



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Διατροφογενετική προσέγγιση της παχυσαρκίας και των
καρδιαγγειακών παθήσεων – η καταλληλότητα της μεσογειακής
διατροφής»

Αντώνιος Κουτεντάκης

ΑΜ: 2368

Μαριάννα Σκαράκη

ΑΜ: 2185

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Αντωνέλλα Ψαρουδάκη

Αναστασία Μαρκάκη

Γεώργιος Φραγκιαδάκης

ΣΗΤΕΙΑ, «Δεκέμβριος, 2021»



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

«Nutrigenetic approach for obesity and cardiovascular diseases –
the adequacy of Mediterranean diet»

Antonios Koutentakis

YD: 2368

Marianna Skaraki

YD: 2185

Three-member Examination Committee

Antonella Psaroudaki

Anastasia Markaki

Georgios Fragkiadakis

SITIA «December, 2021»

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

«Ευχαριστίες ή Αφιέρωση»

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	ix
Abstract.....	x
Εισαγωγή.....	1
Σκοπός εργασίας.....	3

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στη Διατροφογενετική & Διατροφογενωμική

1.1. Αρχές της Διατροφογενετικής και Διατροφογενωμικής.....	4
1.2. Προσφορά Διατροφογενετικής και Διατροφογενωμικής.....	7
1.2.1. Διατροφογενετική και Διαβήτης τύπου II.....	7
1.2.2. Διατροφογενετική, Δυσανεξίες και το αυτοάνοσο κοιλιοκάκη.....	8
1.2.3. Η έλλειψη του ενζύμου G6PD και αντιμετώπιση με Διατροφογενετική....	9
1.2.4. Διατροφογενετική αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, υπερτριγλυκερολαιμίας και μεταβολικών συνδρόμων.....	9
1.3. Πώς ακριβώς δρα η διατροφή στο γονιδίωμα.....	10
1.4. Βλάβες στο DNA και διατροφή.....	13
1.4.1. Μονογονιδιακές ασθένειες και η συμβολή της διατροφής.....	14
1.4.2. Διαφορική δράση του DNA έπειτα από επιγενετικές τροποποιήσεις.....	17

Κεφάλαιο 2: Η καταλληλότητα της Μεσογειακής διατροφής

2.1. Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής και τα χαρακτηριστικά της.....	20
2.1.1. Ποιες τροφές χρησιμοποιεί η Μεσογειακή διατροφή στη βάση της.....	21

2.1.2. Εβδομαδιαίας και σπάνιας πρόσληψης τροφές με βάση το Μεσογειακό πρότυπο.....	22
2.2. Τα οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία μας.....	23
2.2.1. Ερευνητικό υπόβαθρο για τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής.....	24
2.2.2. Επίδραση της μεσογειακής διατροφής σε μεταβολικό και μοριακό επίπεδο.....	25

Κεφάλαιο 3: Η επιδημία της παχυσαρκίας

3.1. Λόγοι ραγδαίας αύξησης παχύσαρκων τα τελευταία χρόνια.....	28
3.1.1. Παχυσαρκία και SARS Covid-19.....	30
3.2. Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στον άνθρωπο.....	31
3.2.1. Συνοσυρότητα με διαβήτη τύπου II, ζάχαρο και αντίσταση ινσουλίνης.....	32
3.2.2. Πιθανότητες συνεμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, παρεμφερών ασθενειών και οικογενειών χοληστερολαιμιών.....	33
3.2.3. Δυσλειτουργία αναπαραγωγικού και ουροποιητικού συστήματος, φλεγμονών και καρκίνων.....	37
3.2.4. Λοιπές παθήσεις που σχετίζονται με παχυσαρκία.....	37
3.3. Γενετική και επιγενετική βάση της παχυσαρκίας.....	38

3.3.1.	Γονίδια που σχετίζονται με ανάπτυξη παχυσαρκίας.....	38
3.3.2.	Σύνδρομα που σχετίζονται με παχυσαρκία.....	40
3.4.	Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με Διατροφογενετική.....	41
3.4.1.	Επίδραση συνδυασμού διατροφής και πολυμορφισμών στην κατανομή λίπους και την παχυσαρκία.....	43
3.4.2.	Η προσφορά της εξατομικευμένης διατροφής στην παχυσαρκία: αντιμετώπιση και πρόληψη.....	43
3.4.3.	Βελτίωση θεραπειών χρησιμοποιώντας την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος.....	47
3.4.4.	Επιγενετική επίδραση της διατροφής κατά της παχυσαρκίας.....	48
3.5.	Η επιρροή της Μεσογειακής διατροφής κατά της παχυσαρκίας.....	49
3.5.1.	Διατροφογενετική ενάντια στην παχυσαρκία με χρήση εξατομικευμένης μεσογειακής διατροφής.....	50
3.5.2.	Το ελαιόλαδο κι η ευεργετική του δράση.....	51

Κεφάλαιο 4: Καρδιαγγειακές ασθένειες και Διατροφογενετική

4.1.	Γενετική κι επιγενετική βάση καρδιαγγειακών ασθενειών.....	53
------	--	----

4.1.1.	Γενετική	βάση	καρδιαγγειακών	
ασθενειών.....				54
4.1.2.	Επιγενετική	βάση	καρδιαγγειακών	ασθενειών.....
				56
4.2.	Πώς η διατροφή	ενισχύει ή	αποτρέπει την	εμφάνιση
ασθενειών.....				57
4.2.1.	Η ανάπτυξη	CVDs	ως	αποτέλεσμα
συνηθειών.....				57
4.2.2.	Η χρήση ενός	υγιεινού	διατροφολογίου	ως μέσο
CVDs.....				58
4.3.	Ενισχυτική	δράση	στη	βελτίωση
Διατροφογενετική.....				65
4.3.1.	Χρήση	Διατροφογενετικής	για την	αντιμετώπιση
				CVDs.....
				65
4.3.2.	Ο ρόλος του	μικροβιώματος	και η	σύνδεσή του
CVDs.....				69
4.3.3.	Διατροφογενωμικές	προσεγγίσεις	για	την
CVDs.....				70
4.4.	Επιρροή	Μεσογειακής	διατροφής	σε
νοσούντες.....				72
4.4.1.	Πιθανοί	προβληματισμοί	στη	χρήση
στα				της
CVD.....				73
4.4.2.	Διατροφογενετική	προσέγγιση	χρησιμοποιώντας	τη
για				μεσογειακή
αντιμετώπιση				διατροφή
των				καρδιαγγειακών
ασθενειών.....				76
4.4.3.	Διατροφογενωμική	προσέγγιση	χρησιμοποιώντας	τη
για				μεσογειακή
αντιμετώπιση				διατροφή
των				καρδιαγγειακών
ασθενειών.....				77

Κεφάλαιο 5: Συνοσυρότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων και παχυσαρκίας

5.1. Συχνότητα και λόγοι εμφάνισης συνοσυρότητας.....	79
5.1.1. Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για CVDs.....	79
5.1.2. Το παράδοξο της παχυσαρκίας.....	80
5.2. Αντιμετώπιση με Διατροφογενετική.....	82
5.2.1. Μεταβολικά μονοπάτια που επηρεάζουν τη συνοσυρότητα και λαμβάνονται υπ' όψιν σε διατροφογενετικές προσεγγίσεις.....	83
5.2.2. Μοτίβο διατροφής για την αντιμετώπιση των CVD και την απώλεια βάρους.....	85
5.3. Η Μεσογειακή διατροφή στην καταπολέμηση συνοσυρότητας.....	87
Συμπεράσματα.....	89
Βιβλιογραφία.....	90

Περίληψη

Η παχυσαρκία ευδοκμεί ως μια σύγχρονη επιδημία με τριπλάσιες τιμές νοσούντων συγκριτικά με τη δεκαετία του '70 (13 % συνολικού ενήλικου πληθυσμού), ενώ οι καρδιαγγειακές ασθένειες (CVD) είναι η πιο σοβαρή μη μεταδοτική νόσος, καθώς πλήττει περίπου το 30 % του συνολικού πληθυσμού και αιτία θνησιμότητας για 17,8 εκατομμύρια ανθρώπους το 2019. Οι υποβόσκουσες αιτίες πίσω από την άνοση των δύο προαναφερόμενων νόσων είναι μεταξύ άλλων η ακατάλληλη διατροφή με υπερ-επεξεργασμένα προϊόντα, υπέρογκες ποσότητες φαγητού, έλλειψη σωματικής άσκησης ή/και γενετική προδιάθεση. Καθώς οι φαρμακοβιομηχανίες παράγουν με ταχείς ρυθμούς καινοτόμες θεραπείες για την αντιμετώπιση των σοβαρών αυτών παθήσεων, ο εκκολλαπτόμενος κλάδος της διατροφογενετικής και της διατροφογενωμικής έρχεται ως μια συμπληρωματική θεραπευτική προσέγγιση. Τα τελευταία 20 χρόνια, γίνονται βήματα κατανόησης των αλληλεπιδράσεων γονιδίων - περιβάλλοντος και γονιδίων - διατροφής που φαίνονται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε ποικίλα μεταβολικά μονοπάτια είτε ενισχύοντας ή καταστέλλοντας τα. Μοτίβα διατροφής όπως αυτό της μεσογειακής διατροφής ερευνάται εκτενώς για τις πιθανές ευεργετικές της ιδιότητες, προσπαθώντας να βελτιστοποιηθεί η συνταγογράφηση της διατροφής αυτής σε εξατομικευμένο επίπεδο, λαμβάνοντας υπ' όψιν το εκάστοτε γενετικό προφίλ. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να παραθέσει τα δεδομένα διατροφογενετικής και διατροφογενωμικής που καταγράφονται τα τελευταία χρόνια όσον αφορά την παχυσαρκία και τα CVDs, ενώ εξετάζεται αν τελικά η τήρηση ενός μεσογειακού προτύπου θρέψης έχει την ικανότητα να ενισχύσει την πρόληψη ή την αντιμετώπιση των νόσων αυτών.

Λέξεις – Κλειδιά

Διατροφογενετική, παχυσαρκία, καρδιαγγειακές παθήσεις, μεσογειακή διατροφή

Abstract

Obesity is an emerging global epidemic with observed obese or overweight being triple as many than the '70s. (13 % of total adult population). On the other hand, cardiovascular diseases (CVD) are the most common non-transmittable disease, as 30 % of total population suffers from it, for 17,8 million leading to mortality in 2019. The underlying causes behind the flourishing of the two diseases among others is the consumption of large quantities of over-processed food, not following a healthy lifestyle, lack of exercise or/and genetic susceptibility. As the drug industry produces novel therapies, nutrigenetics and nutrigenomics is an emerging field that could supplementary enhance the prevention or treatment of both diseases. The last 2 decades steps are being made in order to comprehend the gene – environment and gene – diet interactions that seem to participate largely by either enhancing or inhibiting metabolic pathways of various nutrients. Dietary patterns like the one of Mediterranean diet are oftenly studied for probable therapeutic actions, by trying to optimize the dietary prescription to be personalized. This is possible by identifying the genetic profile of the person of interest. This study is deciphering the existing knowledge of nutrigenetic and nutrigenomic approaches about CVDs, obesity and the comorbidity of both, and simultaneously observe if the Mediterranean diet has the ability to enhance the prevention or treatment.

Keywords

Nutrigenetics, obesity, cardiovascular disease (CVD), Mediterranean diet

Εισαγωγή

Στην τρέχουσα προσπάθεια του ανθρώπου να εφεύρει καινούριους τρόπους με τους οποίους μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του, σε συνδυασμό με τις τεχνολογίες που μας είναι πλέον διαθέσιμες, καθώς και με τις πιο διευρυμένες γνώσεις που κατέχονται σχετικά με το ανθρώπινο σώμα, τα τελευταία χρόνια έχει αναπτυχθεί ο καινοτόμος κλάδος της διατροφογενετικής και διατροφογενωμικής. Ο κλάδος αυτός έχει απώτερο σκοπό την βελτιστοποίηση του τρόπου επιλογής συγκεκριμένων τροφών και το σχηματισμό μιας εξειδικευμένης προς τον ενδιαφερόμενο διατροφής, η οποία βασίζεται κατ' εξοχήν στις διατροφικές του ανάγκες και το γονιδίωμά του. Με τον όρο γονιδίωμα εννοούμε ολόκληρο το γενετικό υλικό που υπάρχει στους πυρήνες των κυττάρων κάθε ανθρώπου, το οποίο από το 2001 έχει ταυτοποιηθεί πλήρως από τους Sanger και Maxam-Gilbert (Verma, Kulshrestha και Puri, 2017). Το γονιδίωμα απαρτίζεται από νουκλεοτίδια, τα οποία σχηματίζουν συγκεκριμένα ζεύγη βάσεων και μια αλυσίδα από ζεύγη βάσεων αποτελεί τη διπλή έλικα του DNA. Συγκεκριμένες αλληλουχίες νουκλεοτιδίων μπορούν να εκφράζουν mRNA και στη συνέχεια να μεταφράζονται ως μία πρωτεΐνη η οποία θα εξυπηρετεί τις βιολογικές διεργασίες του οργανισμού μας και κατ' επέκταση το μεταβολισμό μας. Οι αλληλουχίες αυτές ονομάζονται γονίδια και κληρονομούνται από γονείς σε απογόνους. Επιπλέον, υπάρχουν και κάποιες άλλες αλληλουχίες που μπορεί να μην κωδικοποιούν κάποια πρωτεΐνη αλλά να συμμετέχουν στην αναδίπλωση του γενετικού υλικού καθώς και στη ρύθμιση της έκφρασης πολλών γονιδίων (Hartwell, et al. 2008). Ορισμένες φορές το γενετικό μας υλικό μπορεί να παρουσιάσει μεταλλάξεις, οι πιο συχνές από αυτές είναι σημειακές, που σημαίνει πως αλλάζει μόνο ένα νουκλεοτίδιο ή ένα ζεύγος βάσεων. Αυτές οι μεταλλάξεις μπορούν να συμβούν πιο συχνά σε συγκεκριμένα νουκλεοτίδια, όπου στην προκειμένη περίπτωση λέγονται μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) (Shastry, 2009). Χάριν στις γνώσεις αυτές, τα τελευταία 19 περίπου χρόνια η διατροφογενετική έχει κερδίσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών και διατροφολόγων έτσι ώστε να αποκτηθούν περαιτέρω γνώσεις και να βελτιστοποιηθούν τεχνικές διατροφογενετικής στην ακρίβεια εφαρμογής τους. Πλέον, μπορεί να εφαρμοστεί για την καταπολέμηση κάποιων ασθενειών που είναι ευρέως γνωστό ότι σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονιδίωμα που εμποδίζουν το μεταβολισμό συγκεκριμένων τροφών, όπως παραδείγματος χάριν η φαινυλκετονουρία

(PKU) (Szopa, et al. 2005). Τα τελευταία χρόνια όμως, έρευνες έχουν δείξει τη χρησιμότητα της διατροφογενετικής και σε άλλες παθήσεις όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η παχυσαρκία ή ο συνδυασμός των δύο (Barrea, et al. 2020). Πιο συγκεκριμένα, η παχυσαρκία είναι μια μη πολυσυζητημένη πάθηση, με την έννοια πως μπορεί να εντείνει ή ακόμη και να δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα υγείας. Η παχυσαρκία είναι το φαινόμενο συσσώρευσης μεγάλης ποσότητας λίπους, με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) πάνω από 30 κιλά. Οι άνθρωποι που αναγνωρίζονται ως παχύσαρκοι είναι ευάλωτοι σε ποικίλες νόσους, όπως καρδιακές ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς και από αναπνευστικές ασθένειες όπως είναι το άσθμα (Haslam, 2005, Roulein et al. 2006). Οι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν στην παχυσαρκία με βάση βιβλιογραφική έρευνα από τον Lee και τους συνεργάτες του (2006) είναι αρκετοί, όπως η PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), η περιλιπίνη, διάφορες απολιποπρωτεΐνες (D, A2, A4, E), λυμφοτοξίνη, λεπτίνη, καθώς και αδρενεργικοί υποδοχείς μεταξύ άλλων. Συμπληρωματικά, οι εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενειών, μπορεί να σχετίζεται με την παχυσαρκία και με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ επίσης υπάρχει και μεγάλη γενετική βάση εμφάνισης τους. Πιο συγκεκριμένα, οι νόσοι αυτοί έχουν συνδεθεί με γενετικούς τόπους ή γονίδια όπως είναι οι απολιποπρωτεΐνη A1 και E και η PPAR γ (Lovegrove και Gitau, 2008). Ενώ πλέον είναι γνωστές αρκετές πληροφορίες για τις 2 παθήσεις, η έρευνα που χρειάζεται να υπάρχει για να βγει το βέλτιστο πρόγραμμα διατροφής με βάση το γονιδίωμα ή ορισμένους γενετικούς τόπους είναι ακόμη σε αναπτυσσόμενο στάδιο. Παρ' όλα αυτά, η ταυτοποίηση των προαναφερθέντων γονιδίων καθώς και αρκετών SNPs που θα αναλυθούν αναλυτικότερα παρακάτω, δίνουν αρκετές ελπίδες για μια αξιόπιστη προσωπική δίαιτα που θα ωφελήσει τον πάσχοντα. Τέλος, ενώ είναι γνωστό πως σε τέτοιες περιπτώσεις μια διατροφή με χαμηλή κατανάλωση λιπαρών τροφών, με έμφαση στα ακόρεστα λιπαρά, υπάρχουν πλέον ενδείξεις πως η θρέψη του ατόμου με μεσογειακή διατροφή σε ορισμένες περιπτώσεις είναι ωφέλιμη. Υπάρχουν άνθρωποι με συγκεκριμένα SNPs όπως είναι το Ala12 στο γονίδιο PPAR γ που έχουν χαμηλότερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαβήτη μετά από συστηματική κατανάλωση ελαιϊκού οξέος, που είναι ένα λιπαρό οξύ που βρίσκεται στο ελαιόλαδο, το οποίο χρησιμοποιείται κατά κόρον στη μεσογειακή διατροφή (Sorlie, et al. 2006, Ordovas και Corella, 2013). Με βάση αυτό το παράδειγμα, αναζητούνται γνωστά SNPs που εμποδίζουν ή ενισχύουν το μεταβολισμό λιπαρών οξέων, άρα και ενισχύουν ή

ελαττώνουν το ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων ή παχυσαρκίας (Ordovas και Corella, 2013). Περαιτέρω μελέτη είναι απαραίτητη για τη διασταύρωση αυτών των πληροφοριών και την εύρεση επιπλέον γενετικών τόπων που ίσως σχετίζονται με το μεταβολισμό τροφών.

Σκοπός εργασίας

Η παρούσα κριτική ανασκόπηση στοχεύει στη μελέτη και αξιολόγηση των έως τώρα γνώσεων που διαθέτουμε για τον κλάδο της Διατροφογενετικής και τη προσφορά που παρέχει για τη πρόληψη και την ελαχιστοποίηση των παραγόντων επικινδυνότητας για όσους πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα και αντιμετωπίζουν τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Συμπληρωματικά, στόχος της διατριβής είναι να παραθέσει τις διαθέσιμες έως τώρα πληροφορίες σχετικά με το πώς μπορεί να ευνοήσει ή όχι η μεσογειακή διατροφή τέτοιες παθήσεις. Απώτερος σκοπός είναι η παράθεση των προοπτικών και των περιορισμών της διατροφογενετικής στον προγραμματισμό ενός προσωπικού διατροφολογίου που θα εξασφαλίσει ευεργετική δράση στους ενδιαφέροντες.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στη Διατροφογενετική & Διατροφογενωμική

1.1. Αρχές της Διατροφογενετικής και Διατροφογενωμικής

Η ιδέα ότι η διατροφή επηρεάζει τη συνολική υγεία του ανθρώπου έχει εδραιωθεί από αρχαιοτάτων χρόνων, καθώς και ότι οι τροφές επηρεάζουν με διαφορεικό τρόπο τον κάθε άνθρωπο. Από τον 19^ο αιώνα ήδη διεξάγονταν έρευνες που μελετούσαν την επίδραση τροφών στο μεταβολισμό ή τη χημεία του σώματος ευρύτερα, κάτι που ήταν αρκετά βοηθητικό για πολλούς διατροφολόγους στο πώς θα αντιμετωπίσουν τους ενδιαφερόμενους με τον καλύτερο δυνατό τρόπο με βάση το βιολογικό και βιοχημικό τους προφίλ (Arshad, et al. 2017). Πιο συγκεκριμένα, τον 20^ο αιώνα ο A. Garrod έκανε αξιοσημείωτη έρευνα που αφορά τα έμφυτα λάθη του μεταβολισμού, καθώς ήταν ένας αξιοσημείωτος φυσιολόγος που ταυτοποίησε τις ασθένειες αλκαπτονουρία και αλμπινισμός (Mathers, 2017). Αρκετά χρόνια μετά, τον Απρίλιο του 2003 όπου έγινε για πρώτη φορά η αλληλούχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος, ξεκίνησε η άνθιση ενός νέου κλάδου που στοχεύει κυρίως στις επιδράσεις που μπορεί να έχει η διατροφή στο DNA και κατ' επέκταση στο μεταβολισμό των προσληφθέντων θρεπτικών συστατικών, όπου ονομάστηκε διατροφική γενωμική ή αλλιώς Διατροφογενωμική.

Η Διατροφογενωμική λοιπόν, εξ ορισμού είναι η μελέτη των επιδράσεων των συστατικών του φαγητού στην έκφραση γονιδίων και γενικότερα μελετά τη σχέση μεταξύ

γονιδιώματος, διατροφής και υγείας (πηγή: nature.com). Ο όρος αυτός περιγράφηκε πριν καν ολοκληρωθεί το έργο της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, το 2001 πρώτα από τον Pelegriin.



Εικόνα 1: Σχεδιάγραμμα που υπογραμμίζει την συμβολή της διατροφής, της γενετικής και της γενικότερης υγείας στον τομέα της Διατροφογενωμικής.

Πηγή:

<https://goqii.com/blog/nutrigenomics-you/>

Κατά βάση η διατροφογενωμική πλέον εξετάζει το πώς η τροφή δρα σε ολόκληρο το γονιδίωμα και πώς μπορεί να προκαλέσει επιγενετικές τροποποιήσεις (Sharma και Dwivedi, 2017).

Επεξηγηματικά, η επιγενετική είναι ο κλάδος που ασχολείται με τις τροποποιήσεις του γονιδιώματος που μπορεί να αλλάξουν το φαινότυπο ενός ανθρώπου ως αποτέλεσμα ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περιβαλλοντικοί αυτοί παράγοντες μπορεί να είναι είτε η υπεριώδης ακτινοβολία, ατμοσφαιρική ρύπανση, χημικές ουσίες όπως οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, καθώς και στοιχεία που λαμβάνονται διαρκώς από τη διατροφή μας, θρεπτικά και μη. Οι περιβαλλοντικοί αυτοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν σπάσιμο μίας ή και των δύο ελικών του DNA και να επιδιορθωθεί μετά λάθος γενετική πληροφορία από αυτήν που υπήρχε προηγουμένως. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αλλοιώνεται η πληροφορία που μεταφέρει το γονιδίωμά μας, καθώς και το πώς μεταφράζεται αυτή σε mRNA και κατ' επέκταση σε πρωτεΐνες που αργότερα θα χρησιμεύσουν στο μεταβολισμό κάποιας ουσίας. Παρ' όλα αυτά αυτό δεν είναι τόσο συχνό και συνήθως οι αλλαγές αυτές δεν είναι ικανές να αλλάξουν όντως καθολικά το πως μεταβολίζουμε τα θρεπτικά συστατικά που λαμβάνουμε καθημερινά.

Συνήθως, οι πιο πιθανές αλλαγές που είναι δυνατό να συμβουν στο DNA είναι μεθυλιώσεις, ενώ σε πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το γενετικό υλικό είναι οι ακετυλιώσεις, φωσφορυλιώσεις, σουμοϋλιώσεις και ουβικουιτινιώσεις. Οι πιο πιθανές από αυτές είναι οι μεθυλιώσεις και οι ακετυλιώσεις, όπου στην 1^η γίνεται πρόσθεση ή αφαίρεση μιας μεθυλομάδας σε βάσεις κυτοσίνης κυρίως που βρίσκονται συχνά και επανειλημμένα στο γονιδίωμα. Οι μεθυλομάδες αυτές απομακρύνουν πρωτεΐνες που στοχεύουν στην έκφραση των υποκειμένων γονιδίων και άρα οι αλλαγές αυτές μπορούν να σταματήσουν εντελώς ή εν μέρει την έκφραση γονιδίων σε πρωτεΐνες.

Αντίστοιχα με τις ακετυλιώσεις, οι οποίες συμμετέχουν στην αναδίπλωση του γενετικού υλικού σε ιστόνες, υπάρχει η πιθανότητα αυξημένης ακετυλίωσης η οποία οδηγεί σε συμπυκνωμένες δομές αναδιπλωμένου γενετικού υλικού, κάτι που δεν αφήνει τις RNA πολυμεράσες να μεταγράψουν το γονίδιο σε mRNA και άρα καταστέλλεται και η παραγωγή των αντίστοιχων πρωτεϊνών. Αντίθετα, αν η δομή του γενετικού υλικού είναι πολύ χαλαρή λόγω μειωμένων ακετυλίσεων, υπάρχει πιθανότητα να εκφραστούν γενετικοί τόποι που έχουν είτε ουδέτερη ή αρνητική σκοπιμότητα τα προϊόντα τους

(Weinhold, 2006). Υπάρχει επίσης η δυνατότητα μιας τέτοιας αλλαγής να περάσει και σε άλλες γενιές, αν αυτές έχουν γίνει σε γαμετικά κύτταρα των γονέων, με αποτέλεσμα να γεννηθεί απόγονος που να «κουβαλάει» τη λάθος αυτή πληροφορία, αν και βέβαια αυτό είναι ιδιαίτερα σπάνιο (Franzago, Fraticelli, Stuppia, Vitacolonna, 2019).

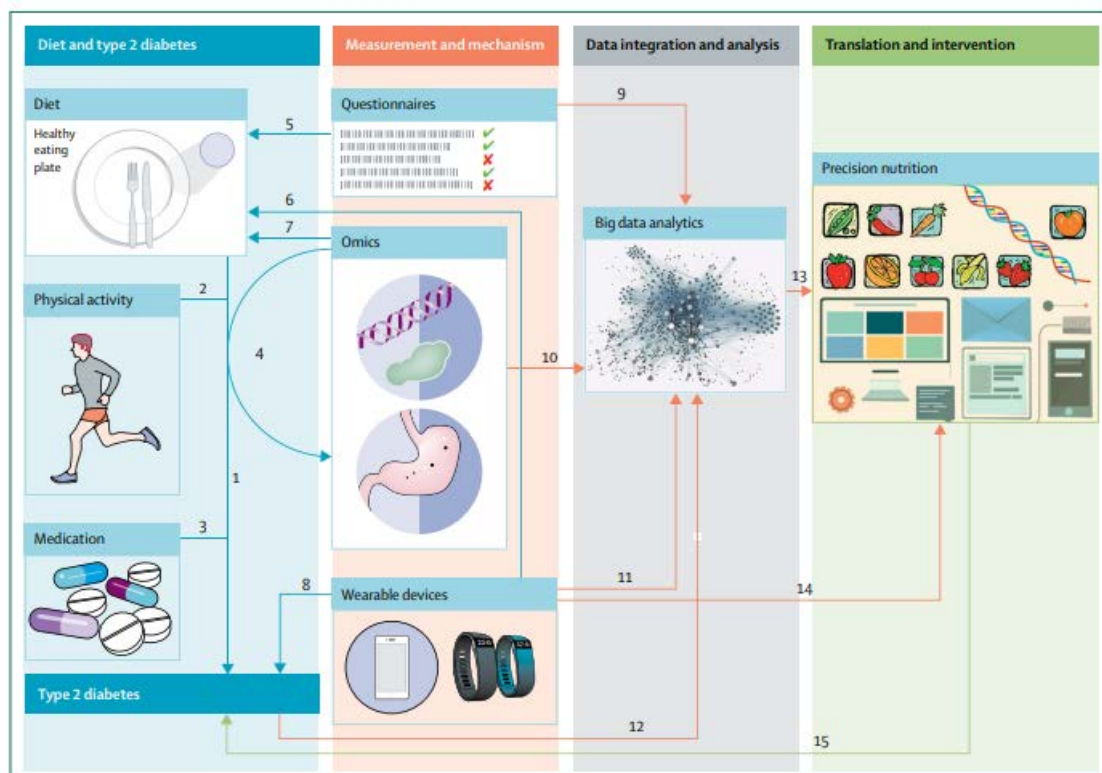
Οι αλλαγές αυτές, έχουν πολύ μεγάλη επιρροή στον οργανισμό μας, καθώς είναι πιθανό από αυτές να αναπτυχθεί καρκίνος (Sharma, Kelly και Jones, 2010), καθώς και άλλες ασθένειες, ενώ στην προκειμένη περίπτωση που μας ενδιαφέρει να έχει επίπτωση στην έκφραση των πρωτεϊνών που είναι απαραίτητες για να μεταβολίσουν τις τροφές που καταναλώνουμε. Κάποιες από αυτές θα αναφερθούν και παρακάτω όσον αφορά την παχυσαρκία και τις καρδιαγγειακές ασθένειες. Η επιγενετική, συμπερασματικά είναι μεγάλο κομμάτι του κλάδου της διατροφογενετικής, η οποία ασχολείται με την επίδραση των γονιδίων στο μεταβολισμό των τροφών, δηλαδή πως επιδρά το γενετικό μας υλικό στις τροφές που καταναλώνουμε. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως όμως, οι διαφορετικές τροφές που προσλαμβάνει κάποιος, μπορεί κατά μικρό ποσοστό να επηρεάσει το γονιδίωμα μας επιγενετικά, κάτι που μελετάει η διατροφογενωμική. Άρα οι έννοιες διατροφογενωμική και διατροφογενετική είναι αλληλένδετες και για να επιτευχθεί μια ολοκληρωμένη διάγνωση και κατ'επέκταση διατροφικό πρόγραμμα είναι απαραίτητο να ληφθούν υπ' όψιν και οι δύο πλευρές του ίδιου νομίσματος. Για λόγους διευκόλυνσης και πρακτικότητας, οι έννοιες αυτές θα αναφέρονται πιο συγκεκριμένες στο κείμενο παρακάτω.

Αξίζει να αναφερθεί επίσης πως, οι γενετικές αυτές ευαισθησίες μέσω αναλύσεων του γονιδιώματος που βρίσκουν διαφορικούς γενετικούς τόπους σε μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) μπορούν να εξηγήσουν και να καθοδηγήσουν το διατροφολόγο μόνο κατά ένα μικρό ποσοστό κατά τον Franzago και τους συνεργάτες του (2019), και περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη να διεξαχθεί προκειμένου να υπάρχει μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα και να είναι πιο ολιστική η αντιμετώπιση των εκάστοτε προβλημάτων.

1.2. Προσφορά Διατροφογενετικής και Διατροφογενωμικής

1.2.1. Διατροφογενετική και Διαβήτης τύπου II

Κάποια από τα πιο απλά παραδείγματα για το πώς ο οργανισμός μπορεί να ανταποκρίνεται διαφορετικά σε πλοιάδα θρεπτικών είναι η δυσανεξία στη λακτόζη, η συγγενής υπερχοληστερολαιμία (Pelegri, 2001), η έλλειψη του ενζύμου G6PD για το μεταβολισμό των κουκιών και η σιδηροπενία μεταξύ άλλων, όπως προαναφέρθηκε. Ευρέως γνώστες ασθένειες στις οποίες μπορεί να στοχεύσει ο κλάδος της διατροφογενωμικής, αφορούν γονιδιακές μεταλλάξεις όπως η φαινυλκετονουρία ή αλλιώς PKU, που αφορά γονιδιακή μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη που χρειάζεται για τη διάσπαση του αμινοξέος φαινυλαλαΐνη. Άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία, δεν επιτρέπεται να τρέφονται με τροφές οι οποίες περιέχουν φαινυλαλαΐνη και ασπαρτάμη το οποίο είναι ένα γλυκαντικό που διασπάται σε φαινυλαλαΐνη όταν μεταβολίζεται. Για παράδειγμα κρέας, αυγά, γάλα ή τυρί που έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες πρέπει να αποφεύγονται, καθώς και



Εικόνα 2: Σχεδιάγραμμα που απεικονίζει τα απαραίτητα βήματα που ακολουθήθηκαν από την Franzago και τους συνεργάτες της (2019) για τη διατροφογενετική προσέγγιση θεραπείας σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου II. Πιο συγκεκριμένα, ο συνδυασμός άσκησης, φαρμακευτικής αγωγής και διατροφής κατόπιν γενετικού ελέγχου και ερωτηματολογίων οδηγούσε στην δημιουργία του προφίλ των υποκείμενων. Ανιχνεύοντας τα αποτελέσματα της θεραπείας αυτής με φορητές συσκευές καταγραφής των παλμών και της σωματικής δραστηριότητας υπάρχει καλύτερος έλεγχος της επίδρασής της (Franzago, et al. 2019).

συσκευασμένες τροφές που περιέχουν γλυκαντικά αντί για ζάχαρη είναι επιτακτικής σημασίας να αποφεύγονται (Blau, Spronsen και Levy, 2010).

Αντίστοιχα, η διατροφογενετική και η διατροφογενωμική μπορούν να προσφέρουν καλύτερο προσανατολισμό στην αντιμετώπιση πολύ σοβαρών και χρόνιων ασθενειών όπως είναι ο διαβήτης τύπου II. Είναι ευρέως γνωστό εδώ και χρόνια πως με καλή διατροφή και άσκηση, διαβητικοί ασθενείς μπορούν να έχουν αύξηση στο προσδόκιμο ζωής καθώς και στην ποιότητα της ζωής του (Wang και Hu, 2018). Η προσωποποιημένη διατροφή με βάση το γενετικό τους υπόβαθρο είναι ιδιαίτερα βοηθητικό για την ενίσχυση των ευεργετικών δράσεων που μπορεί να προσφέρει ένα ισορροπημένο διατροφολόγιο, πλούσιο σε λαχανικά και φρούτα, σιτηρά ολικής, ξηρούς καρπούς και όσπρια, και χαμηλό σε αλεσμένα σιτηρά, κρέατα και ποτά με γλυκαντικά (Ley, et al. 2014).

1.2.2. Διατροφογενετική, Δυσανεξίες και το αυτοάνοσο κοιλιοκάκη

Συμπληρωματικά, διαταραχές στο μεταβολισμό που μπορούν να προκαλέσουν δυσανεξία στη λακτόζη, ή την αυτοάνοση νόσο κοιλιοκάκη, είναι βοηθητικό να αντιμετωπίζονται με διατροφογενετική ή διατροφογενωμική. Μεταλλαγές στο γονίδιο της λακτάσης μπορούν να προκαλέσουν επιπλοκές στον τρόπο που μεταβολίζεται η ζάχαρη του γάλακτος στο έντερο και μπορεί να προκαλέσει ποικίλα προβλήματα υγείας. Ένας φυσιολογικός άνθρωπος έχει στο γονίδιο της λακτάσης του δύο κυτοσίνες αλληλία, ενώ κάποιος που έχει μία ή δύο θυμίνες θεωρείται ότι είναι δυσανεκτικός στη λακτόζη. Τέτοιες μεταλλαγές είναι δυνατό να περιορίσουν αρκετά την ποικιλία τροφών τις οποίες

μπορεί να επιλέξει ο διατροφολόγος για να δημιουργήσει το πρόγραμμα που ζητείται (Comerford και Pasin 2017) και είναι σημαντικό να γίνεται ένας γενετικός έλεγχος με σκοπό τη διεύρυνση των επιλογών αυτών. Αυτό λέγεται διότι έπειτα από έναν τέτοιο έλεγχο ίσως βρεθούν εναλλακτικές τροφές που είναι ευκολότερα μεταβολίσιμες για τα εκάστοτε άτομα και να αναπτυχθεί μια επιπλέον έμπνευση ύστερα από την γνώση των γενετικών διαφοροποιήσεων που έχει το άτομο.

1.2.3. Η έλλειψη του ενζύμου G6PD και αντιμετώπιση με Διατροφογενετική

Η έλλειψη του ενζύμου G6PD είναι άλλη μία ασθένεια που επηρεάζει το μεταβολισμό των κουκιών και η γνώση αυτή όταν γίνεται αντιληπτή από τον διατροφολόγο είναι βοηθητική έτσι ώστε να μην επιβαρύνει τον πελάτη. Επιπλέον, γνωρίζοντας την αλληλουχία ακριβώς του ασθενούς είναι πιθανό να εισαχθεί η τροφή αυτή σε περιορισμένη ποσότητα. Επιπλέον είναι βοηθητικό να υπάρχει αυτός ο έλεγχος γιατί πολύ συχνά μια γυναίκα μπορεί να «κουβαλάει» το γονίδιο που προκαλεί έλλειψη αλλά να μην έχει η ίδια τα συμπτώματα της αιμολυτικής αναιμίας (Capellini και Fiorelli, 2008).

1.2.4. Διατροφογενετική αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας, υπερτριγλυκερολαιμίας και μεταβολικών συνδρόμων

Ένα επιπλέον παράδειγμα είναι η υπερτριγλυκερολαιμία και η υπερχοληστερολαιμία, ασθένειες οι οποίες μπορούν να συνδέονται άμεσα με καρδιαγγειακά νοσήματα που θα μελετήσουμε παρακάτω. Μέχρι στιγμής είναι γνωστοί τουλάχιστον 161 γενετικοί τόποι που να συνδέονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενειών (Vazquez-Vidal, Desmachelier και Jones, 2019). Ειδικότερα, υπάρχουν ενδείξεις πως το βασικό ένζυμο για τη ρύθμιση των τριγλυκερίδιων, η απολιποπρωτεΐνη A και πιο συγκεκριμένα κάποιοι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί της συνδέονται με την αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκερίδιων στο αίμα καθώς και με υψηλά επίπεδα της LDL (Low Density Lipoprotein) (Minjoo, et al. 2017) σε μια έρευνα στην οποία συμμετείχαν 2.167 άτομα.

Τέλος, η προσφορά της διατροφογενετικής/διατροογενωμικής έχει προέκταση και στην αντιμετώπιση ή τη ρύθμιση του μεταβολικού συνδρόμου, που όπως και η υπερτριγλυκερολαιμία ή η υπερχοληστερολαιμία, μπορεί να αυξάνουν το ρίσκο για ανάπτυξη παχυσαρκίας ή και καρδιαγγειακών ασθενειών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Υπάρχει επίσης το ενδεχόμενο η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς να περιλαμβάνει και παθολογικά υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, ενώ άνθρωποι που πάσχουν είναι επιρρεπείς σε διαβήτη και δυσλιπιδαιμία (Chaudary, et al. 2012). Οι επιγενετικές τροποποιήσεις που μπορούν να συμβούν έπειτα από επιβλαβείς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ελλιπής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω μεταβολικών δυσχεριών ή κακής διαχείρισης που μπορεί να είναι επιβλαβείς για το νεογνό. Υπάρχουν επίσης έρευνες που υπογραμμίζουν πως η γεωγραφική κατανομή ενός πλυθησμού επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, λόγω αναπτυξιακής πλαστικότητας (Chaudary, et al. 2012).

1.3. Πώς δρα η διατροφή στο γονιδίωμα

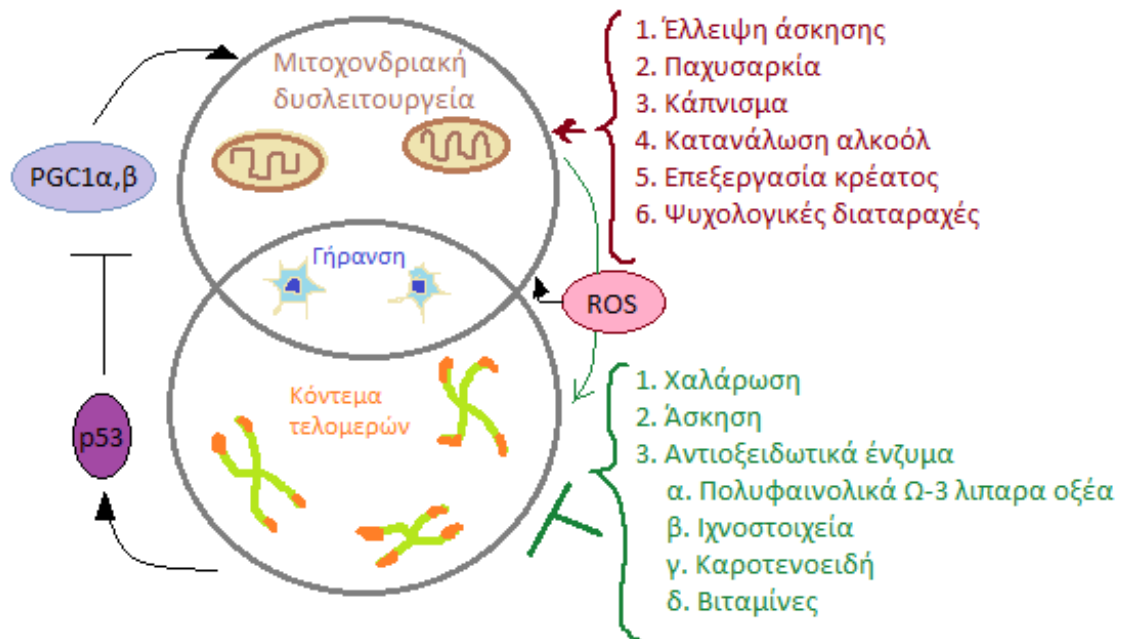
Το ερώτημα που τίθεται για το πώς η διατροφή μπορεί να επηρεάσει τη γενετική πληροφορία είναι πιο πολύπλοκο και όχι τόσο μονοδιάστατο όσο ίσως θα νομίζαμε. Τα διαιτητικά μοτίβα τροφών μεταβολίζονται ως ένας συνδυασμός χημικών στοιχείων που λαμβάνονται από την τροφή και όχι σαν μεμονωμένα συστατικά. Γι' αυτό το λόγο ενδείκνυται πως η κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, φρούτων, ελαχιστοποιημένα επεξεργασμένα δημητριακά και χαμηλή κατανάλωση κρέατος και γαλακτοκομικών, μονοακόρεστα λιπαρά και ψάρι, τροφές που στηλώνουν τη Μεσογειακή διατροφή, σε συνδυασμό με μια μέτρια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου (E. Couto et al., 2011; Elisabeth Couto et al., 2013). Τονίζεται πως συγκεκριμένα τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πλούσια σε θρεπτικές ουσίες, ονομαστικά σε φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά, καθώς και φλαβονοειδή, ισοθειοκυανίνες, γλυκοσινολάτες και ιχνοστοιχεία όπως το σελήνιο και το κάλιο που ενισχύουν τον οργανισμό (Choi et al., 2015; Hung et al., 2004; Slavin & Lloyd, 2012). Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από μία σειρά ερευνών έχει συνδεθεί η υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων με αλλαγές σε συγκεκριμένους αντιοξειδωτικούς δείκτες ή με πρώιμους μάρτυρες που σχετίζονται με κίνδυνο βλάβης βάσεων του γενετικού υλικού

λόγω οξειδωσης, καθώς και για τα λιπίδια, την πίεση και το βάρος (Brouwer et al., 1999; Collins et al., 2003; Root et al., 2012; Woodside et al., 2013).

