



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
ΣΧΟΛΗ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ  
ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ  
ΓΟΝΙΔΙΟΥ FTO ΣΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ  
ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**



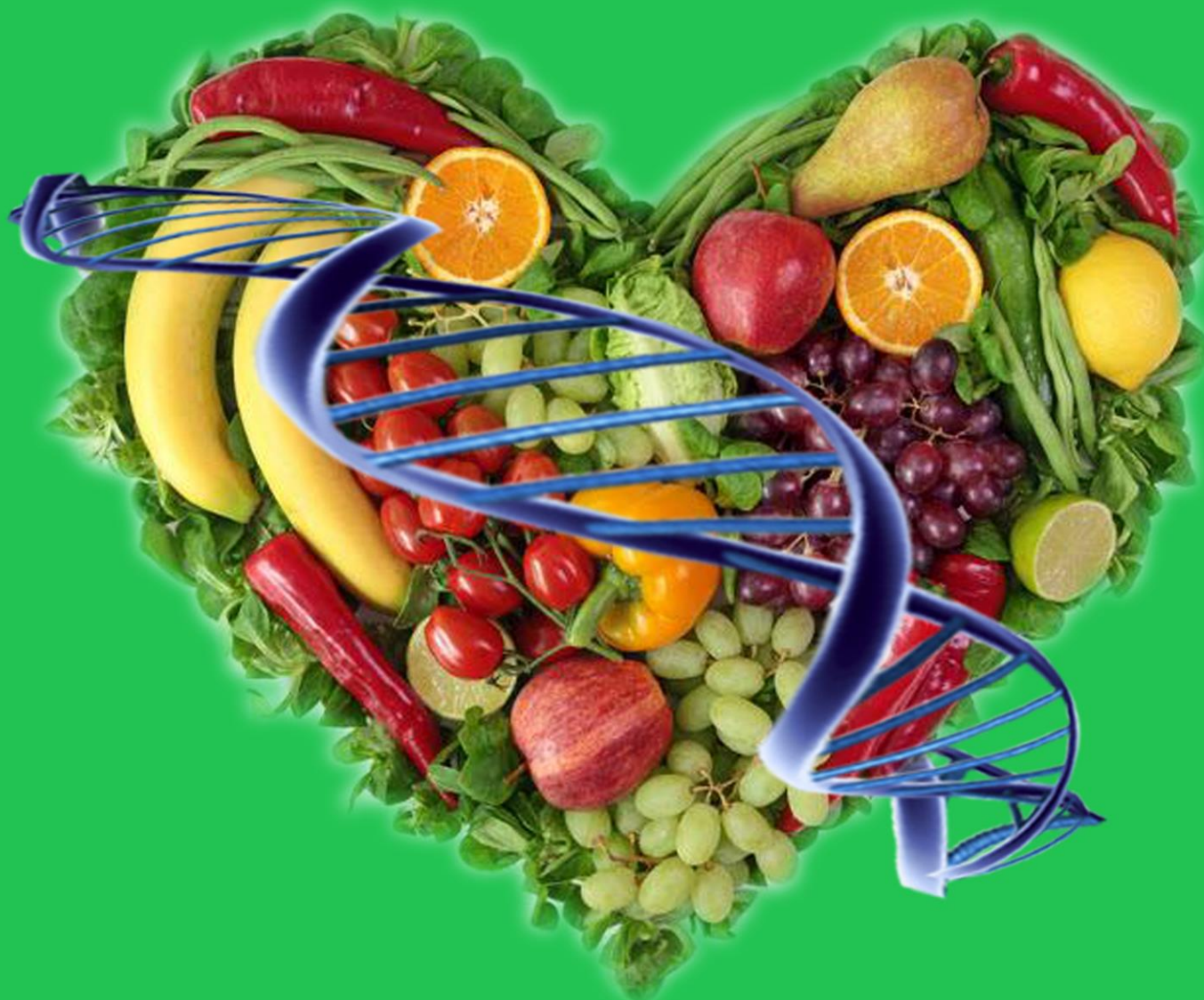
**ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΡΟΝΤΗΡΗ ΒΑΡΒΑΡΑ  
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΜΟΥΤΣΑΚΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ**

**ΣΗΤΕΙΑ, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2017**



**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE  
OF CRETE SCHOOL OF AGRICULTURAL  
AND FOOD TECHNOLOGY DEPARTMENT OF  
NUTRITION AND DIETETICS**

**THE ASSOCIATION BETWEEN  
NUTRITION AND THE  
POLYMORPHISMS OF THE FTO  
GENE IN THE MANIFESTATION  
OF OBESITY**



**STUDENT: KRONTIRI BARBARA  
SUPERVISOR PROFESSOR: MOUTSAKI PARASKEVI**

**SITIA, APRIL 2017**

**Let your food be your medicine and your medicine be your food.  
~Hippocrates~**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Παρασκευή Μουτσάκη, τόσο για το ενδιαφέρον όσο και για τις πολύτιμες συμβουλές της οι οποίες συνέβαλαν στην ομαλή ροή και ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας. Επίσης την ευχαριστώ για την στήριξη και την άμεση ανταπόκριση της πριν αλλά και κατά την διάρκεια της παρούσας εργασίας.

Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για την υπομονή, την πίστη και την κατανόηση τους όλο αυτό το διάστημα. Τέλος οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ και ευγνωμοσύνη στην καρδιακή μου φίλη και Αρχιτέκτονα Εσωτερικών Χώρων, Νιόβη Κατσιμίγα για την επιμέλεια του εξωφύλλου καθώς και για την βοήθεια που πρόσφερε για την διπλωματική μου εργασία.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

Περίληψη.....	6
Abstact.....	7
Εισαγωγή.....	8
<b>Κεφάλαιο 1: Διατροφή και Παχυσαρκία</b>	
1.1 Εισαγωγή.....	11
1.2 Παχυσαρκία.....	11
1.2.1 Ορισμός Παχυσαρκίας.....	11
1.2.2 Τύποι Παχυσαρκίας.....	12
1.2.3 Ταξινόμηση Παχυσαρκίας.....	12
1.2.4 Αίτια Παχυσαρκίας.....	14
1.2.4.1 Ενδογενή Αίτια Παχυσαρκίας.....	15
1.2.4.2 Εξωγενή Αίτια Παχυσαρκίας.....	16
1.2.4.3 Άλλα Αίτια Παχυσαρκίας.....	18
1.3 Σχέση Διατροφικών Προτύπων και Παχυσαρκίας.....	19
1.3.1 Μεσογειακή Διατροφή.....	19
1.3.1.1 Η Μεσογειακή Διατροφή σε σχέση με την Παχυσαρκία.....	20
1.3.2 Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών.....	22
1.3.2.1 Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών σε σχέση με την Παχυσαρκία.....	23
<b>Κεφάλαιο 2: Διατροφή και Γενετική</b>	
2.1 Εισαγωγή.....	25
2.2 Διατροφογενωμική.....	26
2.3 Διατροφογενετική.....	27
2.4 Πίνακας Ορολογίας Επιστημονικών Λέξεων που έχουν χρησιμοποιηθεί στο 2ο κεφάλαιο.....	29
<b>Κεφάλαιο 3: Το γενετικό προφίλ της παχυσαρκίας</b>	
3.1 Εισαγωγή.....	31
3.1.1 Τι είναι τα SNPs.....	32
3.2 Η γενετική της παχυσαρκίας.....	32
3.2.1 Η μονογονιδιακή παχυσαρκία.....	35
3.2.2 Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία.....	38

3.2.3 Η περίπτωση του γονιδίου FTO και οι πολυμορφισμοί του.....	41
3.3 Πίνακας Ορολογίας των Επιστημονικών Λέξεων που έχουν χρησιμοποιηθεί στο 3ο κεφάλαιο.....	46
<b>Κεφάλαιο 4: Μελέτες συσχέτισης του γονιδιακού παράγοντα FTO με διάφορες δίαιτες</b>	
4.1 Εισαγωγή.....	48
4.2 Πως επιδρά η διαίτα Υψηλών Λιπαρών- Χαμηλών Υδατανθράκων στο FTO γονίδιο.....	48
4.3 Πως επιδρά η διαίτα Χαμηλών Λιπαρών στο FTO γονίδιο.....	51
4.4 Πως επιδρά η Μεσογειακή Διατροφή στο FTO γονίδιο.....	55
<b>Κεφάλαιο 5: Συζήτηση-Συμπεράσματα.....</b>	65
5.1 Εν εξελίξη έρευνα και Επίλογος.....	68
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	70
<b><u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ</u></b>	
Εικόνα 1.1 Τύπος Υπολογισμού του ΔΜΣ.....	13
Εικόνα 1.2 Μεσογειακή Διατροφική Πυραμίδα.....	20
Εικόνα 3.1 Γενετική Χαρτογράφηση της Παχυσαρκίας.....	34
Εικόνα 3.2 Γονίδια που ευθύνονται για την εκδήλωση Μονογονιδιακών και πολυγονιδιακών μορφών Παχυσαρκίας.....	40
Εικόνα 3.3 Μελέτης Σάρωσης Ολόκληρου του Γονιδιώματος που προσδιορίζουν διάφορα γονίδια που οδηγούν στην εκδήλωση Πολυγονιδιακής Παχυσαρκίας.....	40
Εικόνα 3.4 Κυτταρογενετική τοποθεσία του γονιδίου FTO.....	41
Εικόνα 3.5 Γονιδιωματική Οργάνωση του FTO και των πολυμορφισμών του που βρίσκονται σε υψηλή ανισορροπία σύνδεσης.....	43
Εικόνα 3.6 Τα SNPs του FTO που επιδρούν στον ΔΜΣ.....	45
<b><u>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ</u></b>	
Πίνακας 1.1 Κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ και κίνδυνος νοσηρότητας.....	13
Πίνακας 1.2 Περίμετρος Μέσης.....	14
Πίνακας 1.3 Λόγος Μέσης/Ισχύου.....	14
Πίνακας 3.2.1 Σπάνιες Μορφές Μονογονιδιακής Παχυσαρκίας.....	36
Πίνακας 4.1 Η συσχέτιση των Πολυμορφισμών του FTO με Διάφορα Διατροφικά πρότυπα.....	58

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία θεωρείται χρόνια και πολυπαραγοντικό νόσημα αποτελώντας μείζον παγκόσμιο πρόβλημα της δημόσιας υγείας και ορίζεται ως η υπερβολική συσσώρευση του σωματικού λίπους. Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες εκδήλωσης της παχυσαρκίας είναι το γενετικό υπόβαθρο με ποσοστό περίπου 60%, σε σύγκριση με τον περιβαλλοντικό παράγοντα που αντιστοιχεί στο 40%. Η Διατροφογενωμική και η Διατροφογενετική, η μελέτη δηλαδή της επίδρασης των συστατικών της τροφής στη ρύθμιση των γονιδίων και η μελέτη της γενετικής ποικιλομορφίας στην διαφορετική απόκριση των ατόμων απέναντι στις ίδιες τροφές, μπορούν να επιτύχουν την πρόληψη των ασθενειών και την βελτίωση του βιοτικού επιπέδου, με την βοήθεια πιο αποτελεσματικών στρατηγικών διατροφικής παρέμβασης. Ένα από τα βασικά γονίδια που σχετίζεται με την παχυσαρκία και τον αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), είναι το γονίδιο FTO.

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού, φαίνεται να σχετίζονται με τον αυξημένο ΔΜΣ και την εκδήλωση της παχυσαρκίας. Ένα από τα πιο μελετημένα SNPs (Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί) του FTO γονιδίου είναι ο rs9939609, νέα όμως δεδομένα αναφέρονται και στους rs1558902, rs8050136, rs1421085 και rs6499640. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της υπάρχουσας βιβλιογραφίας προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση της Διατροφής με τους πολυμορφισμούς του FTO στα παχύσαρκα άτομα. Η μελέτη της βιβλιογραφίας που υπάρχει έδειξε ότι τα άτομα που μετείχαν στις μελέτες συσχέτισης ακολούθησαν 3 συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, τα οποία ήταν οι δίαιτες Υψηλών Λιπαρών- Χαμηλών Υδατανθράκων, οι Χαμηλών Λιπαρών και η Μεσογειακή Διατροφή. Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών είναι αμφιλεγόμενα ως προς το σωματικό βάρος και τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις καθώς πολλοί παράγοντες (πολυμορφισμοί, πληθυσμός, διάρκεια των μελετών κ.α.) φαίνεται να αλληλεπιδρούν διαφορετικά με το εκάστοτε Διατροφικό πρότυπο και το γονίδιο FTO.

### Λέξεις Κλειδιά:

FTO, Μεσογειακή Διατροφή, Δίαιτα Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών, Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών, Διατροφογενωμική, Διατροφογενετική, Παχυσαρκία

## **ABSTRACT**

Obesity is considered a chronic and multifactorial disease that is becoming a major global public health problem and is defined as the excessive accumulation of body fat. One of the most important ways in which the disease manifests itself is the genetic background which correlates to approximately 60%, compared with the environmental factor which corresponds to 40%. Nutrigenomics and Nutrigenetics, the study of the effect of food components in the regulation of genes and the study of the genetic diversity in the different responses of individuals to the same foods, can achieve disease prevention and improved quality of life with the aid of effective nutritional intervention strategies. One of the key genes associated with obesity and increased body mass index (BMI) is the FTO gene.

Polymorphisms of this gene appear to be associated with increased BMI and the occurrence of obesity. One of the most studied SNPs, Single Nucleotide Polymorphisms, of the FTO gene is rs9939609, but new data also refers to rs1558902, rs8050136, rs1421085 and rs6499640. The aim of this study was to review the literature in order to investigate the correlation of Nutrition with the polymorphisms of the FTO gene in obese people. The literature review revealed that individuals who participated in the association studies followed three specific nutritional standards, namely the Low Carb-High Fat, Low Fat, and the Mediterranean diet. The results of the association studies are controversial when body weight and anthropometric measurements are concerned because many factors, such as polymorphisms, population, duration of studies etc., appear to interact differently depending on the FTO polymorphism studied and the nutritional standard used.

### Key Words

FTO, Mediterranean Diet, Low Carb Diet, Low Fat Diet, Nutrigenomic, Nutrigenetic, Obesity



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι ένα διεθνές πρόβλημα, διότι το ποσοστό του σωματικού λίπους είναι πολύ μεγαλύτερο από εκείνο της άλιπης μάζας του σώματος και ορίζεται ως ΔΜΣ=  $30\text{kg/m}^2$  ή περισσότερο. Τα μικροθρεπτικά συστατικά συχνά καταναλώνονται σε χαμηλότερες ποσότητες από το επιθυμητό επίπεδο, ενώ τα μακροθρεπτικά συστατικά καταναλώνονται σε μεγαλύτερες ποσότητες (Escott-Stump, 2012). Τα αποδεκτά εύρη κατανομής των μακροθρεπτικών συστατικών στην συνολική θερμιδική πρόσληψη των ενηλίκων είναι για τα Λιπαρά 20-35%, για τους Υδατάνθρακες 45-65% και για τις Πρωτεΐνες 10-35% (Institute of Medicine, 2005). Τα αίτια της εμφάνισης της παχυσαρκίας χωρίζονται σε ενδογενή και εξωγενή. Στα ενδογενή υπάρχουν τα υποθαλαμικά και τα ενδοκρινικά αίτια καθώς και οι γενετικοί παράγοντες, ενώ στα εξωγενή είναι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα και οι φαρμακευτικές ουσίες (Wright *et al.*, 2012).

Η εκδήλωση της παχυσαρκίας έχει εντείνει το ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια για το ποιο διατροφικό πρότυπο είναι το πιο αποτελεσματικό στην μείωση του σωματικού βάρους. Έρευνες έδειξαν πως οι δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών, οι Χαμηλών λιπαρών και η Μεσογειακή διατροφή είναι οι πιο διαδεδομένες για την μείωση του σωματικού βάρους και του ΔΜΣ σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα (Shai *et al.*, 2008· Foreyt, *et al.*, 2009· Paoli *et al.*, 2013· Gow *et al.*, 2016). Ωστόσο, αν και τα 3 πρότυπα έχουν ευεργετικές ιδιότητες για την πρόληψη ή και την μείωση της παχυσαρκίας, η προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να επιφέρει εξίσου μείωση i) του σωματικού βάρους, ii) του ΔΜΣ, iii) της περιφέρειας της μέσης, iv) του σπλαχνικού λίπους ή της κοιλιακής παχυσαρκίας (Martínez-González *et al.*, 2012) χωρίς τις επιβλαβείς επιπτώσεις που μπορεί να παρουσιαστούν από τις άλλες δίαιτες όπως για παράδειγμα ελλείψεις σε θρεπτικά συστατικά ή εμφάνιση άλλων συνοδών νοσημάτων (Noto *et al.*, 2013).

Όπως αναφέραμε η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Wright *et al.*, 2012). Με την πάροδο της επιστήμης ιδιαίτερα μετά την ολοκλήρωση του έργου του Ανθρώπινου Γονιδιώματος το 2001 (Venter *et al.*, 2001) οι όροι Διατροφογενωμική και Διατροφογενετική απασχόλησαν

τον επιστημονικό κόσμο. Η Διατροφογενετική αναφέρεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του γενετικού υλικού και των διατροφικών συστατικών για να επηρεάσει το μεταβολισμό, την κατάσταση της υγείας και τον κίνδυνο των ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή (Rimbach and Minihaan, 2009) ενώ η Διατροφογενωμική περιλαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις των διαιτητικών συστατικών με το γονιδίωμα όπως και τις προκύπτουσες αλλαγές στις πρωτεΐνες ή σε άλλους μεταβολίτες που επηρεάζουν την γονιδιακή έκφραση (Camp *et al.*, 2014).

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται σταθερά κατά την διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών. Από το 1990 και έπειτα η εφαρμογή των μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έφερε επανάσταση στην γενετική της παχυσαρκίας ανακαλύπτοντας την ύπαρξη 52 γενετικών θέσεων που σχετίζονται με την παχυσαρκία ή τα χαρακτηριστικά της (π.χ. ΔΜΣ, περίμετρο μέσης, αναλογία μέσης- ισχίου κ.α.) (Loos *et al.*, 2012). Μέχρι και το 2011 είχαν γνωστοποιηθεί 8 γονίδια που εμπλέκονταν σε μονογονιδιακές μορφές της παχυσαρκίας, ενώ 58 γονίδια βρέθηκαν να σχετίζονται ισχυρά με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία σε 61 SNPs (Choquet *et al.*, 2011). Η υπόθεση της μετάλλαξης ενός μόνο γονιδίου που προκαλεί την μονογονιδιακή παχυσαρκία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 (Montague *et al.*, 1997) και χαρακτηρίζεται ως σπάνια και σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης που σχετίζεται με ενδοκρινολογικές διαταραχές (Huvenne *et al.*, 2014). Ενώ η πολυγονιδιακή παχυσαρκία ή αλλιώς κοινή παχυσαρκία κατέχει παραπάνω από το 95% των περιπτώσεων (Huvenne *et al.*, 2016) και αφορά την συνδυαστική επίδραση των παραλλαγών του DNA σε διάφορα γονίδια πάνω σε ένα φαινότυπο (Alonso *et al.*, 2016). Το γονίδιο που ξεχωρίζει μέχρι σήμερα και αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους δείκτες της πολυγονιδιακής παχυσαρκίας είναι το γονίδιο FTO και οι πολυμορφισμοί του που περιγράφηκαν πρώτη φορά το 2007 (Frayling *et al.*, 2007).

Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τις παραλλαγές του γονιδίου FTO με τον αυξημένο ΔΜΣ (Sonestedt *et al.*, 2009· Cecil *et al.*, 2008) καθώς και στην διερεύνηση της συσχέτισης των διατροφικών παραγόντων με τον ΔΜΣ και την παχυσαρκία (Corella *et al.*, 2011· Lappalainen *et al.*, 2012). Οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί μέχρι τώρα εστιάζουν στην σχέση του γονιδίου FTO και των πολυμορφισμών του με τις δίαιτες των Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών, των Χαμηλών Λιπαρών και την Μεσογειακή Διατροφή (Choquet *et al.*, 2011). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να καταγράψει και να συγκρίνει τα αποτελέσματα που έχουν τα τρία διατροφικά πρότυπα που αναφέρθηκαν

πάνω στην παχυσαρκία ή στους ανθρωπομετρικούς δείκτες, ανάλογα με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου FTO που φέρουν τα παχύσαρκα άτομα. Η μέθοδος η οποία θα χρησιμοποιηθεί στην παρούσα διπλωματική είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα στοιχεία που θα παρατεθούν θα αντληθούν από την εύρεση άρθρων και ερευνών που έχουν διεξαχθεί πρόσφατα αλλά και στον παρελθόν όπως και από επιστημονικά βιβλία.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup>: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την αρχή του 21<sup>ου</sup> αιώνα η παχυσαρκία έχει αρχίσει να αυξάνεται παγκοσμίως. Κατά την περίοδο του 1988-1994 ο επιπολασμός της παχυσαρκίας κυμαινόταν στο 22,9% του παγκόσμιου πληθυσμού, την περίοδο 1999-2000 στο 30,5% και τελευταίες μελέτες δείχνουν ότι το 2013 έφτασε το 38%. Αντίστοιχα, την ίδια περίοδο το ποσοστό των υπέρβαρων ατόμων ήταν από 55,9% έως 64,5% και τα άτομα με ακραία παχυσαρκία από 2,9% έως 4,7%. Πρόσφατες μελέτες έχουν υπολογίσει πως 300 εκατομμύρια άνθρωποι είναι παχύσαρκοι και πως ο αριθμός αυτός τείνει να πολλαπλασιαστεί ως το 2025 (Flegal *et al.*, 2002· Crino *et al.*, 2015· World Health Organization, 1998a).

Η επικίνδυνη αύξηση της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο έχει καταστήσει επείγουσα την ανάγκη να δοκιμαστεί η επίδραση και η ασφάλεια πολλών διαιτητικών προτύπων απώλειας βάρους. Ορισμένα από τα πιο μελετημένα και διαδεδομένα πρότυπα για την μείωση του σωματικού βάρους είναι η Μεσογειακή Διατροφή, η διατροφή των Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και η διατροφή των Χαμηλών Λιπαρών (Shai *et al.*, 2008· Foreyt *et al.*, 2009· Paoli *et al.*, 2013· Gow *et al.*, 2016) και για αυτόν τον λόγο θα χρησιμοποιηθούν ως οι κύριες δίαιτες σε αυτή την εργασία. Τα ποσοστά παχυσαρκίας, καθώς και το βάρος, μειώνονται και στις τρεις περιπτώσεις, υπό ορισμένες συνθήκες. Η Μεσογειακή Διατροφή μειώνει την παχυσαρκία καθώς και την κοιλιακή παχυσαρκία, όταν ακολουθείται για μεγάλο χρονικό διάστημα (Garcia *et al.*, 2015· Funtikova *et al.*, 2014). Η Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών όμως μειώνει το σωματικό βάρος και τον ΔΜΣ σε υπέρβαρους και παχύσαρκους, αλλά είναι λιγότερο αποτελεσματική σε σχέση με την Δίαιτα Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και την Μεσογειακή Διατροφή (Brehm *et al.*, 2009· Shai *et al.*, 2008· Astrup *et al.*, 2000· Brehm *et al.*, 2009).

## 1.2 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

### 1.2.1 Ορισμός της παχυσαρκίας

Ως παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση του λίπους στο σώμα, ενώ ως υπερβάλλον βάρος το πλεόνασμα του σωματικού βάρους σε σχέση με το ύψος (Φλωράκης

κ.α., 2009). Το αυξημένο σωματικό βάρος είναι συνήθως αποτέλεσμα ενός συνεχόμενου θετικού ισοζυγίου που έχει ως αποτέλεσμα την αποταμίευση της ενέργειας με την μορφή λίπους (Atkinson, 2013· Φλωράκης κ.α., 2009). Το ποσοστό του σωματικού λίπους εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο, ενώ στις φυσιολογικές τιμές του ποσοστού λίπους υπάρχει σημαντική απόκλιση μεταξύ των ατόμων (Φλωράκης κ.α., 2009). Ενδεικτικά στους ενήλικες άνδρες το ποσοστό της σύστασης του σωματικού λίπους αποτελεί το 15-20%, ενώ στις ενήλικες γυναίκες είναι μεγαλύτερο του 20-25% (Φλωράκης κ.α., 2009). Στην παχυσαρκία ωστόσο το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει και το 40% ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις και το 70% (Atkinson, 2013). Η παχυσαρκία είναι αναμφισβήτητα μια από τις συχνότερα εμφανιζόμενες ασθένειες στις ανεπτυγμένες χώρες και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization: WHO) την έχει καταχωρήσει στον κατάλογο των παθήσεων από το 1948 (Ζαμπέλας, 2007· Φλωράκης κ.α., 2009).

### 1.2.2 Τύποι Παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία χωρίζεται στους παρακάτω τύπους (Φλωράκης κ.α., 2009):

A) την κεντρική (σπλαχνική) ή ανδροειδής, με αυξημένη κατανομή λίπους στο ανώτερο τμήμα του σώματος και ειδικά στην περιοχή της κοιλιάς

B) την περιφερική με εναπόθεση του λίπους στους μηρούς και τους γλουτούς ή ο συνδυασμός των παραπάνω.

Από τις δύο αυτές μορφές, η σπλαχνική παχυσαρκία αποτελεί τη νοσογόνο ή ακραία παχυσαρκία ( $\geq 40\text{kg/m}^2$ ), μια και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (Φλωράκης κ.α., 2009).

