



ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**

Αθήνα, 2013



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



Η παρούσα έρευνα έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.



ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**

ΤΗΣ
ΙΩΑΝΝΑΣ ΝΤΑΛΛΑ, MSc

Η έγκριση της παρούσας διδακτορικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (N 5343/1932, άρθρο 202).

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Β. ΔΕΔΟΥΣΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)	Αναπληρωτής Καθηγητής Κυτταρικής & Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΜΑΙΡΗ ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ	Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής & Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας - Νεανικού Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό-Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Β. ΔΕΔΟΥΣΗΣ	Αναπληρωτής Καθηγητής Κυτταρικής & Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΜΑΙΡΗ ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ	Επίκουρη Καθηγήτρια Διατροφής & Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΑΝΑΚΑ-GANTENBEIN	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας - Νεανικού Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό-Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΡΟΥΣΟΣ	Καθηγητής Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό-Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΟΣΧΟΝΑΣ	Καθηγητής Γενικής Βιολογίας - Ιατρική Μοριακή Γενετική, Ιατρική Σχολή, Παν/μιο Πατρών
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ	Λέκτορας Βιολογίας του Ανθρώπου, Μοριακή Γενετική, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
ΙΩΑΝΝΑ-ΡΑΧΗΛ ΣΥΝΟΔΙΝΟΥ	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό-Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

*it had long since come to my attention that
people of accomplishment rarely sat back
and let things happen to them.
they went out and happened to things.*

- leonardo da vinci

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη του Αναπληρωτή Καθηγητή κ Γεωργίου Β. Δεδούση. Η έρευνα αυτή έχει συγχρηματοδοτηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Κατ' αρχάς, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κο Δεδούση για την εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου για την εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής, για την βοήθεια και καθοδήγησή του καθώς και για την εποικοδομητική συνεργασία μας κατά την διάρκεια όλων αυτών των ετών, η οποία διαμόρφωσε τα ερευνητικά μου ενδιαφέροντα.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Επίκουρη Καθηγήτρια κα Μαίρη Γιαννακούλια για την συνεργασία μας, την σημαντική βοήθεια και καθοδήγησή της στην μελέτη των διατροφικών παραγόντων στην παχυσαρκία, καθώς και για τις πολύτιμες διορθώσεις και τα σχόλιά της για το κείμενο αυτό. Στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Χριστίνα Κανακά-Gantenbein οφείλω επίσης ιδιαίτερες ευχαριστίες για την συνεργασία μας όπως και για τις παρατηρήσεις και συμβουλές της.

Ξεχωριστές ευχαριστίες οφείλω στην Δρ Ελευθερία Ζεγγίνη, Leader of Applied Statistical Genetics Group και την ομάδα της για την φιλοξενία και την εκπαίδευση μου στην στατιστική επεξεργασία των γενετικών δεδομένων, που μου παρείχε στο Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, UK καθώς για την συνεχή καθοδήγηση και βοήθειά της.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στους εφήβους εθελοντές της μελέτης αυτής καθώς και στους γονείς/κηδεμόνες τους για την συμμετοχή τους στην μελέτη, στους διευθυντές και καθηγητές των σχολείων για την καθοριστική βοήθειά τους καθώς και σε όλους τους προπτυχιακούς και μεταπτυχιακούς φοιτητές τους Τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφής και τους παιδιάτρους που συμμετείχαν κατά περιόδους στην παρούσα έρευνα. Δεν θα μπορούσα επίσης να παραλείψω να ευχαριστήσω τις Δρ Ειρήνη Λουίζου, Δρ Ειρήνη Θεοδωράκη και Δρ Σταυρούλα Κανόνη καθώς και τις υποψήφιες διδάκτορες Αλίνα Φαρμάκη και Έφη Κατσαρέλη για την συνεργασία μας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τις πολύ καλές μου φίλες, Εύη Σπανουδάκη και Κατερίνα Χαिरακάκη που ήταν δίπλα μου όλα αυτά τα χρόνια στις καλές αλλά και δύσκολες στιγμές και ελπίζω να είναι κοντά μου και στα επόμενα που θα έρθουν!

Τέλος, τις μεγαλύτερές μου ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στους γονείς μου, Νίκο και Φωτεινή, καθώς και τον αδερφό μου, Γιάννη, χωρίς την ανιδιοτελή υποστήριξη και βοήθεια – οικονομική και ηθική – των οποίων, πολλές φιλοδοξίες μου, όπως και η εκπόνηση αυτής της διατριβής, θα ήταν ανέφικτα όνειρα!

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή Η αύξηση του επιπολασμού της κοινής παχυσαρκίας οφείλεται στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διατροφή. Η ‘αντίδραση’ των ατόμων στους παράγοντες αυτούς όμως, φαίνεται να καθορίζεται από γενετικούς παράγοντες. Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν εντοπίσει περισσότερες από 50 περιοχές που συσχετίστηκαν με διάφορους δείκτες παχυσαρκίας. Ωστόσο, η επίδραση του καθενός χωριστά ή/και η αθροιστική τους επίδραση στον κίνδυνο της παχυσαρκίας είναι μικρή. Οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων, που περιγράφουν την επίδραση του συνδυασμού τους, η οποία διαφέρει από την επίδραση του κάθε παράγοντα χωριστά, ίσως εξηγούν ένα μέρος του κινδύνου της παχυσαρκίας.

Σκοπός Η διερεύνηση της επίδρασης διατροφικών και γενετικών παραγόντων καθώς επίσης και των αλληλεπιδράσεων τους σε δείκτες παχυσαρκίας σε παιδιά εφηβικής ηλικίας της μελέτης TEENAGE.

Μεθοδολογία Η μελέτη TEENAGE αποτελεί μία συγχρονική μελέτη 857 (54,8% κορίτσια) παιδιών Ελληνικής καταγωγής ηλικίας $13,4 \pm 0,9$ ετών, στα οποία αξιολογήθηκαν ανθρωπομετρικά, διατροφικά και δημογραφικά δεδομένα, χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και στα οποία πραγματοποιήθηκε κλινική εξέταση και αιμοληψία. Η απομόνωση βιολογικών υλικών περιελάμβανε δείγματα ορού, πλάσματος και γενετικού υλικού. Πραγματοποιήθηκε σάρωση του γονιδιώματος με τη χρήση του Illumina HumanOmniExpress BeadChips (Illumina, San Diego, USA) στο ερευνητικό κέντρο Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK. Ακολούθησε ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος με ανθρωπομετρικούς δείκτες (ΔΜΣ, κίνδυνος υπέρβαρου και παχυσαρκίας, περιφέρεια μέσης, λόγος περιφέρειας μέσης/ύψος και λιπώδης μάζα). Διερευνήθηκε η επίδραση διατροφικών παραγόντων, που έχουν μελετηθεί για την συσχέτισή τους με την παιδική παχυσαρκία, και ήδη γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία στους ίδιους δείκτες καθώς επίσης και οι αλληλεπιδράσεις τους στον ΔΜΣ. Η αθροιστική επίδραση

των διατροφικών και γενετικών παραγόντων εκτιμήθηκε με την χρήση δεικτών [δείκτης Obesity Preventive Score (OPS) και KIDMED και Genetic Risk Score-34 (GRS-34) αντίστοιχα].

Αποτελέσματα Συνολικά, 24,3% και 6,5% των παιδιών της μελέτης ήταν υπέρβαρα και παχύσαρκα αντίστοιχα. Συνολικά 29,0% των εφήβων ήταν υποαναφορείς. Μετά τον αποκλεισμό τους και έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, τα οικογενειακά γεύματα και οι δείκτες OPS και KIDMED συσχετίστηκαν αρνητικά ($p < 0,05$) σχεδόν με όλους τους δείκτες παχυσαρκίας. Αν και δεν εντοπίστηκε κάποιος νέος πολυμορφισμός για τους δείκτες παχυσαρκίας ($p > 5,0 * 10^{-8}$), οι πολυμορφισμοί των *FTO*, *TMEM18*, *BDNF*, *FAIM2*, *RBJ*, *QPCTL* και *ZNF608* συσχετίστηκαν με τον ΔΜΣ ή/και τον κίνδυνο υπέρβαρου τουλάχιστον σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας ($p < 0,05$) μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία. Συνολικά, η κατεύθυνση της επίδρασης 27 από τους 34 πολυμορφισμούς ήταν ίδια ($p = 0,0004$) με αυτή που δημοσιεύθηκε από τις δύο μετα-αναλύσεις. Ο δείκτης GRS-34 συσχετίστηκε με τον ΔΜΣ ($\beta = 0,17\text{kg/m}^2/\text{αλληλόμορφο}$, $p < 0,001$) και με τον κίνδυνο υπέρβαρου ($OR = 1,09$, 95% CI: 1,04-1,16, $p = 0,001$). Εντοπίστηκαν αρκετές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των 34 πολυμορφισμών με διατροφικούς παράγοντες στον ΔΜΣ ($p < 0,05$). Η αλληλεπίδραση του GRS-34 με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood στον ΔΜΣ των παιδιών ήταν επίσης σημαντική ($p = 0,048$). Η αύξηση του GRS-34 κατά 5 αλληλόμορφα κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ ($p = 3,1 * 10^{-4}$) μόνο στα άτομα με συχνότερη κατανάλωση γευμάτων αυτού του τύπου.

Συμπεράσματα Ορισμένοι διατροφικοί παράγοντες ίσως επηρεάζουν μόνο ένα μέρος του πληθυσμού με αυξημένη γενετική προδιάθεση για την παχυσαρκία ή αντίστροφα ορισμένοι γενετικοί παράγοντες ίσως επηρεάζουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας μόνο κατά την έκθεση σε κάποιον διατροφικό παράγοντα. Η αξιολόγηση της συνδυαστικής επίδρασης και των δύο από την παιδική ηλικία ακόμη ίσως συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της παχυσαρκίας.

ABSTRACT

Background Although the increased obesity levels have been attributed to environmental changes such as dietary changes, a strong genetic component has also been shown to contribute to obesity epidemic. Genome-wide association studies (GWAS) have been successful in identifying multiple genetic loci associated with markers of obesity. However, the identified variants or their cumulative effects explain only a small proportion of the heritability of common obesity and body mass index (BMI). Gene-environment interactions defined as the joint effect of genetic and environmental factors might explain some of the missing heritability of common obesity.

Aim To investigate the effects of dietary and genetic factors as well as their interactions on markers of obesity in subjects from the TEENAGE study.

Methods The TEENAGE study is a cross-sectional study comprising 857 (54,8% κορίτσια) healthy Greek adolescents aged $13,4 \pm 0,9$ years. Detailed anthropometric, dietary, lifestyle, medical, demographic and biochemical data were available for all study participants. DNA samples were genotyped using Illumina HumanOmniExpress BeadChips (Illumina, San Diego, USA) at the Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK. GWAS analyses were conducted for BMI, overweight risk, obesity risk, waist circumference, waist-to-height ratio and body fat. Effects of dietary factors, which have been studied for their contribution in childhood obesity, and of established adult BMI and childhood obesity variants as well as their interactions on obesity markers were investigated in subjects from the TEENAGE study. The cumulative effects of both dietary and genetic variants were investigated with use of dietary-lifestyle indices [Obesity Preventive Score (OPS) and KIDMED and Genetic Risk Score-34 (GRS-34) respectively].

Results Prevalence of overweight and obesity was 24.3% and 6.5% respectively in subjects from the TEENAGE study. Family meals, OPS and KIDMED were associated negatively with almost all markers of obesity ($p < 0.05$). Although, GWAS analysis did not reveal any variants associated with obesity markers at

genome-wide significance level ($p > 5.0 \times 10^{-8}$), variants at the *FTO*, *TMEM18*, *BDNF*, *FAIM2*, *RBJ*, *ZNF608* and *QPCTL* loci yielded at least nominal evidence for association with BMI and/or overweight risk ($p < 0.05$). Even though we did not detect any genome-wide significant associations, 27 out of 34 variants yielded directionally consistent effects with those reported by large-scale meta-analyses (binomial sign test $p = 0.0004$). The GRS-34 was associated with both BMI (beta = 0.17 kg/m^2 /allele; $p < 0.001$) and overweight risk (OR = 1.09/allele; 95% CI: 1.04-1.16; $p = 0.001$). Several interactions between BMI and childhood obesity variants and dietary factors were associated with BMI at least at nominal significance level ($p < 0.05$), but none of them surpassed the genome-wide significance threshold. The association of the GRS-34 $\times$ fastfood frequency was also associated with BMI ($p = 0.048$). A 5-risk-allele increment of the GRS-34 was associated with increase in BMI ($p = 3.1 \times 10^{-4}$) only in subjects with more frequent consumption of fastfood meals.

Conclusions Several dietary factors might affect only a subpopulation of obesity-susceptible individuals or vice versa several genetic factors might affect obesity risk only after exposure to a certain dietary factor. Understanding the combined interplay of both factors during childhood and adolescence, when dietary habits are established – could provide insights into the complexity of obesity.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BMI	Body Mass Index
WHO	World Health Organization
CDC	Centers for Disease Control and prevention
HSBC	Health Behaviour in School-aged Children
NHANES	National Health & Nutrition Examination Survey
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
GIANT consortium	Genetic Investigation of ANthropometric Traits consortium
EGG consortium	Early Growth Genetics consortium
CHARGE consortium	Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium
EWAS	Environment-Wide Association Study
GWAS	Genome-Wide Association Study
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer & nutrition
LDL-χοληστερόλη	Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
HDL-χοληστερόλη	Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
SNP	Single Nucleotide Polymorphism – μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
PAL	Physical Activity Ratio
ΕΠ	Ενεργειακή Πρόσληψη
EK	Ενεργειακή Κατανάλωση
BMP	Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός
OPS	Obesity Preventive Score
NaCl	Χλωριούχο νάτριο
tag-SNPs	Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί δείκτες
IBD	Identity By Descent
MDS	Multi-Dimensional Scaling
DST	Genetic Distance
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium
GRS-34	Genetic Risk Score-34
RealTime-PCR	Polymease Chain Reaction in real time
dNTPs	Ολιγονουκλεοτίδια
ddNTPs	Διδεοξυ-ολιγονουκλεοτίδια
proxy SNP	Αντικαταστάτης μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός
eQTL	expression Quantitative Trait Loci
MET	Metabolic Equivalent Task
NHGRI	National Human Genome Research Institute

ΟΝΟΜΑΤΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

FTO	Fat mass and obesity associated gene – γονίδιο σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία
TMEM18	Transmembrane protein 18 gene– γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 18
MC4R	Melanocortin receptor 4 gene – γονίδιο του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης
GNPDA2	Glucosamine 6-phosphate deaminase 2 gene – γονίδιο της διαμινάσης 2 της 6-φωσφο-γλυκοζαμίνης
BDNF	Brain-derived neurotropic factor gene – γονίδιο του εκπορευόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα
NEGR1	Neuronal growth regulator 1 gene – γονίδιο του ρυθμιστή 1 της νευρωνικής ανάπτυξης.
SH2B1	Scr-homology-2 (SH2) domain containing putative adapter protein 1 gene – γονίδιο της πρωτεΐνης-προσαρμογέα-1 του SH2B
ETV5	Ets variant gene 5 – γονίδιο της παραλλαγής 5 του Ets
MTCH2	Mitochondrial carrier homolog 2 gene – γονίδιο του ομολόγου 2 του μιτοχονδριακού μεταφορέα
KCTD15	Potassium channel tetramerization domain containing 15 gene - γονίδιου που περιέχει την περιοχή 15 του τετραμερισμού του διαύλου καλίου
SEC16B	SEC16 homolog B gene – γονίδιο του ομολόγου B του SEC16
TFAP2B	Transcription factor AP-2 ή activating enhancer-binding protein 2 gene – γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα AP-2
FAIM2	Fas apoptotic inhibitory molecule 2 gene – γονίδιο του ανασταλτικού μορίου 2 της Fas απόπτωσης
NRXN3	Neurexin 3 gene – γονίδιο της νευρεξίνης 3
MAP2K5	Dual specificity mitogen-activated protein kinase 5 gene – γονίδιο της πρωτεϊνικής κινάσης 5 διπλής ειδικότητας ενεργοποιούμενης από το μιτογόνο
TNNI3K	TNNI3 interacting kinase gene – γονίδιο της TNNI3 αλληλεπιδρούσας κινάσης
SLC39A8	Solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8 gene – γονίδιο μεταφορέα του ψευδαργύρου
LRRN6C	Leucine-rich repeat neuronal protein 6C gene – γονίδιο πλούσιας σε επαναλήψεις λευκίνης νευρωνικής πρωτεΐνης 6C
TMEM160	Transmembrane protein 160 gene– γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 160
FANCL	Fanconi anemia, complementation group L gene – γονίδιο ομάδας συμπληρωματικότητας L, αναιμία Fanconi
CADM2	Cell adhesion molecule 2 gene – γονίδιο μορίου 2 κυτταρικής προσκόλλησης
PRKD1	Protein kinase D1 gene – γονίδιο πρωτεϊνικής κινάσης D1
LRP1B	Low density lipoprotein receptor-related protein 1B gene – γονίδιο πρωτεΐνης 1B σχετιζόμενης με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
PTBP2	Polypyrimidine tract binding protein 2 gene – γονίδιο της πρωτεΐνης σύνδεσης 2 της πολυπυριμιδικής οδού
MTIF3	Mitochondrial translational initiation factor 3 gene – γονίδιο μιτοχονδριακού μεταγραφικού παράγοντα έναρξης
ZNF608	Zinc finger protein 608 gene – γονίδιο της δακτυλικής πρωτεΐνης 608 του ψευδαργύρου
NUDT3	Nudix-type motif 3 gene – γονίδιο του μοτίβου 3 τύπος – nudix
OLFM4	Olfactomedin 4 gene – γονίδιο της οσφρομεδίνης 4
HOXB5	Homeobox B5 gene – γονίδιο της ομοιοακολουθίας B5
LEP	Leptin gene - γονίδιο της λεπτίνης
LEPR	Leptin receptor gene – γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης
POMC	Proopiomelanocortin gene – γονίδιο της προοπιомελανοκορτίνης

<i>MC4R</i>	Melanocortin receptor 4 gene - γονίδιο του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης
<i>PCSK1</i>	Prohormone convertase 1/3 gene - γονίδιο της μετατροπής της προ-ορμόνης 1/3
<i>MTNR1B</i>	Melanotonin receptor type 1 B gene – γονίδιο του υποδοχέα τύπου 1 B της μελανοτονίνης
<i>LCT</i>	Lactase gene – γονίδιο της λακτάσης
<i>TFAP2B</i>	Transcription factor AP-2 beta (activating enhancer binding protein 2 beta) gene – γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα AP-2 β
<i>MSRA</i>	Methionine sulfoxide reductase A gene – γονίδιο της αναγωγής A του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης
<i>LYPLAL1</i>	Lysophospholipase-like 1 gene – γονίδιο της λυσοφωσφολιπάσης 1
<i>NPC1</i>	Niemann-Pick disease type C-1 gene – γονίδιο της νόσου Niemann-Pick τύπος C-1
<i>MAF</i>	v-MAF musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue gene – γονίδιο του ομολόγου ογκογονιδίου του μυοαπονευρωτικού ινοσαρκώματος
<i>PTER</i>	Phosphotrienesterase related gene – γονίδιο σχετιζόμενο με την φωσφοτριενεστεράση
<i>IRS1</i>	Insulin receptor substrate 1 gene – γονίδιο του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης 1
<i>IGF-1</i>	Insulin-like growth factor-1 – γονίδιο παράγοντα-1 ανάπτυξης της ινσουλίνης
<i>THNSL2</i>	Threonine synthase-like 2 gene – γονίδιο της συνθάσης 2 της θρεονίνης
<i>PPARγ</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor γ gene – γονίδιο του ενεργοποιημένου υποδοχέα γ πολλαπλασιασμού των υπεροξειδιοσωμάτων
<i>PCDH7</i>	Protocadherin 7 gene – γονίδιο της πρωτοκαντερίνης
<i>CCKAR</i>	Cholokystokinin A receptor gene – γονίδιο του υποδοχέα A της χολοκυστοκινίνης
<i>SLC30A8</i>	Solute Carrier Family 30 (zinc transporter) member 8 gene – γονίδιο μεταφοράς του ψευδαργύρου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	xi
Abstract	xiii
Συντομογραφίες	xv
Ονόματα γονιδίων	xvi
1. Εισαγωγή	1
1.1 Παιδική και Εφηβική Παχυσαρκία	2
1.1.1 Ορισμός και Διαγνωστικά Κριτήρια	2
1.1.2 Επιπολασμός	4
1.1.3 Επιπτώσεις	8
1.1.4 Αιτιολογία	11
1.2 Διατροφικοί Παράγοντες και Παχυσαρκία	13
1.2.1 Ενεργειακή Πρόσληψη και Σύσταση της Δίαιτας	13
1.2.2 Ομάδες Τροφίμων	18
1.2.3 Γευματικές Συνήθειες	21
1.2.4 Διατροφικά Πρότυπα και Δείκτες	26
1.2.5 Υπο-αναφορά της Διαιτητικής Πρόσληψης	29
1.3 Γενετικοί Παράγοντες και Παχυσαρκία	32
1.3.1 Συμβολή των Γενετικών Παραγόντων στην Κοινή Παχυσαρκία	32
1.3.2 Μέθοδοι/Μελέτες Εντοπισμού Γενετικών Παραγόντων	34
1.3.3 Γνωστές Περιοχές του Γονιδιώματος για Δείκτες Παχυσαρκίας	40
1.4 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών-Διατροφικών Παραγόντων στην Παχυσαρκία	55
1.4.1 Λόγοι Διερεύνησης Αλληλεπιδράσεων Γενετικών-Περιβαλλοντικών Παραγόντων	55
1.4.2 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών-Περιβαλλοντικών Παραγόντων στην Εποχή των Μελετών Συσχέτισης του Γονιδιώματος	56
1.4.3 Αλληλεπιδράσεις Γνωστών Περιοχών του Γονιδιώματος για τον ΔΜΣ με Διατροφικούς Παραγόντες σε Δείκτες Παχυσαρκίας	60
1.5 Ερευνητικά Κενά – Σκοπός	65
2. Μεθοδολογία	67
2.1 Πληθυσμός – Δείγμα Μελέτης	68
2.1.1 Μελέτη TEENAGE	68
2.2 Ανθρωπομετρία	70
2.2.1 Βάρος, Ύψος και ΔΜΣ	70
2.2.2 Περιφέρειες	72
2.2.3 Δερματοπτυχές και Λιπώδης μάζα	72
2.3 Αξιολόγηση Διαιτητικής Πρόσληψης	73
2.3.1 Ενέργεια, Μικρο- και Μακρο-θρεπτικά Συστατικά	73
2.3.3 Ομάδες Τροφίμων	74
2.3.4 Γευματικές Συνήθειες	74
2.3.5 Αξιολόγηση Επαρκούς Αναφοράς της Διαιτητικής Πρόσληψης	74

2.3.6 Διατροφικές Συμπεριφορές	77
2.3.7 Διατροφικοί Δείκτες	79
2.4 Αξιολόγηση Σωματικής Δραστηριότητας	81
2.5 Δημογραφικά Στοιχεία & Οικογενειακό Ιστορικό	82
2.6 Κλινική Αξιολόγηση & Αιμοληψία	83
2.7 Βιοχημικές Αναλύσεις	84
2.8 Απομόνωση Γενετικού Υλικού & Γονοτύπηση	85
2.8.1 Απομόνωση Γενετικού Υλικού	85
2.8.2 Γονοτύπηση: Σάρωση Γονιδιώματος	85
2.8.3 Ποιοτικός Έλεγχος Γενετικών Δεδομένων	86
2.8.4 Προσομοίωση Γονοτύπων	90
2.8.5 Γνωστοί Πολυμορφισμοί για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία	90
2.8.6 de novo Γονοτύπηση Πολυμορφισμών με Ένδειξη Συσχέτισης με την Περιφέρεια Βραχίονα	92
2.9 Στατιστική Ανάλυση	94
2.10 Εκτίμηση Ισχύος	97
 3. Αποτελέσματα	 101
3.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά των Παιδιών της Μελέτης TEENAGE	102
3.2 Διατροφικοί Παράγοντες και Δείκτες Παχυσαρκίας: μελέτη TEENAGE	109
3.2.1 Ενέργεια, Σύσταση της Δίαιτας, Ομάδες Τροφίμων & Γευματικές Συνήθειες	109
3.2.2 Συσχετίσεις Ενέργειας, Σύστασης της Δίαιτας, Ομάδων Τροφίμων & Γευματικών Συνηθειών σε Δείκτες Παχυσαρκίας	114
3.2.3 Διατροφικοί Δείκτες και Συσχετίσεις με Δείκτες Παχυσαρκίας	121
3.3 Γενετικοί Παράγοντες και Δείκτες Παχυσαρκίας: μελέτη TEENAGE	132
3.3.1 Αναζήτηση Νέων Πολυμορφισμών για Δείκτες Παχυσαρκίας	132
3.3.2 Επίδραση Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία σε Δείκτες Παχυσαρκίας	139
3.3.3 Αθροιστική Επίδραση Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία σε Δείκτες Παχυσαρκίας	151
3.3.4 Αναζήτηση Πολυμορφισμών που Σχετίζονται με την Περιφέρεια Μέσου Βραχίονα (371): Ευρήματα της Ευρείας Μετα-ανάλυσης & της Μελέτης TEENAGE	154
3.4 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών – Διατροφικών Παραγόντων στον ΔΜΣ: μελέτη TEENAGE	158
3.4.1 Αλληλεπιδράσεις Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία με Διατροφικούς παράγοντες στον ΔΜΣ	158
3.4.2 Αλληλεπιδράσεις του Δείκτη Γενετικής Προδιάθεσης για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία με Διατροφικούς παράγοντες στον ΔΜΣ	226
 4. Συζήτηση	 231
4.1 Παιδική/Εφηβική Παχυσαρκία	232
4.2 Επιδράσεις Διατροφικών Παραγόντων	236
4.2.1 Υπο-αναφορά της Διαιτητικής Πρόσληψης	236
4.2.2 Ενέργεια, Σύσταση της Δίαιτας, Ομάδες Τροφίμων και Γευματικές	237

Συνήθειες	
4.2.3 Ολιστική Μελέτη των Διατροφικών Παραγόντων	239
4.3 Επιδράσεις Γενετικών Παραγόντων	242
4.3.1 Διερεύνηση Νέων Γενετικών Παραγόντων για με Δείκτες Παχυσαρκίας	242
4.3.2 Επίδραση Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία σε Δείκτες Παχυσαρκίας	243
4.3.3 Αναζήτηση Πολυμορφισμών που Σχετίζονται με την Περιφέρεια Βραχίονα: Ευρήματα της Ευρείας Μετα-ανάλυσης & της Μελέτης TEENAGE	248
4.4 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών – Διατροφικών παραγόντων	250
4.4.1 Αλληλεπιδράσεις Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία με Διατροφικούς Παράγοντες στον ΔΜΣ	250
4.4.2 Αλληλεπιδράσεις του Δείκτη Γενετικής Προδιάθεσης Genetic Risk Score GRS-34 με Διατροφικούς Παράγοντες στον ΔΜΣ	255
4.5 Περιορισμοί και Πλεονεκτήματα της Μελέτης	257
4.6 Συμπεράσματα και Μελλοντικές Κατευθύνσεις	259
Βιβλιογραφία	261
Δημοσιευμένες εργασίες	286
Παράρτημα	
A. Ερωτηματολόγια/Εργαλεία Μελέτης TEENAGE	
B. Άλλες δημοσιευμένες εργασίες της μελέτης TEENAGE	

1 | ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.1 Παιδική και Εφηβική Παχυσαρκία	2
1.1.1 Ορισμός και Διαγνωστικά Κριτήρια	2
1.1.2 Επιπολασμός	4
1.1.3 Επιπτώσεις	8
1.1.4 Αιτιολογία	11
1.2 Διατροφικοί Παράγοντες και Παχυσαρκία	13
1.2.1 Ενεργειακή Πρόσληψη και Σύσταση της Δίαιτας	13
1.2.2 Ομάδες Τροφίμων	18
1.2.3 Γευματικές Συνήθειες	21
1.2.4 Διατροφικά Πρότυπα και Δείκτες	26
1.2.5 Υπο-αναφορά της Διαιτητικής Πρόσληψης	29
1.3 Γενετικοί Παράγοντες και Παχυσαρκία	32
1.3.1 Συμβολή των Γενετικών Παραγόντων στην Κοινή Παχυσαρκία	32
1.3.2 Μέθοδοι/Μελέτες Εντοπισμού Γενετικών Παραγόντων	34
1.3.3 Γνωστές Περιοχές του Γονιδιώματος για Δείκτες Παχυσαρκίας	40
1.4 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών-Διατροφικών Παραγόντων στην Παχυσαρκία	55
1.4.1 Λόγοι Διερεύνησης Αλληλεπιδράσεων Γενετικών-Περιβαλλοντικών Παραγόντων	55
1.4.2 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών-Περιβαλλοντικών Παραγόντων στην Εποχή των Μελετών Συσχέτισης του Γονιδιώματος	56
1.4.3 Αλληλεπιδράσεις Γνωστών Περιοχών του Γονιδιώματος για τον ΔΜΣ με Διατροφικούς Παραγόντες σε Δείκτες Παχυσαρκίας	60
1.5 Ερευνητικά Κενά – Σκοπός	65

1.1 | ΠΑΙΔΙΚΗ & ΕΦΗΒΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1.1 | ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organisation, WHO), η παχυσαρκία ορίζεται ως η ασθένεια κατά την οποία η συσσώρευση σωματικού λίπους είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού με αποτέλεσμα αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου (1). Η εκτίμηση της σύστασης σώματος, του ποσοστού σωματικού λίπους και της κατανομής αυτού, έχει μεγάλη σημασία στην παχυσαρκία, καθώς με τον τρόπο αυτό προσδιορίζεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο προσδιορισμός του σωματικού λίπους μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με εργαστηριακές μεθόδους [όπως η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η απορροφησιομετρία ακτινών Χ διπλής ενέργειας (DXA), η υποβρύχια ζύγιση, μέθοδος διάλυσης διπλά σημασμένου νερού] είτε με μεθόδους πεδίου, οι οποίες περιλαμβάνουν την ανθρωπομετρία (μέτρηση βάρους, ύψους, δερματικών πτυχών και περιφερειών) και την ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης (2).

Ωστόσο, ο πιο εύχρηστος τρόπος αξιολόγησης του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), ο οποίος προτάθηκε από τον Quetelet και χρησιμοποιείται ευρέως έως και σήμερα (3). Ισούται με τον λόγο του βάρους σώματος/ύψους² (kg/m²). Αν και αποτελεί έναν αδρό δείκτη, είναι ο πιο γρήγορος, άμεσος και αποτελεσματικός τρόπος εκτίμησης του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας όχι μόνο σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά, στα οποία αλλάζει με την ηλικία και διαφέρει για κάθε φύλο, για αυτό και κατά την εκτίμησή του λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες αυτοί (4).

Ο προσδιορισμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα παιδιά σύμφωνα με τον ΔΜΣ πραγματοποιείται με χρήση των εκατοστημορίων του ΔΜΣ των καμπυλών ανάπτυξης, όπως αυτές έχουν οριστεί από τα Κέντρα Ελέγχου και

Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) (5). Τα παιδιά με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 85^{ου} εκατοστημορίου χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα και τα παιδιά με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 95^{ου} εκατοστημορίου χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκα.

Η Διεθνής Ομάδα Δράσης για την Παχυσαρκία (International Obesity Task Force, IOTF), ωστόσο, έχει υιοθετήσει την χρήση των οριακών τιμών του ΔΜΣ των Cole *et al.* (4), οι οποίες έχουν προκύψει από τη μετα-ανάλυση έξι εθνικών μελετών μεγάλου (> 10.000 παιδιά σε κάθε μελέτη) και αντιπροσωπευτικού δείγματος για κάθε χώρα και εκφράζουν την τιμή ΔΜΣ ανά ηλικία και για κάθε φύλο ξεχωριστά που αντιστοιχεί σε τιμή 25 kg/m² του ΔΜΣ των ενηλίκων για το υπέρβαρο και 30 kg/m² του ΔΜΣ των ενηλίκων για την παχυσαρκία.

Παρά τα πλεονεκτήματά του, ο ΔΜΣ αδυνατεί να εκτιμήσει την κατανομή της λιπώδους μάζας στο σώμα. Η περιφέρεια μέσης έχει προταθεί ως ένας δείκτης με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για την εκτίμηση της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στα παιδιά (6, 7). Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτές οριακές τιμές για την περιφέρεια μέσης για την κατηγοριοποίηση των παιδιών σε κεντρικού τύπου παχύσαρκα ή μη.

Εκτός από την περιφέρεια μέσης, ο λόγος περιφέρειας μέσης/ύψος προτάθηκε πρόσφατα ως ένας πολύτιμος δείκτης για την αξιολόγηση της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και του κινδύνου μεταβολικών και καρδιαγγειακών διαταραχών στα παιδιά. Ο δείκτης αυτός δεν απαιτεί καμπύλες αναφοράς και μπορεί να εκτιμηθεί και στα δύο φύλα ανεξαρτήτως ηλικίας. Τα άτομα με τιμή του λόγου μεγαλύτερη από 0,5 κατηγοριοποιούνται ως κεντρικού τύπου παχύσαρκα (8, 9).

Η περιφέρεια του βραχίονα αποτελεί έναν δείκτη αξιολόγησης της σωματικής σύνθεσης (10) και έχει εκτιμηθεί σε ευρεία επιδημιολογικών και κλινικών μελετών (11). Στα παιδιά, η περιφέρεια βραχίονα έχει συσχετιστεί και με την λιπώδη μάζα (11, 12).

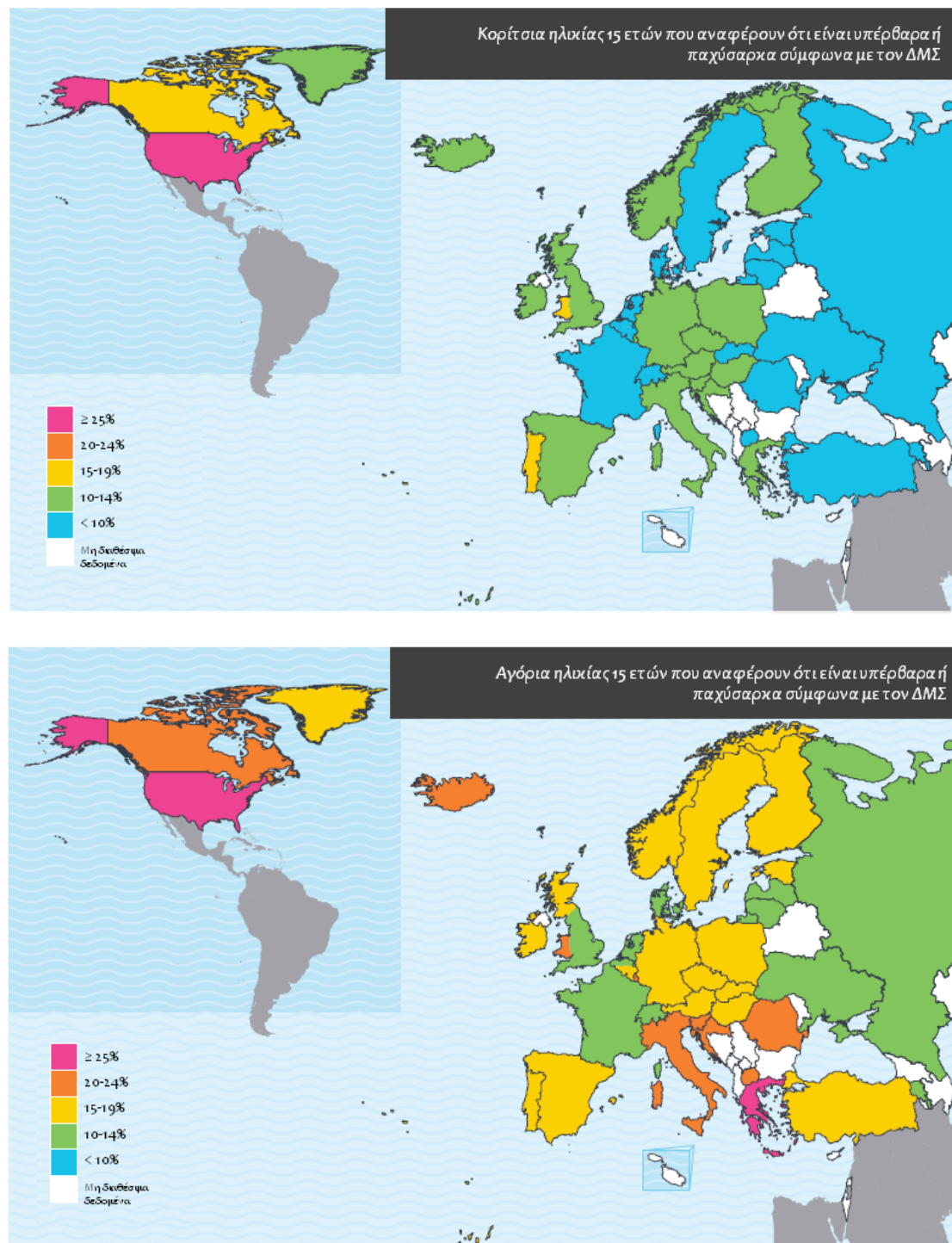
1.1.2 | ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά (13). Αν και ο επιπολασμός του υπέρβαρου κατά την παιδική ηλικία αυξάνεται σχεδόν σε όλες τις χώρες και τα υψηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στις χώρες μεγάλου-μεσαίου εισοδήματος, ο ρυθμός αύξησής του είναι ταχύτερος στις χώρες χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος (13). Σύμφωνα με μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, ο επιπολασμός υπέρβαρου/παχυσαρκίας διπλασιάστηκε ή τριπλασιάστηκε από τις αρχές τις δεκαετίας 1970 έως τα τέλη της δεκαετίας 1990 στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες συμπεριλαμβανομένων των Αυστραλίας, Βραζιλίας, Καναδά, Χιλής, Φινλανδίας, Γαλλίας, Γερμανίας, Ελλάδας, Ιαπωνίας, Ηνωμένου Βασιλείου και Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (ΗΠΑ) και ιδιαίτερα στις αστικές περιοχές (14).

Στην πιο πρόσφατη αναφορά της διεθνούς μελέτης του WHO 'Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC)' (15), στην οποία συμμετείχαν 39 χώρες από την Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, τα υψηλότερα ποσοστά των αγοριών και κοριτσιών ηλικίας 11-15 ετών που ανέφεραν ότι είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα καταγράφηκαν στις ΗΠΑ. Στις επόμενες θέσεις με τα υψηλότερα ποσοστά βρέθηκαν η Ελλάδα και ο Καναδάς. Σχεδόν σε όλες τις χώρες ο επιπολασμός υπέρβαρου ήταν μεγαλύτερος στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια. Πιο συγκεκριμένα, στις ηλικιακές ομάδες 13 και 15 ετών το 32,0% και 34,0% των αγοριών και το 22,0% και 27,0% των κοριτσιών στην Αμερική ανέφερε ότι έχει βάρος μεγαλύτερο του φυσιολογικού. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τα αγόρια στην Ελλάδα ήταν 25,0% και 28,0% και για τα κορίτσια 15,0 και 13,0% (**Εικόνα 1.1**).

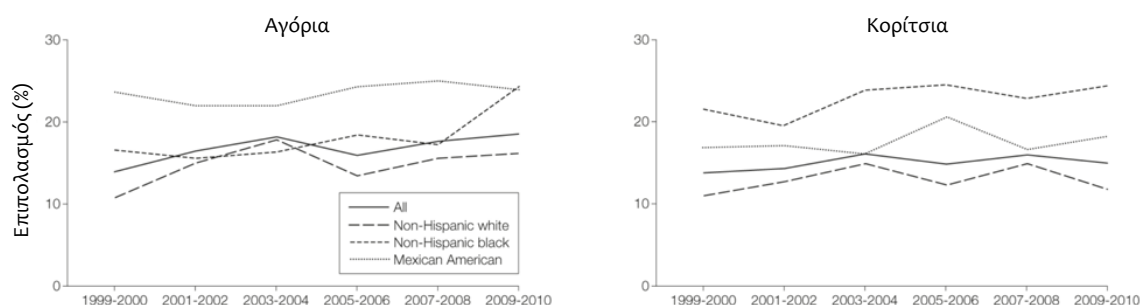
Στην Αμερική κατά την διετία 2009-2010, το 16,1% των λευκών παιδιών και εφήβων μη Ισπανικής καταγωγής ηλικίας 2-19 ετών ήταν παχύσαρκα και το 30,0% ήταν υπέρβαρα. Σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο φύλων. Ο επιπολασμός παχυσαρκίας και υπέρβαρου εκτιμήθηκε ίσος με 17,5% και 32,2% αντίστοιχα στα λευκά αγόρια μη Ισπανικής καταγωγής ηλικίας 12-19 ετών, ενώ στα κορίτσια ίδιας εθνικότητας και ηλικιακής ομάδας τα ποσοστά

ήταν μικρότερα (14,7% και 27,6% αντίστοιχα). Αν και ο επιπολασμός παχυσαρκίας παρέμεινε σταθερός μεταξύ των ετών 2007-



Εικόνα 1.1 Επιπολασμός υπέρβαρου σύμφωνα με τις οριακές τιμές του ΔΜΣ της ΙΟΤΦ (οι τιμές του ΔΜΣ προέρχονται από αυτοδηλούμενα δεδομένα για το βάρος και το ύψος) (15)

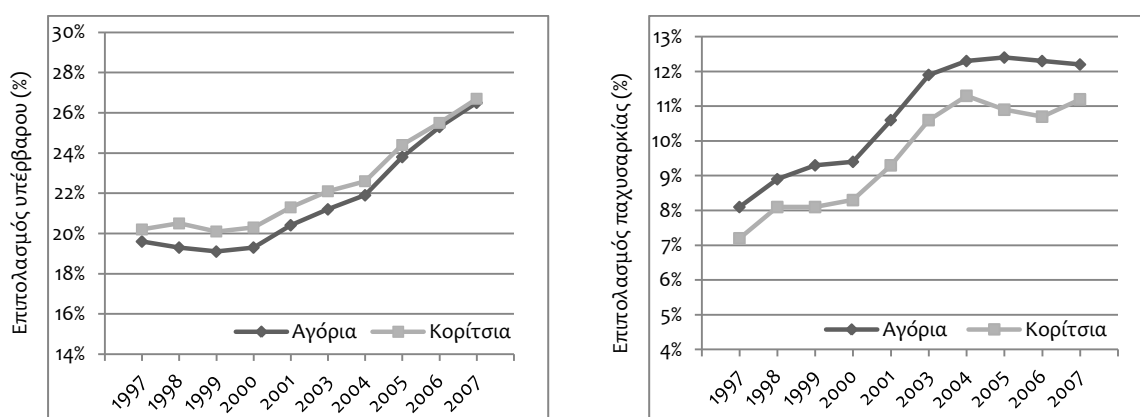
2008 και 2009-2010 και στα δύο φύλα, σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στο επιπολασμό παχυσαρκίας μεταξύ των ετών 1999-2002 και 2009-2010 μόνο στα αγόρια (Εικόνα 1.2). Παρόμοιες διαφορές παρατηρήθηκαν και στον ΔΜΣ, ο οποίος κατά τη διάρκεια των 12 αυτών ετών αυξήθηκε σημαντικά μόνο στα αγόρια (16).



Εικόνα 1.2 Επιπολασμός παχυσαρκίας (ΔΜΣ > 95^{ου} εκατοστημόριο) σε αγόρια και κορίτσια ηλικίας 2-19 ετών στην Αμερική (19)

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με μία πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2003 σε ολόκληρη τη χώρα (N = 14.456), ο επιπολασμός παχυσαρκίας και υπέρβαρου στο σύνολο των αγοριών ηλικίας 13-19 ετών ήταν 6,1% και 29,4% και στα κορίτσια 2,7% και 16,7% αντίστοιχα. Ο επιπολασμός βάρους μεγαλύτερου του φυσιολογικού ήταν μεγαλύτερος στα αγόρια σε όλες τις ηλικιακές ομάδες συγκριτικά με τα κορίτσια και παρουσίασε μείωση με την αύξηση της ηλικίας τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια. Πιο συγκεκριμένα, στις ηλικιακές ομάδες 13-14 ετών, 15-16 ετών και 17-19 ετών ο επιπολασμός υπέρβαρου στα αγόρια ήταν ίσος με 31,5%, 30,1% και 25,9% αντίστοιχα και στα κορίτσια 21,1%, 14,2% και 14,0% (17). Σε μία ακόμη επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 2009 – 2010 σε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών (N = 2.374), ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας ήταν ίσος με 23,9% και 7,3% αντίστοιχα. Το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων αγοριών (26,4% και 9,2% αντίστοιχα) στο σύνολο του δείγματος ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από αυτό των κοριτσιών (21,3% και 5,3% αντίστοιχα), ενώ σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (18).

Σε μία άλλη επιδημιολογική μελέτη Πανελλήνιας κλίμακας, στην οποία εκτιμήθηκαν οι αλλαγές στον επιπολασμό παχυσαρκίας και υπέρβαρου από το 1997 έως και το 2007 σε παιδιά ηλικίας 8-9 ετών, βρέθηκε ότι το ποσοστό των υπέρβαρων αγοριών αυξήθηκε από 19,6% σε 26,5% και το ποσοστό των υπέρβαρων κοριτσιών αυξήθηκε από 20,2% σε 26,7%. Αν και ο επιπολασμός παχυσαρκίας σημείωσε επίσης αύξηση κατά τη διάρκεια των 11 αυτών ετών από 8,1% σε 12,2% και από 7,2% σε 11,2% στα αγόρια και στα κορίτσια αντίστοιχα, μετά το 2004 έως και το 2007 τα ποσοστά παχυσαρκίας και στα δύο φύλα φάνηκε να σταθεροποιούνται (**Εικόνα 1.3**) (19).



Εικόνα 1.3 Επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε παιδιά ηλικίας 8-9 ετών από το 1997 έως το 2007 στην Ελλάδα (19)

Η τάση των σταθερών ποσοστών παχυσαρκίας, που παρατηρήθηκε στα παιδιά στην Ελλάδα από το 2004 έως και το 2008 (19), είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα της πιο πρόσφατης μελέτης για τον Αμερικάνικο παιδιατρικό πληθυσμό (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES), όπου επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της παχυσαρκίας μεταξύ των ετών 2003-2008 και 2009-2010 τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια (16). Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα μιας Σουηδικής μελέτης, όπου ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας παρέμεινε σταθερός στα αγόρια και μειώθηκε στα κορίτσια μεταξύ των ετών 2000-2001 και 2004-2005 (20). Επιπλέον, ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας

όπως στον Ελληνικό πληθυσμό (17, 19) έτσι και σε παγκόσμια κλίμακα (15, 16) φαίνεται να διαφοροποιείται ανάμεσα στα δύο φύλα και να είναι μεγαλύτερος στα αγόρια συγκριτικά με τα κορίτσια.

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας φαίνεται να έχει σταθεροποιηθεί τα τελευταία χρόνια σε διάφορες χώρες (16, 20) συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας (19). Παρ' όλα αυτά, δεδομένου ότι τα ποσοστά παχυσαρκίας και υπέρβαρου εξακολουθούν να παραμένουν υψηλά σε παγκόσμια κλίμακα σε συνδυασμό με τις επιπτώσεις τους στην θνητότητα και θνησιμότητα, την υγεία, την ποιότητα ζωής και το κόστος περίθαλψης των ατόμων, η παχυσαρκία εξακολουθεί να θεωρείται ως μία από τις μεγαλύτερες και σημαντικότερες προκλήσεις δημόσιας υγείας του 21^{ου} αιώνα (13, 21).

1.2.3 | ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία του ατόμου, πολλές από τις οποίες είναι κοινές με αυτές που παρατηρούνται και στους ενήλικες. Η παιδική παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά σχεδόν όλα τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού και συχνά να οδηγήσει σε σοβαρές αρνητικές συνέπειες στην υγεία του ατόμου καθώς και στην ψυχοκοινωνική του ανάπτυξη (22).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μελέτης που αποσκοπούσε στην εκτίμηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκα παιδιά πέντε ευρωπαϊκών χωρών συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, παρατηρήθηκε ότι η Ελλάδα ήταν στην δεύτερη θέση με ποσοστό 31,4% μετά την Γαλλία (23). Αν και κατά την εφηβεία παρατηρείται μία φυσιολογική αύξηση στον βαθμό ινσουλινο-αντίστασης (ενδογενής ινσουλινο-αντίσταση) (24), η παχυσαρκία και το υπέρβαρο συσχετίζονται επίσης με αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης και ινσουλινο-αντίσταση (25, 26). Σε μία μελέτη παιδιών από την Κρήτη, παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού της ινσουλινο-αντίστασης κατά την

μετάβαση από την μία κατηγορία του ΔΜΣ στην άλλη. Στο σύνολο του πληθυσμού, ανεξαρτήτως του ΔΜΣ, 9,2% των παιδιών παρουσίασαν ινσουλινο-αντίσταση. Πιο αναλυτικά, στα παιδιά φυσιολογικού βάρους το ποσοστό αυτό ήταν ίσο με 2,9%, 10,5% στα υπέρβαρα και 31,0% στα παχύσαρκα (27).

Η παιδική παχυσαρκία έχει επίσης συσχετιστεί με δυσλιπιδαιμία. Στα παχύσαρκα παιδιά έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (LDL-χοληστερόλης) και μειωμένη συγκέντρωση υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης (HDL-χοληστερόλης) (26, 28). Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μελέτης παιδιών προσχολικής ηλικίας από την Ελλάδα, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά είχαν υψηλότερη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και λόγου ολικής/HDL-χοληστερόλης και χαμηλότερη συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους (29). Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή συσχέτιση της παχυσαρκίας και της υπέρτασης στα παιδιά, όπως και στους ενήλικες (30).

Ορισμένες διατροφικές ανεπάρκειες φαίνεται επίσης να συνδέονται με την παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία. Ο υψηλότερος ΔΜΣ και η λιπώδης μάζα έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης D στα παιδιά (31). Αν και ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί, πιθανολογείται ότι οφείλεται στον μεγαλύτερο βαθμό αποθήκευσης βιταμίνης D στον λιπώδη ιστό (32). Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά διατρέχουν επίσης και μεγαλύτερο κίνδυνο ανεπάρκειας σιδήρου συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους (33, 34). Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ότι λόγω της αυξημένης παραγωγής κυτταροκινών, που παρατηρείται κατά την παχυσαρκία, επάγεται η παραγωγή εψιδίνης, η οποία παρεμποδίζει την απορρόφηση του σιδήρου (35).

Άλλες επιπλοκές την παιδικής παχυσαρκίας περιλαμβάνουν την πρόωρη εμμηναρχή στα κορίτσια (36) και εφηβεία στα αγόρια (37) καθώς επίσης και δυσμενείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη των οστών, που φυσιολογικά πραγματοποιείται κατά την εφηβεία (38). Τα ορθοπεδικά προβλήματα που παρατηρούνται πιο συχνά στα παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με τα παιδιά

φυσιολογικού βάρους περιλαμβάνουν κατάγματα, μυοσκελετική δυσφορία, περιορισμένη κινητικότητα και δυσευθυγράμμιση του κατώτερου άκρου (38). Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της υπνικής άπνοιας και της αντιδραστικής νόσου των αεραγωγών έχουν επίσης αναφερθεί πιο συχνά στα παχύσαρκα παιδιά συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους (39).

Επιπλέον, η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία φαίνεται να έχει επιπτώσεις και στην ψυχική και κοινωνική ανάπτυξη των ατόμων και να επηρεάζει την αυτοεκτίμηση των παιδιών (40). Ακόμη, σε μία μελέτη οι παχύσαρκοι έφηβοι, οι οποίοι αναζήτησαν βοήθεια για την μείωση του βάρους, παρουσίασαν περισσότερα προβλήματα κατάθλιψης συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (41). Επιπλέον, η κατάθλιψη ενδεχομένως να συσχετίζεται και με την εμφάνιση διαταραχών στην πρόσληψη τροφής ή/και στη συμμετοχή σε σωματικές δραστηριότητες επηρεάζοντας έτσι την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (42).

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί και έναν σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης παχυσαρκίας και κατά την ενήλικη ζωή (43-47). Τα παχύσαρκα παιδιά δεν έχουν μόνο περισσότερες πιθανότητες να είναι και παχύσαρκοι ενήλικες, αλλά και να φέρουν στον κόσμο επίσης παχύσαρκα παιδιά (43). Επιπλέον, πλήθος μελετών έχουν δείξει θετική συσχέτιση του ΔΜΣ ή/και του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 (48-55), καρδιαγγειακών νοσημάτων (56-58), εμφράγματος (57, 59) και υπέρτασης (60-62) κατά την ενήλικη ζωή.

Τέλος, δεν πρέπει να παραβλέπονται και οι οικονομικές επιπτώσεις της παιδικής παχυσαρκίας. Ο αυξημένος επιπολασμός της οδηγεί αναπόφευκτα σε συντομότερη έναρξη χρήσης του εκάστοτε Εθνικού Συστήματος Υγείας από τους νεαρούς ενήλικες για τη θεραπεία ασθενειών που συνδέονται με αυτήν, άρα και περίθαλψη υψηλότερου κόστους (63).

1.2.4 | ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΟΙΝΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία προκαλείται από διαταραχή του ισοζυγίου ενέργειας, και συγκεκριμένα από μακροχρόνιο θετικό ισοζύγιο ενέργειας. Η αιτιολογία της μπορεί να είναι μονογονιδιακή, να οφείλεται δηλαδή σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου, συνδρομική (περισσότερα από 20 σύνδρομα που προκαλούνται από γενετικές διαταραχές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες χαρακτηρίζονται από παχυσαρκία) ή πολυπαραγοντική, να είναι δηλαδή το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων. Ωστόσο, τόσο οι μονογονιδιακές όσο και οι συνδρομικές μορφές παχυσαρκίας είναι αρκετά σπάνιες στον γενικό πληθυσμό και χαρακτηρίζονται από ακραίους φαινότυπους. Η αιτιολογία της κοινής παχυσαρκίας, που παρατηρείται στην συντριπτική πλειοψηφία του πληθυσμού, είναι πολυπαραγοντική και είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών, συμπεριφορικών, περιβαλλοντικών, κοινωνικών, ψυχολογικών και πολιτισμικών παραγόντων στην ισορροπία του ισοζυγίου ενέργειας (64, 65).

Η ραγδαία αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας που παρατηρήθηκε κατά τις τέσσερις τελευταίες δεκαετίες οφείλεται αναμφισβήτητα στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (66). Η βιομηχανοποίηση καθώς και οι συνέπειές της στην οικονομία είχαν ως αποτέλεσμα την καθιέρωση ενός τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την υψηλή διαθεσιμότητα φαγητού και ιδιαίτερα τροφίμων υψηλού ενεργειακού περιεχομένου οδήγησαν στην δημιουργία ενός παχυσαρκιογενούς περιβάλλοντος ('obesogenic environment'), στο οποίο ενισχύεται η ενεργειακή πρόσληψη και περιορίζεται η ενεργειακή δαπάνη, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη και διατήρηση της παχυσαρκίας (67).

Ωστόσο, η πανδημία της παχυσαρκίας δεν οφείλεται μόνο στην επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων. Αυτό αποδεικνύεται ίσως και από το γεγονός ότι οι προσπάθειες απώλειας ή/και έλεγχου του σωματικού βάρους σε ατομικό επίπεδο καθώς και οι στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σε πληθυσμιακό επίπεδο δεν έχουν στεφθεί πάντα με επιτυχία

(68). Επιπλέον, σε αυτό το περιβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, ένα σημαντικό και μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού καταφέρει και διατηρεί το βάρος του εντός των φυσιολογικών ορίων (69). Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δεν είναι οι μόνοι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και τονίζουν την πολυπαραγοντική της φύση, υποδεικνύοντας ότι βιολογικοί μηχανισμοί, άρα και γενετικοί παράγοντες, φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για την ‘αντίδραση’ του κάθε ατόμου σε αυτό το περιβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (70).

Με άλλα λόγια, το περιβάλλον αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας, ωστόσο, η επίδραση αυτή ίσως εντονότερη στα άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία. Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων συχνά περιγράφονται μεταφορικά με τη φράση ‘Τα γονίδια κρατούν το όπλο, αλλά το περιβάλλον τραβάει την σκανδάλη’ (*‘Genes load the gun, but the environment pulls the trigger’*) (70).

1.2 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Αν και μία πληθώρα περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να ευνοούν την ενεργειακή πρόσληψη έναντι της ενεργειακής κατανάλωσης, η εκτίμηση της επίδρασης συγκεκριμένων παραγόντων στην ενεργειακή ισορροπία, άρα και στο υπέρβαρο και την παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Επιπλέον, αν αναλογιστεί κανείς και την παράλληλη ή/και συνεργιστική επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων, η εκτίμηση τους γίνεται ενδεχομένως ακόμη δυσκολότερη (71).

Οι κυριότεροι διατροφικοί παράγοντες που έχουν διερευνηθεί ή έχουν συσχετιστεί με την παιδική παχυσαρκία περιλαμβάνουν: την συνολική ενεργειακή πρόσληψη, την σύνθεση της δίαιτας σε μακροθρεπτικά συστατικά, την κατανάλωση ορισμένων ομάδων τροφίμων, ορισμένες γευματικές συνήθειες και άλλες διατροφικές συμπεριφορές καθώς και πρόσφατα ορισμένα διατροφικά πρότυπα. Τα περισσότερα ερευνητικά δεδομένα προέρχονται από επιδημιολογικές συγχρονικές μελέτες και ορισμένες διαχρονικές μελέτες, οι οποίες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων παραγόντων και της παχυσαρκίας. Στα παιδιά τα δεδομένα από μελέτες παρέμβασης, οι οποίες έχουν εξετάσει προοπτικά την επίδραση των παραγόντων αυτών στο βάρος και τον ΔΜΣ είναι περιορισμένα (72).

1.2.1 | ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Ενεργειακή Πρόσληψη

Η παχυσαρκία προκαλείται από ανισορροπία του ισοζυγίου ενέργειας. Κατά συνέπεια, θα ήταν αναμενόμενο η ενεργειακή πρόσληψη των παιδιών με μεγαλύτερο ΔΜΣ να είναι μεγαλύτερη από αυτή των παιδιών φυσιολογικού

βάρους. Ωστόσο, τα ερευνητικά ευρήματα είναι αντιφατικά και δεν επιβεβαιώνουν πάντοτε αυτή την υπόθεση (72).

Σε αρκετές μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της παχυσαρκίας. Σύμφωνα με περιγραφικές μελέτες, η ενεργειακή πρόσληψη δεν διέφερε μεταξύ παιδιών φυσιολογικού βάρους και υπέρβαρων (73, 74), ενώ και συγχρονικές μελέτες έδειξαν απουσία συσχέτισης μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και του ΔΜΣ (29, 75). Η συσχέτιση αυτή δεν επαληθεύθηκε και από προοπτικές μελέτες (76-78), σε μία εκ των οποίων η επίδραση της ενεργειακής πρόσληψης στην αλλαγή του βάρους ή του ΔΜΣ μετά από ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα δεν ήταν σημαντική (78).

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες στις οποίες παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση. Πιο συγκεκριμένα, η ενεργειακή πρόσληψη των υπέρβαρων παιδιών φάνηκε να είναι μεγαλύτερη από αυτή των παιδιών φυσιολογικού βάρους (79, 80) και παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της παχυσαρκίας και του ΔΜΣ (80, 81) ή της λιπώδους μάζας (82). Σε μία προοπτική μελέτη σχεδόν 10.000 παιδιών ηλικίας 9-14 ετών, η ενεργειακή πρόσληψη κατά τη διάρκεια ενός χρόνου συσχετίστηκε θετικά με αύξηση του ΔΜΣ (83). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση. Η ενεργειακή πρόσληψη των υπέρβαρων ή/και παχύσαρκων παιδιών ήταν μικρότερη από αυτή των παιδιών φυσιολογικού βάρους (84, 85) και μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της παιδικής παχυσαρκίας παρατηρήθηκε σε μία συγχρονική μελέτη σε παιδιά της Βορείου Ελλάδας (86).

Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα έχουν αρκετές πιθανές ερμηνείες: 1) τα υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά έχουν την τάση να υπο-αναφέρουν την ενεργειακή τους πρόσληψη (87, 88), 2) ορισμένα υπέρβαρα/παχύσαρκα παιδιά είναι πιθανό να ακολουθούν κάποιο πρόγραμμα ελέγχου ή/και μείωσης του σωματικού τους βάρους και η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης δεν αντικατοπτρίζει την δίαιτά τους κατά την περίοδο αύξησης ή διατήρησης του

υπέρβαρου (89), 3) η χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, αν είναι αληθής, μπορεί να μαρτυρά και χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη (85) και 4) η εκτίμηση της ενεργειακής πρόσληψης στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες ενέχει ακόμη περισσότερες δυσκολίες, όπως η ηλικία και η αντίληψη των παιδιών, ο ΔΜΣ καθώς και η παρουσία ή η απουσία των γονέων (90).

Λιπίδια

Τα συνολικά λιπίδια έχουν λάβει την μεγαλύτερη προσοχή στην διερεύνηση της συσχέτισης τους με την παχυσαρκία, κυρίως λόγω των μηχανισμών μέσω των οποίων μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του βάρους. Πρώτον, τα λιπίδια είναι τα πιο ενεργειακά πυκνά μακροθρεπτικά συστατικά και βελτιώνουν την ευληπτότητα των τροφίμων στα οποία περιέχονται, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα μεγαλύτερης ενεργειακής πρόσληψης. Επιπλέον, το αίσθημα κορεσμού που προκαλείται από την κατανάλωση τους δεν είναι τόσο ισχυρό, ενώ και η θερμογένεση που παράγεται από αυτά είναι μικρότερη και έτσι ίσως χρησιμοποιούνται πιο αποδοτικά συγκριτικά με τα άλλα μακροθρεπτικά συστατικά (91, 92).

Τα ευρήματα επιδημιολογικών μελετών αναφορικά με την πρόσληψη λιπιδίων και της παιδικής παχυσαρκίας, όμως, είναι διφορούμενα (72). Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λιπιδίων και του αθροίσματος των δερματοπτυχών και της περιφέρειας ισχίων σε κορίτσια ηλικίας 5-11 ετών, όχι όμως και στα αγόρια (93). Σε μία άλλη μελέτη, η χαμηλότερη πρόσληψη λιπιδίων συσχετίστηκε με μικρότερη λιπώδη μάζα (75), ενώ σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λιπιδίων και του ΔΜΣ (29, 81). Σε μία διαχρονική μελέτη παιδιών ηλικίας 2-8 ετών, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης λιπιδίων και του ΔΜΣ στην ηλικία των 8 ετών (94), ενώ σε μία άλλη μεγάλη μελέτη εφήβων η αλλαγή στην πρόσληψη λιπιδίων δεν συσχετίστηκε με τον ΔΜΣ ένα χρόνο αργότερα (76).

Πρωτεΐνες

Η συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών και της παιδικής παχυσαρκίας έχει διερευνηθεί λιγότερο εκτενώς (72). Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε διαφορά στην μέση διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών μεταξύ παχύσαρκων παιδιών και παιδιών φυσιολογικού βάρους (74, 79), ενώ σε άλλες η διαφορά δεν ήταν σημαντική (95, 96). Σε μία συγχρονική μελέτη παιδιών προσχολικής ηλικίας, η πρόσληψη πρωτεϊνών συσχετίστηκε θετικά με το ποσοστό λιπώδους μάζας (97), σε μία άλλη ωστόσο, επίσης παιδιών προσχολικής ηλικίας δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση (98). Απουσία συσχέτισης παρατηρήθηκε και σε μία διαχρονική μελέτη (82).

Υδατάνθρακες

Σύμφωνα με περιγραφικές μελέτες, η πρόσληψη υδατανθράκων ως ποσοστό της ενέργειας διέφερε μεταξύ υπέρβαρων παιδιών και παιδιών φυσιολογικού βάρους (74, 79, 96). Στους εφήβους, σε μία μελέτη η πρόσληψη υδατανθράκων ήταν μεγαλύτερη στα παχύσαρκα άτομα συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (73), σε μία άλλη ήταν μικρότερη (95) και σε μία άλλη δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά (86). Μη καταληκτικά είναι και τα ευρήματα επιδημιολογικών μελετών. Σε μία μελέτη εφήβων, η χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων (< 45% της συνολικής ενέργειας) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπέρβαρου (99). Σε μία άλλη μελέτη ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση (100). Σύμφωνα με τα ευρήματα διαχρονικών μελετών, σε δύο δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση (77, 78), ενώ αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε σε μία άλλη (94).

Ενδεχομένως, η επίδραση των υδατανθράκων στην παιδική παχυσαρκία να εξαρτάται από τον τύπο των υδατανθράκων που καταναλώνονται. Η πρόσληψη απλών υδατανθράκων πιθανολογείται ότι συσχετίζεται με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, ενώ η πρόσληψη σύνθετων υδατανθράκων, οι οποίοι απορροφούνται πιο αργά, ίσως έχει προστατευτική δράση έναντι στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας (101). Οι εύπεπτοι υδατάνθρακες έχουν συσχετιστεί με μικρότερο αίσθημα κορεσμού σε παιδιά φυσιολογικού βάρους και σε

παχύσαρκα παιδιά (102). Αντιθέτως, τα τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη που καταναλώνονταν κατά το πρωινό γεύμα φάνηκε να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στο μεσημεριανό γεύμα (103). Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη παιδιών ηλικίας 2-7 ετών ο γλυκαιμικός δείκτης, το γλυκαιμικό φορτίο ή η επιπρόσθετη πρόσληψη ζάχαρης δεν συσχετίστηκαν με αλλαγές στην σωματική σύνθεση των παιδιών (104).

Συνεπώς, τα ερευνητικά ευρήματα για την συσχέτιση δεικτών παχυσαρκίας και της σύστασης της δίαιτας όπως και η συνολική ενεργειακή πρόσληψη στα παιδιά δεν υποδεικνύουν μία συγκεκριμένη κατεύθυνση επίδρασης. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στον ελλιπή έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (72) ή και στην αδυναμία των μελετών να ανιχνεύσουν διαφορές που σχετίζονται με τη διαιτητική πρόσληψη ανάμεσα στα άτομα φυσιολογικού και υπέρβαρου ή/και ενδεχομένως τέτοιου είδους διαφορές να μην υφίστανται.

Διαιτητικές Ίνες

Το ενδιαφέρον για την πρόσληψη διαιτητικών ινών ως προστατευτικό παράγοντα έναντι στην ανάπτυξη παχυσαρκίας έγκειται στα χαμηλά ποσοστά παχυσαρκίας που παρατηρούνται σε πληθυσμούς με υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών έναντι στα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας που παρατηρούνται στους Δυτικούς πληθυσμούς, όπου η πρόσληψη διαιτητικών ινών είναι χαμηλότερη (105). Οι διαιτητικές ίνες αποδίδουν ελάχιστη ενέργεια, ενώ παράλληλα συνεισφέρουν στο αίσθημα κορεσμού, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την περιορισμένη ενεργειακή πρόσληψη. Ακόμη, η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών στα παιδιά ενδεχομένως να αντανakλά και μία πιο ισορροπημένη διατροφή (106).

Σε μία μελέτη παιδιών της Βορείου Ελλάδας παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν μεγαλύτερη στα αγόρια φυσιολογικού βάρους συγκριτικά με τα υπέρβαρα αγόρια (86). Καμία διαφορά, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σε μία άλλη μελέτη (79). Επιπλέον, μελέτες παρέμβασης δεν έχουν επιβεβαιώσει την συμμετοχή των διαιτητικών ινών στην ρύθμιση του σωματικού βάρους (107).

Σύμφωνα με μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, η επίδραση των διαιτητικών ινών στο σωματικό βάρος ενδεχομένως επηρεάζεται από τα τρόφιμα-πηγές τους ή/και ίσως να εξαρτάται από τον τύπο των διαιτητικών ινών (108). Μία δίαιτα πλούσια σε διαιτητικές ίνες, η οποία περιέχει μη αμυλώδη λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια και ξηρούς καρπούς, φάνηκε να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη και θεραπεία της παιδικής παχυσαρκίας καθώς και άλλων χρόνιων νοσημάτων όπως ο διαβήτης τύπου 2 και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (109, 110).

1.2.2 | ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι πολλά θρεπτικά συστατικά ενυπάρχουν στο ίδιο τρόφιμο, προκειμένου να αξιολογηθεί πληρέστερα η συνεισφορά των διατροφικών παραγόντων στην παιδική παχυσαρκία, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης και η κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων.

Δημητριακά

Τα ερευνητικά δεδομένα για την επίδραση των δημητριακών στην παιδική και εφηβική παχυσαρκία είναι περιορισμένα και κατά την διερεύνηση τους θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν το περιεχόμενό τους σε διαιτητικές ίνες και απλούς υδατάνθρακες καθώς επίσης και ο γλυκαιμικός τους δείκτης (72).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης συσχετίζεται με μικρότερο ΔΜΣ (111, 112). Η κατανάλωση δημητριακών πρωινού συσχετίστηκε επίσης με μικρότερο επιπολασμό παχυσαρκίας σε παιδιά ηλικίας 10-12 ετών (113) καθώς επίσης και με μικρότερη περιφέρεια μέσης σε μία μελέτη εφήβων (114). Η κατανάλωση κάθε επιπλέον μερίδας επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίστηκε με μικρότερη αλλαγή του σωματικού βάρους σε μία διαχρονική μελέτη παιδιών προσχολικής ηλικίας (78). Σε μία άλλη μελέτη παιδιών και εφήβων, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ψωμιού και του κινδύνου υπέρβαρου (115).

Φρούτα & Λαχανικά

Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν εξαιρετική πηγή διαιτητικών ινών και πολλών μικροθρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, η κατανάλωση τους στην πλειονότητα των παιδιών φαίνεται να είναι χαμηλή. Σε μία μελέτη εφήβων ηλικίας 12,5-17,5 ετών 10 Ευρωπαϊκών χωρών, παρατηρήθηκε ότι η μέση κατανάλωση φρούτων και λαχανικών είναι σχεδόν μισή από αυτή που ορίζεται από τις διεθνείς συστάσεις (116). Επιπλέον, λόγω του χαμηλού θερμιδικού τους περιεχομένου και της αύξησης του κορεσμού που μπορούν να προκαλέσουν, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε νερό και διαιτητικές ίνες, θα αναμενόταν να δρουν προστατευτικά έναντι της παχυσαρκίας (72).

Σε μία επιδημιολογική μελέτη παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και υπέρβαρου τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια. Ωστόσο, η μικρότερη κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε με τον κίνδυνο υπέρβαρου μόνο για τα αγόρια (117). Η κατανάλωση φρούτων συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με την λιπώδη μάζα σε μία άλλη μελέτη παιδιών και εφήβων (118). Τα ευρήματα μελετών ασθενών-μαρτύρων όμως αναφορικά με την κατανάλωση φρούτων και την παχυσαρκία είναι αντιφατικά. Σε δύο μελέτες παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση (95, 119), ενώ σε κάποιες άλλες η συσχέτιση δεν ήταν σημαντική (120-122). Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη παιδιών ηλικίας 9-14 ετών, η κατανάλωση φρούτων δεν συσχετίστηκε σημαντικά με την αλλαγή του ΔΜΣ, ενώ η κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε με αλλαγή του ΔΜΣ (123).

Αν και η κατανάλωση λαχανικών μόνο δεν φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την παχυσαρκία σε έναν αριθμό μελετών (95, 115, 117, 119-122, 124), σε μία μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μαζί και της παχυσαρκίας παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση (124). Η απουσία συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης λαχανικών μόνο και δεικτών παιδικής παχυσαρκίας ενδεχομένως να οφείλεται στον τύπο ή και στον τρόπο προετοιμασίας των λαχανικών (πχ ωμά ή τηγανητά, αν καταναλώνονται μόνα τους ή συνοδεύονται από κάποια σάλτσα) (125).

Αναψυκτικά & Φρουτοποτά

Η κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες στα παιδιά και κυρίως στους εφήβους. Σύμφωνα με μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στην Αμερική, τα αναψυκτικά αποτελούν την έκτη πηγή ενέργειας στα παιδιά και την κύρια πηγή ενέργειας στους εφήβους (126).

Η συσχέτιση της κατανάλωσης αναψυκτικών και της παχυσαρκίας ενδεχομένως να εξηγείται από την ατελή αντιστάθμιση της ενέργειας που προέρχεται από την κατανάλωση υγρών, η οποία οδηγεί και σε μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη (127). Οι μεγαλύτερες μελέτες φαίνεται να τεκμηριώνουν την συσχέτιση αυτή (128), ενώ και ο περιορισμός στην πρόσληψη των ροφημάτων αυτών φαίνεται να αποτελεί έναν εύκολο και αποτελεσματικό τρόπο για τη μείωση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (129).

Πιο αναλυτικά, σε μία μελέτη παιδιών ηλικίας 2-19 ετών παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών ήταν μεγαλύτερη στα υπέρβαρα παιδιά συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (130). Επίσης, σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών και την λιπώδη μάζα (131). Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε ορισμένες άλλες μελέτες (132, 133).

Σε μία προοπτική μελέτη περίπου 10.000 εφήβων, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ ζαχαρούχων ροφημάτων και ΔΜΣ στα αγόρια αλλά όχι και στα κορίτσια (134). Ωστόσο, σε μία άλλη προοπτική μελέτη κοριτσιών ηλικίας 8-12 ετών μετά από δεκαετή παρακολούθηση, η συσχέτιση του ποσοστού ενέργειας από αναψυκτικά και του ΔΜΣ ήταν σημαντική (135). Σε μια ακόμη προοπτική μελέτη παιδιών ηλικίας 11-12 ετών η κατανάλωση αναψυκτικών, φρουτοποτών και τσαγιού με προστιθέμενη ζάχαρη συσχετίστηκε με 60% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας (136). Τέλος, και σε μία μελέτη παρέμβασης η μείωση ζαχαρούχων αναψυκτικών συσχετίστηκε με μικρότερο ΔΜΣ (137).

Γαλακτοκομικά Προϊόντα & Ασβέστιο

Το ερευνητικό ενδιαφέρον για την επίδραση του ασβεστίου οφείλεται στα ευρήματα μελετών σε διαγονιδιακά πειραματόζωα όπου παρατηρήθηκε ότι μία δίαιτα πλούσια σε ασβέστιο επιτάχυνε την απώλεια βάρους μέσω του ρόλου του στον μεταβολισμό των λιπιδίων (138, 139). Επιπλέον, η ωφέλιμη επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων στην παχυσαρκία πιθανολογείται ότι δεν οφείλεται μόνο στο ασβέστιο, αλλά και σε άλλα βιοενεργά συστατικά που περιέχονται σε αυτά (140, 141).

Τα ευρήματα των μελετών σε παιδιά αναφορικά με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και την πρόσληψη ασβεστίου και δεικτών παχυσαρκίας δεν είναι καταληκτικά δεδομένου ότι παρατηρήθηκε είτε απουσία συσχέτισης (95, 122, 142) είτε αντίστροφη σχέση (97, 124, 143). Σε καμία μελέτη, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση (128).

Επιπλέον, ερευνητικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων και του ασβεστίου ενδεχομένως να επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και την κατάσταση της υγείας του ατόμου. Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη παιδιών ηλικίας 4-10 ετών, η κατανάλωση γαλακτοκομικών και η πρόσληψη ασβεστίου συσχετίστηκαν αρνητικά με τον ΔΜΣ και το πάχος των δερματοπτυχών μόνο στα παιδιά ηλικίας 7-10 ετών με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης χωρίς ωστόσο κάτι τέτοιο να ισχύει και για τα παιδιά με μη φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης ίδιας ηλικίας ή τα παιδιά με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης αλλά μικρότερης ηλικίας (144).

1.2.3 | ΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Ευρήματα διαχρονικών μελετών έχουν δείξει ότι παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας έχουν αλλάξει και οι γευματικές συνήθειες των παιδιών (72). Οι γευματικές συνήθειες περιλαμβάνουν το σύνολο των διατροφικών επιλογών ενός ατόμου που σχετίζονται με την κατανομή της

ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης σε διατροφικά επεισόδια. Οι αλλαγές αφορούν την συχνότερη κατανάλωση μικρογευμάτων, γρήγορου φαγητού και γευμάτων σε εστιατόρια τύπου fastfood, αναψυκτικών, παράλειψη του πρωινού γεύματος και άλλες (145-147). Η ταξινόμηση των διατροφικών επεισοδίων (148) σε 'γεύματα' και 'μικρογεύματα' στις διάφορες μελέτες έχει πραγματοποιηθεί λαμβάνοντας υπόψιν την ώρα κατανάλωσης, την ποιότητα και την περιεκτικότητά τους σε θρεπτικά συστατικά (149-151).

Πρωινό

Τα παχύσαρκα παιδιά φαίνεται να παραλείπουν το πρωινό γεύμα ή να τρώνε μικρότερες ποσότητες συγκριτικά με τα πιο αδύνατα παιδιά (152). Τα ευρήματα συγχρονικών μελετών αναφορικά με την επίδραση της κατανάλωσης πρωινού στην παιδική παχυσαρκία είναι αντιφατικά. Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της παράλειψης του πρωινού γεύματος και δεικτών παχυσαρκίας υποδεικνύοντας ότι τα παιδιά και οι έφηβοι που παρέλειπαν πρωινό είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν και μεγαλύτερο βάρος (152-156). Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δεν επαληθεύθηκε (146, 148, 157-158).

Σε μία μεγάλη Ελληνική επιδημιολογική μελέτη περίπου 14.000 παιδιών και εφήβων, η παράλειψη πρωινού συσχετίστηκε με αυξημένο ΔΜΣ καθώς επίσης και με ορισμένες άλλες παραμέτρους του τρόπου ζωής, όπως μειωμένη σωματική δραστηριότητα (159). Επιπλέον, το πρωινό φάνηκε να συσχετίζεται με μικρότερη πρόσληψη λίπους και κατανάλωση περισσότερων μικρογευμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Τα παιδιά που έτρωγαν πρωινό φάνηκε επίσης να έχουν υψηλότερες προσλήψεις μικροθρεπτικών συστατικών, ίσως λόγω της κατανάλωσης δημητριακών πρωινού, καθώς και καλύτερο προφίλ πρόσληψης μακροθρεπτικών συγκριτικά με τα παιδιά που παρέλειπαν το πρωινό (160).

Συνοψίζοντας, η παράλειψη πρωινού ίσως αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση βάρους μεγαλύτερου του φυσιολογικού στα παιδιά και τους εφήβους. Αντιθέτως, τα παιδιά που καταναλώνουν πρωινό φαίνεται να έχουν

χαμηλότερο ΔΜΣ. Ωστόσο, η περιορισμένη ισχύς των ενδείξεων αυτών και τα αντιφατικά ευρήματα, ίσως οφείλονται στον μη συνεπή προσδιορισμό του πρωινού γεύματος (128), παραδείγματος χάριν σε ορισμένες μελέτες έχει διερευνηθεί η επίδραση της καθημερινής κατανάλωσης πρωινού γεύματος έναντι της μη καθημερινής κατανάλωσης, ενώ σε ορισμένες άλλες έχει διερευνηθεί η επίδραση της συχνής κατανάλωσης έναντι της λιγότερο συχνής.

Οικογενειακά Γεύματα

Η μείωση της συχνότητας της κατανάλωσης γευμάτων στο σπίτι γύρω από το οικογενειακό τραπέζι πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα με την αύξηση των γευμάτων έξω από το σπίτι. Η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων, κυρίως με τη μορφή δείπνου, έχει συσχετιστεί με πιο διατροφικά ισορροπημένα γεύματα, τα οποία συνεπάγονται μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και γαλακτοκομικών προϊόντων (161-163), μεγαλύτερη πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών όπως βιταμίνες και μεταλλικά στοιχεία (161, 163) καθώς επίσης και μικρότερο κίνδυνο παράλειψης πρωινού γεύματος (162). Σύμφωνα με μία μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η συσχέτιση των οικογενειακών γευμάτων με την παχυσαρκία, παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων συσχετίστηκε αντίστροφα με τον υπέρβαρο (164).

Γεύματα σε Εστιατόρια/Fastfood

Η κατανάλωση φαγητού έξω από το σπίτι, κυρίως σε εστιατόρια τύπου fastfood, ενδεχομένως να σχετίζεται με δείκτες παχυσαρκίας ιδιαίτερα στους εφήβους (128). Η συσχέτιση αυτή ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι τα τρόφιμα που προσφέρονται σε αυτού του τύπου τα εστιατόρια είναι συνήθως πιο πλούσια σε συνολικά και κορεσμένα λιπίδια και χαμηλότερα σε διαιτητικές ίνες συγκριτικά με τα τρόφιμα που καταναλώνονται στο σπίτι (72).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μεγάλης μελέτης (N = 4.746), το 75% των εφήβων ανέφερε κατανάλωση γεύματος σε εστιατόρια/fastfood την εβδομάδα που προηγήθηκε της αξιολόγησης. Ακόμη, τα αγόρια εφηβικής ηλικίας

δήλωσαν ότι έτρωγαν τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα σε εστιατόρια/fastfood – συχνότητα η οποία ήταν μεγαλύτερη από αυτή των αγοριών μικρότερης ηλικίας. Επιπλέον, το γρήγορο φαγητό σχετίστηκε με μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών και με μικρότερη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και γάλακτος (165). Σε μία άλλη μελέτη παιδιών ηλικίας 10-17 ετών, παρατηρήθηκε ότι στα υπέρβαρα άτομα η προερχόμενη από γρήγορο φαγητό ενέργεια ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των παιδιών φυσιολογικού βάρους. Ακόμη, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι τις μέρες στις οποίες είχε πραγματοποιηθεί κατανάλωση γεύματος σε εστιατόρια/fastfood, η συνολική ενεργειακή κατανάλωση των υπέρβαρων ατόμων ήταν μεγαλύτερη από αυτή των παιδιών φυσιολογικού βάρους (166).

Σε μία διαχρονική μελέτη κοριτσιών σχολικής ηλικίας, παρατηρήθηκε επίσης μία θετική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood και του ΔΜΣ (167). Οι Taveras *et al.* (168) σε μία μελέτη περισσότερων από 14.000 αγοριών και κοριτσιών, έδειξαν ότι οι έφηβοι μεγαλύτερου βάρους κατανάλωναν συχνότερα τηγανητά τρόφιμα εκτός σπιτιού συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Ακόμη, η συχνότερη κατανάλωση τηγανητών τροφίμων εκτός σπιτιού μακροπρόθεσμα οδήγησε σε αύξηση του ΔΜΣ και συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη και πρόσληψη trans-λιπιδίων και μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών.

Συνεπώς, η συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ίσως αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρβαρου και παχυσαρκίας στα παιδιά. Επιπλέον, η αθροιστική επίδραση των γευμάτων αυτού του τύπου ενδεχομένως μακροπρόθεσμα να οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση του βάρους, η οποία μπορεί να είναι κλινικά σημαντική (168).

Συχνότητα Κατανάλωσης Τροφής

Η συχνότερη κατανάλωση τροφής έχει φανεί να έχει ευεργετική επίδραση στην ρύθμιση του σωματικού βάρους (169). Η επίδραση αυτή ενδεχομένως να οφείλεται στον καλύτερο έλεγχο της πείνας και την καλύτερη ενεργειακή αντιστάθμιση. Οι Burley *et al.* (170) έδειξαν ότι η κατανομή της ημερήσιας

ενεργειακής πρόσληψης σε 5 γεύματα (3 γεύματα και 2 σνακ) οδηγεί σε καταστολή του αισθήματος της πείνας και έτσι είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί υπερκατανάλωση κατά την διάρκεια των γευμάτων. Επιπρόσθετα, η συχνή κατανάλωση τροφής είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα μεταφορά της ολικής ενεργειακής πρόσληψης από τις βραδινές στις πρωινές ώρες της ημέρας. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι τα παχύσαρκα άτομα τείνουν να καταναλώνουν το μεγαλύτερο μέρος της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης κατά τις απογευματινές ώρες (171, 172). Επιπλέον, τα μικρά και συχνά γεύματα ίσως είναι συμβατά και με έναν πιο δραστήριο τρόπο ζωής συγκριτικά με τα δύο ή τρία κύρια γεύματα κατά την διάρκεια της ημέρας (173). Τέλος, η αύξηση στην συνολική ημερήσια θερμογένεση λόγω τροφής, που προκαλείται από την κατανάλωση αυξημένου αριθμού γευμάτων, ίσως συμβάλει στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και στην μείωση του σωματικού βάρους (174).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας επιδημιολογικής μελέτης 4.370 παιδιών ηλικίας 5-6 ετών, η μείωση του ημερήσιου αριθμού γευμάτων συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου της παχυσαρκίας. Συνολικά, 43,4% των παιδιών κατανάλωνε τέσσερα γεύματα ημερησίως, 39,0% πέντε γεύματα, ενώ μόνο 2,9% των παιδιών κατανάλωνε περισσότερα από πέντε γεύματα κατά την διάρκεια της ημέρας (174). Σε μία προοπτική μελέτη 101 κοριτσιών ηλικίας 8-12 ετών, η κατανάλωση πέντε με έξι γευμάτων τις πρωινές ώρες και λιγότερων από δύο γευμάτων τις απογευματινές/βραδινές ώρες σχετίστηκαν αρνητικά με την αλλαγή του ΔΜΣ τρία χρόνια αργότερα (175). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των γευμάτων και της παιδικής παχυσαρκίας (146, 176), ενώ σε μία άλλη μελέτη η την απομάκρυνση των υποαναφορέων είχε ως αποτέλεσμα την απουσία της συσχέτισης (81).

Μικρογεύματα

Μικρογεύματα ορίζονται τα επεισόδια κατανάλωσης τροφής εξαιρουμένων των κυρίως γευμάτων και ως ‘snacking’ ορίζεται το μοντέλο της συχνότητας κατανάλωσης τροφής που εμφανίζεται σε χρονική στιγμή διαφορετική από αυτή των γευμάτων (177). Η συχνότητα των μικρογευμάτων ή η κατανάλωση

τους ενδεχομένως να μη σχετίζεται σημαντικά με την παχυσαρκία, δεδομένου ότι στην πλειονότητα των μελετών δεν έχει παρατηρηθεί κάποια σημαντική συσχέτιση (135, 148, 152, 178). Σε μία μελέτη, η συχνή πρόσληψη μικρογευμάτων (κρέμες, chips, μπισκότα, σοκολάτες, τηγανητά φαγητά) σχετίστηκε με αλλαγές σωματικού βάρους σε παιδιά προσχολικής ηλικίας (72) υποδεικνύοντας ότι η ποιότητα της τροφής που καταναλώνεται ως μικρογεύμα ενδεχομένως να επηρεάζει τον κίνδυνο παχυσαρκίας και όχι η συχνότητα ή η ποσότητα της τροφής (81).

1.2.4 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Αν και η παραδοσιακή ανάλυση της επιδημιολογίας της διατροφής (συσχέτιση μεμονωμένων ή ενός συνόλου θρεπτικών συστατικών των τροφών με κάποια μεταβλητή) είναι αρκετά αποτελεσματική, εμφανίζει αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς. Πρώτον, τα άτομα καταναλώνουν σύνθετα γεύματα στα οποία τα θρεπτικά συστατικά μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με αποτέλεσμα η απλή ανάλυση των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών να είναι ανεπαρκής (179). Δεύτερον, η ισχυρή συσχέτιση ορισμένων θρεπτικών συστατικών (πχ μαγνήσιο και κάλιο) κάνει πολύ δύσκολη και προβληματική την μεμονωμένη ανάλυση τους (180). Από την άλλη πλευρά, η επίδραση ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού μπορεί να είναι πολύ ασθενής για να μπορέσει να ανιχνευτεί, σε αντίθεση με την επίδραση ενός συνόλου θρεπτικών συστατικών που περικλείονται σε ένα διατροφικό πρότυπο, το οποίο ίσως έχει την απαραίτητη ισχύ ώστε η επίδρασή του να είναι ανιχνεύσιμη (181). Ωστόσο, και η ανάλυση ενός μεγάλου αριθμού θρεπτικών συστατικών εμπεριέχει τον κίνδυνο ψευδών συσχετίσεων που μπορεί να οφείλονται αποκλειστικά και μόνο στην επίδραση της τύχης (182). Επιπλέον, δεδομένου ότι η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών σχετίζεται με συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, τα πρότυπα αυτά μπορεί να δράσουν συσχετικά στην αξιολόγηση των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών (183, 184).

Συνεπώς, για τους παραπάνω λόγους η αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον των ερευνητών της επιδημιολογίας της διατροφής. Η διερεύνηση των διατροφικών προτύπων αντικατοπτρίζει περισσότερο τις πραγματικές συνθήκες, κατά τις οποίες τα θρεπτικά συστατικά και τα τρόφιμα καταναλώνονται μαζί και οι κοινές τους επιδράσεις μπορούν να εκτιμηθούν καλύτερα λαμβάνοντας υπόψιν ένα διατροφικό πρότυπο (185).

Για την διερεύνηση των διατροφικών προτύπων έχουν προταθεί δύο τρόποι προσέγγισης. Ο πρώτος τρόπος περιλαμβάνει την ‘εκ των υστέρων’ εκτίμηση των διατροφικών παραγόντων, η οποία βασίζεται στην χρήση στατιστικών εργαλείων, όπως η ανάλυση κύριων συνιστωσών, η ανάλυση παραγόντων, η ανάλυση σε ομάδες (ή μέθοδος ομαδοποίησης) (185, 186). Στα παιδιά της μελέτης GENDAI (GENe and Diet Attica Investigation on childhood obesity), με την χρήση της ανάλυσης κύριων συνιστωσών εντοπίστηκαν δύο διατροφικά πρότυπα, τα οποία συσχετίστηκαν αρνητικά με δείκτες παχυσαρκίας. Το πρώτο πρότυπο χαρακτηριζόταν από την συχνή κατανάλωση λαχανικών, γευμάτων που προετοιμάζονται στο σπίτι και βραδινού γεύματος. Το δεύτερο χαρακτηριζόταν από την υψηλή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και οσπρίων και την χαμηλή κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (187). Επιπλέον, με τη χρήση της ανάλυσης κύριων συνιστωσών, εντοπίστηκε ένα πρότυπο, το οποίο συσχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ σε μία άλλη μελέτη παιδιών και χαρακτηριζόταν από συχνότερη κατανάλωση πρωινού γεύματος και μεγαλύτερη βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής (188).

Ο δεύτερος τρόπος προσέγγισης βασίζεται στην ‘εκ των προτέρων’ αξιολόγηση συγκεκριμένων προτύπων που σχετίζονται με συγκεκριμένες διαιτητικές συστάσεις. Οι διατροφικοί δείκτες χρησιμοποιούνται προς την κατεύθυνση αυτή (185, 186). Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενός τέτοιου διατροφικού δείκτη αποτελεί ο δείκτης ‘Healthy Eating Index (HEI)’, ο οποίος δημιουργήθηκε από το Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ (United States Department of Agriculture, USDA) για την εκτίμηση της συμμόρφωσης της δίαιτας των ατόμων σύμφωνα με τις

συστάσεις της διατροφικής πυραμίδας (189). Σε μία μελέτη 7.645 αγοριών και 8.807 κοριτσιών ηλικίας 9-14 ετών, μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση του δείκτη HEI συσχετίστηκε με καλύτερη ποιότητα διατροφής (190). Παρόμοια, ήταν τα ευρήματα και μίας Ελληνικής μελέτης περίπου 500 παιδιών προσχολικής ηλικίας από την Κρήτη, στην οποία ο δείκτης HEI συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, όπως φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, γαλακτοκομικά, κρέας καθώς και με την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, όπως φυλλικό οξύ, βιταμίνη C, σίδηρος, φώσφορος, μαγνήσιο, διαιτητικές ίνες και άλλα (191).