Συμπληρωματικές έρευνες τονίζουν πως η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων ή εμφραγμάτων, διαβήτη και συγκεκριμένων μορφών καρκίνων στους οποίους μειώνεται η πιθανότητα θνησιμότητας (Aune et al., 2017; Carter et al., 2010; He et al., 2007). Μία μελέτη που διεξήχθη από τον Duthie και τους συναδέλφους του (2018) έδειξε μια παροδική μείωση της χοληστερόλης και μια αύξηση των συνολικών σακχάρων του οργανισμού που εξασθένησε μετά από 12 εβδομάδες απ' τη διεξαγωγή της έρευνας. Αντίστοιχα, το συνολικό άμυλο φανέρωσε μείωση ενώ τα μη-γαλακτώδη σάκχαρα και οι μη-αμυλούχοι πολυσακχαρίτες έδειξαν αύξηση στο συνολικό δείγμα μετά από τις 12 εβδομάδες. Τέλος, υπήρχε επίσης σημαντική αύξηση της βιταμίνης C, του φολικού και του β-καροτενίου. Παρ' όλα αυτά, καμία από αυτές τις μεταβολές δε διήρκησαν μακροχρόνια. Ο λόγος αναφοράς αυτών των αποτελεσμάτων μας βοηθάει να αντιληφθούμε την βραχυπρόθεσμη επιρροή που ενδέχεται να επιτελέσει συγκεκριμένη διατροφική προτίμηση, στην συγκεκριμένη περίπτωση κατά την κατανάλωση αυξημένης ποσότητας φρούτων και λαχανικών. Όσον αφορά πιθανές βλάβες που ενδέχεται να προκληθούν στο DNA εξαιτίας της εν λόγω διατροφής, δεν υπήρχε ιδιαίτερη αντιοξειδωτική ικανότητα ούτε δυνατότητα «επισκευής» πιθανών DNA βλαβών από την επαγωγή οξειδωτικού στρες (Duthie et al., 2018).

Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Ladeira και τους συναδέλφους του (2017), όπου έγινε μια έρευνα για το πώς μπορεί να σχετίζονται συστατικά τροφών με γενοτοξικούς σημασμένους παράγοντες, βρέθηκαν θετικές και αρνητικές συσχετίς εις μεταξύ των. Πιο συγκεκριμένα, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις μεταξύ δύο γενοτοξικών παραγόντων (MN = “micronuclei”, NBUD = “nuclear bud”, μτφ. μικροπυρήνες, πυρηνικά σφαιρίδια) και πρωτεϊνών και αρνητική συσχέτιση των DNA ουρών και το % της θερμιδικής πρόσληψης. Όσον αφορά τα ιχνοστοιχεία, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος και η καφεΐνη σχετίστηκαν θετικά με τον MN γενοτοξικό παράγοντα, ενώ δεν υπήρχε καμία επίδραση των παραγόντων μετά από κατανάλωση βιταμινών. Τέλος, ο αρθρογράφος αναφέρει πως υπήρξαν δύο αρνητικές συσχετίσεις, μεταξύ ομέγα-6 λιπαρών και θερμιδών με τον τραυματισμό του γενετικού υλικού.

Κάποιες επιπλέον έρευνες έχουν εστιάσει σε αλλαγές του γενετικού υλικού που προκαλούνται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες και συμβάλλουν στον κυτταρικό θάνατο. Τέτοιες αλλαγές μπορούν να είναι η σμίκρυνση των χρωμοσωμάτων όσο περνάει ο καιρός της ζωής του κυττάρου, και πιο συγκεκριμένα στα τελομερή. Τα τελομερή είναι ουσιαστικά οι άκρες ή το τέλος των ουρών κάθε χρωμοσώματος, τα οποία ανά τα χρόνια μικραίνουν, μέχρι να φτάσουν σε ένα στάδιο στο οποίο το κύτταρο «αντιλαμβάνεται» ότι πρέπει να μπει σε διαδικασία κυτταρικού θανάτου. Ο Vidacek και οι συνεργάτες του (Vidacek et al., 2017) στην κριτική τους ανασκόπηση, αναφέρουν την επιρροή που μπορούν να ασκήσουν συστατικά τροφών στα τελομερή, αναφέροντας πως βελτιώνοντας τον τρόπο θρέψης και συχνή άσκηση υπάρχει βελτίωση από 40 έως 80%. Πιο συγκεκριμένα, βιταμίνες όπως η C, D, E, το φολικό και το β-καροτένιο και τα ιχνοστοιχεία όπως το μαγνήσιο κι ο ψευδάργυρος είναι ωφέλιμα προς την αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες και των φλεγμονών, συνθήκες οι οποίες επάγουν την τελομερική μείωση (Paul, 2011). Επιπροσθέτως, οι πολυφαινόλες, οι θειοφλαβίνες, η ρεσβερατρόλη καθώς και λιπαρά όπως τα Ω-3 και Ω-6 σε συγκεκριμένες συγκεντρώσεις έχουν δειχθεί ωφέλιμα ως προς τη διατήρηση των τελομερών (Baur et al., 2006; R. Chan et al., 2010; Farzaneh-Far et al., 2010). Τρεις ερευνητικές ομάδες επίσης συνιστούν την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και φυτικών ινών, μετά από μελέτη που κατέληξε στο ότι βοηθούν και αυτές οι τροφές στη συντήρηση των τελομερών (Cassidy et al., 2010; Freitas-Simoes et al., 2016; Lopez-Garcia et al., 2004). Τέλος, ανθυγεινοί παράγοντες όπως υψηλή κατανάλωση αλκοόλ ή κόκκινου κρέατος, κάπνισμα, στρες και έλλειψη σωματικής άσκησης μπορούν να επάγουν ενδογενείς τοξίνες, όπως ελεύθερες ρίζες οξυγόνου σε κυτταρικό ή ακόμα και ιστικό επίπεδο, και να επισπεύσουν το κόντεμα των τελομερών, που θα προκαλέσει νωρίτερο κυτταρικό θάνατο (De la Fuente, 2002; Hekimi et al., 2011). Σημειώνεται πως όλα τα προαναφερθείσα συστατικά είναι πάντα προτιμότερο να καταναλώνονται από φυσικές πηγές, δηλαδή από την τροφή μας και δε συνίσταται να λαμβάνονται κυρίως από συμπληρώματα διατροφής (Vidacek et al., 2017).



Εικόνα 3: Εικονική αναπαράσταση των ωφέλιμων και επιβλαβών για το κύτταρο διαδικασιών. Ωφέλιμες δραστηριότητες όπως σωστή τροφή, έλλειψη στρες και άσκηση, εντείνουν τη μακροζωία των τελομερών (απεικονίζονται με πορτοκαλί) και κατά συνέπεια και του κυττάρου. Αντιθέτως, οι επιβλαβείς δραστηριότητες, όπως η υπερβολική κατανάλωση κόκκινου κρέατος, το στρες ή ουσίες όπως ο καπνός και το αλκοόλ, επισπεύδουν το κόντεμα των τελομερών που κατ' επέκταση ενεργοποιούν παράγοντες που επάγουν τον κυτταρικό θάνατο (Vidacek, et al. 2017).

1.4. Βλάβες στο DNA και διατροφή

Το γενετικό υλικό και η πληροφορία που εμπεριέχεται στα γονίδια είναι υπεύθυνο για πιθανές ασθένειες που μπορούν να προκαλέσουν ελλείψεις σε σημαντικά ένζυμα τα οποία μεταβολίζουν ποικίλα θρεπτικά συστατικά. Πιο συγκεκριμένα, επιγραμματικά αναφέρονται ασθένειες όπως ο διαβήτης, η PKU, η δυσανεξία στη λακτόζη, τη φρουκτόζη (Ali et al., 1998), τη γλουτένη και άλλα θρεπτικά στοιχεία, έλλειψη του ενζύμου G6PD που προκαλεί δυσανεξία στα κουκιά, η υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκερολαιμία, η

παχυσαρκία, ο διαβήτης (Spracklen et al., 2020) και χιλιάδες άλλες ασθένειες ποροκαλούνται από πληροφορία του γενετικού υλικού, συνήθως κληρονομίσιμη. Το γονιδίωμα, άρα, με βάση τη κληρονομίσιμη πληροφορία που διαθέτει μπορεί να προσδιορίσει ποια θρεπτικά στοιχεία και κατ' επέκταση ποιες τροφές έχει τη δυνατότητα να μεταβολίσει φυσιολογικά.

1.4.1. Μονογονιδιακές ασθένειες και η συμβολή της διατροφής

Ο ακριβής προσδιορισμός των γενετικών τύπων ή γονιδίων που μπορούν να προκαλέσουν κάποια ασθένεια, είτε που παρεμποδίζει το σωστό μεταβολισμό ή που μπορεί να ιαθεί με κατάλληλη διατροφική προσέγγιση είναι μια επίπονη διαδικασία, ιδιαίτερα όταν αναφερόμαστε σε νόσους που δεν ευθύνεται μόνο ένα γονίδιο για την εμφάνισή τους. Παρ' αυτά, υπάρχει ήδη μια πλειάδα δεδομένων για ασθένειες που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια, κι είναι εύκολα εντωπίσιμα και κατ' επέκταση υπάρχει ευκολότερη δυνατότητα αντιμετώπισης με τη προσθήκη των κατάλληλων τροφών στο διαιτολόγιο του πάσχοντα. Οι ασθένειες αυτές οι οποίες προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο, λέγονται μονογονιδιακές ασθένειες (Hartwell, et al. 2008). Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων *DiagNosticA (Μονογονιδιακές διαταραχές – DiagNosticA, 2011)*, έχουν ταυτοποιηθεί μονογονιδιακές ασθένειες που είναι ανιχνεύσιμες ακόμα και σε εμβρυικό στάδιο με προγεννητικό έλεγχο, κάτι που μπορεί να αποτελέσει σε έγκαιρη πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών. Πιο συγκεκριμένα, ανεπάρκεια μεθυλοκροτονυλο-συνενζύμου Α καρβοξυλάσης 1 και 2, ευθύνεται σε μετάλλαξη του γονιδίου 3-MCC-1 και 3-MCC-2 αντίστοιχα και μπορεί να αντιμετωπιστεί μερικώς με κατανάλωση τροφών με μειωμένη λευκίνη, καθώς δεν υπάρχει η δυνατότητα μεταβολισμού του συγκεκριμένου αμινοξέος. Επιπλέον, η β-λιποπρωτεΐναιμία ή αλλιώς σύνδρομο Bassen-Kornzweig, η οποία χαρακτηρίζεται από ανικανότητα απορρόφησης της LDL, του λίπους και λιποδιαλυτών πρωτεϊνών με μετρίως σοβαρά συμπτώματα, όπου αν υπάρχει έγκαιρη διάγνωση σημειώνεται βελτίωση έπειτα από πρόσληψη βιταμίνης E και συμπληρωμάτων λιπαρών οξέων μέσης αλύσου. Όλες αυτές οι νόσοι καθώς και πολλές άλλες, από μερική έως ισχυρή σοβαρότητα συμπτωμάτων, περιλαμβάνουν ακόμα και κάποια όπως η νοητική υστέρηση ή βραδεία νοητική ανάπτυξη (βλ. PKU, υπο-β-λιποπρωτεΐναιμία αντίστοιχα).

Παρ' ότι δεν έχουν όλες άμεση συσχέτιση με διατροφικές διαταραχές όπως ανεπαρκή μεταβολισμό συγκεκριμένων αμινοξέων (βλ. PKU, 3-MCC-1/2 ανεπάρκεια), είναι περιπτώσεις όπου το γενετικό υλικό δρα αρνητικά στον οργανισμό και η αντιμετώπιση με καθοδηγούμενη διατροφή μπορεί να έχει έντονη καταπράυνση των συμπτωμάτων, μέχρι και αντιμετώπιση του προβλήματος, ειδικά αν συνδυάζονται με την κατάλληλη αγωγή φαρμάκου και για το λόγο αυτό, χρήζει σημασίας η αναφορά μερικών από αυτές τις νόσους. Στον πίνακα 1, βρίσκονται επιγραμματικά οι νόσοι αυτές και η διατροφική προσέγγισή που προτείνεται από τη βάση δεδομένων *DiagNosticA* (*Μονογονιδιακές διαταραχές – DiagNosticA*, 2011).

Μονογονιδιακή ασθένεια	Γονίδιο που ευθύνεται	Διατροφική προσέγγιση αντιμετώπισης
Ανεπάρκεια 3-μεθυλοκοροτυνυλο CoA καρβοξυλάσης 1 και 2	3-MCC-1 / 3-MCC-2	Χαμηλή πρόσληψη λευκίνης και συμπληρώματα διατροφής
Υπο-β-λιποπρωτεϊναιμία	MTTP	Πρόσληψη βιταμίνης E και λιπαρών οξέων μέσης αλύσου
β-μεσογειακή αναιμία	HBB	Συμπληρώματα φυλλικού οξέος,
Σύνδρομο Crigler Najjar – τύπου I	UGT1A1	Σκευάσματα ασβεστίου
Εγκεφαλοπάθεια γλυκίνης	GLDC	Βενζοϊκό νάτριο, χαμηλή πρόσληψη γλυκίνης, κετογονική διαίτα
Νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου τύπου 3	AGL	Διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες, συμπληρώματα αμύλου, αραβόσιτου*
Νόσος αποθήκευσης	PFKM	Αποφυγή τροφών

γλυκογόνου τύπου 7		πλούσιων σε υδατάνθρακα
Ισοβαλερική οξυαιμία (IVA)	IVD	Ήπιος περιορισμός πρωτεϊνών, χορήγηση γλυκίνης και L-καρνιτίνης**
Ανεπάρκεια λιποπρωτεϊνικής λιπάσης	LPL	Αποφυγή λιπαρών τροφών
Μεθυλμαλονική οξυαιμία	MMAA	Χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών, υψηλή θερμιδική πρόσληψη
Ανεπάρκεια μεταθετάσης της ορνιθίνης (HHH)	SLC25A15	Χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών, συμπληρώματα κιτρουλίνης ή αργινίνης
Φαινυλκετονουρία (PKU)	PAH	Διατροφή χαμηλή σε πρωτεΐνες, αποφυγή ασπαρτάμης
Ανεπάρκεια πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης	PDHB	Συμπληρωματικά λήψη θειαμίνης καρνιτίνης και λιποϊκών οξέων (μερικώς αποτελεσματική)

* για συντήρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα

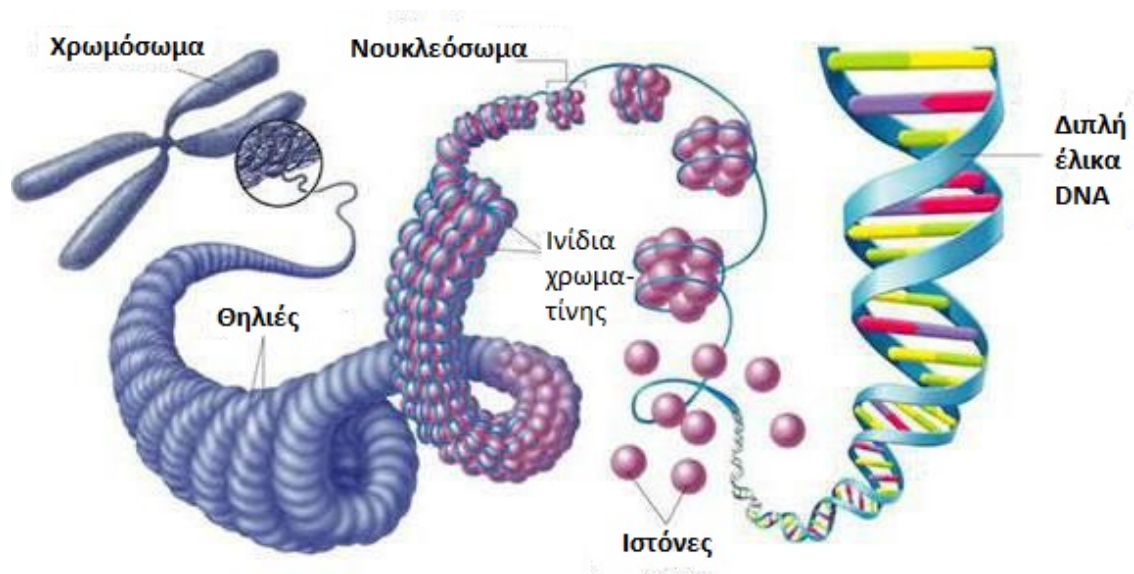
** ενισχύουν την απομάκρυνση του περιττού ισοβαλερικού οξέος

Πίνακας 1: Λίστα μονογονιδιακών ασθενειών που μπορούν να βελτιωθούν με στοχευμένη διατροφή από τη διαγνωστική βάση δεδομένων DiagNosticA (Μονογονιδιακές διαταραχές – DiagNosticA, 2011).

1.4.2. Διαφορική δράση του DNA έπειτα από επιγενετικές τροποποιήσεις

Παρ' όλα αυτά, όπως προαναφέρθηκε, η πληροφορία αυτή κατά πάσα πιθανότητα μεταφέρεται από τον γονέα στο παιδί και με έναν απλό γενετικό έλεγχο μπορούν να ταυτοποιηθούν. Εν αντιθέσει, πολλά μικροστοιχεία που λαμβάνονται από τροφές μπορούν να επιφέρουν συσσωρευμένες μικρο-αλλαγές που έχουν επίδραση στο γονιδίωμα, όχι απαραίτητα στην πληροφορία που «κουβαλάει» αλλά και σε πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το γενετικό υλικό, οι οποίες ονομάζονται ιστόνες. Οι ιστόνες είναι στοιχεία που βρίσκονται μονίμως πάνω στο γενετικό υλικό και καθορίζουν το πόσο συμπυκνωμένο και σε ποια σημεία της χρωματίνης θα γίνει αυτή η συμπύκνωση. Ο κλάδος της επιγενετικής μελετάει τις αλλαγές που προκαλούνται από το περιβάλλον στο γενετικό υλικό αυτό καθ'αυτό, αλλά και στις ιστόνες που «πακετάρουν» το DNA και παίζουν θεμελιώδη ρόλο στο ποια γονίδια θα εκφραστούν και ποια θα παραμείνουν αποσιωπημένα. Το αποτέλεσμα μετά από κάποια τροποποίηση που θα γίνει πάνω σε ιστόνες, και πιο συγκεκριμένα η διαδικασία της αποακετυλίωσης, να συσπειρωθεί ακόμη περισσότερο το DNA και να μην επιτραπεί η έκφραση ποικίλων γονιδίων στις θέσεις αυτές (Zhou & Bai, 2019).

Παρ' ότι το γενετικό υλικό εμπεριέχει πληροφορία που δεν αλλάζει, οι επιγενετικές αλλαγές που δέχεται είναι παροδικές και εναλλασσόμενες, δηλαδή κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου μπορεί να αλλάξει το πως και πόσο θα γίνονται οι τροποποιήσεις αυτές, κάτι που εξαρτάται από το περιβάλλον από το οποίο περικλύεται (Reik et al., 2001). Άρα, δεδομένου ότι η εκφραζόμενη γενετική πληροφορία μπορεί να είναι μια δυναμική και μεταβαλλόμενη διαδικασία, γεννιέται το ερώτημα εάν μπορούν οι επιγενετικές τροποποιήσεις να προκαλέσουν κάποια είδους ασθένεια που ενδεχομένως να επηρεάσει το μεταβολισμό μας και τη συνολική ευζωία μας (Fraga et al., 2005; Martin, 2005).



Εικόνα 4: Δομική οργάνωση του γενετικού υλικού, συγκεκριμένα δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος που περιέχει τη γενετική πληροφορία και πρωτεϊνών (ιστονών) που «πακετάρουν» την πληροφορία αυτή σε χρωματίνη και κατ' επέκταση σε χρωμοσώματα.

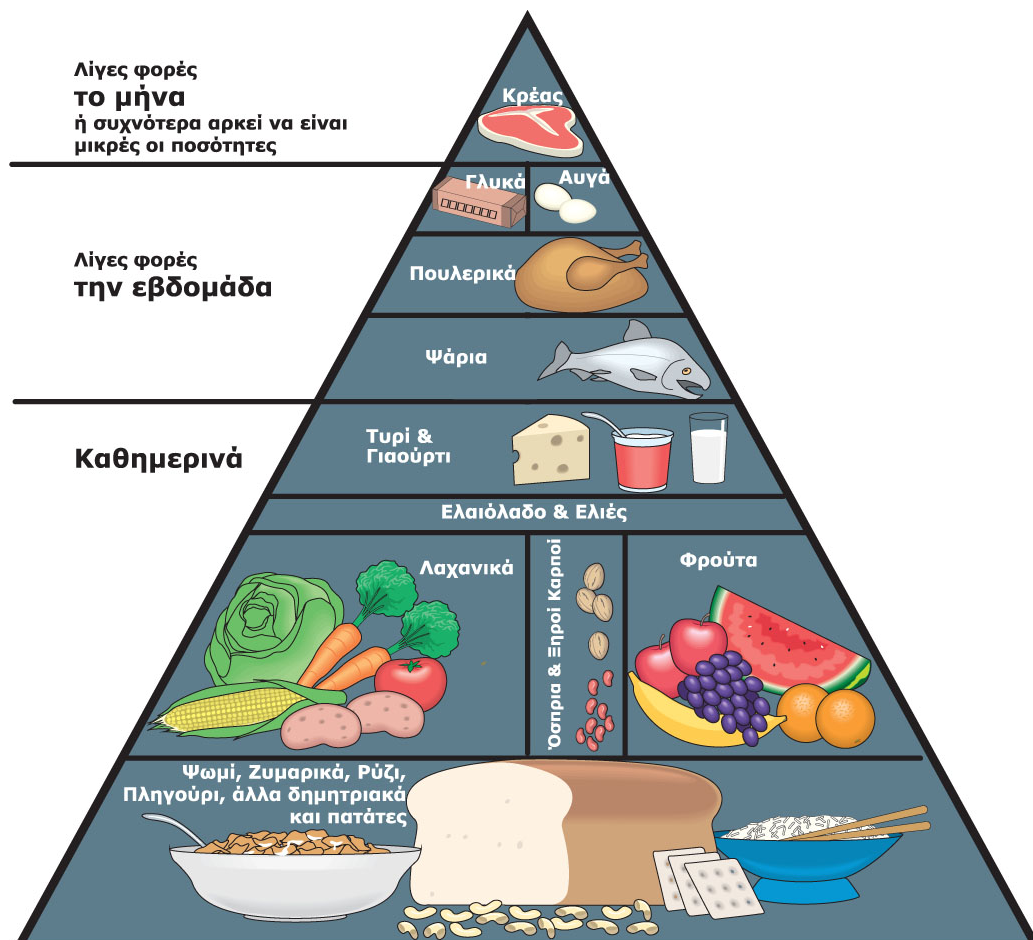
Συγκεκριμένα, η μεθυλίωση του DNA έχει μελετηθεί ότι μπορεί να εξαρτάται από την κατανάλωση του φολικού, της χολίνης ή της μεταΐνης μέσα από τη διατροφή μας (Anderson et al., 2012), όπου υπερβολική κατανάλωση αυτών να θεωρηθεί επιβλαβές λόγω αυξημένων μεθυλιώσεων. Αντίστοιχα, όσο μεγαλώνει ο άνθρωπος, η ιδέα της υπομεθυλίωσης σε όλο το γονιδίωμα είναι πιο έντονη, που ενδέχεται να οδηγήσει σε άλλα προβλήματα όπως γονιδιωματική αστάθεια και μη επιθυμητά μοτίβα μεθυλιώσεων για κάθε ιστό (Hajkova et al., 2002; Reik et al., 2001). Οι αλλαγές αυτές είναι σημαντικό να αποεύγονται καθώς είναι απαραίτητο για την κυτταρική διαφοροποίηση να υπάρχουν διαφορετικά επιγενετικά μοτίβα που θα καθορίσουν μετέπειτα την ομοιότητα του ιστού (Anderson et al., 2012). Τώρα όσον αφορά τη διατροφή, υπάρχει μια υπόθεση που αφορά το αναπτυξιακό υπόβαθρο σύνδεσης της υγείας με ασθένειες (Barker, 2004), που θέτει πως υπάρχει αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες έπειτα από εμπειρίες που έχει ζήσει κάποιος τα πρώτα χρόνια της ζωής του που έχουν προκαλέσει επιγενετικές αλλαγές (Gabory et al., 2011). Αυτό σημαίνει πως πέρα από το ποια είναι η επιρροή της τροφής στο DNA και του DNA στο μεταβολισμό της τροφής, κυρίως έπειτα από επιγενετικές αλλαγές είναι πολύ πιο περίπλοκο να το κατανοήσει κανείς, καθώς δεν περιλαμβάνει μόνο

μεμονωμένες αντιδράσεις χημικών στοιχείων μεταξύ τους, αλλά μια πλειάδα από παράγοντες που ορισμένες φορές μπορεί να είναι ψυχολογικοί, κλιματικοί ή περιβαλλοντικοί διαφορεικής φύσεως από τη διατροφή.

Κεφάλαιο 2: Η καταλληλότητα της Μεσογειακής διατροφής

2.1. Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής και τα χαρακτηριστικά της

Η μεσογειακή διατροφή και τα οφέλη της ενάντια σε χρόνιες ασθένειες είναι πλέον ευρέως γνωστά, αφού διαθέτει επαρκείς ποσότητες από όλες τις τροφικές ομάδες. Σύμφωνα με τη MedDiet είναι σημαντικό επίσης να δημιουργείται μια διατροφή βασισμένη στη μεσογειακή η οποία θα ταιριάζει στις προσωπικές ανάγκες του καθενός (MedDiet, 2015). Το χαρακτηριστικό της Μεσογειακής διατροφής είναι η πυραμίδα στην οποία κατατάσσονται οι πρώτες ύλες με τη μεγαλύτερη συχνότητα στο καθημερινό διατροφολόγιο στη βάση της κι αυτές που χρησιμοποιούνται σε μέτρια με χαμηλή συχνότητα προς την κορυφή αντίστοιχα. Στη βάση, βρίσκονται φυτικές τροφές οι οποίες καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες καθημερινά και στην κορυφή βρίσκεται η ζωική,



οι ζαχαρούχες τροφές και τα λιπαρά που προσλαμβάνονται σε ειδικές περιπτώσεις, όσο πιο περιστασιακά γίνεται.

Εικόνα 5: Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής, με ημερήσια χρήση κρασιού, η οποία παραλείπεται από την εικόνα. Πηγή: http://dsnmag.blogspot.com/2011/01/blog-post_23.html.

2.1.1. Ποιες τροφές χρησιμοποιεί η Μεσογειακή διατροφή στη βάση της

Συγκεκριμένα, τα τρία βασικά γεύματα της ημέρας, πρέπει να περιλαμβάνουν τρία βασικά στοιχεία: φρούτα, δημητριακά και λαχανικά. Τα φρούτα λαμβάνονται σε μία ή δύο μερίδες ανά γεύμα, καθώς θεωρείται το πιο αποδεκτό επιδόρπιο. Τα δημητριακά με την ίδια συχνότητα, μπορούν να βρεθούν στη μορφή ψωμιού, ρυζιού, μακαρονιού, κουσκους και άλλων. Ιδανικά η χρήση φυτικών ινών, είναι η βέλτιστη για την πρόσληψη μη επεξεργασμένων υδατανθράκων, ενώ επίσης εμπεριέχει μικροστοιχεία όπως μαγνήσιο και φώσφορο. Τρίτον, τα λαχανικά είναι πολύ συχνά εμφανίσιμα στα γεύματα του μεσημεριανού και του βραδινού, σε παραπάνω από δύο μερίδες ανά γεύμα όπου μία θα ήταν καλό να περιέχει τα λαχανικά ωμά. Το εύρος παρ' όλ' αυτά των λαχανικών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι μη οριοθετούμενο, διότι όλα είναι αποδεκτά και πολύ θρεπτικά (αντιοξειδωτική, προστατευτική δράση).

Πολύ σημαντικό είναι να καταναλώνεται τουλάχιστον 1,5 με 2 λίτρα τη μέρα, γιατί είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ισορροπία του νερού στο σώμα, ωστόσο αυτό μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία, τον καιρό και τη σωματική δραστηριότητα. Το τσάι και τα βραστάρια χωρίς έξτρα προσθήκη ζάχαρης επίσης εξυπηρετούν το σκοπό αυτό.

Η χρήση γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά, όπως το τυρί, το γιαούρτι και άλλα γαλακτοκομικά που έχουν υποστεί ζύμωση. Είναι η κατάλληλη πηγή για την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, καθώς και μαγνησίου που συνεισφέρει στην ακεραιότητα του σκελετικού συστήματος. Το λάδι επίσης, όπως θα αναφερθεί και σε επόμενα κεφάλαια, και συγκεκριμένα το ελαιόλαδο, είναι τοποθετημένο στη μέση της τροφικής αυτής πυραμδας ως η κύρια πηγή λιπαρών οξέων στη διτροφή γιατί έχει ιδιαίτερη θρεπτική αξία,

ειδικά το παρθένο ελαιόλαδο και συνίσταται για γαρνιτούρα στα ωμά υλικά (κυρίως λαχανικά). Ξηροί καρποί επίσης είναι μια καλή πηγή των λιπαρών που χρειαζόμαστε, που παράλληλα έχουν υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών, φυτικών ινών, βιταμινών κι ιχνοστοιχείων. Πολλές φορές προτιμώνται να καταναλώνονται σε ποσότητες της μίας χούφτας ως ένα υγιεινό σνακ (MedDiet, 2015).

Επιπροσθέτως, μπαχαρικά, βότανα, ρίζες (π.χ. πιπερόριζα) κρεμμύδι και σκόρδο είναι μια καλή λύση για να εντείνει τη γεύση των παραγόμενων φαγητών και ενδείκνυται ιδιαίτερα για το σκοπό της μείωσης της ποσότητας αλατιού. Τέλος, η μεσογειακή διατροφή επιτρέπει την κατανάλωση ενός ή δύο ποτηριών κρασιού ημερησίως, που εξαρτάται ανάλογα και το φύλο με βάση τις γενικές συστάσεις (ένα την ημέρα για τις γυναίκες, δύο για τους άντρες) (MedDiet, 2015).

2.1.2. Εβδομαδιαίας και σπάνιας πρόσληψης τροφές με βάση το Μεσογειακό πρότυπο

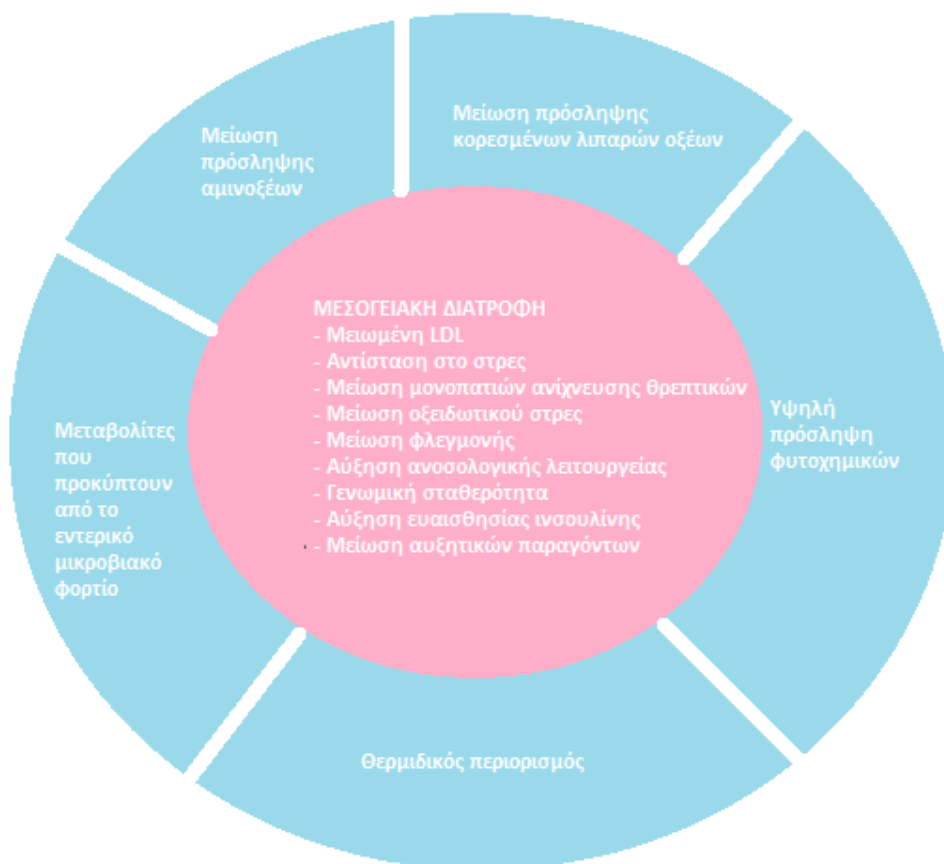
Ανάμεσα στα γεύματα που έχουν ως βάση τα λαχανικά και τον υδατάνθρακα, σερβίρεται ως γαρνιτούρα ζωική (κρέας, ψάρι, θαλασσινά) τροφή και ζωικά παράγωγα όπως τα αυγά και το μέλι. Αυτές οι τροφές δεν επαναλαμβάνονται στην καθημερινή ρουτίνα θρέψης αλλά μία μέχρι τρεις φορές την εβδομάδα. Συγκεκριμένα τα ψάρια, δύο ή περισσότερες φορές την εβδομάδα, λευκό κρέας δύο φορές και αυγά δύο με τέσσερα γεύματα είναι κατάλληλες πηγές ζωικής πρωτεΐνης. Τα οστρακοειδή και τα ψάρια περιέχουν επίσης πρωτεΐνες και λιπίδια με ιδιαίτερη θρεπτική αξία. Το κόκκινο κρέας προτιμάται λιγότερο από δύο φορές την εβδομάδα, ενώ το επεξεργασμένο κρέας όπως ο κιμάς προτιμάται σε μηνιαία συχνότητα πρόσληψης και σε περιορισμένες μερίδες. Τέλος ο συνδυασμός των οσπρίων, όπως οι φακές, σε μερίδες από δύο φορές την εβδομάδα και άνω και η πατάτα, η οποία περιλαμβάνεται στην ίδια κατηγορία συμμετέχει σε πολλές παραδοσιακές συνταγές σε συνδυασμό με το ψάρι και το κρέας.

Ζαχαρούχα και ανθυγιεινά φαγητά πλούσια σε λιπαρά βρίσκονται στην κορυφή της πηραμίδας. Αυτά περιλαμβάνουν και τα ανθρακούχα ζαχαρούχα αφεψήματα, συσκευασμένοι χυμοί, καραμέλες και γλυκίσματα ενδείκνυται να καταναλώνονται σε ειδικές περιστάσεις (MedDiet, 2015).

2.2. Τα οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής στην υγεία

Η κατανάλωση προϊόντων που κατατάσσονται στην πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής είναι συνδεδεμένη με αυξημένο το προσδόκιμο ζωής. Αυτό γιατί, προσθετικά με το γεγονός ότι παρέχει τα απαραίτητα θρεπτικά για τον οργανισμό, έχει φανεί να μειώνει το ρίσκο για καρδιαγγειακά νοσήματα και πολλαπλές χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου και ο τύπου II διαβήτη, ο καρκίνος του μαστού και η αρτηριακή ίνωση (Tosti et al., 2018). Οι μηχανισμοί ακριβώς με τους οποίους δρα η Μεσογειακή διατροφή σαν ολότητα δεν είναι πλήρως κατανοητή, παρ' όλ' αυτά, εκτενής έρευνα έχει διεξαχθεί για ορισμένα από τα στοιχεία της διατροφής αυτής. Πέντε σημαντικές προσαρμογές στον οργανισμό είναι υπεύθυνες για τα ευεργετικά στοιχεία της μεσογειακής:

- α) η επίδραση της μείωσης λιπιδίων
- β) η ασπίδα ενάντια στο οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων
- γ) η προσαρμογή των ορμονών και αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκίνου
- δ) η αναστολή θρεπτικών μονοπατιών από ειδικό περιορισμό αμινοξέων
- ε) η παραγωγή μεταβολιτών από εντερικούς μικροοργανισμούς που επηρεάζουν τη μεταβολική υγεία.



Εικόνα 6: Η μεσογειακή διατροφή και αλλαγές στον τρόπο ζωής και τα οφέλη που επιφέρουν σε βιοχημικούς, φλεγμονώδεις και γενετικούς παράγοντες.

2.2.1. Ερευνητικό υπόβαθρο για τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής

Η μεσογειακή διαίτα έχει αποφανθεί πως είναι προστατευτική απέναντι στην ανάπτυξη υπέρτασης, αλλεργικών ασθενειών, παχυσαρκίας, εγκεφαλικού επεισοδίου, αρκετών μορφών καρκίνου καθώς και ενάντια στο Αλτσχάιμερ και τη νόσο του Πάρκινσον (Buckland et al., 2010, 2013; Fung et al., 2009; Gao et al., 2007a, 2007b; La Vecchia, 2009; Lopez et al., 2014; Martinez-Gonzalez et al., 2008; Nunez-Cordoba et al., 2009; Panagiotakos et al., 2007; Scarmeas et al., 2009; Schroder et al., 2004; Tektonidis et al., 2015). Πέραν των ατομικών επιτευγμάτων που προσπαθεί ο καθένας να επιτύχει με την τήρηση της διατροφής, έχει φανεί πως συνολικά η τάση για ανάπτυξη όλων αυτών των ασθενειών σε μια έρευνα που περιλάμβανε 22.043 άτομα μειώνεται (Trichopoulou et al., 2003). Επιπλέον μελέτη με ομάδα-στόχο ηλικιωμένους από 70 έως 90 χρονών,

βρέθηκε 23 % μείωση του ρυθμού θνησιμότητας (Knooks et al., 1994). Παρ' αυτά, σε όλες αυτές τις έρευνες δεν εξετάζονται εξονυχιστικά οι αλληλεπιδράσεις αιτίου – αιτιατού, παρά μόνο καταγράφονται οι παρατηρήσεις μετά από μεσογειακή διατροφική παρέμβαση (Tosti et al., 2018).

Μετά από μια έρευνα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για δυόμιση χρόνια φανερώθηκε 73 % μείωση στην πιθανότητα της καρδιοαρτηριακής θνησιμότητας μετά από υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, ψαριού, σίτου και μειωμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και βουτύρου που αντικαταστάθηκαν με πουλερικά και μαργαρίνη με υψηλό α-λινολεϊκό οξύ (de Lorgeril et al., 1994). Η θετική δράση του α-λινολεϊκού διατηρήθηκε 46 μήνες μετά το πρώτο καρδιακό επεισόδιο, κάτι που επιβεβαιώνει τις προηγούμενες αναλύσεις που μετράνε μη-θανάσιμα εμφράγματα και καρδιακό θάνατο, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό και αναπνευστικούς ή περιφερικούς εμβολισμούς (de Lorgeril et al., 1999).

Συμπληρωματική μελέτη με 7.447 άτομα με υψηλό καρδιομεταβολικό ρίσκο αναφέρει πως με περίπου ένα λίτρο τη βδομάδα έξτρα παρθένου ελαιολάδου ή 30 γρ. ανάμεικτων ξηρών καρπών τη μέρα στα πλαίσια της διατροφής, μειώθηκε το ρίσκο κατά 30 % (Estruch et al., 2013). Παρ' όλ' αυτά, η ανάγκη για αναγνώριση των μοριακών και κατ' επέκταση μεταβολικών επιρροών κατά την τήρηση μεσογειακής διατροφής είναι επιτακτική για την κατανόηση του γιατί ο συγκεκριμένος τρόπος θρέψης θεωρείται ευεργητικός.

2.2.2. Επίδραση της μεσογειακής διατροφής σε μεταβολικό και μοριακό επίπεδο

Βασισμένοι σε πληθυσμιακές κι επιδημιολογικές έρευνες αναδεικνύουν τη σημαντικότητα της αντικατάστασης κορεσμένων με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά, λόγω της μείωσης που επιφέρουν στην πλασματική χοληστερόλη (Sacks et al., 2017). Μια τυπική μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει 14 γρ. φυτικών ινών για κάθε 1000 θερμίδες ανά μέρα, που είναι το διπλάσιο από τις συμβατικές δυτικές διατροφές. Συγκεκριμένα, δεδομένα από τυχαιοποιημένες έρευνες φανερώνουν μειωμένη χοληστερόλη, περίπου κατά 1,12 mg/λίτρο, για κάθε γραμμάριο υδατοδιαλυτής φυτικής ίνας, που βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες σε φρούτα και λαχανικά (Salas-Salvado et al.,

2011; Theuwissen & Mensink 2008). Επιπλέον, η κατανάλωση φυτοστερολών από ξηρούς καρπούς, σπόρους, φυτικές ίνες, λαχανικά και φρούτα παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση της πλασματικής χοληστερόλης συναγωνίζοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης στο έντερο (Abumweis et al., 2008). Τέλος, παλαιότερα η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή ήταν πενιχρή σε τρανς-λιπαρά οξέες, που είναι σημαντικοί στην παθογένεση αρτηριακών καρδιοπαθειών. Έτσι, χρησιμοποιώντας τις σε σπάνιες περιστάσεις μειώνεται το ρίσκο αύξησης της LDL, απολιποπρωτεΐνης A και B, τριγλυκεριδίων κι αυξάνεται η HDL (Mozaffarian & Clarke, 2009).

Το οξειδωτικό στρες επίσης είναι ενδεικτικός παράγοντας για ανάπτυξη φλεγμονών, δυσλειτουργικού μεταβολισμού, καρκίνων κι άλλων χρόνιων ασθενειών. Τα γαλακτοκομικά και η αντιοξειδωτική τους δράση έχει φανεί να επιδρά θετικά ενάντια στις καρδιακές ασθένειες (Yusuf et al., 2004). Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιταμίνη A καθώς και σε βιταμίνη C (Lloberas et al., 2002), επίσης βοηθάει στη μείωση του TNF γ που συνήθως εμφανίζεται σε συνθήκες υψηλού οξειδωτικού στρες (Sezavar et al., 2015).

Η κατανάλωση λαχανικών πλούσιων σε βιταμίνη A, όπως έχει το καρότο, είναι γνωστό πως μειώνουν τις ελεύθερες ρίζες (Chew & Park, 2004) και τα προ-φλεγμονώδη μόρια όπως η IL-2 (ιντερλευκίνη 2) και ο TNF- α (Detoroulou et al., 2020). Εσπεριδοειδή επίσης όπως είναι το πορτοκάλι, πλούσια σε βιταμίνη C, και φρούτα που βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στη μεσογειακή διατροφή, δρουν ως αντιοξειδωτικά και ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα (Carr & Maggini, 2017). Η βιταμίνη D και E έχει επίσης αντιμικροβιακό και αντιοξειδωτικό ρόλο ενισχύοντας παράλληλα και το ανοσοποιητικό σύστημα (BourBour et al., 2020). Τροφές που περιλαμβάνουν βιταμίνη D είναι τα λιπαρά ψάρια όπως ο τόνος κι ο σολομός, το συκώτι, ο κρόκος από το αυγό, ο φυσικός χυμός πορτοκάλι, καθώς επίσης και δημητριακά. Η βιταμίνη E περιλαμβάνεται σε τροφές όπως οι ξηροί καρποί, οι σπόροι (π.χ. ηλιόσποτοι), το σπανάκι και το μπρόκολο, εκ των οποίων όλες περιέχονται σε επαρκείς ποσότητες στη μεσογειακή διατροφή.

