



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Τίτλος εργασίας: «Η επίδραση της σύστασης του γεύματος σε μακρο-θρεπτικά συστατικά στα επίπεδα FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος και στους μηχανισμούς της όρεξης»

Μεταπτυχιακή εργασία

Αικατερίνη Κουντούρη

Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL OF HEALTH SCIENCES AND EDUCATION

NUTRITION AND DIETETICS

POSTGRADUATE PROGRAMME "APPLIED DIETETICS-NUTRITION"

COURSE: NUTRITION AND EXERCISE

Title: "The effect of meal macronutrients composition on FGF-21 levels in blood circulation and appetite mechanisms."

Aikaterini Kountouri

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ «ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Αναστασίου (Επιβλέπων)
Επίκουρος καθηγητής Διατροφής, Άσκησης και Υγείας

Γιαννακούλια Μαρία
Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής συμπεριφοράς

Νομικός Τζώρτζης
Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοχημείας (Βιοχημική ανάλυση-Μελέτη ενζύμων μεταβολισμού λιποειδών)

Η Κουντούρη Αικατερίνη 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.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Κωνσταντίνο Αναστασίου, επιβλέποντα της πτυχιακής μας εργασίας, ο οποίος συνέβαλλε με την πολύτιμη βοήθεια του σε κάθε επίπεδο της εργασίας και μέχρι το τέλος ήταν υποστηρικτικός και αισιόδοξος!

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους εθελοντές της μελέτης, για τον χρόνο και την υπομονή που διέθεσαν ώστε να έρθει εις πέρας αυτή η μελέτη, καθώς και την κ. Αντιγόνη Τσιαφίτσα για την πραγματοποίηση των αιμοληψιών.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στη συμφοιτήτρια και πάνω απ' όλα φίλη μου, Πλιάκου Χρυσάφουλα, η οποία πέρα από την αρίστη συνέπεια και συνεργασία που έδειξε, ήταν και πραγματικό στήριγμα σε όλη αυτή τη διαδικασία.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη	σ.8
Abstract.....	σ.10
Κατάλογος Πινάκων.....	σ.12
Κατάλογος Σχημάτων-Γραφημάτων.....	σ.13
Συντομογραφίες.....	σ.14
Κεφ.1. Εισαγωγή.....	σ.15
1.1. Επίδραση πρωινού στα πεπτίδια όρεξης.....	σ.15
1.2. Επίδραση πρωινού στην όρεξη.....	σ.20
1.3. Επίδραση σύστασης πρωινού στην όρεξη.....	σ.23
1.4. FGF-21.....	σ.30
Κεφ.2. Σκοπός μελέτης.....	σ.38
Κεφ.3. Μεθοδολογία.....	σ.38
3.1. Εθελοντές.....	σ.38
3.2. Διατροφική πρόσληψη.....	σ.39
3.3. Ανθρωπομετρικές μετρήσεις.....	σ.40
3.4. Πειραματικό πρωτόκολλο.....	σ.40
3.5. Αιμοληψίες.....	σ.43
3.6. Υποκειμενικές μετρήσεις πρωινού.....	σ.43
3.7. Σύσταση πρωινού γεύματος.....	σ.43
3.8. Ad libitum γεύμα.....	σ.44
3.9. Στατιστική ανάλυση.....	σ.45
3.10. Ανάλυση ανοσοενζυμικής μεθόδου ELISA.....	σ.46
Κεφ.4. Αποτελέσματα.....	σ.47
4.1. Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	σ.47
4.2. Αίσθημα πείνας κατά τη διάρκεια του πειράματος.....	σ.47
4.3. Επιθυμία κατανάλωσης φαγητού κατά τη διάρκεια του πειράματος.....	σ.49
4.4. Επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια του πειράματος.....	σ.50
4.5. Επίπεδα ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του πειράματος.....	σ.52
4.6. Επίπεδα FGF-21 κατά τη διάρκεια του πειράματος.....	σ.53
4.7. Κατανάλωση γεύματος ad libitum στο τέλος της δοκιμασίας.....	σ.55
5. Συζήτηση.....	σ.57
5.1. Αίσθημα πείνας και κατανάλωσης φαγητού σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμές.....	σ.57
5.2. Επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμές.....	σ.59
5.3. Κατανάλωση γεύματος ad libitum στο τέλος της δοκιμασίας.....	σ.61
5.4. Επίπεδα FGF-21 σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμασίες.....	σ.62

5.5. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα μελέτης.....	σ.65
6. Συμπεράσματα.....	σ.66
Βιβλιογραφία.....	σ.67
Παράρτημα.....	σ.75

Περίληψη

Εισαγωγή: Η πλειοψηφία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναφέρει πως η σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά του πρωινού γεύματος, μπορεί να επηρεάσει την πείνα, την επιθυμία για κατανάλωση φαγητού και ενδεχομένως την κατανάλωση φαγητού στα επόμενα γεύματα της ημέρας. Επιπλέον, μπορεί να επηρεάσει κάποιες ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη και τον κορεσμό, όπως είναι η γλυκόζη και η ινσουλίνη. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την επίδραση όρεξης έχει στραφεί γύρω από μια ορμόνη, γνωστή ως παράγοντας ινοβλαστών 21 (FGF21) η οποία φαίνεται να επηρεάζει την κατανάλωση μακροθρεπτικών συστατικών.

Σκοπός: Κατά πόσο η σύσταση ενός πρωινού γεύματος είτε πλούσιο σε πρωτεΐνες είτε πλούσιο σε υδατάνθρακες, μπορεί να επηρεάσει την όρεξη, τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, FGF-21 αλλά και την κατανάλωση φαγητού σε ένα *ad libitum* γεύμα.

Μεθοδολογία: Στη διπλά τυφλή, διασταυρούμενη μελέτη συμμετείχαν 8 υγιείς άνδρες οι οποίοι συμμετείχαν σε δυο διαφορετικές παρεμβάσεις κατά τις οποίες κλήθηκαν να καταναλώσουν σε συνθήκες νηστείας δυο (2) πρωινά γεύματα με διαφορετική σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά. Το ένα πρωινό ήταν υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (30 γρ.) και το δεύτερο σε υδατάνθρακες (80 γρ.) και καταναλώθηκαν σε τυχαία σειρά σε κάθε παρέμβαση. Πριν την λήψη και για 3 ώρες μετά την κατανάλωση του πρωινού γεύματος, πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να εκτιμηθούν οι συγκεντρώσεις γλυκόζης, ινσουλίνης και FGF-21 πλάσματος. Το υποκειμενικό αίσθημα για την πείνα, την επιθυμία για φαγητό, αξιολογήθηκε με υποκειμενικές κλίμακες VAS καθ όλη τη διάρκεια του πειράματος στις ίδιες χρονικές στιγμές με τις αιμοληψίες. Στο τέλος της παρέμβασης δόθηκε ένα μεσημεριανό γεύμα, *ad libitum*, για την αξιολόγηση της ενεργειακής πρόσληψης. Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκε και το υποκειμενικό αίσθημα της πληρότητας αμέσως μετά το μεσημεριανό γεύμα.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στο αίσθημα της πείνας αλλά και στην επιθυμία κατανάλωσης φαγητού ($p=0,001$ και $p=0,003$ αντίστοιχα), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε ($p=0.629$ και $p=0,453$ αντίστοιχα). Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης αίματος συγκριτικά με το σημείο 0 min ($p<0,001$ και $p<0,001$ αντίστοιχα), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε ($p=0.976$ και $p=0.567$ αντίστοιχα).

αντίστοιχα). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα FGF-21 αίματος ($p < 0,096$), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε ($p = 0,930$), Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συνολικών θερμίδων για τα δύο είδη πρωινού ($p = 0,456$), μεταξύ των θερμίδων ανά κιλό σωματικού βάρους ($p = 0,520$) καθώς και μεταξύ των θερμίδων ανά κιλό άλιπης μάζας σώματος ($p = 0,435$).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει πως ένα πρωινό πλούσιο σε πρωτεΐνες συγκριτικά με ένα πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες δεν μπορεί να επηρεάσει την πείνα, την επιθυμία για κατανάλωση φαγητού, τις ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη και τον κορεσμό καθώς και την ενεργειακή πρόσληψη στο επόμενο γεύμα .

Λέξεις κλειδιά: Όρεξη, Πείνα, Κορεσμός, Πρωινό, FGF-21, Πρωτεΐνες, Υδατάνθρακες

Abstract

Introduction: The majority of the existing literature states that the macronutrient composition of the morning meal can affect hunger, the desire to eat and possibly the consumption of food in the following meals of the day. In addition, it can affect some hormones related to appetite and satiety, such as glucose and insulin. Recently, researchers have shown an increased interest in a hormone known as fibroblast factor 21 (FGF21) which appears to influence macronutrient consumption.

Purpose: Whether the composition of a breakfast, either rich in proteins or rich in carbohydrates, can affect appetite, glucose, insulin, FGF-21 levels and food consumption in an ad libitum meal.

Methodology: 8 healthy men were involved in this double-blind, cross-over study and participated in two different interventions in which they were asked to consume two (2) breakfasts with different composition in macronutrients in fasting conditions. One breakfast was high in protein (30 g) and the other one was high in carbohydrate (80 g) and were consumed in random order in each intervention. Before the breakfast intake and 3 hours after eating the breakfast, blood samples were taken at regular intervals to assess plasma glucose, insulin and FGF-21 concentrations. The subjective feeling of hunger and the desire to eat, was assessed with subjective VAS scales throughout the experiment at the same time points as the blood draws. At the end of the intervention, an ad libitum lunch was given to evaluate energy intake. In addition, the subjective feeling of fullness immediately after lunch was also assessed.

Results: The results of the study showed a statistically significant difference in the feeling of hunger and the desire to eat ($p=0.001$ and $p=0.003$ respectively), regardless of the type of breakfast consumed ($p=0.629$ and $p=0.453$ respectively). There was a statistically significant increase in blood glucose and blood insulin levels compared to the 0 min point ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively), regardless of the type of breakfast consumed ($p=0.976$ and $p=0.567$ respectively). No statistically significant difference was found in blood FGF-21 levels ($p<0.096$), regardless of the type of breakfast consumed ($p=0.930$). Finally, no statistically significant difference was observed between total calories for the two types of breakfast ($p=0.456$), between calories per kg of body weight ($p=0.520$) as well as between calories per kg of lean body mass ($p=0.435$).

Conclusions: The present study demonstrates that a protein-rich breakfast compared to a carbohydrate-rich breakfast cannot affect hunger, desire to eat, hormones related to appetite and satiety, and energy intake at the next meal.

Keywords: Proteins, Carbohydrates, Breakfast, FGF-21, Satiety, Hunger, Hormones

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά και ενέργεια των δύο παρεμβάσεων.....	σ.44
Πίν.2: Απεικόνιση συστατικών της ποσότητας και της θερμιδικής αξίας του κάθε τροφίμου του ad libitum γεύματος.....	σ.45
Πίν.3: Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.....	σ.47

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Σχ.1: Πειραματικό πρωτόκολλο μελέτης.....	σ.42
Σχ.2: Αιμοληψίες, συμπλήρωση κλιμάκων VAS και κατανάλωση ad libitum γεύματος στις χρονικές στιγμές της παρέμβασης.....	σ.42
Γράφ.1: Αίσθημα πείνας σε κάθε χρονικό σημείο για τις δύο δοκιμές.....	σ.48
Γράφ.2: Εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές.....	σ.48
Γράφ.3: Επιθυμία για κατανάλωση φαγητού σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμές.....	σ.49
Γράφ.4: Εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές.....	σ.50
Γράφ.5: Επίπεδα γλυκόζης σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμές.....	σ.51
Γράφ.6: Εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές.....	σ.51
Γράφ.7: Επίπεδα ινσουλίνης σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμές.....	σ.52
Γράφ.8: Εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές.....	σ.53
Γράφ.9: Επίπεδα FGF-21 σε κάθε χρονικό σημείο για τις δυο δοκιμές.....	σ.54
Γράφ.10: Εμβαδό κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές.....	σ.54
Γράφ.11: Κατανάλωση γεύματος ad libitum εκφρασμένη σε συνολικές θερμίδες.....	σ.55
Γράφ.12: Κατανάλωση γεύματος ad libitum εκφρασμένη σε θερμίδες ανα κιλό σωματικού βάρους.....	σ.56
Γράφ.13: Κατανάλωση γεύματος ad libitum εκφρασμένη σε θερμίδες ανα κιλό άλιπης μάζας σώματος.....	σ.56

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ/ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
GLP-1	Πεπτίδιο 1 που προσομοιάζει τη γλυκαγόνη
FGF-21	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21
CCK	Χολικυστοκίνη
PYY	Πεπτίδιο YY
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
VAS	Οπτικές Αναλογικές Κλίμακες
EDTA	Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
AUC	Area Under the Curve
SNP	Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
ChREBP	Carbohydrate response element binding protein
PPARα	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha
PKA	Πρωτεϊνική Κινάση Α
CHO	Υδατάνθρακες
PRO	Πρωτεΐνες

ΚΕΦ. 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΡΩΙΝΟΥ ΣΤΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ ΟΡΕΞΗΣ

Ως “πρωινό” μπορεί να οριστεί το πρώτο γεύμα της ημέρας, που καταναλώνεται εντός 2 ωρών από το ξύπνημα, πριν από την έναρξη των καθημερινών δραστηριοτήτων και φαίνεται πως περιέχει το 20–35% των ημερήσιων εκτιμώμενων ενεργειακών απαιτήσεων (Timlin & Pereira, 2007). Το πρωινό υποστηρίζεται πως είναι ένα από τα σημαντικότερα γεύματα της ημέρας και θεωρείται αναπόσπαστο μέρος μιας υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής (Marangoni et al. 2009). Η θεωρία αυτή έχει προκύψει από συσχετίσεις που γίνονται στην βιβλιογραφία, οι οποίες δείχνουν ότι τα άτομα που παραλείπουν τακτικά το πρωινό τους γεύμα έχουν υψηλότερο ΔΜΣ (Cho et al. 2003; Porslow et al. 2009) και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία (Timlin & Pereira, 2007), συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη τύπου 2 (Mekary et al. 2012) και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Cahill et al. 2013).

Εκτός από τα οφέλη του στην υγεία, πιστεύεται πως το πρωινό γεύμα μπορεί να επηρεάσει την όρεξη, την πείνα, τον κορεσμό αλλά και την ποσότητα του φαγητού που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια την ημέρας. Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία ως πείνα ορίζεται το αίσθημα δυσφορίας ή αδυναμίας που προκαλείται από την έλλειψη τροφής σε συνδυασμό με την ανάγκη για κατανάλωση τροφής (Chowdhury et al., 2016), ως όρεξη ορίζεται η φυσιολογική επιθυμία για αναζήτηση, επιλογή και κατανάλωση τροφίμων και η ικανοποίηση της ανάγκης για φαγητό (John et al., 2012) και ως κορεσμός ορίζεται το αίσθημα πληρότητας και ικανοποίησης της όρεξης στο μέγιστο (Anthony, 2014). Σύμφωνα λοιπόν με τους ερευνητές, η όρεξη συνήθως προσδιορίζεται μέσα από αναλογικές κλίμακες που αξιολογούν την πείνα και την πληρότητα (Flint et al., 2000) αλλά και απο βιοχημικές εξετάσεις μέσω των προσδιορισμών κάποιων πεπτιδίων. Τα πεπτίδια αυτά χωρίζονται σε εκείνα που διεγείρουν την όρεξη, όπως είναι η γκρελίνη, και σε εκείνα που την καταστέλλουν, όπως είναι το πεπτίδιο 1 που προσομοιάζει το γλυκαγόνο (GLP-1), το πεπτίδιο τυροσίνη-τυροσίνη (PYY), η χολοκυστοκινίνη (CCK) και η λεπτίνη και επηρεάζουν τη λειτουργία των περιοχών του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την όρεξη και τον κορεσμό. Επιπλέον, η ορμόνη ινσουλίνη αλλά και η ινσουλινοεξαρώμενη γλυκόζη, φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στον ανθρώπινο μεταβολισμό αλλά και στην διαχείριση της όρεξης (Zanch et al., 2017).

Η ανακάλυψη της λεπτίνης, το 1994 (Zhang et al. 1994) άνοιξε μια νέα διάσταση στον τομέα της κεντρικής ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου. Η λεπτίνη είναι μια ανορεξιογόνος ορμόνη που προέρχεται από τον λιπώδη ιστό που κυκλοφορεί σε αναλογία με τη λιπώδη μάζα (Considine et al. 1996). Φτάνει στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) μέσω ενός συστήματος μεταφοράς και υφίσταται κορεσμό και μεταφέρει πληροφορίες για την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Υπάρχουν πολλαπλές ισομορφές υποδοχέων λεπτίνης (LEPR), που εμπλέκονται στον έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου (Elmqvist et al. 1998).

Η ινσουλίνη, που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, έχει παραδοσιακά συσχετισθεί με το μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά κάποια δεδομένα υποδεικνύουν ότι δρα και ως ανορεξιογόνο σήμα εντός του ΚΝΣ. Η ινσουλίνη, της οποίας η έκκριση επάγεται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης εισέρχεται στον εγκέφαλο μέσω μηχανισμού μεταφοράς που υφίσταται κορεσμό (Baura et al. 1993). Η ενδουποθαλαμική χορήγηση ινσουλίνης σε πρωτεύοντα και τρωκτικά φαίνεται πως οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής (McGowan et al. 1993, Air et al. 2002).

Η λεπτίνη και η ινσουλίνη ρυθμίζουν επίσης τη δραστηριότητα του AMPK, ενός εξελικτικά διατηρημένου κυτταρικού και οργανικού αισθητήρα ενέργειας που παίζει κεντρικό ρόλο στην υποθαλαμική ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης (Minokoshi et al., 2004; Claret et al., 2007). Συγκεκριμένα, και οι δύο ορμόνες αναστέλλουν την AMPK και τους στόχους της στον υποθάλαμο (Minokoshi et al. 2004). Μελέτες δείχνουν ότι η μεσολαβούμενη από τη λεπτίνη αναστολή της AMPK είναι απαραίτητη για τη δράση της λεπτίνης στην πρόσληψη τροφής και στο σωματικό βάρος (Dagon et al. 2012).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης που εκκρίνεται στο στομάχι σε κατάσταση νηστείας, το οποίο προάγει την πρόσληψη τροφής και έχει ρόλο στην ενεργειακή ισορροπία και τη διατήρηση του βάρους (Mao et al., 2014). Η ρύθμιση αυτής της ορμόνης πραγματοποιείται τόσο από το χρόνιο ενεργειακό ισοζύγιο όσο και από την οξεία σίτιση. Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γκρελίνης αυξάνονται υπό συνθήκες νηστείας και μειώνονται μετά από κατανάλωση τροφής (Tschop et al. 2000). Είναι δείκτης για αυξημένη όρεξη και σχετίζεται με τη λεπτίνη (αντίθετη ορμόνη), η οποία έχει εμπλακεί στη ρύθμιση της ομοιόστασης των λιποκυττάρων (Moran et al., 2004; Greenberg et al., 2006). Η κεντρική και περιφερειακή χορήγηση γκρελίνης σε τρωκτικά έχει αποδειχθεί ότι προάγει την πρόσληψη τροφής, την παχυσαρκία και την αύξηση του σωματικού βάρους (Tschop et al. 2000, Nakazato et al. 2001). Ομοίως, η γκρελίνη ενισχύει επίσης την

όρεξη στους ανθρώπους (Wren et al. 2001). Αντιθέτως, τα μειωμένα επίπεδα γκρελίνης έχουν συσχετιστεί με μειωμένη όρεξη και μπορεί να αυξήσουν την απώλεια βάρους (Otto et al., 2006; Zakhari et al., 2013).

Ένα ακόμη σημαντικό πεπτίδιο είναι το PYY. Το πεπτίδιο αυτό απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος κυρίως από τα L-κύτταρα του εντερικού επιθηλίου, μετά την κατανάλωση γευμάτων (Cummings et al., 2002; Batterham et al. 2002). Τα επίπεδα PYY που κυκλοφορούν στο αίμα είναι ανάλογα με την πρόσληψη θερμίδων και μειώνονται υπό συνθήκες νηστείας (Adrian et al. 1985). Συντίθενται και εκκρίνονται δυο ενδογενείς μορφές, οι PYY1–36 και PYY3–36. Η τελευταία μορφή είναι η πιο άφθονη στην κυκλοφορία του αίματος και είναι αυτή που επηρεάζει περισσότερο τη μείωση της όρεξης και το σωματικό βάρος (Batterham et al. 2002, Challis et al. 2003). Το PYY είναι πιθανό να επηρεάσει την όρεξη μέσω μιας άμεσης κεντρικής επίδρασης και επίσης μέσω των επιπτώσεών του στην κινητικότητα του εντέρου και έτσι οδηγεί στην αίσθηση πληρότητας και κορεσμού (Batterham et al. 2002; Batterham et al. 2003). Η περιφερική χορήγηση PYY αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1993 (Okada et al., 1993) και φάνηκε πως όταν χορηγείται περιφερειακά σε ποντίκια, αρουραίους ή ανθρώπους, υπάρχει έντονη αναστολή της πρόσληψης τροφής (Batterham et al. 2002; Batterham et al. 2003). Στους ανθρώπους συγκεκριμένα, η πρόσληψη τροφής σε ένα γεύμα ελεύθερης επιλογής μειώνεται κατά 30% μετά από ενδοφλέβια έγχυση PYY, η οποία έχει ως αποτέλεσμα επίπεδα στο πλάσμα παρόμοια με αυτά που επιτυγχάνονται φυσιολογικά μετά από κατανάλωση γεύματος (Batterham et al. 2002; Batterham et al. 2003).

Σημαντική επίδραση στην όρεξη έχει επίσης και το πεπτίδιο το GLP-1, το οποίο παράγεται στο έντερο και στον εγκέφαλο (Williams et al., 2001; Katsuura et al, 2002). Όμοια με το πεπτίδιο PYY, τα επίπεδα GLP1 στην κυκλοφορία είναι υψηλά μετά από ένα γεύμα και είναι χαμηλά υπό συνθήκες νηστείας. Αυτό το πεπτίδιο ασκεί ισχυρή δράση ινκρετίνης, μέσω του υποδοχέα GLP1 (GLP1R) που εκφράζεται τα νησίδια του παγκρέατος, ενισχύοντας την έκκριση ινσουλίνης μετά από κατανάλωση υδατανθράκων (Kreymann et al. 1987). Το GLP1R εκφράζεται επίσης σε βασικές περιοχές του ΚΝΣ που εμπλέκονται στον έλεγχο της ενεργειακής ισορροπίας, όπως ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος (Merchenthaler et al. 1999). Ο ρόλος του GLP-1 στον φυσιολογικό έλεγχο της ανθρώπινης όρεξης δεν είναι εντελώς ξεκάθαρος. Η περιφερική χορήγηση φαίνεται πως αναστέλλει την πρόσληψη τροφής σε φυσιολογικά άτομα (Gutzwiller et al., 1999), σε διαβητικούς (Gutzwiller et al., 1999; Toft-Nielsen et al., 1999) και σε μη διαβητικούς παχύσαρκους άνδρες (Naslund et al., 1999).

Ωστόσο, όταν οι εγχύσεις επιτυγχάνουν επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρούνται σε φυσιολογική κατάσταση μετά από κατανάλωση γευμάτων, η επίδραση στην όρεξη και στην πρόσληψη τροφής είναι μικρή (Verdich et al., 2001; Flint et al., 2001).

Τέλος, ένα ακόμη πεπτίδιο που επηρεάζει την όρεξη είναι η CCK η οποία εκκρίνεται μεταγευματικά από τα κύτταρα I του λεπτού εντέρου και η συστηματική της παροχή καταστέλλει την πρόσληψη τροφής τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους (Gibbs & Smith 1977, Kissileff et al. 1981). Οι υποδοχείς CCK1 και CCK2 εκφράζονται στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον υποθάλαμο, αλλά οι ανορεκτικές επιδράσεις του CCK μεσολαβούνται σε μεγαλύτερο βαθμό από τους νευρώνες του πνευμονογαστρικού αισθητηρίου που προβάλλουν στο μονοπάτι που διεγείρει τη σίτιση. (Moran et al. 1997). Έχει επίσης αναφερθεί ότι η γκρελίνη εξασθενεί και η λεπτίνη ενισχύει τις επιδράσεις της CCK στην όρεξη (Barrachina et al. 1997, Lee et al. 2011).

Η κατανόηση της απόκρισης αυτών των ορμονών στις διακυμάνσεις του ενεργειακού ισοζυγίου μπορεί να παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με το εάν οι διατροφικές παρεμβάσεις (όπως η παράλειψη πρωινού) θα είναι ανεκτές εκτός εργαστηριακού περιβάλλοντος. Οι Astbury et al., το 2011, διαπίστωσαν ότι οι ανορεξιογόνες ορμόνες GLP-1 και PYY ήταν υψηλότερες έως και 30 λεπτά μετά την κατανάλωση υγρού γεύματος (1050 kJ) 2,5 ώρες μετά την κατανάλωση πρωινού, σε σύγκριση με την παράλειψη υγρού γεύματος μετά την κατανάλωση πρωινού. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ορεξιογόνο ορμόνη γκρελίνη. Επιπλέον, η παράλειψη πρωινού προκάλεσε αύξηση της απόκρισης γλυκόζης και ινσουλίνης στο υγρό γεύμα, σε σύγκριση με την κατανάλωση πρωινού. Αυτή η μειωμένη γλυκαιμική απόκριση στο δεύτερο γεύμα της ημέρας, είναι γνωστή ως «η επίδραση του δεύτερου γεύματος» που μπορεί να σχετίζεται με την αποθήκευση γλυκογόνου (Jovanovic et al., 2009).

Οι Gonzalez et al., το 2013, βρήκαν επίσης μια τάση για αυξημένη απόκριση γλυκόζης και ινσουλίνης σε ένα υγρό γεύμα (1500 kJ) που καταναλώθηκε 3 ώρες μετά την παράλειψη πρωινού, σε σύγκριση με την κατανάλωση πρωινού, αν και οι συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1 δεν ήταν διαφορετικές μεταξύ των δοκιμών. Τα διαφορετικά ευρήματα του GLP-1 μπορεί να οφείλονται στο αν μετρήθηκε το συνολικό (Astbury et al., 2011) ή το ενεργό GLP-1 (Gonzalez et al., 2013).