### 1.2.3 Ταξινόμηση Παχυσαρκίας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας γίνεται με τον υπολογισμό του ΔΜΣ (Body Mass Index, BMI), ο οποίος αποτελεί μια έγκυρη μέτρηση της διατροφικής κατάστασης του ατόμου, καθώς λαμβάνει υπόψη το βάρος και ως ένα βαθμό το ύψος, επιτρέποντας έτσι να γίνουν συγκρίσεις του βαθμού παχυσαρκίας σε διάφορες ηλικιακές ομάδες (**Εικόνα 1.1**, WHO, 2000).

Ο τύπος υπολογισμού του ΔΜΣ είναι:

$$\text{BMI} = \frac{\text{σωματικό βάρος (kg)}}{\text{ύψος}^2(\text{m})}$$

**Εικόνα 1.1:** Τύπος Υπολογισμού του ΔΜΣ (WHO, 2000)

Η αξιολόγηση του αυξημένου σωματικού βάρους γίνεται σύμφωνα με τις οριακές τιμές που έχει εκδώσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Οι τιμές αυτές βασίζονται σε δεδομένα που προέρχονται από μετρήσεις σε πληθυσμούς διαφόρων χωρών, οι οποίες φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (**Πίνακας 1.1**, WHO, 2004):

ΔΜΣ	ΚΑΤΑΞΗ	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ
<18,5	Ελλειποβαρής	Αυξημένος
18,5-24,9	Φυσιολογικός	Φυσιολογικός
25-29,9	Υπέρβαρος	Αυξημένος
30-34,9	Παχύσαρκος 1 <sup>ο</sup> βαθμού	Πολύ αυξημένος
35-39,9	Παχύσαρκος 2 <sup>ο</sup> βαθμού	Σοβαρά αυξημένος
≥ 40	Παχυσαρκία 3 <sup>ο</sup> βαθμού (νοσογόνος)	Πολύ σοβαρά αυξημένος
≥60	Υπερνοσογόνος Παχυσαρκία	Υπερβολικά αυξημένος

**Πίνακας 1.1:** Κατηγοριοποίηση του ΔΜΣ και Κίνδυνος Νοσηρότητας (WHO, 2004).

Επιπρόσθετα η περιφέρεια μέσης και η περιφέρεια ισχίου μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η κατανομή λίπους. Η περίμετρος μέσης αποτελεί εύκολη μέτρηση της παχυσαρκίας με τα αποδεκτά όρια να είναι για τους άντρες <94cm και για τις γυναίκες <80cm και ο κίνδυνος είναι αυξημένος όταν η περίμετρος μέσης είναι >102cm για τους άντρες και >88cm για τις γυναίκες (**Πίνακας 1.2**, WHO, 2000).

Κίνδυνος Επιπλοκών	Άνδρες	Γυναίκες
Αυξημένος	>94cm	>80cm
Πολύ αυξημένος	>102cm	>88cm

**Πίνακας 1.2** Περίμετρος μέσης ως δείκτης αυξημένου κινδύνου μεταβολικών επιπλοκών λόγω παχυσαρκίας, ανάλογα το φύλο (καυκάσια φυλή) (WHO,2000).

Μια ακόμη μέθοδος προσδιορισμού της παχυσαρκίας είναι η αναλογία μέσης προς την περιφέρεια ισχίων (Waist to Hip Ratio: WHR). Ο δείκτης WHR αντανακλά το μέγεθος της εναπόθεσης λίπους στην κοιλιά και τα σπλάγχνα με τα αποδεκτά όρια να είναι <0.9cm για τους άντρες και <0.8cm για τις γυναίκες. Η μέτρηση αυτή πραγματοποιείται για να εντοπιστούν τα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο (**Πίνακας 1.3**, WHO, 2000).

Κίνδυνος Επιπλοκών	Άνδρες	Γυναίκες
Αυξημένος	>1.00	> 0.80

**Πίνακας 1.3** Λόγος Μέσης / Ισχία (W/H ratio) ως δείκτης αυξημένου κινδύνου μεταβολικών επιπλοκών λόγω παχυσαρκίας, ανάλογα το φύλο (καυκάσια φυλή) ( WHO, 2000).

#### 1.2.4 Αίτια Παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα. Τα αίτια εμφάνισης της διακρίνονται σε ενδογενή και εξωγενή (Wright and Aronne, 2012). Στα ενδογενή κατατάσσονται οι γενετικοί παράγοντες, τα υποθαλαμικά αίτια και τα ενδοκρινικά αίτια, ενώ στα εξωγενή περιλαμβάνονται οι περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζονται από την διατροφή, την σωματική δραστηριότητα και την πρόσληψη φαρμακευτικών ουσιών (Wright and Aronne, 2012). Εκτός από τα προαναφερθέντα υπάρχουν και άλλα αίτια παχυσαρκίας όπως η διακοπή του καπνίσματος και η ηλικία (Wright and Aronne, 2012).

#### **1.2.4.1 Ενδογενή αίτια**

##### **A) Γενετικοί παράγοντες της Παχυσαρκίας**

Η παχυσαρκία τείνει να είναι κληρονομική κάτι το οποίο υποδηλώνει ένα γενετικό αίτιο. Οι έρευνες δείχνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες ευθύνονται κατά 45-75% περίπου για την προδιάθεση του ατόμου να εμφανίσει παχυσαρκία. Σε συνδυασμό με άλλες νόσους, οι παράγοντες αυτοί μπορούν να οδηγήσουν άμεσα στην παχυσαρκία (Farooqi and O'Rahilly, 2007). Επιπρόσθετα, έχει αναφερθεί πως σε ορισμένες περιπτώσεις η παχυσαρκία οφείλεται στην ύπαρξη ενός μόνο γονιδίου το οποίο κωδικοποιεί ένα χημικό σήμα (πρωτεΐνη) το οποίο ενημερώνει τον εγκέφαλο για την ποσότητα λίπους στον οργανισμό με στόχο να ρυθμίσει την ανάγκη για πρόσληψη τροφής (Koukourikos *et al.*, 2013). Ένα από τα χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η ανακάλυψη του γονιδίου που κωδικοποιεί την γκρελίνη το 1999 (Kojima *et al.*, 1999). Η γκρελίνη είναι μια ορμόνη η οποία παράγεται στα ενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου και έχει αποδειχτεί πως είναι ένα ισχυρό διεγερτικό της όρεξης (Koukourikos *et al.*, 2013). Όταν όμως το γονίδιο αυτό δεν εκφράζεται σωστά, ο μηχανισμός αυτός απορυθμίζεται, με αποτέλεσμα το άτομο να καταναλώνει μεγάλες ποσότητες τροφής οι οποίες συμβάλλουν στην εκδήλωση της παχυσαρκίας (Wilding, 2001· Koukourikos *et al.*, 2013).

##### **B) Υποθαλαμικά αίτια της Παχυσαρκίας**

Η όρεξη ρυθμίζεται από τον υποθάλαμο μέσω πολύπλοκων μηχανισμών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο υποθάλαμος είναι το νευρικό κέντρο ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας στον οποίο βρίσκεται το κέντρο της πείνας και του κορεσμού (Puhl and Heuer, 2009). Βλάβες στο κέντρο που ρυθμίζει τον κορεσμό έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση της παθολογικής μορφής παχυσαρκίας. Αυτό συμβαίνει, σαν απάντηση στην απορύθμιση διαφόρων ορμονών που ελέγχουν την ενεργειακή κατανάλωση και την λήψη της τροφής, όπως η λεπτίνη και η προπιομελανοκορτίνη (Puhl and Heuer, 2009), όροι που θα αναλυθούν στο 3<sup>ο</sup> Κεφάλαιο.



## **Γ) Ενδοκρινικά αίτια της Παχυσαρκίας**

Ένα μικρό ποσοστό εμφάνισης παχυσαρκίας, περίπου 1%, των περιπτώσεων, θεωρείται πως οφείλεται σε διαταραχές του ενδοκρινολογικού συστήματος, με έμφαση στην διαταραχή του θυρεοειδούς αδένου. Οι ενδοκρινολογικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία στους ενήλικες είναι κυρίως ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η εμμηνόπαυση και ο υπογοναδισμός (Gregoire, 2001). Στα παιδιά, αντίστοιχα, η εκδήλωση παχυσαρκίας οφείλεται σε όγκους του υποθαλάμου, όπως το κраниοφαρυγγίωμα, στην έλλειψη αυξητικής ορμόνης και στον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό (Gregoire, 2001).

### **1.2.5 Εξωγενή αίτια της παχυσαρκίας**

#### **A) Διατροφή και Παχυσαρκία**

Ο τρόπος διατροφής επηρεάζει το σωματικό βάρος. Οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς χάνουν τον έλεγχο της ποσότητας που προσλαμβάνουν καθημερινά ενώ και η συχνότητα των γευμάτων έχει επίσης σημασία στην εμφάνιση της παχυσαρκίας (Κατσίκης κ.α., 2009). Σε έρευνες που έχουν διεξαχθεί, όσα άτομα κατανάλωναν 1-2 γεύματα είχαν παραπάνω βάρος σε σχέση με εκείνα που περιλάμβαναν 3 ή και περισσότερα γεύματα στην μέρα τους (Flier *et al.*, 2000). Ένας ακόμα παράγοντας παχυσαρκίας είναι η κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού σε εστιατόρια ή ταχυφαγεία (fast food), τα ενδιάμεσα σνακ και τα γλυκά τα οποία έχουν χαμηλή δύναμη κορεσμού και αυξημένη ενεργειακή πυκνότητα που οδηγεί στην παθητική υπερκατανάλωση τροφής, με άμεσο αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους (Drewnowski and Darmon, 2005· Vernarelli *et al.*, 2015· Prentice and Jebb, 2003). Εντούτοις, ο αριθμός των γευμάτων δεν καθορίζει από μόνος του την εμφάνιση ή την επιδείνωση της παχυσαρκίας. Όταν ο αριθμός των γευμάτων συνδυαστεί με την αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, την ελάττωση της φυσικής άσκησης και την ελάττωση των μεταβολικών αναγκών με την πάροδο της ηλικίας, τότε η υπερλιπογένεση που παρατηρείται στα αραιά γεύματα, συμβάλλει στην αύξηση του βάρους (Swinburn *et al.*, 2004).

Μια άλλη διατροφική παράμετρος που οδηγεί στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι η ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων η οποία ορίζεται ως ο λόγος της ποσότητας ενέργειας ανά μονάδα βάρους των τροφίμων (kcal/gr) (Vernarelli *et al.*, 2015). Συνολικά,

οι μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι ενήλικες είχαν μια διατροφή πλούσια σε τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας σε σχέση με τους αδύνατους ενήλικες που κατανάλωναν τρόφιμα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας. Πιο συγκεκριμένα, η εκτιμώμενη πρόσληψη ενέργειας από τρόφιμα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας για τους άνδρες και τις γυναίκες, ήταν 432 και 278kcal ανά ημέρα, μικρότερη αντίστοιχα, από εκείνη που προσλάμβαναν άτομα που κατανάλωναν τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας (Vernarelli *et al.*, 2015· Ledikwe *et al.*, 2006).

Μια ακόμα παράμετρος που φαίνεται να σχετίζεται με την διατροφή και την εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι το εισόδημα. Τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας βρέθηκαν μεταξύ των ομάδων χαμηλότερου εισοδήματος. Η παχυσαρκία φαίνεται να έχει άμεση σχέση με τα τρόφιμα χαμηλού κόστους όπως είναι τα επεξεργασμένα δημητριακά, τα πρόσθετα σάκχαρα και λιπαρά που τυχάνει να είναι τα πιο θερμιδογόνα και τα πιο εύγευστα, σε σχέση με τα άπαχα κρέατα, τα ψάρια, τα φρέσκα λαχανικά και τα φρούτα που στις χώρες του εξωτερικού κοστίζουν περισσότερο (Drewnowski and Darmon, 2005). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα τρόφιμα όπως τα φρούτα και τα λαχανικά μειώνουν την πρόσληψη του λίπους και της ενέργειας οπότε δεν έχουν συνδεθεί με υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας (Rolls *et al.*, 2004).

## **B) Σωματική δραστηριότητα και Παχυσαρκία**

Ο συνδυασμός της απουσίας σωματικής δραστηριότητας και της αυξημένης πρόσληψης τροφής συμβάλλει σημαντικά στο ενεργειακό πλεόνασμα με αποτέλεσμα την εναπόθεση λίπους και την αύξηση του βάρους. Μελέτες έχουν δείξει πως τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερη φυσική δραστηριότητα από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος, επομένως υπάρχει θετική συσχέτιση της καθιστικής ζωής με την παχυσαρκία (Fishbein, 2001· Ziogou *et al.*, 2014). Η διακοπή της αθλητικής δραστηριότητας ήταν υπεύθυνη για την παχυσαρκία όπως προέκυψε από μελέτη που διεξήχθη σε πρώην αθλητές οι οποίοι λόγω της αποχής τους από τον αθλητισμό, κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες τροφών σε σχέση με εκείνες που κατανάλωναν όταν αθλούνταν με αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους τους (Fishbein, 2001).

## **Γ) Φαρμακευτικές ουσίες και Παχυσαρκία**

Ορισμένα φάρμακα έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση της παχυσαρκίας, όπως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, τα αντιδιαβητικά φάρμακα, η στεροειδής κορτιζόνη και τα

αντισυλληπτικά χάπια. Τα αντικαταθλιπτικά συγκαταλέγονται στα φάρμακα που διεγείρουν την όρεξη καθώς επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και επηρεάζουν τα κέντρα του εγκεφάλου που σχετίζονται με την πείνα και τον κορεσμό προκαλώντας αύξηση του σωματικού βάρους από 5 έως 6 κιλά (Bray, 2004). Άλλα σκευάσματα που συμβάλλουν στην πρόσληψη παραπανίσιων κιλών είναι τα αντιδιαβητικά φάρμακα όταν λαμβάνονται από ασθενείς που δεν κάνουν χρήση ινσουλίνης και όπου η αύξηση του βάρους είναι συνήθως ανάλογη με την μείωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Korelman, 2000). Επίσης, σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους όπως και κατακράτηση υγρών, προκαλούν η κορτιζόνη και τα αντισυλληπτικά χάπια, καθώς εμφανίζουν οιδήματα εκτεταμένα σε όλο το σώμα αλλά κυρίως στο πρόσωπο, τον λαιμό, την κοιλιά και τους ώμους (Walker, 2006).

### **1.2.6 Άλλα αίτια της Παχυσαρκίας**

Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωση της παχυσαρκίας είναι η διακοπή του καπνίσματος καθώς και η ηλικία. Η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί αύξηση της όρεξης εφόσον η νικοτίνη που περιέχει ο καπνός αποτελεί κατασταλτικό παράγοντα. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι οι πρώην καπνιστές να προσπαθούν να καταπολεμήσουν την επιθυμία τους για τσιγάρο με την κατανάλωση διαφόρων σνακ (Gruber and Frakes, 2006). Στα αρχικά στάδια της διακοπής του καπνίσματος παρατηρείται μια αύξηση βάρους 2-5 κιλών η οποία οφείλεται στην αναδιάταξη του βασικού τους μεταβολισμού (Gruber and Frakes, 2006). Παράλληλα, όσο ο άνθρωπος μεγαλώνει τόσο ο βασικός του μεταβολισμός μειώνεται και οι ανάγκες του για ενέργεια περιορίζονται. Το ποσοστό του λίπους αυξάνεται καθώς το μυϊκό σύστημα ατροφεί και η σωματική δραστηριότητα μειώνεται, γεγονός που δυσκολεύει την καύση των θερμίδων και ευνοεί την συσσώρευση λίπους στον οργανισμό (Freedman *et al.*, 2003· Koukourikos *et al.*, 2014).

## 1.3 ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

### 1.3.1 Μεσογειακή Διατροφή

Η Μεσογειακή Διατροφή, είναι ένα πρότυπο διατροφής που χαρακτηρίζει έναν συγκεκριμένο τρόπο ζωής και πολιτισμό, που έχει αναφερθεί ότι συμβάλει στην καλύτερη υγεία και ποιότητα ζωής. Παραδοσιακά, αποτελούσε το πρότυπο διατροφής των ελαιοπαραγωγών περιοχών της Μεσογείου μέχρι τη δεκαετία του 1960 (Keys, 1980).

Η σχέση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και της υγείας γνωστοποιήθηκε από την Έρευνα των Επτά Χωρών η οποία ξεκίνησε το 1947 από τον Ancel Keys στην Μινεσότα. Στην έρευνα έλαβαν χώρα οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, η Φινλανδία, η Ολλανδία, η Ιταλία, η Ελλάδα με συγκεκριμένους τόπους την Κρήτη και την Κέρκυρα, η πρώην Γιουγκοσλαβία και η Ιαπωνία με σκοπό να εξερευνηθούν όλα τα ερωτήματα που αφορούσαν την καρδιά και τις αγγειακές παθήσεις μεταξύ των χωρών που έχουν διαφορετικές παραδοσιακές διατροφικές συνήθειες και τρόπο ζωής. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως συγκεκριμένα στην περιοχή της Κρήτης, όπου ο πληθυσμός συμμορφωνόταν με το μεσογειακό πρότυπο διατροφής είχε μικρότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις (Keys, 1980· Keys *et al.*, 1986· Assman *et al.*, 2000).

Το 1994 ο Οργανισμός Υγείας Oldways, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το Πανεπιστήμιο του Harvard παρουσίασαν τα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής μέσω της διαδεδομένης Μεσογειακής Πυραμίδας, που σχεδιάστηκε από τον Walter Willet το 1992 (**Εικόνα 1.2**). Η πυραμίδα απεικονίζει τροφές που καταναλώνονταν στην Ελλάδα την δεκαετία του '60 καθώς και την συχνότητα τους. Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου, λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και ανεπεξέργαστων δημητριακών, μέτρια ως υψηλή κατανάλωση ψαριών, χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος, και χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Χαρακτηριστικά της, επίσης, είναι η μετρημένη κατανάλωση κρασιού, κυρίως κατά την διάρκεια των γευμάτων, και τα χαμηλά επίπεδα σε κορεσμένα λιπαρά (7-8% της ενέργειας), με το συνολικό λίπος να κυμαίνεται σε ποσοστά μικρότερα του 25% έως και μεγαλύτερα του 35% της ενέργειας, από τη μια περιοχή στην άλλη. (Τριχοπούλου, 2010· Willett *et al.*, 1995· Assman *et al.*, 2000). Παρ' όλα αυτά τα αποδεκτά εύρη κατανομής μακροθρεπτικών συστατικών στην συνολική ημερήσια

θερμιδική πρόσληψη για την Μεσογειακή Διατροφή είναι 55-60% από τους υδατάνθρακες, το 10-15% από τις πρωτεΐνες και το 25-30% από το λίπος (Altomare *et al.*, 2013).



Εικόνα 1.2 Μεσογειακή Διατροφική Πυραμίδα (Willett *et al.*, 1995)

### 1.3.1.1 Η Μεσογειακή Διατροφή σε σχέση με την Παχυσαρκία

Το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο μπορεί να αποτελέσει ένα δυναμικό εργαλείο για την πρόληψη της παχυσαρκίας. Πολλές μελέτες δείχνουν πως η προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να επιφέρει την μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ, της περιμέτρου μέσης, του σπλαχνικού λίπους ή της κοιλιακής παχυσαρκίας. Επίσης η υψηλή

προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή έχει συσχετιστεί αντίστροφα με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας, καθώς η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρασιού, τα ψάρια, οι ξηροί καρποί και η χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ποτών και αναψυκτικών αποτελούν προστατευτικούς παράγοντες (Bertoli *et al.*, 2015· Martínez-González *et al.*, 2012· Greco *et al.*, 2014). Η κατανάλωση των τροφίμων που αναφέρονται στην Μεσογειακή Διατροφική Πυραμίδα οδηγούν σε υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών, αντιοξειδωτικών, μαγνησίου και ακόρεστων λιπαρών οξέων και επιπλέον, αυτή η δίαιτα χαρακτηρίζεται από τρόφιμα με χαμηλό βαθμό ενεργειακής πυκνότητας συνολικά, που μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη της αύξησης του βάρους. (Schroder, 2007)

Μία από τις πιο σημαντικές μελέτες που εξέτασαν την σχέση της Μεσογειακής Διατροφής και της παχυσαρκίας ήταν η μελέτη ΑΤΤΙCΑ που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα, από τον Μάιο του 2001 έως και τον Δεκέμβριο του 2002. Συμμετείχαν συνολικά 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής (i) με την περίμετρο μέσης, (ii) την περίμετρο ισχίων, (iii) τον λόγο μέσης-ισχίων (iv) τον Δείκτη Μάζας Σώματος μετά την προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο στην εξίσωση, (v) τον επιπολασμό του υπερβολικού βάρους, (vi) της παχυσαρκίας και (vii) της κεντρικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, η ανάλυση για την ομάδα των τροφίμων έδειξε ότι ο ΔΜΣ, ήταν αντιστρόφως ανάλογος με την ποσότητα κατανάλωσης οσπρίων, γαλακτοκομικών προϊόντων και λαχανικών ενώ, συσχετιζόταν θετικά με την κατανάλωση του κόκκινου κρέατος (Panagiotakos *et al.*, 2006).

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, πολλές επιδημιολογικές έρευνες έχουν αναφέρει ότι η τήρηση της Μεσογειακής Διατροφής συνδέεται αρνητικά με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία. Ορισμένες από αυτές τις έρευνες παραδίδονται παρακάτω:

- η έρευνα Παιδικής Παχυσαρκίας στην Ελλάδα (GRECO- Greek Childhood Obesity), παρατήρησε αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας να συνδέονται με την χαμηλή προσκόλληση των ατόμων στην Μεσογειακή Διατροφή (Lairon, 2015). Η περίοδος της μελέτης διήρκεσε από τον Οκτώβριο του 2008 έως τον Μάιο του 2009 (Risvas *et al.*, 2012).
- η σχέση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και της Περιφέρειας Μέσης μελετήθηκε σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού της Ισπανίας με τα αποτελέσματα να δείχνουν ότι η προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή

μειώνουν τον κίνδυνο αυξημένης Περιφέρειας Μέσης στον νεανικό πληθυσμό (Lairon, 2015).

- η μελέτη EPIC κατά την περίοδο 1992 έως 2000 (Riboli *et al.*, 2002). Αξιολόγησε την προσκόλληση 497.308 ατόμων στην Μεσογειακή Διατροφή, παρακολουθώντας παράλληλα τις τιμές του ΔΜΣ και της Περιφέρειας Μέσης σε 10 Ευρωπαϊκές χώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένες τιμές για την Περιφέρεια Μέσης και του ΔΜΣ με την δυνατότερη συσχέτιση να επικρατεί στις Βόρειες Ευρωπαϊκές Χώρες. Επίσης παρατηρήθηκε και συνολική μείωση της κοιλιακής παχυσαρκίας (Lairon, 2015).
- η μελέτη των Μεσογειακών Νησιών (MEDIS- The Mediterranean Island Study) ερεύνησε την σχέση μεταξύ των θρεπτικών συστατικών και της κεντρικής ή απλής παχυσαρκίας σε ηλικιωμένους ανθρώπους που ζούσαν σε 8 μεσογειακά νησιά συμπεριλαμβανομένων της Ελλάδας και της Κύπρου κατά την περίοδο 2005 έως 2007. Η επικράτηση της παχυσαρκίας ήταν 27% στους άνδρες και 39% στις γυναίκες, ενώ η επικράτηση της κεντρικής παχυσαρκίας ήταν 73% στους άνδρες και 87% στις γυναίκες (Lairon, 2015).

Ένα από τα σημαντικά ευρήματα είναι πως η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνών έχουν πραγματοποιηθεί σε χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ισχυροποιώντας έτσι την παρατήρηση ότι το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής συμβάλλει στη διατήρηση ή τη μείωση του σωματικού βάρους πιο αποτελεσματικά από ό, τι άλλες μικτές δίαιτες (Lairon, 2015).

### **1.3.2 Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών**

Τρέχουσες διαιτητικές συστάσεις υποστηρίζουν πως η κατάλληλη θεραπευτική μέθοδος για την διαχείριση του βάρους στην παχυσαρκία είναι η δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών, με μία μέτρια μείωση των συνολικών θερμίδων (Tay *et al.*, 2008· Escott-Stump, 2012). Ωστόσο, υπήρξε ένα ενδιαφέρον για την χρήση μίας δίαιτας Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών που διάφορες ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες υποστήριξαν πως επιφέρει μεγαλύτερη μείωση στο σωματικό βάρος σε σχέση με την δίαιτα Χαμηλών λιπαρών στο διάστημα των 6 μηνών (Brehm *et al.*, 2003· Foster *et al.*, 2003· McAuley *et al.*, 2005).

Τα δεδομένα δείχνουν πως γενικά οι δίαιτες για την απώλεια σωματικού βάρους θα πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρια ποσότητα υδατανθράκων (35-50% της συνολικής ενέργειας), μέτρια ποσότητα λιπαρών (25-35% της συνολικής ενέργειας), και μια ποσότητα πρωτεΐνης περίπου στο 25-35% της ενέργειας. Πιο συγκεκριμένα να αποφεύγεται η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων ενεργειακά πυκνών τροφίμων ή σνακ, υψηλής θερμιδικής αξίας ποτά και τρόφιμα με κενές θερμίδες (Escott-Stump, 2012).

