδιο συμβάλουν σε τρεις ομάδες ατόμων: σούπερ γευσιγνώστες, μεσαίοι γευσιγνώστες και σε μη γευσιγνώστες. Οι διαφορές στην κατάσταση του γευσιγνώστη έχουν συνδεθεί με το σωματικό βάρος, τον αλκοολισμό, τις προτιμήσεις για τη ζάχαρη, το λίπος και τις προτιμήσεις των οπωροκηπευτικών. Ωστόσο, η γενετική προδιάθεση για τις διατροφικές προτιμήσεις μπορεί να αντισταθμιστεί από τις επιδράσεις του περιβάλλοντος, και λίγες μελέτες έχουν εξετάσει και τα δύο. Η μελέτη Tastebuddies είχε στόχο την υιοθέτηση μιας ολιστικής προσέγγισης, εξετάζοντας τόσο γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες, τόσο σε παιδιά αλλά και ενήλικες. Η γευσιγνωσία, η ηλικία και το φύλο ήταν οι πλέον σημαντικές επιρροές στις προτιμήσεις των τροφίμων, ενώ ο γονότυπος ήταν λιγότερο σημαντικός. Η αντίληψη γεύσης σχετιζόταν με τον ΔΜΣ στις γυναίκες: οι μη γευσιγνώστες είχαν υψηλότερο ΔΜΣ από τους μέσους δοκιμαστές ή σούπερ γευσιγνώστες. Η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών επηρεάστηκε τόσο από το φαινότυπο και το γονότυπο για όλη την ομάδα, και στις γυναίκες, η παραλλαγή AVI του γονιδίου TAS2R38 συνδέθηκε με ένα υγιεινό και θρεπτικό σχέδιο διατροφής [166].

Τα πρώτα χρόνια της ζωής σηματοδοτούν μια περίοδο ταχείας ανάπτυξης και διαιτητικής αλλαγής, καθώς τα παιδιά έχουν μια μετάβαση από μια αποκλειστική διατροφή με γάλα σε μια τροποποιημένη δίαιτα ενηλίκων. Κατά τη διάρκεια αυτών των πρώτων ετών, η μάθηση των παιδιών σχετικά με

τα τρόφιμα και τις διατροφικές συνήθειες διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διαμόρφωση επιλογής τροφίμων, στη ποιότητα διατροφής και το σωματικό βάρος. Οι γονείς παίζουν έναν ισχυρό ρόλο στη διατροφική συμπεριφορά των παιδιών, παρέχοντας τόσο τα γονίδια αλλά και το περιβάλλον για τα παιδιά. Για παράδειγμα, μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη των παιδιών με προτιμήσεις και διατροφικές συμπεριφορές, καθιστώντας ορισμένες τροφές διαθέσιμες και άλλες όχι, δρώντας έτσι ως πρότυπο της διατροφικής συμπεριφοράς. Επιπλέον, οι γονείς χρησιμοποιούν πρακτικές σίτισης, που έχουν εξελιχθεί εδώ και χιλιάδες χρόνια, για να προωθήσουν σχέδια της πρόσληψης τροφής που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την υγεία των παιδιών. Ωστόσο, στο τρέχον περιβάλλον φαγητού, που χαρακτηρίζεται από πάρα πολύ φθηνά και εύγευστα, με ενέργεια πυκνά τρόφιμα, αυτές οι παραδοσιακές πρακτικές σίτισης μπορεί να προωθήσουν την υπερφαγία και την αύξηση βάρους. Για να αντιμετωπίσουν την πρόκληση της προώθησης του υγιούς βάρους στα παιδιά στο σημερινό φαγητό, οι γονείς χρειάζονται καθοδήγηση σχετικά με εναλλακτικές λύσεις στις παραδοσιακές πρακτικές σίτισης [167].

Οι γενετικές παραλλαγές στην υπομονάδα του υποδοχέα για γλυκιά γεύση του γονιδίου TAS1R2 μπορεί να συμβάλουν στις διαφοροποιήσεις στην κατανάλωση ζάχαρης.

Σκοπός μελέτης ήταν να καθοριστεί εάν οι παραλλαγές Ser9Cys και Ile191Val του TAS1R2 συνδέθηκαν με τις διαφορές στην κατανάλωση των σακχάρων σε δύο πληθυσμούς.

Στο πρώτο πληθυσμό συμπεριελήφθησαν 1.037 νέοι χωρίς διαβήτη στους οποίους αξιολογήθηκε η διαιτητική πρόσληψη χρησιμοποιώντας για ένα μήνα, ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης 196 τροφίμων. Ο δεύτερος πληθυσμός αποτελούνταν από 100 άτομα με διαβήτη τύπου 2, των οποίων η διαιτητική πρόσληψη αξιολογήθηκε με τη χρήση δύο ομάδων τροφίμων που τους χορηγήθηκε για δύο εβδομάδες. Διαιτητικές συμβουλές δόθηκαν μεταξύ των εγγραφών των τροφίμων 1 και 2.

Στον πρώτο πληθυσμό, η παραλλαγή Ile191Val με το ΔΜΣ ανιχνεύθηκε να έχει αλληλεπίδραση για την κατανάλωση των σακχάρων, και η επίδραση του γονοτύπου ήταν σημαντική μόνο σε άτομα με ΔΜΣ ≥ 25 ($n =$

205). Σε σύγκριση με τα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο Ile, οι Val φορείς καταναλώναν λιγότερα σάκχαρα. Εκτιμήσεις παλινδρόμησης του ΔΜΣ που συνδέεται με τη συνολική κατανάλωση ζάχαρης και το γονότυπο Ile / Ile , οι Val φορείς συσχετίζονται με ΔΜΣ 23,5. Στο δεύτερο πληθυσμό , οι φορείς Val καταναλώναν επίσης λιγότερη ζάχαρη από ό, τι τα άτομα με το γονότυπο Ile/ Ile στο αρχείο των τροφίμων 2, και η ζάχαρη ήταν το μόνο συστατικό που μειώθηκε σημαντικά σε φορείς Val που έλαβαν διατροφικές συμβουλές.

Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι μια γενετική παραλλαγή του TAS1R2 επηρεάζει την συνήθη κατανάλωση σακχάρων, ενώ οι διατροφικές συμβουλές μπορεί να συμβάλουν στην ατομική αλλαγή της συμπεριφοράς [168].

Οι υποδοχείς για αισθητηριακή απόκριση του λίπους δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Δύο γονίδια όμως αναφέρονται ότι μπορούν να διαδραματίσουν έναν ρόλο στην αντίληψη του λίπους και την προτίμηση σε ανθρώπους, τα οποία είναι το TAS2R38 και το CD36. Το TAS2R38 είναι ένας υποδοχέας για ενώσεις πικρής γεύσης, συμπεριλαμβανομένων των 6-n-προπυλοθειουρακίλη (PROP) και phenylthiocarbamide (PTC). Μη γευσιγνώστες αυτών των ενώσεων τείνουν να είναι φτωχοί σε διακρίσεις του λίπους στα τρόφιμα, αν και προτιμούν τρόφιμα με υψηλότερα λιπαρά έναντι αυτών των τροφίμων. Το CD36 εκφράζεται σε πολλούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων γεύσης, και παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στις προτιμήσεις λίπους στα ζώα. Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ενήλικες της Αφρικής και της Αμερικής, εντοπίστηκε μια παραλλαγή του γονιδίου CD36, το rs1761667, τα άτομα που έχουν τον γονότυπο A / A σε αυτό το αλληλόμορφο έχουν την τάση να αρέσκονται σε ιταλικές κρεμώδεις σάλτσες και για σαλάτες από εκείνους που έχουν άλλους γονότυπους σε αυτό το αλληλόμορφο. Επιπλέον, τα άτομα A / A αναφέρουν μεγαλύτερη προτίμηση για τα πρόσθετα λίπη, τα έλαια και τα spreads (π.χ. μαργαρίνη). Υποθέτοντας ότι τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνονται και σε άλλους πληθυσμούς, ο έλεγχος για CD36 γονότυπο μπορεί να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σε εταιρείες τροφίμων για τροποποιημένα προϊόντα με λιπαρά [169].

Ο σκοπός μελέτης ήταν να χρησιμοποιηθεί ένα μοντέλο αλληλεπίδρασης γονιδίου και περιβάλλοντος για δοκιμή για διαφορές στην αποδοχή των τροφίμων και το σωματικό βάρος των παιδιών.

Η κληρονομική δυνατότητα να δοκιμαστεί το 6-n-προπυλθειουρακίλη (PROP) αξιολογήθηκε ως δείκτης της ανταπόκρισης της γεύσης. Το περιβάλλον των τροφίμων χαρακτηρίστηκε ως «υγιεινό» ή «ανθυγιεινό» με βάση τα καταστήματα που πωλούν φρούτα / λαχανικά και τα γρήγορα φαγητά. Η ομάδα αποτελούνταν από 120 παιδιά, ηλικίας από 4 έως 6 ετών, που έχουν καταγωγή από τη Νέα Υόρκη στο διάστημα από το 2005 έως το 2010. Η θέση PROP, η αποδοχή των τροφίμων, και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά αξιολογήθηκαν στο εργαστήριο. Με βάση μια δοκιμή διαλογής, τα παιδιά είχαν ταξινομηθεί ως γευσιγνώστες PROP ή μη-γευσιγνώστες. Ιεραρχική ανάλυση γραμμικών μοντέλων διασποράς πραγματοποιήθηκε για να εξετάσει τις διαφορές στην αποδοχή των τροφίμων και του ΔΜΣ z-scores ως συνάρτηση της κατάστασης PROP, στο περιβάλλον των τροφίμων «υγιεινό» εναντίον «ανθυγιεινό» και την αλληλεπίδρασή τους.

Τα αποτελέσματα έδειξαν μία αλληλεπίδραση μεταξύ της κατάστασης δοκιμαστή και του περιβάλλοντος και την αποδοχή των τροφίμων. Τα παιδιά μη γευσιγνώστες επιλέγουν το υγιές περιβάλλον, με τα τρόφιμα που είχαν μεγαλύτερη αποδοχή ήταν αυτά των λαχανικών έναντι των παιδιών που ζουν σε υγιές περιβάλλον και έχουν ταξινομηθεί ως γευσιγνώστες PROP. Επιπλέον, οι μη-γευσιγνώστες από το ανθυγιεινό περιβάλλον τροφίμων είχαν το υψηλότερο ΔΜΣ z-score από όλες τις άλλες ομάδες.

Ενσωματώνοντας γενετικούς δείκτες της γεύσης σε μελέτες που αξιολογούν το δομημένο περιβάλλον μπορεί να βελτιωθεί η ικανότητα των εν λόγω μέτρων για την πρόβλεψη του κινδύνου για την παχυσαρκία και τις διατροφικές συμπεριφορές [170].

Ορισμένα παχύσαρκα άτομα έχουν αναφερθεί ότι παρουσιάζουν υψηλές διαφορές για τη γευστική ανίχνευση των λιπιδίων μέσω υποδοχέων, όπως το CD36. Σε πρόσφατη μελέτη έλαβαν μέρος 203 παχύσαρκες γυναίκες από την Τυνησία. Η γονοτυποποίηση των γονιδίων του TNF- α (rs1800629), του IL-6 (rs1800795) και του CD36 (rs1761667) διεξήχθη για να συνδεθεί με τα όρια αντίληψης των λιπιδίων στη γεύση. Η κατανομή του γονότυπου CD36

είχε ως εξής: GG (n 42), AG (n 102) και AA (n 59). Οι γυναίκες με τον CD36 GG γονότυπο επέδειξαν δια στόματος όρια ανίχνευσης για ελαϊκό οξύ, που ήταν τρεις φορές χαμηλότερα από τις γυναίκες με το γονότυπο AA CD36. Η παρούσα μελέτη επιβεβαιώνει ένα υψηλό επίπεδο σε ανίχνευση του γευστικού λίπους στις παχύσαρκες γυναίκες με το γονότυπο CD36 AA, αλλά δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση με τους πολυμορφισμούς IL-6 και γονιδίου TNF-α [171].

