



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ»**

ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**«Γενετικό υπόβαθρο και συνέπειες ύπνου μετά από τρίμηνη διατροφική
παρέμβαση σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες Έλληνες»**

Διπλωματική Εργασία

Τσιώνη Σπυριδούλα

Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES AND EDUCATION

DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS

POSTGRADUATE PROGRAM

<<APPLIED NUTRITION AND DIETETICS>>

COURSE MOLECULAR NUTRITION

<<Clock genes association and sleeping habits after a 3-month nutritional intervention in overweight and obese Greeks adults>>

Master Thesis

Tsioni Spyridoula

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δεδούσης Γεώργιος (Επιβλέπων)

**Καθηγητής Μοριακής- Γενετικής και Διατροφογενετικής, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Αλεξίου Χατζάκη Αικατερίνη

**Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, Ιατρική ΔΠΘ, Διευθύντρια Ινστιτούτου
Αγροδιατροφής και Επιστημών Ζωής,
Ερευνητικό Κέντρο ΕΛΜΕΠΑ**

Καλιώρα Ανδριάννα

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Τσιώνη Σπυριδούλα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Δεδούση Γεώργιο κυρίως για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την υπομονή που έκανε κατά τη διάρκεια υλοποίησης της πτυχιακής εργασίας μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στη μεταδιδακτορική ερευνήτρια Δρ. Ιωάννα-Παναγιώτα Καλαφάτη αλλά και στην διδακτορική φοιτήτρια Καφύρα Μαρία για την πολύτιμη και άποψη συνεργασία που είχαμε σε όλη τη διάρκεια της εργασίας μου.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, η οποία είναι δίπλα μου σε κάθε μου βήμα.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	12
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΥΠΝΟΣ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.2: ΤΥΠΟΙ ΥΠΝΟΥ.....	14
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.3: ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΥΠΝΟΥ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.4: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.5: ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.6: ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ.....	20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.8: ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2.1: ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2.2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3: ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3.1: ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3.2: ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	39
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3.3: ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.1: ΣΚΟΠΟΣ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.2: ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.3: ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.4: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	45
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.5: ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.6: ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ.....	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.7: ΠΛΑΤΦΟΡΜΑ.....	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.8: ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΥΠΝΟΥ	48
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.9: ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.10: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.1: ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	53
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.2: ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ	55
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	69

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1: Η εξέλιξη του ύπνου κατά τη διάρκεια μιας νύχτας	15
Εικόνα 2: Αναπαράσταση του συστήματος τοποθέτησης ηλεκτροδίων	16
Εικόνα 3: Η θέση του υπερχιασματικού πυρήνα.....	20
Εικόνα 4: Μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν τη δραστηριότητα του κερκάδιου ρολογιού.....	21

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1: Γονίδια ύπνου	26
Πίνακας 2: Γονίδια και πολυμορφισμοί τους	27
Πίνακας 3: Παχυσαρκία παιδιών κάτω των 5 χρόνων ανά έτη	32
Πίνακας 4: Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις Ευρωπαϊκές χώρες	34
Πίνακας 5: Δημογραφικοί παράγοντες συσχετιζόμενοι με εκτιμήσεις κληρονομικότητας ΔΜΣ [58].....	37
Πίνακας 6: Ερωτηματολόγιο ύπνου	48
Πίνακας 7: Στατιστικά στοιχεία δείγματος	53
Πίνακας 8: Διακύμανση των μεταβλητών στο γενικό σύνολο	54
Πίνακας 9: περιγραφικά χαρακτηριστικά του AIS στα άτομα που ανέφεραν τα χαρακτηριστικά τουλάχιστον 3 φορές ανά εβδομάδα	54
Πίνακας 10 : Μεταβολές AIS	55
Πίνακας 11: Μεταβολές στο AIS ανάλογα με την προσκόλληση στα δύο διαφορετικά διατροφικά πρότυπα	56
Πίνακας 12: Γραμμικές παλινδρομήσεις AIS με διόρθωση για την ηλικία , το φύλο και το ΔΜΣ.....	57
Πίνακας 13: Συχνότητες Μονονουκλεοτιδικών Πολυμορφισμών.....	58
Πίνακας 14: Συσχετίσεις των εξεταζόμενων πολυμορφισμών με το AIS στο συνολικό πληθυσμό των εξεταζόμενων	60
Πίνακας 15: Συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών και του AIS στους εξεταζόμενους που τα χαρακτηριστικά τους >3 φορές την εβδομάδα	61
Πίνακας 16: Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων πολυμορφισμών και της μεταβολής στο AISscore για όλους τους συμμετέχοντες.....	62

Κατάλογος σχημάτων

Σχήμα 1: Η λειτουργία του μοριακού ρολογιού	22
Σχήμα 2: Η φυσιολογική ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης	35

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ύπνος αποτελεί μια από τις βασικές και σημαντικές λειτουργίες του οργανισμού, και χαρακτηρίζεται ως μια συνεχόμενη κατάσταση με περιορισμένες περιβαλλοντικές αντιδράσεις με επίδραση τη φυσιολογική λειτουργία οργανισμού. Ο κιρκάδιος ρυθμός, δηλαδή το βιολογικό ρολόι του οργανισμού, καλύπτει τη δραστηριότητα του ύπνου σε ένα 24ωρο και είναι σημαντικός τόσο για τη διαμόρφωση της σωματικής δραστηριότητας όσο και για τη κατανάλωση της τροφής. Το γενετικό υλικό του οργανισμού είναι υπεύθυνο για τις παραπάνω λειτουργίες του ύπνου, οι οποίες καθορίζονται από τη γονιδιακή έκφραση. Από τη γονιδιακή έκφραση καθορίζεται, κατά ένα μέρος, και η νόσος της παχυσαρκίας, η οποία τα τελευταία χρόνια πλήττει όλο και περισσότερα άτομα.

Σκοπός της παρούσας παρέμβασης είναι να καταγραφούν οι πιθανές μεταβολές της ποιότητας ύπνου και η συσχέτισή τους με το γενετικό υπόβαθρο υπέρβαρων και παχύσαρκων ενήλικων Ελλήνων κατά τη διάρκεια μιας εξάμηνης διατροφικής παρέμβασης.

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις και αιμοληψία κατά την έναρξη, στους τρεις μήνες και το τέλος της παρέμβασης. Η παρέμβαση στηρίχτηκε τόσο στη δια ζώσης επαφή όσο και στην εξ αποστάσεως επικοινωνία. Οι εθελοντές κατέγραφαν τα ανθρωπομετρικά τους στοιχεία και απαντούσαν κάθε μήνα ερωτηματολόγια ύπνου, καθώς ακολουθούσαν μια διατροφή απώλειας βάρους.

Από τα ερωτηματολόγια ύπνου υπολογίστηκε το σκορ με σκοπό την εκτίμηση της ποιότητας ύπνου κάθε ατόμου σε κάθε χρονική στιγμή, ενώ από την αιμοληψία αξιοποιήθηκε το γενετικό υλικό για τον προσδιορισμό γονιδίων με σκοπό τον προσδιορισμό πιθανόν συσχετίσεων τους με το σκορ των ερωτηματολογίων ύπνου.

Το σκορ φάνηκε να έχει μια μεταβολή δείχνοντας μια βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου κατά τον τρίτο μήνα μετά από τη τρίμηνη διατροφική παρέμβαση. Στην ανάλυση των σκορ με βάση το φύλο δε βρέθηκε καμία μεταβολή. Στη συνέχεια από τα διαθέσιμα γενετικά δεδομένα επιλέχθηκαν 7 πολυμορφισμοί και συσχετίστηκαν με τα σκορ σε κάθε μήνα με βάση το προσθετικό μοντέλο. Ένας πολυμορφισμός βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα τον τρίτο μήνα και στις δυο ομάδες. Πιο συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός rs4587807 βρέθηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με την ποιότητα ύπνου, καθώς για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου το σκορ των ερωτηματολογίων ύπνου αυξάνεται και κατ' επέκταση η εκτίμηση της ποιότητας του ύπνου μειώνεται. Επιπλέον, οι πολυμορφισμοί συσχετίστηκαν με τη μεταβολή των σκορ από την έναρξη έως τον τρίτο μήνα και από την έναρξη ως τον έκτο μήνα. Μόνο κατά τη μεταβολή από την έναρξη ως τον έκτο μήνα βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα, με τον πολυμορφισμό rs4587807 να επιβαρύνει τη μεταβολή σκορ και στις δυο ομάδες. Για το ίδιο χρονικό διάστημα βρέθηκε πως ο πολυμορφισμός rs8043757 μειώνει τη

μεταβολή του σκορ κατά 1.44 για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου, άρα αυξάνεται η ποιότητα του ύπνου.

Συμπερασματικά, η ποιότητα του ύπνου παρατηρείται να μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης, ενώ ο πολυμορφισμός rs4587807 φαίνεται να έχει μια συσχέτιση στη μείωση της ποιότητας του ύπνου μέχρι τον τρίτο μήνα.

Λέξεις κλειδιά: ύπνος, παχυσαρκία, υπέρβαρο, γονίδια, διατροφική παρέμβαση

ABSTRACT

Sleep is one of the basic and important organism's functions and it is characterized as a continuous condition with limited environmental reactions affecting body's normal function. The circular rhythm, which is the body's biological clock, covers sleep activity in a 24-hour period and it is important both for forming physical activity and food consumption. The body's genetic material is responsible for the above sleep functions, which are determined by gene expression. Gene expression also determines, in part, the disease of obesity, which in recent years has affected more and more people.

The purpose of this intervention is to record potential changes in sleep quality and their correlation with the genetic background of overweight and obese Greek adults during a six-month dietary intervention. Participants underwent anthropometric measurements and blood sampling at the beginning, at the three months and at the end of the intervention. The intervention was based on both live contact and distance communication. Volunteers recorded their anthropometric data and sleep questionnaires were answered for each month, as they followed a weight loss diet.

From the sleep questionnaires the score was calculated in order to assess the sleep quality of each individual at each time point, while the genetic material was used to identify genes from the blood sample, in order to determine their possible correlations with the sleep questionnaires' score. The score seemed to have a change indicating an improvement in sleep quality in the third month after three-month dietary intervention. No change was found in scores' analysis based on gender. Subsequently, 7 polymorphisms were selected from the available genetic data and they associated with scores in each month using prosthetic model. A polymorphism was found to have statistically significant results in the third month in both groups. More specifically, the rs4587807 polymorphism was found to be having a negative correlation with sleep quality, as the score's questionnaire increases for each risk allele and it is estimated that the assessment of the sleep quality decreases. In addition, polymorphisms were associated with score's change from the beginning to third month and from the beginning to sixth month. Only during the change from the beginning to sixth month, statistically significant findings were found, with rs4587807 polymorphism burdening the scores' change in both groups. During the same time, it was found that rs8043757 polymorphism reduces the score's change by 1.44 for each risk allele, so the quality of sleep increases.

In conclusion, sleep quality is observed to change during the dietary intervention, while rs4587807 polymorphism seems to have an association with reducing sleep quality by the third month

Key words: sleep, obesity, overweight, genes, dietary intervention

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. **EEG** (Electroencephalography): ηλεκτροεγκεφαλογράφημα
Εξέταση κατά την οποία μετράται η ηλεκτρική δραστηριότητα στο εγkéφαλο και καταγράφονται τα μοτίβα των εγκεφαλικών κυμάτων
2. **EMG** (Electromyogram): ηλεκτρομυογράφημα
Εξέταση κατά την οποία διερευνώνται στο εργαστήριο πιθανές παθήσεις του περιφερικού νευρικού συστήματος
3. **EOG** (Electrooculography): ηλεκτροφθαλμογράφημα
Εξέταση κατά την οποία καταγράφεται η κίνηση των ματιών κατά τη διάρκεια του ύπνου
4. **NREM** (Non rapid eye movement): τύπος ύπνου, ο οποίος χαρακτηρίζεται από μη γρήγορη κίνηση των ματιών
5. **PSG** (Polysomnography): πολυπνογραφία
Μέθοδος καταγραφής πιθανών διαταραχών κατά τη διάρκεια του ύπνου
6. **REM** (Rapid eye movement): τύπος ύπνου, ο οποίος χαρακτηρίζεται από έντονη κινητικότητα των ματιών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΥΠΝΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ύπνος είναι γνωστός ως μια συνεχόμενη κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός ηρεμεί και οι αλληλεπιδράσεις με το περιβάλλον είναι περιορισμένες. Είναι μία φυσιολογική κατάσταση και αφορά κυρίως τους οργανισμούς που διαθέτουν κεντρικό νευρικό σύστημα. Κατά τη διάρκειά του, υπάρχει μειωμένη αντιληπτική ικανότητα και ελάχιστες πιθανότητες αλληλεπίδρασης με το περιβάλλον. Έχει υπολογιστεί πως περίπου το ένα τρίτο της ζωής ενός ατόμου ξοδεύεται στον ύπνο. Χαρακτηρίζεται ως μια από τις βασικές και σημαντικές λειτουργίες του οργανισμού [1]. Οι ακριβείς λόγοι που τον κάνουν τόσο σημαντικό δεν είναι πλήρως καταγεγραμμένοι αλλά φαίνεται να βοηθά στην φυσιολογική αλλά τη γνωστική λειτουργία του οργανισμού [2]. Επίσης, ο ύπνος φαίνεται να επιδρά και τον συναισθηματικό κόσμο του καθενός. Σύμφωνα με μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε το 2018, υποστηρίζεται πως η λειτουργία του ύπνου συνδέεται με τις συναισθηματικές επεισοδιακές αναμνήσεις. Πιο συγκεκριμένα, η έλλειψη του μπορεί να οδηγήσει σε αρνητική συναισθηματική φόρτιση την επόμενη ημέρα. Με αυτό τον τρόπο, το άτομο λαμβάνει όλα τα εξωτερικά ερεθίσματα με αρνητισμό [3]. Μια άλλη πολύ σημαντική επίπτωση της λειτουργίας του ύπνου είναι η συμβολή του στο σχηματισμό ανοσοποιητικής μνήμης. Έχει παρατηρηθεί μετά από έρευνα πως ο ύπνος σε φυσιολογική διάρκεια μπορεί να ενισχύσει το σχηματισμό της ανοσολογικής μνήμης, ειδικά μετά από έναν εμβολιασμό, όπως για παράδειγμα το εμβόλιο κατά της γρίπης [4]

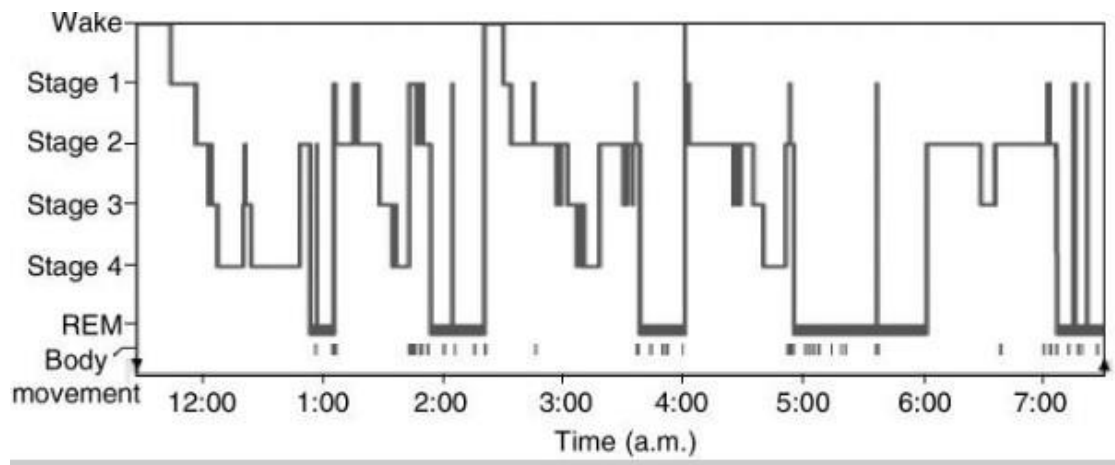
Από την άλλη πλευρά σε πιο ακραίες καταστάσεις, η έλλειψη του μπορεί να επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις στον οργανισμό, ακόμα και το θάνατο. Δεν είναι τυχαίο πως έχει χαρακτηριστεί και συγκριθεί με τη μοιραία επίπτωση που μπορεί να προκαλέσει το αίσθημα της πείνας.[5]. Ακόμα, η έλλειψη ύπνου μπορεί έμμεσα να επιφέρει και άλλες οδυνηρές συνέπειες, όπως για παράδειγμα τα ατυχήματα που μπορεί να προκληθούν κατά τη διάρκεια της οδήγησης όταν ο οδηγός κοιμηθεί χωρίς να το καταλάβει [2]. Έχει παρατηρηθεί πως τα άτομα που συνήθως εμπλέκονται σε τέτοιου είδους ατυχήματα είναι νεότερης ηλικίας, περίπου 25 χρόνων [6]. Από αυτά που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι αυτονόητο πως ο φυσιολογικός ύπνος είναι απαραίτητος και ζωτικής σημασίας τόσο άμεσα την απώλεια της ζωής όσο και έμμεσα μέσω κάποιου δυστυχήματος.

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει δημιουργηθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να κοιμάται συγκεκριμένες ώρες ανάλογα με τις ανάγκες του. Ο μέσος όρος ύπνου κυμαίνεται από 6-7 ώρες και έχει συσχετιστεί με τη μακροζωία και την ομαλή καρδιακή λειτουργία του ατόμου [7]. Από την άλλη έχει αναφερθεί πως η διάρκεια του ύπνου μπορεί να διαφέρει από εποχή σε εποχή[8]. Τόσο η μικρότερη όσο και η μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου από το φυσιολογικό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και πιθανά εγκεφαλικά και καρδιαγγειακά επεισόδια. Ακόμα, το πρόβλημα της αϋπνίας συσχετίζεται με δυσκολία στη συγκέντρωση, απώλεια μνήμης και ενέργειας, κόπωση και συναισθηματική αστάθεια. Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερα άτομα πάσχουν από προβλήματα ύπνου, που ίσως να οφείλονται στο άγχος και τους γρήγορους ρυθμούς ζωής [9]. Μια άλλη σημαντική συσχέτιση της διάρκειας του ύπνου και της ανθρώπινης υγείας είναι η εμφάνιση παχυσαρκίας. Έχει υπολογιστεί πως η σύντομη διάρκεια ύπνου σχετίζεται με 45-55% πιθανότητες για εμφάνιση παχυσαρκίας είτε αφορά ενήλικες είτε παιδιά [10].

Αν και ύπνος χαρακτηρίζεται από μια συνεχόμενη κατάσταση με περιορισμένες περιβαλλοντικές επιδράσεις, αποτελείται από δύο επιμέρους τύπους, ο ύπνος τύπου REM, χαρακτηριστικό του η ταχεία κίνησης των οφθαλμών και ο ύπνος των βραχέων κυμάτων [11].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.2: ΤΥΠΟΙ ΥΠΝΟΥ

Ο φυσιολογικός ύπνος αποτελείται από δύο επιμέρους τύπους: τον NREM (non-rapid eye-movement), αυτόν δηλαδή της μη γρήγορης κίνησης των ματιών και τον REM (rapid eye-movement), αυτόν δηλαδή της γρήγορης κίνησης των ματιών. Οι δύο αυτοί τύποι είναι κυκλικοί κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου, αλλά η δράση της εναλλαγής τους δεν είναι πλήρως κατανοητή [12]. Για τον κάθε τύπο πραγματοποιήθηκε ειδική εξέταση για την εύρεση περισσότερων πληροφοριών για την κατανόηση της λειτουργίας τους. Έτσι με τη χρήση της ηλεκτροεγκεφαλικής καταγραφής εντοπίστηκαν τα ηλεκτρικά πρότυπα του εγκεφάλου και βρέθηκαν τέσσερα διαφορετικά στάδια για τον τύπο NREM. Το κάθε ένα από αυτά έχει τις δικές του παραλλαγές και μοτίβα για τον εγκέφαλο, τις κινήσεις των ματιών και του μυϊκού τόνου [12].



Εικόνα 1: Η εξέλιξη του ύπνου κατά τη διάρκεια μιας νύχτας

Η μέση διάρκεια ύπνου ενός ενήλικα είναι περίπου οχτώ ώρες. Το πρώτο στάδιο του ύπνου είναι ο τύπος NREM και περίπου 80 λεπτά μετά περνά στο δεύτερο στάδιο, που είναι ο τύπος REM. Σε όλη τη διάρκεια του ύπνου οι δύο αυτοί τύποι εναλλάσσονται σε ένα 90λεπτο κύκλο. Ο τύπος του NREM καταλαμβάνει περίπου το 75-80% του συνολικού ύπνου ενώ το υπόλοιπο 20-25% ανήκει στο REM [13].

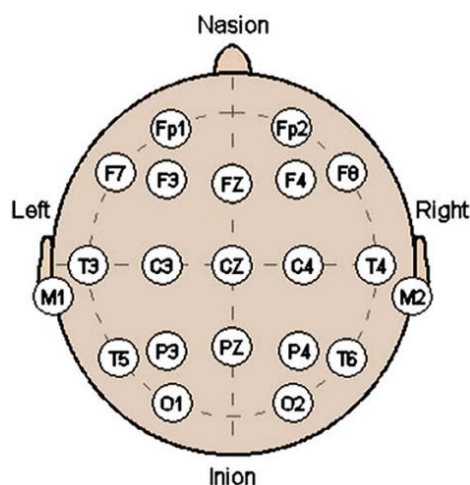
Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω ο τύπος του NREM διακρίνεται σε τέσσερα διαφορετικά στάδια. Το πρώτο στάδιο είναι το μεταβατικό από την αφύπνιση στον ύπνο και διαρκεί ένα με εφτά λεπτά στον πρώτο κύκλο, δηλαδή το 2-5% της συνολικής διάρκειας του ύπνου. Σε αυτό το στάδιο το άτομο μπορεί εύκολα να ξυπνήσει από οποιοδήποτε θόρυβο [12]. Το επόμενο στάδιο διαρκεί 10-25 λεπτά στον πρώτο κύκλο, δηλαδή 45-55% του συνολικού ύπνου. Το άτομο για να ξυπνήσει σε αυτή τη φάση χρειάζεται ένα πιο δυνατό θόρυβο. Το στάδιο αυτό θεωρείται ότι είναι πολύ σημαντικό για την υγεία της μνήμης [14]. Στο τρίτο και τέταρτο στάδιο πραγματοποιούνται κυρίως κατά το πρώτο τρίτο της νύχτας και χαρακτηρίζονται από αργού κύματος ύπνο. Το τρίτο στάδιο διαρκεί για πολύ λίγα λεπτά και καλύπτει μόνο το 3-8% του ύπνου, ενώ το τελευταίο στάδιο διαρκεί 20-40 λεπτά στον πρώτο κύκλο και χαρακτηρίζεται από αυξημένες ποσότητες δραστηριοτήτων υψηλής τάσης σε ένα ηλεκτροεγκεφαλογράφημα [12].