Ο δείκτης MedDietScore, αποτελεί έναν διατροφικό δείκτη, ο οποίος αποσκοπεί στην εκτίμηση της δίαιτας των ατόμων σύμφωνα με τις αρχές της Μεσογειακής διατροφής (192), η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε διαιτητικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, όσπρια, ξηροί καρποί), ελαιολάδου ως κύρια πηγή λίπους, μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως τυρί και γιαούρτι), χαμηλή με μέτρια κατανάλωση ψαριών και πουλερικών, χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος καθώς και από χαμηλή με μέτρια κατανάλωση κρασιού (193). Μεγαλύτερες τιμές του δείκτη συσχετίστηκαν θετικά με την ποιότητα της διατροφής των ενηλίκων και αντίστροφα με τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων ορού, την αρτηριακή πίεση, δείκτες φλεγμονής καθώς και άλλους δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή λειτουργία (192). Ο διατροφικός δείκτης KIDMED προτάθηκε για την εκτίμηση της συμμόρφωσης των διατροφικών προτύπων των παιδιών που είναι σύμφωνα με την Μεσογειακή διατροφή, ενώ παράλληλα εκτιμά και συμπεριφορές οι οποίες είναι αντίθετες με αυτή (194). Ο δείκτης συσχετίστηκε σημαντικά με καλύτερη διατροφική επάρκεια κυρίως αναφορικά με την πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων (195). Σε μία μελέτη παιδιών και εφήβων ηλικίας 3-18 ετών Ελληνικής καταγωγής, στους εφήβους παρατηρήθηκε μία ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και του ΔΜΣ, με λιγότερο χρόνο που δαπανούνταν σε καθιστικές δραστηριότητες καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα γευμάτων κατά την διάρκεια της ημέρας (196).

Και οι δύο προαναφερθέντες τρόποι προσέγγισης επιτρέπουν την ολιστική αξιολόγηση της διατροφής καθώς επίσης και την επίδραση ενός συνόλου παραγόντων στον κίνδυνο παχυσαρκίας ή και άλλων ασθενειών στα παιδιά και τους εφήβους. Ωστόσο, οι διατροφικοί δείκτες έχουν το πλεονέκτημα της ευκολότερης ερμηνείας και σύγκρισης των αποτελεσμάτων σε σχέση με την ‘εκ των υστέρων’ εκτίμηση των διατροφικών προτύπων (197).

1.2.5 | ΥΠΟ-ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η ακριβής αξιολόγηση της συνήθους διαιτητικής πρόσληψης είναι πολύ σημαντική στον καθορισμό της συσχέτισης μεταξύ διατροφικών παραγόντων και διαφόρων φαινοτύπων συμπεριλαμβανομένων και των δεικτών παχυσαρκίας. Αν και έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι αξιολόγησης της αυτοαναφερόμενης διαιτητικής πρόσληψης, όλες εμπεριέχουν τον κίνδυνο σφάλματος (198). Τα ευρήματα των περισσότερων διατροφικών μελετών μπορεί να οφείλονται όχι σε μόνο τυχαία σφάλματα, αλλά και σε συστηματικά, όπως για παράδειγμα μη αληθοφανής αναφορά της πραγματικής διαιτητικής πρόσληψης από μία συγκεκριμένη ομάδα ατόμων (199, 200).

Το φαινόμενο της λανθασμένης εκτίμησης και συγκεκριμένα της υπο-εκτίμησης της διαιτητικής πρόσληψης, όταν οι πληροφορίες προέρχονται από αυτό-αναφερόμενα δεδομένα, ορίζεται ως ‘υπο-αναφορά’. Στον όρο αυτόν, ωστόσο, συμπεριλαμβάνεται και η έννοια της αιτιότητας, καθώς προτείνει ότι το σφάλμα οφείλεται μόνο σε συνειδητές ή ασυνείδητες παραλείψεις αναφοράς των καταναλισκόμενων τροφών. Η μειωμένη πρόσληψη τροφής όμως, λόγω δίαιτας με στόχο τον έλεγχο ή/και την απώλεια του βάρους είναι ένας επίσης πολύ σημαντικός παράγοντας συστηματικού σφάλματος (201-203), ενώ και το πρόβλημα της υπερ-αναφοράς είναι επίσης υπαρκτό (204). Έτσι, ενδεχομένως ο πιο σωστός όρος που μπορεί να περιγράψει το παραπάνω φαινόμενο είναι ‘αναφορά διατροφικών πληροφορικών μειωμένης αξιοπιστίας’ (205). Η φράση όμως αυτή είναι πολύ σύνθετη και έτσι συχνά χρησιμοποιείται ο όρος ‘υπο-αναφορά’.

Η υπο-αναφορά εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο και την σύσταση σώματος. Φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας στα παιδιά, είναι συχνότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες, είναι συχνότερη στα παχύσαρκα άτομα συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (206) καθώς επίσης και στα άτομα που ασχολούνται με δίαιτες αδυνατίσματος ή έχουν περιοριστικές διατροφικές συμπεριφορές (207). Η υπο-αναφορά φαίνεται επίσης να επηρεάζεται και από ψυχολογικούς (208) και κοινωνικούς παράγοντες, όπως το κοινωνικό και μορφωτικό επίπεδο (209).

Εκτός από τους παράγοντες αυτούς όμως που αφορούν το άτομο, φαίνεται ότι η διακύμανση στην έκταση της υπο-αναφοράς εξαρτάται και από τα χαρακτηριστικά των τροφίμων. Έτσι, υπάρχει μία τάση υποεκτίμησης της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε λιπίδια και υδατάνθρακες (210) καθώς και συχνότερης παράλειψης διαφόρων μικρογευμάτων, όπως είδη ζαχαροπλαστικής (211).

Συνεπώς, η υπο-αναφορά φαίνεται να εμφανίζεται επιλεκτικά τόσο ανάμεσα στα άτομα όσο και ανάμεσα στις διάφορες ομάδες τροφίμων. Σε μελέτες που αξιολογούν τις γευματικές συνήθειες το γεγονός αυτό μπορεί να επηρεάσει τόσο την απόλυτη τιμή της καταναλισκόμενης ποσότητας όσο και τη σχετική κατάταξη των ατόμων, όπως αυτή προκύπτει από τα χαρακτηριστικά των τροφών που καταναλώνουν (210). Μάλιστα, τα αποτελέσματα ερευνών που διερευνούν την συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με κλινικές, βιολογικές ή/και κοινωνικο-οικονομικές παραμέτρους, φαίνεται να διαφοροποιούνται σημαντικά ανάλογα με το αν έχουν συμπεριληφθεί ή όχι οι υπο-αναφορές στις αναλύσεις (212). Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω γίνεται κατανοητή η σπουδαιότητα του εντοπισμού των ατόμων αυτών σε μία μελέτη.

Η τεχνική του διπλά σημειωμένου νερού, η οποία μετρά τη συνολική ενεργειακή δαπάνη (213), κάνει εφικτή την αξιολόγηση της ποιότητας της αναφερόμενης ενεργειακής πρόσληψης (214, 215). Ωστόσο, το υψηλό κόστος της μεθόδου έχει ως αποτέλεσμα την περιορισμένη χρήση της κυρίως σε σχετικά μικρής κλίμακας μελέτες. Ως μία εναλλακτική προσέγγιση για τον εντοπισμό των

ατόμων με μειωμένης αξιοπιστίας αναφορές της ενεργειακής πρόσληψης, οι Goldberg *et al.* (216) πρότειναν την χρήση του λόγου της προσλαμβανόμενης ενέργειας προς τον βασικό μεταβολικό ρυθμό.

Η υπο-αναφορά είναι εξίσου έκδηλη τόσο στα παιδιά όσο και στους εφήβους. Το συνολικό ποσοστό των υπο-αναφορέων ήταν ίσο με 54,7% σε μία μελέτη 1.995 παιδιών ηλικίας 3-19 ετών. Το ποσοστό αυτό αυξανόταν με την ηλικία και ήταν μεγαλύτερο στους εφήβους ηλικίας 12-19 ετών. Ωστόσο, ένα σημαντικό ποσοστό υπο-αναφορέων παρατηρήθηκε και στα παιδιά ηλικίας 3-5 ετών, όπου οι κηδεμόνες ήταν υπεύθυνοι για την αναφορά των τροφίμων που καταναλώθηκαν. Η μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και το μέγεθος της μερίδας των γευμάτων συσχετίστηκαν θετικά με τον ΔΜΣ, μόνο όταν υπο-αναφορές αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις (81). Επίσης, σε μία άλλη μελέτη κοριτσιών ηλικίας 11 ετών βρέθηκε ότι το 34% του συνολικού δείγματος ανέφερε αναληθώς την ενεργειακή του πρόσληψη, ενώ παρατηρήθηκε επιλεκτική υπο-αναφορά σε συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων (207, 217).

Συνοψίζοντας, είναι εμφανές ότι και στις μελέτες παιδιών και εφήβων κρίνεται ίσως αναγκαίος ο αποκλεισμός των ατόμων με μειωμένης αξιοπιστίας αναφορές της διαιτητικής πρόσληψης, ιδιαίτερα όταν πρόκειται να διερευνηθεί η επίδραση διατροφικών παραγόντων σε δείκτες παχυσαρκίας (81). Ωστόσο, το μειονέκτημα αυτής της τακτικής είναι ο σημαντικός περιορισμός του μεγέθους του δείγματος καθώς συνήθως απομακρύνεται ένα σημαντικό ποσοστό (81).

1.3 | ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.3.1 | ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Επιδημιολογικές Μελέτες Οικογενειών και Μεταναστών

Οι πρώτες αποδείξεις για την συμβολή των γενετικών παραγόντων στην προδιάθεση της παχυσαρκίας παρατηρήθηκαν σε μελέτες οικογενειών και μεταναστών, οι οποίες βασίζονται στην συγγένεια μεταξύ των ατόμων των ίδιων οικογενειών ή των ατόμων ίδιας εθνικότητας για την εκτίμηση του ρόλου των γονιδίων σε κάποιο φαινότυπο. Ωστόσο, επειδή τα άτομα αυτά δεν μοιράζονται μόνο το ίδιο γενετικό υπόβαθρο, αλλά και το ίδιο περιβάλλον, τα συμπεράσματα για την συμβολή των γενετικών παραγόντων μπορεί να είναι μόνο ενδεικτικά καθώς δεν είναι εύκολο να διακριθεί η επίδραση τους από αυτή του περιβάλλοντος (70).

Στις μελέτες οικογενειών υπολογίζεται ο οικογενειακός κίνδυνος (συντελεστής συσχέτισης λ_R), ο οποίος συγκρίνει τον βαθμό εμφάνισης μίας ασθένειας μεταξύ των μελών μίας οικογένειας με αυτόν μεταξύ των μελών του γενικού πληθυσμού. Μελέτες διδύμων και μελέτες οικογενειών έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος παχυσαρκίας είναι 1,5 – 5 φορές μεγαλύτερος για ένα άτομο με οικογενειακό ιστορικό συγκριτικά με τον κίνδυνο για τον γενικό πληθυσμό (218-220). Επιπλέον, ο οικογενειακός κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται όταν ο βαθμός συγγένειας με το παχύσαρκο άτομο είναι στενότερος (220) και να διπλασιάζεται όταν το άτομο έχει νοσογόνο παχυσαρκία (219).

Στις μελέτες μεταναστών, ο κίνδυνος ασθένειας των μεταναστών συγκρίνεται με αυτόν των γηγενών ατόμων της χώρας στην οποία έχουν μεταναστεύσει καθώς και με τον κίνδυνο της ασθένειας των ατόμων που παραμένουν στην χώρα καταγωγής (70). Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη των Ινδιάνων Pima, Αμερικανών Ινδιάνων οι οποίοι κατοικούν στην κεντρική και

νότια Arizona (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής) και στη Sonora (Μεξικό). Αν και οι Ινδιάνοι Pima της Arizona μοιράζονται το ίδιο περιβάλλον, το οποίο ευνοεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, με τους γηγενείς λευκούς Αμερικανούς Ευρωπαϊκής καταγωγής, ο επιπολασμός παχυσαρκίας σε αυτούς (69,0%) είναι σχεδόν διπλάσιος από αυτόν που παρατηρήθηκε στον γηγενή πληθυσμό (33,0%), υποδεικνύοντας την μεγαλύτερη γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία των Ινδιάνων Pima (221). Από την άλλη πλευρά, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους Ινδιάνους Pima που κατοικούν στην απομακρυσμένη περιοχή της Sonora ήταν σημαντικά μικρότερος (13,0%) από αυτόν των Ινδιάνων Pima που κατοικούν στην Arizona με τους οποίους μοιράζονται το ίδιο γενετικό υπόβαθρο (222). Η παρατήρηση αυτή συνιστά την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και τρόπου ζωής: αν και οι Ινδιάνοι Pima έχουν αυξημένη γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία, αυτή φαίνεται να εκδηλώνεται μόνο όταν τα άτομα εκτίθενται σε ένα περιβάλλον, το οποίο ευνοεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (70).

Συνοψίζοντας, οι επιδημιολογικές μελέτες είναι εμφανές ότι μπορούν να παράσχουν ενδεικτικά στοιχεία αναφορικά με την συμβολή των γενετικών παραγόντων στην προδιάθεση της παχυσαρκίας. Ωστόσο, αδυνατούν να εκτιμήσουν το μέγεθος της διακύμανσης του κινδύνου της παχυσαρκίας, το οποίο εξηγείται από την επίδραση των γενετικών και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Απάντηση στο ερώτημα αυτό δίνουν οι μελέτες κληρονομικότητας (70).

Μελέτες Κληρονομικότητας

Οι μελέτες κληρονομικότητας έχουν δείξει ότι η συνεισφορά των γενετικών παραγόντων στην διακύμανση της παχυσαρκίας μεταξύ των ατόμων κυμαίνεται από 40% έως 70% (223). Το μεγάλο εύρος που παρατηρείται στις τιμές της εκτιμώμενης κληρονομικότητας οφείλεται εν μέρει και στον σχεδιασμό των μελετών. Για παράδειγμα, στις μελέτες διδύμων το εύρος της εκτιμώμενης κληρονομικότητας έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 40-90%, στις μελέτες οικογενειών από 20-50% και στις μελέτες υιοθετημένων παιδιών από 20-60%

(223). Επιπλέον, η διακύμανση των τιμών της εκτιμώμενης κληρονομικότητας πιθανολογείται ότι οφείλεται και στην στατιστική μοντελοποίηση της διερευνούμενης υπόθεσης. Για παράδειγμα, αν έχει ή όχι ληφθεί υπόψιν η επίδραση του περιβάλλοντος ή η αλληλεπίδραση μεταξύ των γενετικών παραγόντων ή η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (70). Διαχρονικές μελέτες διδύμων έχουν δείξει ότι η εκτιμώμενη κληρονομικότητα της κοινής παχυσαρκίας αυξάνεται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία μέχρι και την αρχή της ενηλικίωσης και έπειτα αρχίζει να φθίνει (224-226).

Η εκτιμώμενη κληρονομικότητα για την παχυσαρκία φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 40% και 70%, ένα ποσοστό που δικαιολογεί αναμφισβήτητα την αναζήτηση των γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την προδιάθεση της παχυσαρκίας (70).

1.3.2 | ΜΕΘΟΔΟΙ/ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η αναζήτηση γενετικών παραγόντων που συμβάλουν στην προδιάθεση της παχυσαρκίας ξεκίνησε στα μέσα της δεκαετίας του '90. Στην αρχή η επιτυχία περιορίστηκε κυρίως στον εντοπισμό μεταλλάξεων, οι οποίες είναι υπεύθυνες για διάφορες μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από πρώιμη έναρξη και σοβαρά συμπτώματα. Τα γονίδια στα οποία εντοπίζονται είναι συνήθως υπεύθυνα για την κωδικοποίηση προσδετών και υποδοχέων, οι οποίοι είναι κριτικής σημασίας για την ρύθμιση του σωματικού βάρους (70). Οι πιο γνωστές μορφές μονογονιδιακής παχυσαρκίας προκαλούνται από μεταλλάξεις στα *LEP* (leptin gene - γονίδιο της λεπτίνης (227), *LEPR* (leptin receptor gene – γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης (228), *POMC* (propiomelanocortin gene – γονίδιο της προπιομελανοκορτίνης) (229) και *MC4R* (melanocortin receptor 4 gene - γονίδιο του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης) (230, 231).

Αν και η μελέτη των μονογονιδιακών μορφών παχυσαρκίας έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη βιολογικών μονοπατιών, τα οποία οδηγούν στην αύξηση του σωματικού βάρους, οι μεταλλάξεις αυτές είναι σπάνιες και αφορούν μόνο ένα πολύ μικρό μέρος του πληθυσμού. Για την αναζήτηση κοινών γενετικών πολυμορφισμών, οι οποίοι συμβάλουν στην αιτιολογία της πολυπαραγοντικής παχυσαρκίας, χρησιμοποιήθηκαν δύο προσεγγίσεις. Η πρώτη, η οποία περιλαμβάνει τις μελέτες υποψήφιων γονιδίων (Candidate Gene Studies), είναι καθοδηγούμενη από την ερευνητική υπόθεση, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει τις μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος (Genome-Wide Studies) [μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος (Genome-Wide Linkage Studies) και μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWAS)] και δεν βασίζεται σε κάποια εκ των προτέρων ερευνητική υπόθεση (70).

Μελέτες Υποψήφιων Γονιδίων

Οι μελέτες υποψήφιων γονιδίων βασίζονται στην τρέχουσα γνώση της βιολογίας και της παθοφυσιολογίας της κοινής παχυσαρκίας. Τα γονίδια, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου ή είναι υπεύθυνα για τις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας, επιλέγονται προς διερεύνηση. Οι γενετικοί παράγοντες που διερευνήθηκαν κυρίως σε αυτού του τύπου τις μελέτες, είναι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs) που εντοπίζονταν στα γονίδια αυτά (70).

Τα ευρήματα των μελετών υποψήφιων γονιδίων δεν επαληθεύθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις και μόνο ένας μικρός αριθμός γονιδίων φάνηκε να συσχετίζεται με συνέπεια με την παχυσαρκία ή άλλους δείκτες της στον γενικό πληθυσμό. Οι λόγοι της περιορισμένης επιτυχίας των μελετών αυτού του τύπου περιλαμβάνουν 1) τα μικρά μεγέθη δείγματος, άρα και την περιορισμένη ισχύ τους για τον εντοπισμό πολυμορφισμών με μέτρια μεγέθη επίδρασης, 2) το γεγονός ότι η γενετική ποικιλομορφία του υποψήφιου γονιδίου δεν διερευνήθηκε διεξοδικά καθώς και 3) το γεγονός ότι η υποψηφιότητα του γονιδίου βασίστηκε σε περιορισμένα βιολογικά δεδομένα (70).

Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις των ευρημάτων μελετών υποψήφιων γονιδίων, οι οποίες χαρακτηρίζονταν και από μεγαλύτερη ισχύ, είχαν ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό μη συνώνυμων πολυμορφισμών που εντοπίζονται στα MC4R (232-235), PCSK1 (prohormone convertase 1/3 gene - γονίδιο της μετατροπής της προ-ορμόνης 1/3) (236), BDNF (brain-derived neurotrophic factor gene – γονίδιο του προερχόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα) (237), MTNR1B (melanotonin receptor type 1 B gene – γονίδιο του υποδοχέα τύπου 1 B της μελανοτονίνης) (238) και ενός αιτιολογικού πολυμορφισμού κοντά στο LCT (lactase gene – γονίδιο της λακτάσης) (239).

Μελέτες Σύνδεσης του Γονιδιώματος

Οι μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος δεν βασίζονται σε κάποια ερευνητική υπόθεση εκ των προτέρων και αποσκοπούν στον εντοπισμό νέων, μη αναμενόμενων γενετικών περιοχών. Βασίζονται στην συγγένεια των συμμετεχόντων της μελέτης και διερευνούν αν συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές κληρονομούνται μαζί με τον φαινότυπο από γενιά σε γενιά. Οι μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος έχουν συνήθως μικρή ανάλυση και μπορούν να εντοπίσουν ευρεία διαστήματα του γονιδιώματος για τα οποία απαιτείται επιπλέον διερεύνηση προκειμένου να εντοπιστούν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την συσχέτιση που παρατηρείται (70).

Σε μία μετα-ανάλυση 37 μελετών σύνδεσης (> 31.000 άτομα και 10.000 οικογένειες Ευρωπαϊκής καταγωγής), παρά την εξασφάλιση της απαιτούμενης ισχύος δεν εντοπίστηκε κάποια περιοχή του γονιδιώματος που να συσχετίζεται με την παχυσαρκία ή τον ΔΜΣ (240), υποδεικνύοντας ότι οι μελέτες αυτού του τύπου ίσως δεν είναι αποτελεσματικές για τον εντοπισμό γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (70).

Μελέτες Συσχέτισης του Γονιδιώματος

Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος επίσης δεν βασίζονται σε κάποια ερευνητική υπόθεση εκ των προτέρων και αποσκοπούν στον εντοπισμό νέων, μη αναμενόμενων γενετικών περιοχών, οι οποίες συσχετίζονται με τον

φαινότυπο προς διερεύνηση. Η πρόοδος που συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια στον εντοπισμό γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με κοινές ασθένειες συμπεριλαμβανομένης και της παχυσαρκίας οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στην τεχνολογική ανάπτυξη, η οποία συνέβαλε αφενός στην γρήγορη κατανόηση της αρχιτεκτονικής του ανθρώπινου γονιδιώματος [όπως καταγράφεται και στους χάρτες των προγραμμάτων Human Genome Project, International HapMap (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) και 1000 Genomes Project (<http://www.1000genomes.org/>)] και αφετέρου στην γρήγορη γονοτύπηση περισσότερων από ενός εκατομμυρίου πολυμορφισμών (70).

Μέχρι στιγμής έχουν εντοπιστεί πολυάριθμες γενετικές περιοχές, οι οποίες συσχετίστηκαν με περισσότερες από 160 ασθένειες (**Εικόνα 1.4**) (241). Η επιτυχία των μελετών αυτού του τύπου έγκειται 1) στην μεγαλύτερη ανάλυση του γονιδιώματος με αποτέλεσμα να αυξάνονται και οι πιθανότητες εντοπισμού τις γενετικής περιοχής που συσχετίζεται με τον φαινότυπο, 2) στο γεγονός ότι η συσχέτιση διερευνάται σε μη συγγενικά άτομα εξασφαλίζοντας έτσι ευκολότερα μεγαλύτερη μεγέθη δείγματος, άρα και μεγαλύτερη ισχύ και 3) στον εύρωστο σχεδιασμό τους, ο οποίος αποτελείται από δύο στάδια, το στάδιο εντοπισμού και το στάδιο επαλήθευσης (70).

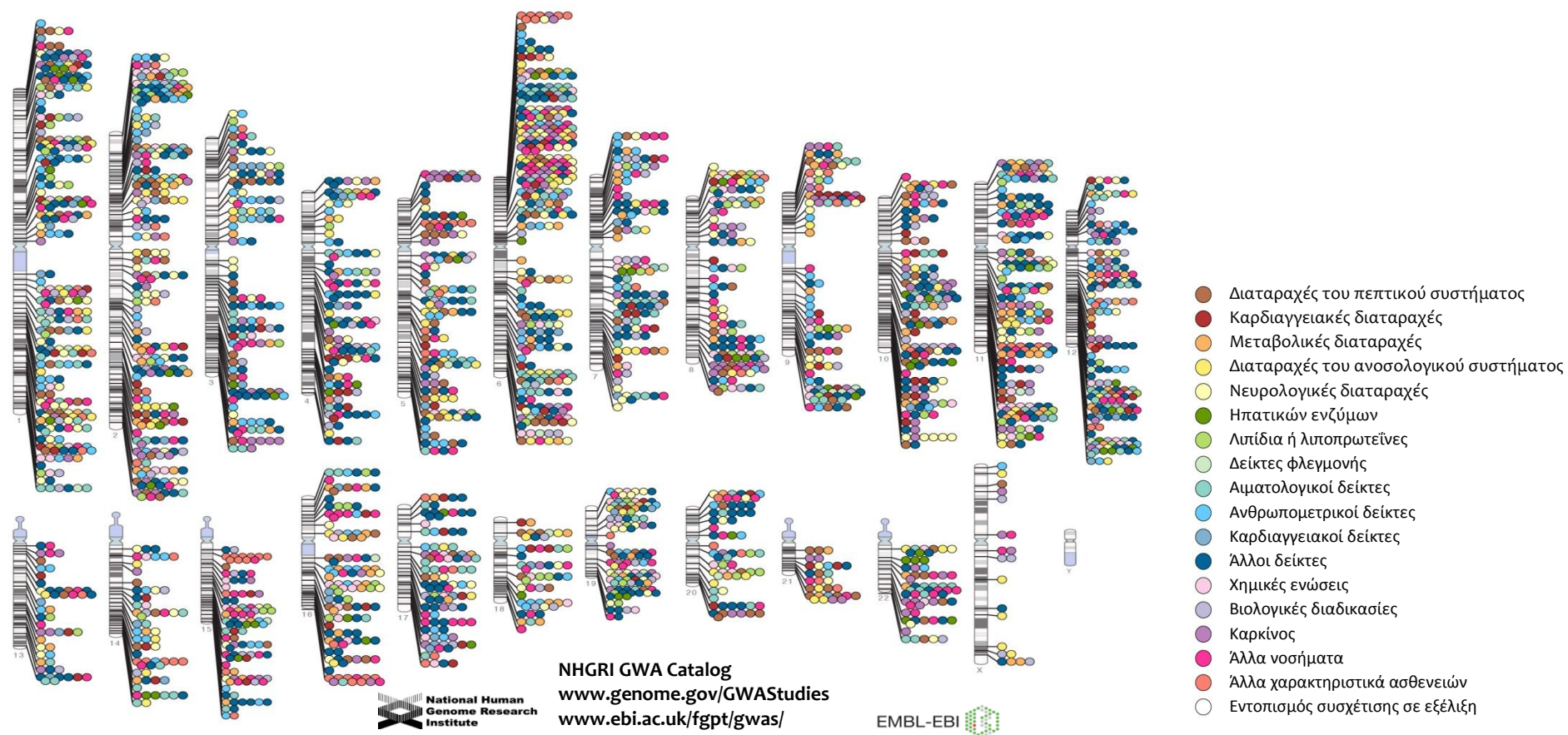
Στο στάδιο του εντοπισμού εκατοντάδες χιλιάδες γενετικοί πολυμορφισμοί, οι οποίοι, είτε έχουν γονοτυπηθεί απευθείας, είτε έχουν προκύψει από την προσομοίωση με την χρήση ειδικών λογισμικών, ελέγχονται για πιθανή συσχέτισή τους με το φαινότυπο προς διερεύνηση (κατηγορικές δίτιμες μεταβλητές ή συνεχείς μεταβλητές). Για τον εντοπισμό πολυμορφισμών με μέτρια επίδραση που σχετίζονται με μία ασθένεια μέτριας κληρονομικότητας, όπως η παχυσαρκία, απαιτείται ένα μεγάλο μέγεθος δείγματος, το οποίο να εξασφαλίζει και την απαραίτητη ισχύ. Η ανάγκη αυτή οδήγησε στην δημιουργία των διεθνών συμπράξεων (international consortia), τα οποία απαρτίζονται από πολλές ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το GIANT (Genetic Investigation of ANthropometric Traits) (http://www.broadinstitute.org/collaboration/giant/index.php/GIANT_consortium) και το EGG (Early Growth Genetics) consortium (<http://egg-consortium.org/>). Το

GIANT consortium αποσκοπεί στον εντοπισμό περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται με ανθρωπομετρικούς δείκτες και το EGG consortium στον εντοπισμό περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται με δείκτες ανάπτυξης. Σε κάθε ομάδα πραγματοποιείται η ίδια ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος με το φαινότυπο και στη συνέχεια πραγματοποιείται μετα-ανάλυση όλων των ευρημάτων (70).

Δεδομένου του μεγάλου αριθμού των ελέγχων που πραγματοποιούνται [ένας έλεγχος για κάθε πολυμορφισμό για περίπου 2,5 εκατομμύρια κοινούς (συχνότητα σπάνιου αλληλομόρφου > 5%) πολυμορφισμούς], η πιθανότητα εύρεσης ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι εξαιρετικά μεγάλη (242). Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτό, το επίπεδο σημαντικότητας στο οποίο μπορεί να θεωρηθεί κάποια συσχέτιση στατιστικά σημαντικά είναι αυστηρό και ισούται με $p \leq 5 * 10^{-8}$. Η τιμή αυτή αντιστοιχεί σε 5% σφάλμα τύπου I για τις μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος και έχει προταθεί ως το ελάχιστο κατώφλι σημαντικότητας προκειμένου να θεωρηθεί μία συσχέτιση στατιστικά σημαντική μετά και την επαλήθευση της συσχέτισης (243).

Στο στάδιο της επαλήθευσης, οι πολυμορφισμοί που επιλέχθηκαν κατά το στάδιο του εντοπισμού, διερευνούνται για πιθανή συσχέτισή τους στο άτομα που συνιστούν το δείγμα της επαλήθευσης. Τα άτομα αυτά προέρχονται από μελέτες ίδιου σχεδιασμού με αυτές του σταδίου εντοπισμού. Ιδανικά, το δείγμα της επαλήθευσης θα πρέπει να αποτελείται από τον ίδιο αριθμό ατόμων με αυτόν του σταδίου εντοπισμού, ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η απαραίτητη ισχύς για τον εντοπισμό των επιδράσεων που παρατηρήθηκαν κατά το πρώτο στάδιο (70). Τελικά, πραγματοποιείται μετα-ανάλυση των αποτελεσμάτων και των δύο σταδίων και οι πολυμορφισμοί, οι οποίοι ξεπερνούν το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p \leq 5 * 10^{-8}$) θεωρούνται ως ‘επιβεβαιωμένοι’ πολυμορφισμοί για τον φαινότυπο (70).

Συχνά, αυτές οι περιοχές του γονιδιώματος στις οποίες ή κοντά στις οποίες εντοπίζονται οι πολυμορφισμοί δείκτες διερευνούνται επιπλέον σε ένα τρίτο



Εικόνα 1.4 Ευρήματα δημοσιευμένων μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος: περιοχές του γονιδιώματος που συσχετίστηκαν με 18 κατηγορίες φαινοτύπων σε επίπεδο σημαντικότητας $p \leq 5 * 10^{-8}$ μέχρι και τον Ιούλιο του 2012 [National Human Genome Research Institute, NHGRI catalog www.genome.gov/GWASudies; EMBL-EBI, www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/] (241)

στάδιο για τις λειτουργικές επιπτώσεις τους, ούτως ώστε να εκτιμηθεί η επίδρασή τους στο φαινότυπο ή αναλύονται σε μεγαλύτερο βάθος ούτως ώστε να εντοπιστεί ο αιτιολογικός πολυμορφισμός (causal variant) (70).

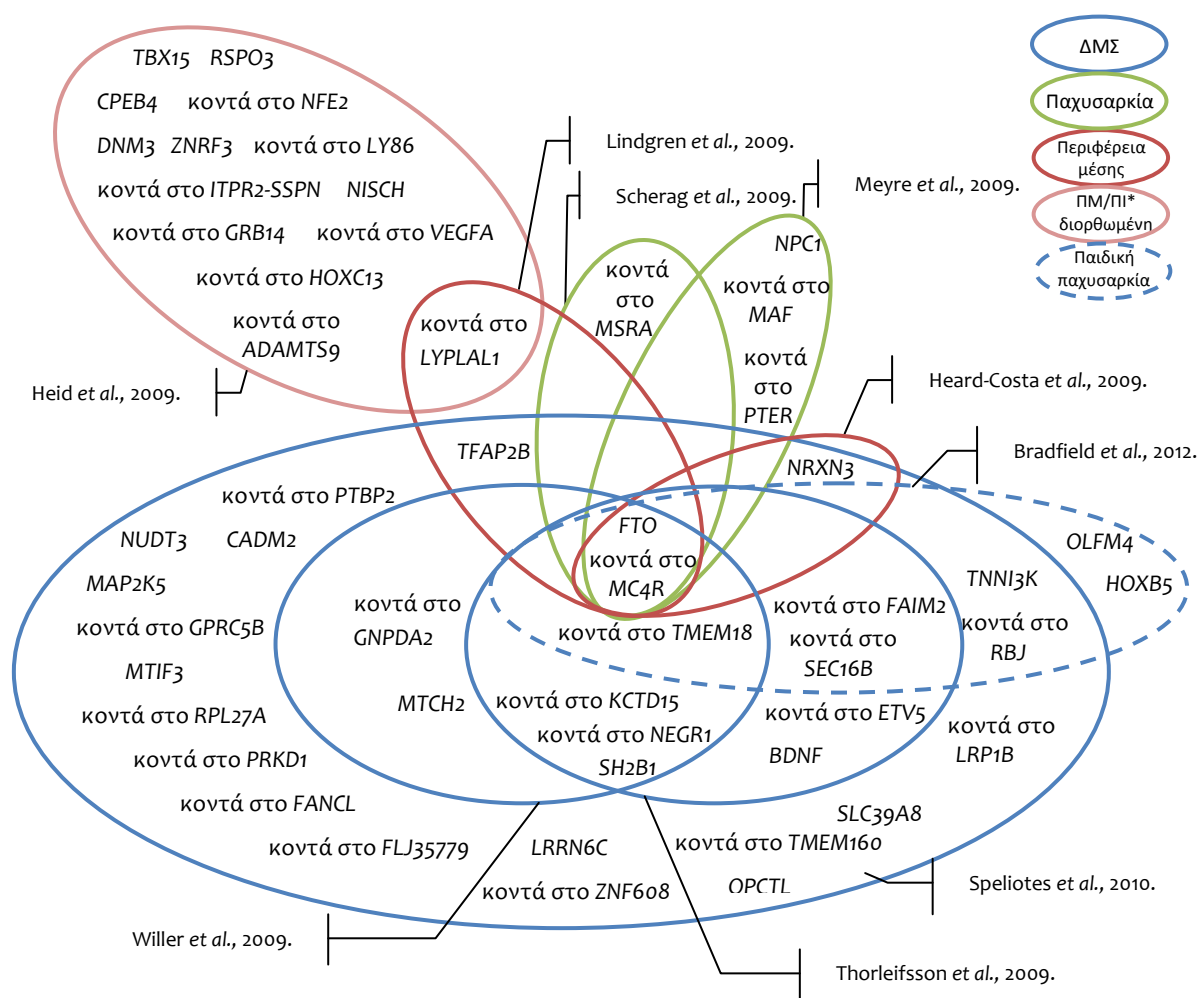
1.3.3 | ΓΝΩΣΤΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Από το 2007, που πραγματοποιήθηκαν και οι πρώτες αναλύσεις συσχέτισης του γονιδιώματος και έκτοτε έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 50 περιοχές του γονιδιώματος, για τις οποίες υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις συσχέτισής τους με δείκτες παχυσαρκίας (**Εικόνα 1.5**). Μεγάλης κλίμακας μετα-αναλύσεις μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν πραγματοποιηθεί για τον ΔΜΣ, την περιφέρεια μέσης, τον λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων, την νοσογόνο ($\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$) και πρώιμη (εμφάνιση πριν την ηλικία των 6 ετών) παχυσαρκία καθώς επίσης και την παιδική παχυσαρκία κυρίως σε ενήλικες Ευρωπαϊκής καταγωγής (70).

ΔΜΣ

Το *FTO* (fat mass and obesity associated gene – γονίδιο σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία) αποτελεί την πρώτη περιοχή του γονιδιώματος, η ποικιλομορφία της οποίας αδιαμφισβήτητα συσχετίστηκε σημαντικά με την παχυσαρκία καθώς και άλλους δείκτες παχυσαρκίας τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά σε δύο ανεξάρτητες μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (244, 245). Η πρώτη μελέτη, στην αναζήτηση περιοχών του γονιδιώματος που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2, εντόπισε 10 πολυμορφισμούς (με υψηλό βαθμό συσχέτισης $r^2: 0,52-1,0$) στο πρώτο εσώνιο του *FTO* στο χρωμόσωμα 16 που συσχετίστηκαν σημαντικά με τον διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, ο έλεγχος για τον ΔΜΣ είχε ως αποτέλεσμα την εξαφάνιση της συσχέτισης αυτής υποδεικνύοντας ότι οφείλεται στον ΔΜΣ. Στην συνέχεια, η επίδραση του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO* επαληθεύθηκε στον ΔΜΣ, τον κίνδυνο παχυσαρκίας καθώς και σε άλλους δείκτες παχυσαρκίας σε 30.451

ενήλικες και 10.172 παιδιά (244). Σχεδόν παράλληλα οι Scuteri *et al.* (245) σε μία μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος με ανθρωπομετρικούς δείκτες σε ένα πληθυσμό 4.741 ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής εντόπισαν επίσης τον πολυμορφισμό rs9939609, η συσχέτιση του οποίου με τον ΔΜΣ επαληθεύθηκε σε 1.496 Αμερικανούς Ευρωπαϊκής καταγωγής και σε 839 Αμερικανούς Ισπανικής καταγωγής (Εικόνα 1.5).



Εικόνα 1.5 Περιοχές του γονιδιώματος που συσχετίστηκαν με δείκτες παχυσαρκίας [ΔΜΣ – μπλε, παιδική παχυσαρκία – μπλε (διακεκομμένο) νοσογόνος και πρώιμη παχυσαρκία – πράσινο, περιφέρεια μέσης και λόγος περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων – ροζ] σε μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος. Κάθε κύκλος αναπαριστά τις περιοχές του γονιδιώματος που εντοπίστηκαν σε κάθε δημοσίευση, εκτός από τις δημοσιεύσεις στις οποίες εντοπίστηκε μόνο μία γενετική περιοχή, δηλαδή FTO και MC4R (70). Το διάγραμμα προσαρμόστηκε από το πρωτότυπο προσθέτοντας επιπλέον τις γενετικές περιοχές που συσχετίστηκαν με την παιδική παχυσαρκία (246).

* ΠΜ/ΠΙ διορθωμένη: περιφέρεια μέσης/περιφέρεια ισχίων διορθωμένη για τον ΔΜΣ

Η επόμενη περιοχή του γονιδιώματος που συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΣ ήταν αποτέλεσμα της πρώτης μετα-ανάλυσης επτά μελετών από την Ευρώπη και την Αμερική στα πλαίσια του GIANT consortium. Οι Loos *et al.* (247) σε αυτή την μετα-ανάλυση 16.876 ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής εκτός από το *FTO* εντόπισαν επίσης τον πολυμορφισμό rs17782313, ο οποίος βρίσκεται κοντά στο *MC4R*, η συσχέτιση του οποίου με τον ΔΜΣ επαληθεύθηκε τόσο στους ενήλικες ($N = 60.352$) όσο και στα παιδιά ($N = 5.988$) (**Εικόνα 1.5**).

Η επόμενη μετα-ανάλυση του GIANT consortium είχε ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό έξι ακόμη περιοχών του γονιδιώματος οι οποίες συσχετίστηκαν σημαντικά με τον ΔΜΣ (248). Από το στάδιο του εντοπισμού ($N = 32.387$ ενήλικες Ευρωπαϊκής καταγωγής από 15 διαφορετικές μελέτες) επιλέχθηκαν συνολικά 35 πολυμορφισμοί, οι οποίοι εκπροσωπούσαν τις πιο σημαντικές ανεξάρτητες περιοχές του γονιδιώματος, για επιπλέον διερεύνηση στο στάδιο της επαλήθευσης ($N = 59.082$). Από αυτούς επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα για τις κοινές περιοχές του *FTO* και κοντά στο *MC4R*, ενώ παράλληλα εντοπίστηκαν 6 ακόμη περιοχές του γονιδιώματος που παρουσίασαν ισχυρή συσχέτιση με τον ΔΜΣ. Αυτές περιλαμβάνουν την περιοχή κοντά στο *NEGR1* (neuronal growth regulator-1 gene – γονίδιο του ρυθμιστή νευρωνικής ανάπτυξης 1), κοντά στο *TMEM18* (transmembrane protein 18 gene – γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 18), στο *SH2B1* (SH2B adaptor protein-1 gene – γονίδιο της πρωτεΐνης-προσαρμογέα-1 του SH2B), κοντά στο *KCTD15* (potassium channel tetramerisation-domain containin-15 gene – γονίδιου που περιέχει την περιοχή 15 του τετραμερισμού του διαύλου καλίου), κοντά στο *GNPDA2* (glucoseamine -6-phosphate deaminase-2 gene – γονίδιο της δισαμινάσης-2 της 6 φωσφο-γλυκοζαμίνης) και στο *MTCH2* (mitochondrial carrier homologue-2 gene – γονίδιο του ομολόγου-2 του μιτοχονδριακού μεταφορέα). Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια εκφράζονται κυρίως ή η δράση τους είναι γνωστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αναδεικνύοντας – όπως και στις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας – τον ρόλο του κεντρικού νευρικού συστήματος στην προδιάθεση της παχυσαρκίας (**Εικόνα 1.5**).

Παράλληλα, οι Thorleifsson *et al.* (249) σε μία ακόμη μετα-ανάλυση 4 μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος με τον ΔΜΣ σε 30.232 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής και 1.160 Αφρο-Αμερικανούς επέλεξαν τους 43 πιο σημαντικούς πολυμορφισμούς, που αντιπροσώπευαν 19 χρωμοσωμικές περιοχές, για διερεύνηση στο στάδιο της επαλήθευσης σε 5.586 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής (de novo επαλήθευση) καθώς επίσης και στα άτομα του σταδίου ανακάλυψης του GIANT consortium (N = 32.615) (in silico επαλήθευση). Εκτός από τις περιοχές του *FTO* και κοντά στο *MC4R*, οι Thorleifsson *et al.* (249) επαλήθευσαν τα ευρήματα του GIANT consortium για τέσσερις περιοχές (κοντά στο *NEGR1*, κοντά στο *TMEM18*, στο *SH2B1* και κοντά στο *KCTD15*), ενώ εντόπισαν και τέσσερις ακόμη περιοχές που συσχετίστηκαν ισχυρά με τον ΔΜΣ. Αυτές είναι στο *SEC16B* (*SEC16* homologue-B gene – γονίδιο του ομολόγου-B του *SEC16*), κοντά στο *ETV5* (*ets* variant-5 gene – γονίδιο της παραλλαγής 5 του *ets*), στο *BDNF* και κοντά στο *FAIM2* (*Fas* apoptotic inhibitory molecule-2 gene – γονίδιο του *Fas* αποπτωτικού ανασταλτικού μορίου-2) (Εικόνα 1.5).

Στην τέταρτη και πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση του GIANT consortium, η οποία αποτελούνταν από 123.865 άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής, επιλέχθηκαν συνολικά 42 πολυμορφισμοί, οι οποίοι αντιπροσώπευαν τις 42 περιοχές με τη σημαντικότερη ένδειξη συσχέτισης με τον ΔΜΣ, για διερεύνηση στο στάδιο της επαλήθευσης (N = 125.931 νέα άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής) (250). Συνολικά, εντοπίστηκαν 32 κοινοί πολυμορφισμοί με ισχυρή ένδειξη συσχέτισης με τον ΔΜΣ. Από αυτούς οι 12 ήταν γνωστοί πολυμορφισμοί που είχαν ανιχνευθεί από τις προηγούμενες μετα-αναλύσεις μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος για τον ΔΜΣ (*FTO*, *TMEM18*, *MC4R*, *GNPDA2*, *BDNF*, *NEGR1*, *SH2B1*, *ETV5*, *MTCH2*, *KCTD15*, *SEC16B* και *FAIM2*), δύο είχαν εντοπιστεί σε προηγούμενη μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος για την περιφέρεια μέσης (*TFAP2B2B* και *NRXN3*) και οι υπόλοιποι 18 ήταν νέοι πολυμορφισμοί που συσχετίστηκαν σημαντικά με τον ΔΜΣ (*RBJ*, *GPRC5BC*, *MAP2K5*, *QPCTL*, *TNNI3K*, *SLC39A8*, *FLJ35779*, *LRRN6C*, *TMEM160*, *FANCL*, *CADM2*, *PRKD1*, *LRP1B*, *PTBP2*, *MTIF3*, *ZNF608*, *RPL27A* και *NUDT3*) (Εικόνα 1.5). Αναλυτικά τα ονόματα των γονιδίων στις οποίες ή κοντά στις

οποίες εντοπίζονται οι 32 γνωστοί πολυμορφισμοί για τον ΔΜΣ καθώς επίσης και ορισμένα στοιχεία για την λειτουργία τους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1.1**.

Δείκτες Κατανομής Σωματικού Λίπους

Μετα-αναλύσεις μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν πραγματοποιηθεί και για δείκτες κατανομής σωματικού λίπους, όπως η περιφέρεια μέσης και ο λόγος περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων. Στις δύο πρώτες μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (251, 252) με την περιφέρεια μέσης και τον λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων, οι περιοχές στο *FTO* και κοντά στο *MC4R* ξεπέρασαν επίσης το κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας, ενώ παράλληλα εντοπίστηκαν τρεις ακόμη περιοχές [*TFAP2B* (transcription factor AP-2 beta (activating enhancer binding protein 2 beta) gene – γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα AP-2 β), κοντά στο *MSRA* (methionine sulfoxide reductase A gene – γονίδιο της αναγωγάσης A του σουλφοξειδίου της μεθειονίνης) και *NRXN3*] που συσχετίστηκαν σημαντικά με την περιφέρεια μέσης και μία με τον λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων μόνο στις γυναίκες [*LYPLAL1* (lysophospholipase-like 1 gene – γονίδιο της λυσοφωσφολιπάσης 1)]. Οι περιοχές του *TFAP2B* και *NRXN3* συσχετίστηκαν αργότερα και με τον ΔΜΣ (250) και η περιοχή κοντά στο *MSRA* με την πρώιμη παχυσαρκία (253), υποδεικνύοντας ότι αυτές οι περιοχές είναι πιθανότερο να εμπλέκονται στην παχυσαρκία. Η περιοχή κοντά στο *LYPLAL1* δεν συσχετίστηκε με τον ΔΜΣ σε καμία από τις μετα-αναλύσεις, υποδεικνύοντας ότι ίσως εμπλέκεται κυρίως στην κατανομή της λιπώδους μάζας τουλάχιστον στις γυναίκες. Στην συνέχεια, σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος με το λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων μετά από έλεγχο για τον ΔΜΣ, που προέκυψε από την συνεργασία των GIANT και CHARGE consortium (Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) (<http://web.chargeconsortium.com/>) και στην οποία συμμετείχαν 77.167 άτομα στο στάδιο του εντοπισμού και 113.636 άτομα στο στάδιο της επαλήθευσης, επαληθεύθηκαν τα ευρήματα για την περιοχή κοντά στο *LYPLAL1* και εντοπίστηκαν 13 ακόμη νέες περιοχές με ενδείξεις ισχυρής συσχέτισης. Οι στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά φύλο έδειξαν ότι επτά από αυτές τις

περιοχές συσχετίστηκαν σημαντικά μόνο στις γυναίκες (254). Το γεγονός ότι καμία από αυτές τις 14 περιοχές δεν συσχετίστηκε με τον ΔΜΣ (250) υποδεικνύει ότι οι περιοχές αυτές ίσως εμπλέκονται στην κατανομή του λίπους και όχι στην παχυσαρκία (**Εικόνα 1.5**).

Νοσογόνος & Πρώιμη παχυσαρκία

Μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν πραγματοποιηθεί και για την νοσογόνο και την πρώιμη παχυσαρκία. Τα άτομα με νοσογόνο ή πρώιμη παχυσαρκία μπορεί να έχουν αυξημένη γενετική προδιάθεση με αποτέλεσμα και οι μελέτες να έχουν μεγαλύτερη ισχύ για τον εντοπισμό γενετικών περιοχών ή μπορεί και να οδηγήσουν στον εντοπισμό γενετικών περιοχών διαφορετικών από αυτών που εντοπίστηκαν για τον ΔΜΣ (70). Σύμφωνα με τα ευρήματα των μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος που πραγματοποιήθηκαν για την νοσογόνο και πρώιμη παχυσαρκία (253, 255), εκτός από τις περιοχές του *FTO* και κοντά στο *MC4R* και κοντά στο *MSRA*, που είχε εντοπιστεί σε προηγούμενη μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος με την περιφέρεια μέσης, εντοπίστηκαν τρεις ακόμη περιοχές στο *NPC1* (Niemann-Pick disease type C-1 gene – γονίδιο της νόσου Niemann-Pick τύπος C-1), κοντά στο *MAF* (*v*-*MAF* musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue gene – γονίδιο του ομολόγου ογκογονιδίου του μυοαπονευρωτικού ινοσαρκώματος) και κοντά στο *PTER* (phosphotrienesterase related gene – γονίδιο σχετιζόμενο με την φωσφοτριενεστεράση). Ωστόσο, καμία από αυτές δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΣ στην μετα-ανάλυση του GIANT consortium (250).

Λιπώδης Μάζα

Μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν πραγματοποιηθεί επίσης και για την λιπώδη μάζα, η οποία αποτελεί έναν ακριβέστερο δείκτη παχυσαρκίας. Σε μία μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος με το ποσοστό λιπώδους μάζας (όπως αυτό αξιολογήθηκε με τη μέθοδο DXA) 36.626 ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής επιλέχθηκαν 14 ανεξάρτητες περιοχές προς επαλήθευση σε επιπλέον 39.576 άτομα (256). Η περιοχή κοντά στο *IRS1* (insulin receptor substrate 1 gene – γονίδιο του υποστρώματος του υποδοχέα της

ινσουλίνης 1) συσχετίστηκε σημαντικά με μειωμένο ποσοστό λιπώδους μάζας και η επίδραση αυτή ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Το *IRS1* αποτελεί έναν σημαντικό διαμεσολαβητή στην σηματοδότηση της ινσουλίνης και του παράγοντα-1 ανάπτυξης της ινσουλίνης (insulin-like growth factor-1 gene – *IGF-1*). Επιπλέον, το αλληλόμορφο, η επίδραση του οποίου στην λιπώδη μάζα ήταν αρνητική, συσχετίστηκε σε προηγούμενες μελέτες με ινσουλινο-αντίσταση και αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 (257) και καρδιαγγειακών νοσημάτων (258). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ποικιλομορφία κοντά στο *IRS1* ενδεχομένως συσχετίζεται με μειωμένη ικανότητα αποθήκευσης υποδόριου λίπους, τουλάχιστον στους άνδρες, η οποία, εν μέρει, ίσως εξηγεί και την συσχέτιση της με την ινσουλινο-αντίσταση και την δυσλιπιδαιμία (256).

Σε μία πρόσφατη μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος για την συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την χρήση αξονικής τομογραφίας, σε 5.560 γυναίκες και 4.997 άνδρες επαληθεύθηκε η συσχέτιση του ίδιου πολυμορφισμού του *IRS1* με τον λόγο σπλαχνικού/υποδόριου λίπους στους άνδρες μόνο. Επιπλέον, η περιοχή του γονιδιώματος κοντά στο *THNSL2* (threonine synthase-like 2 gene – γονίδιο της συνθάσης 2 της θρεονίνης) συσχετίστηκε σημαντικά με το υποδόριο λίπος στις γυναίκες μόνο. Μάλιστα, η συσχέτιση αυτή παρέμεινε σημαντική ακόμη και μετά από έλεγχο για τον ΔΜΣ υποδεικνύοντας ότι ίσως εμπλέκεται στην εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα τουλάχιστον στις γυναίκες (259).

Παιδική Παχυσαρκία

Πρόσφατα πραγματοποιήθηκε η πρώτη μεγάλη μετα-ανάλυση 14 μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος για την παιδική παχυσαρκία [ασθενείς: ΔΜΣ $\geq 95^{\circ}$ εκατοστημόριο (N = 5.530) και μάρτυρες: ΔΜΣ $< 50^{\circ}$ εκατοστημόριο (N = 8.318)] από το EGG consortium (246). Συνολικά, από το στάδιο του εντοπισμού επιλέχθηκαν εννέα πολυμορφισμοί που αντιστοιχούσαν σε εννέα διαφορετικές περιοχές του γονιδιώματος για επιπλέον διερεύνηση στο στάδιο της επαλήθευσης (N ασθενών = 2.818 και N μαρτύρων = 4.083). Από αυτές,

εντοπίστηκαν δύο περιοχές του γονιδιώματος κοντά στο *OLFM4* (olfactomedin 4 gene – γονίδιο της οσφρομεδίνης 4) και στο *HOXB5* (homeobox B5 gene – γονίδιο της ομοιοακολουθίας B5), οι οποίες συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Και οι δύο αυτές περιοχές είχαν δώσει στοιχεία συσχέτισης και στην μετα-ανάλυση του GIANT consortium για τον ΔΜΣ και κοινή κατεύθυνση των αλληλομόρφων κινδύνου των πολυμορφισμών δεικτών και για τις δύο περιοχές (250). Επιπλέον, επτά ήδη γνωστές περιοχές του γονιδιώματος για τον ΔΜΣ (*FTO*, *TMEM18*, *RBJ*, *MC4R*, *FAIM2*, *TNNI3K* και *SEC16B*) συσχετίστηκαν σημαντικά και με τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Από αυτούς, η πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε για το *FTO*, ενώ οι περιοχές στο *TNNI3K* και κοντά στο *RPJ*, για τον εντοπισμό των οποίων απαιτήθηκε ένα μεγάλο μέγεθος δείγματος στις αναλύσεις των ενηλίκων (250), ανιχνεύθηκαν σχετικά εύκολα στο σημαντικά μικρότερο δείγμα των παιδιών και εφήβων του EGG consortium (246). Ωστόσο, στην μετα-ανάλυση αυτή δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση για τις περιοχές που είχαν προηγουμένως συσχετιστεί με την πρώιμη και νοσογόνο παχυσαρκία (253, 255).

Επίδραση Γνωστών Περιοχών του Γονιδιώματος για τον ΔΜΣ σε Δείκτες Παχυσαρκίας Παιδιών και Εφήβων

Μέχρι στιγμής οι περισσότερες κοινές περιοχές του γονιδιώματος που έχουν συσχετιστεί με τους διάφορους δείκτες παχυσαρκίας έχουν εντοπιστεί από μετα-αναλύσεις μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος ενηλίκων. Ωστόσο, η επίδραση κυρίως των κοινών περιοχών του ΔΜΣ έχει διερευνηθεί και σε ορισμένες μελέτες παιδιών και εφήβων (Πίνακας 1.1).

Ήδη, οι Frayling *et al.* (244) στην μελέτη συσχέτισης του γονιδιώματος που διεξήγαγαν είχαν δείξει ότι η επίδραση του *FTO* στον ΔΜΣ ξεκινάει από την παιδική ηλικία και συνεχίζεται στην εφηβεία και την ενήλικη ζωή. Η επίδραση του πολυμορφισμού δείκτη για το *FTO* διερευνήθηκε σε 7.477 παιδιά της μελέτης ALSPAC στα οποία υπήρχαν διαθέσιμες μετρήσεις για τις ηλικίες των 7, 8, 9, 10 και 11 ετών και σε 4.320 παιδιά της μελέτης NFBC1966 ηλικίας 14 ετών καθώς και μετρήσεις κατά την γέννηση. Το *FTO* σε καμία από τις δύο μελέτες

δεν συσχετίστηκε με το βάρος γέννησης ή τον δείκτη παχυσαρκίας Ponderal index – έναν δείκτη αντίστοιχο του ΔΜΣ, ο οποίος ορίζεται ως βάρος (kg)/ύψος³ (m)³ – συσχετίστηκε όμως σημαντικά με αύξηση του ΔΜΣ και του κινδύνου υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (244). Σύμφωνα με τα ευρήματα και άλλων διαχρονικών μελετών, η επίδραση του FTO φαίνεται να ξεκινάει από την ηλικία των δύο εβδομάδων (260), αγγίζοντας το μέγιστο περίπου στην ηλικία των 20 ετών και έπειτα αρχίζει να φθίνει (261). Πιο συγκεκριμένα, σε μία μετα-ανάλυση περίπου 20.000 παιδιών ηλικίας 0-13 ετών Ευρωπαϊκής καταγωγής παρατηρήθηκε ότι η επίδραση του FTO στον ΔΜΣ των παιδιών ξεκινάει από την ηλικία των 5,5 ετών και έπειτα, ενώ μέχρι και την ηλικία των 2,5 ετών η συσχέτιση του FTO στον ΔΜΣ ήταν αρνητική (262). Στους φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου ο ΔΜΣ ήταν μικρότερος κατά την νηπιακή ηλικία, παρατηρήθηκε να εμφανίζεται νωρίτερα η περίοδος της αύξησης της λιπώδους μάζας (adiposity rebound) και μεγαλύτερος ΔΜΣ κατά την παιδική ηλικία (262). Σε μία μετα-ανάλυση περίπου 13.000 παιδιών και εφήβων παρατηρήθηκε ότι η επίδραση του FTO στα παιδιά και τους εφήβους ήταν του ίδιου μεγέθους με αυτή που παρατηρήθηκε για τους ενήλικες (263). Η επίδραση του FTO στον ΔΜΣ ή/και στον κίνδυνο υπέρβαρου/παχυσαρκίας κατά την παιδική και εφηβική ηλικία επαληθεύθηκε, τουλάχιστον σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας, σε πληθώρα μελετών (224, 260, 264-270) όχι όμως σε όλες (261, 271-273).

Η περιοχή κοντά στο MC4R επίσης συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΣ και τον κίνδυνο υπέρβαρου και παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους Ευρωπαϊκής καταγωγής. Οι Loos *et al.* (247) έδειξαν ότι η περιοχή κοντά στο MC4R συσχετίστηκε σημαντικά με αύξηση του ΔΜΣ και σε παιδιά ηλικίας 7-11 ετών. Η συσχέτιση αυτή οφειλόταν αποκλειστικά στην επίδραση του πολυμορφισμού στο βάρος. Επίσης, ο πολυμορφισμός δείκτης της περιοχής κοντά στο MC4R συσχετίστηκε με τον κίνδυνο νοσογόνου παιδικής παχυσαρκίας (247). Μάλιστα, η επίδραση του πολυμορφισμού κοντά στο MC4R στον ΔΜΣ των παιδιών και εφήβων ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στους ενήλικες (263). Σύμφωνα με τα ευρήματα διαχρονικών μελετών, η επίδραση

της περιοχής κοντά στο MC4R, όπως αυτής του FTO φαίνεται να αυξάνεται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, αγγίζοντας το μέγιστο περίπου στην ηλικία των 20 ετών και έπειτα αρχίζει να φθίνει (261).

Στην μετα-ανάλυση των den Hoed *et al.* (263), οι περιοχές στο FTO, κοντά στο TMEM18, κοντά στο GNPDA2, κοντά στο NEGR1, κοντά στο SEC16B, κοντά στο FAIM2, στο BDNF και κοντά στο KCTD15 συσχετίστηκαν επίσης σημαντικά με τον ΔΜΣ και το μέγεθος της επίδρασής τους στα παιδιά και τους εφήβους ήταν σχεδόν το ίδιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Ωστόσο, η επίδραση των περιοχών κοντά στο ETV5, στο MTCH2 και στο SH2B1 δεν επιβεβαιώθηκε στα παιδιά (263).

Στην μετα-ανάλυση του GIANT consortium για τον ΔΜΣ, η επίδραση μόνο ορισμένων νέων περιοχών (κοντά στο RBJ, MAP2K5, TNNI3K, SLC39A8, CADM2, κοντά στο PRKD1, κοντά στο PTBP2, MTIF3 και κοντά στο RPL27A) επαληθεύθηκε και στα παιδιά τουλάχιστον σε οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (250). Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η κατεύθυνση της επίδρασης και των 32 κοινών πολυμορφισμών του ΔΜΣ, είτε στον ΔΜΣ είτε στον κίνδυνο παχυσαρκίας των παιδιών και εφήβων, ήταν κοινή με αυτή που παρατηρήθηκε και στους ενήλικες (250).

Οι Zhao *et al.* (274) σε μία μελέτη ασθενών [παχύσαρκα άτομα: ΔΜΣ $\geq 95^{\circ}$ εκατοστημόριο (N = 1.097)] – μαρτύρων [χαμηλού βάρους άτομα: ΔΜΣ $< 50^{\circ}$ εκατοστημόριο (N = 2.760)] ηλικίας 2-18 ετών διερεύνησαν την επίδραση των 32 γνωστών πολυμορφισμών του ΔΜΣ στον κίνδυνο παχυσαρκίας. Από τους 32 πολυμορφισμούς δείκτες οι 9 (FTO, κοντά στο MC4R, κοντά στο TMEM18, NRXN3, κοντά στο SEC16B, κοντά στο GNPDA2, TNNI3K, QPCTL και BDNF) συσχετίστηκαν τουλάχιστον σε οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p < 0,05$) με τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Συνολικά, η επίδραση 28 από τους 32 πολυμορφισμούς είχε την ίδια κατεύθυνση με αυτή που παρατηρήθηκε στην μετα-ανάλυση του GIANT consortium, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων. Επίσης, διερευνήθηκε η επίδραση των πολυμορφισμών δεικτών για τις περιοχές του γονιδιώματος που είχαν

συσχετίζεται με την νοσογόνο και πρώιμη παιδική παχυσαρκία (κοντά στο *MSRA*, *NPC1*, κοντά στο *MAF* και κοντά στο *PTER*) (253, 255). Αν και η συσχέτιση κανενός από αυτών δεν ήταν σημαντική με την παιδική παχυσαρκία, η κατεύθυνση της επίδρασης δύο εξ αυτών (κοντά στο *MSRA* και κοντά στο *PTER*) ήταν κοινή με αυτή που είχε παρατηρηθεί στις μετα-αναλύσεις των Scherag *et al.* (253) και Meyre *et al.* (255).

Πίνακας 1.1 Περιοχές του γονιδιώματος στις οποίες ή κοντά στις οποίες πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί με τον ΔΜΣ ή τον κίνδυνο υπέρβαρου ή/και παχυσαρκίας σε πληθυσμούς παιδιών και εφήβων

Κοντινό Γονίδιο	Χρ	Φαινότυπος	Αναφορές	Λειτουργία/Έκφραση
GIANT				
FTO	16	ΔΜΣ, παιδική παχυσαρκία, πρώιμη ανάκαμψη παχυσαρκίας	(224, 244, 246, 260-271)	Fat mass and obesity associated gene – γονίδιο σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία. Κωδικοποιεί μία 2-οξογλουταρικό-εξαρτώμενη απομεθυλάση, η οποία καταλύει την FE-II- και 2 οξογλουταρικό- εξαρτώμενη απομεθυλίωση της 3-μεθυλαμίνης του μονόκλωνου DNA (275). Η ακριβής λειτουργία του γονιδίου δεν είναι γνωστή. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι εκφράζεται στον εγκέφαλο και κυρίως στους πυρήνες του υποθαλάμου, οι οποίοι εμπλέκονται στην ενεργειακή ομοιόσταση, και η έκφρασή του εξαρτάται από την ενεργειακή κατάσταση (275-277). Τα πειραματόζωα με ένα ή δύο επιπλέον αντίγραφα του γονιδίου παρουσιάζουν υπερ-έκφραση του γονιδίου σε όλους τους ιστούς (λιπώδης ιστός, υποθάλαμος, μύες) καθώς και αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και παχυσαρκία (278). Μελέτες έχουν δείξει σημαντική συσχέτιση του αλληλομόρφου κινδύνου με αυξημένη όρεξη, ενεργειακή πρόσληψη και μειωμένη αίσθηση κορεσμού, υποστηρίζοντας τον ρόλο του FTO στο κεντρικό νευρικό σύστημα (264, 279-281). Άλλες μελέτες σε πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι έχει και περιφερικό ρόλο, επηρεάζοντας την σύσταση του σώματος μέσω ελέγχου της ενεργειακής κατανάλωσης (282). Ωστόσο, σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη σε πειραματόζωα, το FTO φάνηκε να μην σχετίζεται με την ενεργειακή δαπάνη. Απώλειά του κατά την ενήλικη ζωή φάνηκε να οδηγεί σε αλλαγές τόσο στην άλιπη όσο και στην λιπώδη μάζα σώματος μέσα από αλλαγές στον μεταβολισμό, ενώ απώλειά του σε περιοχές του υποθαλάμου εξηγούσε ένα μικρό μόνο μέρος του φαινότυπου υποστηρίζοντας τον πολύπλοκο ρόλο του FTO στον εγκέφαλο ελέγχοντας την ενεργειακή πρόσληψη και στον περιφερικό μεταβολισμό (283).
TMEM18	2	ΔΜΣ, παιδική παχυσαρκία	(246, 248, 263, 267)	Transmembrane protein 18 gene– γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 18. Διατηρείται μεταξύ των ειδών και εκφράζεται στον εγκέφαλο. Πιθανολογείται ότι είναι απαραίτητο για την μετανάστευση των νευρικών βλαστοκυττάρων και των πρόδρομων νευρικών κυττάρων (284).
MC4R	18	ΔΜΣ, παιδική παχυσαρκία	(246, 247, 261, 263, 267)	Melanocortin receptor 4 gene – γονίδιο του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης. Το MC4R είναι γνωστό για τον ρόλο του στη ρύθμιση της κατανάλωσης τροφής (285, 286). Ακόμη, σπάνιες μεταλλάξεις του γονιδίου είναι υπεύθυνες για σοβαρές μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας (287), ενώ κοινές μεταλλάξεις (V103I ή I251L) έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας στον γενικό πληθυσμό (233-235).
GNPDA2	4	ΔΜΣ, παιδική παχυσαρκία	(248, 263, 267)	Glucosamine 6-phosphate deaminase 2 gene – γονίδιο της διαμινάσης 2 της 6-φωσφο-γλυκοζαμίνης.
BDNF	11	ΔΜΣ, παιδική	(263, 267)	Brain-derived neurotropic factor gene – γονίδιο του εκπορευόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού

Κοντινό Γονίδιο	Χρ	Φαινότυπος	Αναφορές	Λειτουργία/Έκφραση
		παχυσαρκία		παράγοντα. Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο αυτό ανήκει στην οικογένεια των παραγόντων ανάπτυξης των νεύρων. Επάγεται από φλοιώδεις νευρώνες και είναι απαραίτητο για την επιβίωση των ραβδωσωμικών νευρώνων του εγκεφάλου. Γνωστό υποψήφιο γονίδιο για την προδιάθεση της παχυσαρκίας. Μία κοινή μετάλλαξη (Val66Met) του γονιδίου έχει διερευνηθεί σε μελέτες υποψήφιων γονιδίων για τον ΔΜΣ και την διατροφική συμπεριφορά (237).
NEGR1	1	ΔΜΣ, παιδική παχυσαρκία	(248)	Neuronal growth regulator 1 gene – γονίδιο του ρυθμιστή 1 της νευρωνικής ανάπτυξης. Κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μέλος της υπερ-οικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Η πρωτεΐνη συμμετέχει στην ρύθμιση της ανάπτυξης των νευριτών στον εγκέφαλο (288, 289).
SH2B1	16	-	-	Scr-homology-2 (SH2) domain containing putative adapter protein 1 gene – γονίδιο που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη μέλος της SH2-περιοχής. Η πρωτεΐνη αυτή διαμεσολαβεί την ενεργοποίηση ορισμένων κινασών και πιθανολογείται ότι εμπλέκεται στην σηματοδότηση της λεπτίνης. Τα πειραματόζωα χωρίς κανένα αντίγραφο του SH2B1 είναι παχύσαρκα. Ωστόσο, η παχυσαρκία που παρατηρείται είναι αναστρέψιμη με την στοχοποιημένη έκφραση του SH2B1 στους νευρώνες, υποδεικνύοντας ότι η επίδραση του γονιδίου στην παχυσαρκία ίσως διαμεσολαβείται από το κεντρικό νευρικό σύστημα (290).
ETV5	3	-	-	Ets variant gene 5 – γονίδιο της παραλλαγής του Ets. Κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα, ο οποίος συμμετέχει στην ανάπτυξη του καρκίνου και εκφράζεται κυρίως στον εγκέφαλο, τον πλακούντα, το πάγκρεας και την καρδιά (291). Μελέτες σε αρσενικά πειραματόζωα που στερούνται του γονιδίου παρουσιάζουν μειωμένο σωματικό βάρος και υπογονιμότητα (292).
MTCH2	11	-	-	Mitochondrial carrier homolog 2 gene – γονίδιο του ομολόγου 2 του μιτοχονδριακού μεταφορέα.
KCTD15	19	ΔΜΣ	(248, 263)	Potassium channel tetramerization domain containing 15 gene - γονίδιο που περιέχει την περιοχή 15 του τετραμερισμού του διαύλου καλίου. Αν και η λειτουργία του δεν έχει διευκρινιστεί ίσως αποτελεί μεταγραφικό παράγοντα από συγκρίσεις ομολογίας αλληλουχίας (293).
SEC16B	1	ΔΜΣ, παιδική παχυσαρκία	(246, 263, 267)	SEC16 homolog B gene – γονίδιο του ομολόγου B του SEC16. Αποτελούν περιοχές των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου στις οποίες συναρμολογείται το σύμπλεγμα II της πρωτεΐνης coat προκειμένου να πραγματοποιηθεί η μεταφορά των πρωτεϊνών και λιπιδίων από το ενδοπλασματικό δίκτυο στο δίκτυο Golgi (294).
TFAP2B	6	-	-	Transcription factor AP-2 ή activating enhancer-binding protein 2 gene – γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα AP-2. Κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα που εκφράζεται κυρίως στον λιπώδη ιστό. Η υπερ-έκφρασή του έχει συσχετιστεί με συσσώρευση λιπιδίων και μειωμένη έκφραση του γονιδίου της αντιπονεκτίνης. Ίσως εμπλέκεται στην συσσώρευση λίπους σε διάφορα σημεία (295, 296).
FAIM2	12	παιδική	(246)	Fas apoptotic inhibitory molecule 2 gene – γονίδιο του ανασταλτικού μορίου 2 της Fas απόπτωσης.

Κοντινό Γονίδιο	Χρ	Φαινότυπος	Αναφορές	Λειτουργία/Έκφραση
		παχυσαρκία		Προστατεύει ενάντια στην απόπτωση που προκαλείται από Fas (297) και εκφράζεται κυρίως στον υπόκαμπο του επιμυός (298).
NRXN3	14	παιδική παχυσαρκία	(267)	Neurexin 3 gene – γονίδιο της νευρεξίνης 3. Αποτελεί μέλος της οικογένειας των μορίων προσκόλλησης και εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Μελέτες έχουν δείξει εμπλοκή του στην εξάρτηση από αλκοόλ και κοκαΐνη και κατάχρηση παράνομων ουσιών (299-301).
RBJ (ADCY3-POMC)	2	παιδική παχυσαρκία	(246)	Η περιοχή RBJ συσχετίζεται με την έκφραση τουλάχιστον δύο υποψήφιων γονιδίων ADCY3 (adenylate cyclase 3 gene – γονίδιο της αδενυλικής κυκλάσης 3) και POMC (proopiomelanocortin gene – γονίδιο της προοπιμελανοκορτίνης) (250). Η έκφραση του ADCY3 επάγεται σε ισχνά διαβητικά πειραματόζωα (302) και μεταλλάξεις του POMC είναι υπεύθυνες για μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας (229).
GPRC5BC	16	-	-	-
MAP2K5	15	ΔΜΣ, παχυσαρκία	(303)	Dual specificity mitogen-activated protein kinase 5 gene – γονίδιο της πρωτεϊνικής κινάσης 5 διπλής ειδικότητας ενεργοποιούμενης από το μιτογόνο. Αποτελεί μέλος της MAPK-οικογένειας των μονοπατιών ενδοκυτταρικής σηματοδότησης σε απόκριση των εξωκυτταρικών νευροτροφικών παραγόντων και παραγόντων ανάπτυξης των νευρώνων. Κωδικοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες οι οποίοι εκφράζονται στο ήπαρ και τον εγκέφαλο.
QPCTL (GIPR)	19	παιδική παχυσαρκία	(267)	Στην περιοχή QPCTL εδράζονται πολλά γονίδια, όπως το GIPR (Gastric inhibitory polypeptide receptor gene – υποδοχέας του γαστρικού ανασταλτικού πολυπεπτιδίου) (250). Το GIPR εκφράζεται στα Κ κύτταρα του δωδεκαδακτύλου. Αποτελεί μία ορμόνη αύξησης, η οποία διαμεσολαβεί την σταδιακή έκκριση της ινσουλίνης σε απόκριση κατά την από του στόματος λήψη γλυκόζης. Ο πολυμορφισμός που συσχετίστηκε με τον ΔΜΣ βρίσκεται σε ισχυρή ισορροπία σύνδεσης με έναν πολυμορφισμό που συσχετίστηκε με τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης (304). Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι τα πειραματόζωα με διαταραγμένη λειτουργία του <i>Gipr</i> είναι ανθεκτικά στην παχυσαρκία που προκαλείται από την δίαιτα (305).
TNNI3K	1	παιδική παχυσαρκία	(246, 267)	TNNI3 interacting kinase gene – γονίδιο της TNNI3 αλληλεπιδρούσας κινάσης.
SLC39A8	4	-	-	Solute carrier family 39 (zinc transporter), member 8 gene – γονίδιο μεταφοράς του ψευδαργύρου.
FLJ35779	5	-	-	Στην περιοχή FLJ35779 εδράζεται το HMG-CoA reductase (HMG-CoA reductase gene – γονίδιο της αναγωγάσης HMG-CoA). Κωδικοποιεί ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην σύνθεση της χοληστερόλης και αποτελεί στόχο φαρμάκων για την μείωση των επιπέδων χοληστερόλης, όπως οι στατίνες (70).
LRRN6C	9	-	-	Leucine-rich repeat neuronal protein 6C gene – γονίδιο πλούσιας σε επαναλήψεις λευκίνης νευρωνικής πρωτεΐνης 6C. Εμπλέκεται στους μηχανισμούς έμφυτης ανοσίας και ανάπτυξης του νευρικού συστήματος (306).

Κοντινό Γονίδιο	Χρ	Φαινότυπος	Αναφορές	Λειτουργία/Έκφραση
TMEM160	19	-	-	Transmembrane protein 160 gene – γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 160.
FANCL	2	-	-	Fanconi anemia, complementation group L gene – γονίδιο ομάδας συμπληρωματικότητας L, αναιμία Fanconi. Γονίδιο εμπλεκόμενο στην επιδιόρθωση του DNA και στη διατήρηση της σταθερότητας των χρωμοσωμάτων (307).
CADM2	3	-	-	Cell adhesion molecule 2 gene – γονίδιο μορίου 2 κυτταρικής προσκόλλησης. Εμπλέκεται στην δημιουργία κυτταρικών συνάψεων (308).
PRKD1	14	-	-	Protein kinase D1 gene – γονίδιο πρωτεϊνικής κινάσης D1
LRP1B	2	-	-	Low density lipoprotein receptor-related protein 1B gene – γονίδιο πρωτεΐνης 1B σχετιζόμενης με τον υποδοχέα χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
PTBP2	1	-	-	Polypyrimidine tract binding protein 2 gene – γονίδιο της πρωτεΐνης σύνδεσης 2 της πολυπυριμιδικής οδού.
MTIF3	13	-	-	Mitochondrial translational initiation factor 3 gene – γονίδιο μιτοχονδριακού μεταγραφικού παράγοντα έναρξης.
ZNF608	5	-	-	Zinc finger protein 608 gene – γονίδιο της δακτυλικής πρωτεΐνης 608 του ψευδαργύρου.
RPL27A	11	-	-	Στην περιοχή RPL27A εδράζονται πολλά γονίδια ένα από τα οποία είναι το TUB (tubby homolog gene – γονίδιο του βαρελοειδούς ομολόγου). Εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο και απώλεια της λειτουργίας του οδηγεί στον φαινότυπο του ‘βαρελοειδούς συνδρόμου’ σε πειραματόζωα, το οποίο χαρακτηρίζεται από όψιμης έναρξης παχυσαρκία και ινσουλινο-αντίσταση (309).
NUDT3	6	-	-	Nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 3 gene – γονίδιο του μοτίβου 3 τύπος-nudix. Οι πρωτεΐνες nudix δρουν ως ομοιοστατικά σημεία ελέγχου στα μονοπάτια του μεταβολισμού των φωσφορικών νουκλεοσιδίων (nucleoside phosphate) (310).
EGG				
OLFM4	13	παιδική παχυσαρκία	(246)	Olfactomedin 4 gene – γονίδιο της οσφρομεδίνης 4. Κωδικοποιεί μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία διευκολύνει την κυτταρική προσκόλληση μέσω των λεκτινών την κυτταρική επιφάνεια. Αν και η λειτουργία της δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί, πιθανολογείται ότι συνδέεται με την μικροχλωρίδα του εντέρου και συσχέτισή της με την παχυσαρκία. Η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη απορρυθμίζει τους μηχανισμούς έμφυτης ανοσίας που προκαλούνται κατά την μόλυνση από το βακτήριο <i>Helicobacter pylori</i> (311). Μάλιστα, στα παχύσαρκα άτομα η επίπτωση της μόλυνσης από <i>Helicobacter pylori</i> είναι πιο συχνή συγκριτικά με τα πιο αδύνατα άτομα (312).
HOXB5	17	παιδική παχυσαρκία	(246)	Homeobox B5 gene – γονίδιο της ομοιοακολουθίας B5. Το HOXB5 ρυθμίζεται κατά την διάρκεια της εντερικής ανάπτυξης. Πιθανολογείται ότι εμπλέκεται στην παχυσαρκία μέσω της επαγωγής της ρύθμισης των μεταγραφικών παραγόντων που παρατηρήθηκε σε μία μελέτη μετά την απώλεια βάρους (313).

1.4 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ – ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Οι πολυπαραγοντικές ασθένειες, όπως η παχυσαρκία, είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης πληθώρας γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (314). Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν εντοπίσει πολυάριθμους κοινούς πολυμορφισμούς οι οποίοι συσχετίζονται με αρκετές ασθένειες (241). Ωστόσο, τόσο η επίδραση του κάθε πολυμορφισμού χωριστά όσο και η αθροιστική τους επίδραση στον κίνδυνο των ασθενειών είναι μικρή έως μέτρια και εξηγούν μόνο ένα μικρό μέρος της κληρονομικότητας (315). Ενώ και η προγνωστική τους ικανότητα είναι επίσης μικρή (316). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι ακόμη και η διαθεσιμότητα ολόκληρου του γονιδιώματος ίσως να είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας (317).

Οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων αποτελούν μία σημαντική έννοια στην εξελικτική βιολογία. Για παράδειγμα, οι αλληλεπιδράσεις οδηγούν στην φαινοτυπική πλαστικότητα, όπου ένας συγκεκριμένος γονότυπος οδηγεί σε διαφορετικούς φαινότυπους σε απάντηση των περιβαλλοντικών συνθηκών. Αυτό το φάσμα των πιθανών φαινοτύπων, όπως η ποικιλομορφία στον κίνδυνο μιας ασθένειας, έχει περιγραφεί ως ‘κανόνας αντίδρασης’ (‘reaction norm’) (318). Συνεπώς, οι αλληλεπιδράσεις ίσως εξηγούν ένα μέρος του κινδύνου των ασθενειών ή/και ίσως συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση της γενετικής βάσης των ασθενειών (319).

1.4.1 | ΛΟΓΟΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ-ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Στην επιδημιολογία του ανθρώπου, οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων περιγράφουν την επίδραση του συνδυασμού των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, η οποία διαφέρει από την

επίδραση του κάθε παράγοντα χωριστά (319). Η στατιστική αλληλεπίδραση, ίσως, παρέχει ενδείξεις για την βιολογική αλληλεπίδραση, όπου γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες από κοινού καθορίζουν τη φυσιολογική επίδραση σε μοριακό και βιολογικό επίπεδο (320). Συνεπώς, ο εντοπισμός στατιστικών/επιδημιολογικών αλληλεπιδράσεων θα μπορούσε να θεωρηθεί ως το πρώτο βήμα στην δημιουργία υποθέσεων σχετικών με την παθοφυσιολογία της ασθένειας (321).

Επιπρόσθετα, ένα μέρος του κινδύνου των πολυπαραγοντικών ασθενειών ενδεχομένως να οφείλεται στις αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων (319). Η διερεύνηση τους μπορεί να συμβάλει στον εντοπισμό νέων περιοχών του γονιδιώματος, οι οποίες επηρεάζουν τον κίνδυνο μίας ασθένειας μόνο μέσω της συνεργιστικής τους δράσης με ορισμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ή αντίστροφα, ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάζουν μόνο ένα μέρος του πληθυσμού με αυξημένη γενετική προδιάθεση για μία ασθένεια (319). Επιπλέον, η μελέτη τους μπορεί να οδηγήσει στον εντοπισμό πραγματικών αιτιών ετερογένειας, η οποία προκαλείται από διαφορές στην έκθεση σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα (319). Η αδυναμία επαλήθευσης των ευρημάτων των μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος πιθανολογείται ότι οφείλεται και στην παρατηρούμενη ετερογένεια μεταξύ των μελετών (322, 323). Τέλος, σημαντικές θα μπορούσαν να είναι οι συνέπειες και στην δημόσια υγεία και την εξατομικευμένη παροχή φροντίδας μέσα από τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης κινδύνου ασθενειών, στα οποία λαμβάνονται υπόψιν και οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων (319).

1.4.2 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ-ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Αν και οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων θα μπορούσαν να δώσουν απαντήσεις στα προαναφερθέντα θέματα, η διερεύνηση για τον εντοπισμό τους δεν ήταν επιτυχής κατά τις προηγούμενες

δεκαετίες, αφού τα περισσότερα ευρήματα δεν μπόρεσαν να επαληθευθούν. Συγκεκριμένα, για την παχυσαρκία, η διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων εστίασε σε γονίδια που εμπλέκονται στον έλεγχο της όρεξης, της ενεργειακής πρόσληψης καθώς και στον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού (324, 325). Χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας τέτοιας προσπάθειας αποτελεί η αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού Pro12Ala (rs1801282) του PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor γ gene – γονίδιο του ενεργοποιημένου υποδοχέα γ πολλαπλασιασμού των υπεροξειδιοσωμάτων) με την πρόσληψη κορεσμένων και συνολικών λιπιδίων που παρατηρήθηκε σε ανθρωπομετρικούς δείκτες κοριτσιών προ-εφηβικής ηλικίας Ελληνικής καταγωγής. Πιο συγκεκριμένα, στα ομόζυγα Pro/Pro κορίτσια της μελέτης GENDAI παρατηρήθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένων και συνολικών λιπιδίων με ανθρωπομετρικούς δείκτες, ενώ η πρόσληψη ακόρεστων λιπιδίων συσχετίστηκε αρνητικά με ανθρωπομετρικούς δείκτες, υποδεικνύοντας ότι ο τύπος των λιπιδίων ίσως τροποποιεί την επίδραση του Pro12 αλληλομόρφου σε δείκτες παχυσαρκίας (326).

Ωστόσο, με την έλευση των μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος, μία διαφορετική μεθοδολογία, η οποία δεν βασίζεται σε κάποια ερευνητική υπόθεση εκ των προτέρων, κέρδισε έδαφος και στην μελέτη αλληλεπιδράσεων γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων (319). Χαρακτηριστικό παράδειγμα μίας τέτοιας προσπάθειας αποτελεί η μελέτη των Surakka *et al.* (327), στην οποία πραγματοποιήθηκε σάρωση του γονιδιώματος για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων μεταξύ γενετικών παραγόντων (~2,5 εκατομμύρια HarMap κοινοί πολυμορφισμοί) και τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (φύλο, ΔΜΣ, λόγος περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ) στις συγκεντρώσεις λιπιδίων ορού. Στο πρώτο στάδιο, πραγματοποιήθηκε σάρωση του γονιδιώματος για τον εντοπισμό πολυμορφισμών, οι οποίοι τροποποιούν τη σχέση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και των συγκεντρώσεων των λιπιδίων σε 18 μελέτες ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής (N = 32.225). Στη συνέχεια, 18 πολυμορφισμοί με ενδείξεις αλληλεπίδρασης επιλέχθηκαν για διερεύνηση στο στάδιο της

επαλήθευσης (N = 14.889). Η τελική μετα-ανάλυση είχε ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό της αλληλεπίδρασης μεταξύ του πολυμορφισμού rs6448771 στο χρωμόσωμα 4 με τον λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων στη συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης. Η συσχέτιση μεταξύ του λόγου περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων και των συγκεντρώσεων χοληστερόλης ήταν ισχυρότερη κατά 64% στα άτομα με δύο G αλληλόμορφα για τον πολυμορφισμό rs6448771 και εξηγούσε το 0,5% και 0,2% της συνολικής διακύμανσης των συγκεντρώσεων χοληστερόλης των νεαρότερων (μέση ηλικία: 37,6 έτη) και γηραιότερων (μέση ηλικία: 61,5 έτη) ατόμων. Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις σύμφωνα με τον λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων (τριτημόρια), παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους της επίδρασης του πολυμορφισμού στη συγκέντρωση χοληστερόλης κατά την μετάβαση από το χαμηλότερο τριτημόριο στο μεγαλύτερο. Η επίδραση του πολυμορφισμού τόσο στη συγκέντρωση χοληστερόλης όσο και στον λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων ήταν μη σημαντική. Ο πολυμορφισμός εντοπίζεται κοντά σε δύο γονίδια [*PCDH7* (protocadherin 7 gene – γονίδιο της πρωτοκαντερίνης και *CCKAR* (cholangiotokinin A receptor gene – γονίδιο του υποδοχέα A της χολοκυστοκινίνης)]. Ωστόσο, οι αναλύσεις έκφρασης ποσοτικών χαρακτηριστικών γονιδίων (expression Quantitative Trait Loci, eQTL) υπέδειξαν το *PCDH7* ως πιθανότερο γονίδιο, το οποίο εκφράζεται στο λιπώδη ιστό.

Μία πρόκληση για τις μελέτες αλληλεπιδράσεων γονιδιώματος-περιβάλλοντος είναι τα εξαιρετικά μεγάλα μεγέθη δείγματος που απαιτούνται για την εξασφάλιση της απαραίτητης ισχύος. Επιπλέον, η επιλογή των παραγόντων που θα επιλεγθούν προς διερεύνηση αποτελεί μία ακόμη πρόκληση, αφού η ανάλυση όλων δεν είναι εφικτή με την τρέχουσα τεχνολογική υποδομή (319). Οι Patel *et al.* (321) για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων γονιδιώματος-περιβάλλοντος στον διαβήτη τύπου 2, επέλεξαν προς διερεύνηση 18 κοινούς πολυμορφισμούς που αντιστοιχούν στις περιοχές του γονιδιώματος που συσχετίστηκαν με τον διαβήτη τύπου 2. Για την επιλογή των περιβαλλοντικών παραγόντων, διεξήγαγαν μία μελέτη συσχέτισης του περιβάλλοντος

(Environment-Wide Association Study, EWAS) – ανάλογη με τις μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (GWAS) – κατά την οποία εντοπίστηκαν 5 περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι συσχετίστηκαν σημαντικά με τον διαβήτη τύπου 2 (328). Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι εξακολουθεί να επιτρέπει την δημιουργία ερευνητικών υποθέσεων, ενώ παράλληλα περιορίζει και τον αριθμό των ελέγχων που διεξάγονται (321). Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του SLC30A8 [Solute Carrier Family 30 (zinc transporter) member 8 gene – γονίδιο μεταφορέα του ψευδαργύρου, εκφράζεται στα β παγκρεατικά κύτταρα και φαίνεται να συμμετέχει στην έκκριση και αποθήκευση της ινσουλίνης (329)] με τη συγκέντρωση trans-β-καροτενίου ορού [διατροφικός δείκτης της πρόσληψης β-καροτενίου – λιποδιαλυτή βιταμίνη που σχετίζεται με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (330)] κατάφερε να ξεπεράσει το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας. Πιο συγκεκριμένα, σε συνθήκες χαμηλότερης συγκέντρωσης trans-β-καροτενίου, η παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου του SLC30A8 συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2. Ακόμη, στα άτομα με δύο αλληλόμορφα κινδύνου η αύξηση της συγκέντρωσης trans-β-καροτενίου συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2, ενώ στα άτομα με λιγότερα από ένα αλληλόμορφα κινδύνου η επίδραση ήταν αμελητέα, υποδεικνύοντας τον προστατευτικό ρόλο του β-καροτενίου στα άτομα με δύο αλληλόμορφα κινδύνου. Επίσης, διερευνήθηκαν και οι αλληλεπιδράσεις των πολυμορφισμών με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2 (ΔΜΣ, σωματική δραστηριότητα, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, πρόσληψη υδατανθράκων και λιπιδίων), οι οποίες ωστόσο, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (321).

Συνοψίζοντας, οι προαναφερθείσες μελέτες αποτελούν παραδείγματα μεθοδολογιών, οι οποίες θα μπορούσαν να ακολουθηθούν για την διερεύνηση αλληλεπιδράσεων γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων χωρίς να βασίζονται σε κάποια ερευνητική υπόθεση (πχ βιολογική συσχέτιση του γονιδίου). Αν και πολλές μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος στερούνται περιβαλλοντικών δεδομένων, πολλές από αυτές βασίζονται σε επιδημιολογικές

μελέτες ή μελέτες ασθενών μαρτύρων, στις οποίες έχει γίνει και καταγραφή των περιβαλλοντικών δεδομένων και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την εύρεση αλληλεπιδράσεων γενετικών – περιβαλλοντικών παραγόντων (319). Οι περισσότερες προσπάθειες, ωστόσο, μέχρι στιγμής βασίζονται κυρίως στη διερεύνηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ γνωστών περιοχών του γονιδιώματος για κάποιο φαινότυπο, όπως αυτές έχουν προκύψει από μετα-αναλύσεις μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος, με διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες – συνήθως περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για τον εκάστοτε φαινότυπο.

1.2.3 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΜΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Τα πρώτα στοιχεία για την ύπαρξη αλληλεπιδράσεων γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων στην παχυσαρκία προέρχονται από μελέτες μεταναστών, όπως οι Ινδιάνοι Pima (221, 222), καθώς επίσης και από μελέτες παρέμβασης σε μονοζυγωτικούς διδύμους (70). Ωστόσο, ο εντοπισμός περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται σημαντικά και με μεγάλη επαναληψιμότητα με τον ΔΜΣ (250) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του ερευνητικού ενδιαφέροντος στην διερεύνηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πολυμορφισμών δεικτών για αυτές τις περιοχές και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου για την παχυσαρκία. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επιλέχθηκαν περιελάμβαναν την συνολική ενεργειακή πρόσληψη, την πρόσληψη υδατανθράκων, την πρόσληψη λιπιδίων (συνολικών, κορεσμένων και πολυακόρεστων) καθώς και την σωματική δραστηριότητα (324).

Οι περισσότερες μελέτες που διερεύνησαν αλληλεπιδράσεις γενετικών-διατροφικών παραγόντων στην παχυσαρκία εστίασαν στο *FTO*. Το αλληλόμορφο κινδύνου Α του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO* συσχετίστηκε θετικά με την συνολική ενεργειακή πρόσληψη και την πρόσληψη λιπιδίων σε δύο μελέτες παιδιών (264, 279) καθώς επίσης και με μειωμένο αίσθημα κορεσμού (281). Επιπλέον, σε μία άλλη μελέτη παιδιών, οι φορείς του

αλληλομόρφου Α παρουσίασαν μεγαλύτερη κατανάλωση εύληπτων τροφίμων μετά από κάποιο γεύμα συγκριτικά με τα ομόζυγα άτομα TT (280).

Σε μία μελέτη 4.318 παιδιών, διερευνήθηκε αν η επίδραση της ενεργειακής πυκνότητας (η ποσότητα της ενέργειας που προσλαμβάνεται ανά μονάδα βάρους του τροφίμου) στην λιπώδη μάζα και αν αυτή τροποποιείται από τον γονότυπο του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO. Αν και τόσο η επίδραση της ενεργειακής πυκνότητας στην ηλικία των 10 ετών όσο και του πολυμορφισμού ήταν σημαντική στην λιπώδη μάζα των παιδιών τρία χρόνια αργότερα (13 ετών), η αλληλεπίδραση τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι αν και η επίδραση του FTO αυξάνει τον κίνδυνο παχυσαρκίας στα παιδιά, μία δίαιτα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας μπορεί να αποτελεί μία αποτελεσματική στρατηγική στην πρόληψη αύξησης της λιπώδους μάζας (331).