Το γονίδιο ENaC έχει από καιρό αναγνωριστεί ότι παίζει ζωτικό ρόλο στην αρτηριακή πίεση (BP), για τη συμμετοχή του στην ισορροπία των υγρών. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις τρεις υπομονάδες ENaC ομοίως συμβάλλουν σημαντικά στην υπέρταση, τόσο σε σπάνιες μονογονιδιακές ασθένειες όσο και στον γενικό πληθυσμό. Ο ασυνήθιστα υψηλός αριθμός των γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με πολύπλοκα γνωρίσματα, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης, που βρίσκονται σε μη-κωδικοποιημένες περιοχές υποδηλώνουν συμμετοχή αυτών των παραλλαγών σε ρυθμιστικές λειτουργίες. Αυτό μπορεί να συνεπάγεται διαφορετική ρύθμιση της έκφρασης σε διάφορους ιστούς. Αναδυόμενες αποδείξεις δείχνουν ότι το ENaC διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της αρτηριακής πίεσης όχι μόνο μέσω των δράσεών του στο νεφρό, αλλά και σε άλλους ιστούς που συνήθως εμπλέκονται στη ρύθμισή της. Το ENaC στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προτείνεται να ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση μέσω συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το ENaC συμβάλλει στην αγγειακή λειτουργία. Πρόσθετοι ρόλοι ενδεχομένως περιλαμβάνουν την έναρξη του αντανακλαστικού υποδοχέα μέσω του ENaC στην υψηλή πρόσληψη αλατιού στη γλώσσα [172].

B4) Κατανάλωση ειδικών τροφίμων και γονίδια

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας και η μειωμένη κατανάλωση τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, καθώς και η καθιστική ζωή, ήταν μεταξύ των παραγόντων για την επιδημία της παχυσαρκίας. Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος εντόπισαν αρκετά γονίδια που σχετίζονται με πειστικό τρόπο στον κίνδυνο παχυσαρκίας, συμπεριλαμβανομένης της μάζας του λίπους και του γονιδίου της μελανοκορτίνης στον υποδοχέα 4. Οι μελέτες για την αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβάλλοντος είναι ένα σχετικά νέο πεδίο. Εξετάζονται ειδικά τα στοιχεία για την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος, ιδιαίτερα από μελέτες παρατήρησης και τυχαίοποιημένες μελέτες παρέμβασης. Οι γνώσεις σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών συνιστωσών μπορεί να διευκολύνουν την επιλογή των πιο αποτελεσματικών και συγκεκριμένων μέτρων για την πρόληψη της παχυσαρκίας με βάση το εξατομικευμένο γενετικό make-up [173].

Σύγχρονη έρευνα έχει δείξει ότι ένας υψηλός αριθμός ατόμων εξαρτημένων απ το αλκοόλ και τα φάρμακα έχουν μια προτίμηση για πιο γλυκές γεύσεις, ειδικά για τρόφιμα με υψηλή συγκέντρωση σακχαρόζης. Επιπλέον, αμφότερες μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έδειξαν ότι σε ορισμένους εγκεφάλους η πλούσια κατανάλωση ζάχαρης στα τρόφιμα ή σε ποτά πριμοδοτεί την απελευθέρωση των ενδορφινών και της ντοπαμίνης για ευφορία, εντός του επικλινή πυρήνα, με έναν τρόπο παρόμοιο όπως σε κατάχρηση φαρμάκων. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι τα βιολογικά παιδιά των αλκοολικών γονέων, ιδίως των αλκοολικών πατέρων, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν μια ισχυρή γλυκιά προτίμηση, και αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με κάποια διατροφική διαταραχή. Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες η έρευνα διαπίστωσε ότι τα συγκεκριμένα γονίδια μπορούν να κρύβονται πίσω από τη γλυκιά προτίμηση στη χρήση οιοπνευματωδών και ναρκωτικών από εξαρτημένα άτομα, καθώς και σε βιολογικά παιδιά των αλκοολικών. Φαίνεται επίσης να είναι μερικά κοινά γενετικών δεικτών μεταξύ εξάρτησης από το

αλκοόλ, της βουλιμίας, και της παχυσαρκίας, όπως το γονίδιο του υποδοχέα της ντοπαμίνης 2 με το αλληλόμορφο A1 [174].

Πρόσφατα ευρήματα έχουν εξετάσει διαιτητικές, γενετικές και γονιδιακές αλληλεπιδράσεις της διατροφής που συμβάλλουν στη συσσώρευση του λίπους στο ήπαρ κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης με ιδιαίτερη έμφαση στις καταστάσεις που αφορούν την ποσότητα κατανάλωσης υδατανθράκων και την κατανάλωση ζάχαρης.

Διαιτητικά οι υδατάνθρακες, και ιδιαίτερα τα σάκχαρα συμβάλλουν στην αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, λόγω του λιπογόνου δυναμικού της φρουκτόζης κατά τη διάρκεια του ηπατικού μεταβολισμού. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες σε επίπεδο γονιδιώματος εντόπισαν αρκετούς πολυμορφισμούς που συμβάλλουν στην αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, με μερικά από αυτά τα γονίδια να σχετίζονται με διαιτητική κατανάλωση υδατανθράκων και ζάχαρης. Ειδικότερα, το γονίδιο PNPLA3, το οποίο είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο στους ισπανόφωνους, συμβάλλει στην υπερβολική συσσώρευση του λίπους στο ήπαρ και αρχίζει σε νεαρή ηλικία, ιδίως στο πλαίσιο της υψηλής κατανάλωσης ζάχαρης.

Ορισμένοι γενετικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του PNPLA3, της γλυκοκινάσης, που είναι ρυθμιστική πρωτεΐνη, και του APOC3 που συμβάλλουν στην αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ήπαρ, με τα αποτελέσματα αυτά να εκδηλώνονται σε νεαρή ηλικία. Οι ισπανόφωνοι ειδικότερα είναι σε υψηλή θέση κινδύνου για ηπατική συσσώρευση λίπους λόγω της υψηλότερης συχνότητας των γενετικών παραλλαγών όπως του PNPLA3 και της γλυκοκινάσης καθώς και την αλληλεπίδραση μεταξύ του PNPLA3 με τη ζάχαρη [175].

Μελέτες σε ενήλικες δείχνουν σχέση μεταξύ του αλληλόμορφου 7R του γονιδίου DRD4 για αυξημένη διατροφική κατανάλωση με ή χωρίς την παρουσία παχυσαρκίας στα άτομα αυτά και ιδιαίτερα στις γυναίκες. Εξετάσθηκε αν το 7R συνδέεται με τη συνολική θερμιδική πρόσληψη και τις επιλογές των τροφίμων στα παιδιά της προσχολικής ηλικίας.

Παιδιά τεσσάρων ετών με συνολικό αριθμό συμμετεχόντων 150, έλαβαν μέρος σε μια προοπτική μελέτη στον Καναδά, που τους χορηγήθηκε σε εργαστήριο ένα δοκιμαστικό γεύμα με τη μορφή σνακ. Οι μητέρες συμπλήρωσαν επίσης ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για την συνήθη κατανάλωση τροφίμων από τα παιδιά. Συνολικά τα θερμιδικά συστατικά και τα επιμέρους μακροθρεπτικά συστατικά κατά τη διάρκεια του γεύματος των σνακ των συγκεκριμένων τύπων τροφίμων, όπως αναφέρεται στα ημερολόγια των τροφίμων, συγκρίθηκαν σε όλους τους 7R φορείς του αλληλόμορφου έναντι μη φορέων, με βάση το τρέχον ΔΜΣ ως κοινή μεταβλητή.

Βρέθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το φύλο και το γονότυπο για το λίπος και την πρόσληψη πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια της δοκιμής του σνακ. Δοκιμές αποκάλυψαν ότι στα κορίτσια, αλλά όχι στα αγόρια, οι μεταφορείς 7R έτρωγαν περισσότερο λίπος και πρωτεΐνες από ότι οι μη φορείς. Με βάση τα ημερολόγια τροφίμων και στα δύο φύλα οι 7R φορείς κατανάλωναν περισσότερες μερίδες παγωτού και λιγότερα λαχανικά, αυγά, καρύδια και ψωμί ολικής, γεγονός που υποδηλώνει ένα λιγότερο υγιεινό πρότυπο της συνήθους κατανάλωσης τροφίμων.

Το 7R αλληλόμορφο του γονιδίου DRD4 επηρεάζει την πρόσληψη των μακροθρεπτικών συστατικών και συγκεκριμένες επιλογές τροφίμων. Το συγκεκριμένο μοτίβο των αποτελεσμάτων αποτελεί περαιτέρω ένδειξη ότι για το αλληλόμορφο 7R, την υπερκατανάλωση τροφίμων και την παχυσαρκία των ενηλίκων μπορεί να προέρχονται από τις επιλογές τροφίμων που παρατηρούνται σε προσχολική ηλικία. Διαχρονική παρακολούθηση αυτών των παιδιών θα βοηθήσει στην αποκατάσταση της σχέσης αυτών των ευρημάτων για τον κίνδυνο της παχυσαρκίας και την πρόληψη [176].

Διάφορες επιδημιολογικές και προ κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ανθοκυανίνες συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο χρόνιων ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και η παχυσαρκία. Ωστόσο, αποδίδοντας μια περιουσία για την υγεία σε ανθοκυανίνες ή άλλες κατηγορίες φλαβονοειδών μπορεί να περιορίζεται από την επιρροή των άλλων μεταβολιτών της φυτικής τροφής που καταναλώνονται στη διατροφή, που ενεργούν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Η ανάπτυξη ενός μοντέλου τροφίμων γονιδιακά αλλά και διατροφικά ταυτόσημων, εκτός του τύπου αλλά και στην ποσότητα φυτικών βιοδραστών, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό εργαλείο στις διατροφικές μελέτες. Η εκτεταμένη γνώση της ρύθμισης των φλαβονοειδών στον αραβόσιτο μπορεί να αξιοποιηθεί για να ληφθούν μοντέλα «ισογονιδιακών τροφίμων», τα οποία διαφέρουν μόνο στο περιεχόμενο των κατηγοριών των φλαβονοειδών. Μπορούν να ληφθούν στρατηγικές διατροφής, που να παρέχουν λειτουργικά τρόφιμα που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για μελέτες διατροφής ανθρώπων αλλά και ζώων, μελέτες παρέμβασης δηλαδή για την εκτίμηση του ρόλου των φλαβονοειδών ή άλλων βιοδραστικών στην πρόληψη χρόνιων ασθενειών [177].

Ο στόχος μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ διαβήτη τύπου 2 και του καπνίσματος, που αντιπροσωπεύει ένα μεγάλο αριθμό πιθανών συνεισφερόντων παραγόντων, και να διερευνηθούν οι δυνατότητες τροποποίησης των αποτελεσμάτων και ενδιάμεσων παραγόντων.

Η Ευρωπαϊκή Προοπτική Μελέτη για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC) -InterAct είναι μια προοπτική μελέτη ανάμεσα σε οκτώ ευρωπαϊκές χώρες, μεταξύ των οποίων 12.403 περιπτώσεων εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μία τυχαία κατηγορία μη ασθενών από 16.835 άτομα. Μετά τον αποκλεισμό των ατόμων με τα στοιχεία που λείπουν, οι αναλύσεις που περιελάμβαναν περιπτώσεις 10.327 με διαβήτη τύπου 2 και 13.863 άτομα που δεν νοσούν. Η κατάσταση του καπνίσματος χρησιμοποιήθηκε (ποτέ, πρώην, και ακόμα), με τους μη καπνιστές ως αναφορά. Το συγκεκριμένο μοντέλο καταγραφής χρησιμοποιήθηκε για μετά ανάλυση για να εκτιμηθούν οι αναλογίες κινδύνου (HR) για το διαβήτη τύπου 2.

Στους άνδρες, οι αναλογίες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν 1,40 για τους πρώην καπνιστές και 1,43 για τους νυν καπνιστές, ανεξάρτητα από την ηλικία, την εκπαίδευση, την πόλη, τη σωματική δραστηριότητα, το αλκοόλ, τον καφέ, και την κατανάλωση κρέατος. Στις γυναίκες, οι συσχετίσεις ήταν ασθενέστερες, με αναλογίες κινδύνου 1.18 και 1,13 για τις πρώην και νυν καπνίστριες αντίστοιχα. Η σχέση έτεινε να είναι ελαφρώς ισχυρότερη σε άνδρες με φυσιολογικό βάρος σε σύγκριση με εκείνους με συνολική παχυσαρκία.

Πρώην και νυν καπνιστές συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε σχέση με το κάπνισμα έναντι των ανδρών και γυναικών που δεν κάπνιζαν ποτέ, ανεξάρτητα από το μορφωτικό επίπεδο, τη φυσική δραστηριότητα, την κατανάλωση αλκοόλ, και τη διατροφή. Το κάπνισμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για διαβήτη τύπου 2, και θα πρέπει να ενθαρρύνονται τα άτομα για διακοπή του καπνίσματος για την πρόληψη του διαβήτη [178].