Η χαμηλή σε υδατάνθρακες διατροφή προβλέπει μία αρχική συνολική πρόσληψη υδατανθράκων των 20-30g ή λιγότερο ανά ημέρα, χωρίς τον περιορισμό των θερμίδων. Οι χαμηλές σε υδατάνθρακες δίαιτες τείνουν να καταλήγουν σε μειωμένη πρόσληψη ινών και φρούτων, και αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης από ζωικές πηγές που είναι όμως πλούσια σε χοληστερόλη και κορεσμένα λιπαρά. (Noto *et al.*, 2013· McVay *et al.*, 2016).

Η δίαιτα με χαμηλά λιπαρά προδιαγράφει για την πρόσληψη του συνολικού λίπους ποσοστό μικρότερο του 30% της ημερήσιας πρόσληψης, για τα κορεσμένα λιπαρά ποσοστό μικρότερο του 10%, και για την χοληστερόλη πρόσληψη μικρότερη των 300 mg ανά ημέρα (McVay *et al.*, 2016) ενώ τα υπόλοιπα ποσοστά των μακροθρεπτικών συστατικών καταλαμβάνουν το 45-65% από τους υδατάνθρακες και περίπου το 15% από τις πρωτεΐνες (Gow *et al.*, 2016).

### **1.3.2.1 Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών και Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών σε σχέση με την Παχυσαρκία**

Η παγκόσμια αύξηση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας έχει εντείνει την αναζήτηση για μια αποτελεσματική δίαιτα απώλειας βάρους. Η δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών ήταν η κυρίαρχη δίαιτα που επέλεξαν οι Δημόσιοι Οργανισμοί Υγείας τις περασμένες δεκαετίες και που απέδιδε αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους (McVay *et al.*, 2016). Το λίπος είναι το πιο ενεργειακά πυκνό μακροθρεπτικό συστατικό, αλλά είναι γνωστό ότι έχει μικρή επίδραση στον κορεσμό. Αυτά τα χαρακτηριστικά του λίπους, καθιστούν ως στόχο την μείωση του από την συνολική ενέργεια (Clifton, 2008). Επειδή ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι συχνές συννοσηρότητες της παχυσαρκίας, η μείωση των διαιτητικών κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων συνιστάται. Η αποτελεσματικότητα της δίαιτας με Χαμηλά Λιπαρά, σε συνδυασμό με την παροχή συμβουλών για φυσική δραστηριότητα, έχει αποδειχθεί κατά τις τελευταίες πολυκεντρικές



κλινικές μελέτες όπου, εκτός από την απώλεια βάρους της τάξης του 5% έως 10%, παρέχει και μείωση ή πρόληψη ασθενειών όπως ο διαβήτης ή υπέρταση (Seagle *et al.*, 2009).

Αρκετές μελέτες έδειξαν πως τελικά οι Δίαιτες Χαμηλών Υδατανθράκων- Υψηλών Λιπαρών είναι εξίσου αποτελεσματικές όσο οι Δίαιτες Χαμηλών Λιπαρών (Tay *et al.*, 2008). Η μείωση των υδατανθράκων προκαλεί επίσης μείωση του σωματικού βάρους, καθώς όταν οι αποθήκες του γλυκογόνου εξαντλούνται σε απάντηση στην χαμηλή πρόσληψη των υδατανθράκων, η προκύπτουσα διούρηση παράγει μια αρχική δραματική απώλεια βάρους (Astrup *et al.*, 2004· Seagle *et al.*, 2009). Σε πολύ Χαμηλές Υδατανθρακούχες δίαιτες (π.χ. <20 g / ημέρα) το σώμα παράγει κετόνες για τη διατήρηση των χρησιμοποιούμενων καυσίμων του εγκεφάλου, οι οποίες συμβάλλουν στην μείωση της αίσθηση της πείνας και αυτό έχει ως συνέπεια την μείωση του σωματικού βάρους (Seagle *et al.*, 2009). Τα άτομα που προτιμούν την Δίαιτα Χαμηλών Υδατανθράκων-Υψηλών λιπαρών, έχουν μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε διάστημα 6 μηνών σε σχέση με τα άτομα που επιλέγουν την δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών, αλλά αυτό δεν ισχύει για διάστημα μεγαλύτερο των 12 μηνών (Seagle *et al.*, 2009· Clifton, 2006· Larsen *et al.*, 2010· Blankenship and Wolfe, 2007).

Παρά την αποτελεσματικότητα στη μείωση του βάρους, οι δίαιτες αυτές, παρουσιάζουν κάποιους κινδύνους όπως για παράδειγμα, ελλείψεις σε πολλά θρεπτικά συστατικά (φυτικές ίνες, βιταμίνες, ασβέστιο, κάλιο, μαγνήσιο κ.ά.) και τα άτομα που τις εφαρμόζουν θα πρέπει να λαμβάνουν πολυβιταμινούχα συμπληρώματα. Επίσης, η δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων είναι πλούσια σε κορεσμένα λίπη, γεγονός που επάγει αύξηση στην LDL (Low Density Lipoprotein) χοληστερόλη και πιθανή εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Foreyt *et al.*, 2009). Είναι καλό λοιπόν, να μην προτείνονται ακόμα, μέχρι να διασφαλιστεί το μακροπρόθεσμο όφελος τους, εφόσον καμία από τις μελέτες, δεν έδειξε μειωμένο κίνδυνο σχετιζόμενο με την υγεία του ανθρώπου (Noto *et al.*, 2013).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> : ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

### 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Δείγματα ενασχόλησης με το θέμα της διατροφής και των επιπτώσεών της στην υγεία υπήρχαν από το 400 π.Χ., όταν ο Ιπποκράτης υπέθεσε ότι η ζεστή θερμοκρασία του σώματος ήταν έμφυτη. Η αναλυτική Χημεία, ξεκίνησε γύρω στο 1700 μ.Χ. (Sales *et al.*, 2014). Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο Lavoisier ανακάλυψε πως τα τρόφιμα μεταβολίζονται από το σώμα, παράγοντας νερό, διοξείδιο του άνθρακα, και ενέργεια (Vasconcelos *et al.*, 2010). Κατά τον 19ο αιώνα, ο Liebig εντόπισε τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια, και άλλα μακροθρεπτικά συστατικά που απελευθερώνουν επίσης θερμότητα (Sales *et al.*, 2014· Vasconcelos *et al.*, 2010). Η εποχή 1750-1900 χαρακτηρίστηκε από μεγάλες επιστημονικές ανακαλύψεις ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τον Antonie Lavoisier για τον μεταβολισμό των τροφίμων και την σχέση τους με την παραγωγή ενέργειας (Sales *et al.*, 2014· Vasconcelos *et al.*, 2010). Επίσης, τον 19ο αιώνα πραγματοποιήθηκαν μελέτες επί του μεταβολισμού και της χημείας, βοηθώντας την επιστήμη της διατροφής στον προσδιορισμό του ρόλου της, καθώς και στην ανάπτυξη και την πρόληψη των χρόνιων ασθενειών. Σήμερα, διανύουμε την "μετά-γονιδιωματική Εποχή". Αυτή η εποχή χαρακτηρίζεται από την ολοκλήρωση των βιολογικών, κοινωνικών και περιβαλλοντικών πεδίων, όπου συμπεριλαμβάνονται επιστημονικές ανακαλύψεις σχετικά με τη διατροφική παθοφυσιολογία και το μεταβολισμό (Sales *et al.*, 2014· Vasconcelos *et al.*, 2010).

Η μετά-γονιδιωματική εποχή περιλαμβάνει και τον διαδεδομένο ευρέως όρο της γονιδιακής διατροφής, ο οποίος καλύπτει άλλους δυο όρους που θα μας απασχολήσουν στην συνέχεια, την Διατροφογενωμική και την Διατροφογενετική. Οι δυο όροι αφορούν, το πώς τα θρεπτικά συστατικά και τα γονίδια αλληλεπιδρούν και εκφράζονται για να αποκαλύψουν τα φαινοτυπικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου επίσης και τον κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας (Camp and Trujillo, 2014). Η διατροφογενετική έχει σαν στόχο να αποσαφηνίσει την επίδραση της γενετικής ποικιλότητας μεταξύ των ατόμων της στην αλληλεπίδραση μεταξύ της κατάστασης της υγείας και του κινδύνου εμφάνισης μίας νόσου παρά τις ομοιότητες στη διαιτητική πρόσληψη (Rimbach and Minihane,

2009). Η διατροφογενωμική περιλαμβάνει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διατροφικών συστατικών και του γονιδιώματος καθώς και τις προκύπτουσες αλλαγές στις πρωτεΐνες και σε άλλους μεταβολίτες που επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση (Panagiotou and Nielsen, 2009). Παρότι η διατροφογενωμική έχει διαφορετικό ορισμό χρησιμοποιείται συχνά ως συνώνυμο με τη γονιδιακή διατροφή (Camp and Trujillo, 2014).

## 2.2 ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΕΝΩΜΙΚΗ

Με την πρόοδο της επιστήμης, ιδιαίτερα μετά την ολοκλήρωση του έργου του της Αλληλούχισης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος το 2001, οι επιστήμονες άρχισαν να αμφιβάλλουν για το αν η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και των βιοδραστικών ενώσεων των τροφίμων, θα μπορούσε να επηρεάσει θετικά ή αρνητικά την υγεία ενός ατόμου. Για να αξιολογηθεί αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων και των θρεπτικών ουσιών, δημιουργήθηκε ο όρος Διατροφογενωμική (Venter *et al.*, 2001· Sales *et al.*, 2014). Ο πρώτος ορισμός της Διατροφογενωμικής αναφέρεται μόνο στις επιδράσεις των θρεπτικών συστατικών και των βιοδραστικών τροφίμων στην έκφραση των γονιδίων σε ένα άτομο. Σήμερα, ο ορισμός αυτός επεκτάθηκε και περιλαμβάνει επίσης, τους διατροφικούς παράγοντες που δρουν προστατευτικά επί του γονιδιώματος. Έτσι, αυτή η νέα επιστήμη προσπαθεί να κατανοήσει την επίδραση των διατροφικών συστατικών στο γονιδίωμα (Sales *et al.*, 2014· Pavlidis *et al.*, 2015).

Πολυάριθμες μελέτες σε ανθρώπους, ζώα και καλλιέργειες κυττάρων έχουν αποδείξει ότι τα μακροθρεπτικά συστατικά (όπως για παράδειγμα τα λιπαρά οξέα και τις πρωτεΐνες), τα ιχνοστοιχεία (όπως για παράδειγμα οι βιταμίνες), και οι χρωστικές ουσίες (όπως για παράδειγμα τα φλαβονοειδή, τα καροτενοειδή, οι κουμαρίνες, και οι φυτοστερόλες) ρυθμίζουν την γονιδιακή έκφραση με διάφορους τρόπους (Mead, 2007). Πολλά από τα μικροθρεπτικά συστατικά και τις χρωστικές ουσίες στα τρόφιμα, εμπλέκονται άμεσα σε μεταβολικές αντιδράσεις που καθορίζονται από τις ορμονικές ισορροπίες και την ανοσοποιητική λειτουργία μέχρι τις διαδικασίες αποτοξίνωσης και την αξιοποίηση των μακροθρεπτικών συστατικών για την παροχή ενέργειας στον οργανισμό και την ανάπτυξη. Μερικές από τις βιοχημικές ουσίες στα τρόφιμα (Mead, 2007), όπως για παράδειγμα η ρεσβερατρόλη που βρίσκεται κυρίως σε υψηλές συγκεντρώσεις στον φλοιό των σταφυλιών και ιδιαίτερα των κόκκινων σταφυλιών, στα φύλλα ευκαλύπτου και

ελάτου, στους ξηρούς καρπούς και στα μούρα (Soleas *et al.*, 1997), είναι προσδότες για τους παράγοντες μεταγραφής και έτσι μεταβάλλουν άμεσα την έκφραση του γονιδίου (Mead, 2007). Η κύρια πρόκληση που πρέπει, λοιπόν, να αντιμετωπιστεί είναι να εξακριβωθούν περαιτέρω μοριακές οδοί που επηρεάζονται από μεμονωμένες θρεπτικές ουσίες και να καθοριστούν οι μεταγενέστερες επιπτώσεις τους. Η διατροφογενωμική μπορεί να βοηθήσει σε μεγάλο βαθμό σε αυτήν την εξακρίβωση, διότι επιτρέπει τον προσδιορισμό των διατροφικών γονιδίων στόχων σε ολόκληρο το γονιδίωμα. Με αυτό το είδος των πληροφοριών, οι ερευνητές μπορούν να καταλάβουν πλήρως πώς ενεργούν οι θρεπτικές ουσίες και να εξηγήσουν πώς η διατροφή έχει εντυπωσιακή επίδραση στην υγεία και την ασθένεια, όπως είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένη (Afman and Muller, 2006)

Η Διατροφογενωμική στοχεύει στην κατανόηση σχετικά με το πώς επηρεάζει η διατροφή, τις μεταβολικές οδούς και τον ομοιοστατικό έλεγχο, παρέχοντας γνώσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί η διατροφή (βάσει των στοιχείων της) (Masotti *et al.*, 2010). Παρά το γεγονός πως ο τομέας αυτός είναι ακόμα νέος, ήδη, παρέχει γνώσεις που επιτρέπουν την ανάπτυξη νέων διατροφικών στρατηγικών για τη βελτίωση της υγείας και της φυσικής κατάστασης των ανθρώπων ανάλογα με τις ατομικές τους ανάγκες. Αυτή η εξέλιξη θα οδηγήσει τελικά σε στρατηγικές διαιτητικής παρέμβασης που θα στοχεύουν στην αποκατάσταση της υγείας και της φυσικής κατάστασης καθώς και στην πρόληψη των ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή (Afman and Muller, 2012).

### **2.3 ΔΙΑΤΡΟΦΟΓΕΝΕΤΙΚΗ**

Η διατροφογενετική αναφέρεται στην αλληλεπίδραση μεταξύ του γενετικού υλικού και των διατροφικών συστατικών με στόχο να επηρεάσει το μεταβολισμό, την κατάσταση της υγείας και τον κίνδυνο των ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή. Αυτή η αλληλεπίδραση είναι πολύπλοκη, καθώς η επίδραση του γονοτύπου επί του φαινοτύπου είναι γνωστό ότι επηρεάζεται από πολυάριθμες περιβαλλοντικές συνιστώσες που ανάμεσα σε αυτές είναι και η διατροφή (Fenech *et al.*, 2011). Ομοίως, η επίδραση της τροποποιημένης σύνθεσης μιας δίαιτας στην φυσιολογική λειτουργία και την κατάσταση της υγείας του οργανισμού καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το γενετικό υλικό ενός ατόμου, το οποίο μπορεί να επηρεάσει i) την πέψη ii) την απορρόφηση iii) τον

μεταβολισμό και την διαίρεση και iv) την κυτταρική ανταπόκριση στα διαιτητικά συστατικά. Παρά το γεγονός ότι η Διατροφογενετική είναι ένας σχετικά νέος τομέας στην έρευνα έχει αναγνωρισθεί ήδη, ότι ο γονότυπος καθορίζει την επιλογή τροφίμων, την όρεξη και τον κορεσμό, και ως εκ τούτου την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών (Rimbach and Minihane, 2009).

Στο πλαίσιο της εξατομικευμένης διατροφής και των διαιτητικών συμβουλών, η Διατροφογενετική προσεγγίζει τις γενετικές πληροφορίες ενός ατόμου υπό το πρίσμα «ενός μηχανισμού ατομικής ισχύος» (Thunders *et al.*, 2013· Milunsky, 2001) ο οποίος μπορεί να βοηθήσει ένα άτομο στον προσδιορισμό της γενετικής του ευπάθειας, με αποτέλεσμα να γίνεται επιλογή τροφίμων με φαρμακευτικές ιδιότητες και γνωστά οφέλη για την υγεία, κατάλληλα για το άτομα αυτό. Για παράδειγμα, το κόκκινο κρασί μπορεί να μειώσει σε ένα άτομο τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας, το κακάο, όμως, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ένα άλλο άτομο, ανάλογα με το γενετικό του υπόβαθρο. Λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλομορφία και την διαθεσιμότητα των προϊόντων διατροφής σε μια ανεπτυγμένη Δυτική κοινωνία, η δυνατότητα για εξατομικευμένες διατροφικές συμβουλές είναι πολύ μεγάλη (Thunders *et al.*, 2013· Keen, 2001).

Εκτός, όμως, από την παροχή μιας σημαντικής μηχανιστικής γνώσης για την επίδραση της διατροφής στις μεταβολικές διαδικασίες και την αιτιολογία μίας νόσου, ο στόχος της Διατροφογενετικής είναι να χρησιμοποιείται τελικά το γενετικό προφίλ για την έγκαιρη ανίχνευση του κινδύνου εκδήλωσης μίας ασθένειας και την εξατομίκευση των διατροφικών συστάσεων που θα παρέχονται στα άτομα ή σε υποομάδες του πληθυσμού (Rimbach and Minihane, 2009). Αυτό σημαίνει ότι, η Διατροφογενετική διερευνά την επίδραση του γονότυπου (παραλλαγές στο γενετικό υλικό- DNA) σε απάντηση στις διατροφικές αλλαγές και στον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών, όπως για παράδειγμα της παχυσαρκίας, που σχετίζονται με την διατροφή, δηλαδή τα αποτελέσματα των θρεπτικών ουσιών ανάλογα με την γενετική σύσταση του κάθε ατόμου (Ferguson *et al.*, 2016). Στο επόμενο κεφάλαιο θα δούμε αναλυτικά τις συγκεκριμένες συσχετίσεις της παχυσαρκίας με το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου.

## 2.4 Πίνακας Ορολογίας των Επιστημονικών Λέξεων που έχουν χρησιμοποιηθεί στο 2<sup>ο</sup> κεφάλαιο

Μελέτη Ανθρώπινου Γονιδιώματος	Το 1990, μέσω διεθνούς συνεργασίας, άρχισε το πρόγραμμα χαρτογράφησης του ανθρώπινου γονιδιώματος ( $6 \cdot 10^9$ ζεύγη βάσεων στο απλοειδές κύτταρο), το οποίο ολοκληρώθηκε το 2001. Χαρτογράφηση είναι ο εντοπισμός της θέσης των γονιδίων στα χρωμοσώματα και ο προσδιορισμός της αλληλουχίας των βάσεων του DNA (Bentley, 2000).
Γονιδίωμα - Γενετικό Υλικό (DNA ή δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ) – Γενετικό Προφίλ	Περιέχει το σύνολο της γενετικής πληροφορίας και αποτελείται περίπου από 3 δισεκατομμύρια βάσεις καταναμημένες στα 22 αυτοσωματικά χρωμοσώματα και τα 2 χρωμοσώματα του φύλου (Καναβάκης κ.α., 2001).  Είναι εκείνο που κληρονομείται από τους γονείς και είναι αυτό που καθορίζει όχι μόνο τα εξωτερικά χαρακτηριστικά ενός ατόμου αλλά και την μοριακή βάση της οργανογένεσης, της ομοιόστασης και της αναπαραγωγής. Επιπλέον η βάση όλων των γενετικών ανωμαλιών συμβαίνουν στο μόριο του DNA (Καναβάκης κ.α., 2001).
Γονίδια	Είναι μια θέση ( ή μια περιοχή) του DNA το οποίο αποτελείται από νουκλεοτίδια και είναι η μοριακή μονάδα της κληρονομικότητας (Slack, 2014).
	Η γενετική σύσταση ενός ατόμου που

Γονότυπος	αναφέρεται στο σύνολο των αλληλόμορφων γονιδίων ενός οργανισμού (Αλεπόρου-Μαρίνου κ.α., 2009).
Φαινότυπος	Αφορά το σύνολο των χαρακτήρων οι οποίοι αποτελούν την έκφραση του γονότυπου ενός οργανισμού, όπως είναι η εξωτερική εμφάνιση και η βιοχημική σύσταση (Αλεπόρου- Μαρίνου κ.α., 2009).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup>: ΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

### 3.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα μίας αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια που ελέγχουν την όρεξη και τον μεταβολισμό, προδιαθέτουν σε παχυσαρκία όταν υπάρχει περίσσεια τροφής στον οργανισμό (Poirier *et al.*, 2006). Το 1960, ο Neel διατύπωσε την υπόθεση του «φειδωλού γονιδίου» (thrifty gene), κατά την οποία τα γονίδια που προδιαθέτουν σε παχυσαρκία θα είχαν ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα στους πληθυσμούς που βίωναν τακτικά την πείνα. Οι άνθρωποι που φέρουν αυτά τα γονίδια είναι εκείνοι που γίνονται, σε συνδυασμό με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, εξαιρετικά παχύσαρκοι και όχι μόνο υπέρβαροι (Neel, 1962). Από το 2006, έχουν ερευνηθεί πάνω από 41 θέσεις στο γονιδίωμα που συνδέει τα γονίδια με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Το πρώτο γονίδιο που συνδέεται αναμφίβολα με την παχυσαρκία είναι το FTO (fat mass and obesity gene associated- γονίδιο που συσχετίζει την λιπώδη μάζα με την παχυσαρκία). Οι άνθρωποι που φέρουν τα δύο αντίγραφα του πολυμορφισμού του γονιδίου FTO, έχουν βρεθεί κατά μέσο όρο να ζυγίζουν 3-4 κιλά παραπάνω και έχουν 1,67 φορές μέγιστο κίνδυνο παχυσαρκίας σε σύγκριση με εκείνους που δεν φέρουν το συγκεκριμένο επικίνδυνο αλληλόμορφο (Loos and Bouchard, 2008).

Το 2007 κι έπειτα, με την εφαρμογή των μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS- Genome Wide Association Studies), η σάρωση δηλαδή δεικτών από ολόκληρο το γονιδίωμα σε γονιδιώματα από πολλά άτομα για την εύρεση γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με μια ασθένεια, καθώς και η αυτοματοποίηση των τεχνολογιών ανάλυσης της αλληλουχίας του DNA έφερε επανάσταση στη γενετική της παχυσαρκίας. Μέχρι και το 2011, ήταν γνωστό ότι 8 γονίδια εμπλέκονταν στις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας, ενώ 61 παραλλαγές ενός μόνο νουκλεοτιδίου (SNPs- Single Nucleotide Polymorphisms ή Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί) σε 58 γονίδια σχετιζόνταν ισχυρά με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία, όροι που θα αναλυθούν παρακάτω (Choquet and Meyre, 2011).



### 3.1.1 ΤΙ ΕΪΝΑΙ ΤΑ SNPs

Τα SNPs ή αλλιώς παραλλαγές ενός μόνο γονιδίου, ορίζονται ως ο πιο κοινός τύπος της γενετικής ποικιλομορφίας μεταξύ των ανθρώπων. Κάθε SNP αντιπροσωπεύει τη διαφορά σε ένα ενιαίο δομικό στοιχείο του DNA, ένα νουκλεοτίδιο δηλαδή, για παράδειγμα, μια SNP μπορεί να αντικαταστήσει την νουκλεοτιδική βάση κυτοσίνη (C) με τη θυμίνη (T) σε ένα ορισμένο τμήμα του DNA. Είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως τα SNPs συμβαίνουν φυσιολογικά στο ανθρώπινο DNA ενός ατόμου, μία φορά κάθε 300 νουκλεοτίδια κατά μέσο όρο, πράγμα που σημαίνει ότι υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Συνηθέστερα, αυτές οι παραλλαγές βρίσκονται στο DNA μεταξύ των γονιδίων και μπορούν να ενεργούν ως βιολογικοί δείκτες, βοηθώντας τους επιστήμονες να εντοπίσουν γονίδια που σχετίζονται με διάφορες νόσους.

Όταν τα SNPs συμβαίνουν μέσα σε ένα γονίδιο ή σε μια ρυθμιστική περιοχή κοντά σε ένα γονίδιο, μπορεί να διαδραματίσουν έναν πιο άμεσο ρόλο στη νόσο επηρεάζοντας τη λειτουργία του γονιδίου. Οι ερευνητές έχουν βρει πως τα SNPs μπορούν να προβλέψουν την ανταπόκριση ενός ατόμου i) σε ορισμένα φάρμακα ii) στην ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως τοξίνες, και iii) στον κίνδυνο ανάπτυξης συγκεκριμένων ασθενειών (Genetics Home Reference, 2017) όπως π.χ. η παχυσαρκία.