Επιπλέον, οι Thomas et al., το 2015, εξέτασαν εάν τα συνήθη πρότυπα πρωινού επηρεάζουν την ορμονική ρύθμιση της όρεξης, ως απάντηση σε ένα τυπικό μεσημεριανό

γεύμα που καταναλώθηκε 4 ώρες μετά την κατανάλωση ή την παράλειψη πρωινού. Οι συγκεντρώσεις γκρελίνης δεν επηρεάστηκαν από την παράλειψη ή την κατανάλωση πρωινού, αλλά αναφέρθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις PYY και GLP-1. Επιπλέον, αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι η γλυκαιμική απόκριση σε ένα τυποποιημένο μεσημεριανό γεύμα μειώθηκε σε συνήθεις παραλείψεις πρωινού, υποδηλώνοντας ότι κάποια μεταβολική προσαρμογή μπορεί να συμβεί με την πάροδο του χρόνου.

Σε μια παρόμοια μελέτη, οι Clayton et al. το 2015, δεν βρήκαν διαφορά στις συγκεντρώσεις ακυλιωμένης γκρελίνης ή GLP-1 είτε 1,5 είτε 3,5 ώρες μετά από ένα τυποποιημένο γεύμα. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι το πρωινό επηρεάζει ελάχιστα την ορμόνη της όρεξης γκρελίνη, με ορισμένες ενδείξεις ότι το πρωινό μπορεί να αυξήσει τα προφίλ ανορεξιογόνων ορμονών, ως απόκριση σε επακόλουθη τυποποιημένη σίτιση. Ωστόσο, η παράλειψη πρωινού μπορεί να επηρεάσει τη διατροφική συμπεριφορά και η παροχή τυποποιημένων γευμάτων δεν επιτρέπει την αξιολόγηση των ορμονικών προφίλ της όρεξης υπό αυτές τις συνθήκες.

Αυτό διερευνήθηκε στο πλαίσιο του προγράμματος Bath Breakfast Project (Betts et al., 2011). Σε αυτές τις μελέτες, οι ορεξιογόνες και ανορεξιογόνες ορμόνες καθώς και οι γλυκαιμικές αποκρίσεις 3 ώρες μετά την κατανάλωση/παράλειψη πρωινού και 3 ώρες μετά το μεσημεριανό γεύμα κατά βούληση προσδιορίστηκαν τόσο σε αδύνατα (Chowdhury et al., 2015) όσο και σε παχύσαρκα άτομα (Chowdhury et al., 2015). Η κατανάλωση πρωινού κατέστειλε την ακυλιωμένη γκρελίνη, με ταυτόχρονες αυξήσεις των πεπτιδίων PYY και GLP-1, της ινσουλίνης και της γλυκόζης, σε σύγκριση με την παράλειψη πρωινού, τόσο στα άτομα φυσιολογικού βάρους (Chowdhury et al., 2015) όσο και στα παχύσαρκα άτομα (Chowdhury et al., 2015). Μετά από ένα μεσημεριανό γεύμα κατά βούληση, διατηρήθηκαν υψηλές οι συγκεντρώσεις του πεπτιδίου PYY, αν και δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στο πεπτίδιο GLP-1 (μετρούμενο μόνο στην ομάδα με τα άτομα φυσιολογικού βάρους). Παραδόξως, οι συγκεντρώσεις ακυλιωμένης γκρελίνης ήταν υψηλότερες στη δοκιμή κατανάλωσης πρωινού μετά το μεσημεριανό γεύμα τόσο στην ομάδα με τα άτομα φυσιολογικού βάρους, όσο και στην ομάδα με τα παχύσαρκα άτομα. Όμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε άλλη μελέτη, με την κατανάλωση πρωινού το πρωί να φαίνεται ότι δεν έχει καμία επίδραση στην ακυλιωμένη γκρελίνη ή στο πεπτίδιο GLP-1, 4 ώρες μετά από ένα κατά βούληση γεύμα (Clayton et al., 2015).

Απαιτείται περαιτέρω έρευνα προτού εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με τις επιδράσεις του πρωινού στην ορμονική ρύθμιση της όρεξης. Η τρέχουσα έρευνα υποδηλώνει ότι οι ορμονικοί δείκτες της όρεξης καταστέλλονται παροδικά από το πρωινό, αλλά οι διαφορές μεταξύ παράλειψης ή κατανάλωσης πρωινού φαίνεται να μειώνονται μετά το μεσημεριανό γεύμα, κάτι που συνάδει με την υποκειμενική αίσθηση όρεξης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα παρόμοιες συγκεντρώσεις ορμονών το απόγευμα, ανεξάρτητα από την κατανάλωση πρωινού. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για παρατεταμένη ανορεξιογονική απόκριση στο πρωινό, ιδιαίτερα με το πεπτιδίο PYY. Επομένως, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να προσδιοριστεί η μακροπρόθεσμη επίδραση του πρωινού στην ορμονική ρύθμιση της όρεξης.

1.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΡΩΙΝΟΥ ΣΤΗΝ ΟΡΕΞΗ

Αρκετές είναι οι μελέτες που αποδεικνύουν πως η παράλειψη του πρωινού γεύματος σχετίζεται με την αύξηση της όρεξης, προκαλώντας υπερκατανάλωση τροφής στα επόμενα γεύματα (Pereira et al. 2011). Ο Astbury και οι συνεργάτες του το 2011, σε μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη, υπέβαλαν σε δυο παρεμβάσεις δώδεκα άντρες υγιούς σωματικού βάρους που ανέφεραν ότι κατανάλωναν τακτικά πρωινό. Στους συμμετέχοντες δόθηκε προφόρτιση υγρού γεύματος 1050 kJ, 150 λεπτά μετά την κατανάλωση ενός τυποποιημένου πρωινού (B) (10% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης) ή χωρίς να καταναλώσουν πρωινό (NB). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως αμέσως πριν από την κατανάλωση της προφόρτισης υγρού, η αίσθηση της πληρότητας ήταν χαμηλότερη και η αίσθηση της πείνας αλλά και η επιθυμία για φαγητό ήταν υψηλότερες στην παρέμβαση χωρίς πρωινό (NB) συγκριτικά με την παρέμβαση στην οποία καταναλώθηκε το πρωινό (B). Επιπλέον, η ενεργειακή πρόσληψη στο μεσημεριανό γεύμα που δόθηκε στους συμμετέχοντες ήταν ~17% χαμηλότερη στην παρέμβαση στην οποία καταναλώθηκε πρωινό (B) συγκριτικά με την παρέμβαση στην οποία δεν καταναλώθηκε πρωινό (NB). Τέλος, τα επίπεδα των πεπτιδίων GLP-1 και PYY βρέθηκαν υψηλότερα μετά την προφόρτιση στην παρέμβαση με πρωινό (B) συγκριτικά με αυτή χωρίς πρωινό (NB) ($p < 0,01$ και $p < 0,05$ αντίστοιχα).

Σε μια ακόμη τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη, τριάντα πέντε συμμετέχοντες, άνδρες ($n=14$) και γυναίκες ($n=21$) φυσιολογικού βάρους, παρέτειναν τη νυχτερινή τους νηστεία ή κατανάλωναν ένα τυπικό πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες σε ποσότητες

σχετιζόμενες με τον RMR τους και μετά από 3 ώρες κατανάλωσαν ένα γεύμα *ad libitum*. Στην μελέτη αυτή φάνηκε πως η πρόσληψη μεσημεριανού γεύματος ήταν μεγαλύτερη μετά από παρατεταμένη νηστεία συγκριτικά με την κατανάλωση γεύματος μετά από κατανάλωση πρωινού. Οι συγκεντρώσεις πεπτιδίων PYY και λεπτίνης ήταν μεγαλύτερες το απόγευμα μετά την χορήγηση πρωινού συγκριτικά με την κατάσταση νηστείας, αλλά η συγκέντρωση ακυλιωμένης/ολικής γκρελίνης δεν μειώθηκε από το μεσημεριανό γεύμα *ad libitum* κατά την παρέμβαση στην οποία χορηγήθηκε πρωινό, παραμένοντας υψηλότερη συγκριτικά με την παρέμβαση πρωινής νηστείας όλο το απόγευμα. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ήταν υψηλότερες κατά τη διάρκεια του απογεύματος στην παρέμβαση πρωινής νηστείας. Τέλος, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των δοκιμών στην υποκειμενική όρεξη κατά τη διάρκεια του απογεύματος. Με βάση την παρούσα μελέτη, η παράταση της πρωινής νηστείας μέχρι το μεσημεριανό γεύμα μπορεί να αλλάξει τις επακόλουθες μεταβολικές και ορμονικές αποκρίσεις αλλά χωρίς μεγαλύτερη αύξηση της όρεξη το απόγευμα, γεγονός που διευκρινίζει τον αντίκτυπο της παράλειψης πρωινού στο επόμενο γεύμα αλλά όχι σε όλη τη διάρκεια της ημέρας (Chowdhury et al., 2015).

Όμοια αποτελέσματα συγκέντρωσε και μια πρόσφατη ανασκόπηση η οποία υπέδειξε ότι η κατανάλωση πρωινού ρυθμίζει τη συμπεριφορά κατανάλωσης τροφής μέσω του ενισχυμένου κορεσμού από την αυξημένη πληρότητα και τις σχετικές ορμόνες κορεσμού. Η πλειονότητα (66%) των συγκρίσεων της μελέτης έδειξε μείωση της πείνας μεταγευματικά όταν καταναλώθηκε πρωινό σε σύγκριση με όταν παραλείφθηκε. Ομοίως, η μεταγευματική πληρότητα φάνηκε να είναι μεγαλύτερη στο 68% των συγκρίσεων της μελέτης όταν καταναλώθηκε πρωινό συγκριτικά με το όταν παραλήφθηκε. Το 43% των συγκρίσεων ανέφεραν μεγαλύτερες μειώσεις στη μεταγευματική γκρελίνη μετά το πρωινό σε σύγκριση με την γκρελίνη κατά την παράλειψη πρωινού, ενώ $\geq 80\%$ έδειξε αυξημένες μεταγευματικές συγκεντρώσεις PYY και/ή GLP-1 (Gwin et al., 2018).

Ένα μέρος της βιβλιογραφίας, δείχνει πως η κατανάλωση πρωινού παρέχει μόνο παροδική καταστολή της όρεξης. Οι Clayton et al. το 2015, διεξήγαγαν 2 παρεμβάσεις που σχεδιάστηκαν για να καθορίσουν πώς τα υποκειμενικά προφίλ όρεξης 24ώρου ανταποκρίθηκαν στην κατανάλωση πρωινού ή στην παράλειψη του, μετά από γεύματα *ad libitum* ή τυποποιημένα μεσημεριανά και βραδινά γεύματα. Σε αυτές τις μελέτες, το πρωινό (25% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών) καταναλώθηκε στις 08:00 το πρωί και το μεσημεριανό και βραδινό γεύμα στις 12:30 και στις 18:00–19:00 αντίστοιχα. Μετά την

κατανάλωση πρωινού γεύματος διαπιστώθηκε μείωση της όρεξης καθ'όλη τη διάρκεια του πρωινού συγκριτικά με την παράλειψη του. Ωστόσο, η κατανάλωση ενός μεσημεριανού γεύματος *ad libitum* αντιστάθμισε την όρεξη στον ίδιο βαθμό, ανεξάρτητα από την κατανάλωση πρωινού γεύματος, και αυτό το αποτέλεσμα παρέμεινε καθ'όλη τη διάρκεια της υπόλοιπης ημέρας. Η ίδια ανταπόκριση παρατηρήθηκε όταν δόθηκαν τυποποιημένα μεσημεριανά (35% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών) και βραδινά (40% των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών), γεύματα, διατηρώντας κατά συνέπεια το ενεργειακό έλλειμμα που δημιουργείται από την παράλειψη πρωινού.

Αντίθετα αποτελέσματα με τα παραπάνω παραθέτουν ο Farshchi και οι συνεργάτες τους το 2005. Οι ερευνητές, διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη δοκιμή στην οποία 10 υγιείς γυναίκες που κατανάλωναν καθημερινά πρωινό, έλαβαν πρωινά με 250 kcal ή παρέλειψαν το πρωινό τους για 14 ημέρες. Στο τέλος της κάθε παρέμβασης, οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε κλίμακες πείνας και πληρότητας VAS, οι οποίες συλλέγονταν κάθε 30 λεπτά για 3 ώρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη μεταγευματική πείνα και πληρότητα μετά την κατανάλωση πρωινού σε σύγκριση με την παράλειψη πρωινού. Οι ερευνητές θεώρησαν πως το μικρό μέγεθος δείγματος και το σχετικά μικρό ενεργειακό περιεχόμενο πρωινού μπορεί να έχουν περιορίσει την ικανότητα ανίχνευσης διαφορών. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες έλαβαν ένα μεσημεριανό σνακ (~200 kcal) την κάθε ημέρα παρέμβασης. Είναι πιθανό το σνακ να επηρέασε διαφορετικά τις μεταγευματικές αποκρίσεις μεταξύ των παρεμβάσεων πρωινού, επειδή το σνακ διέκοψε τη νηστεία κατά τη διάρκεια της παρέμβασης παράλειψης πρωινού.

Όμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 24 παχύσαρκοι εθελοντές (8 άντρες και 16 γυναίκες). Οι συμμετέχοντες παρέτειναν τη νυχτερινή τους νηστεία παραλείποντας την κατανάλωση πρωινού ή κατανάλωσαν ένα τυπικό πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες πριν από ένα *ad libitum* γεύμα ζυμαρικών 3 ώρες αργότερα. Λήφθηκαν δείγματα αίματος καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας έως και 3 ώρες μετά το μεσημεριανό γεύμα και αναλύθηκαν για ορμόνες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης, μαζί με μεταβολικά αποτελέσματα και υποκειμενικά μέτρα όρεξης. Η πρόσληψη μεσημεριανού γεύματος δεν επηρεάστηκε από την παρατεταμένη πρωινή νηστεία με αποτέλεσμα να υπάρχει χαμηλότερη συνολική ενεργειακή πρόσληψη μετά την παρέμβαση παράλειψης πρωινού σε σχέση με την παρέμβαση κατα την οποία καταναλώθηκε πρωινό. Οι συγκεντρώσεις του πεπτιδίου PYY και της λεπτίνης ήταν

χαμηλότερες το απόγευμα μετά την πρωινή νηστεία. Οι συγκεντρώσεις ακυλιωμένης γκρελίνης στο πλάσμα ήταν επίσης χαμηλότερες μετά το *ad libitum* γεύμα στη δοκιμή νηστείας, αλλά αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν εμφανές για την ολική γκρελίνη. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στον ορό ήταν μεγαλύτερες καθ' όλη τη διάρκεια του απογεύματος στη δοκιμή νηστείας, με τη γλυκόζη στο πλάσμα επίσης μεγαλύτερη 1 ώρα μετά το μεσημεριανό γεύμα. Η παρατεταμένη πρωινή νηστεία δεν οδήγησε σε μεγαλύτερες βαθμολογίες όρεξης μετά το μεσημεριανό γεύμα, με κάποια τάση για χαμηλότερη όρεξη 3 ώρες μετά το γεύμα (Chowdhury et al., 2015).

Παρατηρώντας τα διφορούμενα αποτελέσματα της πρόσφατης βιβλιογραφίας, φαίνεται πως η κατανάλωση πρωινού έχει επιδράσεις στην κατανάλωση του επόμενου γεύματος, με κάποιες μελέτες όμως να επισημαίνουν πως το πρωινό δεν επηρεάζει την πρόσληψη όλων των γευμάτων μέσα στην ημέρα. Ωστόσο υπάρχουν και έρευνες που δεν βρίσκουν καμία συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης πρωινού γεύματος και όρεξης, γεγονός που οδηγεί στην διεξαγωγή περισσότερων μελετών για ασφαλέστερα συμπεράσματα.

1.3. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΠΡΩΙΝΟΥ ΣΤΗΝ ΟΡΕΞΗ

Πέρα από την επίδραση της κατανάλωσης ή της παράλειψης του πρωινού στην όρεξη, είναι πιθανό η σύσταση του πρωινού σε μακροθρεπτικά συστατικά να επηρεάσει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής στα επόμενα γεύματα. Σε πολλές χώρες, η βάση του πρωινού είναι οι υδατάνθρακες. Πολλές επεξεργασμένες τροφές πρωινού περιλαμβάνουν υδατάνθρακες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (GI), οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την όρεξη οδηγώντας σε μεγαλύτερη πείνα και κατά συνέπεια μεγαλύτερη κατανάλωση τροφής στα επόμενα γεύματα (Ball et al., 2003; Krog-Mikkelsen et al., 2011). Από την άλλη, η κατανάλωση ανεπεξέργαστων τροφίμων πρωινού που περιέχουν υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, φαίνεται πως βελτιώνουν τον έλεγχο της όρεξης και μετριάζουν την πείνα κατά την διάρκεια της ημέρας (Warren et al., 2003).

Ο Krog-Mikkelsen και οι συνεργάτες του το 2011, διερεύνησαν τις επιδράσεις 2 πρωινών γευμάτων τα οποία διέφεραν ως προς τον γλυκαιμικό δείκτη αλλά ήταν ίσα ως προς τη συνολική ενέργεια, τη σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών, την περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και την ενεργειακή πυκνότητα. Δύο ομάδες, η κάθε μια με 29 υγιείς, υπέρβαρες γυναίκες, υποβλήθηκαν σε 2 γεύματα, τα οποία είχαν υψηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων (55%) είτε με χαμηλό (LGI; 79) είτε με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (HGI; 103) και ένα *ad libitum*

γεύμα ιδίου γλυκαιμικού δείκτη μετά από 4 ώρες. Τα γεύματα καταναλώθηκαν για 10 εβδομάδες και εξετάστηκε η επίδραση τους στο μεταγευματικό προφίλ αίματος, στην υποκειμενική αίσθηση της όρεξης, την ενεργειακή δαπάνη, τους ρυθμούς οξείδωσης των υποστρωμάτων και στην ad libitum ενεργειακή πρόσληψη. Το γεύμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερη γλυκόζη πλάσματος, χαμηλότερη ινσουλίνη ορού και GLP-1 και υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλινοτροπικού πολυπεπτιδίου πλάσματος που εξαρτάται από τη γλυκόζη συγκριτικά με το γεύμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη. Το αίσθημα πληρότητας ήταν ελαφρώς υψηλότερο και η επιθυμία να φάνε κάτι λιπαρό ήταν χαμηλότερη μετά το δοκιμαστικό γεύμα στην ομάδα που κατανάλωσε γεύμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη. Το μεταγευματικό GLP-1 πλάσματος, η γλυκαγόνη πλάσματος, η λεπτίνη ορού, η γκρελίνη πλάσματος, η ενεργειακή δαπάνη, οι ρυθμοί οξείδωσης του υποστρώματος και η κατά βούληση ενεργειακή πρόσληψη στο μεσημεριανό γεύμα δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων.

Αντίστοιχα αποτελέσματα φάνηκαν και σε μια πιο πρόσφατη τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 50 υγιής εθελοντές φυσιολογικού βάρους. Σε αυτούς δόθηκαν με τυχαία σειρά είτε ένα πρωίνο σνακ χαρουπιού (με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη) είτε ένα μπισκότο σοκολάτας (με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη) με περίοδο έκπλυσης μιας εβδομάδας. Έπειτα οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν ένα ad libitum γεύμα (μεσημεριανό και επιδόρπιο). Κατά την έναρξη, πριν και μετά την κατανάλωση των σνακ, αλλά και μετά την κατανάλωση του ad libitum γεύματος συλλέχθηκαν δείγματα γλυκόζης αίματος. Επιπλέον, πέρα από τη ζύγιση και την παρακολούθηση της τροφής που καταναλώθηκε πριν και μετά τις παρεμβάσεις, οι εθελοντές κλήθηκαν να συμπληρώσουν υποκειμενικές κλίμακες ώστε να αξιολογηθεί η πείνα και ο κορεσμός. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το σνακ χαρουπιού (με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη) μείωσε τη γλυκαιμική απόκριση αλλά και το αίσθημα δίψας, της πείνας και της επιθυμίας για φαγητό σε επόμενο γεύμα σε σχέση με το σοκολατένιο μπισκότο (με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη) (Papakonstantinou et al., 2017).

Ωστόσο, έχει φανεί πως μεγαλύτερη μείωση της όρεξης μπορεί να επιτευχθεί μέσω αντικατάστασης ορισμένων από τους υδατάνθρακες υψηλού γλυκαιμικού δείκτη με πρωτεΐνες, οι οποίες έχουν προταθεί ως το πιο χορταστικό μακροθρεπτικό συστατικό. Γενικότερα, η πρόσληψη πρωτεϊνών από τη διατροφή μπορεί να ρυθμίσει το ενεργειακό ισοζύγιο μειώνοντας την πρόσληψη τροφής, αυξάνοντας τις ορμόνες κορεσμού (Skov et al., 1999; Weigle et al., 2005) και βελτιώνοντας τη ρύθμιση της γλυκόζης (Layman et al., 2003; Layman et al., 2004). Τα αποτελέσματα από τη μελέτη OmniHeart, η οποία συνέκρινε τρεις

δίαιτες με χαμηλά κορεσμένα λιπαρά που έδωσαν έμφαση σε CHO, πρωτεΐνες ή ακόρεστα λιπαρά οξέα σε ένα σχέδιο ελεγχόμενης διατροφής, έδειξαν ότι μια δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνη από μικτές πηγές μπορεί να μειώσει την όρεξη σε σύγκριση με μια δίαιτα πλούσια σε CHO ή δίαιτες πλούσιες σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (Beasley et al., 2009).

Το συμπέρασμα αυτό τεκμηριώθηκε και από μια διασταυρούμενη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 21 άντρες, 20 έως 70 ετών στους οποίους δόθηκαν 2 ισοενεργειακά πρωινά με τυχαία σειρά και με απόσταση 1 εβδομάδα το ένα από το άλλο. Η σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών των πρωινών που ληφθήκαν ήταν η εξής: ΑΥΓΟ, % CHO/λίπος/πρωτεΐνη = 22:55:23 και BAGEL, % CHO/λίπος/πρωτεΐνη = 72:12:16. Έγιναν αιμοληψίες σε κατάσταση νηστείας στην αρχή, πριν από τη λήψη του πρωινού και στα 30, 60, 120 και 180 λεπτά μετά τη λήψη του πρωινού. Μετά από 180 λεπτά, τα άτομα έλαβαν ένα γεύμα σε μπουφέ και τους ζητήθηκε να φάνε μέχρι να χορτάσουν. Τα άτομα συμπλήρωναν οπτικές αναλογικές κλίμακες (VAS) κατά τη διάρκεια κάθε αιμοληψίας και κατέγραψαν την πρόσληψη τροφής των ημερών πριν και μετά την λήψη των πρωινών γευμάτων. Η γλυκόζη πλάσματος, η ινσουλίνη και οι ορμόνες της όρεξης αναλύθηκαν σε κάθε χρονικό σημείο. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα άτομα κατανάλωναν λιγότερες χιλιοθερμίδες μετά το πρωινό με αυγά (πλούσιο σε πρωτεΐνη) σε σύγκριση με το πρωινό με bagel (λιγότερη πρωτεΐνη). Επιπλέον, τα άτομα κατανάλωναν περισσότερες χιλιοθερμίδες στο 24ωρο μετά το πρωινό με bagel σε σύγκριση με το πρωινό με αυγά. Με βάση τις κλίμακες VAS, τα άτομα ήταν πιο πεινασμένα και λιγότερο ικανοποιημένα 3 ώρες μετά το πρωινό με bagel σε σύγκριση με το πρωινό με αυγά. Οι συμμετέχοντες είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος καθώς και αυξημένη γκρελίνη και ινσουλίνη μετά το πρωινό με bagel συγκριτικά με το πρωινό με αυγό (Ratliff et al. 2010).

Μια άλλη διασταυρούμενη και τυχαιοποιημένη μελέτη, διερεύνησε τον κορεσμο, τη γλυκαιμική-ινσουλιναϊκή απόκριση και τα επίπεδα πεπτιδίων στο πλάσμα ως απόκριση δύο διαφορετικών διαίτων με ισοδύναμο ενεργειακό περιεχόμενο. Σε 20 εθελοντές (8 άντρες και 12 γυναίκες) χορηγήθηκαν ένα παραδοσιακό πρωινό αναφοράς και ένα πρωινό δοκιμής, με χαμηλότερους υδατάνθρακες και υψηλότερη περιεκτικότητα σε λιπαρά και πρωτεΐνες. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος και αξιολογήθηκε ο κορεσμός σε μια οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) πριν και 3 ώρες μετά τα γεύματα. Μετρήθηκαν η γλυκόζη στο πλάσμα και τα επίπεδα C-πεπτιδίου, γκρελίνης, γλυκαγόνης, GLP-1, GIP, ινσουλίνης, του αναστολέα 1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1), και οι αδιποκίνες. Μετά το πρωινό δοκιμής (πρωινό με χαμηλότερους υδατάνθρακες και υψηλότερη περιεκτικότητα σε λιπαρά και

πρωτεΐνες) παρατηρήθηκαν μεγαλύτερος κορεσμός από τις αναλογικές κλίμακες όρεξης VAS, και χαμηλότερη μεταγευματική κορυφή γλυκόζης (max) αλλά και μικρότερη αλλαγή από την αρχική τιμή (dmax), συγκρητικά με το πρωινό αναφοράς. Οι μεταγευματικές αυξήσεις του πεπτιδίου C, της ινσουλίνης και της GIP καταστάθηκαν μετά το γεύμα δοκιμής σε σύγκριση με το γεύμα αναφοράς. Οι συγκεντρώσεις άλλων πεπτιδίων ήταν παρόμοιες μεταξύ των γευμάτων (Olhsson et al., 2015).

Αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν δείξει και πιο πρόσφατες μελέτες. Μια από αυτές ήταν μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική παρέμβαση στην οποία συμμετείχαν 50 άτομα τα οποία χωρίστηκαν και κατανάλωσαν καθημερινά για πρωινό είτε δύο αυγά είτε ένα γεύμα με βρώμη για τέσσερις εβδομάδες και έπειτα από μία περίοδο παύσης τριών εβδομάδων, επανέλαβαν άλλη μια παρέμβαση καταναλώνοντας το αντίθετο πρωινό. Στο τέλος κάθε περιόδου παρέμβασης, συλλέχθηκαν δείγματα αίματος νηστείας για την αξιολόγηση της γκρελίνης του πλάσματος. Τα άτομα συμπλήρωσαν οπτικές αναλογικές κλίμακες (VAS) ταυτόχρονα με καταγραφή τροφίμων για να αξιολογήσουν τον κορεσμό και την πείνα. Φάνηκε λοιπόν από τις κλίμακες VAS πως ο κορεσμός ήταν μεγαλύτερος και η επιθυμία για φαγητό μικρότερη μετά την κατανάλωση πρωινού με αυγά συγκρητικά με το πρωινό βρώμης. Τα παραπάνω συσχετιστήκαν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις γκρελίνης στο πλάσμα. Επιπλέον, εντοπίστηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της γκρελίνης και του ΔΜΣ, υποδεικνύοντας μια συσχέτιση μεταξύ της βιολογικής ένδειξης της πείνας και του σωματικού βάρους. (Missimer et al. 2017).