Σε άλλες επιδημιολογικές συγχρονικές μελέτες διερευνήθηκε η αλληλεπίδραση της σύστασης της δίαιτας με τον πολυμορφισμό rs9939609 του FTO σε δείκτες παχυσαρκίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (282, 332). Σε μία επιδημιολογική συγχρονική μελέτη 4.839 ενηλίκων διερευνήθηκε αν διατροφικοί παράγοντες (πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και διαιτητικών ινών) τροποποιεί την επίδραση του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO στον ΔΜΣ (kg/m^2). Η αλληλεπίδραση του FTO με την πρόσληψη λιπιδίων (% συνολικής ενεργειακής) μετά από έλεγχο για την ενεργειακή πρόσληψη ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας για τον ΔΜΣ και παρέμεινε σημαντική ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Επιπλέον, η επίδραση του FTO ήταν σημαντική στον ΔΜΣ μόνο των ατόμων με υψηλή πρόσληψη λιπιδίων. Ακόμη, η αλληλεπίδραση της πρόσληψης υδατανθράκων με τον πολυμορφισμό του FTO ήταν σημαντική στον ΔΜΣ ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Πιο συγκεκριμένα, στα άτομα με χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, η μέση τιμή του ΔΜΣ (kg/m^2) των ομόζυγων ατόμων για το T ήταν μικρότερη από αυτή των ομόζυγων ατόμων για το A αλληλόμορφο. Ενώ, η αλληλεπίδραση της πρόσληψης λιπιδίων με τον πολυμορφισμό ήταν σημαντική μόνο μετά τον αποκλεισμό των υπο-

αναφορέων και η αλληλεπίδραση της πρόσληψης πρωτεϊνών και διαιτητικών ινών δεν ήταν σημαντική στον ΔΜΣ (282).

Σε μία μελέτη 354 παιδιών και εφήβων ηλικίας 6-18 ετών διερευνήθηκε αν η πρόσληψη λιπιδίων αλληλεπιδρά με τον πολυμορφισμό του *FTO* στον ΔΜΣ και στον κίνδυνο παχυσαρκίας ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 95^\circ$ εκατοστημόριο). Παρατηρήθηκε ότι το ποσοστό της πρόσληψης κορεσμένων λιπιδίων καθώς επίσης και ο λόγος πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπιδίων τροποποίησαν την επίδραση του *FTO*. Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία πρόσληψης κορεσμένων λιπιδίων (μικρότερη και μεγαλύτερη από τη διάμεσο), η επίδραση του *FTO* ήταν σημαντική στον ΔΜΣ και στον κίνδυνο παχυσαρκίας, μόνο όταν η πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων ήταν υψηλή. Επιπλέον, μία σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε και μεταξύ του λόγου πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπιδίων και του πολυμορφισμού του *FTO* στον κίνδυνο παχυσαρκίας. Ο λόγος πολυακόρεστων/κορεσμένων λιπιδίων φάνηκε να έχει μια προστατευτική επίδραση έναντι της παχυσαρκίας, αφού τα παιδιά φορείς του Α αλληλομόρφου παρουσίασαν 2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο παχυσαρκίας συγκριτικά με τα ομόζυγα άτομα για το Τ αλληλόμορφο μόνο όταν ο λόγος ήταν μικρότερος από την διάμεσο (332).

Τα ευρήματα προοπτικών μελετών, ωστόσο, αναφορικά με τις αλληλεπιδράσεις της σύστασης της δίαιτας και του *FTO* είναι αντιφατικά και δεν επιβεβαιώνουν πάντα τις προαναφερθείσες συσχετίσεις (333-335). Σε μία προοπτική μελέτη (333) 1.753 ενηλίκων, οι φορείς του αλληλομόρφου Α του πολυμορφισμού rs9939609 είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρβαρου συγκριτικά με τα άτομα με ΤΤ γονότυπο και η υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων φάνηκε να επιτείνει τον κίνδυνο αυτό. Οι φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου Α με υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων παρουσίασαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπέρβαρου στο σημείο αναφοράς συγκριτικά με τους φορείς του αλληλομόρφου Α με χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων.

Σε μία ακόμη προοπτική μελέτη 479 ενηλίκων διερευνήθηκε αν η διαιτητική σύσταση (μακροθρεπτικά συστατικά και διαιτητικές ίνες) τροποποιεί την επίδραση του *FTO* σε δείκτες παχυσαρκίας συγχρονικά και 3,2 έτη αργότερα. Αν και οι αλληλεπιδράσεις του *FTO* με τους διατροφικούς παράγοντες δεν ήταν σημαντικές, στη συγχρονική ανάλυση η επίδραση του *FTO* ήταν σημαντική στον ΔΜΣ μόνο στα άτομα με υψηλή πρόσληψη λιπιδίων (334).

Οι Vimalleswaran *et al.* (335), σε μία μεγαλύτερη προοπτική μελέτη (N = 11.091 ατόμων πέντε χωρών που συμμετείχαν στην μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), διερεύνησαν αν η επίδραση του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO* σε δείκτες παχυσαρκίας και στην αλλαγή του σωματικού βάρους τροποποιείται από την πρόσληψη υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπιδίων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διατροφικών παραγόντων και του *FTO* τόσο στους ανθρωπομετρικούς δείκτες κατά το σημείο αναφοράς όσο και στην αλλαγή του σωματικού βάρους που πραγματοποιήθηκε σε διάστημα 6,8 ετών, δεν ήταν σημαντικές, υποδεικνύοντας ότι η επίδραση του *FTO* στους δείκτες παχυσαρκίας δεν φαίνεται να επηρεάζεται από τους διατροφικούς παράγοντες που μελετήθηκαν.

Η αποτυχία εντοπισμού ή/και επαλήθευσης αλληλεπιδράσεων μεταξύ γνωστών πολυμορφισμών για κάποια ασθένεια με περιβαλλοντικούς παράγοντες ενδεχομένως να οφείλεται στο μικρό ή μέτριο μέγεθος των επιδράσεων των πολυμορφισμών στον εκάστοτε φαινότυπο. Οι Qi *et al.* (336) προκειμένου να ξεπεράσουν αυτό το εμπόδιο, διερεύνησαν την αλληλεπίδραση μεταξύ του δείκτη γενετικής προδιάθεσης για την παχυσαρκία και την πρόσληψη ανθρακούχων και ζαχαρούχων αναψυκτικών και ποτών στον ΔΜΣ και τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε ενήλικες δύο προοπτικών μελετών Ευρωπαϊκής καταγωγής (N = 11.357) και επαλήθευσαν τα ευρήματα σε μία ακόμη προοπτική μελέτη ενήλικων γυναικών Ευρωπαϊκής καταγωγής (N = 21.740). Ο δείκτης γενετικής προδιάθεσης για την παχυσαρκία αποτελούνταν από το άθροισμα των αλληλομόρφων κινδύνου των 32 κοινών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ σταθμισμένο για το μέγεθος της επίδρασης του κάθε πολυμορφισμού (250).

Και στις τρεις μελέτες, η αθροιστική επίδραση των κοινών πολυμορφισμών του ΔΜΣ στον κίνδυνο παχυσαρκίας και στον ΔΜΣ στα άτομα με κατανάλωση αναψυκτικών μεγαλύτερη της μίας μερίδας/ημέρα ήταν σχεδόν διπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε στα άτομα με μικρότερη κατανάλωση αναψυκτικών/ημέρα. Πιο συγκεκριμένα, κατά την αύξηση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης κατά 10 αλληλόμορφα κινδύνου, ο σχετικός κίνδυνος παχυσαρκίας αυξανόταν με την αύξηση της κατανάλωσης αναψυκτικών. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι τα άτομα με μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών ίσως παρουσιάζουν μεγαλύτερη γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία ή διαφορετικά, τα άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία ίσως παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις αρνητικές επιπτώσεις της κατανάλωσης αναψυκτικών στον ΔΜΣ (336).

1.5 | ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΚΕΝΑ – ΣΚΟΠΟΣ

Συνοψίζοντας, η κοινή πολυπαραγοντική παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της συνδυαστικής επίδρασης πολλαπλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (314). Αν και η αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας οφείλεται αναμφισβήτητα στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων (66), οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για την ‘αντίδραση’ του κάθε ατόμου σε αυτούς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (70). Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος έχουν εντοπίσει περισσότερους από 50 κοινούς πολυμορφισμούς οι οποίοι συσχετίζονται με δείκτες παχυσαρκίας (241). Ωστόσο, τόσο η επίδραση του κάθε πολυμορφισμού χωριστά όσο και η αθροιστική τους επίδραση στον κίνδυνο των ασθενειών είναι μέτρια έως μικρή (315). Οι αλληλεπιδράσεις γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων ίσως εξηγούν ένα μέρος του κινδύνου της παχυσαρκίας και ίσως συμβάλουν στην καλύτερη κατανόηση της γενετικής της βάσης (319).

Μέχρι στιγμής, η διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων έχει εστιάσει κυρίως στις αλληλεπιδράσεις των γενετικών παραγόντων με την σωματική δραστηριότητα (337, 338), ενώ η μελέτη των αλληλεπιδράσεων γενετικών με διατροφικούς παράγοντες στην παχυσαρκία είναι περιορισμένη. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες αφορούν μελέτες ενηλίκων στις οποίες έχουν ερευνηθεί αλληλεπιδράσεις της ποικιλομορφίας του *FTO* και της σύστασης της δίαιτας (282, 333-335) και λιγότερο σε άλλους διατροφικούς παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο παχυσαρκίας (336).

Η εφηβεία είναι η περίοδος της ζωής του ατόμου, η οποία ξεκινά με την εμφάνιση των δευτερογενών χαρακτηριστικών της ήβης και φτάνει μέχρι την ενηλικίωση, όπου και ολοκληρώνεται η ανάπτυξη του οργανισμού και αποτελεί ένα από τα πιο κρίσιμα στάδια στην ανάπτυξη του ατόμου για την ανάπτυξη

και διατήρηση της παχυσαρκίας (339). Οι αλλαγές που συντελούνται κατά την διάρκεια της εφηβείας συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη σωματική σύνθεση, τη σεξουαλική, γνωστική και κοινωνική ωρίμανση του ατόμου καθώς επίσης και αλλαγές στη δίαιτα και διατροφική συμπεριφορά και σε άλλες συμπεριφορές του τρόπου ζωής αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στους εφήβους (340).

Για τους λόγους αυτούς, η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να διερευνήσει αν η έκθεση σε συγκεκριμένους διατροφικούς παράγοντες, που έχουν μελετηθεί για την επίδρασή τους στην παιδική και εφηβική παχυσαρκία, τροποποιεί την επίδραση ήδη γνωστών ή/και νέων κοινών πολυμορφισμών σε δείκτες παχυσαρκίας και στον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων γενετικών-διατροφικών παραγόντων σε δείκτες παχυσαρκίας σε παιδιά εφηβικής ηλικίας. Πιο αναλυτικά, οι επιμέρους ερευνητικοί στόχοι περιλαμβάνουν:

1. την αποτύπωση του επιπολασμού υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο δείγμα της μελέτης,
2. την διερεύνηση της επίδρασης διατροφικών παραγόντων σε δείκτες παχυσαρκίας,
3. τη διερεύνηση για διατροφικά πρότυπα που συσχετίζονται με δείκτες παχυσαρκίας,
4. την ανίχνευση νέων περιοχών του γονιδιώματος που συσχετίζονται με την παχυσαρκία καθώς και την εκτίμηση της επίδρασης ήδη γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία σε δείκτες παχυσαρκίας,
5. την διερεύνηση της αθροιστικής επίδρασης γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία (δείκτης γενετικής προδιάθεσης) σε δείκτες παχυσαρκίας,
6. την διερεύνηση αλληλεπιδράσεων γενετικών – περιβαλλοντικών παραγόντων σε δείκτες παχυσαρκίας σε παιδιά εφηβικής ηλικίας.

2 | ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

2.1 Πληθυσμός – Δείγμα Μελέτης	68
2.1.1 Μελέτη TEENAGE	68
2.2 Ανθρωπομετρία	70
2.2.1 Βάρος, Ύψος και ΔΜΣ	70
2.2.2 Περιφέρειες	71
2.2.3 Δερματοπτυχές και Λιπώδης μάζα	71
2.3 Αξιολόγηση Διαιτητικής Πρόσληψης	73
2.3.1 Ενέργεια, Μικρο- και Μακρο-θρεπτικά Συστατικά	73
2.3.3 Ομάδες Τροφίμων	74
2.3.4 Γευματικές Συνήθειες	74
2.3.5 Αξιολόγηση Επαρκούς Αναφοράς της Διαιτητικής Πρόσληψης	74
2.3.6 Διατροφικές Συμπεριφορές	77
2.3.7 Διατροφικοί Δείκτες	79
2.4 Αξιολόγηση Σωματικής Δραστηριότητας	81
2.5 Δημογραφικά Στοιχεία & Οικογενειακό Ιστορικό	82
2.6 Κλινική Αξιολόγηση & Αιμοληψία	83
2.7 Βιοχημικές Αναλύσεις	84
2.8 Απομόνωση Γενετικού Υλικού & Γονοτύπηση	85
2.8.1 Απομόνωση Γενετικού Υλικού	85
2.8.2 Σάρωση Γονιδιώματος	85
2.8.3 Ποιοτικός Έλεγχος Γενετικών Δεδομένων	86
2.8.4 Προσομοίωση Γονοτύπων	90
2.8.5 Γνωστοί Πολυμορφισμοί για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία	90
2.8.6 de novo Γονοτύπηση Πολυμορφισμών με Ένδειξη Συσχέτισης με την Περιφέρεια Βραχίονα	92
2.9 Στατιστική Ανάλυση	94
2.10 Εκτίμηση Ισχύος	97

2.1 | ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ – ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.2.1 | ΜΕΛΕΤΗ TEENAGE

Το δείγμα αποτέλεσαν παιδιά εφηβικής ηλικίας που συμμετείχαν στη μελέτη TEENAGE (TEENs of Attica: Genes & Environment). Η μελέτη TEENAGE αποτελεί μία επιδημιολογική συγχρονική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε μεταξύ των ετών 2008 – 2010. Ο σχεδιασμός της έλαβε την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και του Υπουργείου Παιδείας, Δια Βίου Μάθησης και Θρησκευμάτων και συγχρηματοδοτήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο - ΕΚΤ) και από εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» του Εθνικού Στρατηγικού Πλαισίου Αναφοράς (ΕΣΠΑ) – Ερευνητικό Χρηματοδοτούμενο Έργο: Ηράκλειτος II. Επένδυση στην κοινωνία της γνώσης μέσω του Ευρωπαϊκού Κοινωνικού Ταμείου.

Οι συμμετέχοντες της μελέτης ήταν μαθητές και των τριών τάξεων Γυμνασίων διαφόρων περιοχών του νομού Αττικής (3.534.362 κάτοικοι, σύμφωνα με δεδομένα της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, απογραφή 2001). Τα σχολεία και οι περιοχές του νομού Αττικής επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο, οι περιοχές ήταν όλες αστικές, ενώ παράλληλα έγινε προσπάθεια να υπάρξει συμμετοχή ενός μεγάλου αριθμού σχολείων διάφορων περιοχών, ούτως ώστε να διασφαλιστεί ότι οι συμμετέχοντες προέρχονταν από οικογένειες με διαφορετικό μορφωτικό επίπεδο και κοινωνικο-οικονομική κατάσταση. Επιπλέον, προκειμένου να αποκλειστούν μεγάλες οικονομικές ανισότητες, τα σχολεία που κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη ήταν αποκλειστικά δημόσια. Συνολικά, 24 από τα 285 Γυμνάσια δημόσιας φοίτησης που βρίσκονται στον Νομό Αττικής συμμετείχαν στην μελέτη.

Η διαδικασία της συλλογής του δείγματος χωρίστηκε σε 3 αλληλένδετα στάδια. Κατά το πρώτο στάδιο, πριν από τη συμμετοχή του σχολείου στην έρευνα στάλθηκε ενημερωτική επιστολή προς τους διευθυντές, η οποία συνοδευόταν από την έγκριση του Υπουργείου Παιδείας, με πλήρεις πληροφορίες για τους αντικειμενικούς σκοπούς και την μεθοδολογία της έρευνας και πρόσκληση συμμετοχής του σχολείου. Οι μαθητές που δέχτηκαν να συμμετάσχουν καθώς και οι γονείς/κηδεμόνες τους έλαβαν γραπτή περιγραφή της μεθοδολογίας και του σκοπού της μελέτης, της εθελοντικής συμμετοχής και της διασφάλισης του απόρρητου των δεδομένων, η οποία συνοδευόταν από το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής. Τα υπογεγραμμένα συμφωνητικά εθελοντικής συμμετοχής από τους γονείς/κηδεμόνες των μαθητών που δέχτηκαν να συμμετάσχουν συγκεντρώθηκαν και σε κάθε μαθητή δόθηκε ένας μοναδικός αναγνωριστικός κωδικός. Συνολικά, δέχτηκαν να συμμετάσχουν 857 από τους 1.440 μαθητές που έλαβαν πρόκληση. Το τελικό ποσοστό συμμετοχής ήταν 59,5%. Οι λόγοι μη συμμετοχής περιλάμβαναν την έλλειψη ενδιαφέροντος, άρνηση συμμετοχής, χρόνια ή προσωρινή ασθένεια ή απουσία από το σχολείο. Το τελικό δείγμα αντιστοιχούσε στο 0,7% του συνολικού αριθμού των παιδιών ηλικίας 13 - 15 ετών που κατοικούν στον Νομό Αττικής (119.840 έφηβοι, σύμφωνα με δεδομένα της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, απογραφή 2001).

Κατά το επόμενο στάδιο της μελέτης πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση κάθε εθελοντή ξεχωριστά, η οποία περιλάμβανε ιατρική εξέταση, αιμοληψία, ανθρωπομετρία, διατροφική αξιολόγηση, αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας, λήψη οικογενειακού ιστορικού και δημογραφικών δεδομένων και δεδομένων ανάπτυξης από την βρεφική ηλικία. Στο τρίτο στάδιο της μελέτης πραγματοποιήθηκε τηλεφωνική επικοινωνία με τους συμμετέχοντες, κατά την οποία έγινε μια δεύτερη ανάκληση 24ωρου τρεις με δέκα ημέρες μετά την πρώτη αξιολόγηση. Η ερευνητική ομάδα απαρτιζόταν από επιστήμονες διατροφής και παιδίατρους. Όλοι είχαν εκπαιδευτεί και αξιολογηθεί για να εξασφαλισθεί η ακριβής συλλογή όλων των δεδομένων, και ήταν διαθέσιμοι να βοηθήσουν τους συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων.

2.2 | ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ

2.2.1 | ΒΑΡΟΣ, ΥΨΟΣ ΚΑΙ ΔΜΣ

Η αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών των παιδιών και των δύο μελετών πραγματοποιήθηκε χωρίς παπούτσια και με ελαφρύ ρουχισμό (341). Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με ζυγό ακριβείας στο πλησιέστερο 0,1 kg. Το ύψος μετρήθηκε στο πλησιέστερο 0,1 cm με φορητό αναστημόμετρο SECA. Σε κάθε συμμετέχοντα ζητήθηκε να σταθεί ίσια με την πλάτη στην κάθετη κλίμακα του αναστημόμετρου, τα πόδια ενωμένα και το κεφάλι παράλληλο με το οριζόντιο επίπεδο (Frankfort Horizontal Plane). Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε ως εξής:

$$\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{Βάρος (kg)} / \text{Ύψος}^2 (\text{m}^2).$$

Τα άτομα της μελέτης κατηγοριοποιήθηκαν ως λιποραβή, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα σύμφωνα με τις οριακές τιμές του ΔΜΣ που έχουν αναπτύξει οι Cole et al. (4, 342) και έχει υιοθετήσει η IOTF. Οι συγκεκριμένες τιμές προτιμήθηκαν από τα οριακά ποσοστημόρια των καμπυλών ανάπτυξης του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), γιατί οι καμπύλες αυτές έχουν σχεδιαστεί βάση στοιχείων του Αμερικάνικου πληθυσμού, ενώ οι οριακές τιμές των Cole et al. (4, 342) προέρχονται από στοιχεία 6 μεγάλων ερευνών από διάφορα κράτη, μεταξύ των οποίων και δύο Ευρωπαϊκά (Ολλανδία, Μεγάλη Βρετανία), οι πληθυσμοί των οποίων αντιπροσωπεύουν καλύτερα τον Ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον, οι οριακές τιμές των Cole et al. (3, 342) αντιστοιχούν στις διεθνώς αναγνωρισμένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες οριακές τιμές του ΔΜΣ των ενηλίκων για το υπέρβαρο (25 kg/m²) και την παχυσαρκία (30 kg/m²).

2.2.2 | ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΕΣ

Οι περιφέρειες μέσης, ισχίων και βραχίονα μετρήθηκαν στο πλησιέστερο 0,1 cm με πλαστική μεζούρα (343). Η περιφέρεια βραχίονα μετρήθηκε σε γυμνό βραχίονα στη μισή απόσταση μεταξύ του ακρωμίου και την εσωτερική κορυφή του αγκώνα. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε απουσία ρουχισμού στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου πλευρού και του άκρου του λαγόνιου οστού. Η περιφέρεια ισχίων μετρήθηκε στο σημείο που παρουσίαζε την μεγαλύτερη περίμετρο. Ο δείκτης λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων} = \frac{\text{Περιφέρεια μέσης (cm)}}{\text{Περιφέρεια ισχίων (cm)}}$$

Επίσης, για κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκε και ο δείκτης του λόγου περιφέρειας μέσης/ύψος σύμφωνα με την ακόλουθη εξίσωση:

$$\text{Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος} = \frac{\text{Περιφέρεια μέσης (cm)}}{\text{Ύψος (cm)}}$$

2.2.3 | ΔΕΡΜΑΤΟΠΤΥΧΕΣ ΚΑΙ ΛΙΠΩΔΗΣ ΜΑΖΑ

Για την εκτίμηση του σωματικού λίπους μετρήθηκαν οι δερματικές πτυχές τρικέφαλου και υπο-ωμοπλατιαίου μυός στο πλησιέστερο 0,2 mm με δερματοπτυχόμετρο Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MA, USA) (344). Πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις στην δεξιά πλευρά του σώματος (δεξιός βραχίονας) και υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Για την εκτίμηση της δερματοπτυχής τρικέφαλου μετρήθηκε πρώτα με μεζούρα κάθετα στο πίσω μέρος του βραχίονα η απόσταση μεταξύ του κατώτερου ορίου του ακρωμίου οστού και του ωλέκranου (εσωτερικής κορυφής του αγκώνα), ενώ το χέρι σχημάτιζε ορθή γωνία. Με ένα μαρκαδόρο σημειώθηκε το σημείο αυτό και στη συνέχεια ο ερευνητής ανασήκωσε το δέρμα κατά ένα εκατοστό άνω του μέσου και κρατώντας με το ένα χέρι την δερματοπτυχή και με το άλλο χέρι

το δερματοπτυχόμετρο, πραγματοποίησε τη μέτρηση προσέχοντας να περιλαμβάνεται όλη η δερματοπτυχή αφήνοντας εκτός τον μυϊκό ιστό. Η δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου μυός μετρήθηκε δύο εκατοστά κάτω από την έσω γωνία του οστού της ωμοπλάτης σε μία νοητή διαγώνια γραμμή (45° με το οριζόντιο ή/και κάθετο επίπεδο). Στη συνέχεια, το ποσοστό σωματικού λίπους εκτιμήθηκε σύμφωνα με τις εξισώσεις Slaughter (345), οι οποίες βασίζονται στο άθροισμα των δερματοπτυχών τρικέφαλου και υπο-ωμοπλάτιου μυός ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια (Πίνακας 2.1).

Πίνακας 2.1 Εξισώσεις Slaughter (345) για την εκτίμηση της λιπώδους μάζας (%)

Φύλο		Εξίσωση
Άθροισμα δερματοπτυχών < 35mm	Αγόρια	Λιπώδης μάζα (%) = $[1,21 * (\text{μέση δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)} + \text{μέση δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου (mm)})] - [0,008 * (\text{μέση δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)} + \text{μέση δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου (mm)})^2] - 1,7$
	Κορίτσια	Λιπώδης μάζα (%) = $[1,33 * (\text{μέση δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)} + \text{μέση δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου (mm)})] - [0,013 * (\text{μέση δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)} + \text{μέση δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου (mm)})^2] - 2,5$
Άθροισμα δερματοπτυχών > 35mm	Αγόρια	Λιπώδης μάζα (%) = $[0,783 * (\text{μέση δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)} + \text{μέση δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου (mm)})] + 1,6$
	Κορίτσια	Λιπώδης μάζα (%) = $[0,546 * (\text{μέση δερματοπτυχή τρικέφαλου (mm)} + \text{μέση δερματοπτυχή υπο-ωμοπλατιαίου (mm)})] + 9,7$

2.3 | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

2.3.1 ΕΝΕΡΓΕΙΑ, ΜΙΚΡΟ- ΚΑΙ ΜΑΚΡΟ-ΘΡΕΠΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης πραγματοποιήθηκε με την χρήση δύο μη διαδοχικών ανακλήσεων 24ωρου. Η πρώτη ανάκληση πραγματοποιήθηκε στο χώρο του σχολείου με ατομική συνέντευξη για κάθε συμμετέχοντα. Η δεύτερη ανάκληση πραγματοποιήθηκε τηλεφωνικά τρεις με δέκα ημέρες αργότερα και πάντα σε διαφορετική ημέρα σε σχέση με την πρώτη ανάκληση (346). Τα παιδιά κλήθηκαν να αναφέρουν τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσαν το προηγούμενο 24ωρο, την ποσότητα, την επωνυμία του τροφίμου καθώς και την ώρα και τον τόπο κατανάλωσης. Η διαδικασία της ανάκλησης πραγματοποιήθηκε από εκπαιδευμένους διαιτολόγους – διατροφολόγους ακολουθώντας συγκεκριμένο κοινό πρωτόκολλο βασισμένο στο υπόδειγμα ‘5-step multiple-pass’ του Υπουργείου Γεωργίας των ΗΠΑ (US Department of Agriculture, USDA). Προπλάσματα τροφίμων και βοηθητικά εργαλεία όπως φλιτζάνια, κουτάλια και χάρακες χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό του μεγέθους μερίδας.

Τα δεδομένα από τις δυο ανακλήσεις καταχωρήθηκαν στη βάση του λογισμικού Nutritionist Pro v2.2 (Axxya Systems-Nutritionist Pro, Stafford, TX, USA). Η βάση δεδομένων του Nutritionist Pro εμπλουτίστηκε προσθέτοντας αναλύσεις ελληνικών παραδοσιακών τροφίμων και συνταγών (348, 349) καθώς και πληροφορίες για τη διατροφική σύσταση κάποιων τυποποιημένων τροφίμων, όπως αυτή παρουσιάζονταν στις ετικέτες των τροφίμων ή παραχωρούνταν μετά από ειδική αίτηση από τις βιομηχανίες τροφίμων. Στη συνέχεια υπολογίστηκε η μέση ενεργειακή πρόσληψη καθώς και η πρόσληψη μικρο- και μακρο-θρεπτικών συστατικών για κάθε συμμετέχοντα. Η πρόσληψη μακρο-θρεπτικών συστατικών υπολογίστηκε και ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης.

2.2.3 | ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Από τις δύο ανακλήσεις 24ωρου υπολογίστηκε και ο μέσος όρος κατανάλωσης 23 ομάδων τροφίμων (Πίνακας 2.2). Για τον προσδιορισμό των μερίδων των ομάδων τροφίμων χρησιμοποιήθηκαν οι μικρο-μερίδες, που αναφέρονται στις διατροφικές οδηγίες ενηλίκων στην Ελλάδα που προτάθηκαν από το Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας, Πρόνοιας και Κοινωνικής Ασφάλισης (<http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=178>). Τα σύνθετα τρόφιμα αναλύθηκαν στα επιμέρους συστατικά τους σύμφωνα με τον μέσο όρο των τυπικών συνταγών.

2.3.4 | ΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Στα άτομα της μελέτης TEENAGE η αξιολόγηση των γευματικών συνηθειών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το ‘προσαρμοσμένο σύστημα κατηγοριοποίησης’ (*Tailored system*), το οποίο έχει σχεδιαστεί ειδικά για την ανίχνευση ιδιαιτεροτήτων της διατροφής των παχύσαρκων ατόμων. Η μέθοδος αυτή ταξινομεί τα γεύματα σε επτά κατηγορίες και επιτρέπει την διεξαγωγή συμπερασμάτων αναφορικά με διατροφικές συμπεριφορές και τις επιλογές τροφίμων των παχύσαρκων ατόμων (349). Τα επεισόδια κατανάλωσης τροφής κατηγοριοποιήθηκαν σε κάθε ανάκληση και στη συνέχεια υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του παιδικού πληθυσμού, το ‘γεύμα cocktail’ τροποποιήθηκε σε ‘γεύμα party’, το οποίο αποτελεί παρόμοια διατροφική συμπεριφορά της παιδικής ηλικίας (Πίνακας 2.3).

2.3.5 | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟ-ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Ο εντοπισμός των ατόμων που δεν ανέφεραν επαρκώς τη διαιτητική τους πρόσληψη πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο των Goldberg et al. (216).

Πίνακας 2.2 Εκτίμηση κατανάλωσης 23 ομάδων τροφίμων

Ομάδα τροφίμων	Περιγραφή (1 μερίδα)
Επεξεργασμένα δημητριακά	1 φέτα (~ 30 γρ) ψωμί, 2 φρυγανιές, ½ φλ δημητριακά, ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα μακαρόνια, ρύζι, κριθάρι, 2 cream crackers, 20 γρ παξιμάδι, αρτοσκευάσματα όπως τσουρέκι, ελιόψωμο, σταφιδόψωμο (30γρ)
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	1 φέτα (~ 30 γρ) ψωμί ολικής άλεσης, 2 φρυγανιές ολικής άλεσης, ½ φλιτζάνι δημητριακά ολικής άλεσης, ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα μακαρόνια, ρύζι, κριθάρι μη αποφλοιωμένα, 2 cream crackers ολικής άλεσης, 20 γρ παξιμάδι ολικής άλεσης
Πατάτες	1 μικρή πατάτα (120 γρ), 4 κομμάτια πατάτες φούρνου, ½ φλιτζάνι τηγανητές πατάτες, ½ φλιτζάνι πουρές
Φρούτα	1 φλιτζάνι φρούλες, ½ φλιτζάνι φυσικός χυμός ή χυμός εμπορίου 100%, ½ φλιτζάνι κομπόστα, ¾ φλιτζάνι κεράσια (15 κομμάτια), 200 γρ πεπόνι ή καρπούζι, ½ φλιτζάνι σταφύλια (30 γρ), 1 ολόκληρο μήλο, αχλάδι, πορτοκάλι (120 γρ), 1 μικρή μπανάνα, 2 μανταρίνια
Λαχανικά ως σαλάτα	1 φλιτζάνι ωμά λαχανικά, ½ φλιτζάνι βρασμένα λαχανικά
Λαχανικά ως γεύμα	1 φλιτζάνι ωμά λαχανικά, ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα λαχανικά (περιλαμβάνονται αγγινάρες, χόρτα, μπάμιες, φασολάκια κ.α.)
Όσπρια	¼ φλιτζάνι ξερά όσπρια, ½ φλιτζάνι στραγγισμένα μαγειρεμένα (πχ φάβα, γίγαντες), 1 φλιτζάνι σούπα (πχ φακές, ρεβίθια, φασολάδα)
Ψάρι	60 γρ ψάρι ψητό, βραστό, τηγανητό
Πουλερικά	60 γρ κοτόπουλο, γαλοπούλα
Κόκκινο κρέας	60 γρ χοιρινό, μοσχάρι, αρνί, κιμάς
Αλλαντικά	30 γρ αλλαντικών (1 φέτα), λουκάνικο
Γάλα χαμηλό σε λιπαρά	1 φλιτζάνι γάλα 0-1,5% λιπαρά
Γάλα πλήρες	1 φλιτζάνι γάλα πλήρες
Γιαούρτι χαμηλό σε λιπαρά	200γρ γιαούρτι 0-1,5% λιπαρά
Γιαούρτι πλήρες	1 φλιτζάνι γάλα πλήρες, 200γρ γιαούρτι πλήρες
Τυριά χαμηλά σε λιπαρά	1 μερίδα (30 γρ) μυζήθρα, ανθότυρο, τυριά εμπορίου χαμηλά σε λιπαρά
Τυριά πλήρη	1 μερίδα (30 γρ) γραβιέρα, κασέρι, φέτα κ.α.
Ελαιόλαδο	Μετράται ο αριθμός των γευμάτων/ημέρα στα οποία καταναλώθηκε ελαιόλαδο. Μαγειρευτά φαγητά όπως τα όσπρια και τα λαδερά θεωρείται ότι περιέχουν ελαιόλαδο. Στις σαλάτες και τα τηγανητά καταγράφεται μόνο εφόσον αναφέρεται.
Αυγά	1 αυγό, ½ ομελέτα
Γλυκά	3 μπισκότα τύπου «πτι-μπερ», 5 μπισκότα τύπου «μιράντα», 1 κρουασάν, 1 σοκοφρέτα, 1 μπουγάτσα, 1 πάστα, 1 κομμάτι κέικ, 1 μέτρια σοκολάτα (50 γρ), 2 κοκάκια, 2 κουταλιές της σούπας μερέντα, 2 κουταλιές της σούπας γλυκό του κουταλιού
Γλυκά με γάλα	1 φλιτζάνι ρυζόγαλο, κρέμα άνθος αραβοσίτου, παγωτό και επιδόρπια γιαουρτιού του εμπορίου με σοκολάτα λη φρούτα
Αναψυκτικά	1 φλιτζάνι αναψυκτικό
Συσκευασμένα φρουτοποτά	1 φλιτζάνι συμπυκνωμένος χυμός εμπορίου

Πίνακας 2.3 Ταξινόμηση επεισοδίων λήψης τροφής σύμφωνα με το σύστημα Tailored

Κατηγορία	Χαρακτηριστικά
Μαγειρεμένα γεύματα	Τα κοινά παραδοσιακά μεσημεριανά γεύματα ή δείπνα (ζεστά ή κρύα), αλλά επίσης και τα πρόχειρα γεύματα (fastfood), τα γιορτινά γεύματα και τα ελαφριά
Sandwich	Γεύματα στα οποία τα σάντουιτς αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας (με ή χωρίς κάποιο ρόφημα)
Snack	Γεύματα που περιέχουν κυρίως σοκολάτα, γλυκά, κέικ, παγωτά, ξηρούς καρπούς, αλμυρά snack κλπ
Γεύμα τύπου πρωινό	Γεύματα που αποτελούνται από sandwich, δημητριακά, χυμό και κάποιο γαλακτοκομικό προϊόν ή κάποια από τα παραπάνω.
Γεύμα party	Γεύματα όπως καφεδάκια, τυροπιτάκια, πίτσα, γλυκό και αναψυκτικό ή κάποια από αυτά
Ποτά	Όλα τα ροφήματα όπως χυμοί, αναψυκτικά, τσάι κλπ.
Φρούτα-Λαχανικά	Φρούτα, λαχανικά ωμά που λαμβάνονται μόνα (δηλαδή όχι σε συνδυασμό με κάποιο άλλο γεύμα)

Σύμφωνα με τη μεθοδολογία αυτή η συνολική ημερήσια Ενεργειακή Πρόσληψη (ΕΠ) αξιολογείται σε σύγκριση με το Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό (BMP). Στην μελέτη TEENAGE, ο BMP υπολογίστηκε προσεγγιστικά με χρήση των εξισώσεων Schofield (350), στις οποίες λαμβάνεται υπόψη το φύλο, η ηλικία και το βάρος και η χρήση τους προτείνεται από WHO/FAO/UNU (FAO: Food and Agriculture Organization – Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας, UNU: United Nations University – Πανεπιστήμιο Ηνωμένων Εθνών). Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ο λόγος ΕΠ/BMP. Στα άτομα με σταθερό βάρος, ο λόγος ΕΠ/BMP πρέπει να ισούται με το λόγο ΕΚ/BMP (ΕΚ: ενεργειακή κατανάλωση), ο οποίος ισούται και με τον Παράγοντα Σωματικής Δραστηριότητας (Physical Activity Ratio, PAL), που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των συνολικών ενεργειακών απαιτήσεων.

Ο λόγος ΕΠ/BMP χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επάρκειας της αναφοράς της διαιτητικής πρόσληψης. Οι Goldberg *et al.* (216) έχουν προτείνει οριακές τιμές του λόγου ΕΠ/BMP ανάλογα με το μέγεθος του δείγματος και τον αριθμό των ημερών καταγραφής της διαιτητικής πρόσληψης πέρα από τις οποίες αυξάνουν οι πιθανότητες να μην έχει συμβεί επαρκής αναφορά της διαιτητικής πρόσληψης. Στα άτομα της μελέτης TEENAGE χρησιμοποιήθηκαν δύο οριακές τιμές για την αξιολόγηση του μέσου όρου του λόγου ΕΠ/BMP. Μία για τα παιδιά με μια ανάκληση 24ώρου και μία για τα παιδιά με δύο ανακλήσεις.

Η κρίσιμη τιμή 0,89 για μία ανάκληση και 0,99 για δύο ανακλήσεις (95% διάστημα εμπιστοσύνης) υπολογίστηκαν ως ο ελάχιστος λόγος για την αληθοφανή διαιτητική πρόσληψη του κάθε ατόμου. Έτσι, κάθε παιδί με λόγο ΕΠ/BMP < 0,89 για μία ημέρα και ΕΠ/BMP < 0,99 για δύο ημέρες αναφοράς, χαρακτηρίστηκε ως 'άτομο με μη επαρκή αναφορά της ενεργειακής πρόσληψης'. Αντίστοιχες τιμές ορίστηκαν και για τον προσδιορισμό των ατόμων με 'αυξημένη αναφορά της ενεργειακής πρόσληψης'. Οι κρίσιμες τιμές για μία και δύο ημέρες αναφοράς ήταν 2,69 και 2,42 αντίστοιχα (95% διάστημα εμπιστοσύνης). Οι τιμές αυτές θεωρήθηκαν ως ο μέγιστος λόγος για την αληθοφανή διαιτητική πρόσληψη του κάθε ατόμου που αξιολογήθηκε με τις ανακλήσεις 24ωρου.

Αν και αυτή η μέθοδος των Goldberg *et al.* (216) αναπτύχθηκε αρχικά για ενήλικες, προσαρμόστηκε και σε δεδομένα παιδικών πληθυσμών (351). Είναι ιδιαίτερα εύχρηστη και ανέξοδη και παρά τους περιορισμούς της, όπως μη ικανοποιητική ανίχνευση ατόμων με αυξημένες ενεργειακές ανάγκες, έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες παιδιών και εφήβων (187, 188).

2.3.6 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΕΣ

Η διατροφική συμπεριφορά των συμμετεχόντων αξιολογήθηκε με ένα ερωτηματολόγιο που περιείχε ερωτήσεις σχετικά με την υιοθέτηση συμπεριφορών που έχει υποτεθεί ή αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την παχυσαρκία. Το ερωτηματολόγιο αποτελεί μία τροποποιημένη εκδοχή μίας σειράς ερωτήσεων για τις γευματικές συνήθειες που είχε χρησιμοποιηθεί στη μελέτη HBSC (352). Επιπλέον, αξιολογήθηκαν οι συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιούνται τα διατροφικά επεισόδια καθώς και ο ρόλος της πείνας κατά την διάρκεια της κατανάλωσης φαγητού (353). Αναλυτικά, οι διατροφικές συμπεριφορές περιλάμβαναν τις ακόλουθες ομάδες:

1. γευματικές συνήθειες [κατανάλωση πρωινού (έστω και ένα ποτήρι γάλα ή χυμό), πλήρους πρωινού (κάτι περισσότερο από ένα ποτήρι γάλα ή χυμό), μεσημεριανού (κάτι περισσότερο από ένα αναψυκτικό ή από κάτι πρόχειρο όπως σοκολάτα, φρούτο ή πατατάκια), βραδινού (κάτι περισσότερο από ένα αναψυκτικό ή από κάτι πρόχειρο όπως σοκολάτα, φρούτο ή πατατάκια), κατανάλωση πρόχειρου φαγητού (π.χ. σοκολάτα, μπισκότα, τυρόπιτα) και fastfood (γεύματα από εστιατόρια fastfood ή παραγγέλies φαγητού από έξω)],
2. προσπάθεια απώλειας βάρους τον τελευταίο χρόνο ή κατά την διάρκεια της μελέτης και εντοπισμός ατόμων που ακολουθούσαν δίαιτα αδυνατίσματος,
3. εμφάνιση και συχνότητα βουλιμικών επεισοδίων,
4. συνθήκες κατά την διάρκεια του φαγητού (κατανάλωση φαγητού μόνο όταν υπάρχει το αίσθημα της πείνας, κατανάλωση φαγητού χωρίς άλλη ταυτόχρονη δραστηριότητα, κατανάλωση γεύματος μόνο από συγκεκριμένα σκεύη, κατανάλωση φαγητού μόνο καθιστός/ή και κατανάλωση φαγητού μόνο στην τραπεζαρία).

Στις ερωτήσεις των ομάδων 1 και 4 και στην τελευταία ερώτηση της ομάδας 3, από τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να απαντήσουν πόσο συχνά ακολουθούσαν αυτές τις συνήθειες από μία λίστα απαντήσεων. Στις δύο πρώτες ερωτήσεις της ομάδας 2 και στις δύο πρώτες της ομάδας 3, τα παιδιά κλήθηκαν να απαντήσουν με 'ναι' ή 'όχι' και στην τελευταία ερώτηση της ομάδας 2 να σημειώσουν τις μεθόδους που χρησιμοποίησαν για να χάσουν βάρος από μία λίστα απαντήσεων.

Στις ερωτήσεις της ομάδας 4, οι 'βαθμοί' των πέντε απαντήσεων προστέθηκαν για κάθε συμμετέχοντα και προέκυψε ένας δείκτης. Και στις πέντε ερωτήσεις ο μικρότερος βαθμός (1-πάντα) αντιστοιχούσε σε συχνή υιοθέτηση της συγκεκριμένης συμπεριφοράς, ενώ ο μεγαλύτερος βαθμός (5-ποτέ) αντιστοιχούσε σε μη υιοθέτηση της συγκεκριμένης συμπεριφοράς. Συνεπώς, όσο μικρότερος ήταν ο δείκτης τόσο πιθανότερο ήταν τα παιδιά να

ακολουθούν συχνά τις συγκεκριμένες συνήθειες στο σύνολό τους. Ο συγκεκριμένος δείκτης ονομάστηκε ‘5-onlys score’.

2.3.7 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Διατροφικός δείκτης KIDMED

Οι συμμετέχοντες της μελέτης TEENAGE κλήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο του δείκτη KIDMED (194). Ο διατροφικός δείκτης KIDMED βασίζεται στην εκτίμηση διατροφικών προτύπων που είναι σύμφωνες με την Μεσογειακή διατροφή, ενώ παράλληλα εκτιμά και συμπεριφορές οι οποίες δεν είναι σύμφωνες με τις αρχές της. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 16 ερωτήσεις με απάντηση ναι ή όχι. Στον δείκτη προστίθενται βαθμοί όταν ακολουθείται μία σειρά χαρακτηριστικών της Μεσογειακής δίαιτας, ενώ αφαιρούνται βαθμοί όταν υπάρχουν πιο ‘δυτικοποιημένες’ διατροφικές συνήθειες, όπως συχνή κατανάλωση πρόχειρου φαγητού και γλυκών και παράλειψη πρωινού (Πίνακας 2.3). Το άθροισμα των τιμών του δείκτη KIDMED

Πίνακας 2.4 KIDMED: ερωτηματολόγιο για την αξιολόγηση της ποιότητας της δίαιτας σύμφωνα με τις αρχές της Μεσογειακής διατροφής (194)

Βαθμολογία	
+1	Καταναλώνεις ένα φρούτο ή χυμό φρούτων κάθε ημέρα
+1	Καταναλώνεις ένα δεύτερο φρούτο κάθε ημέρα
+1	Καταναλώνεις λαχανικά μία φορά την ημέρα
+1	Καταναλώνεις λαχανικά περισσότερο από μία φορά την ημέρα
+1	Καταναλώνεις ψάρι τακτικά (τουλάχιστον 2-3 φορές / εβδομάδα)
-1	Καταναλώνεις πρόχειρο φαγητό περισσότερο από μία φορά την εβδομάδα
+1	Καταναλώνεις όσπρια περισσότερο από μία φορά την εβδομάδα
+1	Καταναλώνεις ψωμί, ζυμαρικά ή ρύζι σχεδόν κάθε ημέρα (≥ 5 φορές την εβδομάδα)
+1	Για πρωινό συνήθως τρως δημητριακά ή ψωμί ή φρυγανιές ή αρτοσκευάσματα
+1	Καταναλώνεις ξηρούς καρπούς τακτικά (τουλάχιστον 2-3 φορές / εβδομάδα)
+1	Καταναλώνεις ελαιόλαδο (είτε σε σαλάτα είτε σε φαγητό)
-1	Συνήθως παραλείπεις το πρωινό
+1	Για πρωινό συνήθως τρως ή πίνεις ένα γαλακτοκομικό προϊόν όπως γάλα, γιαούρτι κα
-1	Για πρωινό συνήθως τρως γλυκά (τύπου κέικ, κρουασάν, ντόνατς, σοκολατοειδή κλπ)
+1	Καταναλώνεις 2-3 μερίδες την ημέρα γαλακτοκομικά προϊόντα (1 μερίδα = 1 ποτήρι γάλα / 1 κύπελλο γιαούρτι / 30gr τυρί)
-1	Καταναλώνεις γλυκά καθημερινά

κατηγοριοποιείται σε τρία επίπεδα: >8 ιδανική Μεσογειακή δίαιτα ('optimal Mediterranean diet'), 4-7 χρειάζεται προσπάθεια για συμμόρφωση της δίαιτας σύμφωνα με τα Μεσογειακά πρότυπα ('improvement needed to adjust intake to Mediterranean patterns'), και ≤ 3 πολύ χαμηλής ποιότητας δίαιτα ('very low diet quality').

2.4 | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ

Η σωματική δραστηριότητα των παιδιών και των δύο μελετών αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας του Sallis *et al.* (354), το οποίο έχει ελεγχθεί για την εγκυρότητα και την ισχύ του στον Ελληνικό πληθυσμό (355). Τα παιδιά κλήθηκαν να σημειώσουν όλες τις δραστηριότητες που είχαν κάνει το προηγούμενο 24ωρο από μια λίστα 21 δραστηριοτήτων καθώς και χώρο για καταγραφή τεσσάρων επιπλέον δραστηριοτήτων.

Οι συμμετέχοντες ανέφεραν τα λεπτά που δαπάνησαν σε κάθε δραστηριότητα πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το σχολείο. Για την εκτίμηση της έντασης της άσκησης έγινε χρήση συντελεστών διόρθωσης, οι οποίοι βασίζονται στα συμπτώματα της άσκησης (λαχάνιασμα ή κούραση). Αν μια δραστηριότητα ήταν ελαφριά/μέτρια, δεν αναμένεται λαχάνιασμα. Άρα, οι δραστηριότητες με 1,1-5,9 METs (πολλαπλάσιο του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας, με αποτέλεσμα οι τιμές του να αντανakλούν το ενεργειακό κόστος των δραστηριοτήτων) πολλαπλασιάστηκαν με συντελεστή διόρθωσης 1,1, αν τα παιδιά ανέφεραν ότι λαχάνιασαν ‘λίγο’ και με συντελεστή διόρθωσης 1,25, αν ανέφεραν ότι λαχάνιασαν ‘πολύ’. Για τις έντονες δραστηριότητες (≥ 6 METs), αναμένεται τουλάχιστον ‘λίγο’ λαχάνιασμα. Αν τα παιδιά ανέφεραν ‘πολύ’, τότε ο συντελεστής διόρθωσης ήταν 1,25 και αν ανέφεραν ‘καθόλου’, τότε ο συντελεστής διόρθωσης ισούταν με 0,75. Τα στοιχεία επεξεργάστηκαν σε ειδικά σχεδιασμένο αρχείο του Microsoft Excel, όπου εισήχθηκαν τα METs της σωματικής δραστηριότητας, ο συντελεστής διόρθωσης και η χρονική διάρκεια ενασχόλησης με κάθε δραστηριότητα και υπολογίστηκαν η συνολική διάρκεια των δραστηριοτήτων και η ενεργειακή κατανάλωση του κάθε παιδιού.

Ακόμη, τα παιδιά κλήθηκαν να καταγράψουν τις ώρες που δαπάνησαν σε παρακολούθηση τηλεόρασης ή/και την ενασχόληση με ηλεκτρονικά παιχνίδια ή υπολογιστή.

2.5 | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ & ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ

Οι γονείς/κηδεμόνες των παιδιών της μελέτης TEENAGE κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία της οικογένειας [καταγωγή (Ελληνική ή μη Ελληνική καθώς και νομός/δήμος καταγωγής), ηλικία (έτη), επαγγελματική κατάσταση (συνταξιούχος, δημόσιος ή ιδιωτικός υπάλληλος, ελεύθερος επαγγελματίας, άνεργος, οικιακά) και είδος επαγγέλματος (αποκλειστικά χειρονακτική, κυρίως χειρονακτική, κυρίως πνευματική ή αποκλειστικά πνευματική εργασία), οικογενειακή (άγαμος, έγγαμος, διαζευγμένος ή χήρος) και οικονομική κατάσταση (μέσο ετήσιο εισόδημα, αριθμός ατόμων που κατοικούν στο σπίτι, αριθμός τετραγωνικών μέτρων σπιτιού, ιδιόκτητη κατοικία ή όχι, αριθμός αυτοκινήτων που ανήκουν στην οικογένεια) και μορφωτικό επίπεδο γονέων (έτη σπουδών)].

Επίσης, το ερωτηματολόγιο περιείχε ένα σκέλος, όπου ζητήθηκε από τους γονείς/κηδεμόνες να συμπληρώσουν την ομάδα αίματός, το βάρος και το ύψος τους καθώς και ένα σκέλος, όπου τους ζητήθηκε να απαντήσουν σε ερωτήσεις σχετικά με περιγεννητικά δεδομένα του συμμετέχοντος παιδιού [εβδομάδες κύησης, βάρος γέννησης, θηλασμός (αποκλειστικός ή όχι μητρικός θηλασμός και διάρκεια)].

Οι γονείς/κηδεμόνες των παιδιών κλήθηκαν επίσης να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με ασθένειες που πιθανόν να εμφανίζουν ή όχι οι πρώτου βαθμού συγγενείς του συμμετέχοντος παιδιού (γονείς, αδέρφια, παππούδες, γιαγιάδες) όπως παχυσαρκία, διαβήτης και καρδιαγγειακές παθήσεις.

2.6 | ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ & ΑΙΜΟΛΗΨΙΑ

Η εκτίμηση της σεξουαλικής ωρίμανσης των παιδιών της μελέτης TEENAGE πραγματοποιήθηκε με αυτο-αξιολόγηση με χρήση κατάλληλων εικόνων, υπό την παρουσία παιδιάτρου, σύμφωνα με τα κριτήρια Tanner (356, 357) για την ανάπτυξη του στήθους και της τριχοφυΐας της ηβικής χώρας στα κορίτσια και την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων και της τριχοφυΐας της ηβικής χώρας στα αγόρια. Η αρτηριακή πίεση [συστολική και διαστολή (mmHg)] μετρήθηκε στο αριστερό χέρι με τα άτομα σε καθιστή θέση και σε ήρεμη κατάσταση.

Δείγμα φλεβικού αίματος συλλέχθηκε μετά από ολονύχτια νηστεία (≥ 10 ώρες) από τους συμμετέχοντες της μελέτης. Τα δείγματα αίματος μεταφέρθηκαν στο Εργαστήριο Βιολογίας, Βιοχημείας, Φυσιολογίας του Ανθρώπου και των Μικροοργανισμών του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, όπου πραγματοποιήθηκε απομόνωση ορού και πλάσματος έπειτα από φυγοκέντρηση και αποθήκευσή τους σε υπερ-κατάψηξη (-80°C) για μελλοντική επεξεργασία.

2.7 | ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Η μέτρηση των συγκεντρώσεων ολικής χοληστερόλης, HDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων πραγματοποιήθηκε σε δείγματα ορού νηστείας με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή. Η συγκέντρωση LDL-χοληστερόλης υπολογίστηκαν με βάση την εξίσωση των Friedewald *et al.* (358):

$$\text{LDL-χοληστερόλη (mg/dl)} = \text{Ολική-χοληστερόλη (mg/dl)} - \text{HDL-χοληστερόλη (mg/dl)} - (\text{Τριγλυκερίδια (mg/dl)} / 5)$$

Η συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας εκτιμήθηκε με ενζυμική μέθοδο αναφοράς με εξοκινάση σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή και η μέτρηση της συγκέντρωσης ινσουλίνης νηστείας πραγματοποιήθηκε με ανοσομετρική ανάλυση άμεσης χημειοφωταύγειας, τύπου sandwich, δύο σημείων, χρησιμοποιώντας σταθερές ποσότητες δύο αντισωμάτων σε αυτόματο αναλυτή. Η εκτίμηση του βαθμού ινσουλινο-αντίστασης υπολογίστηκε με τον δείκτη HOMA-IR σύμφωνα με την εξίσωση των Matthews *et al.* (359):

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Ινσουλίνη νηστείας (mU/l)} \times \text{γλυκόζη νηστείας (mmo/l)}] / 22.5.$$

Επιπλέον, εκτιμήθηκαν οι συγκεντρώσεις ορού τριών κυτταροκινών (αντιπονεκτίνη, λεπτίνη, ιντερλευκίνη-6) με ανοσοαπορροφητική ανάλυση συνδεδεμένη με ένζυμο (ELISA). Η συγκέντρωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης εκτιμήθηκε με ανοσοθολοσιμετρική ανάλυση ενισχυμένη με χρήση σωματιδίων. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, οι δείκτες αυτοί έχουν συσχετιστεί με την παιδική παχυσαρκία (360, 361).

2.8 | ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ

2.8.1 | ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ

Η απομόνωση γενετικού υλικού στα άτομα της μελέτης TEENAGE πραγματοποιήθηκε με τα αντιδραστήρια iPrep™ PureLink™ gDNA (Invitrogen Ltd, Invitrogen Corp, USA), που επιτρέπουν την γρήγορη απομόνωση γενωμικού DNA (gDNA) από ολικό αίμα ή διαλύματα λευκοκυττάρων σε αυτοματοποιημένο σύστημα έκλουσης νουκλεϊκών οξέων iPrep™Purification Instrument (Invitrogen Ltd, Invitrogen Corp, USA). Η λύση των κυτταρικών μεμβρανών επιτυγχάνεται με το διάλυμα Lysis και η αποικοδόμηση των πρωτεϊνών με το ενζύμο πρωτεϊνάση K. Το διάλυμα στη συνέχεια αναμιγνύεται με τα μικροσφαιρίδια (Dynabeads® MyOne™SILANE), τα οποία δεσμεύουν το gDNA και διαχωρίζονται από το υπόλοιπο διάλυμα με μαγνητικό διαχωρισμό. Τα μικροσφαιρίδια ξεπλένονται με τα διαλύματα πλύσης για την απομάκρυνση των προσμίξεων και το gDNA εκχυλίζεται στο διάλυμα εκχύλισης.

2.8.2 | ΣΑΡΩΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

Στα δείγματα gDNA της μελέτης TEENAGE πραγματοποιήθηκε σάρωση του γονιδιώματος με τη χρήση του Illumina HumanOmniExpress BeadChips (Illumina, San Diego, USA) στο ερευνητικό κέντρο Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK. Το Illumina HumanOmniExpress BeadChips παρέχει τη δυνατότητα γονοτύπησης περισσότερων από 700.000 πολυμορφισμών. Η στρατηγική επιλογή των πολυμορφισμών δεικτών (tag SNPs) και από τις τρεις φάσεις του προγράμματος HarMap (www.hapmap.org) εξασφαλίζει τη μέγιστη κάλυψη κοινών πολυμορφισμών (συχνότητα σπάνιου αλληλομόρφου > 5%). Η ισχύς αυτής της μεθόδου απορρέει από την ενυπάρχουσα συσχέτιση μεταξύ των

πολυμορφισμών, η οποία επιτρέπει την επιλογή ενός μόνο πολυμορφισμού ο οποίος μπορεί να δράσει ως ‘αντικαταστάτης’ (proxy) για μία σειρά υψηλά συσχετιζόμενων πολυμορφισμών κατά μήκος του γονιδιώματος. Η μέθοδος απαιτεί 200ng gDNA. Για την μελέτη TEENAGE πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση ευρείας σάρωσης σε 748 άτομα. Οι λόγοι ανεπιτυχούς γονοτύπησης περιλάμβαναν την απουσία, την ανεπαρκή ποσότητα ή την κακή ποιότητα γενετικού υλικού.

Η κλήση των γονοτύπων πραγματοποιήθηκε με χρήση του αλγόριθμου ILLUMINUS, ο οποίος σχεδιάστηκε ειδικά για την αντιστοίχιση των γονοτύπων των ατόμων, οι οποίοι έχουν προκύψει με χρήση μικροσυστοιχιών τεχνολογίας Illumina BeadArray (362).

2.8.3 | ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο ποιοτικός έλεγχος των γενετικών δεδομένων αποτελεί μία κρίσιμη διαδικασία πριν την διερεύνηση συσχετίσεων καθώς ακόμη και ένα μικρό ποσοστό λάθους κατά την γονοτύπηση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ψευδώς-αρνητικών και ψευδώς-θετικών συσχετίσεων των πολυμορφισμών με τον φαινότυπο υπό διερεύνηση (363). Στην μελέτη TEENAGE ο ποιοτικός έλεγχος των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε σε δύο επίπεδα: 1) σε επίπεδο ατόμων και 2) σε επίπεδο πολυμορφισμών (Πίνακας 2.6).

Ο ποιοτικός έλεγχος στο επίπεδο ατόμων περιελάμβανε:

- A.** τον αποκλεισμό των ατόμων με ποσοστό καλέσματος γονοτύπων < 95% (N = 0)
- B.** τον αποκλεισμό των ατόμων για τα οποία υπήρχε ασυμφωνία μεταξύ του φύλου όπως αυτό είχε καταγραφεί κατά την συλλογή του δείγματος και του φύλου όπως αυτό προέκυψε από τον έλεγχο ετεροζυγωτίας του φυλετικού

χρωμοσώματος X που πραγματοποιήθηκε με χρήση του αντίστοιχου ελέγχου του λογισμικού Plink (364) ($N = 0$)

Γ. τον αποκλεισμό των ατόμων που παρουσίασαν αυξημένο βαθμό ομοζυγωτίας ή ετεροζυγωτίας (βασιζόμενοι στα δεδομένα των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων μόνο) όπως αυτός αξιολογήθηκε από την εξέταση των αντίστοιχων ιστογραμμάτων, τα άτομα που παρουσίασαν απόκλιση και βαθμό ετεροζυγωτίας $< 32\%$ και $> 35\%$ αποκλείστηκαν κατά τον ποιοτικό έλεγχο ($N = 2$)

Δ. τα διπλότυπα δείγματα ή/και τα άτομα που παρουσίασαν βαθμό συγγένειας εντοπίστηκαν με υπολογισμό της ταυτότητας καταγωγής ανά ζεύγη (genome-wide pair-wise identity by descent, IBD) για κάθε άτομο, για κάθε ζεύγος με $\pi^2 > 0,2$ το άτομο με το μικρότερο ποσοστό καλέσματος γονοτύπων αποκλείστηκε από τις αναλύσεις ($N = 32$, 32 ζεύγη ατόμων είχαν βαθμό συγγένειας)

Ε. τον αποκλεισμό των ατόμων μη Ευρωπαϊκής καταγωγής, η εθνικότητα εξετάστηκε με τη δημιουργία διαγράμματος πολυδιάστατης κλίμακας (multidimensional scaling, MDS) (**Εικόνα 2.1**). Η ανάλυση κύριων συνιστωσών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό των ατόμων αποκλίνουσας γενετικής καταγωγής (366, 367) συνδυάζοντας τα δείγματα της μελέτης TEENAGE με 1.184 άτομα των τεσσάρων πληθυσμών (1. άτομα της φυλής Yoruba, Ibadan, Αφρική, 2. Ιάπωνες, Τόκυο, Ιαπωνία, 3. Κινέζοι Han, Πεκίνο, Κίνα, 4. CEU, ΗΠΑ, κάτοικοι της πόλης Utah με καταγωγή από την Βόρεια και Δυτική Ευρώπη) του προγράμματος HarMap III με τη χρήση του λογισμικού Plink (364) ($N = 9$, δύο από τα εννέα άτομα είχαν παρουσιάσει επίσης αυξημένο βαθμό ομοζυγωτίας ή ετεροζυγωτίας).

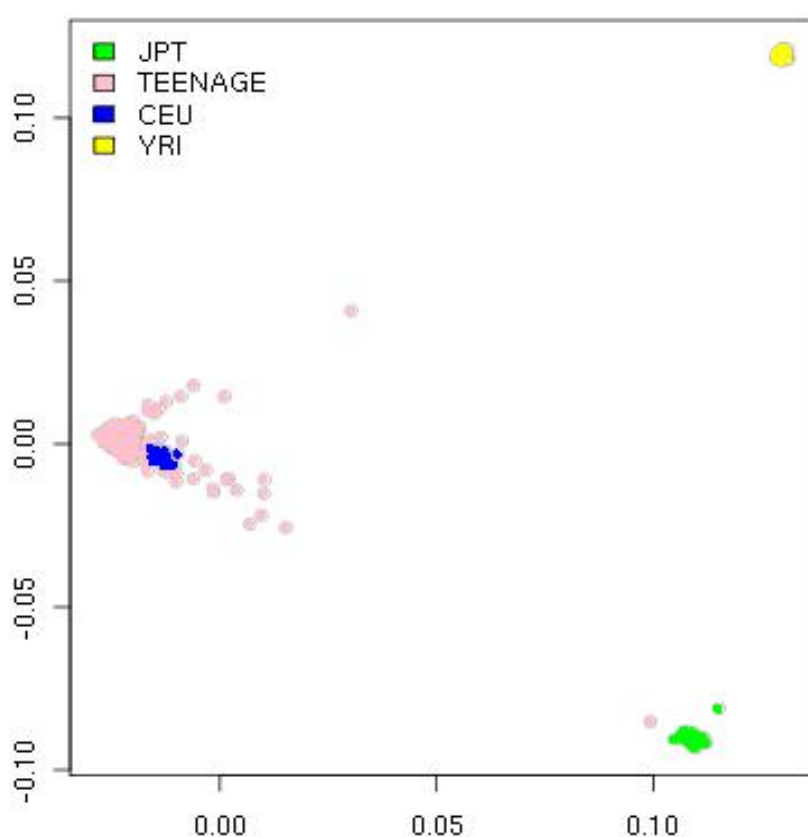
Ο ποιοτικός έλεγχος σε επίπεδο πολυμορφισμών διεξάχθηκε στους πολυμορφισμούς των αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων και περιελάμβανε των αποκλεισμό των πολυμορφισμών που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια:

Α. για τους κοινούς πολυμορφισμούς, οι πολυμορφισμοί με ποσοστό καλέσματος γονοτύπων $< 95\%$ αποκλείστηκαν

Β. για τους σπάνιους πολυμορφισμούς οι πολυμορφισμοί με ποσοστό καλέσματος γονοτύπων $< 99\%$ αποκλείστηκαν

Γ. οι πολυμορφισμοί με συχνότητα σπάνιου αλληλομόρφου $< 1\%$ αποκλείστηκαν

Δ. οι πολυμορφισμοί με $p < 0,0001$ για τον έλεγχο ισορροπίας Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) αποκλείστηκαν.



Εικόνα 2.1 Διάγραμμα πολυδιάστατης κλίμακας (multidimensional scaling, MDS) για τον εντοπισμό των ατόμων μη Ευρωπαϊκής καταγωγής. Η μέθοδος περιλαμβάνει τον υπολογισμό της γενετικής απόστασης (genetic distance, DST) για κάθε ζεύγος ατόμων λαμβάνοντας υπόψιν τον αριθμό των πολυμορφισμών για τους οποίους τα δύο άτομα έχουν κανένα, ένα ή δύο κοινά αλληλόμορφα. Άτομα γνωστής γενετικής καταγωγής από το πρόγραμμα HarMap III (CEU (European) – μπλε, YRI (African) – κίτρινο, JPT (Asian) – πράσινο) χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό των ατόμων μη Ευρωπαϊκής καταγωγής της μελέτης TEENAGE (ροζ).

Μετά τον ποιοτικό έλεγχο το δείγμα της μελέτης με διαθέσιμα γενετικά δεδομένα ευρείας σάρωσης αποτελούνταν από 707 άτομα (N κοριτσιών = 395) και 631.948 πολυμορφισμούς (Πίνακας 2.5).

Πίνακας 2.5 Συνοπτική απεικόνιση ποιοτικού ελέγχου

Κριτήριο ποιοτικού ελέγχου	N ατόμων		N πολυμορφισμών	
	παρέμειναν	αποκλείστηκαν	παρέμειναν	αποκλείστηκαν
Αρχικό δείγμα	748	-	693.221	-
Βαθμός καλέσματος γονοτύπων <95%	748	0	693.221	-
Έλεγχος συμφωνίας φύλου	748	0	693.221	-
Βαθμό ετεροζυγωτίας < 32% και > 35%	746	2	693.221	-
Διπλότυπα δείγματα ή/ και άτομα με βαθμό συγγένειας	714	32	693.221	-
Έλεγχος εθνικότητας	707	7 + 2 ¹	693.221	-
Πολυμορφισμοί αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων	707	707	674.349	18.872 ²
Βαθμός καλέσματος: κοινόι πολυμορφισμοί >95% σπάνιοι πολυμορφισμοί >99%	707	707	667.102	7.247
HWE $p < 0,0001$	707	707	663.650	3.452
Συχνότητα αλληλομόρφου <1%	707	707	632.037	31.613
Τελικό δείγμα	707	-	631.948	-

¹ Τα δύο από τα 9 άτομα μη Ευρωπαϊκής καταγωγής παρουσίασαν επίσης αυξημένο βαθμό ετεροζυγωτίας.

² Πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στο φυλετικό χρωμόσωμα X.

Η πληθυσμιακή διαστρωμάτωση μπορεί επίσης να αποτελέσει έναν σημαντικό συγχυτικό παράγοντα κατά την διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ της γενετικής ποικιλομορφίας και του φαινότυπου προς διερεύνηση και να οδηγήσει στην εμφάνιση ψευδώς-θετικών συσχετίσεων (365). Η ανάλυση κύριων συνιστωσών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό των ατόμων αποκλίνουσας γενετικής καταγωγής (366, 367) συνδυάζοντας τα γενετικά δεδομένα των τεσσάρων πληθυσμών του προγράμματος HarMap III με αυτά των ατόμων της μελέτης. Στη συνέχεια, οι κύριες συνιστώσες χρησιμοποιούνται ως συγχυτικοί παράγοντες κατά την διερεύνηση συσχετίσεων μεταξύ των γενετικών δεδομένων και του φαινότυπου. Στη μελέτη TEENAGE δεν υπήρξε ένδειξη πληθυσμιακής διαστρωμάτωσης, οπότε σε καμία από τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν δεν χρησιμοποιήθηκαν οι κύριες συνιστώσες ως συγχυτικοί παράγοντες.

2.8.4 | ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ

Προσομοίωση ή πρόβλεψη γονοτύπων (imputation) (368) είναι ο ορισμός που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την διαδικασία πρόβλεψης ή απόδοσης των γονοτύπων, οι οποίοι δεν έχουν γονοτυπηθεί απευθείας σε ένα δείγμα ατόμων. Αναφέρεται στην διαδικασία κατά την οποία ένα σύνολο απλότυπων αναφοράς για μία σειρά πολυμορφισμών χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη γονοτύπων πολυμορφισμών σε ένα δείγμα ατόμων τα οποία έχουν γονοτυπηθεί για ένα υποσύνολο πολυμορφισμών. Η σειρά των πολυμορφισμών μπορεί να καλύπτει ολόκληρο το γονιδίωμα ή μία εστιασμένη περιοχή του γονιδιώματος. Τα πλεονεκτήματα της προσομοίωσης περιλαμβάνουν: 1) την ενίσχυση της ισχύος μίας μελέτης συσχέτισης του γονιδιώματος αυξάνοντας των αριθμό των πολυμορφισμών, 2) την μεγαλύτερη ανάλυση μίας περιοχής του γονιδιώματος, η οποία παρουσιάζει συσχέτιση με ένα φαινότυπο, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα της άμεσης ανίχνευσης του αιτιολογικού πολυμορφισμού, που είναι υπεύθυνος για την συσχέτιση αυτή της περιοχής με τον φαινότυπο προς διερεύνηση και 3) την διευκόλυνση διεξαγωγής μετα-αναλύσεων μεταξύ μελετών στις οποίες έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικοί τύποι μικροσυστοιχιών για την απευθείας γονοτύπηση των δειγμάτων (άρα έχουν και διαφορετικό σύνολο πολυμορφισμών που έχουν γονοτυπηθεί απευθείας).

Στην μελέτη TEENAGE, η πρόβλεψη των πολυμορφισμών πραγματοποιήθηκε με χρήση των απλότυπων (120 απλότυποι για μία σειρά πολυμορφισμών κατά μήκος του γονιδιώματος) 60 ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής (CEU) του προγράμματος HarMap II με χρήση του λογισμικού Impute v1 (369).

2.8.5 | ΚΟΙΝΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Στα άτομα της μελέτης TEENAGE διερευνήθηκε η επίδραση ήδη γνωστών κοινών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ (32 πολυμορφισμοί) (250) και την παιδική

παχυσαρκία (2 πολυμορφισμοί) (246). Στον **Πίνακα 2.6** παρουσιάζονται οι πολυμορφισμοί που επιλέχθηκαν προς διερεύνηση.

Πίνακας 2.6 Γνωστοί πολυμορφισμοί για τον ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246)

Πολυμορφισμός	Κοντινό γονίδιο	Χρ	Θέση (bp)
GIANT (250)			
rs1558902	FTO	16	52361075
rs2867125	TMEM18	2	612827
rs571312	MC4R	18	55990749
rs10938397	GNPDA2	4	44877284
rs10767664	BDNF	11	27682562
rs2815752	NEGR1	1	72585028
rs7359397	SH2B1	16	28793160
rs9816226	ETV5	3	187317193
rs3817334	MTCH2	11	47607569
rs29941	KCTD15	19	39001372
rs543874	SEC16B	1	176156103
rs987237	TFAP2B	6	50911009
rs7138803	FAIM2	12	48533735
rs10150332	NRXN3	14	79006717
rs713586	RBJ	2	25011512
rs12444979	GPRC5BC	16	19841101
rs2241423	MAP2K5	15	65873892
rs2287019	QPCTL	19	50894012
rs1514175	TNNI3K	1	74764232
rs13107325	SLC39A8	4	103407732
rs2112347	FLJ35779	5	75050998
rs10968576	LRRN6C	9	28404339
rs3810291	TMEM160	19	52260843
rs887912	FANCL	2	59156381
rs13078807	CADM2	3	85966840
rs11847697	PRKD1	14	29584863
rs2890652	LRP1B	2	142676401
rs1555543	PTBP2	1	96717385
rs4771122	MTIF3	13	26918180
rs4836133	ZNF608	5	124360002
rs4929949	RPL27A	11	8561169
rs206936	NUDT3	6	34410847
EGG (246)			
rs9568856	OLFM4	13	52962982
rs9299	HOXB5	17	44024429

Χρ: Χρωμόσωμα, bp: base pairs (ζεύγη βάσεων).

Προκειμένου να διερευνηθεί η αθροιστική επίδραση των πολυμορφισμών αυτών, εκτιμήθηκε ο δείκτης γενετικής προδιάθεσης ‘Genetic Risk Score – 34 (GRS34)’ αθροίζοντας τα αλληλόμορφα κινδύνου για κάθε άτομο χωριστά. Για τους πολυμορφισμούς, οι οποίοι προσομοιώθηκαν, χρησιμοποιήθηκε η βέλτιστη πρόβλεψη γονοτύπων (το κατώφλι της πιθανότητας γονοτύπων ορίστηκε στο 0,8). Δεδομένου ότι έχει προταθεί ότι η στάθμιση των αλληλομόρφων ίσως έχει περιορισμένη επίδραση (370), τα αλληλόμορφα κινδύνου δεν σταθμίστηκαν για τα ατομικά μεγέθη επίδρασής τους.

2.8.6 | DE NOVO ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΜΕ ΈΝΔΕΙΞΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΒΡΑΧΙΟΝΑ

Η μελέτη TEENAGE συμμετείχε στο δεύτερο στάδιο επαλήθευσης (de novo replication) της μετα-ανάλυσης μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος με την περιφέρεια βραχίονα (371). Στα άτομα της μελέτης πραγματοποιήθηκε de novo γονοτύπηση για 23 πολυμορφισμούς (**Πίνακας 2.7**) με χρήση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (real time PCR) και τη χρήση iPLEX™ Gold Assay (Sequenom® Inc.) στο ερευνητικό κέντρο Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, UK. Για το σχεδιασμό της αντίδρασης ανίχνευσης μονο-νουκλεοτιδικού πολυμορφισμού χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά eXTEND suite και MassARRAY Assay Design software v3.1 (Sequenom® Inc).

Η αντίδραση ενίσχυσης πραγματοποιήθηκε σε τελικό όγκο 5 μ L, όπου περιέχονταν ~ 0,06 - 0,4 ng gDNA, 100 nM για κάθε εκκινητή, 500 μ M για κάθε ολιγο-νουκλεοτίδιο (dNTP), 1,25 x PCR buffer (Qiagen), 1,625 mM $MgCl_2$ και 1U πολυμεράσης HotStar Taq® (Qiagen). Οι συνθήκες της αντίδρασης ήταν οι εξής: θέρμανση των δειγμάτων στους 94 °C για 15 λεπτά, ακολούθησαν 45 κύκλοι στους 94 °C για 20 δευτερόλεπτα, 56 °C για 30 δευτερόλεπτα και στους 72 °C για 1 λεπτό, και τελικά επιμήκυνση των εκκινητών στους 72 °C για 3 λεπτά. Για τα μη ενσωματωμένα ολιγονουκλεοτίδια (dNTPs) πραγματοποιήθηκε πέψη SAP πριν από την ειδική επιμήκυνση των αλληλομόρφων στο iPLEX™ Gold με τα δι-

δεόξυ-ολιγονουκλεοτίδια (ddNTPs) χρησιμοποιώντας ένα iPLEX Gold reagent kit (Sequenom® Inc.). Η πέψη SAP και η επέκταση πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η συγκέντρωση των εκκινητών στην αντίδραση των επέκτασης ήταν μεταξύ 0,7 – 1,8 μ M και εξαρτιόνταν από τη μάζα του εκκινητή.

Τα προϊόντα της ενίσχυσης αφαλατώθηκαν και απαλλάχθηκαν σε ένα SpectroCHIP με τη χρήση του MassARRAY Nanodispenser πριν από την ανάλυση MALDI-TOF. Οι γονότυποι αντιστοιχήθηκαν αυτόματα και επιβεβαιώθηκαν με τη χρήση του λογισμικού MassARRAY TyperAnalyzer software v4.0 (Sequenom® Inc.).

Πίνακας 2.8 Πολυμορφισμοί που επιλέχθηκαν για de novo γονοτύπηση στην μελέτη TEENAGE στα πλαίσια της μετα-ανάλυσης μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος με την περιφέρεια βραχίονα (371)

Πολυμορφισμός	Χρωμόσωμα	Θέση (bp)	Αλληλόμορφα	
			Κινδύνου	Κοινό
rs13097456	3	198756854	T	A
rs9997081	4	109346002	T	A
rs4240644	8	10201669	G	A
rs17665125	2	20827120	T	A
rs8043805	16	77911400	G	A
rs11908586	20	49202621	G	A
rs4821182	22	32498478	T	C
rs219145	2	33065018	G	C
rs1727302	12	122198883	G	A
rs7176881	15	38054128	T	C
rs7178929	15	59691743	G	A
rs11638366	15	96627749	T	C
rs4833582*	4	119641561	T	C
rs1478786	3	107243063	T	C
rs2399060	3	107245050	T	C
rs9845279	3	158795136	G	C
rs13133212	4	105192645	G	C
rs13243613	7	86529190	T	C
rs1476587	7	86534650	G	A
rs7837164*	8	14510052	T	C
rs2132589	8	86322348	G	A
rs10090196	8	86327248	T	C
rs9939609	16	53820527	A	T

* Στην μελέτη TEENAGE επειδή η γονοτύπηση για τους πολυμορφισμούς rs7837164 και rs4833582 δεν ήταν εφικτή, πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση των αντικαταστατών τους rs483161 ($r^2 = 1$) και rs10018120 ($r^2 = 1$).

2.9 | ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ($\pm$ τυπική απόκλιση), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτα ή/και σχετικά ποσοστά. Η κανονική κατανομή των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov και με οπτική αξιολόγηση των ιστογραμμάτων των μεταβλητών. Οι μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή μετατράπηκαν στους φυσικούς λογάριθμους τους ($\ln$). Οι διαφορές στις αναλογίες των κατηγορικών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με τον έλεγχο χ^2 (chi-squared test). Η σύγκριση των μέσων τιμών των συνεχών μεταβλητών ανάμεσα σε υπο-ομάδες του δείγματος έγινε με τη χρήση του Student's t test και της ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA). Ο έλεγχος για το συνολικό σφάλμα τύπου I πραγματοποιήθηκε με τη διόρθωση Bonferroni. Οι δυαδικές συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκαν με το συντελεστή συσχέτισης Pearson (r).

Η συσχέτιση των διατροφικών παραγόντων με συνεχείς (ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, λόγος περιφέρειας μέσης/ύψος) και κατηγορικές μεταβλητές [κίνδυνος υπέρβαρου (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων ατόμων) και κίνδυνος παχυσαρκίας (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων) – ομάδα αναφοράς άτομα φυσιολογικού βάρους] μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων) στο σύνολο του δείγματος και στο σύνολο εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων διερευνήθηκε με το ακόλουθο μοντέλο γραμμικής ή λογαριθμικής παλινδρόμησης:

$$\begin{aligned} \text{Δείκτης παχυσαρκίας} = & \alpha + \beta_{\delta} * \text{διατροφικός παράγοντας} + \\ & (\text{συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία,} \\ & \text{στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων}) \end{aligned}$$

Η συχνότητα των μελετώμενων πολυμορφισμών συγκρίθηκε με την αναμενόμενη συχνότητα σύμφωνα με την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE).

Όλοι οι πολυμορφισμοί ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg. Μοντέλα γραμμικής και λογαριθμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της συσχέτισης γενετικών παραγόντων με συνεχείς (ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, λόγος περιφέρειας μέσης/ύψος) και κατηγορικές μεταβλητές [κίνδυνος υπέρβαρου (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων ατόμων) και κίνδυνος παχυσαρκίας (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων) – ομάδα αναφοράς άτομα φυσιολογικού βάρους] δείκτες παχυσαρκίας λαμβάνοντας υπόψη το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία.

$$\text{Δείκτης παχυσαρκίας} = \alpha + \beta_{\gamma} * \text{γενετικός παράγοντας} + \\ (\text{συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία})$$

Επιπλέον, έλεγχος για το στάδιο Tanner δεν τροποποίησε τα αποτελέσματα, οπότε παρουσιάζονται μόνο τα αποτελέσματα μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία. Οι συγχυτικοί αυτοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν και στις μετα-αναλύσεις των GIANT (250) και EGG consortium (246) για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία αντίστοιχα.

Η διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων γενετικών-διατροφικών παραγόντων στον ΔΜΣ πραγματοποιήθηκε για το σύνολο των ατόμων πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων σύμφωνα με το ακόλουθο μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης λαμβάνοντας υπόψη το προσθετικό μοντέλο κληρονόμησης και μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων):

$$\Delta\text{ΜΣ} = \alpha + \beta_{\alpha} * \text{γενετικός} \times \text{περιβαλλοντικός παράγοντας} + \\ \beta_{\gamma} * \text{γενετικός παράγοντας} + \beta_{\delta} * \text{διατροφικός παράγοντας} + \\ (\text{συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία,} \\ \text{στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων})$$

Στη συνέχεια, οι αλληλεπιδράσεις, οι οποίες ήταν σημαντικές σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας ($p < 0,05$), διερευνήθηκαν σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο διερευνήθηκε η συσχέτιση του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα με τον ΔΜΣ ανά γονότυπο γενετικού παράγοντα σύμφωνα με προαναφερθέν μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης. Στο δεύτερο στάδιο, οι συνεχείς

διατροφικοί παράγοντες μετατράπηκαν σε δίτιμες κατηγορικές μεταβλητές (για παράδειγμα χαμηλή και υψηλή πρόσληψη/κατανάλωση σύμφωνα με την διάμεσο). Στη συνέχεια τα άτομα στρωματοποιήθηκαν ανά κατηγορία πρόσληψης/κατανάλωσης διατροφικού παράγοντα και διερευνήθηκε ξανά η συσχέτιση του κάθε γενετικού παράγοντα με τον ΔΜΣ λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό μοντέλο κληρονομικότητας και μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία.

Ο αποκλεισμός των υπο-αναφορέων είχε ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση ενός σημαντικού ποσοστού του δείγματος της μελέτης, με αποτέλεσμα η διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων στον κίνδυνο υπέρβαρου ή/και παχυσαρκίας να μην είναι πάντοτε εφικτή.

Η στατιστική σημαντικότητα σε όλους τους ελέγχους εκτιμήθηκε σε (οριακό) επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$. Επιπλέον, για τις αναλύσεις που περιλάμβαναν γενετικούς παράγοντες, η στατιστική σημαντικότητα εκτιμήθηκε και σε επίπεδο διορθωμένο για το πλήθος των ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν [$p = 0,05 / N$ πολυμορφισμών ($\sim 2,5$ εκατομμύρια), $p < 5 * 10^{-8}$].

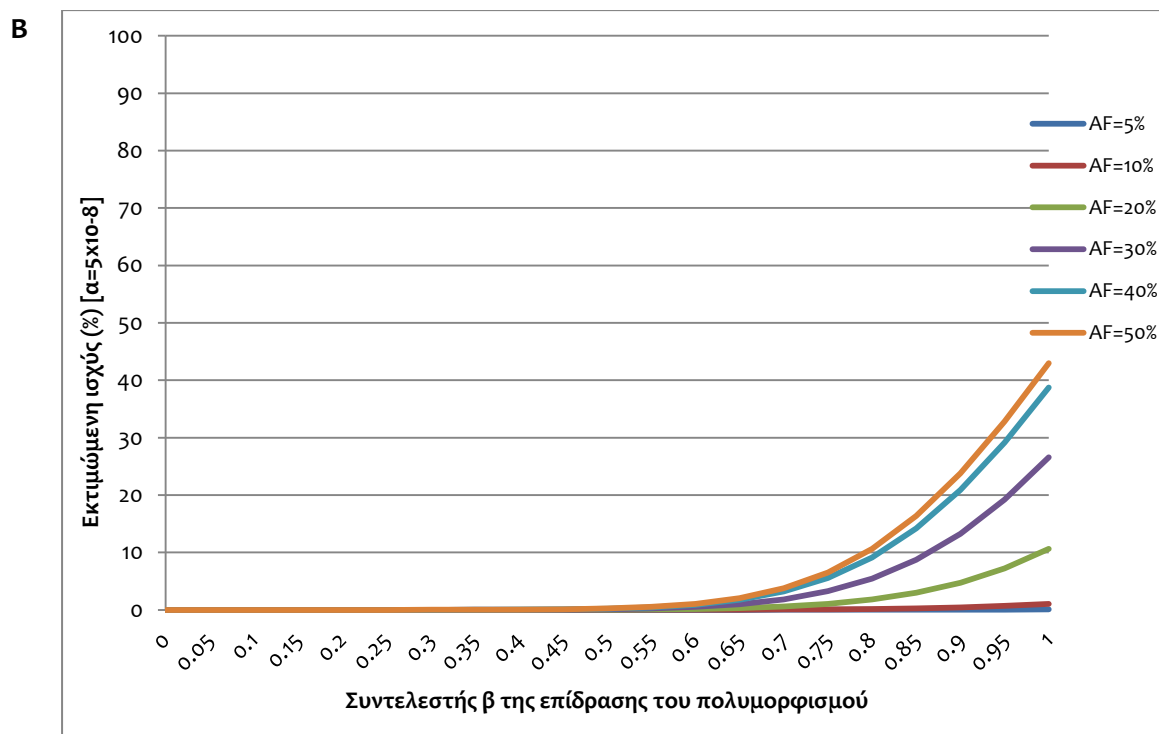
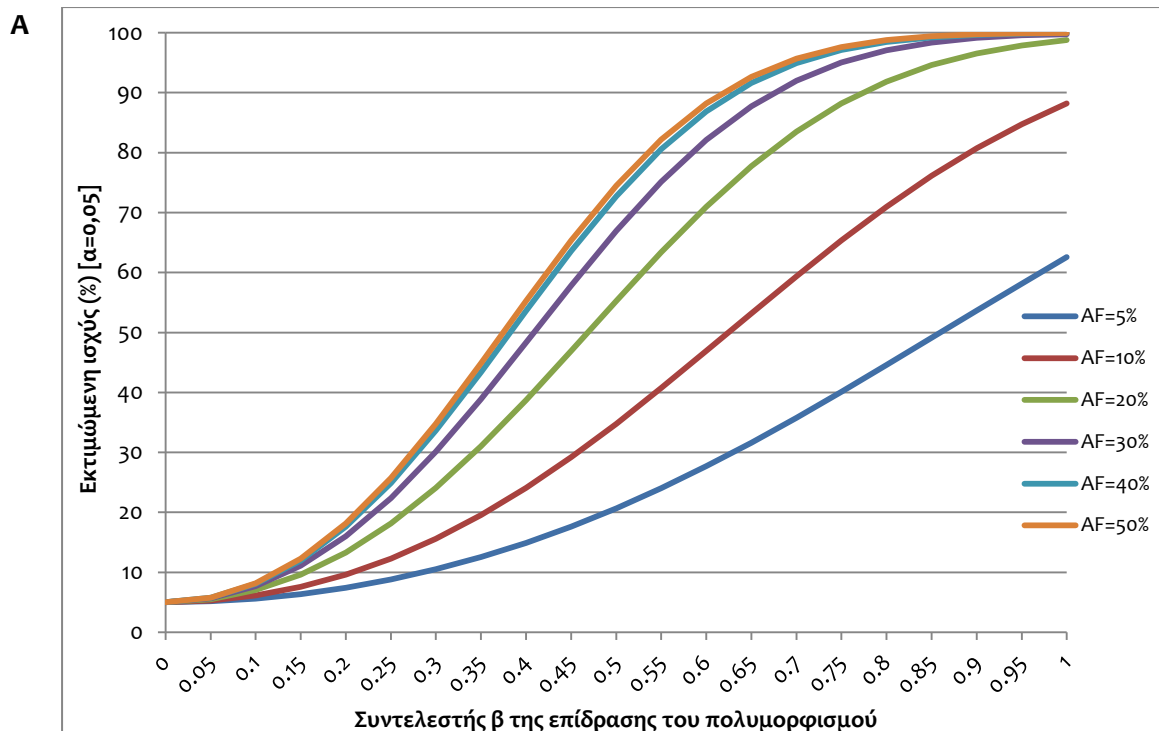
Για την στατιστική ανάλυση των φαινοτυπικών κυρίως δεδομένων και ορισμένων γενετικών (δείκτης γενετικής προδιάθεσης και διαχείριση αποτελεσμάτων γενετικών αναλύσεων) χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά προγράμματα PASW Statistics 18.0, STATA-11 (StataCorp, College Station, TX) και R (<http://www.r-project.org/>). Για την διερεύνηση της επίδρασης των πολυμορφισμών στους δείκτες παχυσαρκίας χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SNPTTEST v2, όπου λαμβάνεται υπόψιν η αβεβαιότητα των γονοτύπων οι οποίοι έχουν προκύψει από την προσομοίωση (372). Το λογισμικό Plink (364) χρησιμοποιήθηκε για την διερεύνηση της επίδρασης των πολυμορφισμών στους δείκτες παχυσαρκίας καθώς και για την διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών με τους διατροφικούς παράγοντες στους φαινότυπους.

2.10 | ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΙΣΧΥΟΣ

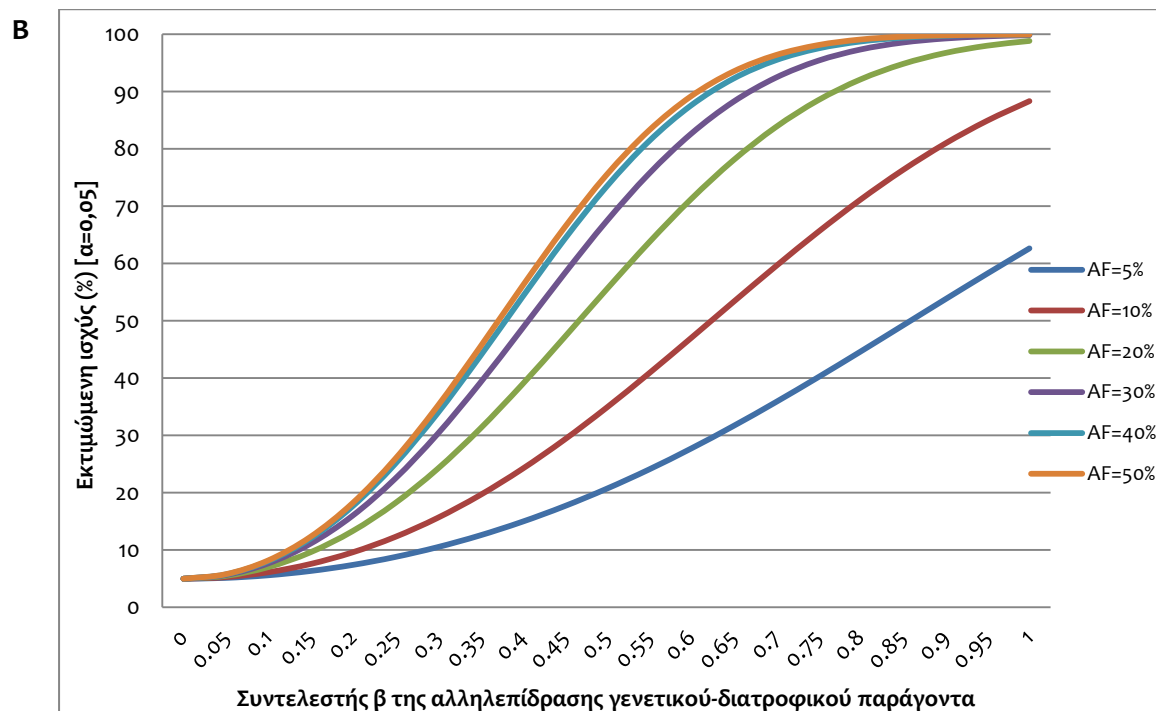
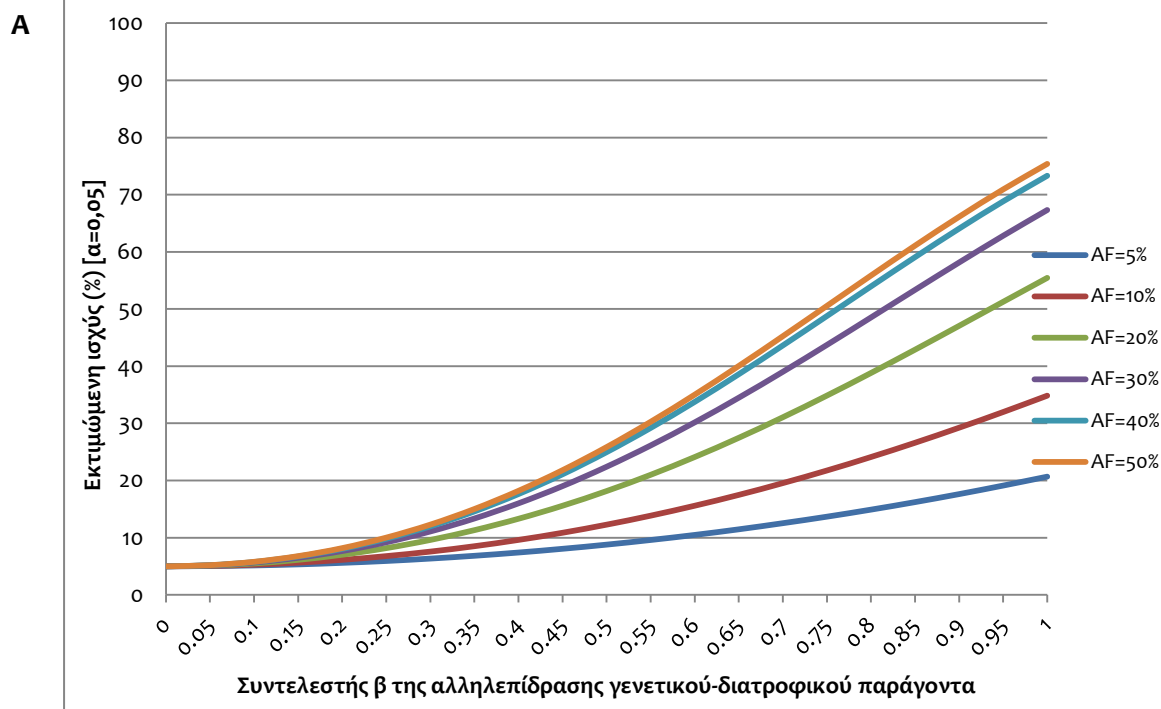
Η ισχύς των αναλύσεων της παρούσας έρευνας υπολογίστηκε με χρήση του λογισμικού Quanto v1.2.4 (<http://hydra.usc.edu/gxe/>). Στις **Εικόνες 2.2, 2.3 και 2.4** παρουσιάζεται η εκτιμώμενη ισχύς του δείγματος για τον εντοπισμό γενετικών παραγόντων και αλληλεπιδράσεων γενετικών-διατροφικών παραγόντων αντίστοιχα.

Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος ($N = 707$), η ισχύς της μελέτης TEENAGE για την επιβεβαίωση των πολυμορφισμών των GIANT (250) και EGG consortium (246) ακόμη και σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας ήταν περιορισμένη πόσο μάλλον για τον εντοπισμό νέων περιοχών του γονιδιώματος (**Εικόνα 2.2**). Για τον εντοπισμό πολυμορφισμών με μεγέθη επίδρασης αντίστοιχα με αυτά που δημοσιεύθηκαν στην μετα-ανάλυση του GIANT consortium για τον ΔΜΣ (250), θα απαιτούνταν ένα μέγεθος δείγματος το οποίο κυμαίνεται από μερικές χιλιάδες σε μερικές εκατοντάδες χιλιάδες άτομα για την εξασφάλιση ισχύος μεγαλύτερης του 80%.

Ο εντοπισμός αλληλεπιδράσεων γενετικών-διατροφικών παραγόντων, όπου τόσο το μέγεθος της επίδρασης του καθενός όσο το μέγεθος της συνδυαστικής τους επίδρασης είναι χαμηλό έως μέτριο, απαιτεί ακόμη μεγαλύτερα μεγέθη δείγματος για την εξασφάλιση της απαραίτητης ισχύος. Η ισχύς της μελέτης TEENAGE ήταν επίσης περιορισμένη για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων όταν οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν σε ολόκληρο το δείγμα (**Εικόνα 2.3**) και περιορίστηκε επιπλέον μετά τον αποκλεισμό των ατόμων με μη αληθοφανείς καταγραφές ενεργειακής πρόσληψης.

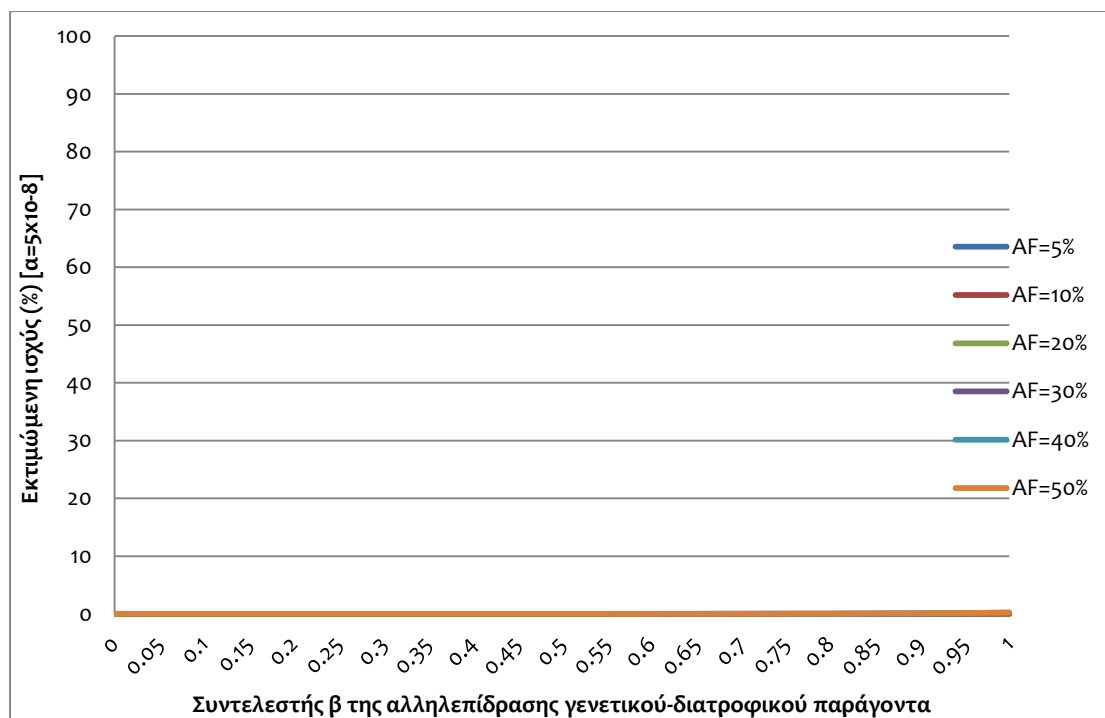


Εικόνα 2.2 Εκτιμώμενη ισχύς των αναλύσεων σε δείγμα 707 ατόμων για εύρος επίδρασης (β) του πολυμορφισμού. Οι γραμμές αντιπροσωπεύουν διαφορετικές συχνότητες του αλληλομόρφου κινδύνου (AF: allele frequency) για A) οριακό επίπεδο σημαντικότητας ($\alpha = 0,05$) και B) διορθωμένο για τον πλήθος των ελέγχων που διεξήχθησαν επίπεδο σημαντικότητας ($\alpha = 5 \cdot 10^{-8}$).

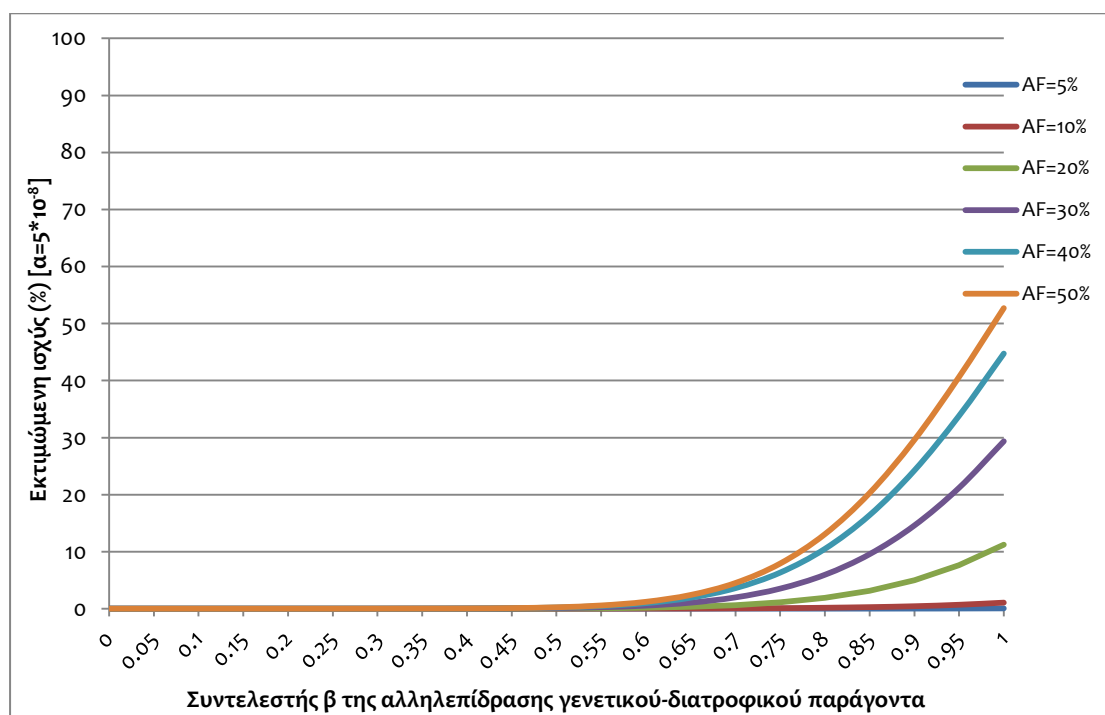


Εικόνα 2.3 Εκτιμώμενη ισχύς των αναλύσεων σε δείγμα 707 ατόμων για εύρος αλληλεπίδρασης (β) γενετικού-διατροφικού παράγοντα λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο. Οι γραμμές αντιπροσωπεύουν διαφορετικές συχνότητες του αλληλομόρφου κινδύνου (AF: allele frequency) για δύο διαφορετικές τιμές της τυπικής απόκλισης της εξαρτημένης μεταβλητής A) 0,5 και B) 1 σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας ($\alpha = 0,05$).

A



B



Εικόνα 2.4 Εκτιμώμενη ισχύς των αναλύσεων σε δείγμα 707 ατόμων για εύρος αλληλεπίδρασης (β) γενετικού-διατροφικού παράγοντα σύμφωνα λαμβάνοντας υπόψιν το γενετικό μοντέλο. Οι γραμμές αντιπροσωπεύουν διαφορετικές συχνότητες του αλληλομόρφου κινδύνου (AF: allele frequency) για δύο διαφορετικές τιμές της τυπικής απόκλισης της εξαρτημένης μεταβλητής A) 0,5 και B) 1 σε διορθωμένο για το πλήθος των ελέγχων που διεξήχθησαν επίπεδο σημαντικότητας ($\alpha = 5 \times 10^{-8}$).

3 | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

3.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά των Παιδιών της Μελέτης TEENAGE	102
3.2 Διατροφικοί Παράγοντες και Δείκτες Παχυσαρκίας: μελέτη TEENAGE	109
3.2.1 Ενέργεια, Σύσταση της Δίαιτας, Ομάδες Τροφίμων & Γευματικές Συνήθειες	109
3.2.2 Συσχετίσεις Ενέργειας, Σύστασης της Δίαιτας, Ομάδων Τροφίμων & Γευματικών Συνηθειών σε Δείκτες Παχυσαρκίας	114
3.2.3 Διατροφικοί Δείκτες και Συσχέτιση με Δείκτες Παχυσαρκίας	121
3.3 Γενετικοί Παράγοντες και Δείκτες Παχυσαρκίας: μελέτη TEENAGE	132
3.3.1 Αναζήτηση Νέων Πολυμορφισμών για Δείκτες Παχυσαρκίας	132
3.3.2 Επίδραση Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία σε Δείκτες Παχυσαρκίας	139
3.3.3 Αθροιστική Επίδραση Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία σε Δείκτες Παχυσαρκίας	151
3.3.4 Αναζήτηση Πολυμορφισμών που Σχετίζονται με την Περιφέρεια Βραχίονα: Ευρήματα της Ευρείας Μετα-ανάλυσης (371) & της Μελέτης TEENAGE	154
3.4 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών – Διατροφικών Παραγόντων στον ΔΜΣ: μελέτη TEENAGE	158
3.4.1 Αλληλεπιδράσεις Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία με Διατροφικούς παράγοντες στον ΔΜΣ	158
3.4.2 Αλληλεπιδράσεις του Δείκτη Γενετικής Προδιάθεσης για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία με Διατροφικούς παράγοντες στον ΔΜΣ	226

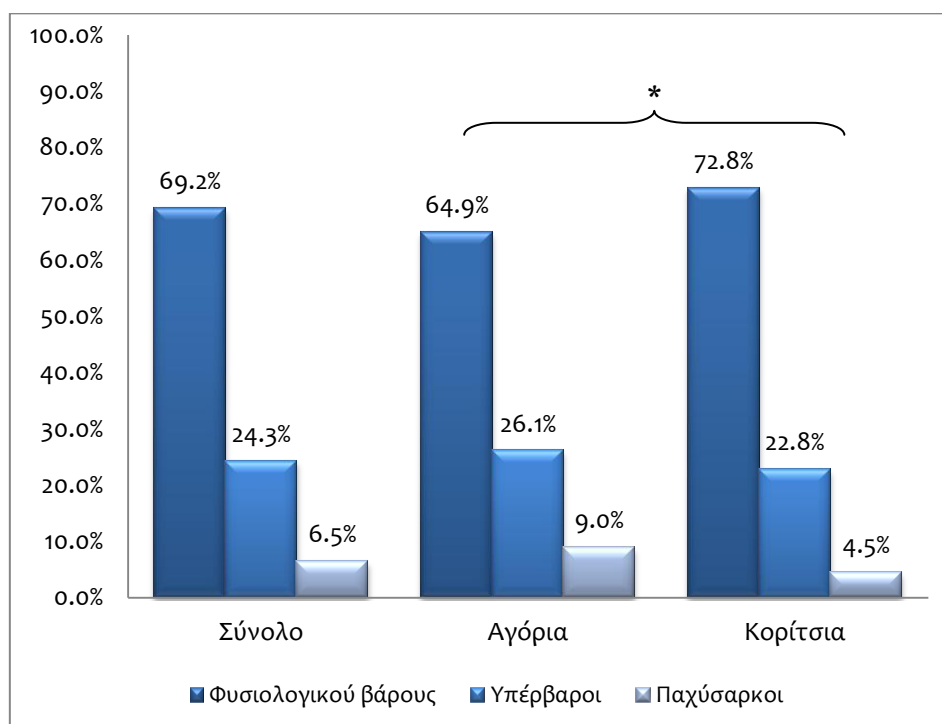
3.1 | ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΠΑΙΔΙΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ TEENAGE

Στον Πίνακα 3.1 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του συνόλου των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο. Συνολικά στην μελέτη TEENAGE στρατολογήθηκαν 857 (45,2% αγόρια και 54,8% κορίτσια) παιδιά εφηβικής ηλικίας $13,4 \pm 0,9$ ετών. Η μέση τιμή του ΔΜΣ (kg/m^2) για το σύνολο των ατόμων ήταν $21,3 \pm 3,6$ και δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων (αγόρια: $21,5 \pm 3,8$ και κορίτσια $21,1 \pm 3,4$, $p = 0,110$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών παρατηρήθηκαν για το βάρος (kg) ($57,9 \pm 13,3$ και $54,3 \pm 10,2$ αντίστοιχα, $p = 7,9 * 10^{-6}$), το ύψος (m) ($1,64 \pm 0,09$ και $1,60 \pm 0,06$ αντίστοιχα, $p = 6,2 * 10^{-10}$), τις περιφέρειες μέσης (cm) ($73,4 \pm 10,1$ και $69,2 \pm 8,1$ αντίστοιχα, $p = 1,6 * 10^{-11}$), ισχίων (cm) ($92,0 \pm 9,5$ και $93,1 \pm 8,3$ αντίστοιχα, $p = 7,9 * 10^{-6}$) και βραχίονα (mm) ($263,1 \pm 35,1$ και $256,4 \pm 33,2$ αντίστοιχα, $p = 0,004$), τους λόγους περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων ($0,80 \pm 0,06$ και $0,74 \pm 0,06$ αντίστοιχα, $p = 2,3 * 10^{-42}$) και περιφέρειας μέσης/ύψος ($0,45 \pm 0,06$ και $0,43 \pm 0,05$ αντίστοιχα, $p = 2,1 * 10^{-6}$), την δερματοπτυχή τρικεφάλου (mm) ($14,6 \pm 7,0$ και $16,4 \pm 6,0$ αντίστοιχα, $p = 8,1 * 10^{-5}$) και το ποσοστό λιπώδους μάζας (%) ($20,2 \pm 10,7$ και $24,7 \pm 6,6$ αντίστοιχα, $p = 2,0 * 10^{-13}$).

Ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας σύμφωνα με τις οριακές τιμές της IOTF (7) για τον ΔΜΣ στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE ήταν 24,3% και 6,5% αντίστοιχα [τα λιποβαρή παιδιά (4,2%) συμπεριλήφθηκαν στα παιδιά φυσιολογικού βάρους]. Ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας διέφερε στατιστικά σημαντικά ($p = 0,008$) μεταξύ των δύο φύλων και ήταν μεγαλύτερος στα αγόρια (26,1% και 9,0% αντίστοιχα) συγκριτικά με τα κορίτσια (22,8% και 4,5% αντίστοιχα) (Εικόνα 3.1).

Πίνακας 3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο

	Σύνολο		Αγόρια		Κορίτσια		p
	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	
N (%)	857		387 (45.2%)		470 (54.8%)		
Στάδιο Tanner (III-V)	91,3%		87,9%		94,0%		
Ηλικία (έτη)	13,4	0,9	13,4	0,9	13,5	0,9	0,482
Βάρος (kg)	55,9	11,8	57,9	13,3	54,3	10,2	$7,9 * 10^{-6}$
Ύψος (m)	1,62	0,08	1,64	0,09	1,60	0,06	$6,2 * 10^{-10}$
ΔΜΣ (kg/m ²)	21,3	3,6	21,5	3,8	21,1	3,4	0,110
Περιφέρεια μέσης (cm)	71,1	9,3	73,4	10,1	69,2	8,1	$1,6 * 10^{-11}$
Περιφέρεια ισχίων (cm)	92,5	9,0	91,7	9,5	93,1	8,6	0,021
Περιφέρεια μέσης / Περιφέρεια ισχίων	0,77	0,06	0,80	0,06	0,74	0,06	$2,3 * 10^{-42}$
Περιφέρεια μέσης / Ύψος	0,44	0,05	0,45	0,06	0,43	0,05	$2,1 * 10^{-06}$
Περιφέρεια βραχίονα (mm)	259,4	34,2	263,1	35,1	256,4	33,2	0,004
Δερματοπτυχή τρικεφάλου (mm)	15,6	6,6	14,6	7,0	16,4	6,0	$8,1 * 10^{-05}$
Δερματοπτυχή υποωμοπλατταίου (mm)	12,7	7,2	12,5	8,5	12,9	5,9	0,370
Δερματοπτυχή υπερλαγόνιου (mm)	17,5	10,2	17,4	11,7	17,7	8,7	0,674
Λιπώδης μάζα (%)	22,7	8,9	20,2	10,7	24,7	6,6	$2,0 * 10^{-13}$

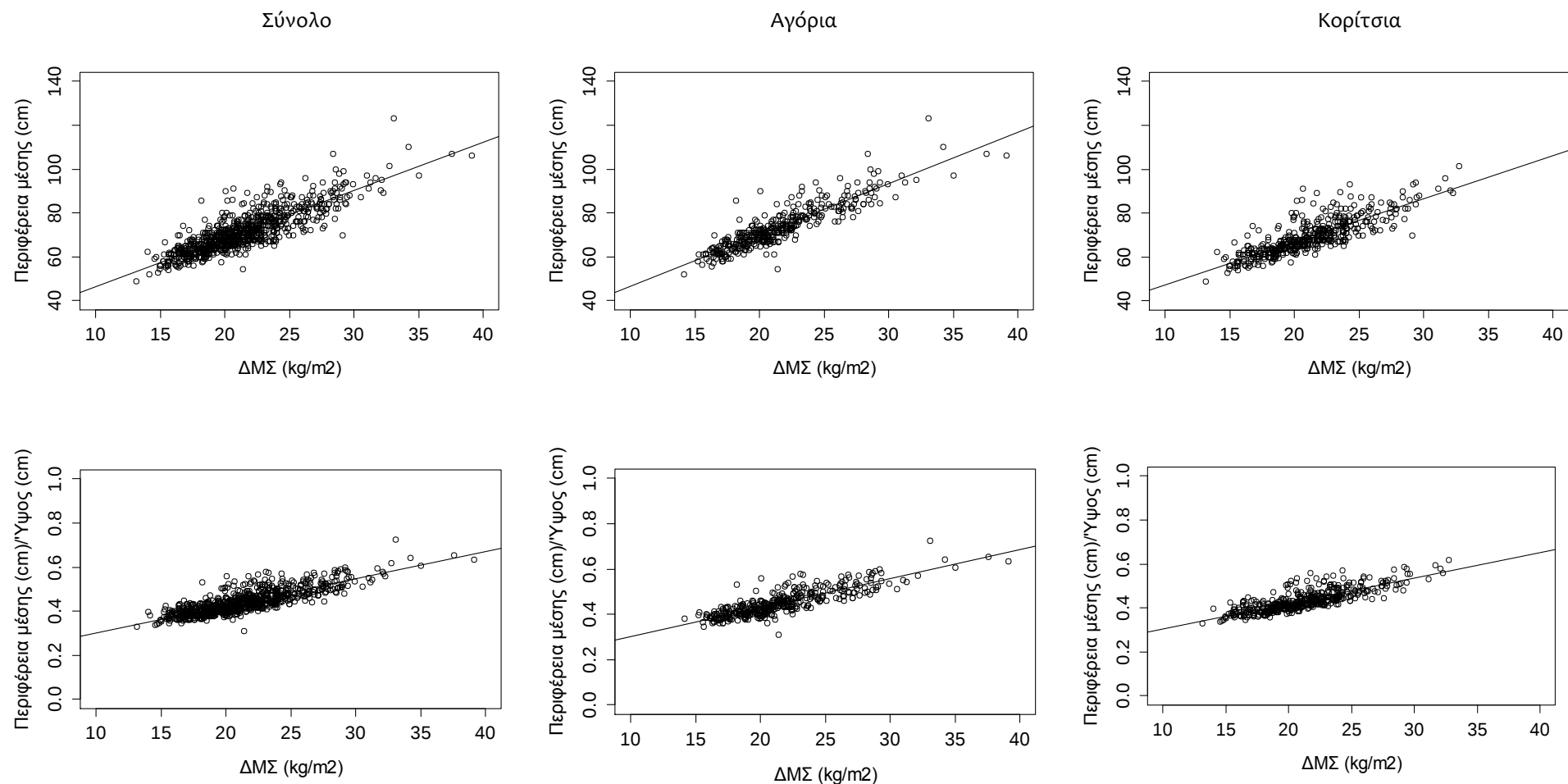


Εικόνα 3.1 Επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας σύμφωνα με τις οριακές τιμές της IOTF (7) για τον ΔΜΣ (kg/m²).

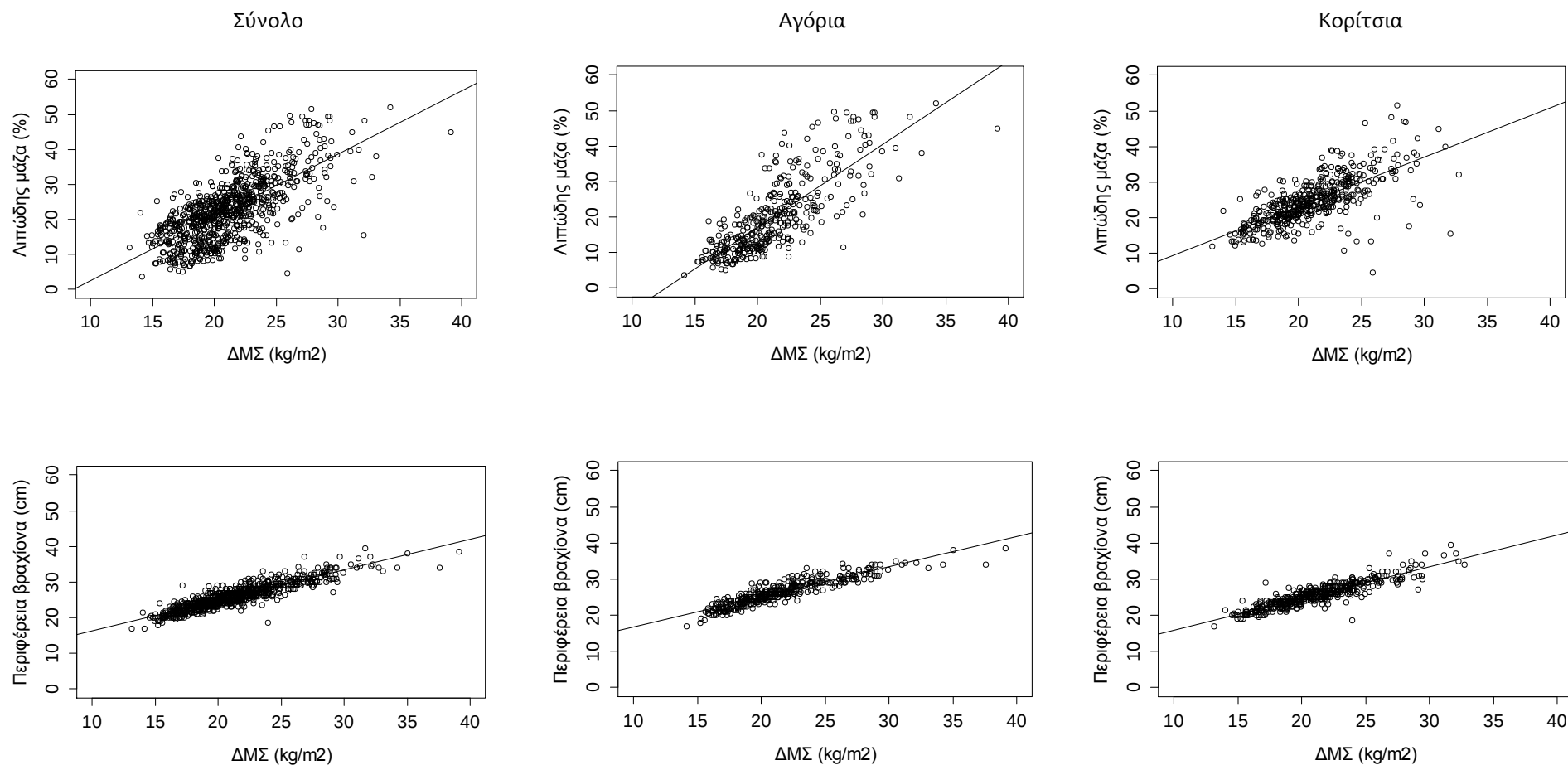
* Ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων ($p < 0,05$).

Στις **Εικόνες 3.2** και **3.3** παρουσιάζονται τα διαγράμματα συσχέτισης του ΔΜΣ με την περιφέρεια μέσης, τον λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος, την περιφέρεια βραχίονα και το ποσοστό λιπώδους μάζας. Παρατηρήθηκε ισχυρή γραμμική συσχέτιση του ΔΜΣ με όλους τους ανθρωπομετρικούς δείκτες ($p < 2,2 \cdot 10^{-16}$), ενώ οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ του ΔΜΣ και όλων των ανθρωπομετρικών δεικτών δεν διέφεραν για τα δύο φύλα.

Στον **Πίνακα 3.2** παρουσιάζονται οι συγκεντρώσεις δεικτών γλυκαιμικού ελέγχου, στοιχείων του λιπιδαιμικού προφίλ, δεικτών φλεγμονής, κυτταροκινών του λιπώδους ιστού και η αρτηριακή πίεση για το σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά κατηγορία ΔΜΣ. Σημαντικές διαφορές μεταξύ των φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων εφήβων παρατηρήθηκαν για την συγκέντρωση ινσουλίνης ($10,5 \pm 4,3$ έναντι $13,4 \pm 5,2$



Εικόνα 3.2 Συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της περιφέρειας μέσης και του λόγου περιφέρειας μέσης/ύψος στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο



Εικόνα 3.3 Συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της περιφέρειας βραχίονα και της λιπώδους μάζας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο

Πίνακας 3.2 Δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου, λιπιδαιμικό προφίλ, κυτταροκίνες του λιπώδους ιστού, δείκτες φλεγμονής και αρτηριακή πίεση στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά κατηγορία ΔΜΣ

Σύνολο		Φυσιολογικού βάρους		Υπέρβαροι		Παχύσαρκοι		p	
Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση		
N = 857		N = 593		N = 208		N = 56			
Δείκτες γλυκαιμικού ελέγχου									
Γλυκόζη (mmol/l)	4,5	0,5	4,5	0,5	4,5	0,5	4,5	0,4	0,571
Ινσουλίνη (uU/ml)	11,4	4,8	10,5 ^α	4,3	13,4 ^β	5,2	15,5 ^γ	5,1	3,5 * 10 ⁻¹⁸
HOMA-IR	2,3	1,0	2,1 ^α	0,9	2,7 ^β	1,2	3,1 ^β	1,1	4,5 * 10 ⁻¹⁶
Λιπιδαιμικό προφίλ									
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	157,7	24,9	158,1	24,4	155,8	24,3	160,7	31,4	0,440
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	89,9	21,1	89,2	20,4	90,5	21,5	95,6	25,4	0,152
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	55,6	12,2	57,7 ^α	12,0	51,9 ^β	11,0	47,6 ^β	11,2	2,6 * 10 ⁻¹¹
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	59,0	19,3	56,3 ^α	18,1	63,9 ^β	20,2	70,9 ^β	22,3	3,0 * 10 ⁻⁰⁸
Κυτταροκίνες λιπώδους ιστού									
Αντιπονεκτίνη (μg/ml)	16,1	6,9	16,5	6,8	15,3	6,7	14,8	8,1	0,064
Λεπτίνη (ng/ml)	20,3	14,2	16,1 ^α	10,5	27,0 ^β	14,8	40,3 ^γ	18,7	1,0 * 10 ⁻⁴²
Δείκτες φλεγμονής									
Ιντερλευκίνη-6 (pg/ml)	115,3	124,6	114,8	125,1	119,3	122,0	106,3	131,0	0,873
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl)	0,8	1,3	0,6	1,0	1,1	1,6	2,2	1,8	5,4 * 10 ⁻¹⁴
Αρτηριακή πίεση									
Συστολική (mmHg)	118,8	11,8	117,2 ^α	12,0	121,3 ^β	10,5	126,0 ^γ	10,0	9,5 * 10 ⁻¹⁰
Διαστολική (mmHg)	71,3	9,1	70,7 ^α	9,2	72,2	8,8	74,2 ^β	8,7	0,009

^{α,β,γ} Οι τιμές με διαφορετικούς εκθέτες διέφεραν στατιστικά σημαντικά (p < 0.05).

έναντι $15,5 \pm 5,1$, $p = 3,5 * 10^{-18}$), HOMA-IR ($2,1 \pm 0,9$ έναντι $2,7 \pm 1,2$ έναντι $3,1 \pm 1,1$, $p = 4,5 * 10^{-16}$), τριγλυκεριδίων ($56,3 \pm 18,1$ έναντι $63,9 \pm 20,2$ έναντι $70,9 \pm 22,3$, $p = 3,0 * 10^{-8}$), λεπτίνης ($16,1 \pm 10,5$ έναντι $27,0 \pm 1,8$ έναντι $40,3 \pm 18,3$, $p = 1,0 * 10^{-42}$), C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ($0,6 \pm 1,0$ έναντι $1,1 \pm 1,6$ έναντι $2,2 \pm 1,8$, $p = 5,4 * 10^{-14}$), συστολικής ($117,2 \pm 12,0$ έναντι $121,3 \pm 10,5$ έναντι $126,0 \pm 10,0$, $p = 9,5 * 10^{-10}$) και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ($70,7 \pm 9,2$ έναντι $72,2 \pm 8,8$ έναντι $74,2 \pm 8,7$, $p = 0,009$). Για τους δείκτες αυτούς παρατηρήθηκε αύξηση με αύξηση του ΔΜΣ. Οι τιμές HDL-χοληστερόλης διέφεραν επίσης στατιστικά σημαντικά ($57,7 \pm 12,0$ έναντι $51,9 \pm 11,0$ έναντι $47,6 \pm 11,2$, $p = 2,6 * 10^{-11}$) και παρατηρήθηκε μείωσή τους με την αύξηση του ΔΜΣ. Στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις μέσες τιμές γλυκόζης, ολικής και LDL-χοληστερόλης, αντιπυονεκτίνης και ιντερλευκίνης-6 μεταξύ των τριών κατηγοριών του ΔΜΣ ($p > 0,05$).

ΣΥΝΟΨΗ

Στην μελέτη TEENAGE στρατολογήθηκαν 857 (54,8% κορίτσια) παιδιά ηλικίας $13,4 \pm 0,9$ ετών. Η μέση τιμή του ΔΜΣ (kg/m^2) στο σύνολο των ατόμων ήταν $21,3 \pm 3,6$ και δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων. Ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE ήταν 24,3% και 6,5% αντίστοιχα και διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων (αγόρια: 26,1% και 9,0% και κορίτσια: 22,8% και 4,5% αντίστοιχα, $p = 0,008$). Στα άτομα βάρους μεγαλύτερου του φυσιολογικού παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες τιμές δεικτών γλυκαιμικού ελέγχου και φλεγμονής, αρτηριακής πίεσης και λεπτίνης και δυσμενέστερο λιπιδαιμικό προφίλ συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους.

3.2 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η συνολική ενεργειακή πρόσληψη, η πρόσληψη μακρο-θρεπτικών συστατικών και διαιτητικών ινών επιλέχθηκαν προς διερεύνηση στους εφήβους της μελέτης TEENAGE. Ακόμη, από τις 23 ομάδες τροφίμων που αξιολογήθηκαν επιλέχθηκαν προς διερεύνηση οι ακόλουθες ομάδες τροφίμων: επεξεργασμένα και μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά, αναψυκτικά και φρουτοποτά καθώς επίσης και ορισμένες γευματικές συνήθειες: τα μαγειρεμένα γεύματα και το γεύμα τύπου πρωινό, όπως αυτά αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το σύστημα *Tailored*, και η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood. Η επιλογή αυτή βασίστηκε στις συστάσεις της Ειδικής Επιτροπής για την πρόληψη της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας και υπέρβαρου, οι οποίες περιλαμβάνουν μία ισορροπημένη δίαιτα αναφορικά με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών πλούσια σε διαιτητικές ίνες και ασβέστιο, κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σύμφωνα με τις συνιστώμενες ποσότητες και περιορισμό στην κατανάλωση ζαχαρωδών αναψυκτικών καθώς και καθημερινή κατανάλωση πρωινού, συχνή κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων και περιορισμό στην κατανάλωση γευμάτων έξω από το σπίτι σε εστιατόρια/fastfood (71). Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται μόνο τα ευρήματα για αυτούς τους διατροφικούς παράγοντες.

3.2.1 | ΕΝΕΡΓΕΙΑ, ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ, ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Στον Πίνακα 3.3 παρουσιάζονται η μέση ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ημέρα), η πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών (% της συνολικής ενέργειας) και διαιτητικών ινών (gr/ημέρα), η κατανάλωση των προαναφερθέντων ομάδων τροφίμων (μερίδες/ημέρα) και γευματικών συνήθειων στο σύνολο των ατόμων

της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων της διαιτητικής πρόσληψης. Συνολικά 29,0% των εφήβων υπο-ανέφερε την διαιτητική του πρόσληψη (χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη από αυτή που αναμένεται σύμφωνα με τον λόγο ΕΠ/ΕΚ). Αν και η υπο-αναφορά ήταν συχνότερη στα κορίτσια (30,6%) συγκριτικά με τα αγόρια (27,0%), η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,248$). Η μέση τιμή του ΔΜΣ (kg/m^2) των υπο-αναφορέων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των μη υπο-αναφορέων ($23,4 \pm 3,8$ και $20,4 \pm 3,1$ αντίστοιχα, $p = 6,2 * 10^{-31}$). Συνολικά, 19% των εφήβων φυσιολογικού βάρους, 48,6% των υπέρβαρων και 60,7% των παχύσαρκων εφήβων ήταν υπο-αναφορείς ($p = 3,3 * 10^{-21}$).

Η μέση ενεργειακή πρόσληψη στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων ήταν $2052,8 \pm 543,8$ kcal/ημέρα και η μέση πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών (% της ενέργειας) είχε ως εξής: πρωτεΐνες: $14,7 \pm 2,9$, υδατάνθρακες: $44,9 \pm 7,8$ και συνολικά λιπίδια: $41,0 \pm 7,1$ και η μέση πρόσληψη διαιτητικών ινών (g/ημέρα) ήταν ίση με $16,5 \pm 8,4$. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών παρατηρήθηκαν για την συνολική ενεργειακή πρόσληψη ($2248,4 \pm 531,2$ και $1885,3 \pm 497,2$ αντίστοιχα, $p = 6,5 * 10^{-17}$), την πρόσληψη πρωτεϊνών ($15,0 \pm 2,8$ και $14,5 \pm 3,0$ αντίστοιχα, $p = 0,026$) και διαιτητικών ινών ($17,6 \pm 8,6$ και $15,6 \pm 8,2$, $p = 0,003$).

Αναφορικά με τις ομάδες τροφίμων, η κύρια πηγή δημητριακών για τους εφήβους της μελέτης TEENAGE (εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων) ήταν τα επεξεργασμένα δημητριακά ($6,8 \pm 3,4$ μερίδες/ημέρα), ενώ η μέση κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών ήταν πολύ μικρότερη ($0,5 \pm 0,9$ μερίδες/ημέρα). Τα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες επεξεργασμένων δημητριακών ($5,4 \pm 2,7$ και $6,8 \pm 3,4$ αντίστοιχα, $p = 1,6 * 10^{-8}$) και μεγαλύτερες ποσότητες μη επεξεργασμένων δημητριακών ($0,6 \pm 1,1$ και $0,4 \pm 0,9$ αντίστοιχα, $p = 0,031$). Η μέση κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στο σύνολο των ατόμων εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων ήταν ίση με $1,9 \pm 1,9$ μερίδες/ημέρα και η μέση κατανάλωση αναψυκτικών και

φρουτοποτών ήταν $0,5 \pm 0,7$ μερίδες/ημέρα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Η μέση κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό και οικογενειακών γευμάτων στα άτομα με αληθοφανείς αναφορές της διαιτητικής πρόσληψης ήταν $0,8 \pm 0,4$ και $1,4 \pm 0,5$ γεύματα/ημέρα αντίστοιχα, ενώ το 68,7% ανέφερε ότι καταναλώνει γεύματα σε εστιατόρια/fastfood μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα. Διαφορές στη συχνότητα των γευμάτων μεταξύ αγοριών και κοριτσιών παρατηρήθηκαν μόνο για το γεύμα τύπου πρωινό, το οποίο ήταν λιγότερο συχνό στα κορίτσια συγκριτικά με τα αγόρια ($0,8 \pm 0,3$ και $0,8 \pm 0,4$ αντίστοιχα, $p = 0,015$).

Τα προαναφερθέντα διατροφικά χαρακτηριστικά ανά κατηγορία ΔΜΣ πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.4**. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων εφήβων εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων παρατηρήθηκαν μόνο για την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (μερίδες/ημέρα) ($0,4 \pm 0,6$ έναντι $0,6 \pm 0,7$ έναντι $0,4 \pm 0,6$, $p = 0,007$) και την κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων (γεύματα/ημέρα) ($1,5 \pm 0,5$ έναντι $1,3 \pm 0,5$ έναντι $1,4 \pm 0,5$, $p = 0,036$).

Πίνακας 3.3 Διατροφικοί παράγοντες στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο

Σύνολο (N = 857)							Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)							
	Σύνολο		Αγόρια		Κορίτσια			Σύνολο		Αγόρια		Κορίτσια		
	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	P	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	P
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά														
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	1802,6	624,7	2010,8	615,4	1632,5	579,8	3,6 *10 ⁻¹⁹	2052,8	543,8	2248,4	531,2	1885,3	497,2	6,5 *10 ⁻¹⁷
Πρωτεΐνες (%)	14,9	3,1	15,2	2,9	14,6	3,2	0,005	14,7	2,9	15,0	2,8	14,5	3,0	0,026
Υδατάνθρακες (%)	45,0	8,1	44,3	7,7	45,6	8,4	0,196	44,9	7,8	44,5	7,5	45,3	8,1	0,184
Συνολικά λιπίδια (%)	40,7	7,2	41,1	6,9	40,4	7,5	0,002	41,0	7,1	41,0	7,0	40,9	7,3	0,830
Διαιτητικές ίνες (g/ημέρα)	14,6	8,2	15,6	8,4	13,8	8,0	0,029	16,5	8,4	17,6	8,6	15,6	8,2	0,003
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)														
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,5	1,0	0,4	0,9	0,6	1,1	7,0 *10 ⁻¹³	0,5	1,0	0,4	0,9	0,6	1,1	0,031
Επεξεργασμένα δημητριακά	5,4	3,0	6,2	3,2	4,7	2,7	0,533	6,0	3,1	6,8	3,4	5,4	2,7	1,6 *10 ⁻⁸
Φρούτα & λαχανικά	1,9	1,8	1,8	1,8	1,9	1,7	0,315	2,0	1,9	1,9	1,9	2,0	1,8	0,475
Γαλακτοκομικά	3,0	1,6	3,4	1,7	2,6	1,6	2,6 * 10 ⁻¹⁰	3,2	1,7	3,5	1,7	3,0	1,6	4,4 * 10 ⁻⁵
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,4	0,7	0,5	0,7	0,4	0,6	2,6 * 10 ⁻¹⁰	0,5	0,7	0,5	0,7	0,4	0,7	0,280
Γευματικές συνήθειες														
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	0,8	0,4	0,8	0,4	0,7	0,4	0,053	0,8	0,4	0,8	0,3	0,8	0,4	0,015
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	1,4	0,5	1,4	0,5	1,3	0,5	0,080	1,4	0,5	1,5	0,5	1,4	0,5	0,092
Γεύματα σε εστιατόρια/ fastfood (≥ 1 φορά/ εβδομάδα)	69,3%		70,1%		68,7%		0,355	68,7%		70,2%		66,4%		0,268

Πίνακας 3.4 Διατροφικοί παράγοντες στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά κατηγορία ΔΜΣ

Σύνολο (N = 857)							Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)							
	Φυσιολογικού βάρους		Υπέρβαροι		Παχύσαρκοι		p	Φυσιολογικού βάρους		Υπέρβαροι		Παχύσαρκοι		p
	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση		Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά														
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	1873,7 ^α	637,8	1634,0 ^β	562,9	1686,3	574,6	4,0*10 ⁻⁶	2056,5	556,8	2004,5	484,3	2226,6	521,4	0,235
Πρωτεΐνες (%)	14,8 ^α	3,2	15,0	2,8	15,9 ^β	3,1	0,019	14,6	2,9	15,0	2,8	15,0	3,1	0,416
Υδατάνθρακες (%)	45,0	8,2	45,1	8,1	44,3	6,5	0,786	44,8	7,8	45,3	7,8	45,0	8,1	0,847
Συνολικά λιπίδια (%)	40,8	7,4	40,5	7,2	40,3	6,0	0,787	41,1	7,2	40,5	6,9	40,2	7,2	0,678
Διαιτητικές ίνες (g/ημέρα)	15,2 ^α	8,5	13,2	7,0	14,4 ^β	8,8	0,009	16,6	8,6	15,8	7,3	18,7	10,6	0,323
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)														
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,5	1,0	0,5	0,9	0,6	0,9	0,540	0,5	1,0	0,5	0,9	0,8	1,1	0,372
Επεξεργασμένα δημητριακά	5,6 ^α	3,1	5,0	2,8	5,1 ^β	2,9	0,023	6,0	3,2	5,8	3,0	7,0	3,3	0,315
Φρούτα & λαχανικά	1,7	1,7	1,9	1,6	2,0	1,7	0,364	1,9	1,7	2,0	1,7	1,6	1,5	0,587
Γαλακτοκομικά	3,0	1,6	2,8	1,7	3,1	1,5	0,419	3,2	1,6	3,2	1,9	4,0	1,9	0,081
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,4	0,6	0,5	0,6	0,3	0,5	0,077	0,4 ^α	0,6	0,6 ^β	0,7	0,4	0,6	0,007
Γευματικές συνήθειες														
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύμα/ ημέρα)	0,8	0,4	0,8	0,4	0,7	0,4	0,887	0,8	0,4	0,8	0,4	0,7	0,5	0,530
Οικογενειακά γεύματα (γεύμα/ ημέρα)	1,4 ^α	0,5	1,3	0,5	1,2 ^β	0,4	0,005	1,5 ^α	0,5	1,3 ^β	0,5	1,4	0,5	0,036
Γεύματα σε εστιατόρια/fastfood (≥ 1 φορά/ εβδομάδα)	29,0%		35,4%		30,8%		0,233	30,5%		36,9%		20,0%		0,242

^{α,β,γ} Οι τιμές με διαφορετικούς εκθέτες διέφεραν στατιστικά σημαντικά (p < 0.05).

3.2.2 | ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ, ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ, ΟΜΑΔΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΩΝ ΜΕ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι συσχετίσεις των προαναφερθέντων διατροφικών παραγόντων (ενεργειακή πρόσληψη, πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και διαιτητικών ινών, κατανάλωσης επεξεργασμένων και μη δημητριακών, φρούτων και λαχανικών, γαλακτοκομικών προϊόντων καθώς και αναψυκτικών και φρουτοποτών, γεύματος τύπου πρωινού, οικογενειακών γευμάτων και γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood) με τον ΔΜΣ (Πίνακας 3.5), τον κίνδυνο υπέρβαρου [άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων] (Πίνακας 3.6) και τον κίνδυνο παχυσαρκίας [άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων] (Πίνακας 3.7), την περιφέρεια μέσης (Πίνακας 3.8), το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος (Πίνακας 3.9) και τη λιπώδη μάζα (Πίνακας 3.10) μελετήθηκαν στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και στο σύνολο εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων. Σε όλα τα μοντέλα γραμμικής και λογαριθμικής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε έλεγχος για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner και μορφωτικό επίπεδο γονέων). Ο αποκλεισμός των υπο-αναφορέων είχε ως αποτέλεσμα κάποιες από τις σημαντικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν στο σύνολο του δείγματος να μην είναι στατιστικά σημαντικές, άλλα και ορισμένες άλλες να γίνουν πιο ισχυρές.

ΔΜΣ

Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών ($\beta \pm SE: -0,106 \pm 0,050, p = 0,036$), η κατανάλωση πρωινού γεύματος ($\beta \pm SE: -0,939 \pm 0,437, p = 0,032$) και η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων ($\beta \pm SE: -1,125 \pm 0,305, p = 2,6 * 10^{-4}$) συσχετίστηκαν αρνητικά και σημαντικά με τον ΔΜΣ μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες και αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (Πίνακας 3.5).

Πίνακας 3.5 Συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με το ΔΜΣ στα άτομα της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο (N = 857)			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)		
	β	SE	p	β	SE	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	-0,0012	0,0002	$6,4 * 10^{-7}$	-0,0002	0,0003	0,565
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	0,142	0,046	0,002	0,097	0,056	0,084
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	-0,011	0,018	0,543	-0,008	0,021	0,709
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	-0,013	0,020	0,518	-0,001	0,023	0,954
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	-0,050	0,017	0,003	-0,014	0,018	0,417
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,148	0,158	0,350	0,164	0,161	0,310
Επεξεργασμένα δημητριακά	-0,188	0,049	$1,2 * 10^{-4}$	-0,106	0,050	0,036
Φρούτα & λαχανικά	-0,043	0,085	0,617	-0,128	0,088	0,147
Γαλακτοκομικά	-0,086	0,090	0,340	0,092	0,096	0,341
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,068	0,259	0,794	0,373	0,263	0,157
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	-0,732	0,381	0,055	-0,939	0,437	0,032
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	-1,407	0,284	$9,7 * 10^{-7}$	-1,125	0,305	$2,6 * 10^{-4}$
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	0,008	0,237	0,972	0,099	0,254	0,697

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β και SE: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα κατά μία μονάδα στον ΔΜΣ (kg/m^2). Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την ηλικία, το φύλο, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.

Κίνδυνος Υπέρβαρου

Η κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών [OR (95% CI): 1,82 (1,22 – 2,73), $p = 0,004$] συσχετίστηκε σημαντικά με αύξηση του κινδύνου υπέρβαρου, ενώ η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων συσχετίστηκε σημαντικά με μείωσή του [OR (95% CI): 0,48 (0,29 – 0,81), $p = 0,006$] μετά από έλεγχο για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων και αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (Πίνακας 3.6).

Πίνακας 3.6 Συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με τον κίνδυνο υπέρβαρου* στα άτομα της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο (N = 857)			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	1,00	1,00 - 1,00	8,31 * 10 ⁻⁶	1,00	1,00 - 1,00	0,945
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	1,07	1,01 - 1,14	0,018	1,08	0,99 - 1,18	0,082
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	1,00	0,98 - 1,02	0,837	1,01	0,98 - 1,04	0,508
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	0,99	0,96 - 1,01	0,341	0,98	0,94 - 1,01	0,166
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	0,97	0,95 - 0,99	0,012	1,00	0,97 - 1,02	0,782
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,98	0,80 - 1,20	0,840	0,99	0,76 - 1,30	0,954
Επεξεργασμένα δημητριακά	0,93	0,88 - 0,99	0,029	1,01	0,93 - 1,09	0,771
Φρούτα & λαχανικά	1,04	0,93 - 1,15	0,510	0,98	0,85 - 1,12	0,737
Γαλακτοκομικά	0,97	0,86 - 1,08	0,560	1,14	0,98 - 1,33	0,097
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	1,26	0,92 - 1,73	0,146	1,82	1,22 - 2,73	0,004
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	0,90	0,56 - 1,44	0,651	0,76	0,38 - 1,51	0,427
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	0,52	0,36 - 0,76	0,001	0,48	0,29 - 0,81	0,006
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	1,01	0,75 - 1,36	0,931	1,06	0,71 - 1,58	0,765

* Εξαρτημένη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους [N = 593 ή N = 476] έναντι υπέρβαρων (συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων) [N = 264 ή N = 129].

OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, 95% CI: 95% confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης. OR και 95% CI: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα κατά μία μονάδα στον σχετικό κίνδυνο υπέρβαρου. Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

Κίνδυνος Παχυσαρκίας

Κανείς από τους διατροφικούς παράγοντες δεν συσχετίστηκε σημαντικά ($p > 0,05$) με τον κίνδυνο παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (Πίνακας 3.7) με εξαίρεση την κατανάλωση γαλακτοκομικών, η οποία συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου παχυσαρκίας [OR (95% CI): 1,58 (1,14 – 2,19), $p = 0,006$]. Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή πιθανόν οφείλεται στον μικρό αριθμό των παχύσαρκων ατόμων που παρέμειναν στην ανάλυση.

Πίνακας 3.7 Συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με τον κίνδυνο παχυσαρκίας* στα άτομα της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο (N = 857)			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	1,00	1,00 - 1,00	0,025	1,00	1,00 - 1,00	0,648
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	1,16	1,05 - 1,29	0,005	1,09	0,91 - 1,31	0,334
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	0,98	0,94 - 1,03	0,488	0,99	0,93 - 1,06	0,861
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	0,99	0,94 - 1,03	0,540	0,98	0,92 - 1,06	0,661
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	0,99	0,95 - 1,03	0,636	1,02	0,97 - 1,07	0,431
Ομάδες τροφίμων						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	1,19	0,85 - 1,67	0,307	1,33	0,86 - 2,05	0,195
Επεξεργασμένα δημητριακά	0,94	0,84 - 1,06	0,295	1,04	0,89 - 1,22	0,617
Φρούτα & λαχανικά	1,06	0,88 - 1,28	0,541	0,88	0,64 - 1,19	0,398
Γαλακτοκομικά	1,14	0,93 - 1,40	0,210	1,58	1,14 - 2,19	0,006
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,80	0,41 - 1,56	0,508	1,22	0,51 - 2,92	0,651
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	0,73	0,30 - 1,78	0,486	0,42	0,12 - 1,46	0,172
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	0,41	0,20 - 0,81	0,010	0,58	0,21 - 1,62	0,299
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	1,18	0,67 - 2,07	0,559	1,38	0,63 - 3,05	0,423

* Εξαρτημένη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους [N = 593 ή N = 476] έναντι παχύσαρκων [N = 56 ή N = 22].

OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, 95% CI: 95% confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης. OR και 95% CI: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα κατά μία μονάδα στον σχετικό κίνδυνο παχυσαρκίας. Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

Περιφέρεια Μέσης

Στην περιφέρεια μέσης μόνο η επίδραση των οικογενειακών γευμάτων ήταν στατιστικά σημαντική ($\beta \pm SE$: $-1,67 \pm 0,783$, $p = 0,034$) στους εφήβους με αληθοφανείς αναφορές διαιτητικής πρόσληψης και έλεγχο για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων (Πίνακας 3.8).

Πίνακας 3.8 Συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με την περιφέρεια μέσης στα άτομα της μελέτης TEENAGE

Σύνολο (N = 857)				Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)		
	β	SE	p	β	SE	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	-0,0022	0,0006	$2,8 \cdot 10^{-4}$	0,0003	0,0008	0,731
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	0,1788	0,1191	0,134	0,0434	0,1418	0,760
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	0,0289	0,0462	0,531	0,0156	0,0526	0,767
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	-0,0708	0,0513	0,168	-0,0185	0,0575	0,747
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	-0,0762	0,0430	0,077	-0,0035	0,0451	0,938
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,3403	0,4032	0,399	0,2168	0,4083	0,596
Επεξεργασμένα δημητριακά	-0,3992	0,1245	0,001	-0,2192	0,1282	0,088
Φρούτα & λαχανικά	-0,1900	0,2178	0,383	-0,3156	0,2232	0,158
Γαλακτοκομικά	-0,301	0,229	0,189	0,029	0,243	0,905
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,1572	0,6612	0,812	1,0328	0,6675	0,123
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	-0,1856	0,9815	0,850	-0,7069	1,1243	0,530
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	-2,3484	0,7349	0,001	-1,6695	0,7836	0,034
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	-0,0205	0,6095	0,973	0,5264	0,6423	0,413

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β και SE: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα κατά μία μονάδα στην περιφέρεια μέσης (cm). Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

Περιφέρεια Μέσης/Υψος

Η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων ($\beta \pm SE$: $-0,0097 \pm 0,0048$, $p = 0,043$) συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος στους εφήβους με αληθοφανείς καταγραφές ενεργειακής πρόσληψης και έλεγχο για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων (Πίνακας 3.9).

Πίνακας 3.9 Συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος στα άτομα της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο (N = 857)			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)		
	β	SE	p	β	SE	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	$-1,6 * 10^{-5}$	$3,5 * 10^{-6}$	$6,8 * 10^{-6}$	$-2,1 * 10^{-6}$	$4,7 * 10^{-6}$	0,659
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	0,0010	0,0007	0,176	0,0002	0,0009	0,782
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	0,0002	0,0003	0,366	0,0001	0,0003	0,699
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	-0,0005	0,0003	0,092	-0,0002	0,0003	0,605
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	-0,0006	0,0003	0,021	-0,0002	0,0003	0,551
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,0008	0,0024	0,748	-0,0002	0,0025	0,950
Επεξεργασμένα δημητριακά	-0,0026	0,0007	$4,1 * 10^{-4}$	-0,0014	0,0008	0,078
Φρούτα & λαχανικά	-0,0013	0,0013	0,320	-0,0020	0,0014	0,140
Γαλακτοκομικά	-0,0030	0,0010	0,041	-0,0010	0,0010	0,640
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,0008	0,0039	0,833	0,0055	0,0041	0,181
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	-0,0088	0,0058	0,130	-0,0126	0,0068	0,065
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	-0,0145	0,0043	0,001	-0,0097	0,0048	0,043
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	0,0006	0,0036	0,865	0,0033	0,0039	0,403

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β και SE: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα κατά μία μονάδα στον λόγο περιφέρειας μέσης/ ύψος. Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

Λιπώδης Μάζα

Στο σύνολο των ατόμων εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων, η επίδραση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης αν και ήταν ασθενής ήταν στατιστικά σημαντική ($\beta \pm SE$: $-0,002 \pm 0,001$, $p = 0,021$) στη λιπώδη μάζα, ενώ τα οικογενειακά γεύματα ($\beta \pm SE$: $-2,041 \pm 0,776$, $p = 0,009$) συσχετίστηκαν αρνητικά και ισχυρά με τη λιπώδη μάζα μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων) (Πίνακας 3.10).

Πίνακας 3.10 Συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με τη λιπώδη μάζα στα άτομα της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο (N = 857)			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608)		
	β	SE	p	β	SE	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	-0,003	0,001	$3,3 * 10^{-9}$	-0,002	0,001	0,021
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	0,326	0,116	0,005	0,215	0,141	0,128
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	0,003	0,045	0,945	-0,002	0,052	0,971
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	-0,055	0,050	0,273	-0,011	0,057	0,850
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	-0,151	0,042	$3,2 * 10^{-4}$	-0,067	0,045	0,137
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	0,278	0,395	0,481	0,367	0,405	0,365
Επεξεργασμένα δημητριακά	-0,597	0,122	$1,2 * 10^{-6}$	-0,393	0,128	0,002
Φρούτα & λαχανικά	-0,308	0,214	0,150	-0,388	0,220	0,079
Γαλακτοκομικά	-0,410	0,223	0,066	-0,079	0,239	0,741
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	0,201	0,649	0,757	0,730	0,670	0,277
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	-1,714	0,956	0,073	-1,395	1,102	0,206
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	-3,047	0,720	$2,7 * 10^{-5}$	-2,041	0,776	0,009
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	0,074	0,589	0,901	0,438	0,636	0,491

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β και SE: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του εκάστοτε διατροφικού παράγοντα κατά μία μονάδα στην λιπώδη μάζα (%). Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

3.2.3 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

‘Overweight Preventive Score (OPS)’

Ο δείκτης ‘Overweight Preventive Score (OPS)’ δημιουργήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί η αθροιστική επίδραση έξι εκ των επτά συμπεριφορών – στόχων, που προτάθηκαν από την Ειδική Επιτροπή για την πρόληψη και θεραπεία της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας και υπέρβαρου (71). Οι συμπεριφορές αυτές περιλάμβαναν την συχνή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, πρωινού γεύματος και οικογενειακών γευμάτων, την περιορισμένη κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών και γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood και τον περιορισμό στο χρόνο που δαπανάται μπροστά σε οθόνες (τηλεόραση, υπολογιστής, ηλεκτρονικά παιχνίδια). Ο δείκτης OPS εκτιμήθηκε κατατάσσοντας σε τριτημόρια την κατανάλωση των προαναφερθέντων μεταβλητών (Πίνακας 3.11). Η τιμή του OPS κυμαινόταν από 0 έως 12 βαθμούς και η μεγαλύτερη τιμή αντανakλούσε ένα πιο προστατευτικό περιβάλλον έναντι στο υπέρβαρο.

Πίνακας 3.11 Ορισμός του δείκτη ‘Obesity Preventive Score’

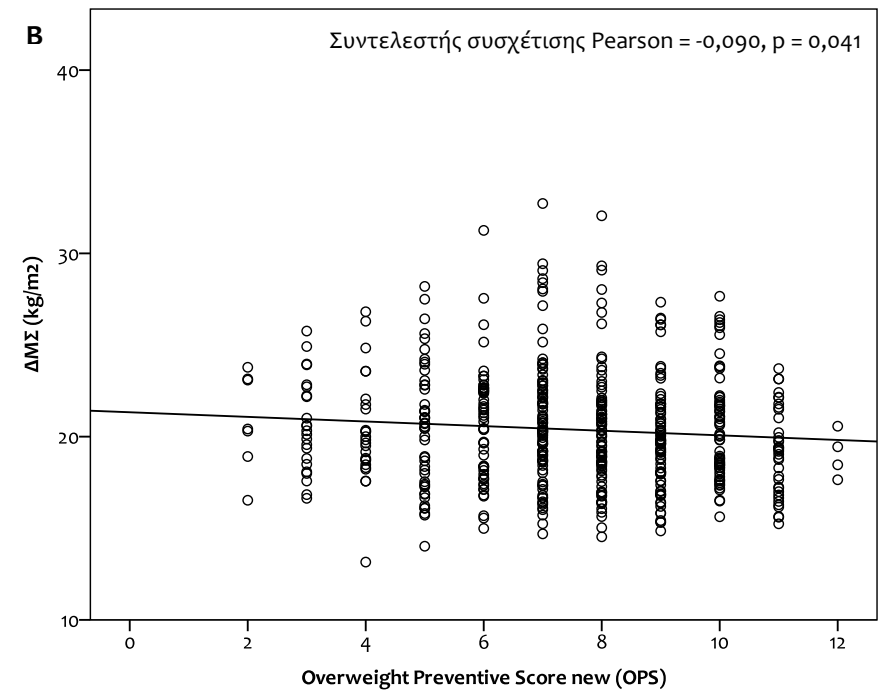
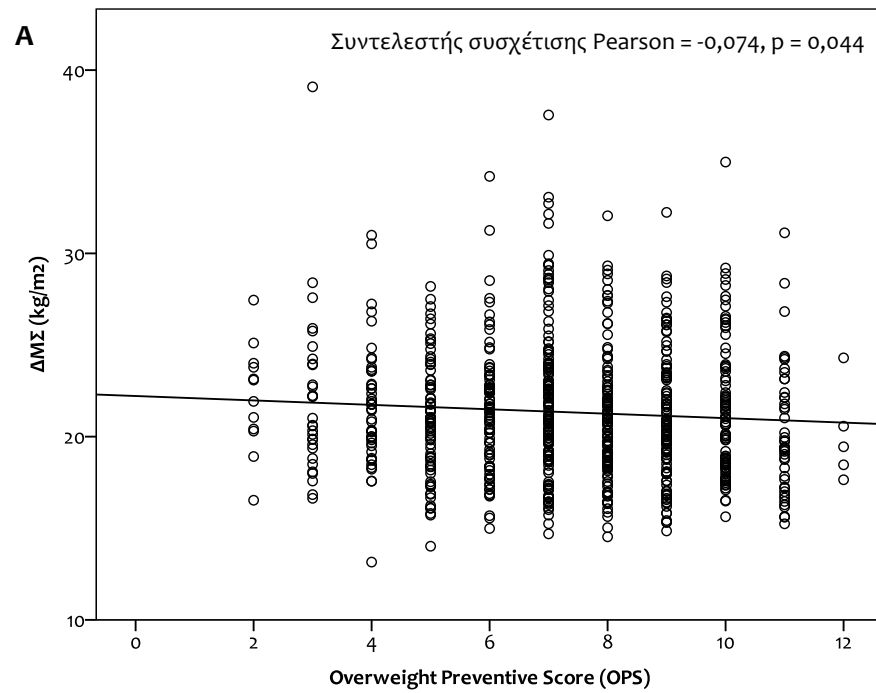
Συμπεριφορά-στόχος	Τριτημόρια		
	1 ^ο τριτημόριο	2 ^ο τριτημόριο	3 ^ο τριτημόριο
Φρούτα και λαχανικά (μερίδες/ημέρα)	0	1	2
Συχνότητα γεύματος τύπου πρωινό	0	1	2
Συχνότητα οικογενειακών γευμάτων	0	1	2
Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood	2	1	0
Αναψυκτικά (μερίδες/ημέρα)	2	1	0
Χρόνος που δαπανάται μπροστά σε οθόνες (λεπτά/ημέρα)	2	1	0

Μεμονωμένα από τις έξι συμπεριφορές – στόχους μόνο η συχνότητα κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό ($\beta \pm SE: -0,939 \pm 0,437$, $p = 0,032$) και οικογενειακών γευμάτων ($\beta \pm SE: -1,125 \pm 0,305$, $p = 2,6 * 10^{-4}$) συσχετίστηκαν

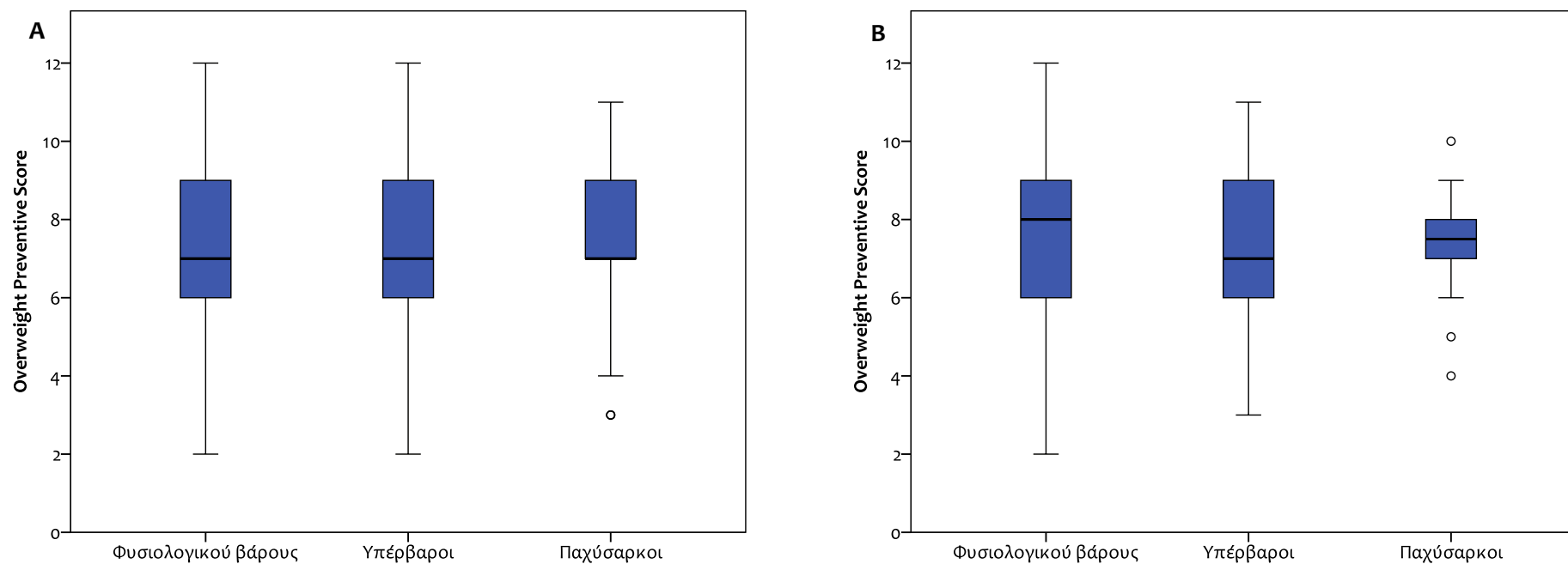
σημαντικά με τον ΔΜΣ μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων και έλεγχο για την επίδραση συγχυτικών παραγόντων (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner και μορφωτικό επίπεδο γονέων) (Πίνακας 3.5). Η επίδραση του χρόνου που δαπανάται μπροστά σε οθόνες στον ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική ($\beta \pm SE: 0,002 \pm 0,002$, $p = 0,117$) στα άτομα της μελέτης TEENAGE μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner και μορφωτικό επίπεδο γονέων)

Παρ' όλα αυτά, αν και η συσχέτιση του δείκτη OPS με το ΔΜΣ ήταν ασθενής ήταν στατιστικά σημαντική στο σύνολο των ατόμων (συντελεστής συσχέτισης Pearson = $-0,074$, $p = 0,044$) καθώς και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (συντελεστής συσχέτισης Pearson = $-0,090$, $p = 0,041$) (Εικόνα 3.4). Ωστόσο, η διαφορά της μέσης τιμής του δείκτη OPS μεταξύ των ατόμων φυσιολογικού βάρους και των υπέρβαρων ατόμων δεν ήταν σημαντική ($p > 0,05$) πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Η κατανομή του δείκτη OPS μεταξύ των φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.5.

Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων και έλεγχο για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες, ο δείκτης OPS συσχετίστηκε σημαντικά αρνητικά με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE: -0,150 \pm 0,074$, $p = 0,044$), το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος ($\beta \pm SE: -0,0023 \pm 0,0012$, $p = 0,046$) και τη λιπώδη μάζα ($\beta \pm SE: -0,424 \pm 0,185$, $p = 0,023$) (Πίνακας 3.12).



Εικόνα 3.4 Συσχέτιση του δείκτη ‘Overweight Preventive Score, OPS’ με τον ΔΜΣ στα άτομα της μελέτης TEENAGE Α) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.5 Ο δείκτης ‘Overweight Preventive Score (OPS)’ μεταξύ των φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκών ατόμων της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Οι διαφορές της μέσης τιμής του δείκτη OPS μεταξύ των ατόμων φυσιολογικού βάρους και των υπέρβαρων δεν ήταν σημαντικές ($p > 0,05$).

Πίνακας 3.12 Συσχέτιση του δείκτη ‘Overweight Preventive Score (OPS)’ με δείκτες παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο (N = 747)			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορές (N = 518)		
	β (ή OR)	SE (ή 95% CI)	P	β (ή OR)	SE (ή 95% CI)	P
ΔΜΣ (kg/m²)	-0,120	0,070	0,085	-0,150	0,074	0,044
Περιφέρεια μέσης (cm)	-0,1199	0,1791	0,503	-0,2130	0,1871	0,256
Περιφέρεια μέσης/ Ύψος	-0,0019	0,0011	0,068	-0,0023	0,0012	0,046
Λιπώδης μάζα (%)	-0,346	0,173	0,046	-0,424	0,185	0,023
Κίνδυνος υπέρβαρου (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων)^α	0,95	0,87 – 1,04	0,265	0,89	0,79 – 1,01	0,066
Κίνδυνος παχυσαρκίας (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων)	1,03	0,87 – 1,23	0,697	0,97	0,75 – 1,25	0,823

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα, OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, 95 % CI: 95 % confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης. β, SE και OR, 95% CI: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του δείκτη OPS κατά μία μονάδα στον ΔΜΣ (kg/m²), την περιφέρεια μέσης (cm), τον λόγο περιφέρειας μέσης/ ύψος και την λιπώδη μάζα (%) και στον κίνδυνο υπέρβαρου και παχυσαρκίας. Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

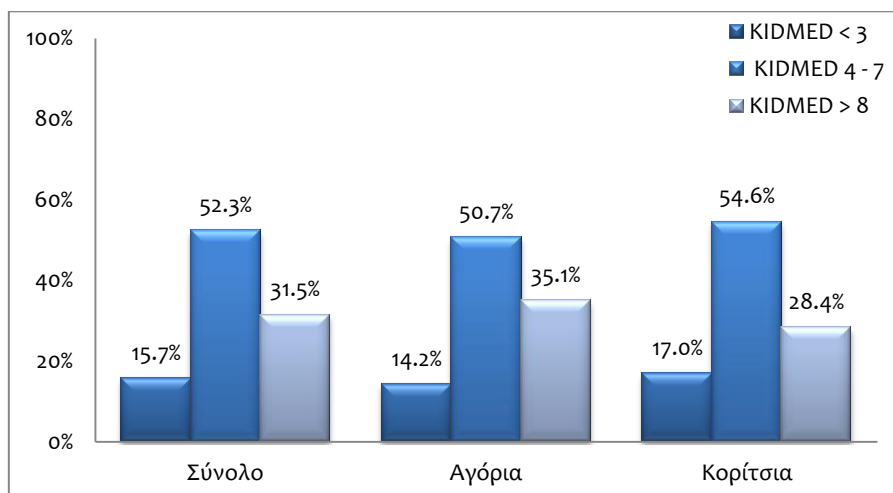
^α Στην κατηγορία των υπέρβαρων ατόμων συμπεριλήφθηκαν και τα παχύσαρκα άτομα.

KIDMED

Στα άτομα της μελέτης ο διατροφικός δείκτης KIDMED ήταν ίσος με $6,3 \pm 2,5$ και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ αγοριών και κοριτσιών ($6,4 \pm 2,5$ και $6,2 \pm 2,5$ αντίστοιχα, $p = 0,463$). Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του δείκτη KIDMED, η δίαιτα 31,5% των ατόμων ήταν πολύ κοντά στην Μεσογειακή διατροφή, 52,3% έπρεπε να βελτιώσει τη δίαιτά του για να πλησιάσει την Μεσογειακή διατροφή και 15,7% είχε πολύ χαμηλής ποιότητας δίαιτα (**Εικόνα 3.6**).

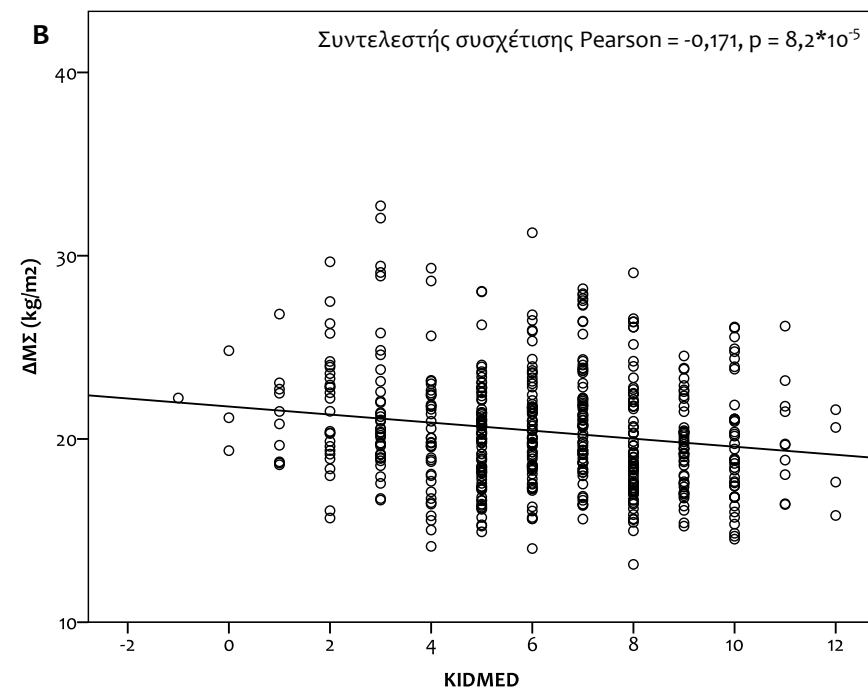
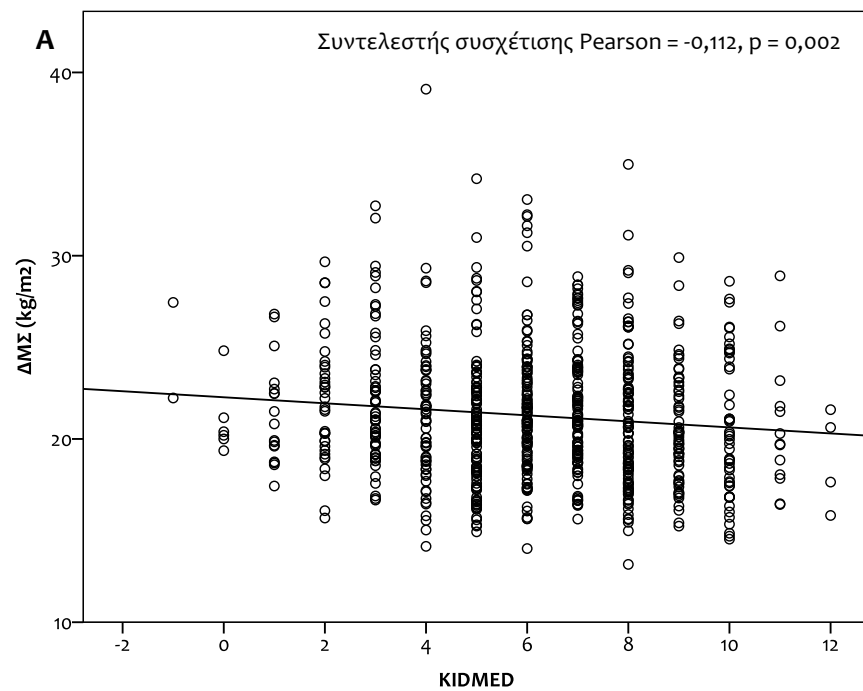
Ο δείκτης KIDMED συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΣ ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορών (συντελεστής συσχέτισης Pearson: -0,171, $p = 8,2 * 10^{-5}$) (**Εικόνα 3.7**). Η μέση τιμή του δείκτη διέφερε επίσης στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ατόμων φυσιολογικού βάρους, των υπέρβαρων και των

παχύσαρκων ατόμων ($6,34 \pm 2,45$ και $6,23 \pm 2,62$ και $4,84 \pm 2,14$ αντίστοιχα, $p = 0,036$) με αληθοφανείς αναφορές διαιτητικής πρόσληψης (**Εικόνα 3.8**).

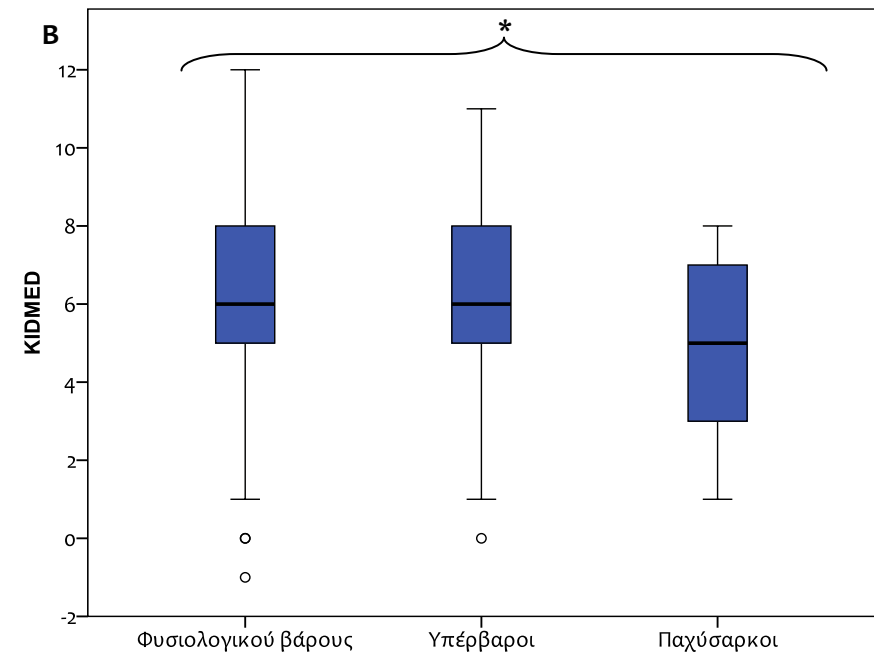
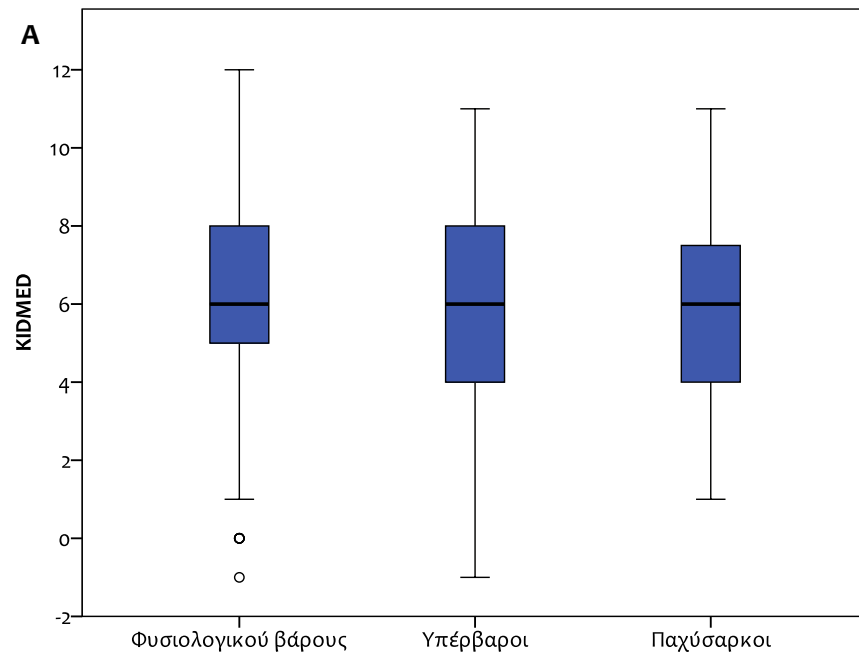


Εικόνα 3.6 Κατηγοριοποίηση των συμμετεχόντων της μελέτης TEENAGE σύμφωνα με τον διατροφικό δείκτη KIDMED [KIDMED < 3: ‘δίαιτα πολύ χαμηλής ποιότητας’, KIDMED 4-7: ‘η δίαιτα χρειάζεται βελτίωση για να πλησιάσει την Μεσογειακή διατροφή’, KIDMED > 8: ‘ιδανική Μεσογειακή διατροφή’]

Μετά από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων) και τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ο διατροφικός δείκτης KIDMED συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE: -0.155 \pm 0.065$, $p = 0,018$), την περιφέρεια μέσης ($\beta \pm SE: -0,341 \pm 0.166$, $p = 0,040$), το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος ($\beta \pm SE: -0.0027 \pm 0,0010$, $p = 0,008$) και τη λιπώδη μάζα ($\beta \pm SE: -0,514 \pm 0,163$, $p = 0,002$). Επίσης, στα άτομα με αληθοφανείς αναφορές ενεργειακής πρόσληψης και έλεγχο για τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες, αύξηση του δείκτη KIDMED κατά μία μονάδα συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας [OR (95% CI): 0,76 (0,60 – 0,97), $p = 0,025$] (**Πίνακας 3.13**).



Εικόνα 3.7 Συσχέτιση του διατροφικού δείκτη KIDMED με τον ΔΜΣ στα άτομα της μελέτης TEENAGE Α) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.8 Ο διατροφικός δείκτης KIDMED μεταξύ των ατόμων φυσιολογικού βάρους, των υπέρβαρων και των παχύσαρκων ατόμων της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων.

*Η μέση τιμή του δείκτη διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των κατηγοριών του ΔΜΣ μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($p = 0,036$).

Πίνακας 3.13 Συσχέτιση του δείκτη KIDMED με δείκτες παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

Σύνολο (N = 744)				Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 747)		
	β (ή OR)	SE (ή 95% CI)	p	β (ή OR)	SE (ή 95% CI)	p
ΔΜΣ (kg/m²)	-0,103	0,061	0,089	-0,155	0,065	0,018
Περιφέρεια μέσης (cm)	-0,189	0,156	0,229	-0,342	0,166	0,040
Περιφέρεια μέσης/ Ύψος	-0,0019	0,0009	0,043	-0,0027	0,0010	0,008
Λιπώδης μάζα (%)	-0,385	0,150	0,010	-0,514	0,163	0,002
Κίνδυνος υπέρβαρου (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων)^a	0,98	0,91 – 1,05	0,532	0,94	0,85 – 1,04	0,246
Κίνδυνος παχυσαρκίας (άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων)	0,94	0,81 – 1,08	0,377	0,76	0,60 – 0,97	0,025

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα, OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, 95 % CI: 95 % confidence interval – διάστημα εμπιστοσύνης. β, SE και OR, 95% CI: αναφέρονται στην επίδραση της αύξησης του δείκτη KIDMED κατά μία μονάδα στο ΔΜΣ (kg/m²), την περιφέρεια μέσης (cm), το λόγο περιφέρειας μέσης/ ύψος και τη λιπώδη μάζα (%) και στον κίνδυνο υπέρβαρου και παχυσαρκίας. Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

^a Στην κατηγορία των υπέρβαρων ατόμων συμπεριλήφθηκαν και τα παχύσαρκα άτομα.

ΣΥΝΟΨΗ

Συνολικά 29,0% των εφήβων ανέφερε μη αληθοφανή αναφορά της διαιτητικής πρόσληψης (υπο-αναφορείς). Συνολικά, 19% των ατόμων φυσιολογικού βάρους, 48,6% των υπέρβαρων και 60,7% των παχύσαρκων ατόμων ήταν υπο-αναφορείς ($p = 3,3 * 10^{-21}$). Η κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών ($p = 0,007$) και οικογενειακών γευμάτων ($p = 0,036$) διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των τριών κατηγοριών του ΔΜΣ.

Στον Πίνακα 3.14 παρουσιάζεται μία σύνοψη των αποτελεσμάτων γραμμικής και λογαριθμικής παλινδρόμησης των διατροφικών παραγόντων σε δείκτες παχυσαρκίας μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες που ήταν σημαντικές ($p < 0,05$). Από όλους τους διατροφικούς παράγοντες που επιλέχθηκαν προς διερεύνηση μόνο τα οικογενειακά γεύματα παρουσίασαν σημαντική ($p < 0,05$) αρνητική συσχέτιση με όλους τους φαινότυπους (εκτός από τον κίνδυνο παχυσαρκίας) μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες και τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Ο δείκτης OPS συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με το ΔΜΣ, το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος και τη λιπώδη μάζα, ενώ ο διατροφικός δείκτης KIDMED συσχετίστηκε αρνητικά με όλους τους φαινότυπους (εκτός από τον κίνδυνο υπέρβαρου) μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες και τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων.

Πίνακας 3.14 Σύνοψη ευρημάτων συσχέτισης διατροφικών παραγόντων με δείκτες παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης TEENAGE

	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορές					
	ΔΜΣ	Κίνδυνος υπέρβαρου	Κίνδυνος Παχυσαρκίας	Περιφέρεια μέσης	Περιφέρεια μέσης/ ύψος	Λιπώδης μάζα	ΔΜΣ	Κίνδυνος υπέρβαρου	Κίνδυνος Παχυσαρκίας	Περιφέρεια μέσης	Περιφέρεια μέσης/ ύψος	Λιπώδης μάζα
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά												
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)												
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)												
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)												
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)												
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)												
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ ημέρα)												
Μη επεξεργασμένα δημητριακά												
Επεξεργασμένα δημητριακά												
Φρούτα & λαχανικά												
Γαλακτοκομικά												
Αναψυκτικά & φρουτοποτά												
Γευματικές συνήθειες												
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)												
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)												
Συχνότητα γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood												
Δείκτες												
Overweight Preventive Score (OPS)												
KIDMED												

Τα χρωματισμένα κελιά αντιστοιχούν σε σημαντικές συσχετίσεις ($p < 0,05$). Σε όλα τα μοντέλα πραγματοποιήθηκε έλεγχος για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων).

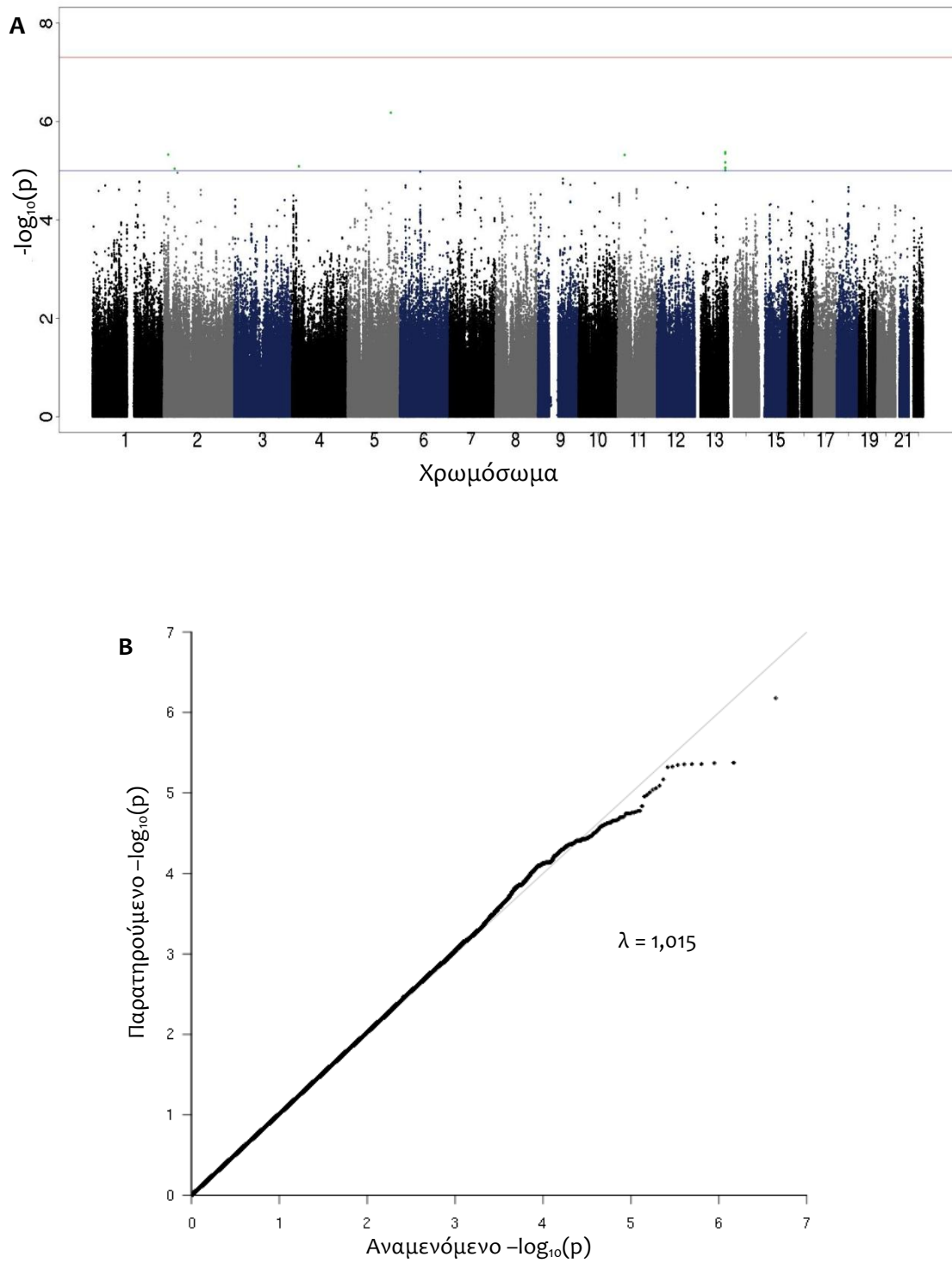
3.3 | ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

3.3.1 | ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΝΕΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

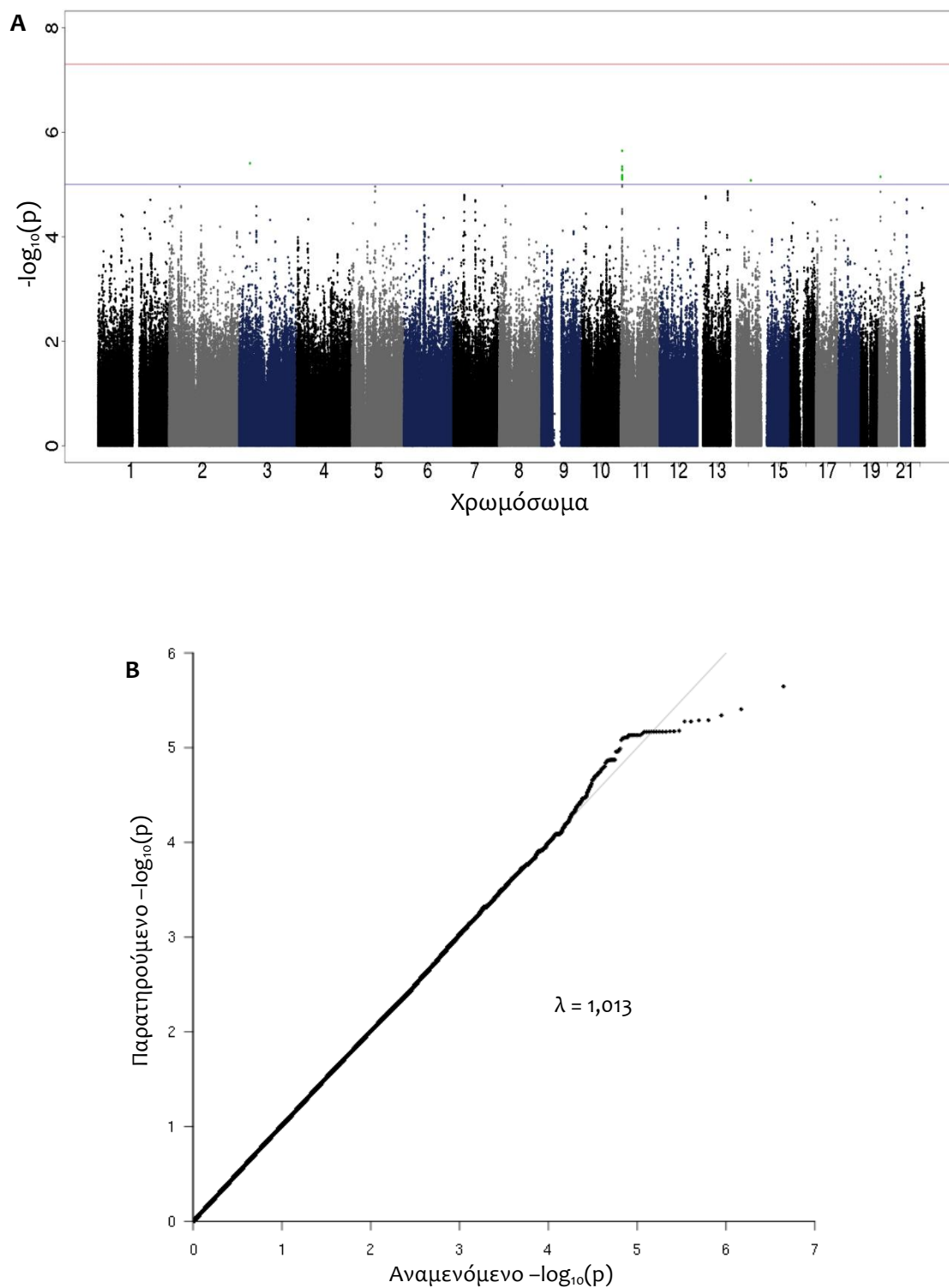
Στην μελέτη TEENAGE πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος (~2,5 εκατομμύρια HarMap κοινοί πολυμορφισμοί, οι οποίοι είτε γονοτυπήθηκαν απευθείας είτε αποδόθηκαν με τη χρήση λογισμικού) για το ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας, την περιφέρεια μέσης, το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος και το ποσοστό λιπώδους μάζας στο σύνολο των ατόμων λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο και μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο και ηλικία).