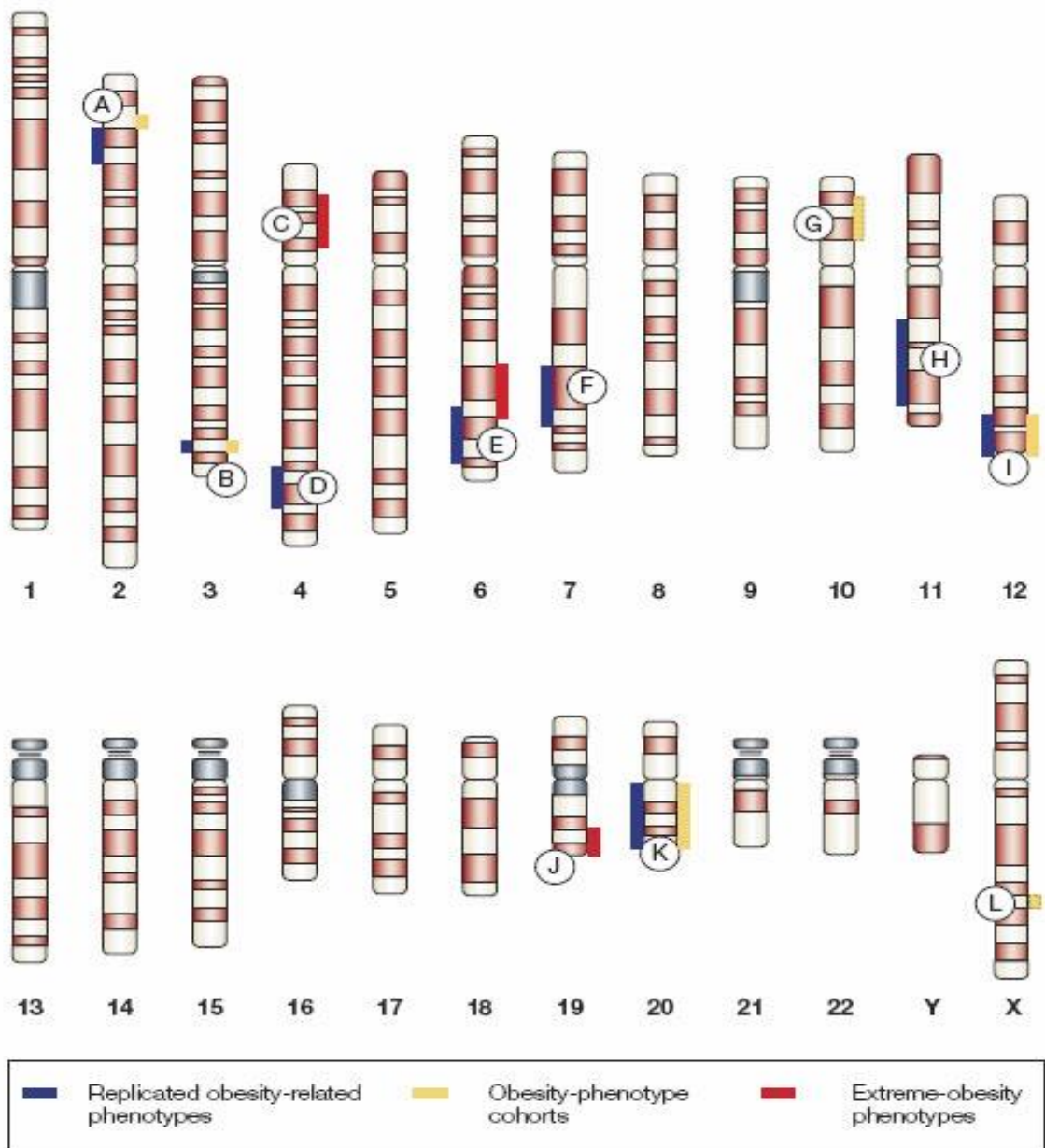
### 3.2 Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται σταθερά κατά την διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών. Αρχικά, η αιτία είχε αποδοθεί στους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον συνολικό τρόπο ζωής των ανθρώπων, όπως έχουμε αναλύσει και στο 1<sup>ο</sup> Κεφάλαιο. Ωστόσο, δεν ευθύνονται μόνο εκείνοι οι παράγοντες για το ευρύ πρόβλημα της παχυσαρκίας. Αυτό αποδεικνύεται από το γεγονός πως οι προσπάθειες απώλειας του περιττού βάρους, υπό παρακολούθηση και με τις κατάλληλες στρατηγικές παρέμβασης, είναι συνήθως αναποτελεσματικές. Η παρατήρηση αυτή μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι έμφυτοι παράγοντες καθιστούν ορισμένα άτομα πιο επιρρεπή στην παχυσαρκία και τα αποτρέπει από το να χάσουν κιλά.

Οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS), στα τέλη του 1990 έχουν δείξει την συσχέτιση των γονιδίων με την παχυσαρκία (**Εικόνα 3.1**). Οι τρεις κύριοι λόγοι για την επιτυχία των GWAS ήταν ο αυξημένος αριθμός των σαρώσεων (για παράδειγμα μισό εκατομμύριο ή ένα εκατομμύριο), το μεγάλο μέγεθος του δείγματος (χιλιάδες

ασθενείς και χιλιάδες άτομα ελέγχου) και ο σχεδιασμός της μελέτης σε δύο στάδια. Πιο συγκεκριμένα ακόμα, το ανθρώπινο γονιδίωμα εξετάστηκε διεξοδικά με υψηλή ανάλυση καθώς περισσότερες από 2.000.000 γενετικές παραλλαγές δοκιμάστηκαν για να βρεθεί η συσχέτιση μεταξύ των χαρακτηριστικών που μας ενδιέφεραν. Επιπλέον, τα άτομα που έλαβαν μέρος δεν έπρεπε να είναι συγγενής, έτσι ώστε να υπάρχει ένα αρκετά μεγάλο δείγμα. Το σημαντικότερο σε αυτή την έρευνα όμως, είναι ο δομικός της διαχωρισμός σε δύο στάδια. Οι θέσεις των γονιδίων στο χρωμόσωμα είναι υψηλής σημασίας για την σάρωση ολόκληρου του γονιδιώματος (πρώτο στάδιο), οι οποίες λαμβάνονται για να γίνει ο έλεγχος με μία ανεξάρτητη σειρά δειγμάτων (δεύτερο στάδιο) (Loos, 2012). Από την έναρξη της εποχής των GWAS, έχουν αναγνωριστεί πάνω από 1.440 γενετικές θέσεις στα χρωμοσώματα τα οποία σχετίζονται με τουλάχιστον 235 χαρακτηριστικά στο γονιδίωμα. Επίσης, η έρευνα αυτή αποδείχτηκε καρποφόρα για τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παχυσαρκία, ανακαλύπτοντας την ύπαρξη 52 γενετικών θέσεων τα τελευταία τέσσερα χρόνια. Τα χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν περιλαμβάνουν τον ΔΜΣ, την περίμετρο μέσης, την αναλογία μέσης- ισχίου, το ποσοστό του σωματικού λίπους και την ακραία ή πρόωμη εμφάνιση της παχυσαρκίας (Loos, 2012).

Μία πιο πρόσφατη έρευνα πραγματοποιήθηκε για την κατανόηση της γενετικής βάσης της παχυσαρκίας η οποία χρησιμοποίησε τις GWAS σε συνδυασμό με την μετά- ανάλυση Metabochip που αφορά των ΔΜΣ σε 339.224 άτομα. Μέσω της έρευνας, προσδιορίστηκαν 97 θέσεις γονιδίων που σχετίζονται με τον ΔΜΣ, εκ των οποίων οι 56 είναι καινούριες. Οι συγκεκριμένες θέσεις (γενετικοί τόποι) εξηγούν περίπου το 2,7% της διακύμανσης του ΔΜΣ και οι εκτιμήσεις του γονιδιώματος δείχνουν ότι η κοινή παραλλαγή αντιπροσωπεύει παραπάνω από το 20% της διακύμανσης του ΔΜΣ (Locke *et al.*, 2015). Αυτή η τεράστια ανακάλυψη έχει δώσει την προσδοκία πως οι γενετικές πληροφορίες θα γίνουν σύντομα αναπόσπαστο κομμάτι της εξατομικευμένης ιατρικής (Loos, 2012).



**Εικόνα 3.1** Γενετική Χαρτογράφηση της Παχυσαρκίας. Οι Γενετικές Θέσεις που έχουν βρεθεί να συνδέονται με την παχυσαρκία φαίνονται στη παραπάνω εικόνα (A-L). Οι μπλε γραμμές δείχνουν περιοχές που έχουν αναπαραχθεί σε αρκετές μελέτες. Οι κίτρινες μπάρες αντιπροσωπεύουν εκείνες τις θέσεις που βρέθηκαν σε ομάδες που επιλέχθηκαν ειδικά για την παχυσαρκία, και οι διακεκομμένες γραμμές γύρω από αυτές τις μπάρες στο 10 και X χρωμόσωμα δείχνουν την επαλήθευση με άλλες ομάδες της παχυσαρκίας. Οι κόκκινες γραμμές δείχνουν τις περιοχές που εντοπίστηκαν φαινότυποι ακραίας παχυσαρκίας σε διάφορες ομάδες ατόμων (Bell *et al.*, 2005)

### 3.2.1 ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Πολυάριθμες επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικές ομάδες (δίδυμα που μεγάλωσαν μαζί ή χωριστά, υιοθετημένα παιδιά, ή οικογένειες κλπ.) έχουν αναγνωρίσει τον επιμέρους ρόλο των γενετικών και βιολογικών ευπαθειών, ως απάντηση στην τρέχουσα αύξηση του βάρους που προωθούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Υπάρχουν επίσης ατομικές διαφορές στην εξέλιξη του βάρους και ο κίνδυνος που σχετίζεται με διάφορα συνοδά νοσήματα. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η ανάπτυξη της παχυσαρκίας πηγάζει από την αλληλεπίδραση πολλαπλών περιβαλλοντικών παραγόντων με γενετικούς παράγοντες. Η σοβαρότητα της παχυσαρκίας θα καθοριστεί, έτσι, από την επίδραση του περιβάλλοντος στο γενετικό υπόβαθρο του κάθε ατόμου (Huvenne and Dubern, 2014).

Η υπόθεση της μετάλλαξης ενός μόνο γονιδίου που προκαλεί την μονογονιδιακή παχυσαρκία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 (Montague *et al.*, 1997· Rao *et al.*, 2014). Χαρακτηρίζεται ως σπάνια και σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης που σχετίζεται με ενδοκρινολογικές διαταραχές. Αποδίδεται κυρίως στην παρουσία μεταλλάξεων, που δρουν στο μονοπάτι λεπτίνης- μελανοκορτίνης του υποθαλάμου και κυρίως εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (Huvenne and Dubern, 2014). Η μονογονιδιακή παχυσαρκία χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή καθώς το «μονό-γονίδιο» είναι ένας όρος με δυνατή επίδραση στον φαινότυπο, προκαλώντας έτσι μία ισοδύναμη σχέση μεταξύ του φαινότυπου και του γονότυπου. Ενώ το «μείζων γονίδιο» ορίζεται κυρίως ως το γονίδιο που κρύβει μια παραλλαγή και έχει έντονη επίδραση στην έκφραση του φαινότυπου, η οποία συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης μιας ασθένειας. Η διάκριση, επομένως, της μονογονιδιακής παχυσαρκίας από την κοινή παχυσαρκία οφείλεται στην επίδραση του «μείζονος γονιδίου» (Hinney *et al.*, 2010). Αυτές οι περιπτώσεις υπακούουν στους γενετικούς Νόμους του Μέντελ, και χαρακτηρίζονται από εξαιρετικά σοβαρούς φαινότυπους που παρουσιάζονται στην παιδική ηλικία και αφορούν συμπεριφορικές, αναπτυξιακές και ενδοκρινολογικές διαταραχές (Mutch and Clement, 2006)

Τα εμπλεκόμενα γονίδια (**3.2.1 Πίνακας**), είναι τα γονίδια από τα οποία κωδικοποιούνται η λεπτίνη (LEP), ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR), η προ- οπιομελανοκορτίνη (POMC), η κουβερτάση 1 της προ-ορμόνης (PCSK1), ο υποδοχέας 4 της μελανοκορτίνης (MC4R) κ.α. (Huvenne and Dubern., 2014). Μέχρι στιγμής αποτελούν το 5-10% των περιπτώσεων παχυσαρκίας (Choquet and Meyre, 2011) και επιπλέον μεταλλάξεις σε ανθρώπινα γονίδια που κωδικοποιούν την LEP, LEPR, POMC και PCSK1 οδηγούν σε σοβαρή παχυσαρκία,

αμέσως μετά την γέννηση και κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολλειπόμενο τρόπο (Huvenne and Dubern, 2014).

Η λεπτίνη κατά κύριο λόγο εκφράζεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, ενώ ο υποδοχέας της λεπτίνης εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο και παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, στο ενεργειακό ισοζύγιο, και στο σωματικό βάρος (Xia and Grant, 2013). Άτομα με εκ γενετής ανεπάρκεια LEP, νέοι και ενήλικες, έχουν αντιμετωπιστεί επιτυχώς με ανασυνδιασμένη ανθρώπινη LEP και η μείωση του σωματικού βάρους και συγκεκριμένα της λιπώδους μάζας είναι σημαντικά αποτελέσματα. Έχει αποδειχθεί, επίσης, ότι οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της λεπτίνης συνδέονται με την εκδήλωση της παχυσαρκίας σε Καυκάσιους (Hinney *et al.*, 2010). Επιπρόσθετα, η POMC που παράγεται στον υποθάλαμο, παίζει ρόλο στην συμπεριφορά σίτισης. Μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό προκαλεί πρόωμη έναρξη της παχυσαρκίας με παρόμοια αποτελέσματα να συμβαίνουν και με μετάλλαξη στην PCKS1 ή αλλιώς PC1, η οποία αποτελεί βασική συνιστώσα στην πρωτεολυτική επεξεργασία της POMC (Xia and Grant, 2013).

Ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την παιδική και εφηβική παχυσαρκία είναι η γονική παχυσαρκία. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα αυξημένος αν και οι δυο γονείς είναι παχύσαρκοι, αλλά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η μητρική παχυσαρκία έχει περισσότερη επίδραση από την πατρική (Hinney *et al.*, 2010). Την πιο κοινή, όμως, αιτία μονογονιδιακής παχυσαρκίας αποτελεί έως σήμερα η ανεπάρκεια του γονιδίου MC4R, καθώς η συχνότητα μετάλλαξης του με παθολογική εικόνα αφορά το 0,2-4,7% των ενήλικων παχύσαρκων και το 0,09-0,15% του γενικού ενήλικου πληθυσμού (Bell *et al.*, 2005· Hinney *et al.*, 2006· Lubrano- Bertheliet *et al.*, 2003).

**3.2.1 Πίνακας:** Σπάνιες Μορφές Μονογονιδιακής Παχυσαρκίας σε ανθρώπους (Huvenne and Dubern, 2014).

<b>Γονίδια</b>	<b>Τύπος Μετάλλαξης</b>	<b>Παχυσαρκία</b>
<b>Λεπτίνη (LEP)</b>	Ομόζυγη Μετάλλαξη	Σοβαρή, από τις πρώτες μέρες ζωής

<b>Υποδοχέας Λεπτίνης (LEPR)</b>	Ομόζυγη Μετάλλαξη	Σοβαρή, από τις πρώτες μέρες ζωής
<b>Προ- οπιομελανοκορτίνη (POMC)</b>	Ομόζυγη Μετάλλαξη ή συνδυασμός ετερόζυγων μεταλλάξεων	Σοβαρή, από τους πρώτους μήνες ζωής
<b>Κουβεράση 1 της προ-ορμόνης (PCSK1)</b>	Ομόζυγη Μετάλλαξη ή συνδυασμός ετερόζυγων μεταλλάξεων	Σοβαρή παχυσαρκία που προκύπτει στην παιδική ηλικία
<b>SIM1(single- minded homolog 1; ομόλογο ως προς το γονίδιο sim της Drosophila</b>	Μετατόπιση μεταξύ του χρωμοσώματος 1p22.1 και 6q16.2 στο γονίδιο SIM 1	Σοβαρή παχυσαρκία που προκύπτει στην παιδική ηλικία
<b>NTRK2 (neurotrophic tyrosine receptor kinase type 2)</b>	Εξ αρχής ετερόζυγη μετάλλαξη	Σοβαρή, από τους πρώτους μήνες ζωής
<b>Υποδοχέας 4 της μελανοκορτίνης (MC4R)</b>	Ομόζυγη Μετάλλαξη ή συνδυασμός ετερόζυγων μεταλλάξεων (Tao, 2010)	Σοβαρή, πρώιμη έναρξη της παχυσαρκίας (Tao, 2010)

### 3.2.2 ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία είναι η πιο κοινή κλινική κατάσταση και περιλαμβάνει παραπάνω από το 95% των περιπτώσεων της παχυσαρκίας. Το κάθε γονίδιο ευαισθησίας που εξετάζεται μεμονωμένα, μπορεί να έχει μόνο μια μικρή επίδραση πάνω στο βάρος. Η συνολική όμως δράση των γονιδίων, θα μπορούσε να γίνει σημαντική μόνο σε ένα περιβάλλον που προάγει την παχυσαρκία όπως δηλαδή η υπερφαγία, το στρες και η καθιστική ζωή (Huvenne *et al.*, 2016) ή ένα περιβάλλον που προωθεί την κατανάλωση ενέργειας σε σχέση με την δαπάνη ενέργειας (Mutch and Clement, 2006).

Η γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία είναι πολύπλοκη και προκύπτει από την ταυτόχρονη παρουσία παραλλαγών του DNA σε διάφορα γονίδια. Η συνδυαστική επίδραση των παραλλαγών του DNA (DNA variations) σε διάφορα γονίδια, πάνω σε ένα Ποσοτικό Γνώρισμα (QT-Quantitative Trait) είναι γνωστή ως πολυγονιδιακή επίδραση. Είναι γενικά αποδεκτό για κάθε αλληλόμορφο γονίδιο που συσχετίζεται με ένα παχύσαρκο φαινότυπο, πως έχει μικρή επίδραση πάνω στο γνώρισμα και πως ο συνδυασμός αυτών είναι προσθετικός (Alonso *et al.*, 2016). Εκτιμάται πως ο συνολικός αριθμός των γονιδίων με μικρή επίδραση πιθανότατα υπερβαίνει τα 100 γονίδια. Οπότε, είναι πιθανή η εμφάνιση της παχυσαρκίας όταν ένα άτομο περιέχει πολλές πολυγονιδιακές παραλλαγές που αυξάνουν το σωματικό του βάρος. Μία πολυγονιδιακή θεωρία της παχυσαρκίας αναφέρει ότι μία συγκεκριμένη ομάδα πολυγονιδιακών παραλλαγών που σχετίζεται με την παχυσαρκία διαφέρει από άτομο σε άτομο (Hinney *et al.*, 2008· Hinney *et al.*, 2010· Alonso *et al.*, 2016)

Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία αναφέρεται επίσης και ως κοινή παχυσαρκία. Οι παραλλαγές της διαφέρουν από το ένα παχύσαρκο άτομο στο άλλο και εξαιτίας αυτού του παράγοντα η μελέτη της είναι πιο περίπλοκη από εκείνη της μονογονιδιακής παχυσαρκίας. Παλαιότερα η πολυγονιδιακή παχυσαρκία δεν έπαιζε εξίσου σημαντικό ρόλο στα γνωρίσματα της παχυσαρκίας όσο η μονογονιδιακή. Ωστόσο, η ανακάλυψη νέων τεχνολογιών, όπως των GWAS και των μελετών συσχέτισης υποψήφιων γονιδίων, συνέβαλλαν ενεργά στον προσδιορισμό της πολυγονιδιακής βάσης της παχυσαρκίας (Singh *et al.*, 2017). Οι μελέτες της βασίζονται στις αναλύσεις των SNPs ή στην επανάληψη των βάσεων που βρίσκονται εντός ή κοντά στο υποψήφιο γονίδιο. Ως «υποψήφιο γονίδιο» ορίζεται εκείνο που ικανοποιεί μια σειρά κριτηρίων όπως η εγγύτητα

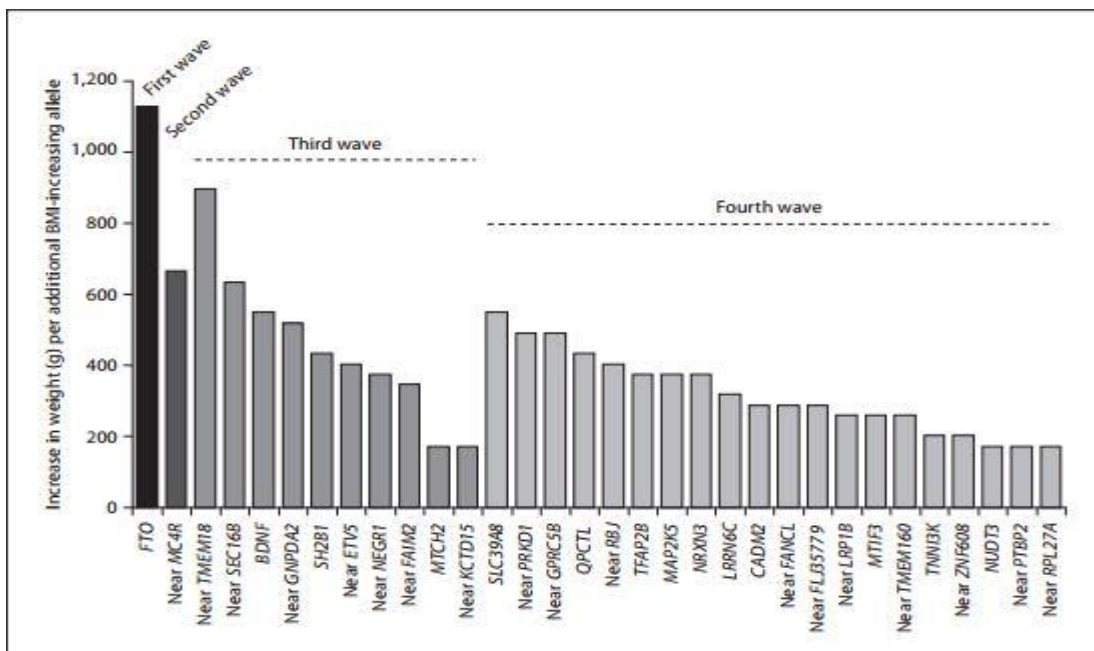
της Θέσης των Ποσοτικών Γνωρισμάτων (QTL- Quantitative Trait Locus) ή να έχει μια φαινοτυπική επίδραση μετά από μια γενετική παραλλαγή (Mutch and Clement, 2006). Επίσης γενετικές μελέτες σύνδεσης και μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος, έχουν επικεντρωθεί σε εκατοντάδες ομάδες γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Τα γονίδια αυτά έχουν συνδεθεί με ρυθμιστικές λειτουργίες που συνδέονται με το απόθεμα λίπους στον λιπώδη ιστό, με την πρόσληψη της ενέργειας και με την ενεργειακή δαπάνη (Angelopoulos, 2012).

Μερικά από τα γονίδια που έχουν μελετηθεί για την πολυγονιδιακή παχυσαρκία (**Εικόνα 3.2**) είναι η οικογένεια των  $\beta$ - αδρενεργικών υποδοχέων, όπως το ADRB1 ( $\beta$ 1-αδρενεργικός υποδοχέας), το ADRB2 ( $\beta$ 2- αδρενεργικός υποδοχέας) και το ADRB3 ( $\beta$ 3-αδρενεργικός υποδοχέας). Η οικογένεια των συγκεκριμένων γονιδίων παίζει σημαντικό ρόλο στη συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας και της φλεγμονής στα παχύσαρκα άτομα, ρυθμίζοντας τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών. Μετάλλαξη σε αυτά τα γονίδια οδηγεί στην εκδήλωση παχυσαρκίας. Το γονίδιο SLC6A14 κωδικοποιεί έναν μεταφορέα αμινοξέων που ρυθμίζει την προσβασιμότητα της τρυπτοφάνης για την σύνθεση της σεροτονίνης και μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο της όρεξης και το ενεργειακό ισοζύγιο. Εκφράζεται στο ΚΝΣ και ιδιαίτερα στην περιοχή του υποθαλάμου (Singh *et al.*, 2017). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ταυτοποίηση του γονιδίου αυτού με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία καθώς βρέθηκε σε υψηλά ποσοστά στον Φινλανδικό πληθυσμό (Suviolahti *et al.*, 2003). Ισχυρή συσχέτιση με την παχυσαρκία φαίνεται επίσης ότι έχουν περιοχές των γονιδίων MC4R και THEM18 (διαμεμβρανικός υποδοχέας, με ρόλο την κυτταρική μετακίνηση). Ο MC4R δείχνει να αυξάνει τον ΔΜΣ κατά 0,20kg/m<sup>2</sup> (Loos and Bouchard, 2008) και ο THEM18 κατά 0,26kg/m<sup>2</sup> (Willer *et al.*, 2009). Το γονίδιο όμως που ξεχωρίζει μέχρι σήμερα και αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους δείκτες της ανθρώπινης πολυγονιδιακής παχυσαρκίας είναι το γονίδιο FTO (**Εικόνα 3.3**) και οι πολυμορφισμοί του που περιγράφηκαν πρώτη φορά το 2007 (Frayling *et al.*, 2007· Fawcett and Barroso, 2010).



Μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας				
LEP	SIM1	PCSK1		
LEPR	BDNF	MC4R		
POMC	NTRK2	del16p11.2		
Πολυγονιδιακές μορφές παχυσαρκίας				
FTO	PTER	TNN13K	HMGA1	C12orf51
MC4R	PRL	LRRN6C	RSPO3	TBX15/WARS2
PCSK1	SEC16B	FLJ35779	HOXC13	NFE2L3
CTNBL1	ETV5	SLC39A8	ADAMTS9	GRB14
TMEM18	AIF1	TMEM160	ZNRF3/KREMEN1	DNM3/P1GC
GNPDA2	BDNF	CADM2	N1SCH/STAB1	1TPR2/SSPN
SH2B1	FAIM2	LRP1B	CPEB4	LY86
KCDT15	GPRC5BB	PRKD1	TNKS	SDCCAG8
MTCH2	POMC	MTIF3	TFAP2B	VEGFA
NEGR1	MAP2K5	ZNF608	MSRA	
NPC1	GIPR	PTBP2	LYPLAL1	
MAF	FANCL	TUB	NRXN3	

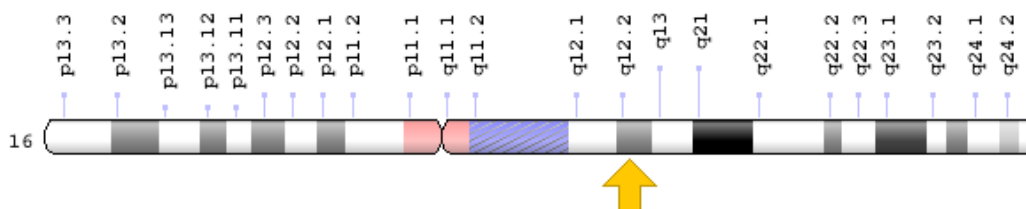
**Εικόνα 3.2** Γονίδια που ευθύνονται για την εκδήλωση μονογονιδιακών και πολυγονιδιακών μορφών παχυσαρκίας (Ελληνική Ιατρική Εταιρία Παχυσαρκίας, 2012).