Επιπροσθέτως, ο ψευδάργυρος, ο οποίος περιέχεται στο κρέας, τα οστρακοειδή, στα ολικής αλέσεως προϊόντα, τα όσπρια, τα γαλακτοκομικά και τους σπόρους βοηθάει ως αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες και αντιμικροβιακό (Gombart et al., 2020) . Παράλληλα, ο χαλκός αποτρέπει την οξείδωση του DNA και ο σίδηρος συμμετέχει στην παραγωγή ιντερφερονών (Gombart et al., 2020) που είναι σηματοδοτικές πρωτεΐνες

παραγόμενες από ένα προσβεβλημένο από ιό κύτταρο, δίνοντας στα γειτονικά κύτταρα «σήμα» να αρχίσουν να παράγουν αντι-ικές ουσίες (de Andrea et al., 2002).

Τέλος, τα φυτοχημικά όπως οι πολυφαινόλες, δρουν ως αντιοξειδωτικά κι αντιφλεγμονώδη, ρυθμίζοντας την οξείδωση της LDL (Perrone et al., 2019; Upadhyay & Dixit, 2015). Υπάρχουν ενδείξεις πως οι προαναφερθείσες ουσίες δοκιμάζεται αν έχουν τη δυνατότητα είτε μεμονωμένα ή συνδυαστικά, να παρέχουν προστασία ενάντια στον SARS COVID-19 στα πλαίσια ενός μεσογειακού διατροφολογίου, λόγω της αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς τους (Detoroulou et al., 2021).

Κεφάλαιο 3: Η επιδημία της παχυσαρκίας

3.1. Λόγοι ραγδαίας αύξησης παχύσαρκων τα τελευταία χρόνια

Είναι γεγονός ότι η παχυσαρκία μαστίζει ολοένα και περισσότερο το συνολικό πληθυσμό, καθώς το ποσοστό παχύσαρκων έχει τριπλασιαστεί από το 1975 μέχρι σήμερα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organisation – WHO). Αναγνωρίζεται από τον προαναφερθέντα οργανισμό πως η υπερβολική ή μη φυσιολογική συσσώρευση λίπους που μπορεί να προκαλέσει προβλήματα υγείας ορίζει έναν άνθρωπο παχύσαρκο. Αυτό σημαίνει, πως οι ενήλικες με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) άνω των 25 κιλών/τετρ. μέτρο θεωρούνται υπέρβαροι και με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30$ κιλά/τετρ. μέτρο θεωρούνται παχύσαρκοι. Παρ' ότι η μέχρι τώρα σημειωμένη πιο αυξημένη παρουσία παχύσαρκων έγινε μεταξύ των χρόνων 1992 και 2002, τα ποσοστά συνεχίζουν να ανεβαίνουν παγκοσμίως. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση που σημειώνεται είναι αυξημένη κατά 47,1 % για ανηλίκους και για ενήλικες κατά 27,5 % μετά από έρευνα που διεξήχθη το 2013 συγκριτικά με δεδομένα από τη δεκαετία του '70. Το 2017 αναφέρεται πως 13 % του συνολικού ενήλικου πληθυσμού ήταν παχύσαρκοι ενώ 39 % υπέρβαροι παγκοσμίως, καθώς και πως ένα στα πέντε παιδιά εμφανίζονται παραπάνω κιλά από το φυσιολογικό τους (Ritchie & Roser, 2017). Σημειώνεται και το παράδοξο που έχει παρατηρηθεί τα τελευταία χρόνια στις αναπτυσσόμενες χώρες που η παρουσία παχύσαρκων και υπέρβαρων είναι ραγδαία, καταλαμβάνοντας πλέον τα δύο τρίτα του συνολικού πάσχοντα πληθυσμού (Alexandratos & Bruinsma, 2012; Ng et al., 2014).

Ο κύριος λόγος ανυψωμένης εμφάνισης της παχυσαρκίας είναι η εύκολη μαζική παραγωγή, διέγερση και κατανάλωση φαγητού που παρατηρείται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες. Ειδικά η τεχνολογία που χρησιμοποιείται για τη βιομηχανία του φαγητού για την παραγωγή και την επεξεργασία της είναι αυτή που βοηθάει στο να υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα και αυξημένη ποικιλία μέσα σε ελάχιστο χρόνο, καθώς και το ασταμάτητο μάρκετινγκ μέσω διαφημίσεων στα μέσα μαζικής ενημέρωσης και μαζικής δικτύωσης (Kearney, 2010; Ludwig, 2011). Το φαινόμενο αυτό εντείνεται από την αλλαγή του κατά κεφαλήν εισοδήματος, η έντονη τεχνολογική ανάπτυξη και η αστικοποίηση οι οποίοι καταλήγουν να τροφοδοτούν τη βιομηχανία κατανάλωσης φαγητού (Popkin et al.,

2012). Πλέον, ακριβώς επειδή το φαγητό είναι τόσο προσβάσιμο και γρήγορο, έρευνα έχει δείξει (Monteiro, 2009) πως η δημιουργία ανθιγιεινών προγραμμάτων διατροφής είναι αρκετά σύνηθης, όπως η παράκαμψη γευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατανάλωση μεγάλης ποσότητας φαγητού κατά τις νυχτερινές ώρες, ή η μη ιδανική θρέψη κατά τη διάρκεια πραγματοποίησης άλλων δραστηριοτήτων, δηλαδή το «φαγητό στο πόδι». Σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν περίπου 130.000 άτομα και των δύο φύλων, φανερώθηκε πως η προσθήκη βάρους ήταν θετικά συσχετισμένη με την κατανάλωση συσκευασμένων σνακ, ανθρακούχων ποτών με υψηλές συγκεντρώσεις ζάχαρης και τηγανητών και αντίστοιχα αρνητική συσχέτιση με μη επεξεργασμένα φαγητά (Mozaffarian et al., 2011).

Λόγω αυτού του ραγδαία αναπτυσσόμενου συστήματος στη βιομηχανία φαγητού, η ποιότητα των προϊόντων που παράγονται γίνονται όλο και πιο πενιχρά σε βασικά θρεπτικά συστατικά που καθημερινά έχει ανάγκη ο οργανισμός. Η επεξεργασία φαγητού τροποποιεί τα φυσικά συστατικά με διαδικασίες εκχύλισης ή ραφινάρισματος (Zobel et al., 2016). Συν τοις άλλοις, τέτοιου είδους φαγητό πέρα από εύκολο στην κατανάλωση είναι και διατηρούμενο για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς και ιδιαίτερα φθινό, κάτι που συνεισφέρει σημαντικά στη μάζιγα της παχυσαρκίας, σύμφωνα με τα λεγόμενα του Monteiro και συνεργατών (2013). Ο ίδιος μάλιστα κατηγοριοποίησε τα επίπεδα για τα όρια της επεξεργασίας τροφίμων. Πιο συγκεκριμένα, τροφές όπως το ρύζι, το κρέας ή τα φρούτα ανήκουν στην πρώτη κατηγορία των ελάχιστα τροποποιημένων τροφών, δηλαδή υπόκεινται στο λιγότερο ραφινάρισμα, παστερίωση, ψύξη και άρα οι διατροφικές τους ιδιότητες μένουν σχετικά αμετάβλητες.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει επεξεργασμένα βιομηχανικά παρασκευάσιμα συστατικά, όπως η ζάχαρη, τα ζυμαρικά και τα έλαια, ενώ η τρίτη κατηγορία εμπεριέχει τροφές που προέρχονται κυρίως από τη δεύτερη κατηγορία και ελάχιστα από την πρώτη και είναι επιπροσθέτως επεξεργασμένα (Monteiro et al., 2010). Αυτή η κατάταξη μας βοηθάει να κατανοήσουμε πως οι τροφές που περιλαμβάνονται στην κατηγορία 1 και 2 είναι κυρίως αυτές που χρησιμοποιούνται σε παραδοσιακές διατροφές, όπως στη Μεσογειακή, ενώ οι υπερ-επεξεργασμένες τροφές κατατάσσονται σε διατροφικά προγράμματα ενός ατόμου που ακολουθεί μη υγιεινά πρότυπα διατροφής. Αυτό σημαίνει, πως η παράλειψη γευμάτων και το «φαγητό στο πόδι» που προαναφέρθηκε συνήθως

ακολουθείται από γεύματα με τροφές των κατηγοριών 2 και 3, και πιο συγκεκριμένα που έχουν εξαπλάσιες ποσότητες ζάχαρης, αυξημένη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών και αλατιού, ενώ η πρόσληψη φυτικών ινών είναι μειωμένη, σύμφωνα με έρευνες που διεξήχθησαν στον Καναδά και τη Βραζιλία (Monteiro et al., 2010; Moubarac et al., 2013). Οι τροφές αυτές καλύπτουν τις ενεργειακές ανάγκες μας, χωρίς απαραίτητα να συνεισφέρουν με θρεπτικά συστατικά στον οργανισμό μας (Carlos A. Monteiro, 2009).

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Δρ. Chan και τους συναδέλφους του (2013), φανερώνει πως η μη ισορροπημένη διατροφή που αποτελείται από τις υπερ-επεξεργασμένες τροφές που τα τελευταία χρόνια ευδοκιμούν παγκοσμίως, έχει ως απόρροια της αστάθεια του μικροβιώματος του εντέρου, πράγμα που μπορεί να προκαλέσει κλινικές επιπτώσεις, όπως η δυσβίωση που έχει άμεσα συνδεθεί με διαβήτη τύπου II. Τέλος, η παχυσαρκία, από μόνη της σχετίζεται με νόσους όπως ο καρκίνος ή οι καρδιαγγειακές ασθένειες, για τη σύνδεση των οποίων θα αναλυθούν παρακάτω.

3.1.1. Παχυσαρκία και SARS Covid-19

Η διαρκής ανάπτυξη των υπερ-επεξεργασμένων κατασκευασμάτων τροφίμων σε συνδυασμό τις πρόσφατες συνθήκες στις οποίες η πλειονότητα του πληθυσμού όφειλε να μένουν στο σπίτι λόγω της έξαρσης του ιού SARS Covid-19 σε πανδημία οδήγησε σε όξυνση του φαινομένου της παχυσαρκίας. Οι ήδη υπέρβαροι ή παχύσαρκοι άνθρωποι επίσης βίωσαν έντονες συνθήκες στρες οι οποίες ενδεχομένως τους προωθούσαν σε ανθυγιεινές έξεις διατροφής και συνεπώς σε επιπλέον προσθήκη βάρους. Κι ενώ η ανάγκη για φθινό και εύκολο φαγητό εξ αιτίας της οικονομικής πτώσης οδηγούν στην προτίμηση επεξεργασμένων τροφών, δυσχαιρένεται ακόμη περισσότερο το φαινόμενο της παχυσαρκίας (Mattioli et al., 2020; Mediouni et al., 2020; Torres & Nowson, 2007). Η κατανάλωση εύκολων τροφών όπως υδατάνθρακες έχει ειπωθεί πως επάγει την απελευθέρωση σεροτονίνης λόγω της ανύψωσης του γλυκεμικού δείκτη, η οποία βοηθάει στη βελτίωση της διάθεσης (Mattioli et al., 2020; Rodríguez-Martín & Meule, 2015).

Μολαταύτα, μία έρευνα από τον Zachary και τους συνεργάτες του (2020) δείχνει πως περίπου 59 % από τους 120 συμμετέχοντες διατήρησαν το βάρος τους ενώ το 15 % αυτών έχασαν 2 με 4,5 κιλά και το 4 % παραπάνω από 5 κιλά. Από την άλλη μεριά, το 22

% των ερωτηθέντων μαρτύρησε πως πήραν 2 με 4,5 κιλά. Συμπληρωματικά, πάνω από το μισό των δειγμάτων τρέφονταν είτε επειδή είχαν άγχος, είτε γιατί λαχταρούσαν συγκεκριμένες τροφές που έβλεπαν ή μύριζαν ή λόγω οκνηρίας (Zachary et al., 2020). Συνολικά, ακόμη δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που θα αναφέρουν τις πραγματικές επιπτώσεις που είχε και θα έχει η περίοδος της καραντίνας στη σωματική υγεία του κάθε ανθρώπου, ενώ συνίσταται και παροτρύνεται η άσκηση στο σπίτι και η ελεγχόμενη διατροφή μέσω διαδικτυακών προγραμμάτων με ειδικούς.

3.2. Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στον άνθρωπο

Λόγω της συνεχής κανονικοποίησης που προωθείται για την κατανάλωση υπέρμετρων ποσοτήτων φαγητού, χωρίς να εστιάζεται αρκετά η συζήτηση προς τις καταστρεπτικές συνέπειες της παχυσαρκίας, πολλές φορές παραβλέπεται το πόσο επιβλαβές μπορεί να γίνει το επιπλέον βάρος όταν είναι υπερβολικό. Πέραν των ψυχολογικών επιπτώσεων που κάποιος παθών/ούσα μπορεί να βιώνει, σοβαρές σωματικές ή και συνδυασμός σωματικών και ψυχολογικών αρνητικών συμπτωμάτων δύναται να εμφανιστούν σε πάσχοντες. Σε αυτήν την ενότητα, θα συζητήσουμε τις πολυπληθείς επιπτώσεις που μπορεί να επιφέρει η παχυσαρκία σαν μια επιδημική πλέον νόσο. Εξαρτάται από το πόσο σοβαρή είναι η κατάσταση, δηλαδή σε ποιο εύρος ΔΜΣ περιλαμβάνεται ο παθών/ούσα, όπως περιγράφηκε από την Uzogara (2017). Συγκεκριμένα, οι άνθρωποι με ΔΜΣ μεταξύ 30 και 34,9 κιλά/τετρ. μέτρο κατατάσσονται ως ήπιας ή τάξης I παχυσαρκίας. Η δεύτερη σοβαράς μορφής παχυσαρκίας ομάδα περιλαμβάνει τα άτομα με ΔΜΣ μεταξύ 35 και 40 κιλά/τετρ. μέτρο ή οι παχύσαρκοι τάξης II, ενώ η τρίτη ακραία τάξη ή τάξη III είναι εκείνοι οι οποίοι ανήκουν στο εύρος ΔΜΣ 40 κιλών/τετρ. μέτρο και άνω (Jensen et al., 2014).

Η συνοσυρότητα της παχυσαρκίας με άλλες ασθένειες ως αποτέλεσμα της σοβαρότητας της προαναφερθείσας νόσου συμπεριλαμβάνει μια πλειάδα καρδιαγγειακών νοσημάτων, κάτι που θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο αυτής της διατριβής.

Κατάσταση Βάρους	Τάξη ΔΜΣ
Λιποβαρής	< 18,5
Φυσιολογικό/Υγιές βάρος	18,5 – 24,9
Υπέρβαρος	25 – 29,9
Παχύσαρκια τάξης I (ήπια)	30 – 34,9
Παχύσαρκια τάξης II (σοβαρή)	35 – 39,9
Παχύσαρκια τάξης III (ακραία)	40 +

Πίνακας 2: Γενική κατάταξη Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) σε σχέση με την κατάταξη του βάρους, με εξαίρεση δεδομένα από Ασία (Jensen, et al. 2014).

3.2.1. Συνοσυρότητα με διαβήτη τύπου II, ζάχαρο και αντίσταση ινσουλίνης

Μεταξύ άλλων, οι πιο συχνές ασθένειες που σχετίζονται με την παχύσαρκια είναι ο διαβήτης, το ζάχαρο και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Η σύνδεση της παχύσαρκιας με το διαβήτη δεν είναι ακόμη πλήρως ξεκαθαρισμένη, κι ενώ οι περισσότεροι πάσχοντες διαβητικοί είναι πιθανό να είναι παχύσαρκοι, οι περισσότεροι παχύσαρκοι δεν είναι διαβητικοί (Eckel et al., 2011). Υπάρχουν έρευνες που ισχυρίζονται πως η προοικονομία αντίληψης συνοσυρότητας με διαβήτη τύπου II είναι η πιθανή εμφάνιση προφλεγμονωδών κυτοκινών, που είναι παράγοντας νέκρωσης, αντίσταση στην ινσουλίνη και μη-φυσιολογικός μεταβολισμός λιπαρών οξέων.

Μιας άλλης μορφής διαβήτη η οποία είναι άξια αναφοράς είναι η δημιουργία διαβήτη κατά την κύηση, καθώς είναι αποδεδειγμένο πως υπάρχει αυξημένο ρίσκο σε έγκυες γυναίκες όταν παίρνουν πολύ βάρος κατά την εγκυμοσύνη (Leslie, et al. 2013; Rasmussen, et al. 2009; Jevitt, et al. 2007; Kotsis, et al.2010). Σαν υποσημείωση, να αναφερθεί πως μια εν δυνάμει μητέρα που είναι παχύσαρκη έχει ιδιαίτερες πιθανότητες να εμφανίσει έντονες επιπλοκές κατά την κύηση ή/και τη γέννα, καθώς και επιδράσεις που βλάπτουν το παιδί. Ονομαστικά, μπορούν να προκληθούν προβλήματα στη μητέρα όπως υπέρταση, πρόωμη γέννα ή και αιμορραγία κατά τη διάκρεια της, ενώ στο παιδί ενδέχεται

να γεννηθεί με πολύ χαμηλό βάρος, καθώς και μακροχρόνια προβλήματα όπως ο παιδικός διαβήτης τύπου I που εξελίσσεται σε τύπου II, καρδιακές παθήσεις και παχυσαρκία (Leddy, et al. 2008).

Όσον αφορά την αντίσταση στην ινσουλίνη, ο αρθρογράφος επίσης αναφέρει πως η επιρροή της παχυσαρκίας στο ρίσκο νόσησης από διαβήτη καθορίζεται και από παράγοντες όπως σε ποια σημεία του σώματος γίνεται μεγαλύτερη συσσώρευση λίπους κι όχι μόνο από το επίπεδο της σοβαρότητας (Eckel et al., 2011). Ακόμη βέβαια χρειάζεται μεγαλύτερη γνώση των πιθανών επιδράσεων που μπορεί να έχουν διαφορετικοί τύποι λιπωδών κυττάρων και ποια είναι η συνεισφορά τους στην μεταβολική ομοιόσταση, καθώς υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν πως ο ανθρώπινος οργανισμός ανάλογα με τους υπότυπους λιπώδη ιστού που διαθέτει μπορεί να επιδράσει διαφορεικά την ομοιόσταση της γλυκόζης (Eckel et al., 2011).

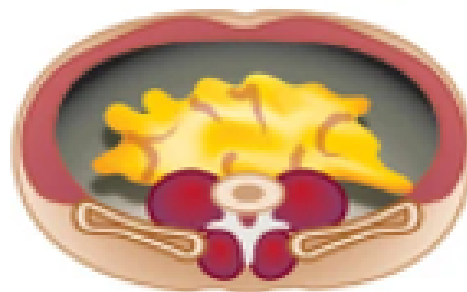
3.2.2. Πιθανότητες συνεμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, παρεμφερών ασθενειών και οικογενειών χοληστερολαιμιών

Η πιθανότητα συνεμφάνισης υψηλής συγκέντρωσης LDL, τριγλυκεριδίων και μεταβολικών ασθενειών είτε ταυτόχρονα ή ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας είναι μη αμελητέα και αρκετά προβληματική για τον/την πάσχοντα. Η παχυσαρκία ανέκαθεν συνδέεται με υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων στον οργανισμό, καθώς και με μικρά LDL συσσωρευμένα κυστίδια, χαμηλές τιμές HDL, αιτίες για εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας ή υπερτριγλυκερολαιμίας που συνήθως προοικονομούν άλλες ασθένειες (Singh et al., 2011; Vekic et al., 2019). Η δυσλιπιδαιμία είναι μια ικογένεια ασθενειών που σχετίζονται με το μεταβολισμό λιποπρωτεϊνών, που συμπεριλαμβάνει λιποπρωτεϊνική υπερ-παραγωγή ή μειωμένη παραγωγή αυτής. Συγκεκριμένα, μπορεί να εμφανιστεί με τα συμπτώματα που αναφέραμε προηγουμένως (χαμηλή HDL, υψηλή LDL και τριγλυκερίδια, αντίσταση ινσουλίνης) και να οδηγήσει ακόμη και σε μεταβολικό σύνδρομο (Misra, et al. 2005a, 2006b; Vikram et al. 2003a, 2003b; Snehalatha, et al. 2003; Mohan, et al. 2007; Adult Treatment Panel III, 2002).

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετιστεί με παχυσαρκία που εστιάζεται κυρίως στην κοιλιακή περιοχή, και σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη

Χοληστερόλη – Τμήμα Θεραπείας Ενηλίκων (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III - NCEP-ATP III) αναφέρεται πως όλο και περισσότεροι νοσούντες είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι που φανερώνουν τις ανάλογες επιβλαβείς επιδράσεις σε μεταβολικά μονοπάτια λόγω κακής θρέψης υπερ-επεξεργασμένων τροφών (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001; Abbasi, et al. 2002; Despres, et al. 1990). Πιο συγκεκριμένα, περίσσειο σπλαχνικό λίπος μπορεί να ευθύνεται σε χαρακτηριστικά αντίστασης ινσουλίνης, αλλά μπορεί ακόμα και να θεωρηθεί σαν ένδειξη δυσλειτουργικού λιπώδους ιστού ο οποίος αδυνατεί να αποθηκεύσει σωστά ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού. Οι επιπτώσεις αυτών των δυσλειτουργιών ενδεχομένως να αποτελέσουν ευαισθησία στο άτομο με αποτέλεσμα να αναπτύξει μεταβολικό σύνδρομο. Υπάρχουν ενδείξεις πως αν η υπολειπόμενη ενέργεια διοχετεύεται σε υποδόριο λιπώδη ιστό που είναι ινσουλينو – ευαίσθητο, μπορεί να αποφευχθεί η δημιουργία μεταβολικού συνδρόμου. Από την άλλη μεριά, αν υπάρχει ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη ή έλλειψη λιπώδους ιστού που αποτρέπουν την αποθήκευση της ενέργειας, το πλεόνασμα σε τριγλυκερίδια αποθηκεύεται σε ανεπιθύμητες περιοχές όπως στην καρδιά, τους σκελετικούς μύες, το συκώτι, καθώς και σε σπλαχνικές περιοχές που περιγράφονται και ως εκτοπικό λίπος (Εικόνα 5) (Després & Lemieux, 2006). Λόγοι που ίσως ευθύνονται για τα προαναφερθέντα προβλήματα μπορεί να είναι και γενετικοί παράγοντες, δυσπροσαρμοστικότητα αντίδρασης σε στρεσογόνες καταστάσεις καθώς και επιβλαβείς συνήθειες όπως το κάπνισμα (Björntorp, 1991; Bouchard et al., 1990).

Κανονική Λιπαρότητα



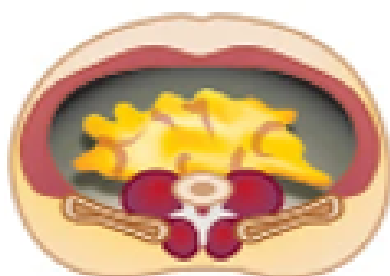
Πλούσιο σε ενέργεια φαγητό (μεγάλη ποσότητα λίπους και ζάχαρης)

Έλλειψη σωματικής άσκησης

Θετική ισορροπία
ενέργειας

- Κόπνισμα
- «Κοσμάς» γονίδια
- Κακή προσαρμοστικότητα στο στρες

Υποδόρια παχυσάρια (Υγιής λιπώδης ιστός)



ΜΗ ΕΚΤΟΠΙΚΟ ΛΙΠΟΣ



Χαμηλό μυικό λίπος

Σπλγχνική παχυσάρια (Δυσλιπιδαιμικό λιπώδης ιστός)



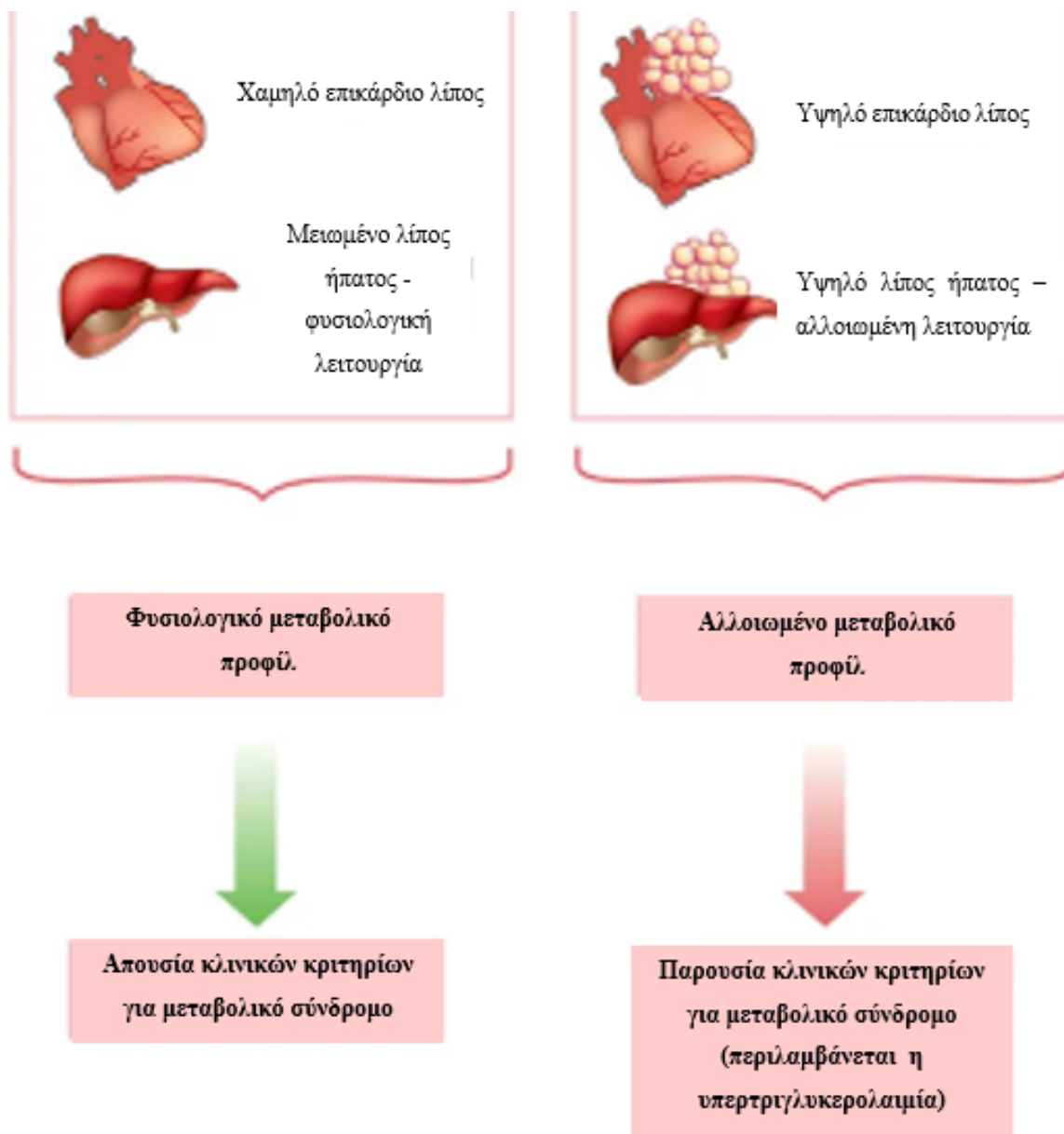
- Αλλαγή στο μεταβολισμό ελεύθερων λιπαρών οξέων

- Μη φυσιολογική απελευθέρωση λιπιδίων

ΥΠΕΡΧΕΙΛΙΣΗ ΛΙΠΟΥΣ - ΕΚΤΟΠΙΚΟ ΛΙΠΟΣ



Υψηλό μυικό λίπος (επιδεικνυτικά λιπίδια)



Εικόνα 7: Πιθανή πορεία ανάπτυξης λιπώδους ιστού που προκύπτουν είτε από κακή διατροφή και γενικότερα επιβλαβείς συνήθειες, γενετικούς παράγοντες και κακή προσαρμογή στο στρες που οδηγούν σε εκτοπικό λίπος ή/και μεταβολικό σύνδρομο, ή από υγιεινές επιλογές και βέλτιστα γονίδια όπου δεν υπάρχει έντονος κίνδυνος (Després & Lemieux, 2006).

3.2.3. Δυσλειτουργία αναπαραγωγικού και ουροποιητικού συστήματος, φλεγμονών και καρκίνων

Ανάμεσα στις εκατοντάδες εκβάσεις ή συνοσηρές καταστάσεις με την παχυσαρκία είναι και τα προβλήματα αναπαραγωγής, όπως είναι η σύλληψη και η εμφύτευση του σπερματοζωαρίου στις γυναίκες, ενώ για τους άντρες υπάρχουν επιπτώσεις όπως χαμηλή κινητικότητα, μειωμένη ποιότητα ή χαμηλή συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (Brewer and Balen, 2010; Palmer, et al. 2012). Επιπλέον θέματα αναπαραγωγής περιλαμβάνουν στειρότητα, αναπαραγωγικές επιπλοκές και δυσλειτουργία στην αναπαραγωγή (Pasquali, Patton & Gambineri, 2007; Weiss, et al. 2004).

Επιπροσθέτως, αναφέρονται επιπλοκές όπως αιμορραγίες, φλεβικοί θρομβοεμβολιασμοί (VTE) και φλεγμονές, οι οποίοι μπορούν να προκύψουν από παχυσαρκία (Esser, et al. 2014; Gregor, et al. 2011; Halvorson, et al. 2015; Taura, et al. 2014). Όντας παχύσαρκος, ο λιπώδης ιστός, το συκώτι, τους μύες και το πάγκρεας είναι σημεία αιχμής στα οποία σχηματίζονται πολύ συχνά φλεγμονές (Esser et al., 2014). Ακόμη, είναι άξιο σημείωσης πως σε εξαιρετικές περιπτώσεις υπάρχει πιθανότητα ανάπτυξης καρκινωμάτων στο έντερο, το ενδομήτριο, τον προστάτη και τους μαστούς (Uzogara, 2017). Συγκεκριμένα, οι περιπτώσεις καρκινοπαθών που προκαλούνται από την παρουσία παχυσαρκίας (De Pergola et al., 2013).

3.2.4. Λοιπές παθήσεις που σχετίζονται με παχυσαρκία

Η επιρροή της παχυσαρκίας επεκτείνεται τόσο σε σωματικές βλάβες όσο και σε ψυχικές. Όσον αφορά τις σωματικές βλάβες ονομαστικά η υψηλή πίεση (Kotsis et al., 2010), μυοσκελετικές ασθένειες όπως η οστεϊκή και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Lu et al., 2014; Magliano, 2008), η δημιουργία εκτοπικού λίπους στο ήπαρ - λιπώδες ήπαρ (Cusi, 2012) ή πολυκυστικές ωοθήκες (Anderson et al., 2014). Σε άλλου επιπέδου ζητήματα, ενδεχομένως να υπάρξουν προβλήματα με τον ύπνο όπως δυσχέρια στην αναπνοή, άσθμα και άπνια (Drager et al., 2013; Salome et al., 2010; Zammit et al., 2010).

Από την άλλη μεριά, οι ψυχολογικές επιδράσεις δεν είναι καθόλου αμελητέες και παραβλέψιμες καθώς πλήττεται σημαντικά το άτομο. Υπάρχουν περιπτώσεις εμφάνισης κατάθλιψης λόγω κατακριτέας εικόνας σώματος που οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα

αυτοπεποίθησης (Seminis et al., 2012). Επιπλέον, σημειώνεται πως ορισμένα άτομα δυσκολεύονται να εξελίξουν την κοινωνική τους ζωή λόγω της χαμηλής αυτοεκτίμησης που ενδεχομένως αναπτύσσουν λόγω της εξωτερικής εμφάνισης που παράλληλα μπορεί να τους περιορίσει να συμμετέχουν σε κοινωνικά δρώμενα σε ακραίες περιπτώσεις (Uzogara, 2017).

Τέλος, οικονομικά προβλήματα μπορούν να συντρίψουν τους πάσχοντες καθώς χρειάζονται εξετάσεις και φαρμακευτικές θεραπείες για τα προαναφερθέντα συνοσηρά νοσήματα (Uzogara, 2017). Είναι γεγονός ότι η μάστιγα της παχυσαρκίας είναι ένα μείζον ζήτημα που δεν πρέπει να παραβλέπεται, καθώς υπάρχουν σοβαρές και μη – αναστρέψιμες επιπτώσεις για τον ανθρώπινο οργανισμό που μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο θάνατο, αποβολές και μόνιμα προβλήματα σε απόγονους. Είναι, λοιπόν, σημαντικό, να υπάρχει σωστή ενημέρωση ως προς τη θρέψη, την άσκηση, καθώς και τις επιπτώσεις τέτοιων ή παρεμφερών νοσημάτων με σκοπό την πρόληψη και την πρόωρη αντιμετώπιση των δυσμενών επιπτώσεων.

3.3. Γενετική κι επιγενετική βάση της παχυσαρκίας

Η υποβοσκόσουςα αιτιολογία που μπορεί να επιτελέσει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας όπως έχουμε αναφέρει μπορεί να είναι ποικιλόμορφη. Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναλωθούμε κυρίως στη γενετική και επιγενετική σκοπιά της αιτιολογίας της παχυσαρκίας, μια προσπάθεια που συλλογικά γίνεται από ερευνητές από τα μέσα του '90. Η προσπάθεια αυτή αφορά την ταυτοποίηση των υπεύθυνων γενετικών τόπων και γονιδίων και κατά την πορεία αυτής της εξερεύνησης επικράτησαν δύο τύπου γενετικά προκαλούμενες παχυσαρκίες: η μονογονιδιακή και η πολυγονιδιακή (Martínez-Hernández et al., 2007).

3.3.1. Γονίδια που σχετίζονται με ανάπτυξη παχυσαρκίας

Πολλές μελέτες έχουν ερευνησει διεξοδικά πιθανές μεταλλάξεις στο γονίδιο της λεπτίνης, μιας ορμόνης που ευθύνεται για την έλλειψη του αισθήματος πείνας καθώς βοηθάει στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας του οργανισμού, χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία σύμφωνα με τον Hernandez το 2007. 12 χρόνια μετά ο Izquierdo και οι

συνεργάτες του δηλώνουν τη δυσκολία ρύθμισης της λεπτίνης με φυσικό τρόπο, καθώς και τη αδυναμία της να χορηγηθεί σε ασθενείς για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας (2019). Ο λόγος είναι πως το αίσθημα της πείνας προέρχεται από σήματα που παρέχονται από τον εγκέφαλο και είναι εξαιρετικά δύσκολο να περάσει εξογενώς η λεπτίνη τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Παρ' αυτά, έρευνες δείχνουν πως εκ γενετής εμφάνιση ανεπάρκειας λεπτίνης ή μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα λεπτίνης (LEPR) σχετίζεται με πρόωμη παχυσαρκία (από 2 μέχρι 8 ετών) ή κοιλιακή παχυσαρκία (Antunez-Ortiz et al., 2017) και ενδείξεις φλεγμονής (Hernandez, et al. 2007; Kohlsdorf, et al. 2018). Τέτοιου είδους μεταλλάξεις κατατάσσονται στην κατηγορία της μονογονιδιακής παχυσαρκίας (Hernandez et al., 2007). Ακόμη, μετά από έρευνα του Antunez-Ortiz και συναδέλφων, γονίδια όπως ο νευρωνικός αυξητικός παράγοντας 4 (NEGR4) και άλλα δύο (ARHGEF4, CPXCR1) σχετίζονται με κοιλιακή παχυσαρκία (2017).

Εν αντιθέσει, μικροαλλαγές που συμβαίνουν στο γονίδιο του υποδοχέα της μελανοκορτίνης (MC4R) είναι ένδειξη πρόωμης εμφάνισης παχυσαρκίας (Kublaoui et al., 2006; Lubrano-Berthelie et al., 2006). Συγκεκριμένα, υπάρχουν τουλάχιστον 70 από αυτές τις μεταλλάξεις, κάποιες από αυτές με συνεπικρατή τρόπο κληρονόμησης, που ευθύνονται για υπερφαγία αλλά και για πρόωμη παχυσαρκία, ενώ το γονίδιο πλέον θεωρείται το δεύτερο πιο σημαντικό γονίδιο όπου σχετίζεται με την ανάπτυξη της νόσου (Hernandez et al., 2007; Xi et al., 2012; Yu et al., 2020). Υπάρχουν ακόμη μεταλλαγές στο γονίδιο του νευροπεπτιδίου Y (NPY), το οποίο απελευθερώνεται από τον εγκέφαλο κατά τις υπογλυκαιμίες ή τη νηστεία (Rossum et al., 2006). Επίσης, πρωτεΐνες που συντίθενται στο γαστροεντερικό σωλήνα επίσης επηρεάζουν στην πρόσληψη θρεπτικών, όπως το ορεξογενές πεπτίδιο (ghrelin) το οποίο έχει βρεθεί πως μεταλλαγές αυτού μπορούν να επάγουν την ανάπτυξη παχυσαρκίας κατά την εφηβεία (Holst et al., 2006). Ακόμη ένα γονίδιο που αν μεταλλαχθεί συσχετίζεται θετικά με λιπογένεση και αυξημένο ΔΜΣ είναι το PPAR γ 2 (Marti and Martinez, 2004), αγωνιστές του οποίου χρησιμοποιούνται μάλιστα σαν αγωγή για την αντίσταση ινσουλίνης. Επιπλέον, η απώλεια του ομόλογου 1 μονής πλευράς (SIM1) γονιδίου επίσης σχετίζεται με υπερφαγία και συνδρομική παχυσαρκία (Bell et al., 2005).

Άλλα γονίδια που σχετίζονται με την ανάπτυξη παχυσαρκίας είναι αυτά που σχετίζονται με τη θερμογένεση του ανθρώπινου οργανισμού που εμπλέκονται με τον

ενεργό μεταβολισμό λιπιδίων στο λιπώδη ιστό (Hernandez et al., 2007). Μεταλλάξεις στο γονίδιο του β2-αδρενεργικού υποδοχέα (ADRB2), ο οποίος κωδικοποιεί μια λιπολυτική πρωτεΐνη – υποδοχέα στο λιπώδη ιστό έχουν σχετιστεί με νόσους όπως η παχυσαρκία καθώς και η υπέρταση (Marti & Martinez, 2006). Από την άλλη μεριά ο ADRB3 είναι β3 αδρενεργικός υποδοχέας που εμπλέκεται στο ρυθμό της λιπόλυσης σηματοδοτούμενης από κατεχολαμίνες, καταλύοντας βασικές διεργασίες στο μεταβολισμό λιποκυττάρων (Marti & Martinez, 2006). Πέρα από την οικογένεια των αδρενεργικών υποδοχέων, πολυμορφισμοί (SNPs) των διαζευκτικών πρωτεϊνών (UCPs) που κι αυτές έχουν ρόλο στη θερμορρύθμιση του οργανισμού έχουν συσχετιστεί με αυξημένη LDL, μειωμένη HDL, υψηλά τριγλυκερίδια, καθώς και με εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας (μετα από έρευνα που διεξήχθη στην Τουρκία) (Gul et al., 2017; Samano et al., 2018).

Επιπρόσθετα γονίδια συσχέτισης με παχυσαρκία ή με αυξημένο ΔΜΣ, στα οποία παρουσιάστηκαν μεταθετά στοιχεία, είναι αυτά της σιέλου και του παγκρέατος αμυλάσης (AMY1A, AMY2A αντίστοιχα) (Falchi et al., 2014; Mejia et al., 2015, Bonnefond et al., 2017), κάτι που όμως αμφισβητήθηκε από έρευνα στην Ασία που δε βρήκε τέτοια συσχέτιση (Yong et al., 2016). Ακόμη, το γονίδιο α-κετογλουτερικο-εξαρτώμενης διοξυγενάσης (FTO – FaT mass and Obesity-associated protein) όταν διαθέτει συγκεκριμένα SNPs προωθεί τη διάθεση για παχυσαρκία (Ramos-Lopez & Martinez, 2020).

Είναι άξιο αναφοράς πως στην κατηγορία μονογονιδιακής παχυσαρκίας εμπίπτουν και μεταλλάξεις στο γονίδιο της προ-όπιο-μελανοκορτίνης (POMC) που συνδέεται με την παραγωγή του MC4R και έχει δειχθεί πως απώλεια λειτουργίας της POMC ή επιγενετικές τροποποιήσεις του γονιδίου οδηγεί σε πρόωμη παχυσαρκία (Hernandez et al., 2007; Marco et al., 2016). Τέλος, υπάρχουν αναφορές πως γονίδια που συμμετέχουν στο μεταβολισμό λιπιδίων απολιποπρωτεΐνη A2, A5 και B σε συνδυασμό με δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά, είχαν εμφανίσει πολυμορφισμούς και ήταν δείκτες ένδειξης παχυσαρκίας (Ramos-Lopez & Martinez, 2020).

3.3.2. Σύνδρομα που σχετίζονται με παχυσαρκία

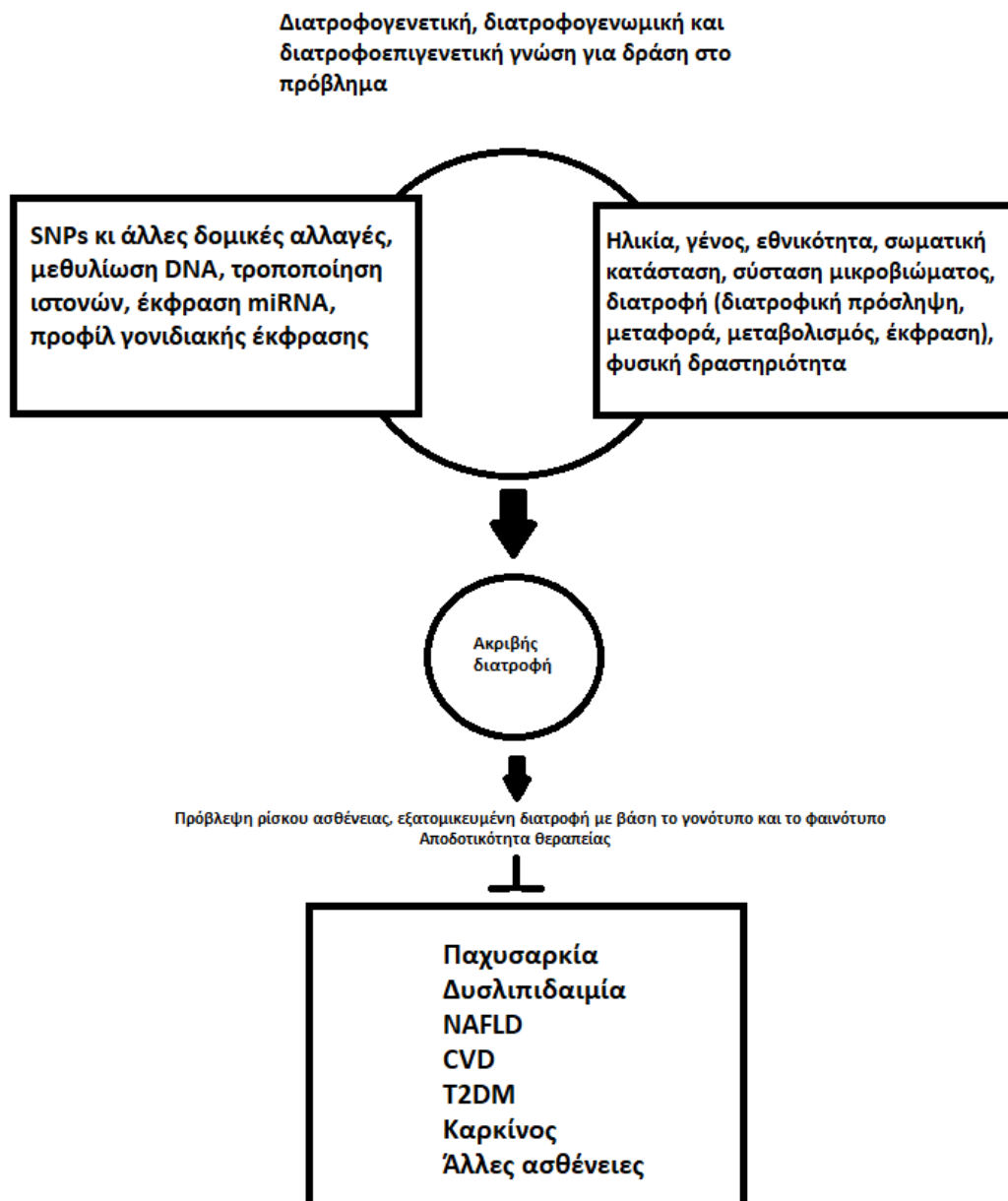
Υπάρχουν τουλάχιστον 20 χρωμοσωμικές ανωμαλίες ιδιαίτερα, αυτοσωμικών και φυλοσύνδετων, που είναι ικανές να δημιουργήσουν σύνδρομα (Bell et al., 2005; Faroqui 2005). Σε κάποια από αυτά, η συμπτωματολογία περιλαμβάνει υπερφαγία και υποθαλαμική δυσλειτουργία η οποία διαταράσσει τον κύκλο της όρεξης, όπως για παράδειγμα το σύνδρομο Prader-Willi που συμπεριλαμβάνει υποτονία, παχυσαρκία και υπερφαγία (Hernandez et al., 2007), καθώς η πρωτεΐνη ghrelin υπερπαράγεται και αλληλεπιδρά με την POMC, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η όρεξη. Ένα τελευταίο παράδειγμα είναι το σπάνιο σύνδρομο Bardet-Biedl, που βέβαια οι πιθανότητα εμφάνισης είναι 1/100.000 είναι ένα σύνδρομο που εμφανίζει κεντρική παχυσαρκία κατά 75 % (Bell et al., 2005). Παρ' αυτά, οι συνδρομικές αυτές μορφές είναι σπάνιες και πολύ πιο πολύπλοκες από τις μονογονιδιακές ασθένειες και δύσκολα ταυτοποιήσιμες.