Σε καμία από τις αναλύσεις δεν βρέθηκε κάποιος πολυμορφισμός η συσχέτιση του οποίου με τον εκάστοτε φαινότυπο να ξεπερνάει το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p < 5,0 * 10^{-8}$). Επιπλέον, καθώς δεν ήταν εφικτή η επαλήθευση των ευρημάτων σε κάποια άλλη μελέτη, οι πολυμορφισμοί με $p < 5,0 * 10^{-7}$ δεν επιλέχθηκαν προς επιπλέον διερεύνηση.

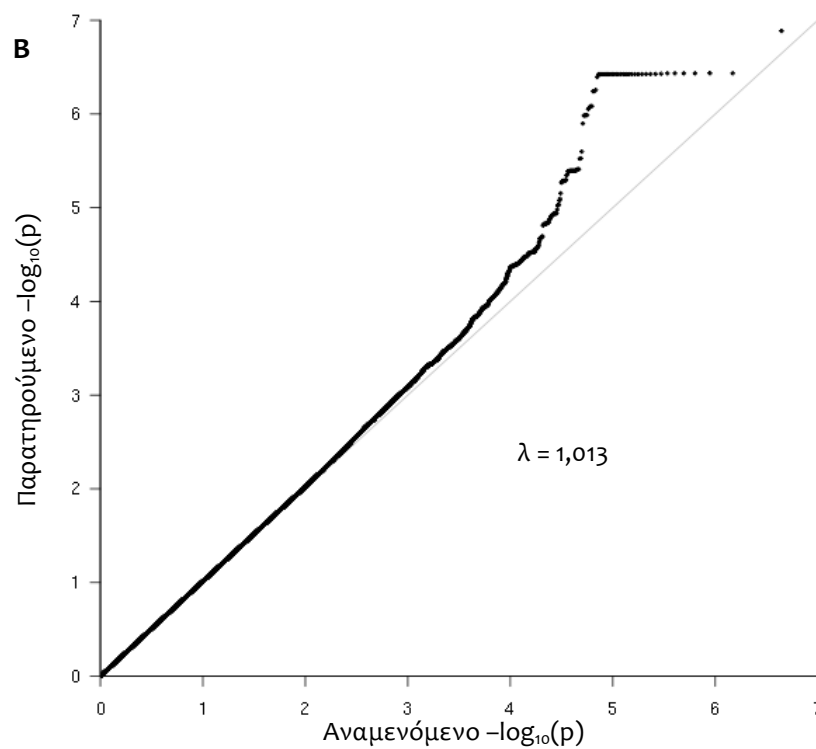
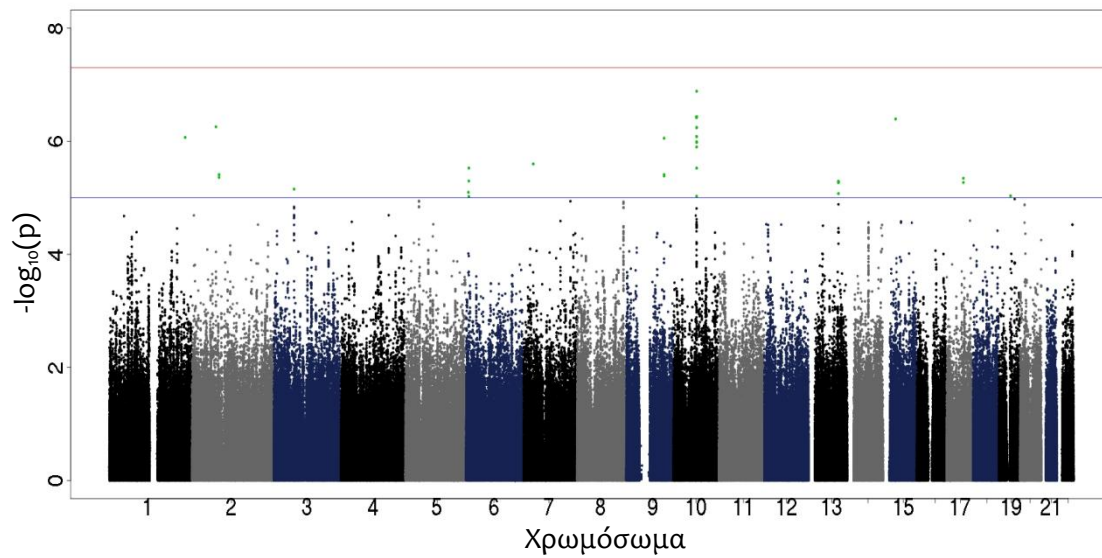
Τα αποτελέσματα της συσχέτισης όλων των πολυμορφισμών με τους προαναφερθέντες φαινότυπους παρουσιάζονται διαγραμματικά στις **Εικόνες 3.9 – 3.14**.



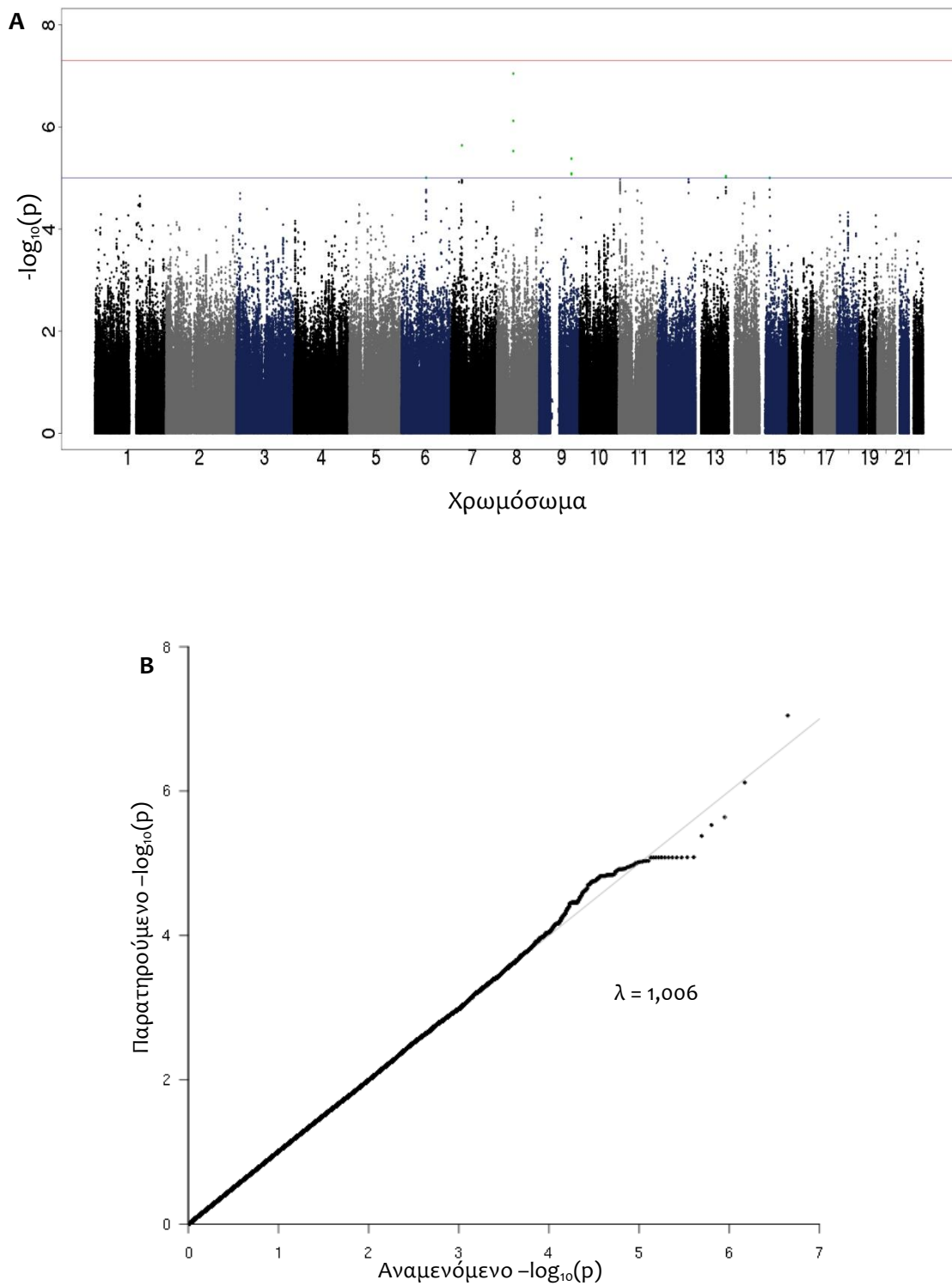
Εικόνα 3.9 Διαγραμματική απεικόνιση [Manhattan plot (A) και QQ-plot (B)] των αποτελεσμάτων της γραμμικής παλινδρόμησης ~2,5 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με το **ΔΜΣ** (N = 703) λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία στα άτομα της μελέτης TEENAGE



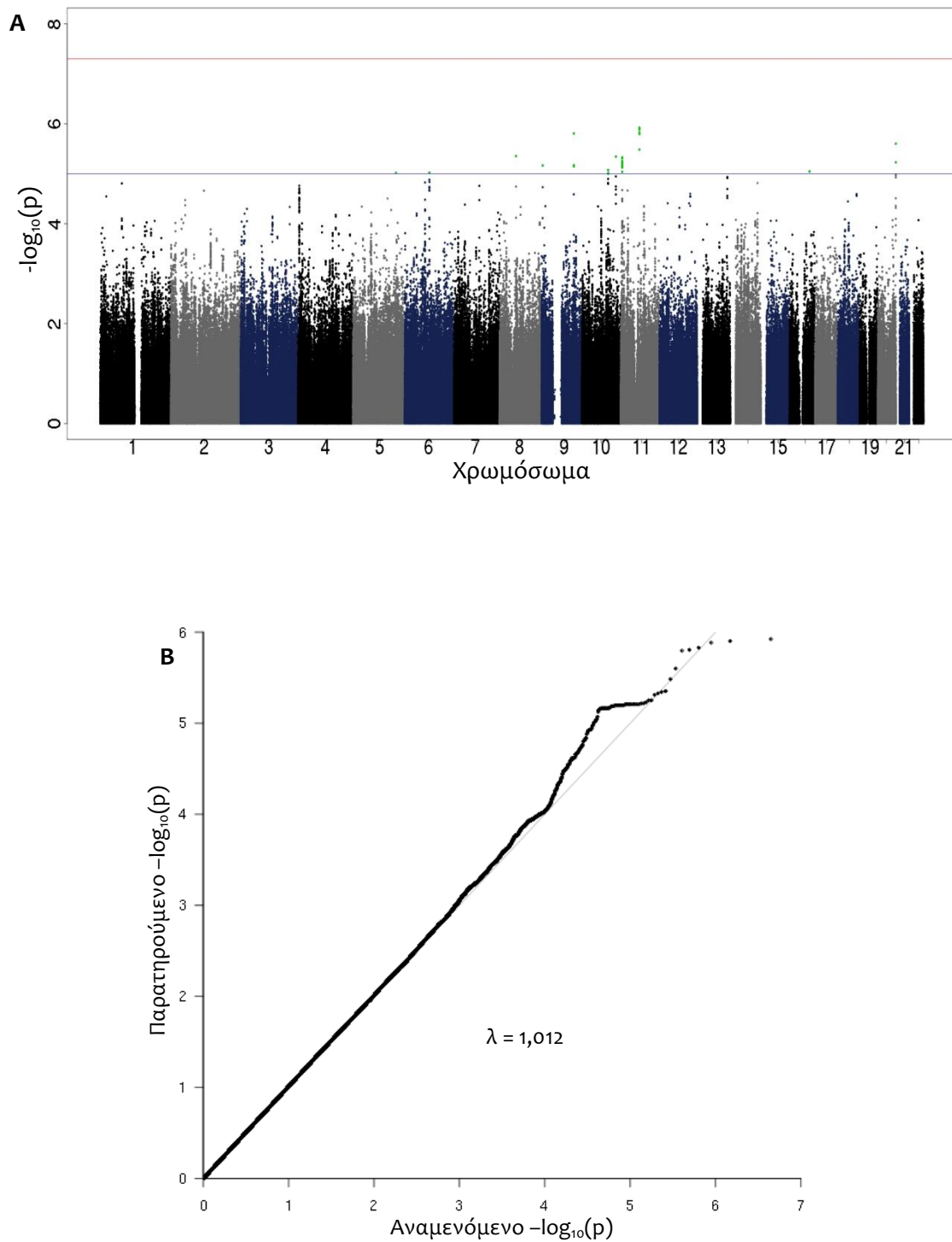
Εικόνα 3.10 Διαγραμματική απεικόνιση [Manhattan plot (A) και QQ-plot (B)] των αποτελεσμάτων της λογαριθμικής παλινδρόμησης ~2,5 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με τον **κίνδυνο υπέρβαρου** [άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων (N = 484 και N = 219 αντίστοιχα)] λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία στα άτομα της μελέτης TEENAGE



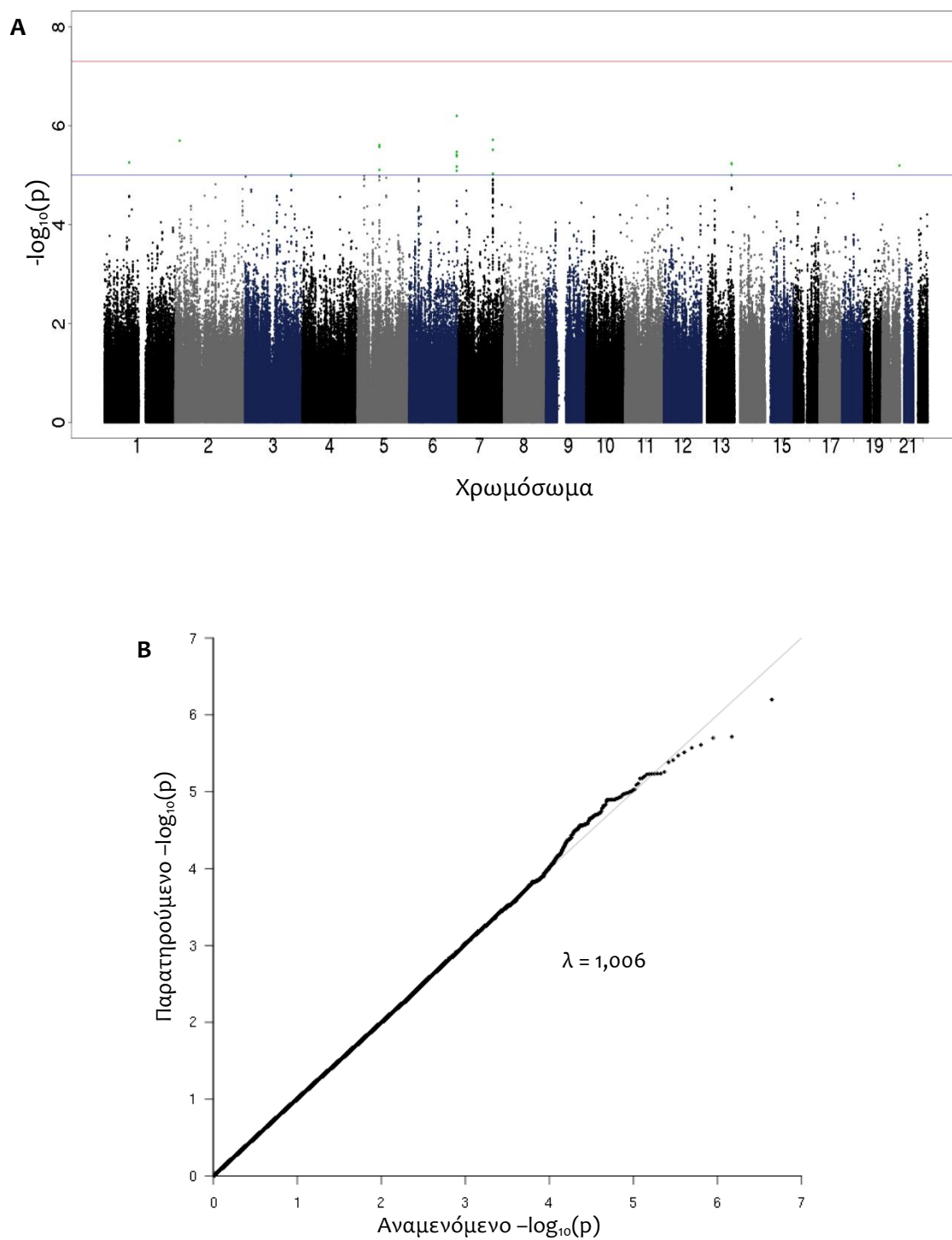
Εικόνα 3.11 Διαγραμματική απεικόνιση [Manhattan plot (A) και QQ-plot (B)] των αποτελεσμάτων της λογαριθμικής παλινδρόμησης ~2,5 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με τον **κίνδυνο παχυσαρκίας** [άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων ($N = 484$ και $N = 50$)] λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία στα άτομα της μελέτης TEENAGE



Εικόνα 3.12 Διαγραμματική απεικόνιση [Manhattan plot (A) και QQ-plot (B)] των αποτελεσμάτων της γραμμικής παλινδρόμησης ~2,5 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με την **περιφέρεια μέσης** ($N = 699$) λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία στα άτομα της μελέτης TEENAGE



Εικόνα 3.13 Διαγραμματική απεικόνιση [Manhattan plot (A) και QQ-plot (B)] των αποτελεσμάτων της γραμμικής παλινδρόμησης ~2,5 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος ($N = 699$) λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία στα άτομα της μελέτης TEENAGE



Εικόνα 3.14 Διαγραμματική απεικόνιση [Manhattan plot (A) και QQ-plot (B)] των αποτελεσμάτων της γραμμικής παλινδρόμησης ~2,5 εκατομμυρίων πολυμορφισμών με το **ποσοστό λιπώδους μάζας** ($N = 676$) λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία στα άτομα της μελέτης TEENAGE

3.3.2 | ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η επίδραση ήδη γνωστών κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (32 πολυμορφισμοί) (250) και την παιδική παχυσαρκία (2 πολυμορφισμοί) (246) στο ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας καθώς και σε δείκτες κεντρικού τύπου παχυσαρκίας (περιφέρεια μέσης, λόγος περιφέρειας μέσης/ύψος) και το ποσοστό λιπώδους μάζας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE. Καμία από τις συσχετίσεις που εντοπίστηκαν δεν ξεπέρασε το διορθωμένο κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p > 5,0 * 10^{-8}$). Όλες οι συσχετίσεις που αναφέρονται ως σημαντικές ήταν σημαντικές σε τουλάχιστον οριακό επίπεδο ($p < 0,05$). Στον **Πίνακα 3.15** παρουσιάζονται οι πολυμορφισμοί που επιλέχθηκαν προς διερεύνηση και η συχνότητα του αλληλομόρφου κινδύνου στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE καθώς επίσης και η συχνότητα του αλληλομόρφου κινδύνου όπως αυτή εκτιμήθηκε στις δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις (246, 250).

Τα αποτελέσματα της συσχέτισης κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία υπό την υπόθεση του προσθετικού γενετικού μοντέλου στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.16**. Τρεις πολυμορφισμοί που αντιστοιχούν σε ήδη γνωστές περιοχές του γονιδιώματος για τον ΔΜΣ (*FTO*, *TMEM18*, και *FAIM2*) συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE$: $0,57 \pm 0,19$, $p = 0,001$, $\beta \pm SE$: $0,46 \pm 0,24$, $p = 0,031$ και $\beta \pm SE$: $0,49 \pm 0,20$, $p = 0,015$ αντίστοιχα) και τον κίνδυνο υπέρβαρου ($OR = 1.33$, 95% CI: $1,06 - 1,67$, $p = 0,019$, $OR = 1.46$, 95% CI: $1,08 - 1,97$, $p = 0,011$ και $OR = 1,29$, 95% CI: $1,03 - 1,63$, $p = 0,025$ αντίστοιχα). Οι πολυμορφισμοί που αντιστοιχούν στις περιοχές *QPCTL* και *ZNF608* συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE$: $0,54 \pm 0,25$, $p = 0,026$ και $\beta \pm SE$: $0,38 \pm 0,25$, $p = 0,047$ αντίστοιχα), ενώ ο πολυμορφισμός κοντά στο *RBJ* συσχετίστηκε με τον κίνδυνο υπέρβαρου ($OR = 1,32$, 95% CI: $1,05 - 1,66$, $p = 0,017$). Η πιο δυνατή συσχέτιση παρατηρήθηκε για τον πολυμορφισμό του *FTO*

Πίνακας 3.15 Κοινοί πολυμορφισμοί για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία και συχνότητες αλληλομόρφων κινδύνου στα άτομα της μελέτης TEENAGE

Πολυμορφισμός	Κοντινό γονίδιο	Χρ	Θέση (bp)	Αλληλόμορφο		Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	
				Κινδύνου	Κοινό	Μετα-αναλύση ^{αβ}	TEENAGE
GIANT (250) ^α							
rs1558902	FTO	16	52361075	A	T	0,42	0,48
rs2867125	TMEM18	2	612827	C	T	0,83	0,80
rs571312	MC4R	18	55990749	A	C	0,24	0,26
rs10938397	GNPDA2	4	44877284	G	A	0,43	0,42
rs10767664	BDNF	11	27682562	A	T	0,78	0,75
rs2815752	NEGR1	1	72585028	A	G	0,61	0,72
rs7359397	SH2B1	16	28793160	T	C	0,40	0,29
rs9816226	ETV5	3	187317193	T	A	0,82	0,82
rs3817334	MTCH2	11	47607569	T	C	0,41	0,41
rs29941	KCTD15	19	39001372	G	A	0,67	0,67
rs543874	SEC16B	1	176156103	G	A	0,19	0,13
rs987237	TFAP2B	6	50911009	G	A	0,18	0,18
rs7138803	FAIM2	12	48533735	A	G	0,38	0,37
rs10150332	NRXN3	14	79006717	C	T	0,21	0,18
rs713586	RBJ	2	25011512	C	T	0,47	0,44
rs12444979	GPRC5BC	16	19841101	C	T	0,87	0,88
rs2241423	MAP2K5	15	65873892	G	A	0,78	0,76
rs2287019	QPCTL	19	50894012	C	T	0,80	0,83
rs1514175	TNNI3K	1	74764232	A	G	0,43	0,40
rs13107325	SLC39A8	4	103407732	T	C	0,07	0,10
rs2112347	FLJ35779	5	75050998	T	G	0,63	0,60
rs10968576	LRRN6C	9	28404339	G	A	0,31	0,22
rs3810291	TMEM160	19	52260843	A	G	0,67	0,68
rs887912	FANCL	2	59156381	T	C	0,29	0,28
rs13078807	CADM2	3	85966840	G	A	0,20	0,22
rs11847697	PRKD1	14	29584863	T	C	0,04	0,07
rs2890652	LRP1B	2	142676401	C	T	0,18	0,16
rs1555543	PTBP2	1	96717385	C	A	0,59	0,50
rs4771122	MTIF3	13	26918180	G	A	0,24	0,21
rs4836133	ZNF608	5	124360002	A	C	0,48	0,53
rs4929949	RPL27A	11	8561169	C	T	0,52	0,37
rs206936	NUDT3	6	34410847	G	A	0,21	0,24
EGG (246) ^β							
rs9568856	OLFM4	13	52962982	A	G	0,16	0,13
rs9299	HOXB5	17	44024429	T	C	0,65	0,66

Χρ: Χρωμόσωμα, bp: base pairs (ζεύγη βάσεων).

^α Οι συχνότητες αλληλομόρφων κινδύνου αναφέρονται στο στάδιο 2 της μετα-ανάλυσης του GIANT consortium (250).

^β Οι συχνότητες αλληλομόρφων κινδύνου αναφέρονται στο στάδιο της ανακάλυψης των πολυμορφισμών της μετα-ανάλυσης του EGG consortium (246).

με το ΔΜΣ, η επίδραση του οποίου εξηγούσε και το μεγαλύτερο ποσοστό της διακύμανσης του ΔΜΣ (0,96%). Οι πολυμορφισμοί του FAIM2 (OR = 1,58, 95% CI:

1,05 – 2,40, $p = 0,025$) και του *BDNF* ($OR = 1,72$, 95% CI : 1.00 - 2.95, $p = 0,028$) συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Αν και οι περισσότεροι πολυμορφισμοί δεν συσχετίστηκαν με το ΔΜΣ ή/και τον κίνδυνο υπέρβαρου και παχυσαρκίας, συνολικά η επίδραση 27 από τους 34 πολυμορφισμούς ήταν κοινή με αυτή των μετα-αναλύσεων των GIANT (250) και EGG (246) consortium (διωνυμικός έλεγχος πρόσημου $p = 0,0004$).

Ο πολυμορφισμός του *TFAP2B* συσχετίστηκε με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE$: 1,22 $\pm$ 0,39, $p = 0,002$) και τον κίνδυνο παχυσαρκίας ($OR = 1,96$, 95% CI : 1,08 – 3,55, $p = 0,026$) στα αγόρια (Πίνακας 3.17). Συνολικά, η κατεύθυνση της επίδρασης 25 από τους 34 πολυμορφισμούς ήταν ίδια με αυτή των μετα-αναλύσεων των GIANT (250) και EGG (246) consortium (διωνυμικός έλεγχος πρόσημου $p = 0,005$). Στα κορίτσια (Πίνακας 3.18), η περιοχή *NEGR1* συσχετίστηκε με τον κίνδυνο παχυσαρκίας ($OR = 3,15$, 95% CI : 1,10 – 9,02, $p = 0,018$). Ο πολυμορφισμός του *MTCH2* ($OR = 0,72$, 95% CI : 0,53 – 1,00, $p = 0,049$) συσχετίστηκε επίσης με τον κίνδυνο υπέρβαρου και οι πολυμορφισμοί των *LRRN6C* ($OR = 0,37$, 95% CI : 0,13 – 1,07, $p = 0,048$) και *TMEM160* ($OR = 0,44$, 95% CI : 0,23 – 0,86, $p = 0,008$) με τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Ωστόσο, η κατεύθυνση αυτών των επιδράσεων ήταν αντίθετη από αυτή της μετα-ανάλυσης του GIANT consortium (250). Συνολικά, η κατεύθυνση της επίδρασης 24 από τους 34 πολυμορφισμούς ήταν ίδια με αυτή των μετα-αναλύσεων των GIANT (250) και EGG (246) consortium (διωνυμικός έλεγχος πρόσημου $p = 0,012$).

Η επίδραση των πολυμορφισμών αυτών διερευνήθηκε και στην περιφέρεια μέσης (Πίνακας 3.19), το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος (Πίνακας 3.20) και το ποσοστό λιπώδους μάζας (Πίνακας 3.21) μετά από έλεγχο 1) για το φύλο και την ηλικία και 2) για το φύλο, την ηλικία και το ΔΜΣ. Ορισμένοι πολυμορφισμοί φάνηκε να συσχετίζονται και με τους δείκτες αυτούς. Ωστόσο, ο επιπλέον έλεγχος για το ΔΜΣ είχε ως αποτέλεσμα την εξάλειψη των συσχετίσεων αυτών. Εξαίρεση αποτέλεσαν οι πολυμορφισμοί των *LRRN6C* και *SH2B1*, οι οποίοι μετά από έλεγχο και για το ΔΜΣ συσχετίστηκαν σημαντικά με την περιφέρεια μέσης ($\beta \pm SE$: 0,57 $\pm$ 0,30, $p = 0,050$) και το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος ($\beta \pm SE$: - 0,0039 $\pm$ 0,0018, $p = 0,034$) αντίστοιχα.

Πίνακας 3.16 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης TEENAGE

Ευρήματα GIANT/ EGG				Ευρήματα της μελέτης TEENAGE									
Κοντινό γονίδιο	β (ή OR)	SE (ή 95% CI)	p	ΔΜΣ ^α				Κίνδυνος Υπέρβαρου ^β			Κίνδυνος Παχυσαρκίας ^γ		
				β	SE	R ² (%)	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
GIANT (250) ^δ													
FTO	0,39	0,02	4,8*10 ⁻¹²⁰	0,57	0,19	0,96	0,001	1,33	1,06 – 1,67	0,019	1,30	0,86-1,96	0,248
TMEM18	0,31	0,03	2,77*10 ⁻⁴⁹	0,46	0,24	0,95	0,031	1,46	1,08 – 1,97	0,011	1,17	0,69-1,97	0,528
MC4R	0,23	0,03	6,43*10 ⁻⁴²	0,04	0,22	0,93	0,941	1,00	0,77 – 1,30	0,938	1,03	0,64-1,64	0,892
GNPDA2	0,18	0,02	3,78*10 ⁻³¹	0,11	0,20	0,65	0,490	0,99	0,79 – 1,25	0,855	1,19	0,79-1,80	0,507
BDNF	0,19	0,03	4,69*10 ⁻²⁶	0,32	0,23	0,64	0,188	1,16	0,89 – 1,51	0,229	1,72	1,00-2,95	0,028
NEGR1	0,13	0,02	1,61*10 ⁻²²	0,04	0,22	0,3	0,913	0,94	0,73 – 1,21	0,698	1,09	0,68-1,75	0,582
SH2B1	0,15	0,02	1,88*10 ⁻²⁰	-0,08	0,22	0,38	0,867	0,98	0,76 – 1,26	0,865	0,96	0,60-1,51	0,856
ETV5	0,14	0,03	1,69*10 ⁻¹⁸	0,11	0,26	0,3	0,566	1,03	0,77 – 1,39	0,838	0,93	0,55-1,58	0,778
MTCH2	0,06	0,02	1,59*10 ⁻¹²	0,02	0,20	0,33	0,720	0,81	0,64 – 1,02	0,083	0,98	0,65-1,49	0,880
KCTD15	0,06	0,02	3,01*10 ⁻⁰⁹	0,05	0,21	0,35	0,840	1,19	0,94 – 1,52	0,158	0,96	0,62-1,47	0,879
SEC16B	0,22	0,03	3,56*10 ⁻²³	0,16	0,29	0,85	0,449	1,00	0,71 – 1,40	0,954	0,69	0,34-1,40	0,251
TFAP2B	0,13	0,03	2,9*10 ⁻²⁰	0,48	0,25	0,67	0,082	1,25	0,94 – 1,66	0,177	1,61	0,99-2,61	0,102
FAIM2	0,12	0,02	1,82*10 ⁻¹⁷	0,49	0,20	0,91	0,015	1,29	1,03 – 1,63	0,025	1,58	1,05-2,40	0,025
NRXN3	0,13	0,03	2,75*10 ⁻¹¹	0,04	0,25	0,3	0,948	1,14	0,85 – 1,53	0,314	1,18	0,70-1,99	0,409
RBJ	0,14	0,02	6,17*10 ⁻²²	0,26	0,19	0,41	0,187	1,32	1,05 – 1,66	0,017	1,45	0,96-2,19	0,095
GPRC5BC	0,17	0,03	2,91*10 ⁻²¹	0,25	0,29	0,42	0,410	0,83	0,58 – 1,18	0,316	1,09	0,58-2,05	0,835
MAP2K5	0,13	0,02	1,19*10 ⁻¹⁸	0,06	0,23	0,3	0,739	0,91	0,69 – 1,19	0,490	0,79	0,50-1,24	0,237
QPCTL	0,15	0,03	1,88*10 ⁻¹⁶	0,54	0,25	0,84	0,026	0,82	0,60 – 1,11	0,187	1,46	0,79-2,67	0,227
TNNI3K	0,07	0,02	8,16*10 ⁻¹⁴	0,02	0,19	0,41	0,740	0,97	0,77 – 1,22	0,831	1,02	0,67-1,55	0,982
SLC39A8	0,19	0,04	1,5*10 ⁻¹³	0,51	0,32	0,4	0,084	1,33	0,93 – 1,90	0,122	1,07	0,54-2,13	0,817
FLJ35779	0,1	0,02	2,17*10 ⁻¹³	0,04	0,19	0,36	0,704	1,01	0,80 – 1,27	0,898	0,98	0,65-1,49	0,994

Ευρήματα GIANT/ EGG				Ευρήματα της μελέτης TEENAGE									
Κοντινό γονίδιο	β (ή OR)	SE (ή 95% CI)	p	ΔΜΣ ^α				Κίνδυνος Υπέρβαρου ^β			Κίνδυνος Παχυσαρκίας ^γ		
				β	SE	R ² (%)	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
LRRN6C	0,11	0,02	2,65*10 ⁻¹³	-0,27	0,23	0,63	0,281	0,95	0,72 – 1,25	0,780	0,71	0,41-1,22	0,299
TMEM160	0,09	0,02	1,64*10 ⁻¹²	-0,09	0,21	0,38	0,753	0,91	0,72 – 1,16	0,420	0,69	0,45-1,05	0,082
FANCL	0,1	0,02	1,79*10 ⁻¹²	-0,15	0,21	0,36	0,550	0,97	0,75 – 1,24	0,728	0,89	0,55-1,42	0,558
CADM2	0,1	0,02	3,94*10 ⁻¹¹	0,25	0,23	0,84	0,280	1,11	0,84 – 1,45	0,551	1,21	0,75-1,96	0,565
PRKD1	0,17	0,05	5,76*10 ⁻¹¹	0,51	0,39	0,71	0,229	1,00	0,63 – 1,58	0,942	1,23	0,57-2,66	0,577
LRP1B	0,09	0,03	1,35*10 ⁻¹⁰	0,12	0,27	0,4	0,659	1,05	0,77 – 1,43	0,688	1,02	0,58-1,80	0,916
PTBP2	0,06	0,02	3,68*10 ⁻¹⁰	0,20	0,19	0,5	0,154	1,15	0,92 – 1,44	0,220	0,98	0,65-1,48	0,871
MTIF3	0,09	0,03	9,48*10 ⁻¹⁰	-0,11	0,25	0,35	0,623	0,94	0,71 – 1,25	0,679	0,86	0,51-1,46	0,565
ZNF608	0,07	0,02	1,97*10 ⁻⁰⁹	0,38	0,20	0,49	0,047	1,15	0,91 – 1,44	0,213	1,28	0,85-1,95	0,189
RPL27A	0,06	0,02	2,8*10 ⁻⁰⁹	-0,27	0,21	0,82	0,245	0,97	0,76 – 1,22	0,783	0,99	0,65-1,52	0,963
NUDT3	0,06	0,02	3,02*10 ⁻⁰⁸	-0,02	0,23	0,32	0,928	0,86	0,66 – 1,13	0,298	0,77	0,46-1,28	0,360
EGG (246) ^ε													
OLFM4	1,22	1,14-1,29	1,82*10 ⁻⁰⁹	0,51	0,29	0,66	0,070	1,12	0,80 – 1,57	0,421	0,89	0,46-1,71	0,785
HOXB5	1,14	1,09-1,20	3,54*10 ⁻⁰⁹	0,16	0,20	0,74	0,363	1,09	0,85 – 1,38	0,539	1,07	0,69-1,65	0,858

β: συντελεστής συσχέτισης β, OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, SE: standard error – τυπικό σφάλμα, 95% CI: 95% confidence interval – 95% διάστημα εμπιστοσύνης, R² (%): explained variance (%) – αποδοτέα διακύμανση (%). p, β, SE, OR και 95% CI: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στην επίδραση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου (Πίνακας 3.14).

^α ‘ΔΜΣ’: τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με το ΔΜΣ (N = 703). β, SE: αναφέρονται στο ΔΜΣ (kg/m²).

^β ‘Κίνδυνος Υπέρβαρου’: τα ευρήματα αναφέρονται στην συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων ατόμων (N = 484 και N = 219 αντίστοιχα).

^γ ‘Κίνδυνο Παχυσαρκίας’: τα ευρήματα αναφέρονται στην συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων (N = 484 και N = 50 αντίστοιχα).

^δ β, SE: αναφέρονται στο ΔΜΣ (kg/m²) του σταδίου 2, p: αναφέρεται στην τελική μετα-ανάλυση του GIANT consortium (250).

^ε OR, 95% CI, p: αναφέρονται στην τελική μετα-ανάλυση του EGG consortium (246).

Πίνακας 3.17 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας στα αγόρια της μελέτης TEENAGE

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE										
Κοντινό γονίδιο	Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	ΔΜΣ ^α			Κίνδυνος Υπέρβαρου ^β			Κίνδυνος Παχυσαρκίας ^γ		
		β	SE	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
GIANT (250)										
FTO	0,51	0,62	0,31	0,032	1,45	1,04-2,02	0,028	1,09	0,64-1,87	0,718
TMEM18	0,80	0,13	0,38	0,571	1,34	0,87-2,05	0,189	1,15	0,59-2,26	0,677
MC4R	0,25	-0,03	0,36	0,839	1,02	0,70-1,49	0,928	0,87	0,46-1,64	0,633
GNPDA2	0,43	0,07	0,31	0,633	0,94	0,68-1,32	0,727	1,07	0,62-1,83	0,832
BDNF	0,75	0,67	0,36	0,057	1,58	1,06-2,36	0,022	1,77	0,89-3,52	0,092
NEGR1	0,71	-0,04	0,34	0,934	0,96	0,67-1,38	0,805	0,73	0,42-1,29	0,279
SH2B1	0,29	-0,51	0,35	0,197	0,88	0,61-1,27	0,527	0,73	0,39-1,36	0,337
ETV5	0,82	0,22	0,41	0,513	0,99	0,64-1,53	0,982	1,11	0,54-2,29	0,748
MTCH2	0,40	0,15	0,33	0,513	0,93	0,67-1,31	0,682	1,13	0,66-1,94	0,599
KCTD15	0,65	-0,24	0,32	0,458	1,14	0,80-1,62	0,479	0,83	0,48-1,43	0,476
SEC16B	0,13	0,35	0,47	0,413	1,25	0,78-2,02	0,355	0,92	0,40-2,13	0,771
TFAP2B	0,21	1,22	0,39	0,002	1,44	0,97-2,15	0,066	1,96	1,08-3,55	0,026
FAIM2	0,36	0,99	0,33	0,003	1,58	1,12-2,22	0,008	2,38	1,39-4,09	0,001
NRXN3	0,16	0,31	0,41	0,459	1,36	0,88-2,10	0,161	1,33	0,67-2,65	0,410
RBJ	0,46	0,12	0,31	0,727	1,26	0,90-1,75	0,165	1,36	0,80-2,33	0,251
GPRC5BC	0,88	0,56	0,49	0,267	1,46	0,84-2,51	0,171	1,69	0,65-4,42	0,269
MAP2K5	0,77	-0,02	0,35	0,944	1,09	0,73-1,62	0,702	0,87	0,47-1,61	0,628
QPCTL	0,82	0,51	0,40	0,188	1,02	0,66-1,58	0,932	1,47	0,67-3,23	0,333
TNNI3K	0,41	0,05	0,30	0,792	0,89	0,63-1,24	0,500	1,49	0,87-2,54	0,159

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE										
Κοντινό γονίδιο	Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	ΔΜΣ ^α			Κίνδυνος Υπέρβαρου ^β			Κίνδυνος Παχυσαρκίας ^γ		
		β	SE	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
SLC39A8	0,11	0,50	0,50	0,284	1,43	0,85-2,40	0,184	1,03	0,41-2,54	0,978
FLJ35779	0,60	-0,16	0,31	0,786	0,98	0,70-1,38	0,942	0,81	0,47-1,39	0,477
LRRN6C	0,21	0,29	0,39	0,331	1,14	0,76-1,71	0,491	1,06	0,55-2,05	0,803
TMEM160	0,68	0,17	0,33	0,592	1,05	0,74-1,50	0,775	0,94	0,54-1,66	0,847
FANCL	0,29	-0,32	0,35	0,409	0,97	0,67-1,40	0,902	0,72	0,38-1,36	0,288
CADM2	0,24	0,36	0,36	0,307	1,08	0,73-1,59	0,678	1,26	0,69-2,30	0,447
PRKD1	0,06	0,71	0,66	0,350	1,14	0,58-2,27	0,707	1,14	0,38-3,41	0,834
LRP1B	0,16	0,62	0,43	0,139	1,27	0,82-1,96	0,268	1,43	0,73-2,81	0,276
PTBP2	0,49	-0,05	0,31	0,891	1,03	0,74-1,44	0,881	0,97	0,57-1,65	0,860
MTIF3	0,21	0,03	0,40	0,906	1,02	0,68-1,53	0,930	0,83	0,41-1,65	0,542
ZNF608	0,53	0,46	0,31	0,159	1,22	0,88-1,70	0,232	1,53	0,88-2,64	0,110
RPL27A	0,37	-0,08	0,34	0,883	1,08	0,76-1,52	0,634	1,34	0,78-2,31	0,236
NUDT3	0,23	0,10	0,36	0,719	0,89	0,60-1,32	0,559	0,93	0,49-1,76	0,856
EGG (246)										
OLFM4	0,12	0,41	0,46	0,341	1,15	0,70-1,90	0,602	0,83	0,34-2,03	0,662
HOXB5	0,68	0,15	0,33	0,600	1,12	0,79-1,60	0,531	1,21	0,67-2,17	0,541

β: συντελεστής συσχέτισης β, OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, SE: standard error – τυπικό σφάλμα, 95% CI: 95% confidence interval – 95% διάστημα εμπιστοσύνης. p, β, SE, OR και 95% CI: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στην επίδραση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου (Πίνακας 3.14).

^α ‘ΔΜΣ’: τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με το ΔΜΣ (N = 309). β, SE: αναφέρονται στο ΔΜΣ (kg/m²).

^β ‘Κίνδυνος Υπέρβαρου’: τα ευρήματα αναφέρονται στην συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων ατόμων (N = 201 και N = 108 αντίστοιχα).

^γ ‘Κίνδυνος Παχυσαρκίας’: τα ευρήματα αναφέρονται στην συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων (N = 201 και N = 39 αντίστοιχα).

Πίνακας 3.18 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας στα κορίτσια της μελέτης TEENAGE

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE										
Κοντινό γονίδιο	Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	ΔΜΣ ^α			Κίνδυνος Υπέρβαρου ^γ			Κίνδυνος Παχυσαρκίας ^δ		
		β ^β	SE ^β	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
GIANT (250)										
FTO	0,45	0,53	0,23	0,016	1,21	0,88-1,65	0,241	1,58	0,82-3,06	0,188
TMEM18	0,81	0,74	0,30	0,014	1,61	1,06-2,47	0,022	1,20	0,52-2,80	0,611
MC4R	0,26	0,10	0,27	0,763	0,99	0,70-1,42	0,956	1,33	0,65-2,70	0,392
GNPDA2	0,41	0,13	0,25	0,618	1,02	0,74-1,40	0,930	1,33	0,69-2,56	0,413
BDNF	0,75	0,0004	0,29	0,947	0,90	0,63-1,27	0,533	1,77	0,72-4,32	0,160
NEGR1	0,73	0,12	0,27	0,789	0,93	0,66-1,32	0,807	3,15	1,10-9,02	0,018
SH2B1	0,28	0,25	0,28	0,339	1,07	0,76-1,51	0,790	1,34	0,67-2,69	0,432
ETV5	0,82	0,0005	0,33	0,899	1,07	0,71-1,62	0,806	0,72	0,33-1,56	0,340
MTCH2	0,42	-0,07	0,24	0,919	0,72	0,53-1,00	0,049	0,84	0,43-1,64	0,679
KCTD15	0,69	0,29	0,27	0,315	1,28	0,91-1,81	0,210	1,36	0,65-2,86	0,534
SEC16B	0,12	0,03	0,37	0,759	0,78	0,47-1,28	0,371	0,38	0,09-1,59	0,179
TFAP2B	0,16	-0,21	0,33	0,466	1,03	0,68-1,56	0,987	0,97	0,39-2,38	0,839
FAIM2	0,38	0,15	0,25	0,544	1,10	0,80-1,51	0,507	0,89	0,45-1,78	0,791
NRXN3	0,18	-0,16	0,31	0,553	1,01	0,68-1,51	0,941	1,11	0,49-2,53	0,737
RBJ	0,42	0,37	0,24	0,137	1,35	0,99-1,85	0,049	1,48	0,77-2,86	0,199
GPRC5BC	0,87	0,06	0,35	0,880	1,03	0,64-1,64	0,852	0,66	0,28-1,54	0,381
MAP2K5	0,75	0,15	0,30	0,565	1,09	0,76-1,58	0,506	0,64	0,32-1,29	0,233
QPCTL	0,84	0,57	0,32	0,066	1,50	0,96-2,36	0,077	1,43	0,55-3,76	0,483
TNNI3K	0,40	0,01	0,24	0,818	1,04	0,76-1,43	0,694	0,47	0,22-1,02	0,071

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE										
Κοντινό γονίδιο	Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	ΔΜΣ ^α			Κίνδυνος Υπέρβαρου ^γ			Κίνδυνος Παχυσαρκίας ^δ		
		β ^β	SE ^β	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
SLC39A8	0,10	0,55	0,41	0,160	1,23	0,74-2,03	0,348	1,14	0,39-3,33	0,635
FLJ35779	0,60	0,19	0,24	0,436	1,04	0,76-1,42	0,814	1,34	0,67-2,69	0,348
LRRN6C	0,23	-0,68	0,29	0,019	0,83	0,57-1,21	0,298	0,37	0,13-1,07	0,048
TMEM160	0,68	-0,31	0,26	0,336	0,80	0,58-1,12	0,155	0,44	0,23-0,86	0,008
FANCL	0,28	-0,04	0,26	0,916	0,95	0,67-1,35	0,657	1,18	0,58-2,40	0,731
CADM2	0,21	0,13	0,29	0,645	1,11	0,76-1,61	0,731	1,04	0,46-2,33	0,865
PRKD1	0,07	0,36	0,48	0,446	0,92	0,49-1,70	0,645	1,50	0,50-4,48	0,581
LRP1B	0,15	-0,31	0,35	0,399	0,86	0,55-1,34	0,574	0,47	0,14-1,56	0,209
PTBP2	0,51	0,40	0,24	0,063	1,28	0,94-1,75	0,109	1,02	0,53-1,96	0,991
MTIF3	0,20	-0,20	0,31	0,450	0,87	0,59-1,29	0,544	0,91	0,40-2,10	0,894
ZNF608	0,54	0,32	0,25	0,166	1,09	0,80-1,49	0,566	1,01	0,52-1,95	0,914
RPL27A	0,38	-0,42	0,26	0,138	0,88	0,64-1,22	0,379	0,62	0,30-1,29	0,141
NUDT3	0,24	-0,11	0,29	0,828	0,85	0,58-1,22	0,373	0,56	0,23-1,37	0,189
EGG (246)										
OLFM4	0,13	0,61	0,37	0,100	1,11	0,71-1,75	0,483	1,04	0,39-2,75	0,847
HOXB5	0,35	0,18	0,25	0,436	1,03	0,75-1,43	0,764	0,84	0,43-1,65	0,672

β: συντελεστής συσχέτισης β, OR: odds ratio – σχετικός κίνδυνος, SE: standard error – τυπικό σφάλμα, 95% CI: 95% confidence interval – 95% διάστημα εμπιστοσύνης. p, β, SE, OR και 95% CI: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στην επίδραση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου (Πίνακας 3.14).

^α ‘ΔΜΣ’: τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με το ΔΜΣ (N = 394). β, SE: αναφέρονται στο ΔΜΣ (kg/m²).

^β ‘Κίνδυνος Υπέρβαρου’: τα ευρήματα αναφέρονται στην συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι υπέρβαρων συμπεριλαμβανομένων των παχύσαρκων ατόμων (N = 283 και N = 111 αντίστοιχα).

^γ ‘Κίνδυνος Παχυσαρκίας’: τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη μεταβλητή: άτομα φυσιολογικού βάρους έναντι παχύσαρκων (N = 283 και N = 19 αντίστοιχα).

Πίνακας 3.19 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την περιφέρεια μέσης στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE: Περιφέρεια Μέσης ^α						
Κοντινό γονίδιο	Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία			Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία, ΔΜΣ		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	1,48	0,47	0,001	0,21	0,24	0,242
TMEM18	0,93	0,59	0,097	-0,02	0,31	0,905
MC4R	0,28	0,55	0,613	0,18	0,28	0,531
GNPDA2	-0,02	0,49	0,975	-0,28	0,25	0,341
BDNF	0,99	0,57	0,084	0,31	0,29	0,298
NEGR1	0,04	0,54	0,930	-0,06	0,28	0,874
SH2B1	-0,60	0,54	0,314	-0,44	0,28	0,163
ETV5	0,06	0,65	0,860	-0,06	0,33	0,971
MTCH2	-0,46	0,49	0,427	-0,49	0,25	0,091
KCTD15	-0,10	0,51	0,839	-0,20	0,27	0,440
SEC16B	0,61	0,73	0,352	0,30	0,38	0,327
TFAP2B	1,03	0,63	0,121	-0,04	0,33	0,765
FAIM2	1,32	0,49	0,011	0,28	0,25	0,421
NRXN3	0,36	0,63	0,567	0,33	0,32	0,313
RBJ	0,75	0,48	0,111	0,20	0,25	0,373
GPRC5BC	0,97	0,72	0,167	0,37	0,37	0,278
MAP2K5	-0,25	0,57	0,729	-0,41	0,29	0,212
QPCTL	0,87	0,63	0,134	-0,27	0,32	0,526
TNNI3K	0,23	0,48	0,438	0,18	0,25	0,198
SLC39A8	1,31	0,80	0,071	0,23	0,41	0,384
FLJ35779	-0,20	0,48	0,815	-0,33	0,25	0,328
LRRN6C	0,02	0,58	0,954	0,57	0,30	0,050
TMEM160	-0,58	0,52	0,296	-0,40	0,27	0,179
FANCL	0,05	0,53	0,810	0,37	0,27	0,095
CADM2	0,25	0,57	0,724	-0,31	0,29	0,227
PRKD1	1,20	0,99	0,231	0,02	0,50	0,999
LRP1B	0,68	0,67	0,328	0,40	0,35	0,269
PTBP2	0,03	0,48	0,817	-0,38	0,25	0,222
MTIF3	-0,07	0,61	0,893	0,11	0,32	0,770
ZNF608	0,48	0,49	0,336	-0,36	0,25	0,153
RPL27A	-0,41	0,52	0,450	0,18	0,27	0,452
NUDT3	-0,25	0,57	0,658	-0,18	0,29	0,531
EGG (246)						
OLFM4	0,45	0,72	0,488	-0,67	0,37	0,094
HOXB5	0,33	0,50	0,519	0,01	0,26	0,985

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα.

p, β και SE: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου (Πίνακας 3.14).

^α ‘Περιφέρεια μέσης’: τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με την περιφέρεια μέσης (N = 699). Τα β και SE αντιστοιχούν στην περιφέρεια μέσης (cm).

Πίνακας 3.20 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος στα άτομα της μελέτης TEENAGE

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE: Περιφέρεια Μέσης/ Ύψος ^α						
Κοντινό γονίδιο	Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία			Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία, ΔΜΣ		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,0081	0,0028	0,002	0,0008	0,0015	0,396
TMEM18	0,0058	0,0035	0,082	0,0003	0,0019	0,742
MC4R	0,0019	0,0033	0,575	0,0013	0,0018	0,487
GNPDA2	0,0009	0,0029	0,686	-0,0006	0,0016	0,851
BDNF	0,0050	0,0034	0,174	0,0010	0,0019	0,726
NEGR1	-0,0004	0,0032	0,931	-0,0009	0,0017	0,647
SH2B1	-0,0048	0,0032	0,149	-0,0039	0,0018	0,034
ETV5	0,0005	0,0039	0,801	-0,0002	0,0021	0,912
MTCH2	-0,0025	0,0029	0,439	-0,0027	0,0016	0,124
KCTD15	0,0012	0,0031	0,708	0,0006	0,0017	0,731
SEC16B	0,0025	0,0043	0,547	0,0007	0,0024	0,734
TFAP2B	0,0033	0,0037	0,413	-0,0030	0,0021	0,122
FAIM2	0,0073	0,0029	0,016	0,0013	0,0016	0,527
NRXN3	0,0006	0,0038	0,839	0,0004	0,0021	0,778
RBJ	0,0043	0,0029	0,114	0,0011	0,0016	0,374
GPRC5BC	0,0064	0,0043	0,128	0,0029	0,0024	0,191
MAP2K5	0,0024	0,0034	0,396	0,0015	0,0019	0,306
QPCTL	0,0054	0,0037	0,121	-0,0012	0,0021	0,676
TNNI3K	0,0018	0,0028	0,415	0,0015	0,0016	0,199
SLC39A8	0,0102	0,0048	0,026	0,0039	0,0026	0,101
FLJ35779	-0,0022	0,0028	0,534	-0,0028	0,0016	0,128
LRRN6C	-0,0009	0,0034	0,780	0,0023	0,0019	0,238
TMEM160	-0,0032	0,0031	0,366	-0,0021	0,0017	0,309
FANCL	-0,0001	0,0032	0,899	0,0018	0,0017	0,182
CADM2	0,0014	0,0034	0,712	-0,0019	0,0019	0,289
PRKD1	0,0030	0,0059	0,682	-0,0036	0,0032	0,198
LRP1B	0,0017	0,0040	0,676	0,0003	0,0022	0,894
PTBP2	0,0010	0,0028	0,567	-0,0013	0,0016	0,664
MTIF3	0,0007	0,0036	0,824	0,0021	0,0020	0,298
ZNF608	0,0045	0,0029	0,117	-0,0005	0,0016	0,762
RPL27A	-0,0028	0,0031	0,376	0,0005	0,0017	0,746
NUDT3	-0,0026	0,0034	0,427	-0,0022	0,0018	0,217
EGG (246)						
OLFM4	0,0056	0,0043	0,160	-0,0009	0,0024	0,845
HOXB5	0,0023	0,0030	0,457	0,0004	0,0016	0,821

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα.

p, β και SE: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου (**Πίνακας 3.14**).

^α ‘Περιφέρεια μέσης/Ύψος’: τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος (N = 699). Τα β και SE αντιστοιχούν στην περιφέρεια μέσης/ύψος.

Πίνακας 3.21 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία την λιπώδη μάζα στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

Ευρήματα της μελέτης TEENAGE: Λιπώδης μάζα ^α						
Κοντινό γονίδιο	Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία			Συγχυτικοί παράγοντες: φύλο, ηλικία, ΔΜΣ		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,76	0,45	0,057	-0,10	0,31	0,903
TMEM18	0,29	0,57	0,746	-0,42	0,39	0,222
MC4R	-0,19	0,53	0,683	-0,17	0,36	0,559
GNPDA2	0,68	0,47	0,109	0,47	0,32	0,129
BDNF	0,27	0,54	0,488	0,02	0,37	0,706
NEGR1	0,34	0,51	0,341	0,12	0,35	0,450
SH2B1	-0,14	0,51	0,913	-0,10	0,35	0,972
ETV5	-0,17	0,62	0,847	-0,20	0,42	0,851
MTCH2	-0,35	0,47	0,714	-0,37	0,32	0,585
KCTD15	0,06	0,49	0,971	0,01	0,33	0,923
SEC16B	1,17	0,70	0,075	0,86	0,47	0,069
TFAP2B	0,61	0,60	0,226	-0,14	0,41	0,973
FAIM2	1,47	0,47	0,003	0,56	0,32	0,139
NRXN3	-0,48	0,60	0,636	-0,76	0,41	0,246
RBJ	0,92	0,46	0,038	0,42	0,31	0,160
GPRC5BC	-0,76	0,68	0,285	-1,00	0,46	0,058
MAP2K5	0,20	0,54	0,765	0,24	0,37	0,611
QPCTL	0,62	0,60	0,223	-0,30	0,41	0,776
TNNI3K	0,60	0,45	0,564	0,48	0,31	0,615
SLC39A8	0,49	0,77	0,509	-0,14	0,52	0,936
FLJ35779	-0,45	0,45	0,577	-0,47	0,31	0,429
LRRN6C	-0,34	0,55	0,632	0,12	0,37	0,646
TMEM160	0,30	0,49	0,769	0,39	0,33	0,550
FANCL	-0,48	0,51	0,577	-0,23	0,34	0,837
CADM2	0,85	0,54	0,117	0,17	0,37	0,522
PRKD1	0,60	0,92	0,350	-0,08	0,62	0,777
LRP1B	-0,61	0,64	0,411	-0,84	0,43	0,116
PTBP2	0,27	0,45	0,428	-0,18	0,31	0,806
MTIF3	-0,41	0,58	0,707	-0,16	0,40	0,974
ZNF608	0,76	0,47	0,280	0,09	0,31	0,711
RPL27A	-0,31	0,49	0,697	-0,08	0,33	0,907
NUDT3	0,20	0,54	0,614	-0,04	0,37	0,902
EGG (246)						
OLFM4	0,35	0,69	0,442	-0,41	0,47	0,655
HOXB5	0,04	0,48	0,670	-0,10	0,32	0,877

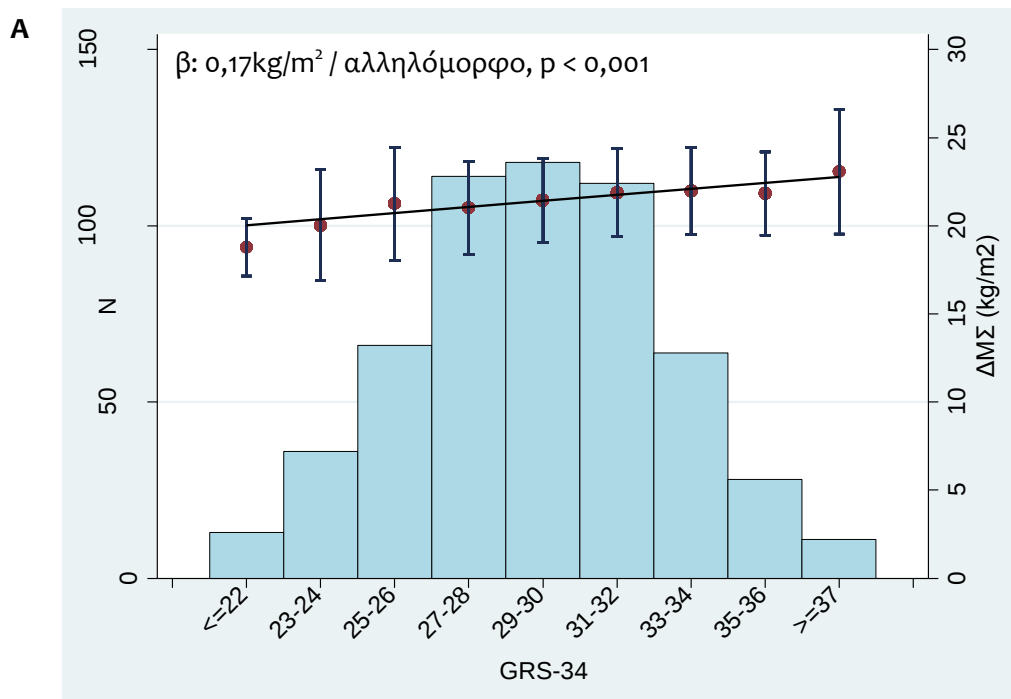
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα.

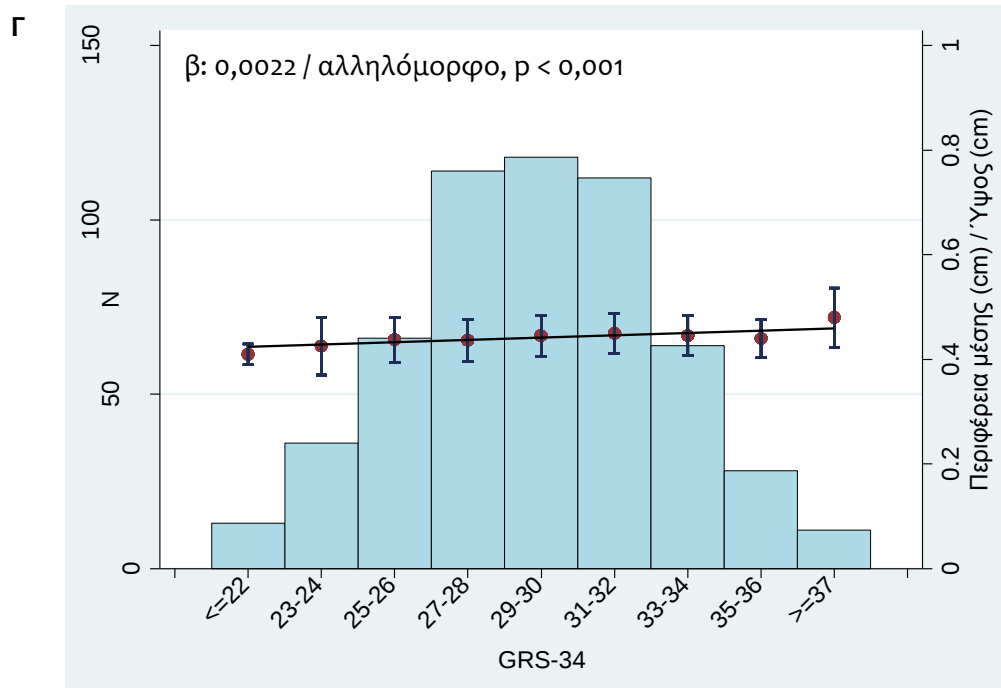
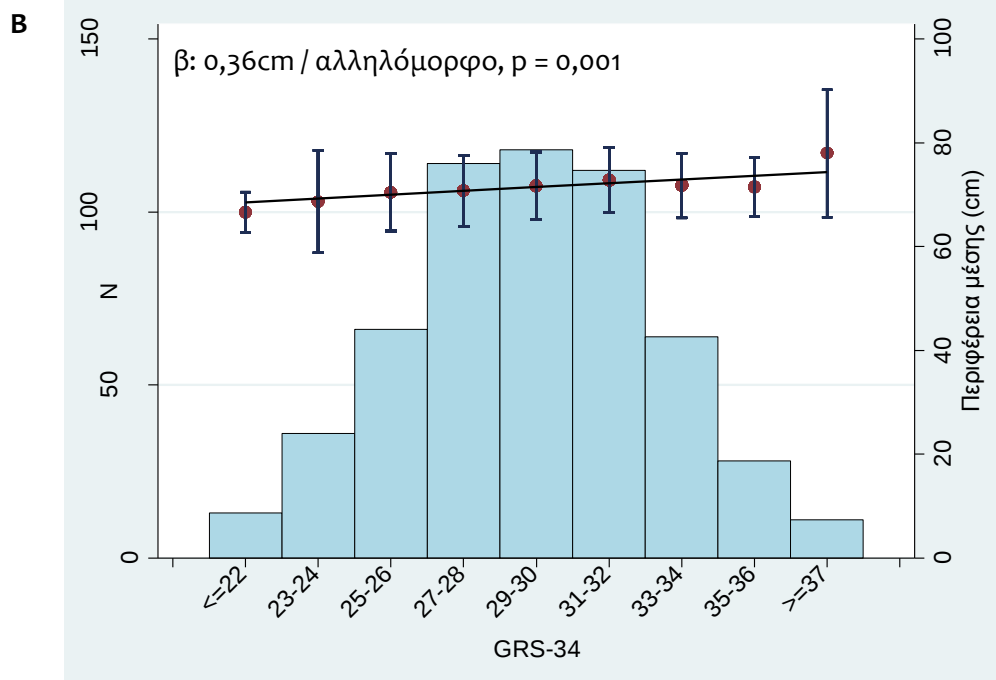
p, β και SE: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου (Πίνακας 3.14).

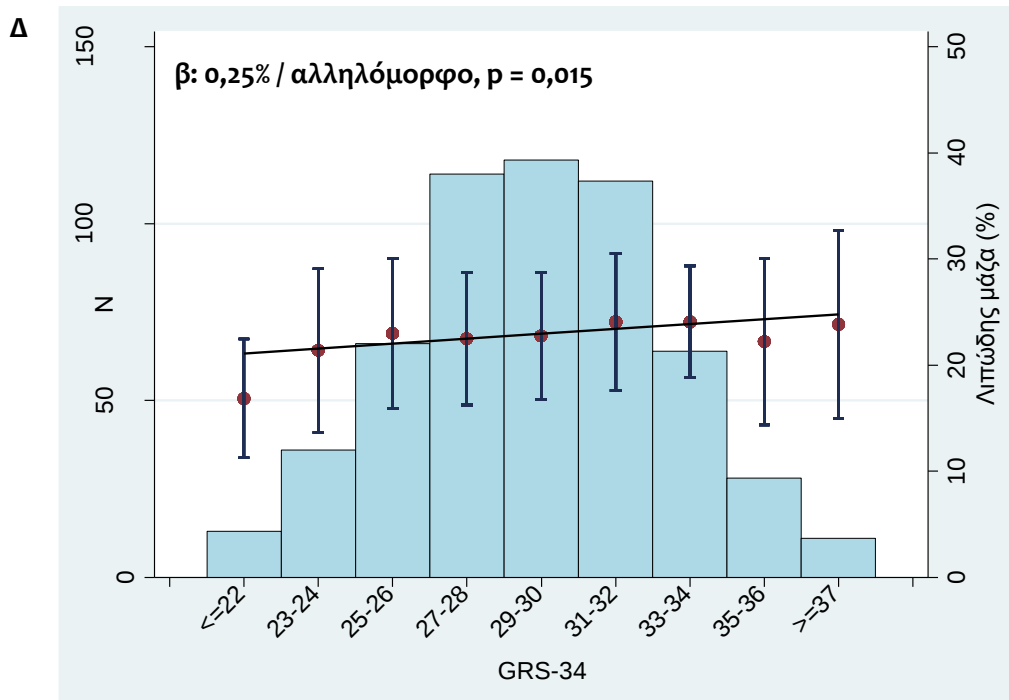
^α 'Λιπώδης μάζα': τα ευρήματα αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε πολυμορφισμού με τη λιπώδη μάζα (N = 676). Τα β και SE αντιστοιχούν στη λιπώδη μάζα (%).

3.3.3 | ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Ο δείκτης γενετικής προδιάθεσης (Genetic Risk Score – 34, GRS-34) δημιουργήθηκε για τη διερεύνηση της αθροιστικής επίδρασης των 34 κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) σε δείκτες παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης TEENAGE. Ο δείκτης GRS-34 συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΣ ($\beta = 0,17\text{kg/m}^2$ / αλληλόμορφο, $p < 0,001$) μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία και εξηγούσε 3,2% της διακύμανσης του ΔΜΣ. Η διαφορά του μέσου ΔΜΣ μεταξύ των ατόμων (2,0% του συνολικού δείγματος) με τις μεγαλύτερες τιμές για το δείκτη GRS-34 (≥ 37 αλληλόμορφα κινδύνου) και των ατόμων (2,3% του συνολικού δείγματος) με τις μικρότερες τιμές για το δείκτη GRS-34 (≤ 22 αλληλόμορφα κινδύνου) ήταν $4,27\text{kg/m}^2$ (Εικόνα 3.15 Α). Ο δείκτης GRS-34 συσχετίστηκε επίσης και με τον κίνδυνο υπέρβαρου. Κάθε επιπλέον αλληλόμορφο κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση κατά 1,09 (95% CI: 1,04-1,16, $p = 0,001$) του σχετικού κινδύνου για υπέρβαρο.







Εικόνα 3.15 Κατανομή του δείκτη γενετικής προδιάθεσης (GRS-34) και αθροιστική επίδραση των κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) Α) στο ΔΜΣ, Β) στην περιφέρεια μέσης, Γ) στο λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος και Δ) στη λιπώδη μάζα στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE. Σε κάθε διάγραμμα παρουσιάζονται επίσης και η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για τον εκάστοτε ανθρωπομετρικό δείκτη για κάθε κατηγορία του GRS-34 καθώς επίσης και η γραμμική συσχέτιση του GRS-34 με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία.

Η επίδραση του δείκτη GRS-34 ήταν επίσης σημαντική στην περιφέρεια μέσης ($\beta = 0,36\text{cm}/\text{αλληλόμορφο}$, $p = 0,001$), στο λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος ($\beta = 0,0022/\text{αλληλόμορφο}$, $p < 0,001$) και στη λιπώδη μάζα ($\beta = 0,25\%/\text{αλληλόμορφο}$, $p = 0,015$) μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο και ηλικία). Η διαφορά στη μέση τιμή μεταξύ των ατόμων με τις υψηλότερες τιμές για το δείκτη GRS-34 και των ατόμων με τις μικρότερες ήταν 4,17 cm για την περιφέρεια μέσης (**Εικόνα 3.15 Β**), 0,07 μονάδες για το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος (**Εικόνα 3.15 Γ**) και 6,97% για τη λιπώδη μάζα (**Εικόνα 3.15 Δ**).

3.3.4 | ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΒΡΑΧΙΟΝΑ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ (371) & ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ TEENAGE

Η μελέτη TEENAGE συμμετείχε σε μία μετα-ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος για την περιφέρεια βραχίονα (mm) (371). Στην μετα-ανάλυση συμμετείχαν συνολικά 14 επιδημιολογικές μελέτες παιδιών και ενηλίκων [N = 18.753 (52% γυναίκες)] Ευρωπαϊκής καταγωγής. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χωριστά για τα δύο φύλα υπό το προσθετικό γενετικό μοντέλο 1) μετά από έλεγχο για την ηλικία και 2) μετά από έλεγχο για την ηλικία και το ΔΜΣ.

Η μελέτη TEENAGE συμμετείχε στο δεύτερο στάδιο της επαλήθευσης (de novo) των 22 πολυμορφισμών, οι οποίοι επιλέχθηκαν από το στάδιο του εντοπισμού και το πρώτο στάδιο της επαλήθευσης για επιπλέον διερεύνηση. Στην ευρεία μετα-ανάλυση κανείς από τους 22 πολυμορφισμούς δεν ξεπέρασε το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p = 5,0 * 10^{-8}$) (371). Τα αποτελέσματα για τους πολυμορφισμούς με την ισχυρότερη ένδειξη συσχέτισης με την περιφέρεια βραχίονα ($p \leq 0,001$) της ευρείας μετα-ανάλυσης [N = 22.376 (53,8% γυναίκες) από 18 συνολικά επιδημιολογικές μελέτες] καθώς επίσης και τα αποτελέσματα της de novo επαλήθευσης που πραγματοποιήθηκε στην μελέτη TEENAGE παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.22**. Η ισχύς της μετα-ανάλυσης ήταν ίση με 90% σε επίπεδο σημαντικότητας $p = 5,0 * 10^{-8}$ για τον εντοπισμό πολυμορφισμών, οι οποίοι εξηγούν το 0,5% της διακύμανσης που οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες στους άνδρες (N = 10.345), 0,4% στις γυναίκες (N = 12.031) και 0,2% στο σύνολο των ατόμων (N = 22.376) (371).

Στην ευρεία μετα-ανάλυση διερευνήθηκε επίσης η επίδραση του πολυμορφισμού rs9939609 του FTO σε όλα τα μοντέλα (**Πίνακας 3.22**). Μετά από έλεγχο για τον ΔΜΣ, η επίδραση του πολυμορφισμού στην περιφέρεια βραχίονα σχεδόν εξαλείφθηκε ($p > 0,05$) (371).

Πίνακας 3.22 Ευρήματα ευρείας μετα-ανάλυσης συσχέτισης του γονιδιώματος με την περιφέρεια βραχίονα και ευρήματα της μελέτης TEENAGE (371)

Ευρεία μετα-ανάλυσης μελετών (371) ^α								Μελέτη TEENAGE ^β				
Πολυμορφισμός	Κοντινό γονίδιο	Αλληλόμορφα		Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	β	SE	p	I ²	Συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου	β	SE	p
		Κινδύνου	Κοινό									
Σύνολο (Συγχυτικοί παράγοντες: ηλικία)												
rs9939609	FTO	A	T	0,570	0,07	0,03	0,013	0,605	0,43	5,31	1,66	0,001
Σύνολο (Συγχυτικοί παράγοντες: ηλικία και ΔΜΣ)												
rs1476587	DMTF1, GRM3	G	A	0,14	0,28	0,06	6,5 * 10 ⁻⁶	0,32	0,06	2,69	1,49	0,071
rs9939609	FTO	T	A	0,570	0,01	0,02	0,571	0,321	0,43	0,002	0,73	0,998
Γυναίκες (Συγχυτικός παράγοντας: ηλικία)												
rs13097456	BDH1	T	A	0,30	0,15	0,04	4,2 * 10 ⁻⁴	0,48	0,33	3,13	2,42	0,197
rs9997081	LEF1	T	A	0,13	-0,20	0,06	0,001	0,35	0,10	0,98	3,80	0,797
rs9939609	FTO	A	T	0,565	0,05	0,45	0,137	0,552	0,41	5,03	2,15	0,020
Γυναίκες (Συγχυτικοί παράγοντες: ηλικία και ΔΜΣ)												
rs17665125	C2orf43, GDF7	T	A	0,72	-0,08	0,03	9,2 * 10 ⁻⁴	0,56	0,15	-0,70	1,40	0,629
rs9939609	FTO	A	T	0,565	0,01	0,02	0,769	0,120	0,41	0,07	1,10	0,777
Άνδρες (Συγχυτικός παράγοντας: ηλικία)												
rs11908586	KCNG1, NFATC2	G	A	0,85	-0,42	0,11	1,5 * 10 ⁻⁴	0,10	0,08	-6,01	4,52	0,049
rs9939609	FTO	A	T	0,575	0,11	0,05	0,036	0,545	0,45	5,17	2,62	0,184
Άνδρες (Συγχυτικοί παράγοντες: ηλικία και ΔΜΣ)												
rs7176881	EIF2AK4	T	C	0,15	-0,22	0,06	1,1 * 10 ⁻⁴	0,43	0,17	-0,78	1,38	0,573
rs9939609	FTO	A	T	0,575	0,01	0,03	0,656	0,413	0,45	0,07	1,10	0,949

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. p, β και SE: παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε πολυμορφισμό και αναφέρονται στη συσχέτιση κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου στην περιφέρεια βραχίονα (mm).

^α Στην μετα-ανάλυση συμμετείχαν συνολικά 18 μελέτες παιδιών και ενηλίκων [N = 22.376 (53,8% γυναίκες)] Ευρωπαϊκής καταγωγής (371).

^β Η μελέτη TEENAGE συμμετείχε στο δεύτερο στάδιο της επαλήθευσης της μετα-ανάλυσης (de novo επαλήθευση) (371).

ΣΥΝΟΨΗ

Από την ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος (~2,5 εκατομμύρια πολυμορφισμοί) για το ΔΜΣ, τον κίνδυνο υπέρβαρου και τον κίνδυνο παχυσαρκίας, την περιφέρεια μέσης, το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψους και τη λιπώδη μάζα στα άτομα της μελέτης TEENAGE (N ~ 700) λαμβάνοντας υπόψιν το προσθετικό γενετικό μοντέλο και μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία), δεν βρέθηκε κάποιος πολυμορφισμός η συσχέτιση του οποίου με τον εκάστοτε φαινότυπο να ξεπερνάει το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p = 5,0 \times 10^{-8}$).

Για το λόγο αυτό, διερευνήθηκε η επίδραση ήδη γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία στους προαναφερθέντες φαινότυπους. Στο σύνολο των ατόμων οι πολυμορφισμοί των FTO, TMEM18, BDNF, FAIM2, RBJ, QPCTL και ZNF608 συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ ή/και τον κίνδυνο υπέρβαρου ή/και τον κίνδυνο παχυσαρκίας (Πίνακας 3.23). Η πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε για τον πολυμορφισμό του FTO με τον ΔΜΣ ($\beta \pm SE$: $0,57 \pm 0,19$, $p = 0,001$), η επίδραση του οποίου εξηγούσε το 0,96% της διακύμανσης του ΔΜΣ. Συνολικά η επίδραση 27 από τους 34 πολυμορφισμούς είχε την ίδια κατεύθυνση με αυτή των μετα-ανάλυσεων των GIANT (250) και EGG (246) consortium (διωνυμικός έλεγχος προσήμου $p = 0,0004$). Ο δείκτης GRS-34 συσχετίστηκε σημαντικά με τον ΔΜΣ ($\beta = 0,17 \text{ kg/m}^2$ / αλληλόμορφο, $p < 0,001$) και με τον κίνδυνο υπέρβαρου (OR = 1,09, 95% CI: 1,04-1,16, $p = 0,001$) μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία.

Αν και στα αγόρια της μελέτης TEENAGE ο πολυμορφισμός rs11908586 συσχετίστηκε σημαντικά με την περιφέρεια βραχίονα μετά από έλεγχο για την ηλικία, στην ευρεία μετα-ανάλυση (371) [N = 22.376 (53,8% γυναίκες) από 18 συνολικά επιδημιολογικές μελέτες] δεν εντοπίστηκε κάποιος πολυμορφισμός η συσχέτιση του οποίου με την περιφέρεια βραχίονα να ξεπερνάει το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p > 5,0 \times 10^{-8}$).

Πίνακας 3.23 Σύνοψη των ευρημάτων της συσχέτισης κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας με δείκτες παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE και ανά φύλο

Πολυμορφισμός	Σύνολο			Αγόρια			Κορίτσια		
	ΔΜΣ	Κίνδυνος υπέρβαρου	Κίνδυνος Παχυσαρκίας	ΔΜΣ	Κίνδυνος υπέρβαρου	Κίνδυνος Παχυσαρκίας	ΔΜΣ	Κίνδυνος υπέρβαρου	Κίνδυνος Παχυσαρκίας
GIANT (250)									
FTO	+	+		+	+		+		
TMEM18	+	+					+	+	
MC4R									
GNPDA2									
BDNF			+						
NEGR1									+
SH2B1									
ETV5									
MTCH2								-	
KCTD15									
SEC16B									
TFAP2B				+		+			
FAIM2	+	+	+	+	+	+			
NRXN3									
RBJ			+					+	
GPRC5BC									
MAP2K5									
QPCTL	+								
TNNI3K									
SLC39A8									
FLJ35779									
LRRN6C							-		-
TMEM160									-
FANCL									
CADM2									
PRKD1									
LRP1B									
PTBP2									
MTIF3									
ZNF608	+								
RPL27A									
NUDT3									
EGG (246)									
OLFM4									
HOXB5									

Τα χρωματισμένα κελιά δείχνουν ότι για τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση ($p < 0,05$) με τον αντίστοιχο φαινότυπο. Τα σύμβολα '+' και '-' δηλώνουν την θετική και αρνητική κατεύθυνση αντίστοιχα της επίδρασης του πολυμορφισμού στον εκάστοτε φαινότυπο.

3.4 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟΝ ΔΜΣ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ TEENAGE

3.4.1 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΟΝ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΔΜΣ

Στα άτομα της μελέτης TEENAGE διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (32 πολυμορφισμοί) (250) και την παιδική παχυσαρκία (2 πολυμορφισμοί) (246) με διατροφικούς παράγοντες που έχουν μελετηθεί για την συσχέτισή τους με δείκτες παχυσαρκίας σε μελέτες παιδιών και εφήβων (72) στο ΔΜΣ* πριν και μετά τον αποκλεισμό των ατόμων που υπο-ανέφεραν τη διαιτητική τους πρόσληψη. Ως ερμηνευτικές μεταβλητές στα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν: ο διατροφικός παράγοντας, ο πολυμορφισμός, η αλληλεπίδρασή τους (διατροφικός παράγοντας x πολυμορφισμός), το φύλο, η ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων. Καμία από τις αλληλεπιδράσεις που εντοπίστηκαν δεν ξεπέρασε το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν κατώφλι σημαντικότητας ($p > 5,0 \cdot 10^{-8}$). Όλες οι αλληλεπιδράσεις που αναφέρονται ως σημαντικές ήταν σημαντικές σε τουλάχιστον οριακό επίπεδο σημαντικότητας ($p < 0,05$). Για τις αλληλεπιδράσεις με οριακή στατιστική σημαντικότητα πραγματοποιήθηκαν επιπλέον έλεγχοι σε δύο επίπεδα: 1) διερευνήθηκε η συσχέτιση του διατροφικού παράγοντα στο ΔΜΣ ανά γονότυπο για κάθε πολυμορφισμό μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, ηλικία, στάδιο Tanner, μορφωτικό επίπεδο γονέων) και 2) διερευνήθηκε η συσχέτιση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ ανά κατηγορία διατροφικού παράγοντα [μικρότερη (< διάμεσο) έναντι μεγαλύτερης (> διάμεσο) πρόσληψης/κατανάλωσης/υιοθέτησης μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία.

* Λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος οι αλληλεπιδράσεις γενετικών και διατροφικών παραγόντων δεν διερευνήθηκαν στον κίνδυνο υπέρβαρου και στον κίνδυνο παχυσαρκίας.

Συνολική Ενεργειακή Πρόσληψη

Τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη στο ΔΜΣ των εφήβων της μελέτης TEENAGE παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.24**. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση της ενεργειακής πρόσληψης με τους πολυμορφισμούς δείκτες των *MC4R* ($\beta \pm SE: -1,3 * 10^{-3} \pm 6,0 * 10^{-4}$, $p = 0,049$), *NEGR1* ($\beta \pm SE: -1,4 * 10^{-3} \pm 5,0 * 10^{-4}$, $p = 0,010$) και *PRKD1* ($\beta \pm SE: 2,3 * 10^{-3} \pm 9,4 * 10^{-4}$, $p = 0,015$) ήταν σημαντική στο ΔΜΣ, αλλά εξαιρετικά ασθενής.

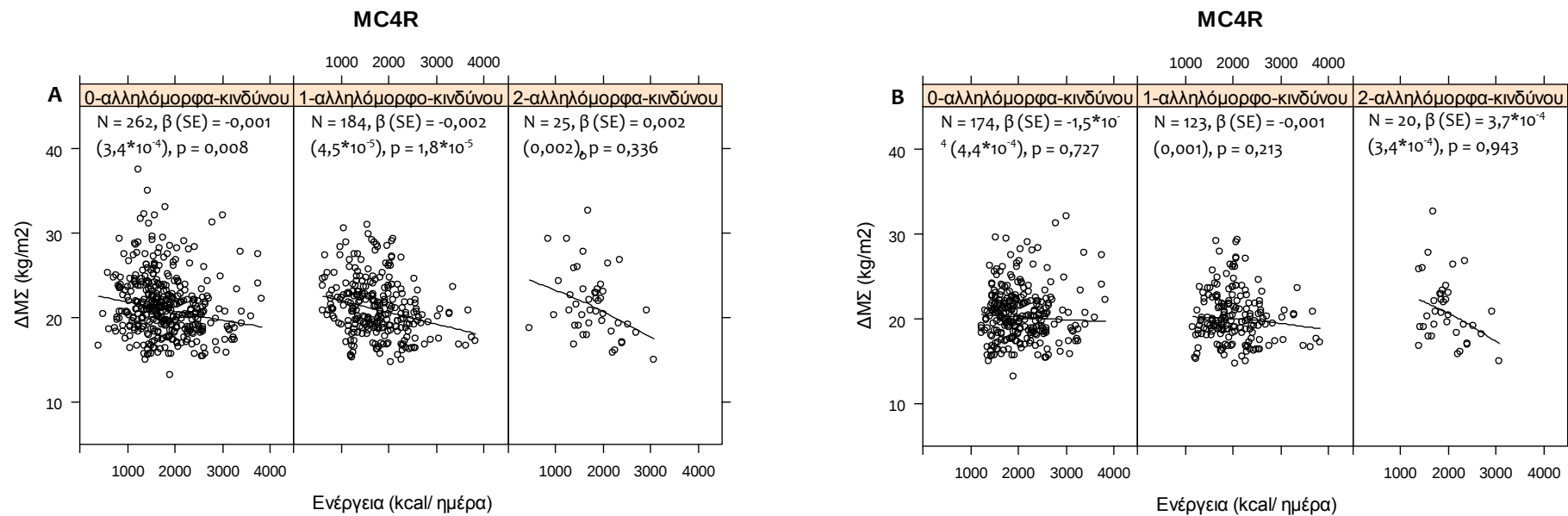
Στις **Εικόνες 3.16, 3.17 και 3.18** παρουσιάζεται η συσχέτιση της μέσης ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς των *MC4R*, *NEGR1* και *PRKD1* αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, στα άτομα με ένα ($\beta \pm SE: 0,001 \pm 5,0 * 10^{-4}$, $p = 0,008$) και δύο αλληλόμορφα κινδύνου ($\beta \pm SE: -0,001 \pm 0,001$, $p = 0,024$) για τον πολυμορφισμό του *NEGR1* η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης συσχετίστηκε με αύξηση και μείωση του ΔΜΣ αντίστοιχα (**Εικόνα 3.17**). Και στις δύο περιπτώσεις, ωστόσο, το μέγεθος της επίδρασης ήταν σχεδόν μηδενικό. Στο σύνολο των ατόμων εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων ($N = 608$), η επίδραση της ενεργειακής πρόσληψης ήταν επίσης ασθενής και μη σημαντική στο ΔΜΣ ($\beta \pm SE: -0,0002 \pm 0,0003$, $p = 0,565$) (**Πίνακας 3.5**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία μέσης ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης δεν βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ($p > 0,05$) των πολυμορφισμών των *MC4R*, *NEGR1* και *PRKD1* με το ΔΜΣ (**Πίνακας 3.25**) πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Η επίδραση των πολυμορφισμών αυτών και στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE ($N = 703$) επίσης δεν ήταν σημαντική (*MC4R* $\beta \pm SE: 0,04 \pm 0,22$, $p = 0,941$, *NEGR1* $\beta \pm SE: 0,04 \pm 0,22$, $p = 0,913$, *PRKD1* $\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,39$, $p = 0,229$) (**Πίνακας 3.16**).