Ο πρωταρχικός ρόλος της διατροφής είναι να παρέχει επαρκή θρεπτικά συστατικά για να πληρούν τις απαιτήσεις του μεταβολισμού ενός ατόμου, υπάρχει η λογική που υποστηρίζει την υπόθεση ότι, με την ρύθμιση ειδικών λειτουργιών στόχων του σώματος, μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη της βέλτιστης υγείας. Όσον αφορά την πρόληψη της οστεοπόρωσης, αφού η διαιτητική πρόσληψη του Ca είναι πιο πιθανό να είναι ανεπαρκής, κάθε στρατηγική στόχευσης για βελτίωση στην απορρόφηση Ca είναι πολύ ενδιαφέρουσα. Υπό αυτό το πρίσμα, ο φυσικός πολυσακχαρίτης ινουλίνη είναι πολύ ενδιαφέρον, ακόμα κι αν πρέπει να συλλεγούν περισσότερα στοιχεία στόχευσης του μεταβολισμού των οστών από τους επαγγελματίες υγείας, για να υποστηριχτεί ενεργά η κατανάλωση του για την πρόληψη της γεροντικής οστεοπόρωσης. Εκτός από τον στόχο της πρόληψη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, η ινουλίνη εξακολουθεί να αποτελεί πηγή για υποθετικές καινοτόμες παρεμβάσεις για διατροφές υγείας. Πράγματι, χορηγείται σε συνδυασμό με ισοφλαβόνες, που μπορούν να έχουν μια δυνατότητα για τη διατήρηση ή τη βελτίωση της οστικής μάζας, διαμορφώνοντας την βιοδιαθεσιμότητα των φυτο-οιστρογόνων [179].

Γ) Εξατομικευμένη διατροφή. Που βρισκόμαστε;

Διατροφογενετική είναι η εφαρμογή της απόδοσης των γονιδιωματικών εργαλείων στη μελέτη της διατροφής και η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων, προκειμένου να εντοπιστούν τα διαιτητικά συστατικά που έχουν ευεργετικές ή δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Η διατροφή γίνεται πράγματι ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση. Μπορούμε να θεωρήσουμε την Διατροφογενετική ως μια επιστήμη που έρχεται μετά από τον χαρακτηρισμό του ανθρώπινου γονιδιώματος μέσω των γονιδιωματικών τεχνικών από τα βιοχημικά και επιδημιολογικά στοιχεία, με σκοπό να κατανοήσουμε τους αιτιολογικούς παράγοντες των χρόνιων ασθενειών, όπως ο καρκίνος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM), η παχυσαρκία, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD), το μεταβολικό σύνδρομο, κλπ. Η Διατροφογενετική συνδέεται με την Διατροφογενωμική, η οποία μελετά τη γενετική βάση των διαφόρων επιμέρους ανταποκρίσεων στο ίδιο θρεπτικό ερέθισμα. Αυτό το φαινόμενο προκύπτει από τον πολυμορφισμό του γονιδίου. Ως συνέπεια τα γονίδια είναι σημαντικά στον προσδιορισμό μιας λειτουργίας, αλλά η διατροφή είναι σε θέση να τροποποιήσει το βαθμό της έκφρασης του γονιδίου. Μια πραγματικά εξατομικευμένη διατροφή θα είναι μια διατροφή λαμβάνοντας υπόψη την διατροφική κατάσταση, τις διατροφικές ανάγκες με βάση την ηλικία, τη σύνθεση του σώματος, την εργασία και τις σωματικές δραστηριότητες, αλλά και λαμβάνοντας υπόψη το γονότυπο. Η ενσωμάτωση όλων αυτών των πληροφοριών, και ιδίως αυτές που προκύπτουν από την γονιδιωματική, πρωτεομική και μεταβολική ανάλυση θα ήταν χρήσιμο να οριστούν σαν «διατροφικός φαινότυπος» [180].

Η υπόσχεση της διατροφογενωμικής είναι η εξατομικευμένη διατροφή που θα οδηγήσει σε βελτιστοποίηση ή τη διατήρηση της καλής υγείας και την πρόληψη της ανάπτυξης των χρόνιων ασθενειών. Ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (T2DM) είναι ένα κορυφαίο πρόβλημα υγείας σε όλο τον κόσμο. Η τήρηση ενός μεσογειακού τύπου διατροφής, η ρύθμιση της πρόσληψης υδατανθράκων, και η τακτική άσκηση μπορεί να είναι επιθυμητά. Τέσσερα βασικά γονίδια ταυτοποιήθηκαν αρχικά: KCNJ11, PPAR-γ, TCF2, και WFS1,. Ωστόσο, μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος επιταχύνουν τις

γνώσεις μας για την γενετική των πολύπλοκων ασθενειών, και έχουν εντοπιστεί επτά άλλα βασικά γονίδια στον ΣΔ 2: CDKAL1, FTO, HHEX, IDE, IGF2BP2, SLC30A8, και TCF7L2. Αλληλεπιδράσεις γονιδίων και θρεπτικών συστατικών ή γονιδίων και περιβάλλοντος μπορεί να είναι σημαντικές. Για παράδειγμα, η παραλλαγή PPAR-γ αποκρίνεται σε διαφορετικούς τύπους και επίπεδα λιπιδίων, ενώ η επίδραση της παραλλαγής του FTO μπορεί εν μέρει να ξεπεραστεί με την άσκηση. Αρκετά από αυτά τα γονίδια δρουν μέσω επίδρασή τους στην γαστρεντερική οδό. Υπάρχουν αναλυτικά σύνολα δεδομένων που αφορούν γονίδια, θρεπτικά συστατικά και άλλες μεταβλητές και την επιρροή τους στις διαδικασίες για την υγεία και την ασθένεια. Μια ακόμα μεγαλύτερη πρόκληση μπορεί να είναι σε εφαρμογή, οι αλλαγές σε επίπεδο πληθυσμού στη διατροφή και η συμπεριφορά του, αξιοποιούν πλήρως το δυναμικό αυτού του τομέα [181].

Μια εγγενής πολυπλοκότητα υπάρχει στην παθογένεση των κοινών ασθενειών. Η έννοια της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος λαμβάνει στήριξη από τις αναδυόμενες αποδείξεις που προέρχονται κυρίως από μελέτες σχετικά με την διατροφή και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) και διάφορους παράγοντες κινδύνου. Συσσωρευμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι κοινές παραλλαγές σε υποψήφια γονίδια για το μεταβολισμό των λιπιδίων, φλεγμονών, και της παχυσαρκία συνδέονται με την μεταβολή των επιπέδων πλάσματος των κλασικών και νέων βιοδεικτών, του μεταβολικού συνδρόμου και του κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Σημαντικοί συντελεστές αυτής της γνώσης ήταν μια σειρά από μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες που περιείχαν πλούσια σε βάσεις δεδομένα όσον αφορά τους φαινοτύπους και τις διατροφικές πληροφορίες στις οποίες είχαν προστεθεί γενετικά δεδομένα. Αν και αυτή η προσέγγιση έχει ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν την έννοια των αλληλεπιδράσεων γονιδίων και διατροφής, η ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, και η αναπαραγωγή μεταξύ των μελετών είναι μάλλον απογοητευτική. Οι τρέχουσες μελέτες πληθυσμού αρχίζουν να ενσωματώνουν πειραματικές και αναλυτικές προσεγγίσεις που θα μπορούσαν να παρέχουν πιο σταθερά και ολοκληρωμένα αποτελέσματα. Ωστόσο, άλλοι περιορισμοί, όπως το μέγεθος των πληθυσμών που απαιτούνται για την εξέταση των αλληλεπιδράσεων υψηλότερου επιπέδου, είναι ακόμη σημαντικά

εμπόδια για τη μετατροπή αυτής της γνώσης σε πρακτικές εφαρμογές για τη δημόσια υγεία. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα από πολυάριθμες μοριακές και γενετικές επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν δελεαστικές ενδείξεις ότι οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος, δηλαδή, η διαμόρφωση της διατροφής μέσω ενός γενετικού πολυμορφισμού επιδρά σε ένα συγκεκριμένο φαινότυπο (π.χ., τα επίπεδα της χοληστερόλης και η παχυσαρκία), μπορούν να αλληλεπιδρούν με τρόπους όπως το να αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη χρόνιας νόσου, συμπεριλαμβανομένης της επιδεκτικότητας στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Η εμπειρία που έχει αποκτηθεί από τους ασθενείς ή και τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, πιο εξατομικευμένες γενετικές προσεγγίσεις που βασίζονται στη διατροφή μπορεί να εφαρμοστούν προς την πρωτογενή πρόληψη και τη θεραπεία των CVDs και άλλων πολύπλοκων φλεγμονωδών νόσων [182].

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) είναι ένα οργανικό σύνδρομο των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου που έχουν ως υπόβαθρο το θετικό ισοζύγιο θερμίδων και την καθιστική ζωή, με την αυξανόμενη επικράτηση του να λαμβάνει επιδημικές διαστάσεις. Η σημασία του μεταβολικού συνδρόμου βρίσκεται στη σημαντικότητα του ως προάγγελος διάφορων καρδιομεταβολικών νοσημάτων. Σε αυτό το σενάριο, οι κύριοι στόχοι της φαρμακευτικής θεραπείας για τους ασθενείς αυτούς είναι να επιτύχουν και να διατηρήσουν ένα βέλτιστο καρδιομεταβολικό έλεγχο, συμπεριλαμβανομένου των λιπιδίων, της γλυκόζης του αίματος και την αρτηριακή πίεση, με σκοπό την πρόληψη και την θεραπεία πιθανών επιπλοκών. Επιπλέον, η διατροφή έγινε κοινά αποδεκτός ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για το μεταβολικό σύνδρομο, με την προσδοκία ότι η κατάλληλη πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών ουσιών θα βελτιώσει τον έλεγχο του. Ωστόσο, το ερώτημα που τίθεται είναι το κατά πόσον η διαιτητική θεραπεία μπορεί να απαιτήσει μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση. Από αυτή την άποψη οι βελτιώσεις στη γενετική ανάλυση έχουν αυξημένη κατανόηση του ρόλου της γενετικής σε αυτή την κατάσταση που σχετίζονται με τη διατροφή [183].

Τα διαιτητικά λίπη και οι μεταβολίτες τους, δρουν ως στρεσογόνοι παράγοντες για την πρόκληση μιας προ-φλεγμονώδους ανοσολογικής απόκριση της οποίας οι δυσλειτουργίες ρυθμίζουν πολλές βασικές λειτουργίες του μεταβολισμού. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η διατροφή με διάφορα λίπη μπορεί να έχει ποικίλες φλεγμονώδεις δυνατότητες. Ωστόσο οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη συζήτηση μεταξύ του διαιτητικού λίπους και την σύνθεση του «ανοσο-μεταβολισμού» παραμένουν αινιγματικοί. Είναι πιθανό ότι τα λιπίδια, και τα παράγωγά τους, ρυθμίζουν διαφορετικά την ενεργοποίηση της IL-1β και των φλεγμονωδών σηματοδοτήσεων μέσω του σύμπλοκου NLRP3. Επίσης, από την μεταφραστική σκοπιά, ορισμένα θρεπτικά συστατικά και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονοτύπων των γονιδίων προσφέρουν τη δυνατότητα να μειωθεί η φλεγμονή μέσω εξατομικευμένων προσεγγίσεων διατροφής [184].

Οι γενετικές εξετάσεις έχουν διευκολύνει την εύκολη πρόσβαση σε προσωπικές γενετικές πληροφορίες που σχετίζονται με την υγεία και τη διατροφή. Ωστόσο, οι αντιλήψεις των ανθρώπων για τις διατροφικές πληροφορίες που παρέχονται από τις δοκιμές αυτές δεν έχουν αξιολογηθεί. Οι στόχοι μελέτης ήταν να εκτιμήσει τις ατομικές αντιλήψεις της εξατομικευμένης διατροφής και των γενετικών δοκιμών για να καθοριστεί αν μια εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση τροποποιεί τις αντιλήψεις.

Μια διπλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη παράλληλων ομάδων διεξήχθη ανάμεσα σε υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 35 ετών (n = 138). Οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης (n = 92) έλαβαν μια έκθεση με βάση το DNA τους, με διατροφικές συμβουλές, ενώ εκείνοι στην ομάδα ελέγχου (n = 46) είχαν μια γενική έκθεση με διαιτητικές συμβουλές. Κατά την έναρξη, 3 και 12 μήνες μετά τη διανομή των εκθέσεων αξιολογήθηκε η αντίληψη μεταξύ των δύο ομάδων.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις αντιλήψεις της εξατομικευμένης διατροφής και οι γενετικές αναλύσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των ομάδων ελέγχου, ενώ οι απαντήσεις των δύο ομάδων ενώθηκαν. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, οι απαντήσεις των συμμετεχόντων αυξήθηκαν σημαντικά προς το θετικό άκρο της κλίμακας Likert σε 3 μήνες για τη δήλωση:

«Με ενδιαφέρει η σχέση μεταξύ της διατροφής και της γενετικής». Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ανέφεραν ότι η πανεπιστημιακή έρευνα εργαστηρίου (47%) ή επαγγελματική φροντίδα υγείας (41%) ήταν οι καλύτερες πηγές για την απόκτηση ακριβών προσωπικών γενετικών πληροφοριών, ενώ ένας κωδικός γενετικής εταιρείας δοκιμών έλαβε τις λιγότερες επιλογές (12%). Οι περισσότεροι συμμετέχοντες (56%) θεωρούν πως οι διαιτολόγοι είναι η καλύτερη πηγή για μια προσωποποιημένη διατροφή.

Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι αντιλήψεις της εξατομικευμένης διατροφής άλλαξαν κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Άτομα θεωρούν ένα ερευνητικό εργαστήριο ή τον θεράποντα τον καλύτερο πάροχο των γενετικών πληροφοριών από μια εταιρεία γενετικών δοκιμών, ενώ οι διαιτολόγοι θεωρούνται ότι είναι οι καλύτεροι πάροχοι εξατομικευμένων συμβουλών διατροφής [185].

Η γονιδιωματική εποχή έχει υποσχεθεί σημαντικές ανακαλύψεις στην εξατομικευμένη ιατρική η οποία θα βελτιώσει την υγεία του ασθενούς, επιλέγοντας θεραπείες όπως η διατροφή που βασίζεται στη μοναδική αλληλουχία του DNA του ασθενούς. Η γονιδιωματική εποχή επιτρέπει στους επιστήμονες και γιατρούς να εξετάζουν το DNA ενός ατόμου, και στη συνέχεια, να προτείνεται η καλύτερη διατροφή για να παραμείνει υγιές ενώ θα μετριάσει τις ασθένειες που το άτομο μπορεί να έχει για προδιάθεση, λόγω του γενετικού make up τους, π.χ., τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Διατροφογενετική και Διατροφογενωμική σχετίζονται με τους όρους της φαρμακογονιδιωματικής και φαρμακογενετικής με έμφαση στην διατροφή. Υπήρξε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον των καταναλωτών για τα φυσικά φάρμακα προκειμένου να παραμείνουν υγιείς. Η γονιδιωματική εποχή θα επιτρέψει σε έναν ασθενή να επισκεφθεί τον γιατρό του, ο οποίος θα προβάλλει το DNA των ασθενών σε ένα τσιπ. Αυτό θα δείξει ποια από τα γονίδια του ασθενούς έχουν πολυμορφισμούς, π.χ., ένας απλός πολυμορφισμός νουκλεοτιδίου (SNP), που θα μπορούσε να οδηγήσει τον ασθενή να είναι πιο ευάλωτος σε ορισμένες ασθένειες και, στη συνέχεια, ο γιατρός μπορεί να συνταγογραφήσει τα κατάλληλα συμπληρώματα διατροφής για την πρόληψη ή μείωση αυτών των δυνητικών ασθενειών [186].

Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένες κατηγορίες τροφίμων και διατροφικών συνηθειών είναι ευεργετικές στην πρωτογενή πρόληψη, και αυτό οδήγησε στην ταυτοποίηση υποθετικών λειτουργικά τροφίμων. Ωστόσο, φαίνεται ουσιώδες ότι πριν από τους ισχυρισμούς υγείας που διατυπώνονται για τα συγκεκριμένα τρόφιμα, είναι αναγκαίο να θεσπιστεί *in vivo* τυχαιοποιημένη διπλή ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο δοκιμής των κλινικών καταληκτικών σημείων. Δεδομένου ότι υπάρχει ανάγκη για ερευνητικές εργασίες με στόχο την εκπόνηση εξατομικευμένων προγραμμάτων διατροφής με βάση το γενετικό *make-up*, επί του παρόντος, σχετικά με την μεσογειακή διατροφή, δεδομένου του μεγάλου σώματος των αποδείξεων των υγιεινών αποτελεσμάτων της. Η μεσογειακή διατροφή είναι ένα διατροφικό μοντέλο που χρονολογείται από την παραδοσιακή διατροφή, που εγκρίθηκε στις ευρωπαϊκές χώρες που βρέχονται από τη Μεσόγειο θάλασσα, ήτοι κεντρική και νότια Ιταλία, την Ελλάδα και την Ισπανία, οι πληθυσμοί αυτοί έχουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών ασθενειών από τις βορειοαμερικανικές χώρες, των οποίων η διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη ζωικού λίπους [187].

Οι περισσότερες έρευνες τα τελευταία 100 χρόνια δείχνουν μια σχέση μεταξύ καρδιαγγειακής νόσου και του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένου της διατροφής. Έτσι, οι φορείς δημόσιας υγείας επικεντρώθηκαν στις τροποποιήσεις της διατροφής για την καλύτερη διαχείριση της νόσου αυτής. Παρά την προσπάθεια αυτή, το ποσοστό θνησιμότητας καρδιαγγειακής νόσου συνεχίζει να αυξάνεται. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι αυτή η αποτυχία μπορεί να οφείλεται σε ατομική μεταβλητότητα στις απαντήσεις σε διατροφικές συστάσεις. Η διαλεύκανση της δομής του ανθρώπινου γονιδιώματος σε συνδυασμό με τη γνώση ότι οι θρεπτικές ουσίες είναι ικανές να τροποποιούν την έκφραση των γονιδίων, και η γενετική μεταβλητότητα που ρυθμίζει πώς τα άτομα ανταποκρίνονται σε μια δίαιτα, οδήγησε στη δυνατότητα της εξατομικευμένης διατροφής για την πρόληψη των ασθενειών. Ενώ η δυνατότητα αυτή είναι πραγματική για το μέλλον, η τρέχουσα κατανόησή μας σε θρεπτικά συστατικά με την αλληλεπίδραση των γονιδίων για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι περιορισμένη, καθιστώντας την εξατομικευμένη διατροφική θεραπεία να είναι δύσκολη αυτή τη στιγμή. Με τις προόδους στην διατροφική γονιδιωματική, στο εγγύς μέλλον, διαιτολόγοι και διατροφολόγοι θα είναι σε

θέση να παρέχουν εξατομικευμένες διατροφικές συμβουλές με βάση ένα συνδυασμό παραγόντων του τρόπου ζωής και της γενετικής [188].

Υπήρξε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση του ρόλου των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Τα μέχρι στιγμής ευρήματα δείχνουν ότι οι αλλαγές της συμπεριφοράς, όπως η βελτίωση της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας μπορεί να αντισταθμίσει ουσιαστικά παχυσαρκογόνα αποτελέσματα των αλληλομόρφων κινδύνου, τα οποία έχουν ευρύτερες επιπτώσεις των κλινικών αποτελεσμάτων και στη δημόσια υγεία. Στο εγγύς μέλλον, τα άτομα μπορεί να είναι σε θέση να εξασφαλίσουν πλήρη την γενετική πληροφορία τους και έτσι την γνώση της γενετικής προδιάθεσης τους με την παχυσαρκία και άλλες χρόνιες ασθένειες.

Διατροφικές γενετικές μελέτες έχουν γίνει με αργή αλλά σταθερή πρόοδο στην εξέταση των γονιδίων και διατροφικών αλληλεπιδράσεων για την απώλεια βάρους και τη συντήρηση, αλλά εξακολουθούν να υπάρχουν πολλές προκλήσεις. Η συνεχιζόμενη πρόοδος θα εξαρτηθεί από τον κατάλληλο σχεδιασμό της μελέτης, ενώ με μεγαλύτερη ακρίβεια να μετρούνται οι περιβαλλοντικοί παράγοντες σε πολύ μεγάλο μέγεθος του δείγματος.

Πρώτον, οι μελέτες αλληλεπίδρασης γονιδίου περιβάλλοντος (GEI) μπορεί να μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς της νόσου με την παροχή βιολογικής εικόνας για την λειτουργία των νέων τόπων παχυσαρκίας και μονοπάτια μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος. Δεύτερον, η GEI έρευνα μπορεί να εντοπίσει τα άτομα υψηλού κινδύνου για την πιο αποτελεσματική και στοχευμένη διατροφή με ή χωρίς παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής.

Τέλος, η ενσωμάτωση της γονιδιωματικής με άλλα «-ωματικής», όπως transcriptomics, πρωτεϊνωματική και μεταβολισμική μπορεί να παράσχει μεγαλύτερες ιδέες για το πώς η διατροφή και ο τρόπος ζωής μεταβάλλει την έκφραση ή την «εκδήλωση» των γονιδιωμάτων μας και μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και της εξέλιξης της. Αυτή η προσέγγιση, που ονομάζεται "επιδημιολογία συστημάτων», έχει τεράστιες δυνατότητες για να προωθήσει την κατανόηση της παχυσαρκίας αιτιολογικά και μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη του στόχου της εξατομικευμένης διατροφής για την πρόληψη και τη διαχείριση της παχυσαρκίας [189].

Δ) Πως θα προσεγγιζόταν ένας ασθενής αν υπήρχαν πληροφορίες για το γενετικό του προφίλ και πως αν δεν υπήρχαν;

Η προσωπική γενετική πληροφορία μπορεί πλέον να έχει ληφθεί εύκολα σε μεγάλο βαθμό, λόγω της εξέλιξης του κλάδου του γενετικού ελέγχου. Ως αποτέλεσμα της μείωσης των εξόδων για την ανάλυση του γονότυπου, τα άτομα μπορούν πλέον να λάβουν εξατομικευμένη διατροφή σχετικά με την ευαισθησία τους σε μια σειρά από διαφορετικές καταστάσεις υγείας με σχετικά χαμηλό κόστος. Ο αντίκτυπος ότι υπάρχει δυνατότητα για πληροφορία ώστε να μπορεί το άτομο να έχει υγεία, είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος, καθώς χρόνιες ασθένειες όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης τύπου 2, έχουν γίνει σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι αυτές οι καταστάσεις που σχετίζονται με μια σειρά από τροποποιήσιμες συμπεριφορές υγείας, όπως η διατροφή, η σωματική άσκηση και το κάπνισμα, αλλά και οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που στοχεύουν στην επίτευξη θετικών αλλαγών συμπεριφοράς υγείας είναι συχνά ανεπαρκής για να παράγουν τη μακροπρόθεσμη μεταβολή που απαιτείται για τον περιορισμό του κινδύνου της νόσου. Ως αποτέλεσμα, οι υποστηρικτές της εξατομικευμένης ιατρικής υποστηρίζουν ότι οι συστάσεις για την υγεία προσαρμοσμένες στο γενετικό προφίλ ενός ατόμου μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές στη συμπεριφορά των γενικών συστάσεων με βάση τον πληθυσμό. Ένα αυξανόμενο σώμα της ποιοτικής έρευνας δείχνει έντονο δημόσιο ενδιαφέρον για τη γονιδιωματική και εξατομικευμένη ιατρική για την πρόληψη των ασθενειών, αλλά υπάρχουν όμως περιορισμένα ποσοτικά στοιχεία για να στηριχθεί ο ισχυρισμός ότι η εξατομικευμένη γονιδιωματική ιατρική μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα χρήσιμο εργαλείο πρόληψης.

Πολλοί απευθείας με τις γενετικές εξετάσεις παρέχουν πολυμορφισμούς ενός νουκλεοτιδίου (SNP) -με βάση τις εκτιμήσεις της ασθένειας και δεν λαμβάνουν υπόψη τους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για πολύπλοκες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής που σχετίζονται με χρόνιες παθήσεις, οι εκτιμήσεις κινδύνου που βασίζονται αποκλειστικά στη γενετική παραλλαγή, χωρίς εξέταση των περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να είναι ανακριβείς. Ως εκ τούτου, ο γενετικός έλεγχος για

εξατομικευμένη διατροφή μπορεί να έχει τη δυνατότητα να είναι πιο χρήσιμος από το γενετικό έλεγχο για τον κίνδυνο της νόσου με τη χρήση γονιδίων ευαισθησίας για την ασθένεια, επειδή η συμβουλή που δίνεται από ένα εξατομικευμένο τεστ διατροφής είναι πιο συγκεκριμένη και αξιοποιήσιμη από συμβουλές από μια δοκιμή ευαισθησίας της νόσου. Πράγματι, μια προηγούμενη μελέτη έδειξε ότι τα άτομα θεωρούν με βάση το DNA τις διαιτητικές συμβουλές να είναι πιο χρήσιμες και κατανοητές από τον γενικό πληθυσμό, με βάση τις διατροφικές συστάσεις, και είναι τα άτομα που δηλώνουν ότι θα ήταν πιο πρόθυμα να αλλάξουν τη διατροφή τους, εφόσον παρέχονται εξατομικευμένες διατροφικές πληροφορίες με βάση την γενετική.