Σε μια ακόμη διασταυρούμενη μελέτη, 21 υπέρβαροι ή παχύσαρκοι άνδρες και γυναίκες με προδιαβήτη κατανάλωσαν καθημερινά είτε ένα πρωινό γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνη (pPro) είτε ένα πρωινό γεύμα πλούσιο σε CHO για 2 εβδομάδες, με μια ενδιάμεση περίοδο 2 εβδομάδων. Στο τέλος και των 2 περιόδων παρέμβασης, δόθηκε στους συμμετέχοντες ένα ad libitum γεύμα. Την τελευταία ημέρα κάθε περιόδου, αξιολογήθηκαν οι τιμές της γλυκόζης, της ινσουλίνης και των λιπιδίων νηστείας αλλά και μετά το γεύμα. Οι οπτικές αναλογικές κλίμακες VAS χρησιμοποιήθηκαν και σε αυτή τη μελέτη για την αξιολόγηση της όρεξης και της ενεργειακής πρόσληψης μετά το ad libitum μεσημεριανό γεύμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως στα 240 λεπτά μετά την κατανάλωση του γεύματος, η πείνα και η επιθυμία για φαγητό ήταν σημαντικά χαμηλότερη μετά την πρόσληψη πρωινού pPro συγκρητικά με το πρωινό με CHO ($p < 0,05$). Ομοίως, οι μέσες τιμές γλυκόζης και την

ινσουλίνη ήταν σημαντικά χαμηλότερης μετά το πρωινό pPro έναντι του πρωινού με CHO (Palacios et. al., 2018).

Θα ήταν σημαντικό να αναφερθεί πως η ποσότητα της πρωτεΐνης που περιέχεται στο πρωινό γεύμα, παίζει επίσης μεγάλο ρόλο στον κορεσμό, την όρεξη, την επιθυμία αλλά και την κατανάλωση φαγητού μέσα στην ημέρα. Μέχρι σήμερα, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει διερευνήσει την επίδραση της αύξησης της πρόσληψης πρωτεΐνης στο πρωινό στον κορεσμό και αναφέρουν ότι η αύξηση της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη του πρωινού αυξάνει τον κορεσμό σε εφήβους και ενήλικες (Meinert et al., 2012).

Συγκεκριμένα, Ο Meinert και οι συνεργάτες του το 2012 διερεύνησαν επίδραση των πρωτεϊνών χοιρινού κρέατος που καταναλώνονται στο πρωινό στο επακόλουθο αίσθημα πείνας μέχρι το βραδινό γεύμα. Στη μελέτη συμμετείχαν 136 μαθητές. Όλοι οι μαθητές καταλάωναν το πρωινό ελέγχου τη μία από τις δύο ημέρες του τεστ και στη συνέχεια οι μισοί μαθητές καταλάωναν πρωινό μέτριας περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και οι άλλοι μισοί το πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη την άλλη ημέρα της εξέτασης, ενεργώντας έτσι ως δικός τους έλεγχος. Φάνηκε ξεκάθαρα ότι η κατανάλωση πρωινού μέτριας ή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη μείωσε την πείνα μέχρι το μεσημεριανό γεύμα (4 ώρες) σε σύγκριση με ένα πρωινό ελέγχου. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια σχέση δόσης-απόκρισης που σχετίζεται με την ποσότητα πρωτεϊνών που καταναλώνονται στο πρωινό, με το πρωινό με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη να οδηγεί σε μικρότερα αισθήματα πείνας σε σύγκριση με την κατανάλωση πρωινού μέτριας περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη. Ωστόσο, δεν υπήρχε άμεση σχέση μεταξύ των βαθμολογιών πείνας και της πραγματικής πρόσληψης ενέργειας κατά το μεσημεριανό γεύμα. Το αυτοαναφερόμενο σνακ κατά τη διάρκεια της ημέρας δεν έδειξε σαφή σχέση με τον τύπο του πρωινού που καταναλώθηκε.

Σε μια πρόσφατη μελέτη του 2020, διεξήχθησαν δυο τυχαιοποιημένες επαναλαμβανόμενες παρεμβάσεις σε παιδιά 9-14 ετών. Στην πρώτη παρέμβαση, 17 παιδιά (9 αγόρια και 8 κορίτσια) καταλάωναν ισοθερμιδικά γεύματα (450 kcal) σε τέσσερα ξεχωριστά πρωινά που περιείχαν: 7 g (πολύ χαμηλή πρωτεΐνη, πρωινό ελέγχου), 15 g (χαμηλή πρωτεΐνη, LP), 30 g (μέτρια πρωτεΐνη, MP) ή 45 g (υψηλή πρωτεΐνη, HP) πρωτεΐνης. Η γλυκόζη του αίματος και η υποκειμενική όρεξη μετρήθηκαν κατά την έναρξη και σε τακτικά διαστήματα για 4 ώρες ενώ η κατανάλωση τροφής (FI) μετρήθηκε στις 4 ώρες. Στη δεύτερη παρέμβαση, 9 παιδιά (6 αγόρια και 3 κορίτσια) καταλάωναν ένα πρωινό ελέγχου ή ένα πρωινό με υψηλή πρωτεΐνη HP σε δύο ξεχωριστά πρωινά και προσδιορίστηκε η υποκειμενική όρεξη σε 5 ώρες.

Στην πρώτη παρέμβαση φάνηκε πως όλα τα πρωινά με πρωτεΐνη κατέστειλαν την υποκειμενική όρεξη σε σύγκριση με το πρωινό ελέγχου και το πρωινό HP κατέστειλε την πρόσληψη φαγητού σε σύγκριση με το πρωινό LP και το πρωινό ελέγχου. Στην δεύτερη παρέμβαση δεν υπήρξαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των δυο τύπων πρωινού στην υποκειμενική όρεξη (Bellissimo et al., 2020).

Όσον αφορά την σύσταση του πρωινού σε λιπαρά και την επίδραση του στην όρεξη, φαίνεται πως τα δεδομένα που παρέχονται από τη βιβλιογραφία είναι λίγα και διφορούμενα. Μια παλιά μελέτη των Holt et. al., του 1999, διερεύνησε την επίδραση 4 ισοενεργειακών πρωινών αλλά με διαφορετική σύσταση (2 υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες με υψηλές και χαμηλές φυτικές ίνες και 2 υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) στην όρεξη, σε 14 άτομα. Μετά την κατανάλωση των πρωινών γευμάτων οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να σημειώσουν το φαγητό που κατανάλωσαν όλη την υπόλοιπη μέρα. Το πρωινό που ήταν πλούσιο σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες ήταν το λιγότερο εύγευστο αλλά το πιο χορταστικό γεύμα και συσχετίστηκε με λιγότερη πρόσληψη τροφής κατά το πρωινό αλλά και κατά το μεσημεριανό γεύμα όπως επίσης και με μεγαλύτερη αίσθηση πληρότητας. Και τα δύο πρωινά πλούσια σε λιπαρά ήταν πιο εύγευστα αλλά λιγότερο χορταστικά από τα πλούσια σε υδατάνθρακες γεύματα και ακολουθήθηκαν από μεγαλύτερη πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια του πρωινού. Μέχρι το τέλος της ημέρας, η μέση συνολική ενεργειακή πρόσληψη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά τα πρωινά που ήταν πλούσια σε λιπαρά παρά μετά τα πρωινά που ήταν πλούσια σε υδατάνθρακες.

Μια πρόσφατη μελέτη, των Lesser et al., το 2019, παρέθεσε παρόμοια αποτελέσματα. Στη μελέτη αυτή μετρήθηκαν η μεταβολική απόκριση και η απόκριση κορεσμού σε 18 υπέρβαρες/ παχύσαρκες έγκυες γυναίκες μετά την κατανάλωση ξηρών καρπών ή γαλακτοκομικών. Μετρήθηκε η γλυκόζη ορού, τα τριγλυκερίδια, η ινσουλίνη, το c-πεπτίδιο, η λεπτίνη η γκρελίνη πριν και κατά τη διάρκεια μιας μεταγευματικής περιόδου 5 ωρών έπειτα από κατανάλωση ενός ισοθερμιδικού πρωινού γεύματος με ισοδύναμες ποσότητες λίπους είτε από ξηρούς καρπούς είτε από γαλακτοκομικά σε δύο ξεχωριστά πρωινά. Ο κορεσμός αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγια οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) και από ένα γεύμα *ad libitum* στο τέλος της μελέτης. Τα δύο δοκιμαστικά γεύματα δεν επηρέασαν τη μεταγευματική μεταβολική απόκριση, αλλά οι συγκεντρώσεις γλυκόζης, τριγλυκεριδίων και γκρελίνης άλλαξαν με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής περιόδου. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η κατανάλωση ενός ισοθερμιδικού πρωινού γεύματος με ισοδύναμες ποσότητες

λίπους από ξηρούς καρπούς ή γαλακτοκομικά δεν άλλαξε τα μεταγευματικά επίπεδα των λιπιδίων του αίματος, της γλυκόζης, των ορμονών ή τα επίπεδα κορεσμού σε υπέρβαρες/παχύσαρκες, έγκυες γυναίκες.

Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν την αδυναμία του λίπους να οδηγήσει σε παρατεταμένο κορεσμό συγκριτικά με τα αλλά δυο μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες και πρωτεΐνες). Ωστόσο, αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, φαίνεται πως η ποσότητα του λίπους που περιλαμβάνεται σε ένα πρωινό γεύμα, ενδεχομένως να έχει θετική επίδραση στον κορεσμό και την πείνα. Αυτή τη θέση υποστήριξε μια τυχαιοποιημένη κλινική παρέμβαση, η οποία είχε ως στόχο να διερευνήσει τα αποτελέσματα μιας αντικατάστασης της ενέργειας που προέρχεται από υδατάνθρακες με ένα ισοθερμιδικά γεύματα πλούσια σε λίπη και ίνες που προέρχονται από αβοκάντο. Τριάντα ένας υπέρβαροι/παχύσαρκοι ενήλικες κατανάλωσαν ένα γεύμα ελέγχου χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (76% υδατάνθρακες, 14% λιπαρά, 5 g φυτικές ίνες, ~640 kcal) ή γεύματα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά παρόμοια σε συνολικό λίπος και ενέργεια, αλλά αυξάνοντας την περιεκτικότητα σε λιπαρά και φυτικές ίνες που προέρχονται από το μισό αβοκάντο (HA, 68 g, 51% υδατάνθρακες, 40% λιπαρά, 8,6 g φυτικές ίνες) ή ολόκληρο το αβοκάντο (WA, 136 g, 50% υδατάνθρακες, 43% λιπαρά, 13,1 g φυτικές ίνες) σε τρεις διαφορετικές περιπτώσεις. Ο υποκειμενικός κορεσμός αξιολογήθηκε από οπτικές αναλογικές κλίμακες (VAS) σε διάστημα 6 ωρών. Αμέσως μετά τη συμπλήρωση VAS, λήφθηκε αίμα και μελετήθηκαν ορμόνες που σχετίζονται με τον κορεσμό/την όρεξη. Κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε πως η καταστολή της πείνας ενισχύθηκε μετά το WA σε σύγκριση με το γεύμα CON. Οι συμμετέχοντες έδειξαν ότι αισθάνονται πιο ικανοποιημένοι μετά από το πρωινό γεύμα HA και WA από ότι με το CON. Η πληρότητα ήταν μεγαλύτερη μετά από το πρωινό γεύμα CON και WA συγκριτικά με το πρωινό γεύμα. Τα πεπτίδια PYY και GLP-1 ήταν σημαντικά αυξημένα μετά από το πρωινό γεύμα WA σε σχέση με το CON ($p < 0,05$), ενώ η ινσουλίνη ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά από CON σε σχέση με το WA. Η γκρελίνη μειώθηκε περισσότερο μετά το πρωινό γεύμα CON παρά μετά το WA. Το πεπτίδιο PYY συσχετίστηκε με υποκειμενικό κορεσμό μετά από το πρωινό γεύμα WA, ενώ η αυξημένη ινσουλίνη προέβλεπε αλλαγές στον υποκειμενικό κορεσμό μετά από το γεύμα CON. Έτσι, η αντικατάσταση των υδατανθράκων σε ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες με συνδυασμό λιπαρών ινών που προέρχεται από αβοκάντο αύξησε τα αισθήματα κορεσμού που μεσολαβεί κυρίως η PYY έναντι της ινσουλίνης.

Βλέποντας συνολικά τα παραπάνω δεδομένα, συμπεραίνουμε πως η σύσταση του πρωινού γεύματος μπορεί να συμβάλει στην αίσθηση της πείνας και στον κορεσμό. Ωστόσο ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δοθεί στην αναλογία των μακροθρεπτικών συστατικών που παρέχονται από το πρωινό γεύμα και ενδεχομένως στην επίδραση συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών (πχ λιπαρά), για τα οποία δεν υπάρχουν αξιολογικά δεδομένα.

1.4. FGF-21

Το ήπαρ έχει υποτεθεί ότι ρυθμίζει την όρεξη ειδικά για τα θρεπτικά συστατικά, καθώς ενσωματώνει πληροφορίες σχετικά με την παροχή θρεπτικών ουσιών από την πυλαία φλέβα (υδατάνθρακες, αμινοξέα και λιπίδια) σε ολόκληρο το σώμα για τη διατήρηση ομοιοστατικών επιπέδων των υποστρωμάτων στην κυκλοφορία (Russek, 1981, Tordoff & Friedman, 1986, 1988). Ωστόσο, ο εντοπισμός των μοριακών μηχανισμών στους οποίους βασίζεται αυτός ο κανονισμός δεν είναι ακόμη ξεκάθαρος.

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21 (FGF21) είναι μια ορμόνη που προέρχεται από το ήπαρ και ασκεί μια σειρά από μεταβολικές επιδράσεις σε τρωκτικά και πρωτεύοντα τόσο σε φυσιολογικό όσο και σε φαρμακολογικό πλαίσιο (Fisher and Maratos-Flier, 2016; Nishimura et al., 2000). Ο FGF21 είναι μέλος μιας μικρής υποομάδας FGF, μαζί με τους FGF15/19 και FGF23, γνωστούς ως «ενδοκρινείς» FGF που κυκλοφορούν σε αξιολογες ποσότητες στην κυκλοφορία του αίματος και δρουν ως ενδοκρινικές ορμόνες (Angelin et. al., 2012; Itoh et al., 2015). Η κυτταρική σηματοδότηση FGF21 διαμεσολαβείται από ένα σύμπλεγμα υποδοχέων που περιλαμβάνει έναν κλασικό υποδοχέα FGF (FGFR1c) και έναν συν-υποδοχέα γνωστό ως βήτα-Klotho (Klb), με τον Klb να λειτουργεί ως ο κύριος παράγοντας δέσμευσης/στόχευσης που παρέχει κυτταρική ειδικότητα και λειτουργία FGFR ως καταλυτική υπομονάδα που οδηγεί στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση (Ding et al., 2012; Lee et al., 2018). Ο FGF21 έχει συνδεθεί με μια ποικιλία μεταβολικών καταστάσεων, ασθενειών και φυσιολογικών καταληκτικών σημείων. Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, ομαλοποιεί τη γλυκόζη του αίματος σε διαβητικά ζώα (Kharitonov et al., 2005), ενισχύει την οξείδωση των λιπαρών οξέων (Fisher et al., 2011; Potthoff et al., 2009), είχε θετική επίδραση στην δυσλειτουργία των β κυττάρων (Wente et al., 2006) και μειώνει το σωματικό βάρος σε παχύσαρκα ποντίκια (Xu et al., 2009). Στα τρωκτικά, δίνει επίσης σήμα στον εγκέφαλο για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης και για τη ρύθμιση της γονιμότητας (Laeger et al., 2014· Owen et al.,

2014· Sarruf et al., 2010). Ωστόσο, ανεξάρτητες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι υψηλές δόσεις των αναλόγων FGF21 δεν μειώνουν τη γλυκόζη αίματος σε παχύσαρκους διαβητικούς τύπου 2, παρά τη βελτίωση των δεικτών ευαισθησίας στην ινσουλίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι βιολογικές επιδράσεις σε πειραματικούς οργανισμούς-μοντέλα δεν επεκτείνονται στους ανθρώπους (Gaich et al., 2013· Talukdar et al., 2016b).

Η παραγωγή του FGF21 προκαλείται από διάφορες διατροφικές ανισορροπίες, υπονοώντας ότι μπορεί να επηρεάσει την προτίμηση κατανάλωσης μακροθρεπτικών συστατικών (δηλαδή το σχετικό ποσοστό της διατροφής που προέρχεται από λίπος, υδατάνθρακες και πρωτεΐνες), δεδομένου του ρόλου του ήπατος στη διατήρηση των ομοιοστατικών επιπέδων των κυκλοφορούντων θρεπτικών ουσιών. Στα τρωκτικά, ο FGF21 στο πλάσμα αυξάνεται δραματικά μετά από 24ωρη νηστεία, κετογονική δίαιτα και περιορισμό διατροφικών πρωτεϊνών (Badman et al., 2007; Inagaki et al., 2007; Laeger et al., 2014; Solon-Biet et al., 2016). Στους ανθρώπους, ωστόσο, η σίτιση με κετογονική δίαιτα και η βραχυπρόθεσμη νηστεία δεν προκαλούν αύξηση του FGF21 (Dushay et al., 2010· Galman et al., 2008) και φαίνεται πως απαιτούνται 7–10 ημέρες χωρίς τροφή για να αυξηθούν τα επίπεδα του FGF21 στην κυκλοφορία του αίματος. (Fazeli et al., 2015; Galman et al., 2008). Αντίθετα, φαίνεται πως τα επίπεδα του FGF21 στο ανθρώπινο πλάσμα αυξάνονται αρκετές ημέρες μετά από υπερκατανάλωση τροφής, ανεξάρτητα από τον περιορισμό της διατροφικής πρωτεΐνης (Laeger et al., 2014; Lundsgaard et al., 2016; Maida et al., 2016). Αποτελέσματα μελετών δείχνουν πως η αύξηση αυτή παρατηρείται με οξεία χορήγηση βλωμών γλυκόζης και φρουκτόζης από το στόμα (Dushay et al., 2014; Lin et al., 2012; Vienberg et al., 2017) καθώς και με υπεργλυκαιμία που διατηρείται για 24 ώρες μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης γλυκόζης (von Holstein-Rathlou et al., 2016). Συγκεκριμένα, στον άνθρωπο, η επαγωγή του FGF21 από την υπερβολική σίτιση σχετίζεται με υπερβολική πρόσληψη υδατανθράκων και όχι με κατανάλωση άλλων θρεπτικών συστατικών, όπως είναι το λίπος (Lundsgaard et al., 2016). Επειδή οι παραλλαγές του γονιδίου FGF21 σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό υδατανθράκων στη δίαιτα, μαζί αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το FGF21 θα μπορούσε να ρυθμίσει την όρεξη για τα θρεπτικά συστατικά.

Όσον αφορά την επίδραση στην όρεξη, το 2016, αποδείχθηκε ότι ο FGF21 αναστέλλει επιλεκτικά την κατανάλωση σακχάρων και των πρωτογεννών προϊόντων της ζύμωσής τους, την αιθανόλη, καθώς και του τεχνικού γλυκαντικού σακχαρίνης, αλλά όχι την πρόσληψη λίπους, πρωτεϊνών ή σύνθετων υδατανθράκων. Αρχικά βρέθηκε ότι επηρεάζει τις συμπεριφορές

κατανάλωσης τροφίμων σε ποντίκια και πρωτεύοντα όχι όμως σε ανθρώπους (Talukdar et al. 2016; von Holstein-Rathlou et al. 2016). Αργότερα όμως, ο FGF21 φάνηκε να αυξάνεται επίσης στους ανθρώπους μετά την κατανάλωση σακχάρων και, πολύ πιο δραματικά, μετά από οξεία πρόσληψη αλκοόλ (Evangelou et al. 2018; Frayling et al. 2018; Meddens et al. 2018; Sanchez-Roige et al. 2018). Από τότε οι μελέτες προσπάθησαν να αποκαλύψουν αυτή την επιλεκτικότητα, καθώς και να οριοθετήσουν τους εμπλεκόμενους νευρικούς μηχανισμούς. Γενετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η εβδομαδιαία κατανάλωση ζαχαρωτών και αλκοόλ σχετίζονται με γενετικές παραλλαγές του FGF21 και του συν-υποδοχέα του β-klotho (KLB), υποδηλώνοντας ότι η επιθυμία για τη ζάχαρη και τη ζάχαρη που έχει υποστεί ζύμωση μπορεί να επηρεαστεί από τη φυσική διακύμανση του σήματος FGF21 στους ανθρώπους (Talukdar et al., 2016).

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι πρώτες μελέτες για τις επιδράσεις του FGF 21 στην κατανάλωση μακροθρεπτικών συστατικών έγιναν σε ποντίκια. Συγκεκριμένα, ο Talukdar και οι συνεργάτες του, το 2016, διερεύνησαν εάν η χρόνια έκθεση στον FGF21 επηρεάζει την προτίμηση των γλυκών. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν άγριου τύπου ποντίκια (WT) και FGF21-διαγονιδιακά (Tg) ποντίκια με μεγάλες συγκεντρώσεις FGF21. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες στις οποίες δόθηκαν δυο φιάλες με νερό και είτε 3% σακχαρόζη είτε 0,2% σακχαρίνη. Η σακχαρίνη συμπεριλήφθηκε για την εξάλειψη της συγχυτικής επίδρασης του θερμιδικού περιεχομένου. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα ποντίκια άγριου τύπου WT έδειξαν έντονη προτίμηση στο πόσιμο ζαχαρούχο νερό είτε με σακχαρόζη είτε με σακχαρίνη συγκριτικά με τα ποντίκια Tg (FGF21) τα οποία προτίμησαν λιγότερο τόσο την σακχαρόζη όσο και στη σακχαρίνη. Για να προσδιοριστεί εάν ο FGF21 δρα στο ΚΝΣ για να ρυθμίσει την προτίμηση των γλυκών, χορηγήθηκε ανασυνδυασμένη FGF21 ή φαρμακευτική θεραπεία από οσμοτική μίνι αντλία σε ποντίκια ελέγχου που διέθεταν αλληλόμορφα b-Klotho (Klbfl/fl) ή σε ποντίκια που δεν είχαν συγκεκριμένα τον υποδοχέα b-Klotho στο ΚΝΣ (KlbCamk2), και πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμές προτίμησης σακχαρίνης από τις δυο φιάλες. Ο FGF21 κατέστειλε έντονα την προτίμηση σακχαρίνης σε ποντίκια Klbfl/fl αλλά δεν είχε καμία επίδραση σε ποντίκια KlbCamk2a ($p < 0.001$) που σημαίνει πως η προτίμηση αυτή απαιτεί την ύπαρξη b-Klotho στο ΚΝΣ.

Στην ίδια μελέτη διερευνήθηκε εάν ο FGF21 επηρεάζει επίσης την προτίμηση γλυκών σε πρωτεύοντα θηλαστικά και αναλύθηκε η προτίμηση σακχαρίνης σε παχύσαρκους πιθήκους στους οποίους χορηγήθηκε PF-05231023, ένα ανάλογο FGF21 μακράς δράσης που αποτελείται

από δύο μόρια τροποποιημένου FGF21. Το ανάλογο αυτό δοκιμάστηκε πρώτα σε ποντίκια. Η χορήγηση PF-05231023 μείωσε την προτίμηση σακχαρίνης σε βαθμό παρόμοιο με τον φυσικό FGF21, με μέγιστη αποτελεσματικότητα να παρατηρείται 3-5 ημέρες μετά τη χορήγηση. Για τη μελέτη πιθήκων, το PF-05231023 χορηγήθηκε τις ημέρες 1, 4 και 7 ενός πειράματος 3 εβδομάδων. Φάνηκε λοιπόν πως η χορήγηση PF-05231023 μείωσε σημαντικά την προτίμηση σακχαρίνης και σε πιθήκους. Η επίδραση στην πρόσληψη σακχαρίνης στους πιθήκους ήταν εντυπωσιακή ακόμη και μέσα σε 1 ημέρα από τη λήψη μιας εφάπαξ δόσης του αναλόγου FGF21 και το αποτέλεσμα διατηρήθηκε για αρκετές ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Έτσι, το FGF21 επηρεάζει επίσης την προτίμηση γλυκών στα πρωτεύοντα (Talukdar et al. 2016).

Στην μελέτη των von Holstein-Rathlou το 2016, διερευνήθηκαν οι συνέπειες της επαγωγής FGF21 in vivo σε διαγονιδιακά ποντίκια άγριου τύπου WT και σε ποντίκια FGF21 τα οποία είχαν υψηλά επίπεδα FGF21 στην κυκλοφορία αίματος. Σε αυτά προσφέρθηκε η επιλογή μεταξύ τροφής υψηλής περιεκτικότητας σε σακχαρόζη (HSD) και τροφής κανονικής σύστασης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως τα διαγονιδιακά ποντίκια FGF21 κατανάλωσαν μικρότερη ποσότητα τροφής HSD σε σχέση με τα ποντίκια WT ($p < 0.001$). Η χορήγηση εξωγενούς ανθρώπινου FGF21 κατέστειλε επίσης δραματικά την προτίμηση τροφής HSD σε άπαχα ποντίκια WT ($p < 0.001$). Όταν προσφέρθηκε μόνο διατροφή HSD, τα ποντίκια που έλαβαν FGF21 κατανάλωναν την ίδια ποσότητα HSD με τα ποντίκια που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία με FGF21 υποδηλώνοντας ότι ο FGF21 λειτουργεί ως σήμα κορεσμού σακχάρων που εξαρτάται από την πληρότητα του στομάχου ή κάποιο άλλο σήμα πληρότητας. Επιπλέον, εξετάστηκε η επίδραση της δόσης FGF21 στην προτίμηση HSD. Χορηγήθηκαν διάφορες ποσότητες FGF21 σε ποντίκια WT για 3 ημέρες πριν από την έκθεση σε HSD, κάτι που είχε ως αποτέλεσμα διαφορετικά επίπεδα FGF21 στην κυκλοφορία του αίματος. Ο FGF21 κατέστειλε την κατανάλωση σακχαρόζης, ακόμα και όταν τα επίπεδα του στην κυκλοφορία του αίματος ήταν τόσο χαμηλά όσο 0,3 mg/kg. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επίδραση του FGF21 στην πρόσληψη ζάχαρης δεν εξαρτάται από αποστροφή γεύσης και αυτό γιατί η θεραπεία ξεκίνησε πριν από την έκθεση στη δίαιτα. Σε συμφωνία με τα πειράματα δίαιτας HSD, η χορήγηση του FGF21 μέσω i.p. η ένεση προκάλεσε επίσης αξιοσημείωτη μείωση στην πρόσληψη σακχαρόζης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν σε ποντίκια WT χορηγήθηκε φαρμακευτική θεραπεία ή FGF21 και προσφέρθηκε επιλογή γλυκόζης και νερού σε δύο μπουκάλια. Μετά την περίοδο θεραπείας, η πρόσληψη σακχαρόζης επέστρεψε σχεδόν

στα προ της θεραπείας επίπεδα, δείχνοντας ότι η επίδραση του FGF21 είναι αναστρέψιμη, αν και επίμονη για μια περίοδο ημερών.