Ο τύπος REM, όπως προδίδει και το όνομά του, διακρίνεται από έντονη δραστηριότητα. Κατά τη διάρκειά του παρατηρείται ενεργοποίηση του εγκεφάλου, εκρήξεις γρήγορης κίνησης των ματιών και μυϊκή ατονία. Η διάρκειά του όμως είναι αρκετά μικρή, περίπου 1-5 λεπτά στον πρώτο κύκλο και αυξάνεται προοδευτικά στους επόμενους [12]. Τα όνειρα συνδέονται κυρίως με αυτό τον τύπο ύπνου, αφού φαίνεται πως η μυϊκή ατονία δρά αντίστροφα στην εγκεφαλική λειτουργία [15]. Ο τύπος REM αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην εδραίωση της μνήμης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.3: ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΥΠΝΟΥ

Πολλές φορές κρίνεται απαραίτητη η καταγραφή του ύπνου, με σκοπό τη μελέτη της φυσιολογίας του ή την ανακάλυψη τυχούσας διαταραχής. Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω λόγω της συμμετοχής πολλών οργάνων στη λειτουργία του ύπνου, όπως για παράδειγμα είναι τα μάτια και ο εγκέφαλος, για την καταγραφή του κρίνεται απαραίτητη η χρήση διαφόρων μηχανημάτων [16]. Έτσι η πολυυπνογραφία (Polysomnography- PSG), η καταγραφή του ύπνου, πραγματοποιείται σε εργαστήρια μελέτης σε τμήματα από κάποια νοσοκομειακή ή πανεπιστημιακή ερευνητική ομάδα. Τα κύρια μηχανήματα μιας πολυυπνογραφίας είναι το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (Electroencephalography-EEG), το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (Electrooculography-EOG) και το ηλεκτρομυογράφημα (Electromyogram-EMG). Εκτός από αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα μηχανήματα ανάλογα με το σκοπό που πραγματοποιείται η καταγραφή [16].

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) δίνει πληροφορίες για την επιφανειακή ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Τα δεδομένα που λαμβάνονται αφορούν κυρίως στον προσδιορισμό των τύπων του ύπνου και τον αριθμό των επεισοδίων. Η ακριβή καταγραφή απαιτεί την τοποθέτηση ηλεκτροδίων στις περιοχές του κρανίου και πραγματοποιείται συνήθως με χρήση αριθμών και γραμμάτων όπως φαίνεται στην εικόνα παρακάτω [16].



Εικόνα 2: Αναπαράσταση του συστήματος τοποθέτησης ηλεκτροδίων

Όπως φαίνεται και στην παραπάνω εικόνα, η περιοχή του κρανίου για την καλύτερη μελέτη διαχωρίζεται σε πόλους, οι οποίοι προσδιορίζονται με διαφορετικά γράμματα. Για παράδειγμα, το γράμμα F αφορά το μετωπιαίο πόλο. Παράλληλα, για τον προσδιορισμό της όψης, δηλαδή αν τα ηλεκτρόδια είναι τοποθετημένα αριστερά ή δεξιά, χρησιμοποιούνται οι αριθμοί [16].

Το ηλεκτροοφθαλμογράφημα (EOG) καταγράφει τη δραστηριότητα των ματιών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η χρήση του είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό των σταδίων του ύπνου. Η ανατομία του ματιού είναι αυτή που βοηθά στον προσδιορισμό των δραστηριοτήτων του ματιών. Πιο αναλυτικά ο κερατοειδής χιτώνας και ο αμφιβληστροειδής σχηματίζουν ένα δίπολο, με τον κερατοειδή να είναι το θετικό μέρος και τον αμφιβληστροειδή το αρνητικό. Οποιαδήποτε κίνηση του ματιού αλλάζει το σήμα στα ηλεκτρόδια και καταγράφεται ως ένα εκτόπισμα. Ακόμα και η αργή κίνηση του ματιού μπορεί να καταγραφεί [16].

Το ηλεκτρομυογράφημα (EMG) είναι σημαντικό για την καταγραφή των μυϊκών κινήσεων. Μπορεί κατά τη διάρκεια του ύπνου να μην πραγματοποιούνται μυϊκές κινήσεις, τουλάχιστον από αυτές που είναι εμφανείς, αλλά υπάρχουν και άλλες κινήσεις που μπορεί να πραγματοποιηθούν από τους μύς και να προκαλέσουν κάποια δυσφορία, όπως είναι για παράδειγμα οι κράμπες [17].

Για καλύτερα αποτελέσματα σε μια πολυπνογραφία χρησιμοποιούνται μηχανήματα προσδιορισμού της ποιότητας της αναπνοής [16]. Η πνευμονογραφία χρησιμοποιείται κυρίως για τον προσδιορισμό πιθανής άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτή η τεχνική επίσης, αποτελεί μέρος της καταγραφής του ροχαλητού. Κατά τη διαδικασία αυτή κύματα σχηματίζονται στον καταγραφέα, ενώ παράλληλα ένα μικρόφωνο λαμβάνει και ηχογραφεί το ροχαλητό, ενώ παράλληλα εξειδικευμένοι τεχνικοί κρατούν σημειώσεις, οι οποίες παρέχουν και τις απαραίτητες πληροφορίες. Η θέση του σώματος μπορεί να καθορίσει θα προκληθεί ή όχι ροχαλητό ή επεισόδιο άπνοιας [18]. Για το λόγο αυτό, τοποθετείται στο στήθος του ατόμου ένας αισθητήρας, ενώ κάποιες άλλες φορές ο ύπνος καταγράφεται από κάμερα ή για καλύτερα και πιο ακριβή αποτελέσματα από έναν ειδικό.

Κατά τη διάρκεια του ύπνου η καρδιά συνεχίζει να λειτουργεί κανονικά. Έτσι, το καρδιογράφημα αλλά και η οξυγονομέτρηση είναι πολύ πιθανό να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια μιας αξιολόγησης ύπνου. Με αυτό τον τρόπο, μπορεί να προσδιοριστεί οποιαδήποτε αρρυθμία της καρδιάς ή βραδυκαρδία. Από την άλλη ο προσδιορισμός του οξυγόνου γίνεται με τη μέθοδο της παλμικής οξυμετρίας, όπου καταγράφεται η διέλευση 2 μηκών κύματος φωτός ενός παλμικού αγγειακού κρεβατιού από τον έναν αισθητήρα στον άλλο. Το φως απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη ανάλογο με το ποσοστό οξυγόνου που εμπεριέχεται. Η

οξυμετρία ωστόσο καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι για παράδειγμα η θέση, η θερμοκρασία του σώματος αλλά και ο κερκάρδιος ρυθμός [16].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.4: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΥΠΝΟ

Παρά το γεγονός πως ο ύπνος έχει χαρακτηριστεί απαραίτητος για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού, δεν έχουν βρεθεί ακριβώς ποια είναι τα οφέλη του σε έναν οργανισμό και ποιοι είναι οι λόγοι που πραγματοποιούνται κάποιες συγκεκριμένες λειτουργίες [2]. Αρκετοί είναι αυτοί που πιστεύουν πως ο ύπνος είναι ένα μέσο αναπλήρωσης και αποκατάστασης των ενεργειακών υποστρωμάτων που έχουν καταναλωθεί κατά τη διάρκεια που ο οργανισμός είναι ξύπνιος, ενώ λόγω του χαμηλού μεταβολικού ρυθμού ο εγκέφαλος μπορεί να ενεργοποιήσει περισσότερες βιοσύνθετες αντιδράσεις [2]. Παρόλα αυτά όμως τα στοιχεία που υποστηρίζουν αυτή την άποψη δεν είναι αρκετά. Στον αντίποδα, πηγές υποστηρίζουν ότι η σύνθεση πρωτεϊνών κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι ελάχιστη, αφού ο οργανισμός πέφτει σε μια περίοδο ολονύχτιας νηστείας [2].

Η διαδικασία του ύπνου είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός διατηρεί την ενέργεια του. Η άμυνα του οργανισμού σε μια πιθανή μολυσματική ασθένεια είναι ο ύπνος. Κατά την ασθένεια αυτή παράγονται κυτοκίνες, οι οποίες ρυθμίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και επάγουν τον ύπνο. Έτσι με αυτό τον τρόπο, η ενέργεια διατηρείται και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αργότερα για την καταπολέμηση της λοίμωξης [2].

Ο ύπνος, επίσης, συμβάλλει και στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας της μνήμης. Οι αναμνήσεις είτε αυτές είναι από διάφορες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της ημέρας, είτε πρόκειται για την εκμάθηση κάποιου συγκεκριμένου στοιχείου, εδραιωποιούνται με τη βοήθεια του ύπνου. Είναι μια εγκεφαλική όπου βελτιώνεται η ενοποίηση της μνήμης, ενώ παράλληλα το μυαλό βελτιστοποιείται για την κωδικοποίηση των αναμνήσεων [4]. Έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στον υπόκαμπο του εγκεφάλου υποδηλώνουν ότι ο ύπνος είναι σημαντικός για την εδραίωση των προσωρινών νευρωτικών κωδικών στη μνήμη, όπως έγινε και σε πείραμα με πουλιά με την εκμάθηση του κελαηδίσματος τους [19].

Επιπλέον, όταν το άτομο κοιμάται αποστασιοποιείται από τα συναισθήματα του, καθώς οι περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για τον έλεγχο των συναισθημάτων, των λήψεων αποφάσεων και των κοινωνικών αντιδράσεων μειώνουν τη δραστηριοποίησή τους. Έτσι μειώνεται το άγχος που μπορεί να νιώθει το άτομο κατά τη διάρκεια της καθημερινότητάς του. Ακόμα και αν τα όνειρα που βλέπει είναι έντονα λόγω της μυϊκής ατονίας προστατεύεται από πιθανές κινήσεις [2].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.5: ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ

Έχει παρατηρηθεί πως κατά το πέρασμα των χρόνων διαφοροποιείται τόσο η ποιότητα και η διάρκεια του ύπνου όσο και οι τύποι του. Υπάρχει δηλαδή μια διαφορά στο τρόπο με τον οποίο ξεκινά ο ύπνος και πως αυτός διατηρείται αλλά και στο χρόνο που δαπανάται σε κάθε στάδιο του[12]. Ένα γενικό συμπέρασμα που έχει εκφραστεί είναι ότι ο ύπνος ουσιαστικά αποδομείται κατά τη διάρκεια της ζωής, χωρίς όμως να είναι πλήρως κατανοητοί οι λόγοι που προκαλούν αυτό το γεγονός.

Ο συνολικός ύπνος στη βρεφική ηλικία είναι πολύ διαφορετικός από την ενήλικη ζωή και μάλιστα αλλάζει από μήνα σε μήνα. τα νεογέννητα ξεχωρίζουν και για τους τύπους του ύπνου που έχουν, αφού έχουν έναν επιπλέον. Τα νεογέννητα ξεχωρίζουν και για τους τύπους του ύπνου που έχουν, δηλαδή έχουν έναν ήσυχο τύπο (όπως είναι ο NREM), έναν ενεργό ύπνο (όπως είναι ο REM) και επιπλέον έχουν και έναν απροσδιόριστο τύπο [20].

Τον πρώτο μήνα, τα νεογέννητα κοιμούνται την περισσότερη διάρκεια της ημέρας χωρίς όμως κανονικό ρυθμό αλλά με μικρά επεισόδια ύπνου διάρκειας 2.5- 4 ωρών [21]. Η πιο σημαντική διαφοροποίηση είναι ο τύπος με τον οποίο ξεκινά ο ύπνος. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, ο ύπνος σε φυσιολογικές συνθήκες ξεκινά με τον τύπο NREM, γεγονός που δεν ισχύει στα νεογέννητα αφού σε αυτά ξεκινά απευθείας με REM και κάθε επεισόδιο ύπνου έχει ένα με δύο κύκλους το πολύ. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός πως ο κερκάδιος κύκλος δεν έχει διαμορφωθεί πλήρως σε αυτή την τόσο μικρή ηλικία [21].

Ο κερκάδιος κύκλος αρχίζει να διαμορφώνεται στην ηλικία των 2-3 μηνών. Σε αυτή την περίοδο το μωρό αρχίζει να αλλάζει συνήθειες και να κοιμάται περισσότερη ώρα, ενώ σιγά σιγά παρατηρείται εδραίωση του ύπνου κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας. Παράλληλα, αλλάζει και η σειρά των τύπων του ύπνου, αφού ξεκινά με τον τύπο NREM και ο τύπος REM μειώνεται και μετατοπίζεται χρονικά αργότερα. Μέχρι την ηλικία των 6 μηνών, ο κερκάδιος ρυθμός έχει αλλάξει πλήρως, με τη συνολική χρονική διάρκεια του ύπνου σε όλο το πέρασ της ημέρας να μειώνεται και τα επεισόδια συνεχούς ύπνου να αυξάνονται σε διάρκεια [12]. Έτσι λοιπόν, το παιδί καταλήγει να κοιμάται περισσότερες συνεχείς ώρες κατά τη διάρκεια της νύχτας και πολύ λιγότερο κατά τη διάρκεια της ημέρας.

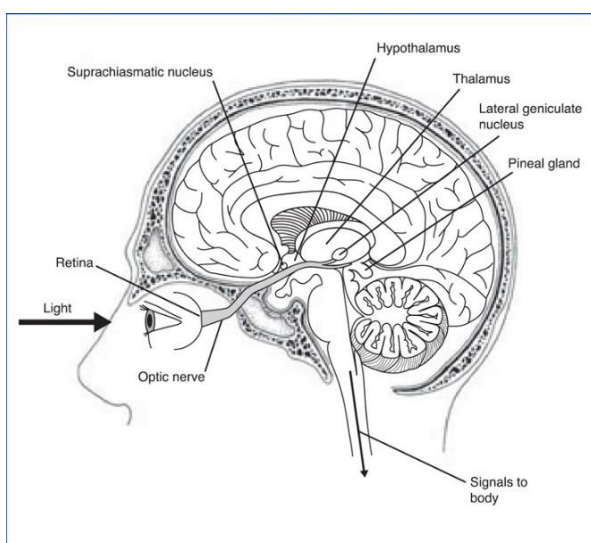
Για την νεαρή ηλικία δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες για το τι μπορεί να συμβαίνει για τον ύπνο. Αυτό που έχει παρατηρηθεί είναι πως τα παιδιά όσο μεγαλώνουν μειώνεται ο χρόνος ύπνου. Αυτή η μείωση δεν έχει αποδοθεί σε κάτι συγκεκριμένο, φαίνεται όμως πως καθορίζεται κατά ένα βαθμό από το εξωτερικό περιβάλλον, δηλαδή από το αν το παιδί πηγαίνει σχολείο και σε ποια ηλικία. Από την ηλικία των 2 έως των 5 το παιδί χάνει 2 ώρες

από τον ύπνο του [22]. Ακόμα, όσο το παιδί μεγαλώνει φαίνεται να έχει περισσότερες πιθανότητες να έχει ένα διακοπτόμενο ύπνο, πιθανώς από εφιάλτες, από ότι τα νεότερα παιδιά [23].

Στην εφηβική ηλικία οι χρόνοι αλλάζουν. Ειδικοί συμβουλεύουν τους εφήβους να κοιμούνται 9-10 ώρες για να καλύπτουν τις ανάγκες τους [24]. Παρόλα αυτά όμως ένα μεγάλο ποσοστό των νεαρών ενηλίκων δεν καλύπτει αυτές τις απαιτούμενες ώρες. Σε αντίθεση έρχονται οι ενήλικοι, οι οποίοι όσο μεγαλώνουν χάνουν ώρες από τον ύπνο τους, με χαρακτηριστικό παράδειγμα τους γηραιότερους, των οποίων η διάρκεια του ύπνου μειώνεται κατά 1,30 ώρες και ξυπνούν νωρίτερα από το κανονικό, γεγονός που δεν είναι κατανοητό [12]. Επιστήμονες υποστηρίζουν πως αυτό μπορεί να οφείλεται στην ιδιαίτερη ευαισθησία που έχουν οι ηλικιωμένοι στο φως, το οποίο όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως είναι ένα μέσο το οποίο ολοκληρώνει το κιρκάδιο κύκλο και ενεργοποιεί τον οργανισμό και άρα το άτομο ξυπνά [25].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.6: ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ

Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχει ένα βιολογικό ρολόι, το οποίο οριοθετεί τις ώρες που το άτομο θα πρέπει να κοιμηθεί και να ξυπνήσει. Αυτό το ρολόι καλύπτει τη δραστηριότητα του ύπνου για ένα ολόκληρο 24ωρο και αποτελεί ένα κιρκάδιο κύκλο. Το ρολόι στον ανθρώπινο οργανισμό βρίσκεται στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου στον εγκέφαλο ως μια μικρή δομή, που περιέχει 20000 νευρώνες [26].



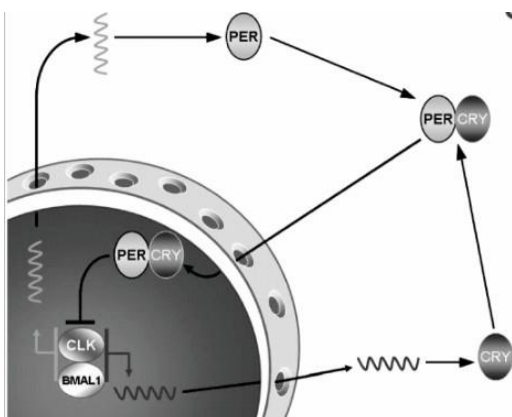
Εικόνα 3: Η θέση του υπερχιασματικού πυρήνα

Βασική λειτουργία του βιολογικού ρολογιού είναι η ρύθμιση του κύκλου του ύπνου και του ξυπνήματος, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να ζει σε μια αρμονία με φυσιολογικούς ρυθμούς και αλλαγές εποχών. Οι ρυθμοί αυτοί είναι δύο: οι εξωγενείς και οι ενδογενείς. Στους εξωτερικούς ρυθμούς ανήκει οτιδήποτε έχει να κάνει με το περιβάλλον, ενώ οι ενδογενείς περιλαμβάνουν ερεθίσματα που προκαλούνται από τον ίδιο τον οργανισμό και δεν επηρεάζονται από τους εξωτερικούς, όπως για παράδειγμα είναι η θερμοκρασία του σώματος, όπου ο οργανισμός θα προσπαθήσει να διατηρήσει σταθερή οτιδήποτε και αν γίνεται στο περιβάλλον [2].

Ο κirkάδιος κύκλος βασίζεται στις 24 ώρες της ημέρας. Βασικό του σύνθημα αποτελεί το φως της ημέρας. Σύμφωνα με αυτό κρίνει και ξεχωρίζει πότε το άτομο πρέπει να κοιμηθεί και πότε να ξυπνήσει. Σημαντικό ρόλο σε αυτό κατέχουν οι φωτοϋποδοχείς του αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι μεταδίδουν τα σήματα στον υπερχιασματικό πυρήνα.

Ο κirkάδιος ρυθμός είναι πολύ σημαντικός τόσο για τον έλεγχο του ύπνου όσο και για τη διαμόρφωση της σωματικής δραστηριότητας και της κατανάλωσης τροφής. Επίσης, προσδιορίζει τον καρδιακό ρυθμό, τον μυϊκό τόνο, την έκκριση ορμονών και ρυθμίζει τη θερμοκρασία του σώματος [12].

Η βάση όλων αυτών στηρίζεται σε γονίδια που εκφράζονται σε διάστημα ενός 24ώρου. Πιο συγκεκριμένα, δύο πρωτεΐνες, CLOCK και BMAL1, δεσμεύονται μεταξύ τους και εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου, όπου αφού δεσμευτούν με συγκεκριμένες περιοχές του DNA προκαλούν την ενεργοποίηση της έκφρασης κάποιων γονιδίων, PERIOD και CRYPTOCHROME.

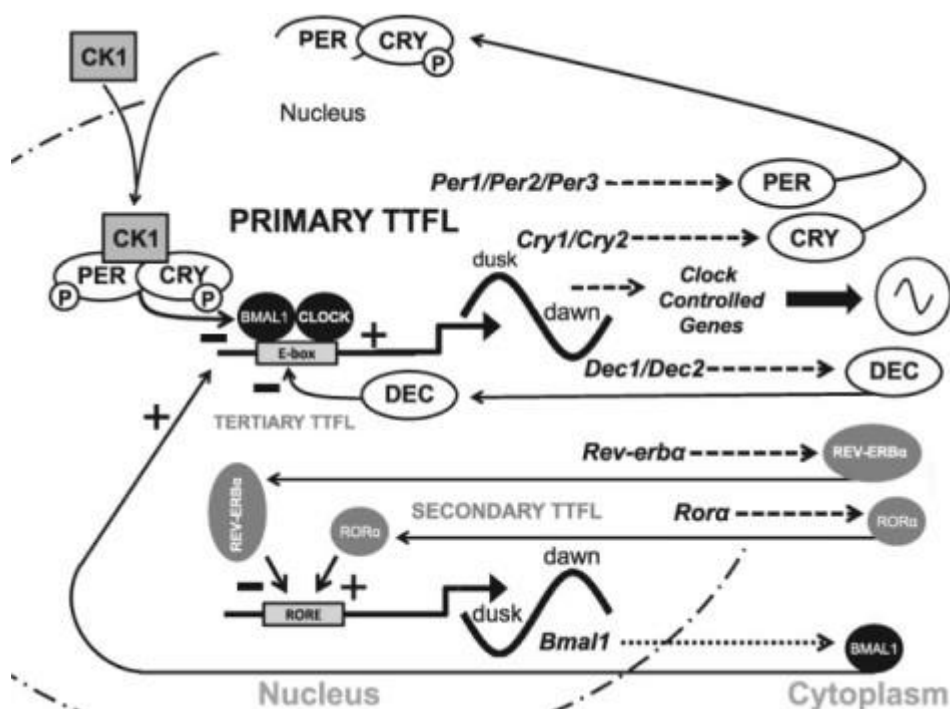


Εικόνα 4: Μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν τη δραστηριότητα του κirkάδιου ρολογιού

Στη συνέχεια, τα προϊόντα των πρωτεϊνών αυτών των γονιδίων μετακινούνται πίσω στον πυρήνα του κυττάρου, με αποτέλεσμα να εμποδίσουν τη δέσμευση των CLOCK και BMAL1 εκ νέου. Αυτή η ενεργοποίηση της έκφρασης και η μείωση πραγματοποιείται μέσα σε ένα 24ωρο [12]. Επιπλέον, κατά τον κερκάδιο κύκλο ελέγχεται η παραγωγή της ορμόνης μελατονίνης από τον υπερχιασματικό πυρήνα. Η ορμόνη αυτή είναι υπεύθυνη για τη χημική υπνηλία και τη μείωση της θερμοκρασίας του σώματος [12].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.7: ΚΙΡΚΑΔΙΟΣ ΡΥΘΜΟΣ ΣΤΗΝ ΠΡΑΞΗ

Η παρακάτω εικόνα δείχνει ακριβώς τι συμβαίνει στον οργανισμό κατά τη διάρκεια ενός κερκάδιου κύκλου.