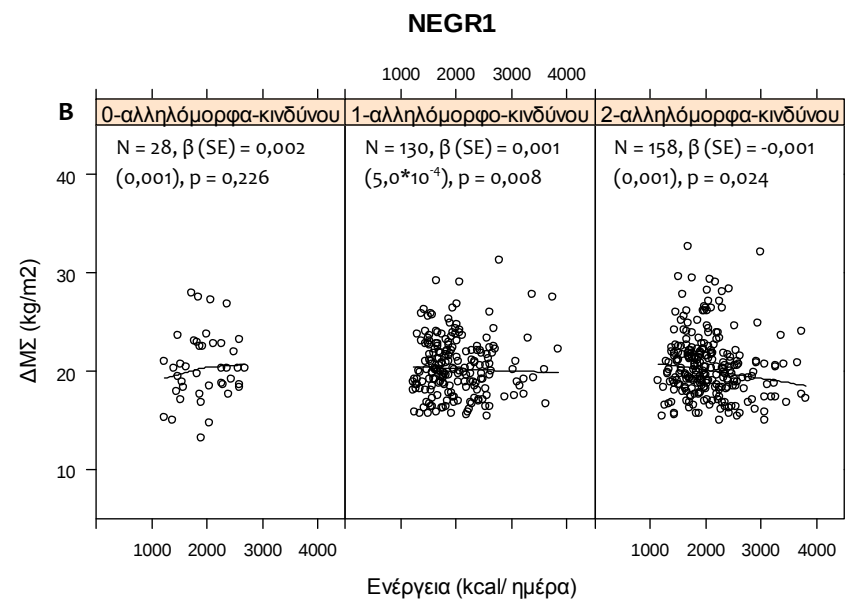
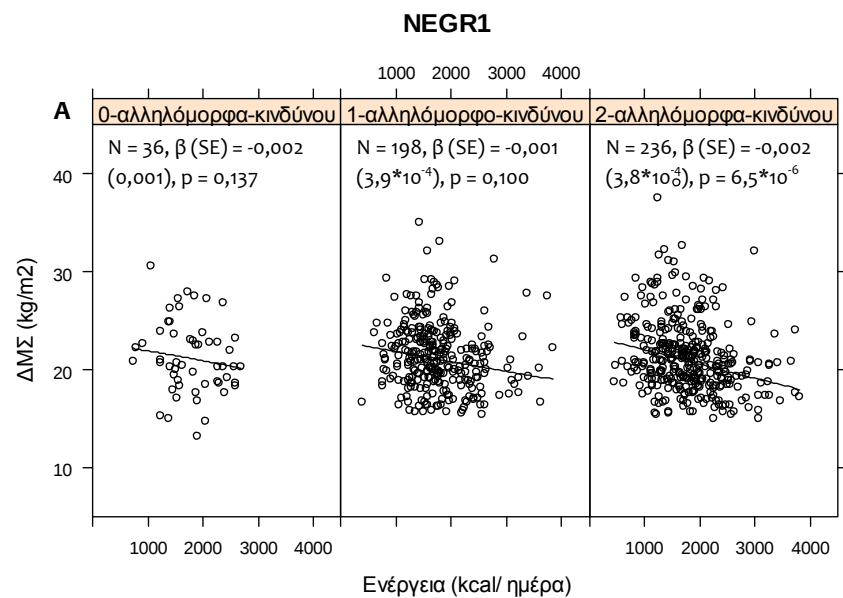
Πίνακας 3.24 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την συνολική ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
<i>FTO</i>	-1,4*10 ⁻⁴	3,8*10 ⁻⁴	0,751	6,8*10 ⁻⁴	5,0*10 ⁻⁴	0,181
<i>TMEM18</i>	-6,9*10 ⁻⁴	4,6*10 ⁻⁴	0,137	-1,1*10 ⁻³	6,2*10 ⁻⁴	0,059
<i>MC4R</i>	-7,3*10 ⁻⁴	4,6*10 ⁻⁴	0,099	-1,3*10 ⁻³	6,0*10 ⁻⁴	0,049
<i>GNPDA2</i>	-8,9*10 ⁻⁴	3,8*10 ⁻⁴	0,026	-7,1*10 ⁻⁴	4,8*10 ⁻⁴	0,134
<i>BDNF</i>	7,8*10 ⁻⁵	4,5*10 ⁻⁴	0,913	8,6*10 ⁻⁴	5,9*10 ⁻⁴	0,158
<i>NEGR1</i>	-7,6*10 ⁻⁴	4,4*10 ⁻⁴	0,073	-1,4*10 ⁻³	5,6*10 ⁻⁴	0,010
<i>SH2B1</i>	-2,6*10 ⁻⁶	4,1*10 ⁻⁴	0,956	-6,1*10 ⁻⁵	5,7*10 ⁻⁴	0,753
<i>ETV5</i>	2,6*10 ⁻⁴	5,3*10 ⁻⁴	0,712	-1,6*10 ⁻⁴	7,8*10 ⁻⁴	0,668
<i>MTCH2</i>	7,1*10 ⁻⁴	3,7*10 ⁻⁴	0,033	6,6*10 ⁻⁴	5,3*10 ⁻⁴	0,183
<i>KCTD15</i>	5,4*10 ⁻⁵	4,1*10 ⁻⁴	0,920	-2,7*10 ⁻⁵	5,3*10 ⁻⁴	0,969
<i>SEC16B</i>	1,5*10 ⁻⁴	4,7*10 ⁻⁴	0,695	7,3*10 ⁻⁴	6,2*10 ⁻⁴	0,227
<i>TFAP2B</i>	-6,6*10 ⁻⁵	4,7*10 ⁻⁴	0,938	5,4*10 ⁻⁵	6,9*10 ⁻⁴	0,825
<i>FAIM2</i>	7,2*10 ⁻⁴	3,6*10 ⁻⁴	0,033	2,6*10 ⁻⁵	4,6*10 ⁻⁴	0,948
<i>NRXN3</i>	3,2*10 ⁻⁴	5,3*10 ⁻⁴	0,520	1,0*10 ⁻³	6,8*10 ⁻⁴	0,099
<i>RBJ</i>	-4,1*10 ⁻⁴	3,7*10 ⁻⁴	0,251	-2,6*10 ⁻⁴	4,7*10 ⁻⁴	0,476
<i>GPRC5BC</i>	3,5*10 ⁻⁴	5,3*10 ⁻⁴	0,428	6,4*10 ⁻⁴	7,2*10 ⁻⁴	0,320
<i>MAP2K5</i>	3,1*10 ⁻⁵	4,5*10 ⁻⁴	0,920	-1,3*10 ⁻⁴	5,6*10 ⁻⁴	0,965
<i>QPCTL</i>	-2,1*10 ⁻⁴	4,6*10 ⁻⁴	0,706	-5,3*10 ⁻⁴	5,9*10 ⁻⁴	0,355
<i>TNNI3K</i>	-3,0*10 ⁻⁴	3,6*10 ⁻⁴	0,411	-8,0*10 ⁻⁴	4,5*10 ⁻⁴	0,063
<i>SLC39A8</i>	9,8*10 ⁻⁴	6,3*10 ⁻⁴	0,105	8,7*10 ⁻⁴	7,9*10 ⁻⁴	0,257
<i>FLJ35779</i>	-1,9*10 ⁻⁴	3,7*10 ⁻⁴	0,640	1,1*10 ⁻⁴	4,8*10 ⁻⁴	0,876
<i>LRRN6C</i>	-3,9*10 ⁻⁴	4,5*10 ⁻⁴	0,330	-2,3*10 ⁻⁴	6,3*10 ⁻⁴	0,688
<i>TMEM160</i>	4,2*10 ⁻⁴	4,3*10 ⁻⁴	0,314	5,5*10 ⁻⁴	5,5*10 ⁻⁴	0,365
<i>FANCL</i>	-3,1*10 ⁻⁵	4,0*10 ⁻⁴	0,947	1,6*10 ⁻⁴	5,0*10 ⁻⁴	0,718
<i>CADM2</i>	1,5*10 ⁻⁴	4,4*10 ⁻⁴	0,724	6,6*10 ⁻⁴	5,9*10 ⁻⁴	0,270
<i>PRKD1</i>	1,1*10 ⁻³	7,0*10 ⁻⁴	0,099	2,3*10 ⁻³	9,4*10 ⁻⁴	0,015
<i>LRP1B</i>	6,5*10 ⁻⁴	5,1*10 ⁻⁴	0,202	5,1*10 ⁻⁴	6,7*10 ⁻⁴	0,549
<i>PTBP2</i>	-1,5*10 ⁻⁴	3,6*10 ⁻⁴	0,718	-2,5*10 ⁻⁴	4,9*10 ⁻⁴	0,651
<i>MTIF3</i>	-2,8*10 ⁻⁴	4,7*10 ⁻⁴	0,707	2,5*10 ⁻⁴	6,1*10 ⁻⁴	0,631
<i>ZNF608</i>	-7,3*10 ⁻⁵	3,7*10 ⁻⁴	0,820	-3,3*10 ⁻⁴	5,0*10 ⁻⁴	0,461
<i>RPL27A</i>	2,1*10 ⁻⁴	3,7*10 ⁻⁴	0,689	4,9*10 ⁻⁴	4,7*10 ⁻⁴	0,412
<i>NUDT3</i>	-2,1*10 ⁻⁴	4,3*10 ⁻⁴	0,606	3,4*10 ⁻⁴	5,7*10 ⁻⁴	0,649
EGG (246)						
<i>OLFM4</i>	6,2*10 ⁻⁰⁴	5,7*10 ⁻⁰⁴	0,193	4,1*10 ⁻⁴	8,2*10 ⁻⁴	0,467
<i>HOXB5</i>	1,7*10 ⁻⁰⁴	3,9*10 ⁻⁰⁴	0,618	9,0*10 ⁻⁵	5,1*10 ⁻⁴	0,771

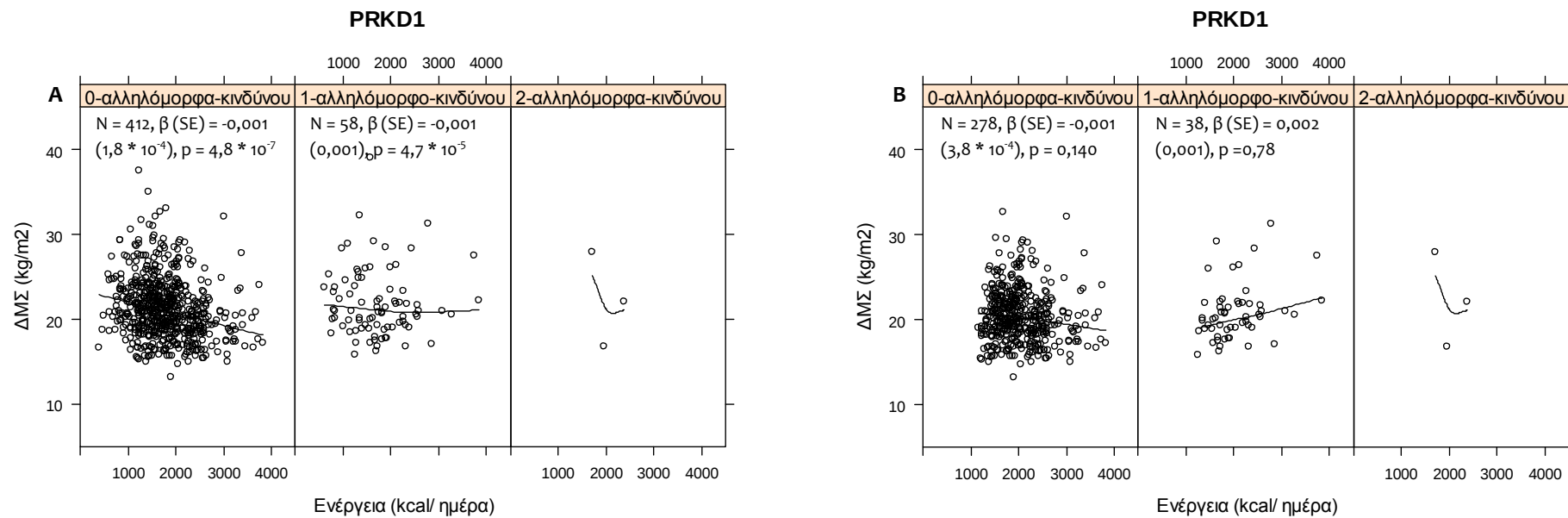
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ ημέρα) στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.16 Συσχέτιση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (kcal/ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του MC4R στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.17 Συσχέτιση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (kcal/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του NEGR1 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.18 Συσχέτιση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης (kcal/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του PRKD1 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Πίνακας 3.25 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία ενεργειακής πρόσληψης

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ ημέρα)						Ενεργειακή πρόσληψη (kcal/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 347)			> διάμεσο (N = 347)			< διάμεσο (N = 146)			> διάμεσο (N = 337)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
MC4R	0,30	0,33	0,431	-0,17	0,28	0,544	0,36	0,40	0,473	-0,16	0,27	0,545
NEGR1	0,40	0,32	0,231	-0,22	0,28	0,465	0,64	0,40	0,116	-0,16	0,27	0,554
PRKD1	0,45	0,60	0,574	0,86	0,49	0,079	-0,54	0,78	0,462	0,84	0,48	0,080

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος (N = 703): MC4R β ± SE: 0,04 ± 0,22, p = 0,941, NEGR1 β ± SE: 0,04 ± 0,22, p = 0,913, PRKD1 β ± SE: 0,51 ± 0,39, p = 0,229.

Πρωτεΐνες

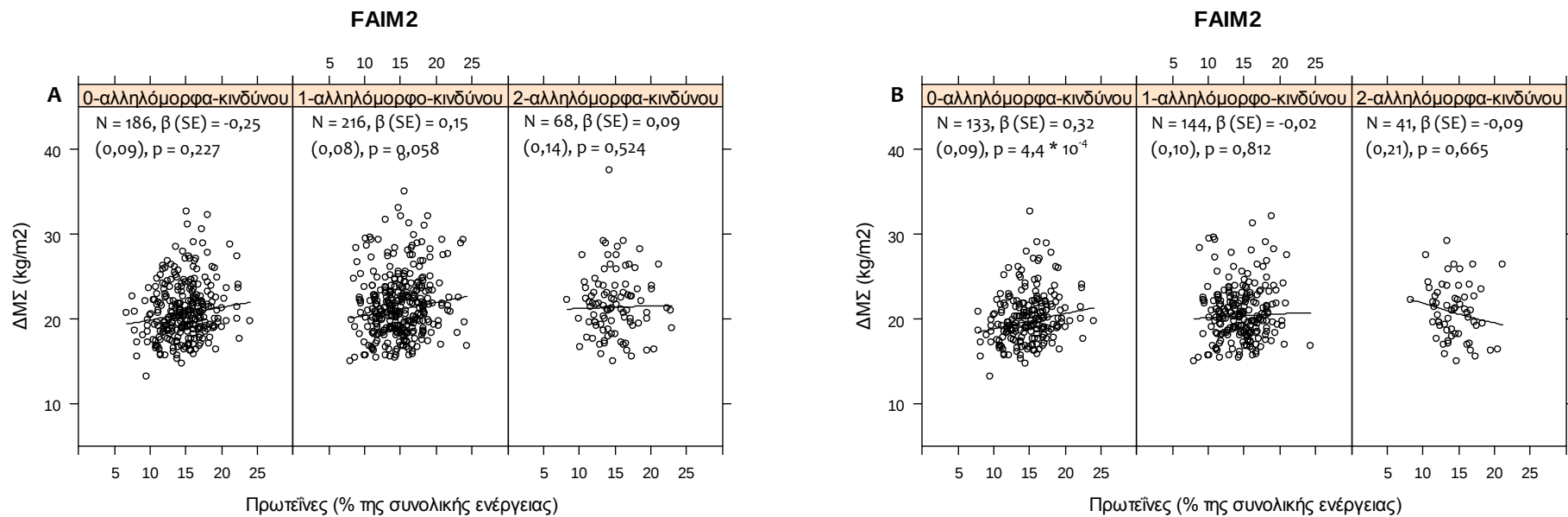
Τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την πρόσληψη πρωτεϊνών (% συνολικής ενέργειας) στο ΔΜΣ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3.26**. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση της πρωτεϊνικής πρόσληψης με τους πολυμορφισμούς δείκτες των *FAIM2* (β ± SE: -0,19 ± 0,09, p = 0,031), *SLC39A8* (β ± SE: 0,29 ± 0,14, p = 0,032) και *FANCL* (β ± SE: -0,26 ± 0,10, p = 0,011) ήταν σημαντική στο ΔΜΣ.

Στις **Εικόνες 3.19, 3.20 και 3.21** παρουσιάζεται η συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς των *FAIM2*, *SLC39A8* και *FANCL* αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεϊνών συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο των πολυμορφισμών των *FAIM2* (β ± SE: 0,32 ± 0,09, p = 4,4 * 10⁻⁴) (**Εικόνα 3.19**) και *FANCL* (β ± SE: 0,29 ± 0,08, p = 3,9 * 10⁻⁴) (**Εικόνα 3.21**) και ένα αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του *SLC39A8* (β ± SE: 0,37 ± 0,13, p = 0,005) (**Εικόνα 3.20**). Ενώ, στο σύνολο των ατόμων χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608), η συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών με το ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική (β ± SE: 0,097 ± 0,056, p = 0,084) (**Πίνακας 3.5**).

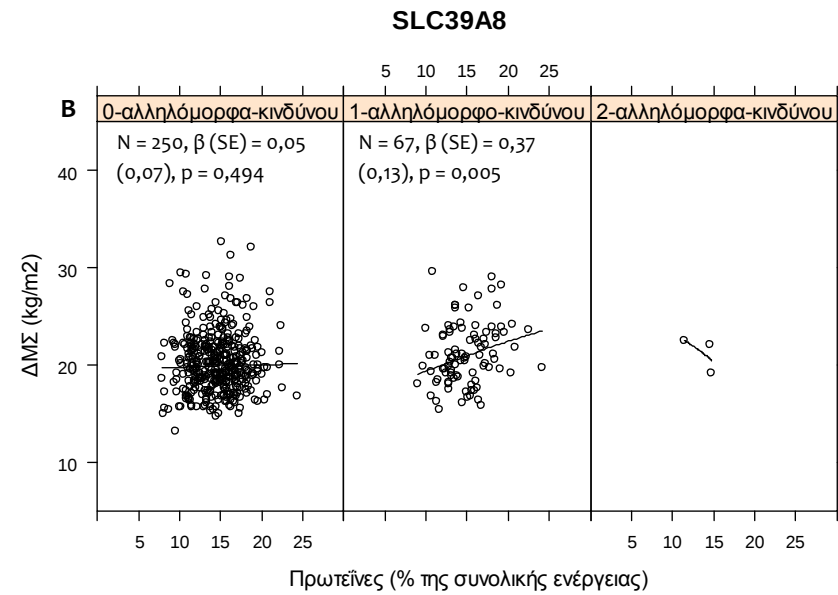
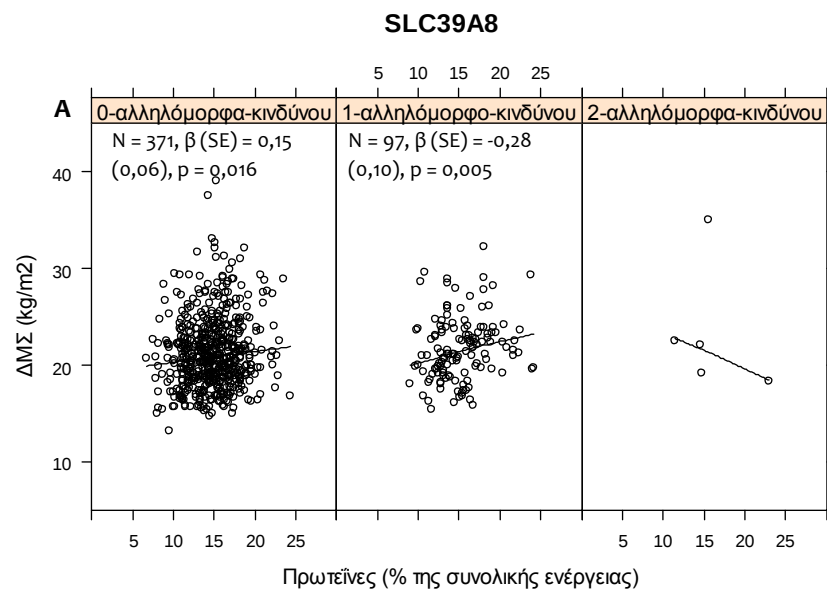
Πίνακας 3.26 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την πρόσληψη πρωτεϊνών (% της συνολικής ενέργειας) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορές		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	-0,03	0,08	0,639	-0,08	0,09	0,449
TMEM18	0,07	0,08	0,396	0,04	0,09	0,660
MC4R	0,02	0,08	0,740	0,02	0,10	0,829
GNPDA2	0,00	0,08	0,974	-0,05	0,10	0,576
BDNF	0,04	0,08	0,718	-0,04	0,10	0,742
NEGR1	0,09	0,08	0,239	0,14	0,10	0,144
SH2B1	0,00	0,09	0,934	-0,12	0,11	0,202
ETV5	0,06	0,10	0,552	0,07	0,13	0,658
MTCH2	0,03	0,07	0,797	-0,01	0,10	0,954
KCTD15	-0,09	0,08	0,231	-0,11	0,10	0,226
SEC16B	-0,16	0,11	0,149	-0,22	0,13	0,094
TFAP2B	0,13	0,09	0,193	-0,02	0,12	0,899
FAIM2	-0,08	0,08	0,250	-0,19	0,09	0,031
NRXN3	0,01	0,10	0,950	0,03	0,12	0,797
RBJ	-0,01	0,08	0,845	-0,07	0,10	0,417
GPRC5BC	0,07	0,12	0,513	NA	NA	NA
MAP2K5	0,08	0,09	0,293	0,16	0,11	0,101
QPCTL	-0,03	0,09	0,734	-0,14	0,13	0,281
TNNI3K	0,09	0,07	0,198	0,06	0,08	0,396
SLC39A8	0,03	0,11	0,701	0,29	0,14	0,032
FLJ35779	0,07	0,08	0,451	0,13	0,10	0,223
LRRN6C	-0,06	0,09	0,609	0,00	0,11	0,948
TMEM160	0,08	0,09	0,377	0,03	0,10	0,818
FANCL	-0,15	0,08	0,054	-0,26	0,10	0,011
CADM2	-0,02	0,09	0,778	0,00	0,12	0,989
PRKD1	-0,11	0,14	0,308	-0,04	0,17	0,655
LRP1B	-0,02	0,09	0,801	0,05	0,11	0,764
PTBP2	-0,12	0,08	0,129	-0,15	0,10	0,116
MTIF3	-0,01	0,09	0,850	-0,10	0,11	0,364
ZNF608	0,02	0,07	0,890	-0,05	0,09	0,519
RPL27A	-0,04	0,08	0,573	0,06	0,11	0,625
NUDT3	-0,03	0,09	0,696	-0,05	0,11	0,661
EGG (246)						
OLFM4	0,07	0,11	0,414	0,16	0,13	0,206
HOXB5	0,05	0,08	0,599	0,04	0,10	0,673

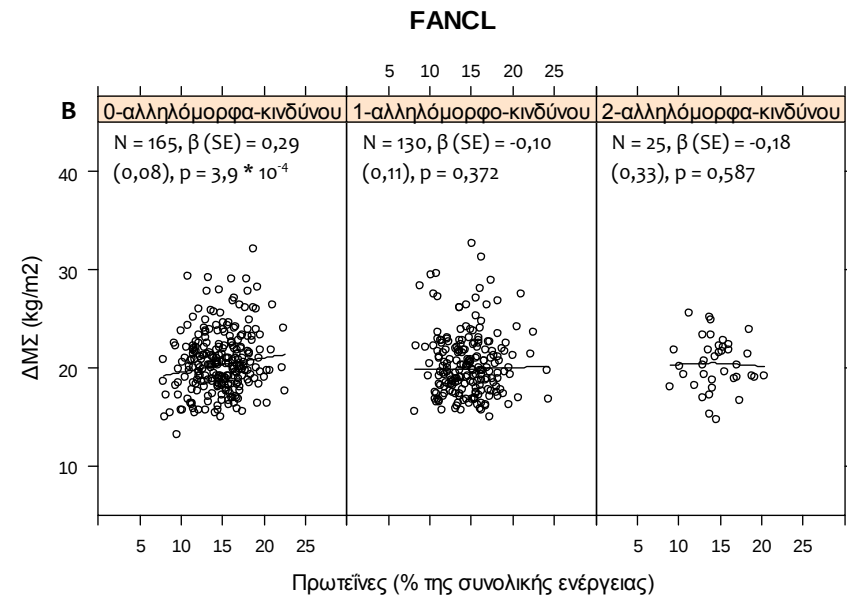
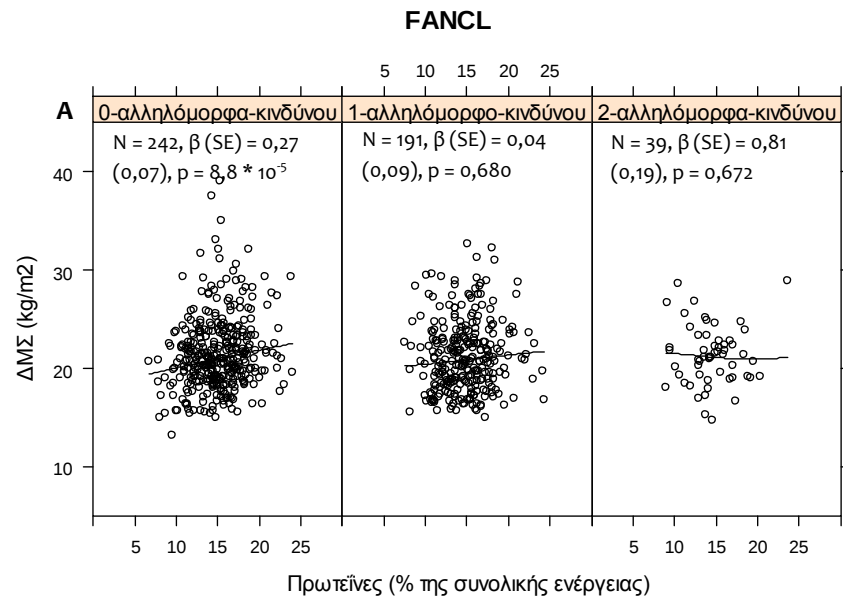
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την πρόσληψη πρωτεϊνών (% της ενέργειας) στον ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.19 Συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών (% της συνολικής ενέργειας) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του FAIM2 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.20 Συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών (% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) με το $\Delta M\Sigma$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του SLC39A8 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.21 Συσχέτιση της πρόσληψης πρωτεϊνών (% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του FANCL στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία πρόσληψης πρωτεϊνών και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, το αλληλόμορφο κινδύνου για τον πολυμορφισμό του *FAIM2* συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ μόνο όταν η πρόσληψη πρωτεϊνών ήταν χαμηλή ($\beta \pm SE: 0,79 \pm 0,27, p = 0,004$), ενώ το αλληλόμορφο κινδύνου για τον πολυμορφισμό του *SLC32A8* συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ μόνο όταν η πρωτεϊνική πρόσληψη ήταν υψηλή ($\beta \pm SE: 1,09 \pm 0,54, p = 0,042$) (Πίνακας 3.27). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE ($N = 703$), μόνο η επίδραση του πολυμορφισμού του *FAIM2* ήταν σημαντική στον ΔΜΣ ($\beta \pm SE: 0,49 \pm 0,20, p = 0,015$), ενώ η συσχέτιση των πολυμορφισμών των *SLC32A8* ($\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,40, p = 0,084$) και *FANCL* ($\beta \pm SE: -0,15 \pm 0,36, p = 0,550$) με το ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική (Πίνακας 3.16).

Πίνακας 3.27 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με τον ΔΜΣ* ανά κατηγορία πρωτεϊνικής πρόσληψης

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Πρόσληψη πρωτεϊνών (% της ενέργειας)						Πρόσληψη πρωτεϊνών (% της ενέργειας)					
	< διάμεσο (N = 347)			> διάμεσο (N = 347)			< διάμεσο (N = 251)			> διάμεσο (N = 233)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
FAIM2	0,60	0,26	0,027	0,34	0,30	0,281	0,79	0,27	0,004	0,05	0,32	0,949
SLC39A8	0,44	0,43	0,247	0,71	0,49	0,131	0,63	0,44	0,137	1,09	0,54	0,042
FANCL	0,19	0,27	0,453	-0,39	0,34	0,262	0,06	0,30	0,807	-0,37	0,35	0,275

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β , SE: αναφέρονται στην επίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά στο ΔΜΣ (kg/m^2). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος ($N = 703$): *FAIM2* $\beta \pm SE: 0,49 \pm 0,20, p = 0,015$, *SLC32A8* $\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,40, p = 0,084$ και *FANCL* $\beta \pm SE: -0,15 \pm 0,36, p = 0,550$.

Υδατάνθρακες

Κατά την διερεύνηση αλληλεπιδράσεων μεταξύ των 34 πολυμορφισμών (246, 250) και της πρόσληψης υδατανθράκων (% συνολικής ενέργειας) στο ΔΜΣ δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση (Πίνακας 3.28).

Πίνακας 3.28 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την πρόσληψη υδατανθράκων (% της συνολικής ενέργειας) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,02	0,03	0,330	0,05	0,03	0,089
TMEM18	-0,01	0,03	0,988	0,01	0,04	0,640
MC4R	-0,05	0,03	0,107	-0,06	0,04	0,067
GNPDA2	0,00	0,03	0,973	-0,01	0,03	0,872
BDNF	0,01	0,03	0,633	0,01	0,04	0,870
NEGR1	0,05	0,03	0,120	0,07	0,04	0,057
SH2B1	-0,01	0,03	0,744	0,02	0,04	0,661
ETV5	-0,02	0,04	0,645	-0,03	0,04	0,531
MTCH2	0,01	0,03	0,726	0,00	0,03	0,877
KCTD15	0,00	0,03	0,977	-0,01	0,04	0,673
SEC16B	0,03	0,04	0,539	-0,05	0,05	0,382
TFAP2B	0,00	0,04	0,863	0,03	0,04	0,427
FAIM2	-0,01	0,03	0,800	0,02	0,03	0,505
NRXN3	-0,03	0,04	0,389	-0,05	0,05	0,220
RBJ	0,01	0,03	0,763	0,02	0,03	0,584
GPRC5BC	0,04	0,04	0,377	-	-	-
MAP2K5	0,01	0,03	0,985	0,01	0,04	0,947
QPCTL	0,04	0,04	0,317	0,02	0,04	0,623
TNNI3K	-0,03	0,03	0,386	-0,03	0,03	0,358
SLC39A8	0,04	0,04	0,503	0,03	0,05	0,615
FLJ35779	0,00	0,03	0,982	-0,01	0,03	0,766
LRRN6C	0,00	0,03	0,895	-0,01	0,04	0,834
TMEM160	-0,05	0,03	0,096	-0,07	0,03	0,052
FANCL	-0,02	0,03	0,497	0,00	0,04	0,775
CADM2	0,01	0,03	0,772	-0,02	0,04	0,729
PRKD1	0,03	0,06	0,639	-0,06	0,07	0,502
LRP1B	-0,02	0,04	0,640	0,01	0,05	0,738
PTBP2	0,02	0,03	0,525	0,04	0,04	0,287
MTIF3	0,04	0,04	0,289	0,06	0,05	0,196
ZNF608	0,02	0,03	0,537	0,05	0,03	0,168
RPL27A	0,04	0,03	0,194	0,04	0,04	0,347
NUDT3	0,00	0,03	0,877	0,03	0,04	0,390
EGG (246)						
OLFM4	-0,03	0,04	0,317	-0,08	0,05	0,066
HOXB5	-0,02	0,03	0,567	-0,03	0,03	0,337

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την πρόσληψη υδατανθράκων (% της ενέργειας) στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.

Λιπίδια

Στον **Πίνακα 3.29** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την πρόσληψη λιπιδίων (% συνολικής ενέργειας) στο ΔΜΣ. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *NEGR1* με την πρόσληψη λιπιδίων στο ΔΜΣ ήταν στατιστικά σημαντική πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($\beta \pm SE$: $-0,08 \pm 0,04$, $p = 0,036$ και $\beta \pm SE$: $-0,10 \pm 0,04$, $p = 0,012$ αντίστοιχα).

Στην **Εικόνα 3.22** παρουσιάζεται η συσχέτιση της ενεργειακής πρόσληψης με το ΔΜΣ ανά γονότυπο του πολυμορφισμού του *NEGR1*. Αν και στα άτομα με δύο αλληλόμορφα κινδύνου φάνηκε η αυξημένη πρόσληψη λιπιδίων να σχετίζεται με μικρότερο ΔΜΣ, η συσχέτιση αυτή δεν ήταν σημαντική στο σύνολο των ατόμων πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($p > 0,05$). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης χωρίς τους υπο-αναφορείς ($N = 608$), η επίδραση της πρόσληψης λιπιδίων ($\beta \pm SE$: $-0,001 \pm 0,023$, $p = 0,954$) δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.5**).

Στον **Πίνακα 3.30** παρουσιάζεται η συσχέτιση του πολυμορφισμού του *NEGR1* με το ΔΜΣ ανά κατηγορία πρόσληψης λιπιδίων πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων και έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, το αλληλόμορφο κινδύνου για τον πολυμορφισμό του *NEGR1* δεν συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΣ ($p > 0,05$) σε καμία από τις δύο υπο-ομάδες. Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE ($N = 703$), η επίδραση του πολυμορφισμού του *NEGR1* ήταν επίσης μη σημαντική ($\beta \pm SE$: $0,04 \pm 0,22$, $p = 0,913$) στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.16**). Ο πολυμορφισμός συσχετίστηκε σημαντικά με αύξηση του κινδύνου παχυσαρκίας ($OR = 3,15$, 95% CI : $1,10 - 9,02$, $p = 0,018$) μόνο στα κορίτσια (**Πίνακας 3.18**).

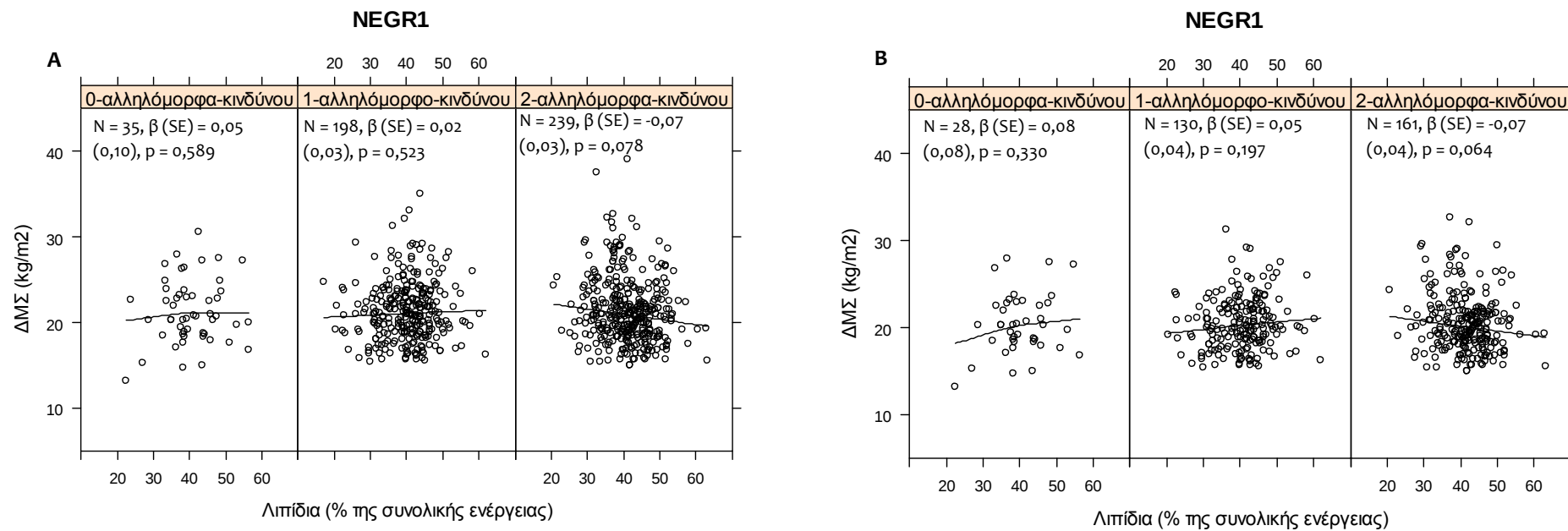
Διαιτητικές ίνες

Στον **Πίνακα 3.31** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των 34 γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία

Πίνακας 3.29 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την πρόσληψη λιπιδίων (% της συνολικής ενέργειας) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	-0,02	0,03	0,477	-0,03	0,03	0,280
TMEM18	0,02	0,04	0,648	0,00	0,04	0,805
MC4R	0,06	0,04	0,073	0,06	0,04	0,135
GNPDA2	0,03	0,03	0,285	0,06	0,04	0,119
BDNF	-0,02	0,04	0,562	0,00	0,04	0,987
NEGR1	-0,08	0,04	0,036	-0,10	0,04	0,012
SH2B1	0,00	0,03	0,888	-0,02	0,04	0,647
ETV5	0,04	0,04	0,280	0,03	0,05	0,486
MTCH2	-0,05	0,03	0,131	-0,01	0,04	0,958
KCTD15	0,01	0,03	0,573	0,04	0,04	0,214
SEC16B	-0,03	0,05	0,592	0,08	0,06	0,195
TFAP2B	-0,01	0,04	0,878	0,00	0,04	0,824
FAIM2	0,03	0,03	0,395	0,01	0,04	0,773
NRXN3	0,04	0,05	0,408	0,05	0,06	0,298
RBJ	0,00	0,03	0,870	-0,01	0,04	0,654
GPRC5BC	-	-	-	-	-	-
MAP2K5	-0,02	0,03	0,722	-0,02	0,04	0,708
QPCTL	-0,06	0,04	0,173	-0,01	0,05	0,892
TNNI3K	0,01	0,03	0,719	0,04	0,04	0,381
SLC39A8	-0,06	0,05	0,297	-0,11	0,06	0,066
FLJ35779	-0,03	0,03	0,450	-0,03	0,04	0,493
LRRN6C	0,04	0,04	0,301	0,06	0,05	0,220
TMEM160	0,03	0,04	0,461	0,07	0,04	0,111
FANCL	0,05	0,03	0,126	0,04	0,04	0,223
CADM2	-0,02	0,04	0,625	0,03	0,04	0,555
PRKD1	-0,02	0,07	0,885	0,03	0,08	0,719
LRP1B	0,01	0,04	0,829	-0,04	0,05	0,449
PTBP2	-0,01	0,03	0,818	-0,04	0,04	0,334
MTIF3	-0,05	0,05	0,271	-	-	-
ZNF608	-0,05	0,03	0,167	-	-	-
RPL27A	-0,04	0,03	0,214	-0,05	0,04	0,198
NUDT3	0,01	0,04	0,741	0,00	0,04	0,953
EGG (246)						
OLFM4	0,04	0,04	0,344	0,06	0,05	0,186
HOXB5	0,02	0,03	0,523	0,03	0,04	0,429

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την πρόσληψη συνολικών λιπαρών (% της ενέργειας) στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.22 Συσχέτιση της πρόσληψης συνολικών λιπιδίων (% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του NEGR1 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Πίνακας 3.30 Συσχέτιση κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία πρόσληψης λιπιδίων

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Πρόσληψη λιπιδίων (% της ενέργειας)						Πρόσληψη λιπιδίων (% της ενέργειας)					
	< διάμεσο (N = 348)			> διάμεσο (N = 347)			< διάμεσο (N = 230)			> διάμεσο (N = 255)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
NEGR1	0,67	0,32	0,045	-0,61	0,29	0,047	0,58	0,33	0,080	-0,38	0,30	0,216

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση του πολυμορφισμού στο σύνολο του δείγματος (N = 703): NEGR1 β ± SE: 0,04 ± 0,22, p = 0,913.

(246) με την πρόσληψη διαιτητικών ινών (gr/ημέρα) στο ΔΜΣ των παιδιών της μελέτης TEENAGE. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του KCTD15 με την πρόσληψη διαιτητικών ινών στο ΔΜΣ ήταν σημαντική (β ± SE: -0,07 ± 0,03, p = 0,033).

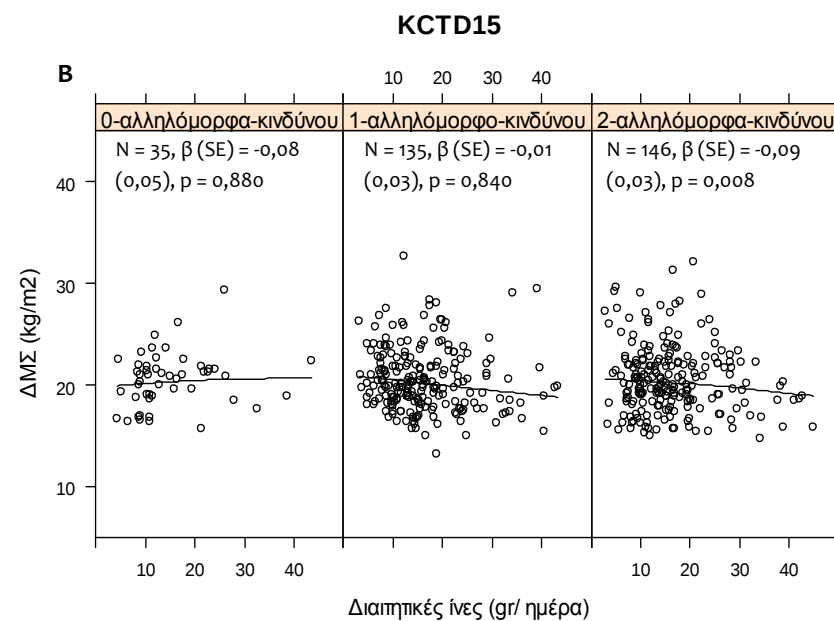
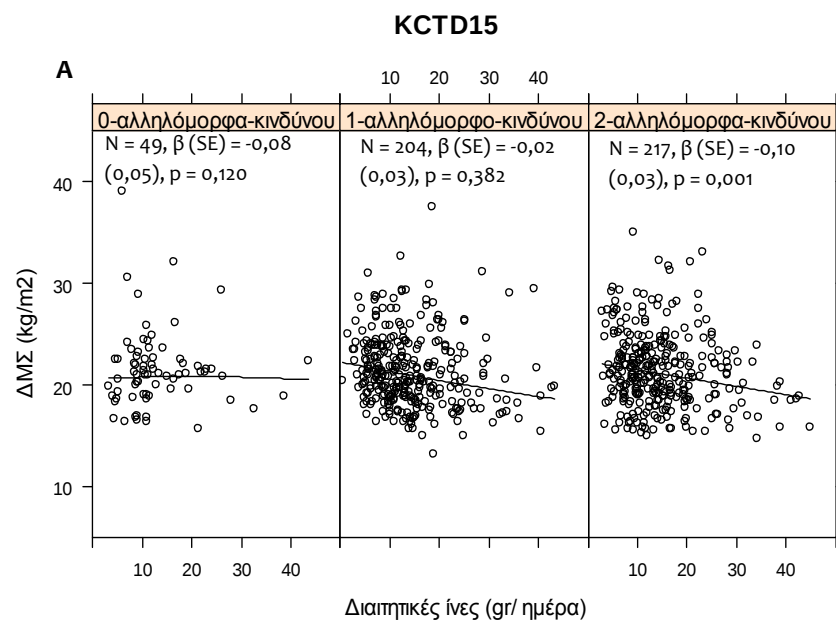
Στη **Εικόνα 3.23** παρουσιάζεται η συσχέτιση της πρόσληψης διαιτητικών ινών με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του KCTD15. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, στα άτομα με δύο αλληλόμορφα κινδύνου η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε αρνητικά (β ± SE: -0,09 ± 0,03, p = 0,008) με το ΔΜΣ. Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (N = 608), η επίδραση της πρόσληψης διαιτητικών ινών στο ΔΜΣ ήταν ασθενής αρνητική αλλά μη σημαντική (β ± SE: -0,014 ± 0,018, p = 0,417) (**Πίνακας 3.5**).

Στον **Πίνακα 3.32** παρουσιάζεται η συσχέτιση του πολυμορφισμού του KCTD15 με το ΔΜΣ ανά κατηγορία πρόσληψης διαιτητικών ινών πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων και έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία πρόσληψης διαιτητικών ινών, ο πολυμορφισμός του KCTD15 δεν συσχετίστηκε σημαντικά με το ΔΜΣ είτε πριν είτε μετά τον αποκλεισμό των υποαναφορέων (p > 0,05). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE (N = 703), η επίδραση του πολυμορφισμού του KCTD15 ήταν επίσης μη σημαντική στο ΔΜΣ (β ± SE: 0,05 ± 0,21, p = 0,840) (**Πίνακας 3.16**).

Πίνακας 3.31 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την πρόσληψη διαιτητικών ινών (gr/ ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
<i>FTO</i>	0,01	0,03	0,772	0,03	0,03	0,384
<i>TMEM18</i>	-0,01	0,03	0,906	-0,01	0,04	0,938
<i>MC4R</i>	-0,05	0,03	0,158	-0,05	0,03	0,189
<i>GNPDA2</i>	-0,01	0,03	0,759	-0,01	0,03	0,841
<i>BDNF</i>	-0,05	0,03	0,108	-0,02	0,03	0,573
<i>NEGR1</i>	0,02	0,03	0,615	0,04	0,03	0,225
<i>SH2B1</i>	0,01	0,03	0,631	0,02	0,03	0,430
<i>ETV5</i>	-0,02	0,04	0,545	-0,06	0,04	0,125
<i>MTCH2</i>	0,04	0,03	0,130	0,03	0,03	0,241
<i>KCTD15</i>	-0,04	0,03	0,115	-0,07	0,03	0,033
<i>SEC16B</i>	0,02	0,04	0,558	0,00	0,04	0,803
<i>TFAP2B</i>	-0,04	0,04	0,427	0,03	0,04	0,483
<i>FAIM2</i>	0,02	0,03	0,531	0,01	0,03	0,851
<i>NRXN3</i>	-0,03	0,04	0,426	-0,02	0,04	0,614
<i>RBJ</i>	0,00	0,03	0,975	0,03	0,03	0,358
<i>GPRC5BC</i>	0,05	0,04	0,178	0,05	0,05	0,189
<i>MAP2K5</i>	0,00	0,03	0,972	-0,01	0,03	0,807
<i>QPCTL</i>	0,01	0,03	0,549	0,03	0,04	0,275
<i>TNNI3K</i>	-0,03	0,02	0,312	-0,03	0,03	0,198
<i>SLC39A8</i>	0,02	0,04	0,614	-0,01	0,04	0,745
<i>FLJ35779</i>	-0,01	0,03	0,889	0,00	0,03	0,836
<i>LRRN6C</i>	0,01	0,03	0,850	0,04	0,03	0,340
<i>TMEM160</i>	-0,03	0,03	0,389	0,01	0,03	0,837
<i>FANCL</i>	-0,02	0,03	0,443	0,02	0,03	0,451
<i>CADM2</i>	-0,03	0,03	0,309	-0,03	0,03	0,424
<i>PRKD1</i>	0,01	0,06	0,719	-0,02	0,07	0,869
<i>LRP1B</i>	-0,01	0,04	0,640	-0,03	0,05	0,422
<i>PTBP2</i>	0,02	0,03	0,334	-0,02	0,03	0,602
<i>MTIF3</i>	-0,03	0,04	0,507	-0,03	0,04	0,435
<i>ZNF608</i>	-0,02	0,03	0,493	0,00	0,03	0,874
<i>RPL27A</i>	-0,03	0,03	0,282	-0,01	0,03	0,671
<i>NUDT3</i>	0,00	0,03	0,876	0,03	0,03	0,473
EGG (246)						
<i>OLFM4</i>	0,08	0,04	0,057	0,08	0,05	0,072
<i>HOXB5</i>	0,00	0,03	0,899	-0,04	0,03	0,161

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την πρόσληψη διαιτητικών ινών (gr/ ημέρα) στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.23 Συσχέτιση της πρόσληψης διαιτητικών ινών (gr/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του KCTD15 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Πίνακας 3.32 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία πρόσληψης διαιτητικών ινών

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Πρόσληψη διαιτητικών ινών (gr/ ημέρα)						Πρόσληψη διαιτητικών ινών (gr/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 345)			> διάμεσο (N = 346)			< διάμεσο (N = 187)			> διάμεσο (N = 293)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
KCTD15	0,15	0,28	0,613	0,07	0,32	0,828	0,22	0,33	0,631	0,04	0,30	0,936

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση του πολυμορφισμού στο σύνολο του δείγματος (N = 703): KCTD15 β ± SE: 0,05 ± 0,21, p = 0,840.

Μη Επεξεργασμένα Δημητριακά

Στον **Πίνακα 3.33** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ημέρα) στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του ETV5 με την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών στο ΔΜΣ ήταν σημαντική (β ± SE: -0,94 ± 0,44, p = 0,049).

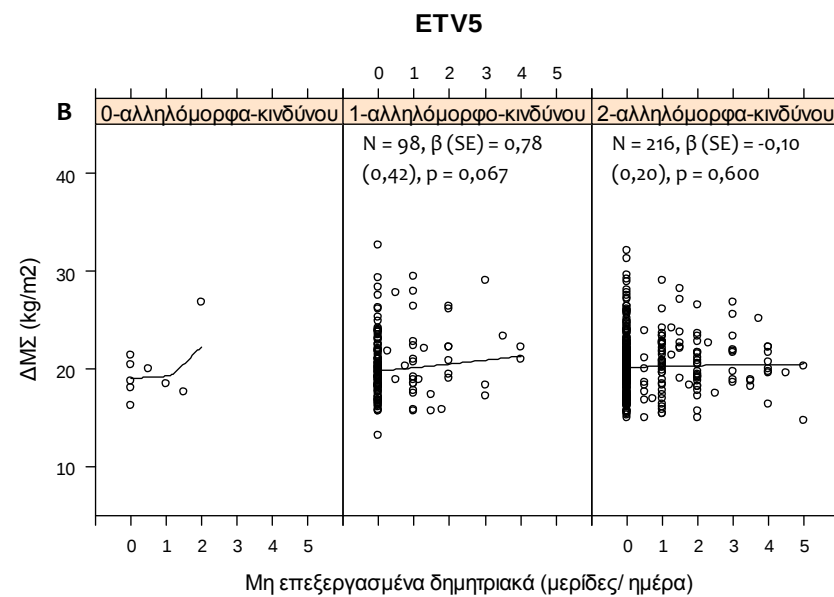
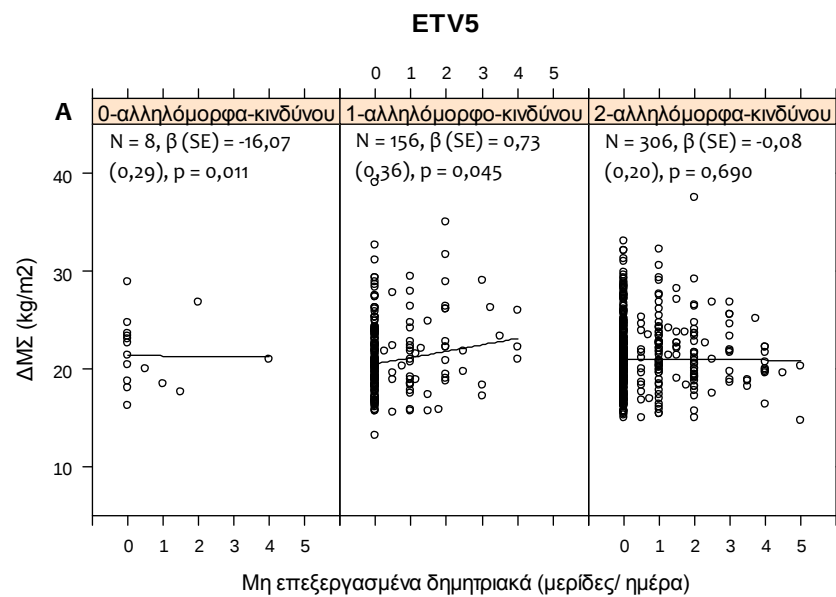
Στη **Εικόνα 3.24** παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του ETV5. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η επίδραση της κατανάλωσης μη επεξεργασμένων δημητριακών δεν ήταν σημαντική σε καμία ομάδα γονοτύπων του ETV5 (p > 0,05). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (N = 608), η επίδραση της κατανάλωσης μη επεξεργασμένων δημητριακών επίσης δεν ήταν σημαντική (β ± SE: 0,164 ± 0,161, p = 0,310) στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.5**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία κατανάλωσης μη επεξεργασμένων δημητριακών, ο πολυμορφισμός τους ETV5 δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με το ΔΜΣ είτε πριν είτε μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (p > 0,05) (**Πίνακας 3.34**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE (N = 703), η επίδραση του πολυμορφισμού του ETV5 ήταν επίσης μη σημαντική (β ± SE: 0,11 ± 0,26, p = 0,566) στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.16**).

Πίνακας 3.33 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	-0,05	0,22	0,993	0,16	0,22	0,409
TMEM18	0,20	0,27	0,350	-0,07	0,26	0,970
MC4R	-0,44	0,33	0,136	-0,40	0,34	0,169
GNPDA2	0,48	0,29	0,140	0,16	0,32	0,681
BDNF	-0,31	0,30	0,309	-0,16	0,31	0,643
NEGR1	-0,02	0,26	0,873	0,17	0,27	0,394
SH2B1	0,14	0,28	0,537	0,02	0,28	0,788
ETV5	-0,71	0,39	0,088	-0,94	0,44	0,049
MTCH2	0,11	0,28	0,681	0,21	0,30	0,494
KCTD15	-0,08	0,27	0,760	-0,10	0,27	0,671
SEC16B	-0,21	0,30	0,511	-0,14	0,32	0,687
TFAP2B	-0,10	0,37	0,804	0,08	0,37	0,869
FAIM2	-0,03	0,22	0,996	0,04	0,22	0,781
NRXN3	0,10	0,28	0,789	0,00	0,29	0,970
RBJ	-0,26	0,23	0,249	-0,36	0,24	0,161
GPRC5BC	-0,06	0,35	0,960	-0,12	0,35	0,885
MAP2K5	0,23	0,31	0,440	0,07	0,31	0,766
QPCTL	-0,20	0,35	0,696	-0,33	0,37	0,497
TNNI3K	-0,01	0,24	0,869	-0,13	0,25	0,535
SLC39A8	0,10	0,44	0,827	0,54	0,47	0,270
FLJ35779	-0,26	0,26	0,272	-0,31	0,27	0,269
LRRN6C	-0,05	0,30	0,659	-0,12	0,30	0,583
TMEM160	0,56	0,27	0,057	0,50	0,27	0,085
FANCL	-0,11	0,23	0,622	-0,11	0,24	0,636
CADM2	-0,49	0,26	0,054	-0,38	0,28	0,130
PRKD1	-0,36	0,51	0,531	-0,41	0,50	0,487
LRP1B	-0,30	0,33	0,402	-0,27	0,33	0,483
PTBP2	-0,31	0,24	0,226	-0,33	0,27	0,249
MTIF3	0,22	0,32	0,569	0,12	0,33	0,778
ZNF608	-0,12	0,24	0,538	-0,24	0,23	0,274
RPL27A	-0,58	0,25	0,020	-0,49	0,25	0,055
NUDT3	-0,69	0,28	0,012	-0,41	0,28	0,152
EGG (246)						
OLFM4	-0,38	0,35	0,281	-0,32	0,36	0,378
HOXB5	-0,18	0,27	0,424	-0,22	0,27	0,319

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.24 Συσχέτιση της κατανάλωσης μη επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του ETV5 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Πίνακας 3.34 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία κατανάλωσης μη επεξεργασμένων δημητριακών

Κοντινό γονίδιο*	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορές					
	Κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα)						Κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 488)			> διάμεσο (N = 205)			< διάμεσο (N = 336)			> διάμεσο (N = 147)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
ETV5	0,15	0,30	0,542	-0,11	0,52	0,924	0,15	0,30	0,542	-0,11	0,52	0,924

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση του πολυμορφισμού στο σύνολο του δείγματος (N = 703): ETV5 β ± SE: 0,11 ± 0,26, p = 0,566.

Επεξεργασμένα δημητριακά

Στον **Πίνακα 3.35** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των 34 πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ημέρα) στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του SLC39A8 με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών στο ΔΜΣ ήταν σημαντική (β ± SE: 0,30 ± 0,14, p = 0,034).

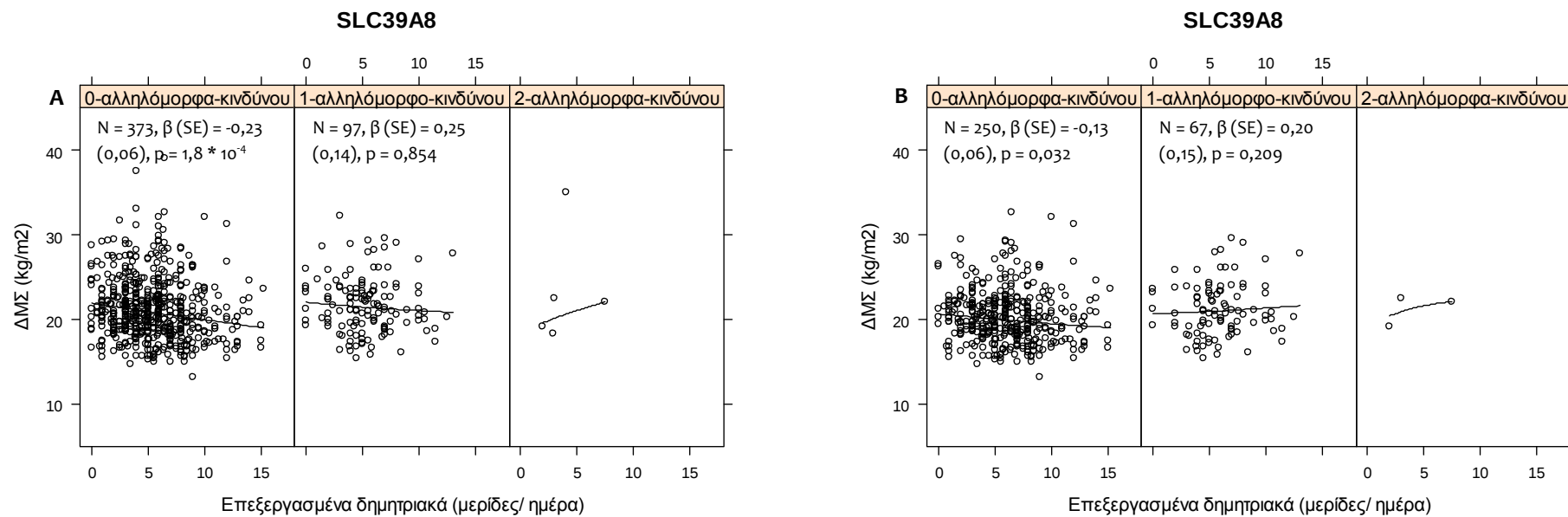
Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (N = 608), η συσχέτιση της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών με το ΔΜΣ ήταν σημαντική και αρνητική (β ± SE: -0,106 ± 0,050, p = 0,036) (**Πίνακας 3.5**). Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά γονότυπο του πολυμορφισμού του SLC39A8 (**Εικόνα 3.25**) και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αύξηση της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών ανά γονότυπο του πολυμορφισμού του SLC39A8 συσχετίστηκε σημαντικά με μείωση του ΔΜΣ (β ± SE: -0,13 ± 0,06, p = 0,032).

Αν και στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE (N = 703), η επίδραση του πολυμορφισμού του SLC39A8 δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ (β ± SE: 0,51 ± 0,32, p = 0,084) (**Πίνακας 3.16**), στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών, το αλληλόμορφο κινδύνου του

Πίνακας 3.35 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,04	0,07	0,574	0,06	0,07	0,388
TMEM18	-0,11	0,10	0,276	-0,14	0,10	0,153
MC4R	0,04	0,09	0,631	-0,02	0,09	0,949
GNPDA2	-0,16	0,08	0,049	-0,10	0,08	0,214
BDNF	0,00	0,09	0,888	0,04	0,09	0,544
NEGR1	-0,04	0,09	0,549	-0,04	0,09	0,566
SH2B1	0,02	0,08	0,937	0,01	0,09	0,903
ETV5	-0,03	0,11	0,677	-0,09	0,12	0,389
MTCH2	0,11	0,07	0,083	0,08	0,08	0,264
KCTD15	0,00	0,08	0,976	0,02	0,08	0,884
SEC16B	0,03	0,11	0,750	0,03	0,12	0,755
TFAP2B	0,00	0,10	0,954	-0,03	0,10	0,818
FAIM2	0,02	0,08	0,777	-0,09	0,08	0,253
NRXN3	0,05	0,11	0,620	0,10	0,11	0,366
RBJ	0,07	0,08	0,336	0,05	0,08	0,502
GPRC5BC	0,08	0,12	0,483	-0,02	0,12	0,862
MAP2K5	0,00	0,08	0,940	0,02	0,08	0,880
QPCTL	0,14	0,11	0,202	0,09	0,12	0,487
TNNI3K	-0,04	0,08	0,757	-0,08	0,08	0,425
SLC39A8	0,25	0,13	0,058	0,30	0,14	0,034
FLJ35779	0,03	0,08	0,666	0,09	0,08	0,290
LRRN6C	-0,07	0,09	0,417	-0,02	0,10	0,804
TMEM160	-0,11	0,09	0,245	-0,11	0,10	0,243
FANCL	-0,12	0,09	0,181	-0,03	0,10	0,676
CADM2	0,03	0,09	0,789	0,01	0,09	0,886
PRKD1	0,14	0,17	0,524	0,17	0,18	0,471
LRP1B	0,14	0,11	0,234	0,14	0,12	0,292
PTBP2	0,00	0,07	0,949	-0,02	0,08	0,884
MTIF3	0,05	0,10	0,507	0,05	0,11	0,600
ZNF608	0,02	0,08	0,809	0,10	0,08	0,253
RPL27A	0,09	0,08	0,274	0,06	0,08	0,567
NUDT3	0,02	0,09	0,910	0,08	0,09	0,509
EGG (246)						
OLFM4	0,07	0,11	0,430	0,04	0,12	0,672
HOXB5	-0,07	0,08	0,408	-0,06	0,08	0,509

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.25 Συσχέτιση της κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα) με το $\Delta MΣ$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του *SLC39A8* στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

πολυμορφισμού του SLC39A8 συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ μόνο στα άτομα με μεγαλύτερη κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών και η συσχέτιση αυτή παρέμεινε σημαντική ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($\beta \pm SE: 1,34 \pm 0,49, p = 0.005$) (Πίνακας 3.36).

Πίνακας 3.36 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία κατανάλωσης επεξεργασμένων δημητριακών

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα)						Κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών (μερίδες/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 352)			> διάμεσο (N = 344)			< διάμεσο (N = 201)			> διάμεσο (N = 284)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
SLC39A8	0,24	0,42	0,630	0,85	0,50	0,050	0,10	0,44	0,833	1,34	0,49	0,005

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β , SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση του πολυμορφισμού στο σύνολο του δείγματος (N = 703): SLC39A8 $\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,32, p = 0,084$.

Φρούτα & Λαχανικά

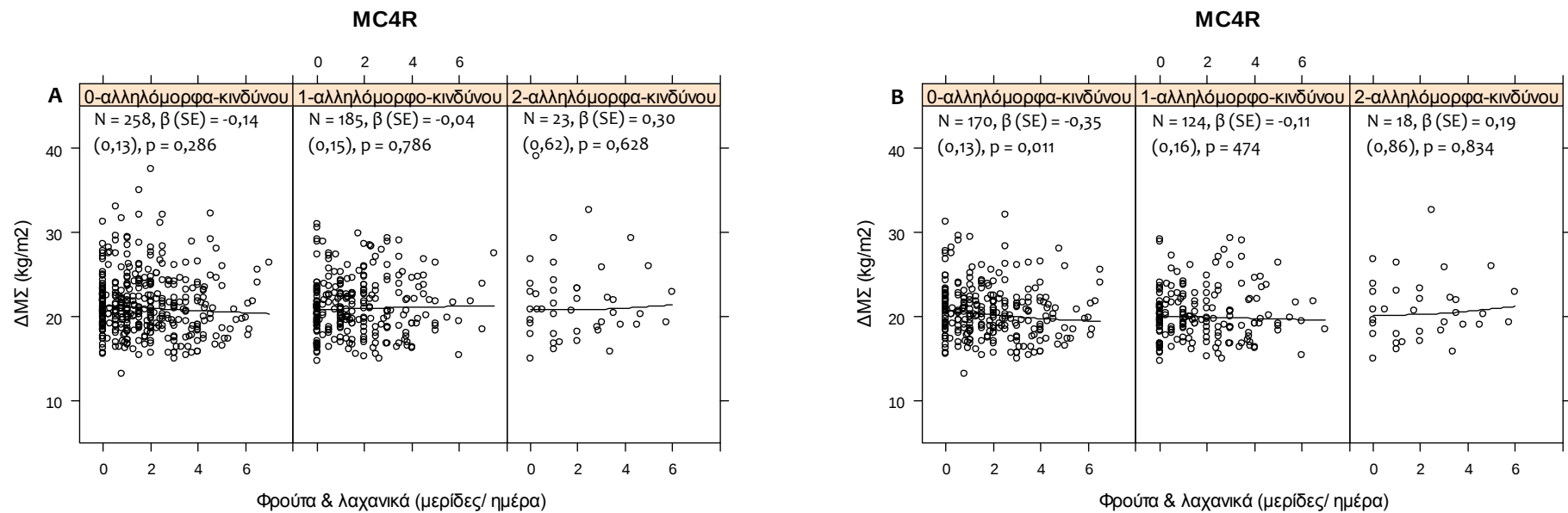
Στον Πίνακα 3.37 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ημέρα) στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών των MC4R ($\beta \pm SE: 0,33 \pm 0,17, p = 0,050$), SLC39A8 ($\beta \pm SE: -0,49 \pm 0,24, p = 0,047$), MTIF ($\beta \pm SE: 0,47 \pm 0,19, p = 0,016$) και OLFM4 ($\beta \pm SE: 0,44 \pm 0,21, p = 0,022$) με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στον ΔΜΣ ήταν σημαντική στο ΔΜΣ.

Στις Εικόνες 3.26 – 3.29 παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς των MC4R, SLC39A8, MTIF και OLFM4 αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ μόνο στα άτομα ομόζυγα για το κοινό αλληλόμορφο του MC4R ($\beta \pm SE: -0,35 \pm 0,13, p = 0,011$) (Εικόνα 3.26), MTIF ($\beta \pm SE: -0,45 \pm 0,14,$

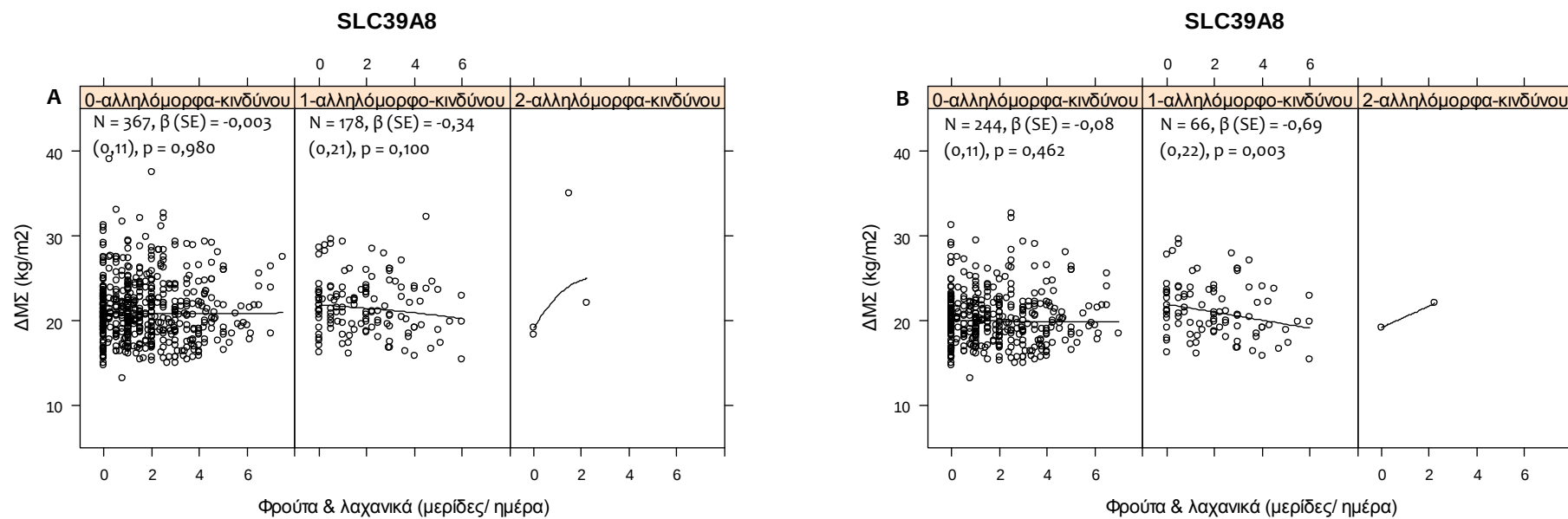
Πίνακας 3.37 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
<i>FTO</i>	0,00	0,14	0,955	0,02	0,14	0,934
<i>TMEM18</i>	-0,10	0,16	0,458	-0,20	0,16	0,173
<i>MC4R</i>	0,20	0,16	0,200	0,33	0,17	0,050
<i>GNPDA2</i>	0,23	0,13	0,085	0,27	0,15	0,085
<i>BDNF</i>	-0,09	0,16	0,569	-0,20	0,17	0,252
<i>NEGR1</i>	0,04	0,14	0,869	0,12	0,15	0,452
<i>SH2B1</i>	0,18	0,15	0,221	0,08	0,16	0,513
<i>ETV5</i>	0,15	0,19	0,451	-0,21	0,21	0,330
<i>MTCH2</i>	0,04	0,15	0,757	0,00	0,15	0,964
<i>KCTD15</i>	-0,13	0,15	0,431	-0,18	0,16	0,315
<i>SEC16B</i>	0,14	0,20	0,472	0,11	0,21	0,548
<i>TFAP2B</i>	0,11	0,18	0,482	0,27	0,20	0,189
<i>FAIM2</i>	-0,08	0,14	0,526	-0,07	0,15	0,587
<i>NRXN3</i>	0,14	0,18	0,429	0,33	0,20	0,106
<i>RBJ</i>	0,06	0,14	0,664	-0,20	0,15	0,247
<i>GPRC5BC</i>	-0,17	0,20	0,448	0,02	0,21	0,862
<i>MAP2K5</i>	0,30	0,16	0,072	0,19	0,16	0,275
<i>QPCTL</i>	-0,02	0,18	0,946	0,26	0,20	0,147
<i>TNNI3K</i>	0,27	0,13	0,036	0,04	0,14	0,761
<i>SLC39A8</i>	-0,19	0,23	0,376	-0,49	0,24	0,047
<i>FLJ35779</i>	0,12	0,14	0,370	0,14	0,15	0,381
<i>LRRN6C</i>	-0,18	0,16	0,221	-0,14	0,17	0,360
<i>TMEM160</i>	0,27	0,14	0,078	0,25	0,15	0,112
<i>FANCL</i>	0,23	0,15	0,118	0,03	0,15	0,719
<i>CADM2</i>	-0,13	0,16	0,407	0,03	0,18	0,981
<i>PRKD1</i>	0,17	0,25	0,443	-0,12	0,26	0,780
<i>LRP1B</i>	-0,19	0,19	0,393	-0,18	0,20	0,430
<i>PTBP2</i>	0,22	0,13	0,088	0,07	0,15	0,575
<i>MTIF3</i>	0,28	0,18	0,104	0,47	0,19	0,016
<i>ZNF608</i>	-0,11	0,14	0,407	0,02	0,15	0,871
<i>RPL27A</i>	-0,14	0,14	0,304	-0,26	0,15	0,084
<i>NUDT3</i>	0,00	0,16	0,963	-0,10	0,17	0,586
EGG (246)						
<i>OLFM4</i>	0,29	0,21	0,118	0,44	0,21	0,022
<i>HOXB5</i>	0,12	0,14	0,464	-0,01	0,15	0,845

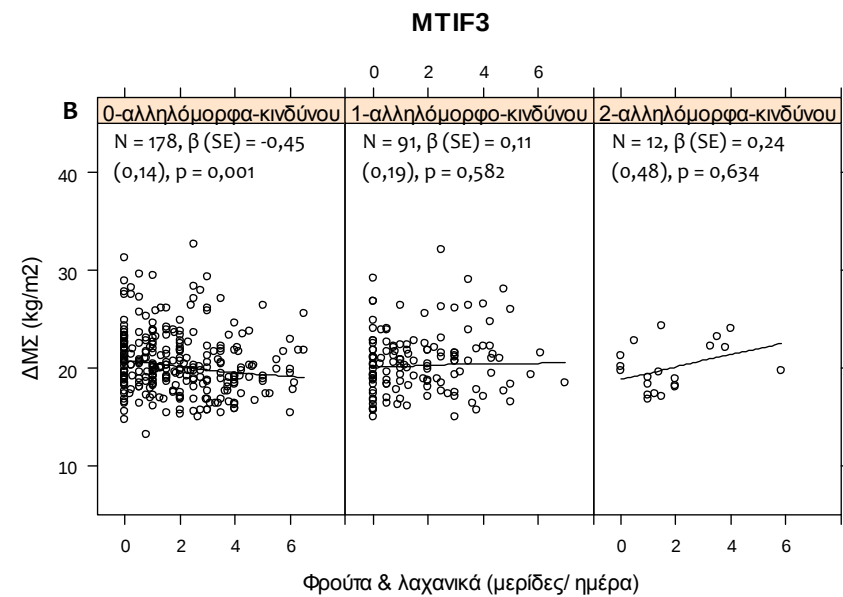
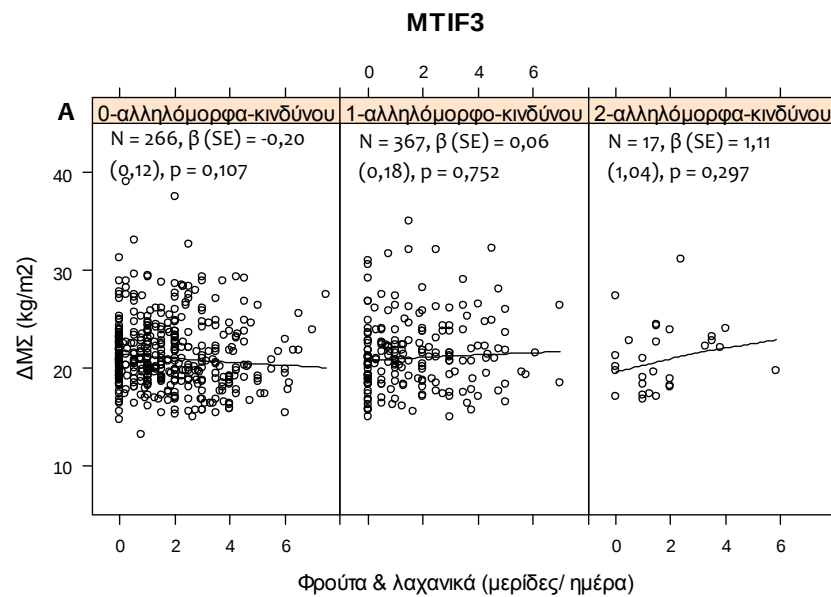
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στο ΔΜΣ (kg/m³). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



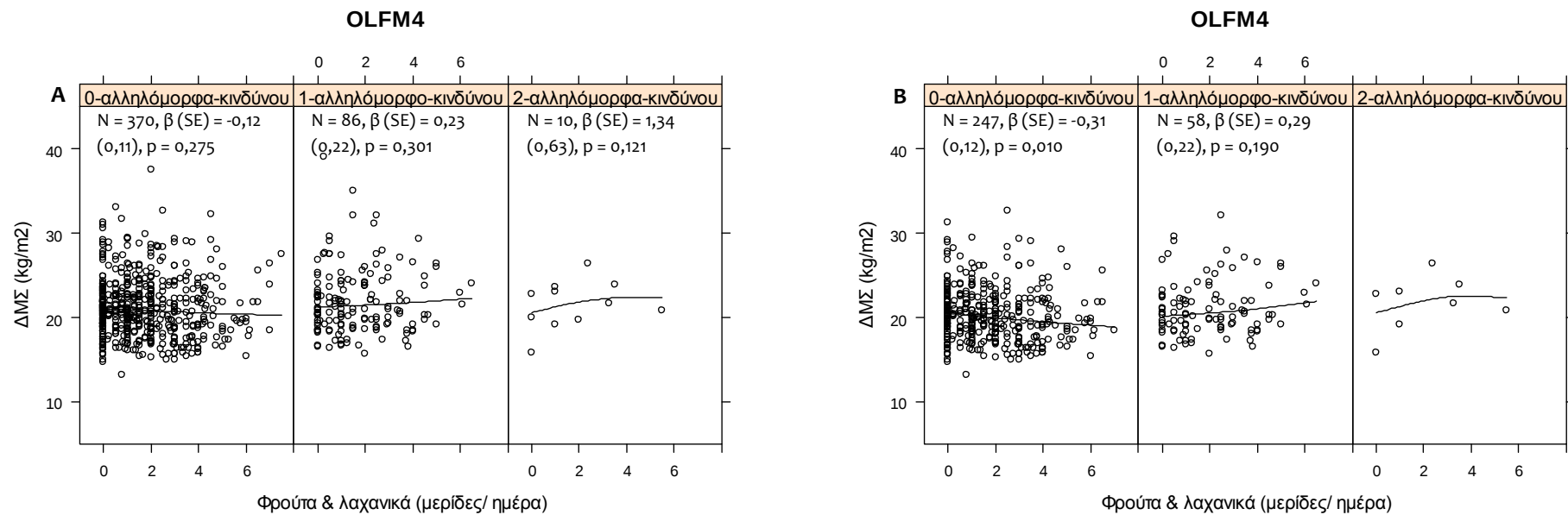
Εικόνα 3.26 Συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ ημέρα) με το $\Delta M\Sigma$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του MC4R στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.27 Συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ ημέρα) με το $\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του SLC39A8 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.28 Συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ ημέρα) με το $\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m^2) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του MTIF3 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.29 Συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ ημέρα) με τον ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του *OLFM4* στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

$p = 0,001$) (**Εικόνα 3.28**) και *OLFM4* ($\beta \pm SE: -0,31 \pm 0,12, p = 0,010$) (**Εικόνα 3.29**). Όταν τα άτομα στρωματοποιήθηκαν ανά γονότυπο του *SLC39A8* και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε σημαντικά με μείωση του ΔΜΣ στα ετερόζυγα άτομα ($\beta \pm SE: -0,69 \pm 0,22, p = 0,003$) (**Εικόνα 3.27**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($N = 608$), η επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στο ΔΜΣ ήταν αρνητική αλλά μη σημαντική ($\beta \pm SE: -0,128 \pm 0,088, p = 0,147$) (**Πίνακας 3.5**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, το αλληλόμορφο κινδύνου του *SLC39A8* συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ μόνο στα άτομα με μικρότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ($\beta \pm SE: 1,19 \pm 0,49, p = 0,018$) και το αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του *OLFM4* συσχετίστηκε σημαντικά θετικά με το ΔΜΣ μόνο στα άτομα με μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ($\beta \pm SE: 1,53 \pm 0,43, p = 3,3 * 10^{-4}$) (**Πίνακας 3.38**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, η επίδραση των πολυμορφισμών των *MC4R* ($\beta \pm SE: 0,04 \pm 0,22, p = 0,941$), *SLC39A8* ($\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,32, p = 0,084$), *MTIF* ($\beta \pm SE: -0,11 \pm 0,25, p = 0,623$) και *OLFM4* ($\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,291, p = 0,070$) δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.16**).

Γαλακτοκομικά

Στον **Πίνακα 3.39** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (μερίδες/ημέρα) στον ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών των *TMTCH2* ($\beta \pm SE: 0,41 \pm 0,17, p = 0,017$), *NRXN3* ($\beta \pm SE: 0,55 \pm 0,23, p = 0,019$) και *SLC39A8* ($\beta \pm SE: 0,55 \pm 0,24, p = 0,015$) με την κατανάλωση γαλακτοκομικών ήταν σημαντική στον ΔΜΣ.

Στις **Εικόνες 3.30 – 3.32** παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης

Πίνακας 3.38 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ ημέρα)						Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (μερίδες/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 342)			> διάμεσο (N = 344)			< διάμεσο (N = 235)			> διάμεσο (N = 240)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
MC4R	-0,19	0,31	0,441	0,09	0,33	0,794	-0,49	0,33	0,119	0,27	0,33	0,460
SLC39A8	0,82	0,45	0,074	0,23	0,49	0,492	1,19	0,49	0,018	0,43	0,49	0,322
MTIF3	-0,56	0,34	0,068	0,40	0,37	0,257	-0,70	0,35	0,051	0,48	0,40	0,204
EGG (246)												
OLFM4	0,19	0,40	0,709	0,91	0,43	0,024	-0,25	0,43	0,555	1,53	0,43	3,3[*] 10⁻⁴

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος (N = 703): MC4R β ± SE: 0,04 ± 0,22, p = 0,941, SLC39A8 β ± SE: 0,51 ± 0,32, p = 0,084, MTIF β ± SE: -0,11 ± 0,25, p = 0,623 και OLFM4 β ± SE: 0,51 ± 0,291 p = 0,070.

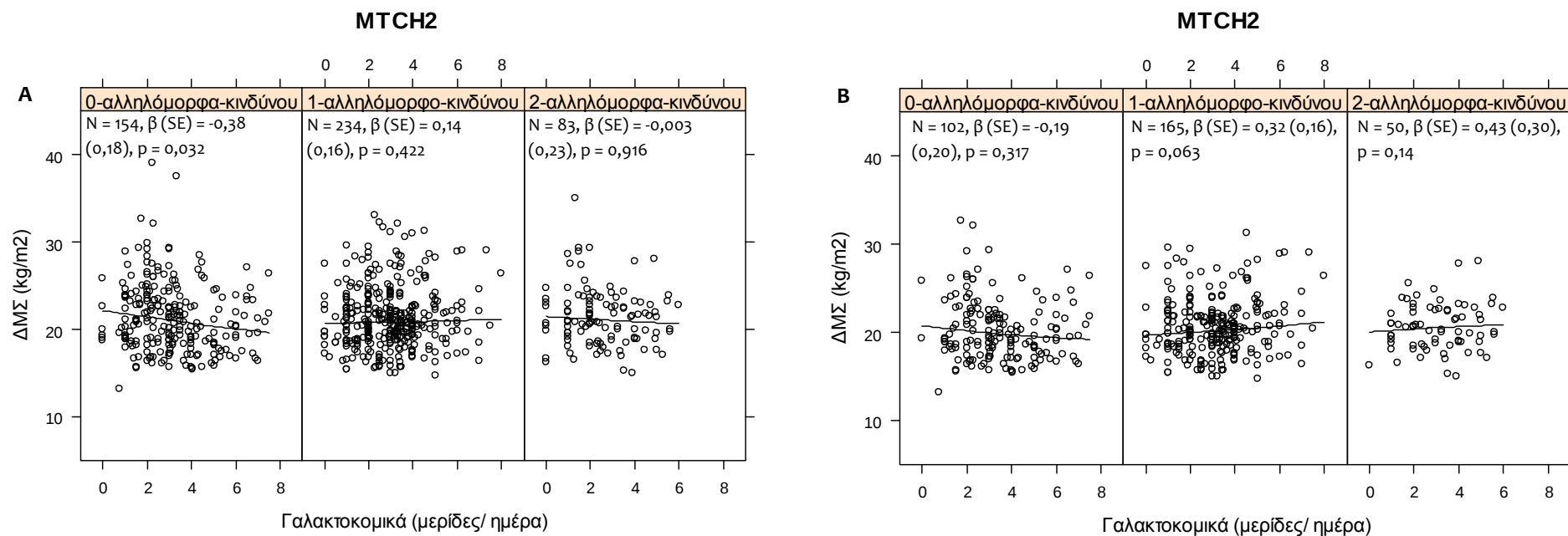
γαλακτοκομικών με τον ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς του MTCH2, NRXN3 και SLC39A8 αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, στα ετερόζυγα άτομα για τον πολυμορφισμό του SLC39A8 η μεγαλύτερη κατανάλωση γαλακτοκομικών συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ (β ± SE: 0,61 ± 0,21, p = 0,003) (**Εικόνα 3.32**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (N = 608), η επίδραση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών στο ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική (β ± SE: 0,092 ± 0,096, p = 0,341) (**Πίνακας 3.5**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία κατανάλωσης γαλακτοκομικών και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, το αλληλόμορφο κινδύνου των πολυμορφισμών των MTCH2 (β ± SE: 0,66 ± 0,26, p = 0,009) και SLC39A8 (β ± SE: 1,33 ± 0,41, p = 0,001) συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ (**Πίνακας 3.40**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, η επίδραση των πολυμορφισμών των MTCH2 (β ± SE: 0,02 ± 0,20, p = 0,720), NRXN3 (β ± SE: 0,04 ± 0,25, p = 0,948) και SLC39A8 (β ± SE: 0,51 ± 0,32, p = 0,084) δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.16**).

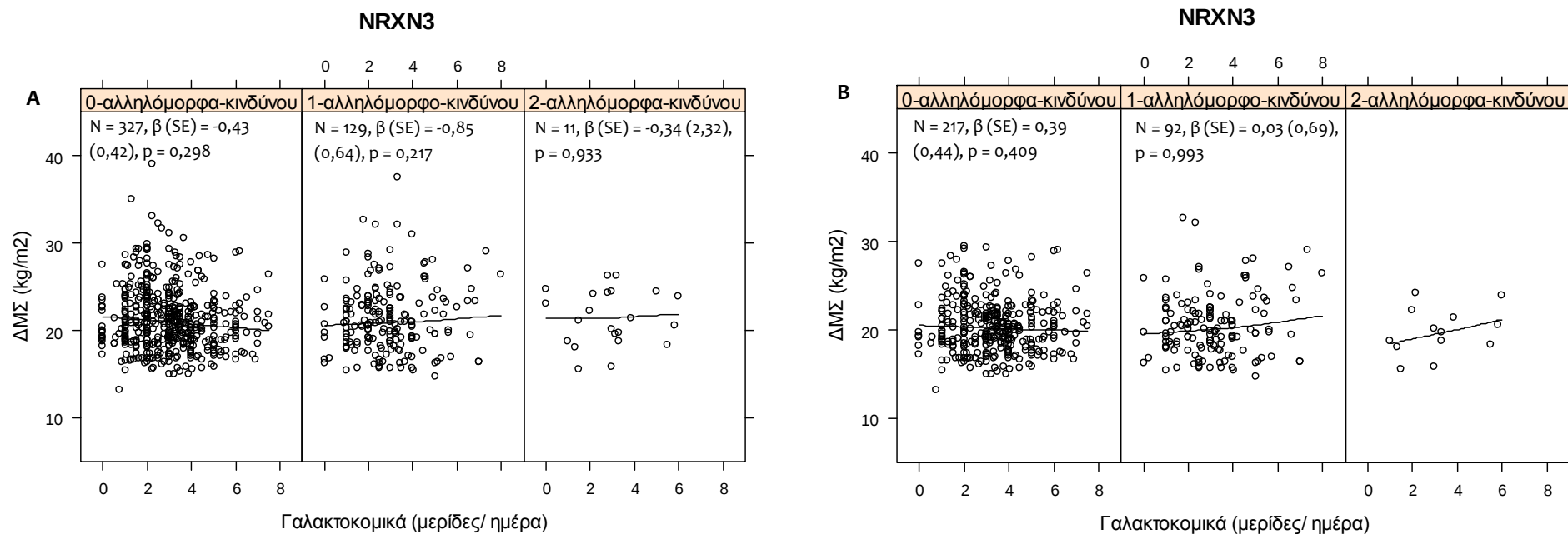
Πίνακας 3.39 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση γαλακτοκομικών (μερίδες/ ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
<i>FTO</i>	-0,111	0,155	0,419	-0,101	0,173	0,501
<i>TMEM18</i>	-0,078	0,175	0,729	-0,226	0,189	0,306
<i>MC4R</i>	0,216	0,166	0,181	0,083	0,183	0,588
<i>GNPDA2</i>	0,161	0,165	0,339	0,156	0,175	0,448
<i>BDNF</i>	-0,167	0,159	0,359	-0,041	0,169	0,970
<i>NEGR1</i>	0,023	0,169	0,831	0,079	0,181	0,612
<i>SH2B1</i>	-0,084	0,160	0,491	-0,300	0,177	0,051
<i>ETV5</i>	0,017	0,195	0,974	-0,318	0,226	0,133
<i>MTCH2</i>	0,238	0,142	0,084	0,406	0,167	0,017
<i>KCTD15</i>	0,024	0,155	0,911	0,092	0,166	0,646
<i>SEC16B</i>	-0,376	0,202	0,077	-0,364	0,234	0,143
<i>TFAP2B</i>	0,094	0,178	0,638	0,086	0,198	0,679
<i>FAIM2</i>	-0,005	0,149	0,986	-0,218	0,163	0,176
<i>NRXN3</i>	0,376	0,197	0,072	0,550	0,225	0,019
<i>RBJ</i>	0,234	0,146	0,128	0,192	0,160	0,323
<i>GPRC5BC</i>	0,001	0,213	0,819	-0,083	0,241	0,900
<i>MAP2K5</i>	0,066	0,168	0,620	0,089	0,181	0,509
<i>QPCTL</i>	0,044	0,175	0,698	0,118	0,199	0,470
<i>TNNI3K</i>	0,340	0,137	0,014	0,221	0,149	0,157
<i>SLC39A8</i>	0,533	0,221	0,010	0,551	0,237	0,015
<i>FLJ35779</i>	0,162	0,148	0,346	0,187	0,161	0,288
<i>LRRN6C</i>	-0,095	0,168	0,548	-0,009	0,187	0,925
<i>TMEM160</i>	0,031	0,170	0,958	0,302	0,184	0,154
<i>FANCL</i>	-0,255	0,158	0,107	-0,296	0,170	0,098
<i>CADM2</i>	-0,030	0,160	0,826	0,115	0,177	0,528
<i>PRKD1</i>	-0,313	0,345	0,300	-0,484	0,373	0,168
<i>LRP1B</i>	0,222	0,200	0,237	0,247	0,231	0,336
<i>PTBP2</i>	-0,113	0,147	0,530	-0,040	0,176	0,868
<i>MTIF3</i>	-0,093	0,198	0,611	0,101	0,226	0,761
<i>ZNF608</i>	-0,234	0,142	0,084	-0,159	0,160	0,282
<i>RPL27A</i>	0,047	0,146	0,812	0,141	0,158	0,440
<i>NUDT3</i>	-0,057	0,175	0,812	0,061	0,194	0,688
EGG (246)						
<i>OLFM4</i>	0,064	0,222	0,665	0,160	0,241	0,455
<i>HOXB5</i>	-0,064	0,152	0,608	-0,119	0,158	0,401

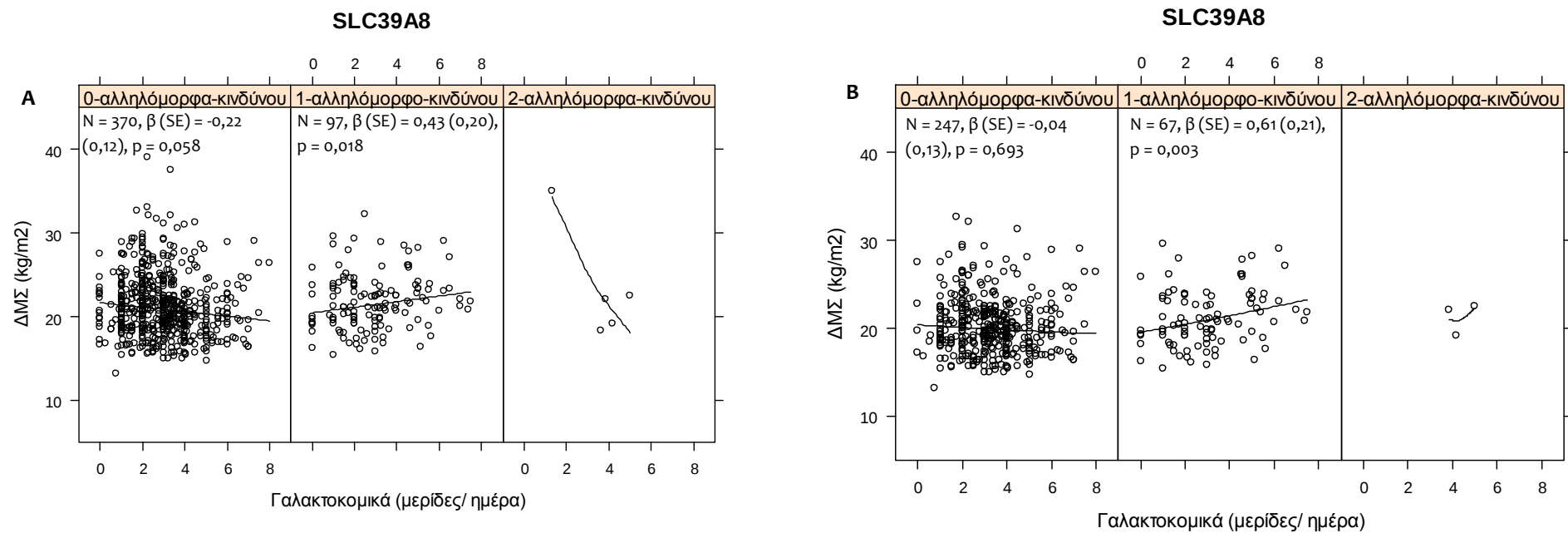
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στο ΔΜΣ (kg/m³). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.30 Συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών (μερίδες/ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του MTCH2 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.31 Συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών (μερίδες/ημέρα) με το $\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του NRXN3 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.32 Συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών (μερίδες/ημέρα) με το $\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του *SLC39A8* στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Πίνακας 3.40 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία κατανάλωσης γαλακτοκομικών

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Κατανάλωση γαλακτοκομικών (μερίδες/ ημέρα)						Κατανάλωση γαλακτοκομικών (μερίδες/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 342)			> διάμεσο (N = 344)			< διάμεσο (N = 235)			> διάμεσο (N = 240)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
MTCH2	-0,26	0,29	0,470	0,32	0,28	0,178	-0,30	0,36	0,579	0,66	0,26	0,009
NRXN3	-0,34	0,38	0,425	0,34	0,33	0,425	-0,44	0,45	0,230	0,10	0,32	0,852
SLC39A8	0,22	0,51	0,718	0,81	0,41	0,028	-0,03	0,60	0,980	1,33	0,41	0,001

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος (N = 703): MTCH2 β ± SE: 0,04 ± 0,22, p = 0,941, NRXN3 β ± SE: -0,11 ± 0,25, p = 0,623 και SLC39A8 β ± SE: 0,51 ± 0,32, p = 0,084.

Αναψυκτικά & Φρουτοποτά

Στον **Πίνακα 3.41** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (μερίδες/ημέρα) στο ΔΜΣ. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του TMEM160 με την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών στο ΔΜΣ ήταν σημαντική πριν (β ± SE: -1,29 ± 0,45, p = 0,004) και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων και (β ± SE: -1,50 ± 0,44, p = 0,002).

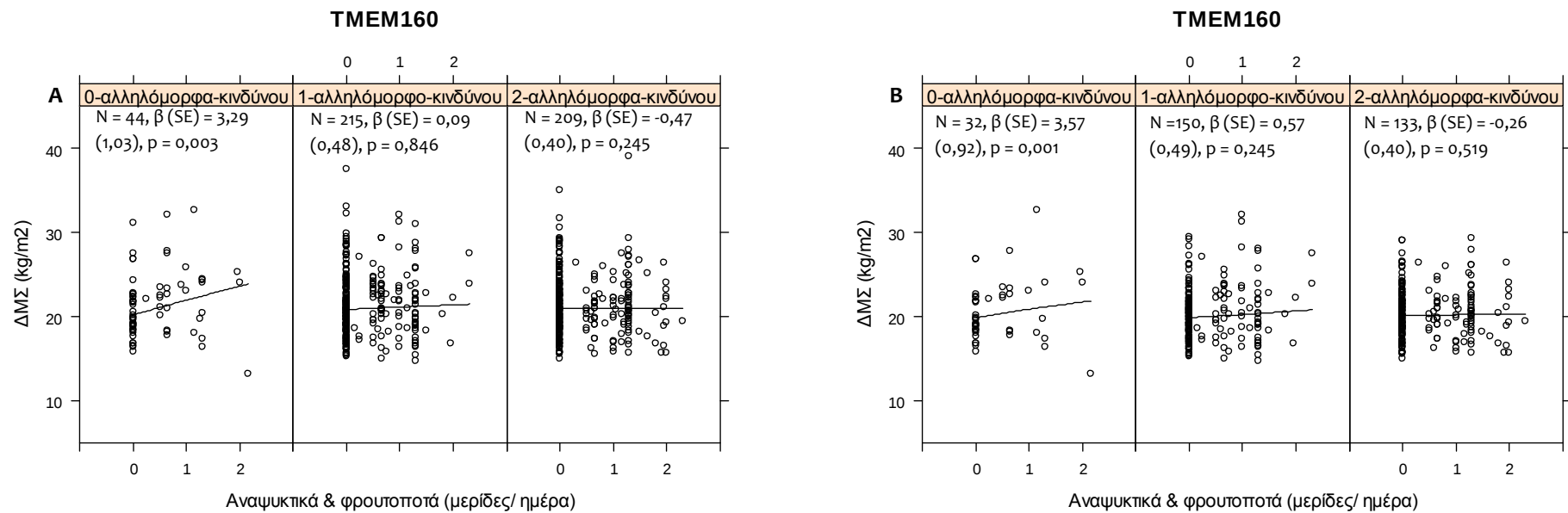
Στην **Εικόνα 3.33** παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών με τον ΔΜΣ ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TMEM160. Η μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ μόνο στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο του πολυμορφισμού του TMEM160 μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (β ± SE: 3,57 ± 0,92, p = 0,001). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608), η επίδραση της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών στο ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική (β ± SE: 0,373 ± 0,263, p = 0,157) (**Πίνακας 3.16**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία κατανάλωσης

Πίνακας 3.41 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (μερίδες/ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,26	0,42	0,469	0,13	0,43	0,678
TMEM18	0,57	0,54	0,287	0,61	0,53	0,283
MC4R	-0,66	0,52	0,155	-0,69	0,51	0,153
GNPDA2	-0,75	0,48	0,163	-0,65	0,48	0,250
BDNF	-0,11	0,47	0,860	0,93	0,48	0,077
NEGR1	-0,34	0,45	0,369	-0,44	0,44	0,276
SH2B1	0,74	0,45	0,097	0,53	0,46	0,270
ETV5	0,68	0,63	0,249	0,44	0,64	0,437
MTCH2	-0,01	0,43	0,943	0,15	0,44	0,686
KCTD15	-0,33	0,43	0,467	-0,14	0,45	0,764
SEC16B	-0,39	0,58	0,521	-0,38	0,59	0,521
TFAP2B	-0,38	0,53	0,560	-0,13	0,54	0,982
FAIM2	-0,13	0,45	0,798	-0,40	0,45	0,443
NRXN3	0,03	0,58	0,798	-0,44	0,59	0,360
RBJ	-0,45	0,42	0,297	-0,30	0,43	0,530
GPRC5BC	0,15	0,69	0,785	0,34	0,70	0,624
MAP2K5	-0,21	0,48	0,737	0,73	0,49	0,135
QPCTL	-0,15	0,50	0,718	-0,09	0,51	0,861
TNNI3K	-0,56	0,41	0,186	-0,49	0,41	0,252
SLC39A8	0,05	0,75	0,984	0,31	0,74	0,685
FLJ35779	-0,11	0,39	0,732	0,16	0,40	0,749
LRRN6C	-0,30	0,51	0,500	-0,30	0,51	0,550
TMEM160	-1,29	0,45	0,004	-1,50	0,44	0,002
FANCL	0,78	0,48	0,099	0,94	0,50	0,059
CADM2	0,09	0,56	0,949	-0,17	0,59	0,577
PRKD1	0,72	0,81	0,331	1,09	0,80	0,171
LRP1B	0,22	0,54	0,680	-0,01	0,54	0,962
PTBP2	0,05	0,40	0,957	-0,14	0,41	0,688
MTIF3	0,60	0,57	0,216	0,70	0,58	0,162
ZNF608	0,01	0,44	0,986	0,48	0,44	0,316
RPL27A	0,19	0,46	0,666	0,41	0,47	0,451
NUDT3	-0,41	0,48	0,347	-0,07	0,49	0,811
EGG (246)						
OLFM4	0,07	0,73	0,882	-0,88	0,73	0,284
HOXB5	0,01	0,47	0,926	-0,39	0,46	0,320

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β , SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.33 Συσχέτιση της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών (μερίδες/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TMEM160 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

αναψυκτικών και φρουτοποτών, η επίδραση του αλληλομόρφου κινδύνου του πολυμορφισμού του *TMEM160* δεν ήταν σημαντική ($p > 0,05$) σε καμία από τις υπο-ομάδες (Πίνακας 3.42). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE ($N = 703$), η επίδραση του αλληλομόρφου κινδύνου του *TMEM160* ήταν αρνητική στο ΔΜΣ σε αντίθεση με τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης του GIANT consortium (250), αλλά μη σημαντική ($\beta \pm SE: -0,09 \pm 0,21$ $p = 0,753$) (Πίνακας 3.16).