Στην ίδια μελέτη οι ερευνητές θέλησαν να προσδιορίσουν ποιες προτιμήσεις θρεπτικών συστατικών τροποποιούνται από το FGF21. Για να γίνει ο προσδιορισμός αυτός, εμφυτεύθηκαν οσμωτικές μίνι αντλίες που διατήρησαν αυξημένα επίπεδα FGF21 ή δόθηκε φαρμακευτική αγωγή σε ποντίκια WT και στη συνέχεια προσφέρθηκε σε αυτά *ad libitum* πρόσβαση σε διαφορετικές τροφές μέσω μιας δοκιμασίας φιαλών. Τα ποντίκια είχαν την επιλογή μεταξύ νερού και είτε σακχαρόζης, σουκραλόζης, λακτόζης, μαλτόζης, λιποσίνης, χλωριούχου νατρίου, καζεΐνης, κινίνης ή γλουταμινικού μονονάτριου. Η παρέμβαση με FGF21 είχε αντίκτυπο μόνο στο συνολική κατανάλωση του δισακχαρίτη σακχαρόζης και του μη θρεπτικού, τεχνητού γλυκαντικού σουκραλόζης, με μείωση της κατανάλωσης αυτών κατά 56% και 49%, αντίστοιχα. Αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι γενετικές και φαρμακολογικές αυξήσεις στο FGF21 καταστέλλουν επιλεκτικά την πρόσληψη ζάχαρης και άλλων γλυκών (von Holstein-Rathlou et al., 2016).

Δεδομένου ότι ο FGF21 επηρεάζει την κατανάλωση απλών σακχάρων αλλά και σακχάρων που έχουν υποστεί ζύμωση, έχει εξεταστεί επίσης και η επίδραση του στην προτίμηση κατανάλωσης αλκοόλ. Στη μελέτη των Talukdar το 2016, ομάδες ποντικών άγριου τύπου WT και διαγονιδιακών ποντικών με αυξημένο FGF21 στην κυκλοφορία αίματος Tg (FGF21), εκτέθηκαν σταδιακά σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις αιθανόλης μέσω μιας δοκιμασίας προτίμησης δυο φιαλών. Φάνηκε λοιπόν ότι τα ποντίκια Tg (FGF21) είχαν μειωμένη προτίμηση για αιθανόλη στις συγκεντρώσεις αιθανόλης 4%, 8%, 12%, και 16% συγκριτικά με τα ποντίκια WT. Σε μια δοκιμή βιοδιαθεσιμότητας αιθανόλης, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ ποντικών WT και Tg (FGF21), στις συγκεντρώσεις αιθανόλης στο πλάσμα σε 1 και 3 ώρες μετά τη χορήγηση αιθανόλης. Έτσι, φαίνεται πως ο FGF21 καταστέλλει την προτίμηση της αιθανόλης χωρίς να επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητά του.

Τα επόμενα χρόνια, οι μελετητές προσπάθησαν να δουν εάν ο FGF21 μπορεί να ρυθμίζει την κατανάλωση ζάχαρης αλλά και αιθανόλης με παρόμοιο τρόπο και στους ανθρώπους. Οι Sørensen et al. (2017) επαλήθευσαν για πρώτη φορά ότι η κατανάλωση ζάχαρης στον άνθρωπο οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή FGF21. Επειδή η σακχαρόζη ήταν το πιο ισχυρό σάκχαρο στις μελέτες με ποντίκια, άτομα έλαβαν βλωμό σακχαρόζης και λήφθηκαν δείγματα αίματος για 5 ώρες. Τα επίπεδα του FGF21 κορυφώθηκαν μετά από 2 ώρες, αντικατοπτρίζοντας όσα έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες για την κατανάλωση

γλυκόζης και τη φρουκτόζης και την επακόλουθη αύξηση του FGF21 στην κυκλοφορία του αίματος (Lin et al. 2012; Dushay et al. 2015; Vienberg et al. 2017).

Η συγκεκριμένη μελέτη, διερεύνησε πώς οι παραλλαγές του FGF21 συσχετίζονται με την πρόσληψη πολλών ειδών διατροφής από διαφορετικές κατηγορίες, για να αιτιολογήσει τον τρόπο με τον οποίο οι παραλλαγές αυτές επηρεάζουν την ανθρώπινη συμπεριφορά κατανάλωσης τροφίμων. Για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των παραλλαγών του FGF21 και της ανθρώπινης όρεξης για γλυκό, προσδιορίστηκαν οι γονότυποι του FGF21 rs838133 και rs838145 ενός πληθυσμού από την Δανική μελέτη κοόρτης Inter99 (n = 6.514) (Toft et al. 2008). Η σχέση τους εξετάστηκε με μια σειρά τροφών και συμπεριφορών κατανάλωσης και τα αποτελέσματα αποκάλυψαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του γονότυπου FGF21 rs838133 και της αυξημένης κατανάλωσης όλων των τροφίμων με γλυκιά γεύση, καθώς και συσχετίσεις με την αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ και το καθημερινό κάπνισμα. Αναλυτικότερα, τα άτομα που είχαν την παραλλαγή rs838133 είχαν υψηλότερη προτίμηση σε όλα τα τρόφιμα με γλυκιά γεύση και συγκεκριμένα όσα άτομα έφεραν το αλληλόμορφο A είχαν υψηλότερη προτίμηση για την πρόσληψη ζαχαρωτών. Δεν υπήρχε καμία συσχέτιση με το rs838133 και την κατανάλωση αλμυρών σνάκ. Παρατηρήθηκε επίσης μια τάση προς υψηλότερη πρόσληψη υδατανθράκων μεταξύ των φορέων αλληλόμορφων του rs838133 και συγκεκριμένα μια τάση για αυξημένη πρόσληψη πρόσθετων διατροφικών σακχάρων σε αντίθεση με τους σύνθετους ή άλλους απλούς υδατάνθρακες.

Επίσης, οι ίδιοι ερευνητές το 2017, υπέθεσαν ότι ένα μέρος της διαφοράς μεταξύ των ατόμων ως προς την προτίμηση στη γλυκιά γεύση θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη διαφορετική αρχική έκφραση του FGF21. Σε μια ξεχωριστή κλινική μελέτη, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων FGF21 πλάσματος νηστείας και της αυτοαναφερόμενης προτίμησης σε γλυκά σε νεαρά, υγιή και αδύνατα άτομα. Συνολικά 86 άτομα (23 άνδρες και 63 γυναίκες) συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο για τον προσδιορισμό των προτιμήσεων για γλυκό, λιπαρό-γλυκό και αλάτι. Με βάση αυτό το ερωτηματολόγιο, οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε «λάτρεις των γλυκών» και «μη λάτρεις των γλυκών». Μετρήθηκαν τα επίπεδα του FGF21 μετά από νηστεία 12 ωρών και βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του ήταν 51% υψηλότερες στους «μη λάτρεις των γλυκών» σε σύγκριση με τους «λάτρεις των γλυκών» γεγονός που ενδεχομένως να οδήγησε στο να μην τους αρέσει μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι και οι δύο ομάδες είχαν συγκρίσιμη αύξηση του FGF21 ως απόκριση σε από του στόματος χορήγηση σακχαρόζη, υποδηλώνοντας

ότι ο βρόχος ανάδρασης είναι άθικτος παρά τη διαφορετική έμφυτη προτίμηση (Søberg et al. 2017). Η παραπάνω μελέτη αποδεικνύει πως, και στους ανθρώπους, τα αρχικά υψηλά επίπεδα FGF21 αλλάζουν τη διατροφική συμπεριφορά μειώνοντας την πρόσληψη ζάχαρης, γεγονός που έχει αποδειχτεί σε προηγούμενες μελέτες σε ποντίκια και σε πρωτεύοντα θηλαστικά (Talukdar et al., 2016; von Holstein-Rathlou et al., 2016).

Πέρα από τον ρόλο του FGF21 ως αρνητικός ρυθμιστής στην πρόσληψη ζάχαρης, στην παραπάνω Δανική μελέτη κοορτής, επιβεβαιώθηκε ότι ο FGF21 δρα επίσης ως αρνητικός ρυθμιστής στην πρόσληψη αλκοόλ και στους ανθρώπους. Συγκεκριμένα φάνηκε πως κάθε αλληλόμορφο rs838133 του FGF21 συσχετίστηκε με αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ (Søberg et al. 2017). Επιπλέον, μια ακόμη μελέτη έδειξε πως η οξεία ή υπερβολική κατανάλωση αιθανόλης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα του FGF21 στην κυκλοφορία τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ποντίκια. Συγκεκριμένα χορηγήθηκε υπερβολική ποσότητα αλκοόλ σε ανθρώπους για να εξεταστεί η επίδραση της οξείας κατανάλωσης αιθανόλης στον FGF21 της κυκλοφορίας του αίματος. Το ίδιο πείραμα έγινε για να αξιολογηθεί η οξεία απόκριση στην αιθανόλη σε ποντίκια. Φάνηκε λοιπόν πως η οξεία κατανάλωση αιθανόλης είχε ως αποτέλεσμα μια ισχυρή επαγωγή του FGF21 ορού μετά από 6 ώρες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια (Desai et al., 2017).

Τέλος, στην μελέτη των Søberg το 2018, αξιολογήθηκαν τα επίπεδα του FGF21 πλάσματος σε ανθρώπους σε νηστεία και μετά από οξεία και χρόνια κατανάλωση αλκοόλ και διερευνήθηκε το αποτέλεσμα χορήγησης ανθρώπινου FGF21 στην προτίμηση αλκοόλ σε ποντίκια. Συσχετιστήκαν επίσης τα επίπεδα νηστείας FGF21 με συμπεριφορές που σχετίζονται με το αλκοόλ, συναισθηματικές αποκρίσεις και προβλήματα σε μια ομάδα 49 υγιών ανθρώπων. Αρχικά επιλέχθηκαν 10 υγιής άντρες, που έλαβαν σε νηστεία είτε νερό είτε ένα αλκοολούχο διάλυμα με ταυτόχρονη δειγματοληψία αίματος για μέτρηση FGF21 στο πλάσμα. Επιπλέον μετρήθηκαν τα επίπεδα κυκλοφορούντος FGF21 σε τρεις υγιείς Δανούς άνδρες πριν και μετά την κατανάλωση κατά μέσο όρο 22,6 μύρας/άτομο/ημέρα (4,4 g/kg/ημέρα αιθανόλης) για τρεις ημέρες κατά τη διάρκεια του Oktoberfest 2017 στο Μόναχο της Γερμανίας. Συσχετιστήκαν περαιτέρω τα επίπεδα νηστείας FGF21 σε 49 υγιή, μη αλκοολικά άτομα μικτού φύλου με αυτοαναφορές συμπεριφορών, συναισθηματικών αντιδράσεων και προβλημάτων που σχετίζονται με το αλκοόλ. Τέλος, χαρακτηρίστηκε η επίδραση της ένεσης ανασυνδυασμένου ανθρώπινου FGF21 στην κατά βούληση πρόσληψη αλκοόλ σε ποντίκια. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανάλωση αλκοόλ (25,3 g ή 2,5 τυπικά ποτά) αυξάνει

σημαντικά τα επίπεδα του FGF21 στο πλάσμα κατά 3,4 φορές σε νηστικούς ανθρώπους. Διαπιστώθηκε επίσης ότι η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ για τρεις ημέρες στο Oktoberfest σχετίζεται με 2,1 φορές αύξηση των βασικών επιπέδων FGF21. Ωστόσο, τα βασικά επίπεδα FGF21 δεν συσχετίστηκαν με διαφορές στις συμπεριφορές που σχετίζονται με το αλκοόλ, τις συναισθηματικές αντιδράσεις ή τα προβλήματα στους μη αλκοολικούς της μελέτης. Τέλος, φάνηκε πως η ημερήσια ένεση του ανασυνδυασμένου ανθρώπινου FGF21, μείωσε σημαντικά την κατά βούληση πρόσληψη αλκοόλ κατά 21% στα ποντίκια. Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει την ηπατική έκκριση του FGF21, η οποία στη συνέχεια δρα μέσω του συμπλέγματος b-klotho/FGFR1 για την καταστολή της περαιτέρω πρόσληψης αλκοόλ.

Όσον αφορά την επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών στα επίπεδα του FGF-21, φαίνεται πως στα τρωκτικά ο FGF21 στο πλάσμα αυξάνεται δραματικά μετά από κετογονική δίαιτα (Badman et al., 2007; Inagaki et al., 2007; Laeger et al., 2014; Solon-Biet et al., 2016). Στους ανθρώπους, ωστόσο, οι μελέτες για την επίδραση μιας κετογονικής δίαιτας στα επίπεδα του FGF-21 είναι διφορούμενες. Συγκεκριμένα, οι Dushay et. al., το 2010 μέτρησαν τα επίπεδα FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος σε 31 υγιείς άντρες με BMI 19-39. Οι 20 εθελοντές ακολούθησαν νηστεία είτε για 16 είτε για 72 ώρες και έπειτα κατανάλωσαν ένα συγκεκριμένο γέυμα. Οι 11 εθελοντές ακολούθησαν Κετογονική Δίαιτα (ΚΔ) για 12 ημέρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν έδειξαν καμία σημαντική διαφορά στα επίπεδα του FGF-21 είτε μετά από νηστεία, είτε μετά από ΚΔ. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Lauritzen et al., 2020, διερεύνησαν τις οξείες επιπτώσεις των κετονικών σωμάτων στα επίπεδα FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος. Στη μελέτη συμμετείχαν 27 εθελοντές από τρεις τυχαιοποιημένες, διασταυρούμενες μελέτες με ομάδες ελέγχου που είχαν αυξημένα είτε ενδογενή είτε εξωγενή κετονικά σώματα. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν έδειξαν καμιά συσχέτιση των αυξημένων κετονικών σωμάτων με την επαγωγή FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος. Μια πιο πρόσφατη μελέτη, του 2022, έδειξε αντίθετα αποτελέσματα. Οι Kim et al., το 2022 διεξήγαγαν μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 15 υγιείς εθελοντές ηλικίας 24-38 ετών (7 άνδρες και 8 γυναίκες) οι οποίοι τοποθετηθηκαν σε ισοθερμιδική Κετογονική Δίαιτα (ΚΔ) που περιόριζε την πρωτεΐνη, αλλά όχι την ενέργεια (75% λόπος, 20% πρωτεΐνη 5% υδατάνθρακες) για 3 ημέρες. Μετά από βραχυπρόθεσμη ισοθερμιδική ΚΔ, τα άτομα έχασαν σωματικό βάρος, τα επίπεδα του FGF21 αυξήθηκαν και βελτιώθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Με βάση τα τελευταία αποτελέσματα φαίνεται πως μια

δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνες μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος και έτσι να αυξήσει την ενεργειακή δαπάνη και ενδεχομένως να βελτιώσει το μεταβολικό προφίλ και τη φλεγμονή σε ανθρώπους (Kim et al., 2022).

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται πως ο FGF21 στον άνθρωπο, αφενός αυξάνεται έπειτα από υπερκατανάλωση απλών υδατανθράκων και αιθανόλης, και αφετέρου τα υψηλά επίπεδα του στην κυκλοφορία του αίματος μπορεί να οδηγήσουν στη μείωση κατανάλωσης υδατανθράκων αλλά και αιθανόλης υποδηλώνοντας την ύπαρξη ενός μηχανισμού, στον οποίο η μια κατάσταση μπορεί να αλληλεπιδράσει πάνω στην άλλη. Επιπλέον μπορεί να αυξηθεί και μέσω μιας κετογονικής δίαιτας και αυτό να λειτουργήσει ως μηχανισμός για την βελτίωση του μεταβολικού προφίλ σε ανθρώπους. Τα δεδομένα εμπλέκουν το συκώτι ως έναν απροσδόκητο ορμονικό ρυθμιστή της ειδικής για τα θρεπτικά συστατικά όρεξης και υποδηλώνουν ότι ο μηχανισμός δράσης του FGF21 μπορεί να οδηγήσει σε νέες παρεμβάσεις που βασίζονται σε μικρά μόρια για τη βελτίωση της ποιότητας της διατροφής.

ΚΕΦ. 2. ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει το κατά πόσο η σύσταση ενός πρωτεϊνού γεύματος είτε πλούσιο σε πρωτεΐνες είτε πλούσιο σε υδατάνθρακες, μπορεί να επηρεάσει την όρεξη, τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, FGF-21 αλλά και την κατανάλωση φαγητού σε ένα *ad libitum* γευμα.

ΚΕΦ. 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ

Η παρούσα διπλά τυφλή διασταυρούμενη μελέτη, διεξήχθη στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, από το Νοέμβριο του 2021 έως τον Ιούνιο του 2022. Στην μελέτη αυτή κλήθηκαν να συμμετέχουν νέοι υγιείς άνδρες ηλικίας 18-40 ετών, που ακολουθούσαν καθιστική ζωή. Ως καθιστικός τρόπος ζωής ορίστηκε η συμμετοχή σε υψηλής έντασης φυσική δραστηριότητα (τρέξιμο, κολύμπι, ποδηλασία) λιγότερο από 2 φορές την εβδομάδα ή σε χαμηλής έντασης φυσική δραστηριότητα (περπάτημα) διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών

λιγότερο από 3 φορές την εβδομάδα. Κριτήρια αποκλεισμού για τη συμμετοχή στη μελέτη αποτελούσαν η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, το κάπνισμα, η εφαρμογή κάποιας δίαιτας απώλειας βάρους, η ύπαρξη χρόνιου νοσήματος και η πολύ έντονη σωματική άσκηση. Η αναζήτηση συμμετεχόντων έγινε μέσω κοινωνικών δικτύων (instagram, Facebook, e-mail), με αποστολή ενημερωτικού φυλλαδίου μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, και μέσω διαπροσωπικής επικοινωνίας.

Συνολικά προσήλθαν 10 εθελοντές από τους οποίους οι 2 δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής, επομένως μόνο 8 συμμετείχαν στο πείραμα της μελέτης. Οι εθελοντές συμμετείχαν σε δύο (2) παρεμβάσεις με μεσοδιάστημα τουλάχιστον τριών (3) εβδομάδων. Πριν από την κάθε παρέμβαση, ζητήθηκε από τους εθελοντές να πραγματοποιήσουν 10-ωρη νηστεία, με το τελευταίο γεύμα να καταναλωθεί έως της 22:00 της προηγούμενης ημέρας, καθώς και να μην έχουν γυμναστεί 24 ώρες πριν την προσέλευση τους στο εργαστήριο.

Κατά την προσέλευση των συμμετεχόντων στο εργαστήριο, έγινε αναλυτική επεξήγηση του πειραματικού πρωτοκόλλου της μελέτης από τους ερευνητές και κατόπιν τους ζητήθηκε να υπογράψουν ένα έντυπο εθελοντικής συμμετοχής. Έπειτα ζητήθηκε από τους εθελοντές να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο δημογραφικών στοιχείων. Οι πειραματικές διαδικασίες που ακολουθήθηκαν έλαβαν την έγκριση της επιτροπής βιοηθικής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών.

3.2. ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ

Η καταγραφή της διατροφικής πρόσληψης των εθελοντών έγινε με την μέθοδο της καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης για το προηγούμενο 24-ώρο πριν από κάθε παρέμβαση. Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να καταγράψουν με ακρίβεια τα τρόφιμα και τα ποτά που κατανάλωσαν το προηγούμενο 24-ώρο πριν από την κάθε παρέμβαση. Η καταγραφή τροφίμων και ποτών έγινε σε μια φόρμα που είχε ήδη σταλεί από τους ερευνητές. Συνολικά οι ερευνητές συνέλεξαν δύο καταγραφές 24-ώρου για κάθε εθελοντή. Στόχος της καταγραφής ήταν να υπάρχει παραπλήσια διαιτητική πρόσληψη κατά το 24 ωρο πριν από κάθε παρέμβαση.

3.3. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Πραγματοποιήθηκαν αρχικά ανθρωπομετρικές μετρήσεις (ύψος και βάρος) με τη χρήση οργάνων του πανεπιστημίου. Το σωματικό βάρος των εθελοντών αξιολογήθηκε με ψηφιακή ζυγαριά Seca. Η μέτρηση του βάρους πραγματοποιήθηκε 2 φορές για κάθε εθελοντή, μια σε καθεμία από τις 2 παρεμβάσεις. Οι εθελοντές ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελάχιστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfort plane). Η μέτρηση του ύψους πραγματοποιήθηκε με την χρήση ενός αναστημόμετρου (Seca) με ακρίβεια $\pm 0,5\text{cm}$. Η αξιολόγηση του ύψους πραγματοποιήθηκε μόνο κατά την πρώτη επίσκεψη. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI) των εθελοντών διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους (m^2). Κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων έγινε μια πλήρη ανάλυση σύστασης σώματος στους εθελοντές με την μέθοδο DXA.

3.4. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

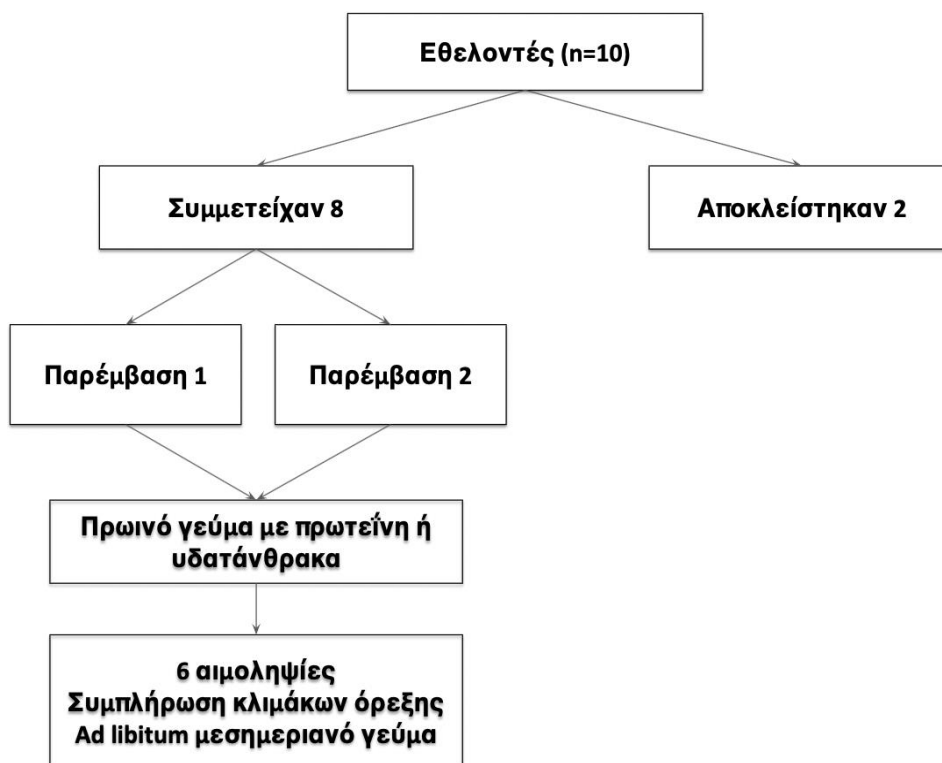
Ο κάθε εθελοντής έλαβε μέρος σε δύο ξεχωριστές πρωινές παρεμβάσεις, σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, με μια «κενή» περίοδο (Wash out period), που κυμαινόταν από τρεις έως τέσσερις εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια των δυο παρεμβάσεων έλαβαν ένα πρωινό γεύμα σε μορφή ροφήματος με διαφορετική σύσταση κάθε φορά. Η σύσταση κάθε πρωινού ροφήματος δεν ήταν γνωστή ούτε στους ερευνητές ούτε στους εθελοντές καθώς επρόκειτο για μία «διπλή τυφλή» μελέτη. Η σειρά με την οποία καταναλώθηκαν τα δύο ροφήματα ήταν τυχαία.