Σχήμα 1: Η λειτουργία του μοριακού ρολογιού

Όλη η διαδικασία της ρύθμισης του κερκάδιου κύκλου ξεκινάει με τις δυο πρωτεΐνες, CLOCK και BMAL1, οι οποίες ετεροδεσμεύονται. Από τη μεταγραφή του γονιδίου BMAL1 παράγεται η πρωτεΐνη BMAL1, που ετεροδεσμεύεται με την πρωτεΐνη CLOCK. Ο συνδυασμός αυτών των δύο πρωτεϊνών συνδέεται με τους υποκινητές, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τη μεταγραφή των γονιδίων PER 1-3 και δύο γονιδίων του CRYPTOCHROME (CRY1, CRY2). Οι πρωτεΐνες των PER και CRY δεσμεύονται με τους εαυτούς τους και σχηματίζουν ομοδιμερή PER- PER και ετεροδιμερή PER- CRY. Η PER φωσφορυλιώνεται από την κινάση CK1 και άλλες κινάσες που προορίζονται για απόπτωση [27]. Η ένωση PER- CK1

επιτρέπει τα CRY να δσμεύονται και να δημιουργούν CRY- PER- CK1, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν περισσότερη φωσφορυλίωση και απόπτωση των PER στο κυτόπλασμα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα CRY και PER να φωσφορυλιώνονται περισσότερο και ο συνδυασμός CRY- PER- CK1 να εισέρχεται στον πυρήνα και να αναστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων PER και CRY. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης CRY- PER- CK1 αυξάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας με κορύφωση των τιμών το σούρουπο και το χαμηλότερο επίπεδο αυτών την επόμενη αυγή [27]. Ο ρυθμός της αύξησης και της απόπτωσης της CRY- PER- CK1 στον πυρήνα και η μεταγραφή των γονιδίων CLOCK και BMAL1 είναι αυτά που καθορίζουν τον κύκλο του ρολογιού.

Αυτό που πρέπει να σημειωθεί είναι πως οι πρωτεΐνες CRY και PER πέφτουν στα χαμηλότερα επίπεδα τους λίγο πριν την αυγή. Το φώς είναι αυτό που ενεργεί για τη ρύθμιση της μεταγραφής της PER1 και PER2 [27]. Φαίνεται ότι η CK1 και άλλες κινάσες φωσφορυλιώνουν τις πρωτεΐνες PER με στόχο την αποικοδόμηση τους, ενώ παράλληλα δύο πρωτεΐνες, τουλάχιστον, F-BOX (FBXL3 και FBXL11) στοχεύουν στην αποικοδόμηση των πρωτεϊνών CRY, με αποτέλεσμα οι πρωτεΐνες των PER και CRY να πέφτουν στα κατώτερα επίπεδα τους πριν την αυγή [27]. Το φώς είναι αυτό που προκαλεί εκ νέου τη μεταγραφή των PER1 και PER2. Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και με την πρωτεΐνη BMAL1, με τη διαφορά ότι τα επίπεδα της πέφτουν κατά τη διάρκεια της ημέρας και κορυφώνονται την αυγή.

Από την άλλη υπάρχουν και κάποια άλλα γονίδια, DEC1 και DEC2, τα οποία παράγουν τις πρωτεΐνες DEC1 και DEC2 και είναι υπεύθυνα για την αναστολή της μεταγραφής CLOCK και BMAL1 [27].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.8: ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ

Το γενετικό υλικό στους περισσότερους οργανισμούς, εκτός από κάποιους ιούς, είναι το DNA, το οποίο φέρει όλες εκείνες τις πληροφορίες και τις εντολές για την κυτταρική δομή και τη λειτουργία. Είναι αυτό υπεύθυνο για τη μορφοποίηση του οργανισμού [27]. Πιο αναλυτικά, το DNA καθοδηγεί τρεις βασικές λειτουργίες για τη συνέχιση της ζωής, την αποθήκευση, τη διατήρηση και την έκφραση. Η αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας γίνεται σε μικρές μονάδες, τα γονίδια, και είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών του οργανισμού [28], [29]. Ακόμα, το γενετικό υλικό διατηρείται και μεταφέρεται στο εσωτερικό του οργανισμού, δηλαδή από κύτταρο σε κύτταρο, ενώ μεταφέρεται και από οργανισμό σε οργανισμό. Παράλληλα, το DNA εκφράζεται μέσω των πρωτεϊνών που συντίθεται στον οργανισμό [28], [29]. Για να εκφραστεί η πληροφορία περνά από μια σειρά διαδικασιών. Αρχικά, μέσω της διαδικασίας της μεταγραφής μεταφέρεται στο RNA, το οποίο με τη σειρά του τη μεταφέρει στις πρωτεΐνες μέσω της μετάφρασης. Έτσι, οι πρωτεΐνες που έχουν λάβει την πληροφορία εκφράζονται αναλόγως στη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων, άρα και του οργανισμού ολόκληρου [29]. Ο συνδυασμός της διαδικασίας της μεταγραφής και της μετάφρασης αποτελούν τη γονιδιακή έκφραση.

Τα γονίδια αποτελούνται από νουκλεοτίδια που βρίσκονται σε μια καθορισμένη θέση. Σύμφωνα με αυτές τις θέσεις πραγματοποιείται η διαδικασία της μεταγραφής και της μετάφρασης. Αυτά είναι που καθορίζουν και τις λειτουργίες των πρωτεϊνών [29]. Μπορεί οι θέσεις των νουκλεοτιδίων να είναι καθορισμένες, παρόλα αυτά όμως υπάρχουν και περιπτώσεις που σε μια αλληλουχία γονιδίου ένα νουκλεοτίδιο μπορεί να αντικατασταθεί, διαγραφεί ή να προστεθεί ένα επιπλέον [30]. Αυτές οι διαφορετικές μορφές των αλληλομόρφων αποτελούν έναν πολυμορφισμό [31]. Ο πολυμορφισμός, τις περισσότερες φορές, είναι αποτέλεσμα αντικατάστασης ενός μόνο νουκλεοτιδίου στην αλληλουχία του γενετικού υλικού. Υπάρχουν όμως και κάποιες φορές που ο πολυμορφισμός προκύπτει από την αλλαγή διαδοχικών επαναλαμβανόμενων σειρών νουκλεοτιδίων. Έτσι ο αριθμός των διαφορετικών αλληλομόρφων που θα προκύψουν εξαρτάται από τον αριθμό των νουκλεοτιδίων που αλλάζουν [32]. Οι πολυμορφισμοί έχουν μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης σε ένα πληθυσμό και δε φέρουν τόσο σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία, που μπορούν να προκαλέσουν δυσμενείς καταστάσεις μη αναστρέψιμες. Για τον λόγο αυτό διαφέρουν από τις μεταλλάξεις, οι οποίες έχουν ποσοστό εμφάνισης <1% και μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά προβλήματα στον οργανισμό [33], [32].

Ο ύπνος, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, είναι μια βασική λειτουργία για τον οργανισμό. Έτσι, η διάρκεια του, η πορεία του, η ποιότητά του αλλά και ο τύπος του εξαρτώνται από την έκφραση ορισμένων ειδικών γονιδίων. Κάθε γονίδιο επηρεάζει μια διαφορετική λειτουργία και μπορεί να σχετίζεται και με κάποια άλλη λειτουργία του οργανισμού.

Μετά από αναζήτηση και μελέτη των διαφόρων δημοσιεύσεων με αναφορές στα γονίδια του ύπνου, όπως για παράδειγμα στα άρθρα του Pubmed, αλλά και σε άλλες μηχανές αναζήτησης, όπως είναι το GWAS Catalog και DisGeNET, συγκεντρώθηκαν τα γονίδια εκείνα τα οποία είναι υπεύθυνα για διάφορες λειτουργίες του ύπνου.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα μια τέτοιας μελέτης αποτελεί η έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2014 από τους Elaine Vieira και των συνεργατών. Στη μελέτη αυτή μελετήθηκε η έκφραση των γονιδίων του ύπνου σε λιποκύτταρα σε γυναίκες με διαφορετικό ΔΜΣ, δηλαδή σε αδύνατες, άπαχες γυναίκες και νοσηλευόμενες παχύσαρκες μέσα σε ένα 24ωρο [34]. Αυτό που παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων ήταν πως τα γονίδια CLOCK, BMAL1, CRY2 και REV ERV ALPHA παρουσίασαν υπερέκφραση στα λιποκύτταρα των παχύσαρκων γυναικών σε όλους τους χρόνους σε αντίθεση με το γονίδιο RER1, το οποίο είχε μειωμένη έκφραση. Από την άλλη τα γονίδια του ύπνου PER2, CRY1 και ROR ALPHA δεν είχαν καμία αλλαγή μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, αυτό που παρατήρησαν ήταν πως τα γονίδια CRY2 και REV ERV ALPHA έδειξαν μια συσχέτιση με την περίμετρο της μέσης [34].

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί πως τα γονίδια του ύπνου συσχετίζονται και με άλλες λειτουργίες του οργανισμού, όπως για παράδειγμα σε θέματα που αφορούν τη διάθεση και τα καταθλιπτικά επεισόδια. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005 με εργαλείο μελέτης άτομα που ακολουθούσαν αντικαταθλιπτική θεραπεία διαπιστώθηκε πως η ρύθμιση του ύπνου μπορεί να επηρεάσουν την κλινική κατάσταση των ατόμων αυτών [35]. Οι ερευνητές διέκριναν πως όσοι από τους συμμετέχοντες είχαν το γονότυπο C/C του γονιδίου CLOCK παρουσίαζαν αυξημένα επεισόδια αϋπνίας ακόμα και κατά την περίοδο πριν από την έναρξη της έρευνας. Τα άτομα με γονότυπο C/T και T/T του γονιδίου CLOCK επηρεάστηκαν περισσότερο με τη ρύθμιση του ύπνου κατά τη διάρκεια της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, κάτι που δε φάνηκε να επηρεάζει το γονότυπο C/C και κυρίως τις γυναίκες. Τέλος, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η χρήση φαρμάκων για την αντιμετώπιση της αϋπνίας ίσως να βοηθούσε τα άτομα με γονότυπο C/C του γονιδίου CLOCK [35].

Υπάρχουν γονίδια και συγκεκριμένα πολυμορφισμοί αυτών, οι οποίοι συσχετίζονται και με άλλες λειτουργίες στον κάθε οργανισμό, όχι μόνο με αυτές για τις οποίες είναι υπεύθυνα. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται κάποια από τα γονίδια και πολυμορφισμοί τους που σχετίζονται με τις λειτουργίες του ύπνου και πως αυτά σχετίζονται και με άλλες λειτουργίες του οργανισμού.

Πίνακας 1: Γονίδια ύπνου

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΕ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ
ARNTL	Μειωμένη έκφραση στα άτομα με ανεπάρκεια αδρεναλίνης Σχετίζεται με έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα τριγλυκερίδια [36]
BMAL1	Καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη λιπώδους ιστού και στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων Συμβάλλει στη λιπογένεση Σε μια διατροφή πλούσια σε λίπος η έκφρασή του μειώνεται [37]
CLOCK (rs11932595, rs6811520, rs4580704, rs13124436)	Μειωμένη έκφραση στα άτομα με ανεπάρκεια αδρεναλίνης Καθοριστικό και κύριο ρόλο στην παχυσαρκία (επίπεδα χοληστερόλης και αυξημένη LDL) Αυξημένη θερμιδική πρόσληψη Αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων [37]
CRY1	Μειωμένη έκφραση μετά το πρωινό και το μεσημεριανό [34]
CRY2	Ο τρόπος με τον οποίο συνδέεται με την παχυσαρκία δεν είναι ακόμα γνωστός [34]
PER1	Μειωμένη έκφραση μετά το μεσημεριανό
PER2	Κατα την περίοδο της διατροφικής παρέμβασης μειώνεται η έκφρασή της [36]
PER3	Σχετίζεται με λοιμώξεις και διαταραχές του οργανισμού [37]
PRF1	Σχετίζεται με λοιμώξεις και διαταραχές του οργανισμού [37]
REV-ERB ALPHA	Σημαντικός καταστολέας των αντι-λιπογενών γονιδίων [34]
ROR ALPHA	Βασικός ρυθμιστής συσσώρευσης λίπους Συμβάλλει στην ευαισθησία της ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης
TIMELESS	Ρυθμισμένη έκφραση στα άτομα με μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης [37]
WEE1	Η έκφρασή του είναι αντιστρόφως ανάλογη με το ΔΜΣ και τα τριγλυκερίδια [37]
311T/C CLOCK	Εμφανίζει λιγότερο ισχυρό κερκάδιο ρυθμό Σε άτομα με αντικαταθλιπτική θεραπεία προκαλεί διαταραχές ύπνου [35]

Μέσα από τη βιβλιογραφία βρέθηκαν και ορισμένοι πολυμορφισμοί των γονιδίων του ύπνου με διαφορετικές ιδιότητες. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω μια αλλαγή σε ένα νουκλεοτίδιο ενός γονιδίου μπορεί να είναι ικανή να αλλάξει τη γενετική πληροφορία και κάποιες λειτουργίες του οργανισμού [31]. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται κάποια γονίδια του ύπνου αλλά και πολυμορφισμοί αυτών και πώς αυτά συσχετίζονται και με άλλες λειτουργίες του οργανισμού.

Πίνακας 2: Γονίδια και πολυμορφισμοί τους

ΓΟΝΙΔΙΟ	SNP	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ	EFFECT ALLELE/MAF	ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ
CLOCK	rs3749474	4	C>T T/0.38(T)	Λιγότερη συνολική θερμιδική πρόσληψη Μικρότερη περιφέρεια μέσης Χαμηλότερο βάρος σώματος
CLOCK	rs1801260	4	A>G A/0.23(G)	Απώλεια σωματικού βάρους Άτομα με τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο G παρουσίασαν περισσότερη δυσκολία στην απώλεια βάρους ακολουθώντας μια Μεσογειακή διατροφή
CLOCK	rs1554483	4	C>A,G A/0.38(G)	Συσχέτιση με την αύξηση βάρους και την παχυσαρκία
CLOCK	rs10462028	4	G>A A/0.25(A)	Συσχέτιση για υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (σπάνια για τους ομοζυγώτες) Αύξηση της αναλογίας μέσης/ισχύων προσαρμοσμένης με το ΔΜΣ
CLOCK	rs12649507	4	G>A,T A/0.36(A)	Συσχέτιση με εμφάνιση παχυσαρκίας Μειωμένη διάρκεια ύπνου στα άτομα με το αλληλόμορφο A
CLOCK	rs6858749	4	T>A,C T/0.48(T)	Συσχέτιση με χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών για κάθε επιπρόσθετη ώρα ύπνου σε άτομα με το αλληλόμορφο κινδύνου T
CLOCK	rs6843722	4	A>C,G C/0.36(C)	Άτομα με αυτόν τον πολυμορφισμό έχουν 1.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας

3111 T/C CLOCK	rs1801260	4	A>G A/0.23(G)	Συσχέτιση με μικρότερο ΔΜΣ, περίμετρο μέσης και περιφέρειας και χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης
VRK2	rs1380703	2	A>G,T A/0.35(G)	Συσχέτιση της μεγάλης διάρκειας ύπνου με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας
LINC00243	rs4587207	6	A>G G/0.28(G)	Συσχέτιση της μεγαλύτερης διάρκειας ύπνου με λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης επεισοδίων υπερκινητικότητας
FTO	rs1421085		T>C C/0.23(C)	Ο χρονότυπος μπορεί να επηρεάσει τη ψυχική υγεία, το ΔΜΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο άτομο χαρακτηρίζεται εκείνο του οποίου το σώμα έχει συσσωρεύσει μη φυσιολογική ή υπερβολική ποσότητα λίπους, η οποία μπορεί να έχει βλαπτικές επιπτώσεις στην υγεία του [38]. Ένα διαγνωστικό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό αυτής της κατάστασης και την ταξινόμηση του ατόμου, ενήλικα, σε υπέρβαρο ή παχύσαρκο είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ ή BMI). Ως δείκτης μάζας σώματος ορίζεται το πηλίκο του βάρους σε κιλά προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (kg/m^2) [39]. Σύμφωνα με αυτό το δείκτη, άτομα με πηλίκο μεγαλύτερο ή ίσο του 25 κατατάσσονται στην κατηγορία των υπέρβαρων και άτομα με πηλίκο μεγαλύτερο ή ίσο του 30 θεωρούνται παχύσαρκα. Παρόλα αυτά όμως για την αξιολόγηση του ατόμου απαραίτητη κρίνεται και η λήψη και άλλων πληροφοριών για μια καλύτερη εικόνα της σύστασης του σώματος [40]. Το παραπάνω διαγνωστικό εργαλείο χρησιμοποιείται κυρίως για ενήλικα άτομα και όχι για παιδιά. Για την αξιολόγηση των παιδιών, θα πρέπει να συνυπολογιστεί και η ηλικία τους. Έτσι, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει δημοσιεύσει ειδικούς πίνακες που αφορούν παιδιά ηλικίας κάτω από 5 χρόνων και παιδιά μεταξύ 5-19 χρόνων.

Ο κυριότερος λόγος εμφάνισης της παχυσαρκίας είναι η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων σε σύγκριση με τη μειωμένη δαπάνη τους. Οι αιτίες όμως που οδηγούν σε αυτό το μη ισορροπημένο ενεργειακό ισοζύγιο μπορεί να είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί, οικονομικοί, ψυχολογικοί, μεμονωμένα ή συνδυαστικά. Όλο και περισσότερα τρόφιμα υψηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη, λίπος και νάτριο, συστατικά τα οποία τα καθιστούν πολύ εύγευστα αλλά και θερμιδογόνα είναι όχι μόνο προσιτά οικονομικά αλλά και εύκολα προσβάσιμα. Τέτοιου είδους φαγητά προτιμώνται συχνά από οικογένειες με χαμηλό οικονομικό προϋπολογισμό αλλά και από οικογένειες των οποίων οι καθημερινοί ρυθμοί είναι αυξημένοι με απουσία του απαραίτητου χρόνου για προετοιμασία ενός υγιεινού γεύματος [41].

Η μείωση της σωματικής άσκησης σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή επηρεάζουν σημαντικά την αύξηση των παχύσαρκων πληθυσμών. Οι καθιστικές συμπεριφορές, όπως για παράδειγμα η παρακολούθηση τηλεόρασης, το σερφάρισμα στο διαδίκτυο και η ενασχόληση με τα βίντεο παιχνίδια έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην υγεία. Σε μια πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε πως η παρατεταμένη έκθεση στην τηλεόραση συνδέεται με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Χαρακτηριστικό εύρημα αυτής της μελέτης ήταν πως για κάθε αύξηση κατα

1% των ωρών στην τηλεόραση σχετίζεται με 0,01% αύξηση του ΔΜΣ [42].

Ομοίως και η χρήση φαρμάκων σχετίζεται με την αύξηση του βάρους. Για παράδειγμα, τα φάρμακα που στοχεύουν στη ψυχολογική υγεία, όπως είναι αυτά που αφορούν τη διπολική διαταραχή, συμβάλλουν σε μεγάλο βαθμό στην αύξηση του βάρους σε συνδυασμό με άλλους παραμέτρους, ενώ κάποιες φορές είναι αποκλειστικά υπεύθυνα αυτά. Φαρμακευτικές ουσίες, όπως για παράδειγμα η κλοζαπίνη (clozapine) και η ολανζαπίνη (olanzapine) ευθύνονται σε μεγαλύτερο βαθμό για τη μεταβολή του σωματικού βάρους [43] από ότι άλλες φαρμακευτικές ουσίες όπως είναι η κουετιαπίνη (quetiapine), το λίθιο (lithium) και ορισμένα αντικαταθλιπτικά όπως η παροξετίνη (paroxetine) [44].

Η αύξηση του ΔΜΣ και κατά συνέπεια η εμφάνιση παχυσαρκίας αποτελεί παράγοντας κινδύνου εμφάνισης άλλων νοσογόνων μη μεταδοτικών καταστάσεων όπως εμφάνιση καρκίνου. Σύμφωνα με μελέτες υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις πως το αυξημένο βάρος σχετίζεται με καρκίνο του ενδομητρίου, του οισοφάγου, των νεφρών και του παγκρέατος, καθώς και της χοληδόχου κύστης, με έμφαση στις γυναίκες. Μερικούς από τους λόγους που συνδέουν την εναπόθεση λίπους με την εμφάνιση καρκίνου είναι η υπερινσουλιναίμια, η χρόνια φλεγμονή (όπως έχει χαρακτηριστεί η παχυσαρκία) σε συνδυασμό με την ύπαρξη οξειδωτικού στρες, η εναπόθεση λίπους σε διάφορα σημεία του σώματος προκαλώντας κυτταρικές διαταραχές και η αλλοίωση του εντερικού μικροβιώματος [45].

Επιπλέον, η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου και αυτό γιατί προκύπτουν δομικές και λειτουργικές αλλαγές στην καρδιά. Τόσο η παθογένεια της παχυσαρκίας όσο και της αθηροσκλήρωσης έχουν κοινούς παράγοντες [46]. Τα λιπίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι αυτά που είναι υπεύθυνα και για τις δύο νοσογόνους καταστάσεις. Η πρόκληση φλεγμονής, μέσα από μια διαδικασία, οδηγεί στις αθηρωματικές πλάκες προκαλώντας επιλοκές, ενώ η ίδια συνδέεται με την παχυσαρκία. Από την άλλη, η παχυσαρκία ως νόσημα μέσω του λιπώδους ιστού απελευθερώνει αδιποκυτοκίνες, οι οποίες με τη σειρά τους προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και κατ'επέκταση φλεγμονή υποβοηθώντας την αθηρωματική διαδικασία [46].

Σύμφωνα με τα παραπάνω μπορεί να διαπιστωθεί πως το αρκετά αυξημένο βάρος ελλοχεύει και άλλους κινδύνους, όπως για παράδειγμα είναι η εμφάνιση διαβήτη. Από τη μια, η ύπαρξη της χρόνιας φλεγμονής οργανισμό, λόγω της παραγωγής κυτοκινών, επηρεάζει τους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς και από την άλλη τα λιποκύτταρα που βρίσκονται σε οξειδωτικό στρες απελευθερώνουν ουσίες, που οδηγούν στην απώλεια της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην ικανότητα δράσης των β κυττάρων του παγκρέατος [47].

Τέλος, όσον αφορά την αντιμετώπιση της νόσου της παχυσαρκίας θα πρέπει να γίνει από κοινού τόσο από το ίδιο το άτομο αλλά και από την εκάστοτε πολιτική της κάθε χώρας. Η μείωση των παχύσαρκων και υπέρβαρων ατόμων στηρίζεται, κατά κύριο ρόλο, στην ατομική ευθύνη. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής είναι μονόδρομος για μια τέτοια σοβαρή αλλαγή [40]. Αυτός ο τρόπος ζωής περιλαμβάνει τόσο την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, όπως για παράδειγμα αύξηση των μερίδων και των συχνοτήτων κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και παράλληλα μείωσης της πρόσληψης θερμίδων από λίπη και σάκχαρα, όσο και την ένταξη της σωματικής άσκησης στην καθημερινή ζωή, όσο αυτό είναι εφικτό, ακόμα και αν αυτό σημαίνει ένα απλό περπάτημα όπως συνίσταται από πολλούς γιατρούς [40].