Υπάρχουν χρωμοσωμικές διαφορές μεταξύ φύλων (αλλά όχι γένους) που είναι απόρροια επίδρασης των φυλετικών χρωμοσωμάτων. Συγκεκριμένα, μεταξύ αρσενικού και θηλυκού, καθώς το θηλυκό φυσιολογικά έχει περισσότερο λίπος για την παροχή ενέργειας στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης . Επιπροσθέτως, υπάρχει διαφορετική συσσώρευση λίπους μεταξύ γυναίκας που συσσωρεύεται υποδόρια ενώ στους άντρες σπλαχνικά, ενώ παράλληλα ο ανδρικός οργανισμός είναι πιο αποτελεσματικός στο να κινητοποιεί αποθηκευμένο λίπος. Πιθανές θεραπείες θα έπρεπε να λαμβάνουν υπ' όψιν αυτές τις διαφορές με σκοπό τη δημιουργία κατάλληλης αγωγής ή αποτελεσματικής διατροφής (Reue, 2017).

3.4. Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με Διατροφογενετική

Μέχρι στιγμής έχουμε αναφέρει μερικούς από τους λόγους που η παχυσαρκία είναι ένα μείζον πρόβλημα στην παγκόσμια κοινωνία, καθώς και αιτίες που μπορεί να οδηγούν στην έξαρση αυτή, ενώ παράλληλα, έγινε αναφορά για τις σοβαρές επιπτώσεις του πάσχοντα στην υγεία του αλλά και στην καθημερινότητα του. Σε αυτήν την ενότητα θα εστιάσουμε στο πως μπορεί να μειωθεί σημαντικά το φαινόμενο της παχυσαρκίας, χρησιμοποιώντας νέους τρόπους προσέγγισης, όπως αυτή της Διατροφογενετικής.

Επειδή η επίδραση των πολυμορφισμών (SNPs) στην παχυσαρκία είναι γενικά ήπια, υπάρχουν μετρήσεις πολυγενικών σκορ ή γενετικού ρίσκου εναλλακτικά (GRS), για την προσθετική δράση πολλαπλών γενετικών τόπων σε σχέση με τη διαίτα (Moonesinghe et al., 2010). Ένα πολυγενικό σκορ, είναι μια μέτρηση της γενετικής αξιοπιστίας ενός ατόμου μετρώντας τα αλληλία με το υψηλότερο ρίσκο (πρέπει να είναι γνωστά) με σκοπό να βγει μια τιμή που αφορά τον εκάστοτε ενδιαφερόμενο (Bailey & Igo, 2016). Για παράδειγμα, ένα GRS συγκεκριμένα για παχυσαρκία έδειχνε αυξημένο μετά από κατανάλωση μεγάλης ποσότητας κορεσμένων λιπαρών, πρωτεϊνών ζωικής προέλευσης και υδατανθράκων (Goni et al., 2015).



Εικόνα 8: Διατροφογενετικές και διατροφογενωμικές προσεγγίσεις για την πρόγνωση, πρόληψη κι αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και παρεμφερών χρόνιων ασθενειών (Ramos-Lopoez et al., 2017)

3.4.1. Επίδραση συνδυασμού διατροφής και πολυμορφισμών στην κατανομή λίπους και την παχυσαρκία

Ο ρόλος των θρεπτικών συστατικών στην ανάπτυξη παχυσαρκίας είναι σημαντικός να αναφερθεί για την αντιμετώπιση της. Μετά από πολύχρονη έρευνα, πλέον μας είναι γνωστό πως η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) η οποία βρίσκεται σε φρούτα όπως εσπεριδοειδή, φράουλες, πατάτες και μπρόκολο έχει συνδεθεί με υψηλότερα ποσοστά λίπους στην περιφέρεια, αν υπάρχει το γενετικό υπόβαθρο για κοιλιακή παχυσαρκία (Larsen Angquist et al., 2014).

Από την άλλη μεριά, η υψηλή πρόσληψη ασβεστίου, που βρίσκεται σε τροφές όπως τα γαλακτοκομικά, τα δημητριακά, το μπρόκολο και το λάχανο έχει βρεθεί ότι μειώνει τα ποσοστά λίπους στην περιφέρεια. Βέβαια, η πρόσληψη ασβεστίου από 1000 mg και πάνω δείχνει σημαντική αλλαγή (Larsen, Ångquist, et al., 2014). Επιπροσθέτως, 32 γενετικοί δείκτες παχυσαρκίας έχουν ερευνηθεί στους οποίους υπάρχει συσχέτιση αύξησης των δεικτών μετά από υπερ-κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη ή τηγανισμένων φαγητών (Qi et al., 2012, 2014). Παράλληλα, μειωμένο ρίσκο ανάπτυξης παχυσαρκίας με 77 εντοπισμένους γενετικούς δείκτες εμφανίζεται μετά από υψηλής καθημερινά ποσότητας καφεΐνης (Wang et al., 2017).

3.4.2. Η προσφορά της εξατομικευμένης διατροφής στην παχυσαρκία: Αντιμετώπιση και πρόληψη

Μέσα από διατροφογενετικές δοκιμασίες, υποστηρίζεται πως η μοίρα ενός γενετικά πιθανού νοσούντα παχυσαρκίας μπορεί να βελτιωθεί μέσα από την εξατομικευμένη διατροφή. Συγκεκριμένα, διατροφή βασισμένη στην απολιποπρωτεΐνη E (APOE) μέσω μιας διαδικτυακής έρευνας έδειξε μείωση στα ποσοστά κορεσμένων λιπαρών στον οργανισμό σε σχέση με συμβατικές δίαιτες, χωρίς όμως διαφορές στους APOE γονότυπους (on behalf of the Food4Me Study, 2016b). Η ευεργετική δράση της

μεσογειακής έρευνας έχει επίσης αναλυθεί και φαίνονται να υπάρχουν βελτιώσεις μετά από 6 μήνες τήρησης της (on behalf of the Food4Me Study, 2016a), κάτι που θα αναλυθεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια σε επόμενη ενότητα.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις, πως κάτω από συγκεκριμένους δείκτες που αυξάνουν την πιθανότητα παχυσαρκίας υπάρχει σημαντική μείωση βάρους μετά από τήρηση ορισμένου διατροφολογίου, κάτι που επίσης συμβαίνει σε άτομα που έχουν αντίστοιχους δείκτες για διαβήτη (Cha, Kang και Lee, 2018; Peter, McCaffery και Keller 2012). Σε εφήβους χωρίς ιδιαίτερους δείκτες παχυσαρκίας ενδείκνυται γρήγορη βελτίωση της παχυσαρκίας και γενικότερα του μεταβολισμού, έπειτα από τρίμηνη επιτήρηση του τρόπου ζωής τους (Moleres et al., 2012). Έχει επίσης βρεθεί πως σε διαβητικούς ανθρώπους ομόζυγους για την έλλειψη ινσουλίνης, τα χαμηλά επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) αυξάνουν το ρίσκο παχυσαρκίας (Rafiee et al., 2016) και καλό θα ήταν να αποφεύγονται.

Τα SNPs και η αλληλεπίδρασή τους με τη διατροφή είναι σημαντικό να είναι γνωστή καθώς υπάρχουν διαφορικές απαντήσεις συγκριτικά με διατροφολογικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στο θερμιδικό περιορισμό ή στην αλλαγή των διατροφικών συνηθειών (Ramos-Lopez et al., 2017). Πιο ειδικά, όταν υπάρχουν συγκεκριμένα SNPs των FTO, DHCR7, TFAP2B, MTNR1B γονιδίων, η χρήση διατροφής υψηλής σε πρωτεΐνη, μπορεί να οδηγήσει σε γρηγορότερη απώλεια βάρους, μείωση στην ινσουλίνη, είτε γρηγορότερη επαναπρόσληψη βάρους ή μειωμένο ρυθμό απώλειας βάρους αντίστοιχα (Zheng et al., 2012; Qi et al., 2015; Stocks et al., 2013, Goni et al., 2014). Στον παρακάτω πίνακα, φαίνεται ανάλογα με το γονίδιο που επηρεάζεται από SNPs ποια είναι η απόκριση των θρεπτικών μετά από παρατήρηση του οργανισμού.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ
GIPR	Χαμηλή σε λιπαρά	Σημαντική μείωση βάρους, γλυκόζης κι ινσουλίνης
TCF7L2	Υψηλή σε λιπαρά	Αργή απώλεια βάρους, αντίσταση ινσουλίνης
FTO	Υψηλή πρωτ./ Χαμηλά	Σημαντική απώλεια βάρους/ αργή μείωση

	λιπαρά	ινσουλίνης
CETP	Υψηλή σε λιπαρά	Σημαντική αύξηση στην HDL-c και μείωση τριγλυκεριδίων
IL6	Μεσογειακή διατροφή	Μειωμένη προσθήκη βάρους
LIPC	Χαμηλή σε λιπαρά	Σημαντικές μειώσεις στη συνολική χοληστερόλη και LDL-c, μικρή αύξηση της HDL-c
PPM1K	Υψηλή σε λιπαρά	Μικρότερες απώλειες βάρους και ινσουλίνης
IRS1	Υψηλή σε υδατάνθρακα	Σημαντικές μειώσεις στην ινσουλίνη και στην απώλεια βάρους
APOA5	Χαμηλή σε λιπαρά	Σημαντική μείωση συνολικής χοληστερίνης και της LDL-c
PCSK7	Υψηλή σε υδατάνθρακα	Σημαντικές μειώσεις στην ινσουλίνη
TFAP2B	Υψηλή σε πρωτεΐνη	Μεγαλύτερη επαναπρόσληψη βάρους
MTNR1B	Υψηλή σε πρωτεΐνη	Μικρή απώλεια βάρους (στις γυναίκες μόνο)
DHCR7	Υψηλή σε πρωτεΐνη	Σημαντικές μειώσεις στην ινσουλίνη

Πίνακας 3: Επίδραση τροφής σε σχέση με την ύπαρξη SNPs στα αναφερόμενα γονίδια. Με σειρά από πάνω προς τα κάτω, οι άνωθι πληροφορίες αποσπάστηκαν από τους: Grau et al., 2012; Huang et al., 2015; Qi et al., 2011; 2012; 2015a; 2015b; Razquin et al., 2010; Stocks et al., 2013; Xu et al., 2013; 2015; Zhang et al., 2012a; 2012b; Zheng et al., 2015.

Όπως έχουμε προαναφέρει, η εμφάνιση συγκεκριμένων μεταλλάξεων σε γονίδια σε συνδυασμό με ορισμένες τροφές, προδιαθέτουν την ανάπτυξη παχυσαρκίας. Γνωρίζοντας, το γενετικό υπόβαθρο του πελάτη, σαν προληπτική διατροφολογική προσέγγιση, μπορούμε να συντάξουμε ένα πρόγραμμα, το οποίο θα εξυπηρετεί στην αποφυγή των συνδυασμό αυτών (Πίνακας 4). Συνήθως οι τροφές αυτές είναι τα λιπαρά ή

και πιο συγκεκριμένα τα κορεσμένα, είναι καταστροφικά για άτομα που έχουν SNPs στα γονίδια NPY, LEPR, POMC και άλλα που έχουμε ήδη αναλύσει σε προηγούμενη ενότητα.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΑΠΟΦΥΓΗ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ
DAT, OPRM1, PENK	Υψηλή σε λιπαρά
ADRE1	Υψηλή σε σάκχαρα και λιπαρά οξέα
TH, DRD4	Υψηλή σε λιπαρά
OPN, TLR2/4, TNFA, ANDRE1, NFKB1 *	Υψηλή σε χοιρινό λίπος
NPY, DRD2	Υψηλή σε σάκχαρα και λιπαρά οξέα
POMC	Υψηλή σε σάκχαρα και λιπαρά οξέα
LEP, PLIN, SREBF1	Υψηλή σε σάκχαρα και λιπαρά οξέα
ADGRE1 *	Υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα

* προκαλούν φλεγμονές που συνδέονται με παχυσαρκία.

Πίνακας 4: Αποφυγή τροφών για το εκάστοτε γονίδιο που προδιαθέτει παχυσαρκία με σκοπό την πρόληψη. Πηγές: Alsio et al., 2014; Boque et al., 2013; Enos et al., 2014; Huang et al., 2003; 2005; La Fleur et al., 2010; Wang et al., 2013; van Dijk et al., 2009; Vucetic et al., 2010; Zhao et al., 2013.

Σημασία έχει να αναφερθεί πως η τακτική κατανάλωση τροφών όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά (Dziedzic et al., 2007), α-λιποϊκό οξύ (Huerta et al., 2017), πράσινο τσάι, θειοφλαβίνη, σταυρανθή φυτά (μπρόκολο, κουνουπίδι, ρόκα, σινάπι, λάχανο κ.ά.), σόγια και πολυφαινολικά του μήλου, ενδείκνυται πως ενισχύουν τον οργανισμό καθώς είναι βιοενεργά συστατικά που έχουν αντιοξειδοτική ή/και αντιμικροβιακή δράση, προλαμβάνοντας την παχυσαρκία αν καταναλώνονται και υπάρχει γενετικό υπόβαθρο για την πάθηση (Ramos-Lopez et al., 2017). Ακόμη, ακολουθώντας διατροφές με θερμιδικό περιορισμό φανερώνονται διαφορετική κυτταρική συμπεριφορά του λιπώδους ιστού σε ομάδες που την τήρησαν σε σχέση με όσους δεν την τήρησαν, καθώς και ομάδες που έχασαν βάρος και το διατήρησαν ή το ξαναπήραν (Goyenechea et al., 2009; Marquez-

Quinones et al., 2010). Αύξηση προφλεγμονωδών γονιδίων και κυτταρικός θάνατος ή πολλαπλασιασμός στο λιπώδη ιστό είναι κάποιες από τις παρατηρήσεις ερευνητών σε ανθρώπων που ανέκτησαν το βάρος τους (Goyenechea et al., 2009).

ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΤΟΧΟΙ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΩΦΕΛΗ
GALP, POMC, MCH, HCRT	Υψηλή σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα	Κατά της παχυσαρκίας
PLIN, PPARC1A, LEP, SREBF1, AEBP1, AQP7	Πολυφαινολικά μήλου	Κατά της παχυσαρκίας
NFE2L2, TXNRD1, SOD1/2	Μεσογειακή διατροφή	Αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη δράση

Πίνακας 5: Διατροφικές παρεμβάσεις σε συμμετέχοντες με συγκεκριμένο γενετικό προφίλ για την ευεργητική τους δράση. Πηγές: Boque et al., 2013; Dzedzic et al., 2007; Yubero et al., 2013.

3.4.3. Βελτίωση θεραπειών χρησιμοποιώντας την επίδραση του εντερικού μικροβιώματος

Αξιοσημείωτη είναι επίσης η συνεισφορά του εντερικού μικροβιακού φορτίου που συνεισφέρει στην απορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Το γενετικό προφίλ λακτάσης (LCT) φαίνεται να παρέχει μακροπρόθεσμες βελτιώσεις στα ποσοστά παραγωγής και κατανομής λίπους μεταξύ ανθρώπων που συντηρούν θερμιδικά χαμηλές και πρωτεϊνικά υψηλές διατροφές (Heianza, et al. 2018). Συγκεκριμένα, αυξημένο έχει βρεθεί το *Βιφιδοβακτήριο* σε φορείς που είχαν υπολειπόμενους γονότυπους λακτάσης (Goodrich, et al. 2017), το οποίο επωφελεί στην αναστολή της ανάπτυξης παχυσαρκίας (Almon, et al. 2012; Manco, et al. 2017). Εν αντιθέσει, πολυμορφισμοί στο γονίδιο της φωσφολιπάσης Δ (PLD1) αυξάνουν τα βακτήρια *Akkermansia* τα οποία δυσχεραίνουν την περίπτωση ανάπτυξης παχυσαρκίας (Davenport, et al. 2015). Παράλληλα, βακτήρια του γένους *Prevotella* επηρεάζονται από την παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο LYPLAL1, το οποίο σχετίζεται με την κατανομή του λίπους (Li, et al. 2018).

3.4.4. Επιγενετική επίδραση της διατροφής κατά της παχυσαρκίας

Η επιρροή που μπορεί να έχουν οι τροφές στο γενετικό μας υλικό ως επιγενετικές τροποποιήσεις έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο (βλ. ενότητα 1.4.2.). Για άλλη μια φορά η ζάχαρη και το λίπος είναι οι πρωταγωνιστές της επιβλαβούς δράσης πολλών γονιδίων που σχετίζονται με ανάπτυξης παχυσαρκίας, όπως μεθυλιώσεις των γονιδίων συνθάση λιπαρών οξέων, υποδοχέα οπιοειδών, λεπτίνη, προ-προ-εγκεφαλίνη και μεταφορέα ντοπαμίνης (Boque et al., 2013; Gracia et al., 2014; Uriarte et al., 2013; Vucetic et al., 2010). Επιπλέον, η ελλιπής θρέψη σε πρωτεΐνη προωθεί αλλαγές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων, διακόπτοντας την αναδιάταξη των ιστών με φυσιολογικό τρόπο σε βασικά ρυθμιστικά γονίδια (Sohi et al., 2011).

ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ (γονίδια)	ΔΙΑΤΡΟΦΗ
LEP, FASN	Υψηλή σε λιπαρά και ζάχαρη
OPRM1, PENK, DAT	Υψηλή σε λιπαρά

Πίνακας 6: Γονίδια τα οποία υπόκεινται μεθυλίωση λόγω κακής διατροφής υψηλής σε λιπαρά και σάκχαρα που μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Πηγές: Boque et al., 2013; Gracia et al., 2014; Uriarte et al., 2010; Vucetic et al., 2010.

Αντιστοίχως, τα θρεπτικά που αναφέρθηκαν (βλ. ενότητα 3.4.2.) είναι κατά της παχυσαρκίας και των φλεγμονών, όπως τα φαινολικά του μήλου, η μεσογειακή διατροφή και το πτεροστυλβένιο αναφέρονται σε έρευνες να επιδρούν θετικά μειώνοντας τις μεθυλιώσεις σημαντικών γονιδίων (Agron et al., 2016; Boque et al., 2013; Gracia et al., 2014). Η ανάστροφη δράση κάποιων τροφών, όπου αποτρέπουν την υπερβολική μεθυλίωση που θα συνέβαινε σε γονίδια μέσω της ευεργετικής τους επιρροής (Gracia et al., 2014). Για παράδειγμα, η χορήγηση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ρυθμίζει θετικά την έκφραση μικρών RNA αλληλουχιών που καταστέλλουν λιπογενή ή ακόμη και

ογκογενή (που προωθούν τον καρκίνο) γονίδια (Gil-Zamorano et al., 2014; Shah et al., 2011). Επίσης, έρευνες έχουν δείξει πως ο περιοσμός ενεργειακών πηγών έχει ευεργητικό ρόλο δρώντας επιγενετικά με το να περιορίζει ανώμαλα μοτίβα μεθυλιώσεων DNA και αλλαγές της χρωματινης (Li et al., 2011). Συμπερασματικά, η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης μπορεί να περιορίσει το γενετικό υπόβαθρο από το να εκφράσει τις επιβλαβείς του δράσεις είτε αυτές αφορούν ασθένειες, γήρανση και τη διάρκεια του προσδόκιμου ζωής, με επιγενετικό τρόπο (Martin et al., 2013).

ΜΕΘΥΛΙΩΣΕΙΣ (σε γονίδια)	ΔΙΑΤΡΟΦΗ	ΕΥΕΡΓΕΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ
PPARGC1A, SREBF1	Πολυφαινολικά μήλου	Κατά της παχυσαρκίας
IL4I1, MAPKAPK2, EEF2	Μεσογειακή Διατροφή	Κατά της φλεγμονής
FASN	Πτεροστυλβένιο	Κατά της παχυσαρκίας

Πίνακας 7: Ευεργητική δράση των πολυφαινολικών του μήλου, του πτεροστυλβένιου και της μεσογειακής διατροφής κατά της παχυσαρκίας και των φλεγμονών. Πηγές: Arpon et al., 2016; Boque et al., 2013; Gracia et al., 2014.

3.5. Η επιρροή της Μεσογειακής διατροφής κατά της παχυσαρκίας

Όπως έχει προαναφερθεί, είναι πλέον πολυσύχναστο φαινόμενο η θρέψη με πολύ συμπυκνωμένες ενεργειακά τροφές με υψηλά τα επίπεδα υδατανθράκων, σακχάρων και λιπών. Εν αντιθέσει, η Μεσογειακή διατροφή απαρτίζεται από καθημερινή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, σιτηρών, ελαιολάδου και φυτικών ινών και από περιορισμένη ποσότητα κόκκινου κρέατος, ζαχαρούχων ποτών και τροφών. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως η αλλαγή του διαιτητικού προφίλ έτσι ώστε να παρομοιάζει τη μεσογειακή διατροφή μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη δημόσια υγεία (Hu et al., 2013). Παρ' όλα αυτά οι αλλαγές αυτές δεν είναι αποτελεσματικές αν εφαρμοστούν με όμοιο τρόπο ως προς όλους τους ενδιαφερόμενους, καθώς είναι αναγκαίο να λαμβάνεται υπ' όψιν και το προφίλ μεταβολισμού ή βέλτιστα το γενετικό προφίλ (OECD, 2012).

Γι' αυτό τελευταία εφαρμόζεται η εξατομικευμένη διατροφή ($r = PN$) η οποία χρησιμοποιεί πληροφορίες φαινοτυπικές και γονοτυπικές για τη δημιουργία του διατροφολογίου (Livingstone, et al. 2016). Στην έρευνα του Livingstone και των συνεργατών του, η χρήση εξατομικευμένης διατροφής με χρήση διατροφογενετικής που επικεντρώνεται στο μεσογειακό τρόπο θρέψης ήταν πιο αποδοτική από τα γενικευμένα διατροφολόγια (2016). Ειδικότερα οι ενδιαφερόμενοι που είχαν ταυτοποιήσει το γενετικό τους προφίλ, η αποδοτικότητα ήταν πιο θετική από αυτούς που εξετάστηκαν σε φαινοτυπικό επίπεδο μόνο.

3.5.1. Διατροφογενετική ενάντια στην παχυσαρκία με χρήση εξατομικευμένης μεσογειακής διατροφής

Συμπληρωματική έρευνα του (Correa et al., 2020) αναφέρει πως η Μεσογειακή διατροφή έχει αντιφλεγμονώδη και ανοσορυθμιστική δράση καταστέλλοντας προφλεγμονώδεις πρωτεΐνες (Casas et al., 2017). Επιπροσθέτως, αν υπήρχε υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών με παρθένο ελαιόλαδο μειορρύθμισε την έκφραση ενός γονιδίου κυτταρικού θανάτου (NF-kB p65) και αυξορύθμισε την έκφραση του $ikBa$, που είναι αναστολέας του NF-kB (Camargo et al., 2012). Αντικαθιστώντας τα κορεσμένα λιπαρά της Δυτικής διατροφής με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα της Μεσογειακής, παρατηρήθηκαν μειωμένες ποσότητες οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, απολιποπρωτεΐνης B και PBMC (μονοκύτταρα κύτταρα) (Correa et al., 2020).

Πολυποίκιλες έρευνες έχουν αναφέρει την επίδραση της μεσογειακής διατροφής μετά από πολύχρονη επιτήρηση από δύομιση έως πέντε περίπου χρόνια. Ο Razquin και οι συνεργάτες του, έπειτα από μια τρίχρονη εξερεύνησης των διαφορών μιας συμβατικής με τη Μεσογειακή δίαιτα, ανακάλυψε πως άντρες με τον TT γονότυπο στο ADIPOQ γονίδιο ξανακέρδιζαν το βάρος εύκολα αλλά η δίαιτα ακύρωσε τη δράση αυτή του γονότυπου, ως ένα θετικό εύρημα (Razquin et al., 2010).

Από την άλλη, ο Garaulet και συνεργάτες φανέρωσε πως φορείς του G αλληλίου είχαν μεγαλύτερο ΔΜΣ και χαμηλότερη αποδοτικότητα στην απώλεια βάρους μετά το τέλος της παρακολούθησης με υπο-θερμιδική Μεσογειακή διατροφή (Garaulet et al., 2010). Οι ίδιοι, έδειξαν πως το γονίδιο PPARG για το SNP G αντί για C σε παχύσαρκους

με χρονικά διαφορική εξατομικευμένη Μεσογειακή διατροφή επέφερε πιο αργές μειώσεις βάρους σε αντίθεση με το φυσιολογικό γονότυπο (Garaulet et al., 2011). Παράλληλα, οι Corella και Ordovas παρατήρησαν πως το γονίδιο FAIM2 που συμβάλλει στην αναστολή της απόπτωσης δεν επηρεάζεται έπειτα από σχεδόν πενταετή εξατομικευμένη διατροφή (Corella et al., 2014).

Μια ακόμη μελέτη αναφέρει πως ύστερα από παρέμβαση του διαιτολογίου χρησιμοποιώντας Μεσογειακή διατροφή, οι φορείς του αλληλίου G, του SNP A αντί για G, καθώς και το SNP C αντί για T για το γονίδιο FTO είχαν μειωμένες πιθανότητες για παχυσαρκία όταν την τηρούσαν. Εν αντιθέσει, οι πιθανότητες αυξάνονταν για GRS πάνω από 6 (Hosseini-Esfahani et al., 2017). Ο πολυμορφισμός G αντί για C του MNTR1B γονιδίου εμποδίζει την υψηλή απόδοση της μεσογειακής διατροφής συγκριτικά με το φυσιολογικό γονότυπο (de Luis et al., 2018). Οι φορείς επίσης μερικών μόνο από τις μεταλλάξεις στο ADIPOQ γονίδιο δίνουν την ιδιότητα της μείωσης της συγκέντρωσης της αδιπονεκτίνης που εμπλέκεται στη διάσπαση των λιπαρών οξέων μετά από υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών στα πλαίσια της μεσογειακής τους διατροφής μετά από έρευνα που έγινε σε παιδιά στην Ελλάδα (Aller et al., 2019), κάτι που δεν ισχύει για όλους τους πληθυσμούς (Alseleh et al., 2013; Maltinguer et al., 2016; Norde et al., 2019; Frankwich et al., 2015).

3.5.2. Το ελαιόλαδο και η ευεργετική του δράση

Συγκεκριμένα, το ελαιόλαδο επηρεάζει θετικά το λιπιδικό προφίλ, την αντίσταση ινσουλίνης, τις οξειδωτικές βλάβες, μάρτυρες για φλεγμονή, και την πίεση, ενώ η δόση δίνει διαφορετικά αποτελέσματα (s et al., 2015; Herrera-Marcos et al., 2017; Konstantinidou et al., 2010). Η σύσταση και η συγκέντρωση των πολυφαινολικών στο ελαιόλαδο, καθώς και ο μεταβολισμός και η βιοδιαθεσιμότητά τους είναι απαραίτητη για τον καθορισμό της θετικής τους επίδρασης στην υγεία. Οι πολυφαινόλες στον λιπώδη ιστό μειορρυθμίζουν γονίδια λιπογένεσης όπως ο PPAR γ (Correa et al., 2020). Ειδικότερα, ποσότητες από 30 έως 50 γρ./μέρα ελαιολάδου αποτελεί 4-9 mg/μέρα σε πολυφαινόλες (Parkinson et al., 2016). 30 πολυφαινόλες εμπεριέχονται στο ελαιόλαδο, εκ των οποίων η ελευρωπαΐνη κι η υδροξυτυροσόλη ενδεχομένως να επηρεάζουν γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η υδροξυτυροσόλη ρυθμίζει τα γονίδια ωρίμανσης και διαφοροποίησης

λιποκυττάρων, καταστέλλοντας τη λιπιδιακή σύνθεση. Και οι δύο πρωτεΐνες μειώνουν το μέγεθος των λιποκυττάρων, μειορυθμίζοντας το ρίσκο για παχυσαρκία (Correa et al., 2020).

Κεφάλαιο 4: Καρδιαγγειακές ασθένειες και Διατροφογενετική

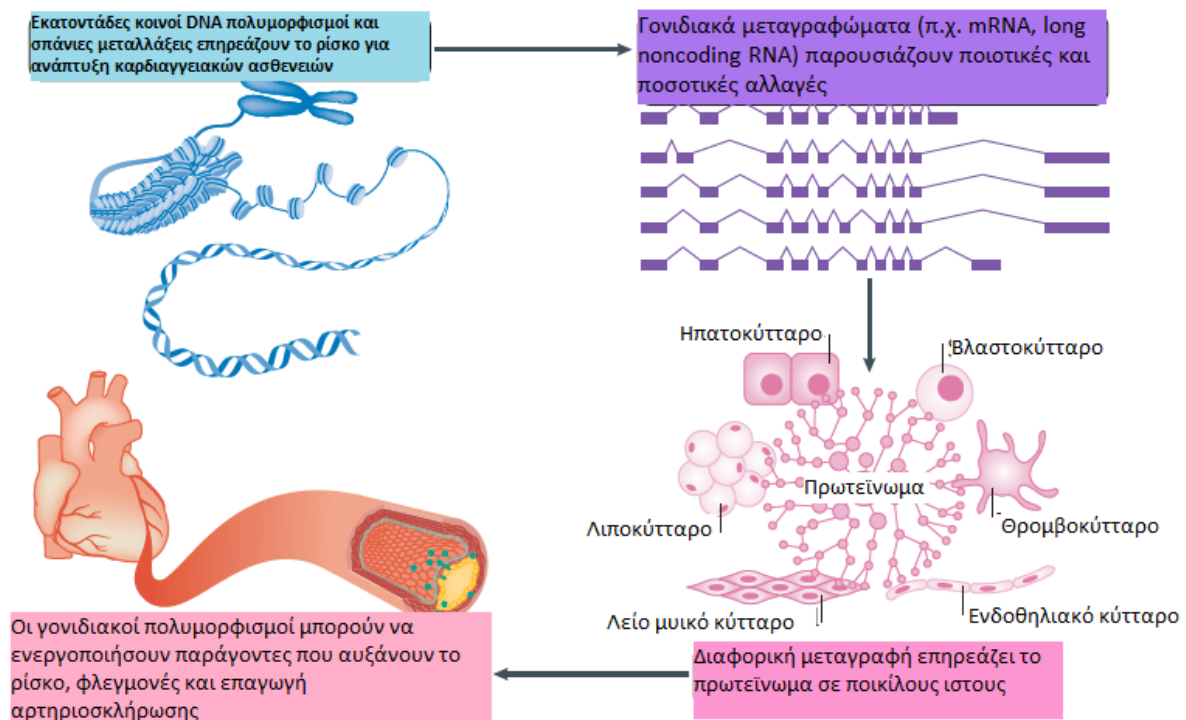
4.1. Γενετική κι επιγενετική βάση καρδιαγγειακών ασθενειών

Οι καρδιαγγειακές ασθένειες (CVD) αναφέρονται ως οι ασθένειες του καρδιαγγειακού συστήματος με την αθηροσκλήρωση ως υποβόσκουσα παθολογία και τη θρόμβωση ως το βασικό μηχανισμό της αστάθειας της νόσου (αρτηριοθρομβωτικά CVD). Οι περιοχές-στόχοι συνήθως είναι η καρδιά με τα στεφανιαία σύνδρομα και τις στεφανιαίες καρδιακές νόσους, ο εγκέφαλος με την εκδήλωση εγκεφαλικού ή περιφερειακή κυκλοφορία που εκδηλώνεται με αρτηριακές νόσους της περιφέρειας (Madonna και de Caterina 2020).

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι ο πρωτεύον λόγος της συνολικής παγκόσμιας θνησιμότητας όσον αφορά μη μεταδοτικές ασθένειες (Ma και Ordovas, 2016). Σύμφωνα με τον WHO, περίπου 17,3 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από CVDs το 2008, που είναι το 30 % των συνολικών θανάτων παγκοσμίως (Go et al., 2014). Εννέα χρόνια μετά, οι θάνατοι από CVDs είναι περίπου 17,8 εκατομμύρια, τρίτα τέταρτα αυτών ήταν άνθρωποι που προέρχονταν από χαμηλές ή μεσαίες οικονομικά χώρες (Kartoge et al., 2019).

Ενδεχόμενοι παράγοντες που προμηνύουν την εμφάνιση CVDs είναι οι φλεγμονές, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση (Grundy et al., 1999). Αυξημένα ποσά τριακυλογλυκερόλης (33%), συνολικής χοληστερόλης (44,4%), LDL (31,9%) και χαμηλή HDL (18,9) είναι κοινά ανάμεσα σε ενήλικες, ενώ η φλεγμονή είναι πολύ κοινή πριν την εμφάνιση πολλών χρόνιων ασθενειών (Ma και Ordovas, 2017). Αυτό δε σημαίνει πως είναι παράγοντες που αν εντοπιστούν έγκαιρα μπορούν να αντιμετωπιστούν πριν προκύψουν σοβαρές επιπτώσεις. Επιπροσθέτως, ο τρόπος διατροφής επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης CVD, όπως η υψηλή πρόσληψη λιπαρών οξέων (Ma και Ordovas, 2017).

Η διατροφογενετική προσέγγιση είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη ή ακόμη και την αντιμετώπιση ποικίλων καρδιαγγειακών ασθενειών (CVDs). Παρ' αυτά, για να εντρυφύσουμε στο πώς αυτό επιτυγχάνεται είναι σημαντικό να αναλύσουμε κάποιους κοινούς πολυμορφισμούς που έχει φανεί πως όταν δημιουργούνται αυξάνουν το



ρίσκο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασθενειών. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι είτε γενετικές, κι άρα κληρονομίσιμες, ή επιγενετικές. Εφόσον το εύρος των καρδιαγγειακών ασθενειών είναι εκτενές, θα αφοσιωθούμε στον προσδιορισμό ορισμένων από αυτούς.

Εικόνα 9: Η πορεία της γενετικής αλλοίωσης που μπορεί να επιφέρει ρίσκο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασθενειών (Shunkert, 2017). Πολλοί παραπάνω γενετικοί πολυμορφισμοί που αυξάνουν το ρίσκο των CVDs είτε λόγω άμεσης ή έμμεσης λειτουργικής βλάβης αναμένεται να δημοσιευτούν στο άμεσο μέλλον.

4.1.1. Γενετική βάση καρδιαγγειακών ασθενειών

Οι μεταλλάξεις που αφορούν παράγοντες που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων είναι ευρέως μελετημένο, όπως πολυμορφισμοί στο γονίδιο της ηπατικής

λιπάσης (LIPC) (Ordovas et al., 2002) και του APOA5 (Lai et al., 2006). Συγκεκριμένα, για το πρώτο παρατηρείται αύξηση της πλασματικής HDL και για το δεύτερο μεταβολή της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της νηστείας τριακυλοκερολών. Τα πολυακόρεστα λιπαρά επηρεάζουν διαφορετικά τα επίπεδα της HDL ανάλογα τους διαφορετικούς πολυμορφισμούς στα γονίδια APOA1IL6, του ενισχυτή της NFκ-ελαφριάς αλυσίδα, APOA5 και του TNF-α. (Fontain-Bisson et al., 2007a; 2009b; Ordovas et al., 2002; Zhou et al., 2010). Επιπλέον, επηρεάζονται και τα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών ανάλογα τις γενετικές αλλαγές (Lindi et al., 2003; Tai et al., 2005). Παρ' αυτά, η ποικιλότητα που υπάρχει εξηγείται κατά 20 μόνο τις % από γενετικούς πολυμορφισμούς, υποδεικνύοντας πως υπάρχουν επιπλέον μηχανισμοί όπως οι επιγενετικοί (Ma και Ordovas, 2017).

Επιπρόσθετα γονίδια που αν μεταλλαχθούν σχετίζονται με CVDs είναι αυτό της MYBPC3 που εντοπίζεται σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιοπάθεια, ενώ το GUCY1A3 μπορεί αν μεταλλαχθεί να αυξήσει τον κίνδυνο για απόφραξη του μυοκαρδίου (Kessler et al., 2017). Παράλληλα, ένα αλληλίο του PHACTR1 γενετικού τύπου, έχει συνδεθεί με πέντε αγγειακές παθήσεις: ημικρανία, ανατομή της αυχενικής αρτηρίας, στεφανιαία καρδιακή νόσος, υπέρταση και ινομυική δυσπλασία (Gupta et al., 2017).

Όπως αναφέρεται από τον Jaiswal και τους συνεργάτες τους, οι σωματικές μεταλλάξεις είναι ικανές να αυξήσουν τον κίνδυνο για CVDs, καθώς ενδέχεται να συνεισφέρουν στην εξάπλωση της κυκλοφορίας λευκοκυττάρων που εντείνουν το φλεγμονώδες φορτίο σε βλάβες αθηροσκλήρωσης (Jaiswal et al., 2017). Πλέον είναι γνωστές εκατοντάδες μεταλλάξεις που αφορούν CVDs όπως η στεφανιαία αρτηριακή νόσος και υπέρταση (Nelson et al., 2017; Warren et al., 2017).

Μέσα από μια έρευνα του των Boyle, Li και Pritchard που αναλύουν την πολυπλοκότητα σύνδεσης πολλών βιολογικών λειτουργιών, αναφέρεται πως η πλειονότητα από τις σωματικές μεταλλάξεις που μπορεί να υποστεί ένας οργανισμός δύναται ότι συνεισφέρουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (Boyle, Li και Pritchard, 2017). Η υπόθεση αυτή βασίζεται στο ομνιγενικό μοντέλο (ή παντογενές) το οποίο υποστηρίζει πως τα χιλιάδες γονίδια που εμπλέκονται σε ρυθμιστικά δίκτυα είναι τόσο διασυνδεδεμένα μεταξύ τους, όπου υπάρχει έστω και η παραμικρή πιθανότητα κάποιο μακρινής σχέσης γονίδιο με μια βιολογική διαδικασία να εμπλέκεται στην

απορρύθμιση αυτής, όταν παθαίνει κάποια μετάλλαξη απώλειας ή αλλαγής λειτουργίας (Boyle, Li και Pritchard, 2017). Η πηγή, λοιπόν, της παθοφυσιολογίας πολύπλοκων νόσων όπως είναι τα CVDs γίνεται δυσεύρετη και λιγότερο στοχευμένη.

Το 2017 επίσης έρευνα έδειξε πως σωματικές μεταλλάξεις ίσως αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιοαρθριακών ασθενειών (CHD). Επιπροσθέτως, η κλωνική αιμοποίηση απροσδιόριστης πιθανότητας, αυξάνει δραματικά το ρίσκο των CVD και ειδικότερα αυξάνει κατά 1,9 την πιθανότητα συνεμφάνισης CHD (Jaiswal et al., 2017). Μεταλλάξεις στα γονίδια DNMT3A, TET2, JAK2, ASXL1 σχετίζονται και με τις δύο παθήσεις (Schunkert, 2017). Το παράδοξο που παρατηρείται είναι πως μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια λειτουργικότητας πρωτεϊνών όπως η APOC3 έχει φανεί να ευνοεί το προφίλ του κινδύνου, μειώνοντας συνολικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (Saleheen et al., 2017). Σχεδόν κάθε άνθρωπος μεταφέρει γονίδια που έχουν υποστεί απώλεια λειτουργίας και ορισμένα από αυτά μειώνουν τον κίνδυνο για CVDs (Dewey et al., 2017; Khetarpal et al., 2017; Saleheen et al., 2017).

4.1.2. Επιγενετική βάση καρδιαγγειακών ασθενειών

Όπως προαναφέρθηκε, ο γενετικός εντοπισμός αλληλίων που σχετίζονται με εμφάνιση CVDs μπορεί έως τώρα να εξηγήσει μόνο κατά 20 % την εμφάνιση αυτών, ενώ η αιτιολογία μπορεί να υποβόσκει κατά πολύ μεγάλο ποσοστό σε επιγενετικές τροποποιήσεις όπως η μεθυλίωση και αποακετυλίωση του DNA και των ιστονών αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, όσον αφορά τέτοιου είδους τροποποιήσεις, έχει φανεί πως η κατανάλωση λιπαρών οξέων έχει ρυθμιστικό ρόλο σε μοτίβα μεθυλίωσης του γενετικού υλικού (Ma και Ordonas, 2017). Διατροφή υψηλή σε λίπος μπορεί να αυξήσει το ποσοστό της μεθυλίωσης στο PPAR γ γονίδιο με αναστρέψιμα αποτελέσματα αν τηρηθεί αργότερα ένα περιορισμένο σε λιπαρά διατροφολόγιο (Brons et al., 2010).