Οι εθελοντές προσήλθαν στο εργαστήριο Διατροφής και Κλινικής Διαιτολογίας στις 8:30-9:00 το πρωί. Πραγματοποιήθηκαν αρχικά ανθρωπομετρικές μετρήσεις (ύψος και βάρος) με τη χρήση οργάνων του πανεπιστημίου όπως προαναφέρθηκαν. Κατά την έναρξη της παρέμβασης σε κάθε εθελοντή τοποθετήθηκε ένας φλεβοκαθετήρας για τη λήψη αίματος. Συνολικά σε κάθε παρέμβαση πραγματοποιήθηκαν 6 αιμοληψίες σε χρόνους 0', 30', 60', 90', 120' και 180'. Η πρώτη αιμοληψία έγινε στις 9:00 περίπου (χρονική στιγμή 0') και σε κατάσταση νηστείας. Έπειτα δόθηκε στους εθελοντές πρωινό γεύμα σε υγρή μορφή, το οποίο καταναλώθηκε μέσα σε 15 λεπτά το πολύ. Σε κάθε μια από τις 2 παρεμβάσεις οι εθελοντές

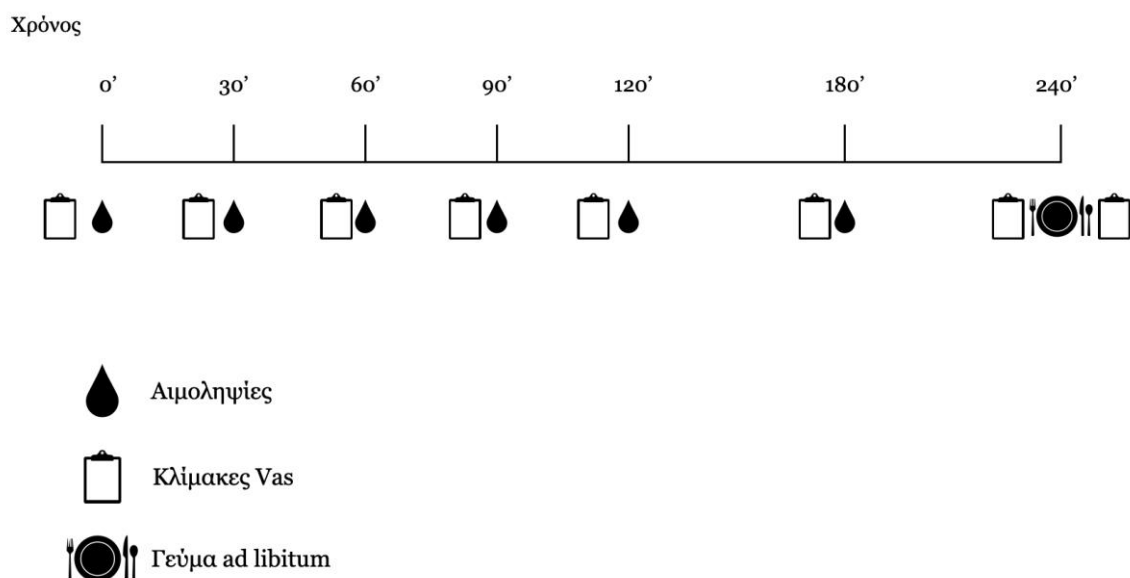
κατανάλωσαν με τυχαία σειρά είτε ένα πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, είτε ένα πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες. Το πρωινό ρόφημα δόθηκε σε μη διάφανο σέικερ, καλυμμένο με καπάκι και καταναλώθηκε με καλαμάκι προκειμένου οι εθελοντές να μην αντιληφθούν τη σύσταση, τη μυρωδιά και την υφή του. Κατά την διάρκεια της παρέμβασης οι εθελοντές μπορούσαν να καταναλώσουν περιορισμένη ποσότητα νερού (έως 500 ml), ενώ έπρεπε να αποφεύγουν οποιουδήποτε είδους φυσική δραστηριότητα. Ο καθετήρας διατηρούνταν καθαρός με τη βοήθεια φυσιολογικού ορού, διαδικασία η οποία επαναλαμβανόταν έπειτα από κάθε αιμοληψία.

Επιπλέον, έγινε προσδιορισμός της επιθυμίας για φαγητό και του αισθήματος της πείνας με τη χρήση 10ποντης οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) σε αντίστοιχες χρονικές περιόδους με τις αιμοληψίες. Μετά τις αιμοληψίες και την συμπλήρωση των κλιμάκων όρεξης οι εθελοντές κατανάλωσαν ένα γεύμα κατά βούληση (ad libitum) σε απομονωμένο και ήρεμο χώρο. Αμέσως πριν (240') και μετά την κατανάλωση του μεσημεριανού γεύματος, κλήθηκαν να συμπληρώσουν για ακόμη μια φορά τις κλίμακες όρεξης ώστε να προσδιοριστεί το αίσθημα πείνας, η επιθυμία για φαγητό και το αίσθημα πληρότητας. Στο τέλος του γεύματος, έγινε καταγραφή της καταναλισκόμενης ποσότητας από τους ερευνητές, ξεχωριστά για κάθε συμμετέχοντα.

Σχήμα 1: Πειραματικό πρωτόκολλο μελέτης.



Σχήμα 2: Αιμοληψίες, συμπλήρωση κλιμάκων VAS και κατανάλωση ad libitum γεύματος στις χρονικές στιγμές της παρέμβασης.



3.5. ΑΙΜΟΛΗΨΙΕΣ

Για κάθε εθελοντή πραγματοποιήθηκαν συνολικά δώδεκα αιμοληψίες (6 λήψεις σε κάθε παρέμβαση). Η ποσότητα του αίματος που συλλέχθηκε σε κάθε αιμοληψία ήταν 6 ml. Αμέσως μετά την αιμοληψία, το αίμα τοποθετήθηκε σε ειδικούς σωλήνες, που περιείχαν EDTA ως αντιπηκτικό (BD VacutainerK2E EDTA) και έπειτα φυγοκεντρήθηκε για 10' στις 3000 στροφές ανά λεπτό και σε θερμοκρασία 4οC. Μετά την φυγοκέντρηση συλλέχθηκε το πλάσμα αίματος. Για κάθε αιμοληψία συλλέχθηκαν 5 δείγματα ορού αίματος από 400 mg το καθένα, τα οποία τοποθετήθηκαν σε ειδικά σωληνάκια (erpendorfs) και αποθηκεύτηκαν στους -80οC μέχρι να γίνει η ανάλυση τους.

3.6. ΜΕΤΡΗΣΗ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟΥ ΚΟΡΕΣΜΟΥ

Η μέτρηση του υποκειμενικού κορεσμού έγινε με τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων οπτικής αναλογικής κλίμακας (VAS) πριν από την κατανάλωση του πρωινού γεύματος, σε κατάσταση νηστείας και ανά μισή ώρα (0', 30', 60', 90', 120'), μετά ανά μία ώρα (180'), πριν την κατανάλωση του μεσημεριανού γεύματος (240) και αμέσως μετά το γεύμα. Οι κλίμακες αυτές αποτελούνταν από μια οριζόντια γραμμή με 10 σημεία, όπου τα άκρα της εξέφραζαν την ένταση της πείνας (πεινάω πολύ- δεν πεινάω καθόλου), τη διάθεση για κατανάλωση τροφής (πολύ μικρή- πολύ μεγάλη) και το αίσθημα του κορεσμού (πολύ μικρό-πολύ μεγάλο). Οι εθελοντές σημείωναν μια κάθετη γραμμή στο σημείο που πίστευαν ότι αντικατοπτρίζει το κάθε ένα από τα παραπάνω.

3.7. ΣΥΣΤΑΣΗ ΠΡΩΙΝΟΥ ΓΕΥΜΑΤΟΣ

Σε κάθε μια από τις 2 παρεμβάσεις οι εθελοντές κατανάλωσαν με τυχαία σειρά δύο διαφορετικά ροφήματα με διαφορά 3 εβδομάδων. Τα δυο ροφήματα είχαν την ίδια ενεργειακή πυκνότητα, διέφεραν όμως, ως προς την περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνη και υδατάνθρακες. Συγκεκριμένα, το ένα από αυτά ήταν υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες (% της ενέργειας), ενώ το άλλο ήταν χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και υψηλής σε υδατάνθρακες (% ενέργειας). Τα πρωινά δόθηκαν σε υγρή μορφή και παρασκευαστήκαν από τα σκευάσματα Maxijul 200 gr (380 kcal, 0 gr fat, 95 gr carbs, 0 gr pro/ 100 gr.) και Protifar 225 gr (368 kcal, 1,6 gr fat, <1,5 gr carbs, 87,2 gr. pro/ 100 gr.)

Για το πρωινό πλούσιο σε πρωτεΐνη χρησιμοποιήθηκαν 34 gr Protifar και 52 gr Maxijul με την σύσταση του σε μακροθρεπτικά συστατικά και ενέργεια να διαμορφώνεται ως εξής: 0,5 gr fat, 49,91 gr carbs, 29,6 gr. pro και 322,7 kcal. Για το πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες χρησιμοποιήθηκαν 0 gr Protifar και 84 gr Maxijul με την σύσταση του σε μακροθρεπτικά συστατικά και ενέργεια να διαμορφώνεται ως εξής: 0 gr fat, 78,8 gr carbs, 0 gr. pro και 319,2 kcal.

Για την ομογενοποίηση των ροφημάτων χρησιμοποιήθηκαν 250 ml ζεστό νερό και 350 ml νερό με γλυκαντικό διάλυμα Bolero 9 gr. με γεύση πορτοκάλι (2 kcal, 0 gr fat, 0 gr carbs, 0 gr. pro/ 100 gr.). Με τον τρόπο αυτό τα 2 ροφήματα που δόθηκαν στους εθελοντές είχαν παρόμοια γεύση και υφή. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται αναλυτικά η σύσταση και η διαφοροποίηση των δύο ροφημάτων.

Πίνακας 1: Σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά και ενέργεια των δύο παρεβάσεων.

	Πρωινό Υψηλής Περιεκτικότητας σε Πρωτεΐνη	Πρωινό Υψηλής Περιεκτικότητας σε Υδατάνθρακα
Ενέργεια (kcal)	323	320
Υδατάνθρακες (g)	50	80
Πρωτεΐνες (g)	30	0
Λίπη (g)	≤1	0
ML	600	600

3.8. AD LIBITUM ΓΕΥΜΑ

Μετά τις αιμοληψίες, στα 240' της κάθε παρέμβασης, δόθηκε στους εθελοντές ένα κατα βούληση γεύμα (ad libitum) με σκοπό την αξιολόγηση της πείνας, της επιθυμίας για φαγητό και του κορεσμού. Το γεύμα ήταν σταθερό σε κάθε παρέμβαση και αποτελούνταν από λευκά μακαρόνια (πέννες Combino, 980 gr) με σάλτσα ντομάτας με βασιλικό (Barilla, 180 gr) και τριμμένο κεφαλοτύρι (Όλυμπος, 75 gr). Κατα την παρασκευή του γεύματος χρησιμοποιήθηκαν επίσης αλάτι, βούτυρο (Milbona, 15 gr) και ελαιόλαδο (Altis, 15 gr). Οι εθελοντές κατανάλωσαν το μεσημεριανό γεύμα σε απομονωμένο και ήρεμο περιβάλλον και

είχαν στην διάθεση τους όσο χρόνο ήθελαν ώστε να καταναλώσουν όση ποσότητα φαγητού επιθυμούσαν. Έπειτα από την κατανάλωση του γεύματος, έγινε ζύγιση των υπολειμμάτων του φαγητού, μετά την αποχώρηση των εθελοντών προκειμένου να μην γίνει αντιληπτό από εκείνους.

Πίνακας 2: Απεικόνιση συστατικών, της ποσότητας και της θερμιδικής αξίας του κάθε τροφίμου του *ad libitum* γεύματος.

Συστατικά γεύματος	Ποσότητα συστατικών (gr)	Θερμιδική Αξία (kcal)
Μακαρόνια Πέννες Combino	980 gr	1260 kcal
Σάλτσα με βασιλικό Barilla	180 gr	102 kcal
Κεφαλοτύρι Ολύμπος	75 gr	247 kcal
Βούτυρο Milbona	15 gr	83,21 kcal
Ελαιόλαδο Altis	15 gr	92,28 kcal

3.9. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα δεδομένα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές ± 1 τυπική απόκλιση. Για τις μονοσήμαντες μεταβλητές (αυτές δηλαδή που προσδιορίστηκαν σε ένα χρονικό σημείο) η σύγκριση μεταξύ των δύο γευμάτων έγινε με ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One-way ANOVA). Για τις μεταβλητές που προσδιορίστηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία η σύγκριση μεταξύ των δύο γευμάτων έγινε με ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measures ANOVA). Στην ανάλυση αυτή προσδιορίστηκαν δύο παράγοντες: ο παράγοντας χρόνος, που υποδηλώνει κατά πόσο υπάρχει διαφοροποίηση των τιμών της κάθε μεταβλητής στα διάφορα χρονικά σημεία και ο παράγοντας είδος γεύματος, που υποδηλώνει αν εμφανίστηκε σημαντική διαφοροποίηση στην κάθε μεταβλητή μεταξύ των δύο γευμάτων. Για τις μεταβλητές που προσδιορίστηκαν σε πολλά χρονικά σημεία, εκτός από τις τιμές σε κάθε χρονικό σημείο προσδιορίστηκε και το εμβαδό κάτω από την καμπύλη για κάθε μεταβλητή ως προς το χρόνο, ως ένας δείκτης της συνολικής απόκρισης του οργανισμού. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στην τιμή $p < 0.05$.

3. 10. ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΝΟΣΟΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ELISA

Για τον προσδιορισμό επιπέδων FGF-21, εφαρμόστηκε η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (sandwich ELISA), χρησιμοποιώντας έτοιμο kit προσδιορισμού της εταιρίας ORIGENE. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι <10 pg/mL και η ακρίβεια για το ίδιο kit (Intra-Assay Precision) είχε συντελεστή μεταβλητότητας 6.1-6.6% (υποδηλώνει την διαφοροποίηση που θα παρατηρηθεί όταν το ίδιο δείγμα μετρηθεί πολλές φορές στο ίδιο kit). Η Ακρίβεια μεταξύ διαφορετικών kit (Inter-Assay Precision) έχει συντελεστή μεταβλητότητας 7.1-8.5% (υποδηλώνει την διαφοροποίηση που θα παρατηρηθεί όταν το ίδιο δείγμα μετρηθεί πολλές φορές σε διαφορετικά kit).

Η καμπύλη αναφοράς προσδιορίστηκε με 7 σημεία, χρησιμοποιώντας 7 πρότυπα διαλύματα γνωστής συγκέντρωσης. Ο προσδιορισμός της καμπύλης έγινε με λογαριθμική παλινδρόμηση 4 παραγόντων. Όλες οι τιμές απορρόφησης διορθώθηκαν ως προς την απορρόφηση ενός τυφλού.

4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1. ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Στον πίνακα 4 απεικονίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά των 8 συμμετεχόντων. Δεν φαίνεται να υπάρχει καμία τυπική απόκλιση μεταξύ του βάρους, του ύψους, του BMI, της ηλικίας, της άλιπης και της λιπώδους μάζας των συμμετεχόντων.

Πίνακας 3: Βασικά χαρακτηριστικά συμμετεχόντων.

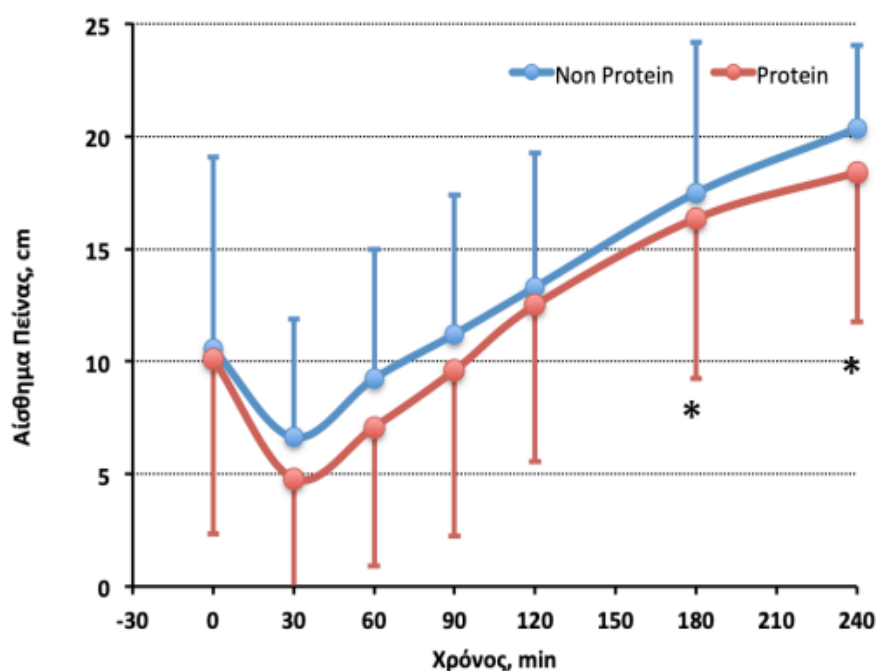
	N	Mean	Std. Deviation
Βάρος	8	83.9	11.4
Ύψος	8	1.786	0.076
ΔΜΣ	8	26.3	2.8
Ηλικία	8	26.5	4.7
Άλιπη Μάζα Σώματος	8	65.6	6.6
Λιπώδη Μάζα Σώματος	8	15.9	7.6

4.2. ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΕΙΝΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζεται το αίσθημα της πείνας κατά την διάρκεια των δυο δοκιμών, πριν και μετά την λήψη πρωινών γευμάτων με διαφορετική σύσταση (πρωτεΐνες+ υδατάνθρακες ή μόνο υδατάνθρακες).

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στο αίσθημα της πείνας στα 180 min και στα 240 min (πριν να καταναλωθεί το ad libitum γευμα) συγκριτικά με το σημείο 0 (πριν την κατανάλωση πρωινού γευματος) ($p=0,001$), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε ($p=0.629$). (Γράφημα 1). Όταν υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές, δεν βρέθηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφοροποίηση του αισθήματος της πείνας για τα δύο είδη πρωινού ($p=0.615$). (Γράφημα 2)

Γράφημα 1: Αίσθημα πείνας σε κάθε χρονικό σημείο για τις δύο δοκιμές.

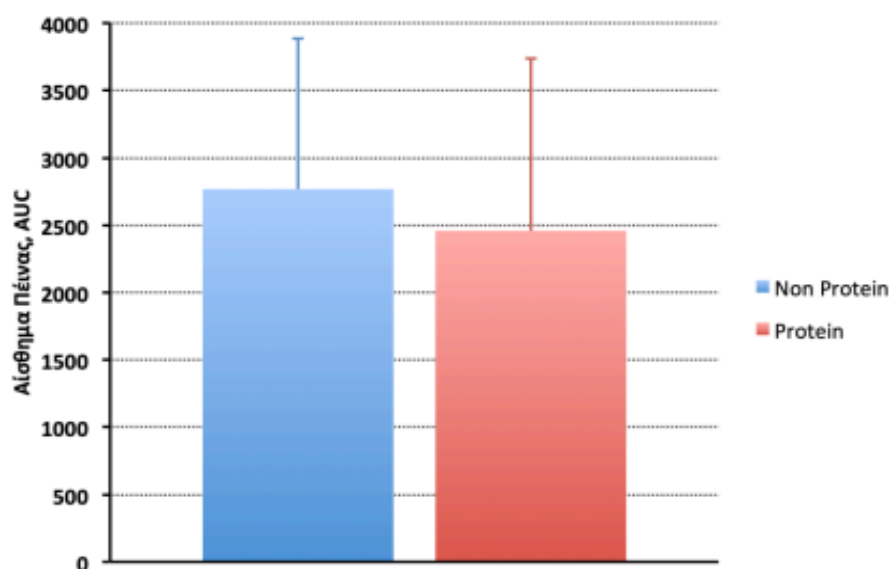


Επίδραση χρόνου: $p=0.001$, Επίδραση είδους πρωτεΐνης: $p=0.629$.

*Υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, συγκριτικά με το σημείο 0 min, ανεξάρτητα από το είδος πρωτεΐνης.

Για λόγους ευκρίνειας, παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις με το σημείο 0 min.

Γράφημα 2: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δύο δοκιμές.



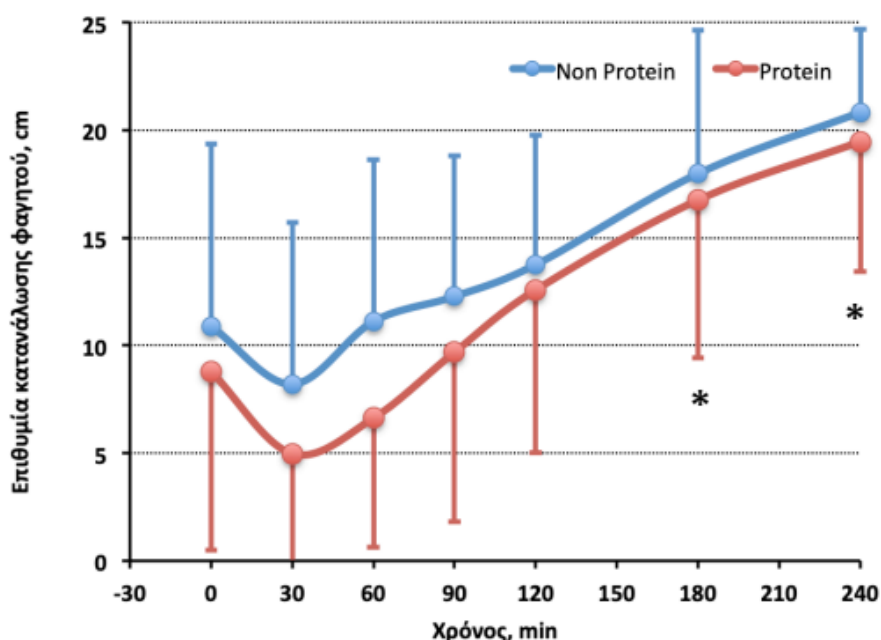
Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p=0.615$)

4.3. ΕΠΙΘΥΜΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΦΑΓΗΤΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΜΑΤΟΣ

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζεται η επιθυμία κατανάλωσης φαγητού κατά την διάρκεια των δυο δοκιμών, πριν και μετά την λήψη πρωινών γευμάτων με διαφορετική σύσταση (πρωτεΐνες+ υδατάνθρακες ή μόνο υδατάνθρακες).

Ομοίως με τα παραπάνω αποτελέσματα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην επιθυμία κατανάλωσης φαγητού στα 180 min και στα 240 min (πριν να καταναλωθεί το ad libitum γευμα) συγκριτικά με το σημείο 0 (πριν την κατανάλωση πρωινού γευματος) ($p=0,003$), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε ($p=0.453$). Επιπλέον, φάνηκε μια τάση για μειωμένη επιθυμία κατανάλωσης φαγητού μέχρι και τα 90 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού πλούσιο σε πρωτεΐνες, ωστόσο δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. (Γράφημα 3). Όταν υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές, δεν βρέθηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφοροποίηση του αισθήματος της πείνας για τα δύο είδη πρωινού ($p=0.462$). (Γράφημα 4).

Γράφημα 3: Επιθυμία για κατανάλωση φαγητού σε κάθε χρονικό σημείο για τις δύο δοκιμές.

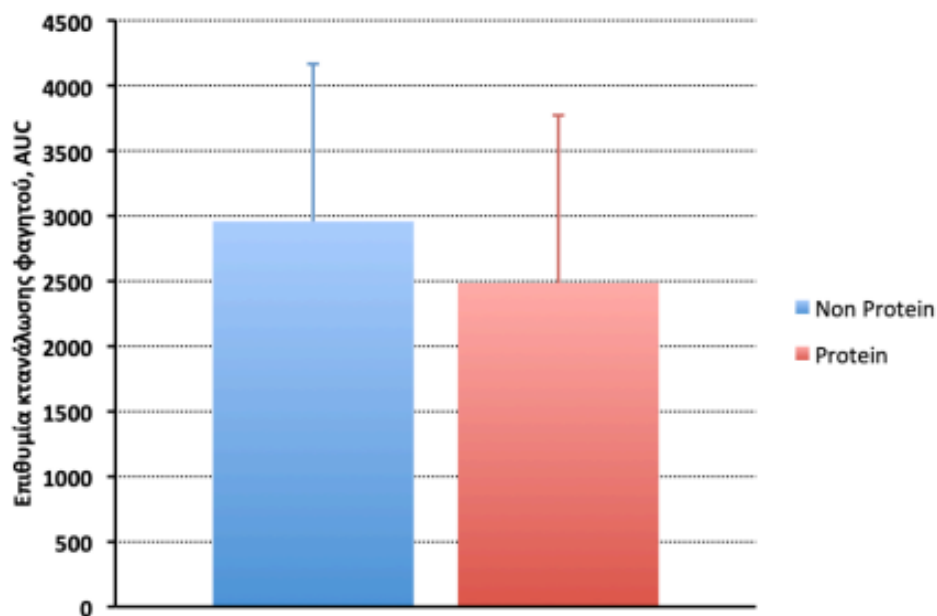


Επίδραση χρόνου: $p=0.003$, Επίδραση είδους πρωινού: $p=0.453$

Για λόγους ευκρίνειας, παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις με το σημείο 0 min.

«Η επίδραση της σύστασης του γεύματος σε μακρο-θρεπτικά συστατικά στα επίπεδα FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος και στους μηχανισμούς της όρεξης»

Γράφημα 4: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δύο δοκιμές.



*Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p=0.462$).

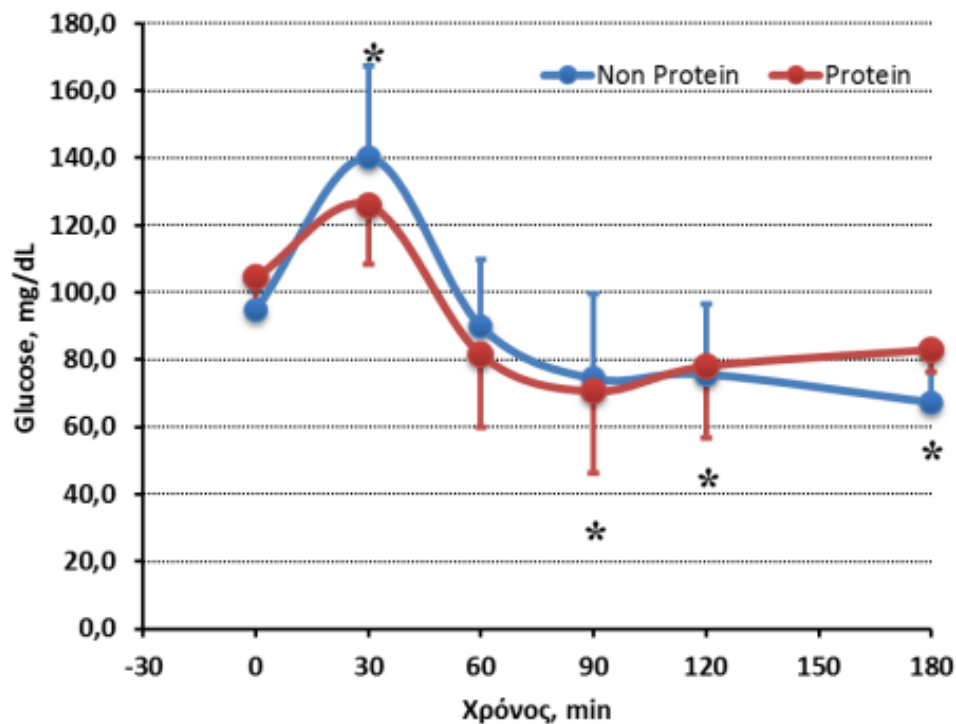
4.4. ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζονται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κατά την διάρκεια των δυο δοκιμών, πριν και μετά την λήψη πρωτεϊνών γευμάτων με διαφορετική σύσταση (πρωτεΐνες+ υδατάνθρακες ή μόνο υδατάνθρακες).

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται και εδώ. Υπήρξε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος στα 30 min μετά την κατανάλωση των πρωτεϊνών και έπειτα μια στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης στα 90, στα 120 και στα 180 min συγκριτικά με το σημείο 0 min (πριν την κατανάλωση των πρωτεϊνών) ($p<0,001$), ανεξάρτητα από το είδος του πρωτεϊνίου που καταναλώθηκε ($p=0.976$). (Γράφημα 5). Όταν υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές, δεν βρέθηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφοροποίηση του αισθήματος της πείνας για τα δύο είδη πρωτεϊνίου ($p=0.960$). (Γράφημα 6)

Γράφημα 5: Επίπεδα γλυκόζης σε κάθε χρονικό σημείο για τις δύο δοκιμές.