**Εικόνα 3.3** Μελέτες σάρωσης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS), για τον προσδιορισμό διαφόρων γονιδίων όπου όταν υφίστανται μετάλλαξη οδηγούν στην εκδήλωση πολυγονιδιακής παχυσαρκίας (Day and Loos, 2011).

### 3.2.3 Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ FTO ΚΑΙ ΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΟΥ

Το πρώτο γονίδιο που βρέθηκε να σχετίζεται με την κοινή παχυσαρκία είναι το FTO (Εικόνα 3.4) και οι πολυμορφισμοί του, που εκφράζεται στον υποθάλαμο του εγκεφάλου. Η έκφραση του ανταποκρίνεται στις βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις του ενεργειακού ισοζυγίου σε καταστάσεις έλλειψης ή περίσσιας κατανάλωσης τροφής. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου FTO έχουν συνδεθεί επίσης με i) τα χαρακτηριστικά της όρεξης, ιδιαίτερα αν καταναλώνονται υψηλές ποσότητες τροφής ii) την χαμηλή ανταπόκριση του οργανισμού στον κορεσμό (Llewellyn *et al.*, 2014) και iii) τους απορυθμισμένους μεσολαβητές της όρεξης (ορεξιογόνος ορμόνη ακυλο-γκρελίνη και ορμόνη κορεσμού PYY3) (Karra *et al.*, 2013), γεγονός που υποδηλώνει πως οι κοινές γενετικές παραλλαγές μπορούν επίσης να επηρεάσουν την παχυσαρκία μέσω ορεξιογόνων μηχανισμών (Llewellyn *et al.*, 2014). Έρευνα 38.759 Ευρωπαίων με παραλλαγές του FTO εντόπισαν ένα επικίνδυνο αλληλόμορφο για την εκδήλωση της παχυσαρκίας. Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός του για το πώς συμβάλει στην εκδήλωση της παχυσαρκίας είναι ακόμα υπό έρευνα, αλλά το υψηλό επίπεδο έκφρασης του στον υποθάλαμο είναι ενδεικτικό του ρόλου του στην πρόσληψη τροφής (Yazdi *et al.*, 2015).



**Εικόνα 3.4** Κυτταρογενετική Τοποθεσία του γονιδίου FTO, η οποία βρίσκεται στο q βραχίονα του χρωμοσώματος 16 στη θέση 12.2 [16q12.2] (Genetics Home Reference, 2017)

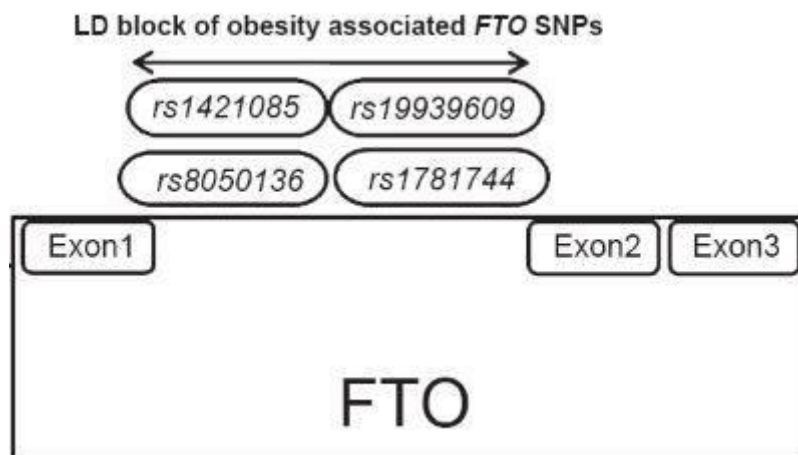
Η συσχέτιση του FTO με την παχυσαρκία εξηγεί περίπου το 1% της κληρονομικότητας του ΔΜΣ, με τους ενήλικες που ήταν ετερόζυγοι φορείς συγκεκριμένου πολυμορφισμού στο γονίδιο FTO, φέροντας δηλαδή το επικίνδυνο αλληλόμορφο να ζυγίζουν κατά μέσο όρο 1,2 κιλά περισσότερο σε σχέση με τους ενήλικες που ήταν ομόζυγοι φορείς του μη-επικίνδυνου αλληλομόρφου (και πολυμορφισμού) του FTO. Αντίστοιχα, οι ενήλικες που

ήταν ομόζυγοι φορείς του επικίνδυνου αλληλόμορφου ζύγιζαν 2-3kg παραπάνω από αυτούς που δεν έφεραν το επικίνδυνου αλληλόμορφου (Frayling *et al.*, 2007· Herrera *et al.*, 2011). Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό των μελετών GWAS αφορά τους ενήλικες, οι πολυμορφισμοί του γονιδίου FTO έχουν αναπαραχθεί και σε παιδικές έρευνες, αποτελώντας έναν εξίσου σημαντικό παράγοντα για την παιδική παχυσαρκία (Chesi and Grant, 2015). Η επίδραση των γενετικών παραλλαγών του FTO πάνω στον παιδικό ΔΜΣ εξαρτάται από τα στάδια της ηλικίας του ανθρώπου. Αρχικά ενισχύεται στις ηλικίες μεταξύ των 3 έως 7 ετών, έπειτα αυξάνεται μέχρι και τα 29 έτη και τελικά εξασθενεί κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής (Frayling *et al.*, 2007· Chesi and Grant, 2015).

Όπως αναφέρουν οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS), τα SNPs εντός του ιντρονίου 1 του FTO γονιδίου σχετίζονται με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (Berulava and Horsthemke, 2010). Οι SNP παραλλαγές κοντά ή πάνω στο γονίδιο FTO αναπαράγονται σε κάθε έρευνα GWAS, που εξετάζει ή μελετά την παχυσαρκία. Σε μια μελέτη ανακαλύφθηκε ότι ένας από τους βασικούς πολυμορφισμούς του FTO, ο rs9939609, προκαλεί αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,36kg/m<sup>2</sup> και αναλογία πιθανοτήτων της τάξης του 1,31 (πιθανότητα ασθένειας ατόμων που φέρουν το επικίνδυνου αλληλόμορφου προς πιθανότητα ασθένειας ατόμων που δεν έχουν το επικίνδυνου αλληλόμορφου) (Sandholt *et al.*, 2012) ενώ εξηγεί το 0,34% της διακύμανσης της παχυσαρκίας (Speliotes *et al.*, 2010· Clarke *et al.*, 2015· Waalen, 2014). Επίσης έρευνα σε ενήλικο πληθυσμό έδειξε πως τα άτομα που έφεραν τα επικίνδυνα αλληλόμορφα AA (ομόζυγοι φορείς της νουκλεοτιδικής βάσης αδενίνης) και AT (ετερόζυγοι φορείς) του rs9939609 πολυμορφισμού καταλάωναν 125 και 280kcal ανά ημέρα, αντίστοιχα, περισσότερες από εκείνα με τον προστατευτικό γονότυπο TT (ομόζυγοι φορείς της βάσης θυμίνης) (Speakman *et al.*, 2008). Ενδιαφέρον όμως παρατηρείται και στην επίδραση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού πάνω στην λιπώδη μάζα του ανθρώπου καθώς κωδικοποιεί την διμεθυλάση του 2- οξογλουταρικού- εξαρτώμενου νουκλεϊκού οξέως (2-oxoglutarate- dependent nucleic acid) που εμπλέκεται στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (Gerken *et al.*, 2007· Herrera *et al.*, 2011) και παράλληλα έχει αναφερθεί η λιπολυτική δράση του στα λιποκύτταρα (Herrera *et al.*, 2011).

Τα επικίνδυνα αλληλόμορφα αρκετών FTO πολυμορφισμών (**Εικόνα 3.6**), που βρίσκονται μέσα στην περιοχή (μπλοκ) ανισορροπίας σύνδεσης (LD- linkage disequilibrium) των 47Kilo-bases, όπου περιέχονται και τμήματα του ιντρονίου 1 και του εξωνίου 2 του FTO (**Εικόνα 3.5**), έχουν συνδεθεί με την παχυσαρκία και με έναν υψηλότερο ΔΜΣ (Harbrorn

*et al.*, 2014). Οι υψηλότερες συσχετίσεις που αφορούν το βάρος του σώματος έχουν αναφερθεί από τις έρευνες GWAS και περιλαμβάνουν τους εξής πολυμορφισμούς του FTO: i) τον rs9939609 (Frayling *et al.*, 2007) ii) τον rs9930506 (Scuteri *et al.*, 2007) και iii) και τους rs1421085, rs17817449, rs1121980 (Dina *et al.*, 2007). Τα επικίνδυνα αλληλόμορφα έχουν επίσης συσχετιστεί με i) φτωχότερες διατροφικές συμπεριφορές, ii) υψηλότερη πρόσληψη τροφής, ενέργειας και λίπους και iii) ιδιαίτερη προτίμηση σε ενεργειακά πυκνά τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα λίπους (Harbrorn *et al.*, 2014).



**Εικόνα 3.5** Γονιδιωματική οργάνωση του FTO και των πολυμορφισμών του που βρίσκονται σε υψηλή ανισορροπία σύνδεσης (LD) (Mittal *et al.*, 2016)

Άλλη μία έρευνα GWAS (Hinney *et al.*, 2007) ανέφερε την συσχέτιση των γενετικών παραλλαγών του FTO γονιδίου με την παχυσαρκία σε Ευρωπαϊκό και Ισπανικό πληθυσμό. Οι γενετικές παραλλαγές ήταν: rs8050136, rs7193144, rs1121980 και rs9939973 (Chang *et al.*, 2008). Οι Zhang *et al.*, 2010 και οι συνεργάτες του ύστερα από μελέτη επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ ενός αριθμού SNPs με το γονίδιο FTO στα δείγματα τους. Συγκεκριμένα, οι πιο σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν με έξι SNPs που έχουν μελετηθεί και στο παρελθόν από τις GWAS συμπεριλαμβανομένων των rs1421085, rs1121980, rs17817449, rs8050136, rs9939609 (Zhang *et al.*, 2010) και rs3751812 (Grant *et al.*, 2008) καθώς και με διάφορα νέα SNPs (rs7206790, rs9939973, rs10852521, rs17817288, rs9935401, rs7190492, rs9930501, rs11642841 και rs1861867) που βρέθηκαν να έχουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης στη μελέτη (Zhang *et al.*, 2010).

Αν και μέχρι τώρα ο πολυμορφισμός που έχει μελετηθεί περισσότερο στους ενήλικες για τα παραπάνω είναι ο rs9939609 (Harbrorn *et al.*, 2014), νέα δεδομένα μας δείχνουν την

πιθανότητα ο rs1421085 ή ο rs17817449 να απεικονίζουν καλύτερα την επίδραση του FTO στην διατροφική πρόσληψη (McCaffery *et al.*, 2012· Harbrotn *et al.*, 2014). Άτομα με ομόζυγο γονότυπο για τον πολυμορφισμό rs1421085 είχαν 1,74 και 0,67 φορές υψηλότερη πρόσληψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και εξευγενισμένα άμυλα αντίστοιχα, συγκριτικά με τα άτομα που είχαν ένα ή κανένα επικίνδυνο αλληλόμορφο. Επίσης, οι πολυμορφισμοί rs1421085 και rs17817449 φαίνεται να σχετίζονται με i) τους δείκτες διατροφικής συμπεριφοράς, ii) τη σωματική δραστηριότητα, iii) την ψυχική υγεία και iv) με τον ΔΜΣ υπέρβαρων ή παχύσαρκων Καυκάσιων ενηλίκων, αποτελέσματα που ενισχύουν τις θεωρίες πως οι πολυμορφισμοί του FTO ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού. Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως όλα τα παραπάνω στοιχεία βρίσκονται ακόμα υπό έρευνα (Harbrotn *et al.*, 2014).

SNP	Minor allele	Major allele
rs8050136	A	C
rs9935401	A	G
rs11075990	G	A
rs9923233	C	G
rs9926289	A	G
rs9936385	C	T
rs9939609	A	T
rs8043757	T	A
rs7185735	G	A
rs17817449	G	T
rs7193144	C	T
rs3751812	T	G
rs55872725	T	C
rs1558902	A	T
rs62048402	A	G
rs11642015	T	C
rs1421085	C	T
rs9941349	T	C
rs9931494	G	C
rs12149832	A	G
rs1121980	A	G
rs9939973	A	G
rs9940646	G	C
rs9940128	A	G
rs9937053	A	G
rs9930333	G	T
rs9932754	C	T
rs9930506	G	A
rs9922619	T	G
rs8057044	G	A
rs17817288	G	A
rs9922047	C	G
rs1861866	C	T
rs8055197	G	A
rs10852521	T	C
rs8047395	G	A
rs8044769	T	C
rs3751813	G	T
rs4783819	G	C
rs1477196	A	G
rs7190492	A	G
rs7186521	G	A
rs1861869	G	C
rs1861868	T	C
rs6499640	G	A
rs11075986	G	C
rs16945088	G	A
rs8063946	T	C
rs1075440	G	A
rs16952520	G	A
rs12447107	C	G
rs7204609	C	T
rs7199182	G	A
rs1108102	A	T

**Εικόνα 3.6** Τα SNPs του FTO που επιδρούν στον ΔΜΣ. (Cronin *et al.*, 2014). Στην περίπτωση του rs9939609 το ελάσσων (minor) γονίδιο είναι το υπεύθυνο για την εκδήλωση των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών ή αλλιώς το επικίνδυνο αλληλόμορφο.

### 3.3 Πίνακας Ορολογίας των Επιστημονικών Λέξεων που έχουν χρησιμοποιηθεί στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο

Αλληλόμορφα γονίδια	Γονίδια που βρίσκονται στην ίδια θέση στα ομόλογα χρωμοσώματα και ελέγχουν την ίδια ιδιότητα (Αλεπόρου- Μαρίνου κ.α., 2009)
Γενετικοί τόποι (Loci)	Οι θέσεις των γονιδίων πάνω στα χρωμοσώματα (Wood, 1995)
Γενετικές Παραλλαγές ή Πολυμορφισμοί	Η εμφάνιση δύο ή περισσότερων αλληλόμορφων σε έναν γενετικό τόπο, το καθένα με αξιόλογη συχνότητα (Hedrick, 2011), όπως εκείνες των SNPs του FTO γονιδίου
Νουκλεοτιδικές Βάσεις του DNA	Αδενίνη (A), Θυμίνη (T), Κυτοσίνη (C) και Γουανίνη (G) (Αλεπόρου-Μαρίνου κ.α., 2009)
Ομόζυγα άτομα	Τα άτομα με ίδια αλληλόμορφα γονίδια για μια συγκεκριμένη ιδιότητα (Αλεπόρου-Μαρίνου κ.α., 2009), πχ. AA και TT
Ετερόζυγα άτομα	Τα άτομα με δύο διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια (Αλεπόρου-Μαρίνου κ.α., 2009), πχ. AT
Ποσοτικό Γνώρισμα (QT- Quantitative Trait)	Φαινότυποι (χαρακτηριστικά) που ποικίλουν σε βαθμό και μπορεί να αποδοθούν σε πολυγονιδιακά αποτελέσματα, δηλαδή, το προϊόν δύο ή περισσότερων γονιδίων, και το περιβάλλον τους (Miles and Wayne, 2008)

<p>Θέση των Ποσοτικών Γνωρισμάτων (QTL- Quantitative Trait Locus)</p>	<p>Είναι ένα τμήμα του DNA (Γενετικός Τόπος) που συσχετίζεται με μία παραλλαγή σε ένα φαινότυπο (Ποσοτικό Χαρακτηριστικό). Συνήθως το QTL συνδέεται με, ή περιέχει, τα γονίδια που ελέγχουν τον εκάστοτε φαινότυπο (Miles and Wayne, 2008)</p>
---	--



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> : ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ FTO ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΔΙΑΙΤΕΣ**

### **4.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει πως οι παραλλαγές του γονιδίου FTO αυξάνουν τον ΔΜΣ (Cecil *et al.*, 2008· Sonestedt *et al.*, 2009). Επίσης, έχουν συσχετιστεί με την αυξημένη πρόσληψη φαγητού, την συνολική ενεργειακή πρόσληψη και την πρόσληψη λίπους ή πρωτεΐνης, με την υπόθεση ότι η διατροφή μπορεί να επιδρά θετικά πάνω στο ΔΜΣ. Παρ' όλα αυτά, οι παραπάνω συσχετίσεις δεν έχουν αναπαραχθεί από αρκετές μελέτες έτσι ώστε να θεωρηθούν τα αποτελέσματα οριστικά. Υπάρχει, όμως, ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον από τους ερευνητές για την εξέταση της επίδρασης του τρόπου ζωής πάνω στις παραλλαγές του γονιδίου FTO και την παχυσαρκία (Qi *et al.*, 2015). Αφενός υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν πως η φυσική δραστηριότητα επιδρά αρνητικά πάνω στον ΔΜΣ, τουλάχιστον στους ενήλικες (Kilpelainen *et al.*, 2011) ενώ, άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο να ερευνήσουν αν οι διαιτητικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν στη σχέση του ΔΜΣ με την παχυσαρκία (Corella *et al.*, 2011· Lappalainen *et al.*, 2012). Παρακάτω θα παρουσιαστούν μερικές έρευνες που συσχετίζουν το FTO γονίδιο και τις παραλλαγές του με τα διατροφικά πρότυπα των Υψηλών Λιπαρών- Χαμηλών Υδατανθράκων, Χαμηλών Λιπαρών και με την Μεσογειακή Διατροφή (Choquet and Meyre, 2011).

Τα τελευταία 8 χρόνια (2008-2016) έχουν διεξαχθεί μελέτες που συσχετίζουν τις SNPs του FTO γονιδίου με τη διατροφή σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Ο αριθμός των συμμετεχόντων όπως και οι επιλεγμένες χώρες της Ευρώπης, ανάμεσα τους και η Ελλάδα, αλλά και της Αμερικής είναι αρκετά μεγάλος. Οι περισσότερες έρευνες έχουν αναλύσει τον πολυμορφισμό rs9939609 του FTO γονιδίου, υπάρχουν όμως και δεδομένα για τους πολυμορφισμούς rs1558902, rs8050136, rs1421085 και rs6499640 (4.1 Πίνακας).

### **4.2 ΠΩΣ ΕΠΙΔΡΑ Η ΔΙΑΙΤΑ ΥΨΗΛΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ- ΧΑΜΗΛΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΣΤΟ FTO ΓΟΝΙΔΙΟ**

Αναφέραμε νωρίτερα στο 3<sup>ο</sup> Κεφάλαιο, την συσχέτιση του FTO γονιδίου και ιδιαίτερα του πολυμορφισμού του rs9939609 με τον ΔΜΣ. Μερικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παρουσία της συγκεκριμένης παραλλαγής σε συνδιασμό με τη διατροφή Υψηλών Λιπαρών

και Χαμηλών Υδατανθράκων, καθώς και η έλλειψη της φυσικής δραστηριότητας επιτείνει την παχυσαρκία (Sonestedt *et al.*, 2009· Andreassen *et al.*, 2008). Άλλες έρευνες επικεντρώνονται περισσότερο στις επιδράσεις του FTO πάνω στην ενεργειακή πρόσληψη σε σχέση με την ενεργειακή δαπάνη (Haupt *et al.*, 2009) ενώ μελέτες πάνω σε παιδιά και ενήλικες έχουν δείξει πως αν φέρουν το επικίνδυνο αλληλόμορφο γονίδιο του FTO, τότε έχουν υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας (Wardle *et al.*, 2009· Frayling *et al.*, 2007). Η πρόσληψη όλων των μακροθρεπτικών συστατικών φαίνεται να είναι υψηλότερη στα άτομα που φέρουν το επικίνδυνο αλληλόμορφο με τα περισσότερα όμως στοιχεία να καταδεικνύουν την πρόσληψη λίπους (Cecil *et al.*, 2008).

Οι έρευνες που αποδεικνύουν την αλληλεπίδραση των παραλλαγών του FTO με την διατροφή Υψηλών Λιπαρών και Χαμηλών Υδατανθράκων, είναι οι εξής:

- **Finnish Diabetes Prevention Study.** Η Φινλανδική Μελέτη Πρόληψης του Διαβήτη, κατά την περίοδο 1993-2000 μελέτησε άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό rs9939609 του FTO γονιδίου (φορείς αλληλόμορφων TT/AA/TA) και τα αποτελέσματά της έδειξαν αύξηση του ΔΜΣ i) σε άτομα που κατανάλωναν διατροφή με υψηλά κορεσμένα λιπαρά (SFA- Saturated Fatty Acid)- (ΔΜΣ= 30,4-33,6kg/m<sup>2</sup>), ii) διατροφή με υψηλό ολικό λίπος και iii) χαμηλή διατροφή σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες. Ωστόσο, στις αναλύσεις που προσαρμόστηκε η συνολική ενεργειακή πρόσληψη δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του FTO και της διατροφικής πρόσληψης παρά μόνο για τους υδατάνθρακες. Η συνολική ενεργειακή πρόσληψη έδειξε να τροποποιεί την σύνδεση του FTO και του ΔΜΣ, σε μικρότερο βαθμό (Lappalainen *et al.*, 2012).
- **Malmö Diet and Cancer Study.** Η έρευνα βασισμένη στον πληθυσμό της πόλης Malmö στη Σουηδία, εξέτασε 4839 άτομα με διατροφικά δεδομένα (από ένα διαμορφωμένο διαιτητικό ιστορικό) και το γονίδιο FTO (rs9939609). Τα αποτελέσματά της έδειξαν αύξηση του ΔΜΣ μετά από δίαιτα υψηλών λιπαρών και χαμηλών υδατανθράκων (Sonestedt *et al.*, 2009). Επίσης αναφέρεται πως η αλληλεπίδραση του διατροφικού λίπους και των υδατανθράκων επιδρούν πάνω στον γονότυπο που αφορά την λιπώδη μάζα (FM) (Sonestedt *et al.*, 2011).
- **Grupo Navarro de Estudio de la Obesidad Infantil (GENOI).** Η Μελέτη ασθενών- μαρτύρων στη Ναβέρα της Ισπανίας έλαβε χώρα σε 354 παιδιά και έφηβους ηλικίας 6-18 ετών. Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να μελετήσει κατά πόσον η διαιτητική σύνθεση του λίπους τροποποιεί τη συσχέτιση μεταξύ της

παχυσαρκίας και της γενετικής παραλλαγής του FTO (rs9939609) στον πληθυσμό των παιδιών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα παιδιά που έφεραν το επικίνδυνο αλληλόμορφο (A) κατανάλωναν περισσότερα κορεσμένα λιπαρά και είχαν περισσότερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας σε σχέση με τους φορείς T (Moleres *et al.*, 2012).

- **Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST TRIAL).** Η μελέτη αυτή, διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες και εξέτασε 743 υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα κατά την περίοδο 2004-2007, με στόχο να εκτιμηθεί αν οι γενετικές παραλλαγές του FTO (rs1558902 και rs9939609) αλληλεπιδρούν με διάφορα διατροφικά πρότυπα για την μείωση του σωματικού βάρους και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα της μας έδειξαν ότι οι φορείς του επικίνδυνου αλληλόμορφου με τον rs1558902 πολυμορφισμό, φαίνεται να επωφελούνται διαφορετικά από την κατανάλωση διαίτας υψηλών λιπαρών σε σχέση με την δίαιτα χαμηλών λιπαρών και συγκεκριμένα βελτιώνεται περισσότερο η αντίσταση στην ινσουλίνη (Zheng *et al.*, 2015).
- **Ευρωπαϊκή Μελέτη 10 εβδομάδων.** Η βραχυπρόθεσμη έρευνα, διεξήχθη στις Σουηδία, Δανία, Αγγλία, Ολλανδία, Τσεχία, Γαλλία και Ισπανία και εξέτασε την επίδραση των μακροθρεπτικών συστατικών πάνω στο γονίδιο FTO μετά από υποθερμιδικές δίαιτες σε 771 παχύσαρκους άντρες και γυναίκες. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν πως οι φορείς του επικίνδυνου αλληλόμορφου A για τον rs9939609 πολυμορφισμό είχαν αυξημένη μείωση στις τιμές της αντίστασης στην ινσουλίνη όταν ακολούθησαν τη διατροφή με υψηλά λιπαρά. Παρ' όλα αυτά καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε να υπάρχει με το σωματικό βάρος, τη λιπώδη μάζα, την ελεύθερη λιπώδη μάζα και την περιφέρεια μέσης (Grau *et al.*, 2009).
- **HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Cross-sectional Study.** Η έρευνα εξέτασε, ανάμεσα στα άλλα, τον ρόλο της σύνθεσης της διατροφής σε συνάρτηση με την εμφάνιση του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO και την παχυσαρκία σε εφήβους 10 Ευρωπαϊκών πόλεων, ανάμεσα τους η Αθήνα και το Ηράκλειο, Κρήτης. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι υπήρξαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του FTO και της πρόσληψης λιπαρών από την τροφή. Τα ποσοστά πρόσληψης λιπαρών χωρίστηκαν σε <30%, σε 30-35% και >35% και μας έδειξαν ότι όταν τα άτομα είχαν πρόσληψη λίπους <30% το επικίνδυνο αλληλόμορφο του FTO δεν έδειχνε καμία σημαντική αλληλεπίδραση με τον ΔΜΣ, %BF και την περιφέρεια μέσης, για 30-35%, το

FTO συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένες τιμές για τον ΔΜΣ (+0,20kg/m<sup>2</sup> για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο), περιφέρεια μέσης (+1,6cm για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο), %BF (+1,9% για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο) και για πρόσληψη >35% είχαμε την μεγαλύτερη αύξηση στην τιμή του ΔΜΣ (+0.30kg/m<sup>2</sup> για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο), %BF (+2.8% για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο) και για την περιφέρεια μέσης (+2,1cm για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο). Τέλος καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με την συνολική πρόσληψη ενέργειας (Labayen *et al.*, 2016).