Επιπλέον γονίδια που επηρεάζονται από την υψηλή πρόσληψη λιπαρών οξέων είναι του υποδοχέα X του ήπατος (LXR), του ρετινοειδή, των ηπατοκυττάρων NF4, του SREBP, της κυκλοξυγενάσης, λιποξυγενάσης και της ελαφριάς αλυσίδας του NF- κ ενισχυτή των ενεργοποιημένων B κυττάρων (Kidani και Bensinger, 2012). Η δέσμευση για παράδειγμα της μεγάλης αλυσίδας λιπαρών οξέων στην LXR μπορεί και ρυθμίζει την

έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό λιπαρών οξέων, υδατανθράκων και στερολών, τη λιπογένεση (Grundy et al., 1999; Janowski et al., 1999; Peet et al., 1998; Yoshikawa et al., 2002). Από την άλλη ο στεροειδής υποδοχέας NF 4α ηπατοκυττάρων λειτουργεί ρυθμιστικά σε γονίδια που αφορούν το μεταβολισμό γλυκόζης καθώς και το σχηματισμό λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών (Krapivner et al., 2010; Naiki et al., 2002; Odom et al., 2004). Παρόμοιας λειτουργείας είναι και η SREBP που είναι εμπλεκόμενη στη σύνθεση λιπιδίων, χοληστερόλης και τριαγλυκερολών (Goldstein, DeBose-Boyd και Brown, 2006). Τέλος η κυκλοξυγενάση και η λιπουγενάση δρουν ως αντιφλεγμονώδεις ουσίες ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα φλεγμονωδών μεταγραφικών παραγόντων (Patterson και Georgel, 2014). Όπως είναι αντιληπτό, λοιπόν, τέτοιες κομβικού ρόλου πρωτεΐνες όταν αλλοιώνονται επηρεάζουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακών ασθενειών.

Από την άλλη μεριά υπάρχουν και ορισμένοι φαινότυποι που προωθούν τη μεθυλίωση του DNA όπως έχει δείξει ο Dong και οι συνεργάτες του όσον αφορά την αθηροσκλήρωση (Dong, Yoon και Goldschmidt-Clermont, 2002). Επιπροσθέτως, αντίστοιχες ενδείξεις ισχύουν και για τη δυσλιπιδαιμία, όταν χαρακτηρίζεται από αρτηριογονικές λιποπρωτεΐνες (Ma και Ordovas, 2017). Συγκεκριμένα, μετά από λιποπρωτεϊνικά ερεθίσματα, τα συνολικά επίπεδα μεθυλιωμένων νουκλεοτιδίων (κυτοσίνη) σε κυτταρικές καλλιέργειες ήταν σημαντικά αυξημένα (Lund et al., 2004). Ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, αυξήσεις στα επίπεδα μεθυλίωσης στα λευκοκύτταρα συνδέονταν με αυξήσεις στη συγκέντρωση και το μέγεθος της HDL (Guay et al., 2013), ενώ επίσης οι μεθυλίώσεις της λιπάσης λιποπρωτεϊνών στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό ήταν αρνητικά συσχετισμένη με τα επίπεδα χοληστερόλης HDL και την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Guay et al., 2013). Παρ' αυτά οι πιθανοί μηχανισμοί των λιποπρωτεϊνών όσον αφορά τη μεθυλίωση του γενετικού υλικού δεν είναι ακόμη καθορισμένοι πλήρως και χρειάζεται να γίνει εκτενέστερη μελέτη για τη δράση των.

4.2. Πώς η διατροφή αποτρέπει την εμφάνιση καρδιαγγειακών ασθενειών

4.2.1. Η ανάπτυξη CVDs ως αποτέλεσμα ανθυγιεινών συνηθειών

Η γενετική κι επιγενετική προσέγγιση της αιτιολογίας των CVDs δείχνει μία μόνο όψη του ίδιου νομίσματος, καθώς ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που δεν επηρεάζουν απαραίτητα την ακεραιότητα του γενετικού υλικού αλλά επιβαρύνουν τον οργανισμό ολιστικά. Η επιρροή της υγείας από την ακολουθούμενη διαίτα είναι σημαντική, ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν και χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο καθώς και οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες στις οποίες βιοπορίζεται ένας άνθρωπος (Mensah, 2020). Πολλές φορές αυτές οι συνθήκες παραβλέπονται από παγκόσμιες και τοπικές μελέτες, καθώς δε λαμβάνεται υπ' όψιν η επιρροή που έχει η οικονομική ευχαίρια στην επιλογή της αναλώσιμης τροφής. Όπως έχουμε προαναφέρει, μεσαίες και χαμηλές οικονομικά χώρες πλήττονται περισσότερο από ασθένειες όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Όπως έχουμε αναπτύξει και προηγουμένως, δίαιτες υψηλές σε λιπαρά, αλάτι, κόκκινο κρέας, επεξεργασμένες τροφές και γλυκά είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα σε βάθος χρόνου στο να προωθήσουν την ανάπτυξη πολλών χρόνιων ασθενειών. Η ευκολία και το χαμηλό κόστος είναι πολύ βασικοί παράγοντες επιλογής τέτοιων τροφίμων για την καθημερινή κατανάλωση, όπως δείχνει ο Mensah και οι συνεργάτες του (2020), ενώ το φαινόμενο αυτό φαίνεται να είναι και ανάστροφο καθώς πολλές ανθυγιεινές τροφές όπως το κρέας και οι ξηροί καρποί σε χώρες με υψηλό οικονομικό προφίλ ευδοκιμούν στην κατανάλωση, ενώ τα όσπρια και τα λαχανικά είναι πιο προσβάσιμες οικονομικά τροφές.

Παρομοιάζοντας ιδιαίτερα τις τροφές που κρίνονται κατάλληλες ή μη για την ανάπτυξη παχυσαρκίας, και εφόσον έχουμε ήδη αναφερθεί στην επιρροή των ακατάλληλων για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών ασθενειών τροφών (4.1.2.) δε θα γίνει περαιτέρω ανάλυση για λόγους αποφυγής επαναληψιμότητας.

4.2.2. Η χρήση ενός υγιεινού διατροφολογίου ως μέσο πρόληψης των CVDs

Οι επιστημονικές αποδείξεις που έως τώρα υπάρχουν, πηγάζουν κυρίως από επιδημιολογικές μελέτες που σχετίζονται με την έκθεση σε φαγητά και δίαιτες και οδηγούν σε καρδιαγγειακούς φαινότυπους σε διαφορετικές αλληλουχίες και από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που συνήθως εξετάζουν την επιρροή διατροφικών στοιχείων για διάφορους σημαντικούς μάρτυρες.

Ψάρια

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις σχετικά με τις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες των n-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (LC-n3 PUFA) (de Caterina, 2011). Η βασική πηγή αυτών είναι τα θαλασσινά, συγκεκριμένα λιπαρά ψάρια όπως το σκουμπρί, η ρέγγα, ο σολωμός, ο τόνος και οι σαρδέλες, ενώ στα ψάρια όπως ο μπακαλιάρος είναι στο συκώτι που είναι φυσική πηγή ιχθυελαίου. Η πρόσληψη 250 γρ. ημερησίως LC-n3 PUFA φαίνεται να ενισχύει την καρδιοπροστασία, ιδιαίτερα σε ξαφνικούς καρδιακούς θανάτους, διότι έχει αντιαρρυθμική δράση, πράγμα που είναι εύκολα επιτεύξιμο με δυο μερίδες εβδομαδιαίως με προτίμηση στα λιπαρά ψάρια (McLennan, 2014). Οι μέχρι τώρα έρευνες δείχνουν ήπια βελτίωση του κινδύνου για εγκεφαλο-αγγειακές ασθένειες του μεγέθους 4 %, ομοίως και για το ισχαιμικό εγκεφαλικό (Chowdhury et al., 2012; Xun et al., 2012). Μια μετα-ανάλυση εξετάζει τη διαφορά κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο ανάμεσα σε άτομα που τρέφονταν πεινχρώς με ψάρια και σε άτομα που τρέφονταν κατά μέσο όρο 1 φορά τη βδομάδα, με μείωση αυτού κατά 16 % στην τελευταία ομάδα (Zheng et al., 2012).

Γαλακτοκομικά προϊόντα

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα παρέχουν στη διατροφή πολύ σημαντικά συστατικά συμπεριλαμβανόμενου τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες, το ασβέστιο, το κάλιο καθώς και μικροστοιχεία όπως η βιταμίνη D. Το γαλακτοκομικό λίπος περιέχει κορεσμένα

λιπαρά οξέα, που θεωρούνται επιβλαβή και γι' αυτό συστήνεται να καταναλώνονται όσα είναι χαμηλά σε λιπαρά (Sala-Vila, Estruch και Ros, 2015). Ορισμένες έρευνες ισχυρίζονται πως ανεξαρτήτως περιεκτικότητας σε λιπαρά τα γαλακτοκομικά ενδεχομένως να μειώνουν το ρίσκο για καρδιαγγειακά (Gibson et al., 2009; Soedamah-Muthu et al., 2011). Σε μία μετα-ανάλυση που περιείχε 17 έρευνες, η κατανάλωση γάλακτος ή άλλων παραπροϊόντων δεν υπήρχε συσχέτιση με κίνδυνο για στεφανιαία αρτηριακή νόσο ή εγκεφαλικό, αλλά μια ήπια αντίστροφη σύνδεση με τον κίνδυνο εμφάνισης γενικότερων καρδιαγγειακών (Soedamah-Muthu et al., 2011).

Παρ' αυτά, δεν ενδείκνυται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στα CVDs κι αυτό ίσως να έγγυται στην ιδιότητα τους να ρίχνουν την πίεση (German et al., 2009). Ο αντι-υπερτασικός τους ρόλος σε ορισμένες δίαιτες παρατηρείται μόνο έπειτα από κατανάλωση γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά (Appel et al., 1997). Τα ιχνοστοιχεία του γάλακτος όπως είναι το ασβέστιο καθώς και η αναστολή του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης προέρχεται από πρωτεΐνες του γάλακτος όπως η κασεΐνη πιστεύεται ότι είναι η πηγή αυτής της αντι-υπερτασικής επίδρασης (Chrysant, 2013). Υπάρχουν επίσης ενδείξεις πως τα γαλακτοκομικά ίσως επηρεάζουν θετικά ενάντια στο μεταβολικό σύνδρομο κυρίως μετά από χαμηλών λιπαρών προϊόντων κατανάλωση (Fekete, Givens και Lovegrove, 2013).

Σε τυχαίοποιημένες έρευνες δεν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις πως τα υψηλών λιπαρών προϊόντα δρουν αρνητικά στη συγκέντρωση των λιπιδίων στο αίμα, ενώ επισημαίνεται πως το σκληρό τυρί έχει μειωμένη επιρροή στην αύξηση της LDL από το γάλα ή το βούτυρο (German et al., 2009).

Φρούτα και Λαχανικά

Η αξιολόγηση της επίδρασης των λαχανικών και των φρούτων στην υγεία είναι πολύπλοκη καθώς υπάρχουν συνιστώσες σε παγκόσμιο επίπεδο που μεταβάλλουν την ποιότητα και διαθεσιμότητα πολλών λαχανικών/φρούτων (Sala-Vila, Estruch και Ros, 2015). Η προτίμηση του τρόπου βρώσης επίσης επηρεάζει τις συγκεντρώσεις των θρεπτικών που λαμβάνουμε διότι με τη μαγειρική αλλοιώνεται η σύσταση της πρώτης ύλης. Μολαταύτα, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μειώνει το κίνδυνο για CVDs

(Dauchet et al., 2006), και διατροφές βασισμένες σε προϊόντα χλωρίδας συστήνονται συχνά από την πλειονότητα των διατροφολόγων (Larsson, Virtamo και Wolk, 2013; Leenders et al., 2014; Wang et al., 2014).

Όσον αφορά διάφορες μορφές καρδιαγγειακών ασθενειών και τη θεραπευτική ή προληπτική δράση που έχουν ορισμένες τροφές, δεν υπάρχουν καθολικές τροφές που να εξυπηρετούν όλους τους σκοπούς. Συγκεκριμένα, για εγκεφαλικά επεισόδια, μία μετα-ανάλυση δείχνει πως υπάρχει μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης κατά 32% εμφανίζεται έπειτα από αύξηση κατά 200 γρ. τη μέρα στην κατανάλωση φρούτων και 11 % για ημερήσια αύξηση ίδιας ποσότητας λαχανικών (Hu et al., 2014). Παρ' αυτά υπάρχουν έρευνες που ισχυρίζονται πως ημερήσια αύξηση φρούτων κατά ένα γεύμα σχετίζεται με 4-5 % μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης πάσης μορφής καρδιαγγειακών ασθενειών και θνησιμότητας (Wang et al., 2014).

Επιδημιολογικές μελέτες επίσης επισημαίνουν πως η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μειώνει τις πιθανότητες για στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Αυτό εξηγείται ίσως επειδή οι τροφές αυτές έχουν χαμηλά επίπεδα νατρίου και υψηλά καλίου και άρα μειώνουν την πίεση (Appel et al., 1997). Παρ' αυτά, η σύνδεση με άλλους CVD – σχετιζόμενους κινδύνους δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη.

Κρέας και τα παράγωγά του

Η βασική πηγή πρωτεΐνης και λιπαρών, που αυξάνει όμως τα επίπεδα της συνολικής και LDL χοληστερόλης είναι το κόκκινο κρέας και γι' αυτό χρησιμοποιείται με φειδώ από διατροφολόγους, περιορίζοντας την ποσότητα καθώς και τη συχνότητα του, υποκαθιστώντας το συνήθως με λευκό κρέας (πουλερικά) (Åkesson et al., 2014). Μολαταύτα, τρεις έρευνες έχουν ισχυριστεί πως υπάρχει μια ήπια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης μη επεξεργασμένου κρέατος και κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη, εγκεφαλικού ή πάσης φύσεως CVD, ενώ επεξεργασμένα κρέατα (π.χ. λουκάνικο) σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις και κίνδυνο για CVD και είναι καλό να περιορίζονται (Micha, Wallace και Mozaffarian, 2010; Pan et al., 2011; Rohrmann et al., 2013). Ένας πιθανός λόγος που συμβαίνει αυτό είναι η προσθήκη καρκεύματος, αλατιού και

τσιγαρίσματος που γίνεται στα τελευταία σε αντίθεση με το ανεπεξέργαστο κρέας (Micha et al., 2013).

Όσπρια

Όπως οι ξηροί καρποί και τα δημητριακά, τα όσπρια είναι σπόροι, ιδιαίτερα πηκτικά σε ενέργεια και θρεπτικά στοιχεία. Τα όσπρια είναι χαμηλά σε λιπαρά και πλούσια σε πρωτεΐνη, περίπλοκους υδατάνθρακες, φυτικές ίνες, μη-νατριούχα συστατικά, φολικό και φυτοχημικά όπως οι σαπωνίνες και τα πολυφαινόλικά, τα οποία είναι ιδιαίτερα θρεπτικά (Sala-Vila, Estruch και Ros, 2015). Σε μία μετα-ανάλυση, η συσχέτιση στεφανιαίων αρτηριακών νοσημάτων με την καθημερινή κατανάλωση 100 γρ. ήταν αρνητική, ενώ για το εγκεφαλικό δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές στον κίνδυνο έπειτα από κατανάλωση τους (Afshin et al., 2014). Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει επίσης τη θετική τους επίδραση σε παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών, όπως είναι τα λιπίδια, ο γλυκεμικός έλεγχος και η πίεση (Πίνακας 8). Μια μετα-ανάλυση φανέρωσε μείωση κατά 6,2 % και 7,2 στην LDL και συνολική χοληστερόλη αντίστοιχα και 16 % μείωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Anderson και Major, 2002). Τα όσπρια μειώνουν τη μεταγευματική γλυκόζη στο αίμα και την απελευθέρωση ινσουλίνης, ένα φαινόμενο που μεσολαβείται από την αργή απορρόφηση των υδατανθράκων και οδηγεί σε βελτιωμένο γλυκεμικό έλεγχο, υποδεικνύοντας τον ευεργετικό του ρόλο και σε ασθένειες όπως είναι ο διαβήτης (Sievenpiper et al., 2009). Η συνιστώμενη δόση οσπρίων που χρησιμοποιείται σε τέτοιες έρευνες συνήθως μεταβάλλονται από 46 σε 150 γρ/μέρα με ισοθερμιδική ανταλλαγή από άλλες τροφές και για να μην παρατηρείται έντονη μεταβολή του βάρους.

Φαγητά	Βιοενεργά συστατικά	Επίδραση
Φρούτα και λαχανικά	Αργή απελευθέρωση υδατανθράκων και φυτικών ινών	↑ Γλυκεμικού ελέγχου
Όσπρια	Σαπωνίνες	↓ Χοληστερόλης
	Ιχνοστοιχεία χωρίς νάτριο	↓ πίεσης αίματος ↓ οξείδωσης
	Πολυφαινόλες	
Ξηροί καρποί	Ακόρεστα λιπαρά οξέα	↓ Χοληστερόλης
	Ιχνοστοιχεία χωρίς νάτριο	↓ πίεσης αίματος
	Πολυφαινόλες	↓ οξείδωσης
Γαλακτοκομικά	Κορεσμένα λιπαρά οξέα	= Χοληστερολή
	Ιχνοστοιχεία χωρίς νάτριο	↓ πίεση αίματος
	Πολυφαινόλες	↓ πίεση αίματος
Προϊόντα ολικής αλέσεως	Αργή απελευθέρωση υδατανθράκων και ινών	↓ χοληστερόλης ↓ οξείδωσης
	Πολυφαινόλες	↓ γλυκεμικού ελέγχου
Ψάρι	Μακριά αλυσίδα n-3 λιπαρών οξέων	Αντι-αρρυθμικό

Αλκοολούχα ποτά	Αιθανόλη	↑ HDL χοληστερόλης
	Πολυφαινόλες (κρασί, μύρα)	↓ Ινωδογόνο ↓ Οξειδωσης ↓ πίεσης αίματος

Πίνακας 8: Επιδράσεις των βιοενεργών συστατικών καρδιοπροστατευτικών τροφών σε προχωρημένου κινδύνου παράγοντες (Sala-Vila, Estruch και Ros, 2015).

Ξηροί καρποί

Αντίστοιχα και οι ξηροί καρποί είναι ενεργειακά πυκνές τροφές, βέβαια η ενέργεια τους προέρχεται κυρίως από λιπαρά, τα οποία είναι κυρίως ακόρεστα όπως είναι το ολεϊκό οξύ. Για παράδειγμα, η περιεκτικότητα των καρυδιών περιέχουν αυξημένες ποσότητες πολυακόρεστων λιπαρών, συμπεριλαμβανομένου και του λινολεϊκού και α-λινολεϊκού οξέος, καθιστώντας το το βασικό φυτό σε n-3 λιπαρά (Sala-Vila, Estruch και Ros, 2015). Οι ξηροί καρποί είναι επίσης πλούσιοι σε φυτικές ίνες, πρωτεΐνες, μη-νατριούχα ιχνοστοιχεία και πολυφαινόλες (Ros, 2010).

Έρευνες έχουν δείξει πως κατανάλωση ξηρών καρπών έχει προστατευτικό ρόλο στη θανάσιμη και μη-θανάσιμη στεφανιαία νόσο, μετά από 4 μερίδες ξηρών καρπών τη βδομάδα (28,4 γρ. η μερίδα) (Afshin et al., 2014; Luo et al., 2014; Zhou et al., 2014). Δοσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ξηρών καρπών και μειωμένων συμπτωμάτων όσον αφορά τη στεφανιαία νόσο έχει παρατηρηθεί επίσης μέσα από αυτές τις έρευνες, κάτι που προτείνει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωση ξηρών καρπών και καρδιοπροστασίας (Sala-Vila, Estruch και Mozaffarian, 2015). Τέλος, επειδή οι ξηροί καρποί είναι πλούσια σε λιπαρά, έχουν γίνει έρευνες και δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση με αυξήσεις βάρους ή ΔΜΣ (Bes-Rastrollo et al., 2009, Ibarrola-Jurado et al., 2013).

Ολικής αλέσεως προϊόντα

Τα ολικής αλέσεως είναι σπόροι που απαρτίζονται από πίτουρο, το σπόρο και το ενδόσπερμα (Sala-Vila et al., 2015). Το πίτουρο εμπεριέχει συμπυκνωμένες ίνες, μαζί με φυτοχημικά, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες, στοιχεία που παρέχουν πολλά υγιεινά θρεπτικά των ολικής αλέσεως (Lillioja et al., 2013). Αφαιρώντας το πίτουρο και το σπόρο, χάνονται αυτά τα στοιχεία και παραμένουν υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Η ιδιαίτερη σύσταση των ολικής αλέσεως προϊόντων είναι πολύ ωφέλιμη για τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών μέσω μηχανισμών που υπάρχουν σε όλους τους καρπούς που προαναφέρθηκαν (Ros και Hu, 2013).

Έρευνες που συνέκριναν ανθρώπους με πενιχρή κατανάλωση τέτοιων τροφών συγκριτικά με ανθρώπους που κατανάλωναν 50 με 80 γρ. τη μέρα παρουσιάζουν πως οι τελευταίοι είχαν 21 % μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ασθενειών, με παρόμοια αποτελέσματα για τα στεφανιαία νοσήματα, εγκεφαλικά και θανάσιμα CVD (Lillioja et al., 2013; Ye et al., 2012). Το όφελος της ολικής άλεσης (27 γρ./100 γρ.) ενάντια στα στεφανιαία είναι παρόμοιο επίσης με αυτό που έχει παρατηρηθεί έπειτα από κατανάλωση άνω των 5 μεριδών ημερησίως φρούτων και λαχανικών (Ferruzzi et al., 2014).

4.3. Ενισχυτική δράση στη βελτίωση των CVDs με Διατροφογενετική/Διατροφογενωμική

4.3.1. Χρήση Διατροφογενετικής για την αντιμετώπιση CVDs

Η αντιμετώπιση των CVDs με διατροφογενετική είναι ίσως πιο επίπονη διαδικασία από άλλες πιο γενετικά ξεκάθαρες ασθένειες, καθώς προαναφέραμε τη θεωρία του παντογενούς μοντέλου που για ασθένειες τόσο πολυπαραγοντικές όπως τα CVDs καθίσταται εφαρμόσιμη. Μολαταύτα, υπάρχουν γονίδια όπου μεταλλαγές τους αντιστοιχούν σε πρωτεΐνες δυσλειτουργικές και άμεσα συνδεδεμένες με την ανάπτυξη CVDs. Για παράδειγμα, η απολιποπρωτεΐνη E η οποία συνδέεται με το μεταβολισμό της VLDL (very-low density lipoproteins) και πολυμορφισμοί αυτής έχει βρεθεί να σχετίζεται με ανάπτυξη CVDs. Συγκεκριμένα, η ισομορφή E4 έχει θεωρηθεί αρτηριογενική (Dwyer et al., 2004) με ρίσκο νόσησης αυξημένο κατά 40-50 % γιατί οι φορείς έχουν πολύ υψηλά

επίπεδα χοληστερόλης LDL (Bennet et al., 2007). Βέβαια, αυτό εξαρτάται και από το συνολικό τρόπο ζωής του εκάστοτε φορέα, ενώ σε μια έρευνα όπου 44 ομόζυγοι για τον E3 γονότυπο και 44 ετερόζυγοι με γονότυπο E3/E4 που υπόκειντο σε χαμηλής, υψηλής και υψηλής σε λιπαρά με συμπληρώματα DHA (ωμέγα-3 υποκατάστατο) διατροφή φάνηκε να υπάρχει υψηλή ευαισθησία στη νηστεία τριγλυκεριδίων, ενώ για τη χοληστερόλη δεν υπήρχε κάποια σημαντική μεταβολή (Carvalho-Wells et al., 2012).

Σε μια έρευνα με 38 υγιή άτομα που προσλαμβάναν DHA ως συμπλήρωμα φάνηκε αυξημένη η LDL-C χοληστερόλη σε E4 φορείς κάτι που αφαιρεί τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο που μπορεί να παρέχει η DHA (Olano-Martin et al., 2010). Επιπλέον η τριγλυκερική απάντηση μετά από κατανάλωση DHA είναι αμφιλεγόμενη καθώς μια έρευνα από τον Caslake και τους συνεργάτες τους αναφέρει πως δε φαίνεται σημαντική μείωσή τους μετά από αγωγή DHA σε φυσιολογικά άτομα, ενώ E4 ομόζυγοι είχαν μειώσεις τριγλυκεριδίων.

Ένα ακόμη ένζυμο που συνεισφέρει στη σύνθεση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι το FADS2 που εκφράζεται από το ανάλογο γονίδιο. Μεταλλάξεις στο FADS2, και συγκεκριμένα όταν υπάρχει το αλληλίο C σε συνδυασμό με υψηλή πρόσληψη PUFA προκαλεί αυξημένη συνολική χοληστερόλη και υψηλότερη HDL (Madonna και Caterina 2020). Παρ' αυτά, έχει δειχθεί πως όσοι μεταφέρουν το C αλληλίο έχουν μειωμένα πλασματικά τριγλυκερίδια και μη-HDL-C, ανεξαρτήτως της πρόσληψης PUFA (Dumont et al., 2011). Έρευνες επίσης δείχνουν πως άλλες μορφές του FADS1 γονιδίου συμπεριλαμβανομένου και του C αλληλίου είναι ισχυρά συσχετισμένες με μειωμένη σύνθεση PUFA και επίπεδα μεταγράφων (Ameur et al., 2012). Αυτό οδηγεί σε μειώσεις στην VLDL καθώς και στη σύνθεση τριγλυκεριδίων (Madonna και de Caterina 2020).

Η 5-λιποξυγενάση (5-LO) είναι ένα ένζυμο που ευθύνεται για το σχηματισμό προφλεγμονωδών μαρτύρων στο οποίο έχουν βρεθεί αλληλία που συμβάλλουν στην αύξηση του καρωτιδιακού πάχους (de Caterina και Zampolli, 2004; Dwyer et al., 2004). Υψηλή πρόσληψη n-6 PUFA σημαντικά αυξάνει το αρτηριογενικό φαινόμενο σε δύο αλληλία της 5-LO που δυνητικά ενισχύει την πιθανότητα εμφάνισης CVDs (Dwyer et al., 2004).

Επιπροσθέτως, το MTHFR είναι ένα ένζυμο που κωδικοποιείται από το αντίστοιχο γονίδιο, κι όταν η συνολική συγκέντρωση ομοκυστεΐνης είναι αυξημένη τείνει να

υπόκεινται πολυμορφισμούς (υπερकुστεϊναιμία). Αυτό μπορεί να προκληθεί από μειωμένη πρόσληψη είτε φολικού, βιταμίνης B6 ή B12, οδηγώντας σε δυσλειτουργία του MTHFR και κατ' επέκταση σε αυξημένο ρίσκο για μυοκαρδιακά εμφράγματα, υπέρταση, εγκεφαλικό και γλαύκωμα. Η C677-T μετάλλαξη του MTHFR γονιδίου είναι η πιο κοινή μετάλλαξη για ανάπτυξη CVDs (Madonna και de Caterina 2020).

Οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων και διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα αναλύονται για χρόνια με πολλές έρευνες να δείχνουν πως επηρεάζουν τον καθορισμό είτε προσωρινού ή τελικού φαινότυπου (Allayee et al., 2008; Zheng et al., 2014). Για παράδειγμα, πολυμορφισμός του TCF7L2 γονιδίου, που εμπλεκόταν στον τύπου II διαβήτη (Weedon et al., 2006) έχει φανεί ότι αλληλεπιδρά με τη διαίτα έπειτα από ακολούθηση της Μεσογειακής διατροφής και καθορίζει εν μέρει τον κίνδυνο για εγκεφαλικό (Corella et al., 2013). Ακόμη, επηροές άλλων γενετικών τόπων όπως το 9p21, που είναι άμεσα συνδεδεμένα με τα CVDs έχουν επίσης παρατηρηθεί στη ρύθμιση του κινδύνου CVD μέσω αλληλεπίδρασης με τη διατροφή (Do et al., 2011, Sonestedt et al., 2009).

Τέλος, τα PPARs όπως έχουμε προαναφέρει εμπλέκονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και γενετικές ποικιλομορφίες των PPAR-α, γ και PPAR-δ συμμετέχουν στη δημιουργία CVDs. Η μεταλλαγή V227A στο PPAR-α προκαλεί μειώσεις συνολικής και LDL χοληστερόλης έπειτα από αυξημένη πρόσληψη n-6 λιπαρών οξέων, ενώ ο πολυμορφισμός L162V φανερώνει αυξημένη συνολική και LDL χοληστερόλη σε άτομα που στράφηκαν από χαμηλές σε πολυακόρεστα σε κορεσμένα και υψηλών λιπαρών δίαιτες (Volcik et al., 2008).

Σε μια έρευνα που εξετάζει γενετικούς βιοδείκτες που σχετίζονται με δυσλιπιδαιμία και καρδιαγγειακά νοσήματα χρησιμοποιώντας γενετικές και επιγενετικές προσεγγίσεις (Ramos-Lopez et al., 2017). Τα SNPs είναι ευρέως μελετημένα στον κλάδο της εξατομικευμένης διατροφής, καθώς σχετίζονται με χρόνιες νόσους ή άλλες παθήσεις (Πίνακας 9), όπως είναι ο υποδοχέας γλυκιάς γεύσης (TAS1R2) και το (σύμπλεγμα διαφοροποίησης 36) (CD36) που σχετίζονται με τη δυσλιπιδαιμία μετά από κατανάλωση υψηλής ποσότητας υδατανθράκων και λιπαρών, αντίστοιχα (Ramos-Lopez 2015a; 2016).

Γονίδια	Διατροφικές	Πιθανός κίνδυνος
---------	-------------	------------------

	αλληλεπιδράσεις	ασθένειας
TAS1R2	Υψηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων	Υπερτριγλυκερολαιμία
CD36	Υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα + πολυακόρεστα	Υπερχοληστερολαιμία

Πίνακας 9: Διατροφικά παραδείγματα SNPs που αλληλεπιδρούν με τη διατροφή που εμπλέκονται στον κίνδυνο υπερτριγλυκερολαιμίας και υπερχοληστερολαιμίας (Ramos-Lopez et al., 2015a; 2016b)

Έως τώρα ένας μεγάλος αριθμός ερευνών αξιολογούν την επίδραση διαφορετικών διατροφικών παραγόντων στην έκφραση γονιδιακών προφίλ ευαλισθητων σε ασθένειες. Συγκεκριμένα, για τα CVDs αναφέρεται πως το σελήνιο, βιταμίνη B12 και βιταμίνη A μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία για CVDs μέσω της αυξορρύθμισης προφλεγμονωδών και λιπογενικών γονιδίων (Adaikalakoteswari et al., 2015; Feng et al., 2013).

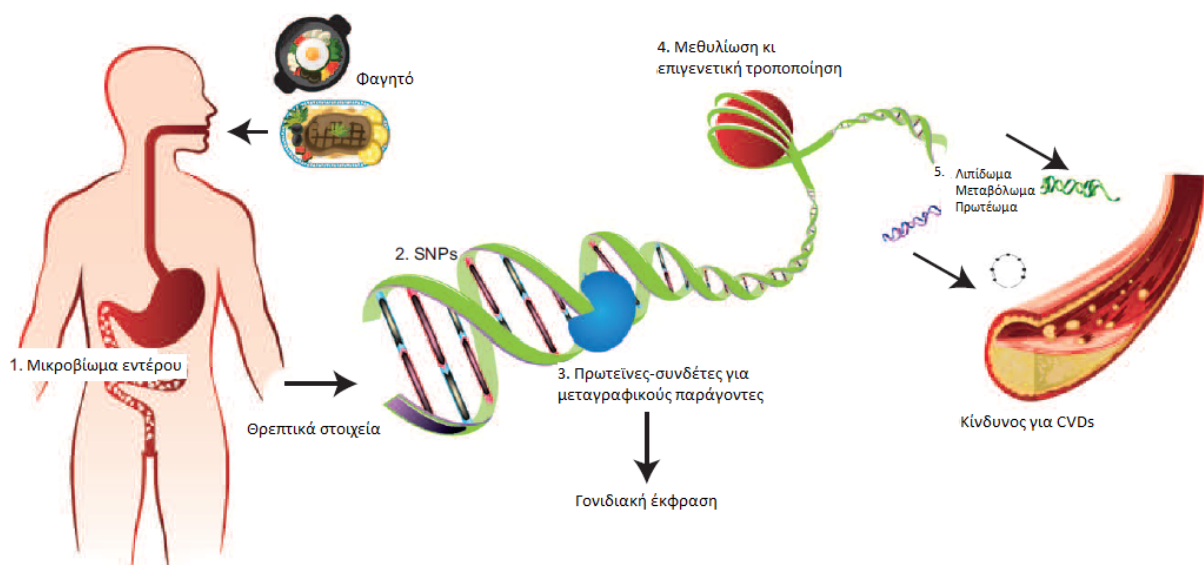
Διατροφικοί παράγοντες	Γονίδια	Πιθανή νόσηση
Έλλειψη σεληνίου	TLR2, ICAM1	CVD
Υψηλά κορεσμένα λιπαρά	TNFA, IL6	CVD
Έλλειψη βιταμίνης A	GATA4	CVD

Πίνακας 10: Διατροφογενετικά παραδείγματα αλληλεπιδράσεων μεταξύ διατροφικών προσλήψεων και προφίλ γονιδιακής έκφρασης για CVDs (Feng et al., 2013; Jimenez-Gomez et al., 2009; Yang et al., 2014).

4.3.2. Ο ρόλος του μικροβιώματος και η σύνδεσή του για την αντιμετώπιση CVDs

Το ανθρώπινο μικροβίωμα είναι στενά συνδεδεμένο με την διατροφή συνεπώς αλλαγές στην διατροφή έχουν άμεση επίδραση στην σύσταση του.(Cotillard et al., 2013). Οι αλλαγές αυτές διαταράσσουν το εντερικό μικροπεριβάλλον κι αν συμβαίνουν από μικρή ηλικία μπορεί να επηρεαστεί μακροπρόθεσμα δημιουργώντας φαινοτύπους (Cox et al., 2014) αλλά ακόμη οι ακριβείς υποβόσκουσες αιτίες και οι πιθανοί φαινότυποι δεν έχουν σημειωθεί (Parks et al., 2013; Srinivas et al., 2013).

Έρευνες έχουν επισημάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ μικροβιώματος και μεταβολισμού διαφόρων θρεπτικών στοιχείων, όπως είναι η φωσφατιδυλοχολίνη και η καρνιτίνη στη ρύθμιση του κινδύνου εμφάνισης CVDs (Koeth et al., 2013; Tang et al., 2013) μέσω του μεταβολίτη τριμεθυλαμίνη-N-οξειδίου (TMAO). Συγκεκριμένα, αναφέρεται πως αυξημένη πλασματική TMAO σχετίζεται θετικά με αορτικές βλάβες, ανεπιθύμητα καρδιακά επεισόδια έπειτα από τη συνθήκη καρδιακής ανεπάρκειας (Tang et al., 2015; Troseid et al., 2015). Αυτό συμβαίνει διότι το μικροβίωμα επιτελεί τη δημιουργία τριμεθυλαμίνης και αντιβιοτικές δοκιμές δείχνουν πως το TMAO δε σχηματίζεται αν υπάρχει απώλεια του μικροβιώματος και συγκεκριμένα βακτηρίων όπως το *Tenericutes phylum* και κάποιων άλλων από το γένος *Desulfovibrium* (Craciun et al., 2012; O' Connor et al., 2014; Tang et al., 2013).



Εικόνα 10: Πιθανοί μοριακοί μηχανισμοί των διατροφογενετικών και διατροφογενωμικών αλληλεπιδράσεων που αφορούν κίνδυνο για CVDs. Συγκεκριμένες τροφές μεταβάλλουν την πιθανότητα αυτού του κινδύνου μέσω χαρακτηριστικών μηχανισμών: 1) διαφορικός εντερικός μεταβολισμός ανάλογα τη σύσταση του μικροβιώματος, 2) διαφορική απορρόφηση και αλληλεπίδραση θρεπτικών, ανάλογα με τον ατομικό γονότυπο, 3) ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω συγκεκριμένων μεταγραφικών παραγόντων 4) επιρροή στη μεθυλίωση και λοιπές επιγενετικές τροποποιήσεις, 5) ρύθμιση μεταβολικής σηματοδότησης μέσω λιπιδίων, μεταβολιτών και πρωτεϊνών (Ferguson et al., 2016).

4.3.3. Διατροφογενωμικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση CVDs

Επιγενετικές ανακαλύψεις τα τελευταία χρόνια έχουν διαφωτίσει πιθανώς την αιτιολογία ασθενειών όπως είναι τα CVD. Για παράδειγμα, ελλείψεις στο σελήνιο και τη βιταμίνη A έχουν συνδεθεί με την παθογένεση CVDs επηρεάζοντας τα επίπεδα της DNA μεθυλίωσης σε σημαντικά γονίδια (Feng et al., 2013; Yang et al., 2014)

Διατροφική πρόσληψη	Μεθυλιωμένα γονίδια	Πάθηση
Έλλειψη σεληνίου	TLR2, ICAM1	CVD
Έλλειψη βιταμίνης B12	LDLR, SREBF1	Δυσλιπιδαιμία
Έλλειψη βιταμίνης A	GATA4	CVD
Χαμηλή σε πρωτεΐνη	CYP7A1	Δυσλιπιδαιμία

Πίνακας 11: Διατροφοεπιγενετικά παραδείγματα αλληλεπιδράσεων μεταξύ πρόσληψης θρεπτικών και επιγενετικών τροποποιήσεων που εμπλέκονται στον κίνδυνο της πάθησης (Adaikalakoteswari et al., 2015; Feng et al., 2013; Sohi et al., 2011; Yang et al., 2014).

Από την άλλη πλευρά, τα αντιστρέψιμα χαρακτηριστικά των επιγενετικών υπογραφών δίνουν τη δυνατότητα σχεδιασμού συγκεκριμένων διατροφολογικών

προσεγγίσεων με σκοπό την αντιστροφή αυτών των επιγενετικών αλλαγών που ίσως να έχουν σημαντική επιρροή στην πρόληψη και αντιμετώπιση χρόνιων ασθενειών (Ramos-Lopez et al., 2017). Αυτό μπορεί να βρει εφαρμογή ακόμη και για την πρόληψη ή αντιμετώπιση του καρκίνου, φλεγμονών, δυσλιπιδαιμίας καθώς επίσης και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Πίνακας 12). Για παράδειγμα, η τήρηση Μεσογειακής διατροφής έχει συνδεθεί με υπερμεθυλίωση προφλεγμονοδών γονιδίων (Agron et al., 2016; Nicoletti et al., 2016). Η χορήγηση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι θετικοί ρυθμιστές της έκφρασης ποικίλων miRNAs (μικρών RNA) που καταστέλλουν ογκογενικά και λιπογενικά γονίδια (Gil-Zamorano et al., 2014; Shah et al., 2011). Επίσης, οι αντικαρκινικές δράσεις της ρεσβερατρόλης, του κουρκουμά είναι γνωστές από έρευνες, ενώ ο κουρκουμάς απελευθερώνει προστατευτικές ουσίες ενάντια στον τραυματισμό του ήπατος και την καρδιακή ανεπάρκεια, ρυθμίζοντας τα μοτίβα μεθυλίωσης του DNA και τις τροποποιήσεις ιστονών σε βασικά γονίδια (Morimoto et al., 2008; Wu et al., 2016). Βασισμένοι σε αυτές τις αποδείξεις, έχουν προταθεί «επιγενετικές δίαιτες» που ίσως προσφέρουν μια αποτελεσματική στρατηγική για τη μείωση των πιθανοτήτων ανάπτυξης παχυσαρκίας και παρεμφερών συνοσυροτήτων (π.χ. CVDs) (Hardy και Tollefsbol, 2011).

Τροφή	Επιγενετική υπογραφή	Πιθανά οφέλη στην υγεία
DHA	miR-192, miR-30c έκφραση	Αντιλιπιδαιμική δράση
Ρεσβερατρόλη	miR-129, miR-328-5p, miR-539-5p	Αντιλιπιδαιμική δράση
Κουρκουμάς	P300 HAT ενεργοποίηση	Πρόληψη CVDs
Ρεσβερατρόλη	Sirt1 ενεργοποίηση	Αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση
Ρεσβερατρόλη	miR-101b, miR-455 έκφραση	Αντιφλεγμονώδη και αντικαρκινική δράση

Πίνακας 12: Επιγενετικές μελέτες αξιολόγησης αλλοιώσεων ή μετατροπών που οφελούν έναντι στη δυσλιπιδαιμία, τη φλεγμονή και τον καρκίνο (Gil-Zamorano et al., 2014; Morimoto et al., 2008; Sil et al., 2010).

Τέλος, είναι σημαντικό να επισημανθεί πως πιθανώς να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών γενετικών/επιγενετικών προσεγγίσεων που να ρυθμίζουν την αποτελεσματικότητα της ακρίβειας της διατροφής – θεραπείας μερικών χρόνιων ασθενειών. Για παράδειγμα, κάποιες εργαστηριακές έρευνες δείχνουν την επίδραση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ως συμπληρώματα για την κάθαρση σε πλασματικά τριγλυκερίδια αυξάνοντας τον μεταγραφικό ρυθμό του γονιδίου της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Στην έρευνα αυτή είναι εξαρτημένη η επίδραση αυτή με τον πολυμορφισμό L162V του PPAR-A γονιδίου (Rudkowska et al., 2010). Άλλη μια έρευνα παρατήρησε πως τα επίπεδα έκφρασης του PPARA και της απολιποπρωτεΐνης A1 (APOA1) επηρεάζονται από τον L162V πολυμορφισμό της PPARA έπειτα από συμπληρώματα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (Rudkowska et al., 2009). Επιπροσθέτως, βρέθηκε πως αλλαγές στα πλασματικά τριγλυκερίδια ως απόκριση πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μπορεί να ρυθμίζονται από την επίδραση πολυμορφισμών και DNA μεθυλίωσης στα επίπεδα έκφρασης βασικών γονιδίων (Valee et al., 2017). Γενετικές ποικιλομορφίες σε γονίδια που κωδικοποιούν περοξειδάση γλουταθειόνης σεληνιοπρωτεϊνών (GPRX1) και της σεληνοπρωτεΐνης P (SEPP) επηρεάζεται πιθανώς η γονιδιακή τους έκφραση ως απάντηση σε συμπληρώματα ξηρών καρπών υψηλών σε σελήνιο, προτείνοντας έναν πιθανό ρόλο στην διατροφική θεραπεία χρόνιων εκφυλιστικών νόσων (Cardoso et al., 2016).

4.4. Επιρροή Μεσογειακής διατροφής σε CVD νοσούντες

Παρ' ότι οι χαμηλές σε λιπαρά δίαιτες έχουν συνδεθεί με μειώσεις στη συνολική και πλασματική LDL λιποπρωτεΐνη (LDL-C), φαίνεται δραματική διαφορά απόκρισης από οργανισμό σε οργανισμό που ίσως να είναι ένας από τους λόγους της περιορισμένης επιτυχίας συγκεκριμένων διατροφικών προτάσεων για την πρόληψη ασθενειών (Ordovas και Corella, 2013). Γι' αυτό και η προσοχή έχει στραφεί σε πιο εξατομικευμένες θεραπείες που για να λειτουργήσουν είναι απαραίτητο να ανακαλυφθούν και να γίνουν κατανοητές οι αλληλεπιδράσεις διατροφής και γενετικού υλικού και γονιδίου – γονιδίου που προκαλούνται από το ιστορικό γενετικού προφίλ και τη γενικότερη στάση ζωής (Ordovas και Corella, 2013).

Μετά από μια συγκριτική ανάλυση ατομικών δεδομένων, υπάρχουν αποδείξεις που προτείνουν πως: ποικιλομορίες των APOA1, APOA4, APOB και APOE γονιδίων συνεισφέρουν στην ετερογένεια της λιπιδαιμικής απάντησης σε διατροφική διαμεσολάβηση, όλα τα γονίδια είναι άμεσα ή έμμεσα συνδεδεμένα από την PPAR-A ή άλλους πυρηνικούς υποδοχείς (Ordovas και Corella, 2013).