«Η επίδραση της σύστασης του γεύματος σε μακρο-θρεπτικά συστατικά στα επίπεδα FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος και στους μηχανισμούς της όρεξης»

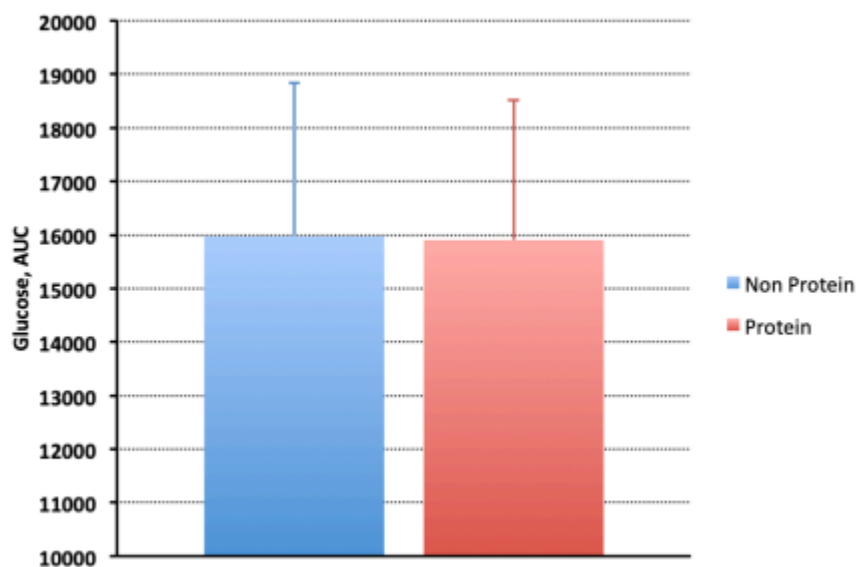


Επίδραση χρόνου: $p < 0.001$, Επίδραση είδους πρωτεΐνης: $p = 0.976$

* Υποδηλώνει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση, συγκριτικά με το σημείο 0 min, ανεξάρτητα από το είδος πρωτεΐνης.

Για λόγους ευκρίνειας, παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις με το σημείο 0 min.

Γράφημα 6: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δύο δοκιμές.



Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p = 0.960$).

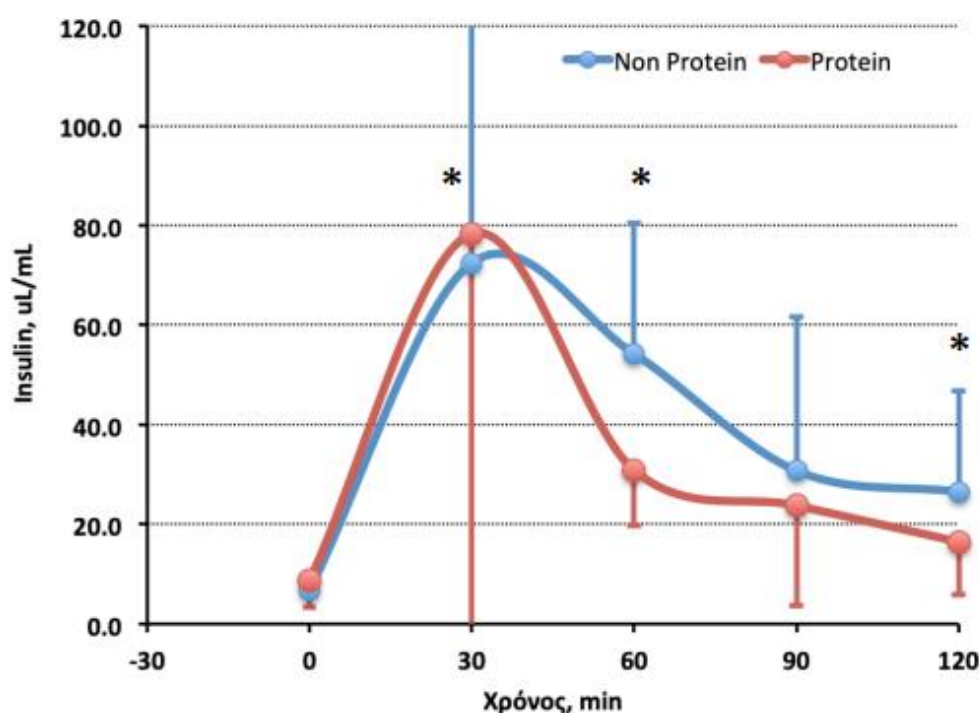
κυκλοφορία του αίματος και στους μηχανισμούς της όρεξης»

4.5. ΕΠΙΠΕΔΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζονται τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα κατά την διάρκεια των δυο δοκιμων, πριν και μετά την λήψη πρωινών γευμάτων με διαφορετική σύσταση (πρωτεΐνες+υδατάνθρακες ή μόνο υδατάνθρακες).

Βρέθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στα 30, 60 και στα 120 min σε σχέση με το σημείο 0 (πριν την κατανάλωση των πρωινών) ($p < 0,001$), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε ($p = 0.567$). Επιπλέον, φάνηκε μια τάση για μειωμένη εκκρίση ινσουλίνης από τα 50 έως και 70 περίπου λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού πλούσιο σε πρωτεΐνες, ωστόσο δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. (Γράφημα 7). Όταν υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές, δεν βρέθηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφοροποίηση του αισθήματος της πείνας για τα δύο είδη πρωινού ($p = 0.589$) (Γράφημα 8).

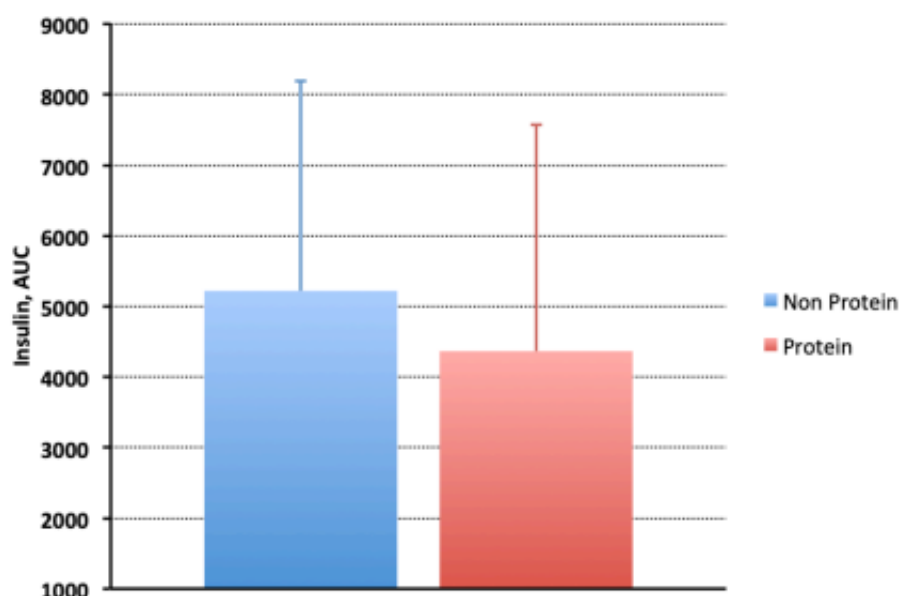
Γράφημα 7: Επίπεδα ινσουλίνης σε κάθε χρονικό σημείο για τις δύο δοκιμές



Επίδραση χρόνου: $p < 0.001$, **Επίδραση είδους πρωινού:** $p = 0.567$.

Για λόγους ευκρίνειας, παρουσιάζονται μόνο οι στατιστικά σημαντικές συγκρίσεις με το σημείο 0 min.

Γράφημα 8: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δύο δοκιμές.



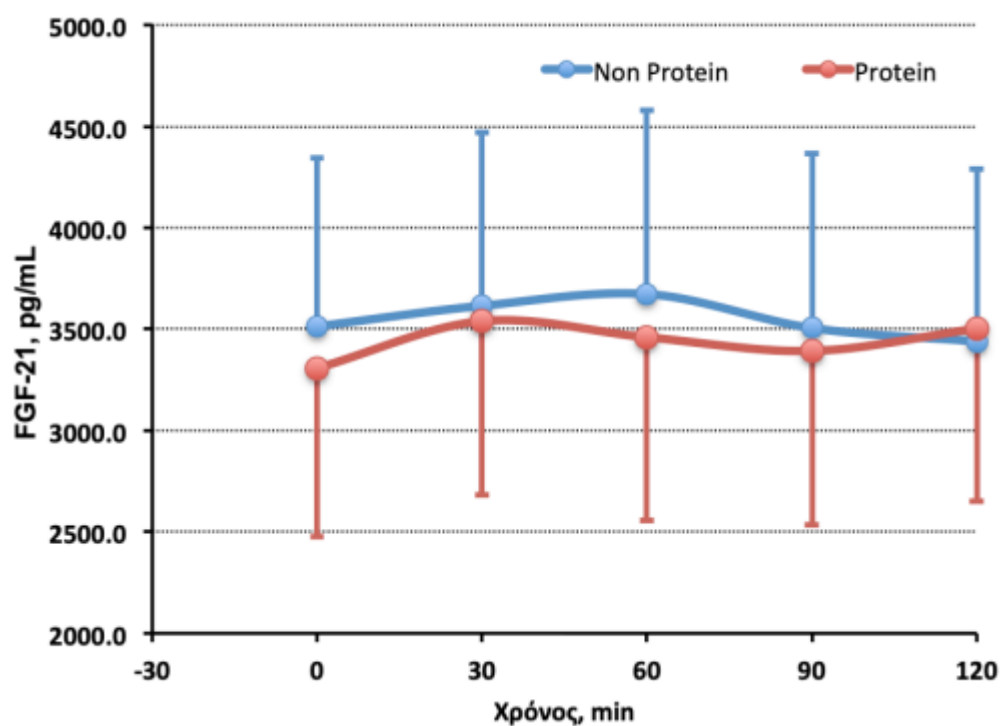
*Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p=0.589$).

4.6. ΕΠΙΠΕΔΑ FGF-21 ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΣ

Στα παρακάτω διαγράμματα παρουσιάζονται τα επίπεδα FGF-21 στο αίμα κατά την διάρκεια των δυο δοκιμών, πριν και μετά την λήψη πρωτεϊνών γευμάτων με διαφορετική σύσταση (πρωτεΐνες + υδατάνθρακες ή μόνο υδατάνθρακες).

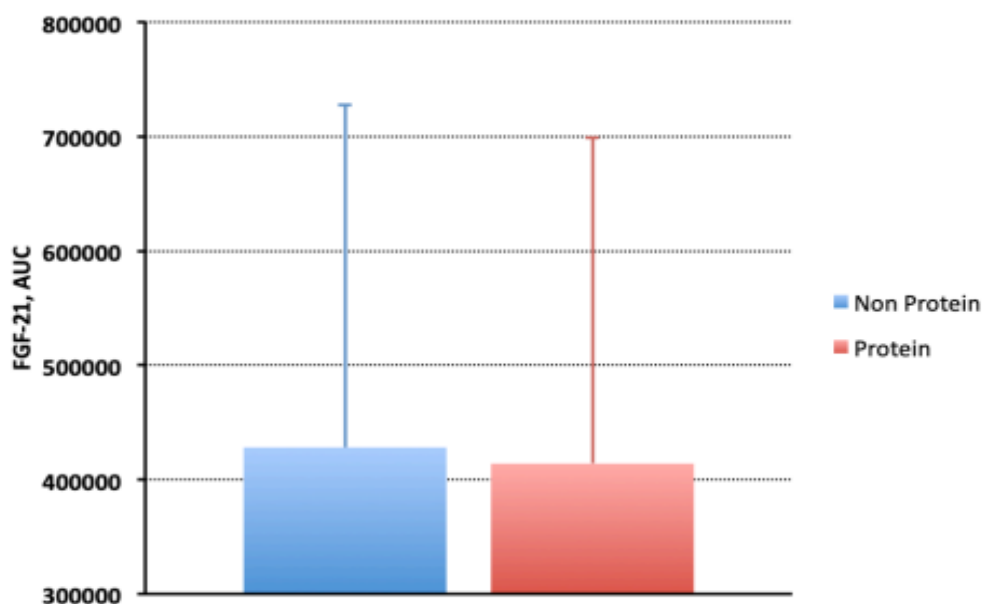
Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του χρόνου ($p<0,096$), κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή του FGF-21 μετά τη χορήγηση πρωτεϊνικού γεύματος και επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση του είδους του πρωτεϊνικού που καταναλώθηκε ($p=0.930$) (Γράφημα 9). Όταν υπολογίστηκε το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές, δεν βρέθηκε κάποια στατιστική σημαντική διαφοροποίηση του αισθήματος της πείνας για τα δύο είδη πρωτεϊνικού ($p=0.924$). (Γράφημα 10).

Γράφημα 9: Επίπεδα FGF-21 σε κάθε χρονικό σημείο για τις δύο δοκιμές.



Επίδραση χρόνου: $p=0.096$, Επίδραση είδους πρωτεΐνης: $p=0.930$

Γράφημα 10: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δύο δοκιμές.

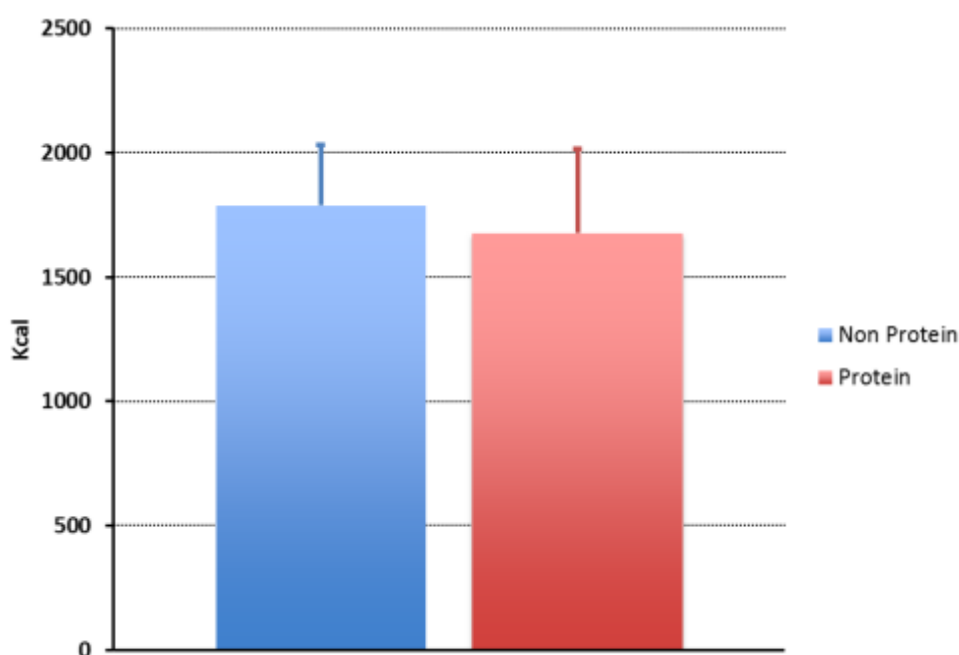


*Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p=0.924$).

4.7. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΓΕΥΜΑΤΟΣ AD LIBITUM ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ.

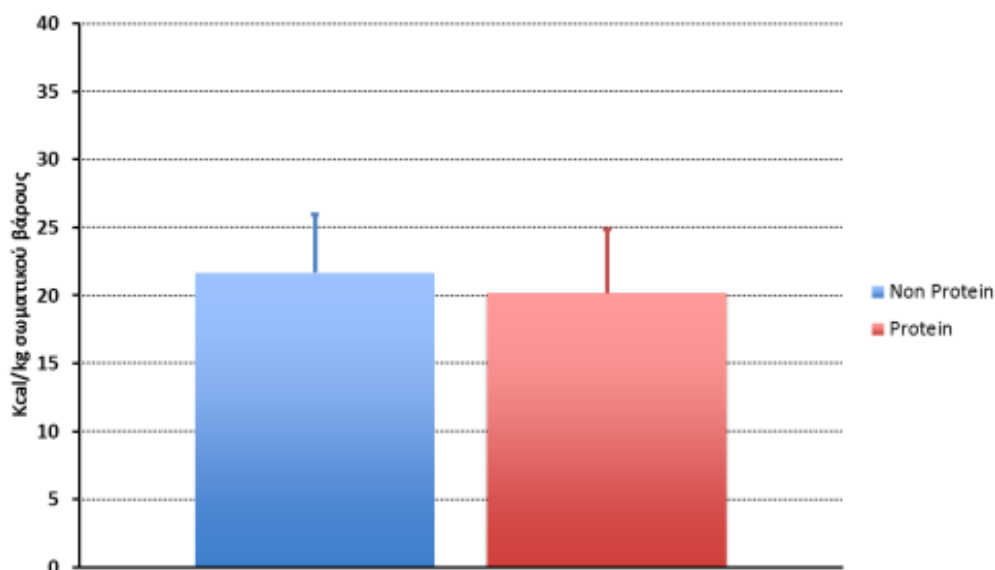
Τέλος, στα παρακάτω διαγράμματα παρατηρούμε την διαφορά μεταξύ της κατανάλωσης των συνολικών θερμίδων, των θερμίδων ανα κιλό σωματικού βάρους και των θερμίδων ανα κιλό άλιπης μάζας σώματος του μεσημεριανού γεύματος ad libitum, 240 λεπτά μετά την κατανάλωση του πρωινού γεύματος. Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συνολικών θερμίδων για τα δύο είδη πρωινού (Γράφημα 11) ($p=0,456$), μεταξύ των θερμίδων ανα κιλό σωματικού βάρους (Γράφημα 12) ($p=0,520$) καθώς και μεταξύ των θερμίδων ανα κιλό άλιπης μάζας σώματος (Γράφημα 13) ($p=0,435$).

Γράφημα 11: Κατανάλωση γεύματος ad libitum εκφρασμένη σε συνολικές θερμίδες.



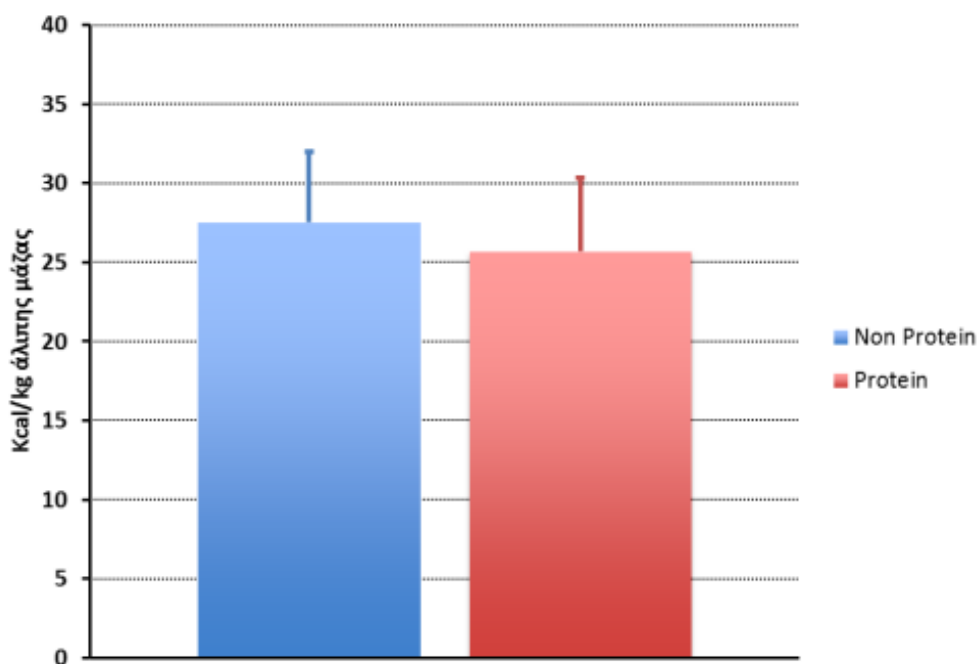
*Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωινού ($p=0.456$)

Γράφημα 12: Κατανάλωση γεύματος ad libitum εκφρασμένη σε θερμίδες ανά κιλό σωματικού βάρους.



*Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p=0.520$).

Διάγραμμα 13: Κατανάλωση γεύματος ad libitum εκφρασμένη σε θερμίδες ανά κιλό άλιπης μάζας σώματος.



*Μη στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση για τα δύο είδη πρωτεΐνης ($p=0.435$).

«Η επίδραση της σύστασης του γεύματος σε μακρο-θρεπτικά συστατικά στα επίπεδα FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος και στους μηχανισμούς της όρεξης»

ΚΕΦ. 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της κατανάλωσης πρωινών γευμάτων διαφορετικής σύστασης (ένα πρωινό ρόφημα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και ένα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες) στην πείνα και στην επιθυμία κατανάλωσης φαγητού αλλά και τον κορεσμό σε ενήλικες, υγιείς άνδρες. Για την αξιολόγηση των παραπάνω, μετρήθηκε επιπλέον η ενεργειακή πρόσληψη μετά την κατανάλωση ενός μεσημεριανού *ad libitum* γεύματος. Παράλληλα, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και FGF-21, ορμονών που σχετίζονται με την πείνα την όρεξη και τον κορεσμό.

5.1. ΑΙΣΘΗΜΑ ΠΕΙΝΑΣ ΚΑΙ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΦΑΓΗΤΟΥ ΣΕ ΚΑΘΕ ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΥΟ ΔΟΚΙΜΕΣ

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως μετά την κατανάλωση και των δυο τύπων πρωινών υπήρχε μια ήπια μείωση του αισθήματος της πείνας τα πρώτα 30 min χωρίς όμως να παρουσιάζεται κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των πρωινών. Μετά τα 30 min, παρατηρήθηκε μια σταδιακή αύξηση του αισθήματος της πείνας, η οποία μέχρι το τέλος της παρέμβασης ήταν υψηλότερη συγκριτικά με το σημείο 0 (πριν την κατανάλωση πρωινών γευμάτων). Όμοια αποτελέσματα φάνηκαν και για την επιθυμία κατανάλωσης φαγητού, η οποία παρατηρήθηκε να αυξάνεται σημαντικά στα 180 min και 240 min συγκριτικά με την έναρξη της μελέτης (0 min). Παρατηρώντας τα διαγράμματα, φαίνεται πως υπάρχει μια τάση για μειωμένη επιθυμία κατανάλωσης φαγητού μέχρι και τα 90 λεπτά μετά την κατανάλωση πρωινού πλούσιο σε πρωτεΐνες, ωστόσο τελικά δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο πρωινών.

Τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης έρχονται σε συμφωνία με μια μόνο μελέτη, αυτή των Emilién et. al., του 2017, όπου διαπίστωθηκε ότι η αύξηση της ποσότητας πρωτεΐνης που καταναλώνεται στο πρωινό εις βάρος των υδατανθράκων δεν είχε καμία επίδραση στην υποκειμενική όρεξη ή στην πρόσληψη τροφής. Επιπλέον όμοια αποτελέσματα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με μια από τις βασικές υποθέσεις της μελέτης αυτής, πως ένα πρωινό με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, μπορεί να μειώσει σημαντικά το αίσθημα της πείνας και της επιθυμίας κατανάλωσης φαγητού, συγκριτικά με ένα πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες. Η παραπάνω υπόθεση έχει αποδειχτεί

από πληθώρα μελετών στο παρελθόν, στις οποίες η πρωτεΐνη φαίνεται να υπερισχύει σε βαθμίδα κορεσμού έναντι των άλλων μακροθρεπτικών συστατικών. Συγκεκριμένα, στην μελέτη των Ratliff et al. 2010, φάνηκε πως τα άτομα που κατανάλωσαν για πρωινό πρωτεΐνη (αυγά) ήταν περισσότερο ικανοποιημένα και λιγότερο πεινασμένα συγκριτικά με αυτά που κατανάλωσαν υδατάνθρακα(bagel). Το 2015, ο Olhsson και οι συνεργάτες του, έδειξαν επίσης πως η κατανάλωση ενός πρωινού με λιγότερους υδατάνθρακες και λιπαρά αλλά περισσότερες πρωτεΐνες, μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερο κορεσμό ($p < 0,001$). Επιπλέον μια πιο πρόσφατη μελέτη, του 2017, αναφέρει πως τα άτομα που κατανάλωσαν για πρωινό αυγά (πρωινό πλούσιο σε πρωτεΐνη) είχαν μεγαλύτερη αίσθηση κορεσμού και μικρότερη επιθυμία για φαγητό σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωσαν πρωινό με βρώμη (πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες) (Missimer et al. 2017).

Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η κατανάλωση πρωινού υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες μπορεί να αυξήσει το αίσθημα κορεσμού και έτσι ίσως να μειώσει την πρόσληψη τροφής στα επόμενα γεύματα, είναι τρεις. Αρχικά οι πρωτεΐνες επιδρούν στη θερμογένεση και σε άλλες φυσιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με μεταβολικούς παράγοντες, ορμόνες του εντέρου αλλά και στην γαστρεντερική λειτουργία. Φαίνεται λοιπόν, ότι οι πρωτεΐνες έχουν μεγαλύτερη θερμική επίδραση από τους υδατάνθρακες και τα λίπη. Αυτή η επίδραση μπορεί να είναι μεγαλύτερη επειδή οι πρωτεΐνες, οι οποίες δεν μπορούν να αποθηκευτούν στο σώμα, πρέπει να μεταβολιστούν αμέσως. (Halton et al, 2004). Επιπλέον, οι αυξημένες συγκεντρώσεις αμινοξέων μπορούν επίσης να συμβάλλουν στον κορεσμό μέσω της διέγερσης της γλυκονεογένεσης, αποτρέποντας έτσι τη μείωση της γλυκαιμίας (Tome et al, 2004). Τέλος, οι πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν κορεσμό μέσω μιας ακόμα φυσιολογικής διαδικασίας, η οποία είναι η διέγερση της έκκρισης των πεπτιδίων του εντέρου της CCK και του GLP-1. Τα παραπάνω πεπτίδια, αποδεδειγμένα ενισχύουν τον κορεσμό και μειώνουν τη γαστρική κένωση (Blom et al., 2006).