Η νόσος της παχυσαρκίας θα μπορούσε να εξαλειφθεί με τη βοήθεια της ίδιας της πολιτείας. Μια πολύ καλή λύση θα μπορούσε να είναι η θέσπιση ειδικών νόμων για τα προϊόντα, τα οποία περιέχουν μεγάλες ποσότητες σακχάρων [40]. Παράλληλα, οι μεγάλες βιομηχανίες ή οι αγροτικές επιχειρήσεις, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την παραγωγή και διανομή στην αγορά υγιεινών προϊόντων, θα μπορούσαν να δέχονται κάποιο είδους επιβράβευσης για την αύξηση της παραγωγής τους, ενώ παράλληλα θα μπορούσαν να έχουν μια μείωση στην καταβολή των φόρων τους [40].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί συνέπεια του υπερβολικού βάρους και κατηγοριοποιείται μέχρι τη σοβαρή κλινική εικόνα. Ο κίνδυνος εμφάνισης κάποιας σοβαρής ασθένειας συνδέεται άμεσα και είναι ανάλογος με το ΔΜΣ. Η νοσογόνος αυτή κατάσταση πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Σύμφωνα με μελέτες το 2018 το 30% του παγκόσμιου πληθυσμού ήταν υπέρβαρο ή παχύσαρκο, ενώ εκτιμήθηκε πως το 2030 θα είναι 11% διπλάσιο του ποσού αυτού [48].

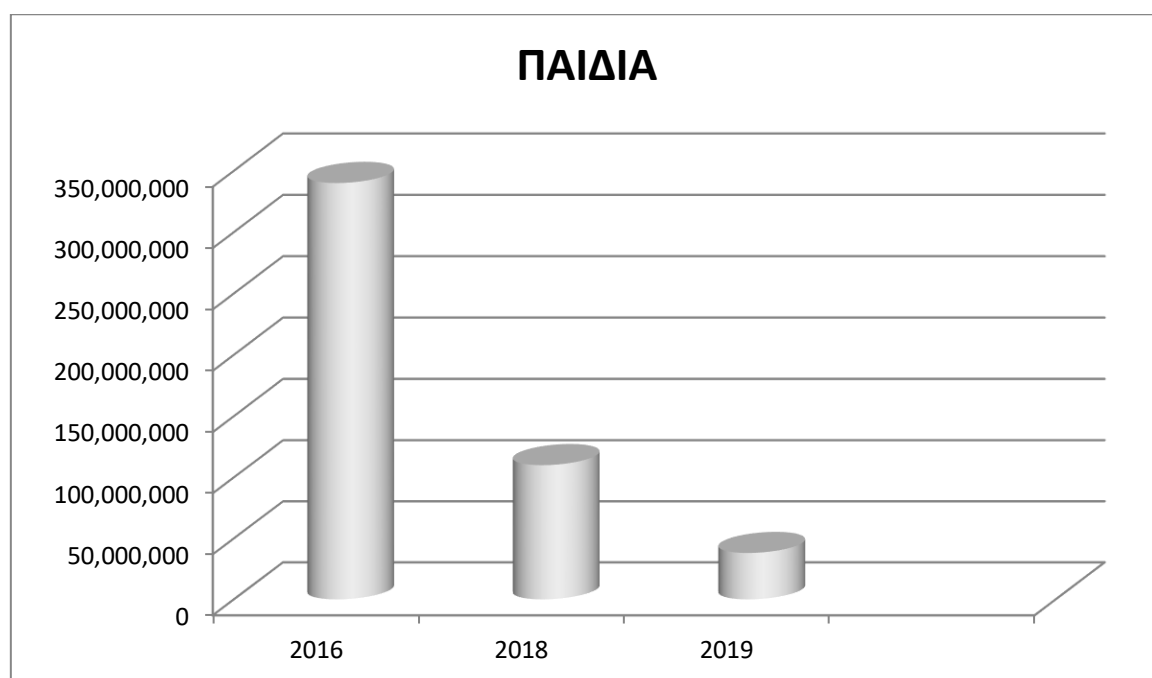
Σύμφωνα με τις καταγραφές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, αξίζει να σημειωθεί πως το 2016 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν παχύσαρκοι σε παγκόσμιο επίπεδο. Το 39% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 13% παχύσαρκοι. Συγκλονιστικοί ήταν οι αριθμοί που αφορούσαν παιδιά ηλικίας κάτω των πέντε χρόνων το 2019 με 38,3 εκατομμύρια αυτών να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα [49].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2.1: ΠΑΙΔΙΚΗ ΚΑΙ ΕΦΗΒΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων ομάδων παιδιών και εφήβων, φαίνεται πως επηρεάζεται από την νόσο της παχυσαρκίας. Η συλλογή των δεδομένων γίνεται από τους παιδίατρος και έχει παρατηρηθεί πως αυτό πραγματοποιείται με δυσκολία, καθώς πολλοί από αυτούς δεν δείχνουν την επιθυμητή θέληση να μοιραστούν τα δεδομένα του βάρους και της κλινικής εικόνας των παιδιών και των εφήβων. Έχει καταγραφεί πως πολλά από τα παχύσαρκα παιδιά και τους εφήβους εκδηλώνουν νωρίς μεταβολικές επιπλοκές, με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πρώιμης νοσηρότητας [50].

Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2004 για τους Αμερικανούς εφήβους και παιδιά, ηλικίας 2 με 19 χρονών και με δεδομένα του ερευνητικού τμήματος της εθνικής υγείας και διατροφής από το 1971 έως το 2000, παρατηρήθηκε πως ο επιπολασμός των παχύσαρκων παιδιών αυξήθηκε κατά 182% μεταξύ του 1971-1974 και του 1999-2000. Οι ερευνητές υπογράμμισαν πως όχι μόνο αυξήθηκε ο αριθμός των παιδιών που γίνονται παχύσαρκα αλλά και ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών που γίνονται ακόμη βαρύτερα [51]. Μέχρι το 2005 υπολογίστηκε πως το 10% των παιδιών, 1.1 εκατομμύρια, ήταν στην κατηγορία των υπέρβαρων ή των παχύσαρκων, ενώ οι συνέπειες της παχυσαρκίας στην υγεία μείωσαν αρκετά το προσδόκιμο ζωής [52].

Πίνακας 3: Παχυσαρκία παιδιών κάτω των 5 χρόνων ανά έτη



Ο αριθμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών σημείωσε μεγάλη αύξηση το 2016, όπου ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατέγραψε 340 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω από 5 χρόνων [40]. Το 2018 υπολογίστηκε πως ο επιπολασμός της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας έφτασε στο 17% με τον αριθμό των παιδιών να φτάσει στα 110 εκατομμύρια [48] , ενώ το 2019 ο αριθμός των παιδιών με ηλικίες κάτω των 5 χρόνων ξεπέρασε τα 38 εκατομμύρια [40].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.2.2: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΤΗΝ ΕΝΗΛΙΚΗ ΖΩΗ

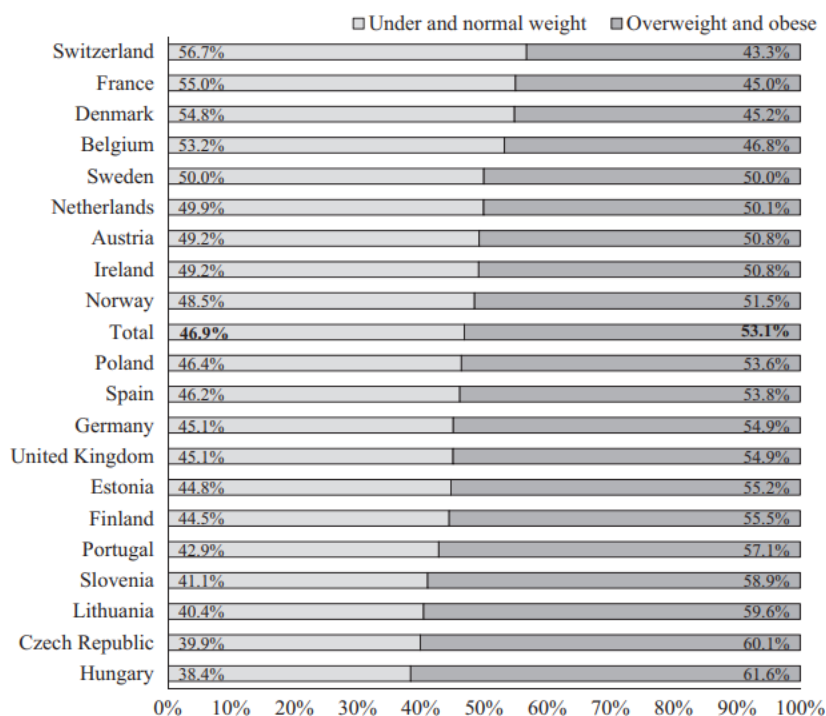
Τα ποσά που αφορούν τους ενήλικες υπέρβαρους ή παχύσαρκους με το πέρασμα των χρόνων φαίνεται να είναι το ίδιο αποθαρρυντικά. Το 2016 το 39% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 13% παχύσαρκοι, ενώ το 2010 οι θάνατοι που αποδόθηκαν στο βάρος, το υπερβολικό και όχι το ελλιπές, ήταν 3.4 εκατομμύρια [49].

Για το 2014 για τις χώρες της Ευρώπης υπολογίστηκε πως ο επιπολασμός των υπέρβαρων άγγιζε το 50% του πληθυσμού και ο επιπολασμός των παχύσαρκων το 16% [53].

Υπολογίστηκε για την ίδια περίοδο πως οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι κατείχαν το 53.1% έναντι των λιποβαρών με μόνο 2% και αυτών με φυσιολογικό βάρος με 44.9%. Διαφορές στα ποσοστά παρατηρήθηκαν τόσο στο φύλο όσο και στις ηλικιακές ομάδες. Πιο συγκεκριμένα, σε διαχωρισμό ανάμεσα στους άντρες και τις γυναίκες παρατηρήθηκε ότι οι υπέρβαροι άντρες κατείχαν την πρωτιά με 44.7% έναντι του 30.5% των γυναικών. Αξιοσημείωτη διαφορά σημειώθηκε στους μεγαλύτερους ηλικιακά ενήλικες όταν συγκρίθηκαν με νεαρούς και μέσους ενήλικες. Οι υπέρβαροι ηλικιωμένοι άξιζαν το 42.4% και οι παχύσαρκοι το 20%.

Διαφορές παρατηρήθηκαν και μεταξύ των χωρών της ίδιας ηπείρου. Συνολικά ο επιπολασμός της παχυσαρκίας υπολογίστηκε στα 46.9%, αλλά όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα, μεγαλύτερο πληθυσμό με υπέρβαρους ενήλικες είχαν η Τσεχική Δημοκρατία, η Ουγγαρία και η Λιθουανία, ενώ παχύσαρκους το Ηνωμένο Βασίλειο και η Εσθονία. Τα χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού είχαν η Γαλλία και η Δανία [53].

Πίνακας 4: Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις Ευρωπαϊκές χώρες

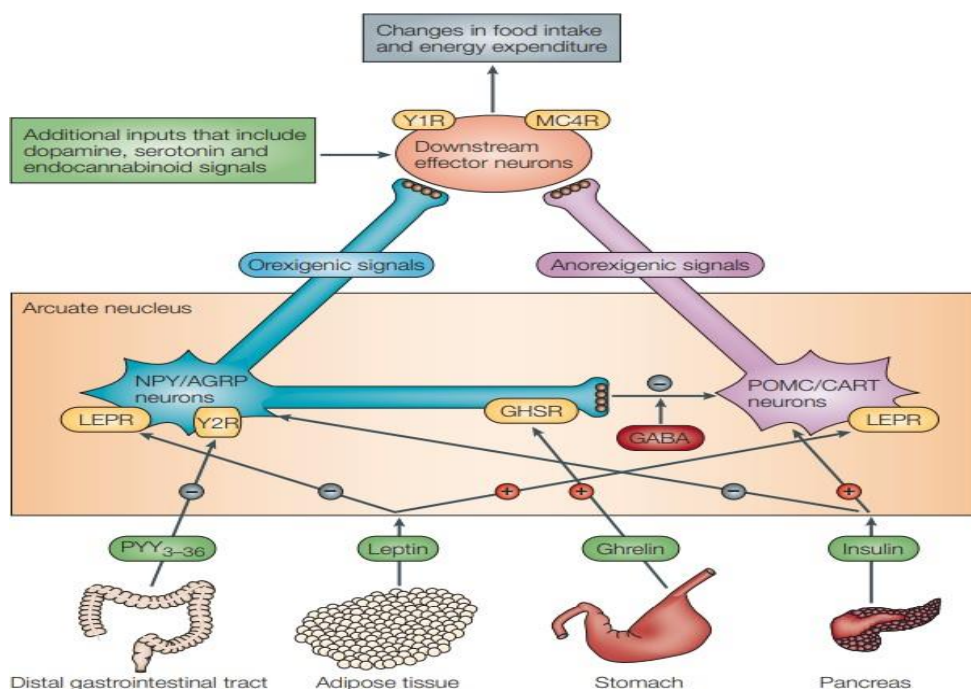


Χαρακτηριστικό παράδειγμα του επιπολασμού της παχυσαρκίας αποτελούν και οι αριθμοί που αφορούν την Αμερική, μια ήπειρος με αρκετά μεγάλο πληθυσμό αποτελούμενο από διαφορετικές κουλτούρες, κοινωνικές και οικονομικές τάξεις και θρησκείες. Μέχρι το 2018 η παχυσαρκία είναι μια νόσος που πλήττει το 33% του πληθυσμού, περίπου δηλαδή 78.6 εκατομμύρια ανθρώπους, με μελλοντικές εκτιμήσεις για το 2030 να είναι αρκετά υψηλές, καθώς εκτιμάται ότι θα απασχολεί πάνω από το 50% του πληθυσμού. Παράλληλα, υπολογίζεται πως μέχρι το 2050 πάνω από 157 εκατομμύρια άτομα θα είναι υπέρβαρα και σε ανάλογα ποσά παχύσαρκα [48].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3: ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία σε ενήλικες και παιδιά είναι αποτέλεσμα διαταραχής της ενεργειακής ισορροπίας [40]. Η μειωμένη διατροφική κατανάλωση, η οποία και τη χαρακτηρίζει, αλληλεπιδρά με τη φυσική δραστηριότητα, ενώ η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη με τη διατροφική συμπεριφορά του ατόμου. Ο συνδυασμός αυτών καθορίζεται μεταξύ άλλων και από το γενετικό υπόβαθρο, το οποίο μαζί με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες καθορίζουν τη σωματική κατάσταση του ατόμου [54].

Φυσιολογικά, η ενεργειακή ισορροπία ρυθμίζεται στον υποθάλαμο με τη βοήθεια νευρώνων με διαφορετική δράση, ορεξιογόνο και αντιορεξιογόνο. Οι νευρώνες NPY/AGRP προάγουν την ενεργειακή πρόσληψη, ενώ οι νευρώνες POMC/CART την ανακόπτουν. Οι νευρώνες αυτοί δρούν ανάλογα από τα ερεθίσματα που δέχονται από τα βιομόρια που εκκρίνονται από τα όργανα του οργανισμού [54]. Πιο συγκεκριμένα, ο λιπώδης ιστός εκκρίνει τη λεπτίνη, η οποία προκαλεί την αναστολή της δράσης των νευρώνων NPY/AGRP, αναστέλλοντας κατ' επέκταση την ενεργειακή πρόσληψη. Ομοίως δρα και η ινσουλίνη, η οποία εκκρίνεται από το πάγκρεας και βοηθά στην ενεργοποίηση των νευρώνων POMC/CART. Οι νευρώνες, βέβαια, για να μεταφέρουν το μήνυμα συνδέονται με τους υποδοχείς Y1R και MC4R [54]



Σχήμα 2: Η φυσιολογική ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης

Οι ανεπιτυχείς προσπάθειες τόσο σε ατομικό όσο και κοινωνικό επίπεδο να μειωθεί το σωματικό βάρος από τη μια και η διατήρηση φυσιολογικού βάρους σε ένα ανθυγιεινό περιβάλλον προκάλεσαν διάφορες απορίες στην επιστημονική κοινότητα. Παρατηρήθηκε πως υπήρχαν άτομα που ήταν πιο επιρρεπείς στην παχυσαρκία, ενώ άλλοι προστατεύονταν με κάποιο μηχανισμό από την αύξηση του βάρους παρόλο που ζούσαν σε ένα παθογόνο περιβάλλον. Με το πέρασμα των χρόνων και την ανάπτυξη της τεχνολογίας αρκετοί ερευνητές έφθασαν στο συμπέρασμα πως η νόσος της παχυσαρκίας καθορίζεται όχι μόνο από εξωτερικούς παράγοντες, δηλαδή τη λήψη τροφής, όσο και από γενετικούς, ενώ παράλληλα κληρονομείται από γενιά σε γενιά. Αυτή η άποψη ήρθε στο προσκήνιο για πρώτη φορά το 1977 από μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε για τα καρδιαγγειακά, στην οποία μεταξύ άλλων μελετήθηκαν το βάρος και το ύψος από γενιά σε γενιά [55]. Την ίδια χρονική περίοδο υποστηρίχτηκε, βάσει μελετών, η άποψη ότι το 40-70% της διακύμανσης της ευαισθησίας στην παχυσαρκία οφείλεται στις γενετικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των πληθυσμών [56].

Πραγματοποιήθηκαν διάφορες μελέτες για τον προσδιορισμό της κληρονομικότητας της παχυσαρκίας όχι μόνο για το σωματικό βάρος αλλά και για την περιφέρεια μέσης. Πολλές έρευνες αρχικά είχαν ως κριτήριο μελέτης δίδυμα ή ολόκληρες οικογένειες. Και στις δύο περιπτώσεις καταγράφηκαν διαφορές και η συμβολή τους ήταν σημαντική στην ποσοτικοποίηση της γενετικής διακύμανσης όσον αφορά στο δείκτη μάζας σώματος. Η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη, που ανέλυσε το ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης όπου αποδίδεται σε γενετικούς παράγοντες, δημοσιεύθηκε το 1997 [56]. Σε αυτά τα αποτελέσματα συνέβαλαν μελέτες διδύμων, οικογενειών αλλά και υιοθετημένων παιδιών και παρατηρήθηκε μια διαφοροποίηση όσον αφορά τα ποσοστά που αποδόθηκαν. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα, μελέτες διδύμων αποδίδουν ότι το 50 με 90% της διακύμανσης του δείκτη μάζας σώματος οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, ενώ οι μελέτες των οικογενειών το 20 με 80%. Οι μελέτες υιοθεσίας έδωσαν ένα μικρότερο ποσοστό για αυτή τη διακύμανση, 20 με 60% [56].

Πιο αξιόπιστα αποτελέσματα είναι εκείνα που προέρχονται από τις μελέτες με υιοθετημένα δίδυμα. Αυτό εύκολα μπορεί να αιτιολογηθεί, καθώς είναι εύκολο να αξιολογηθούν και συγκριθούν δεδομένα όπως η ηλικία και το διαφορετικό περιβάλλον ανάπτυξης με τους ίδιους γενετικούς παράγοντες. Παρόλα αυτά όμως, τέτοιες έρευνες δε μπορούν να πραγματοποιηθούν τόσο συχνά λόγω της έλλειψης δεδομένων, που τις περισσότερες φορές είναι δύσκολο να συλλεχθούν [57]. Έτσι, οι μελέτες σε δίδυμα που έχουν μεγαλώσει στο ίδιο οικογενειακό περιβάλλον χρησιμοποιούνται ως δεύτερες πιο αξιόπιστες.

Με το πέρασμα των χρόνων πραγματοποιήθηκαν και άλλες μελέτες για την κληρονομικότητα του δείκτη μάζας σώματος και τα αποτελέσματα αυτών συγκρίθηκαν μεταξύ τους, ενώ χωρίστηκαν σε κατηγορίες όπως για παράδειγμα το φύλο, την ηλικία και τη γεωγραφική τοποθεσία. Διαπιστώθηκε πως μεταξύ των δύο φύλων δεν υπήρχε διαφοροποίηση στο ποσοστό διακύμανσης τόσο, όσο στις ηλικιακές ομάδες. Στην παιδική ηλικία το ποσοστό της κληρονομικότητας ήταν 7% μεγαλύτερο από έναν ενήλικα, ενώ για κάθε χρόνο που περνούσε κατά την παιδική ηλικία υπήρχε μια αύξηση 0.012 του ποσοστού και 0.002 μείωση για κάθε χρόνο στην ενήλικη ζωή [58].

Πίνακας 5: Δημογραφικοί παράγοντες συσχετιζόμενοι με εκτιμήσεις κληρονομικότητας ΔΜΣ [58]

Μεταβλητή	Συντελεστής	Pvalue	Εκτίμηση κληρονομικότητας
Φύλο	0.019 (0.02)	0.267	0.73
Ηλικιακή κατηγορία	-0.07 (0.02)	0.001	0.80
Παιδική ηλικία	0.012 (0.003)	0.002	0.77
Ενήλικη ζωή	-0.002 (0.001)	0.002	0.77
Τόπος διεξαγωγής	0.105 (0.04)	0.006^a	0.74
Έτος έκδοσης	0.003 (0.001)	0.055	0.71

α) κατά την προσαρμογή για την ηλικιακή ομάδα γίνεται μη στατιστικά σημαντικό

Σε γονιδιακό επίπεδο η παχυσαρκία διαχωρίζεται σε τρεις υποκατηγορίες. Αυτές είναι α) η μονογονιδιακή, η οποία οφείλεται στη μετάλλαξη ενός μόνο γονιδίου, β) η συνδρομική παχυσαρκία, όπου τα άτομα πάσχουν παράλληλα από νοητική υστέρηση, δυσμορφίες και συγκεκριμένες αναπτυξιακές διαταραχές στα όργανα και γ) πολυγονιδιακή παχυσαρκία, όπου το άτομο είναι επιρρεπές στην κατανάλωση ενέργειας κατά των ενεργειακών δαπανών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3.1: ΜΟΝΟΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η μονογονιδιακή παχυσαρκία (non-syndromic monogenetic obesity) χαρακτηρίζεται από μια μοναδική γονιδιακή μετάλλαξη, που οδηγεί σε ακραία μορφή της παχυσαρκίας. Η μελέτη για αυτή τη μορφή της παχυσαρκίας βοήθησε αρκετά στη συλλογή πληροφοριών για το ρόλο της διαδρομής της λεπτίνης-μελανοκορτίνης στην ενεργειακή ισορροπία [59]. Η πορεία του γονιδίου της λεπτίνης (LEP) μελετήθηκε για πρώτη φορά περίπου το 1997 σε μια σοβαρή περίπτωση παχυσαρκίας. Σε αυτή την περίπτωση παρατηρήθηκε μια ομόζυγη μετάλλαξη στο γονίδιο αυτό, η οποία στη συνέχεια οδήγησε στην περικοπή της μεταγραφής της λεπτίνης [60]. Σε νεότερες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε εξαιρετικές περιπτώσεις παχυσαρκίας διαπιστώθηκε πως η μετάλλαξη στη λεπτίνη επηρεάζει τη λειτουργία της πρωτεΐνης και όχι την έκφραση της [61].