Τα άτομα που είχαν γονιδιωματική πληροφορία αυτό επηρέασε τις διατροφικές συμπεριφορές τους, αν και η γενετική πληροφορία που λάβαμε δεν είναι κατ' ανάγκην συνδεδεμένη με οποιαδήποτε συγκεκριμένη τροποποίηση της διατροφής. Ως εκ τούτου, οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των προσωπικών γονιδιωματικών πληροφοριών σχετικά με την υγεία είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Ως εκ τούτου, ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να προσδιορίσει τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της αποκάλυψης γενετικών πληροφοριών για εξατομικευμένη διατροφή για τη διατροφική πρόσληψη σε ένα πληθυσμό νεαρών ενηλίκων, χρησιμοποιώντας μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη.

Δύο παράλληλες ομάδες σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, που διεξήχθη για να καθορίσουν τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις που σχετίζονται με τη διατροφή και την αποκάλυψη των γενετικών πληροφοριών για εξατομικευμένη διατροφή και διαιτητική πρόσληψη καφεΐνης, βιταμίνη C, των πρόσθετων σακχάρων, και του νατρίου. Οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 35 ετών ($n = 138$). Η ομάδα παρέμβασης ($n = 92$) έλαβε εξατομικευμένη διατροφή με βάση το DNA και διαιτητικές συμβουλές για 12 μήνες και η ομάδα ελέγχου ($n = 46$) έλαβε γενικές διατροφικές συστάσεις χωρίς γενετικές πληροφορίες για 12 μήνες. Ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων συλλέχθηκαν κατά την έναρξη, 3 και 12 μήνες μετά την παρέμβαση για να αξιολογηθεί η διαιτητική πρόσληψη. Γενικά γραμμικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν για να

συγκρίνουν τις αλλαγές στις προσλήψεις μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν γενικές διατροφικές συμβουλές και αυτών που λαμβάνουν διαιτητικές συμβουλές με βάση το DNA.

Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, δεν παρατηρήθηκαν να υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στην διαιτητική πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών στους 3 μήνες. Στους 12 μήνες, οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης, η οποία ήταν φορέας για μια έκδοση κίνδυνου του γονιδίου του ACE, συμβουλευτήκαν να περιορίσουν την πρόσληψη νατρίου (mg / ημέρα) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όσοι ήταν φορείς της εκδοχής μη-κινδύνου του ACE δεν μετέβαλλαν σημαντικά την πρόσληψη νατρίου τους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μεταξύ αυτών με την έκδοση κίνδυνου του γονιδίου ACE, το ποσοστό που ακολούθησε τη στοχοθετημένη σύσταση των 1500 mg / ημέρα αυξήθηκε από 19% κατά την έναρξη στο 34% μετά από 12 μήνες.

Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι η αποκάλυψη των γενετικών πληροφοριών για εξατομικευμένη διατροφή οδηγεί σε μεγαλύτερες αλλαγές όσον αφορά την πρόσληψη ορισμένων διατροφικών συστατικών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, με βάση διαιτητικές συμβουλές [190].

Συμπεράσματα-Συζήτηση

Τα γονίδια που εμπλέκονται στην παχυσαρκία και στις παρελκόμενες ασθένειες αυτής είναι πάρα πολλά, και με την εξέλιξη της επιστήμης προκύπτουν συνεχώς νέα δεδομένα στον χώρο της γενετικής και των ασθενειών αυτών.

Ποιά ήταν η αιτία όμως της επιλογής των παραπάνω συγκεκριμένων γονιδίων και αλληλόμορφων τους για τις ασθένειες αυτές;

Το γονίδιο παχυσαρκίας FTO σήμερα αναγνωρίζεται ως ένα από τους πιο ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες της πολυγονιδιωματικής παχυσαρκίας με τους ισχυρότερους φαινότυπους να είναι οι ακόλουθοι:

- rs9939609,
- rs9930506,
- rs1421085,
- rs17817449,
- και rs1121980.

Ενώ η χρησιμότητα του συγκεκριμένου γονιδίου ως προγνωστικός δείκτης παχυσαρκίας διαφαίνεται και στην σχέση που διαδραματίζει η παρουσία του αλληλόμορφου rs9939609 A στην αύξηση του ΔΜΣ και γενικά στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της παχυσαρκίας και στους εφήβους.

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από αντοχή στην ινσουλίνη και την μειωμένη λειτουργία των βήτα παγκρεατικών κυττάρων. Η επιλογή του γονιδίου TCF7L2 για αναφορά στην εργασία έγινε διότι μέσα από τις έρευνες είναι ο επικρατέστερος τύπος μεταξύ των περιπτώσεων εκδήλωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης και η αναφορά στον πολυμορφισμό SLC30A8, γίνεται λόγω της έκφρασής του αποκλειστικά στη παραγωγή ινσουλίνης η οποία παράγεται από τα βήτα παγκρεατικά κύτταρα.

Το γονίδιο TCF7L2 εμφανίζεται επίσης να είναι και ένας σημαντικός δείκτης πρόβλεψης για τον διαβήτη κύησης.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση απασχολεί το 40% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως. Στην αρτηριακή πίεση και τα γονίδια που την αφορούν ιδιαίτερη βάση δόθηκε στους ακόλουθους πολυμορφισμούς

- AGT
- ADM
- και CACNB2,

διότι φάνηκαν να επηρεάζουν την εξέλιξη της αρτηριακής πίεσης σε άτομα από την παιδική ηλικία ακόμα, ενώ αναφορά έγινε και στο γονίδιο H63D χωρίς όμως μεγάλη βιβλιογραφία για το συγκεκριμένο, καθότι πρόσφατα συσχετίστηκε με την υπέρταση, έχοντας όμως μεγάλη επιρροή στην εξέλιξή της στον άνθρωπο.

Στο επίπεδο της στεφανιαίας νόσου το αλληλόμορφο APOE*E4 έχει φανεί ότι είναι το γονίδιο που σχετίζεται πιο πολύ με την εμφάνισή της, με την αναφορά του συγκεκριμένου γονιδίου και των αλληλόμορφών του σε μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας όσον αφορά την εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου, αλλά και τρόπους αντιμετώπισης της.

Η οστεοπόρωση είναι μια ασθένεια με μια ισχυρή γενετική συνιστώσα.

Το γονίδιο COL1A1 το οποίο κωδικοποιεί την άλφα αλυσίδα του κολλαγόνου είναι ένα από τα πλέον εκτεταμένα γονίδια που έχουν μελετηθεί για ευαισθησία σε οστεοπόρωση, καθώς και οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D και LRP5 καθότι αυτά συμμετέχουν στη γενετική ρύθμιση της οστικής πυκνότητας.

AMY1 και διατροφή

Ένα ακόμα γονίδιο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όσον αφορά τον μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι αυτό της αμυλάσης, γνωστό ως AMY1. Το γονίδιο AMY1 είναι ένα από τα πιο μεταβλητά στο ανθρώπινο γονιδίωμα, με δηλωθέν εύρος από 2 έως 15 διπλοειδή αντίγραφα. Ειδικά, από το στόμα οι συγκεντρώσεις της σιελικής αμυλάσης συσχετίζονται θετικά με τον αριθμό των αντιγράφων του γονιδίου AMY1 [191].

Η πέψη των διαιτητικών αμύλων στον άνθρωπο υποκινείται από την σιελική α-αμυλάση, ένα ενδο-ένζυμο που υδρολύει το άμυλο σε μαλτόζη,

μαλτοτριόζη και μεγαλύτερους ολιγοσακχαρίτες. Η σιελική αμυλάση αντιπροσωπεύει το 40 έως 50% των πρωτεϊνών στο ανθρώπινο σάλιο και ταχέως μεταβάλλει τις φυσικές ιδιότητες του αμύλου. Είναι σημαντικό, ότι η ποσότητα και η ενζυματική δράση της σιελικής αμυλάσης να παρουσιάζουν σημαντικές ατομικές διαφορές. Όμως, η διακύμανση των σιελογόνων επιπέδων αμυλάσης με την στοματική αντίληψη του αμύλου έχει αποδειχθεί δύσκολη.

Η γενετική παραλλαγή και οι σιελογόνες ενζυματικές διαφορές δείχνουν ότι ο αριθμός αντιγράφων του AMY1 αναφέρεται στη συγκέντρωση της σιελικής αμυλάσης και του ενζυματικού επιπέδου δραστηριότητας, τα οποία, με τη σειρά τους, αντιπροσωπεύουν στο άτομο τη διακύμανση στη στοματική αντίληψη του ιξώδους του αμύλου. Οι βαθιές ατομικές διαφορές στα σιελογόνα επίπεδα αμυλάσης και η δραστηριότητα των σιελογόνων αδένων μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στις ατομικές διαφορές στην διαιτητική πρόσληψη αμύλου και, κατά συνέπεια, τη συνολική διατροφική κατάσταση [192].

Μελετήθηκε η επίδραση των αποτελεσμάτων του γονιδίου της αμυλάσης σε παχυσαρκία μέσω μιας μελέτης για τα επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης στο λιπώδη ιστό. Εντοπίστηκε σημαντική συσχέτιση των πολλαπλών αλληλόμορφων που περιλαμβάνει το γονίδιο αμυλάσης (AMY1) με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και την παχυσαρκία, και αναπαράχθηκε αυτό το εύρημα σε 6.200 άτομα. Όταν ο αριθμός των αντιγράφων AMY1 αυξανόταν σχετιζόταν θετικά τόσο με την έκφραση του γονιδίου της αμυλάσης όσο και των επιπέδων του ενζύμου, ενώ η μείωση του αριθμού των αντιγράφων AMY1 συσχετίστηκε με αυξημένο τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Η αξία του αντίτυπου του AMY1 μεταφράζεται σε περίπου ένα οκταπλάσιο της διαφοράς στον κίνδυνο της παχυσαρκίας μεταξύ των ατόμων που έχουν αριθμό αντιγράφων 9 και πάνω και του αριθμού των αντιγράφων που είναι μικρότερων του 4, που ανήκουν στο 10% της κατανομής. Η μελέτη μας παρέχει μια πρώτη γενετική σχέση μεταξύ του μεταβολισμού των υδατανθράκων και του ΔΜΣ και αποδεικνύει τη δύναμη της ολοκληρωμένης γονιδιωματικής προσέγγισης πέρα από μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος [193].

Συμπερασματικά, λοιπόν γνωρίζουμε πως η προσωπική γενετική πληροφορία πλέον μπορεί να ληφθεί εύκολα, σε μεγάλο βαθμό λόγω της εξέλιξης του κλάδου του γενετικού ελέγχου. Ως αποτέλεσμα της μείωσης των εξόδων για τη διεξαγωγή του γονότυπου, τα άτομα μπορούν πλέον να λάβουν εξατομικευμένη διατροφή σχετικά με την ευαισθησία τους σε μια σειρά από διαφορετικές καταστάσεις υγείας με σχετικά χαμηλό κόστος. Πλέον υπάρχει η δυνατότητα για πληροφορία ώστε να μπορεί ο ασθενής να έχει υγεία και πρόληψη, για χρόνιες ασθένειες όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης τύπου 2, που έχουν γίνει σημαντικά προβλήματα δημόσιας υγείας.

Ως αποτέλεσμα, η εξατομικευμένη διατροφή υποστηρίζει ότι οι συστάσεις για την υγεία προσαρμοσμένες στο γενετικό προφίλ ενός ατόμου μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές έναντι των γενικών συστάσεων με βάση τον πληθυσμό, έτσι η εξατομικευμένη γονιδιωματική διατροφή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα χρήσιμο εργαλείο πρόληψης.

Σύμφωνα με μελέτες έχει αποδειχθεί επίσης, ότι κάθε άτομο ξεχωριστά έχει μεγαλύτερη αφοσίωση στις διαιτητικές συστάσεις που του χορηγούνται με βάση το γενετικό του προφίλ με καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην υγεία του.