Σε μια Ισπανική PREDIMED μελέτη με ~7447 υψηλού κινδύνου για CVD συμμετέχοντες χωρίς όμως να πάσχουν, μια πενταετής παρέμβαση με μεσογειακή διατροφή μείωσε σημαντικά την πιθανότητα σύνθετων επεισοδίων CVD που θα κατέληγαν σε μη-θανάσιμο εγκεφαλικό, αρτηριακή καρδιακή νόσο και όλα τα θανάσιμα επεισόδια CVD (Estruch et al., 2013).

Οι αλληλεπιδράσεις αυτές μεταξύ κοινών SNPs σε γονίδια – στόχους και οι διαιτητικοί παράγοντες που σχετίζονται με το μεταβολισμό λιπιδίων είναι σε αύξουσα όπως και η κατανόηση αυτών των αλληλεπιδράσεων που προκύπτουν από την κατανάλωση Μεσογειακής διατροφής, όπως επισημαίνουν πολυάριθμες έρευνες (Estruch et al., 2006; Razquin et al., 2009; Ortega-Azorin et al., 2012; Sotos-Prieto et al., 2012). Παρ' αυτά, είναι σημαντικό να υπάρχει προσοχή πριν εφαρμοστούν οι πληροφορίες κλινικών εφαρμογών στον τρόπο ζωής μας κι αυτό εξαρτάται ανάλογα το σχεδιασμό της εκάστοτε έρευνα για να υπάρξουν «στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα», τις φαινοτυπικές σχέσεις που είναι υπό μελέτη μετά από τις επιλεγόμενες αλληλεπιδράσεις γονιδίου-αλληλεπίδρασης και τη γενετική ποικιλομορφία που υπάρχει έμφυτα από το ιστορικό υπόβαθρο των ενδιαφερομένων λόγω των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-γονιδίου (Ordovas και Corella, 2013).

4.4.1. Πιθανοί προβληματισμοί στη χρήση της μεσογειακής διατροφής απέναντι στα CVD

Πολλοί ερευνητές που αποδίδονται στην έρευνα για τη μεσογειακή διατροφή κατάγονται από μεσογειακές χώρες (Ferro-Luzzi et al., 1989; Trichopoulou et al., 1997). Αυτό ίσως να δηλώνει μια υποβόσκουσα υποκειμενικότητα λόγω της έμφυτης προκατάληψης σχετικά με το ποιά είναι η καλύτερη διαίτα (Nestle, 1995). Οι χρηματοδοτήσεις από τη βιομηχανία φαγητού συντελούν στην υποκειμενικότητα των

ερευνητών και στην τοποθέτηση των δεδομένων τους σε ένα δημοσιευμένο άρθρο στα πλαίσια προώθησης προϊόντων (Martinez-Gonzales et al., 2019).

Τα επεξεργασμένα δημητριακά από επιδημιολογικές μελέτες δεν προτείνονται στο καθημερινό διατροφολόγιο και οι συστάσεις κατανάλωσης είναι όσο το δυνατό σπάνιες με αντικατάσταση τους με ολικής άλεσης δημητριακά, ιδιαίτερα για τη μείωση κινδύνου για CVD (Zazpe et al., 2016). Παρ' αυτά, συναντάται συχνά η παραδοχή πως η συμπεριλαβή των στη μεσογειακή διατροφή είναι ωφέλιμη χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη δίαιτα. Επίσης, υπάρχουν δηλώσεις πως όλα τα δημητριακά, επεξεργασμένα ή μη παρέχουν καρδιαγγειακή προστασία παρά τις επιστημονικές αποδείξεις (Martinez-Gonzales et al., 2019).

Επιπροσθέτως, η κατανάλωση αλκοόλ συνήθως θεωρείται ωφέλιμη από τις περισσότερες έρευνες στη μεσογειακή διατροφή. Μολαταύτα, τα αποτελέσματα από μια πρόσφατη έρευνα επισημαίνουν πως η κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες για την παγκόσμια επιβάρυνση της υγείας (Griswold et al., 2018). Υπάρχει επίσης μια άποψη πως το αλκοόλ, ακόμη κι όταν καταναλώνεται έμμετρα αυξάνει το ρίσκο για πολλές ασθένειες (Burton και Sheron, 2018). Γι' αυτό σε τροποποιημένες μεσογειακές δίαιτες σε μελέτες, το αλκοόλ δε συμπεριλαμβάνεται στο διαιτολόγιο για τη θεμελίωση της σχέσης μεταξύ αυτής και του καρκίνου του μαστού (Buckland et al., 2013). Παρ' ότι το αλκοόλ είναι βασικό συστατικό σε μια μεσογειακή δίαιτα, δε συστήνεται παρότρυνση σε ανθρώπους που δεν πίνουν (Martinez-Gonzales et al., 2019).

Από την άλλη μεριά, μερικά γαλακτοκομικά παρέχουν μεταβολικά οφέλη, ιδιαίτερα ζυμωμένα προϊόντα (Gijssbers et al., 2016) ενώ επίσης εμφανίζονται σημαντικές μειώσεις στην πιθανότητα εγκεφαλικού μετά από κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (Hu et al., 2014). Υπάρχουν έρευνες που αντιτίθενται στα δεδομένα αυτά (Trichoroulou et al., 2003). Η παραλλαξιμότητα της μεσογειακής διατροφής δίνει έδαφος στην παραγωγή ποικιλόμορφων αποτελεσμάτων χωρίς να ορίζεται ως κάτι πολύ συγκεκριμένο (Galbete et al., 2018).

Αυτό επηρεάζει και τη θέση των αμυλούχων και συγκεκριμένα της πατάτας στην πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής, καθώς συμπεριλαμβάνονται ευρέως στην κατηγορία των λαχανικών ενώ σε άλλες συμπεριλαμβάνεται στα δημητριακά. (Tognon et al., 2012; Trichoroulou et al., 1995). Η μερίδες κατανάλωσης λοιπόν αλλάζουν ανάλογα

την κατηγορία στην οποία μπαίνει η πατάτα δημιουργώντας μειονεκτήματα στο σχεδιασμό της εκάστοτε έρευνας. Μαζί με την κατανάλωση αυγών, η πατάτα θεωρείται να μειώνει το ρίσκο για CVD - προκαλούμενη θνησιμότητα, αλλά θα πρέπει να μη λαμβάνεται ως κάτι καθολικό.

ΜΕΛΕΤΕΣ:	Trichopoulou et al., 2003	Fung et al., 2009	Panagiotakos et al., 2006	Schroder et al., 2011
Θετικής επιρροής προϊόντα	Πολυακόρεστα /κορεσμένα	Πολυακόρεστα/ κορεσμένα	Ελαιόλαδο στη μαγειρική	Ελαιόλαδο ως βασική πηγή λίπους
	Λαχανικά	Λαχανικά	Λαχανικά	≥ 4 κ. σούπας ελαιόλαδο τη μέρα
	Φρούτα και καρποί	Φρούτα	Φρούτα	≥ 2 μερίδες τη βδομάδα σάλτσας με λάδι, ντομάτα, σκόρδο, κρεμμύδι και πράσο
	Όσπρια	Ξηροί καρποί	Όσπρια	≥ 2 μερίδες τη μέρα λαχανικά
	Ψάρι	Όσπρια	Ψάρι	≥ 3 μερίδες τη μέρα φρούτα
	Δημητριακά	Ψάρι	Ολικής αλέσεως	≥ 3 μερίδες εβδομαδιαία ξηροί καρποί
		Ολικής αλέσεως		≥ 3 μερίδες τη βδομάδα όσπρια
				≥ 3 μερίδες εβδομαδιαία ψάρι
				Προτίμηση στα πουλερικά από το κόκκινο κρέας

Αρνητικής επιρροής προϊόντα	Κρέας/παράγωγα του κρέατος	Κόκκινο κι επεξεργασμένο κρέας		< 1 φορά τη μέρα κόκκινο κρέας
	Γαλακτοκομικά			< 1 φορά τη μέρα βούτυρο/μαργαρίνη /κρέμες
				< 1 φορά τη μέρα ανθρακούχα ή/και ζαχρούχα αφηνήματα
				< 2 φορές την εβδομάδα γλυκά
Αλκοόλ	5 - 25 γρ. ανά μέρα (γυναίκες)	5 - 15 γρ. ανά μέρα (γυναίκες)	> 0 και < 300 mL ημερησίως	≥700 mL τη βδομάδα κρασιού
	10 - 50 γρ. ανά μέρα (άντρες)	10 - 25 γρ. ανά μέρα (άντρες)		

Πίνακας 13: Χρήση μεσογειακής διατροφής που χρησιμοποιείται συχνά στην έρευνα για τα CVD (Martinez-Gonzales et al., 2019).

4.4.2. Διατροφογενετική προσέγγιση χρησιμοποιώντας τη μεσογειακή διατροφή για αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών ασθενειών

Οι προηγούμενες αναφορές αναπαριστούν πιθανά μειονεκτήματα και αμφισβητήσεις όσον αφορά τη μεσογειακή διατροφή, συνιστώντας πως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πανάκεια. Παρ' αυτά, υπάρχουν ποικίλα οφέλη της μεσογειακής διαίτας για την αντιμετώπιση των CVDs.

Συγκεκριμένα, γενετική προδιάθεση για αυξημένη γλυκόζη νηστείας, συνολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων και εγκεφαλικών επεισοδίων σε ομοζυγώτες για το T αλληλίο του rs7903146 πολυμορφισμού στο TCF7L2 (μεταγραφικός παράγοντας) γονίδιο. Βρέθηκε πως αυτή η προδιάθεση ίσως συμβαίνει λόγω παρέμβασης με μεσογειακή διατροφή (Corella et al., 2013). Άλλες γενετικές

ποικιλομορφίες έχουν επίσης προστατευτική δράση, όπως ένας πολυμορφισμός στο MLXIPL (Max-like protein X interacting protein-like) γονίδιο (Ortega-Azorin et al., 2014). Χαμηλές συγκεντρώσεις σε τριγλυκερίδια είναι απόρροια αυτού του πολυμορφισμού, βάσει της έρευνας, παρατηρούμενο μετά από κατανάλωση μεσογειακής διατροφής. Επίσης η μείωση των πιθανοτήτων παρατηρήθηκε όταν υπάρχει το G αλληλίο στο MLXIPL τόπο. Άρα, η ικανότητα προστασίας ενάντια σε CVDs ενισχύεται σε άτομα που ακολουθούν τη συγκεκριμένη δίαιτα (Estruch et al., 2013).

Επιπροσθέτως, το μήκος των τελομερών των λευκοκυττάρων, θεωρείται ως πιθανός βιοδείκτης της βιολογικής ηλικίας, κι εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση γονιδίων – διατροφής σε PREDIMED μελέτη (Garcia-Calzon et al., 2015). Μετά από γονοτύπηση του DNA 521 συμμετεχόντων για την ταυτοποίηση του αλληλίου Ala στο γονίδιο PPAR- γ 2 (θέση rs1801282). Σε όσα άτομα ήταν παρόν υπήρχε διατήρηση των τελομερών και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα έπειτα από τήρηση μεσογειακής διατροφής με τα οφέλη να διατηρούνται ακόμη και μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης (Garzia-Calzon et al., 2015). Το πόρισμα ήταν πως οι αλληλεπιδράσεις δίαιτας – γονιδίων (μεσογειακής δίαιτας - rs1801282) συμβάλλουν στη βελτίωση των εξατομικευμένων διατροφικών συστάσεων, βασιζόμενοι στη γενετική προδιάθεση με σκοπό τη μείωση του κινδύνου για CVDs.

4.4.3. Διατροφογενωμική προσέγγιση χρησιμοποιώντας τη μεσογειακή διατροφή για αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών ασθενειών

Η υψηλή αντιοξειδωτική δράση της μεσογειακής διατροφής ίσως να είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός δράσης (Fito και Konstantinidou, 2016). Χρόνιες φλεγμονές και οξειδώσεις επηρεάζουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, καθιστώντας τη μεσογειακή μια από τις κατάλληλες δίαιτες για την πρόληψη ή/και την αντιμετώπιση αυτών. Το μεσογειακό διαιτητικό μοτίβο έχει προστατευτικές δράσεις έναντι στην έκφραση γονιδίων που προοικονομούν αθηροσκλήρωση καθώς είναι εμπλεκόμενα στη δημιουργία σπλαχνικών φλεγμονών, σπογγωδών κυτταρικών μορφών και θρομβώσεων (Konstantinidou et al., 2013a; 2010b; Llorente et al., 2010). Επιπροσθέτως, τήρηση αυτής της διατροφής πιθανώς προστατεύει μπλοκάροντας την παραγωγή αρτηριακών τειχών από διαμεσολαβητές φλεγμονών (Konstantinidou et al., 2010; Serrano-Martinez et al., 2005).

Μια PREDIMED έρευνα, μελέτησε τα κύρια μονοπάτια της παθοφυσιολογίας των καρδιαγγειακών επεισοδίων όπως η αθηροσκλήρωση, το μονοπάτι ρενίνης-αγγειοτενσίνης, νιτρικού οξειδίου και σηματοδότησης αγγειοπρωτεΐνης, ρυθμίζονται από συστατικά της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής και του έξτρα παρθένου ελαιολάδου, ενώ μονοπάτια υποξικά και ενδοθηλιακής NO συνθάσης επίσης επηρεάζονται στο συνδυασμό αυτό μαζί με καρπούς (Castaner et al., 2013). Συγκριτικά με ομάδες ελέγχου που δεν υπήρχε καμία μεταβολή στην γονιδιακή έκφραση για τα μονοπάτια αυτά, κάτι που εντοπίστηκε στις δύο ομάδες που προαναφέρθηκαν. Άρα, υψηλότερη συνολική ρύθμιση οφειλόμενη στη μεσογειακή διατροφή πιθανώς προσφέρει καλύτερη προσαρμοστικότητα σε καθοριστικούς παράγοντες (Calabrese et al., 2014).

Οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση μετά από τήρηση μεσογειακής διατροφής ίσως δίνουν χρήσιμη πληροφορία μέσω των μοτίβων που αποτυπώνονται για τη μελλοντική ανάπτυξη βιοδεικτών. Παρ' αυτά χρειάζεται προσοχή καθώς η ετερογένεια τέτοιων ερευνών σε μικρούς πληθυσμούς ίσως δίνουν μεικτά και μη καθολικά αποτελέσματα. Επιπρόσθετη έρευνα είναι απαραίτητη και μεγαλύτεροι δειγματοληπτικοί πληθυσμοί με βελτιστοποιημένο σχεδιασμό της εκάστοτε μελέτης με σταθερή μεθοδολογία (Fito και Konstantinidou, 2016).

Κεφάλαιο 5: Συνοσυρότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων και παχυσαρκίας

5.1. Λόγοι εμφάνισης συνοσυρότητας

Η παχυσαρκία δηλώνει την ύπαρξη έντονου κινδύνου για την ανάπτυξη CVD. Ένα από τις πιο σημαντικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας είναι η εξαπλωμένη βλάβη της καρδιαγγειακής φυσιολογίας ως αποτέλεσμα των δομικών και λειτουργικών προσαρμογών που επάγονται από την παχυσαρκία (Koliaki, Liatis και Kokkinos, 2019). Αυτές οι προσαρμογές μεταφράζονται σε προφανείς αιμοδυναμικές αλλαγές λόγω των αυξήσεων στον όγκο του αίματος, την καρδιακή απόδοση και ρυθμός, με αποτέλεσμα να δομείται μια σταδιακή καρδιακή αναδιαμόρφωση με μεγεθυμένη την αριστερή αρτηρία, τη διάταση της αριστερής κοιλίας και κεντρική κοιλιακή υπερτροφία (Lavie et al., 2007).

Ο λιπώδης ιστός παράγει πολυάριθμες ενδοκρινικές αποκρίσεις, όπως η σύνθεση και απελευθέρωση ορμονών και κυτοκινών (Kershaw και Flier, 2004). Οι αδιποκίνες για παράδειγμα, ορχηστρώνουν μονοπάτια που σχετίζονται με την ανάπτυξη χρόνιων, χαμηλού επιπέδου φλεγμονών που με τη σειρά τους κλιμακώνουν το ρίσκο για CVDs (Nakamura, Fuster και Walsh, 2014). Ο υπερβολικός λιπώδης ιστός αυξάνει το επικάρδιο λίπος και παίζει ρόλο σε καρδιαγγειακές επιπλοκές (Koliaki, Liatis και Kokkinos, 2019).

5.1.1. Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για CVDs

Η αύξηση του φορτίου για αθηροσκληρωτικές πλάκες είναι ένα από τα σημάδια της επίδρασης της παχυσαρκίας στην ανάπτυξη CVDs και χαρακτηρίζεται από αύξηση του εμποτισμού μακροφάγων και την αστάθεια των πλακών (Kheiri et al., 2018). Η χρόνια συστηματική προφλεγμονώδης κατάσταση σε ασθενείς με παχυσαρκία φαίνεται να είναι υπεύθυνη, τουλάχιστον εν μέρει για το φαινόμενο αυτό. Οι συστηματικές φλεγμονές εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης, αναφέροντας πως στοχευμένη αντιφλεγμονώδης θεραπεία στο IL-1β έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου σοβαρών CVD επιπτώσεων σε ασθενείς με συστηματικές φλεγμονές και αναγνωρισμένη αθηροσκλήρωση (Pereira-Santos et al., 2015). Παρ' όλ' αυτά, μη

στοχευμένες αντιφλεγμονώδεις θεραπείες ίσως δεν είναι αποτελεσματικές (Savastano et al., 2017). Η παχυσαρκία είναι επίσης συνδεδεμένη με παράγοντες όπως ο διαβήτης τύπου II και η δυσλιπιδαιμία που μπορούν με τη σειρά τους να αυξήσουν το κίνδυνο για CVD (Gregori et al., 2011).

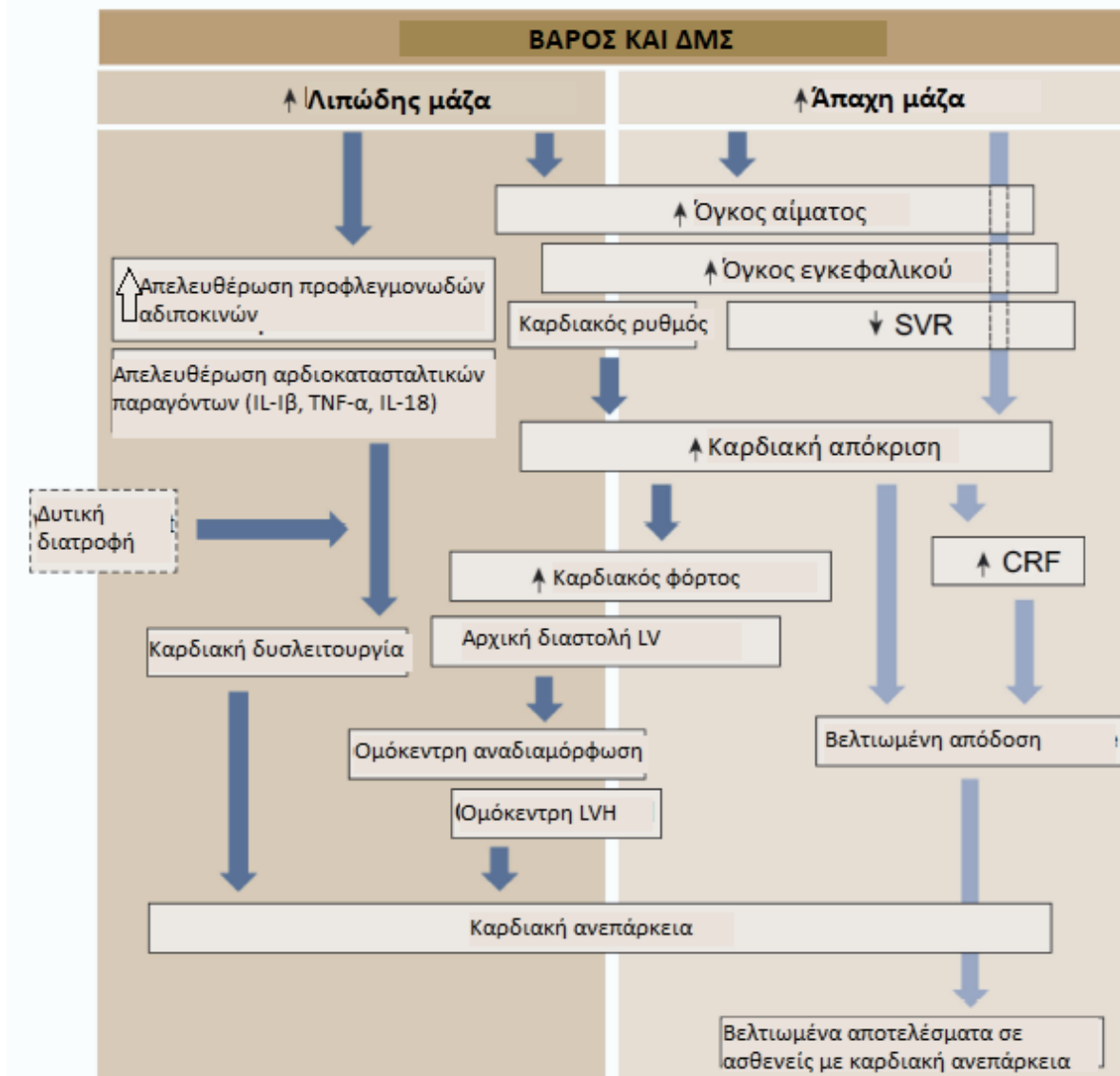
Η αλλαγή στο μικροβιακό φορτίο λόγω παχυσαρκίας είναι υπεύθυνη για τη πυροδότηση φλεγμονωδών μονοπατιών, που συντελούν στην αύξηση του κινδύνου για καρδιομεταβολικές παθήσεις (Bleau et al., 2015). Έρευνα προτείνει πως ένας πιθανός βιοδείκτης για την πρόγνωση καρδιαγγειακών επεισοδίων προκαλούμενων από παχυσαρκία είναι το TMAO (N-οξειδίο τριμεθυλαμίνης) (Li et al., 2017). Συγκεκριμένα, το TMAO προμηγνύει κίνδυνο για αθηροσκλήρωση, εγκεφαλικό και καρδιακή ανεπάρκεια (Liang et al., 2019; Randrianarisoa et al., 2016; Tang et al., 2014). Μια πρόσφατη έρευνα δείχνει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ορού TMAO και των ενδείξεων σπλαχνικής παχυσαρκίας και λιπώδους ήπατος (Barrea et al., 2018).

5.1.2. Το παράδοξο της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για CVDs στην πρωτογενή πρόληψη, ενώ δευτερογενώς η υπερβολική σωματική μάζα προκαλεί μη αντιστρέψιμες επιπτώσεις. Αντιθέτως, υπάρχουν έρευνες που παρουσιάζουν μια πιθανή προστατευτική επίδραση της παχυσαρκίας όταν προϋπάρχει με τα CVDs, κάτι που ονομάζουν «το παράδοξο της παχυσαρκίας» (Carbone et al., 2017a; 2019b). Αυτό το φαινόμενο έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αρτηριακή καρδιακή νόσο, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι επεκτείνεται και σε άλλα CVDs, όπως η υπέρταση, η αρτηριακή ίνωση, η εκ γενετής καρδιοπάθεια και η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (Carbone et al., 2019).

Ενώ είναι αδιαμφισβήτητο ότι η παχυσαρκία εμπλέκεται έντονα στην αύξηση του κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια και σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου, έπειτα από τη διάγνωση της, η παχυσαρκία παρουσιάζει κάποια προστατευτική δράση κυρίως σε τάξης I παχύσαρκους (Cardone et al., 2019). Πρωταρχικά εμφανίστηκε σε ασθενείς με προχωρημένη ασθένεια όπου συνύπαρξη υπέρβαρων σχετιζόταν με βελτιωμένη πρόγνωση συγκριτικά με φυσιολογικού ή χαμηλού βάρους ανθρώπους (Ferguson et al., 2010).

Έπειτα επιβεβαιώθηκε πως το φαινόμενο αυτό σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Armstrong et al., 2012) κι ενώ υπάρχουν υποθέσεις που προτείνονται όσον αφορά την αιτιολογία του φαινομένου, δεν είναι πλήρως κατανοητό. Συγκεκριμένα, αυξημένη «άπαχη μάζα» σε παχύσαρκους πιθανώς να παίζει καθοριστικό ρόλο στα μακρόχρονα βελτιωμένα αποτελέσματα, δηλαδή να επιτρέπει υψηλότερες τιμές CRF (cardiorespiratory fitness, καρδιακή-αναπνευστική φυσική κατάσταση) και η πρόγνωση να δείχνει βελτιωμένη εικόνα (Nie et al., 2018; Wu et al., 2018).



Εικόνα 11: Προτεινόμενοι μηχανισμοί που προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια από ύπαρξη παχυσαρκίας και το παράδοξο της παχυσαρκίας έπειτα από διάγνωση καρδιακής σωματικών στοιχείων (λιπώδους και απαχούς μάζας) στην καρδιακή λειτουργία και σταδιακά στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Τα θαλασσί βέλη δείχνουν τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους η σύσταση του σώματος βελτιώνει την αναπνευστική-καρδιακή φυσική κατάσταση (CRF).

5.2. Αντιμετώπιση με Διατροφογενετική

Οι διατροφικές προσεγγίσεις έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους σε καμπάνιες δημόσιας υγείας με σκοπό τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Masana et al., 2017). Παρά την προσπάθεια αυτή, η αναμενόμενη μείωση της θνησιμότητας δεν είναι σταθερή και αυτό συμβαίνει εν μέρει λόγω της ποικιλίας διατροφικών συμβουλών κυρίως επειδή η ατομική διαφορικότητα είναι έντονη από γενετική ανομοιομορφία (Barrea et al., 2020).

Ενδεικτικές διατροφικές τιμές όπως είναι το συνιστώμενο περιθώριο στη διατροφή είναι σχεδιασμένες για το ευρύ κοινό, λαμβάνοντας υπόψιν μια κανονική κατανομή των διαφορετικών μεταβολικών αποκρίσεων έπειτα από διαφορεική κατανάλωση θρεπτικών. Λόγω της γενετικής ποικιλομορφίας, οι τιμές αυτές δεν είναι οι βέλτιστες για υποομάδες πληθυσμών, με την πιθανότητα να αποκλείνει σε μεγάλο βαθμό τη δραστηριότητα πρωτεϊνών – μεταφορέων για συγκεκριμένα θρεπτικά. Επιπλέον μπορεί η δραστηριότητα απαραίτητων ενζύμων για το μεταβολισμό μικροστοιχείων να μεταβάλλεται. Παρά το ότι τα SNPs ίσως επιδρούν αμιδρά σε σχέση με άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το ιστορικό στην οικογένεια, μια πληθώρα τέτοιων γενετικών αλλαγών και η αλληλεπίδραση αυτών με διαφορετική έκθεση στο περιβάλλον, μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλη γενετική έκφραση (Barrea et al., 2020).

5.2.1. Μεταβολικά μονοπάτια που επηρεάζουν τη συνοσυρότητα και λαμβάνονται υπ' όψιν σε διατροφογενετικές προσεγγίσεις

Μεταβολικά μονοπάτια που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν όταν φτιάχνεται μια διατροφή που στοχεύει στην καταπολέμηση των CVDs επηρεάζονται από τη γενετική πληροφορία. Συγκεκριμένα, μια πληθώρα ερευνών σχετικά με τη ρύθμιση του μεταβολισμού λιπιδίων χρησιμοποιώντας διατροφογενετική δηλώνουν πως η πρόσληψη PUFA σχετίζεται με μείωση του ρίσκου για ανάπτυξη CVDs, καθώς εκκρίνουν καρδιοπροστατευτικές ουσίες (εικοσαπενταϊκό). Παράλληλα, παρατηρείται η βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας έπειτα από κατανάλωση PUFA, έχοντας πιθανώς βλαβερές μεταλλαγές σε γονίδια όπως το FADS (δεσατουράση λιπιδίων), ELOVL2 (περιλαμβάνεται στη βιοσύνθεση DHA), PLA2G4 (φωσφολιπάση A) και ALOX5 (5-λιποξυγενάση αραχιδονικού) η οποία μεταβολίζει το αραχιδονικό οξύ (Chilton et al., 2014; O' Neill και Minihane, 2017).

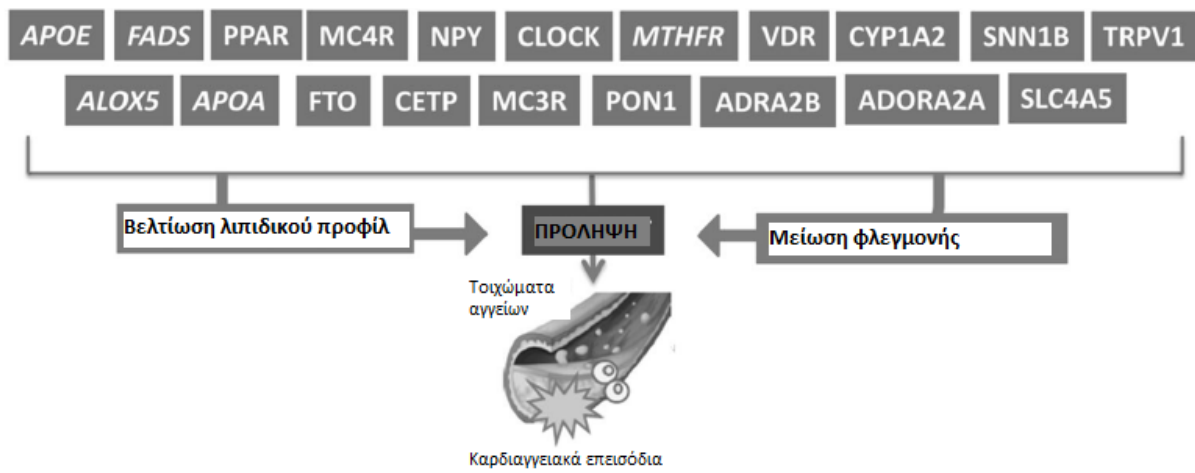
Για παράδειγμα, φορείς υπολειπόμενων FADS γονιδίων έχουν υψηλότερα επίπεδα λινολεϊκού και α-λινολεϊκού οξέων στο πλάσμα, χαμηλότερα επίπεδα αραχιδονικού, EPA και DHA. Αυτό επιφέρει τη μείωση φλεγμονών και τον κίνδυνο για CVD, ενώ η συνολική διατροφική πρόσληψη επηρεάζει αυτά τα αποτελέσματα (O' Neill και Minihane, 2017). Όπως έχει προαναφερθεί, συμπληρώματα ωμέγα-3 λιπαρών διατηρούν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων χαμηλά, επηρεάζοντας γονίδια όπως η συνθάση του οξειδίου, το PPAR γ , ALOX5, APOE4, του υποδοχέα ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAR) και γονιδίων που εμπλέκονται στην απόκριση τριγλυκεριδίων (Armstrong et al., 2012; Marcotte et al., 2019; Zheng et al., 2018).

Είναι επίσης γνωστό πως έλλειψη αλλά και αφθονία μικροστοιχείων δύνανται να αλλάξουν τη γονιδιωματική σταθερότητα, επηρεάζοντας έτσι τις αλληλεπιδράσεις των θρεπτικών μεταξύ τους αλλά και με γονίδια (Reddy et al., 2018). Για παράδειγμα, η ρύθμιση των επιπέδων του αμινοξέος ομοκυστεΐνης, που θεωρείται δείκτης μεταβολισμού μονο-ανθράκων, μειώνεται από την πρόσληψη φολικού, βιταμίνης B6 και B12 και αυξάνεται από την πρόσληψη αλκοόλ (Selhub, 2002). Έτσι, η συσσώρευση ομοκυστεΐνης είναι μάρτυρας του κινδύνου για CVD, ενώ αυξημένη πλασματική ομοκυστεΐνη κληρονομείται κατά 8 - 57% (Selhub, 2006).

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΩΝ:



ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΤΟΜΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ



Εικόνα 13: Γραφική αναπαράσταση της εξατομικευμένης διατροφικής παρέμβασης με Στόχος είναι η μείωση της φλεγμονής και η βελτίωση του προφίλ λιπιδίων ως μέσο πρόληψης σε παχύσαρκους (Barrea et al., 2020).

Τα μικροθρεπτικά των οποίων η ομοιόσταση επηρεάζει την πρόληψη στα CVD είναι η βιταμίνη D. Ελλείψης της συγκεκριμένης βιταμίνης έχουν προηγουμένως συνδεθεί με σκελετικές βλάβες, όπως η οστεοπόρωση και η οστεοπενία (Barrea et al., 2020). Πλέον, υπάρχουν αποδείξεις που δείχνουν πως η έλλειψη βιταμίνης D έχει συσχετιστεί με πολλές μη σκελετικές ασθένειες όπως είναι τα CVD ή ακόμη και ο καρκίνος. Πράγματι, υπάρχει μια αντίστροφη σχέση των επιπέδων D και του κινδύνου για CVD (Pilz et al., 2011), κάτι που υποστηρίζει πως η συγκεκριμένη βιταμίνη θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη δημιουργία διατροφολογίου με σκοπό την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων (Barrea et al., 2020). Ιδιαίτερα, αυτή η σχέση έχει παρατηρηθεί σε πληθυσμούς παχύσαρκων, οι οποίοι φαίνονται να είναι πιο επιρρεπείς και στην ανεπάρκεια βιταμίνης D της τάξης του 35 % συγκριτικά με τον ευτροφικό πληθυσμό, λόγω λιποφιλικών ιδιοτήτων της (Pereira-Santos et al., 2015). Επιπλέον υπάρχουν μεταλλάξεις που προμηνύουν ανεπάρκεια βιταμίνης D σε γονίδια που ρυθμίζουν τη σύνθεση

χοληστερόλης, τη μεταφορά της D και της υδροξυλίωσης (Wang et al., 2010). Συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις Fok-I, Taq-I, Apa-I και Bsm-I στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D μπορεί να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με συμπληρώματα, άρα θα ήταν βέλτιστο αν υπήρχε διατροφογενετική προσέγγιση σε συνδυασμό με τη χορήγηση συμπληρωμάτων για την πρόληψη των CVDs (Al-Daghri et al., 2017; Uitterlinden et al., 2004).

Γνωστές μεταλλάξεις του MTHFR γονίδιο προκαλούν μειωμένη ικανότητα μετατροπής του μεθυλεν-τετρα-υδροφολικού σε μεθυλ-τετρα-υδροφολικό, που ευθύνεται για βλάβες στην ομοιόσταση του μονο-ανθρακικού μονοπατιού (Hazra et al., 2009). Έχει επιβεβαιωθεί από μια μετα-αναλυτική έρευνα πως μόνο ο TT γονότυπος είναι συσχετισμένος με υψηλότερα επίπεδα πλασματικής ομοκυστεΐνης και χαμηλότερα φολικού, καθώς επίσης μειωμένη απόκριση και άρα αποτελεσματικότητα σε συμπληρώματα φολικού (Colson et al., 2017). Αυτά τα δεδομένα δείχνουν την αναγκαιότητα της ταυτοποίησης αυτής της μετάλλαξης του MTHFR γονιδίου, έτσι ώστε να οριστεί μια επαρκής ποσότητα φολικού που θα είναι αποτελεσματική ακόμη και όταν η μετάλλαξη είναι παρούσα, όπως έχει φανεί σε ανθρώπους με υπερ-ομοκυστεϊναιμία (Du et al., 2018). Στην περίπτωση αυτή, χορηγήθηκαν 5 mg φολικού καθημερινά για 90 ημέρες και η μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης πραγματοποιήθηκε πριν και μετά τη χορήγηση των συμπληρωμάτων. Στο τέλος της θεραπείας, τα επίπεδα φολικού ήταν αυξημένα ακόμη και σε συμμετέχοντες με SNP μετάλλαξη στο MTHFR ή στο MTRR (συμβάλλει στη δημιουργία του ενζύμου αναγωγή συνθάσης της μεθειονίνης) (Du et al., 2018).

5.2.2. Μοτίβο διατροφής για την αντιμετώπιση των CVD και την απώλεια βάρους

Όσον αφορά την έρευνα σχετικά με την πρόσληψη λίπους και τα CVDs, έχει ενδιαφέρον η αντιπαράθεση που υπάρχει μεταξύ χαμηλών λιπαρών/υδατανθράκων διαιτών, όπου προωθείται πως η χαμηλή σε λιπαρά διατροφή έχει αντι-αθηρογενική δράση (Hu και Bazzano, 2014). Πολλές διατροφογενετικές μελέτες που εξετάζουν μια πληθώρα μεταλλάξεων, ανοίγουν συζήτηση σχετικά με τη χρήση υψηλής ή χαμηλής σε λιπαρά δίαιτας ανάλογα με το γενετικό προφίλ, με σκοπό τη βελτίωση του λιπιδικού προφίλ, του γλυκαιμικού ελέγχου και της απώλειας βάρους. Για παράδειγμα, οι μεταλλάξεις στα γονίδια FTO και MC4R ερευνώνται για τη διαφορικότητά τους όσον

αφορά τον κορεσμό διατροφικής πρωτεΐνης (Huang et al., 2014a; 2017b). Παρακολουθώντας το PPAR, NPY και FTO, έχουν παρατηρηθεί ετερογενείς αποκρίσεις έπειτα από ενεργειακά χαμηλές δίαιτες για την απώλεια βάρους και τη μείωση φλεγμονών, και προτείνεται πως υπάρχουν διαφορετικά διαιτητικά καθεστώτα για να φτάσει ένας οργανισμός στη βέλτιστη πρόσληψη μικροθρεπτικών (Curti et al., 2013; de Luis et al., 2017).

Άλλοι διαιτητικοί παράγοντες προτείνονται για την αντιμετώπιση φλεγμονών, με χρήση αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών τροφών για την καταστολή ενζύμων που εμπλέκονται στην παραγωγή εικοσανοειδών, όπως για παράδειγμα οι πολυφαινόλες (Hussain et al., 2016). Όπως έχει προαναφερθεί, τα πολυφαινόλικά προλαμβάνουν την εμφάνιση CVDs χάρη στην αντιοξειδωτική και αντι-αθηρογενική τους δράση (Rizzi et al., 2016). Η χρήση συμπληρωμάτων διατροφής με πολυφαινόλικά από το σταφύλι μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα TMAO στον ορό του αίματος (Annunziata et al., 2019). Υπάρχει επίσης διατροφογενετική συσχέτιση όσον αφορά τις ατομικές αποκρίσεις μετά από την πρόσληψη πολυφαινόλικών, κάτι που εν μέρει εξηγείται από την έκφραση μεταλλαγών του γονιδίου PON1, μιας γλυκοπρωτεΐνης που φυσιολογικά προστατεύει λιποπρωτεΐνες από φαινόμενα οξειδωσης και συνεπώς συνδέεται άρρηκτα με την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα της HDL χοληστερόλης. Όταν μεταλλάσσεται, έχει βρεθεί να ενισχύει την ευαισθησία απέναντι στην αθηροσκλήρωση και τα CVDs (Shunmoogam, Naidoo και Chilton, 2018).

Η κατανάλωση καφεΐνης, από μια μελέτη παρατήρησης φάνηκε να είναι αρνητικά συσχετισμένη με το μεταβολικό σύνδρομο, τη περιφέρεια μέσης, την πίεση, την LDL, HDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με το αυτοάνοσο ψωρίασης (Barrea et al., 2018). Τα δεδομένα αυτά πιθανολογούν την ευεργετική δράση του καφέ ίσως λόγω της περιεκτικότητάς τους σε πολυφαινόλες (Barrea et al., 2020). Πολλοί πολυμορφισμοί σε γονίδια που μεταβολίζουν την καφεΐνη, όπως το CYP1A2 ή άλλα γονίδια όπως ADORA2A, ADORA1A, ADORA2B, ADRB1, ADRB2 και ADRB3 που σχετίζονται με την παραγωγή συγκεκριμένων υποδοχέων, προτείνεται πως εξηγούν την ετερογένεια της επίδρασης του καφέ στην καρδιαγγειακή υγεία. Αργοί μεταβολίτες της καφεΐνης με συγκεκριμένο γονότυπο (CYP1A2), προκαλούν ταχυκαρδίες, αυξημένη αορτική ακαμψία, σπλαχνικές φλεγμονές και υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών έπειτα από τρεις ώρες

κατανάλωσης καφέ συγκριτικά με τους γρήγορους μεταβολίτες (Palatini et al., 2009). Συμπερασματικά, δεν υπάρχει καθαρή εικόνα για την κατανάλωση καφέ και την επιρροή της στη καρδιαγγειακή υγεία.

5.3. Η Μεσογειακή διατροφή στην καταπολέμηση συνοσυρότητας

Άλλες διατροφογενετικές μελέτες έχουν αναφέρει ατομικές διαφοροποιήσεις ως απάντηση στην κατανάλωση μεσογειακής διατροφής. Το διαιτητικό μοντέλο της μεσογειακής διατροφής συνεισφέρει και στην πρόληψη καρδιαγγειακών ασθενειών, καθώς και στην απώλεια βάρους, σε παχύσαρκους και μη ανθρώπους (Widmer et al., 2015). Η αποτελεσματικότητα αυτή φαίνεται πάλι να αλλάζει ανάλογα το γενετικό προφίλ, διότι παρεμβάλλει η ύπαρξη πολυμορφισμών σε βασικά γονίδια μεταβολισμού των προϊόντων της μεσογειακής διατροφής.

Για παράδειγμα, γονίδια όπως το NLRP3, CLOCK, FTO, PPAR και MC4R επηρεάζουν τα μοτίβα αυτά του μεταβολισμού. Σε μία έρευνα με 1.287 υπέρβαρους ή παχύσαρκους συμμετέχοντες, αναλύθηκαν τέσσερις γονότυποι PLIN1 (περιλιπίνη 1) και οι μετρήσεις τους έπειτα από τήρηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής για απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, η ύπαρξη του αλληλίου C στο PLIN1 (6209T>C) σχετίστηκε με καλύτερη απώλεια βάρους έπειτα από 28 εβδομάδες θεραπείας, μετρώντας την πιθανότητα βέλτιστης απάντησης ως το ποσοστό απώλειας βάρους $\geq 7,5$ %. Αποφάνθηκε πως ήταν 33 % υψηλότερη η απάντηση αυτή ανάμεσα σε όσους είχαν ο C αλληλίο παρά το φυσιολογικό (Garaulet et al., 2016).

Επιπρόσθετη έρευνα έδειξε τη θεραπευτική δράση της μεσογειακής έπειτα από 6 μήνες, με παράλληλη παρουσία υψηλού γενετικού κινδύνου σε ανθρωπομετρικούς αλλά και βιοχημικούς δείκτες. Συγκεκριμένα, υπήρχε έντονη μείωση του ΔΜΣ και των επιπέδων της πλασματικής γλυκόζης σε όσους είχαν γενετική προδιάθεση έπειτα από τήρηση της μεσογειακής διατροφής (San-Cristobal et al., 2017).

Ακόμη, σε μελέτη που παρακολουθούσε έναν πολυμορφισμό του FTO γονιδίου (rs9939609) σε συνδυασμό με 4 εβδομάδες τήρησης του μεσογειακού προτύπου, μετρώντας διαφορές στη σωματική διάπλαση. Οι αρθρογράφοι ανέφεραν σημαντική συσχέτιση του συνολικού σωματικού λίπους με τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου –

περιβάλλοντος. Το FTO παρουσίασε συγκεκριμένα επιρροή πάνω στη διαφορικότητα του συνολικού σωματικού νερού, με το τελικό συμπέρασμα να είναι πως η μεσογειακή διατροφή είναι μια καλή διατροφική θεραπεία για τη μείωση του συνολικού λίπους. Παρ' όλ' αυτά, τα δεδομένα δεν καθορίζουν με πλήρη σαφήνεια το ρόλο του FTO πολυμορφισμού στον οργανισμό (Di Renzo et al., 2018).