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το πρώτο πείραμα που πραγματοποιήθηκε για τον προσδιορισμό της λειτουργίας της λεπτίνης το 1999. Πιο συγκεκριμένα, σε παιδί διαγνωσμένο με έλλειψη του γονιδίου της λεπτίνης, το οποίο έπασχε από τη βαριά μορφή της νόσου της παχυσαρκίας από πολύ μικρή ηλικία χορήγησαν σε καθημερινή βάση μια ποσότητα εξωγενούς μορφής λεπτίνης για ένα χρόνο. Τα αποτελέσματα αυτής της θεραπείας άρχισαν να φαίνονται από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες όπου το παιδί άρχισε σταδιακά να χάνει βάρος [62]. Βασικό συμπέρασμα αυτής της κλινικής δοκιμής ήταν ο προσδιορισμός του ρόλου της λεπτίνης στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και την αξιολόγησή της ως σημαντική ορμόνη στη ρύθμιση της όρεξης [62].

Η σοβαρή αυτή μορφή της παχυσαρκίας συνδέεται και με την έλλειψη του υποδοχέα της λεπτίνης (LEPR). Τα άτομα αυτά εμφανίζουν να έχουν υψηλά επίπεδα λεπτίνης ορού που προδιαθέτουν την απώλεια ευαισθησίας του υποδοχέα [63]. Τα πιο κοινά χαρακτηριστικά των ατόμων που πάσχουν από αυτή τη σοβαρή μορφή παχυσαρκίας είναι η ταχεία αύξηση του βάρους μέσα στο πρώτο έτος της ζωής τους, σοβαρή υπερφαγία και αλλαγή συμπεριφοράς όταν είναι σε ένα περιβάλλον με περιορισμένη ποσότητα τροφίμων [59].

Η ανεπάρκεια προοπιομελανοκορτίνης (POMC) είναι μια άλλη αιτία εμφάνισης παχυσαρκίας, υπολειπόμενης μορφής. Ασθενείς με αυτή την έλλειψη δεν εμφανίζουν μόνο αυξημένο βάρος αλλά κόκκινες τρίχες, επιληπτικές κρίσεις, νεογνική υπογλυκαιμία, καθώς επίσης έχουν και αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα [64].

Οι μεταλλάξεις στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 (MC4R) ως μια άλλη αιτία για αυτή τη σοβαρή μορφή της παχυσαρκίας. Οι ετερόζυγοι αυτού του γονιδίου δεν είναι όλοι παχύσαρκοι όπως οι ομόζυγοι, οι οποίοι νοσούν από μικρή ηλικία. Οι ομόζυγες μεταλλάξεις είναι αρκετά σπάνιες [65],[66]. Επιπλέον, άτομα με ανεπάρκεια MC4R εμφανίζουν

υπερινσουλιναιμία, αυξημένη γραμμική ανάπτυξη και αύξηση της οστικής μάζας [67].

Το μονόπλευρο ομόλογο 1 (single-minded homolog 1- SIM 1) βρέθηκε ότι σχετίζεται με ένα από τα 12 γονίδια της περιοχής 6q16, η οποία είναι μια πολύ σημαντική περιοχή, υπεύθυνη για το σύνδρομο Prader-Willi. Το SIM 1 εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και παίζει καθοριστικό ρόλο στο σχηματισμό του παρακοιλιακού πυρήνα (PVN). Η ανεπάρκεια του οδηγεί σε υπερφαγία, παχυσαρκία, μείωση του PVN, καθώς επίσης αναστέλλει την οδό λεπτίνης- μελανοκορτίνης-οξυτοκίνης [68],[69]. Παιδιά με ετερόζυγες μεταλλάξεις του SIM1 βρέθηκαν να πάσχουν από παχυσαρκία, ενώ παράλληλα εμφάνισαν το σύνδρομο Prader- Willi και άλλα νευρολογικά χαρακτηριστικά [70].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3.2: ΣΥΝΔΡΟΜΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η συνδρομική παχυσαρκία (syndromic monogenic obesity) είναι πολύ σπάνια και χαρακτηρίζεται εκτός από το υπερβολικό βάρος και από νοητική καθυστέρηση, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και οργανικές ανωμαλίες [71]. Η φιλοξενία τους σε ιδρύματα καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό της αιτίας του υπέρβαρου. Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποια σύνδρομα που συνδέονται εκτός από δυσλειτουργίες του υποθαλάμου και με παχυσαρκία [72].

Το πιο γνωστό σύνδρομο που εμπλέκεται και με τη παχυσαρκία είναι το σύνδρομο Prader-Willi. Είναι μια γενετική διαταραχή που συμβαίνει λόγω της απώλειας λειτουργίας συγκεκριμένων γονιδίων στο χρωμόσωμα 15. Στις περισσότερες περιπτώσεις έχει διαγραφεί το χρωμόσωμα του πατέρα, ενώ υπάρχουν και κάποιες άλλες όπου έχουν βρεθεί δύο αντίγραφα του χρωμοσώματος 15 από τη μητέρα και δεν υπάρχει κανένα αντίγραφο από τον πατέρα. Το σύνδρομο αυτό δεν κληρονομείται αλλά ούτε θεραπεύεται. Αν όμως διαγνωστεί έγκαιρα μπορεί να εξομαλύνει τα χαρακτηριστικά του [73]. Τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι η υπέρταση, η δυσκολία σίτισης, η καθυστερημένη ανάπτυξη, η υπερφαγία, η παιδική παχυσαρκία, το μικρό ανάστημα και η γνωστική αναπηρία [73]. Η παχυσαρκία αποτελεί την κύρια αιτία στις επιπλοκές της ζωής του ατόμου που πάσχει.

Ένα άλλο σύνδρομο, το οποίο εμπλέκεται με τη συνδρομική παχυσαρκία είναι αυτό του Bardet-Biedl (BBS) με μεγάλη γονοτυπική και φαινοτυπική ετερογένεια. Το BBS κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ενώ έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον 19 γονίδια υπεύθυνα για την εκδήλωση του. Αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη γένεση, τη δομή και τη λειτουργία των

κροσσωτών κυττάρων του οργανισμού [74]. Εκδηλώνεται κυρίως κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής κάποιου, ο οποίος μπορεί να έχει κάποια από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά : μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, πολυδακτυλία, νοητική υστέρηση με μαθησιακές δυσκολίες, καθυστέρηση ανάπτυξης, νευρολογικές διαταραχές, διαταραχές όσφρησης. Ενώ και η κεντρικού τύπου παχυσαρκία σε συνδυασμό με άλλα δύο χαρακτηριστικά από τα αναφερθέντα αποτελεί ένα σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα [75],[74].

Πολλές φορές πάσχοντες εκδηλώνουν στα πρώτα χρόνια της ζωής τους παχυσαρκία λόγω της υπερφαγίας που τους διακατέχει, ενώ ορισμένες φορές καταλήγουν με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II [76]. Μια αιτιολογία σύνδεσης του συνδρόμου και της παχυσαρκίας είναι ένα πρόβλημα που δημιουργείται στη διαδικασία της λιπογένεσης. Αυτό συμβαίνει γιατί οι πρωτεΐνες του συμπλόκου BBS παρεμβαίνουν στη λειτουργία του υποδοχέα της λεπτίνης και κατ'επέκταση στην ενεργειακή πρόσληψη [77].

Το σύνδρομο Smith-Magenis (SMS) είναι μια γενετική διαταραχή, η οποία προκαλεί πνευματική ανεπάρκεια, διαταραχές ύπνου, σκελετικές ανωμαλίες, ψυχιατρικές διαταραχές, καθυστέρηση την ομιλία αλλά και στην κίνηση. Αποτελεί μια διαταραχή, που οφείλεται σε δύο αιτίες είτε σε έλλειμμα στην περιοχή 17p11.2 όπου υπάρχει το γονίδιο του ρετινοϊκού οξέος 1 (Rai1), είτε στη μετάλλαξη του συγκεκριμένου γονιδίου [59]. Το γονίδιο Rai1 είναι υπεύθυνο για την ανάπτυξη, τη ρύθμιση του κικκάδιου ρυθμού, τη μνήμη αλλά και τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. για το λόγο αυτό άτομα με το συγκεκριμένο σύνδρομο εμφανίζουν παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της ζωής τους [59].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.3.3: ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία, ως απλή νόσος, είναι αποτέλεσμα που οφείλεται τόσο σε κληρονομικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Εξαίρεση αποτελούν ορισμένες ειδικές περιπτώσεις, οι οποίες έχουν αναφερθεί παραπάνω. Ο παχύσαρκος ασθενής ζει σε ένα περιβάλλον, το οποίο από μόνο του προάγει την κατανάλωση ενέργειας σε αντίθεση με την ενεργειακή δαπάνη. Τα γονίδια, τα οποία είναι υπεύθυνα για την κληρονόμηση της νόσου, είναι αρκετά και αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον. Μπορεί τα γονίδια μεμονωμένα να έχουν μια μικρή επιρροή σε μια πιθανή ανάπτυξη του σωματικού βάρους, η κληροδότηση ποικίλων γονιδίων μπορούν να διαμορφώσουν το τελικό αποτέλεσμα [59].

Κάποια από τα γονίδια που μπορεί να επηρεάσουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της παχυσαρκίας μπορεί να σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων, το αίσθημα του κορεσμού και την έκκριση της ινσουλίνης. Το πιο χαρακτηριστικό γονίδιο και ευρέως γνωστό για την επιρροή του είναι το FTO. Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για τη λιπώδη μάζα και κατ' επέκταση την εμφάνιση την παχυσαρκίας. Οι πρώτες μελέτες που το έθεσαν ως το βασικό ύποπτο γονίδιο επιρροής του ΔΜΣ ήταν το 2007 [78]. Η επίδραση του στον οργανισμό εξαρτάται από τα αλληλόμορφα που υπάρχουν στον γονότυπο του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα τα οποία είναι ομοζυγωτικά για το αλληλόμορφο κινδύνουν έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας ή έστω αυξημένο σωματικό βάρος κατατάσσοντας το άτομο στους υπέρβαρους [78]. Έχει υπολογιστεί πως ομοζυγωτικά άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου έχουν 3 κιλά παραπάνω από τα άτομα τα οποία είναι ομοζυγωτικά για το προστατευτικό αλληλόμορφο [79].

Το γονίδιο αυτό μελετήθηκε αρχικά για διάφορους λόγους σε ποντίκια. Εντοπίστηκε και αναγνωρίστηκε σε μελέτη ποντικών με τον φαινότυπο των συντηγμένων δακτύλων [80], χωρίς όμως να συσχετιστεί τότε με τη λιπώδη μάζα και την αύξηση του σωματικού βάρους. Από τη στιγμή που προσδιορίστηκε η συσχέτιση του γονιδίου με το ΔΜΣ γεννήθηκε η απορία με πιο μηχανισμό προκαλείται κάτι τέτοιο, δηλαδή επηρεάζει την θρεπτική πρόσληψη, την απώλεια ή και τα δύο μαζί. Μελέτες με τη χρήση ερωτηματολογίων συχνότητας τροφίμων και 24ωρης ανάκλησης προσπάθησαν να απαντήσουν στο πρώτο ερώτημα, χωρίς όμως κάποιο ικανοποιητικό αποτέλεσμα [81]. Το δημοσιεύθηκε από τους Janetta Harbon και των συνεργατών μια μελέτη κατά την οποία βρέθηκε πως οι ομοζυγωτικοί συμμετέχοντες στο αλληλόμορφο GG του πολυμορφισμού rs17817449 του γονιδίου FTO εμφάνισαν 1.74 και 0.67 φορές υψηλότερη πρόσληψη λιπαρών και εξευγενισμένων αμύλων, αντίστοιχα, από τους συμμετέχοντες με ένα ή κανένα αλληλόμορφο κινδύνου, χωρίς όμως να βρεθεί καμία

συσχέτιση με τα ενεργειακά ποτά και σνακ που καταναλώθηκαν [82]. Σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2014 με 177.330 συμμετέχοντες βρέθηκε πως ο πολυμορφισμός rs9939609 του ίδιου γονιδίου είχε σημαντικές επιπτώσεις στην συνολική πρόσληψη ενέργειας και υδατανδράκων, με το αλληλόμορφο κινδύνου να αποδίδει χαμηλότερη γενικά πρόσληψη αλλά μεγαλύτερη κατανάλωση πρωτεΐνης [83].

Ένα άλλο γνωστό γονίδιο υπεύθυνο για τον κληρονομικό χαρακτήρα της νόσου της παχυσαρκίας είναι το MC4R. Το γονίδιο αυτό συσχετίζεται με δύο φαινότυπους. Ο πρώτος αφορά την ανεπάρκεια του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4, όπως είναι και αναλυτικά το όνομα του γονιδίου, η οποία σχετίζεται με την παχυσαρκία και ο δεύτερος αφορά το ΔΜΣ επηρεασμένος από συγκεκριμένες περιοχές στο γονιδίωμα [84]. Δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού, δηλαδή ο rs17782313 και ο rs12970134, από τα πρώτα χρόνια απασχόλησαν αρκετά τους ερευνητές, λόγω των διαφορετικών επιρροών μεταξύ των εθνικών πληθυσμών και συγκεκριμένα των Αφρικανών και των Ανατολικοασιατών [85]. Το 2012 δημοσιεύθηκε μια μετα- ανάλυση στην οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα 61 προηγούμενων ερευνών. Από αυτό βρέθηκε πως ο πολυμορφισμός rs17782313 εμφάνισε μεγάλη συσχέτιση με κίνδυνο για παχυσαρκία σε ένα προσθετικό μοντέλο με βάση την ετερογένεια μεταξύ των ερευνών [85]. Όσον αφορά το διαχωρισμό των εθνικών πληθυσμών βρέθηκε σημαντική συσχέτιση τόσο στους Ευρωπαίους όσο και τους Ανατολικοασιάτες αλλά όχι στους Αφρικανούς. Ακόμα, υπήρχε σημαντική συσχέτιση τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Παράλληλα, οι μελέτες περιορίστηκαν περισσότερο με βάση την ακρίβεια, δίνοντας όμως την ίδια συσχέτιση του πολυμορφισμού με τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας [85].

Το 2020 δημοσιεύθηκε μια άλλη μετα-ανάλυση στην οποία μελετήθηκαν διάφορα ευρήματα που αφορούσαν τον πολυμορφισμό του γονιδίου MC4R και την συσχέτιση του με την παχυσαρκία. Βασικό κριτήριο της αξιολόγησης των ερευνών ήταν να είναι ασθενών-μαρτύρων, με ασθενείς να είναι διαγνωσμένοι παχύσαρκοι και μάρτυρες άτομα με φυσιολογικό βάρος [86]. Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση υπογραμμίζεται η συσχέτιση του παραπάνω πολυμορφισμού με την εμφάνιση της παχυσαρκίας με μεγαλύτερο κίνδυνο να διατρέχουν άτομα ομοζυγωτικά. Πιο αναλυτικά, άτομα ομοζυγωτικά, με γονότυπο AA και BB, έχουν 2.302 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Από την άλλη πλευρά οι ετερόζυγοι δεν εμφάνισαν κάποια στατιστική σημαντικότητα, χωρίς αυτό όμως να υποδηλώνει πως δεν είναι απαραίτητη μια παραπέρα μελέτη [86].

Σύμφωνα με μια έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2009, το γονίδιο NEGR1, το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1, φαίνεται να ευθύνεται για το σωματικό βάρος [87]. Το γονίδιο αυτό εκφράζεται στον υποδόριο λιπώδη ιστό, στην καρδιά, στους σκελετικούς μύες και στον υποθάλαμο, κρίσιμο κέντρο για τη ρύθμιση της πρόσληψης της τροφής και το ενεργειακό ισοζύγιο [88]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πακιστανικό πληθυσμό βρέθηκε πως τα άτομα με γονότυπο GA/AA του πολυμορφισμού rs2815752 είχαν αυξημένο κίνδυνο να αποκτήσουν υψηλό ΔΜΣ. Σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα έφεραν οι γυναίκες με γονότυπο GA/AA, και όχι οι άντρες, με αρκετά αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν υψηλό ΔΜΣ από τις γυναίκες με γονότυπο GG [89].

Ένα άλλο γονίδιο που δρα στον κεντρικό νευρικό σύστημα και φαίνεται να επιδρά στην εμφάνιση της παχυσαρκίας είναι το TMEM18, το οποίο βρίσκεται στην περιοχή του χρωμοσώματος 2. Παρατηρώντας την έκφραση του γονιδίου αυτού στον υποθαλαμικό παρακοιλιακό πυρήνα ποντικών βρέθηκε ότι υπήρχαν μεταβολές στη θρεπτική κατάσταση με αποτέλεσμα αυξημένου σωματικού βάρους στην προσπάθεια μείωσης της έκφρασης του γονιδίου, ενώ από την άλλη πλευρά, όταν προκλήθηκε υπερέκφραση παρατηρήθηκε μείωση της πρόσληψης της τροφής και αύξηση της ενεργειακής δαπάνης [89]. Η άποψη ότι το γονίδιο TMEM18 επιδρά στην καταναλωτική συμπεριφορά, υποστηρίχτηκε και από μια μετα-ανάλυση, η οποία δημοσιεύθηκε το 2021. Στη μελέτη αυτή συγκεντρώθηκαν διάφοροι πολυμορφισμοί του γονιδίου και μελετήθηκαν ως προς τα αλληλόμορφα τους. Οι ερευνητές συμπέραν πως το αλληλόμορφο T του rs4854344 και του rs11127485, καθώς και το αλληλόμορφο C του rs2867125 συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας [90]. Επίσης, βρέθηκε πως ο πολυμορφισμός rs6548238 είχε σημαντική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας σε άτομα με ευρωπαϊκή και μεξικάνικη καταγωγή αλλά όχι ασιατικής [90].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.1: ΣΚΟΠΟΣ

Με το πέρασμα των χρόνων, διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί τόσο για τις λειτουργίες του κερκάρδιου ρυθμού και συσχετιζόμενα γονίδια, όσο και για την παχυσαρκία και τα γονίδια που συμβάλλουν στην εμφάνισή της, με τις τελευταίες να αποτελούν μεγάλο κομμάτι της σύγχρονης βιβλιογραφίας. Σκοπός της παρούσας μελέτης που πραγματοποιήθηκε στον περιβάλλοντα χώρο του Χαροκοπείου είναι η καταγραφή και ο προσδιορισμός των συνηθειών ύπνου που πιθανόν να αλλάζουν σε άτομα με παχυσαρκία ή υπέρβαρο βάρος και η συσχέτισή τους με το γενετικό τους υπόβαθρο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.2: ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Για την επιλογή των εθελοντών χρησιμοποιήθηκαν κατάλογοι από παλαιότερες μελέτες της ερευνητικής ομάδας, αναρτήσεις του απαραίτητου εντύπου πρόσκλησης εθελοντών στο χώρο του πανεπιστημίου, σε δημόσιους χώρους και στο διαδίκτυο μέσω των μέσων κοινωνικής δικτύωσης. Η επιτροπή της Βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου ενέκρινε την κλινική δοκιμή, με αριθμό πρωτοκόλλου : 1800/13-06-2019.

Στη μελέτη επιλέχθηκαν άτομα αντρικού και γυναικείου φύλου με ηλικία 18 ετών μέχρι 65 ετών. Απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η κατάταξη τους στην κατηγορία υπέρβαρων ή παχύσαρκων με βάση το Δείκτη Μάζας Σώματος ($ΔΜΣ > 25$).

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν :

- Γυναίκες θηλάζουσες ή εγκυμονούσες ή γυναίκες με σκοπό την εγκυμοσύνη
- Άτομα διαγνωσμένα με κάποια ασθένεια/πάθηση, όπως για παράδειγμα καρδιαγγειακά προβλήματα, ψυχικές διαταραχές, σακχαρώδη διαβήτη
- Άτομα με μεγάλες διακυμάνσεις στο βάρος τους το τελευταίο χρονικό διάστημα τριών μηνών
- Άτομα που δεν είναι διατεθειμένοι να αλλάξουν τα διατροφικά του πρότυπα
- Άτομα που συμμετέχουν σε άλλες μελέτες
- Άτομα που καταναλώνουν συμπληρώματα διατροφής με σκοπό της απώλεια βάρους

Οι συμμετέχοντες έπρεπε να επιβεβαιώσουν τη συμμετοχή τους στο πρόγραμμα υπογράφοντας χαρτί συγκατάθεσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.3: ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η κλινική μελέτη είχε διάρκεια έξι μήνες για τον κάθε συμμετέχοντα. Η παρουσία του εθελοντή ήταν απαραίτητη σε έναν ειδικά διαμορφωμένο χώρο του Πανεπιστημίου και γινόταν τρεις φορές, μία στην έναρξη, μία μετά από τρεις μήνες και μία στην ολοκλήρωση της παρακολούθησης. Κατά την διάρκεια των συνεδριών οι συμμετέχοντες υπόκεινται σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις, δηλαδή καταμέτρηση βάρους, ύψους και λιπομέτρηση αλλά και μέτρηση περιφερειών, καθώς και μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Ακόμα κατά τις συνεδρίες πραγματοποιούταν λήψη δείγματος αίματος για την εκπόνηση αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων, αλλά και την απομόνωση γενετικού υλικού.

Καθ'όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους στην παρέμβαση, οι εθελοντές επικοινωνούσαν με αρμόδιο διαιτολόγο και ενημερώνονταν για την εξέλιξη τους αλλά και την επίλυση τυχών προβληματισμών και αποριών. Στο μεσοδιάστημα των συνεδριών και σε διάστημα 15 ημερών, ο κάθε εθελοντής επικοινωνούσε τηλεφωνικά με ένα συγκεκριμένο άτομο της ερευνητικής ομάδας, έτσι ώστε να ληφθεί μια ανάκληση 24ώρου και να καταγραφεί το εκάστοτε παρόν σωματικό βάρος, ενώ κάθε μήνα οι εθελοντές καλούνταν να προβούν στη συμπλήρωση ειδικά σχεδιασμένων ερωτηματολογίων, έτσι ώστε να λαμβάνουν τα προβλεπόμενα επόμενα, μηνιαία διαιτολόγια έως το τέλος της παρέμβασης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.4: ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η διατροφική παρέμβαση που πραγματοποιήθηκε στηρίχτηκε στη διαμόρφωση δύο διαιτών με διαφορετικές αναλογίες μακροθρεπτικών συστατικών. Η πρώτη ομάδας δίαιτας χαρακτηρίστηκε από το υψηλό ποσοστό υδατανθράκων (60% υδατανθράκων, 18% πρωτεϊνών, 22% λίπος), ενώ η δεύτερη από υψηλό ποσοστό πρωτεϊνών (40% υδατάνθρακες, 30% πρωτεΐνες, 30% λίπος).

Σε κάθε διατροφικό πρότυπο υπήρχαν τρεις διαφορετικές θερμιδικές ομάδες των 1500 kcal, 1800 kcal και 2000kcal. Η κατανομή των συμμετεχόντων στις δύο ομάδες ήταν τυχαία, ενώ η επιλογή της θερμιδικής ομάδας γινόταν από το αρμόδιο άτομο παρακολούθησης μετά από υπολογισμό των εξατομικευμένων θερμιδικών αναγκών του συμμετέχοντα. Τέλος, η φυσική δραστηριότητα επιλέχθηκε να είναι σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.5: ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ

Η συλλογή των ανθρωπομετρικών στοιχείων ήταν απαραίτητη και συμπεριλάμβανε ο προσδιορισμός του σωματικού βάρους, του ύψους, της σύστασης σώματος και των περιφερειών μέσης, κοιλιάς, και ισχίων. Η λιπομέτρηση πραγματοποιήθηκε από τον ειδικό αναλυτή BC-418 Segmental Body Composition Analyzer της TANITA με τη μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπεδήσης.