Βιβλιογραφία

1. Romagnolo DF, Dashwood R, Stover PJ, Waterland RA, Ziegler TR (2012): Nutritional regulation of epigenetic changes. *Adv Nutr* (3):749-750.
2. Richardson B (2007): Primer: epigenetics of autoimmunity. *Nat Clin Pract Rheumatol* (3):521-527.
3. Drong AW, Lindgren CM, McCarthy MI (2012): The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clin Pharmacol Ther* (92):707-715.
4. Wilson AG (2008): Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. *J Periodontol* (79):1514-1519.
5. Sookoian S, Pirola CJ (2012): DNA methylation and hepatic insulin resistance and steatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* (15):350-356.
6. Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M (2009): Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* (8):1056-1072.
7. Esteller M (2007): Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* (8):286-298.
8. Fu Y, He C (2012): Nucleic acid modifications with epigenetic significance. *Curr Opin Chem Biol* (16):516-524.
9. Jia G, Yang CG, Yang S, Jian X, Yi C, Zhou Z, et al (2008): Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett* (582):3313-3319.
10. How Kit A, Nielsen HM, Tost J (2012): DNA methylation based biomarkers: practical considerations and applications. *Biochimie* (94):2314-2337.
11. Mutch DM¹, Wahli W, Williamson G. (2005): Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 19(12):1602-16.
12. [Fenech MF](#) (2010): Dietary reference values of individual micronutrients and nutriomes for genome damage prevention: current status and a road map to the future. [Am J Clin Nutr.](#) 91(5):1438S-1454S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674D. Epub 2010 Mar 10.
13. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. (2006): Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* (355):763-778
14. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. (2010): Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* (42):937-948
15. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. (2015) Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* (518):197-206
16. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al.(2007): A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* (316):889-894

17. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. (2007): Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* (39):724-726
18. Larder R., Cheung M.K., Tung Y.C., Yeo G.S., Coll A.P. (2011): Where to go with *FTO*? *Trends Endocrinol. Metab.* (22):53–59
19. Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M., Kiess W., Vatin V., Lecoecur C., et al. (2007) Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet.* (39):724–726. doi: 10.1038/ng2048.
20. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., et al.(2007): A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* (316):889–894. doi: 10.1126/science.1141634.
21. Scuteri A., Sanna S., Chen W.M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orru M., Usala G., et al. (2007) Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* (3):e115. doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.
22. Frayling [TM](#), [Timpson NJ](#) et al (2007): A common variant in the **FTO gene** is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. [Science](#). 316(5826):889-94. Epub 2007 Apr 12.
23. [Lobstein T](#)¹, [Baur L](#), [Uauy R](#); [IASO International Obesity TaskForce](#).(2004): Obesity in children and young people: a crisis in public health. [Obes Rev.](#) (1):4-104.
24. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, et al. (2013): A link between *FTO*, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest* (**123**):3539–3551
25. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. (2001)
A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* (**409**):194–198
26. Friedman JM, Halaas JL. (1998): Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* (**395**):763–770
27. Baicy K, London ED, Monterosso J, et al.(2007) Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* (**104**):18276–18279
28. Benedict, C., T. Axelsson, et al. (2014). "Brief communication: The fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) is linked to higher plasma levels of the hunger hormone ghrelin and lower serum levels of the satiety hormone leptin in older adults." [Diabetes](#).
29. CDC (Center for Disease Control and Prevention) Growth Charts, 2005

30. Cecil, J. E., R. Tavendale, et al. (2008). "An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children." **N Engl J Med** **359**(24): 2558-2566.
31. Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, et al.(2008): Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* (**294**):R1185–96.
32. American Psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. Washington, DC:American Psychiatric association,2000.
33. Tanofsky-Kraff, M., J. C. Han, et al. (2009). "The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating." **Am J Clin Nutr** **90**(6): 1483-1488.
34. Woehning, A., J. H. Schultz, et al. (2013). "The A-allele of the common FTO gene variant rs9939609 complicates weight maintenance in severe obese patients." **Int J Obes (Lond)** **37**(1): 135-139.
35. Tsai AG, Wadden TA.(2005) Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. **Ann Intern Med** (**142**): 56–66.
36. Hebebrand J, Sommerlad C, Geller F, Görg T, Hinney A.(2001) The genetics of obesity: practical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* (**25**): 10–17.
37. Farooqi IS, O’Rahilly S.(2005) New advances in the genetics of early onset obesity.*Int J Obes* (**29**): 1149–1152.
38. Gerken T, Girard CA, Tung YCL, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS *et al.*(2007): The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* (**318**): 1469–1472.
39. Berulava T, Horsthemke B.(2010) The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet* (**18**): 1054–1056.
40. Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M, Schwab U, Lindström J, Tuomilehto J *et al.*(2009) The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity* (**17**): 832–836.
41. Müller TD, Hinney A, Scherag A, Nguyen TT, Schreiner F, Schäfer H *et al.*(2008) Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet* (**9**): 85.
42. Grau K, Hansen T, Holst C, Astrup A, Saris WH, Arner P *et al.* (2009) Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese Europeans. *Int J Obes* (**33**): 1227–1234.
43. Berrington de Gonzalez, A. et al. (2010). "Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults." **N. Engl. J. Med.** **363**(23):2211-9.
44. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H.(2004): *Diabetes Care.* (27):1047
45. Rich SS.(1990): *Diabetes.* (39):1315
46. Kaprio J, et al.(1992); *Diabetologia.* (35):1060.

47. Sladek, Rocheleau et al. (2007): A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. [Nature](#).445(7130):881-5. Epub 2007 Feb11.
48. Pappa KI¹, Gazouli M, Economou K, Daskalakis G, Anastasiou E, Anagnou NP, Antsaklis A. (2011): **Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population.** [Gynecol Endocrinol](#). 27(4):267-72. doi: 10.3109/09513590.2010.490609. Epub 2010 Jun 14.
49. Choi, H. J., D. H. Lee, et al. (2014). "Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphism rs7903146 is associated with stroke in type 2 diabetes patients with long disease duration." [Diabetes Res Clin Pract](#) **103**(3): e3-6.
50. Reinehr T, Friedel S, Mueller TD, Toschke AM, Hebebrand J, Hinney A. (2008): Evidence for an influence of TCF7L2 polymorphism rs7903146 on insulin resistance and sensitivity indices in overweight children and adolescents during a lifestyle intervention. *Int J Obes (Lond)* (32): 1521– 1524
51. Liu PH, Chang YC, Jiang YD, Chen WJ, Chang TJ, Kuo SS, Lee KC, Hsiao PC, Chiu KC, Chuang LM.(2009):Genetic variants of TCF7L2 are associated with insulin resistance and related metabolic phenotypes in Taiwanese adolescents and Caucasian young adults. *J Clin Endocrinol Metab* (94): 3575– 3582
52. Marzi C, Huth C, Kolz M, Grallert H, Meisinger C, Wichmann HE, Rathmann W, Herder C, Illig T.(2007): Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm Metab Res* (39): 46– 52
53. Musso G, Gambino R, Pacini G, Pagano G, Durazzo M, Cassader M. (2009): Transcription factor 7-like 2 polymorphism modulates glucose and lipid homeostasis, adipokine profile, and hepatocyte apoptosis in NASH.*Hepatology* (49): 426– 435
54. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D.(2006): TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* (355): 241– 250
55. Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindstrom J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M.(2007): Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* (50): 1192– 1200
56. Cauchi S, Choquet H, Gutierrez-Aguilar R, Capel F, Grau K, Proenca C, Dina C, Duval A, Balkau B, Marre M, Potoczna N, Langin D, Horber F, Sorensen TI, Charpentier G, Meyre D, Froguel P.(2008): Effects of TCF7L2 polymorphisms on obesity in European populations. *Obesity (Silver Spring)* (16): 476– 482
57. Haupt, A., C. Thamer, et al. (2010). "Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes." [Diabetes](#) **59**(3): 747-750.

58. European Health for All Database (HFA-DB). Available: <http://www.euro.who.int/hfadb>
59. Reklaitiene R, Tamosiunas A, Virviciute D, Baceviciene M, Luksiene D (2012): Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, and the risk mortality among middle-aged Lithuanian urban population in 1983–2009. *BMC Cardiovasc Disord* 12: 68..
60. World Health Organization (2011) Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization. 155 p
61. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkeviciene J, Petrauskiene A, Tamosiunas A, et al. (2008): Risk factors for non-communicable diseases in Lithuania rural population: CINDI survey 2007. *Medicina (Kaunas)* (44): 633–639
62. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH (2011): Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* (32): 3081–3087
63. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE.(2004) Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *Eur J Public Health.* (14):235–239. doi: 10.1093/eurpub/14.3.235.
64. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A, Glazer NL, Morrison AC, Johnson AD, Aspelund T, Aulchenko Y, Lumley T, Köttgen A, Vasan RS, Rivadeneira F, Eiriksdottir G, Guo X, Arking DE, Mitchell GF, Mattace-Raso FU, Smith AV, Taylor K, Scharpf RB, Hwang SJ, Sijbrands EJ, Bis J, Harris TB, Ganesh SK, O'Donnell CJ, Hofman A, et al.(2009): Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* (41):677–687. doi: 10.1038/ng.384.
65. Munroe PB, Johnson T, Caulfield M.(2009): The genetic architecture of blood pressure variation. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* (3):418–425. doi: 10.1007/s12170-009-0062-3
66. Chen X, Wang Y (2008) Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta–regression analysis. *Circulation* (117): 3171–3180
67. Juhola J, Oikonen M, Magnussen CG, Mikkila V, Siitonen N, et al. (2012) Childhood physical, environmental, and genetic predictors of adult hypertension: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* (126): 402–409
68. Field AE, Cook NR, Gillman MW (2005) Weight status in childhood as a predictor of becoming overweight or hypertensive in early adulthood. *Obes Res* (13): 163–169
69. Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, et al. (2007) Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* (119): 237–246
70. Li L, Law C, Power C (2007) Body mass index throughout the life course and blood pressure in mid-adult life: a birth cohort study. *J Hypertens* (25): 1215–1223

71. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, et al. (2011) Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* (305): 1777–1785
72. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM (2008) Alcohol consumption and the risk of hypertension in men and women: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* (51): 1080–1087
73. Carnethon MR, Evans NS, Church TS, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. (2010) Joint associations of physical activity and aerobic fitness on the development of incident hypertension: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension* (56): 49–55
74. [Kunnas T](#), [Nikkari ST](#). (2014): **Contribution of syndecan-4 genetic variants to hypertension, the TAMRISK study.** [BMC Res Notes](#). (19);7:815. doi: 10.1186/1756-0500-7-815.
75. [Petkeviciene J](#)¹, [Klumbiene J](#)¹, [Simonyte S](#)², [Ceponiene I](#)³, [Jureniene K](#)⁴, [Kriaucioniene V](#)¹, [Raskiliene A](#)¹, [Smalinskiene A](#)⁴, [Lesauskaite V](#)⁴. (2014): Physical, behavioural and genetic predictors of adult hypertension: the findings of the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort study. [PLoS One](#). 9(10):e109974. doi: 10.1371/journal.pone.0109974. eCollection 2014.
76. Canavesi E, Alfieri C, Pelusi S, et al.(2012): Hcpidin and HFE protein: iron metabolism as a target for the anemia of chronic kidney disease. *World* (1):166–176.
77. Pietrangelo A.(2004): Hereditary hemochromatosis: a new look at an old disease. *N Engl J Med* (350):2383–2397.
78. Ganz T. (2011): Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* (117):4425–4433.
79. Crownover B, Covey C.(2013): Hereditary hemochromatosis. *Am Fam Phys* (87):183–190.
80. [Määttä KM](#)¹, [Nikkari ST](#), [Kunnas TA](#). (2015):Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK study. [Medicine \(Baltimore\)](#). 94(4):e464. doi: 10.1097/MD.0000000000000464

81. [Olza J](#), [Ruperez AI](#), [Gil-Campos M](#), [Leis R](#), [Fernandez-Orth D](#), [Tojo R](#), [Cañete R](#), [Gil A](#), [Aguilera CM](#) (2013): **Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study.** *BMC Med Genet.* 14:123. doi: 10.1186/1471-2350-14-123.
82. Lao O, Dupanloup I, Barbujani G, Bertranpetit J, Calafell F (2008): The Mediterranean Paradox for Susceptibility Factors in Coronary Heart Disease Extends to Genetics. *Ann Hum Genet* (72): 48–56
83. [Robert Carreras-Torres](#), [Suman Kundu](#), [Daniela Zanetti](#), [Esther Esteban](#), [Marc Via](#), and [Pedro Moral](#) (2014): **Genetic Risk Score of NOS Gene Variants Associated with Myocardial Infarction Correlates with Coronary Incidence across Europe** *PLoS One.* 9(5): e96504. Published online 2014 May 7. doi: [10.1371/journal.pone.0096504](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096504) PMID: PMC4013019
84. [Andrei Alkmim Teixeira](#), [Mauro Sergio Marrocos](#), [Beata Marie Redublo Quinto](#), [Maria Aparecida Dalboni](#), [Cassio Jose de Oliveira Rodrigues](#), [Silmará de Melo Carmona](#), [Mariana Kuniyoshi](#), and [Marcelo Costa Batista](#) (2014): **Diversity of Apolipoprotein E genetic polymorphism significance on cardiovascular risk is determined by the presence of Metabolic Syndrome among hypertensive patients** *Lipids Health Dis.* (13): 174. Published online 2014 Nov 20. doi: [10.1186/1476-511X-13-174](https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-174) PMID: PMC4258020
85. Dietz W.H.(1998): Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 101(3 Pt 2):518–525
86. Deckelbaum R.J.(2001):, Williams C.L. Childhood obesity: the health issue. *Obesity Research.* 9(Suppl. 4):239S–243S.
87. Papoutsakis C., Vidra N.V., Hatzopoulou I., Tzirkalli M., Farmaki A.E., Evagelidaki E.(2007): The Gene–Diet Attica investigation on childhood obesity (GENDAI): overview of the study design. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 45(3):309–315
88. van Dijk K.W., Rensen P.C., Voshol P.J., Havekes L.M.(2004): The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Current Opinion in Lipidology.* 15(3):239–246.