Πίνακας 3.42 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών

Κοντινό γονίδιο*	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (μερίδες/ ημέρα)						Κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών (μερίδες/ ημέρα)					
	< διάμεσο (N = 441)			> διάμεσο (N = 244)			< διάμεσο (N = 295)			> διάμεσο (N = 240)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
<i>TMEM160</i>	0,29	0,26	0,259	-0,47	0,35	0,242	0,19	0,26	0,479	-0,41	0,39	0,428

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β , SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m^2). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος ($N = 703$): *TMEM160* $\beta \pm SE: -0,09 \pm 0,21$ $p = 0,753$.

Γεύμα τύπου πρωινό

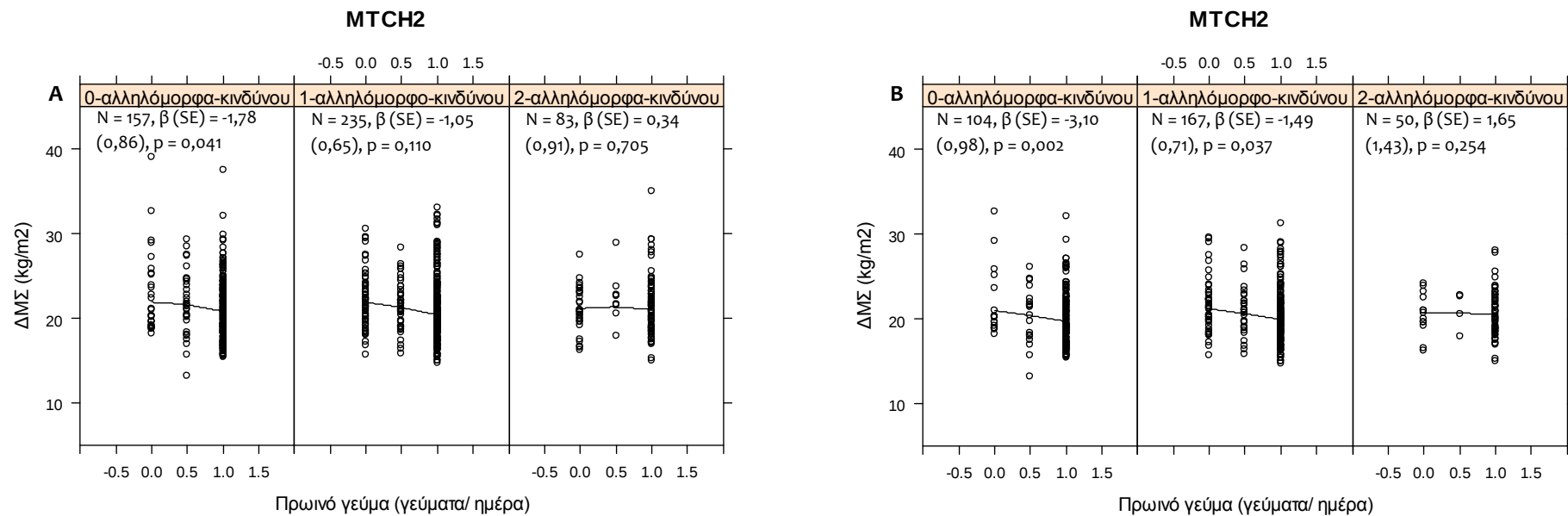
Στον Πίνακα 3.43 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό (γεύματα/ημέρα) στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών των *MTCH2* ($\beta \pm SE: 1,85 \pm 0,78$, $p = 0,020$), *TNNI3K* ($\beta \pm SE: 1,55 \pm 0,69$, $p = 0,048$), *SLC39A8* ($\beta \pm SE: 2,65 \pm 1,14$, $p = 0,020$) και *TMEM160* ($\beta \pm SE: 2,46 \pm 0,77$, $p = 0,002$) με την κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό στον ΔΜΣ ήταν σημαντική.

Στις Εικόνες 3.34 – 3.37 παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς των *MTCH2*, *TNNI3K*, *SLC39A8* και *TMEM160* αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-

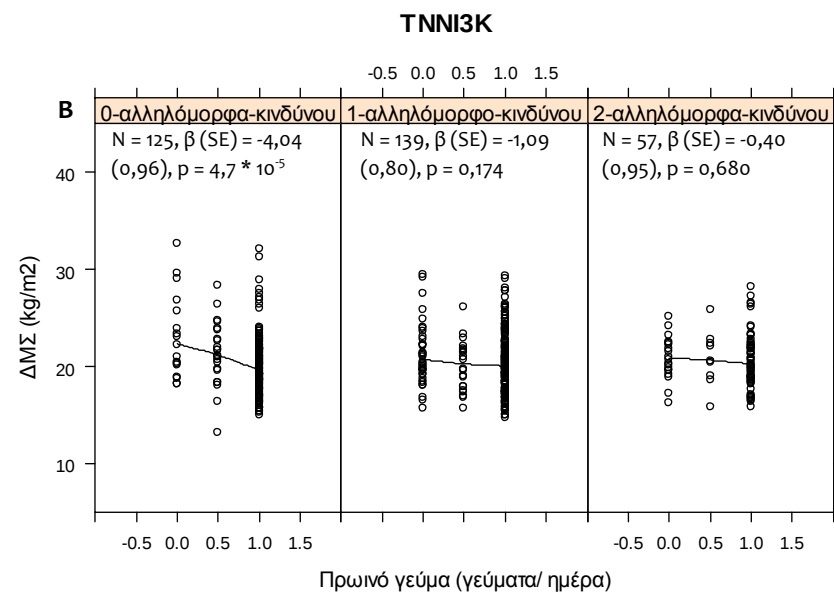
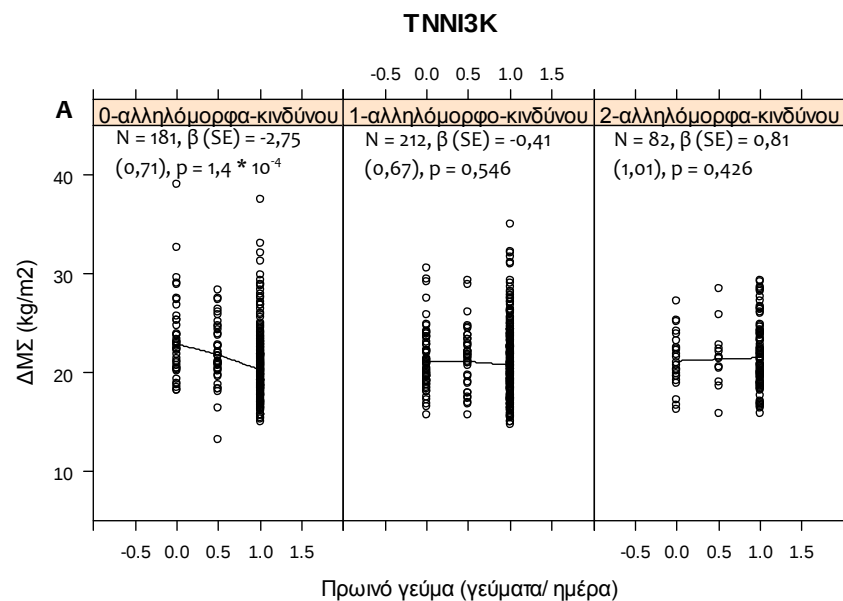
Πίνακας 3.43 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση πρωινού (γεύματα/ ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	-0,81	0,60	0,208	-0,80	0,71	0,297
TMEM18	0,13	0,76	0,756	0,40	0,92	0,545
MC4R	-0,94	0,72	0,215	-1,57	0,81	0,072
GNPDA2	0,92	0,62	0,161	1,02	0,71	0,196
BDNF	-0,60	0,70	0,502	0,07	0,82	0,774
NEGR1	-0,22	0,64	0,766	-0,33	0,72	0,807
SH2B1	-0,55	0,67	0,443	-1,10	0,85	0,186
ETV5	0,63	0,80	0,464	0,48	1,03	0,797
MTCH2	1,06	0,60	0,075	1,85	0,78	0,020
KCTD15	-0,32	0,63	0,505	-0,71	0,71	0,319
SEC16B	0,47	0,84	0,631	0,18	0,95	0,881
TFAP2B	1,49	0,78	0,059	1,30	0,93	0,226
FAIM2	0,17	0,61	0,797	-0,17	0,71	0,800
NRXN3	-0,70	0,79	0,360	-1,37	0,94	0,163
RBJ	1,17	0,62	0,073	1,13	0,71	0,138
GPRC5BC	-0,50	0,89	0,537	-0,98	1,06	0,329
MAP2K5	0,35	0,74	0,569	0,33	0,86	0,624
QPCTL	-1,02	0,73	0,192	-0,57	0,85	0,570
TNNI3K	1,72	0,59	0,004	1,55	0,69	0,048
SLC39A8	2,10	1,07	0,039	2,65	1,14	0,020
FLJ35779	0,93	0,59	0,097	1,11	0,66	0,105
LRRN6C	-0,28	0,75	0,743	1,15	0,98	0,304
TMEM160	1,59	0,68	0,016	2,46	0,77	0,002
FANCL	-0,36	0,67	0,540	-0,60	0,80	0,448
CADM2	-1,25	0,68	0,070	-1,19	0,87	0,215
PRKD1	-0,38	1,21	0,675	-0,85	1,32	0,475
LRP1B	0,48	0,86	0,526	0,86	0,99	0,437
PTBP2	-0,55	0,59	0,370	-0,20	0,77	0,769
MTIF3	0,07	0,84	0,928	-0,10	0,97	0,869
ZNF608	-0,98	0,62	0,071	-0,80	0,71	0,186
RPL27A	-0,09	0,71	0,843	1,31	0,84	0,171
NUDT3	1,37	0,78	0,138	1,20	0,90	0,313
EGG (246)						
OLFM4	-0,49	0,91	0,600	-0,11	1,17	0,892
HOXB5	0,79	0,68	0,231	0,36	0,83	0,606

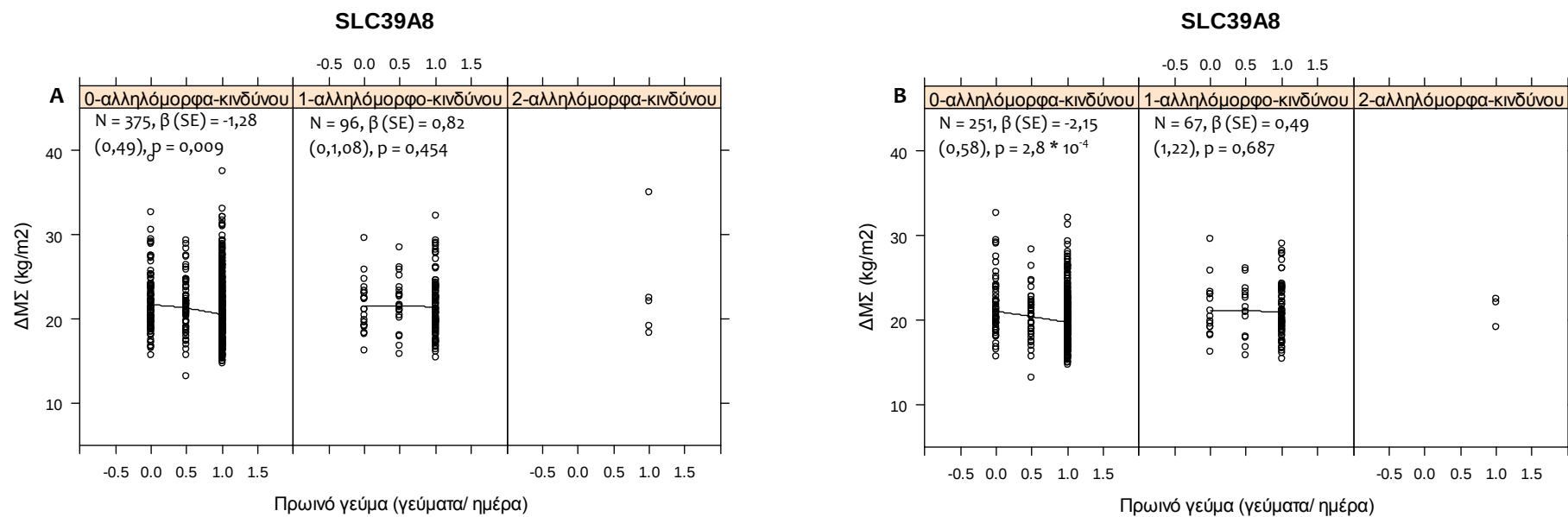
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση πρωινού γεύματος στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



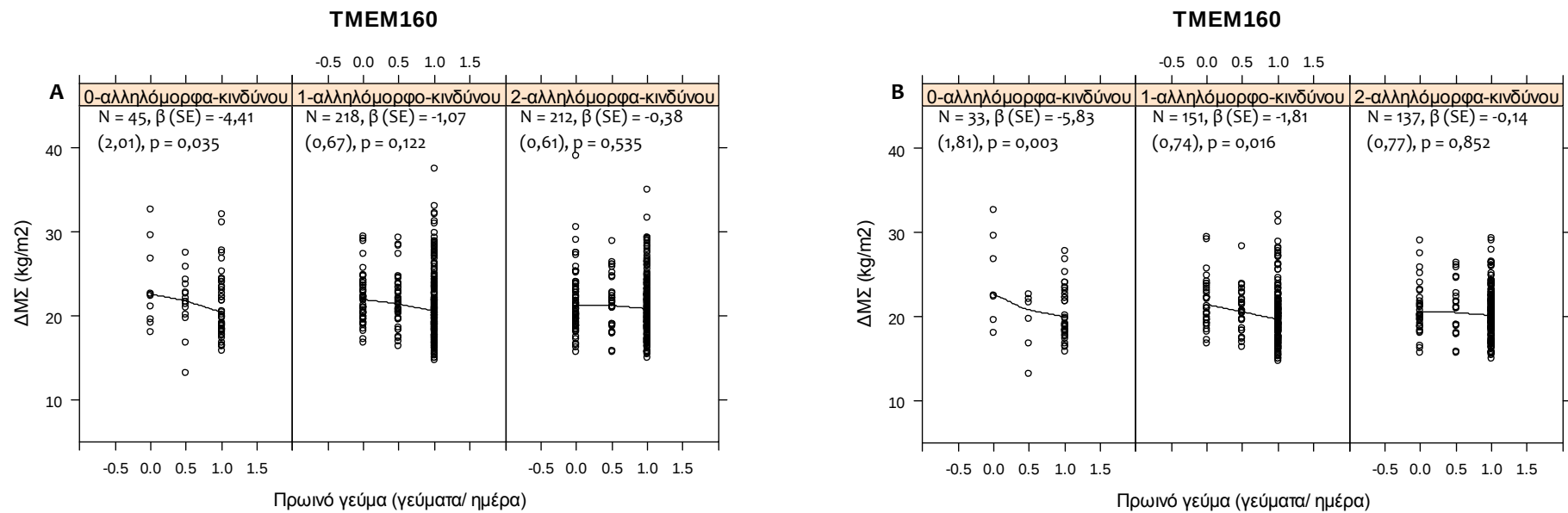
Εικόνα 3.34 Συσχέτιση της κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του MTCH2 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορών



Εικόνα 3.35 Συσχέτιση της κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TNNI3K στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.36 Συσχέτιση της κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα) με το $\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του SLC39A8 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.37 Συσχέτιση της κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα) με το $\Delta M\Sigma$ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TMEM160 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

αναφορέων, η συχνότερη κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ στα άτομα που δεν έφεραν κανένα αλληλόμορφο κινδύνου για τους προαναφερθέντες πολυμορφισμούς. Πιο αναλυτικά, στα ομόζυγα για το κοινό αλληλόμορφο και στα ετερόζυγα άτομα των πολυμορφισμών των *MTCH2* ($\beta \pm SE: -3,10 \pm 0,98, p = 0,002$ και $\beta \pm SE: -1,49 \pm 0,71, p = 0,037$ αντίστοιχα) (**Εικόνα 3.34**) και *TMEM160* ($\beta \pm SE: -5,83 \pm 1,81, p = 0,003$ και $\beta \pm SE: -1,81 \pm 0,74, p = 0,016$ αντίστοιχα) (**Εικόνα 3.37**) και μόνο στα ομόζυγα για το κοινό αλληλόμορφο των πολυμορφισμών των *TNNI3K* ($\beta \pm SE: -4,04 \pm 0,96, p = 4,7 * 10^{-5}$) (**Εικόνα 3.35**) και *SLC39A8* ($\beta \pm SE: -2,15 \pm 0,58, p = 2,8 * 10^{-4}$) (**Εικόνα 3.36**) η κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ. Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων ($N = 608$), η επίδραση της κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό στο ΔΜΣ ήταν επίσης σημαντική ($\beta \pm SE: -0,939 \pm 0,437, p = 0,032$), αλλά λιγότερο ισχυρή (**Πίνακας 3.5**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η επίδραση του αλληλομόρφου κινδύνου του πολυμορφισμού του *SLC39A8* ήταν θετική στο ΔΜΣ μόνο στα άτομα με μη καθημερινή κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό ($\beta \pm SE: -0,90 \pm 0,38, p = 0,016$) (**Πίνακας 3.44**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, η επίδραση κανενός από τους πολυμορφισμούς αυτούς (*MTCH2* $\beta \pm SE: 0,02 \pm 0,20, p = 0,720$, *TNNI3K* $\beta \pm SE: 0,02 \pm 0,19, p = 0,740$, *SLC39A8* $\beta \pm SE: 0,51 \pm 0,32, p = 0,084$ και *TMEM160* $\beta \pm SE: -0,09 \pm 0,21, p = 0,753$.) δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ (**Πίνακας 3.16**).

Οικογενειακά Γεύματα

Στον **Πίνακα 3.45** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με την κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων (γεύματα/ημέρα) στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση των

Πίνακας 3.44 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό						Κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό					
	Όχι Καθημερινά (N = 205)			Καθημερινά (N = 495)			Όχι Καθημερινά (N = 125)			Καθημερινά (N = 365)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
MTCH2	-0,51	0,36	0,256	0,17	0,24	0,410	-0,17	0,47	0,875	0,32	0,23	0,172
TNNI3K	-0,85	0,33	0,015	0,39	0,23	0,066	-0,67	0,40	0,141	0,25	0,23	0,227
SLC39A8	-0,29	0,60	0,688	0,81	0,38	0,029	0,10	0,69	0,881	0,90	0,38	0,019
TMEM160	-0,31	0,35	0,357	0,05	0,26	0,699	-0,57	0,44	0,283	0,12	0,25	0,638

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος (N = 703): MTCH2 β ± SE: 0,02 ± 0,20, p = 0,720, TNNI3K β ± SE: 0,02 ± 0,19, p = 0,740, SLC39A8 β ± SE: 0,51 ± 0,32, p = 0,084 και TMEM160 β ± SE: -0,09 ± 0,21, p = 0,753.

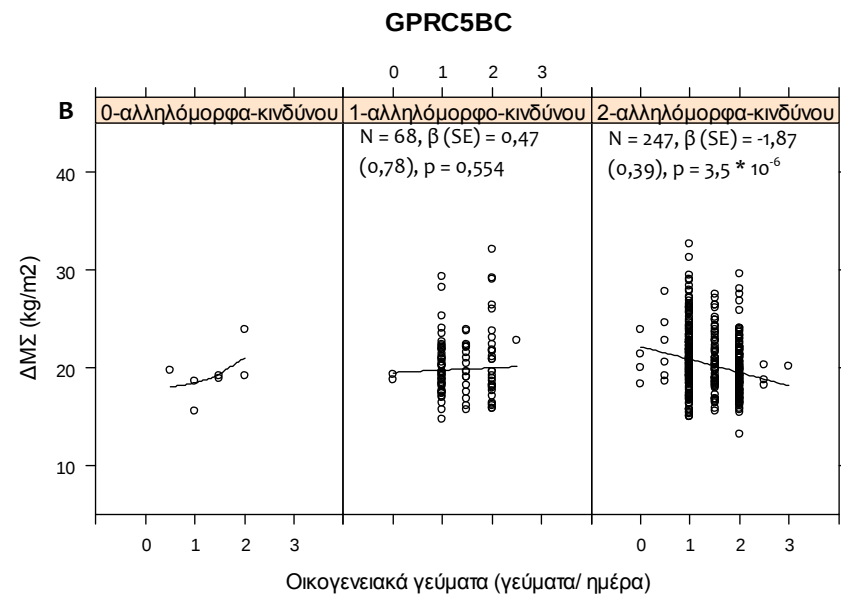
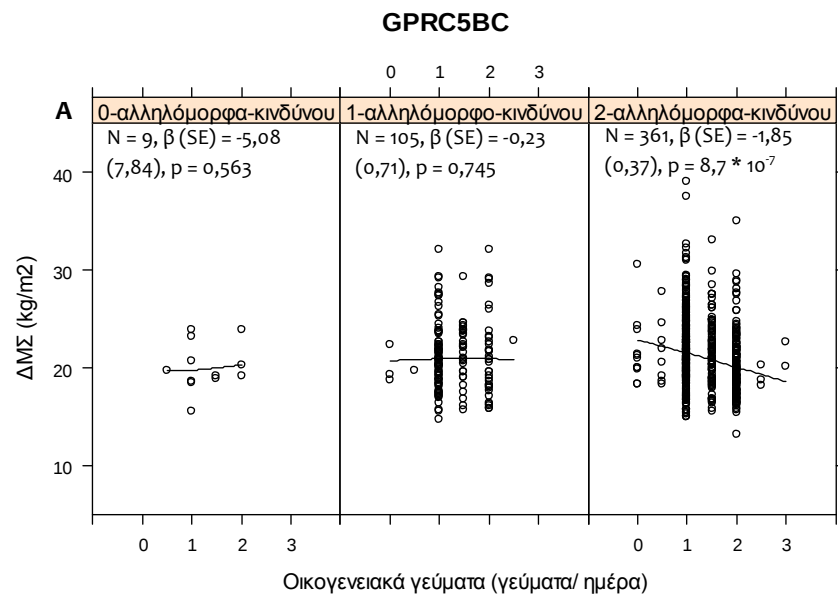
πολυμορφισμών των GPRC5BC (β ± SE: -2,04 ± 0,71, p = 0,006), TNNI3K (β ± SE: -1,32 ± 0,483, p = 0,005) και TMEM160 (β ± SE: 1,11 ± 0,52, p = 0,035) με την κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων στο ΔΜΣ ήταν στατιστικά σημαντική.

Στις **Εικόνες 3.38, 3.39 και 3.40** παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς του GPRC5BC, TNNI3K, και TMEM160 αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η συχνότερη κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ στα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του GPRC5BC (β ± SE: -1,87 ± 0,39, p = 3,5 * 10⁻⁶) (**Εικόνα 3.38**), στα ετερόζυγα και στα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του TNNI3K (β ± SE: -1,56 ± 0,53, p = 0,004 και β ± SE: -2,60 ± 0,74, p = 0,001 αντίστοιχα) (**Εικόνα 3.39**) και στα ετερόζυγα άτομα για τον πολυμορφισμό του TMEM160 (β ± SE: -1,35 ± 0,52, p = 0,011) (**Εικόνα 3.40**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων (N = 608), η επίδραση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων στο ΔΜΣ ήταν επίσης σημαντική (β ± SE: -1,125 ± 0,305, p = 2,6 * 10⁻⁴) (**Πίνακας 3.5**).

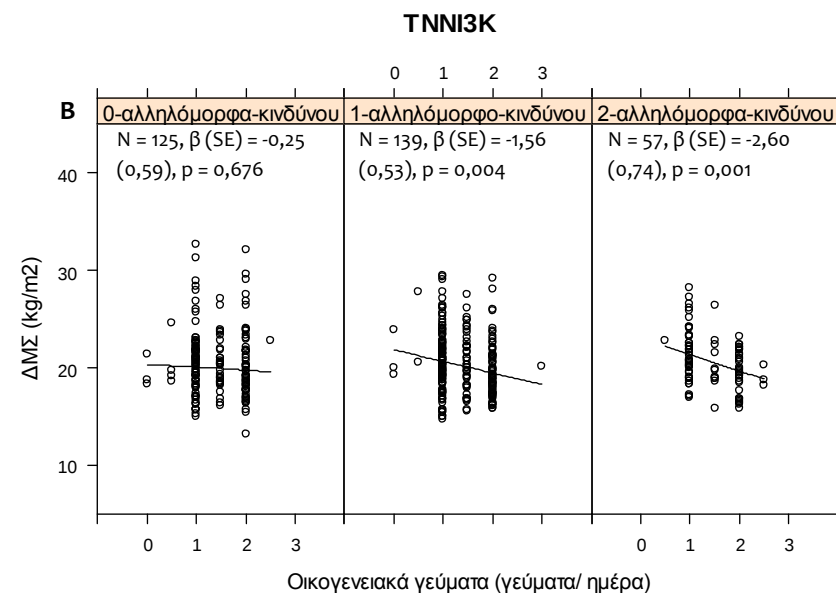
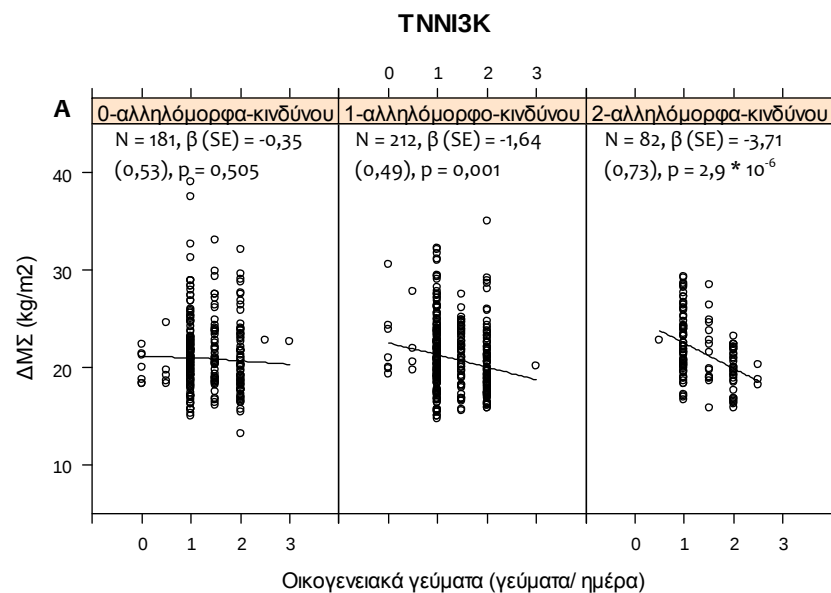
Πίνακας 3.45 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων (γεύματα/ημέρα) στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,07	0,47	0,813	-0,01	0,49	0,935
TMEM18	-0,03	0,56	0,959	0,16	0,60	0,831
MC4R	-0,70	0,51	0,184	-0,70	0,55	0,243
GNPDA2	-0,61	0,49	0,247	0,09	0,53	0,942
BDNF	-0,04	0,55	0,969	-0,01	0,59	0,956
NEGR1	0,10	0,52	0,890	-0,73	0,57	0,198
SH2B1	0,06	0,54	0,860	0,24	0,59	0,665
ETV5	0,36	0,63	0,553	0,73	0,70	0,290
MTCH2	0,46	0,45	0,284	-0,04	0,51	0,949
KCTD15	-0,02	0,48	0,928	0,19	0,56	0,693
SEC16B	-0,05	0,80	0,893	0,18	0,88	0,874
TFAP2B	-0,46	0,58	0,433	-0,33	0,68	0,573
FAIM2	0,86	0,48	0,088	0,69	0,54	0,251
NRXN3	-0,09	0,64	0,970	0,30	0,69	0,586
RBJ	-0,52	0,46	0,282	-0,77	0,50	0,151
GPRC5BC	-1,41	0,68	0,046	-2,04	0,71	0,006
MAP2K5	0,01	0,54	0,945	-0,25	0,57	0,705
QPCTL	-0,43	0,59	0,507	-0,16	0,65	0,822
TNNI3K	-1,61	0,45	0,000	-1,32	0,48	0,005
SLC39A8	0,35	0,74	0,594	-0,49	0,82	0,589
FLJ35779	-0,68	0,45	0,211	-0,52	0,52	0,401
LRRN6C	-0,53	0,55	0,352	-0,40	0,60	0,526
TMEM160	0,50	0,50	0,263	1,11	0,52	0,035
FANCL	0,18	0,54	0,685	0,38	0,59	0,455
CADM2	0,26	0,56	0,650	0,24	0,61	0,675
PRKD1	0,26	1,03	0,651	0,99	1,14	0,307
LRP1B	0,88	0,65	0,191	0,07	0,71	0,922
PTBP2	0,23	0,47	0,727	0,47	0,51	0,412
MTIF3	-0,04	0,60	0,968	0,70	0,64	0,312
ZNF608	0,24	0,46	0,636	0,17	0,51	0,746
RPL27A	-0,14	0,48	0,723	-0,24	0,51	0,625
NUDT3	-0,19	0,51	0,687	-0,32	0,58	0,463
EGG (246)						
OLFM4	0,72	0,65	0,318	0,19	0,77	0,899
HOXB5	0,24	0,50	0,616	-0,08	0,54	0,974

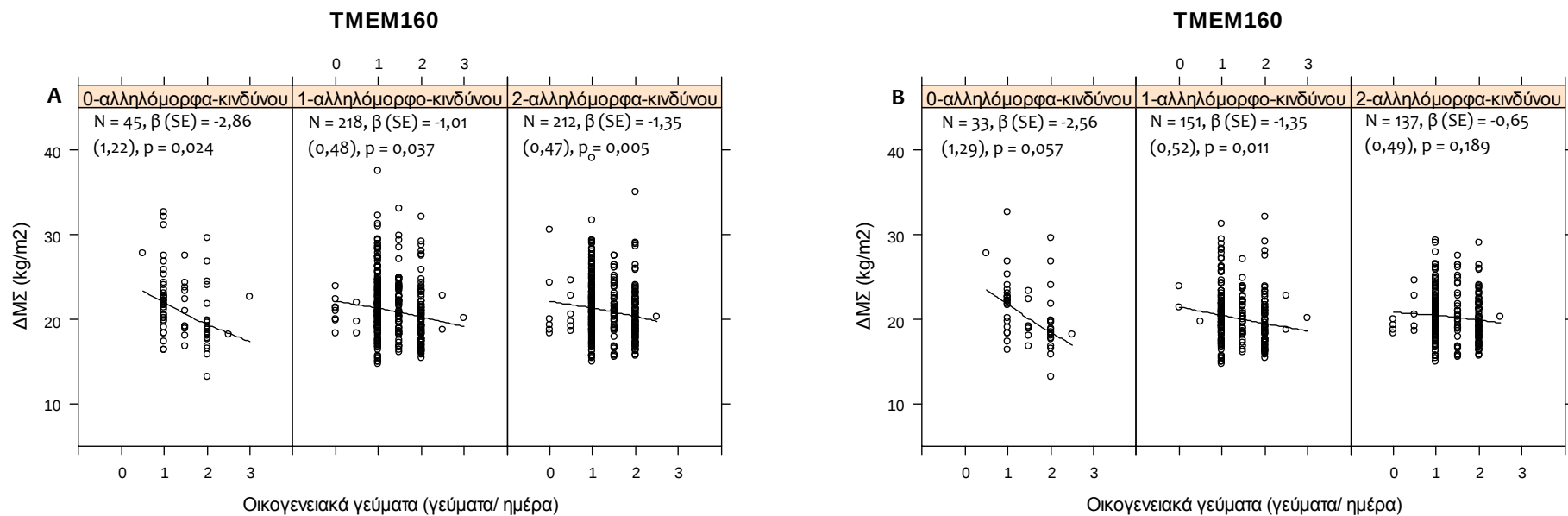
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.38 Συσχέτιση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων (γεύματα/ ημέρα) με το $\Delta\text{Μ}\Sigma$ (kg/m^2) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του GPRC5BC στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.39 Συσχέτιση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων (γεύματα/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TNNI3K στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.40 Συσχέτιση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων (γεύματα/ ημέρα) με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TMEM160 στα άτομα της μελέτης TEENAGE Α) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η επίδραση του αλληλομόρφου κινδύνου του πολυμορφισμού του *GPRC5BC* ήταν θετική στο ΔΜΣ μόνο στα άτομα με λιγότερο συχνή κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων ($\beta \pm SE$: $-1,24 \pm 0,46$, $p = 0,007$) (Πίνακας 3.46). Στο σύνολο των ατόμων ($N = 703$), η επίδραση του αλληλομόρφου κινδύνου των πολυμορφισμών του *GPRC5BC* ($\beta \pm SE$: $0,25 \pm 0,29$, $p = 0,410$) και του *TNNI3K* ($\beta \pm SE$: $0,02 \pm 0,19$, $p = 0,740$) ήταν θετική στο ΔΜΣ αλλά μη σημαντική, ενώ η επίδραση του αλληλομόρφου κινδύνου του *TMEM160* ήταν αρνητική ($\beta \pm SE$: $-0,09 \pm 0,21$, $p = 0,753$) αλλά επίσης μη σημαντική (Πίνακας 3.16).

Πίνακας 3.46 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων						Κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων					
	≤ 1 γεύμα/ ημέρα ($N = 386$)			> 1 γεύματα/ ημέρα ($N = 314$)			≤ 1 γεύμα/ ημέρα ($N = 240$)			> 1 γεύματα/ ημέρα ($N = 250$)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
GPRC5BC	0,85	0,40	0,031	-0,46	0,41	0,258	1,24	0,46	0,007	-0,47	0,41	0,302
TNNI3K	0,46	0,26	0,052	-0,55	0,27	0,065	0,48	0,30	0,073	-0,35	0,27	0,244
TMEM160	-0,33	0,29	0,272	0,14	0,29	0,544	-0,56	0,32	0,106	0,32	0,29	0,215

β : συντελεστής συσχέτισης β , SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β , SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m^2). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος ($N = 703$): *GPRC5BC* $\beta \pm SE$: $0,25 \pm 0,29$, $p = 0,410$, *TNNI3K* $\beta \pm SE$: $0,02 \pm 0,19$, $p = 0,740$ και *TMEM160* $\beta \pm SE$: $-0,09 \pm 0,21$, $p = 0,753$.

Γεύματα σε Εστιατόρια/Fastfood

Στον Πίνακα 3.47 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών των *GNPDA2* και *FAIM2* με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε

εστιατόρια/fastfood ήταν οριακά σημαντική ($\beta \pm SE: 0,92 \pm 0,43, p = 0,031$ και $\beta \pm SE: 1,08 \pm 0,44, p = 0,011$ αντίστοιχα) στο ΔΜΣ.

Στις **Εικόνες 3.41** και **3.42** παρουσιάζεται η συσχέτιση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς του GNPDA2 και FAIM2 αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η συχνότερη κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE: 1,68 \pm 0,74, p = 0,030$) μόνο στα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του GNPDA2 (**Εικόνα 3.41**). Στα ετερόζυγα άτομα για τον πολυμορφισμό του FAIM2 η συχνότερη κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood επίσης συσχετίστηκε θετικά με το ΔΜΣ ($\beta \pm SE: 0,91 \pm 0,45, p = 0,046$) (**Εικόνα 3.42**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, ωστόσο, η επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood στο ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική ($\beta \pm SE: 0,099 \pm 0,254, p = 0,697$) (**Πίνακας 3.5**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood, η συσχέτιση του πολυμορφισμού του FAIM2 με το ΔΜΣ ήταν θετική μόνο στα άτομα με συχνότερη κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($\beta \pm SE: 0,61 \pm 0,27, p = 0,023$) (**Πίνακας 3.48**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, η επίδραση του πολυμορφισμού του FAIM2 ($\beta \pm SE: 0,49 \pm 0,20, p = 0,015$) ήταν επίσης σημαντική, ενώ η επίδραση του πολυμορφισμού του GNPDA2 ($\beta \pm SE: 0,11 \pm 0,20, p = 0,490$) όχι (**Πίνακας 3.16**).

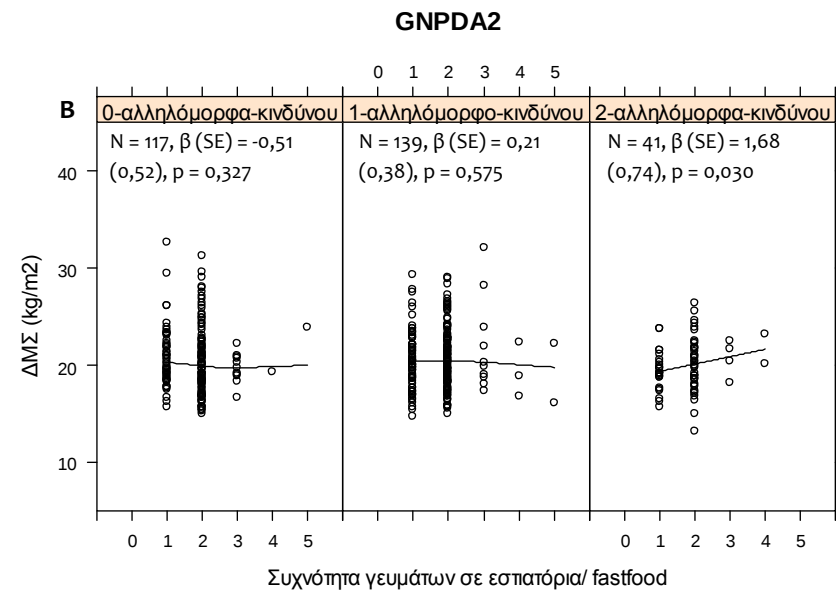
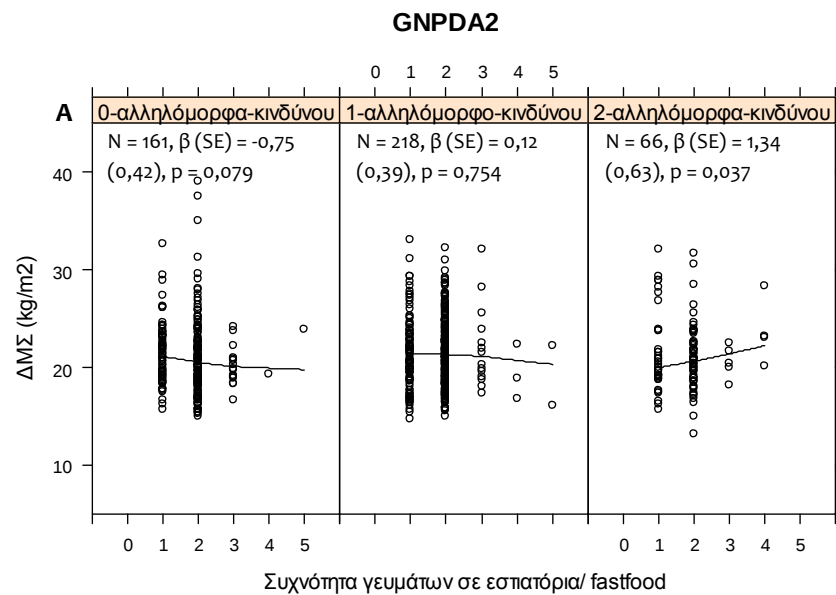
Overweight Preventive Score (OPS)

Στον **Πίνακα 3.49** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με τον δείκτη OPS στον ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του TMEM160 με τον δείκτη OPS στον ΔΜΣ ήταν σημαντική ($\beta \pm SE: 0,35 \pm 0,13, p = 0,010$).

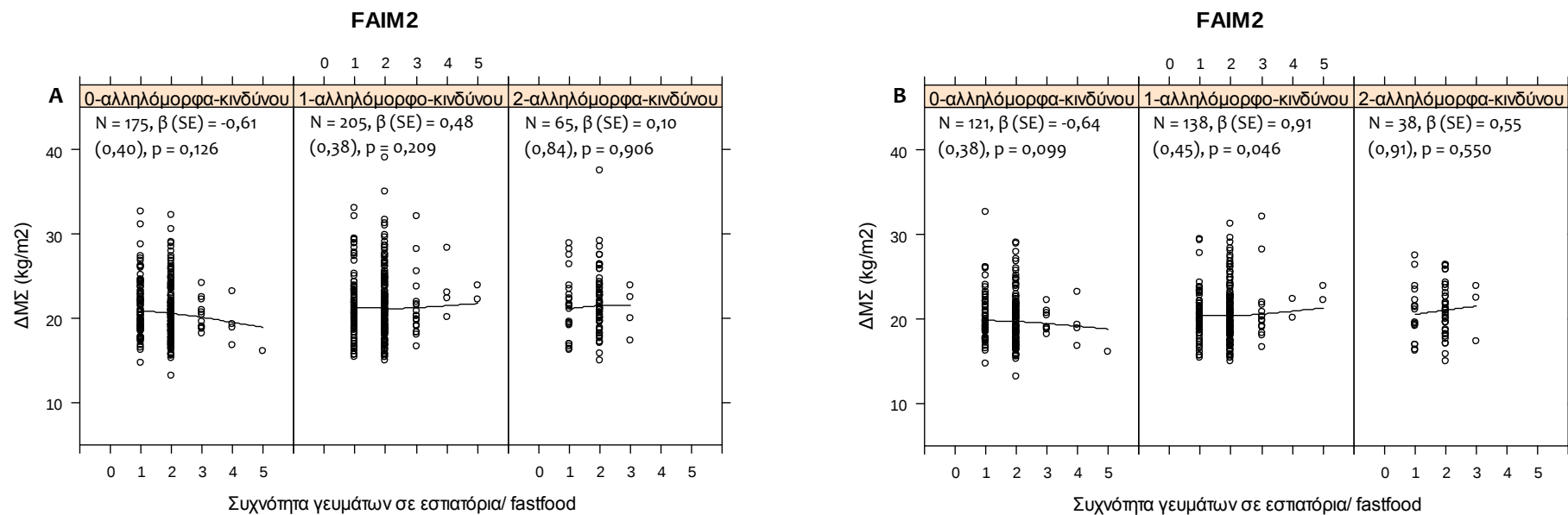
Πίνακας 3.47 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	-0,53	0,35	0,138	-0,17	0,38	0,676
TMEM18	0,19	0,46	0,675	0,25	0,49	0,603
MC4R	-0,17	0,38	0,745	-0,24	0,40	0,684
GNPDA2	0,99	0,36	0,006	0,92	0,43	0,031
BDNF	-0,13	0,45	0,855	-0,06	0,49	0,983
NEGR1	-0,27	0,44	0,591	-0,06	0,45	0,937
SH2B1	-0,39	0,43	0,359	-0,63	0,49	0,200
ETV5	0,64	0,45	0,169	0,96	0,55	0,080
MTCH2	0,55	0,38	0,131	0,58	0,43	0,197
KCTD15	0,47	0,38	0,191	0,71	0,41	0,085
SEC16B	0,50	0,59	0,458	0,17	0,66	0,873
TFAP2B	-0,59	0,45	0,169	-0,07	0,47	0,870
FAIM2	0,70	0,41	0,057	1,08	0,44	0,011
NRXN3	0,45	0,48	0,307	0,06	0,62	0,864
RBJ	0,06	0,36	0,924	-0,10	0,40	0,699
GPRC5BC	-0,60	0,56	0,254	-0,88	0,59	0,114
MAP2K5	-0,12	0,44	0,820	-0,24	0,47	0,691
QPCTL	0,18	0,50	0,750	0,24	0,56	0,665
TNNI3K	0,07	0,36	0,989	-0,23	0,40	0,499
SLC39A8	-0,11	0,58	0,751	0,28	0,68	0,788
FLJ35779	-0,53	0,36	0,108	-0,60	0,38	0,106
LRRN6C	0,93	0,45	0,030	0,93	0,54	0,061
TMEM160	0,61	0,41	0,142	0,70	0,43	0,123
FANCL	-0,28	0,44	0,596	-0,39	0,48	0,434
CADM2	-0,40	0,41	0,447	-0,09	0,45	0,979
PRKD1	-0,18	0,80	0,803	0,01	0,87	0,988
LRP1B	0,49	0,55	0,396	0,85	0,57	0,187
PTBP2	0,04	0,37	0,971	0,17	0,39	0,691
MTIF3	-0,93	0,48	0,051	-0,73	0,51	0,159
ZNF608	0,43	0,38	0,250	0,38	0,42	0,357
RPL27A	0,19	0,43	0,692	0,41	0,46	0,426
NUDT3	0,42	0,44	0,353	0,51	0,48	0,324
EGG (246)						
OLFM4	-0,18	0,58	0,722	0,06	0,66	0,969
HOXB5	0,11	0,35	0,562	0,53	0,37	0,084

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με την κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.41 Συσχέτιση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του GNPDA2 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood 1: ποτέ, 2: 1-2 φορές/ εβδομάδα, 3: 3-4 φορές/ εβδομάδα, 4: 5-6 φορές/ εβδομάδα, 5: καθημερινά).



Εικόνα 3.42 Συσχέτιση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του FAIM2 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood 1: ποτέ, 2: 1-2 φορές/ εβδομάδα, 3: 3-4 φορές/ εβδομάδα, 4: 5-6 φορές/ εβδομάδα, 5: καθημερινά).

Πίνακας 3.48 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Γεύματα σε εστιατόρια/ fastfood						Γεύματα σε εστιατόρια/ fastfood					
	Ποτέ (N = 199)			Συχνά (>1φορά/εβδομάδα) (N = 447)			Ποτέ (N = 143)			Συχνά (>1 φορά/εβδομάδα) (N = 306)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
GNPDA2	-0,07	0,37	0,708	0,20	0,25	0,286	-0,70	0,36	0,053	0,084	0,265	0,609
FAIM2	0,23	0,39	0,620	0,58	0,24	0,017	0,28	0,38	0,488	0,610	0,270	0,023

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος (N = 703): FAIM2 β ± SE: 0,49 ± 0,20, p = 0,015 και GNPDA2 β ± SE: 0,11 ± 0,20, p = 0,490.

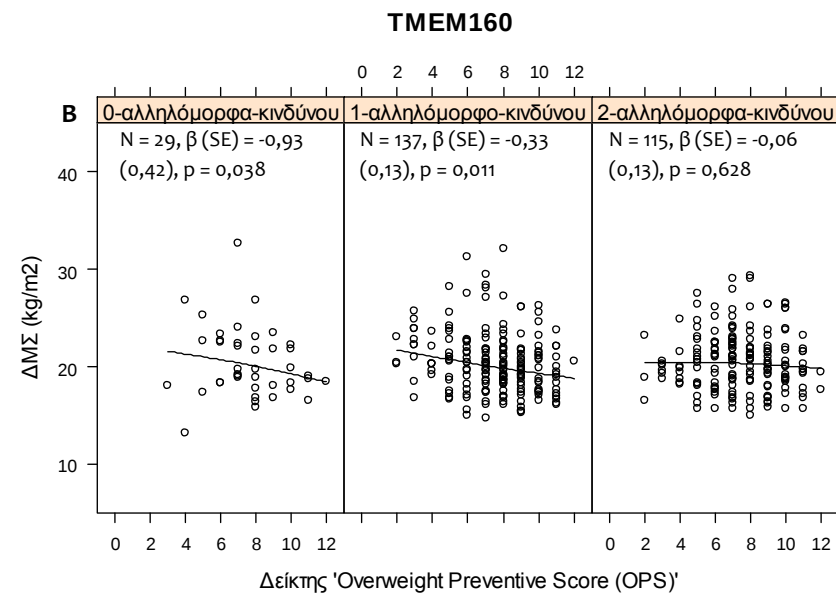
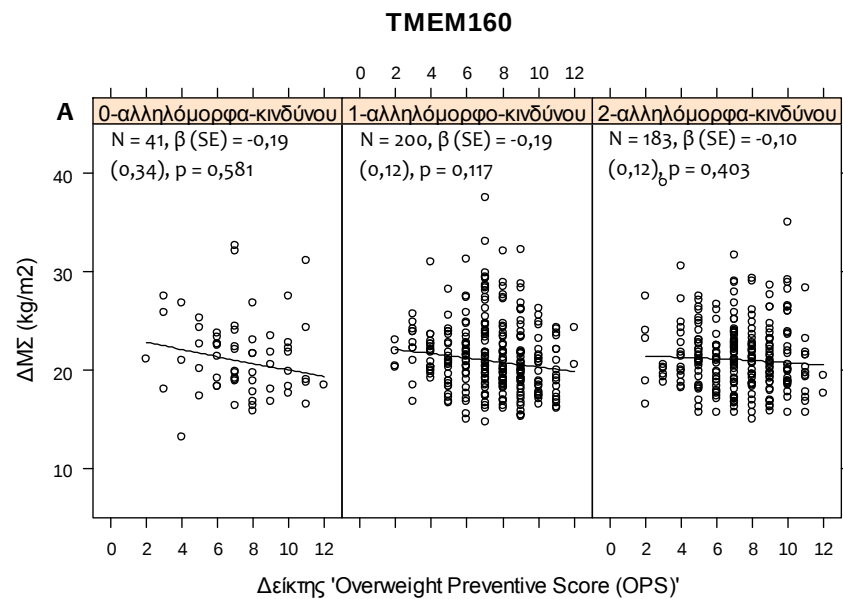
Στην **Εικόνα 3.43** παρουσιάζεται η συσχέτιση του OPS με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του TMEM160. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, ο δείκτης OPS συσχετίστηκε αντίστροφα με τον ΔΜΣ στα ομόζυγα για το κοινό αλληλόμορφο και στα ετερόζυγα άτομα για τον πολυμορφισμό του TMEM160 (β ± SE: -0,93 ± 0,42, p = 0,038 και β ± SE: -0,33 ± 0,13, p = 0,011 αντίστοιχα). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης χωρίς τους υπο-αναφορείς (N = 608), η επίδραση του δείκτη OPS στο ΔΜΣ ήταν σημαντική (β ± SE: -0,150 ± 0,074, p = 0,044) (**Πίνακας 3.12**), αλλά λιγότερο ισχυρή συγκριτικά με αυτή που παρατηρήθηκε στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο του TMEM160.

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία του δείκτη OPS και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η συσχέτιση του πολυμορφισμού του TMEM160 δεν ήταν σημαντική σε καμία από τις υπο-ομάδες (**Πίνακας 3.50**). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE (N = 703), η επίδραση του πολυμορφισμού του TMEM160 σε αντίθεση με τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης του GIANT consortium (1) ήταν αρνητική (β ± SE: -0,09 ± 0,21, p = 0,753) στον ΔΜΣ, αλλά μη σημαντική (**Πίνακας 3.16**).

Πίνακας 3.49 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με δείκτη ‘Overweight Preventive Score, OPS’ στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	0,06	0,11	0,610	0,01	0,12	0,963
TMEM18	0,01	0,14	0,932	-0,02	0,14	0,935
MC4R	-0,07	0,13	0,593	0,01	0,14	0,961
GNPDA2	0,05	0,12	0,618	0,13	0,12	0,325
BDNF	-0,03	0,12	0,856	-0,12	0,13	0,469
NEGR1	0,09	0,11	0,445	0,04	0,12	0,626
SH2B1	-0,01	0,13	0,891	-0,10	0,14	0,464
ETV5	-0,12	0,15	0,388	-0,21	0,17	0,181
MTCH2	0,09	0,11	0,342	0,09	0,12	0,366
KCTD15	-0,07	0,10	0,399	-0,14	0,11	0,206
SEC16B	-0,01	0,17	0,990	0,08	0,18	0,612
TFAP2B	0,16	0,14	0,248	0,12	0,15	0,515
FAIM2	-0,09	0,11	0,422	-0,14	0,13	0,301
NRXN3	-0,02	0,17	0,976	0,03	0,18	0,813
RBJ	0,14	0,11	0,171	-0,03	0,11	0,854
GPRC5BC	-0,01	0,18	0,949	-0,11	0,20	0,644
MAP2K5	0,19	0,13	0,141	0,08	0,13	0,529
QPCTL	-0,14	0,13	0,363	-0,09	0,14	0,513
TNNI3K	0,26	0,11	0,014	0,12	0,12	0,326
SLC39A8	0,23	0,22	0,245	0,05	0,23	0,763
FLJ35779	0,11	0,11	0,213	0,20	0,12	0,072
LRRN6C	-0,07	0,13	0,584	0,05	0,14	0,773
TMEM160	0,13	0,12	0,241	0,35	0,13	0,010
FANCL	0,02	0,12	0,969	-0,13	0,14	0,327
CADM2	-0,03	0,13	0,794	0,07	0,15	0,694
PRKD1	0,04	0,23	0,861	-0,17	0,24	0,522
LRP1B	0,02	0,15	0,850	0,01	0,16	0,870
PTBP2	-0,01	0,10	0,967	0,02	0,12	0,927
MTIF3	-0,02	0,14	0,837	-0,03	0,16	0,748
ZNF608	-0,02	0,11	0,809	-0,11	0,12	0,346
RPL27A	-0,11	0,12	0,374	-0,09	0,13	0,505
NUDT3	0,21	0,12	0,083	0,06	0,14	0,636
EGG (246)						
OLFM4	0,22	0,16	0,150	0,32	0,17	0,061
HOXB5	0,18	0,12	0,172	-0,03	0,13	0,770

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με τον δείκτη OPS στο ΔΜΣ (kg/m³). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.43 Συσχέτιση του δείκτη 'Overweight Preventive Score (OPS)' με τον ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του *TMEM160* στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

Πίνακας 3.50 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία του δείκτη ‘Overweight Preventive Score’

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	Overweight Preventive Score						Overweight Preventive Score					
	< διάμεσο (N = 319)			> διάμεσο (N = 290)			< διάμεσο (N = 200)			> διάμεσο (N = 215)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
TMEM160	-0,35	0,31	0,653	0,39	0,32	0,199	-0,32	0,35	0,469	0,51	0,31	0,099

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στον ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση του πολυμορφισμού στο σύνολο του δείγματος (N = 703): TMEM160 β ± SE: -0,09 ± 0,21, p = 0,753.

Διατροφικός δείκτης KIDMED

Στον **Πίνακα 3.51** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με τον διατροφικό δείκτη KIDMED στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορών, η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών του *KCTD15* (β ± SE: -0,21 ± 0,10, p = 0,040), *SEC16B* (β ± SE: 0,36 ± 0,16, p = 0,024) και του *TMEM160* (β ± SE: 0,45 ± 0,11, p = 7,5 * 10⁻⁵) με τον δείκτη KIDMED στο ΔΜΣ ήταν σημαντική.

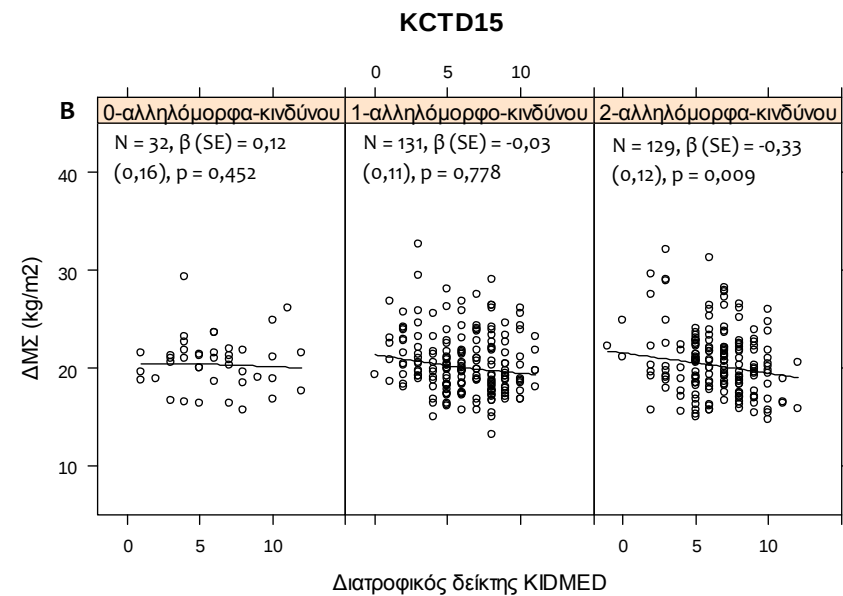
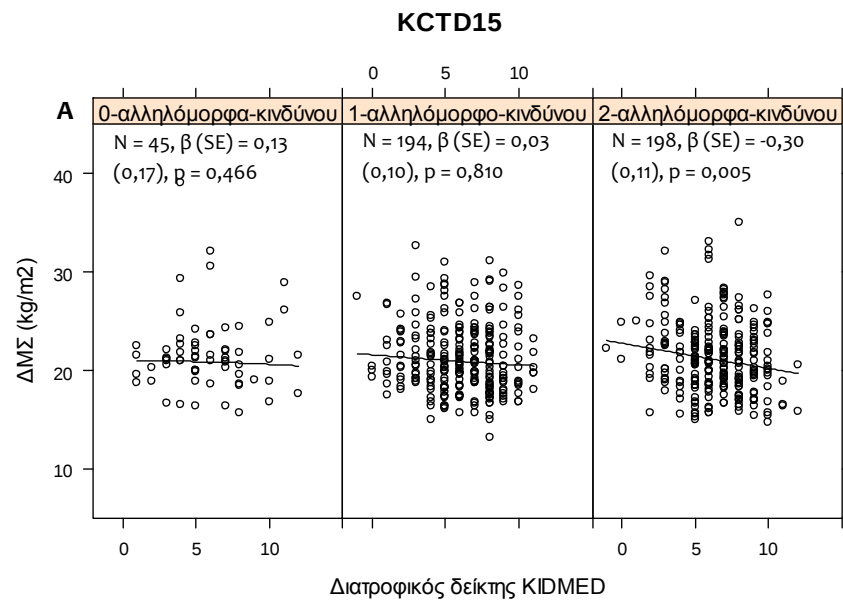
Στις **Εικόνες 3.44, 3.45 και 3.46** παρουσιάζεται η επίδραση της κατανάλωσης οικογενειακών γευμάτων με το ΔΜΣ ανά γονότυπο για τους πολυμορφισμούς του *KCTD15*, *SEC16B* και *TMEM160* αντίστοιχα. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορών, ο δείκτης KIDMED συσχετίστηκε αντίστροφα με το ΔΜΣ στα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του *KCTD15* (β ± SE: -0,33 ± 0,12, p = 0,009), στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο του πολυμορφισμού του *SEC16B* (β ± SE: -0,25 ± 0,09, p = 0,005) και στα ομόζυγα για το κοινό αλληλόμορφο και στα ετερόζυγα άτομα για τον πολυμορφισμό του *TMEM160* (β ± SE: -0,95 ± 0,35, p = 0,013 και β ± SE: -0,23 ± 0,11, p = 0,040 αντίστοιχα). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης εξαιρουμένων των υπο-αναφορών, η επίδραση του δείκτη KIDMED στον ΔΜΣ ήταν επίσης σημαντική (β ± SE: -0,155 ± 0,065, p = 0,018) (**Πίνακας 3.13**).

Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία του δείκτη KIDMED η

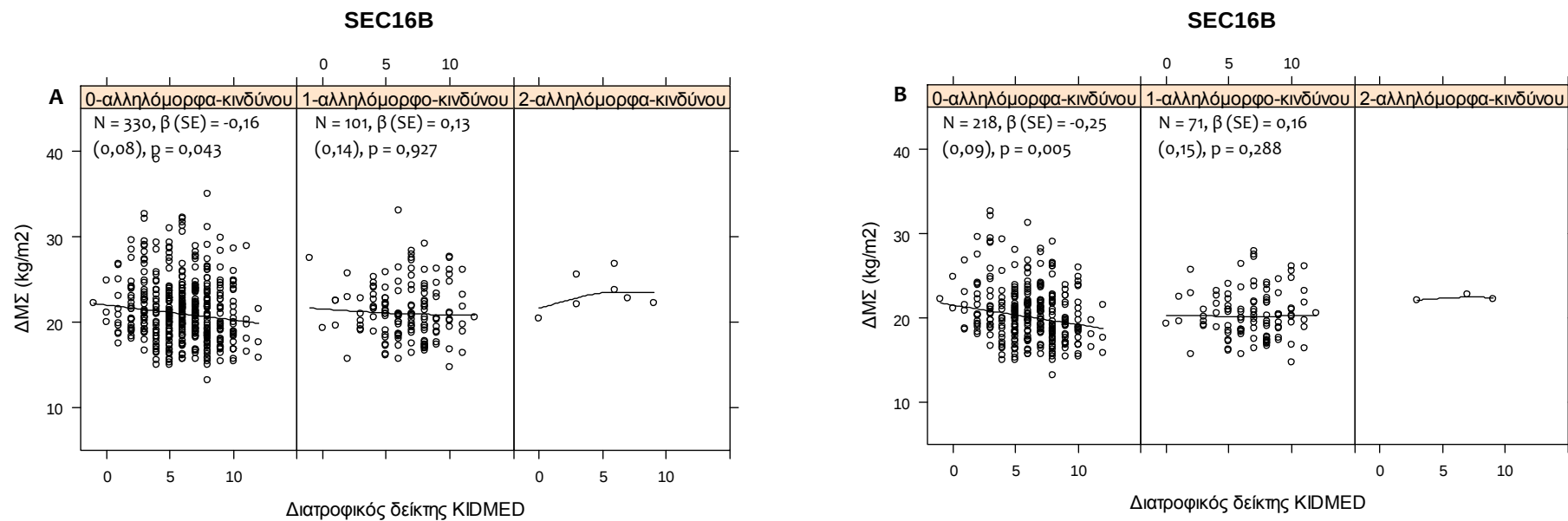
Πίνακας 3.51 Αλληλεπιδράσεις γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με τον διατροφικό δείκτη KIDMED στο ΔΜΣ

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς		
	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)						
FTO	-0,07	0,09	0,481	-0,11	0,10	0,332
TMEM18	-0,08	0,11	0,562	-0,18	0,13	0,205
MC4R	-0,11	0,11	0,308	-0,08	0,12	0,512
GNPDA2	-0,14	0,10	0,128	-0,07	0,11	0,424
BDNF	-0,09	0,11	0,447	-0,04	0,13	0,882
NEGR1	0,09	0,11	0,309	0,09	0,11	0,301
SH2B1	-0,16	0,10	0,149	-0,15	0,12	0,236
ETV5	-0,04	0,13	0,759	-0,01	0,16	0,780
MTCH2	-0,03	0,09	0,681	-0,12	0,11	0,289
KCTD15	-0,24	0,10	0,013	-0,21	0,10	0,040
SEC16B	0,18	0,13	0,182	0,36	0,16	0,024
TFAP2B	0,19	0,12	0,114	0,10	0,14	0,497
FAIM2	-0,01	0,09	0,818	-0,02	0,10	0,712
NRXN3	-0,12	0,12	0,284	-0,16	0,14	0,276
RBJ	0,07	0,09	0,357	0,08	0,10	0,359
GPRC5BC	-0,06	0,15	0,716	-0,16	0,15	0,358
MAP2K5	0,09	0,12	0,373	0,15	0,13	0,223
QPCTL	-0,02	0,12	0,969	0,06	0,13	0,524
TNNI3K	0,03	0,09	0,876	0,03	0,10	0,953
SLC39A8	0,12	0,16	0,406	0,19	0,17	0,281
FLJ35779	0,09	0,10	0,293	0,02	0,11	0,818
LRRN6C	-0,02	0,11	0,710	-0,07	0,13	0,419
TMEM160	0,33	0,10	0,001	0,45	0,11	7,5 * 10⁻⁵
FANCL	-0,06	0,10	0,515	-0,15	0,11	0,209
CADM2	0,11	0,11	0,267	0,12	0,12	0,280
PRKD1	0,17	0,23	0,535	0,12	0,25	0,759
LRP1B	0,02	0,12	0,849	-0,06	0,13	0,710
PTBP2	-0,11	0,09	0,283	-0,08	0,11	0,566
MTIF3	0,10	0,14	0,377	0,19	0,16	0,199
ZNF608	0,12	0,09	0,230	0,10	0,10	0,331
RPL27A	-0,10	0,10	0,301	-0,06	0,11	0,575
NUDT3	0,13	0,11	0,256	0,16	0,11	0,199
EGG (246)						
OLFM4	0,13	0,14	0,365	0,17	0,18	0,334
HOXB5	0,16	0,10	0,138	-0,01	0,12	0,875

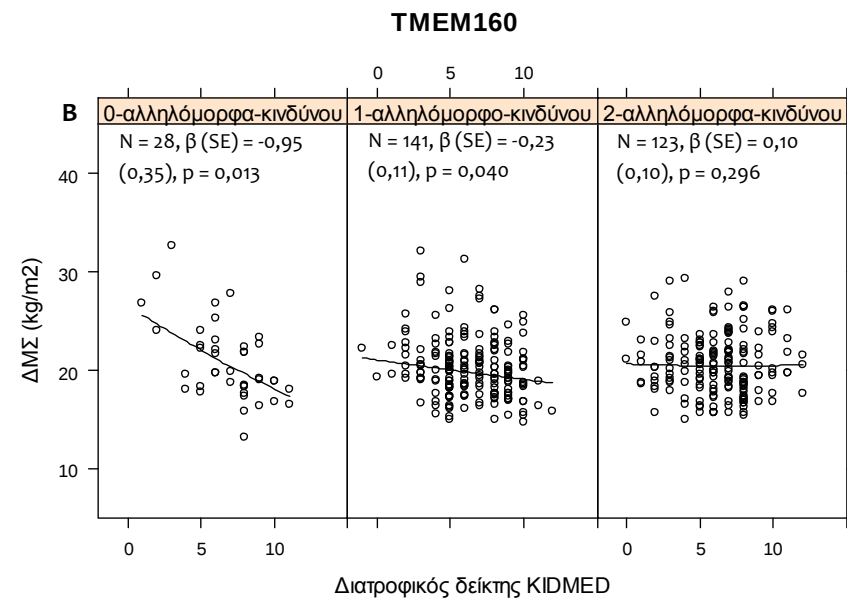
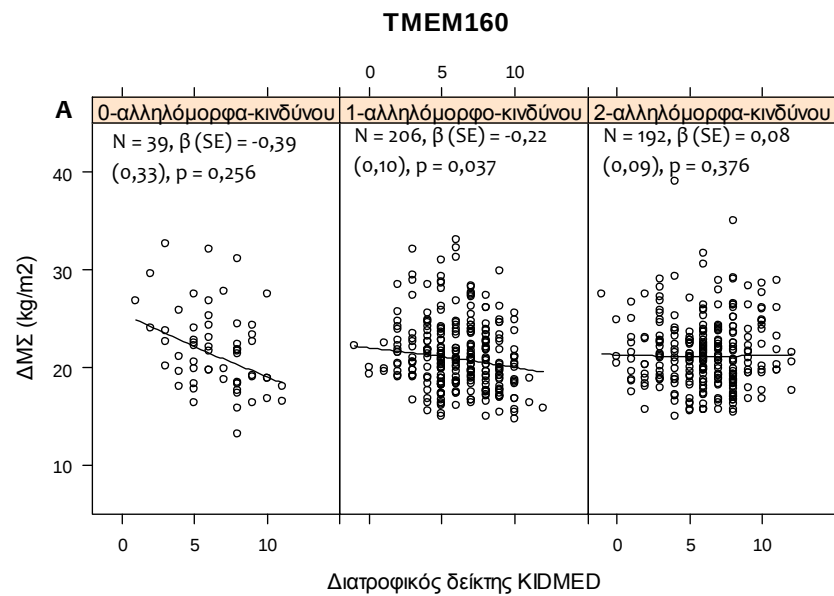
β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην αλληλεπίδραση κάθε πολυμορφισμού χωριστά με τον διατροφικό δείκτη KIDMED στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο, την ηλικία, το στάδιο Tanner και το μορφωτικό επίπεδο των γονέων.



Εικόνα 3.44 Συσχέτιση του διατροφικού δείκτη KIDMED με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του KCTD15 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.45 Συσχέτιση του διατροφικού δείκτη KIDMED με το $\Delta\text{ΜΣ (kg/m}^2\text{)}$ ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του SEC16B στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων



Εικόνα 3.46 Συσχέτιση του διατροφικού δείκτη KIDMED με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά γονότυπο για τον πολυμορφισμό του *TMEM160* στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων

συσχέτιση του πολυμορφισμού του *TMEM160* ήταν θετική στο ΔΜΣ μόνο στα άτομα με μεγαλύτερες τιμές για το δείκτη KIDMED πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($\beta \pm SE$: $0,92 \pm 0,36$, $p = 0,010$ και $\beta \pm SE$: $0,95 \pm 0,36$, $p = 0,010$ αντίστοιχα) (Πίνακας 3.52). Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, η επίδραση των πολυμορφισμών των *KCTD15* ($\beta \pm SE$: $0,05 \pm 0,21$, $p = 0,840$), *SEC16B* ($\beta \pm SE$: $0,16 \pm 0,29$, $p = 0,449$) και *TMEM160* ($\beta \pm SE$: $-0,09 \pm 0,21$, $p = 0,753$) δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ (Πίνακας 3.16).

Πίνακας 3.52 Συσχέτιση γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με το ΔΜΣ* ανά κατηγορία του διατροφικού δείκτη KIDMED

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο						Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς					
	KIDMED						KIDMED					
	< 8 (N = 405)			≥ 8 (N = 196)			< 8 (N = 269)			≥ 8 (N = 147)		
	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p	β	SE	p
GIANT (250)												
KCTD15	0,16	0,27	0,550	-0,15	0,40	0,692	0,30	0,30	0,385	-0,28	0,39	0,481
SEC16B	0,05	0,39	0,778	0,16	0,54	0,654	-0,17	0,45	0,772	0,65	0,51	0,160
TMEM160	-0,56	0,28	0,050	0,92	0,36	0,010	-0,56	0,31	0,102	0,95	0,36	0,010

β: συντελεστής συσχέτισης β, SE: standard error – τυπικό σφάλμα. β, SE: αναφέρονται στην επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ (kg/m²). Σε κάθε μοντέλο πραγματοποιήθηκε έλεγχος για το φύλο και την ηλικία.

* Συσχέτιση των πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος (N = 703): *KCTD15* $\beta \pm SE$: $0,05 \pm 0,21$, $p = 0,840$, *SEC16B* $\beta \pm SE$: $0,16 \pm 0,29$, $p = 0,449$ και *TMEM160* $\beta \pm SE$: $-0,09 \pm 0,21$, $p = 0,753$.

Στον Πίνακα 3.53 παρουσιάζεται μία σύνοψη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με τους διατροφικούς παράγοντες που επιλέχθηκαν προς διερεύνηση και ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ των εφήβων της μελέτης TEENAGE πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων.

Πίνακας 3.53 Σύνοψη αποτελεσμάτων αλληλεπιδράσεων κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία με διατροφικούς παράγοντες

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο															Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς															
	Ενέργεια	Πρωτεΐνες	Υδατάνθρακες	Λιπαρά	Διαιτητικές ίνες	Μη επεξεργασμένα δημητριακά	Επεξεργασμένα δημητριακά	Φρούτα & λαχανικά	Γαλακτοκομικά	Αναψυκτικά & φρουτοποτά	Γεύμα τύπου πρωινό	Οικογενειακά γεύματα	Fastfood	KIDMED	OPS	Ενέργεια	Πρωτεΐνες	Υδατάνθρακες	Λιπαρά	Διαιτητικές ίνες	Μη επεξεργασμένα δημητριακά	Επεξεργασμένα δημητριακά	Φρούτα & λαχανικά	Γαλακτοκομικά	Αναψυκτικά & φρουτοποτά	Γεύμα τύπου πρωινό	Οικογενειακά γεύματα	Fastfood	KIDMED	OPS	
FTO																															
TMEM18																															
MC4R																															
GNPDA2																															
BDNF																															
NEGR1																															
SH2B1																															
ETV5																															
MTCH2																															
KCTD15																															
SEC16B																															
TFAP2B																															
FAIM2																															
NRXN3																															
RBJ																															
GPRC5BC																															
MAP2K5																															

Κοντινό γονίδιο	Σύνολο															Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορείς															
	Ενέργεια	Πρωτεΐνες	Υδατάνθρακες	Λιπαρά	Διαιτητικές ίνες	Μη επεξεργασμένα δημητριακά	Επεξεργασμένα δημητριακά	Φρούτα & λαχανικά	Γαλακτοκομικά	Αναψυκτικά & φρουτοποτά	Γεύμα τύπου πρωινό	Οικογενειακά γεύματα	Fastfood	KIDMED	OPS	Ενέργεια	Πρωτεΐνες	Υδατάνθρακες	Λιπαρά	Διαιτητικές ίνες	Μη επεξεργασμένα δημητριακά	Επεξεργασμένα δημητριακά	Φρούτα & λαχανικά	Γαλακτοκομικά	Αναψυκτικά & φρουτοποτά	Γεύμα τύπου πρωινό	Οικογενειακά γεύματα	Fastfood	KIDMED	OPS	
QPCTL																															
TNNI3K																															
SLC39A8																															
FLJ35779																															
LRRN6C																															
TMEM160																															
FANCL																															
CADM2																															
PRKD1																															
LRP1B																															
PTBP2																															
MTIF3																															
ZNF608																															
RPL27A																															
NUDT3																															
OLFM4																															
HOXB5																															

3.4.2 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ GRS-34 ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟΝ ΔΜΣ

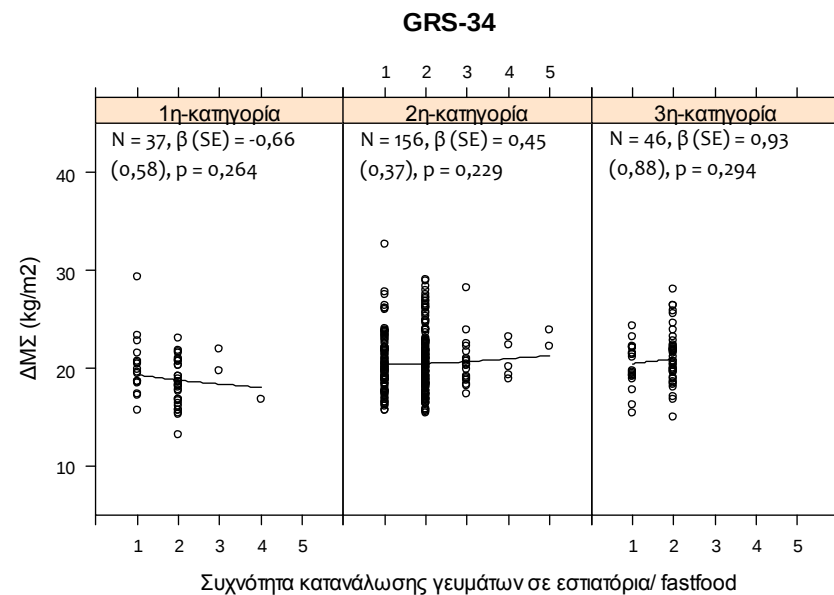
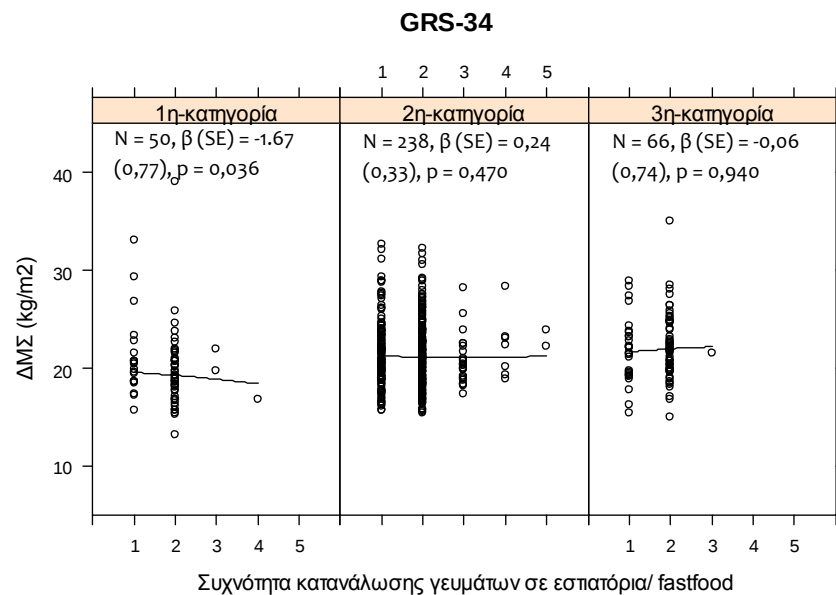
Στον **Πίνακα 3.54** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της αλληλεπίδρασης του δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με τους διατροφικούς παράγοντες στο ΔΜΣ. Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων, η αλληλεπίδραση του GRS-34 με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ήταν σημαντική ($\beta \pm SE: 1,08 \pm 0,54, p = 0,048$).

Στην **Εικόνα 3.47** παρουσιάζεται η συσχέτιση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ανά κατηγορία του δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 (1^η κατηγορία: ≤ 25 αλληλόμορφα κινδύνου, 2^η κατηγορία: 26-32 αλληλόμορφα κινδύνου, 3^η κατηγορία: ≥ 33 αλληλόμορφα κινδύνου) πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. Σε καμία από τις κατηγορίες του GRS-34 η επίδραση της συχνότητας γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood δεν ήταν σημαντική ($p > 0,05$) στο ΔΜΣ. Στο σύνολο των ατόμων της μελέτης εξαιρουμένων των υπο-αναφορέων, η επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood στο ΔΜΣ δεν ήταν σημαντική ($\beta \pm SE: 0,099 \pm 0,254, p = 0,697$) (**Πίνακας 3.5**).

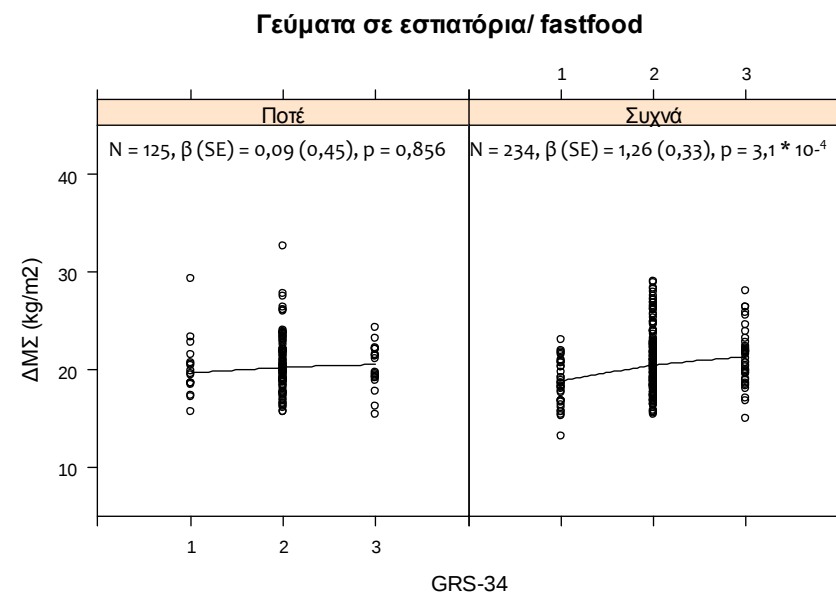
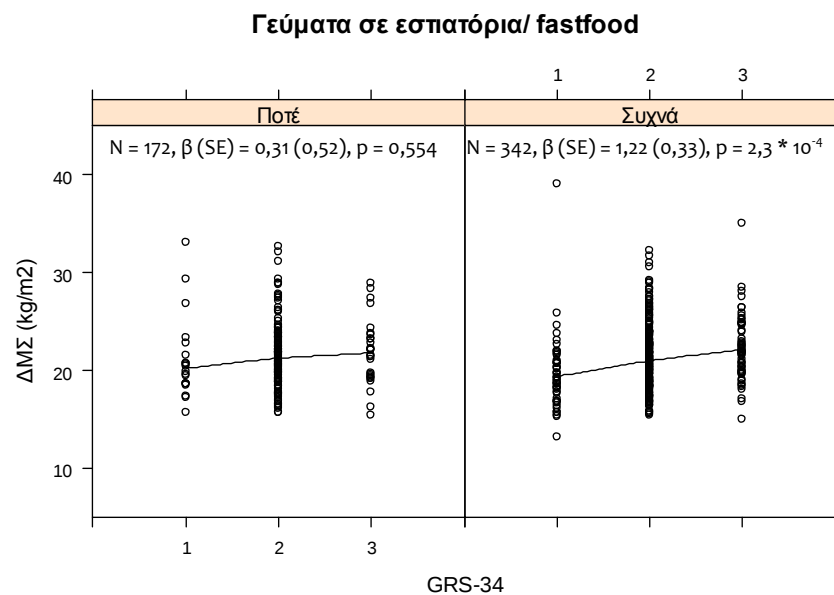
Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood, η συσχέτιση του GRS-34 με το ΔΜΣ ήταν σημαντική μόνο στα άτομα που δήλωσαν συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood (≥ 1 φορά/εβδομάδα) πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων ($\beta \pm SE: 1,22 \pm 0,33, p = 2,3 * 10^{-4}$ και $\beta \pm SE: 1,26 \pm 0,33, p = 3,1 * 10^{-4}$ αντίστοιχα). Πιο αναλυτικά, στα άτομα με συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood, η αύξηση του GRS-34 κατά 5 αλληλόμορφα κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ κατά $1,26 \pm 0,33 \text{ kg/m}^2$ (**Εικόνα 3.48**).

Πίνακας 3.54 Αλληλεπίδραση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 με διατροφικούς παράγοντες στο ΔΜΣ

	Σύνολο			Σύνολο χωρίς τους υπο-αναφορές		
	β	SE	p	β	SE	p
Ενέργεια & μακροθρεπτικά συστατικά						
Ενέργεια (kcal/ ημέρα)	$-2,2*10^{-4}$	$5,0*10^{-4}$	0,654	$4,0*10^{-4}$	$6,4*10^{-4}$	0,478
Πρωτεΐνες (% της ενέργειας)	-0,07	0,10	0,514	-0,08	0,12	0,490
Υδατάνθρακες (% της ενέργειας)	0,02	0,04	0,675	$3,0*10^{-3}$	0,04	0,942
Συνολικά λιπίδια (% της ενέργειας)	-0,02	0,04	0,732	$-1,6*10^{-3}$	0,05	0,972
Διαιτητικές ίνες (g/ ημέρα)	-0,05	0,04	0,177	$-2,1*10^{-3}$	0,04	0,957
Ομάδες τροφίμων (μερίδες/ημέρα)						
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	-0,70	0,33	0,035	-0,58	0,33	0,082
Επεξεργασμένα δημητριακά	0,04	0,11	0,743	0,10	0,11	0,350
Φρούτα & λαχανικά	0,20	0,17	0,244	0,10	0,17	0,544
Γαλακτοκομικά						
Αναψυκτικά & φρουτοποτά	-0,09	0,59	0,875	0,14	0,60	0,815
Γευματικές συνήθειες						
Γεύμα τύπου πρωινό (γεύματα/ ημέρα)	-0,22	0,88	0,807	-0,09	1,27	0,944
Οικογενειακά γεύματα (γεύματα/ ημέρα)	-0,23	0,63	0,712	0,15	0,65	0,814
Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood	0,86	0,54	0,112	1,08	0,54	0,048
Δείκτες						
KIDMED	0,03	0,13	0,817	0,06	0,13	0,648
OPS	0,20	0,16	0,212	$-3,3*10^{-3}$	0,17	0,984



Εικόνα 3.47 Συσχέτιση της συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood με το $\Delta\text{ΜΣ}$ (kg/m^2) ανά κατηγορία του δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 στα άτομα της μελέτης TEENAGE A) πριν και B) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. GRS-34: 1^η κατηγορία: ≤ 25 αλληλόμορφα κινδύνου, 2^η κατηγορία: 26-32 αλληλόμορφα κινδύνου, 3^η κατηγορία: ≥ 33 αλληλόμορφα κινδύνου. (Συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood 1: ποτέ, 2: 1-2 φορές/ εβδομάδα, 3: 3-4 φορές/ εβδομάδα, 4: 5-6 φορές/ εβδομάδα, 5: καθημερινά)



Εικόνα 3.48 Συσχέτιση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 με το ΔΜΣ (kg/m²) ανά κατηγορία κατανάλωσης μη επεξεργασμένων δημητριακών στα άτομα της μελέτης TEENAGE Α) πριν και Β) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων. GRS-34: 1^η κατηγορία: ≤25 αλληλόμορφα κινδύνου, 2^η κατηγορία: 26-32 αλληλόμορφα κινδύνου, 3^η κατηγορία: ≥33 αλληλόμορφα κινδύνου. Κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/ fastfood: ποτέ ή συχνά (≥ 1 φορά/εβδομάδα).

ΣΥΝΟΨΗ

Στα άτομα της μελέτης TEENAGE διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με διατροφικούς παράγοντες στο ΔΜΣ πριν και μετά τον αποκλεισμό των ατόμων με μη αληθοφανείς αναφορές διαιτητικής πρόσληψης. Ως ερμηνευτικές μεταβλητές στα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν: ο διατροφικός παράγοντας, ο πολυμορφισμός, η αλληλεπίδρασή τους (διατροφικός παράγοντας × πολυμορφισμός) και συγχυτικοί παράγοντες. Αν και εντοπίστηκαν αρκετές αλληλεπιδράσεις γενετικών-διατροφικών παραγόντων στο ΔΜΣ στα άτομα της μελέτης TEENAGE σε οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, καμία από αυτές δεν ξεπέρασε το κατώφλι $p < 5,0 \times 10^{-8}$. Στον Πίνακα 3.53 παρουσιάζεται μία σύνοψη των αλληλεπιδράσεων που ήταν οριακά σημαντικές στο ΔΜΣ.

Ενέργεια και σύσταση της δίαιτας

Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού της περιοχής του KCTD15 με την πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν σημαντική στο ΔΜΣ ($p = 0,033$). Στα άτομα με δύο αλληλόμορφα κινδύνου η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε με μικρότερο ΔΜΣ ($p = 0,008$). Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις για την πρόσληψη διαιτητικών ινών, αν και το μέγεθος της επίδρασης του πολυμορφισμού ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα χαμηλής πρόσληψης διαιτητικών ινών, η επίδραση του δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ.

Ομάδες τροφίμων

Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού της περιοχής SLC39A8 με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών ($p = 0,034$) και φρούτων ($p = 0,047$) ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ. Στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο, η αυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ ($p = 0,032$), ενώ η αυξημένη πρόσληψη φρούτων συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ ($p = 0,003$) στα ετερόζυγα άτομα.

Επιπλέον, η επίδραση του πολυμορφισμού ήταν σημαντική στο ΔΜΣ μόνο στα άτομα με αυξημένη πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών ($p = 0,005$) και μειωμένη πρόσληψη φρούτων ($p = 3,3 * 10^{-4}$).

Γευματικές συνήθειες

Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού της περιοχής TNNI3K με την κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό ($p = 0,048$) και οικογενειακών γευμάτων ($p = 0,005$) ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ. Η κατανάλωση πρωινού γεύματος συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ μόνο στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο ($p = 4,7 * 10^{-5}$), ενώ η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ στους φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου ($p \leq 0,001$). Η επίδραση του πολυμορφισμού, ωστόσο, στο ΔΜΣ στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία πρόσληψης δεν ήταν σημαντική σε όλες τις υπό-ομάδες.

Διατροφικοί δείκτες

Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού της περιοχής TMEM160 με τους δείκτες OPS ($p = 0,010$) και KIDMED ($p = 7,5 * 10^{-10}$) ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ. Ο μεγαλύτερος βαθμός υιοθέτησης και των δύο δεικτών συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ στα ομόζυγα για το κοινό αλληλόμορφο και στα ετερόζυγα άτομα ($p < 0,05$).

Δείκτης γενετικής προδιάθεσης – GRS34

Η αλληλεπίδραση του GRS-34 με τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood στο ΔΜΣ των παιδιών ήταν επίσης σημαντική ($p = 0,048$). Αν και το μέγεθος της επίδρασης της κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood παρουσίασε αύξηση κατά την μετάβαση από την κατηγορία χαμηλότερης γενετικής προδιάθεσης στην κατηγορία μεγαλύτερης, οι επιδράσεις αυτές δεν ήταν σημαντικές σε καμία υπο-ομάδα. Ωστόσο, στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood, παρατηρήθηκε ότι στα άτομα με συχνότερη κατανάλωση η αύξηση του GRS-34 κατά 5 αλληλόμορφα κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ ($p = 3,1 * 10^{-4}$).

4 | ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

4.1 Επιπολασμός Υπέρβαρου και Παχυσαρκίας	232
4.2 Διατροφικοί Παράγοντες και Δείκτες Παχυσαρκίας	236
4.2.1 Υπο-αναφορά της Διαιτητικής Πρόσληψης	236
4.2.2 Ενέργεια, Σύσταση της Δίαιτας, Ομάδες Τροφίμων και Γευματικές Συνήθειες	237
4.2.3 Ολιστική Μελέτη των Διατροφικών Παραγόντων	239
4.3 Γενετικοί Παράγοντες και Δείκτες Παχυσαρκίας	242
4.3.1 Διερεύνηση Νέων Γενετικών Παραγόντων για Δείκτες Παχυσαρκίας	242
4.3.2 Επίδραση Γνωστών Πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία σε Δείκτες Παχυσαρκίας	243
4.3.3 Αναζήτηση Πολυμορφισμών που Σχετίζονται με την Περιφέρεια Βραχίονα: Ευρήματα της Ευρείας Μετα-ανάλυσης (371) & της Μελέτης TEENAGE	248
4.4 Αλληλεπιδράσεις Γενετικών – Διατροφικών παραγόντων	250
4.4.1 Αλληλεπιδράσεις Γνωστών Πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την Παιδική Παχυσαρκία με Διατροφικούς Παράγοντες στο ΔΜΣ	250
4.4.2 Αλληλεπιδράσεις του Δείκτη Γενετικής Προδιάθεσης Genetic Risk Score GRS-34 με Διατροφικούς Παράγοντες στο ΔΜΣ	255
4.5 Περιορισμοί και Πλεονεκτήματα	257
4.6 Συμπεράσματα και Μελλοντικές Κατευθύνσεις	259

Η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διαίτα, καθώς και των αλληλεπιδράσεών τους (66). Η εφηβεία αποτελεί ένα από τα πιο κρίσιμα στάδια στην ανάπτυξη του ατόμου για την εμφάνιση και διατήρηση της παχυσαρκίας λόγω των αλλαγών που παρατηρούνται στους εφήβους, οι οποίες μεταξύ άλλων περιλαμβάνουν αλλαγές στη σωματική σύνθεση καθώς επίσης και στη διαίτα και διατροφική τους συμπεριφορά (339, 340). Μάλιστα και το μέγεθος της επίδρασης ορισμένων γενετικών παραγόντων ίσως είναι μεγαλύτερο κατά την παιδική και εφηβική ηλικία συγκριτικά με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικες (261).