Για την πραγματοποίηση της λιπομέτρησης ο κάθε εθελοντής έπρεπε να αφαιρεί τα ογκώδη ρούχα του, οποιοδήποτε μεταλλικό στοιχείο, τις κάλτσες και τα παπούτσια. Προϋπόθεση για τη σωστή διεξαγωγή της μέτρησης αποτελούσε ο συμμετέχων να μην έχει καταναλώσει υγρά τουλάχιστον τις 2-3 ώρες πριν από τη διεξαγωγή της λιπομέτρησης (το νερό αποτελεί καλό αγωγό της χαμηλής τάσης ρεύματος που διαπερνά το ανθρώπινο σώμα με σκοπό τον προσδιορισμό του ποσοστού λίπους) , όπως και τροφή, αλλά και να απέχει από κάθε είδους άσκηση τουλάχιστον τέσσερις ώρες πριν.

Η μέτρηση των περιφερειών μέσης, κοιλιάς και ισχίων πραγματοποιούνταν με τη χρήση μεζούρας, ενώ γινόταν με επεξηγηματικό τρόπο ώστε να μπορεί να πραγματοποιηθεί και από τον ίδιο τον εθελοντή κατά τα σημεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.6: ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Τα μέλη της επιστημονικής ομάδας είχαν από την επίβλεψή τους εθελοντές με τους οποίους επικοινωνούσαν τηλεφωνικά δύο φορές τον μήνα σε διάστημα 15 ημερών. Στο πρώτο μισό του μήνα μπορούσαν να λυθούν οποιοσδήποτε απορίες, ενώ σε περίπτωση προβληματισμού με κάποιο τρόφιμο θα μπορούσε να δοθεί κάποια εναλλακτική επιλογή. Στο δεύτερο μισό του μήνα πραγματοποιούνταν μια δεύτερη επικοινωνία με τους εθελοντές κατά την οποία έπρεπε να γίνει μια ανάκληση του προηγούμενου 24ώρου, όπου αναλύονταν και καταγράφονταν όλες οι ποσότητες και το είδος των τροφών που είχαν καταναλωθεί. Με αυτό τον τρόπο μπορούσε να διαπιστωθεί η προσκόλληση των συμμετεχόντων στο διατροφικό πρόβλημα, γεγονός που είναι καθοριστικό για την έκβαση της μελέτης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.7: ΠΛΑΤΦΟΡΜΑ

Η καταγραφή των δεδομένων της μελέτης γινόταν μέσω χρήσης ηλεκτρονικής πλατφόρμας, η οποία δημιουργήθηκε από επιστημονική ομάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Στην πλατφόρμα είχαν πρόσβαση όλοι οι συμμετέχοντες, έχοντας ένα μοναδικό όνομα χρήστη και έναν κωδικό εισόδου για την πρόσβασή τους.

Η πλατφόρμα περιείχε επτά είδη ερωτηματολογίων τα οποία οι εθελοντές καλούνταν να απαντήσουν κάθε μήνα, με σκοπό να συλλέγονται πληροφορίες για την πορεία του καθενός και την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η συμπλήρωση των αποτελεσμάτων ήταν απαραίτητη για την επόμενη λήψη του διατροφικού προγράμματος.

Τα πακέτα των ερωτηματολογίων χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, αυτά που συμπληρώνονταν κατά την έναρξη του προγράμματος και αυτά που έπρεπε να συμπληρώνονται κάθε μήνα.

Ερωτηματολόγια κατά την έναρξη του προγράμματος :

- Συλλογή δημογραφικών στοιχείων
- Συλλογή ιατρικού ιστορικού
- Συλλογή απαραίτητων στοιχείων διατροφής [91]
- Ερωτηματολόγιο καταγραφής τροφίμων
- Συλλογής πληροφοριών καταθλιπτικών στοιχείων (η συμπλήρωσή του ήταν απαραίτητη και κατά τη λήξη του προγράμματος) [92]

Μηνιαία ερωτηματολόγια

- Καταγραφή κατάστασης υγείας [93]
- Καταγραφή προσκόλλησης στο διατροφικό πρόγραμμα
- Καταγραφή επιπέδου φυσικής δραστηριότητας [94]
- Συλλογή ανθρωπομετρικών στοιχείων
- Ερωτηματολόγιο κορεσμού
- Ερωτηματολόγιο ποιότητας ύπνου [95]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.8: ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΥΠΝΟΥ

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, οι εθελοντές κλήθηκαν να απαντήσουν ένα ερωτηματολόγιο καταγραφής ύπνου. Σκοπός του συγκεκριμένου ερωτηματολογίου ήταν ο προσδιορισμός της ποιότητας του ύπνου. Η συμπλήρωσή του έγινε στην αρχή του προγράμματος και στη συνέχεια κάθε μήνα πριν από τη λήψη του νέου διατροφικού προγράμματος.

Το ερωτηματολόγιο αποτελούνταν από 8 ερωτήσεις, με βάση το ερωτηματολόγιο Athens Insomnia scale [95].

Στον παρακάτω πίνακα περιλαμβάνονται όλες οι ερωτήσεις, που έπρεπε να απαντηθούν, αλλά και οι πιθανές απαντήσεις τους.

Πίνακας 6: Ερωτηματολόγιο ύπνου

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

1. Ροχαλίζετε συχνά;	-Ναι -Όχι
2. Η ένταση του ροχαλητού σας είναι	-Πολύ δυνατή (ακούγεται σε διπλανό δωμάτιο) -Δυνατή (ενοχλεί παρακοιμώμενο άτομο) -Μέτρια (γίνεται σαφώς αισθητή από άτομο που βρίσκεται στο ίδιο δωμάτιο) -Ελαφριά (γίνεται μόλις αντιληπτή από άτομο που βρίσκεται στο ίδιο δωμάτιο) -Άλλο
3. Διακόπτεται η αναπνοή σας για αρκετά δευτερόλεπτα ενώ ροχαλίζετε;	-Ναι -Όχι -Δεν γνωρίζω
4. Νιώθετε πονοκέφαλο μετά το πρωινό ξύπνημα;	-Ναι -Όχι -Δεν γνωρίζω
5. Εργάζεστε;	-Ναι -Όχι

6. Η εργασία σας είναι	-πρωινή εργασία -Βραδινή εργασία -Εργασία με βάρδιες (εναλλαγή πρωινού, απογευματινού, βραδινού ωραρίου)
7. Θεωρείτε ότι υποφέρετε από αϋπνία;	-Ναι -Όχι
8. Επέλευση ύπνου	-Πολύ γρήγορη (0) -Ελαφρώς αργοπορημένη (1) -Καθυστερημένη (2) -Πολύ καθυστερημένη ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
9. Αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας	-Κανένα πρόβλημα (0) -Μικρό πρόβλημα (1) -Μέτριο πρόβλημα (2) -Έντονο πρόβλημα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
10. Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο	-Στον επιθυμητό χρόνο (0) -Λίγο νωρίτερα (1) -Αρκετά νωρίτερα (2) -Πολύ νωρίτερα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
11. Συνολική διάρκεια ύπνου	-Επαρκής (0) -Μάλλον ανεπαρκής (1) -Ανεπαρκής (2) -Πολύ ανεπαρκής ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
12. Ποιότητα ύπνου	-Ικανοποιητική (0) -Μέτρια (1) -Μη ικανοποιητική (2) -Κακή (3)
13. Ευεξία κατά την επόμενη μέρα	-Πλήρης (0) -Ελαφρώς μειωμένη (1) -Αρκετά μειωμένη (2) -Πολύ μειωμένη ή απύουσα (3)
14. Λειτουργικότητα κατά την επόμενη ημέρα	-Πλήρης (0) -Ελαφρώς μειωμένη (1) -Αρκετά μειωμένη (2) -Πολύ μειωμένη ή απύουσα (3)

15. Υπνηλία κατά την επόμενη ημέρα

-Καμία (0)

-Ελαφρά (1)

-Μέτρια (2)

-Έντονη (3)

16. Πόσες φορές την εβδομάδα συμβαίνουν τα παρακάτω;

1/2/3/4/5/6/7/Άλλο

Με το ερωτηματολόγιο αυτό αντλούνται πληροφορίες, οι οποίες έχουν να κάνουν με την επέλευση του ύπνου, πιθανές αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας, τη συνολική διάρκεια του ύπνου, την ποιότητα ύπνου, την ευεξία και την λειτουργικότητα που μπορεί να νιώθει ο συμμετέχοντας την επόμενη μέρα αλλά και πιθανή αϋπνία.

Οι απαντήσεις των ερωτήσεων αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο βαθμό από 0 έως 3, με το 0 να δηλώνει πως δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα, ενώ το 3 υποδηλώνει έντονο πρόβλημα με τον ύπνο. Το άθροισμα των βαθμών αυτών προσδιορίζουν τη σημαντικότητα της αϋπνίας, με σκορ ≥ 6 να δηλώνει σοβαρή κατάσταση αϋπνίας [95].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.9: ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Κατά έναρξη, τον τρίτο μήνα και τον έκτο μήνα, στη λήξη δηλαδή της παρακολούθησης του κάθε συμμετέχοντα πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μέσω της οποίας επιτεύχθηκε ο προσδιορισμός αιματολογικών, βιοχημικών δεικτών και η απομόνωση του γενετικού υλικού- DNA.

Η επεξεργασία των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο του πανεπιστημίου, αμέσως μετά την αιμοληψία. Σε πρώτο στάδιο, η διαδικασία ξεκίνησε με τη φυγοκέντριση των δειγμάτων για 10 με 15 λεπτά. Με αυτό τον τρόπο το αίμα διαχωρίζεται στα κυτταρικά συστατικά του. Από αυτά απομονώθηκε η λευκή στιβάδα, η οποία είναι απαραίτητη για την ποσοτικοποίηση και την απομόνωση του DNA.

Στη συνέχεια τα δείγματα υποβλήθηκαν σε φωτομέτρηση με σκοπό τον προσδιορισμό της καθαρότητας του γενετικού υλικού και την αποφυγή πιθανής πρόσμειξης με ποσότητα RNA. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της συσκευής iPrep Purification Instrument της invitrogen και το αντίστοιχο kit της invitrogen, iPrep PureLink gDNA Blood Kit.

Η απορρόφηση πραγματοποιήθηκε στα 260-280 nm και αυτό γιατί τα νουκλεϊκά οξέα εμφανίζουν φωτομέτρηση στα 260nm και οι πρωτεΐνες στα 280nm. Η διαδικασία της φωτομέτρησης πραγματοποιήθηκε με φασματοφωτόμετρο μικρού όγκου.

Μέχρι την αποστολή τους για γονοτύπηση αποθηκεύτηκαν σε ψυγεία με θερμοκρασία -20°C, ενώ για την αποθήκευση των δειγμάτων για διάστημα πάνω από δύο μήνες τα δείγματα μεταφέρονταν σε ειδικά ψυγεία πολύ χαμηλών θερμοκρασιών, -80°C.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.10: ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Με σκοπό τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBS SPSS Statistics 26. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν είναι από την έναρξη της έρευνας (baseline), τον πρώτο, δεύτερο και τρίτο μήνα. Τα δεδομένα που αξιοποιήθηκαν αφορούσαν το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ στην έναρξη, καθώς και τα διαφορετικά σκορ που προέκυψαν στην έναρξη και τους υπόλοιπους τρεις μήνες. Το σκορ υπολογίστηκε για κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά για κάθε σημείο παρακολούθησης σύμφωνα με το βαθμό που απέδιδε κάθε ερώτηση του ερωτηματολογίου που έπρεπε να απαντηθεί.

Ο έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών έγινε αρχικά με τα κριτήρια του τεστ Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk. Για όσες μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση και σε όσες δεν την ακολουθούν τη διάμεσο.

Με σκοπό τον προσδιορισμό της προόδου της ποιότητας του ύπνου με το πέρασμα των μηνών και την αξιολόγησης της πιθανής επίδρασης της προσκόλλησης στις διαφορετικές ομάδες διατροφικών σχημάτων, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικά τεστ (Wilcoxon signed-rank test και Mann-Whitney U test. Θα πρέπει να σημειωθεί πως οι απαντήσεις του ερωτηματολογίου θεωρούνται ποιοτικές μεταβλητές, αλλά μετά την μετατροπή τους σε συνολικό σκορ μετατρέπονται σε ποσοτικές. Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο παραπάνω τεστ. Για τις γενετικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά SPSS και Plink 1.9. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων εξετάστηκαν με βάση το προσθετικό μοντέλο – additive model, με τη χρήση του β να δείχνει τη μεταβολή του δείκτη ανά αλληλόμορφο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.1: ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Ο συνολικός αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν 202 άτομα. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται ο συνολικός αριθμός των ατόμων, αλλά και τον αναλυτικό αριθμό των αντρών, που ήταν 61 άτομα, και των γυναικών, 141 άτομα.

Πίνακας 7: Στατιστικά στοιχεία δείγματος

ΦΥΛΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΤΟΜΩΝ	%ΣΥΝΟΛΟΥ
ΑΝΤΡΕΣ	59	29,2
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	143	70,8
Σύνολο	202	100,0

Παρατηρήθηκε πως οι μεταβλητές της ηλικίας, του ΔΜΣ στην έναρξη και τα σκορ των ερωτηματολογίων δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή σύμφωνα με τα κριτήρια των Kolmogorov-Smirnov και Shapiro-Wilk, όταν αυτές εξετάζονται στον ολικό πληθυσμό. Σύμφωνα με αυτά προκύπτει ο ακόλουθος πίνακας. Έτσι, για τη διακύμανσή τους χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από τη διάμεσο (median) και το διατεταρτημοριακό εύρος (interquartile range- IQR).

Πίνακας 8: Διακύμανση των μεταβλητών στο γενικό σύνολο

Μεταβλητή	N	Median	IQR	Minimum	Maximum	P-value***
ΗΛΙΚΙΑ	202	47,00	15	19	65	0,694
ΔΜΣ(έναρξη)	202	31,3	6,9	25,0	54,3	0,921
AIS*	197	4,00	5	0	17	0,403
AIS1**	123	4,00	5	0	17	0,819
AIS2	87	4,00	5	0	20	0,648
AIS3	75	3,00	4	0	12	0,957
AIS4	57	3,00	6	0	11	0,580
AIS5	52	3,00	6	0	14	0,876
AIS6	37	2,00	5	0	9	0,962
Μεταβολή AIS-AIS3	75	-1,00	3,00	-10,00	9,00	0,435
Μεταβολή AIS-AIS6	37	-1,00	3,00	-7,00	6,00	0,810

(*AIS= Athens Insomnia Scale

**Το σημείο1 αφορά το ερωτηματολόγιο του πρώτου μήνα, το σημείο2 αφορά το ερωτηματολόγιο του δεύτερου μήνα, το σημείο3 αφορά το ερωτηματολόγιο του τρίτου μήνα κ.ο.κ.

***p-value: Παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων)

Πίνακας 9: περιγραφικά χαρακτηριστικά του AIS στα άτομα που ανέφεραν τα χαρακτηριστικά τουλάχιστον 3 φορές ανά εβδομάδα

Μεταβλητή	N	Median	IQR	Minimum	Maximum	p-value***
AIS*	151	4,00	6	0	17	0,393
AIS1**	107	4,00	6	0	17	0,365
AIS2	75	5,00	7	0	20	0,418
AIS3	66	3,00	5	0	14	0,814
AIS4	52	3,00	6	0	11	0,491
AIS5	49	3,00	6	0	14	0,789
AIS6	37	2,00	5	0	9	0,962
Μεταβολή AIS-AIS3	49	-1,00	2,50	-5,00	9,00	0,762
Μεταβολή AIS-AIS6	27	-1,00	3,00	-7,00	2,00	0,176

*AIS= Athens Insomnia Scale

**Το σημείο1 αφορά το ερωτηματολόγιο του πρώτου μήνα, το σημείο2 αφορά το ερωτηματολόγιο του δεύτερου μήνα, το σημείο3 αφορά το ερωτηματολόγιο του τρίτου μήνα κ.ο.κ.

*** p-value: Παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.2: ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ

Για την ανάλυση των ερωτηματολογίων ύπνου ήταν απαραίτητος ο υπολογισμός του σκορ που προκύπτει από τις απαντήσεις κάθε συμμετέχοντα. Όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω οι απαντήσεις από τις βασικές ερωτήσεις του ερωτηματολογίου Athens Insomnia scale έδιναν ένα συγκεκριμένο βαθμό. Το άθροισμα αυτών των βαθμών προσδιόριζε την ποιότητα ύπνου για τον συμμετέχοντα. Σε περίπτωση που ο βαθμός αυτός ήταν πάνω από 6, ο συμμετέχων διαγιγνώσκονταν με σοβαρή αϋπνία.

Το σκορ αυτό προσδιορίστηκε για κάθε συμμετέχοντα σε κάθε χρονική στιγμή, δηλαδή στην έναρξη και σε κάθε επόμενο μήνα. Με σκοπό τον προσδιορισμό πιθανής προόδου στην ποιότητα του ύπνου απαραίτητη ήταν η σύγκριση του σκορ των κάθε σημείων μεταξύ τους. Αρχικά, τα σκορ συγκρίθηκαν μεταξύ τους στο γενικό σύνολο και προέκυψαν τα ακόλουθα αποτελέσματα, όπως φαίνεται στον πίνακα παρακάτω.

Πίνακας 10 : Μεταβολές AIS

Μεταβλητή	Σύνολο Συμμετεχόντων		Συμμετέχοντες με χαρακτηριστικά > 3 φορές/εβδομάδα	
	z-score	p-value	z-score	p-value
Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 1	-0,605	0.545	-0,875	0.382
Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 2	-0,394	0.693	-0,660	0.509
Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 3	-2,121	0.034	-2,077	0.038
Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 4	-1,240	0,215	-1,379	0.168
Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 5	-2,651	0.008	-2,216	0.027
Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 6	-3,076	0.002	-3,147	0.002

Η ποιότητα του ύπνου φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική μεταβολή ($p<0.005$) μετά τον τρίτο μήνα της παρέμβασης με τη διάμεσο να μειώνεται, φανερώνοντας μείωση στο σκορ και συνεπώς, στη σοβαρότητα των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με κακή ποιότητα του ύπνου.

Στη συνέχεια εξετάστηκε η πιθανή επίδραση της προσκόλλησης στα δύο διαφορετικά διατροφικά σχήματα στη μεταβολή του AIS κατά τη διάρκεια της παράμβασης. Όπως φαίνεται και στα αποτελέσματα που παρατίθενται στον Πίνακα 11 , δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στη μεταβολή του σκορ μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 11: Μεταβολές στο AIS ανάλογα με την προσκόλληση στα δύο διαφορετικά διατροφικά πρότυπα

Μεταβλητή	Σύνολο Συμμετεχόντων		Συμμετέχοντες με χαρακτηριστικά > 3 φορές/εβδομάδα	
	z-score	p-value	z-score	p-value
AIS	-2,43	0.808	-0,065	0,948
AIS1	-0,482	0.630	-0,940	0.347
AIS2	-0,907	0.365	-1,110	0.267
AIS3	-0,649	0,516	-0,674	0.500
AIS4	-0,974	0.330	-0,757	0.449
AIS5	-1,665	0.096	-1,454	0.146
AIS6	-0,647	0,518	-0,647	0,518

Επιπλέον, προχωρήσαμε στη διεκπεραίωση γραμμικών παλινδρομήσεων με στόχο τη μελέτη της πιθανής επίδρασης της μεταβολής του ΔΜΣ στο διάστημα του πρώτου τριμήνου από την εκκίνηση έως τη μέση και τη λήξη της παρέμβασης στη μεταβολή του AIS. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα μετρήσεων τόσο από τις δια ζώσης συναντήσεις κατά τον τρίτο μήνα, όσο και από τις αυτο-καταγραφές των μετρήσεων του ΔΜΣ των ατόμων στην πλατφόρμα κατά το τέλος του 3ου μήνα της παρέμβασης. Για τα άτομα και με τις 2 μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος του ΔΜΣ. Όπως φαίνεται και στον πίνακα 12, η αλλαγή στο AIS κατά το διάστημα 0-3 μηνών δεν επηρεάστηκε από τη μεταβολή του ΔΜΣ το ίδιο διάστημα.

Πίνακας 12: Γραμμικές παλινδρομήσεις AIS με διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και το ΔΜΣ

Μεταβολή AIS Εκκίνηση – Τέλος Μήνα 3						
	Σύνολο Συμμετεχόντων			Συμμετέχοντες με χαρακτηριστικά >3 φορές/εβδομάδα		
Μεταβλητή	β	SE	p-value	β	SE	p-value
Ηλικία	0,033	0,032	0,303	-0,005	0,036	0,886
Φύλο	0,527	0,742	0,480	0,383	0,833	0,648
Ομάδα διατροφής	-0,495	0,649	0,448	-0,448	0,725	0,531
Αλλαγή ΔΜΣ	0,515	0,263	0,054	0,382	0,269	0,163

Παρακάτω παρατίθενται οι γενετικές αναλύσεις για 7 από τους 24 πολυμορφισμούς των γονιδίων με διαθέσιμα δεδομένα. Οι πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν ήταν κυρίως από το γονίδιο του FTO.

Πίνακας 13: Συχνότητες Μονονουκλεοτιδικών Πολυμορφισμών

Πολυμορφισμός	Γονίδιο	Θέση στο Χρωμόσωμα	Αλληλόμορφα	Αλληλόμορφο ελεγχου	MAF	Γονότυποι/συχνότητες	MAF δείγματος
rs1019525 2	COBLL 1	2	T/C	T	0.40	T T: 0.310 C C: 0.195 C T: 0.495	0.030
rs4587207	LINC002 43	6	A/G	G	0.28	A A: 0.712 A G: 0.258 G G: 0.030	0.15
rs9940128	FTO	16	G/A	A	0.36	G G: 0.346 A A: 0.233 A G: 0.421	0.41
rs1421085	FTO	16	T/C	C	0.23	T T: 0.360 C C: 0.225 C T: 0.416	0.38
rs1121980	FTO	16	G/A/C	A	0.37	G G: 0.346 A A: 0.233	0.40

						A G: 0.421	
rs8043757	FTO	16	A/T	T	0.32	A A: 0.370 A T: 0.433 T T: 0.197	0.15
rs8050136	FTO	16	C/A	A	0.32	C C: 0.370 A A: 0.197 A C: 0.433	0.25

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται όλα τα στοιχεία των γονιδίων και των πολυμορφισμών τους που μελετήθηκαν, όπως για παράδειγμα η θέση τους στο χρωμόσωμα, το αλληλόμορφο κινδύνου και η συχνότητα των αλληλομόρφων τόσο στο γενικό σύνολο από τη βιβλιογραφία όσο και στο δείγμα της μελέτης.