- **Συνδιασμένη Ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από 14 έρευνες.** Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε δεδομένα από 16.094 παιδιά και εφήβους και εξέτασε την συσχέτιση του πολυμορφισμού rs9939609 του γονιδίου FTO με την συνολική ενεργειακή και μακροθρεπτική πρόσληψη καθώς και την αλληλεπίδραση του με την διατροφική πρόσληψη και την επίδραση που έχουν στον ΔΜΣ. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός του FTO συνδέθηκε με αυξημένη συνολική πρόσληψη ενέργειας (+14,6kcal ανά ημέρα) χωρίς να αλλάξουν οι τιμές όταν προσαρμόστηκε και ο ΔΜΣ. Για τις ηλικίες: 1 έως 3,5 ετών είχαμε αύξηση των θερμίδων κατά 2,4kcal ανά ημέρα, για 7,5 έως 10 είχαμε αύξηση 10,6 kcal ανά ημέρα και για ηλικίες άνω των 10 ετών 25,3 kcal ανά ημέρα. Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την πρόσληψη πρωτεΐνης, υδατανθράκων και λίπους ενώ σημαντική διαφορά βρέθηκε στο ΔΜΣ μετά από υψηλή πρόσληψη λιπαρών (Qi *et al.*, 2015).

### **4.3 ΠΩΣ ΕΠΙΔΡΑ Η ΔΙΑΙΤΑ ΧΑΜΗΛΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΣΤΟ FTO ΓΟΝΙΔΙΟ**

Η χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτες είναι μια τυπική στρατηγική για να βοηθήσει τους ασθενείς να χάσουν βάρος, επειδή το λίπος έχει περισσότερη ενέργεια ανά μονάδα βάρους από ό,τι η πρωτεΐνη ή οι υδατάνθρακες (δηλαδή, έχει υψηλότερη ενεργειακή πυκνότητα). Έτσι η μείωση του διαιτητικού λίπους, μειώνει την πρόσληψη λίπους και μειώνει την ενεργειακή πυκνότητα μιας δίαιτας (Aronian and Istfan, 2016). Στην περίπτωση όμως του γονιδίου FTO, τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων είναι αμφιλεγόμενα. Παρακάτω θα παρουσιαστούν έρευνες που έχουν μελετήσει τη συσχέτιση της δίαιτας χαμηλών λιπαρών με τις παραλλαγές του FTO γονιδίου:

- **HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Cross-sectional Study.** (δείτε παραπάνω) Η έρευνα αυτή μας έδειξε πως η κατανάλωση διαίτας χαμηλών λιπαρών (<30% της ενέργειας που προέρχεται από την πρόσληψη λίπους) είναι ιδιαίτερα επωφελής για τους εφήβους που φέρουν το επικίνδυνο αλληλόμορφο του FTO (rs9939609) και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν παχυσαρκία (Johnson *et al.*, 2009· Labayen *et al.*, 2016).
- **Ανάλυση χρησιμοποιώντας τις έρευνες SHEEP και INTERGENE.** Η ανάλυση βασίστηκε στον πληθυσμό των δύο Σουηδικών μελετών και εξέτασε 1381 άτομα με στεφανιαία νόσο (CHD- Coronary Heart Disease) και 4.200 που έφεραν το γονίδιο FTO (rs9939609) με στόχο την εύρεση αλληλεπίδρασης μεταξύ των μακροθρεπτικών συστατικών και του συγκεκριμένου FTO πολυμορφισμού, για την συσχέτιση του με την CHD και τον ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν πως δεν υπήρξε αλληλεπίδραση μεταξύ των μακροθρεπτικών και του FTO στην CHD και τον ΔΜΣ. Παρ' όλα αυτά, τα άτομα που έφεραν το γονίδιο FTO και είχαν χαμηλό ενεργειακό ποσοστό από λιπαρά (χαμηλό %E από λίπος) στην διατροφή τους ή κορεσμένα λιπαρά (SFA), συσχετίστηκαν με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση CHD (Gustavsson *et al.*, 2016).
- **Food4Me Study.** Μελέτη 6 μηνών που εξέτασε 1607 ενήλικες Ευρωπαίους, ανάμεσα τους και Έλληνες, με στόχο την συσχέτιση της γονιδιακής παραλλαγής rs9939609 του γονιδίου FTO με την διατροφική πρόσληψη και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (Βάρος, Περιφέρεια Μέσης και ΔΜΣ). Τα αποτελέσματα μας έδειξαν πως οι ενήλικες με την FTO παραλλαγή είχαν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης (+1,4cm) και ΔΜΣ (+0.9kg/m<sup>2</sup>) από ό,τι τα άτομα χωρίς τη συγκεκριμένη παραλλαγή. Επίσης τα άτομα που ήταν ομόζυγα για το επικίνδυνο αλληλόμορφο rs9939609 και κατανάλωναν διατροφή με μειωμένα τηγανητά φαγητά, φάνηκε να έχουν μια μέτρια αύξηση του ΔΜΣ κατά 1,4kg/m<sup>2</sup> και 3,1cm μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης, σε σχέση με τα άτομα που δεν ήταν ομόζυγα (Livingstone *et al.*, 2016).
- **POUNDS LOST TRIAL.** Η Έρευνα διεξήχθη σε 742 παχύσαρκους ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες και μελέτησε την επίδραση της παραλλαγής rs1558902 του FTO γονιδίου στην απώλεια βάρους κατά την διάρκεια διητούς διατροφικής παρέμβασης. Σε κάθε ενήλικα ανατέθηκε τυχαία να ακολουθήσει μία από τέσσερις δίαιτες που διέφεραν ως προς τις αναλογίες του λίπους, της πρωτεΐνης και των

υδατανθράκων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρχε καμία συγκεκριμένη απώλεια βάρους ή μείωση στις τιμές για την περιφέρεια της μέσης μεταξύ των διατροφικών προτύπων χαμηλών λιπαρών ή αυξημένων λιπαρών. Παρατηρήθηκαν όμως, αλλαγές στο συνολικό λίπος και στο %FM μετά την διατροφή με χαμηλά λιπαρά (Zhang *et al.*, 2012).

- **Tubingen Family Study.** Σε αυτή την έρευνα 9 μηνών μελετήθηκαν 1466 άτομα από την Γερμανία, με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 και με την παραλλαγή rs8050136 του γονιδίου FTO. Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η εύρεση συσχέτισης μεταξύ της παραλλαγής του γονιδίου FTO με την κατανομή του λίπους και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς και η διερεύνηση αν με την αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να μεταβληθεί το σωματικό βάρος ή ο ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρξαν αλλαγές στο σωματικό βάρος σε παχύσαρκα ή υπέρβαρα άτομα με την δίαιτα χαμηλών λιπαρών (Haupt *et al.*, 2008· Zhang *et al.*, 2012).
- **Obeldicks.** Η έρευνα αυτή διάρκειας 10-12 μηνών, διεξήχθη σε 207 υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά και εφήβους από την Γερμανία και σκοπός ήταν να διερευνήσει ποιος γονότυπος του επικίνδυνου αλληλόμορφου rs9939609 του γονιδίου FTO συνδέεται με απώλεια βάρους σε ένα πρόγραμμα παρέμβασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρχε καμία μεταβολή στο σωματικό βάρος μετά από την κατανάλωση δίαιτας χαμηλών λιπαρών. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά όχι σημαντική τάση, για τα άτομα που είναι φορείς-A (αδενίνης) στο επικίνδυνο αλληλόμορφο, να χάνουν ελαφρώς λιγότερο βάρος από εκείνα που είναι ομόζυγοι φορείς-T (θυμίνης) (Muller *et al.*, 2008· Zhang *et al.*, 2012).
- **Υποθερμιδική Δίαιτα 3 μηνών.** Οι μελέτες διερεύνησαν την συσχέτιση του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO με την μείωση του σωματικού βάρους και τα επίπεδα του λιπώδους ιστού, σε 305 παχύσαρκα άτομα. Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι με την δίαιτα χαμηλών λιπαρών τα επίπεδα ινσουλίνης μειώθηκαν. Επίσης παρατηρήθηκε πως τα άτομα που έφεραν το επικίνδυνο αλληλόμορφο του FTO, είχαν σημαντική μείωση στις τιμές της ολικής χοληστερόλης, της LDL και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Τέλος, δευτερευόντως, σημειώθηκε μια δευτερεύουσα μείωση στο σωματικό βάρος. (DeLuis *et al.*, 2012· Loria-Kohen *et al.*, 2016)

- **Υποενεργητική Δίαιτα 10 εβδομάδων.** Στην έρευνα αυτή εξετάστηκε η επίδραση του αλληλόμορφου rs9939609 του γονιδίου FTO σε 771 παχύσαρκους Ευρωπαίους όταν υποβλήθηκαν σε υποενεργητικές δίαιτες υψηλών λιπαρών- χαμηλών υδατανθράκων ή χαμηλών λιπαρών- υψηλών υδατανθράκων, και το αν η επίδραση αυτή εξαρτάται από το διατροφικό λίπος. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του FTO και της μεταβολής του σωματικού βάρους, της λιπώδους μάζας (FM), της ελεύθερης λιπώδους μάζας (FFM) και της περιφέρειας της μέσης. Παρατηρήθηκε όμως, σημαντική συσχέτιση με την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (REE- Resting Energy Expenditure) με μείωση 114kcal ανά ημέρα. Για τα άτομα που ήταν ομόζυγοι φορείς-T (θυμίνης) η μείωση της REE ήταν 75kcal ανά ημέρα μικρότερη με την δίαιτα χαμηλών λιπαρών σε σχέση με την δίαιτα υψηλών λιπαρών ενώ η μείωση ήταν 74kcal ανά ημέρα μικρότερη σε ομόζυγους φορείς-T (θυμίνης) με τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών σε σχέση με τους ομόζυγους φορείς-A (αδενίνης) ή ετερόζυγους φορείς-AT (αδενίνης-θυμίνης) με την ίδια δίαιτα. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση του αλληλόμορφου του FTO γονιδίου με την αντίσταση της ινσουλίνης (insulin resistance) και με την απελευθέρωση της ινσουλίνης στο αίμα (insulin release). Για τα άτομα που ήταν ομόζυγοι φορείς-T (θυμίνης) η μείωση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης ήταν 19 μονάδες μεγαλύτερη μετά από την δίαιτα χαμηλών λιπαρών σε σχέση με την δίαιτα υψηλών λιπαρών. Τέλος, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της αντίστασης ινσουλίνης στην δίαιτα χαμηλών λιπαρών σε σχέση με την δίαιτα υψηλών λιπαρών κατά 0,30 μονάδες (Grau *et al.*, 2009).
- **Υποθερμιδική Δίαιτα 3 μηνών.** Η έρευνα εξέτασε 106 παχύσαρκα άτομα με την rs9939609 παραλλαγή του FTO και με διατροφική παρέμβαση δίαιτας χαμηλών λιπαρών με στόχο να αναλύσει τις μεταβολές του σωματικού βάρους. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα άτομα που έφεραν το επικίνδυνο αλληλόμορφο [ομόζυγοι φορείς-A (αδενίνης)] για το FTO γονίδιο είχαν μεγαλύτερη απώλεια στο σωματικό βάρος καθώς στην περιφέρεια μέσης, την ολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τις τιμές της ινσουλίνης σε σχέση με τα άτομα που δεν το έφεραν. Το σωματικό βάρος βρέθηκε να συσχετίζεται με την μεγαλύτερη μείωση των 4,1kg σε άτομα που κατανάλωσαν δίαιτα χαμηλών λιπαρών (DeLuis *et al.*, 2013).

#### 4.4 ΠΩΣ ΕΠΙΔΡΑ Η ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΟ FTO ΓΟΝΙΔΙΟ

Διάφορες έρευνες έχουν δείξει πως η συμμόρφωση σε ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, σχετίζεται με τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της παχυσαρκίας και της αύξησης του σωματικού βάρους (Roswall *et al.*, 2014). Η Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να μην είναι σημαντικά διαφορετική από τις άλλες συνιστώμενες δίαιτες σε όλο τον κόσμο, αλλά το βασικό της στοιχείο, το ελαιόλαδο, την καθιστά μοναδική και προσδίδει περισσότερα οφέλη στην υγεία του ανθρώπου. Παραδοσιακά, τα υγιεινά οφέλη της Μεσογειακής διατροφής έχουν αποδοθεί στον πλούτο της σε αντιοξειδωτικά. Οι αντιοξειδωτικές ενώσεις μπορούν να ασκήσουν τις ευεργετικές επιδράσεις τους, μέσω χημικών αντιδράσεων μόλις ενσωματωθούν εντός του οργανισμού, αλλά και κατά τη διάρκεια της πέψης των συστατικών της τροφής (Fito and Konstantinidou, 2016). Σημαντικό επίσης χαρακτηριστικό της Μεσογειακής Διατροφής είναι πως αποτελεί πλούσια πηγή λιπαρών οξέων, με τα μονοακόρεστα και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα να υπερτερούν σε σχέση με την περιεκτικότητα των κορεσμένων λιπαρών οξέων (Razquin *et al.*, 2010). Επιπλέον, ο μηχανισμός δράσης των αντιοξειδωτικών, και άλλων θρεπτικών συστατικών, σχετίζεται με την ικανότητα τους να διαμορφώνουν την έκφραση του γονιδίων και των πρωτεϊνών (Fito and Konstantinidou, 2016). Επιστήμονες και ερευνητικά κέντρα εξετάζουν την αλληλεπίδραση της διατροφής με την γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, για αυτόν τον λόγο οι έρευνες εστιάζουν τόσο στη διατροφή όσο και στην γενετική σύσταση του ατόμου (Roswall *et al.*, 2014).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι έρευνες που έχουν διεξαχθεί και συσχετίζουν το γονίδιο FTO και τις παραλλαγές του με την Μεσογειακή Διατροφή:

- Έρευνα που βασίστηκε στα στοιχεία της **PREDIMED** μελέτης, εξέτασε 776 άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ηλικίας 55-80 κατά τη διάρκεια 3 ετών. Στόχος της ανάλυσης ήταν να μελετηθεί η πιθανή συσχέτιση του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO γονιδίου, στη μεταβολή του σωματικού βάρους και στις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, μετά από διατροφική παρέμβαση δίαιτας Μεσογειακού τύπου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι i) τα άτομα που είχαν την χαμηλότερη αύξηση σωματικού βάρους, ήταν οι ομόζυγοι φορείς-A του πολυμορφισμού rs9939609 και ii) τα άτομα που ήταν ετερόζυγοι φορείς-AT είχαν μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, μετά τη διατροφική παρέμβαση με



Μεσογειακού τύπου διαίτα. Επίσης, i) οι ομόζυγοι φορείς-A εμφάνισαν τάση για μικρότερη αύξηση βάρους σε σύγκριση με άλλα άτομα και ii) οι ομόζυγοι φορείς-A με Σακχαρώδη Διαβήτη παρουσιάζουν μικρότερη αύξηση βάρους σε σχέση με τους ομόζυγους φορείς-T (Razquin *et al.*, 2010· Rukh *et al.*, 2013· Preedy and Watson, 2015).

- Έρευνα που βασίστηκε στα στοιχεία της **PREDIMED** μελέτης, εξέτασε 7.052 άτομα ως προς τον πολυμορφισμό rs9939609 του FTO γονιδίου για να διερευνήσει αν η συσχέτιση του με το σωματικό βάρος σχετίζεται με την διατροφική παρέμβαση της Μεσογειακής Διατροφής καθώς και την φυσική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το γονίδιο FTO σχετίζεται περισσότερο με το σωματικό βάρος, τον ΔΜΣ και την περιφέρεια μέσης για τα άτομα που φέρουν το επικίνδυνο αλληλόμορφο (φορείς-AA και φορείς-AT) γονίδιο σε σχέση με τα άτομα που ήταν ομόζυγοι φορείς-T. Επίσης το FTO βρέθηκε να σχετίζεται με την φυσική δραστηριότητα ως προς την επίδραση της στον ΔΜΣ (όσο μειώνεται η φυσική δραστηριότητα, τόσο αυξάνεται ο ΔΜΣ και η περιφέρεια μέσης) και στην παχυσαρκία (όσο αυξάνεται η φυσική δραστηριότητα, τόσο μειώνεται η εκδήλωση παχυσαρκίας σε άτομα με γενετική προδιάθεση). Τα άτομα που ήταν ομόζυγα για το επικίνδυνο αλληλόμορφο (AA) μπορεί να έχουν αυξημένες ή μειωμένες τιμές ΔΜΣ ή περιφέρειας μέσης ανάλογα με την αυξημένη ή μειωμένη προσκόλληση τους στη Μεσογειακή Διατροφή δηλαδή, τα άτομα που ήταν ομόζυγα για το επικίνδυνο αλληλόμορφο (AA) και είχαν χαμηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή φάνηκε να έχουν στατιστικά αυξημένο ΔΜΣ σε σχέση με τα άτομα που είχαν αυξημένη προσκόλληση. Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για την περιφέρεια μέσης αλλά φάνηκε επίσης πως η αυξημένη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή αντιστρέφει την έκφραση του FTO γονιδίου (Corella *et al.*, 2012).
- Μελέτη ασθενών- μαρτύρων εξέτασε 7052 άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, εκ των οποίων τα 3430 έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και τα 3622 ήταν μη διαβητικά. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει αν η συσχέτιση του γονιδίου FTO και του ΣΔ2 ρυθμίζεται από το επίπεδο προσήλωσης των ατόμων στην Μεσογειακή Διατροφή. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και του ΣΔ2. Ωστόσο, όταν τα άτομα που έφεραν το επικίνδυνο αλληλόμορφο (φορείς-AA και φορείς-AT) είχαν μικρή προσήλωση στη Μεσογειακή Διατροφή, τότε αυξανόταν ο κίνδυνος

για ΣΔ2, σε σχέση με τα άτομα που ήταν ομόζυγοι φορείς-T (TT). Αντίστοιχα, όταν η προσήλωση στη Μεσογειακή Διατροφή ήταν υψηλή, τότε δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του πολυμορφισμού με την εκδήλωση ΣΔ2. Οι τιμές αυτές έμειναν στατιστικά σημαντικές και μετά την προσαρμογή του ΔΜΣ στις ίδιες μετρήσεις (Ortega-Azorin *et al.*, 2012· Speakman, 2015· Martinez-Gonzalez *et al.*, 2015).

- Μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διεξήχθη στην Ελλάδα, διερεύνησε την συσχέτιση της παχυσαρκίας και 24 SNPs σε συνολικά 21 γενετικούς τόπους που έχουν επανειλημμένα συνδεθεί με την εμφάνιση της παχυσαρκίας, σε 979 άτομα. Τα 24 SNPs βρέθηκαν να σχετίζονται με την παχυσαρκία και με τον ΔΜΣ. Επίσης, ο Ελληνικός πληθυσμός εξετάστηκε και για το FTO γονίδιο, με κυρίαρχους τους πολυμορφισμούς rs1421085 και rs6499640. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν πως η αναλογία πιθανοτήτων (OR- odds ratio) για παχυσαρκία Α' Βαθμού ( $\Delta\text{ΜΣ} > 30\text{kg/m}^2$ ) με τον πολυμορφισμό rs1421085 του FTO ήταν απρόσμενα χαμηλή. Η ένδειξη αυτή, δεν συμβαδίζει με προηγούμενες αναφορές όπου οι πολυμορφισμοί του γονιδίου FTO δείχνουν ισχυρή συσχέτιση με την παχυσαρκία. Η διαφορά είναι πιθανό να οφείλεται στην γεωγραφική θέση της Ελλάδας καθώς βρίσκεται στον Μεσογειακό κόλπο και επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Rouskas *et al.*, 2012), που έχει προταθεί πως μετριάξει την συσχέτιση των πολυμορφισμών του FTO με την παχυσαρκία (Razquin *et al.*, 2010).
- Έρευνα εξέτασε 11.048 άτομα από 5 Ευρωπαϊκές χώρες (Δανία, Γερμανία, Ιταλία, Κάτω Χώρες και το Ηνωμένο Βασίλειο) για 6,8 χρόνια, με σκοπό την συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής και του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO γονιδίου στην μείωση του σωματικού βάρους, της περιφέρειας μέσης και της περιφέρειας μέσης όταν προσαρμόστηκαν και οι τιμές του ΔΜΣ ( $\text{WC}_{\text{BMI}}$ ). Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής, της περιφέρειας μέσης και της  $\text{WC}_{\text{BMI}}$ . Όσο αυξάνονται οι τιμές για το σκορ της Μεσογειακής Διατροφής (MDS- Mediterranean diet score), τόσο μειώνονται οι τιμές για την περιφέρεια μέσης (-0,01cm/χρόνο) και για την  $\text{WC}_{\text{BMI}}$  (-0,008cm/χρόνο). Βρέθηκε επίσης, μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και του κινδύνου επαναπρόσληψης σωματικού βάρους, ενώ δεν φάνηκε καμία μεταβολή στο σωματικό βάρος με την παρέμβαση της Μεσογειακής Διατροφής (Roswall *et al.*, 2014).

- Έρευνα που διεξήχθη στη Ρουμανία εξέτασε 53 άτομα που έφεραν τον πολυμορφισμό rs9939609 του γονιδίου FTO, με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση του στην μάζα του σώματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα άτομα που ακολουθούσαν το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής είχαν επωφεληθεί περισσότερο. Μετά την διάρκεια των 6 μηνών, η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής ήταν άμεση, καθώς τα άτομα φάνηκε να χάνουν το 47,15-66,75% από την λιπώδη μάζα του σώματός τους. Ωστόσο, όταν το πρόγραμμα διατροφής διακόπηκε και η φυσική δραστηριότητα μειώθηκε, τότε παρατηρήθηκε επαναπρόσληψη βάρους (14,7-43,2kg) στο ίδιο ή και σε μικρότερο χρονικό διάστημα (Ursu *et al.*, 2015).