89. Hallman D.M., Srinivasan S.R., Chen W., Boerwinkle E., Berenson G.S.(2006): Longitudinal analysis of haplotypes and polymorphisms of the APOA5 and APOC3 genes associated with variation in serum triglyceride levels: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*. 55(12):1574–1581.
90. [Smart MC¹](#), [Dedoussis G](#), [Louizou E](#), [Yannakoulia M](#), [Drenos F](#), [Papoutsakis C](#), [Maniatis N](#), [Humphries SE](#), [Talmud PJ](#).(2010):APOE, CETP and LPL genes show strong association with lipid levels in Greek children. [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#).20(1):26-33. doi: 10.1016/j.numecd.2009.02.005. Epub 2009 Apr 28.
91. [Olza J¹](#), [Gil-Campos M](#), [Leis R](#), [Rupérez AI](#), [Tojo R](#), [Cañete R](#), [Gil A](#), [Aguilera CM](#).(2013):**Influence of variants in the NPY gene on obesity and metabolic syndrome features in Spanish children.** [Peptides](#). (45):22-7. doi: 10.1016/j.peptides.2013.04.007. Epub 2013 Apr 25.
92. Cummings SR, Melton LJ.(2002): Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. (359):1761–1767.
93. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ.,(1997): III Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res*. (12):24–35.
94. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C.(2005): Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*. (16):581–589.
95. Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD.(1996): The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res*. (11):530–534.
96. Williams FM, Spector TD.(2007) The genetics of osteoporosis. *Aeta Rheum Port*. (32):103–110.
97. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST.(2004) Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA*. (292):2105–2114.
98. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML.(2006): Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. *PLoS Med*. 3:e90.
99. Uitterlinden AG, Ralston SH, Brandi ML.(2006): The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. (145):255–264.

100. Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, Deng HW.(2003): Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: The 2002 update. *J Endocrinol.* (177):147–196.
101. Brown MA.(2005); Genetic studies of osteoporosis—A rethink required. *Calcif Tissue Int.* (76):319–325.
102. Ioannidis JP.(2003): Genetic associations: False or true? *Trends Mol Med.* (9):135–138.
103. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG.(2001): Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet.* (29):306–309.
104. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, et al.(2004): Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA.* (292):2105–2114.
105. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, et al.(1996): Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet.* (14):203–205.
106. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FEA, et al.(1998): Relation of alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med.*(338):1016–1022.
107. Mann V, Ralston SH.(2003): Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone.* (32):711–717.
108. Efsthadiou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP.(2001): Association of collagen Ialpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res.* (16):1586–1592.
109. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, Mann V, Fratzi P, et al.(2005): Association of COLIA1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation in vitro and abnormal bone mineralization in vivo. *Calcif Tissue Int.*(77):113–118.
110. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, et al.(2001): A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* (107):899–907.

111. Egger M, Schneider M, Davey Smith G.(1998): Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *BMJ*.(316):140–144.
112. [Boudin E¹](#), [Piters E](#), [Fransen E](#), [Nielsen TL](#), [Andersen M](#), [Roef G](#), [Taes Y](#), [Brixen K](#), [Van Hul W](#). (2012): Association study of common variants in the sFRP1 gene region and parameters of bone strength and body composition in two independent healthy Caucasian male cohorts. *Mol Genet Metab*. 105(3):508-15. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.11.189. Epub 2011 Nov 23.
113. [Panach L¹](#), [Mifsut D](#), [Tarín JJ](#), [Cano A](#), [García-Pérez MÁ](#). (2014): Replication study of three functional polymorphisms associated with bone mineral density in a cohort of Spanish women. *J Bone Miner Metab*. 32(6):691-8. doi: 10.1007/s00774-013-0539-5. Epub 2013 Dec 14
114. [Piters E¹](#), [Balemans W](#), [Nielsen TL](#), [Andersen M](#), [Boudin E](#), [Brixen K](#), [Van Hul W](#). (2010): Common genetic variation in the DKK1 gene is associated with hip axis length but not with bone mineral density and bone turnover markers in young adult men: results from the Odense Androgen Study. *Calcif Tissue Int*. 86(4):271-81. doi: 10.1007/s00223-010-9334-7. Epub 2010 Jan 26.
115. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, et al.(2013): A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest* 123:3539–51.
116. Gulati P, Cheung MK, Antrobus R, Church CD, Harding HP, Tung YC, Rimmington D, Ma M, Ron D, Lehner PJ, et al. (2013): Role for the obesity-related FTO gene in the cellular sensing of amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:2557–62.
117. Cheung MK, Gulati P, O'Rahilly S, Yeo GS.(2013): FTO expression is regulated by availability of essential amino acids. *Int J Obes (Lond)* 37:744–7.
118. Huang, T., Q. Qi, et al. (2014): "FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial." ***Am J Clin Nutr*** **99**(5): 1126-1130.
119. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I *et al.* (2008): Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* **359**: 229–241.

120. Trichopoulou A. (2004): Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr* **7**: 943–947.
121. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI *et al.* (2006): Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* **145**: 1–11.
122. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, Corella D, Gomez-Gracia E, Fiol M *et al.* (2008): Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **15**: 589–593.
123. Razquin, C., J. A. Martinez, *et al.* (2010). "A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes." *Int J Obes (Lond)* **34**(2): 266-272.
124. [Qi Q](#), [Downer MK](#), [Kilpeläinen TO](#), [Taal HR](#) *et al.* (2015): Dietary Intake, FTO Genetic Variants, and Adiposity: A Combined Analysis of Over 16,000 Children and Adolescents. *Diabetes*. **64**(7):2467-76. doi: 10.2337/db14-1629. Epub 2015 Feb 26.
125. [Qi Q](#), [Kilpeläinen TO](#), (2014): FTO genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet*. **23**(25):6961-72. doi: 10.1093/hmg/ddu411. Epub 2014 Aug 7.
126. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, *et al.*(2008): The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr*. **88**(4):971–978.
127. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, *et al.* (2008): The *FTO* gene and measured food intake in children. *Int J Obes*. **33**(1):42–45.
128. McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, *et al.* (2012): Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr*. **95**(6):1477–1486.
129. Bauer F, Elbers CC, Adan RA, *et al.* (2009): Obesity genes identified in genome-wide association studies are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. *Am J Clin Nutr*. **90**(4):951–959
130. [Park SL](#), [Cheng I](#), [Pendergrass SA](#) (2013): Association of the FTO obesity risk variant rs8050136 with percentage of energy intake from fat in multiple racial/ethnic populations: the PAGE study. *Am J Epidemiol*. **178**(5):780-90. doi: 10.1093/aje/kwt028. Epub 2013 Jul 2.

131. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, Knowler WC, Nathan DM, Altshuler D.(2006): TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med* 355:241–50
132. Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindstrom J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M. (2007): Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 50:1192–200
133. Haupt A, Thamer C, Heni M, Ketterer C, Machann J, Schick F, Machicao F, Stefan N, Claussen CD, Haring HU, et al. (2010): Gene variants of TCF7L2 influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 59:747–50
134. Phillips CM, Goumidi L, Bertrais S, Field MR, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. (2012): Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 23:239–44
135. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Phillips CM, Williams CM, Gulseth HL, Helal O, Blaak EE, Kiec-Wilk B, Basu S, et al.(2011): Pleiotropic effects of TCF7L2 gene variants and its modulation in the metabolic syndrome: from the LIPGENE study. *Atherosclerosis* 214:110–6
136. Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, Vohl MC, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C, Perusse L. (2009): Evidence of interaction between type 2 diabetes susceptibility genes and dietary fat intake for adiposity and glucose homeostasis-related phenotypes. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2:225–34
137. Fisher E, Boeing H, Fritsche A, Doering F, Joost HG, Schulze MB. (2009): Whole-grain consumption and transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) rs7903146: gene-diet interaction in modulating type 2 diabetes risk. *Br J Nutr* 101:478–81
138. Cornelis MC, Qi L, Kraft P, Hu FB. (2009): TCF7L2, dietary carbohydrate, and risk of type 2 diabetes in US women. *Am J Clin Nutr* 89:1256–62
139. Fisher E, Meidtner K, Angquist L, Holst C, Hansen RD, Halkjaer J, Masala G, Ostergaard JN, Overvad K, Palli D, et al. (2012): Influence of dietary protein intake and glycemic index on the association between TCF7L2 HapA and weight gain. *Am J Clin Nutr* 95:1468–76
140. Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, Blaak EE, Oppert JM, Arner P, Rossner S, et al. (2010): TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr* 91:472–9
141. Johnson AD, Handsaker RE, Pulit SL, Nizzari MM, O'Donnell CJ, de Bakker PI. (2008): SNAP: a web-based tool for identification and annotation of proxy SNPs using HapMap. *Bioinformatics* 24:2938–9

142. [Mattei J](#), [Qi Q](#), [Hu FB](#), [Sacks FM](#), [Qi L](#). (2012): **TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention.** *Am J Clin Nutr.* **96**(5):1129-36. doi: 10.3945/ajcn.112.038125. Epub 2012 Oct 3.
143. [Hadjira Ouhaibi-Djellouli](#), [Sounnia Mediene-Benchekor](#), et al. (2014):
The *TCF7L2* rs7903146 polymorphism, dietary intakes and type 2 diabetes risk in an Algerian population *BMC Genet.* 15: 134.
Published online 2014 Dec 10. doi: [10.1186/s12863-014-0134-3](#)
PMCID: PMC4266211
144. Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, Blaak EE, Oppert J-M, Arner P, Rossner S, et al. (2010):
TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr* **91**:472–9.
145. [Fisher E¹](#), [Meidtner K](#), [Angquist L](#), [Holst C](#), [Hansen RD](#), [Halkjær J](#), [Masala G](#), [Ostergaard JN](#), [Overvad K](#), [Palli D](#), [Vimalaswaran KS](#), [Tjønneland A](#), [van der A DL](#), [Wareham NJ](#), [Sørensen Tla](#), [Loos RJ](#), [Boeing H](#). (2012): Influence of dietary protein intake and glycemic index on the association between *TCF7L2* HapA and weight gain. *Am J Clin Nutr.* **95**(6):1468-76. doi: 10.3945/ajcn.111.014670. Epub 2012 May 2.
146. [Marín C¹](#), [Pérez-Martínez P](#), [Delgado-Lista J](#), [Gómez P](#), [Rodríguez F](#), [Yubero-Serrano EM](#), [García-Ríos A](#), [Camargo A](#), [Pérez-Jiménez F](#), [López-Miranda J](#). (2011): The insulin sensitivity response is determined by the interaction between the G972R polymorphism of the insulin receptor substrate 1 gene and dietary fat. *Mol Nutr Food Res.* **55**(2):328-35. doi: 10.1002/mnfr.201000235. Epub 2010 Sep 7.
147. Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. (2004): Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). *Am J Clin Nutr* **80**:1397–403.