Πίνακας 14: Συσχετίσεις των εξεταζόμενων πολυμορφισμών με το AIS στο συνολικό πληθυσμό των εξεταζόμενων

Πολυμορφισμός	Αλληλόμορφο	AIS		AIS1		AIS2		AIS3		AIS4		AIS5		AIS6	
		β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue
rs10195252	C	0.93	0.44	0.29	0.84	2.96	0.10	-2.47	0.26	-1.6	0,42	1,61	0,52	-1,12	0,55
rs4587207	G	0.57	0.29	1.17	0.085	2.08	0.032	2.16	0.01	0,96	0,28	1,30	0,23	1,42	0,15
rs9940128	G	0.17	0.64	-0.14	0.76	0.62	0.29	0.39	0.49	-0,07	0,89	-0,08	0,91	0,01	0,97
rs1421085	C	-0.26	0.37	-0.082	0.83	-0.31	0.54	-0.66	0.18	-0,17	0,71	-0,46	0,46	-0,48	0,37
rs1121980	A	-0.32	0.29	-0.11	0.77	-0.34	0.50	-0.66	0.19	-0,2	0,58	-0,54	0,39	-0,61	0,27
rs8043757	T	-0.26	0.66	-0.15	0.83	-0.18	0.85	-0.61	0.53	0,40	0,67	1,04	0,39	-0,54	0,62
rs8050136	A	0.34	0.42	0.035	0.95	0.54	0.47	1.28	0.062	0,22	0,76	0,78	0,41	1,24	0,14

*Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο

Πίνακας 15: Συσχετίσεις μεταξύ των πολυμορφισμών και του AIS στους εξεταζόμενους που τα χαρακτηριστικά τους >3 φορές την εβδομάδα

Πολυμορφισμός	Αλληλόμορφο	AIS		AIS1		AIS2		AIS3		AIS4		AIS5		AIS6	
		β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue	β	pvalue
rs10195252	C	-0.59	0.71	0.96	0.56	2,54	0,32	-2.52	0.27	-0.62	0,80	4,68	0,14	-1,12	0,55
rs4587207	G	0.31	0.64	1.77	0.024	0,64	0,57	2.15	0.02	1,36	0,16	1,58	0,17	1,42	0,15
rs9940128	G	-0.21	0.63	-0.064	0.90	-0,22	0,76	0.31	0.63	-0,001	0,99	0,01	0,98	0,01	0,97
rs1421085	C	-0.17	0.65	-0.095	0.82	0,16	0,79	-0.57	0.31	-0,16	0,76	-0,54	0,42	-0,48	0,37
rs1121980	A	-0.24	0.52	-0.14	0.75	0,02	0,96	-0.55	0.33	-0,26	0,62	-0,64	0,35	-0,61	0,27
rs8043757	T	-0.16	0.82	-0.21	0.79	0,83	0,49	-0.76	0.47	0,15	0,88	0,89	0,49	-0,54	0,62
rs8050136	A	0.07	0.88	-0.06	0.93	-0,51	0,56	1.18	0.11	0,25	0,75	0,89	0,37	1,24	0,14

*Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο

Από τους παραπάνω πολυμορφισμούς, οι οποίοι μελετήθηκαν στο σύνολο του πληθυσμού, μόνο ο ένας φάνηκε να έχει κάποια επίδραση στο δείγμα, ο rs4587207. Από τη συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με το σκορ του ερωτηματολογίου του ύπνου, διορθωμένο για το φύλο και την ηλικία, βρέθηκε να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα κατά το δεύτερο μήνα και τον τρίτο. Σύμφωνα με το προσθετικό μοντέλο προκύπτει πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου το σκορ των ερωτηματολογίων του δεύτερου μήνα αυξάνεται κατά 2.08 και κατά τον τρίτο μήνα 2.16. Έτσι, φαίνεται πως με το πέρασμα των μηνών κατά την παρέμβαση υπάρχει αύξηση του σκορ του ύπνου και κατά συνέπεια μείωση της εκτίμησης της ποιότητας του.

Συγκρίνοντας τους πολυμορφισμούς και για τα άτομα που παρουσίαζαν τα χαρακτηριστικά για περισσότερες από 3 φορές μέσα στην εβδομάδα, βρέθηκε πως μόνο ο πολυμορφισμός rs4587207 παρουσίαζε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, με μείωση της ποιότητας του ύπνου από τον πρώτο μήνα της παρέμβασης. Και σε αυτή την περίπτωση το προσθετικό μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο.

Πίνακας 16: Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων πολυμορφισμών και της μεταβολής στο AISscore για όλους τους συμμετέχοντες

Πολυμορφισμός	Αλληλόμορφο	Σύνολο των συμμετεχόντων				Συμμετέχοντες χαρακτηριστικά 3>φορές/εβδομάδα			
		Μεταβολή AIS-AIS3		Μεταβολή AIS-AIS6		Μεταβολή AIS-AIS3		Μεταβολή AIS-AIS6	
		β	p-value	β	p-value	β	p-value	β	p-value
rs10195252	C	-2.37	0.15	-1,30	0,47	-2.14	0,28	-1,16	0,57
rs4587207	G	1.39	0.03	1,38	0,15	1.62	0,04	1,46	0,30
rs9940128	G	0.55	0.21	0,77	0,19	0,95	0,06	0,60	0,32
rs1421085	C	-0.46	0.22	-0,60	0,25	-0,45	0,31	-0,22	0,68
rs1121980	A	-0.35	0.36	-0,59	0,26	-0,40	0,37	-0,14	0,79
rs8043757	T	-1.44	0.04	-1,01	0,34	-1,12	0,16	-0,22	0,83
rs8050136	A	0.64	0.22	0,75	0,36	0,36	0,55	1,05	0,19

*το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο

Οι πολυμορφισμοί, όπως φαίνεται και στον παραπάνω πίνακα, συσχετίστηκαν με τη μεταβολή των σκορ που προέκυψε από τα ερωτηματολόγια από το σημείο της έναρξης και του σημείου 3 και 6, στο τέλος του τρίτου και του έκτου μήνα της διατροφικής παρέμβασης. Οι συσχετίσεις αυτές αξιολογήθηκαν με βάση το β από το προσθετικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε διορθωμένο κατά φύλο και ηλικία. Φαίνεται να υπάρχει μια σημαντική συσχέτιση του αλληλομόρφου και της μείωσης της ποιότητας του ύπνου, με αποτέλεσμα τα άτομα με το αλληλόμορφο κινδύνου σε ετεροζυγία και πολύ περισσότερο σε ομοζυγία να έχουν μειωμένη ποιότητα ύπνου.

Από τη άλλη πλευρά ο πολυμορφισμός rs8043757, με αλληλόμορφο κινδύνου το T, παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση υποδηλώνοντας μία αύξηση της ποιότητας του ύπνου.

Πιο αναλυτικά, τα άτομα με γονότυπο AT φαίνεται να συσχετίζονται με μείωση κατά 1.44 του σκορ του ύπνου στο πρώτο μήνα από τη διατροφική παρέμβαση, ενώ τα άτομα με TT κατά 2.88. σημειώνεται δηλαδή μια θετική μεταβολή της ποιότητας του ύπνου από την έναρξη ως τον πρώτο μήνα της παρέμβασης. Αυτό όμως δεν παρατηρείται και στους επόμενους μήνες, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο είδος της διατροφής και στη συνεχή μείωση των εξεταζόμενων.

Οι πολυμορφισμοί μελετήθηκαν και για τη μεταβολή του σκορ από το σημείο έναρξης έως τον τρίτο και τον έκτο μήνα. Και από αυτές τις αναλύσεις, ο πολυμορφισμός rs4587207 φαίνεται να έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ύπνος, όπως και άλλες λειτουργίες του οργανισμού, καθορίζονται από τη γονιδιακή έκφραση. Τα γονίδια, μικρές μονάδες, έχουν αποθηκευμένη τη γενετική πληροφορία και είναι υπεύθυνα για το προσδιορισμό των χαρακτηριστικών και λειτουργιών του οργανισμού. Στην περίπτωση του ύπνου, τα γονίδια ύπνου είναι αυτά που είναι υπεύθυνα για τη λειτουργία του, τη διάρκεια και την ποιότητα του αλλά και για τη συσχέτιση και επίδραση και με άλλες λειτουργίες του οργανισμού.

Μια άλλη κατάσταση που καθορίζεται γονιδιακά, τουλάχιστον ότι αφορά το γενετικό υπόβαθρο, είναι η νόσος της παχυσαρκίας. Η νόσος αυτή, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, είναι μια κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση λίπους στο σώμα με αποτέλεσμα βλαπτικών επιπτώσεων στην υγεία του ατόμου. Αιτίες εμφάνισης της νόσου αυτής μπορεί να είναι πολλές και διάφορες, οι οποίες συνδυασμός αυτών. Όσον αφορά την παχυσαρκία ως νόσος, οι λόγοι οι οποίοι μελετώνται είναι οι κληρονομικοί και περιβαλλοντικοί. Τα γονίδια της παχυσαρκίας από μόνα τους ίσως να έχουν μια μικρή επίδραση στο φαινότυπο. Ο συνδυασμός τους όμως με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και η αλληλεπίδραση τους με άλλες λειτουργίες του οργανισμού μπορεί να καθορίζουν την τελική εικόνα που είναι εντελώς διαφορετική.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθεί ο συνδυασμός των γονιδίων του ύπνου και της παχυσαρκίας και πιο συγκεκριμένα η καταγραφή και ο προσδιορισμός των συνηθειών ύπνου που μπορεί να αλλάζουν σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα κατά τη διάρκεια μιας τρίμηνης διατροφικής παρέμβασης και η συσχέτισή τους με το γενετικό υπόβαθρο.

Η ποιότητα του ύπνου αξιολογήθηκε με τη χρήση κατάλληλων ερωτηματολογίων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Από το κάθε ερωτηματολόγιο υπολογίστηκε το σκορ που προσδίδει την ποιότητα του ύπνου. Από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν διαπιστώθηκε πως υπάρχει μια μεταβολή της ποιότητας του ύπνου κατά τη διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε. Πιο συγκεκριμένα, φάνηκε να υπάρχει μια μεταβολή της ποιότητας όταν συγκρίθηκαν τα σκορ των ερωτηματολογίων κατά την έναρξη, πριν δηλαδή τη διατροφική παρέμβαση, και τα ερωτηματολόγια του τρίτου μήνα της διατροφικής παρέμβασης. Η μεταβολή αυτή παρατηρήθηκε κυρίως στο γενικό σύνολο των συμμετεχόντων και όχι όταν αυτά συγκρίθηκαν ανά φύλο.

Στο παρελθόν έχουν γίνει διάφορες έρευνες για την ποιότητα του ύπνου και τη διατροφή. Οι μελέτες που αφορούν την ποιότητα του ύπνου και πώς αυτή επηρεάζεται από τη διατροφή είναι πολύ λίγες, σε αντίθεση με αυτές που έχουν πραγματοποιηθεί για τον προσδιορισμό της

επιρροής της διατροφικής κατανάλωσης από την κατάσταση του ύπνου.

Σε πρόσφατη μελέτη, δημοσιευμένη το 2021, μελετήθηκε η συσχέτιση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή και της φυσικής δραστηριότητας με παρουσία αϋπνίας [96]. Στη συγκεκριμένη μελέτη αξιοποιήθηκαν δεδομένα 269 ασθενών, οι οποίοι ήταν διαγνωσμένοι με αποφρακτική άπνοια ύπνου. Τα δεδομένα συμπεριλαμβάνανε δημογραφικά στοιχεία, ιατρικό και φαρμακευτικό ιστορικό, καπνιστικές συνήθειες και ανθρωπομετρικά στοιχεία. Στη συνέχεια, τα άτομα αυτά αξιολογήθηκαν με βάση τη προσκόλληση τους στη Μεσογειακή Διατροφή, ενώ παράλληλα έγινε καταμέτρηση και της φυσικής τους δραστηριότητας. Από τις αναλύσεις παρατηρήθηκε πως τα άτομα, που είχαν μια φυσική δραστηριότητα πάνω από 30λεπτά την ημέρα είχαν 50% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αϋπνία, ενώ τα άτομα με το μεγαλύτερο ποσοστό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή είχαν 53% λιγότερες πιθανότητες να πάσχουν από αϋπνία [96]. Θα πρέπει να σημειωθεί πως η Μεσογειακή Διατροφή έχει χαρακτηριστεί ως μια από τις πιο σημαντικές διατροφές με πολλά οφέλη τόσο διατροφικά- μακροθρεπτικά για τον οργανισμό όσο για τη διατήρηση του ιδανικού βάρους [97]. Η συγκεκριμένη έρευνα υποδηλώνει πως σωστές διατροφικές συνήθειες μπορούν να δράσουν προληπτικά στην εμφάνιση αϋπνίας. Κάτι ανάλογο συνέβη και με την διατροφική παρέμβαση που αναλύθηκε στην παρούσα διατριβή, καθώς η ποιότητα του ύπνου παχύσαρκων και υπέρβαρων ατόμων φαίνεται να βελτιώθηκε μετά από τρεις μήνες παρακολούθησης διατροφής απώλειας βάρους.

Παρόμοια έρευνα με την παραπάνω δημοσιεύθηκε την ίδια χρονιά, το 2021, μελετώντας τη συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής και της αϋπνίας στον αραβικό γυναικείο πληθυσμό [98]. Από την ανάλυση των δεδομένων, μεταξύ και των ερωτηματολογίων καταγραφής ποιότητας ύπνου, των 917 εθελοντών βρέθηκαν περίπου τα ίδια αποτελέσματα. Η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή συνδέεται σημαντικά με καλύτερο και ποιοτικό ύπνο και μειωμένα συμπτώματα αϋπνίας [98]. Παρόλα αυτά όμως υπάρχει η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα.

Τα παραπάνω ευρήματα έρχεται να υποστηρίξει και μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, η οποία δημοσιεύθηκε το 2021. Σε αυτή την έρευνα υποστηρίχθηκε πως μια διατροφή βασισμένη στην απώλεια βάρους σύμφωνα με τη Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να επιφέρει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής μειώνοντας τα αναπνευστικά προβλήματα, πιθανή υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και αϋπνίας το προηγούμενο βράδυ [99]. Επιπλέον, η ομάδα των ατόμων που ακολούθησε το μεσογειακό τρόπο ζωής εμφάνισε μεγαλύτερο ποσοστό ύπνου REM.

Η ποιότητα του ύπνου και η εμφάνιση επεισοδίων αϋπνίας έχει συσχετιστεί από έλλειψη μακροθρεπτικών συστατικών. Αυτό τον ισχυρισμό μελέτησαν και υποστήριξαν οι Nozomi Matsuura με τους συνεργάτες. Η κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά στα δύο φύλα,

άντρες και γυναίκες στον ιαπωνικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα ευρήματά τους φάνηκε να υπάρχει διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων. Στατιστική σημαντικότητα μεταξύ της έλλειψης θεραπευτικών συστατικών και εμφάνισης αϋπνίας εμφανίστηκε κυρίως στους άντρες [100].

Από την άλλη πλευρά, η νόσος της παχυσαρκίας έχει μελετηθεί πολλές φορές για τους λόγους εμφάνισής της. Σύμφωνα με τη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2015, υποστηρίχθηκε πως τα άτομα με διαταραχές ύπνου είχαν αυξημένη σωματική μάζα και μάλιστα στον κορμό. Η κεντρική, δηλαδή, παχυσαρκία συσχετίστηκε με την αϋπνία [101]. Μεταξύ των ομάδων με τα υπέρβαρα άτομα σημειώθηκαν τρία σημαντικά γεγονότα. Αρχικά, η αϋπνία έχει μια δυνατή συσχέτιση με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Δεύτερον, η αϋπνία σχετίζεται με χαμηλά ποσοστά εκγύμνασης με αθλήματα ελευθέρων ωρών αλλά όχι των υπόλοιπων αθλημάτων. Επιπλέον, η μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων αλλά η αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστων συνδέονται με την αϋπνία [101].

Παρατηρείται πως τα ευρήματα της παρούσας διατροφικής παρέμβασης έχουν μια συσχέτιση και επιβεβαιώνουν παλαιότερες μελέτες, οι οποίες έχουν γίνει με σκοπό την κατανόηση και τη συσχέτιση εμφάνισης επεισοδίων αϋπνίας και τη ρύθμιση της κατανάλωσης τροφής. Φαίνεται, λοιπόν, πως μια διατροφή απώλειας βάρους σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου. Παρόλα αυτά όμως το πεδίο αυτό είναι υπό εξέταση και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

Με την παρούσα παρέμβαση έγινε μια προσπάθεια μελέτης και συσχέτισης πολυμορφισμών γονιδίων παχυσαρκίας και των σκορ των ερωτηματολογίων ύπνου για κάθε μήνα από την έναρξη έως τον τρίτο μήνα παρακολούθησης και από την έναρξη ως τον έκτο μήνα με τη χρήση του προσθετικού μοντέλου διορθωμένο ως το φύλο και την ηλικία. Σκοπός αυτών των συσχετίσεων ήταν να προσδιοριστεί πιθανή επίδραση των πολυμορφισμών στο σκορ των ερωτηματολογίων ύπνου και κατ'επέκταση η εκτίμηση της ποιότητας του. Οι συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν τόσο για το σύνολο των εξεταζόμενων όσο και για τον πληθυσμό με εμφάνιση χαρακτηριστικών πάνω από 3 φορές την εβδομάδα. Από τις συσχετίσεις βρέθηκαν στατιστικά αποτελέσματα μόνο για δύο πολυμορφισμούς, rs4587207 και rs8043757.

Ο πολυμορφισμός rs4587207 του γονιδίου του IER3 έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τη διάρκεια ύπνου. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και έχει αλληλόμορφο κινδύνου το G σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Το ίδιο αλληλόμορφο κινδύνου έχει βρεθεί και για το συγκεκριμένο πληθυσμό της μελέτης. Σύμφωνα με τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν βρέθηκε πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου του συγκεκριμένου πολυμορφισμού για το σύνολο των εξεταζόμενων υπήρξε αύξηση κατά 2.08 των σκορ των ερωτηματολογίων για τον δεύτερο μήνα και 2.16 για τον τρίτο μήνα.

Στον πληθυσμό, που παρουσίασαν τα χαρακτηριστικά πάνω από 3 φορές την εβδομάδα, οι συσχετίσεις του πολυμορφισμού αυτού με το σκορ είχαν παρόμοια αποτελέσματα με αύξηση κατά 1.77 των σκορ των ερωτηματολογίων για τον πρώτο μήνα και 2.15 τον τρίτο μήνα. Παρατηρείται πως με το πέρασμα των μηνών κατά τη διατροφική παρέμβαση υπάρχει αύξηση του σκορ των ερωτηματολογίων, άρα και μείωση της εκτίμησης της ποιότητας του ύπνου. Οι λόγοι που μπορεί να οφείλονται αυτά τα ευρήματα δεν είναι πλήρως σαφείς, ίσως να οφείλεται στο είδος της διατροφής που ακολουθούν ή στο γεγονός ότι το δείγμα συνεχώς μειώνεται με το πέρασμα των μηνών.

Οι πολυμορφισμοί συσχετίστηκαν επίσης και με τη μεταβολή του σκορ από το σημείο έναρξης στο σημείο τρία και από το σημείο έναρξης στο σημείο έξι, τόσο για το σύνολο όσο και για το δείγμα με τα χαρακτηριστικά πάνω από 3 φορές την εβδομάδα. Παρατηρήθηκε πως για όλο τον πληθυσμό υπήρξαν δύο πολυμορφισμοί με σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα και μάλιστα μόνο στη μεταβολή του σκορ του ύπνου από την έναρξη μέχρι το τέλος του τρίτου μήνα. Ο πολυμορφισμός rs4587207 φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα και στις δύο ομάδες. Στο γενικό πληθυσμό υπολογίστηκε πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου η μεταβολή του σκορ των ερωτηματολογίων από το σημείο έναρξης μέχρι τον τρίτο μήνα της παρέμβασης αυξάνεται κατά 1.39, ενώ στη δεύτερη ομάδα κατά 1.62.

Επίσης, παρατηρήθηκε πως ο πολυμορφισμός rs8043757 του γονιδίου του FTO με αλληλόμορφο κινδύνου T είχε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα μόνο για το γενικό σύνολο κατά τη μεταβολή από το σημείο έναρξης έως τον τρίτο μήνα. Βρέθηκε πως για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου η μεταβολή των σκορ των ερωτηματολογίων μειώνεται κατά 1.44. Άρα, καθώς μειώνεται η μεταβολή εκτιμάται πως αυξάνεται η ποιότητα του ύπνου για αυτό το χρονικό διάστημα. Στη συσχέτιση των πολυμορφισμών με τη μεταβολή από το σημείο έναρξης μέχρι τον έκτο μήνα δε βρέθηκε κάποιο στατιστικό εύρημα. Σε αυτό ίσως να συνέβαλε το γεγονός πως από την αρχή μέχρι τον έκτο μήνα αρκετά ήταν τα άτομα που αποχώρησαν, ενώ παράλληλα δεν είναι γνωστή και η επίδραση της διατροφής όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

Συνοπτικά, παρατηρούνται δύο πολυμορφισμοί, οι οποίοι φαίνεται να μεταβάλλουν το σκορ του ύπνου και να δίνουν σημαντικά στατιστικά αποτελέσματα για την ποιότητα του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός rs4587207 όταν συσχετίστηκε με το σκορ έδειξε μια πιθανή μείωση της ποιότητας του ύπνου, ενώ από τη συσχέτιση του πολυμορφισμού rs8043757 με τη μεταβολή των σκορ από την έναρξη στον τρίτο μήνα βρέθηκε μια αύξηση της ποιότητας. Βρέθηκε δηλαδή να υπάρχει μια σημαντική αλλαγή μεταξύ των σκορ των μηνών. Και σε αυτές τις περιπτώσεις όμως δε μπορεί να θεωρηθεί κάτι δεδομένο καθώς ο πολυμορφισμός αυτός φαίνεται να έχει μια θετική επίδραση μόνο κατά τη μεταβολή των σκορ και όχι μεμονωμένα για κάθε σκορ. Θα πρέπει να σημειωθεί πως οι συσχετίσεις υπολογίστηκαν διορθωμένες ως προς το

φύλο και την ηλικία. Άρα, δεν είναι γνωστό αν η διατροφική παρέμβαση επηρέασε το αποτέλεσμα ή αν η μείωση του δείγματος έπαιξε κάποιο καθοριστικό ρόλο.

Κατά την αναζήτηση παρόμοιων ερευνών και διατροφικών παρεμβάσεων με την παρούσα μελέτη βρέθηκε πολύ περιορισμένος αριθμός και δεδομένα. Για το λόγο αυτό, περαιτέρω έρευνες κρίνονται απαραίτητες.