Συμπερασματικά, η μελέτη όσον αφορά τη συνοσυρότητα της παχυσαρκίας με καρδιαγγειακά, χρησιμοποιώντας τη διατροφογενετική μέθοδο κάνει βήματα ανέλιξης προς το στόχο του να έχουμε μελλοντικά μια πλήρη εικόνα για όλες τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων – περιβάλλοντος. Μολαταύτα, είναι αναγκαίο να διανυθεί μια μακρόχρονη κι επίπονη διαδικασία προς το στόχο αυτό, καθ' ότι οι εώς τώρα γνώσεις, αν και πολύ βοηθητικές είναι ακόμη ελλιπείς.

Συμπεράσματα

Έπειτα από λεπτομερή παράθεση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας στην προκειμένη διατριβή αποφαινόμαστε σε συμπεράσματα σχετικά με την αποδοτικότητα της διατροφογενετικής ως θεραπεία για την παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά. Πολυάριθμες μελέτες παρέχουν βασική γνώση που η διατροφογενετική αξιοποιεί για την βελτίωση του θεραπευόμενου. Όσον αφορά την παχυσαρκία, η διατροφογενετική ίσως είναι σε θέση να ενισχύσει την αντιμετώπιση της πάθησης, συμπληρωματικά με ήδη δοκιμασμένα διατροφικά μοτίβα, όπως είναι αυτό της μεσογειακής διατροφής. Παρ' αυτά, λόγω της διαφορετικής φύσης της πάθησης και των ποικίλων περιβαλλοντικών παραμέτρων που τη διέπουν, αδιαμφισβήτητες διαγνώσεις με απόλυτα αποτελέσματα δεν είναι ακόμη δυνατά.

Ομοίως, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα πολυάριθμα γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου καθιστούν μια πρόκληση στη διατροφογενετική ως προς τον τρόπο διερεύνησης των γενετικών τόπων που ατομικά ευθύνονται για την εκάστοτε καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο η συνεχής παροχή νέων πληροφοριών σχετικά με το ζήτημα και ο συνδυασμός με τη μεσογειακή διατροφή ευνοεί το θεραπευόμενο με τρόπο που προηγουμένως δεν ήταν εφικτός. Άρα, και για τις δύο αυτές παθήσεις δύναται λεπτομερέστερη διάγνωση και πιο στοχευμένη αντιμετώπιση, κάτι που μελλοντικά, αν εφαρμοστεί σε μεγαλύτερη κλίμακα πληθυσμού ίσως δώσει πιο οπτιμιστική όψη της πορείας των νόσων στον πληθυσμό.

Ο συνδυασμός δε, δοκιμασμένων και επιτυχών διατροφικών μοτίβων όπως αυτό της μεσογειακής διατροφής, της οποίας τα πλεονεκτήματα έχουν αναφερθεί στο κεφάλαιο 2, με παραλλαγές που θα ταιριάζουν στον θεραπευόμενο, και θα δίνουν το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Στόχος είναι να συνεχίσει εκτενής έρευνα για την πλήρη ανακάλυψη των παραμέτρων (είτε γονιδιακών ή περιβαλλοντικών) που συμμετέχουν στην εμφάνιση τέτοιων φαινομένων, έτσι ώστε να ανελιχθεί επιτυχώς ο κλάδος ως διαγνωστικό και θεραπευτικό μέσο.

Βιβλιογραφία

- Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res.* 2008;52. Epub Aug 18, 2008.
- Adaikalakoteswari, A., Finer, S., Voyias, P. D., McCarthy, C. M., Vatish, M., Moore, J., ... & Tripathi, G. (2015). Vitamin B 12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. *Clinical epigenetics*, 7(1), 1-14.
- Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S., & Mozaffarian, D. (2014). Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 100(1), 278-288.
- Åkesson, A., Larsson, S. C., Discacciati, A., & Wolk, A. (2014). Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *Journal of the American college of cardiology*, 64(13), 1299-1306.
- Alexandratos, N., & Bruinsma, J. (2012, June 11). *World agriculture towards 2030/2050: The 2012 revision*. AgEcon Search. <https://doi.org/10.22004/ag.econ.288998>
- Ali, M., Rellos, P., & Cox, T. M. (1998). Hereditary fructose intolerance. *Journal of Medical Genetics*, 35(5), 353–365. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.5.353>
- Allayee, H., Baylin, A., Hartiala, J., Wijesuriya, H., Mehrabian, M., Lusi, A. J., & Campos, H. (2008). Nutrigenetic association of the 5-lipoxygenase gene with

- myocardial infarction. *The American journal of clinical nutrition*, 88(4), 934-940.
- Aller R, Izaola O, Primo D, de Luis DA. The effect of singlenucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus rs1501299 on metabolic parameters after 9 mo of a high-protein/lowcarbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutrition*. 2019;65:44-9.
- Almon R, Álvarez-León EE, Serra-Majem L. Association of the European lactase persistence variant (LCT-13910 C>T polymorphism) with obesity in the Canary Islands. *PLoS One* 2012;7:e43978.
- Alsaleh A, Crepostnaia D, Maniou Z, Lewis FJ, Hall WL, Sanders TAB, et al. Adiponectin gene variant interacts with fish oil supplementation to influence serum adiponectin in older individuals. *J Nutr*. 2013;143(7):1021-7.
- Alsjö J, Rask-Andersen M, Chavan RA, Olszewski PK, Levine AS, Fredriksson R, Schiöth HB: Exposure to a high-fat high-sugar diet causes strong up-regulation of proopiomelanocortin and differentially affects dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the brainstem of rats. *Neurosci Lett* 2014; 559: 18-23.
- Anderson AD, Solórzano CM, McCartney CR. Childhood obesity and its impact on the development of adolescent PCOS. *Semin Reprod Med*. 2014 May; 32(3): 202–213.
- Anderson, J. W., & Major, A. W. (2002). Pulses and lipaemia, short-and long-term effect: potential in the prevention of cardiovascular disease. *British Journal of Nutrition*, 88(S3), 263-271.
- Anderson, O. S., Sant, K. E., & Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: An interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(8), 853–859. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003>
- Annunziata, G., Maisto, M., Schisano, C., Ciampaglia, R., Narciso, V., Tenore, G. C., & Novellino, E. (2019). Effects of grape pomace polyphenolic extract (Taurisolo®) in reducing TMAO serum levels in humans: preliminary results from a randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Nutrients*, 11(1), 139.

- Antúnez-Ortiz, D. L., Flores-Alfaro, E., Burguete-García, A. I., Bonnefond, A., Peralta-Romero, J., Froguel, P., ... & Cruz, M. (2017). Copy number variations in candidate genes and intergenic regions affect body mass index and abdominal obesity in Mexican children. *BioMed research international*, 2017.
- Appel, L. J., Moore, T. J., Obarzanek, E., Vollmer, W. M., Svetkey, L. P., Sacks, F. M., ... & Harsha, D. W. (1997). A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New England journal of medicine*, 336(16), 1117-1124.
- Armarb. (2015, October 8). *The way of selecting, cooking and eating to follow the Mediterranean Diet* [Text]. <https://www.med-diet.eu/P42A0C0S603/The-way-of-selecting--cooking-and-eating-to-follow-the-Mediterranean-Diet.htm>
- Armstrong, P., Kelley, D. S., Newman, J. W., Stagers Sr, F. E., Hartiala, J., Allayee, H., & Stephensen, C. B. (2012). Arachidonate 5-lipoxygenase gene variants affect response to fish oil supplementation by healthy African Americans. *The Journal of nutrition*, 142(8), 1417-1428.
- Arpon, A., Riezu-Boj, J. I., Milagro, F. I., Marti, A., Razquin, C., Martínez-González, M. A., ... & Martínez, J. A. (2016). Adherence to Mediterranean diet is associated with methylation changes in inflammation-related genes in peripheral blood cells. *Journal of physiology and biochemistry*, 73(3), 445-455.
- Arshad, Z., Bains, V. K., Jhingran, R., Madan, R., & Srivastava, R. (2017). Nutrigenomics: An Overview. *Asian Journal of Oral Health & Allied Sciences* Volume, 7(2), 52.
- Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., & Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Epidemiology*, 46(3), 1029–1056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- Bailey, J. N. C., & Igo, R. P. (2016). Genetic Risk Scores. *Current Protocols in Human Genetics*, 91(1), 1.29.1-1.29.9. <https://doi.org/10.1002/cphg.20>

- Barker, D. J. P. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(sup6), 588S-595S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>
- Barrea, L., Annunziata, G., Bordoni, L., Muscogiuri, G., Colao, A., & Savastano, S. (2020). Nutrigenetics—personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *International Journal of Obesity Supplements*, 10(1), 1-13.
- Barrea, L., Annunziata, G., Muscogiuri, G., Di Somma, C., Laudisio, D., Maisto, M., ... & Savastano, S. (2018). Trimethylamine-N-oxide (TMAO) as novel potential biomarker of early predictors of metabolic syndrome. *Nutrients*, 10(12), 1971.
- Barrea, L., Muscogiuri, G., Di Somma, C., Annunziata, G., Megna, M., Falco, A., ... & Savastano, S. (2018). Coffee consumption, metabolic syndrome and clinical severity of psoriasis: good or bad stuff?. *Archives of toxicology*, 92(5), 1831-1845.
- Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K., Pistell, P. J., Poosala, S., Becker, K. G., Boss, O., Gwinn, D., Wang, M., Ramaswamy, S., Fishbein, K. W., Spencer, R. G., ... Sinclair, D. A. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 444(7117), 337-342. <https://doi.org/10.1038/nature05354>
- Bennet, A.M., Di Angelantonio, E., Ye, Z., et al., 2007. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *J Am Med Assoc* 298, 1300e1311.
- Bes-Rastrollo, M., Wedick, N. M., Martinez-Gonzalez, M. A., Li, T. Y., Sampson, L., & Hu, F. B. (2009). Prospective study of nut consumption, long-term weight change, and obesity risk in women. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6), 1913-1919.
- Björntorp, P. (1991). Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*, 14(12), 1132-1143. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.12.1132>
- Blau, N., Van Spronsen, F. J., & Levy, H. L. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376(9750), 1417-1427.
- Bleau, C., Karelis, A. D., St -Pierre, D. H.
intestinal microbiota, adipose tissue and skeletal muscle as an early event in

systemic low

-grade infla

diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 31(6), 545-561.

Boqué N, de la Iglesia R, de la Garza AL, Milagro FI, Olivares M, Bañuelos O, Soria AC, Rodríguez-Sánchez S, Martínez JA, Campión J: Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1473–1478.

Bouchard, C., Tremblay, A., Després, J. P., Nadeau, A., Lupien, P. J., Thériault, G., Dussault, J., Moorjani, S., Pinault, S., & Fournier, G. (1990). The response to long-term overfeeding in identical twins. *The New England Journal of Medicine*, 322(21), 1477–1482. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005243222101>

BourBour, F., Dahka, S. M., Gholamalizadeh, M., Akbari, M. E., Shadnoush, M., Haghghi, M., Taghvaye-Masoumi, H., Ashoori, N., & Doaei, S. (2020). Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 0(0), 1–10. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1791188>

Boyle, E. A., Li, Y. I., & Pritchard, J. K. (2017). An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell*, 169(7), 1177-1186.

Brewer CJ & Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. (2010) Sep; 140(3):347-364.

Brøns, C., Jacobsen, S., Nilsson, E., Ronn, T., Jensen, C. B., Storgaard, H., ... & Vaag, A. (2010). Deoxyribonucleic acid methylation and gene expression of PPARGC1A in human muscle is influenced by high-fat overfeeding in a birth-weight-dependent manner. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 3048-3056.

Brouwer, I. A., van Dusseldorp, M., West, C. E., Meyboom, S., Thomas, C. M. G., Duran, M., van het Hof, K. H., Eskes, T. K. A. B., Hautvast, J. G. A. J., & Steegers-Theunissen, R. P. M. (1999). Dietary Folate from Vegetables and Citrus Fruit Decreases Plasma Homocysteine Concentrations in Humans in a Dietary

- Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, 129(6), 1135–1139.
<https://doi.org/10.1093/jn/129.6.1135>
- Buckland G, Agudo A, Luján L, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:381–390.
- Buckland G, Travier N, Cottet V, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J C-ancer*. 2013;132:2918– 2927. doi:10.1002/ijc.27958
- Burton, R., & Sheron, N. (2018). No level of alcohol consumption improves health. *The Lancet*, 392(10152), 987-988.
- Calabrese, V., Scapagnini, G., Davinelli, S., Koverech, G., Koverech, A., De Pasquale, C., ... & Genazzani, A. R. (2014). Sex hormonal regulation and hormesis in aging and longevity: role of vitagenes. *Journal of cell communication and signaling*, 8(4), 369-384.
- Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr*. 2012;108(3):500-8.
- Cappellini, M. D., & Fiorelli, G. E. M. I. N. O. (2008). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *The lancet*, 371(9606), 64-74.
- Carbone, S., Canada, J. M., Billingsley, H. E., Siddiqui, M. S., Elagizi, A., & Lavie, C. J. (2019). Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand?. *Vascular health and risk management*, 15, 89.
- Carbone, S., Lavie, C. J., & Arena, R. (2017, February). Obesity and heart failure: focus on the obesity paradox. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 2, pp. 266-279). Elsevier.
- Cardoso, B. R., Busse, A. L., Hare, D. J., Cominetti, C., Horst, M. A., McColl, G., ... & Cozzolino, S. M. (2016). Pro198Leu polymorphism affects the selenium status and GPx activity in response to Brazil nut intake. *Food & function*, 7(2), 825-833.

- Carr, A. C., & Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Carter, P., Gray, L. J., Troughton, J., Khunti, K., & Davies, M. J. (2010). Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341, c4229. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4229>
- Casas R, Urpi-Sardà M, Sacanella E, Arranz S, Corella D, Castañer O, et al. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet in the early and late stages of atheroma plaque development. *Mediat Inflamm*. 2017;2017.
- Caslake, M.J., Miles, E.A., Kofler, B.M., et al., 2008. Effect of sex and genotype on cardiovascular biomarker response to fish oils: the FINGEN Study. *Am J Clin Nutr* 88, 618e629.
- Cassidy, A., De Vivo, I., Liu, Y., Han, J., Prescott, J., Hunter, D. J., & Rimm, E. B. (2010). Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1273–1280. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28947>
- Castañer, O.; Corella, D.; Covas, M.I.; Sorlí, J.V.; Subirana, I.; Flores-Mateo, G.; Nonell, L.; Bulló, M.; de la Torre, R.; Portolés, O.; et al. In vivo transcriptomic profile after a Mediterranean diet in high-cardiovascular risk patients: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, 98, 845–853.
- Cha S, Kang JH, Lee JH, et al. Impact of genetic variants on the individual potential for body fat loss. *Nutrients* 2018.
- Chan, R., Woo, J., Suen, E., Leung, J., & Tang, N. (2010). Chinese tea consumption is associated with longer telomere length in elderly Chinese men. *British Journal of Nutrition*, 103(1), 107–113. <https://doi.org/10.1017/S0007114509991383>
- Chan, Y. K., Estaki, M., & Gibson, D. L. (2013). Clinical Consequences of Diet-Induced Dysbiosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(Suppl. 2), 28–40. <https://doi.org/10.1159/000354902>
- Chew, B. P., & Park, J. S. (2004). Carotenoid Action on the Immune Response. *The Journal of Nutrition*, 134(1), 257S-261S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.1.257S>

- Chilton, F. H., Murphy, R. C., Wilson, B. A., Sergeant, S., Ainsworth, H., Seeds, M. C., & Mathias, R. A. (2014). Diet-gene interactions and PUFA metabolism: a potential contributor to health disparities and human diseases. *Nutrients*, *6*(5), 1993-2022.
- Choi, Y., Lee, J. E., Bae, J.-M., Li, Z.-M., Kim, D.-H., Lee, M.-S., Ahn, Y.-O., & Shin, M.-H. (2015). Vegetable Intake, but Not Fruit Intake, Is Associated with a Reduction in the Risk of Cancer Incidence and Mortality in Middle-Aged Korean Men. *The Journal of Nutrition*, *145*(6), 1249–1255. <https://doi.org/10.3945/jn.114.209437>
- Chowdhury, R., Stevens, S., Gorman, D., Pan, A., Warnakula, S., Chowdhury, S., ... & Franco, O. H. (2012). Association between fish consumption, long chain omega 3 fatty acids, and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *345*.
- Chrysant, S. G., & Chrysant, G. S. (2013). An update on the cardiovascular pleiotropic effects of milk and milk products. *The Journal of Clinical Hypertension*, *15*(7), 503-510.
- Collins, A. R., Harrington, V., Drew, J., & Melvin, R. (2003). Nutritional modulation of DNA repair in a human intervention study. *Carcinogenesis*, *24*(3), 511–515. <https://doi.org/10.1093/carcin/24.3.511>
- Colson, N. J., Naug, H. L., Nikbakht, E., Zhang, P., & McCormack, J. (2017). The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies. *European journal of nutrition*, *56*(1), 247-260.
- Corella D, Ordovas JM. How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: Gene ~~edi~~interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms. *Bioessays*. 2014;36(5):526-37.
- Corella, D., Carrasco, P., Sorlí, J. V., Estruch, R., Rico-Sanz, J., Martínez-González, M. Á., ... & Ordovás, J. M. (2013). Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and

- stroke incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population. *Diabetes care*, 36(11), 3803-3811.
- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., ... & Ehrlich, S. D. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464), 585-588.
- Couto, E., Boffetta, P., Lagiou, P., Ferrari, P., Buckland, G., Overvad, K., Dahm, C. C., Tjønneland, A., Olsen, A., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.-C., Cottet, V., Trichopoulos, D., Naska, A., Benetou, V., Kaaks, R., Rohrmann, S., Boeing, H., von Ruesten, A., ... Trichopoulou, A. (2011). Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *British Journal of Cancer*, 104(9), 1493–1499. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.106>
- Couto, Elisabeth, Sandin, S., Löf, M., Ursin, G., Adami, H.-O., & Weiderpass, E. (2013). Mediterranean Dietary Pattern and Risk of Breast Cancer. *PLOS ONE*, 8(2), e55374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055374>
- Covas M-I, de la Torre R, Fitó M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *Br J Nutr*. 2015;113(S2):S19-28.
- Cox, L. M., Yamanishi, S., Sohn, J., Alekseyenko, A. V., Leung, J. M., Cho, I., ... & Blaser, M. J. (2014). Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell*, 158(4), 705-721.
- Craciun, S., & Balskus, E. P. (2012). Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glyceryl radical enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(52), 21307-21312.
- Curti, M. L., Rogero, M. M., Baltar, V. T., Barros, C. R., Siqueira-Catania, A., & Ferreira, S. R. (2013). FTO T/A and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ Pro12Ala Polymorphisms but Not ApoA1-75 Are Associated with Better Response to Lifestyle Intervention in Brazilians at High Cardiometabolic Risk. *Metabolic syndrome and related disorders*, 11(3), 169-176.

- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012 Apr; 142(4):711-725.e6.
- Dauchet, L., Amouyel, P., Hercberg, S., & Dallongeville, J. (2006). Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *The Journal of nutrition*, 136(10), 2588-2593.
- Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Genome-wide association studies of the human gut microbiota. *PLoS One* 2015;10:e0140301.
- De Andrea, M., Ravera, R., Gioia, D., Gariglio, M., & Landolfo, S. (2002). The interferon system: an overview. *European Journal of Paediatric Neurology*, 6, A41-A46.
- De Caterina, R. (2011). n-3 fatty acids in cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 364(25), 2439-2450.
- De Caterina, R., Zampolli, A., 2004. From asthma to atherosclerosis—5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med* 350.
- De la Fuente, M. (2002). Effects of antioxidants on immune system ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(3), S5–S8. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601476>
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343:1454–1459.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779–785.
- de Lorgeril, M., Salen, P., 2011. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Publ Health Nutr* 14, 2333e2337.

- de Luis DA, Izaola O, Primo D, Aller R. Association of the rs10830963 polymorphism in melatonin receptor type 1B (MTNR1B) with metabolic response after weight loss secondary to a hypocaloric diet based in Mediterranean style. *Clin Nutr.* 2018;37(5):1563-8.
- de Luis, D. A., Izaola, O., de la Fuente, B., Primo, D., & Aller, R. (2017). Polymorphism of neuropeptide Y gene rs16147 modifies the response to a hypocaloric diet on cardiovascular risk biomarkers and adipokines. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 30(2), 159-165.
- De Pergola G & Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J. Obes.* 2013; 2013: 291546.
- Després, J. P. et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 10, 497–511 (1990).
- Després, J. P. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Ann. Med.* 38, 52–63 (2006).
- Després, J.-P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881–887. <https://doi.org/10.1038/nature05488>
- Dewey, F. E., Gusarova, V., Dunbar, R. L., O'Dushlaine, C., Schurmann, C., Gottesman, O., ... & Baras, A. (2017). Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 211-221.
- Di Renzo, L., Cioccoloni, G., Falco, S., Abenavoli, L., Moia, A., Salimei, P. S., & De Lorenzo, A. (2018). Influence of FTO rs9939609 and Mediterranean diet on body composition and weight loss: a randomized clinical trial. *Journal of translational medicine*, 16(1), 1-12.
- Do, R., Xie, C., Zhang, X., Männistö, S., Harald, K., Islam, S., ... & INTERHEART investigators. (2011). The effect of chromosome 9p21 variants on cardiovascular disease may be modified by dietary intake: evidence from a case/control and a prospective study. *PLoS Med*, 8(10), e1001106.
- Dong, C., Yoon, W., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2002). DNA methylation and atherosclerosis. *The Journal of nutrition*, 132(8), 2406S-2409S.

- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013 Aug 13; 62(7):569-576.
- Du, B., Tian, H., Tian, D., Zhang, C., Wang, W., Wang, L., ... & Zhang, W. (2018). Genetic polymorphisms of key enzymes in folate metabolism affect the efficacy of folate therapy in patients with hyperhomocysteinaemia. *British Journal of Nutrition*, 119(8), 887-895.
- Dumont, J., Huybrechts, I., Spinneker, A., et al., 2011. FADS1 genetic variability interacts with dietary alpha-linolenic acid intake to affect serum non-HDL-cholesterol concentrations in European adolescents. *J Nutr* 141, 1247e1253.
- Duthie, S. J., Duthie, G. G., Russell, W. R., Kyle, J. A. M., Macdiarmid, J. I., Rungapamestry, V., Stephen, S., Megias-Baeza, C., Kaniewska, J. J., Shaw, L., Milne, L., Bremner, D., Ross, K., Morrice, P., Pirie, L. P., Horgan, G., & Bestwick, C. S. (2018). Effect of increasing fruit and vegetable intake by dietary intervention on nutritional biomarkers and attitudes to dietary change: A randomised trial. *European Journal of Nutrition*, 57(5), 1855–1872. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1469-0>
- Dwyer, J.H., Allayee, H., Dwyer, K.M., et al., 2004. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 350, 29e37.
- Dziedzic B, Szemraj J, Bartkowiak J, Walczewska A: Various dietary fats differentially change the gene expression of neuropeptides involved in body weight regulation in rats. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 364–373.
- Eckel, R. H., Kahn, S. E., Ferrannini, E., Goldfine, A. B., Nathan, D. M., Schwartz, M. W., Smith, R. J., & Smith, S. R. (2011). Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(6), 1654–1663. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0585>

- Enos RT, Velázquez KT, Murphy EA: Insight into the impact of dietary saturated fat on tissue-specific cellular processes underlying obesity-related diseases. *J Nutr Biochem* 2014; 25: 600–612.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Aug; 105(2):141-150.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–1290.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Falchi M, El-Sayed Moustafa JS, Takousis P, et al. Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity. *Nat. Genet.* 2014;46:492e7.
- Farzaneh-Far, R., Lin, J., Epel, E. S., Harris, W. S., Blackburn, E. H., & Whooley, M. A. (2010). Association of Marine Omega-3 Fatty Acid Levels With Telomeric Aging in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*, 303(3), 250–257. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2008>
- Fekete, A. A., Givens, D. I., & Lovegrove, J. A. (2013). The impact of milk proteins and peptides on blood pressure and vascular function: a review of evidence from human intervention studies. *Nutrition research reviews*, 26(2), 177-190.
- Feng, Y., Zhao, L. Z., Hong, L., Shan, C., Shi, W., & Cai, W. (2013). Alteration in methylation pattern of GATA-4 promoter region in vitamin A-deficient offspring's heart. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(7), 1373-1380.
- Ferguson, J. F., Allayee, H., Gerszten, R. E., Ideraabdullah, F., Kris-Etherton, P. M., Ordovás, J. M., ... & Bennett, B. J. (2016). Nutrigenomics, the microbiome, and gene-environment interactions: new directions in cardiovascular disease research,

- prevention, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 9(3), 291-313.
- Ferguson, J. F., Phillips, C. M., McMonagle, J., Pérez-Martínez, P., Shaw, D. I., Lovegrove, J. A., ... & Roche, H. M. (2010). NOS3 gene polymorphisms are associated with risk markers of cardiovascular disease, and interact with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*, 211(2), 539-544.
- Ferro-Luzzi, A., & Sette, S. (1989). The Mediterranean diet: an attempt to define its present and past composition. *European journal of clinical nutrition*, 43, 13-29.
- Fitó, M., & Konstantinidou, V. (2016). Nutritional genomics and the Mediterranean diet's effects on human cardiovascular health. *Nutrients*, 8(4), 218.
- Fontaine-Bisson, B., & El-Sohemy, A. (2008). Genetic polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha modify the association between dietary polyunsaturated fatty acids and plasma high-density lipoprotein-cholesterol concentrations in a population of young adults. *Lifestyle Genomics*, 1(5), 215-223.
- Fontaine-Bisson, B., Wolever, T. M., Connelly, P. W., Corey, P. N., & El-Sohemy, A. (2009). NF-κB- 94Ins/Del ATTG polymorphism modifies the association between dietary polyunsaturated fatty acids and HDL-cholesterol in two distinct populations. *Atherosclerosis*, 204(2), 465-470.
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y.-Z., ... Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10604–10609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102>
- Frankwich KA, Egnatios J, Kenyon ML, Rutledge TR, Liao PS, Gupta S, et al. Differences in weight loss between persons on standard balanced vs nutrigenetic diets in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1625-32.

- Franzago, M., Fraticelli, F., Stuppia, L., & Vitacolonna, E. (2019). Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*, 14(3), 215-235.
- Freitas-Simoes, T.-M., Ros, E., & Sala-Vila, A. (2016). Nutrients, foods, dietary patterns and telomere length: Update of epidemiological studies and randomized trials. *Metabolism*, 65(4), 406–415. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.11.004>
- Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119:1093–1100.
- Fung. (2009). Mediterranean Diet and Incidence and Mortality of Coronary Heart Disease and Stroke in Women (vol 119, pg 1093, 2009). *Circulation*, 119(12), E379-E379.
- Gabory, A., Attig, L., & Junien, C. (2011). Developmental programming and epigenetics. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(suppl_6), 1943S-1952S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000927>
- Galbete, C., Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Boeing, H., & Schulze, M. B. (2018). Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *European journal of epidemiology*, 33(10), 909-931.
- Gao X, Chen H, Fung TT, et al. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1486–94.
- Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, et al. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(3):516-23.
- Garaulet M, Smith CE, Hernandez-Gonzalez T, Lee YC, Ordovas JM. PPARgamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(12):1771-9.

- Garaulet, M., Vera, B., Bonnet-Rubio, G., Gómez-Abellán, P., Lee, Y. C., & Ordovás, J. M. (2016). Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPIN1: the ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study. *The American journal of clinical nutrition*, *104*(4), 1160-1166.
- García-Calzón, S., Martínez-González, M. A., Razquin, C., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Martínez, J. A., ... & Martí, A. (2015). Pro12Ala polymorphism of the PPAR γ 2 gene interacts with a mediterranean diet to prevent telomere shortening in the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *8*(1), 91-99.
- German, J. B., Gibson, R. A., Krauss, R. M., Nestel, P., Lamarche, B., Van Staveren, W. A., ... & Destailats, F. (2009). A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *European journal of nutrition*, *48*(4), 191-203.
- Gibson, R. A., Makrides, M., Smithers, L. G., Voevodin, M., & Sinclair, A. J. (2009). The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *British journal of nutrition*, *102*(9), 1267-1275.
- Gijsbers, L., Ding, E. L., Malik, V. S., De Goede, J., Geleijnse, J. M., & Soedamah-Muthu, S. S. (2016). Consumption of dairy foods and diabetes incidence: a dose-response meta-analysis of observational studies. *The American journal of clinical nutrition*, *103*(4), 1111-1124.
- Gil-Zamorano J, Martin R, Daimiel L, Richardson K, Giordano E, Nicod N, García-Carrasco B, Soares SM, Iglesias- Gutiérrez E, Lasunción MA, Sala-Vila A, Ros E, Ordovás JM, Visioli F, Dávalos A: Docosahexaenoic acid modulates the enterocyte Caco-2 cell expression of microRNAs involved in lipid metabolism. *J Nutr* 2014; *144*: 575– 585.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. (2014) Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* *129*, 399–410.

- Goldstein, J. L., DeBose-Boyd, R. A., & Brown, M. S. (2006). Protein sensors for membrane sterols. *Cell*, 124(1), 35-46.
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
- Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA: Gene-gene interplay and gene-diet interactions involving the MTNR1B rs10830963 variant with body weight loss. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2014; 7: 232–242.
- Goni, L., Cuervo, M., Milagro, F. I., & Martínez, J. A. (2015). A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. *Genes & nutrition*, 10(1), 445.
- Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, Ley RE. The relationship between the human genome and microbiome comes into view. *Annu. Rev. Genet.* 2017;51:413e33.
- Goyenechea E, Parra D, Crujeiras AB, Abete I, Martínez JA: A nutrigenomic inflammation-related PBMC-based approach to predict the weight-loss regain in obese subjects. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 43–51.
- Gracia A, Elcoroaristizabal X, Fernández-Quintela A, Miranda J, Bediaga NG, M de Pancorbo M, Rimando AM, Portillo MP: Fatty acid synthase methylation levels in adipose tissue: effects of an obesogenic diet and phenol compounds. *Genes Nutr* 2014; 9: 411.
- Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, Blaak EE, Oppert JM, Arner P, Rössner S, Macdonald IA, Klimcakova E, Langin D, Pedersen O, Froguel P, Sørensen TI: TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 472–479.
- Gregor MF & Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 415-445.
- Gregori, D., Foltran, F., Verduci, E., Ballali, S., Franchin, L., Ghidina, M., ... & Giovannini, M. (2011). A genetic perspective on nutritional profiles: do we still need them?. *Lifestyle Genomics*, 4(1), 25-35.

- Griswold, M. G., Fullman, N., Hawley, C., Arian, N., Zimsen, S. R., Tymeson, H. D., ... & Farioli, A. (2018). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 392(10152), 1015-1035.
- Grundy, S. M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith, S., & Fuster, V. (1999). Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(4), 1348-1359.
- Grundy, S. M., Pasternak, R., Greenland, P., Smith, S., & Fuster, V. (1999). Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(4), 1348-1359.
- Guay, S. P., Brisson, D., Lamarche, B., Marceau, P., Vohl, M. C., Gaudet, D., & Bouchard, L. (2013). DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability. *Atherosclerosis*, 228(2), 413-420.
- Gupta, R. M., Hadaya, J., Trehan, A., Zekavat, S. M., Roselli, C., Klarin, D., ... & Kathiresan, S. (2017). A genetic variant associated with five vascular diseases is a distal regulator of endothelin-1 gene expression. *Cell*, 170(3), 522-533.
- Hajkova, P., Erhardt, S., Lane, N., Haaf, T., El-Maarri, O., Reik, W., Walter, J., & Surani, M. A. (2002). Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mechanisms of Development*, 117(1), 15–23. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00181-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00181-8)
- Halvorson EE, Ervin SE, Russell TB, Skelton JA, Davis S, Spangler J. Association of Obesity and Pediatric Venous Thrombo-embolism. *Hospital Pediatrics*, 2015; 6 (1): 22.
- Hartwell, L. H., Hood, L., Goldberg, M. L., Reynolds, A. E., & Lee, M. Silver, and Ruth C. Veres. (2008). *Genetics from Genes to Genomes*. Utopia publishing.

- Haslam and W, D. W. (2005). PT James, "Obesity," *The Lancet*, 366(9492), 1197-1209.
- Hazra, A., Kraft, P., Lazarus, R., Chen, C., Chanock, S. J., Jacques, P., ... & Hunter, D. J. (2009). Genome-wide significant predictors of metabolites in the one-carbon metabolism pathway. *Human molecular genetics*, 18(23), 4677-4687.
- He, F. J., Nowson, C. A., Lucas, M., & MacGregor, G. A. (2007). Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: Meta-analysis of cohort studies. *Journal of Human Hypertension*, 21(9), 717-728. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002212>
- Heianza Y, Sun D, Ma W, et al. Gut-microbiome-related LCT genotype and 2-year changes in body composition and fat distribution: the POUNDS lost trial. *Int. J. Obes.* 2018;42:1565e73.
- Hekimi, S., Lapointe, J., & Wen, Y. (2011). Taking a "good" look at free radicals in the aging process. *Trends in Cell Biology*, 21(10), 569-576. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.06.008>
- Herrera-Marcos LV, Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Transcriptomics and the Mediterranean diet: A systematic review. *Nutrients.* 2017;9(5).
- Holst, B., & Schwartz, T. W. (2006). Ghrelin receptor mutations—too little height and too much hunger. *The Journal of clinical investigation*, 116(3), 637-641.
- Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Daneshpour M, Sedaghatikhayat B, Mirmiran P, Azizi F. Mediterranean dietary pattern adherence modify the association between FTO genetic variations and obesity phenotypes. *Nutrients.* 2017;9(10). pii: E1064.
- Hu EA, Toledo E, Diez-Espino J, Estruch R, Corella D, Salas-Salvado J, Vinyoles E, Gomez-Gracia E, Aros F, Fiol M, et al. Lifestyles and risk factors associated with adherence to the Mediterranean diet: a baseline assessment of the PREDIMED trial. *PLoS One* 2013;8: e60166.
- Hu, D., Huang, J., Wang, Y., Zhang, D., & Qu, Y. (2014). Dairy foods and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(5), 460-469.

- Hu, D., Huang, J., Wang, Y., Zhang, D., & Qu, Y. (2014). Fruits and vegetables consumption and risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Stroke*, 45(6), 1613-1619.
- Hu, T., & Bazzano, L. A. (2014). The low-carbohydrate diet and cardiovascular risk factors: evidence from epidemiologic studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(4), 337-343.
- Huang T, Huang J, Qi Q, Li Y, Bray GA, Rood J, Sacks FM, Qi L: PCSK7 genotype modifies effect of a weight-loss diet on 2-year changes of insulin resistance: the POUNDS LOST trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 439–444.
- Huang XF, Han M, Storlien LH: The level of NPY receptor mRNA expression in diet-induced obese and resistant mice. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 115: 21–28.
- Huang XF, Yu Y, Zavitsanou K, Han M, Storlien L: Differential expression of dopamine D2 and D4 receptor and tyrosine hydroxylase mRNA in mice prone, or resistant, to chronic high-fat diet-induced obesity. *Brain Res Mol Brain Res* 2005; 135: 150–161.
- Huang, T., Qi, Q., Li, Y., Hu, F. B., Bray, G. A., Sacks, F. M., ... & Qi, L. (2014). FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *The American journal of clinical nutrition*, 99(5), 1126-1130.
- Huang, T., Zheng, Y., Hruby, A., Williamson, D. A., Bray, G. A., Shen, Y., ... & Qi, L. (2017). Dietary protein modifies the effect of the MC4R genotype on 2-year changes in appetite and food craving: the POUNDS Lost Trial. *The Journal of nutrition*, 147(3), 439-444.
- Huerta, A. E., Prieto
& Moreno
α
women following a hypocaloric diet. *Biofactors*, 43(1), 117-131.
- Hontoria, P. I
-Aliaga, M. J
elipoic acid on a
- Hung, H.-C., Joshipura, K. J., Jiang, R., Hu, F. B., Hunter, D., Smith-Warner, S. A., Colditz, G. A., Rosner, B., Spiegelman, D., & Willett, W. C. (2004). Fruit and

Vegetable Intake and Risk of Major Chronic Disease. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 96(21), 1577–1584. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh296>

Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.

Ibarrola-Jurado, N., Bulló, M., Guasch-Ferré, M., Ros, E., Martínez-González, M. A., Corella, D., ... & Salas-Salvadó, J. (2013). Cross-sectional assessment of nut consumption and obesity, metabolic syndrome and other cardiometabolic risk factors: the PREDIMED study. *PloS one*, 8(2), e57367.

Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112704>

Jaiswal, S., Natarajan, P., Silver, A. J., Gibson, C. J., Bick, A. G., Shvartz, E., ... & Ebert, B. L. (2017). Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 377(2), 111-121.

Janowski, B. A., Grogan, M. J., Jones, S. A., Wisely, G. B., Kliewer, S. A., Corey, E. J., & Mangelsdorf, D. J. (1999). Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXR α and LXR β . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(1), 266-271.

Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., Hu, F. B., Hubbard, V. S., Jakicic, J. M., Kushner, R. F., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Pi-Sunyer, F. X., Stevens, J., Stevens, V. J., Wadden, T. A., Wolfe, B. M., Yanovski, S. Z., ... Tomaselli, G. F. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*, 129(25 Suppl 2), S102–S138. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee>

Jiménez-Gómez, Y., López-Miranda, J., Blanco-Colio, L. M., Marín, C., Pérez-Martínez, P., Ruano, J., ... & Pérez-Jiménez, F. (2009). Olive oil and walnut

- breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis*, 204(2), e70-e76.
- Kaptoge, S., Pennells, L., De Bacquer, D., Cooney, M. T., Kavousi, M., Stevens, G., ... & Di Angelantonio, E. (2019). World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *The Lancet Global Health*, 7(10), e1332-e1345.
- Kearney, J. (2010). Food consumption trends and drivers. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1554), 2793–2807. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0149>
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.
- Kessler, T., Wobst, J., Wolf, B., Eckhold, J., Vilne, B., Hollstein, R., ... & Schunkert, H. (2017). Functional characterization of the GUCY1A3 coronary artery disease risk locus. *Circulation*, 136(5), 476-489.
- Kheiri, B., Abdalla, A., Osman, M., Ahmed, S., Hassan, M., & Bachuwa, G. (2018). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clinical hypertension*, 24(1), 1-9.
- Khetarpal, S. A., Zeng, X., Millar, J. S., Vitali, C., Somasundara, A. V. H., Zanoni, P., ... & Rader, D. J. (2017). A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nature medicine*, 23(9), 1086.
- Kidani, Y., & Bensinger, S. J. (2012). Liver X receptor and peroxisome proliferator - activated receptor as integrators of lipid homeostasis and immunity. *Immunological reviews*, 249(1), 72-83.
- Kim, M., Kim, M., Yoo, H. J., Lee, E., Chae, J. S., Lee, S. H., & Lee, J. H. (2017). A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients.

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292:1433–1439. doi:10.1001/jama.292.12.1433

Koeth, R. A., Wang, Z., Levison, B. S., Buffa, J. A., Org, E., Sheehy, B. T., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine*, 19(5), 576-585.

Koliaki, C., Liatis, S., & Kokkinos, A. (2019). Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*, 92, 98-107.

Konstantinidou, V., Covas, M. I., Sola, R., & Fito, M. (2013). Up-to date knowledge on the in vivo transcriptomic effect of the Mediterranean diet in humans. *Molecular nutrition & food research*, 57(5), 772-783.

Konstantinidou, V.; Covas, M.I.; Muñoz-Aguayo, D.; Khymenets, O.; de la Torre, R.; Saez, G.; Tormos, M.C.; Toledo, E.; Marti, A.; Ruiz-Gutiérrez, V.; et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: A randomized controlled trial. *FASEB J*. 2010, 24, 2546–2557.

Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res*. 2010 May; 33(5):386-93.

Krapivner, S., Iglesias, M. J., Silveira, A., Tegnér, J., Björkegren, J., Hamsten, A., & van't Hooft, F. M. (2010). DGAT1 participates in the effect of HNF4A on hepatic secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(5), 962-967.

Kublaoui, B. M., & Zinn, A. R. (2006). MC4R mutations—weight before screening!.

la Fleur SE, van Rozen AJ, Luijendijk MC, Groeneweg F, Adan RA: A free-choice high-fat high-sugar diet induces changes in arcuate neuropeptide expression that support hyperphagia. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 537–546.

la Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutr Rev*. 2009;67.

- Ladeira, C., Carolino, E., Gomes, M. C., & Brito, M. (2017). Role of Macronutrients and Micronutrients in DNA Damage: Results From a Food Frequency Questionnaire. *Nutrition and Metabolic Insights*, 10, 1178638816684666. <https://doi.org/10.1177/1178638816684666>
- Lai, C. Q., Corella, D., Demissie, S., Cupples, L. A., Adiconis, X., Zhu, Y., ... & Ordovas, J. M. (2006). CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation*, 113(17), 2062-2070.
- Larsen, S. C., Angquist, L., Ahluwalia, T. S., Skaaby, T., Roswall, N., Tjønneland, A., Halkjær, J., Overvad, K., Pedersen, O., Hansen, T., Linneberg, A., Husemoen, L. L. N., Toft, U., Heitmann, B. L., & Sørensen, T. I. A. (2014). Dietary ascorbic acid and subsequent change in body weight and waist circumference: Associations may depend on genetic predisposition to obesity--a prospective study of three independent cohorts. *Nutrition Journal*, 13, 43. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-43>
- Larsen, S. C., Ängquist, L., Ahluwalia, T. S., Skaaby, T., Roswall, N., Tjønneland, A., Halkjær, J., Overvad, K., Pedersen, O., Hansen, T., Linneberg, A., Husemoen, L. L. N., Toft, U., Heitmann, B. L., & Sørensen, T. I. (2014). Interaction between genetic predisposition to obesity and dietary calcium in relation to subsequent change in body weight and waist circumference. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(4), 957–965. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.076596>
- Larsson, S. C., Virtamo, J., & Wolk, A. (2013). Total and specific fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a prospective study. *Atherosclerosis*, 227(1), 147-152.
- Lavie, C. J., Milani, R. V., Ventura, H. O., Cardenas, G. A., Mehra, M. R., & Messerli, F. H. (2007). Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *The American journal of cardiology*, 100(9), 1460-1464.
- Leenders, M., Boshuizen, H. C., Ferrari, P., Siersema, P. D., Overvad, K., Tjønneland, A., ... & Bueno-de-Mesquita, H. B. (2014). Fruit and vegetable intake and cause-specific mortality in the EPIC study. *European journal of epidemiology*, 29(9), 639-652.