Ένας βασικός λόγος για την έλλειψη επίδρασης πρωινού πλούσιου σε πρωτεΐνες συγκριτικά με αυτό πλούσιο σε υδατάνθρακες στην όρεξη και στην επιθυμία κατανάλωσης τροφής, μπορεί να είναι η ποσότητα της πρωτεΐνης που περιέχεται στο πρωινό γεύμα. Στην παρούσα μελέτη, όπως και σε αυτήν των Emillien et al., 2015, η ποσότητα της πρωτεΐνης που λήφθηκε στο πρωινό ήταν σχετικά μικρή, περίπου 30-35% (ως % της ενέργειας) σε σύγκριση με άλλες μελέτες που χρησιμοποίησαν πρωινά που παρείχαν το 40-70 % της ενέργειας από πρωτεΐνη (Pruessner et al., 2003; Zhu et. al., 2013) Είναι πιθανό λοιπόν να υπάρχει ένα

κατώφλι ποσότητας πρωτεΐνης (είτε κατά ποσοστό ενέργειας είτε απόλυτη ποσότητα κατά βάρος) που πρέπει να παρέχεται για να προκαλέσει επίδραση στην όρεξη και στην πρόσληψη τροφής. Τέλος, ένας ακόμα βασικός λόγος για την έλλειψη επίδρασης πρωινού πλούσιου σε πρωτεΐνες μπορεί να είναι η συνολική σύσταση του πρωινού, μιας και στην τρέχουσα μελέτη το πρωινό δεν αποτελούνταν από πρωτεΐνες μόνο, αλλά περιείχε και μια αξιόλογη ποσότητα υδατανθράκων, που μπορεί να επηρέασαν το συνολικό αποτέλεσμα. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση της επίδρασης της σύνθεσης μακροθρεπτικών συστατικών του πρωινού στη διαχείριση της όρεξης και του βάρους.

5.2. ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΕ ΚΑΘΕ ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΥΟ ΔΟΚΙΜΕΣ

Για τη αξιολόγηση της πείνας και του κορεσμού, μετρήθηκαν επιπλέον τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα, πριν και μετά την κατανάλωση και των δυο τύπων πρωινού. Παρατηρήθηκε μια φυσιολογική αύξηση της γλυκόζης αίματος στα 30 min μετά την κατανάλωση και τον δυο τύπων πρωινού η οποία φάνηκε να μειώνεται μέχρι και το τέλος της μελέτης, χωρίς όμως να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τύπων πρωινού. Ωστόσο, μπορούμε να δούμε πως μετά τη κατανάλωση πρωινού πλούσιου σε πρωτεΐνες, η γλυκόζη παρουσίασε μια πιο ομαλή μείωση, χωρίς πάλι να παρατηρείται κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Τα επίπεδα ινσουλίνης φαίνεται να ακολουθούν τα επίπεδα γλυκόζης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια απότομη αύξηση ινσουλίνης στα 30 min και έπειτα μείωση της μέχρι το τέλος της μελέτης χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των 2 πρωινών γευμάτων. Μπορούμε ωστόσο να παρατηρήσουμε μια πιο απότομη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης μετά την κατανάλωση πρωινού πλούσιου σε πρωτεΐνες στα 60 min σε σχέση με αυτο που περιείχε υδατάνθρακες, χωρίς όμως πάλι να παρουσιάζεται κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρατηρώντας το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC) για τις δυο δοκιμές, πάλι δεν φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο τύπων πρωινού.

Και σε αυτή την περίπτωση, τα αποτελέσματα της μελέτης έρχονται σε αντίθεση με την τρέχουσα βιβλιογραφία στην οποία υποστηρίζεται πως η αντικατάσταση υδατανθράκων με πρωτεΐνες μπορεί να μειώσει σημαντικά τη μεταγευματική απόκριση γλυκόζης και ινσουλίνης.

Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Blom et al., το 2006, φάνηκε πως αποκρίσεις γλυκόζης έδειξαν μια συνολική αλληλεπίδραση στον χρόνο της θεραπείας ($p < 0,0001$) και μερικές δοκιμές έδειξαν ότι οι αποκρίσεις γλυκόζης διέφεραν μεταξύ τους μετά τους δυο τύπους πρωινών. ($p < 0,0001$). Ομοίως και με την ινσουλίνη, οι αποκρίσεις στην ινσουλίνη έδειξαν μια συνολική αλληλεπίδραση στο χρόνο της θεραπείας ($p < 0,0001$). Μερικές δοκιμές έδειξαν ότι οι αποκρίσεις στην ινσουλίνη διέφεραν μεταξύ τους μετά τους δυο τύπους πρωινών ($p < 0,0001$). Επιπλέον, οι Ratliff et al. το 2010 απέδειξαν πως μετά την κατανάλωση ενός πρωινού με αυγά (υψηλο σε πρωτεΐνες) το εμβαδό γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν χαμηλότερο σε σχέση με ένα πρωινό με bagel (υψηλο σε υδατάνθρακες) ($p < 0,05$). Τελος, σε μια ακόμα μελέτη στην οποία δόθηκε είτε πρωινό υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες είτε υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, οι μέσες τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης ήταν σημαντικά χαμηλότερης μετά το πρωινό με πρωτεΐνες έναντι του πρωινού με υδατάνθρακες ($p < 0,003$ και $p < 0,001$, αντίστοιχα)(Palacios et. al., 2018).

Γενικότερα, η πρόσληψη πρωτεϊνών από τη διατροφή μπορεί να ρυθμίσει το ενεργειακό ισοζύγιο μειώνοντας την πρόσληψη τροφής, αυξάνοντας τις ορμόνες κορεσμού (Skov et al., 1999; Weigle et al., 2005) και βελτιώνοντας τη ρύθμιση της γλυκόζης (Layman et al., 2003; Layman et al., 2004). Η απουσία αντίστοιχων αποτελεσμάτων στην μελέτη αυτή μπορεί να αιτιολογηθεί και πάλι λόγω της σύστασης των πρωινών που δόθηκαν. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, το πρωινό πλούσιο σε πρωτεΐνες περιείχε μια αξιόλογη ποσότητα υδατανθράκων που ενδέχεται να μην επέτρεψε την διεξαγωγή στατιστικά σημαντικών διαφοροποιήσεων στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης μεταξύ των δυο τύπων πρωινού. Η παραπάνω θέση μπορεί να αιτιολογηθεί μέσω μιας μελέτης που αξιολόγησε την γλυκαιμική απόκριση μετά από δυο παρεμβάσεις στις οποίες δόθηκαν είτε πρωίνα με χαμηλές πρωτεΐνες και υψηλούς υδατάνθρακες, είτε με υψηλές πρωτεΐνες και χαμηλούς υδατάνθρακες και φάνηκε πως αν και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη γλυκαιμική απόκριση μεταξύ των δυο τύπων πρωινού, η πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης κάτω από τα βασικά μέτρα δεν παρατηρήθηκε για την ομάδα που έλαβε πρωινό με χαμηλές πρωτεΐνες και υψηλούς υδατάνθρακες. Όταν προστέθηκε ζωική πρωτεΐνη στα πρωινά γεύματα, πάλι δεν φάνηκε να διαφέρει η γλυκαιμική απόκριση μεταξύ των δυο τύπων πρωινού, γεγονός που υποδηλώνει πως η παρουσία πρωτεΐνης απουσία σημαντικής μείωσης της περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες του γεύματος δεν είναι αρκετή για να προκαλέσει αλλαγή στη γλυκαιμική απόκριση (Veldhorst et al., 2008).

5.3. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΓΕΥΜΑΤΟΣ AD LIBITUM ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ.

Για επιπλέον αξιολόγηση της πείνας, της επιθυμίας για κατανάλωση φαγητού και του κορεσμού, δόθηκε στους εθελοντές ένα απεριόριστο γεύμα (ad libitum) στο τέλος της μελέτης. Μετά την κατανάλωσης αυτού του γεύματος, φάνηκε πως η συνολική ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών δεν παρουσίασε καμία σημαντική διαφοροποίηση ανεξάρτητα από τους δυο τύπους πρωινών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έρχονται σε συμφωνία με μια διασταυρούμενη μελέτη του 2107. Σε αυτή τη μελέτη 33 υγιείς προπτυχιακοί φοιτητές (ηλικίας 22 ± 2 ετών με ΔΜΣ $23,5 \pm 1,7$ kg/m²) τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τέσσερις θεραπείες πρωινού: χωρίς πρωινό, πρωινό με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες που δεν περιέχει ζωική πρωτεΐνη, πρωινό με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες/πρωτεΐνες που περιέχει ζωική πρωτεΐνη ή πρωινό με χαμηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες/πρωτεΐνες. Επιπλέον οι εθελοντές κατανάλωσαν ένα μεσημεριανό γεύμα κατά βούληση το οποίο δόθηκε στα 240 λεπτά μετά το πρωινό. Φάνηκε λοιπόν πως δεν υπήρχε καμία επίδραση στην ενεργειακή κατανάλωση μετά το ad libitum γεύμα ανεξάρτητα από την παρέμβαση που ακολουθήθηκε (Emillien et al., 2017). Σε μια άλλη διασταυρούμενη μελέτη, δόθηκε ένα πρωινό γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνη (pPro) είτε ένα πρωινό γεύμα πλούσιο σε CHO για 2 εβδομάδες με μια ενδιάμεση περίοδο απόλυσης 2 εβδομάδων. Στο τέλος και των 2 περιόδων παρέμβασης, δόθηκε επίσης στους συμμετέχοντες ένα ad libitum μεσημεριανό γεύμα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των γραμμαρίων που καταναλώθηκαν κατά το μεσημεριανό γεύμα κατά βούληση 240 λεπτά μετά μετά την κατανάλωση των δυο τύπων πρωινού (Palacios et. al., 2018).

Ωστόσο, κάνοντας μια ανασκόπηση στην τρέχουσα βιβλιογραφία δεν φάνηκε να υπάρχουν πολλές μελέτες που να δείχνουν πως η σύσταση του πρωινού σε πρωτεΐνες επηρεάζει την ενεργειακή πρόσληψη στο επόμενο γεύμα. Μια μελέτη, αυτή των Ratliff et al. το 2010, έδειξε πως τα άτομα που κατανάλωσαν ένα πρωινό με αυγά (υψηλό σε πρωτεΐνες) έλαβαν λιγότερες χιλιοθερμίδες το 24 ωρο σε σχέση με εκείνα που έφαγαν ένα πρωινό με bagel (υψηλό σε υδατάνθρακες) ($p < 0,05$).

Βασική αιτιολογία για την απουσία μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού γεύματος μετά από ένα πρωινό γεύμα πλούσιο σε πρωτεΐνες, θα μπορούσε να είναι και σε αυτήν την περίπτωση η ποσότητα της πρωτεΐνης που περιέχεται στο πρωινό γεύμα. Ενδέχεται λοιπόν το επίπεδο πρωτεΐνης στο πρωινό, να ήταν αρκετά μικρό ώστε να μην προκαλέσει μείωση της ενεργειακής πρόσληψης στο μεσημεριανό γεύμα. Σε άλλες συγκρίσιμες μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκε επίδραση πρωτεϊνών στο μεσημεριανό γεύμα, τα επίπεδα πρωτεΐνης κυμάνθηκαν από 40-70% (Mikkelsen, Toubro, & Astrup, 2000; Pruessner et al., 2003; Zhu et. al., 2013) ποσότητες μεγαλύτερες της παρούσας μελέτης (35% περίπου) αλλά και αυτής των Emillien, et al., 2017 (30% περίπου). Άλλη μια αιτιολογία για την έλλειψη στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων μπορεί να ήταν η ίδια η σύσταση του μεσημεριανού. Το μεσημεριανό ήταν αποδεκτό και αρεστό από όλους τους εθελοντές, γεγονός που θα μπορούσε να προκαλέσει υψηλή πρόσληψη ανεξάρτητα από την πείνα. Επιπλέον, το μεσημεριανό γεύμα σερβιρίστηκε σε σταθερές μερίδες και ορισμένοι εθελοντές θα μπορούσαν να τρώνε μηχανικά μέχρι να αδειάσει το πιάτο ή να αισθάνονται υποχρεωμένοι να φάνε ολόκληρο το σερβίρισμα, κάτι που δεν είναι ασυνήθιστο συναίσθημα, ειδικά σε κοινωνικά περιβάλλοντα (Herman & Polivy, 2005; Kral, 2006).

5.4. ΕΠΙΠΕΔΑ FGF-21 ΣΕ ΚΑΘΕ ΧΡΟΝΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ ΓΙΑ ΤΙΣ ΔΥΟ ΔΟΚΙΜΕΣ

Με βάση τις ήδη υπάρχουσες μελέτες, η υποθεση της παρούσας μελέτης ήταν πως μετά την κατανάλωση πρωινού υψηλού σε υδατάνθρακες, θα υπήρχε μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων FGF-21 στο αίμα. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στα επίπεδα FGF-21 αίματος από το σημείο 0 min (πριν την κατανάλωση των πρωινών) έως το σημείο 240 min (πριν να καταναλωθεί το ad libitum γεύμα), ανεξάρτητα από το είδος του πρωινού που καταναλώθηκε.

Ο FGF21 δρα μέσω ενός υποδοχέα κυτταρικής επιφάνειας που αποτελείται από έναν συμβατικό υποδοχέα FGF σε σύμπλοκο με την b-Klotho, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη μονής διέλευσης (Owen et al., 2015). Το FGF21 διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Hsueh et al., 2007) και ασκεί πολλές από τις δράσεις του στον εγκέφαλο. Στον άνθρωπο, τα SNP μέσα και γύρω από το γονίδιο FGF21 συνδέονται με αλλαγές στην προτίμηση των μακροθρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων στην κατανάλωση υδατανθράκων και των

μειώσεων στην πρόσληψη λίπους και πρωτεΐνης (Chu et al., 2013; Tanaka et al., 2013). Αυτά τα ευρήματα αυξάνουν την πιθανότητα πρόσθετων επιδράσεων του FGF21 στον εγκέφαλο.

Μέχρι σήμερα, οι μελέτες για την διερεύνηση των επιπέδων FGF-21 στον άνθρωπο είναι περιορισμένες. Ωστόσο φαίνεται πως η αύξηση του FGF- 21 μετά από μεγάλη ποσότητα φαγητού, σχετίζεται με την πρόσληψη μεγάλης πρόσληψης υδατανθράκων και όχι με την κατανάλωση άλλων θρεπτικών συστατικών, όπως είναι το λιπος και οι πρωτεΐνες (Lundsgaard et al., 2016). Η γλυκόζη, η οποία είναι ένα σήμα τροφοδοσίας, επάγει την έκφραση του ανθρώπινου γονιδίου FGF-21 στο ήπαρ μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης δέσμησης στοιχείων απόκρισης υδατανθράκων (ChREBP). Ο FGF21 επάγεται επίσης στο ήπαρ ως απόκριση στη νηστεία. Τα κύρια σήματα νηστείας περιλαμβάνουν τον υποδοχέα άλφα που ενεργοποιείται από τον PPARα και την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) που διεγείρεται από τη γλυκαγόνη, η οποία αυξάνει την έκφραση του ανθρώπινου γονιδίου FGF-21 (Uebanso T, Taketani Y, Tamamoto et al., 2011). Αύξηση του FGF-21 φαίνεται επίσης και σε άλλες μορφές μεταβολικού στρες, συμπεριλαμβανομένων των κετογονικών διαιτών (Badman et al., 2007; Dushay et al., 2015; Inagaki et al., 2007; Sanchez et al. , 2009· Zhao et al., 2015). Οι παραλλαγές του γονιδίου FGF-21 σχετίζονται επίσης με αυξημένο ποσοστό πρόσληψης υδατανθράκων επομένως (Toft et al. 2008) αυτά τα δεδομένα μαζί υποδηλώνουν ότι το FGF21 θα μπορούσε να ρυθμίσει την όρεξη για τα θρεπτικά συστατικά.

Όπως παρατηρείται, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν συνάδουν με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Μελέτες σε τρωκτικά έχουν επίσης υπονοήσει τον ρόλο των υδατανθράκων στην επαγωγή του FGF21. Συγκεκριμένα η 12ωρη χορήγηση με υδατάνθρακες (που παρέχεται μετά από 24 ώρες νηστείας) αποδείχθηκε ότι επάγει το mRNA του FGF21 στο ήπαρ αρουραίων (Sanchez et al., 2009). Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη σε ποντίκια, στα οποία δόθηκαν 25 δίαιτες με ποικίλη σύνθεση μακροθρεπτικών συστατικών, έδειξε μια αθροιστική επίδραση της διατροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε πρωτεΐνες, στην αύξηση των επιπέδων FGF21 στην κυκλοφορία του αίματος (Solon-Biet et. al., 2016). Στην τρέχουσα μελέτη ωστόσο δεν παρατηρήσαμε αυξημένα επίπεδα FGF-21 ούτε στο σημείο 0 min, δηλαδή σε σημείο 10ωρης νηστείας πριν την χορήγηση πρωτεΐνης, αλλά ούτε και στη συνέχεια της μελέτης ανεξαρτήτως της σύστασης του πρωτεΐνης που χορηγήθηκε.

Παρόλο που έχει αποδειχθεί στους ανθρώπους ότι η εφάπαξ πρόσληψη μονοσακχαρίτη μπορεί να αυξήσει για λίγο τη συγκέντρωση FGF21 στο πλάσμα, ο ρόλος των διατροφικών υδατανθράκων σε μια συνηθισμένη δίαιτα (συμπεριλαμβανομένων κυρίως

πολυσακχαριτών, αλλά και δι- και μονοσακχαριτών) χωρίς περιορισμό πρωτεΐνης στον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Παρά τις αναφορές που αποδεικνύουν ότι η ασιτία και οι κετογονικές δίαιτες προκαλούν αύξηση του FGF2-1 σε ποντίκια, η αύξηση της συγκέντρωσης FGF21 στην κυκλοφορία δεν ανιχνεύεται παρά μόνο μετά από 7 και 10 ημέρες ασιτίας στους ανθρώπους (Lundasen et al., 2008; ,Fazeli et al., 2015) (κατι το οποίο δεν συνέβη στην παρούσα μελέτη) και οι αναφερόμενες επιδράσεις της κετογονικής δίαιτας είναι ασυνεπείς (Lundasen et al., 2008; Dushay et al., 2010). Επομένως, στο πλαίσιο των διατροφικών παρεμβάσεων η ρύθμιση του FGF21 μπορεί να διαφέρει μεταξύ ποντικού και ανθρώπου. Τα παραπάνω, μαζί με τον περιορισμένο αριθμό μελετών που διερευνούν τις αποκρίσεις επιπέδων FGF-21 στον άνθρωπο, ενδέχεται αν οδήγησαν στο μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα αυτής της μελέτης.

Όσον αφορά την προτίμηση συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών και την όρεξη, το 2016, αποδείχθηκε ότι ο FGF21 αναστέλλει επιλεκτικά την κατανάλωση σακχάρων και των πρωτογενών προϊόντων της ζύμωσής τους, την αιθανόλη, καθώς και του τεχνικού γλυκαντικού σακχαρίνης, αλλά όχι την πρόσληψη λίπους, πρωτεϊνών ή σύνθετων υδατανθράκων. Η μελέτη των Talukdar et al. 2016, έδειξε ότι η χρόνια έκθεση στον FGF21 μπορεί να μειώσει την προτίμηση των γλυκών σε ποντίκια και πρωτεύοντα. Όμοια αποτελέσματα έδειξαν και οι von Holstein-Rathlou et al. 2016, στην οποία ποντίκια που εκτέθηκαν στον FGF21, έδειξαν ότι υπήρχε μειωμένη προτίμηση σε μια διατροφή υψηλή σε φρουκτόζη.

Συνοπτικά τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι ο FGF-21 ρυθμίζει την προτίμηση υδατανθράκων και γλυκών σε ποντίκια, πιθήκους και σε ανθρώπους. Δεδομένου ότι τα επίπεδα του FGF21 στην κυκλοφορία του αίματος αυξάνονται ως απόκριση στην κατανάλωση υδατανθράκων (Dushay et al., 2015; Sanchez et al.,2009) αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα ρυθμιστικό μονοπάτι για τον περιορισμό της κατανάλωσης τους. Στα ποντίκια, επίσης, οι επιδράσεις στην προτίμηση του γλυκού (και του αλκοόλ) συσχετίζονται με μειώσεις στις συγκεντρώσεις ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, το οποίο συντονίζει τη συμπεριφορά ανταμοιβής. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια μηχανιστική βάση για τη συσχέτιση μεταξύ των SNPs μέσα και γύρω από το γονίδιο FGF21 με την προτίμηση σε μακροθρεπτικά συστατικά στους ανθρώπους (Chu et al., 2013; Tanaka et al., 2013).

Με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται πως ο FGF-21, αφενός αυξάνεται έπειτα από υπερκατανάλωση απλών υδατανθράκων και αιθανόλης, και αφετέρου τα υψηλά

επίπεδα του στην κυκλοφορία του αίματος, μπορεί να οδηγήσουν στην μείωση κατανάλωσης υδατανθράκων αλλά και αιθανόλης, υποδηλώνοντας την ύπαρξη ενός μηχανισμού στην οποία μια κατάσταση μπορεί να επιδράσει πάνω στην άλλη. Επιπλέον μπορεί να αυξηθεί και μέσω μιας κετογονικής δίαιτας και αυτό μπορεί να λειτουργήσει και ως μηχανισμός για την βελτίωση του μεταβολικού προφίλ σε ανθρώπους. Τα δεδομένα εμπλέκουν το συκώτι ως έναν απροσδόκητο ορμονικό ρυθμιστή της ειδικής για τα θρεπτικά συστατικά όρεξης και υποδηλώνουν ότι ο μηχανισμός της δράσης του FGF-21 μπορεί να οδηγήσει σε νέες παρεμβάσεις που βασίζονται σε μικρά μόρια για τη βελτίωση της ποιότητας της διατροφής.

5.5. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή έχει αρκετά πλεονεκτήματα, τόσο και μειονεκτήματα. Στα πλεονεκτήματα ανήκει αρχικά ο σχεδιασμός μελέτης. Πρόκειται για μια διπλή τυφλή, διασταυρούμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη, γεγονός που ενισχύει τη βαρύτητα του πειραματικού σχεδιασμού της. Οι ερευνητές έδωσαν με τυχαία σειρά ένα πρωινό ρόφημα στους εθελοντές χωρίς να γνωρίζει κανείς από αυτούς τη σύσταση του. Επιπλέον, στη μελέτη συμμετείχαν αποκλειστικά άντρες ηλικίας 18-40 ετών με σκοπό να αποφευχθούν πιθανά λάθη στα αποτελέσματα που θα μπορούσαν να προκύψουν λόγω των γυναικείων ορμονών (γυναικείος κύκλος). Η δραστηριότητα τους ήταν συγκεκριμένη, ήταν υγιείς, δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, επομένως μέσω αυτών απορρίφθηκαν άλλοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μελέτης (παθολογικές καταστάσεις, λήψη φαρμάκων κ.α.). Επιπλέον, η ανάκληση 24-ωρου που έγινε στους εθελοντές και η τήρηση του ιδίου περίπου διαιτολογίου μια μέρα πριν την παρέμβαση, ήταν βασική ώστε να αποφευχθούν πιθανές αλλαγές στην όρεξη λόγω τροποποίησης του διαιτολογίου την προηγούμενη ημέρα. Άλλο ένα βασικό πλεονέκτημα ήταν πως το γεύμα *ad libitum* δόθηκε στον κάθε εξεταζόμενο στα ίδια σκεύη και σε συγκεκριμένη ποσότητα σε κάθε παρέμβαση. Επιπρόσθετα, οι εθελοντές κατανάλωσαν το γεύμα μόνοι τους, σε ήσυχο δωμάτιο, για όσο χρόνο ήθελαν και χωρίς να επηρεάζεται η κατανάλωση φαγητού από εξωτερικούς παράγοντες (φαγητό παράλληλα με άλλα άτομα, φασαρία, περιορισμένος χώρος-χρόνος).

Ανάμεσα στα βασικά μειονεκτήματα της μελέτης, βρίσκεται ο μικρός αριθμός δείγματος που ίσως και να ευθύνεται για την έλλειψη στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Η έλλειψη γυναικών είναι επίσης άλλο ένα αρνητικό σημείο της μελέτης, αφού καθιστά

αδύνατον τα αποτελέσματα της μελέτης να απευθυνθούν και στο γυναικείο φύλο. Ένα ακόμα μειονέκτημα της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί η σύσταση του πρωινού. Το πρωινό πλούσιο σε υδατάνθρακες περιείχε μόνο υδατάνθρακες, ενώ το πρωίνο πλούσιο σε πρωτεΐνες, περιείχε και μια σημαντική ποσότητα υδατανθράκων που ίσως να επηρέασε τη σημαντικότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η όρεξη μελετήθηκε σε δυο μεμονωμένες ημέρες της παρέμβασης και ίσως αυτές να μην ήταν εντελώς αντιπροσωπευτικές. Όσον αφορά τον χώρο διεξαγωγής της παρέμβασης, μπορεί να αποτέλεσε απο μόνος του ένα συγχυτικό παράγοντα για την κατανάλωση γεύματος, αφού δεν ήταν οικείος από τους εθελοντές και αυτό ίσως επηρέασε την όρεξη και την επακόλουθη πρόσληψη τροφής. Τέλος, το ad libitum γεύμα που χορηγήθηκε στους εθελοντές ήταν εύγεστο και αρεστό από όλους και δόθηκε σε αφθονία. Τα παραπάνω ίσως οδήγησαν , αρχικά σε μεγαλύτερη κατανάλωση γεύματος λόγω αρεσκείας του, και έπειτα σε μηχανική κατανάλωση εως ότου να αδειάσει το πιάτο. Και για αυτούς τους λόγους δεν μπορεί να μπορεί να διεξαχθεί ένα σίγουρο συμπέρασμα για την κατανάλωση του γεύματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν πως η κατανάλωση δυο τύπων πρωινού (ένα πρωινό ρόφημα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και ένα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες) δεν φάνηκε να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την όρεξη, την πείνα, την επιθυμία για κατανάλωση φαγητού αλλά ούτε και τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και FGF-21 στην κυκλοφορία του αίματος. Ωστόσο τα ερευνητικά δεδομένα εως και σήμερα είναι διφορούμενα. Σημαντικό ρόλο στην έκβαση των αποτελεσμάτων φαίνεται να παίζει η ποσότητα της πρωτεΐνης που περιλαμβάνεται στο πρωινό, όπως και επίσης η τελική σύσταση του και το αν αυτο περιέχει ή όχι και υδατάνθρακες. Επομένως, για την διεξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων απαιτούνται νέες μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό δείγματος και διαφορετικό ερευνητικό πρωτόκολλο και ενδεχομένως με απομονωμένα μακροθρεπτικά συστατικά.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuesl HS, Polak JM & Bloom SR 1985 Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 89 1070–1077.

Angelin B, Larsson TE, Rudling M. Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators—a critical appraisal. *Cell Metab.* 2012;16(6):693–705.