#### 4.1 ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ FTO ΜΕ ΔΙΑΦΟΡΑ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

ΠΟΛΥΜΟΡΦΥΣΜΟΙ ΤΟΥ FTO	ΔΙΑΙΤΕΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
rs9939609 (φορείς TT/TA/AA)	Διατροφή με αυξημένη κατανάλωση SFA  Διατροφή με αυξημένο ολικό λίπος  Διατροφή μειωμένη σε CHO και Φυτικές Ίνες	Έδειξαν την αύξηση του ΔΜΣ  (Lappalainen <i>et al.</i> , 2012).
rs9939609 (φορείς TT&AA)	Δίαιτα Υψηλών Λιπαρών	Έδειξε την αύξηση του ΔΜΣ και την επίδραση της στην λιπώδη μάζα (FM)  (Sonestedt <i>et al.</i> , 2009· Sonestedt <i>et al.</i> , 2011).
rs9939609	Διατροφή με αυξημένη	Έδειξε τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της

(φορείς AA&TA)	κατανάλωση SFA	παχυσαρκίας (Moleres <i>et al.</i> , 2012).
<b>rs1558902</b>	Δίαιτα Υψηλών Λιπαρών σε σχέση με την Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών	Η δίαιτα Υψηλών Λιπαρών έδειξε βελτίωση στην αντίσταση ινσουλίνης σε σχέση με την Χαμηλών Λιπαρών (Zheng <i>et al.</i> , 2015).
<b>rs9939609</b> ( φορείς AA&AT)	Δίαιτα Υψηλών Λιπαρών	Έδειξε την μείωση των τιμών στην αντίσταση της ινσουλίνης και καμία μεταβολή στο ΣΒ, στην FM και στην WC (Grau <i>et al.</i> , 2009).
<b>rs9939609</b> (φορείς AA&AT)	Διατροφή με 30-35% λιπαρά  Διατροφή με >35% λιπαρά	Έδειξε την αύξηση του ΔΜΣ (+0,20kg/m <sup>2</sup> για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο A), την αύξηση της WC (+1,6 cm για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο A) και την αύξηση του % BF (+1,9% για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο A).  Έδειξε μεγαλύτερη αύξηση του ΔΜΣ (+0,30kg/m <sup>2</sup> για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο A), μεγαλύτερη αύξηση του %BF (+2,8% για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο A) και μεγαλύτερη αύξηση

		της WC (+2,1 cm για κάθε επικίνδυνο αλληλόμορφο A) (Labayen <i>et al.</i> , 2016).
<b>rs9939609</b>	Διατροφή με αυξημένη πρόσληψη λιπαρών	Έδειξε ότι υπήρξε σημαντική διαφορά στον ΔΜΣ (Qi <i>et al.</i> , 2015).
<b>rs9939609</b> (φορείς AA&AT)	Διατροφή Χαμηλών Λιπαρών (< 30%)	Έδειξε ότι είναι επωφελής στους έφηβους που έχουν κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας (Johnson <i>et al.</i> , 2009· Labayen <i>et al.</i> , 2016).
<b>rs9939609</b>	Διατροφή με χαμηλό ενεργειακό ποσοστό από λιπαρά ή SFA	Έδειξε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση CHD (Gustavsson <i>et al.</i> , 2016).
<b>rs9939609</b> (φορείς AA vs AT+ TT)	Διατροφή με μειωμένα τηγανητά φαγητά	Έδειξε την αύξηση του ΔΜΣ (+1,4 kg/m <sup>2</sup> ) και την αύξηση της WC (+3,1 cm) (Livingstone <i>et al.</i> , 2016).
<b>rs1558902</b>	Δίαιτα Υψηλών Λιπαρών και Χαμηλών Λιπαρών  Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών	Έδειξαν ότι δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο ΣΒ ή στην WC.  Έδειξε ότι υπήρξαν αλλαγές στο συνολικό λίπος και στο %FM (Zhang <i>et al.</i> , 2012).
<b>rs8050136</b>	Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών	Έδειξαν ότι δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο ΣΒ (Haupt <i>et al.</i> , 2008· Zhang <i>et al.</i> , 2012).
		Έδειξε ότι δεν υπήρξε

<p><b>rs9939609</b></p>	<p>Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών</p>	<p>καμία μεταβολή στο ΣΒ και ότι τα άτομα που είναι φορείς του επικίνδυνου αλληλόμορφου A έχαναν λιγότερο ΣΒ σε σχέση με τους φορείς T (Muller <i>et al.</i>, 2008· Zhang <i>et al.</i>, 2012).</p>
<p><b>rs9939609</b></p>	<p>Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών</p>	<p>Έδειξε ότι υπήρξε μείωση στα επίπεδα ινσουλίνης και ότι στα άτομα που έφεραν το επικίνδυνο αλληλόμορφο A υπήρξε μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL και της CRP και μια δευτερεύουσα μείωση του ΣΒ (DeLuis <i>et al.</i>, 2012· Loria-Kohen <i>et al.</i>, 2016).</p>
<p><b>rs9939609</b></p>	<p>Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών σε σχέση με την Δίαιτα Υψηλών Λιπαρών</p> <p>Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών</p>	<p>Έδειξε ότι για τους φορείς TT υπήρξε μείωση της REE που ήταν 75 kcal/d επίσης υπήρξε μια μείωση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης κατά 19 μονάδες και μια μείωση αντίστασης της ινσουλίνης κατά 0,30 μονάδες.</p> <p>Έδειξε ότι υπήρξε για τους φορείς TT μείωση της REE που ήταν 74kcal/d σε</p>

		σχέση με τους φορείς AA ή AT (Grau <i>et al.</i> , 2009).
<b>rs9939609</b> (φορείς AA+AT vsTT)	Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών	Έδειξε ότι υπήρξε αυξημένη απώλεια στο ΣΒ (4,1kg) στην WC, στην ολική χοληστερόλη, στην LDL και στις τιμές της ινσουλίνης. (DeLuis <i>et al.</i> , 2013).
<b>rs9939609</b>	Μεσογειακή Διατροφή	Τα άτομα με AA γονότυπο είχαν χαμηλότερη αύξηση του ΣΒ και τα άτομα με AT είχαν μειωμένη αύξηση του ΣΒ. Επίσης, τα άτομα με AA και ΣΔ2 είχαν μικρότερη αύξηση ΣΒ σε σχέση με τα άτομα που έφεραν τα TT αλληλόμορφα (Razquin <i>et al.</i> , 2010· Rukh <i>et al.</i> , 2013· Preedy and Watson, 2015).
<b>rs9939609</b> (φορείς AA+AT)	Μεσογειακή Διατροφή και αυξημένη φυσική δραστηριότητα  Μεσογειακή Διατροφή	Έδειξε ότι όσο αυξάνεται η φυσική δραστηριότητα τόσο μειώνεται ο ΔΜΣ, η WC και η εκδήλωση της παχυσαρκίας.  Έδειξε ότι στους φορείς AA υπήρξε μείωση του ΔΜΣ και της WC όπως επίσης και ότι αντιστρέφει

		την εκδήλωση του FTO (Corella <i>et al.</i> , 2012).
<b>rs9939609</b> (φορείς AA+AT vs TT)	Μεσογειακή Διατροφή	Έδειξαν ότι σε χαμηλή προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή αυξάνεται ο κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ενώ σε υψηλή προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ του FTO και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Ortega-Azorin <i>et al.</i> , 2012· Speakman <i>et al.</i> , 2015· Martinez-Gonzalez <i>et al.</i> , 2015).
<b>rs1421085+ rs6499640</b>	Μεσογειακή Διατροφή	Έδειξαν ότι για τον πολυμορφισμό rs1421085 είχαμε χαμηλή πιθανότητα παχυσαρκίας 1 <sup>ου</sup> βαθμού (Rouskas <i>et al.</i> , 2012).
<b>rs9939609</b>	Μεσογειακή Διατροφή	Έδειξε ότι υπήρξε μείωση της WC κατά 0,01cm/χρόνο επίσης υπήρξε μείωση της WC όταν προσαρμόστηκαν και οι τιμές του BMI κατά 0,008cm/χρόνο . Ακόμα υπήρξε αντίστροφη συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής



		και του κινδύνου επαναπρόσληψης του ΣΒ και δεν υπήρξε καμία μεταβολή στο ΣΒ (Roswall <i>et al.</i> , 2014)
<b>rs9939609</b>	Μεσογειακή Διατροφή	Έδειξε ότι μετά από 6 μήνες, είχαμε μείωση κατά 47,15-66,75% από την λιπώδη μάζα του σώματος (FM) και με την διακοπή του προγράμματος και την μείωση της φυσικής δραστηριότητας, είχαμε επαναπρόσληψη βάρους (1,47-43,2kg) στο ίδιο ή και σε μικρότερο χρονικό διάστημα (Ursu <i>et al.</i> , 2015)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup>: ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε με στόχο την διερεύνηση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής τριών διατροφικών προτύπων των Χαμηλών Υδατανθράκων-Υψηλών Λιπαρών, των Χαμηλών Λιπαρών και της Μεσογειακής Διατροφής πάνω στην εκδήλωση της παχυσαρκίας όταν τα άτομα φέρουν διαφορετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου FTO. Από την μελέτη της βιβλιογραφικής επισκόπησης φαίνεται ότι υπάρχει ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον από τους ερευνητές για την εξέταση της επίδρασης του τρόπου ζωής πάνω στις παραλλαγές του γονιδίου FTO και την παχυσαρκία (Qi *et al.*, 2015). Η έκφραση του FTO φαίνεται να επηρεάζεται από τους εξής παράγοντες:

- Την διάρκεια της εκάστοτε μελέτης (3 μηνών ή 6 μηνών και άνω)
- Την σύσταση της κάθε διατροφικής παρέμβασης σε μακροθρεπτικά συστατικά
- Τον πολυμορφισμό που μελετάται σε κάθε έρευνα όπως για παράδειγμα ο rs9939609 κ.α.
- Τον πληθυσμό και την τοποθεσία της εκάστοτε μελέτης
- Την ηλικία και το φύλο του κάθε ατόμου

Μελέτες αναφέρουν ότι η φυσική δραστηριότητα επιδρά αρνητικά πάνω στο ΔΜΣ (Kilpelainen *et al.*, 2011), ενώ άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο να ερευνήσουν αν οι διαιτητικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τον ΔΜΣ και την παχυσαρκία (Lappalainen *et al.*, 2012). Όπως έχουμε αναφέρει στο Κεφάλαιο 4 τα τελευταία οκτώ χρόνια έχουν διεξαχθεί μελέτες που συσχετίζουν τα SNPs του FTO γονιδίου με την διατροφή σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες. Ο αριθμός των συμμετεχόντων είναι αρκετά μεγάλος και όπως είδαμε τα αποτελέσματα ποικίλουν και η αιτία πιθανότατα είναι πως οι συσχετίσεις των πολυμορφισμών του γονιδίου FTO με την διατροφή βρίσκονται ακόμα υπό έρευνα (Qi *et al.*, 2015).

Η Δίαιτα Χαμηλών Υδατανθράκων-Υψηλών Λιπαρών έχει συσχετιστεί με την μείωση του σωματικού βάρους στα παχύσαρκα άτομα (Tay *et al.*, 2008). Τα δεδομένα όμως αλλάζουν στην περίπτωση που οι παχύσαρκοι φέρουν πολυμορφισμούς του γονιδίου FTO (Sonestedt *et al.*, 2009). Οι έρευνες στο Κεφάλαιο 4 που συσχέτισαν την Δίαιτα Υψηλών Λιπαρών και την επίδραση της στους πολυμορφισμούς του FTO έδειξαν ότι πιθανόν εντείνει τον κίνδυνο εμφάνισης της παχυσαρκίας αυξάνοντας την συνολική πρόσληψη ενέργειας (Qi *et al.*, 2015· Wardle *et al.*, 2009), τον ΔΜΣ (Lappalainen *et al.*, 2012· Sonestedt *et al.*, 2009),

την περιφέρεια μέσης και το %BF (Labayen *et al.*, 2016). Ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στο σωματικό βάρος αλλά ούτε και σε άλλες ανθρωπομετρήσεις όπως η περιφέρεια μέσης, και η FFM (Grau *et al.*, 2009). Παρ' όλα αυτά ορισμένα άτομα φαίνεται να επωφελούνται διαφορετικά από την κατανάλωση Δίαιτας Χαμηλών Υδατανθράκων-Υψηλών Λιπαρών με συγκεκριμένο αποτέλεσμα να βελτιώνεται περισσότερο η αντίσταση στην ινσουλίνη (Grau *et al.*, 2009· Zheng *et al.*, 2015).

Στην περίπτωση όμως του γονιδίου FTO σε συνδυασμό με την Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών τα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα. Σύμφωνα με έρευνες αν και η Δίαιτα Χαμηλών Λιπαρών συμβάλλει στην μείωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκα άτομα (Clifton *et al.*, 2008) τα αποτελέσματα φαίνεται να διαφέρουν όταν οι ίδιοι φέρουν τους πολυμορφισμούς του γονιδίου FTO. Επίσης μια πιθανή ακόμα παρατήρηση είναι ότι τα αποτελέσματα διαμορφώνονται ανάλογα με την διάρκεια της εκάστοτε έρευνας. Στις μελέτες που διήρκησαν περίπου 3 μήνες η δίαιτα φάνηκε να είναι επωφελής για την μείωση της παχυσαρκίας (Labayen *et al.*, 2016) με τα επίπεδα της ινσουλίνης, της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της CRP (Loria-Kohen *et al.*, 2016) καθώς και τις τιμές του ολικού λίπους, τις %FM (Zang *et al.*, 2012) και της REE (Grau *et al.*, 2009) να μειώνονται. Είναι σημαντικό να αναφερθεί επίσης και η μείωση στο σωματικό βάρος και στην περιφέρεια μέσης σε ορισμένες έρευνες (Zang *et al.*, 2012· De Luis *et al.*, 2013). Οι μελέτες όμως άνω των 6 μηνών έδειξαν πως δεν υπήρξε μεταβολή στο σωματικό βάρος (Zang *et al.*, 2012· Haupt *et al.*, 2008), ενώ οι τιμές του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης αυξήθηκαν (Livingstone *et al.*, 2016). Επίσης βρέθηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για εκδήλωση CHD (Gustavsson *et al.*, 2016), ενώ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ του FTO της FM και της FFM (Grau *et al.*, 2009).

Όσον αφορά το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής διάφορες έρευνες έχουν δείξει πως η συμμόρφωση των ατόμων σε αυτό σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και της αύξησης του σωματικού βάρους (Roswall *et al.*, 2014). Η Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να μην είναι σημαντικά διαφορετική από τις άλλες συνιστώμενες δίαιτες αλλά τα υγιεινά της οφέλη έχουν αποδοθεί στο ελαιόλαδο και στον πλούτο της σε αντιοξειδωτικά (Fitto *et al.*, 2016). Έρευνες που έχουν διεξαχθεί και συσχετίζουν το γονίδιο FTO και τις παραλλαγές του με την Μεσογειακή Διατροφή μας έδειξαν ότι τα άτομα που την ακολούθησαν είχαν χαμηλότερη αύξηση του σωματικού βάρους (Razquin *et al.*, 2010· Preedy *et al.*, 2015), οι τιμές του ΔΜΣ ή της περιφέρειας μέσης εξαρτήθηκαν από την αυξημένη ή μειωμένη προσκόλληση των ατόμων στην

συγκεκριμένη διατροφική παρέμβαση (Corella *et al.*, 2012) όπως και υπήρξε χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης παχυσαρκίας 1<sup>ου</sup> βαθμού στον Ελληνικό πληθυσμό (Rouskas *et al.*, 2012). Ωστόσο παρατηρήθηκε ότι για τα άτομα που έφεραν το επικίνδυνο αλληλόμορφο για το γονίδιο FTO και είχαν μικρή προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή αυξανόταν ο κίνδυνος για την εκδήλωση του ΣΔ2, ενώ όταν η προσήλωση ήταν υψηλή τότε δεν υπήρχε καμία συσχέτιση του πολυμορφισμού με την εκδήλωση ΣΔ2 (Martinez-Gonzalez *et al.*, 2015). Παράλληλα, οι ομόζυγοι φορείς του επικίνδυνου αλληλόμορφου A με Σακχαρώδη Διαβήτη όταν ακολουθούσαν την Μεσογειακή Διατροφή παρουσίαζαν μικρότερη αύξηση βάρους σε σχέση με τους ομόζυγους φορείς T (Razquin *et al.*, 2010). Επιπρόσθετα όσο αυξάνονταν οι τιμές για το σκορ της Μεσογειακής Διατροφής τόσο φάνηκε να μειώνονται οι τιμές για την περιφέρεια μέσης (0,01cm/χρόνο) και για την περιφέρεια μέσης όταν προσαρμόστηκαν οι τιμές του ΔΜΣ (0,008cm/χρόνο) (Roswall *et al.*, 2014).

Ακόμα βρέθηκε να υπάρχει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής και του κινδύνου επαναπρόσληψης του σωματικού βάρους χωρίς όμως να υπάρξει καμία μεταβολή σε αυτό (Roswall *et al.*, 2014). Η επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής φάνηκε να είναι άμεση καθώς τα άτομα βρέθηκαν να χάνουν το 47,15-66,75% από την λιπώδη μάζα του σώματος τους όταν όμως το πρόγραμμα διατροφής διακόπηκε και η φυσική δραστηριότητα μειώθηκε τότε παρατηρήθηκε επαναπρόσληψη βάρους (14,7-43,2kg) στο ίδιο ή και σε μικρότερο χρονικό διάστημα (Ursu *et al.*, 2015). Τέλος είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αυξημένη προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή φάνηκε να αντιστρέφει την έκφραση του γενετικού παράγοντα FTO (Corella *et al.*, 2012) και ίσως στο μέλλον να αποδειχθεί ότι είναι η πιο ωφέλιμη διατροφική παρέμβαση, εφόσον έχει τα περισσότερα θετικά αποτελέσματα σε σχέση με τα υπόλοιπα διατροφικά πρότυπα.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις έρευνες που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία τα τρία διατροφικά πρότυπα φαίνεται να αλληλεπιδρούν με τον γονιδιακό παράγοντα FTO και τους πολυμορφισμούς του ως εξής:

- Στις περισσότερες μελέτες δεν παρατηρείται καμία μεταβολή στο σωματικό βάρος, στην περιφέρεια μέσης ή στην λιπώδη μάζα παρ' όλα αυτά τα άτομα φαίνεται να επωφελούνται με την Μεσογειακή Διατροφή και την δίαιτα των Χαμηλών Λιπαρών.

- Παρατηρείται επίσης μια προστατευτική επίδραση της διαίτας Χαμηλών Λιπαρών πάνω στην ολική χοληστερόλη, στην LDL, στην CRP και στα επίπεδα της ινσουλίνης.
- Η διαίτα Υψηλών Λιπαρών βρέθηκε να βελτιώνει τις τιμές της αντίστασης της ινσουλίνης σε σχέση με την διαίτα Χαμηλών Λιπαρών.
- Η Μεσογειακή Διατροφή φαίνεται να επιδρά αρνητικά πάνω στον ΔΜΣ, στο %FM και στην παχυσαρκία σε σχέση με τις υπόλοιπες δίαιτες καθώς αναφέρθηκε και η προστατευτική της επίδραση στην πρόληψη εκδήλωσης του ΣΔ2.

## 5.1 EN ΕΞΕΛΙΞΗ ΈΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Τα τελευταία δύο χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον για την κατανόηση της γενετικής βάσης της παχυσαρκίας, στράφηκε στην εύρεση νέων γενετικών τόπων που να σχετίζονται με την παχυσαρκία. Οι Locke *et al.*, (2015) εκπόνησαν μια συνδυαστική μελέτη, η οποία περιείχε τα αποτελέσματα από 125 έρευνες (82 GWAS και 48 μετα-αναλύσεις Metabochip που αφορούσαν τον ΔΜΣ), σε 339.224 άτομα (322.154 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής και 17.072 άτομα εκτός Ευρώπης). Τα αποτελέσματα της έρευνας προσδιόρισαν 97 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον ΔΜΣ, εκ των οποίων οι 56 ήταν καινούριοι. Μερικά από τα νέα γονίδια που ταυτοποιήθηκαν με τον ΔΜΣ ήταν τα *AGBL4*, *CADM1*, *TCF7L2*, *STXBP6*, *HIF1AN*, *ERBB4*, *FHIT*, *NAV1*, *PRKD1*, *RASA2* κ.α. (Locke *et al.*, 2015).

Επίσης, πρόσφατη μελέτη διεξήχθη στον πληθυσμό του νησιού Σαμόα του Ειρηνικού Ωκεανού, ο οποίος σχετίζεται με υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας, καθιστώντας τον κατάλληλο για τον εντοπισμό νέων γενετικών παραλλαγών. Εντοπίστηκε μια νέα παραλλαγή, η rs373863828, στο *CREBRF* γονίδιο, που συσχετίζεται με τις αυξημένες τιμές του ΔΜΣ και αν ένα άτομο φέρει το επικίνδυνο αλληλόμορφο για την rs373863828 παραλλαγή τότε ο κίνδυνος εμφάνισης της παχυσαρκίας αυξάνεται κατά 30-40%. Αν και είναι σπάνιο να βρεθεί ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός σε άλλους πληθυσμούς, αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για το σωματικό βάρος που έχει ανακαλυφθεί έως τώρα στους ανθρώπους (Minster *et al.*, 2016).

Παρ' όλα αυτά απαιτούνται ακόμα, μεγαλύτερες μελέτες για τις κοινές γενετικές παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένων και αυτών του *FTO*, που θα εστιάζουν σε σπάνιες παραλλαγές και βελτιωμένα υπολογιστικά εργαλεία που θα συνεχίσουν την προσπάθεια να εντοπίσουν νέες γενετικές παραλλαγές και πολυμορφισμούς που να σχετίζονται με τον

ΔΜΣ. Έτσι, θα βοηθήσουν περαιτέρω στην κατανόηση την γενετικής της παχυσαρκίας και του κατά πόσο μπορούμε να επεμβούμε με την διατροφική παρέμβαση έτσι ώστε να μειώσουμε ή να περιορίσουμε την εκδήλωση της.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΚΕΦΆΛΑΙΩΝ**

- Afman L.A. and Muller M. Nutrigenomics from molecular nutrition to prevention of disease. *J Am Diet Assoc.* (2006); 106(4): 569-76
- Afman L.A. and Muller M. Human nutrigenomics of gene regulation by dietary fatty acids. *Prog Lipid Res.* (2012);51(1):63-70
- Alonso R., Farias M., Alvarez V. and Cuevas A. The genetics of obesity. In: Translational Cardiometabolic Genomic Medicine. A. Rodriguez- Oquendo (ed), *Amsterdam: Academic Press.* (2016):161-177
- Altomare R., Cacciabauda F., Damiano G., Palumbo D., Gioviale M.C., Bellavia M., Tomasello G. and LoMonte A.I. The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iran J Public Health.* (2013); 42(5): 449–457
- Andreasen C.H., Stender-Petersen K.L., Mogensen M.S., Torekov S.S., Wegner L., Andersen G., Nielsen A.L. et al. Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphisms on body fat accumulation. *Diabetes.* (2008); 57(1): 95-101
- Angelopoulos T.J. Pathophysiology of obesity. In: Obesity: Prevention and Treatment. J.M. Rippe, T.J. Angelopoulos (eds), *Boca Raton: CRC Press.* (2012):21-32
- Apovian C.M. and Irfan N.W. Obesity. *United States of America: Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (2016)
- Assman G, Sacks F, Awad AB, Bonanome A, Booyse FM, Carmena R et al. (2000). International consensus statement: dietary fat, the Mediterranean diet, and lifelong good health. 2000 International Conference on Mediterranean Diet.
- Astrup A., Grunwald G.K., Melanson E.L., Saris W.H. and Hill J.O. The role of Low Fat Diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int J Obes Relat Metab Disord.* (2000); 24(12):1545-52
- Astrup L., Larcen T.M. and Harper A. Atkins and other low- carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss. *The Lancet.* (2004); 364(9437):897-899
- Atkinson R.L. Obesity: Complications. In: Encyclopaedia of Human Nutrition, 3<sup>rd</sup> Edition. B. Cabalero (ed), *Oxford: Elsevier,* (2013); 343-349
- Bell C.G., Walley A.J. and Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet.* (2005); 6(3): 221-234

- Bentley D.R. The Human Genome Project—an overview. *Med Res Rev.* (2000); 20(3): 189-96
- Bertoli S., Leone A., Vignati L., Bedogni G., Martinez-Gonzalez M.A., Bes-Rastrollo M., Spadafranca A., et al. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with visceral abdominal tissue in Caucasian subjects. (2015); 34(6):1266-1272
- Berulava T. and Horsthemke B. The obesity-associated SNPs in intron 1 of the FTO gene affect primary transcript levels. *Eur J Hum Genet.* (2010);18(9): 1054-1056.
- Blankenship M.S. and Wolfe B.M. Dietary Management of Obesity. In: Surgical Management of Obesity. H. Buchwald, G.S. Cowan, W.J. Pories (eds), *United States of America: Elsevier*, (2007): 67-70
- Bray G.A. Medical Consequences of Obesity. *JCEM.* (2004); 89(6):2583-2589
- Brehn B.J., Seeley R.J., Daniels S.R. and D'Allessio A. A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet on body weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab.* (2003); 88(4):1617-23
- Brehn B.J., Spang S.E., Lattin B.L., Seeley R.J., Daniels S.R. and D'Allessio D.A. The Role of Energy Expenditure in the Differential Weight Loss in Obese women on Low-Fat a Low Carbhydrate Diets. *J Clin Endocrinol Metab.* (2005); 90(3):1475-1482
- Camp K.M. and Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet.* (2014); 114(2): 299-312
- Cecil J.E., Travendale R., Watt P., Hetherington M.M. and Palmer C.N. An obesity associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* (2008); 359: 2558-2566
- ChangY.C., LiuP.H., LeeW.J., ChangT.J, JiangY.D., LiH.Y., Kuo S.S. et al. Common Variation in the Fat Mass and Obesity-Associated (*FTO*) Gene Confers Risk of Obesity and Modulates BMI in the Chinese Population. *Diabetes.* (2008); 57(8): 2245-2252
- Chesi A. and Grant S.F.A. The genetics of pediatric obesity. *Trends Endocrinol Metab.* (2015); 26(12): 711-721
- Choquet H. and Meyre D. Genetics of obesity: What have we learnt? *Curr Genomics.* (2011); 12(3): 169-179
- Clarke T.K., Hall L.S., Fernandez- Pujals A.M., MacIntyre D.J., Thomson P., Hayward C., Smith B.H. et al. Major depressive disorder and current psychological distress



moderate the effect of polygenic risk for obesity on body mass index. *Translational Psychiatry*. (2015); 5: e592

- Clifton P.M. The science behind weight loss diets—a brief review. *Aust Fam Physician*. (2006); 35(8):580-2
- Clifton P.M. Dietary treatment for obesity. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. (2008); 5(12): 672-81
- Corella D., Arnett D.K., Tucker K.L., Kabagambe E.K., Tsai M., Parnel L.D., Lai C.Q. et al. A high intake of saturated fatty acid strengthens the association between the fat mass and obesity associated gene and BMI. *Am J Nutr*. (2011); 141(12): 2219-2225
- Corella D., Ortega-Azorin C., Sorli J.V., Covas M.I., Carrasco P., Salas-Salvado J., Martinez-Gonzalez M.A et al. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. *PLoS One*. (2012); 7(12): e52344
- Crino M., Sacks G., Vandevijvere S., Swinburn B. and Neal B. The influence on Population Weight Gain and Obesity of Macronutrient Composition and Energy Density of the food Supply. *Curr Obes Rep*. (2015); 4(1):1-10
- Cronin R.M., Field J.R., Bradford Y., Shaffer C.M., Carroll R.J., Mosley J.D., Bastarache L. et al. Phenome-wide association studies demonstrating pleiotropy of genetic variants within FTO with and without adjustment for body mass index. *Front Genet*. (2014); 5:250
- Day F.R. and Loos R.J.F. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. (2011); 4(4): 222-238
- De Luis D.A., Aller R., Izaola O., De La Fuente B., Conde R. and Primo D. Evaluation of weight loss and adipocytokines levels after two hypocaloric diets with different macronutrient distribution in obese subjects with rs9939609 gene variant. *Diabetes Metab Res Ven*. (2012); 28(8): 663-668
- De Luis D.A., Aller R., Izaola O., Conzalez-Sagrado M. and Castrodeza-Sanz J. The rs9939609 gene variant in FTO modified the metabolic response of weight loss after 3 months' intervention with hypocaloric diet. *J Investiq Med*. (2013); 61(1): 22-26
- Dina C., Meyer D., Gallina S., Durand E., Komer A., Jacobson P., Carlsson L.N. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. (2007); 39: 724-726