148. [Norat T¹](#), [Bowman R](#), [Luben R](#), [Welch A](#), [Khaw KT](#), [Wareham N](#), [Bingham S](#) (2008): Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study. [Am J Clin Nutr](#). **88**(2):392-7.
149. [Rudkowska I¹](#), [Dewailly E](#), [Hegele RA](#), [Boiteau V](#), [Dubé-Linteau A](#), [Abdous B](#), [Giguere Y](#), [Chateau-Degat ML](#), [Vohl MC](#). (2013): Gene-diet interactions on plasma lipid levels in the Inuit population. [Br J Nutr](#). **109**(5):953-61. doi: 10.1017/S0007114512002231. Epub 2012 Jul 5.
150. [Lockyer S¹](#), Tzanetou M, [Carvalho-Wells AL](#), [Jackson KG](#), [Minihane AM](#), [Lovegrove JA](#). (2012): SATgene dietary model to implement diets of differing fat composition in prospectively genotyped groups (apoE) using commercially available foods. [Br J Nutr](#). **108**(9):1705-13. doi: 10.1017/S0007114511007082. Epub 2012 Jan 16.
151. [Campos H¹](#), [D'Agostino M](#), [Ordovás JM](#). (2001): Gene-diet interactions and plasma lipoproteins: role of apolipoprotein E and habitual saturated fat intake. [Genet Epidemiol](#). **20**(1):117-128.
152. [Stathopoulou MG¹](#), [Dedoussis GV](#), [Trovas G](#), [Theodoraki EV](#), [Katsalira A](#), [Dontas IA](#), [Hammond N](#), [Deloukas P](#), [Lyritis GP](#). (2011): The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake. [J Nutr Biochem](#). **22**(8):752-7. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.06.007. Epub 2010 Nov 5.
153. Mitka, M. (2013). "Mediterranean diet may reduce stroke risk in individuals with genetic predisposition to diabetes." [JAMA](#) **310**(10): 1013.
154. Eisenstein, M. (2012). "Centenarians: Great expectations." [Nature](#) **492**(7427): S6-8.
155. Djousse, L., J. S. Pankow, et al. (2004). "Apolipoprotein E polymorphism modifies the alcohol-HDL association observed in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study." [Am J Clin Nutr](#) **80**(6): 1639-1644.
156. Mrkonjic, M., E. Chappell, et al. (2009). "Association of apolipoprotein E polymorphisms and dietary factors in colorectal cancer." [Br J Cancer](#) **100**(12): 1966-1974.
157. Moreno, J. A., F. Perez-Jimenez, et al. (2009). "The effect of apoE genotype and sex on ApoE plasma concentration is determined by dietary fat in healthy subjects." [Br J Nutr](#) **101**(12): 1745-1752.

158. [Bocheva G¹](#), [Boyadjieva N](#). (2011): Epigenetic regulation of fetal bone development and placental transfer of nutrients: progress for osteoporosis. [Interdiscip Toxicol](#). **4**(4):167-72. doi: 10.2478/v10102-011-0026-6.
159. [Musumeci M¹](#), [Vadalà G](#), [Tringali G](#), [Insirello E](#), [Roccazzello AM](#), [Simpore J](#), [Musumeci S](#). (2009): Genetic and environmental factors in human osteoporosis from Sub-Saharan to Mediterranean areas. [J Bone Miner Metab](#). **27**(4):424-34. doi: 10.1007/s00774-009-0041-2. Epub 2009 Mar 3.
160. [Badimon L¹](#), [Vilahur G](#), [Padro T](#). (2010): Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. [Cardiovasc Ther](#). **28**(4):202-15. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00189.x.
161. [Giampieri F¹](#), [Forbes-Hernandez TY](#), [Gasparrini M](#), [Alvarez-Suarez JM](#), [Afrin S](#), [Bompadre S](#), [Quiles JL](#), [Mezzetti B](#), [Battino M](#). (2015): Strawberry as a health promoter: an evidence based review. [Food Funct](#). **6**(5):1386-98. doi: 10.1039/c5fo00147a.
162. [Rizza W¹](#), [Veronese N²](#), [Fontana L³](#). (2014): What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? [Ageing Res Rev](#). **13**:38-45. doi: 10.1016/j.arr.2013.11.002. Epub 2013 Nov 27.
163. [Pinto A¹](#), [Juniper DT](#), [Sanil M](#), [Morgan L](#), [Clark L](#), [Sies H](#), [Rayman MP](#), [Steinbrenner H](#). (2012): Supranutritional selenium induces alterations in molecular targets related to energy metabolism in skeletal muscle and visceral adipose tissue of pigs. [J Inorg Biochem](#). **114**:47-54. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2012.04.011. Epub 2012 Apr 30.
164. [Drayna D](#). (2005): **Human taste genetics**. [Annu Rev Genomics Hum Genet](#). **6**:217-35.
165. [Garcia-Bailo B¹](#), [Toguri C](#), [Eny KM](#), [El-Soheemy A](#). (2009): **Genetic variation in taste and its influence on food selection**. [OMICS](#). **13**(1):69-80. doi: 10.1089/omi.2008.0031.

166. [Feeney E¹](#), [O'Brien S](#), [Scannell A](#), [Markey A](#), [Gibney ER](#).(2011): **Genetic variation in taste perception: does it have a role in healthy eating?** [Proc Nutr Soc.](#) **70**(1):135-43. doi: 10.1017/S0029665110003976. Epub 2010 Nov 22.
167. [Savage JS¹](#), [Fisher JO](#), [Birch LL](#). (2007): **Parental influence on eating behavior: conception to adolescence.** [J Law Med Ethics.](#) **35**(1):22-34.
168. [Eny KM¹](#), [Wolever TM](#), [Corey PN](#), [El-Sohemy A](#). (2010): **Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations.** [Am J Clin Nutr.](#) **92**(6):1501-10. doi: 10.3945/ajcn.2010.29836. Epub 2010 Oct 13.
169. [Keller KL](#).(2012): **Genetic influences on oral fat perception and preference: Presented at the symposium "The Taste for Fat: New Discoveries on the Role of Fat in Sensory Perception, Metabolism, Sensory Pleasure and Beyond" held at the Institute of Food Technologists 2011 Annual Meeting, New Orleans, LA, June 12, 2011.** [J Food Sci.](#) **77**(3):S143-7. doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02585.x.
170. [Burd C¹](#), [Senerat A](#), [Chambers E](#), [Keller KL](#).(2013): **PROP taster status interacts with the built environment to influence children's food acceptance and body weight status.** *Obesity* ([Silver Spring](#)). **21**(4):786-94. doi: 10.1002/oby.20059. Epub 2012 Dec 27.
171. [Mrizak I¹](#), [Šerý O²](#), [Plesnik J³](#), [Arfa A¹](#), [Fekih M¹](#), [Bouslema A¹](#), [Zaouali M¹](#), [Tabka Z¹](#), [Khan NA](#) (2015): **The A allele of cluster of differentiation 36 (CD36) SNP 1761667 associates with decreased lipid taste perception in obese Tunisian women.** [Br J Nutr.](#) **113**(8):1330-7. doi: 10.1017/S0007114515000343. Epub 2015 Mar 30.
172. [Büsst CJ¹](#). (2013): **Blood pressure regulation via the epithelial sodium channel: from gene to kidney and beyond.** [Clin Exp Pharmacol Physiol.](#) **40**(8):495-503. doi: 10.1111/1440-1681.12124.

173. [Qi L](#)¹, [Cho YA](#).(2008): **Gene-environment interaction and obesity.** [Nutr Rev.](#) **66**(12):684-94. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00128.x.
174. [Fortuna JL](#)¹.(2010): **Sweet preference, sugar addiction and the familial history of alcohol dependence: shared neural pathways and genes.** [J Psychoactive Drugs.](#) **42**(2):147-51.
175. [Goran MI](#)¹, [Walker R](#), [Allayee H](#). (2012):Genetic-related and carbohydrate-related factors affecting liver fat accumulation. [Curr Opin Clin Nutr Metab Care.](#) **15**(4):392-6. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283544477.
176. [Silveira PP](#)¹, [Portella AK](#)², [Kennedy JL](#)³, [Gaudreau H](#)², [Davis C](#)⁴, [Steiner M](#)⁵, [Soares CN](#)⁵, [Matthews SG](#)⁶, [Sokolowski MB](#)⁷, [Dubé L](#)⁸, [Loucks EB](#)⁹, [Hamilton J](#)¹⁰, [Meaney MJ](#)¹¹, [Levitan RD](#)³, [MAVAN Study Team](#).(2014):**Association between the seven-repeat allele of the dopamine-4 receptor gene (DRD4) and spontaneous foodintake in pre-school children.** [Appetite.](#) **73**:15-22. doi: 10.1016/j.appet.2013.10.004. Epub 2013 Oct 20.
177. [Petroni K](#)¹, [Pilu R](#), [Tonelli C](#).(2014): **Anthocyanins in corn: a wealth of genes for human health.** [Planta.](#) **240**(5):901-11. doi: 10.1007/s00425-014-2131-1. Epub 2014 Aug 9.
178. [InterAct Consortium](#), [Spijkerman AM](#)¹, et al.(2014): **Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC-InterAct study in European populations.** [Diabetes Care.](#) **37**(12):3164-71. doi: 10.2337/dc14-1020. Epub 2014 Oct 21.
179. [Coxam V](#)¹.(2005): **Inulin-type fructans and bone health: state of the art and perspectives in the management of osteoporosis.** [Br J Nutr.](#) **93** Suppl 1:S111-23.
180. [Miggiano GA](#)¹, [De Sanctis R](#).(2006): **[Nutritional genomics: toward a personalized diet].** [Clin Ter.](#) **157**(4):355-61.
181. [Ferguson LR](#)¹.(2008):**Dissecting the nutrigenomics, diabetes, and gastrointestinal disease interface: from risk assessment to health intervention.** [OMICS.](#) **12**(4):237-44. doi: 10.1089/omi.2008.0044.

182. [Ordovas JM](#)¹, [Shen J](#).(2008):**Gene-environment interactions and susceptibility to metabolic syndrome and other chronic diseases.** [J Periodontol.](#) **79**(8 Suppl):1508-13. doi: 10.1902/jop.2008.080232.
183. [Perez-Martinez P](#), [Phillips CM](#), [Delgado-Lista J](#), [Garcia-Rios A](#), [Lopez-Miranda J](#), [Perez-Jimenez F](#)(2013):**Nutrigenetics, metabolic syndrome risk and personalized nutrition.** [Curr Vasc Pharmacol.](#) **11**(6):946-53.
184. [Murphy AM](#)¹, [Lyons CL](#)¹, [Finucane OM](#)¹, [Roche HM](#)².(2015): **Interactions between differential fatty acids and inflammatory stressors-impact on metabolic health.** [Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.](#) **92**:49-55. doi: 10.1016/j.plefa.2014.05.003. Epub 2014 Jun 3.
185. [Nielsen DE](#)¹, [Shih S](#), [El-Sohemy A](#).(2014): **Perceptions of genetic testing for personalized nutrition: a randomized trial of DNA-based dietary advice.** [J Nutrigenet Nutrigenomics.](#) **7**(2):94-104. doi: 10.1159/000365508. Epub 2014 Aug 22.
186. [Preuss C](#), [Das MK](#), [Pathak YV](#)¹.(2014): **Genomics and natural products: role of bioinformatics and recent patents.** [Recent Pat Biotechnol.](#) **8**(2):144-51.
187. [Assmann G](#), [Buono P](#), [Daniele A](#), [Della Valle E](#), [Farinaro E](#), [Ferns G](#), [Krogh V](#), [Kromhout D](#), [Masana L](#), [Merino J](#), [Misciagna G](#), [Panico S](#), [Riccardi G](#), [Rivellese AA](#), [Rozza F](#), [Salvatore F](#), [Salvatore V](#), [Stranges S](#), [Trevisan M](#), [Trimarco B](#), [Vetrani C](#).(2014): **Functional foods and cardiometabolic diseases* International Task Force for Prevention of Cardiometabolic Diseases.** [Nutr Metab Cardiovasc Dis.](#) **24**(12):1272-300.
188. [Juma S](#)¹, [Imrhan V](#), [Vijayagopal P](#), [PrasadC](#).(2014):**Prescribing personalized nutrition for cardiovascular health: are we ready?** [J Nutrigenet Nutrigenomics.](#) **7**(3):153-60. doi: 10.1159/000370213. Epub 2015 Jan 27.
189. [Huang T](#), [Hu FB](#).(2015): **Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions.** [BMC Med Genomics.](#) **8** Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1755-8794-8-S1-S2. Epub 2015 Jan 15.
190. [Nielsen DE](#)¹, [El SohemyA](#)¹.(2014):**Disclosure of genetic information and change in dietary intake:**

- a randomized controlled trial. [PLoS One](#). 9(11):e112665. doi: 10.1371/journal.pone.0112665. eCollection 2014.
191. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, et al. (2007): **Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation.** *Nat Genet.* 39(10):1256–60
192. Mandel, A. L., C. Peyrot des Gachons, et al. (2010). **"Individual differences in AMY1 gene copy number, salivary alpha-amylase levels, and the perception of oral starch."** *PLoS One* 5(10): e13352.
193. Falchi, M., J. S. El-Sayed Moustafa, et al. (2014). **"Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity."** *Nat Genet* 46(5): 492-497
194. [Hindy G](#), [Sonestedt E](#), [Ericson U](#) et al. (2012).: 'Role of TCF7L2 risk variant and dietary fibre intake on incident type 2 diabetes.' *Diabetologia*. 55(10):2646-54.