Astbury NM, Taylor MA & Macdonald IA (2011) Breakfast consumption affects appetite, energy intake, and the metabolic and endocrine responses to foods consumed later in the day in male habitual breakfast

Badman, M.K., Pissios, P., Kennedy, A.R., Koukos, G., Flier, J.S., and Maratos-Flier, E. (2007). Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab.* 5, 426–437.

Bagdade JD, Bierman EL & Porte D Jr 1967 The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of Clinical Investigation* 46 1549–1557. (doi:10.1172/JCI105646)

Ball SD, Keller KR, Moyer-Mileur LJ, Ding Y, Donaldson D, Jackson WD (2003) Prolongation of satiety after low versus moderately high glycemic index meals in obese adolescents. *Pediatrics* 111(3):488–494

Barrachina MD, Martinez V, Wang L, Wei JY & Tache Y 1997 Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice. *PNAS* 94 10455–10460. (doi:10.1073/pnas.94.19.10455)

Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA et al. 2002 Gut hormone PYY(3–36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418 650–654. (doi:10.1038/nature00887)

Baura GD, Foster DM, Porte D Jr, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C & Schwartz MW 1993 Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *Journal of Clinical Investigation* 92 1824–1830. (doi:10.1172/JCI116773)

Beasley JM, Ange BA, Anderson CA, Miller ER 3rd, Erlinger TP, Holbrook JT, Sacks FM, Appel LJ. Associations between macronutrient intake and self-reported appetite and fasting levels of appetite hormones: results from the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease. *Am J Epidemiol.* 2009;169(7):893–900. doi:10.1093/aje/kwn415. PMID:19224977.

Bellissimo N, Fansabedian T, Wong VCH, Totosy de Zepetnek JO, Brett NR, Schwartz A, Cassin S, Sutor K, Rousseau D. Effect of Increasing the Dietary Protein Content of Breakfast on Subjective Appetite, Short-Term Food Intake and Diet-Induced Thermogenesis in Children. *Nutrients.* 2020 Oct 2;12(10):3025. doi: 10.3390/nu12103025. PMID: 33023221; PMCID: PMC7601774.

Betts JA, Thompson D, Richardson JD et al. (2011) Bath Breakfast Project (BBP) – examining the role of extended daily fasting in human energy balance and associated health outcomes: study protocol for a randomised controlled trial [ISRCTN31521726]. *Trials* 12, 172–184.

Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA et al. (2013) Prospective study of breakfast eating and incident coronary heart disease in a cohort of male US health professionals. *Circulation* 128, 337–343.

Challis BG, Pinnock SB, Coll AP, Carter RN, Dickson SL & O’Rahilly S 2003 Acute effects of PYY3–36 on food intake and hypothalamic neuro-peptide expression in the mouse. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 311 915–919. (doi:10.1016/j.bbrc.2003.10.089)

Cho S, Dietrich M, Brown CJP et al. (2003) The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Coll Nutr* 22, 296–302.

Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K et al. (2015) Carbohydrate-rich breakfast attenuates glycaemic, insulinemic and ghrelin response to ad libitum lunch relative to morning fasting in lean adults. *Br J Nutr* 114, 98–107

Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K et al. (2015) Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int J Obes* [Epublication ahead of print version].

Chu, A.Y., Workalemahu, T., Paynter, N.P., Rose, L.M., Giulianini, F., Tanaka, T., Ngwa, J.S., Qi, Q., Curhan, G.C., Rimm, E.B., et al.; CHARGE Nutrition Working Group; DietGen Consortium (2013). Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Hum. Mol. Genet.* 22, 1895–1902.

Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LG, Clements M, Al-Qassab H, Heffron H, Xu AW et al. 2007 AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *Journal of Clinical Investigation* 117 2325–2336. (doi:10.1172/JCI31516)

Clayton DJ, Barutcu A, Machin C et al. (2015) Effect of breakfast omission on energy intake and evening exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 47, 2645–2652.

Clayton DJ, Stensel DJ & James LJ (2015) Effect of breakfast omission on subjective appetite, metabolism, acylated ghrelin and GLP-17–36 during rest and exercise. *Nutrition* [Epublication ahead of print version].

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al. 1996 Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine* 334 292–295. (doi:10.1056/NEJM199602013340503)

Desai, B. N., Singhal, G., Watanabe, M., Stevanovic, D., Lundasen, T., Fisher, F. M., Mather, M. L., Vardeh, H. G., Douris, N., Adams, A. C., Nasser, I. A., FitzGerald, G. A., Flier, J. S., Skarke, C., & Maratos-Flier, E. (2017). Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is robustly induced by ethanol and has a protective role in ethanol associated liver injury. *Molecular metabolism*, 6(11), 1395–1406. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.08.004>

Ding X, Boney-Montoya J, Owen BM, et al. β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism. *Cell Metab.* 2012;16(3):387–393.

Dushay, J., Chui, P.C., Gopalakrishnan, G.S., Varela-Rey, M., Crawley, M., Fisher, F.M., Badman, M.K., Martinez-Chantar, M.L., and Maratos-Flier, E. (2010). Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 139, 456–463.

Dushay, J.R., Toschi, E., Mitten, E.K., Fisher, F.M., Herman, M.A., and Maratos-Flier, E. (2014). Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans. *Mol. Metab.* 4, 51–57.

Elmqvist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS & Saper CB 1998 Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 395 535–547. (doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19980615)395:4<535::AID-CNE903.0.CO;2-2)

Evangelou E et al. (2018). Genome-wide association and functional studies identify 46 novel loci for alcohol consumption and suggest common genetic mechanisms with neuropsychiatric disorders. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/453332>.

Fazeli, P.K., Lun, M., Kim, S.M., Bredella, M.A., Wright, S., Zhang, Y., Lee, H., Catana, C., Klibanski, A., Patwari, P., and Steinhauser, M.L. (2015). FGF21 and the late adaptive response to starvation in humans. *J. Clin. Invest.* 125, 4601–4611.

Flint A, Raben A, Blundell JE et al. (2000) Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes* 24, 38–48.

Frayling TM, Beaumont RN, Jones SE, Yaghootkar H, Tuke MA, Ruth KS, Casanova F, West B, Locke J, Sharp S, Ji Y, Thompson W, Harrison J, Etheridge AS, Gallins PJ, Jima D, Wright F, Zhou Y, Innocenti F, Lindgren CM, Grarup N, Murray A, Freathy RM, Weedon MN, Tyrrell J & Wood AR (2018). A common allele in FGF21 associated with sugar intake is associated with body shape, lower total body-fat percentage, and higher blood pressure. *Cell Rep* 23, 327–336.

Galman, C., Lunda^osen, T., Kharitononkov, A., Bina, H.A., Eriksson, M., Hafstro^om, I., Dahlin, M., Amark, P., Angelin, B., and Rudling, M. (2008). The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPARalpha activation in man. *Cell Metab.* 8, 169–174.

Gibbs J & Smith GP 1977 Cholecystokinin and satiety in rats and rhesus monkeys. *American Journal of Clinical Nutrition* 30 758–761.

Gonzalez JT, Veasey RC, Rumbold PLS et al. (2013) Breakfast and exercise contingently affect postprandial metabolism and energy balance in physically active males. *Br J Nutr* 110, 721–732.

Greenberg, A.S.; Obin, M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 461–465.

Gwin JA, Leidy HJ. A Review of the Evidence Surrounding the Effects of Breakfast Consumption on Mechanisms of Weight Management. *Adv Nutr.* 2018 Nov 1;9(6):717-725. doi: 10.1093/advances/nmy047. PMID: 30204837; PMCID: PMC6247188.

Hsuchou, H., Pan, W., and Kastin, A.J. (2007). The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood. *Peptides* 28, 2382–2386.

Hursel RL, van der Zee L, Westerterp-Plamtemga MS (2010) Effects of a breakfast yoghurt, with additional total whey protein or caseinomacropeptide-depleted alpha-lactalbumin-enriched whey protein, on diet-induced thermogenesis and appetite suppression. *Brit J Nutr* 103(5):775–780

Inagaki, T., Dutchak, P., Zhao, G., Ding, X., Gautron, L., Parameswara, V., Li, Y., Goetz, R., Mohammadi, M., Esser, V., et al. (2007). Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab.* 5, 415–425.

Itoh N, Ohta H, Konishi M. Endocrine FGFs: evolution, physiology, pathophysiology, and pharmacotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:154.

Jovanovic A, Leverton E, Solanky B et al. (2009) The second meal phenomenon is associated with enhanced muscle glycogen storage in humans. *Clin Sci* 117, 119–127.

Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Thornton J & Smith GP 1981 C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in man. *American Journal of Clinical Nutrition* 34 154–160.

Kreymann B, Williams G, Ghatgei MA & Bloom SR 1987 Glucagon-like peptide-1 7–36: a physiological incretin in man. *Lancet* 2 1300–1304. (doi:10.1016/S0140-6736(87)91194-9)

Krog-Mikkelsen I, Sloth B, Dimitrov D, Tetens I, Björck I, Flint A, Holst JJ, Astrup A, Elmståhl H, Raben A (2011) A low glycaemic index diet does not affect postprandial energy metabolism but decreases postprandial insulinemia and increases fullness rating in healthy women. *J Nutr* 141(9):1679–1684

Laeger, T., Henagan, T.M., Albarado, D.C., Redman, L.M., Bray, G.A., Noland, R.C., Münzberg, H., Hutson, S.M., Gettys, T.W., Schwartz, M.W., and Morrison, C.D. (2014). FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J. Clin. Invest.* 124, 3913–3922.

Layman, D.K. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J. Nutr.* 2003, 133, 261S–267S. [CrossRef]

Layman, D.K.; Baum, J.I. Dietary protein impact on glycemic control during weight loss. *J. Nutr.* 2004, 134, 968S–973S. [CrossRef] [PubMed]

Lee J, Martin E, Paulino G, de Lartigue G & Raybould HE 2011 Effect of ghrelin receptor antagonist on meal patterns in cholecystokinin type 1 receptor null mice. *Physiology & Behavior* 103 181–187. (doi:10.1016/j.physbeh.2011.01.018)

Lee S, Choi J, Mohanty J, et al. Structures of β -klotho reveal a ‘zip code’-like mechanism for endocrine FGF signalling. *Nature*. 2018;553(7689):501–505.

Lin, Z., Gong, Q., Wu, C., Yu, J., Lu, T., Pan, X., Lin, S., and Li, X. (2012). Dynamic change of serum FGF21 levels in response to glucose challenge in human. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, E1224–E1228.

Lundsgaard, A.M., Fritzen, A.M., Sjøberg, K.A., Myrmel, L.S., Madsen, L., Wojtaszewski, J.F.P., Richter, E.A., and Kiens, B. (2016). Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates. *Mol. Metab.* 6, 22–29.

Maida, A., Zota, A., Sjøberg, K.A., Schumacher, J., Sijmonsma, T.P., Pfenninger, A., Christensen, M.M., Gantert, T., Fuhrmeister, J., Rothermel, U., et al. (2016). A liver stress-endocrine nexus promotes metabolic integrity during dietary protein dilution. *J. Clin. Invest.* 126, 3263–3278.

Mao, Y.; Tokudome, T.; Kishimoto, I. Ghrelin as a treatment for cardiovascular diseases. *Hypertension* 2014, 64, 450–454. [CrossRef] [PubMed]

Marangoni F, Poli A, Agostoni C et al. (2009) A consensus document on the role of breakfast in the attainment and maintenance of health and wellness. *Acta Biomed* 80, 166–171.

Meddens SFW et al. (2018). Genomic analysis of diet composition finds novel loci and associations with health and lifestyle. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/383406>.

Meinert L, Kehlet U, Aaslyng MD. Consuming pork proteins at breakfast reduces the feeling of hunger before lunch. *Appetite*. 2012 Oct;59(2):201-3. doi: 10.1016/j.appet.2012.04.018. Epub 2012 Apr 30. PMID: 22554612.

Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC et al. (2012) Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *Am J Clin Nutr* 95, 1182–1189.

Merchenthaler I, Lane M & Shughrue P 1999 Distribution of pre-pro- glucagon and glucagon-like peptide-1 receptor messenger RNAs in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology* 403 261–280. (doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19990111)403:2!261::AID-CNE803.0.CO;2-5)

Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fofelle F, Ferre P, Birnbaum MJ et al. 2004 AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428 569–574. (doi:10.1038/nature02440)

Missimer A, DiMarco DM, Andersen CJ, Murillo AG, Vergara-Jimenez M, Fernandez ML. Consuming Two Eggs per Day, as Compared to an Oatmeal Breakfast, Decreases Plasma Ghrelin while Maintaining the LDL/HDL Ratio. *Nutrients*. 2017 Jan 29;9(2):89. doi: 10.3390/nu9020089. PMID: 28146063; PMCID: PMC5331520.

Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T & Schwartz GJ 1997 Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *American Journal of Physiology* 272 R1245–R125

Moran, L.J.; Noakes, M.; Clifton, P.M.; Wittert, G.A.; Tomlinson, L.; Galletly, C.; Luscombe, N.D.; Norman, R.J. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3337–3344. [CrossRef] [PubMed]

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K & Matsukura S 2001 A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409 194–198. (doi:10.1038/35051587)

Ohlsson, B., Höglund, P., Roth, B. and Darwiche, G. (2016). Modification of a traditional breakfast leads to increased satiety along with attenuated plasma increments of glucose, C-peptide, insulin, and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in humans. *Nutrition Research*, 36(4), pp.359–368.

Otto, B.; Heldwein, W.; Otto, C.; Huptas, S.; Parhofer, K.G. Effect of a high-fat meal on the postprandial ghrelin response. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 84, 664–665. [PubMed]

Owen, B.M., Mangelsdorf, D.J., and Kliewer, S.A. (2015). Tissue-specific actions of the metabolic hormones FGF15/19 and FGF21. *Trends Endocrinol. Metab.* 26, 22–29.

Palacios OM, Edirisinghe I, Wilcox ML, Burton-Freeman B, Xiao D, Maki KC. A Lean Pork-Containing Breakfast Reduces Hunger and Glycemic Response Compared to a Refined Carbohydrate-Containing Breakfast in Adults with Prediabetes. *J Am Coll Nutr.* 2018 May-Jun;37(4):293-301. doi: 10.1080/07315724.2017.1396266. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29425470.

Papakonstantinou E, Orfanakos N, Farajian P, Kapetanidou AE, Makariti IP, Grivokostopoulos N, Ha MA, Skandamis PN. Short-term effects of a low glycemic index carb-containing snack on energy intake, satiety, and glycemic response in normal-weight, healthy adults: Results from two randomized trials. *Nutrition.* 2017 Oct;42:12-19. doi: 10.1016/j.nut.2017.05.011. Epub 2017 May 31. PMID: 28870473

Pereira MA, Erickson E, McKee P et al. (2011) Breakfast frequency and quality may affect glycemia and appetite in adults and children. *J Nutr* 141, 163–168.

Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G et al (2003) Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 28:916–931

Purslow LR, Sandhu MS, Forouhi N et al. (2008) Energy intake at breakfast and weight change: prospective study of 6,764 middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 167, 188–192.

Ratliff J, Leite JO, de Ogburn R, Puglisi MJ, VanHeest J, Fernandez ML. Consuming eggs for breakfast influences plasma glucose and ghrelin, while reducing energy intake during the next 24 hours in adult men. *Nutr Res.* 2010 Feb;30(2):96-103. doi: 10.1016/j.nutres.2010.01.002. PMID: 20226994.

Russek M (1981). Current status of the hepatostatic theory of food intake control. *Appetite* 2, 137–143. Sanchez-Roige S, Palmer AA, Fontanillas P, Elson SL & 23andMe Research Team (2018). Genome-wide association study meta-analysis of the Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) in two population-based cohorts (N=141,932). *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/275917>.

Sanchez, J., Palou, A., Pico, C., 2009. Response to carbohydrate and fat refeeding in the expression of genes involved in nutrient partitioning and metabolism: striking effects on fibroblast growth factor-21 induction. *Endocrinology* 150:5341e5350.

Skov, A.R.; Toubro, S.; Ronn, B.; Holm, L.; Astrup, A. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999, 23, 528–536.

Søberg, S., Sandholt, C. H., Jespersen, N. Z., Toft, U., Madsen, A. L., von Holstein-Rathlou, S., Grevengoed, T. J., Christensen, K. B., Bredie, W., Potthoff, M. J., Solomon, T., Scheele, C., Linneberg, A., Jørgensen, T., Pedersen, O., Hansen, T., Gillum, M. P., & Grarup, N. (2017). FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell metabolism*, 25(5), 1045–1053.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.009>

Solon-Biet, S.M., Cogger, V.C., Pulpitel, T., Heblinski, M., Wahl, D., McMahon, A.C., Warren, A., Durrant-Whyte, J., Walters, K.A., Krycer, J.R., et al. (2016). Defining the nutritional and metabolic context of FGF21 using the geometric framework. *Cell Metab.* 24, 555–565.

Stubbs RJ, vanWyk MC, Johnstone AM, Harbron CG (1996) Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance. *Euro J Clin Nutr.* 50(7):409–417

Talukdar, S., Owen, B. M., Song, P., Hernandez, G., Zhang, Y., Zhou, Y., Scott, W. T., Paratala, B., Turner, T., Smith, A., Bernardo, B., Müller, C. P., Tang, H., Mangelsdorf, D. J., Goodwin, B., & Kliewer, S. A. (2016). FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference. *Cell metabolism*, 23(2), 344–349. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.008>

Tanaka, T., Ngwa, J.S., van Rooij, F.J., Zillikens, M.C., Wojczynski, M.K., Frazier-Wood, A.C., Houston, D.K., Kanoni, S., Lemaitre, R.N., Luan, J., et al. (2013). Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 97, 1395–1402.

Thomas EA, Higgins J, Bessesen DH et al. (2015) Usual breakfast eating habits affect response to breakfast skipping in overweight women. *Obesity* 23, 750–759.

Timlin MT & Pereira MA (2007) Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases. *Nutr Rev* 65, 268–281.

Toft, U., Kristoffersen, L., Ladelund, S., Bysted, A., Jakobsen, J., Lau, C., Jørgensen, T., Borch-Johnsen, K., and Ovesen, L. (2008). Relative validity of a food frequency questionnaire used in the Inter99 study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 62, 1038–1046.

Tordoff ME & Friedman MI (1986). Hepatic portal glucose infusions decrease food intake and increase food preference. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 251, R192–R196.

Tordoff MG & Friedman MI (1988). Hepatic control of feeding: effect of glucose, fructose, and mannitol infusion. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 254, R969–R976.

Tschop M, Smiley DL & Heiman ML 2000 Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407 908–913. (doi:10.1038/35038090)

Uebanso T, Taketani Y, Tamamoto H, et al. Paradoxical regulation of human & FGF21 by both fasting and feeding signals: is FGF21 a nutritional adaptation factor? *PLoS One* 2011; 6:e22976.

Vander JS, Marth JM, Khosla P, Jen KL, Dhurandhar NV (2005) Short-term effect of eggs on satiety in overweight and obese subjects. *J Am Coll Nutr* 24(6):510–515

Vienberg, S.G., Jacobsen, S.H., Worm, D., Hvolris, L.E., Naver, L., Almdal, T., Hansen, D.L., Wulff, B.S., Clausen, T.R., Madsbad, S., et al. (2017). Increased glucose-stimulated FGF21 response to oral glucose in obese nondiabetic subjects after Roux-en-Y gastric bypass. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 86, 156–159.

von Holstein-Rathlou, S., & Gillum, M. P. (2019). Fibroblast growth factor 21: an endocrine inhibitor of sugar and alcohol appetite. *The Journal of physiology*, 597(14), 3539–3548. <https://doi.org/10.1113/JP277117>

von Holstein-Rathlou, S., BonDurant, L.D., Peltekian, L., Naber, M.C., Yin, T.C., Claflin, K.E., Urizar, A.I., Madsen, A.N., Ratner, C., Holst, B., et al. (2016). FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell Metab.* 23, 335–343.

Warren JM, Henry CJ, Simonite V (2003) Low glycemic index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics* 112(5):E414–E419

Weigle, D.S.; Breen, P.A.; Matthys, C.C.; Callahan, H.S.; Meeuws, K.E.; Burden, V.R.; Purnell, J.Q. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 82, 41–48.

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA & Bloom SR 2001 Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 5992. (doi:10.1210/jc.86.12.5992)

Zakhari, J.S.; Zorrilla, E.P.; Zhou, B.; Mayorov, A.V.; Janda, K.D. Oligoclonal antibody targeting ghrelin increases energy expenditure and reduces food intake in fasted mice. *Mol. Pharm.* 2013, 9, 281–289. [CrossRef] [PubMed]

Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang UE, Drewe J, Beglinger C, Schmidt A, Borgwardt S. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Sep;80:457-475. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.013. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28669754.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM 1994 Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372 425–432. (doi:10.1038/372425a0)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 17676 ΑΘΗΝΑ – ☎: +30 210 9549100, FAX: +30 210 9577050

Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής

Ο/Η

με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στην Κλινική Μελέτη με τίτλο «Η επίδραση της κατανάλωσης πρωτεϊνών με διαφορετική σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά στην όρεξη και στα επίπεδα κυτταροκινών που σχετίζονται με την όρεξη», η οποία θα διεξαχθεί στο Τμήμα Επιστήμης Διατροφολογίας-Διατροφής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, υπό την επίβλεψη του επίκουρου καθηγητή Κωνσταντίνου Αναστασίου.

Βεβαιώνω ότι έχω ενημερωθεί προφορικά για το πεπραγμένο πρωτόκολλο, τη φύση και το σκοπό του. Μου έχει γίνει γνωστό ότι η έρευνα περιλαμβάνει την συμπλήρωση ερωτηματολογίων, τα οποία περιλαμβάνουν ερωτήσεις για δημογραφικά στοιχεία, κατάσταση υγείας, διατροφικές συνήθειες και φυσική δραστηριότητα, όπως επίσης και λήψη βιολογικών δειγμάτων.

Έχω ενημερωθεί ότι θα προσέλθω στο χώρο του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου όπου:

1. Κατά την πρώτη επίσκεψή θα γίνει πλήρης ενημέρωση για τους σκοπούς της μελέτης, τις υποχρεώσεις που απορρέουν από τη συμμετοχή μου σε αυτή και θα ληφθούν ιατρικό ιστορικό και άλλα στοιχεία μου στο αρχείο.
2. Κατά την δεύτερη επίσκεψή μου θα προσέλθω στο εργαστήριο σε κατάσταση νηστείας. Θα γίνει μία αιμοληψία και στην συνέχεια θα καταναλώσω ένα πρωινό γεύμα σε υγιή μορφή. Μετά από αυτό θα γίνουν αιμοληψίες κάθε μεσημέρι, για 2 ώρες και στην συνέχεια στην 3^η και 4^η ώρα. Κατά τα χρονικά αυτά διαστήματα θα γίνεται επίσης και εκτίμηση παραμέτρων της όρεξης, με αναλογικές κλίμακες. Στην συνέχεια θα μου δοθεί ένα γεύμα, όπου θα κληθώ να καταναλώσω όση ποσότητα επιθυμώ μέχρι να χορητώσω.
3. Θα ακολουθήσει μια περίοδος εκπαύσεως τουλάχιστον 3 εβδομάδων.
4. Στην συνέχεια θα επαναληφθεί το βήμα 2, με διαφορετική σύσταση στο πρωινό γεύμα.



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 17676 ΑΘΗΝΑ – ☎: +30 210 9549100, FAX: +30 210 9577050

1. Πιθανά ερωτήματα μου σχετικά με οποιαδήποτε διαδικασία της μελέτης θα απαντηθούν πλήρως από τον υπεύθυνο της μελέτης, Επίκουρο Καθηγητή Κωνσταντίνου Αναστασίου.
2. Διατηρώ το δικαίωμα να αποσύρω την αποδοχή συμμετοχής μου στη μελέτη και να διακόψω τη συμμετοχή μου, χωρίς προκατάληψη ανεξαρτήτως του σταδίου της μελέτης. Επίσης αναγνωρίζω ότι η συμμετοχή μου μπορεί να τερματιστεί σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης από τον Επίκουρο Καθηγητή Κωνσταντίνου Αναστασίου.
3. Οποιαδήποτε πληροφορία αφορά σε εμένα και τα αποτελέσματα των εξετάσεων μου θα παραμείνουν απόρρητα.

Εγώ, ο/η υπογράφων/ουσα δίνω με ελεύθερη βούληση τη συναίνεσή μου για την αυστηρά εθελοντική συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή υπό την επίβλεψη του Επίκουρου Καθηγητή Κωνσταντίνου Αναστασίου.

Ονοματεπώνυμο Υπευθύνου Μελέτης:

Κωνσταντίνος Αναστασίου

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διατροφολογίας-Διατροφής

Ελευθερίου Βενιζέλου 70, 17671, Καλλιθέα

Τηλ. 2109549181, e-mail: acostas@hua.gr

Ημερομηνία/...../.....

Ο εθελοντής,

Ο Επιστημ. Υπεύθυνος,

Μάρτυρας,

Ερωτηματολόγιο Δημογραφικών Στοιχείων.

Κωδικός:

Όνοματεπώνυμο:	
Ημ. Γέννησης:	
Υψος:	
Βάρος:	
Νόσημα (τελευταίος μήνας):	
Φαρμακευτική αγωγή (τελευταίος μήνας):	

1

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Ημερομηνία ανακαλούμενης ημέρας: _____

Ανακαλούμενη ημίτρα: _____

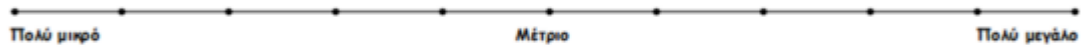
[illegible]

Οπτικές Αναλογικές κλίμακες VAS.

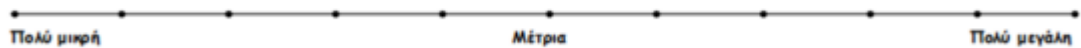
Κωδικός _____ Χρονικό Σημείο: 0 min

Πώς θα αξιολογούσατε τα παρακάτω αισθήματα σχετικά με το φαγητό;

Αίσθημα πείνας;

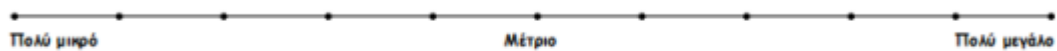


Επιθυμία για φαγητό;

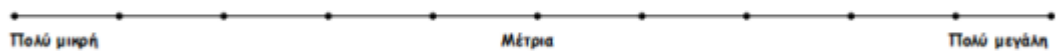


Κωδικός _____ Χρονικό Σημείο: μετά το γεύμα

Αίσθημα πείνας;



Επιθυμία για φαγητό;



Αίσθημα «πληρότητας» («χορτασμένος»);