- Drewnowski A. and Darmon N. The economic of Obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr.* (2005); 82(1):2655-2735
- Escott- Stump S. Nutrition and Diagnosis-Related Care (7th Edition).(2012): Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia
- Farooqi I.S. and O'Rahilly S. Genetic factors of human obesity. *Obes Rev.* (2007); 8(1): 37-40
- Fawcett K.A. and Barroso I. The genetics of obesity FTO leads the way. *Trends Genet.* (2010); 26(6): 266-274
- Fenech M., El-Sohemy A., Cahill L., Ferguson L.R., French T.A.C., Tai E.S., Milner J. et al. Nutrigenetics and Nutrigenomics: View points on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* (2011); 4(2): 69-89
- Ferguson L.R., De Caterina R., Görman U., Allayee H., Kohlmeier M., Prasad C., Choi M.S., et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* (2016); 9(1): 12-27
- Fishbein L. Causes of Obesity. *The Lancet.* (2001); 357:1977-1978
- Fito M. and Konstadinidou V. Nutritional genomics and the Mediterranean Diets effects on human cardiovascular health. *Nutrients.* (2016); 8(4): 218
- Flegal K.M., Carroll M.D., Ogben C.L. and Johnson C.L. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2000. *JAMA.* (2002); 288(14): 1723-1727
- Flier J.S., Harris M. and Hollenberg A.N. Leptin, nutrition and the thyroid: the why, the wherefore and the wiring. *J Clin Invest.* (2000); 105(7): 859-861
- Foreyt J.P., Salas-Salvado J., Caballero B., Bullo M., Gifford K.D., Bautista I. and Serra-Majem L. Weight Reducing diets: Are there any differences. *Nutrition Reviews.* (2009); 67(1): S99-S101
- Foster G.D., Wyatt H.R., Hill J.O., McGuckin B.G., Brill C., Mohammed B.S., Szapary P.O. et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med.* (2003); 348(21): 2082-90.
- Frayling T.M., Timson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* (2007); 316(5826): 889-894

- Freedman D.S., Kettel-Khan L., Serdula M.K., Dietz W.H., Srinivasan S.R. and Berenson G.S. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatrics*. (2003); 3(3) doi: 10.1186/1471-2431-3-3
- Funtinkova A.N., Benitez-Arcinieqa A.A., Gomez S.F., Fito M., Elosua R. and Schroder H. Mediterranean Diet impact on changes in abdominal fat and 10-year incidence of abdominal obesity in a Spanish population. *Br J Nutr*. (2014); 111(8):1481-7
- Garcia M., Shook J., Kerstetter J., Bihuniak J. and Huedo-Medina T. The Efficacy of the Mediterranean Diet on Obesity Outcomes: A Meta-analysis. *The FASEB Journal*. (2015); 29(1):254-4
- Garver W.S. Gene- diet interactions in childhood obesity. *Curr Genomics*. (2011);12(3): 180-189
- Genetics Home Reference, «FTO gene: FTO, alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase», *US National Library of Medicine*, <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FTO>, 28 February 2017
- Genetics Home Reference, «What are single nucleotide polymorphisms (SNPs)?», *US National Library of Medicine*, <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp>, 28 February 2017
- Gerken T., Girard C.A. and Tung Y.C. The obesity- associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. (2007); 318(5855): 1469-1472
- Gow M.L., Garnett S.P., Baur L.A. and Lister N.B. The Effectiveness of Different Diet Strategies to Reduce Type 2 Diabetes Risk in Youth. *Nutrients*. (2016); 8(8): 486
- Grant S.F, Li M., Bradfield J.P., Kim C.E., Annaiah K., et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS One*. (2008); 3: e1746.
- Grau K., Hansen T., Holst C., Astrup A., Saris W.H., Arner P., Rossner S., Macdonald I., et al. Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese Europeans. *Int J Obese (Lond)*. (2009); 33(11): 1227-1234
- Greco M., Chiefari E., Montalcini T., Accattato F., Constanzo F., Pujia A., Foti D., et al. Early Effects of Hypocaloric, Mediterranean Diet on Laboratory Parameters in Obese Individuals. *Mediators Inflamm*. (2014); 2014:750860

- Gregoire F.M. Adipocyte Differentiation: From Fibroblast to Endocrine Cell. *Exp Biol Med.* (2001); 226(11): 997-1002
- Gruber J. and Frakes M. Does falling smoking lead to rising obesity. *Journal of Health Economics.* (2006); 25: 183-197
- Gustavsson J., Mehliq K., Leander K., Berq C., Toqnon G., Strandhaqen E., Bjorck L., etal. FTO gene variation, macronutrient intake and coronary heart disease risk: a gene-diet interaction analysis. *Eur J Nutr.* (2016); 55(1):247-255
- Harbron J., Merwe L., Zaahl M.G., Kotze M.J. and Senekal M. Fat Mass and Obesity- associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, physical health and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients.* (2014); 6(8): 3130-3152
- Haupt A., Thamer C., Machann J., Kirchhoff K., Stefan N., Tschritter O., Machicao F. etal. Impact of variation in FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat and weight loss. *Obesity (Silver Spring).* (2008); 16(8): 1969-1972
- Haupt A., Thamer C., Staiger H., Tschritter O., Kirchhoff K., Machicao F. and Haring H.U. Variation in the FTO gene influence food intake but not energy expenditure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* (2009); 117(4): 194-197
- Hedrick P. Genetics of Populations. Sudbury, Massachusetts: *Jones & Bartlett Publishers.* (2011). Retrieved 8 July 2013.
- Herrera B.M., Keildson S. and Lindgren C.M. Genetics and Epigenetics of obesity. *Maturitas.* (2011); 69(1): 41-49
- Hinney A., Bettecken T., Tarnow P., Brumm H., Reichwald K., Lichtner P., Scherag A. etal. Prevalence, Spectrum and functional characterization of melanocortin- 4 receptor gene mutations in a representative population- based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab.* (2006); 91(5): 1761-1769
- Hinney A., Nguyen T.T., Scherag A., Friedel S., Bronner G., Muller T.D., Grallert H. et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS ONE.* (2007); 2: e1361
- Hinney A. and Hebebrand J. Polygenic obesity in humans. *Obes Facts.* (2008); 1(1): 35-42
- Hinney A., Vogel C.I.G. and Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* (2010); 19(3): 297-310

- Huvenne H. and Dubern B. Monogenic forms of obesity. In: *Molecular Mechanisms Underpinning the Development of Obesity*. C. Nobrega, R. Rodriguez- Lopez (eds), *Switzerland: Springer*. (2014):9-21
- Huvenne H., Tounian P., Clement K. and Dubern B. Obesity. In: *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders (Second Edition)*. R. E. Weiss, S. Refetoff (eds), *Amsterdam: Academic Press*. (2016): 291-305
- Institute of Medicine (2005). *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, DC: The National Academies Press. doi:<https://doi.org/10.17226/10490>.
- Johnson L., van Jaarsveld C.H., Emmett P.M., Rogers I.S., Ness A.R., Hattersley A.T. et al. Dietary energy density affects fat mass in early adolescents and is not modified by FTO variants. *PLoS One*. (2009); 4: e4594
- Karra E., O'Daly O.G., Choudhury A.I., Youssef A., Millership S., Neary M.T., Scott W.R. et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest*. (2013); 123(8): 3539-51.
- Keen C.L. Chocolate: Food as Medicine/ Medicine as Food. *J Am Coll Nutr*. (2001); 20(5): 436S-439S
- Keys A. Seven Countries. A multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. *Harvard University Press:Cambridge*. (1980).
- Keys A., Menotti A., Karvonen M.G., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R. et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J. Epidemiol*. (1986); 124(6): 903-915
- Kilpelainen T.O., Qi L., Brage S., Sharp S.J., Sonestedt E., Demerath E., Ahmad T. et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218.166 adults and 19.268 children. *PLoS Med*. (2011); 8(11): e1001116
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H and Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. (1999); 402: 656-660.
- Kopelman P.G. Obesity as a medical Problem. *Nature* .(2000); 404(6778): 653-43
- Koukourikos K., Lavdaniti M. and Avramika M. An overview on childhood obesity. *Prog Health Sci*. (2013);3(1):128-133
- Koukourikos K., Tsaloglidou A. and Kourkouta L. Muscle Atrophy in Intensive Care Unit Patients. *Acta Inform Med*. (2014);22(6):406-410

- Labayen I., Ruiz J.R., Huybrechts I., Ortega F.R., Arenaza L., Gonzalez-Gross M., Widhalm K. et al. Dietary fat intake modifies the influence of the FTO rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: The HELENA cross-sectional study. *NMCD*. (2016); 26(10): 937-943
- Lairon D. Chapter 28- The Mediterranean Diet and Adiposity. In: *The Mediterranean Diet: An Evidence- Based Approach*. V.R. Preedy, R.R. Watson (eds), *United States of America: Elsevier*, (2015): 303-302
- Lappalainen T., Lindstrom J., Paananen J., Eriksson J.G., Karhunen L., Tuomilehto J. and Uusitupa M. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes prevention study. *Br J Nutr*. (2012); 108(10): 1859-1865
- Larsen T.M., Dalskov S.M., Van Baak M., Jebb S.A., Papadaki A., Pfeiffer A.F.H., Martinez A. et al. Diet with High or Low Protein Content and Glycemic Index for Weight-Loss Maintenance. *N Engl J Med*. (2010); 363: 2102-03
- Ledikwe J.H., Blank H.M., Khan L.K., Serdula M.K., Seymour J.D., Tohil B.C., Rolls B.J. Dietary energy density is associated with energy intake and weight status in US adults. *Am J Clin Nutr*. (2006); 83(6):1362-1368
- Livingstone K.M., Morales C.C., Nawas-Carretero S., Sancristobal R., Forster H., O'Donovan C.B., Woolhead C. et al. Fat mass-and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in European adults: the Food4Me Study. *Br J Nutr*. (2016); 115(3): 440-448
- Llewellyn C.H., Trzaskowski M., Jaarsveld C.H.M., Plomin R. and Wardle J. Satiety mechanisms in genetic risk of obesity. *JAMA Pediatr*. (2014); 168(4): 338-344
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., Powell C. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. (2015); 518: 197-206
- Loos R.J.F. and Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. (2008); 9(3): 246-250
- Loos R.J.F. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. (2012); 26(2): 211-226
- Loria-Kohen V., Espinosa-Salinas I., Marcos-Pasero H., Lourenco-Noguera T., Herranz J., Molinas S., Reglero G. et al. Polymorphism in the CLOCK gene may influence the effect of fat intake reduction on weight loss. *Nutrition*. (2016); 32(4): 453-460

- Lubrano-Berthelier C., Cavazos M., Dubern B., Shapiro A., Le Stunff C., Zhang S., Picart F. et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *ANNALS*. (2003); 994: 49-57
- Martinez-Gonzalez M.A., Garcia-Arellano A., Toledo E., Salas-Salvado J., Buil-Cosiales P., Corella D., Covas M.I. et al. A 14-Item Mediterranean Diet Assessment Tool and Obesity Indexes among High-Risk Subjects: The PRIMED Trial. *PLoS One*. (2012); 7(8): e43134
- Martinez-Gonzalez M.A., Salas-Salvado J., Estruch R., Corella D., Fito M. and Ross E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED study. *Progress in Cardiovascular Diseases*. (2015); 58(1): 50-60
- Masotti A., Da Sacco L., Bottazzo G and Alisi A. Microarray Technology: A promising Tool in Nutrigenomics. *Crit Rev. Food Sci Nutr*. (2010); 50(7): 693-698
- McAuley K.A., Hopkins C.M., Smith K.J., McLay R.T., Williams S.M., Taylor R.W., Mann J.I. et al. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia*. (2005); 48(1):8-16
- McVay M.A., Voils C.I., Geiselman P.J., Smith V.A., Coffman C.J., Mayer S. and Yancy W.S. Food Preferences and weight change during low-fat and low-carbohydrate diets. *Appetite*. (2016); 1(103):336-43
- McCaffery J.M., Papandonatos G.D., Peter I., Huggins G.S., Raynor H.A., Delahanty L.M., Cheskin L.J. et al. Obesity susceptibility loci and dietary in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr*. (2012); 95: 1477-1486
- Mead M.N. Nutrigenomics: The genome- food interface. *Environ Health Perspect*. (2007); 115(12): A582
- Miles C.M and Wayne M. Quantitative trait locus (QTL) analysis. *Nature Education*. (2008);1(1):208
- Milunsky A. Your genetic destiny: know your genes, secure your health, save your life. *J Med Genet*. (2001); 39(11): 863
- Minster R.L., Hawley N.L., Su C.T., Sun G., Kershaw E.E., Cheng H., Buhule O.D. et al. A thrifty variant in CREBRF strongly influences body mass index in Samoans. *Nat Genet*. (2016);48(9):1049-54

- Moleres A., Ochoa M.C., rendo-Urteaga T., Martinez-Gonzalez M.A., Azcona san Julian M.C. and Marti A. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. *Br J Nutr.* (2012); 107(4): 533-538
- Montague C.T., Farooqi I.S., Whitehead J.P., Soos M.A., Rau H., Wareham N.J., Sewter C.P. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* (1997); 387(6636): 903-8
- Müller T.D., Hinney A., Scherag A., Ngugen T.T., Schreiner F., Schafer H., Hebebrand J. et al. Fat mass and obesity associated gene (FTO): No significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet.* (2008); 9: 85
- Mutch D.M. and Clement K. Unravelling the genetics of human obesity. *PLoS Genet.* (2006); 2(12): e188
- Neel J.V. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress” *Am J Hum Genet.* (1962);14: 353-362
- Noto H., Goto A., Tsujimoto T. and Noda M. Low Carbohydrate Diets and All-cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* (2013); 8(1): e55030
- Ortega-Azorin C., Sorli J.V., Asensio E.M., Coltell O., Martinez-Gonzalez M.A., Salas-Salvado J., Covas M.I. et al. 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. *Cardiovasc Diabetol.* (2012); 11: 137
- Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Pitsavos C. and Stefanidis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition.* (2006); 22(5):449-56
- Panagiotou G. and Nielsen J. Nutritional Systems Biology: Definitions and approaches. *Annu Rev Nutr.* (2009); 29: 329-339
- Paoli A., Bianco A., Grimaldi K.A., Lodi A. and Bosco G. Long Term Successful Weight Loss with a Combination Biphasic Ketogenic Mediterranean Diet and Mediterranean Diet Maintenance Protocol. *Nutrients* (2013); 5: 5205-5217
- Pavlidis C., Patrinos G.P. and Katsila T. Nutrigenomics: A controversy. *Appl Transl Genom.* (2015); 4: 50-53



- Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern J.S., Pi-Sunyer F.X. and Eckel R.H. Obesity and Cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2006); 26(5): 968-976
- Preedy V.R. and Watson R.R. The Mediterranean Diet- An evidence-based approach. *Elsevier: Academic Press.* (2015)
- Prentice A.M. and Jebb S.A. Fast foods, energy density and Obesity: a possible mechanistic link. *Obesity Reviews.* (2003); 4(4): 187-194
- Puhl R.M. and Heuer C.A. The Stigma of Obesity: A review and Update. *Obesity.* (2012);17(5):941-964
- Qi Q., Downer M.K, Kilpelainen T.O., Taal H.R., Barton S.J., Ntalla I., Standl M. et al. Dietary intake, FTO genetic variants, and adiposity: a combined analysis of over 16.000 children and adolescents. *Diabetes.* (2015); 64(7): 2467-2476
- Rao K.R., Lal N. and Giridharan N.V. Genetic & Epigenetic approach to human obesity. *Indian J Med Res.* (2014); 140(5): 589-603
- Razquin C., Martinez J.A., Martinez-Gonzalez M.A., Bes-Rastrollo M., Fernandez-Crehuet J. and 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: 266-272
- Riboli E., Hunt K.J., Sliman N., Ferrari P., Norat T., Fahey M., Charondière U.R., et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr.* (2002); 5(6B):1113-1124
- Rimbach G. and Minihane A.M. Nutrition Society Silver Medal Lecture Nutrigenetics and personalized nutrition: how far have we progressed and are we likely to get there? In: Conference on Multidisciplinary approaches to nutritional problems, NS Proceedings of the Nutrition Society, University of Nottingham on 30 June- 3 July 2008, (2009): 162-72
- Risvas G., Papaioannou I., Panagiotakos D. B., Farajian P., Bountziouka v., Zampelas A. Perinatal and family factors associated with preadolescence overweight/obesity in Greece: The GRECO study. *Journal of Epidemiology and Global Health.* (2012); 2(3): 145-153

- Rolls B.J., Ello-Martin J.A. and Tohill B.C. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetables consumption and weight management. *Nutr Rev.* (2004); 62(1): 1-17
- Roswall N., Angquist L., Ahluwalia T.S., Romaguera D., Larser S.C., Ostergaard J.N., Halkjaer J. et al. Association between Mediterranean and Nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and TCF7L2 loci. *Am J Clin Nutr.* (2014); 100(4): 1188-1197
- Rouskas K., Kouvatsi A., Paletas K., Papazoglou D., Tsapas A., Lobbens S., Vatin V. et al. Common variations in the FTO, MC4R, THEM18, PRL, A1F1 and PCSK1 show evidence of association with adult obesity in the Greek population. *Obesity.* (2012); 20(2): 389-395
- Rukh G., Sonestedt E., Melander O., Hedblad B., Wirfalt E., Ericson M. and Orholm Melander M. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmo Diet and Cancer Study. *Genes and Nutrition.* (2013); 8(6): 535-547
- Sales N.M.R., Pelegrini P.B. and Coersch M.C. Nutrigenomics: Definition and advantages of this new science. *J Nutr Metab.* (2014); 2014: 202759
- Sandholt C.H., Hansen T and Pederson O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. *Nutr Diabetes.* (2012); 2(7): e37
- Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Nutr Biochem.* (2007); 18(3): 149-60
- Scuteri A., Sanna S., Chen W.M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.* (2007); 3: e115
- Seagle H.M., Strain G.W., Makvis A. and Reeves R.S. Position of American Dietetic Association: Weight management. *J Am Diet Assoc.* (2009); 109(2): 330-46
- Shai I., Schwarzfuchs D., Henkin D., Shahar D.R., Witkow S., Greenberg I., Golan R., et al. Weight Loss with a Low-Carbohydrate, Mediterranean, or Low-Fat Diet. *N Engl J Med.* (2008); 359: 229-241
- Singh R.K., Kumar P. and Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies.* (2017); <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>
- Slack J. Genes: A very short introduction. *Oxford: University Press,* (2014)

- Soleas G.J., Diamandis E.P., Goldberg D.M. Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone. *Clinical Biochemistry*. (1997); 30: 91-113
- Sonestedt E., Roos C., Gullberg B., Ericson U., Wirfalt E. and Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr*. (2009); 90: 1418-142
- Sonestedt E., Gullberg B., Ericson U., Wirfalt E., Hedblad B., and Orho-Melander M. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in the FTO. *Int J Obes*. (2011); 35(8): 1041-1049
- Speakman J. R., Rance K. A., et al. "Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure." *Obesity (Silver Spring)*. (2008);16(8): 1961- 1965
- Speakman J.R. The fat mass and obesity related (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. *Curr Obes Rep*. (2015); 4(1): 73-91
- Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Allen H.L. et al. Associations analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*. (2010); 42: 937-938
- Suviolahti E., Oksanen L.J., Ohman R.M., Ridder- Strale M., Tuomi T., Kaprio A. et al. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J Clin Invest*. (2003); 112: 1762-1772
- Swinburn B.A., Caterson I., Seidell J.C. and James W.P.T. Diet, nutrition and prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutrition*. (2004);7(1A):123-146
- Tao Y.X. The Melanocortin- 4 receptor: physiology, pharmacology and pathophysiology. *Endocr Rev*. (2010);31(4): 506-543
- Tay J., Brinkworth G.D., Noakes M., Keogh J. and Clifton P.M. Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects. *J Am Coll Cardiol*. (2008); 51(1): 59-67
- Thunder M., Mangai S. and Cooper R. Nutrigenetics, Nutrigenomics and the future of dietary advice. *Food and Nutrition Sciences*. (2013); 4(10): 999-1003
- Ursu R.I., Badiu C., Ursu G.F., Craciunescu I. and Severin E. The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort. *J Med Life*. (2015); 8(2): 232-238

- Van Itallie T.B. Health Implications of Overweight and Obesity in United States. *Ann Intern Med.* (1985); 103: 983-988
- Vansconcelos F.A.G. The science of nutrition and dietetics to nutrigenomics. *Revista de Nutricao.* (2010); 23(6): 935-945
- Venter J.C., Adams M.D., Meyers E.W., Li P.W., Mural R.J., Sutton G.G., Smith H.O. et al. The Sequence of the human genome. *Science.* (2001); 291: 1304-1351
- Vernarelli J.A., Mitchell D.C., Rolls B.J. and Hartman T.J. Dietary Energy Density is Associated with Obesity and Other Biomarkers of Chronic disease in US adults. *Eur J Nutr.* (2015); 54(1):59-65
- Waalen J. The genetics of human obesity. *Translational Research.* (2014); 164(4): 293-301
- Walker B.R. Cortisol- cause and cure for metabolic syndrome. *Diabetic Medicine.* (2006); 23(12): 1281-1288
- Wardle J., Llewellyn C.H., Sanderson S.C. and Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes.* (2009); 33: 42-45
- Weigle D.S. Human Obesity- Exploding the Myths. *West J Med.* (1990); 153(4): 421-428
- WHO. Obesity preventing and managing the Global Epidemic. *Report of a WHO Consultation on Obesity.* (1997).
- WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO Consultation.* (Technical Report Series 894). (2000).
- Wilding J.P.H. Causes of Obesity. *Practical Diabetes International.* (2001); 18(8): 288-292
- WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* (2004); 363(9403): 157-163
- Willer C.J., Speliotes E.K., Loos R.J., Li S., Lindgren C.N., Heid I.M. et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* (2009); 41(1): 25-41
- Willet W.C., Sacks F., Trichopoulou A., Drescher G., Ferro-Lucci A., Helsing E. and Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* (1995); 61(6): 1402S-1406S

- Wood, E.J. "The encyclopedia of molecular biology". *Biochemical Education*. (1995); 2(2):1165
- Wright S.M. and Aronne L.J. Causes of Obesity. *Abdom Imaging*. (2012); 37(5): 370-2
- Xia Q. and Grant S.F.A. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci*. (2013); 1281(1): 178-190
- Yazdi F.T., Clee S.M. and Meyer D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ*. (2015); 3: e856
- Zhang G., Karns R., Narancic N.S., Sun G., Cheng H., Missoni S., Durakovic Z. et al. Common SNPs in FTO gene are associated with obesity related anthropometric traits in an island population from the eastern Adriatic coast of Croatia. *PLoS One*. (2010);5(4): e10375
- Zhang X., Qi Q., Zhang C., Hu F.B., Sacks F.M. and 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(11): 3005-3011
- Zheng Y., Huang T., Zhang X., Rood J., Bray G.A., Sacks F.M. and Qi L. Dietary fat modifies the effects of FTO genotype on changes in insulin sensitivity. *J Nutr*. (2015); 145(5): 977-982
- Ziogou T., Fradelos E. and Kourkouta L. The use of exercise in mental health care. *American Journal of Nursing Science*. (2015);4(2-1):16-21
- Αλεπόρου- Μαρίνου Β., Αργυροκαστρίτης Α., Κομητοπούλου Α., Πιαλόγλου Π. Και Σγουρίτσα Β. Βιολογία Θετικής Κατεύθυνσης Γ' Τάξης Γενικού Λυκείου. *Αθήνα: Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων*, (2009)
- Ζαμπέλας Α. Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας. *Π.Χ. Πασχαλίδης*. (2007)
- Καναβάκης Ε. και Ξαϊδάρα Α. Η χαρτογράφηση του γονιδιώματος. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*. (2001); 18(5): 475-484
- Κατσίκης Η., Φλωράκης Δ. και Πανίδης Δ. Παχυσαρκία: αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση. *Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Γράμμα Βαρθολομαίος*, (2009)

- Περιοδική Επιστημονική Ενημέρωση της Ελληνικής Ιατρικής Εταιρίας Παχυσαρκίας, *τεύχος 26<sup>ο</sup>*, 2012
- Τριχοπούλου Α. Μεσογειακή Διατροφή, παραδοσιακά μεσογειακά τρόφιμα και υγεία. *Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας- Διατροφής*. (2010); 1(1): 13-15
- Φλωράκης Δ., Κατσίκης Η., Καρκανάκη Α., Χατζηδημητρίου Δ., Ζουρνατζή Β. και Πανίδης Δ. Παχυσαρκία Ι: Ορισμός, ταξινόμηση, αιτιολογία, παθοφυσιολογία. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία*. (2009); 21(4): 299-310