- Ley, S. H., Hamdy, O., Mohan, V., & Hu, F. B. (2014). Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *The Lancet*, 383(9933), 1999-2007.
- Li J, Fu R, Yang Y, et al. A metagenomic approach to dissect the genetic composition of enterotypes in Han Chinese and two Muslim groups. *Syst. Appl. Microbiol.* 2018;41:1e12.
- Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO: Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. *BMC Med* 2011; 9: 98.
- Li, X. S., Obeid, S., Klingenberg, R., Gencer, B., Mach, F., Räber, L., ... & Lüscher, T. F. (2017). Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *European heart journal*, 38(11), 814-824.
- Liang, Z., Dong, Z., Guo, M., Shen, Z., Yin, D., Hu, S., & Hai, X. (2019). Trimethylamine N-oxide as a marker for atrial fibrillation. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 33(2), e22246.
- Lillioja, S., Neal, A. L., Tapsell, L., & Jacobs Jr, D. R. (2013). Whole grains, type 2 diabetes, coronary heart disease, and hypertension: links to the aleurone preferred over indigestible fiber. *Biofactors*, 39(3), 242-258.
- Lindi, V., Schwab, U., Louheranta, A., Laakso, M., Vessby, B., Hermansen, K., ... & Matti IJ Uusitupa for the KANWU Study Group. (2003). Impact of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene on serum triacylglycerol response to n-3 fatty acid supplementation. *Molecular genetics and metabolism*, 79(1), 52-60.
- Lloberas, N., Torras, J., Herrero, J., & Fresneda, I., Grinyó, J. M. (2002). Postischemic renal oxidative stress induces an inflammatory response through PAF and oxidized phospholipids: Prevention by antioxidant treatment. *The FASEB Journal*, 16(8), 908-910. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0880fje>
- Llorente-Cortés, V., Estruch, R., Mena, M. P., Ros, E., González, M. A. M., Fitó, M., ... & Badimon, L. (2010). Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-

- atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 208(2), 442-450.
- Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, et al. The Mediterranean style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2014;99:172–180. doi:10.3945/ajcn.113.068106
- Lopez-Garcia, E., Schulze, M. B., Fung, T. T., Meigs, J. B., Rifai, N., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2004). Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(4), 1029–1035. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.4.1029>
- Lovegrove, J. A., & Gitau, R. (2008). Nutrigenetics and CVD: what does the future hold?: Symposium on ‘Diet and CVD’. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(2), 206-213.
- Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA, Arkema EV, Costenbader KH, Karlson EW. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2014 Nov; 73(11):1914-1922.
- Lubrano-Berthelie, C., Dubern, B., Lacorte, J. M., Picard, F., Shapiro, A., Zhang, S., ... & Vaisse, C. (2006). Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(5), 1811-1818.
- Ludwig, D. S. (2011). Technology, Diet, and the Burden of Chronic Disease. *JAMA*, 305(13), 1352–1353. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.380>
- Lund, G., Andersson, L., Lauria, M., Lindholm, M., Fraga, M. F., Villar-Garea, A., ... & Zaina, S. (2004). DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. *Journal of Biological Chemistry*, 279(28), 29147-29154.
- Luo, C., Zhang, Y., Ding, Y., Shan, Z., Chen, S., Yu, M., ... & Liu, L. (2014). Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause

- mortality: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 100(1), 256-269.
- Ma, Y., & Ordovas, J. M. (2017). The integration of epigenetics and genetics in nutrition research for CVD risk factors. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 333-346.
- Magliano M. Obesity and arthritis. *Post Reprod Health* 2008 Dec; 14 (4): 149-154.
- Maintinguer Norde M, Oki É, de Castro IA, Pacheco Souza JM, Teixeira Damasceno NR, Mara Fisberg R, et al. Influence of adiponectin gene variants and plasma fatty acids on systemic inflammation state association – A cross-sectional population-based study, São Paulo, Brazil. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(2):278-86.
- Manco L, Dias H, Muc M, Padez C. The lactase -13910C>T polymorphism (rs4988235) is associated with overweight/obesity and obesity-related variables in a population sample of Portuguese young adults. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2017;71:21e4.
- Márquez-Quiñones A, Mutch DM, Debard C, Wang P, Combes M, Roussel B, Holst C, Martinez JA, Handjieva-Darlenska T, Kalouskova P, Jebb S, Babalis D, Pfeiffer AF, Larsen TM, Astrup A, Saris WH, Mariman E, Clément K, Vidal H, Langin D, Viguier N; DiOGenes Project: Adipose tissue transcriptome reflects variations between subjects with continued weight loss and subjects regaining weight 6 mo after caloric restriction independent of energy intake. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 975–984.
- Marti A, Martinez JA. Genetics of obesity: gene x diet interaction. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research* 2006; 76: 184–93.
- Marti, A., & Martinez, J. A. (2004). Obesity studies in candidate genes. *Medicina clinica*, 122(14), 542-551.
- Martin SL, Hardy TM, Tollefsbol TO: Medicinal chemistry of the epigenetic diet and caloric restriction. *Curr Med Chem* 2013; 20: 4050–4059.
- Martin, G. M. (2005). Epigenetic drift in aging identical twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10413–10414. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504743102>

- Martinez JA, Handjieva-Darlenska T, Kalouskova P, Jebb S, Babalis D, Pfeiffer AF, Larsen TM, Astrup A, Saris WH, Mariman E, Clément K, Vidal H, Langin D, Viguierie N; DiOGenes Project: Adipose tissue transcriptome reflects variations between subjects with continued weight loss and subjects regaining weight 6 mo after caloric restriction independent of energy intake. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 975–984.
- Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:1348–1351.
- Martínez-González, M. A., Gea, A., & Ruiz-Canela, M. (2019). The Mediterranean diet and cardiovascular health: A critical review. *Circulation research*, 124(5), 779-798.
- Martínez-Hernández, A., Enríquez, L., Moreno-Moreno, M. J., & Martí, A. (n.d.). Genetics of obesity. *Public Health Nutrition*, 10(10A), 1138–1144.
- Masana, L., Ros, E., Sudano, I., Angoulvant, D., Gerediaga, D. I., Eizagaechearria, N. M., ... & Piedecausa, M. (2017). Is there a role for lifestyle changes in cardiovascular prevention? What, when and how?. *Atherosclerosis Supplements*, 26, 2-15.
- Mathers, J. C. (2017). Nutrigenomics in the modern era. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 265-275.
- Mattioli, A. V., Pinti, M., Farinetti, A., & Nasi, M. (2020). Obesity risk during collective quarantine for the COVID-19 epidemic. *Obesity Medicine*, 20, 100263. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100263>
- McLennan, P. L. (2014). Cardiac physiology and clinical efficacy of dietary fish oil clarified through cellular mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *European journal of applied physiology*, 114(7), 1333-1356.

- Mediouni, M., Kaczor-Urbanowicz, K. E., & Madiouni, R. (2020). Future epidemic: Depreobesity. *Obesity Medicine*, *19*, 100240. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100240>
- Mejía-Benítez MA, Bonnefond A, Yengo L, et al. Beneficial effect of a high number of copies of salivary amylase AMY1 gene on obesity risk in Mexican children. *Diabetologia* 2015;58:290e4.
- Micha, R., Michas, G., Lajous, M., & Mozaffarian, D. (2013). Processing of meats and cardiovascular risk: time to focus on preservatives. *BMC medicine*, *11*(1), 1-4.
- Misra A, Vikram NK, Gupta R, Pandey RM, Wasir JS, Gupta VP. Waistcircumference cutoff points and action levels for Asian Indians for identification of abdominal obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30(1):106-11.
- Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition*. 2005; 21(9):969-76.
- Mohan V, Deepa M, Farooq S, Narayan KM, Datta M, Deepa R. Anthropometric cut points for identification of cardiometabolic risk factors in an urban Asian Indian population. *Metabolism*. 2007; 56(7):961-8.
- Moleres A, Rendo-Urteaga T, Zulet MA, et al. Obesity susceptibility loci on body mass index and weight loss in Spanish adolescents after a lifestyle intervention. *J. Pediatr*. 2012.
- Monteiro, C. A., Moubarac, J.-C., Cannon, G., Ng, S. W., & Popkin, B. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Reviews*, *14*(S2), 21–28. <https://doi.org/10.1111/obr.12107>
- Monteiro, Carlos A. (2009). Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. *Public Health Nutrition*, *12*(5), 729–731. <https://doi.org/10.1017/S1368980009005291>
- Monteiro, Carlos Augusto, Levy, R. B., Claro, R. M., Castro, I. R. R. de, & Cannon, G. (2010a). A new classification of foods based on the extent and purpose of their

- processing. *Cadernos de Saúde Pública*, 26(11), 2039–2049.
<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2010001100005>
- Monteiro, Carlos Augusto, Levy, R. B., Claro, R. M., Castro, I. R. R. de, & Cannon, G. (2010b). Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: Evidence from Brazil. *Public Health Nutrition*, 14(1), 5–13.
<https://doi.org/10.1017/S1368980010003241>
- Moonesinghe, R., Liu, T., & Khoury, M. J. (2010). Evaluation of the discriminative accuracy of genomic profiling in the prediction of common complex diseases. *European Journal of Human Genetics*, 18(4), 485–489.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.209>
- Morimoto, T., Sunagawa, Y., Kawamura, T., Takaya, T., Wada, H., Nagasawa, A., ... & Hasegawa, K. (2008). The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *The Journal of clinical investigation*, 118(3), 868-878.
- Moubarac, J.-C., Martins, A. P. B., Claro, R. M., Levy, R. B., Cannon, G., & Monteiro, C. A. (2013). Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutrition*, 16(12), 2240–2248.
<https://doi.org/10.1017/S1368980012005009>
- Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63 (Suppl 2):S22–S33.
- Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *New England Journal of Medicine*, 364(25), 2392–2404.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014296>
- Naiki, T., Nagaki, M., Shidoji, Y., Kojima, H., Imose, M., Kato, T., ... & Moriwaki, H. (2002). Analysis of gene expression profile induced by hepatocyte nuclear factor 4 α in hepatoma cells using an oligonucleotide microarray. *Journal of Biological Chemistry*, 277(16), 14011-14019.

- Nakamura, K., Fuster, J. J., & Walsh, K. (2014). Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of cardiology*, 63(4), 250-259.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143–3421.
- Nelson, C. P., Goel, A., Butterworth, A. S., Kanoni, S., Webb, T. R., Marouli, E., ... & UK Biobank CardioMetabolic Consortium CHD working group. (2017). Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nature genetics*, 49(9), 1385.
- Nestle, M. (1995). Mediterranean diets: historical and research overview. *The American journal of clinical nutrition*, 61(6), 1313S-1320S.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M. E., Achoki, T., AlBuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., ... Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Nicoletti, C. F., Nonino, C. B., de Oliveira, B. A. P., de Souza Pinhel, M. A., Mansego, M. L., Milagro, F. I., ... & Martinez, J. A. (2016). DNA methylation and hydroxymethylation levels in relation to two weight loss strategies: energy-restricted diet or bariatric surgery. *Obesity surgery*, 26(3), 603-611.
- Nie, J., Xie, L., Zhao, B. X., Li, Y., Qiu, B., Zhu, F., ... & Qin, X. (2018). Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients. *Stroke*, 49(9), 2021-2028.
- Norde MM, Fisberg RM, Marchioni DML, Rogero MM. Systemic low-grade inflammation associated lifestyle, diet and genetic factors, a population-based cross-sectional study. *Nutrition*. 2019;10:110596.0

- Núñez-Córdoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martínez-González MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:339–346.
- O'Connor, A., Quizon, P. M., Albright, J. E., Lin, F. T., & Bennett, B. J. (2014). Responsiveness of cardiometabolic-related microbiota to diet is influenced by host genetics. *Mammalian Genome*, 25(11), 583-599.
- Odom, D. T., Zizlsperger, N., Gordon, D. B., Bell, G. W., Rinaldi, N. J., Murray, H. L., ... & Young, R. A. (2004). Control of pancreas and liver gene expression by HNF transcription factors. *Science*, 303(5662), 1378-1381.
- Olano-Martin, E., Anil, E., Caslake, M.J., et al., 2010. Contribution of apolipoprotein E genotype and docosahexaenoic acid to the LDL cholesterol response to fish oil. *Atherosclerosis* 209, 104e110.
- on behalf of the Food4Me Study. (2016a). Effect of an Internet-based, personalized nutrition randomized trial on dietary changes associated with the Mediterranean diet: The Food4Me Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(2), 288–297. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.129049>
- on behalf of the Food4Me Study. (2016b). The effect of the apolipoprotein E genotype on response to personalized dietary advice intervention: Findings from the Food4Me randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(3), 827–836. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.135012>
- O'Neill, C. M., & Minihane, A. M. (2017). The impact of fatty acid desaturase genotype on fatty acid status and cardiovascular health in adults. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(1), 64-75.
- Ordovás, J. M., & Corella, D. (2013). Nutrigenomics, cardiovascular diseases and the Mediterranean diet.
- Ordovás, J. M., & Corella, D. Nutrigenomics, cardiovascular diseases and the Mediterranean diet.
- Ordovas, J. M., Corella, D., Cupples, L. A., Demissie, S., Kelleher, A., Coltell, O., ... & Tucker, K. (2002). Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 GA polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific

- manner: the Framingham Study. *The American journal of clinical nutrition*, 75(1), 38-46.
- Ordovas, J. M., Corella, D., Demissie, S., Cupples, L. A., Couture, P., Coltell, O., ... & Tucker, K. L. (2002). Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*, 106(18), 2315-2321.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2012). Fruit And Vegetable Consumption among Children. Health at a Glance: Europe 2012.
- Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V., Asensio, E. M., Coltell, O., Martínez-González, M. Á., Salas-Salvadó, J., ... & Corella, D. (2012). Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovascular diabetology*, 11(1), 1-12.
- Ortega-Azorín, C., Sorlí, J. V., Estruch, R., Asensio, E. M., Coltell, O., González, J. I., ... & Corella, D. (2014). Amino acid change in the carbohydrate response element binding protein is associated with lower triglycerides and myocardial infarction incidence depending on level of adherence to the Mediterranean diet in the PREDIMED trial. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 7(1), 49-58.
- Palatini, P., Ceolotto, G., Ragazzo, F., Dorigatti, F., Saladini, F., Papparella, I., ... & Santonastaso, M. (2009). CYP1A2 genotype modifies the association between coffee intake and the risk of hypertension. *Journal of hypertension*, 27(8), 1594-1601.
- Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis* 2012 Oct 1; 2(4): 253-263.
- Pan, A., Sun, Q., Bernstein, A. M., Schulze, M. B., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 94(4), 1088-1096.

- Panagiotakos DB, Polystipioti A, Papairakleous N, Polychronopoulos E. Long-term adoption of a Mediterranean diet is associated with a better health status in elderly people; a cross-sectional survey in Cyprus. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16:331–337.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 16*(8), 559-568.
- Parkinson L, Cicerale S. The health benefiting mechanisms of virgin olive oil phenolic compounds. *Molecules.* 2016;21(12).
- Parks, B. W., Nam, E., Org, E., Kostem, E., Norheim, F., Hui, S. T., ... & Lusi, A. J. (2013). Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell metabolism, 17*(1), 141-152.
- Patterson III, W. L., & Georgel, P. T. (2014). Breaking the cycle: the role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in inflammation-driven cancers. *Biochemistry and Cell Biology, 92*(5), 321-328.
- Paul, L. (2011). Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of Nutritional Biochemistry, 22*(10), 895–901. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.12.001>
- Pavlidis, C., Patrinos, G. P., & Katsila, T. (2015). Nutrigenomics: A controversy. *Applied & translational genomics, 4*, 50-53.
- Peet, D. J., Turley, S. D., Ma, W., Janowski, B. A., Lobaccaro, J. M. A., Hammer, R. E., & Mangelsdorf, D. J. (1998). Cholesterol and bile acid metabolism are impaired in mice lacking the nuclear oxysterol receptor LXR α . *Cell, 93*(5), 693-704.
- Pereira ~~na~~, M., Costa, P. R. D. F., Assis, A. M. O. D., Santos, C. A. D. S. T., & Santos, D. B. D. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews, 16*(4), 341-349.
- Perrone, M. A., Gualtieri, P., Gratteri, S., Ali, W., Sergi, D., Muscoli, S., ... & Romeo, F. (2019). Effects of postprandial hydroxytyrosol and derivatives on oxidation of LDL,

- cardiometabolic state and gene expression: A nutrigenomic approach for cardiovascular prevention. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 20(7), 419-426.
- Peter I, McCaffery JM, Kelley-Hedgpeth A, et al. Association of type 2 diabetes susceptibility loci with one-year weight loss in the look AHEAD clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1675e82.
- Pilz, S., Tomaschitz, A., Drechsler, C., Zittermann, A., M Dekker, J., & Marz, W. (2011). Vitamin D supplementation: a promising approach for the prevention and treatment of strokes. *Current drug targets*, 12(1), 88-96.
- Popkin, B. M., Adair, L. S., & Ng, S. W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews*, 70(1), 3–21. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>
- Poulain, M., Doucet, M., Major, G. C., Drapeau, V., Sériès, F., Boulet, L. P., ... & Maltais, F. (2006). The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *Cmaj*, 174(9), 1293-1299.
- Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L: Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 506–513.
- Qi Q, Bray GA, Smith SR, Hu FB, Sacks FM, Qi L: Insulin receptor substrate 1 gene variation modifies insulin resistance response to weight-loss diets in a 2-year randomized trial: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial. *Circulation* 2011; 124: 563–571.
- Qi Q, Durst R, Schwarzfuchs D, Leitersdorf E, Shpitzen S, Li Y, Wu H, Champagne CM, Hu FB, Stampfer MJ, Bray GA, Sacks FM, Shai I, Qi L: CETP genotype and changes in lipid levels in response to weight-loss diet intervention in the POUNDS LOST and DIRECT randomized trials. *J Lipid Res* 2015; 56: 713–721.
- Qi Q, Zheng Y, Huang T, Rood J, Bray GA, Sacks FM, Qi L: Vitamin D metabolism-related genetic variants, dietary protein intake and improvement of insulin resistance in a 2 year weight-loss trial: POUNDS Lost. *Diabetologia* 2015; 58: 2791–2799.

- Qi, Q., Chu, A. Y., Kang, J. H., Huang, J., Rose, L. M., Jensen, M. K., Liang, L., Curhan, G. C., Pasquale, L. R., Wiggs, J. L., Vivo, I. D., Chan, A. T., Choi, H. K., Tamimi, R. M., Ridker, P. M., Hunter, D. J., Willett, W. C., Rimm, E. B., Chasman, D. I., ... Qi, L. (2014). Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: Gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ*, *348*, g1610. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1610>
- Qi, Q., Chu, A. Y., Kang, J. H., Jensen, M. K., Curhan, G. C., Pasquale, L. R., Ridker, P. M., Hunter, D. J., Willett, W. C., Rimm, E. B., Chasman, D. I., Hu, F. B., & Qi, L. (2012). Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *New England Journal of Medicine*, *367*(15), 1387–1396. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203039>
- Rafiee M, Sotoudeh G, Djalali M, et al. Dietary u-3 polyunsaturated fatty acid intake modulates impact of insertion/deletion polymorphism of ApoB gene on obesity risk in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2016;32:1110e5.
- Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Fierro NA, Ojeda-Granados C, Sepulveda-Villegas M, Roman S: Genetic variant in the CD36 gene (rs1761667) is associated with higher fat intake and high serum cholesterol among the population of West Mexico. *J Nutr Food Sci* 2015; 5: 353.
- Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Roman S: Sweet taste receptor TAS1R2 polymorphism (Val191Val) is associated with a higher carbohydrate intake and hypertriglyceridemia among the population of West Mexico. *Nutrients* 2016; 8: 101.
- Ramos-Lopez, O., & Martinez, J. A. (2020). Chapter 40—Nutrigenetic approaches in obesity and weight loss. In J. Faintuch & S. Faintuch (Eds.), *Precision Medicine for Investigators, Practitioners and Providers* (pp. 409–415). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00040-X>
- Ramos-Lopez, O., Milagro, F. I., Allayee, H., Chmurzynska, A., Choi, M. S., Curi, R., De Caterina, R., Ferguson, L. R., Goni, L., Kang, J. X., Kohlmeier, M., Marti, A., Moreno, L. A., Pérusse, L., Prasad, C., Qi, L., Reifen, R., Riezu-Boj, J. I., San-Cristobal, R., ... Martínez, J. A. (2017). Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving

- the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 10(1–2), 43–62.
<https://doi.org/10.1159/000477729>
- Randrianarisoa, E., Lehn-Stefan, A., Wang, X., Hoene, M., Peter, A., Heinzmann, S. S., ... & Stefan, N. (2016). Relationship of serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans. *Scientific reports*, 6(1), 1-9.
- Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Fernandez-Crehuet J, Marti A. 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*. 2010;34(2):266-72.
- Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Fernández-Crehuet J, Santos JM, Marti A: A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the –174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(suppl 1):S75–S82.
- Reddy, V. S., Palika, R., Ismail, A., Pullakhandam, R., & Reddy, G. B. (2018). Nutrigenomics: Opportunities & challenges for public health nutrition. *The Indian journal of medical research*, 148(5), 632.
- Reik, W., Dean, W., & Walter, J. (2001). Epigenetic Reprogramming in Mammalian Development. *Science*, 293(5532), 1089–1093.
<https://doi.org/10.1126/science.1063443>
- Renata Micha, R. D., Wallace, S. K., & Mozaffarian, D. (2010). Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus.
- Ritchie, H., & Roser, M. (2017). Obesity. *Our World in Data*.
<https://ourworldindata.org/obesity>
- Rizzi, F., Conti, C., Dogliotti, E., Terranegra, A., Salvi, E., Braga, D., ... & Barlassina, C. (2016). Interaction between polyphenols intake and PON1 gene variants on markers of cardiovascular disease: a nutrigenetic observational study. *Journal of translational medicine*, 14(1), 1-10.

- Rodríguez-Martín, B. C., & Meule, A. (2015). Food craving: New contributions on its assessment, moderators, and consequences. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00021>
- Rohrmann, S., Overvad, K., Bueno-de-Mesquita, H. B., Jakobsen, M. U., Egeberg, R., Tjønneland, A., ... & Linseisen, J. (2013). Meat consumption and mortality—results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC medicine*, 11(1), 1-12.
- Root, M. M., McGinn, M. C., Nieman, D. C., Henson, D. A., Heinz, S. A., Shanely, R. A., Knab, A. M., & Jin, F. (2012). Combined Fruit and Vegetable Intake Is Correlated with Improved Inflammatory and Oxidant Status from a Cross-Sectional Study in a Community Setting. *Nutrients*, 4(1), 29–41. <https://doi.org/10.3390/nu4010029>
- Ros, E. (2010). Health benefits of nut consumption. *Nutrients*, 2(7), 652-682.
- Ros, E., & Hu, F. B. (2013). Consumption of plant seeds and cardiovascular health: epidemiological and clinical trial evidence. *Circulation*, 128(5), 553-565.
- Rudkowska, I., Caron -Dorval, D., V
& Vohl, M. C. (2010). PPAR α L162V polymorphism alters the potential of n -3
fatty acids to increase lipoprotein lipase activity. *Molecular nutrition & food research*, 54(4), 543-550.
- Rudkowska, I., Garenc, C., Couture, P., & Vohl, M. C. (2009). Omega-3 fatty acids regulate gene expression levels differently in subjects carrying the PPAR α L162V polymorphism. *Genes & nutrition*, 4(3), 199-205.
- Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al.; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:e1–e23.
- Salas-Salvadó J, Farrés X, Luque X, et al.; Fiber in Obesity-Study Group. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *Br J Nutr*. 2008;99:1380–1387.
- Sala-Vila, A., Estruch, R., & Ros, E. (2015). New insights into the role of nutrition in CVD prevention. *Current cardiology reports*, 17(5), 26.

- Saleheen, D., Natarajan, P., Armean, I. M., Zhao, W., Rasheed, A., Khetarpal, S. A., ... & Kathiresan, S. (2017). Human knockouts and phenotypic analysis in a cohort with a high rate of consanguinity. *Nature*, *544*(7649), 235-239.
- Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *Journal of Applied Physiology* 2010 Jan; 108(1): 206-211.
- San-Cristobal, R., Navas-Carretero, S., Livingstone, K. M., Celis-Morales, C., Macready, A. L., Fallaize, R., ... & Martinez, J. A. (2017). Mediterranean diet adherence and genetic background roles within a web-based nutritional intervention: The Food4Me Study. *Nutrients*, *9*(10), 1107.
- Savastano, S., Barrea, L., Savanelli, M. C., Nappi, F., Di Somma, C., Orio, F., & Colao, A. (2017). Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *18*(2), 215-225.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302:627–637. doi:10.1001/jama.2009.1144.
- Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional Mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a Spanish population. *J Nutr*. 2004;134:3355–3361.
- Schröder, H., Fitó, M., Estruch, R., Martínez -González, M, Salvadó, J., ... & Covas, M. I. (2011). A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of nutrition*, *141*(6), 1140-1145.
- Selhub, J. (2002). Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *The journal of nutrition, health & aging*, *6*(1), 39-42.
- Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J & Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology* 2012 Feb; 79(2):266-9.
- Serrano–Martinez, M., Palacios, M., Martinez–Losa, E., Lezaun, R., Maravi, C., Prado, M., ... & Martinez–Gonzalez, M. A. (2005). A Mediterranean dietary style influences TNF–alpha and VCAM–1 coronary blood levels in unstable angina patients. *European journal of nutrition*, *44*(6), 348-354.

- Sezavar, H., Saboor-Yaraghi, A.-A., Salehi, E., & Mottaghi, A. (2015). Whether vitamin A supplementation is effective in T-bet and IFN- γ gene expression reduction? *Immunological Investigations*, 44(2), 189–198. <https://doi.org/10.3109/08820139.2014.953635>
- Shah MS, Schwartz SL, Zhao C, Davidson LA, Zhou B, Lupton JR, Ivanov I, Chapkin RS: Integrated microRNA and mRNA expression profiling in a rat colon carcinogenesis model: effect of a chemo-protective diet. *Physiol Genomics* 2011; 43: 640–654.
- Sharma, P., & Dwivedi, S. (2017). Nutrigenomics and nutrigenetics: new insight in disease prevention and cure.
- Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27-36.
- Shastry, B. S. (2009). SNPs: impact on gene function and phenotype. In *Single Nucleotide Polymorphisms* (pp. 3-22). Humana Press, Totowa, NJ.
- Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vascular health and risk management*, 14, 137.
- Sievenpiper, J. L., Kendall, C. W. C., Esfahani, A., Wong, J. M. W., Carleton, A. J., Jiang, H. Y., ... & Jenkins, D. J. A. (2009). Effect of non-oil-seed pulses on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled experimental trials in people with and without diabetes. *Diabetologia*, 52(8), 1479-1495.
- Sil, H., Sen, T., Moulik, S., & Chatterjee, A. (2010). Black tea polyphenol (theaflavin) downregulates MMP-2 in human melanoma cell line A375 by involving multiple regulatory molecules. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 29(1).
- Singh, A., Singh, S., Singh, N., Agrawal, N., & Gopal, K. (2011). Obesity and Dyslipidemia. *International Journal of Biological & Medical Research Int J Biol Med Res*, 2, 824–828. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7994-0_37

- Slavin, J. L., & Lloyd, B. (2012). Health Benefits of Fruits and Vegetables. *Advances in Nutrition*, 3(4), 506–516. <https://doi.org/10.3945/an.112.002154>
- Snehalatha C, Viswanathan V, Ramachandran A. Cutoff values for normal anthropometric variables in asian Indian adults. *DiabetesCare*. 2003; 26(5):1380-4.
- Soedamah-Muthu, S. S., Ding, E. L., Al-Delaimy, W. K., Hu, F. B., Engberink, M. F., Willett, W. C., & Geleijnse, J. M. (2011). Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *The American journal of clinical nutrition*, 93(1), 158-171.
- Sohi G, Marchand K, Revesz A, Arany E, Hardy DB: Maternal protein restriction elevates cholesterol in adult rat offspring due to repressive changes in histone modifications at the cholesterol 7alpha-hydroxylase promoter. *Mol Endocrinol* 2011; 25: 785–798.
- Sonestedt, E., Roos, C., Gullberg, B., Ericson, U., Wirfält, E., & Orho-Melander, M. (2009). Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 90(5), 1418-1425.
- Soriguer, F., Morcillo, S., Cardona, F., Rojo-Martínez, G., de la Cruz Almaráz, M., de la Soledad Ruiz de Adana, M., ... & Esteva, I. (2006). Pro12Ala polymorphism of the PPARG2 gene is associated with type 2 diabetes mellitus and peripheral insulin sensitivity in a population with a high intake of oleic acid. *The Journal of nutrition*, 136(9), 2325-2330.
- Sotos-Prieto, M., Guillén, M., Sorli, J. V., Portolés, O., Guillem-Saiz, P., Gonzalez, J. I., ... & Corella, D. (2013). Relevant associations of the glucokinase regulatory protein/glucokinase gene variation with TAG concentrations in a high-cardiovascular risk population: modulation by the Mediterranean diet. *British journal of nutrition*, 109(2), 193-201.
- Spracklen, C. N., Horikoshi, M., Kim, Y. J., Lin, K., Bragg, F., Moon, S., Suzuki, K., Tam, C. H. T., Tabara, Y., Kwak, S.-H., Takeuchi, F., Long, J., Lim, V. J. Y., Chai, J.-F., Chen, C.-H., Nakatochi, M., Yao, J., Choi, H. S., Iyengar, A. K., ...

- Sim, X. (2020). Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. *Nature*, 582(7811), 240–245. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2263-3>
- Srinivas, G., Möller, S., Wang, J., Künzel, S., Zillikens, D., Baines, J. F., & Ibrahim, S. M. (2013). Genome-wide mapping of gene–microbiota interactions in susceptibility to autoimmune skin blistering. *Nature communications*, 4(1), 1–7.
- Stocks T, Ängquist L, Hager J, Charon C, Holst C, Martinez JA, Saris WH, Astrup A, Sørensen TI, Larsen LH: TFAP2B -dietary protein and glycemic index interactions and weight maintenance after weight loss in the DiOGenes trial. *Hum Hered* 2013; 75: 213–219.
- Szopa, M., Wybrańska, I., Malczewska-Malec, M., & Dembińska-Kieć, A. (2005). Nutrigenomics--about genetics and nutrition. *Przegląd lekarski*, 62(4), 245-252.
- Tai, E. S., Corella, D., Demissie, S., Cupples, L. A., Coltell, O., Schaefer, E. J., ... & Ordovas, J. M. (2005). Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *The Journal of nutrition*, 135(3), 397-403.
- Tang, W. W., Wang, Z., Fan, Y., Levison, B., Hazen, J. E., Donahue, L. M., ... & Hazen, S. L. (2014). Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: refining the gut hypothesis. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(18), 1908-1914.
- Tang, W. W., Wang, Z., Levison, B. S., Koeth, R. A., Britt, E. B., Fu, X., ... & Hazen, S. L. (2013). Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*, 368(17), 1575-1584.
- Tang, W. W., Wang, Z., Shrestha, K., Borowski, A. G., Wu, Y., Troughton, R. W., ... & Hazen, S. L. (2015). Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction, and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *Journal of cardiac failure*, 21(2), 91-96.

- Taura P, Rivas E, Martinez-Palli G, Blasi A, Holguera JC, Balust J, Delgado S, Lacy AM. Clinical markers of the hypercoagulable state by rotational thrombelastometry in obese patients submitted to bariatric surgery. *Surg Endosc* 2014 Feb; 28(2):543-551.
- Tektonidis TG, Åkesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: a population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 2015;243:93–98.doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.039.
- Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol Behav*. 2008;94:285–292.
- Tognon, G., Nilsson, L. M., Lissner, L., Johansson, I., Hallmans, G., Lindahl, B., & Winkvist, A. (2012). The Mediterranean diet score and mortality are inversely associated in adults living in the subarctic region. *The Journal of nutrition*, 142(8), 1547-1553.
- Torres, S. J., & Nowson, C. A. (2007). Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition*, 23(11), 887–894. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.08.008>
- Tosti, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(3), 318–326. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599–2608. doi:10.1056/NEJMoa025039
- Trichopoulou, A., & Lagiou, P. (1997). Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutrition reviews*, 55(11), 383-389.
- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2599-2608.
- Trichopoulou, A., Kouris-Blazos, A., Wahlqvist, M. L., Gnardellis, C., Lagiou, P., Polychronopoulos, E., ... & Trichopoulos, D. (1995). Diet and overall survival in elderly people. *Bmj*, 311(7018), 1457-1460.

- Trøseid, M., Ueland, T., Hov, J. R., Svardal, A., Gregersen, I., Dahl, C. P., ... & Yndestad, A. (2015). Microbiota -dependent m...
oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *Journal of internal medicine*, 277(6), 717-726.
- Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338(2), 143-156.
- Upadhyay, S., & Dixit, M. (2015). Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.
- Uriarte G, Paternain L, Milagro FI, Martínez JA, Campion J: Shifting to a control diet after a high-fat, highsucrose diet intake induces epigenetic changes in retroperitoneal adipocytes of Wistar rats. *J Physiol Biochem* 2013; 69: 601–611.
- Uzogara, S. G. (2017). Obesity Epidemic, Medical and Quality of Life Consequences: A Review. *International Journal of Public Health Research*, 5(1), 1. <https://doi.org/7180284>
- Vallée Marcotte, B., Guénard, F., Cormier, H., Lemieux, S., Couture, P., Rudkowska, I., & Vohl, M. C. (2017). Plasma triglyceride levels may be modulated by gene expression of IQCJ, NXP1, PHF17 and MYB in humans. *International journal of molecular sciences*, 18(2), 257.
- Vallée Marcotte, B., Guénard, F., Lemieux, S., Couture, P., Rudkowska, I., Calder, P. C., ... & Vohl, M. C. (2019). Fine mapping of genome-wide association study signals to identify genetic markers of the plasma triglyceride response to an omega-3 fatty acid supplementation. *The American journal of clinical nutrition*, 109(1), 176-185.
- van Dijk SJ, Feskens EJ, Bos MB, Hoelen DW, Heijligenberg R, Bromhaar MG, de Groot LC, de Vries JH, Müller M, Afman LA: A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1656–1664.

- Van Rossum, C. T. M., Pijl, H., Adan, R. A. H., Hoebee, B., & Seidell, J. C. (2006). Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *International journal of obesity*, 30(10), 1522-1528.
- Vazquez-Vidal, I., Desmarchelier, C., & Jones, P. J. (2019). Nutrigenetics of blood cholesterol concentrations: Towards personalized nutrition. *Current cardiology reports*, 21(5), 38.
- Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., & Spasojevic-Kalimanovska, V. (2019). Obesity and dyslipidemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
- Verma, M., Kulshrestha, S., & Puri, A. (2017). Genome sequencing. In *Bioinformatics* (pp. 3-33). Humana Press, New York, NY.
- Vidacek, N. Š., Nanic, L., Ravlic, S., Sopta, M., Geric, M., Gajski, G., Garaj-Vrhovac, V., & Rubelj, I. (2017). Telomeres, Nutrition, and Longevity: Can We Really Navigate Our Aging? *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(1), 39–47. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx082>
- Vikram NK, Misra A, Pandey RM, et al. Anthropometry and body composition in northern Asian Indian patients with type 2 diabetes: Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve analysis of body mass index with percentage body fat as standard. *Diab Nutr Metab*. 2003; 16:32-40.
- Vikram NK, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index < 25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference has high cardiovascular risk. *Nutrition*. 2003; 19(6):503-9.
- Vikram NK, Pandey RM, Misra A, Sharma R, Devi JR, Khanna N. Non-obese (body mass index < 25 kg/m²) Asian Indians with normal waist circumference has high cardiovascular risk. *Nutrition*. 2003; 19(6):503-9.
- Volcik, K.A., Nettleton, J.A., Ballantyne, C.M., Boerwinkle, E., 2008. Peroxisome proliferator-activated receptor [alpha] genetic variation interacts with n-6 and long-chain n-3 fatty acid intake to affect total cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 87, 1926e1931.

- Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, Hollenbeck E, Reyes TM: Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology* 2010; 151: 4756–4764.
- Wang X, Cheng M, Zhao M, Ge A, Guo F, Zhang M, Yang Y, Liu L, Yang N: Differential effects of high-fat-diet rich in lard oil or soybean oil on osteopontin expression and inflammation of adipose tissue in diet-induced obese rats. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1181–1189.
- Wang, D. D., & Hu, F. B. (2018). Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 6(5), 416-426.
- Wang, T. J., Zhang, F., Richards, J. B., Kestenbaum, B., Van Meurs, J. B., Berry, D., ... & Spector, T. D. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet*, 376(9736), 180-188.
- Wang, T., Huang, T., Kang, J. H., Zheng, Y., Jensen, M. K., Wiggs, J. L., Pasquale, L. R., Fuchs, C. S., Campos, H., Rimm, E. B., Willett, W. C., Hu, F. B., & Qi, L. (2017). Habitual coffee consumption and genetic predisposition to obesity: Gene-diet interaction analyses in three US prospective studies. *BMC Medicine*, 15(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0862-0>
- Wang, X., Ouyang, Y., Liu, J., Zhu, M., Zhao, G., Bao, W., & Hu, F. B. (2014). Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Bmj*, 349.
- Warren, H. R., Evangelou, E., Cabrera, C. P., Gao, H., Ren, M., Mifsud, B., ... & Jarvelin, M. R. (2017). Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature genetics*, 49(3), 403.
- Weedon, M. N., McCarthy, M. I., Hitman, G., Walker, M., Groves, C. J., Zeggini, E., ... & Frayling, T. M. (2006). Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med*, 3(10), e374.
- Weinhold, B. (2006). Epigenetics: the science of change.

- Widmer, R. J., Flammer, A. J., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2015). The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *The American journal of medicine*, 128(3), 229-238.
- Woodside, J. V., Young, I. S., & McKinley, M. C. (2013). Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(4), 399–406. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003029>
- Wu, C., Li, C., Zhao, W., Xie, N., Yan, F., Lian, Y., ... & Ji, X. (2018). Elevated trimethylamine N-oxide related to ischemic brain lesions after carotid artery stenting. *Neurology*, 90(15), e1283-e1290.
- Xi, B., Chandak, G. R., Shen, Y., Wang, Q., & Zhou, D. (2012). Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 7(9), e45731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045731>
- Xu M, Ng SS, Bray GA, Ryan DH, Sacks FM, Ning G, Qi L: Dietary fat intake modifies the effect of a common variant in the LIPC gene on changes in serum lipid concentrations during a long-term weight-loss intervention trial. *J Nutr* 2015; 145: 1289–1294.
- Xu M, Qi Q, Liang J, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L: Genetic determinant for amino acid metabolites and changes in body weight and insulin resistance in response to weight-loss diets: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial. *Circulation* 2013; 127: 1283–1289.
- Xun, P., Qin, B., Song, Y., Nakamura, Y., Kurth, T., Yaemsiri, S., ... & He, K. (2012). Fish consumption and risk of stroke and its subtypes: accumulative evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of clinical nutrition*, 66(11), 1199-1207.
- Yang, G., Zhu, Y., Dong, X., Duan, Z., Niu, X., & Wei, J. (2014). TLR2-ICAM1-Gadd45 α axis mediates the epigenetic effect of selenium on DNA methylation and gene expression in Keshan disease. *Biological trace element research*, 159(1), 69-80.

- Ye, E. Q., Chacko, S. A., Chou, E. L., Kugizaki, M., & Liu, S. (2012). Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *The Journal of nutrition*, *142*(7), 1304-1313.
- Yong RY, Mustaffa SB, Wasan PS, et al. Complex copy number variation of AMY1 does not associate with obesity in two East Asian cohorts. *Hum. Mutat.* 2016;37:669e78.
- Yu, K., Li, L., Zhang, L., Guo, L., & Wang, C. (2020). Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*, *733*, 144372. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144372>
- Yubero-Serrano EM, Gonzalez-Guardia L, Rangel-Zuñiga O, Delgado-Casado N, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Caballero J, Marin C, Gutierrez-Mariscal FM, Tinahones FJ, Villalba JM, Tunez I, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J: Postprandial antioxidant gene expression is modified by Mediterranean diet supplemented with coenzyme Q(10) in elderly men and women. *Age (Dordr)* 2013; 35: 159–170.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937–952.
- Zachary, Z., Brianna, F., Brianna, L., Garrett, P., Jade, W., Alyssa, D., & Mikayla, K. (2020). Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic. *Obesity Research & Clinical Practice*, *14*(3), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.05.004>
- Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H. Obesity and respiratory diseases. *Int J Gen Med.* 2010; 3: 335–343.
- Zhang X, Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L: APOA5 genotype modulates 2-y changes in lipid profile in response to weight-loss diet intervention: the Pounds Lost Trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 917–922.

- Zhang X, Qi Q, Zhang C, Smith SR, Hu FB, Sacks FM, Bray GA, Qi L: FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes* 2012; 61: 3005–3011.
- Zhao M, Zang B, Cheng M, Ma Y, Yang Y, Yang N: Differential responses of hepatic endoplasmic reticulum stress and inflammation in diet-induced obese rats with high-fat diet rich in lard oil or soybean oil. *PLoS One* 2013;8:e78620.
- Zheng Y, Huang T, Zhang X, Rood J, Bray GA, Sacks FM, Qi L: Dietary fat modifies the effects of FTO genotype on changes in insulin sensitivity. *J Nutr* 2015; 145: 977–982.
- Zheng, J. S., Chen, J., Wang, L., Yang, H., Fang, L., Yu, Y., ... & Li, D. (2018). Replication of a gene-diet interaction at CD36, NOS3 and PPARG in response to omega-3 fatty acid supplements on blood lipids: a double-blind randomized controlled trial. *EBioMedicine*, 31, 150-156.
- Zheng, J. S., Parnell, L. D., Smith, C. E., Lee, Y. C., Jamal-Allial, A., Ma, Y., ... & Lai, C. Q. (2014). Circulating 25-hydroxyvitamin D, IRS1 variant rs2943641, and insulin resistance: replication of a gene–nutrient interaction in 4 populations of different ancestries. *Clinical chemistry*, 60(1), 186-196.
- Zheng, J., Huang, T., Yu, Y., Hu, X., Yang, B., & Li, D. (2012). Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public health nutrition*, 15(4), 725-737.
- Zhou, B.-R., & Bai, Y. (2019). Chromatin structures condensed by linker histones. *Essays in Biochemistry*, 63(1), 75–87. <https://doi.org/10.1042/EBC20180056>
- Zhou, D., Yu, H., He, F., Reilly, K. H., Zhang, J., Li, S., ... & Xi, B. (2014). Nut consumption in relation to cardiovascular disease risk and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*, 100(1), 270-277.
- Zhou, Q., Zhang, B., Wang, P., Mei, F., Chen, C. G., Sun, L. N., ... & Su, Y. X. (2010). Association of interleukin-6 gene-572 C> G polymorphism with dietary intake

of n-3 fatty acids on plasma HDL-c level in Chinese male adults. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 19(4), 506-512.

Zobel, E. H., Hansen, T. W., Rossing, P., & Scholten, B. J. von. (2016). Global Changes in Food Supply and the Obesity Epidemic. *Current Obesity Reports*, 5(4), 449–455. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0233-8>

Μονογονιδιακές διαταραχές – DiagNosticA. (n.d.). Retrieved January 26, 2021, from <http://diagnosticbio.gr/%ce%bc%ce%bf%ce%bd%ce%bf%ce%b3%ce%bf%ce%bd%ce%b9%ce%b4%ce%b9%ce%b1%ce%ba%ce%ad%cf%82%ce%b4%ce%b9%ce%b1%cf%84%ce%b1%cf%81%ce%b1%cf%87%ce%ad%cf%82/>

Αναζήτηση της βιβλιογραφίας

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε από αξιόπιστες πηγές αναζήτησης, όπως Pubmed, Google Scholar, Scopus, ακαδημαϊκά βιβλία και δημοσιευμένα άρθρα. Η επιλογή των άρθρων έγινε με βάση τη σχετικότητά τους με το θέμα, την ημερομηνία έκδοσής τους με προτίμηση σε πιο πρόσφατες έρευνες και τον παράγοντα επιρροής τους.