Για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κάποιοι περιορισμοί. Ένας πιθανός περιορισμός είναι το μικρό δείγμα που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη. Σε αυτό θα πρέπει να συνυπολογιστεί και το γεγονός πως με το πέρασμα των μηνών ο αριθμός των ατόμων μειωνόταν συνεχώς. Ακόμα, για την ανάλυση των πολυμορφισμών επιλέχθηκαν άτομα με διαθέσιμα γενετικά δεδομένα. Επιπλέον, οι ερωτήσεις των ερωτηματολογίων για τον ύπνο ήταν ποιοτικού χαρακτήρα και τα συμπλήρωναν οι ίδιοι, βασιζόμενα στην υποκειμενική κρίση του καθενός. Έτσι, η αντικειμενική αξιολόγηση είχε κάποιες δυσκολίες. Τέλος, η πανδημία του Covid 19 πρόσθεσε μια ακόμα δυσκολία στην διεξαγωγή της έρευνας, καθώς πολλά άτομα δεν ακολούθησαν τις διατροφικές συμβουλές και δεν είχαν την άμεση και δια ζώσης επικοινωνία που ήταν απαραίτητη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] M. J. Aminoff, F. Boller, and D. F. Swaab, "Foreword," *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 98, no. C. Handb Clin Neurol, p. 7, 2011. doi: 10.1016/B978-0-444-52006-7.00047-2.
- [2] N. I. of H. (US) and B. S. C. Study, "Information about Sleep," 2007.
- [3] D. Tempesta, V. Succi, L. De Gennaro, and M. Ferrara, "Sleep and emotional processing," *Sleep Med Rev*, vol. 40, pp. 183–195, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.smr.2017.12.005.
- [4] B. Rasch and J. Born, "About sleep's role in memory," *Physiological Reviews*, vol. 93, no. 2, pp. 681–766, 2013, doi: 10.1152/physrev.00032.2012.
- [5] A. Rechtschaffen, "Current perspectives on the function of sleep," *Perspectives in Biology and Medicine*, vol. 41, no. 3. Johns Hopkins University Press, pp. 359–390, 1998. doi: 10.1353/pbm.1998.0051.
- [6] A. I. Pack, A. M. Pack, E. Rodgman, A. Cucchiara, D. F. Dinges, and C. W. Schwab, "Characteristics of crashes attributed to the driver having fallen asleep," *Accident Analysis and Prevention*, vol. 27, no. 6, pp. 769–775, 1995, doi: 10.1016/0001-4575(95)00034-8.
- [7] S. R. Patel, A. Malhotra, D. J. Gottlieb, D. P. White, and F. B. Hu, "Correlates of Long Sleep Duration," *Sleep*, vol. 29, no. 7, pp. 881–889, Jul. 2006, doi: 10.1093/sleep/29.7.881.
- [8] D. Talarico, "Find out how to really listen to your stakeholders online," *Student Affairs Today*, vol. 20, no. 12, pp. 1–3, 2018, doi: 10.1002/say.30443.
- [9] K. P. Strohl *et al.*, "The need for a knowledge system in sleep and chronobiology," *Academic Medicine*, vol. 75, no. 8. Association of American Medical Colleges, pp. 819–821, 2000. doi: 10.1097/00001888-200008000-00013.
- [10] L. Hale, W. Troxel, and D. J. Buysse, "Sleep Health: An Opportunity for Public Health to Address Health Equity," *Annu Rev Public Health*, vol. 41, pp. 81–99, Apr. 2020, doi: 10.1146/annurev-publhealth-040119-094412.
- [11] E. Bathory and S. Tomopoulos, "Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children," *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, vol. 47, no. 2, pp. 29–42, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.cppeds.2016.12.001.
- [12] H. R. Colten, B. M. Altevogt, and I. of M. (US) C. on S. M. and Research, "Sleep Physiology," 2006.
- [13] M. A. Carskadon and W. C. Dement, "Chapter 2-Normal Human Sleep : An Overview."
- [14] S. Gais, M. Mölle, K. Helms, and J. Born, "Learning-dependent increases in sleep spindle density," *Journal of Neuroscience*, vol. 22, no. 15, pp. 6830–6834, Aug. 2002, doi: 10.1523/jneurosci.22-15-06830.2002.
- [15] W. Dement and N. Kleitman, "The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming," *Journal of Experimental Psychology*, vol. 53, no. 5, pp. 339–346, May 1957, doi: 10.1037/h0048189.
- [16] B. Jafari and V. Mohsenin, "Polysomnography," *Clinics in Chest Medicine*, vol. 31, no. 2. Clin Chest Med, pp. 287–297, Jun. 2010. doi: 10.1016/j.ccm.2010.02.005.
- [17] R. K. Kakkar and G. K. Hill, "Interpretation of the Adult Polysomnogram," *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 40, no. 4. Otolaryngol Clin North Am, pp. 713–743, Aug. 2007. doi: 10.1016/j.otc.2007.04.003.
- [18] A. Oksenberg, I. Khamaysi, D. S. Silverberg, and A. Tarasiuk, "Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea," *Chest*, vol. 118, no. 4, pp. 1018–1024, 2000, doi: 10.1378/chest.118.4.1018.
- [19] A. S. Dave and D. Margoliash, "Song replay during sleep and computational rules for sensorimotor vocal learning," *Science*, vol. 290, no. 5492, pp. 812–816, Oct. 2000, doi: 10.1126/science.290.5492.812.
- [20] K. F. Davis, K. P. Parker, and G. L. Montgomery, "Sleep in infants and young children - Part one: Normal sleep," *Journal of Pediatric Health Care*, vol. 18, no. 2, pp. 65–71, 2004, doi: 10.1016/S0891-5245(03)00149-4.
- [21] R. H. Adair and H. Bauchner, "Sleep problems in childhood," *Current Problems in Pediatrics*, vol. 23, no. 4, pp. 147–170, 1993, doi: 10.1016/0045-9380(93)90011-Z.
- [22] H. P. Roffwarg, J. N. Muzio, and W. C. Dement, "Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle," *Science*, vol. 152, no. 3722, pp. 604–619, 1966, doi: 10.1126/science.152.3722.604.
- [23] "Sleep and bedtime behavior in preschool-aged children - PubMed." <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6823416/> (accessed Apr. 25, 2021).

- [24] V. Alfonsi, S. Scarpelli, A. D'Atri, G. Stella, and L. De Gennaro, "Later school start time: The impact of sleep on academic performance and health in the adolescent population," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 7. MDPI AG, Apr. 01, 2020. doi: 10.3390/ijerph17072574.
- [25] D. J. Dijk, J. F. Duffy, and C. A. Czeisler, "Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep," *Chronobiology International*, vol. 17, no. 3. Chronobiol Int, pp. 285–311, 2000. doi: 10.1081/CBI-100101049.
- [26] R. Y. Moore, "Circadian rhythms: Basic neurobiology and clinical applications," *Annual Review of Medicine*, vol. 48. Annu Rev Med, pp. 253–266, 1997. doi: 10.1146/annurev.med.48.1.253.
- [27] A. Jagannath, L. Taylor, Z. Wakaf, S. R. Vasudevan, and R. G. Foster, "The genetics of circadian rhythms, sleep and health," *Human Molecular Genetics*, vol. 26, no. R2. Oxford University Press, pp. R128–R138, Oct. 01, 2017. doi: 10.1093/hmg/ddx240.
- [28] "1. Το γενετικό υλικό." http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2726/Biologia-G-Lykeiou-ThSp_html-apli/index1_1.html (accessed Jan. 06, 2022).
- [29] "2. Αντιγραφή, έκφραση και ρύθμιση της γενετικής πληροφορίας." http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2726/Biologia-G-Lykeiou-ThSp_html-apli/index2_1.html (accessed May 30, 2021).
- [30] A. Dna, "Κεφάλαιο 17 (+ παράρτημα ε: mus musculus) Εφαρμογές της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA," 2009.
- [31] "Τι είναι οι γενετικές μεταλλάξεις/μεταλλαγές/πολυμορφισμοί; - DNA Health." <https://dnahealth.gr/faqs/mutations/> (accessed May 30, 2021).
- [32] Α. Κυριακούση, "Μελέτη του είδους και της συχνότητας εμφάνισης της πολυμορφικής θέσης δράσης απαγορευτικών ενδονουκλεασών του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης B-100 στον ελληνικό πληθυσμό και αξιολόγησή της στην ιατροδικαστική," Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Κλινικοεργαστηριακός. Εργαστήριο Ιατροδικαστικής και Τοξικολογίας, 2002. Accessed: Jan. 06, 2022. [Online]. Available: <http://hdl.handle.net/10442/hedi/22321>
- [33] "Γονίδια και Μεταλλάξεις," *Alysos*. http://www.alysos.com/default.aspx?page_id=12 (accessed Jan. 06, 2022).
- [34] E. Vieira *et al.*, "Altered Clock Gene Expression in Obese Visceral Adipose Tissue Is Associated with Metabolic Syndrome," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 11, p. 111678, Nov. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0111678.
- [35] S. A *et al.*, "Insomnia improvement during antidepressant treatment and CLOCK gene polymorphism," *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, vol. 137B, no. 1, pp. 36–39, Aug. 2005, doi: 10.1002/AJMG.B.30130.
- [36] Š. I. M. J. C. I. P. D. W. J. and P. B., "Circadian clock genes and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus," *Gene*, vol. 701, pp. 98–103, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.GENE.2019.03.038.
- [37] V. MA *et al.*, "Circadian Rhythm of Glucocorticoid Administration Entrain Clock Genes in Immune Cells: A DREAM Trial Ancillary Study," *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, vol. 103, no. 8, pp. 2998–3009, 2018, doi: 10.1210/JC.2018-00346.
- [38] "Obesity and overweight." <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed Mar. 15, 2021).
- [39] G. Eknoyan, "Adolphe Quetelet (1796-1874) - The average man and indices of obesity," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 1, pp. 47–51, Jan. 2008, doi: 10.1093/ndt/gfm517.
- [40] "Obesity and overweight." <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed Mar. 15, 2021).
- [41] S. M. Wright and L. J. Aronne, "Causes of obesity," *Abdominal Imaging*, vol. 37, no. 5, pp. 730–732, Oct. 2012, doi: 10.1007/s00261-012-9862-x.
- [42] M. K. Al-Hanawi, G. C. Chirwa, L. A. Pemba, and A. M. N. Qattan, "Does prolonged television viewing affect Body Mass Index? A case of the Kingdom of Saudi Arabia," *PLoS ONE*, vol. 15, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0228321.
- [43] H. Himmerich, J. Minkwitz, and K. C. Kirkby, "Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants," *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, vol. 15, no. 4, pp. 252–260, 2015, doi: 10.2174/1871530315666150623092031.

- [44] C. Torrent *et al.*, “Weight gain in bipolar disorder: Pharmacological treatment as a contributing factor,” *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 118, no. 1. Acta Psychiatr Scand, pp. 4–18, Jul. 2008. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01204.x.
- [45] K. I. Avgerinos, N. Spyrou, C. S. Mantzoros, and M. Dalamaga, “Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives,” *Metabolism: Clinical and Experimental*, vol. 92. W.B. Saunders, pp. 121–135, Mar. 01, 2019. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
- [46] I. Csige *et al.*, “The Impact of Obesity on the Cardiovascular System,” *Journal of Diabetes Research*, vol. 2018. Hindawi Limited, 2018. doi: 10.1155/2018/3407306.
- [47] M. A. Ortega *et al.*, “Type 2 diabetes mellitus associated with obesity (Diabesity). The central role of gut microbiota and its translational applications,” *Nutrients*, vol. 12, no. 9. MDPI AG, pp. 1–29, Sep. 01, 2020. doi: 10.3390/nu12092749.
- [48] C. Andolfi and P. M. Fisichella, “Epidemiology of Obesity and Associated Comorbidities,” *Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques*, vol. 28, no. 8, pp. 919–924, Aug. 2018, doi: 10.1089/lap.2018.0380.
- [49] “Obesity.” https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_3 (accessed Mar. 15, 2021).
- [50] A. M. G. Cali and S. Caprio, “Obesity in children and adolescents,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 93, no. 11 SUPPL. 1. J Clin Endocrinol Metab, Nov. 2008. doi: 10.1210/jc.2008-1363.
- [51] D. Jolliffe, “Extent of overweight among US children and adolescents from 1971 to 2000,” *International Journal of Obesity*, vol. 28, no. 1. Int J Obes Relat Metab Disord, pp. 4–9, Jan. 2004. doi: 10.1038/sj.ijo.0802421.
- [52] D. W. Haslam and W. P. T. James, “Obesity,” in *Lancet*, Oct. 2005, vol. 366, no. 9492, pp. 1197–1209. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1.
- [53] A. Marques, M. Peralta, A. Naia, N. Loureiro, and M. G. De Matos, “Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014,” *European Journal of Public Health*, vol. 28, no. 2, pp. 295–300, Apr. 2018, doi: 10.1093/eurpub/ckx143.
- [54] C. G. Bell, A. J. Walley, and P. Froguel, “The genetics of human obesity,” *Nature Reviews Genetics*, vol. 6, no. 3. Nat Rev Genet, pp. 221–234, Mar. 2005. doi: 10.1038/nrg1556.
- [55] M. Feinleib *et al.*, “The nhlbi twin study of cardiovascular disease risk factors: Methodology and summary of results,” *American Journal of Epidemiology*, vol. 106, no. 4, pp. 284–295, 1977, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112464.
- [56] H. H. M. Maes, M. C. Neale, and L. J. Eaves, “Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity,” *Behavior Genetics*, vol. 27, no. 4. Behav Genet, pp. 325–351, 1997. doi: 10.1023/A:1025635913927.
- [57] A. J. Stunkard, J. R. Harris, N. L. Pedersen, and G. E. McClearn, “The Body-Mass Index of Twins Who Have Been Reared Apart,” *New England Journal of Medicine*, vol. 322, no. 21, pp. 1483–1487, May 1990, doi: 10.1056/nejm199005243222102.
- [58] C. E. Elks *et al.*, “Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression,” *Frontiers in Endocrinology*, vol. 3, no. FEB, p. 29, Feb. 2012, doi: 10.3389/fendo.2012.00029.
- [59] M. Pigeyre, F. T. Yazdi, Y. Kaur, and D. Meyre, “Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity,” *Clinical Science*, vol. 130, no. 12. Portland Press Ltd, pp. 943–986, Jun. 01, 2016. doi: 10.1042/CS20160136.
- [60] C. T. Montague *et al.*, “Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans,” *Nature*, vol. 387, no. 6636, pp. 903–908, Jun. 1997, doi: 10.1038/43185.
- [61] M. Wabitsch *et al.*, “Biologically Inactive Leptin and Early-Onset Extreme Obesity,” *New England Journal of Medicine*, vol. 372, no. 1, pp. 48–54, Jan. 2015, doi: 10.1056/nejmoa1406653.
- [62] I. S. Farooqi *et al.*, “Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency,” *New England Journal of Medicine*, vol. 341, no. 12, pp. 879–884, Sep. 1999, doi: 10.1056/nejm199909163411204.
- [63] I. S. Farooqi *et al.*, “Clinical and Molecular Genetic Spectrum of Congenital Deficiency of the Leptin Receptor,” *New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 3, pp. 237–247, Jan. 2007, doi: 10.1056/nejmoa063988.
- [64] H. Krude, H. Biebermann, and A. Grüters, “Mutations in the human proopiomelanocortin gene,” in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003, vol. 994, pp. 233–239. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03185.x.
- [65] B. Dubern *et al.*, “Homozygous Null Mutation of the Melanocortin-4 Receptor and Severe Early-

- Onset Obesity,” *Journal of Pediatrics*, vol. 150, no. 6, 2007, doi: 10.1016/j.jpeds.2007.01.041.
- [66] K. H. Wade *et al.*, “Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort,” *Nature Medicine*, May 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01349-y.
- [67] I. S. Farooqi, J. M. Keogh, G. S. H. Yeo, E. J. Lank, T. Cheetham, and S. O’Rahilly, “Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene,” *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 12, pp. 1085–1095, Mar. 2003, doi: 10.1056/nejmoa022050.
- [68] K. Izumi *et al.*, “Endocrine phenotype of 6q16.1-q21 deletion involving SIM1 and Prader-Willi syndrome-like features,” *American Journal of Medical Genetics, Part A*, vol. 161, no. 12, pp. 3137–3143, Dec. 2013, doi: 10.1002/ajmg.a.36149.
- [69] M. C. Bonaglia *et al.*, “Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: Narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype,” *European Journal of Human Genetics*, vol. 16, no. 12, pp. 1443–1449, 2008, doi: 10.1038/ejhg.2008.119.
- [70] S. Ramachandrapa *et al.*, “Rare variants in single-minded 1 (SIM1) are associated with severe obesity,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 123, no. 7, pp. 3042–3050, Jul. 2013, doi: 10.1172/JCI68016.
- [71] J. Waalen, “The genetics of human obesity,” *Translational Research*, vol. 164, no. 4. Mosby Inc., pp. 293–301, Oct. 01, 2014. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.010.
- [72] “[Genetic causes of obesity] - PubMed.” <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16299561/> (accessed Jun. 16, 2021).
- [73] D. C. Bittel and M. G. Butler, “Prader-willi syndrome,” in *The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*, Elsevier Science Ltd., 2016, pp. 873–883. doi: 10.1016/B978-0-12-809324-5.01982-9.
- [74] S. Priya, S. Nampoothiri, P. Sen, and S. Sripriya, “Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management,” *Indian Journal of Ophthalmology*, vol. 64, no. 9. Wolters Kluwer Medknow Publications, pp. 620–627, Sep. 01, 2016. doi: 10.4103/0301-4738.194328.
- [75] O. M’Hamdi, I. Ouertani, and H. Chaabouni-Bouhamed, “Update on the genetics of bardet-biedl syndrome,” *Molecular Syndromology*, vol. 5, no. 2. S. Karger AG, pp. 51–56, 2014. doi: 10.1159/000357054.
- [76] E. Forsythe and P. L. Beales, “Bardet-Biedl syndrome,” *European Journal of Human Genetics*, vol. 21, no. 1, pp. 8–13, Jan. 2013, doi: 10.1038/ejhg.2012.115.
- [77] S. Seo, D. F. Guo, K. Bugge, D. A. Morgan, K. Rahmouni, and V. C. Sheffield, “Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling,” *Human Molecular Genetics*, vol. 18, no. 7, pp. 1323–1331, 2009, doi: 10.1093/hmg/ddp031.
- [78] K. A. Fawcett and I. Barroso, “The genetics of obesity: FTO leads the way,” *Trends Genet*, vol. 26, no. 6, pp. 266–274, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.tig.2010.02.006.
- [79] T. M. Frayling *et al.*, “A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity,” *Science*, vol. 316, no. 5826, pp. 889–894, Dec. 2007, doi: 10.1126/science.1141634.
- [80] F. van der Hoeven, T. Schimmang, A. Volkmann, M. G. Mattei, B. Kyewski, and U. Rüther, “Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft),” *Development*, vol. 120, no. 9, pp. 2601–2607, Sep. 1994.
- [81] J. A. Hubáček, H. Pikhart, A. Peasey, R. Kubínová, and M. Bobák, “FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study,” *Physiol Res*, vol. 60, no. 1, pp. 175–183, 2011, doi: 10.33549/physiolres.932066.
- [82] J. Harbron, L. van der Merwe, M. G. Zaahl, M. J. Kotze, and M. Senekal, “Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Polymorphisms Are Associated with Physical Activity, Food Intake, Eating Behaviors, Psychological Health, and Modeled Change in Body Mass Index in Overweight/Obese Caucasian Adults,” *Nutrients*, vol. 6, no. 8, pp. 3130–3152, Aug. 2014, doi: 10.3390/nu6083130.
- [83] Q. Qi *et al.*, “Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies,” *BMJ*, vol. 348, p. g1610, Mar. 2014, doi: 10.1136/bmj.g1610.
- [84] “Gene: MC4R (ENSG00000166603) - Phenotypes - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 105.” https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Phenotype?db=core;g=ENSG00000166603;r=18:60371062-60372775;t=ENST00000299766 (accessed Feb. 02, 2022).
- [85] B. Xi, G. R. Chandak, Y. Shen, Q. Wang, and D. Zhou, “Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis,”

- PLoS One*, vol. 7, no. 9, p. e45731, Sep. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0045731.
- [86] K. Yu, L. Li, L. Zhang, L. Guo, and C. Wang, "Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis," *Gene*, vol. 733, p. 144372, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.gene.2020.144372.
 - [87] C. J. Willer *et al.*, "Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation," *Nat Genet*, vol. 41, no. 1, pp. 25–34, Jan. 2009, doi: 10.1038/ng.287.
 - [88] J. R. Speakman, "Functional analysis of seven genes linked to body mass index and adiposity by genome-wide association studies: a review," *Hum Hered*, vol. 75, no. 2–4, pp. 57–79, 2013, doi: 10.1159/000353585.
 - [89] R. Larder *et al.*, "Obesity-associated gene TMEM18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 114, no. 35, pp. 9421–9426, Aug. 2017, doi: 10.1073/pnas.1707310114.
 - [90] N. Koj *et al.*, "The association between polymorphisms near TMEM18 and the risk of obesity: a meta-analysis," *BMC Med Genomics*, vol. 14, p. 179, Jul. 2021, doi: 10.1186/s12920-021-01025-7.
 - [91] P. DB, P. C, A. F, and S. C, "Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore," *Preventive medicine*, vol. 44, no. 4, pp. 335–340, Apr. 2007, doi: 10.1016/J.YPMED.2006.12.009.
 - [92] V. D. NT and E. M, "Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale--Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population," *Psychiatry research*, vol. 186, no. 1, pp. 128–132, Mar. 2011, doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2010.08.018.
 - [93] W. J, K. M, and K. SD, "A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity," *Medical care*, vol. 34, no. 3, pp. 220–233, 1996, doi: 10.1097/00005650-199603000-00003.
 - [94] C. CL *et al.*, "International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity," *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 35, no. 8, pp. 1381–1395, Aug. 2003, doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB.
 - [95] S. CR, D. DG, and P. TJ, "Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria," *Journal of psychosomatic research*, vol. 48, no. 6, pp. 555–560, 2000, doi: 10.1016/S0022-3999(00)00095-7.
 - [96] I. Kechribari *et al.*, "Association of adherence to the Mediterranean diet and physical activity habits with the presence of insomnia in patients with obstructive sleep apnea," *Sleep Breath*, Apr. 2021, doi: 10.1007/s11325-021-02351-x.
 - [97] A. Trichopoulou, "Mediterranean diet as intangible heritage of humanity: 10 years on," *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 31, no. 7, pp. 1943–1948, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.011.
 - [98] A. T. Zaidalkilani *et al.*, "Arab Women Adherence to the Mediterranean Diet and Insomnia," *Medicina (Kaunas)*, vol. 58, no. 1, p. 17, Dec. 2021, doi: 10.3390/medicina58010017.
 - [99] M. Georgoulis *et al.*, "The effectiveness of a weight-loss Mediterranean diet/lifestyle intervention in the management of obstructive sleep apnea: Results of the 'MIMOSA' randomized clinical trial," *Clin Nutr*, vol. 40, no. 3, pp. 850–859, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.clnu.2020.08.037.
 - [100] N. Matsuura *et al.*, "Associations between nutritional adequacy and insomnia symptoms in Japanese men and women aged 18-69 years: a cross-sectional study," *Sleep Health*, vol. 6, no. 2, pp. 197–204, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.sleh.2019.11.006.
 - [101] X. Tan *et al.*, "Associations of disordered sleep with body fat distribution, physical activity and diet among overweight middle-aged men," *J Sleep Res*, vol. 24, no. 4, pp. 414–424, Aug. 2015, doi: 10.1111/jsr.12283.