Στην παρούσα διατριβή εκτιμήθηκε η επίδραση διατροφικών και γενετικών παραγόντων σε δείκτες παχυσαρκίας υγιών εφήβων Ελληνικής καταγωγής που κατοικούν στον νομό Αττικής. Επίσης, εκτιμήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γνωστών περιοχών του γονιδιώματος για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με διατροφικούς παράγοντες, που έχουν μελετηθεί για την επίδρασή τους στην παιδική παχυσαρκία (72) στο ΔΜΣ των εφήβων. Στη συνέχεια, διερευνήθηκε αν η έκθεση σε κάποιο διατροφικό παράγοντα τροποποιεί την επίδραση των γενετικών παραγόντων στο ΔΜΣ ή αντίστροφα αν η επίδραση των διατροφικών παραγόντων στο ΔΜΣ επηρεάζεται από την γενετική προδιάθεση των εφήβων.

4.1 | ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΥΠΕΡΒΑΡΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Στον σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας ήταν ίσος με 24,3% και 6,5% αντίστοιχα και διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων (αγόρια: 26,1% και 9,0% και κορίτσια: 22,8% και 4,5% αντίστοιχα). Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη αναφορά της διεθνούς μελέτης HBSC του WHO (15), στην οποία εκτιμήθηκε ο επιπολασμός υπέρβαρου συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας στους εφήβους 39 χωρών της Ευρώπης και της Βορείου Αμερικής, η Ελλάδα βρισκόταν στην δεύτερη υψηλότερη θέση. Το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων αγοριών ηλικίας 13 και 15 ετών ήταν ίσο με 25,0% και 28,0% αντίστοιχα και των κοριτσιών ηλικίας 13 και 15 ετών 15,0% και 13,0% αντίστοιχα. Σε μία ακόμη Πανελλαδικής κλίμακας επιδημιολογική μελέτη, ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας στα αγόρια ηλικίας 13-14 ετών ήταν ίσος με 31,5% και 7,5% αντίστοιχα και στα κορίτσια της ίδιας ηλικιακής ομάδας ήταν 21,1% και 3,0% (17).

Αν και η κατηγοριοποίηση των παιδιών σύμφωνα με το ΔΜΣ και στις τρεις μελέτες πραγματοποιήθηκε με τα διεθνή κριτήρια της IOTF (342), οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στις εκτιμήσεις του επιπολασμού μεταξύ των προαναφερθέντων μελετών (15, 17) και της μελέτης TEENAGE ίσως οφείλονται στον γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης TEENAGE είναι αποκλειστικά αστικός και αφορά μόνο τον νομό Αττικής, ενώ οι εκτιμήσεις των άλλων μελετών αφορούν τον εφηβικό πληθυσμό ολόκληρης της χώρας (15, 17). Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη, ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδας ήταν μεγαλύτερος συγκριτικά με αυτόν των αστικών περιοχών (373).

Επιπλέον, στην μελέτη των Curie *et al.* (15) η εκτίμηση του ΔΜΣ έγινε σύμφωνα με αυτοδηλούμενα δεδομένα βάρους και ύψους. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά μπορούν να εκτιμήσουν με ακρίβεια το σωματικό

τους βάρος (374), σύμφωνα με τα ευρήματα ορισμένων άλλων τα αυτοδηλούμενα δεδομένα φαίνεται να μην είναι αξιόπιστα και να έχουν ως αποτέλεσμα την υπο-εκτίμηση του επιπολασμού του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας (375-377).

Η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία έχει συσχετιστεί με ένα ευρύ φάσμα αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία του ατόμου, πολλές από τις οποίες είναι κοινές με αυτές που παρατηρούνται και στους ενήλικες (22). Αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόβλεψης παχυσαρκίας και κατά την ενήλικη ζωή (43, 44, 47) και ίσως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ορισμένες ασθένειες κατά την ενήλικη ζωή, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα και διαβήτη τύπου 2 (378). Στην μελέτη TEENAGE τα παιδιά βάρους μεγαλύτερου του φυσιολογικού είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης ορού και υψηλότερες τιμές HOMA-IR, δυσμενέστερο λιπιδαιμικό προφίλ (υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και χαμηλότερες συγκεντρώσεις HDL-χοληστερόλης) και μεγαλύτερη αρτηριακή πίεση συγκριτικά με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους. Προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι το υπέρβαρο και η παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία έχουν συσχετιστεί με δυσμενέστερους καρδιομεταβολικούς δείκτες (22, 26) καθώς και με υπέρταση (379).

Στα εφήβους της μελέτης εκτιμήθηκαν επίσης και οι συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης και λεπτίνης, δύο κυτταροκινών του λιπώδους ιστού, οι οποίες έχουν συσχετιστεί αρνητικά και θετικά αντίστοιχα με την παιδική παχυσαρκία (360, 380) καθώς επίσης και με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (381). Η αντιπονεκτίνη, μία κυτταροκίνη του λιπώδους ιστού με προστατευτικές ιδιότητες έναντι στην αθηρωμάτωση, τον διαβήτη και τη φλεγμονή, αποτελεί βιοδείκτη για το μεταβολικό σύνδρομο στα παιδιά και τους εφήβους (380). Αν και παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης της συγκέντρωσης αντιπονεκτίνης κατά την μετάβαση από την χαμηλότερη κατηγορία του ΔΜΣ προς την μεγαλύτερη στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE, η συσχέτιση αυτή δεν ήταν σημαντική.

Η λεπτίνη εκκρίνεται επίσης από τον λιπώδη ιστό και συμμετέχει στην ρύθμιση της λιπώδους μάζας και του σωματικού βάρους αναστέλλοντας την ενεργειακή πρόσληψη και επάγοντας την ενεργειακή κατανάλωση (382). Η παχυσαρκία, ο διαβήτης τύπου 2 και το μεταβολικό σύνδρομο έχουν συσχετιστεί με αύξηση των επιπέδων λεπτίνης (382). Σε συμφωνία με την βιβλιογραφία, στους εφήβους της μελέτης TEENAGE παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών κατηγοριών του ΔΜΣ και της συγκέντρωσης λεπτίνης ορού, η οποία ήταν υψηλότερη στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα.

4.2 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Στα άτομα της μελέτης TEENAGE εκτιμήθηκε η επίδραση διατροφικών παραγόντων, οι οποίοι έχουν μελετηθεί προηγουμένως για την συμβολή τους στο υπέρβαρο και την παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (72) και έχουν προταθεί ως συμπεριφορές στόχοι για την πρόληψη και αντιμετώπισή τους (71). Οι διατροφικοί αυτοί παράγοντες περιλάμβαναν την συνολική ενεργειακή πρόσληψη και την σύσταση της δίαιτας (μακροθρεπτικά συστατικά και διαιτητικές ίνες), ορισμένες ομάδες τροφίμων (επεξεργασμένα και μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά προϊόντα και αναψυκτικά και φρουτοποτά), γευματικές συνήθειες (συχνότητα κατανάλωσης γεύματος τύπου πρωινό, οικογενειακών γευμάτων και γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood) καθώς και την αθροιστική επίδραση ορισμένων διατροφικών παραγόντων με την χρήση συνολικών δεικτών αξιολόγησης και αποτίμησης των διατροφικών συνηθειών (Obesity Preventive Score και KIDMED). Η επίδραση των διατροφικών παραγόντων εκτιμήθηκε στον σύνολο του δείγματος της μελέτης μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες πριν και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων της διαιτητικής πρόσληψης.

4.2.1 | ΥΠΟ-ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

Η υπο-αναφορά μπορεί να αποτελέσει έναν σημαντικό παράγοντα σφάλματος στις συγχρονικές μελέτες και κυρίως σε αυτές που διερευνάται η επίδραση διατροφικών παραγόντων στην παχυσαρκία, καθώς τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα φαίνεται να υπο-αναφέρουν την διαιτητική τους πρόσληψη συχνότερα από τα παιδιά φυσιολογικού βάρους (200, 383). Πιθανολογείται ότι η ασυνέπεια που παρατηρείται στα ερευνητικά ευρήματα κατά την συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με δείκτες παχυσαρκίας στα παιδιά οφείλεται στην υπο-αναφορά της διαιτητικής πρόσληψης (72).

Συνολικά, 29,0% των εφήβων της μελέτης TEENAGE υπο-ανέφερε την διαιτητική του πρόσληψη. Το ποσοστό αυτό είναι συγκρίσιμο με το αντίστοιχο μίας άλλης Ελληνικής μελέτης σε παιδιά και εφήβους (196). Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στο ποσοστό των υπο-αναφορέων μεταξύ των φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών της μελέτης TEENAGE ήταν σημαντικές. Συνολικά, 19% των παιδιών φυσιολογικού βάρους, 48,6% των υπέρβαρων και 60,7% των παχύσαρκων εφήβων ήταν υπο-αναφορείς. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά των Bandini *et al.* (87), οι οποίοι επίσης παρατήρησαν ότι και τα παιδιά φυσιολογικού βάρους υπο-ανέφεραν την διαιτητική τους πρόσληψη, ωστόσο το ποσοστό των υπο-αναφορέων αυξανόταν με αύξηση του σωματικού βάρους.

4.2.2 | ΕΝΕΡΓΕΙΑ, ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ, ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΓΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

Μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων από τις αναλύσεις και έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, η επίδραση μόνο ορισμένων διατροφικών παραγόντων παρέμεινε σημαντική σε ορισμένους δείκτες παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης TEENAGE. Πιο αναλυτικά, η συνολική ενεργειακή πρόσληψη συσχετίστηκε αρνητικά με τη λιπώδη μάζα, ωστόσο η επίδραση αυτή ήταν εξαιρετικά ασθενής. Η κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με το ΔΜΣ και τη λιπώδη μάζα. Η κατανάλωση γαλακτοκομικών συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου παχυσαρκίας, ωστόσο, η συσχέτιση αυτή πιθανόν οφείλεται στον μικρό αριθμό των παχύσαρκων ατόμων που παρέμειναν στην ανάλυση ($N \sim 20$) μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων.

Η κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο υπέρβαρου. Αύξηση της κατανάλωσής τους κατά μία μερίδα συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου υπέρβαρου κατά 82,0%. Η μέση κατανάλωση αναψυκτικών ήταν επίσης μεγαλύτερη στους υπέρβαρους εφήβους συγκριτικά με τους εφήβους φυσιολογικού βάρους. Άλλες

επιδημιολογικές συγχρονικές μελέτες έχουν επίσης δείξει μία θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών και δεικτών παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους (384, 385). Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματα μίας μετα-ανάλυσης διαχρονικών μελετών και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αναψυκτικών και ζαχαρωδών ποτών και της αλλαγής του ΔΜΣ σε παιδιά και εφήβους ήταν μηδαμινή (386). Παρά τα αντιφατικά ερευνητικά ευρήματα, η κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών ενδεχομένως να συσχετίζεται με την κατανάλωση και άλλων ομάδων τροφίμων ή με άλλες συμπεριφορές, οι οποίες επηρεάζουν επιπλέον την αύξηση του ΔΜΣ των παιδιών. Παραδείγματος χάριν, η κατανάλωση αναψυκτικών συνήθως συνοδεύει την κατανάλωση φαγητού σε εστιατόρια/fastfood αυξάνοντας επιπλέον την συνολική ενεργειακή πρόσληψη (165).

Αντιθέτως με την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών, η καθημερινή κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό συσχετίστηκε με μείωση του ΔΜΣ κατά $0,94\text{kg/m}^2$. Σύμφωνα με μία πρόσφατη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών Ευρωπαϊκών χωρών, η κατανάλωση πρωινού γεύματος συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου υπέρβαρου ή παχυσαρκίας συγκριτικά με την παράλειψη πρωινού στα παιδιά και τους εφήβους (387). Επιπλέον, και τα ευρήματα διαχρονικών μελετών υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης πρωινού έναντι στην αύξηση του σωματικού βάρους (388, 389). Η παράλειψη του πρωινού γεύματος ενδεχομένως να συσχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση της όρεξης αργότερα κατά την διάρκεια της ημέρας, η οποία ίσως έχει ως αποτέλεσμα την υπερφαγία ή μπορεί να προωθεί την κατανάλωση τροφίμων υψηλής ενεργειακής αξίας οδηγώντας έτσι και σε μεγαλύτερη συνολική ενεργειακή πρόσληψη και αύξηση του βάρους (390).

Η συχνότερη κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων συσχετίστηκε με μείωση σε όλους του δείκτες παχυσαρκίας που διερευνήθηκαν εκτός από το ποσοστό λιπώδους μάζας. Τα ευρήματά αυτά είναι σε συμφωνία με τα αντίστοιχα μίας άλλης μελέτης, στην οποία η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων

συσχετίστηκε αντίστροφα με το υπερβάλλον βάρος (164). Επιπλέον, η κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων κατά την εφηβεία συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και αρνητικά με την κατανάλωση αναψυκτικών κατά την ενήλικη ζωή, υποδεικνύοντας την μακροπρόθεσμη ευεργετική τους επίδραση στην ποιότητα της διατροφής των ατόμων (391). Τα τακτικά οικογενειακά γεύματα παρέχουν στους γονείς τη δυνατότητα να πληροφορήσουν τα παιδιά για την θρεπτική αξία ορισμένων τροφίμων, να ελέγξουν την κατανάλωση ενεργειακά πυκνών τροφίμων χαμηλής θρεπτικής αξίας και να αποτελέσουν πρότυπα για την ανάπτυξη πιο ισορροπημένων διατροφικών συμπεριφορών, προστατεύοντας ίσως έτσι από της ανάπτυξης της παιδικής παχυσαρκίας (392). Ωστόσο, σύμφωνα με μία άλλη μελέτη, οι ευεργετικές επιδράσεις των οικογενειακών γευμάτων κυρίως με τη μορφή βραδινού γεύματος στην ποιότητα της δίαιτας και πιθανόν και στο σωματικό βάρος φαίνεται να εξαλείφονται όταν η κατανάλωση των γευμάτων συντελείται ταυτόχρονα με την παρακολούθηση τηλεόρασης (393).

4.2.3 | ΟΛΙΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Οι διατροφικοί δείκτες μπορούν να αποτελέσουν ένα σημαντικό εργαλείο για την διατροφική αξιολόγηση λόγω του ότι αποτιμούν ολιστικά τους διατροφικούς παράγοντες και παρέχουν αποτελέσματα τα οποία μπορούν εύκολα να ερμηνευθούν (197). Η επίδραση ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού ή μίας διατροφικής συμπεριφοράς μπορεί να είναι πολύ ασθενής για να μπορέσει να ανιχνευτεί ακόμη και σε μελέτες με μεγάλα μεγέθη δείγματος ή ενδεχομένως να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις ή συνεργιστικές δράσεις μεταξύ των διατροφικών παραγόντων, οι οποίες είναι πιο εύκολα να εντοπιστούν με την χρήση των διατροφικών δεικτών (179-181).

Ο δείκτης OPS δημιουργήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί η συνολική επίδραση έξι εκ των επτά συμπεριφορών – στόχων, που προτάθηκαν από την Ειδική Επιτροπή για την πρόληψη και θεραπεία της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας και του υπέρβαρου (71) στους εφήβους της μελέτης TEENAGE.

Πράγματι, μεμονωμένα από τις έξι συμπεριφορές – στόχους του δείκτη OPS μόνο η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού γεύματος και οικογενειακών γευμάτων συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ. Ο δείκτης OPS, ωστόσο, συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ, το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος και το ποσοστό λιπώδους μάζας, υποδεικνύοντας ότι αθροιστικά η μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση αυτών των συμπεριφορών ίσως δρα προστατευτικά έναντι της παχυσαρκίας κατά την εφηβική ηλικία. Αν και η χρήση των δεικτών τόσο στην πρόληψη όσο και στην θεραπεία της παχυσαρκίας είναι περιορισμένη (197), πρόσφατα προτάθηκε ο διατροφικός δείκτης E-KINDEX, ο οποίος αξιολογεί διατροφικά χαρακτηριστικά και συμπεριφορές που συσχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Ο δείκτης συσχετίστηκε αρνητικά με δείκτες παχυσαρκίας συμπεριλαμβανομένου του ΔΜΣ, της περιφέρειας μέσης και της λιπώδους μάζας παιδιών από την Κύπρο (394).

Ο διατροφικός δείκτης KIDMED εκτιμά την συμμόρφωση των διατροφικών προτύπων των παιδιών και εφήβων που είναι σύμφωνα με την Μεσογειακή διατροφή, ενώ παράλληλα εκτιμά και συμπεριφορές οι οποίες είναι αντίθετες με αυτή (194). Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του δείκτη KIDMED, η δίαιτα 31,5% των εφήβων της μελέτης TEENAGE χαρακτηρίστηκε ως ‘ιδανική Μεσογειακή διατροφή’, 52,3% των εφήβων έπρεπε να βελτιώσει τη δίαιτά του για να πλησιάσει στα πρότυπα της Μεσογειακής διατροφής και η δίαιτα 15,7% των εφήβων χαρακτηρίστηκε ως ‘πολύ χαμηλής ποιότητας’. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα και άλλων μελετών στην Ελλάδα (196, 395) όπως και σε άλλες Μεσογειακές χώρες (194) που έχουν αναφέρει χαμηλή έως μέτρια συμμόρφωση της δίαιτας των παιδιών και των εφήβων σύμφωνα με τα παραδοσιακά πρότυπα της Μεσογειακής διατροφής.

Στα άτομα με αληθοφανείς αναφορές της διαιτητικής πρόσληψης της μελέτης TEENAGE, ο δείκτης KIDMED συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ, τον κίνδυνο παχυσαρκίας, την περιφέρεια μέσης, το λόγο περιφέρειας μέσης/ύψος και τη λιπώδη μάζα, υποδεικνύοντας ότι μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση των προτύπων της Μεσογειακής διατροφής και μικρότερου βαθμού υιοθέτηση συμπεριφορών που είναι αντίθετες με αυτή, όπως για παράδειγμα παράλειψη

πρωινού γεύματος και συχνή κατανάλωση ειδών ζαχαροπλαστικής και γρήγορου φαγητού, σχετίζεται αρνητικά με δείκτες παχυσαρκίας στους εφήβους. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά μίας ακόμη Πανελλαδικής κλίμακας μελέτης, στην οποία παρατηρήθηκε επίσης μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη KIDMED και του ΔΜΣ, η οποία ήταν σημαντική ακόμη και μετά τον αποκλεισμό των υπο-αναφορέων (196).

4.3 | ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

4.3.1 | ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΝΕΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΓΙΑ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Στην μελέτη TEENAGE πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος (~2,5 εκατομμύρια κοινοί πολυμορφισμοί) για δείκτες παχυσαρκίας, όπως ο ΔΜΣ, ο κίνδυνος υπέρβαρου, ο κίνδυνος παχυσαρκίας, η περιφέρεια μέσης, ο λόγος περιφέρειας μέσης/ύψος και το ποσοστό λιπώδους μάζας για το σύνολο των ατόμων υπό το προσθετικό γενετικό μοντέλο και μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία. Σε καμία από τις αναλύσεις δεν εντοπίστηκε κάποιος πολυμορφισμός η συσχέτιση του οποίου με τον εκάστοτε φαινότυπο να ξεπερνάει το διορθωμένο κατώφλι σημαντικότητας ($p < 5,0 \cdot 10^{-8}$).

Το μικρό μέγεθος του πληθυσμού της μελέτης TEENAGE είχε ως αποτέλεσμα την περιορισμένη ισχύ της μελέτης για τον εντοπισμό νέων κοινών περιοχών του γονιδιώματος για το ΔΜΣ και άλλους δείκτες παχυσαρκίας. Για τους πολυπαραγοντικούς φαινοτύπους με μέτρια κληρονομικότητα, όπως η παχυσαρκία, απαιτούνται μελέτες με μεγάλα μεγέθη δείγματος που εξασφαλίζουν την απαραίτητη ισχύ για τον εντοπισμό κοινών πολυμορφισμών με μικρά μεγέθη επίδρασης. Η ανάγκη αυτή για τα μεγάλα μεγέθη δείγματος ικανοποιείται μέσα από τα διεθνή consortia (70) σε ορισμένα από τα οποία συμμετέχει και η μελέτη TEENAGE.

Στην πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση του GIANT consortium (250), που είχε ως αποτέλεσμα την επαλήθευση 14 γνωστών περιοχών του γονιδιώματος συσχετιζόμενων με αύξημένο ΔΜΣ και τον εντοπισμό 18 νέων, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχεδόν ίσο με 250.000 άτομα. Μάλιστα, οι ερευνητές λαμβάνοντας υπόψιν το μέγεθος της επίδρασης και τις συχνότητες των αλληλομόρφων των 32 πολυμορφισμών δεικτών αυτών των περιοχών καθώς και την ισχύ της μετα-ανάλυσης, εκτίμησαν ότι υπάρχουν ακόμη 284 (95% CI: 132

- 510) περιοχές του γονιδιώματος που συσχετίζονται με το ΔΜΣ με παρόμοια μεγέθη επίδρασης και συχνότητες αλληλομόρφων. Ωστόσο, για τον εντοπισμό 95% αυτών θα απαιτούνταν ένα δείγμα περίπου 730.000 ατόμων.

Η επίδραση των γενετικών παραγόντων στην παχυσαρκία κατά την παιδική και εφηβική ηλικία ίσως είναι μεγαλύτερη λόγω της περιορισμένης περιβαλλοντικής έκθεσης (261) και η διεξαγωγή μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος σε παιδιά και εφήβους ενδεχομένως να οδηγήσει στον εντοπισμό και άλλων περιοχών του γονιδιώματος (70). Χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας τέτοιας προσπάθειας αποτελεί η μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος με την παιδική παχυσαρκία του EGG consortium (246), η οποία αν και με μικρότερο μέγεθος δείγματος ($N \sim 20.000$ συνολικά) είχε ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό δύο ακόμη περιοχών του γονιδιώματος, κοντά στο *OLFM4* και στο *HOXB5*. Τα αλληλόμορφα κινδύνου των πολυμορφισμών δεικτών και των δύο αυτών περιοχών του γονιδιώματος, όπως και η επίδραση τους είχαν την ίδια κατεύθυνση με αυτή που παρατηρήθηκε και στη μετα-ανάλυση του GIANT consortium ($N \sim 120.000$ στο στάδιο εντοπισμού) (250). Ωστόσο, στη μετα-ανάλυση για το ΔΜΣ των ενηλίκων παρά το μεγαλύτερο μέγεθος του δείγματος, η στατιστική σημαντικότητα για αυτούς τους πολυμορφισμούς δεν ξεπερνούσε το διορθωμένο κατώφλι σημαντικότητας ($p = 7,8 * 10^{-5}$ και $p = 0,015$ αντίστοιχα). Επιπλέον, δύο ακόμη περιοχές του γονιδιώματος (*TNNI3K* και κοντά στο *RPJ*) - για τον εντοπισμό της συσχέτισής των οποίων με το ΔΜΣ των ενηλίκων χρειάστηκαν περίπου 250.000 άτομα (250) - ανιχνεύθηκαν σχετικά εύκολα στο σημαντικά μικρότερο δείγμα των παιδιών και εφήβων της μετα-ανάλυσης του EGG consortium (246).

4.3.2 | ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Στα άτομα της μελέτης TEENAGE διερευνήθηκε επίσης η επίδραση των 34 γνωστών πολυμορφισμών για τον ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) σε δείκτες παχυσαρκίας. Οι πολυμορφισμοί των περιοχών (ή κοντά στις

περιοχές) του *FTO*, *TMEM18*, *FAIM2*, *RBJ*, *BDNF*, *ZNF608* και *QPCTL* συσχετίστηκαν με το ΔΜΣ ή/και τον κίνδυνο υπέρβαρου ή/και τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας. Η πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε για τον πολυμορφισμό του *FTO* με το ΔΜΣ, η επίδραση του οποίου εξηγούσε το 0,96% της διακύμανσης του ΔΜΣ. Οι συσχετίσεις ορισμένων από αυτούς τους πολυμορφισμούς που παρατηρήθηκαν με δείκτες κεντρικού τύπου παχυσαρκίας ή τη λιπώδη μάζα, ήταν μη στατιστικά σημαντική μετά από έλεγχο για το ΔΜΣ, επαληθεύοντας τα ευρήματα άλλων μελετών ότι αυτοί οι πολυμορφισμοί συσχετίζονται με την γενική παχυσαρκία (250).

Τα ευρήματα της παρούσας διατριβής αντανακλούν αντίστοιχες προσπάθειες και άλλων μελετών σε παιδιά και εφήβους (246, 263, 274). Στην μετα-ανάλυση των *den Hoed et al.* (263), από τις 13 περιοχές που διερευνήθηκαν οι περιοχές των *FTO*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *SEC16B*, *FAIM2*, *BDNF* και *KCTD15* συσχετίστηκαν σημαντικά με το ΔΜΣ και το μέγεθος της επίδρασής τους στα παιδιά και τους εφήβους ήταν σχεδόν ίδιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες. Στην μελέτη των *Zhao et al.* (274) οι εννέα (*FTO*, *MC4R*, *TMEM18*, *NRXN3*, *SEC16B*, *GNPDA2*, *TNNI3K*, *QPCTL* και *BDNF*) από τους 32 πολυμορφισμούς δείκτες για το ΔΜΣ (250) συσχετίστηκαν τουλάχιστον σε οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας με τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, στην μετα-ανάλυση συσχέτισης του γονιδιώματος με την παιδική παχυσαρκία του EGG consortium, οι *Bradfield et al.* (246) επαλήθευσαν τα ευρήματα επτά περιοχών του γονιδιώματος για το ΔΜΣ (*FTO*, *TMEM18*, *RBJ*, *MC4R*, *FAIM2*, *TNNI3K* και *SEC16B*), οι οποίες συσχετίστηκαν σημαντικά και με τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας.

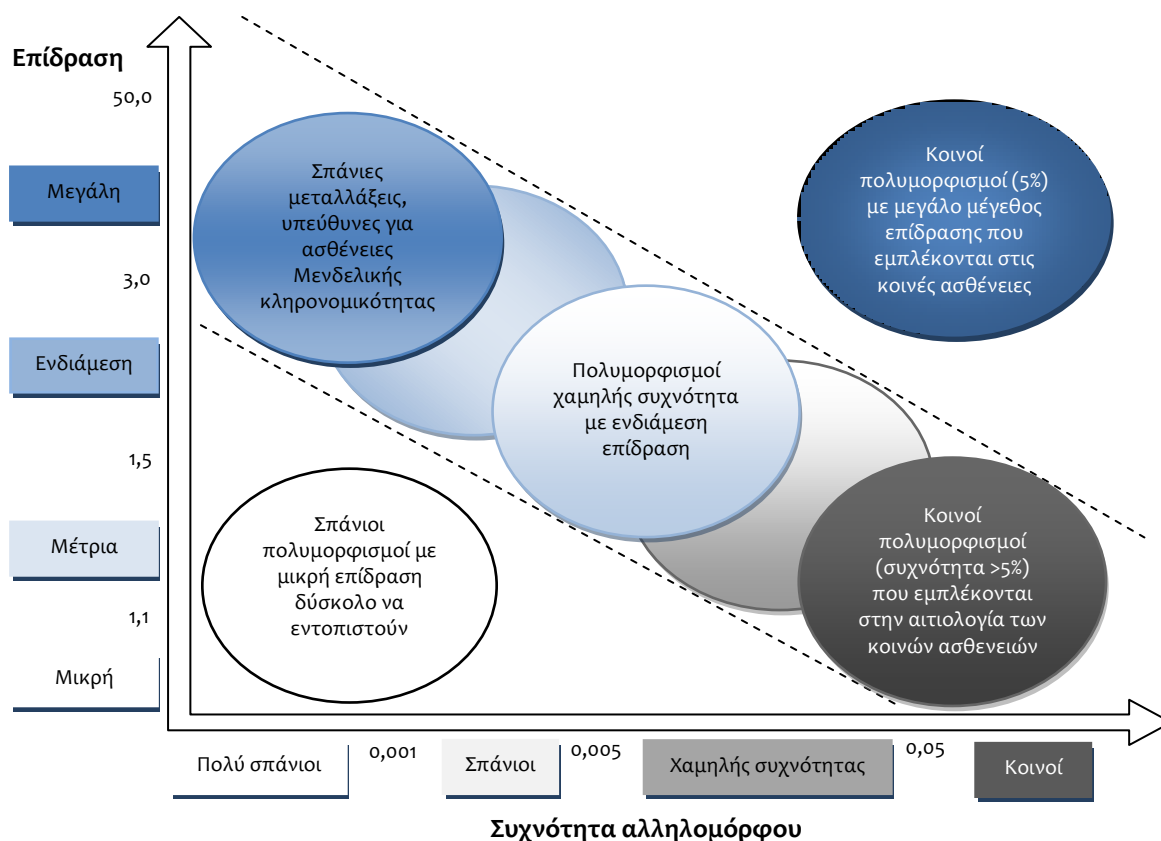
Αν και η συσχέτιση των περισσότερων πολυμορφισμών με τους δείκτες παχυσαρκίας δεν ξεπέρασε το κατώφλι ακόμη και της οριακής στατιστικής σημαντικότητας, η επίδραση 27 από τους 34 πολυμορφισμούς στην μελέτη TEENAGE ήταν κοινή με αυτή των μετα-αναλύσεων των GIANT (250) και EGG consortium (246). Το μέγεθος της μελέτης TEENAGE ήταν μικρό συγκριτικά με αυτό των μετα-αναλύσεων των δύο consortium και η ισχύς της μελέτης για την

επαλήθευση των συσχετίσεων των πολυμορφισμών ακόμη και σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας ήταν περιορισμένη.

Η αθροιστική επίδραση των 34 πολυμορφισμών στους δείκτες παχυσαρκίας στα παιδιά της μελέτης TEENAGE εξήγησε το 3,2% της διακύμανσης του ΔΜΣ. Αύξηση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης (Genetic Risk Score – 34, GRS-34) κατά ένα αλληλόμορφο κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ κατά $0,17\text{kg/m}^2$ μετά από έλεγχο για το φύλο και την ηλικία. Η διαφορά του μέσου ΔΜΣ μεταξύ των ατόμων με μεγαλύτερη και των ατόμων με μικρότερη γενετική προδιάθεση ήταν $4,27\text{kg/m}^2$. Παρά το μικρό μέγεθος της μελέτης TEENAGE, τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με αυτά άλλων μελετών τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (250, 263, 396). Μάλιστα το μέγεθος της επίδρασης του δείκτη που παρατηρήθηκε στο ΔΜΣ στα παιδιά της μελέτης TEENAGE ήταν συγκρίσιμο με αυτό μεγαλύτερων μελετών σε ενήλικες (250). Πιο συγκεκριμένα, στην μετα-ανάλυση των Speliotes *et al.* (250) η αποδοτέα διακύμανση του ΔΜΣ στους 32 πολυμορφισμούς ήταν ίση με 1,45% και η αύξηση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης (32 πολυμορφισμοί σταθμισμένοι για το μέγεθος της επίδρασής τους) συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ των ενηλίκων κατά $0,17\text{kg/m}^2$ και η διαφορά του ΔΜΣ μεταξύ των ατόμων μικρότερης και μεγαλύτερης γενετικής προδιάθεσης ήταν ίση με $2,73\text{kg/m}^2$. Η διαφορά που παρατηρήθηκε στο ποσοστό της αποδοτέας σε γενετικούς παράγοντες διακύμανσης του ΔΜΣ καθώς επίσης και στο ΔΜΣ μεταξύ των ατόμων μικρότερης και μεγαλύτερης γενετικής προδιάθεσης μεταξύ της μελέτης TEENAGE και της μετα-ανάλυσης (250) πιθανότατα οφείλεται στο μικρότερο μέγεθος του δείγματος της μελέτης TEENAGE.

Παρά την μεγάλη επιτυχία των μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος (397), το ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης (1,45%) του ΔΜΣ που αποδίδεται στις 32 γνωστές περιοχές του γονιδιώματος είναι μικρό (250). Μέρος της μη αποδοτέας κληρονομικότητας των κοινών πολυπαραγοντικών ασθενειών, όπως η παχυσαρκία, πιθανολογείται ότι οφείλεται στη συνεισφορά γενετικών παραγόντων χαμηλής συχνότητας (συχνότητα σπάνιου αλληλομόρφου: 0,5-5%) και των σπάνιων παραγόντων (συχνότητα αλληλομόρφου κινδύνου < 0,5%). Οι

γενετικοί παράγοντες αυτοί δεν είναι αρκετά συχνοί για να εντοπιστούν από τις τρέχουσες μικροσυστοιχίες σάρωσης του γονιδιώματος (315) (Εικόνα 4.1).



Εικόνα 4.1 Ικανότητα εντοπισμού γενετικών παραγόντων λαμβάνοντας υπόψιν την συχνότητα του αλληλομόρφου και το μέγεθος της επίδρασης (στο σχετικό κίνδυνο της νόσου). Οι μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος είναι ικανές να εντοπίσουν κοινές περιοχές (συχνότητα σπάνιου αλληλομόρφου >5%), οι οποίες συνήθως έχουν μικρό μέγεθος επίδρασης (κάτω δεξιά). Οι σπάνιοι πολυμορφισμοί (μεταλλάξεις) με μεγάλο μέγεθος επίδρασης είναι συνήθως υπεύθυνοι για την εμφάνιση ασθενειών Μενδελικής κληρονομικότητας (πάνω αριστερά), ενώ υπάρχουν ορισμένα ελάχιστα παραδείγματα πολυπαραγοντικών χαρακτηριστικών, τα οποία είναι το αποτέλεσμα της επίδρασης κοινών πολυμορφισμών με μεγάλο μέγεθος επίδρασης (πάνω δεξιά). Οι σπάνιοι πολυμορφισμοί με μικρό μέγεθος επίδρασης είναι δύσκολο να εντοπιστούν ακόμη και με τα πιο σύγχρονα μέσα τεχνολογίας (κάτω αριστερά). Σήμερα, οι μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος αποσκοπούν στον εντοπισμό πολυμορφισμών χαμηλής συχνότητας με ενδιάμεση επίδραση (μέση) (70). Το διάγραμμα αποτελεί προσαρμογή από το πρωτότυπο (70, 315, 398).

Επιπλέον, οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (copy number variants), οι οποίες αποτελούν αλληλουχίες του γονιδιώματος μήκους 1kb – 3Mb οι οποίες έχουν διαγραφεί ή αντιγραφεί σε διάφορους αριθμούς αντιγράφων και εμφανίζονται κατά μήκος του γονιδιώματος όχι όμως τόσο συχνά όσο οι πολυμορφισμοί, ίσως συνεισφέρουν στη γενετική αιτιολογία της παχυσαρκίας (70). Δύο από τους 32 γνωστούς πολυμορφισμούς κοντά στο NEGR1 (248) και στο GPRC5B (250) αποτελούν δείκτη για μία διαγραφή 45-kb και 21-kb αντίστοιχα. Μία διαγραφή 21-kb στο χρωμόσωμα 16p11.2 έχει συσχετιστεί με τη νοσογόνο παχυσαρκία (399, 400). Η διαγραφή αυτή περιλαμβάνει και τον πολυμορφισμό του SH2B1 (399), ο οποίος συσχετίστηκε με το ΔΜΣ (250).

Οι κατάλογοι των πολυμορφισμών με συχνότητα αλληλομόρφου μικρότερη ή ίση με 1% του προγράμματος 1000 Genomes (<http://www.1000genomes.org/>) θα συμβάλουν στον εντοπισμό παραγόντων με μικρότερη συχνότητα αλληλομόρφου καθώς και παραλλαγών αριθμού αντιγράφων. Επιπλέον, οι τεχνολογίες σάρωσης νέας γενιάς (next-generation sequencing), οι οποίες βασίζονται στην πλήρη καταγραφή της ακολουθίας είτε συγκεκριμένων περιοχών (πχ καταγραφή αλληλουχίας εξωνίων) είτε ολόκληρου του γονιδιώματος, αναμένεται να συμβάλουν επίσης στον εντοπισμό νέων γενετικών παραγόντων. Ακόμη, οι προαναφερθείσες προσεγγίσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διερεύνηση των ήδη γνωστών περιοχών του γονιδιώματος για την παχυσαρκία με στόχο τον εντοπισμό του αιτιολογικού παράγοντα (70).

Άλλες μεθοδολογικές προσεγγίσεις που έχουν προταθεί για τον εντοπισμό γενετικών παραγόντων για την παχυσαρκία περιλαμβάνουν την διεξαγωγή μελετών συσχέτισεων για δείκτες παχυσαρκίας μεγαλύτερης ευαισθησίας, όπως για παράδειγμα η λιπώδης μάζα (70). Οι Kilpelainen et al. (256) στην μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος εντόπισαν την περιοχή κοντά στο IRS1, η οποία συσχετίστηκε με το ποσοστό λιπώδους μάζας (όπως αυτό αξιολογήθηκε με τη μέθοδο DXA).

Μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος σε ενδιάμεσους φαινότυπους της παχυσαρκίας, όπως η ενεργειακή κατανάλωση και η ενεργειακή πρόσληψη, ίσως έχουν ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό και άλλων γενετικών περιοχών που σχετίζονται με την προδιάθεση της παχυσαρκίας. Η μεγαλύτερη πρόκληση, ωστόσο, σε τέτοιου είδους προσπάθειες είναι η ακρίβεια στην μέτρησή τους. Συχνά οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμησή τους διαφέρουν μεταξύ των μελετών και μεθοδολογικά προβλήματα ή η παρουσία ετερογένειας μπορεί να περιορίσουν σημαντικά την ισχύ (70). Στην μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης του γονιδιώματος για την σωματική δραστηριότητα, αν και ορισμένες περιοχές φάνηκε να συσχετίζονται με την σωματική δραστηριότητα, καμία δεν ξεπέρασε το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν κατώφλι σημαντικότητας (401).

Μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων ίσως οδηγήσουν στον εντοπισμό νέων περιοχών του γονιδιώματος για την παχυσαρκία, οι οποίες επηρεάζουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας μόνο μέσω της συνεργιστικής τους δράσης με κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για την παχυσαρκία, είναι παραδείγματος χάριν εμφανείς μόνο στα άτομα που εκτίθενται σε κάποιον περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου, όπως μη ισορροπημένη διατροφή ή/και έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Η μεγαλύτερη πρόκληση, ωστόσο, και σε αυτές τις μελέτες είναι η ακριβής αποτίμηση των περιβαλλοντικών παραγόντων και η εναρμόνιση των μεθοδολογιών μεταξύ των μελετών (70).

4.3.3 | ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΒΡΑΧΙΟΝΑ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΕΥΡΕΙΑΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ (371) & ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ TEENAGE

Στην ευρεία μετα-ανάλυση για τον εντοπισμό πολυμορφισμών για την περιφέρεια βραχίονα δεν εντοπίστηκε κάποιος πολυμορφισμός, η συσχέτιση του οποίου να ξεπερνάει το διορθωμένο κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p < 5,0 * 10^{-8}$), αν και η ισχύς της μετα-ανάλυσης για τον εντοπισμό κοινών πολυμορφισμών με μέτρια μεγέθη επίδρασης ήταν ίση με 90% (371). Πέντε από

τους έξι πολυμορφισμούς με ένδειξη συσχέτισης με την περιφέρεια βραχίονα τόσο στο σύνολο των ατόμων όσο και στα δύο φύλα χωριστά είχαν την ίδια κατεύθυνση και στα άτομα της μελέτης TEENAGE.

Επιπλέον, διερευνήθηκε η επίδραση του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO* στην περιφέρεια βραχίονα. Ακόμη και χωρίς έλεγχο για το ΔΜΣ, η επίδραση του πολυμορφισμού στην περιφέρεια βραχίονα ήταν οριακά σημαντική (τόσο στο σύνολο του δείγματος της μετα-ανάλυσης όσο και στα άτομα της μελέτης TEENAGE) (371). Δεδομένου ότι η περιοχή του *FTO* αποτελεί γνωστή περιοχή του γονιδιώματος για το ΔΜΣ και την παχυσαρκία τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά (244, 245), υποστηρίζοντας ότι η περιφέρεια βραχίονα αποτελεί δείκτη της μυϊκής μάζας, αλλά όχι της παχυσαρκίας (371).

4.4 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ – ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Στους εφήβους της μελέτης TEENAGE διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (32 πολυμορφισμοί) (250) και την παιδική παχυσαρκία (2 πολυμορφισμοί) (246) με τους προαναφερθέντες διατροφικούς παράγοντες στο ΔΜΣ πριν και μετά τον αποκλεισμό των υποαναφορέων και έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Αν και εντοπίστηκαν αρκετές αλληλεπιδράσεις γενετικών-διατροφικών παραγόντων στο ΔΜΣ στα άτομα της μελέτης TEENAGE, καμία από αυτές δεν ξεπέρασε το διορθωμένο για τον αριθμό των ελέγχων κατώφλι στατιστικής σημαντικότητας ($p > 5,0 \cdot 10^{-8}$).

4.4.1 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΝΩΣΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΔΜΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟ ΔΜΣ

Προηγούμενες μελέτες παιδιών και ενηλίκων διερεύνησαν κυρίως αλληλεπιδράσεις μεταξύ της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και της σύστασης της δίαιτας και του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO* σε δείκτες παχυσαρκίας (282, 332, 333, 335). Το αλληλόμορφο κινδύνου Α του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO* έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και πρόσληψη λιπιδίων στα παιδιά (264) καθώς επίσης και με μειωμένο αίσθημα κορεσμού (281). Ωστόσο, τα αποτελέσματα των μεγαλύτερων σε μέγεθος προοπτικών μελετών, δεν επιβεβαιώνουν την ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ του *FTO* με την ενεργειακή πρόσληψη ή/και την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών. Σύμφωνα με μία προοπτική μελέτη ενηλίκων, η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *FTO* με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών δεν ήταν σημαντική ούτε στο ΔΜΣ ούτε στην αλλαγή του σωματικού βάρους, υποδεικνύοντας ότι η επίδραση του *FTO* στους δείκτες παχυσαρκίας ενδεχομένως να μην επηρεάζεται από την σύσταση της δίαιτας (335). Επιπλέον, σε μία προοπτική μελέτη παιδιών, η αλληλεπίδραση

του *FTO* με την ενεργειακή πυκνότητα δεν ήταν στατιστικά σημαντική στο ποσοστό της λιπώδους μάζας τρία χρόνια αργότερα. Ωστόσο, η επίδραση της ενεργειακής πυκνότητας ήταν σημαντική στη λιπώδη μάζα υποδεικνύοντας ότι μία δίαιτα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας μπορεί να αποτελεί μία αποτελεσματική στρατηγική στην πρόληψη αύξησης της λιπώδους μάζας ανεξάρτητα από την επίδραση του *FTO* (331).

Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα ευρήματα, στη μελέτη *TEENAGE*, η αλληλεπίδραση του *FTO* με την ενεργειακή πρόσληψη καθώς και την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και διαιτητικών ινών δεν ήταν σημαντική στο ΔΜΣ. Επιπλέον, και οι αλληλεπιδράσεις του *FTO* με τους άλλους διατροφικούς παράγοντες δεν ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ. Ενδεχομένως, οι αλληλεπιδράσεις αυτές να ήταν πολύ ασθενείς με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτός ο εντοπισμός τους ή και τέτοιες αλληλεπιδράσεις να μην υπάρχουν, υποδεικνύοντας ότι ορισμένες διατροφικές συμπεριφορές, όπως για παράδειγμα η συχνή κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινού ή/και οικογενειακών γευμάτων καθώς και η μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση συμπεριφορών, όπως αυτές εκτιμήθηκαν ολιστικά με την χρήση των δεικτών, να συμβάλουν σε μικρότερο ΔΜΣ ανεξαρτήτως της επίδρασης του *FTO*.

Η αλληλεπιδράσεις, ωστόσο, των πολυμορφισμών των *MC4R*, *NEGR1* και *PRKD1* με την συνολική ενεργειακή πρόσληψη ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ, αλλά το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν σχεδόν μηδενικό. Η αλληλεπίδραση των πολυμορφισμών δεικτών των *FAIM2* και *SLC39A8* με την πρόσληψη πρωτεϊνών ήταν επίσης σημαντική στο ΔΜΣ. Η αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνών υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου του *FAIM2* συσχετίστηκε με την μείωση του ΔΜΣ. Μάλιστα, αν και η επίδραση του πολυμορφισμού του *FAIM2* ήταν σημαντική στο ΔΜΣ στο σύνολο των ατόμων, η επίδρασή του παρέμεινε σημαντική μόνο στα άτομα με χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεϊνών και το μέγεθος της ήταν μεγαλύτερο. Ωστόσο, το ακριβώς αντίθετο παρατηρήθηκε για τον πολυμορφισμό του *SLC39A8*. Τέλος, και η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *KCTD15* με την πρόσληψη διαιτητικών ινών ήταν σημαντική στο ΔΜΣ, υποδεικνύοντας ότι η μεγαλύτερη πρόσληψη διαιτητικών

ινών υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου συσχετίστηκε με μικρότερο ΔΜΣ. Πράγματι, στα ομόζυγα άτομα για τον αλληλόμορφο κινδύνου του *KCTD15* η πρόσληψη διαιτητικών ινών συσχετίστηκε αρνητικά με το ΔΜΣ.

Οι αλληλεπιδράσεις του πολυμορφισμού του *SLC39A8* με την πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών και την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών ήταν σημαντικές στο ΔΜΣ. Πιο αναλυτικά, η αύξηση της πρόσληψης επεξεργασμένων δημητριακών υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ. Η επίδραση του πολυμορφισμού ήταν σημαντική στο ΔΜΣ μόνο στα άτομα με μεγαλύτερη πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών. Αντιθέτως, η επίδραση του πολυμορφισμού στο ΔΜΣ ήταν σημαντική μόνο στα άτομα με μικρή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών.

Επιπλέον, η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *TMEM160* με την κατανάλωση αναψυκτικών και φρουτοποτών ήταν σημαντική στο ΔΜΣ. Αύξηση της κατανάλωσης αναψυκτικών και φρουτοποτών υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου φάνηκε να συσχετίζεται με μείωση του ΔΜΣ. Ωστόσο, το αλληλομόρφο κινδύνου του πολυμορφισμού αυτού, σύμφωνα με την μετα-ανάλυση του GIANT consortium (250), συσχετίστηκε με μείωση του ΔΜΣ στα άτομα της μελέτης TEENAGE, το οποίο εξηγεί και την προαναφερθείσα συσχέτιση. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός αυτό, στα ομόζυγα άτομα για τον κοινό αλληλόμορφο σύμφωνα με την μετα-ανάλυση του GIANT consortium (250) ή στα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου (αφού στην μελέτη TEENAGE το κοινό αλληλόμορφο συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ), η αυξημένη πρόσληψη αναψυκτικών συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ.

Οι αλληλεπιδράσεις των πολυμορφισμών των *MTCH2*, *TNNI3K*, *SLC39A8* και *TMEM160* με την κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό ήταν οριακά σημαντικές στο ΔΜΣ. Ωστόσο, στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά γονότυπο για κάθε πολυμορφισμό φάνηκε ότι η συχνότερη κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό

συσχετίστηκε με μείωση του ΔΜΣ μόνο στα ομόζυγα άτομα για το κοινό αλληλόμορφο (εξαίρεση ίσως αποτελεί ο πολυμορφισμός του *TMEM160* για τους προαναφερθέντες λόγους), ενώ στους φορείς των αλληλομόρφων κινδύνου η επίδραση του γεύματος τύπου πρωινό δεν ήταν σημαντική.

Οι αλληλεπιδράσεις των *GPRC5BC*, *TNNI3K* και *TMEM160* με την κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων ήταν επίσης σημαντικές στο ΔΜΣ. Η συχνότερη κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων – σε αντίθεση με την κατανάλωση γεύματος τύπου πρωινό – συσχετίστηκε με μείωση του ΔΜΣ στους φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου των πολυμορφισμών αυτών των γενετικών περιοχών. Μάλιστα, η επίδραση του πολυμορφισμού του *GPRC5BC* στο ΔΜΣ αν και δεν ήταν σημαντική στο σύνολο των ατόμων, παρατηρήθηκε ότι ήταν σημαντική μόνο στα άτομα με λιγότερο συχνή κατανάλωση οικογενειακών γευμάτων.

Οι αλληλεπιδράσεις των πολυμορφισμών των *GNPDA2* και *FAIM2* με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ήταν σημαντική στο ΔΜΣ. Η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων αυτού του τύπου υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου για κάθε πολυμορφισμό συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ. Η αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ μόνο στα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού του *GNPDA2*. Η επίδραση του πολυμορφισμού του *FAIM2* φάνηκε να είναι σημαντική στο ΔΜΣ μόνο στα άτομα με συχνότερη κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood.

Μεμονωμένα η επίδραση ενός διατροφικού παράγοντα, άρα και η αλληλεπίδρασή του με γενετικούς παράγοντες, ενδεχομένως να είναι αρκετά ασθενής για να μπορέσει να ανιχνευθεί (181). Για τους λόγους αυτούς στα άτομα της μελέτης TEENAGE διερευνήθηκαν και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών παραγόντων και των δύο διατροφικών δεικτών. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *TMEM160* και με τους δύο δείκτες (*OPS* και *KIDMED*) ήταν σημαντική στο ΔΜΣ. Και για τις δύο περιπτώσεις, η μεγαλύτερου βαθμού

υιοθέτηση του εκάστοτε δείκτη συσχετίστηκε με μείωση του ΔΜΣ στους φορείς του κοινού αλληλομόρφου– σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Speliotes et al. (250)– ή του αλληλομόρφου κινδύνου – σύμφωνα με την κατεύθυνση της επίδρασης που παρατηρήθηκε στα άτομα της μελέτης TEENAGE.

Συνοψίζοντας, στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE παρατηρήθηκαν αρκετές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γενετικών και των διατροφικών παραγόντων που επιλέχθηκαν προς διερεύνηση, οι οποίες ήταν τουλάχιστον οριακά σημαντικές στο ΔΜΣ. Η πλειονότητα τόσο των γενετικών όσο και των διατροφικών αυτών παραγόντων δεν έχουν διερευνηθεί με την μορφή αλληλεπιδράσεων σε άλλες μελέτες είτε παιδιών είτε ενηλίκων με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή η σύγκριση των προαναφερθέντων ευρημάτων με αυτά άλλων μελετών. Η ισχύς της μελέτης για τον εντοπισμό μικρών ή μέτριων μεγεθών αλληλεπιδράσεων μεταξύ διατροφικών και γενετικών παραγόντων ήταν μικρή στο σύνολο του δείγματος και περιορίστηκε ακόμη περισσότερο όταν από τις αναλύσεις αποκλείστηκαν οι υπο-αναφορές (περίπου το 30% του συνολικού δείγματος). Ωστόσο, ακόμη και διπλασιασμός του δείγματος της μελέτης θα είχε ως αποτέλεσμα μόνο μία μικρή αύξηση της ισχύος της μελέτης. Για τους λόγους αυτούς, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γενετικών και διατροφικών παραγόντων που εντοπίστηκαν, θα πρέπει να διερευνηθούν και επαληθευθούν σε επιπλέον και μεγαλύτερες μελέτες ή και μετα-αναλύσεις μελετών, στις οποίες θα εξασφαλίζεται η απαραίτητη ισχύς.

Προηγούμενες μετα-αναλύσεις μελετών στις οποίες διερευνήθηκαν αλληλεπιδράσεις γενετικών και διατροφικών παραγόντων έχουν δείξει ότι αν και σε ορισμένες από τις μελέτες παρατηρούνται οριακά σημαντικές συνήθως αλληλεπιδράσεις, αυτές δεν επιβεβαιώνονται πάντα στην μετα-ανάλυση όλων των μελετών. Παραδείγματος χάριν, στην μετα-ανάλυση των ομάδων διατροφής του CHARGE consortium (402) 51.289 υγείων ενήλικων και παιδιών, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ κοινών πολυμορφισμών για τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης (403) και του διατροφικού δείκτη ‘Healthy Diet Score’ (αξιολογεί την υιοθέτηση ισορροπημένης διατροφής), δεν ήταν σημαντικές στα επίπεδα

γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Σύμφωνα με τα ευρήματα, ωστόσο, της μελέτης GENDAI, που συμμετείχε στην μετα-ανάλυση, η αλληλεπίδραση ορισμένων πολυμορφισμών (*PROX1*, *G6PC2*, *SLC2A2* και *MTNR1B*) με τον δείκτη ‘Healthy Diet Score’ ήταν οριακά σημαντική στη συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας (402). Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι οι συσχετίσεις που παρατηρούνται σε μικρότερης κλίμακας μελέτες, άρα και μικρότερης ισχύος, σε οριακό επίπεδο σημαντικότητας είναι πιθανό να είναι ψευδώς-θετικές ή/και ψευδώς-αρνητικές.

4.4.2 | ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗΣ GRS-34 ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟ ΔΜΣ

Όπως προαναφέρθηκε, το μικρό μέγεθος των επιδράσεων των διατροφικών παραγόντων ενδεχομένως να περιορίζει την ισχύ της μελέτης για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων. Κατά αντιστοιχία, και το μικρό ή μέτριο μέγεθος των επιδράσεων των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ και την παιδική παχυσαρκία ενδεχομένως να δυσχεραίνει επιπλέον τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων. Στην μετα-ανάλυση των Qi *et al.* (336) η αλληλεπίδραση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης (άθροισμα των αλληλομόρφων κινδύνου των 32 κοινών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ σταθμισμένο για το μέγεθος της επίδρασης του κάθε πολυμορφισμού) με την κατανάλωση αναψυκτικών και ζαχαρωδών ποτών συσχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου παχυσαρκίας και του ΔΜΣ. Στα άτομα με κατανάλωση αναψυκτικών μεγαλύτερη της μίας μερίδας/ημέρα, η αθροιστική επίδραση των πολυμορφισμών στον κίνδυνο παχυσαρκίας και στο ΔΜΣ ήταν σχεδόν διπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε στα άτομα με μικρότερη κατανάλωση αναψυκτικών/ημέρα, υποδεικνύοντας ότι τα άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση στην παχυσαρκία ίσως παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις αρνητικές επιδράσεις της κατανάλωσης αναψυκτικών στο ΔΜΣ (336).

Κατ’ αντιστοιχία, στα άτομα της μελέτης TEENAGE, η αλληλεπίδραση του GRS-34 με τη συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ήταν

σημαντική στο ΔΜΣ και η συχνότερη κατανάλωση γευμάτων αυτού του τύπου υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου του δείκτη GRS-34 συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ. Στις στρωματοποιημένες αναλύσεις ανά κατηγορία συχνότητας κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood, η επίδραση του GRS-34 στο ΔΜΣ ήταν σημαντική μόνο στα άτομα που δήλωσαν συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood (≥ 1 φορά/εβδομάδα) και η αύξηση του GRS-34 κατά πέντε αλληλόμορφα κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ κατά $1,26 \pm 0,33 \text{ kg/m}^2$. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη σε περισσότερα από 10.000 παιδιά και εφήβους, η συχνότερη κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood συσχετίστηκε με υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, υψηλότερη πρόσληψη ολικών και κορεσμένων λιπιδίων καθώς και μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών υποδεικνύοντας ότι η συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ίσως επηρεάζει τον κίνδυνο της παιδικής παχυσαρκίας μέσω της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης και της χαμηλότερης ποιότητας της διατροφής (404).

4.5 | ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ & ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνευθούν λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς και τα πλεονεκτήματά της. Ο συγχρονικός σχεδιασμός της, αν και δεν επιτρέπει την διεξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων αναφορικά με τις συσχετίσεις διατροφικών παραγόντων και δεικτών παχυσαρκίας ή πιθανά οφέλη στην υγεία των ατόμων από την μεγαλύτερου βαθμού υιοθέτηση των ολιστικών δεικτών, μπορούν να υποδείξουν τους παράγοντες για τους οποίους μπορεί να πραγματοποιηθούν άλλου τύπου μελέτες, όπως μελέτες παρέμβασης. Επιπλέον, αν και όλες οι αναλύσεις διεξήχθησαν ελέγχοντας για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η πιθανότητα επιπλέον συγχυτικών παραγόντων εξακολουθεί να υφίσταται.

Ορισμένα διατροφικά χαρακτηριστικά, όπως οι διατροφικές συνήθειες, εκτιμήθηκαν με τη χρήση ερωτηματολογίων. Αν και η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των αυτοδηλούμενων δεδομένων από τα παιδιά έχει αμφισβητηθεί (405, 406), η εκτίμηση αυτών των χαρακτηριστικών με άλλες περισσότερο ακριβείς μεθόδους, όπως άμεση παρατήρηση των γευματικών συνηθειών και συμπεριφορών, δεν είναι εφικτή σε μελέτες μεγάλης κλίμακας όπως η μελέτη TEENAGE. Η διατροφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση δύο μη διαδοχικών ανακλήσεων 24ωρου. Οι ανακλήσεις 24ωρου έχουν το πλεονέκτημα της γρήγορης εφαρμογής ενώ παράλληλα δεν κουράζουν τους ερωτώμενους και έτσι διακρίνονται από υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης χωρίς να επηρεάζουν τη συνήθη διαιτητική πρόσληψη. Αν και οι πολλαπλές ανακλήσεις 24ωρου ίσως αποτυπώνουν ακριβέστερα την μακροχρόνια και συνήθη διαιτητική πρόσληψη, ο μεγαλύτερος αριθμός των ανακλήσεων ενέχει άλλους κινδύνους, όπως η ανία και η κούραση των ερωτώμενων ή/και συστηματικά ερευνητικά λάθη (383). Επιπλέον, ορισμένοι συμμετέχοντες ίσως υποεκτίμησαν ή υπερεκτίμησαν την διαιτητική τους πρόσληψη. Ωστόσο, αναγνωρίζοντας ότι η υπο-αναφορά της διαιτητικής πρόσληψης μπορεί να

αποτελέσει έναν ισχυρό παράγοντα σφάλματος (81), όλες οι αναλύσεις στις οποίες περιλαμβάνονταν διατροφικοί παράγοντες διεξήχθησαν στο σύνολο των ατόμων καθώς επίσης και μόνο στα άτομα με αληθοφανείς αναφορές της διαιτητικής πρόσληψης.

Αναφορικά με τα ευρήματα της επίδρασης των γενετικών παραγόντων στους δείκτες παχυσαρκίας, ο μεγαλύτερος περιορισμός ήταν το μέγεθος του δείγματος. Το μικρό μέγεθος είχε ως αποτέλεσμα την μη εξασφάλιση της απαραίτητης ισχύος της μελέτης όχι μόνο για τον εντοπισμό νέων κοινών περιοχών του γονιδιώματος με μέτρια μεγέθη επίδρασης σε δείκτες παχυσαρκίας στους εφήβους σε διορθωμένο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, αλλά και για την επιβεβαίωση ήδη γνωστών πολυμορφισμών. Το μέγεθος των επιδράσεων των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) θα απαιτούσε ένα δείγμα που θα κυμαίνονταν από μερικές χιλιάδες σε μερικές εκατοντάδες χιλιάδες άτομα για την εξασφάλιση ισχύος ίσης ή μεγαλύτερης του 80% για την επιβεβαίωση των συσχετίσεων. Παρ' όλα αυτά, η κατεύθυνση της επίδρασης της πλειονότητας των πολυμορφισμών καθώς και η αθροιστική τους επίδραση επιβεβαιώθηκαν υποδεικνύοντας ότι η μελέτη TEENAGE αποτελεί μία μελέτη στην οποία μπορεί να μελετηθεί η επίδραση των γενετικών παραγόντων στην παιδική και εφηβική παχυσαρκία.

Τέλος, ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της παρούσας διατριβής αποτελεί ο εκτενής έλεγχος που πραγματοποιήθηκε για τον εντοπισμό πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) με διατροφικούς παράγοντες, που έχουν διερευνηθεί στην παιδική παχυσαρκία (72), στο ΔΜΣ των εφήβων. Η ισχύς της μελέτης για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων με μικρά ή μέτρια μεγέθη επίδρασης μεταξύ διατροφικών και γενετικών παραγόντων ήταν επίσης μικρή. Ωστόσο, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η περιορισμένη ισχύς, οι αλληλεπιδράσεις του δείκτη γενετικής προδιάθεσης με του διατροφικούς παράγοντες, οι οποίες ίσως ότι διακρίνονται από μεγαλύτερα μεγέθη επίδρασης και έτσι ίσως είναι ευκολότερα ανιχνεύσιμες, μελετήθηκαν επίσης.

4.6 | ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Η διερεύνηση αλληλεπιδράσεων γενετικών-διατροφικών παραγόντων πιθανολογείται ότι θα δώσει απαντήσεις σε ένα εύρος ερωτημάτων, που περιλαμβάνουν τόσο την επίδραση των διατροφικών παραγόντων στους δείκτες παχυσαρκίας όσο και την επίδραση των γενετικών παραγόντων, και θα συμβάλει στην διαλεύκανση των βιολογικών μηχανισμών της παχυσαρκίας (70, 324). Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε εκτενής έλεγχος για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γνωστών πολυμορφισμών για το ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) καθώς επίσης και με τον δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 με διατροφικούς παράγοντες, που έχουν διερευνηθεί στην παιδική παχυσαρκία (72), στο ΔΜΣ των εφήβων.

Η αλληλεπίδραση του δείκτη γενετικής προδιάθεσης GRS-34 με την συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ήταν σημαντική στο ΔΜΣ και η συχνότερη κατανάλωση γευμάτων αυτού του τύπου υπό την παρουσία κάθε επιπλέον αλληλομόρφου κινδύνου συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ. Επιπλέον, η επίδραση του GRS-34 στο ΔΜΣ ήταν σημαντική μόνο στα άτομα που δήλωσαν συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood και η αύξηση του GRS-34 συσχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ. Τα ευρήματα αυτά ίσως υποδεικνύουν ότι τα άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση για την παχυσαρκία ενδεχομένως να παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην επίδραση αυτή, ενώ αποφυγή τέτοιου είδους διατροφικών συμπεριφορών θα μπορούσε ενδεχομένως να συμβάλει στην πρόληψη και αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ακόμη και στα άτομα με αυξημένη γενετική προδιάθεση.

Η συχνή κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood ίσως επηρεάζει τον κίνδυνο της παιδικής παχυσαρκίας μέσω της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης και της χαμηλότερης ποιότητας της διατροφής(72, 404), ενώ παράλληλα συνοδεύεται και από άλλες διατροφικές συμπεριφορές οι οποίες

οδηγούν σε επιπλέον αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης (404). Ωστόσο, δεν είναι σαφές αν οι παράγοντες που συνδέουν την κατανάλωση γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood με την παχυσαρκία τροποποιούν την επίδραση των γενετικών παραγόντων. Καθώς οι βιολογικές λειτουργίες των περισσότερων γνωστών περιοχών του γονιδιώματος για τον ΔΜΣ (250) και την παιδική παχυσαρκία (246) δεν έχουν διασαφηνιστεί και λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη ισχύ της μελέτης, οι υποκείμενοι μηχανισμοί της αλληλεπίδρασης μεταξύ του δείκτη γενετικής προδιάθεσης για την παχυσαρκία και της κατανάλωσης γευμάτων σε εστιατόρια/fastfood – αν υφίσταται – θα πρέπει να διαλευκανθούν σε μελλοντικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report series. Geneva, 1997.
2. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr* 2001;131:1589S-95S.
3. Macdonald FC. Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet* 1986;1:1043.
4. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
5. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
6. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72:490-5.
7. McCarthy HD, Ellis SM, Cole TJ. Central overweight and obesity in British youth aged 11-16 years: cross sectional surveys of waist circumference. *BMJ* 2003;326:624.
8. Maffeis C, Banzato C, Talamini G. Waist-to-height ratio, a useful index to identify high metabolic risk in overweight children. *J Pediatr* 2008;152:207-13.
9. Weili Y, He B, Yao H, et al. Waist-to-height ratio is an accurate and easier index for evaluating obesity in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:748-52.
10. Heyward VH, Wagner DR. Applied body composition assessment, second edition. Human Kinetics., 2004.
11. Chomtho S, Fewtrell MS, Jaffe A, Williams JE, Wells JC. Evaluation of arm anthropometry for assessing pediatric body composition: evidence from healthy and sick children. *Pediatr Res* 2006;59:860-5.
12. Mazicioglu MM, Hatipoglu N, Ozturk A, Cicek B, Ustunbas HB, Kurtoglu S. Waist circumference and mid-upper arm circumference in evaluation of obesity in children aged between 6 and 17 years. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:144-50.
13. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, 2010.
14. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int Pediatr Obes* 2006;1:11-25.
15. Currie C, Zanotti C, Morgan A, et al. Social determinants of health and well-being among young people. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: international report from the 2009/2010 survey. Copenhagen, 2012.

16. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:483-90.
17. Tzotzas T, Kapantais E, Tziomalos K, et al. Epidemiological survey for the prevalence of overweight and abdominal obesity in Greek adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1718-22.
18. Kyriazis I, Rekleiti M, Saridi M, et al. Prevalence of obesity in children aged 6-12 years in Greece: nutritional behaviour and physical activity. *Arch Med Sci* 2012;8:859-64.
19. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Kavouras SA, et al. Eleven-year prevalence trends of obesity in Greek children: first evidence that prevalence of obesity is leveling off. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:161-6.
20. Sjoberg A, Lissner L, Albertsson-Wikland K, Marild S. Recent anthropometric trends among Swedish school children: evidence for decreasing prevalence of overweight in girls. *Acta Paediatr* 2008;97:118-23.
21. WHO. *Reducing risks, promoting healthy life. World Health Report 2002*. . Geneva, 2005.
22. Daniels SR. Complications of obesity in children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33 Suppl 1:S60-5.
23. Bokor S, Frelut ML, Vania A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008;3 Suppl 2:3-8.
24. Ball GD, Huang TT, Gower BA, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and beta-cell function during puberty. *J Pediatr* 2006;148:16-22.
25. Steinberger J, Moran A, Hong CP, Jacobs DR, Jr., Sinaiko AR. Adiposity in childhood predicts obesity and insulin resistance in young adulthood. *J Pediatr* 2001;138:469-73.
26. de Onis M, Martinez-Costa C, Nunez F, Nguefack-Tsague G, Montal A, Brines J. Association between WHO cut-offs for childhood overweight and obesity and cardiometabolic risk. *Public Health Nutr* 2012:1-6.
27. Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, et al. Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study. *Diabet Med* 2008;25:65-72.
28. Kwiterovich PO, Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4200-9.
29. Manios Y, Yiannakouris N, Papoutsakis C, et al. Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *Am J Hum Biol* 2004;16:639-47.
30. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002;40:441-7.
31. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183-91.
32. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:523-9.

33. Neade KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004;114:104-8.
34. Manios Y, Moschonis G, Chrousos GP, et al. The double burden of obesity and iron deficiency on children and adolescents in Greece: the Healthy Growth Study. *J Hum Nutr Diet* 2012.
35. McClung JP, Karl JP. Iron deficiency and obesity: the contribution of inflammation and diminished iron absorption. *Nutr Rev* 2009;67:100-4.
36. Bau AM, Ernert A, Schenk L, et al. Is there a further acceleration in the age at onset of menarche? A cross-sectional study in 1840 school children focusing on age and bodyweight at the onset of menarche. *Eur J Endocrinol* 2009;160:107-13.
37. Mamun AA, Hayatbakhsh MR, O'Callaghan M, Williams G, Najman J. Early overweight and pubertal maturation--pathways of association with young adults' overweight: a longitudinal study. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:14-20.
38. Taylor ED, Theim KR, Mirch MC, et al. Orthopedic complications of overweight in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;117:2167-74.
39. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406-15.
40. Danielsen YS, Stormark KM, Nordhus IH, et al. Factors associated with low self-esteem in children with overweight. *Obes Facts* 2012;5:722-33.
41. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, et al. Rates of psychiatric disorders in a clinical study group of adolescents with extreme obesity and in obese adolescents ascertained via a population based study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1707-14.
42. Pine DS, Goldstein RB, Wolk S, Weissman MM. The association between childhood depression and adulthood body mass index. *Pediatrics* 2001;107:1049-56.
43. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993;22:167-77.
44. Must A. Does overweight in childhood have an impact on adult health? *Nutr Rev* 2003;61:139-42.
45. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 Suppl 1:4-104.
46. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
47. Kvaavik E, Tell GS, Klepp KI. Predictors and tracking of body mass index from adolescence into adulthood: follow-up of 18 to 20 years in the Oslo Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1212-8.
48. Al Mamun A, Cramb SM, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Childhood overweight status predicts diabetes at age 21 years: a follow-up study. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1255-61.
49. Morrison JA, Glueck CJ, Horn PS, Wang P. Childhood predictors of adult type 2 diabetes at 9- and 26-year follow-ups. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:53-60.

50. Lawlor DA, Davey Smith G, Clark H, Leon DA. The associations of birthweight, gestational age and childhood BMI with type 2 diabetes: findings from the Aberdeen Children of the 1950s cohort. *Diabetologia* 2006;49:2614-7.
51. Hypponen E, Power C, Smith GD. Prenatal growth, BMI, and risk of type 2 diabetes by early midlife. *Diabetes Care* 2003;26:2512-7.
52. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. *Diabetologia* 2003;46:190-4.
53. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2010;122:1604-11.
54. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Changes in risk variables of metabolic syndrome since childhood in pre-diabetic and type 2 diabetic subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care* 2008;31:2044-9.
55. Tirosh A, Shai I, Afek A, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* 2011;364:1315-25.
56. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111-8.
57. Falkstedt D, Hemmingsson T, Rasmussen F, Lundberg I. Body mass index in late adolescence and its association with coronary heart disease and stroke in middle age among Swedish men. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:777-83.
58. Bjorge T, Engeland A, Tverdal A, Smith GD. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol* 2008;168:30-7.
59. Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Batty GD, Rasmussen F. Association of body size and muscle strength with incidence of coronary heart disease and cerebrovascular diseases: a population-based cohort study of one million Swedish men. *Int J Epidemiol* 2009;38:110-8.
60. Israeli E, Korzets Z, Tekes-Manova D, et al. Blood-pressure categories in adolescence predict development of hypertension in accordance with the European guidelines. *Am J Hypertens* 2007;20:705-9.
61. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;151:1007-19.
62. Barker DJ, Forsen T, Eriksson JG, Osmond C. Growth and living conditions in childhood and hypertension in adult life: a longitudinal study. *J Hypertens* 2002;20:1951-6.
63. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008-12.
64. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.

65. Mutch DM, Clement K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2006;2:e188.
66. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804-14.
67. French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health* 2001;22:309-35.
68. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet* 2011;378:838-47.
69. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 2010;303:235-41.
70. Loos RJ. The genetic determinants of common obesity-susceptibility. In: Symonds ME, ed. *Adipose tissue biology*. New York: Springer Science, 2012.
71. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S164-92.
72. Newby PK. Are dietary intakes and eating behaviors related to childhood obesity? A comprehensive review of the evidence. *J Law Med Ethics* 2007;35:35-60.
73. Kelishadi R, Pour MH, Sarraf-Zadegan N, et al. Obesity and associated modifiable environmental factors in Iranian adolescents: Isfahan Healthy Heart Program - Heart Health Promotion from Childhood. *Pediatr Int* 2003;45:435-42.
74. Ball GD, Marshall JD, McCargar LJ. Physical activity, aerobic fitness, self-perception, and dietary intake in at risk of overweight and normal weight children. *Can J Diet Pract Res* 2005;66:162-9.
75. McGloin AF, Livingstone MB, Greene LC, et al. Energy and fat intake in obese and lean children at varying risk of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:200-7.
76. Magarey AM, Daniels LA, Boulton TJ, Cockington RA. Does fat intake predict adiposity in healthy children and adolescents aged 2-15 y? A longitudinal analysis. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:471-81.
77. Jago R, Baranowski T, Baranowski JC, Thompson D, Greaves KA. BMI from 3-6 y of age is predicted by TV viewing and physical activity, not diet. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:557-64.
78. Newby PK, Peterson KE, Berkey CS, Leppert J, Willett WC, Colditz GA. Dietary composition and weight change among low-income preschool children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:759-64.
79. Grant AM, Ferguson EL, Toafa V, Henry TE, Guthrie BE. Dietary factors are not associated with high levels of obesity in New Zealand Pacific preschool children. *J Nutr* 2004;134:2561-5.
80. Gillis LJ, Kennedy LC, Gillis AM, Bar-Or O. Relationship between juvenile obesity, dietary energy and fat intake and physical activity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:458-63.
81. Huang TT, Howarth NC, Lin BH, Roberts SB, McCrory MA. Energy intake and meal portions: associations with BMI percentile in U.S. children. *Obes Res* 2004;12:1875-85.

82. Atkin LM, Davies PS. Diet composition and body composition in preschool children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:15-21.
83. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, et al. Activity, dietary intake, and weight changes in a longitudinal study of preadolescent and adolescent boys and girls. *Pediatrics* 2000;105:E56.
84. Johnson-Down L, O'Loughlin J, Koski KG, Gray-Donald K. High prevalence of obesity in low income and multiethnic schoolchildren: a diet and physical activity assessment. *J Nutr* 1997;127:2310-5.
85. Maffei C, Pinelli L, Schutz Y. Fat intake and adiposity in 8 to 11-year-old obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:170-4.
86. Hassapidou M, Fotiadou E, Maglara E, Papadopoulou SK. Energy intake, diet composition, energy expenditure, and body fatness of adolescents in northern Greece. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:855-62.
87. Bandini LG, Schoeller DA, Cyr HN, Dietz WH. Validity of reported energy intake in obese and nonobese adolescents. *Am J Clin Nutr* 1990;52:421-5.
88. Livingstone MB, Prentice AM, Coward WA, et al. Validation of estimates of energy intake by weighed dietary record and diet history in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1992;56:29-35.
89. Collins CE, Watson J, Burrows T. Measuring dietary intake in children and adolescents in the context of overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)* 2009;34:1103-15.
90. Livingstone MB, Robson PJ, Wallace JM. Issues in dietary intake assessment of children and adolescents. *Br J Nutr* 2004;92 Suppl 2:S213-22.
91. Doucet E, Tremblay A. Food intake, energy balance and body weight control. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:846-55.
92. Willett WC. Is dietary fat a major determinant of body fat? *Am J Clin Nutr* 1998;67:556S-562S.
93. Maillard G, Charles MA, Lafay L, et al. Macronutrient energy intake and adiposity in non obese prepubertal children aged 5-11 y (the Fleurbaix Laventie Ville Sante Study). *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1608-17.
94. Skinner JD, Bounds W, Carruth BR, Morris M, Ziegler P. Predictors of children's body mass index: a longitudinal study of diet and growth in children aged 2-8 y. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:476-82.
95. Ortega RM, Requejo AM, Andres P, Lopez-Sobaler AM, Redondo R, Gonzalez-Fernandez M. Relationship between diet composition and body mass index in a group of Spanish adolescents. *Br J Nutr* 1995;74:765-73.
96. Azizi F, Allahverdian S, Mirmiran P, Rahmani M, Mohammadi F. Dietary factors and body mass index in a group of Iranian adolescents: Tehran lipid and glucose study-2. *Int J Vitam Nutr Res* 2001;71:123-7.
97. Carruth BR, Skinner JD. The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:559-66.
98. Davies PS. Diet composition and body mass index in pre-school children. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:443-8.

99. Greene-Finestone LS, Campbell MK, Evers SE, Gutmanis IA. Adolescents' low-carbohydrate-density diets are related to poorer dietary intakes. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1783-8.
100. Robertson SM, Cullen KW, Baranowski J, Baranowski T, Hu S, de Moor C. Factors related to adiposity among children aged 3 to 7 years. *J Am Diet Assoc* 1999;99:938-43.
101. Gibson LJ, Peto J, Warren JM, dos Santos Silva I. Lack of evidence on diets for obesity for children: a systematic review. *Int J Epidemiol* 2006;35:1544-52.
102. Alvina M, Araya H. Rapid carbohydrate digestion rate produced lesser short-term satiety in obese preschool children. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:637-42.
103. Warren JM, Henry CJ, Simonite V. Low glycemic index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics* 2003;112:e414.
104. Buyken AE, Cheng G, Gunther AL, Liese AD, Remer T, Karaolis-Danckert N. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, added sugar intake, or fiber intake to the development of body composition between ages 2 and 7 y. *Am J Clin Nutr* 2008;88:755-62.
105. Kimm SY. The role of dietary fiber in the development and treatment of childhood obesity. *Pediatrics* 1995;96:1010-4.
106. Nicklas TA, Myers L, Berenson GS. Dietary fiber intake of children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1995;96:988-94.
107. Pereira MA, Ludwig DS. Dietary fiber and body-weight regulation. Observations and mechanisms. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:969-80.
108. Stevens J. Does dietary fiber affect food intake and body weight? *J Am Diet Assoc* 1988;88:939-42, 945.
109. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1392-8.
110. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999;281:1998-2004.
111. Cheng G, Karaolis-Danckert N, Libuda L, Bolzenius K, Remer T, Buyken AE. Relation of dietary glycemic index, glycemic load, and fiber and whole-grain intakes during puberty to the concurrent development of percent body fat and body mass index. *Am J Epidemiol* 2009;169:667-77.
112. Steffen LM, Jacobs DR, Jr., Murtaugh MA, et al. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol* 2003;158:243-50.
113. Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, et al. Breakfast cereal is associated with a lower prevalence of obesity among 10-12-year-old children: the PANACEA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:606-12.
114. Kafatos A, Linardakis M, Bertsiyas G, Mammias I, Fletcher R, Bervanaki F. Consumption of ready-to-eat cereals in relation to health and diet indicators among school adolescents in Crete, Greece. *Ann Nutr Metab* 2005;49:165-72.

115. Hanley AJ, Harris SB, Gittelsohn J, Wolever TM, Saksvig B, Zinman B. Overweight among children and adolescents in a Native Canadian community: prevalence and associated factors. *Am J Clin Nutr* 2000;71:693-700.
116. Diethelm K, Jankovic N, Moreno LA, et al. Food intake of European adolescents in the light of different food-based dietary guidelines: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr* 2012;15:386-98.
117. Lin BH, Morrison RM. Higher fruit consumption linked with lower body mass index. *Food Reviews* 2002;25:28-32.
118. Baric IC, Cvjetic S, Satalic Z. Dietary intakes among Croatian schoolchildren and adolescents. *Nutr Health* 2001;15:127-38.
119. Neumark-Sztainer D, Story M, Resnick MD, Blum RW. Correlates of inadequate fruit and vegetable consumption among adolescents. *Prev Med* 1996;25:497-505.
120. Bandini LG, Vu D, Must A, Cyr H, Goldberg A, Dietz WH. Comparison of high-calorie, low-nutrient-dense food consumption among obese and non-obese adolescents. *Obes Res* 1999;7:438-43.
121. Boutelle K, Neumark-Sztainer D, Story M, Resnick M. Weight control behaviors among obese, overweight, and nonoverweight adolescents. *J Pediatr Psychol* 2002;27:531-40.
122. Tanasescu M, Ferris AM, Himmelgreen DA, Rodriguez N, Perez-Escamilla R. Biobehavioral factors are associated with obesity in Puerto Rican children. *J Nutr* 2000;130:1734-42.
123. Field AE, Gillman MW, Rosner B, Rockett HR, Colditz GA. Association between fruit and vegetable intake and change in body mass index among a large sample of children and adolescents in the United States. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:821-6.
124. Rockett HR, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Cross-sectional measurement of nutrient intake among adolescents in 1996. *Prev Med* 2001;33:27-37.
125. Tohill BC, Seymour J, Serdula M, Kettel-Khan L, Rolls BJ. What epidemiologic studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and body weight. *Nutr Rev* 2004;62:365-74.
126. Murphy M, Douglass J, Latulippe M, Barr S, Johnson R, Frye C. Beverages as a source of energy and nutrients in diets of children and adolescents. *FASEB J* 2005;19:A434. Abstract 275.4.
127. DiMeglio DP, Mattes RD. Liquid versus solid carbohydrate: effects on food intake and body weight. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:794-800.
128. Spear BA, Barlow SE, Ervin C, et al. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007;120 Suppl 4:S254-88.
129. Striegel-Moore RH, Thompson D, Affenito SG, et al. Correlates of beverage intake in adolescent girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 2006;148:183-7.
130. Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, Bialostosky K. Energy and fat intakes of children and adolescents in the united states: data from the national health and nutrition examination surveys. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1343S-1353S.

131. Mrdjenovic G, Levitsky DA. Nutritional and energetic consequences of sweetened drink consumption in 6- to 13-year-old children. *J Pediatr* 2003;142:604-10.
132. Forshee RA, Storey ML. Total beverage consumption and beverage choices among children and adolescents. *Int J Food Sci Nutr* 2003;54:297-307.
133. Novotny R, Daida YG, Acharya S, Grove JS, Vogt TM. Dairy intake is associated with lower body fat and soda intake with greater weight in adolescent girls. *J Nutr* 2004;134:1905-9.
134. Berkey CS, Rockett HR, Field AE, Gillman MW, Colditz GA. Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res* 2004;12:778-88.
135. Phillips SM, Bandini LG, Naumova EN, et al. Energy-dense snack food intake in adolescence: longitudinal relationship to weight and fatness. *Obes Res* 2004;12:461-72.
136. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet* 2001;357:505-8.
137. Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, Chomitz VR, Ellenbogen SJ, Ludwig DS. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117:673-80.
138. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14:1132-8.
139. Zemel M. Calcium modulation of adiposity. *Obes Res* 2003;11:375-6.
140. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr* 2003;133:252S-256S.
141. Zemel MB. The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr* 2005;24:537S-46S.
142. Phillips SM, Bandini LG, Cyr H, Colclough-Douglas S, Naumova E, Must A. Dairy food consumption and body weight and fatness studied longitudinally over the adolescent period. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1106-13.
143. Skinner JD, Bounds W, Carruth BR, Ziegler P. Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1626-31.
144. Dixon LB, Pellizzon MA, Jawad AF, Tershakovec AM. Calcium and dairy intake and measures of obesity in hyper- and normocholesterolemic children. *Obes Res* 2005;13:1727-38.
145. Adair LS, Popkin BM. Are child eating patterns being transformed globally? *Obes Res* 2005;13:1281-99.
146. Nicklas TA, Morales M, Linares A, et al. Children's meal patterns have changed over a 21-year period: the Bogalusa Heart Study. *J Am Diet Assoc* 2004;104:753-61.
147. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1996: similar shifts seen across age groups. *Obes Res* 2002;10:370-8.
148. Nicklas TA, Yang SJ, Baranowski T, Zakeri I, Berenson G. Eating patterns and obesity in children. The Bogalusa Heart Study. *Am J Prev Med* 2003;25:9-16.
149. Skinner JD, Salvetti NN, Ezell JM, Penfield MP, Costello CA. Appalachian adolescents' eating patterns and nutrient intakes. *J Am Diet Assoc* 1985;85:1093-9.

150. De Castro JM. Social facilitation of duration and size but not rate of the spontaneous meal intake of humans. *Physiol Behav* 1990;47:1129-35.
151. Basdevant A, Craplet C, Guy-Grand B. Snacking patterns in obese French women. *Appetite* 1993;21:17-23.
152. Dwyer JT, Evans M, Stone EJ, et al. Adolescents' eating patterns influence their nutrient intakes. *J Am Diet Assoc* 2001;101:798-802.
153. O'Dea JA, Caputi P. Association between socioeconomic status, weight, age and gender, and the body image and weight control practices of 6- to 19-year-old children and adolescents. *Health Educ Res* 2001;16:521-32.
154. Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, et al. Difference in the breakfast habits of overweight/obese and normal weight schoolchildren. *Int J Vitam Nutr Res* 1998;68:125-32.
155. Pastore DR, Fisher M, Friedman SB. Abnormalities in weight status, eating attitudes, and eating behaviors among urban high school students: correlations with self-esteem and anxiety. *J Adolesc Health* 1996;18:312-9.
156. Wolfe WS, Campbell CC, Frongillo EA, Jr., Haas JD, Melnik TA. Overweight schoolchildren in New York State: prevalence and characteristics. *Am J Public Health* 1994;84:807-13.
157. Sampson AE, Dixit S, Meyers AF, Houser R, Jr. The nutritional impact of breakfast consumption on the diets of inner-city African-American elementary school children. *J Natl Med Assoc* 1995;87:195-202.
158. Summerbell CD, Moody RC, Shanks J, Stock MJ, Geissler C. Relationship between feeding pattern and body mass index in 220 free-living people in four age groups. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:513-9.
159. Kapantais E, Chala E, Kaklamanou D, Lanaras L, Kaklamanou M, Tzotzas T. Breakfast skipping and its relation to BMI and health-compromising behaviours among Greek adolescents. *Public Health Nutr* 2011;14:101-8.
160. Ruxton CH, Kirk TR. Breakfast: a review of associations with measures of dietary intake, physiology and biochemistry. *Br J Nutr* 1997;78:199-213.
161. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Frazier AL, et al. Family dinner and diet quality among older children and adolescents. *Arch Fam Med* 2000;9:235-40.
162. Videon TM, Manning CK. Influences on adolescent eating patterns: the importance of family meals. *J Adolesc Health* 2003;32:365-73.
163. Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Story M, Croll J, Perry C. Family meal patterns: associations with sociodemographic characteristics and improved dietary intake among adolescents. *J Am Diet Assoc* 2003;103:317-22.
164. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Berkey CS, et al. Family dinner and adolescent overweight. *Obes Res* 2005;13:900-6.
165. French SA, Story M, Neumark-Sztainer D, Fulkerson JA, Hannan P. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1823-33.
166. Ebbeling CB, Sinclair KB, Pereira MA, Garcia-Lago E, Feldman HA, Ludwig DS. Compensation for energy intake from fast food among overweight and lean adolescents. *JAMA* 2004;291:2828-33.

167. Thompson OM, Ballew C, Resnicow K, et al. Food purchased away from home as a predictor of change in BMI z-score among girls. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:282-9.
168. Taveras EM, Berkey CS, Rifas-Shiman SL, et al. Association of consumption of fried food away from home with body mass index and diet quality in older children and adolescents. *Pediatrics* 2005;116:e518-24.
169. Bellisle F, McDevitt R, Prentice AM. Meal frequency and energy balance. *Br J Nutr* 1997;77 Suppl 1:S57-70.
170. Burley VJ, Cotton JR, Weststrate JA, Blundell JE. Effect on appetite of replacing natural fat with sucrose polyester in meals or snacks across one whole day. *Obesity in Europe*, 1993:213-219
171. Bellisle F, Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Guillaud-Bataille M. Obesity and food intake in children: evidence for a role of metabolic and/or behavioral daily rhythms. *Appetite* 1988;11:111-8.
172. Fricker J, Giroux S, Fumeron F, Apfelbaum M. Circadian rhythm of energy intake and corpulence status in adults. *Int J Obes* 1990;14:387-93.
173. Kirk TR. Role of dietary carbohydrate and frequent eating in body-weight control. *Proc Nutr Soc* 2000;59:349-58.
174. Toschke AM, Kuchenhoff H, Koletzko B, von Kries R. Meal frequency and childhood obesity. *Obes Res* 2005;13:1932-8.
175. Thompson OM, Ballew C, Resnicow K, et al. Dietary pattern as a predictor of change in BMI z-score among girls. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:176-82.
176. Nicklas TA, Baranowski T, Cullen KW, Berenson G. Eating patterns, dietary quality and obesity. *J Am Coll Nutr* 2001;20:599-608.
177. Gatenby SJ. Eating frequency: methodological and dietary aspects. *Br J Nutr* 1997;77 Suppl 1:S7-20.
178. Maffei C, Provera S, Filippi L, et al. Distribution of food intake as a risk factor for childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:75-80.
179. National Research Council - Committee on Diet and Health. *Diet and Health: implications for reducing chronic disease risk*. Washington, DC, 1989.
180. Lee CN, Reed DM, MacLean CJ, Yano K, Chiu D. Dietary potassium and stroke. *N Engl J Med* 1988;318:995-6.
181. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, investigators. ftd. Rational and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial (DASH): a multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Annals of Epidemiology* 1994;5:108-118.
182. Farchi G, Mariotti S, Menotti A, Seccareccia F, Torsello S, Fidanza F. Diet and 20-y mortality in two rural population groups of middle-aged men in Italy. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1095-103.
183. Kant AK, Schatzkin A, Block G, Ziegler RG, Nestle M. Food group intake patterns and associated nutrient profiles of the US population. *J Am Diet Assoc* 1991;91:1532-7.
184. Randall E, Marshall JR, Graham S, Brasure J. Patterns in food use and their associations with nutrient intakes. *Am J Clin Nutr* 1990;52:739-45.

185. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
186. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc* 2004;104:615-35.
187. Yannakoulia M, Ntalla I, Papoutsakis C, Farmaki AE, Dedoussis GV. Consumption of vegetables, cooked meals, and eating dinner is negatively associated with overweight status in children. *J Pediatr* 2010;157:815-20.
188. Kontogianni MD, Farmaki AE, Vidra N, Sofrona S, Magkanari F, Yannakoulia M. Associations between lifestyle patterns and body mass index in a sample of Greek children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2010;110:215-21.
189. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1103-8.
190. Feskanich D, Rockett HR, Colditz GA. Modifying the Healthy Eating Index to assess diet quality in children and adolescents. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1375-83.
191. Angelopoulos P, Kourlaba G, Kondaki K, Fragiadakis GA, Manios Y. Assessing children's diet quality in Crete based on Healthy Eating Index: the Children Study. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:964-9.
192. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:559-68.
193. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-1406S.
194. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004;7:931-5.
195. Serra-Majem L, Ribas L, Garcia A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S35-9.
196. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, et al. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. *J Nutr* 2008;138:1951-6.
197. Lazarou C, Newby PK. Use of dietary indexes among children in developed countries. *Adv Nutr* 2011;2:295-303.
198. Barrett-Connor E. Nutrition epidemiology: how do we know what they ate? *Am J Clin Nutr* 1991;54:182S-187S.
199. Black AE, Cole TJ. Biased over- or under-reporting is characteristic of individuals whether over time or by different assessment methods. *J Am Diet Assoc* 2001;101:70-80.
200. Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr* 2003;133 Suppl 3:895S-920S.
201. Ballard-Barbash R, Graubard I, Krebs-Smith SM, Schatzkin A, Thompson FE. Contribution of dieting to the inverse association between energy intake and body mass index. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:98-106.
202. Lafay L, Basdevant A, Charles MA, et al. Determinants and nature of dietary underreporting in a free-living population: the Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:567-73.

203. Braam LA, Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Seidell JC. Determinants of obesity-related underreporting of energy intake. *Am J Epidemiol* 1998;147:1081-6.
204. Black EH, Cohen KL, Tripoli NK, Winslow PA, 3rd. Necessity of the Honan intraocular pressure reducer in cataract surgery using topical anesthesia. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:223-6.
205. Black AE. The sensitivity and specificity of the Goldberg cut-off for EI:BMR for identifying diet reports of poor validity. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:395-404.
206. Johnson RK, Soultanakis RP, Matthews DE. Literacy and body fatness are associated with underreporting of energy intake in US low-income women using the multiple-pass 24-hour recall: a doubly labeled water study. *J Am Diet Assoc* 1998;98:1136-40.
207. Lafay L, Mennen L, Basdevant A, et al. Does energy intake underreporting involve all kinds of food or only specific food items? Results from the Fleurbaix Laventie Ville Sante (FLVS) study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1500-6.
208. Asbeck I, Mast M, Bierwag A, Westenhofer J, Acheson KJ, Muller MJ. Severe underreporting of energy intake in normal weight subjects: use of an appropriate standard and relation to restrained eating. *Public Health Nutr* 2002;5:683-90.
209. Bailey RL, Mitchell DC, Miller C, Smiciklas-Wright H. Assessing the effect of underreporting energy intake on dietary patterns and weight status. *J Am Diet Assoc* 2007;107:64-71.
210. Heitmann BL, Lissner L. Dietary underreporting by obese individuals--is it specific or non-specific? *BMJ* 1995;311:986-9.
211. Bingham SA, Cassidy A, Cole TJ, et al. Validation of weighed records and other methods of dietary assessment using the 24 h urine nitrogen technique and other biological markers. *Br J Nutr* 1995;73:531-50.
212. Carter LM, Whiting SJ. Underreporting of energy intake, socioeconomic status, and expression of nutrient intake. *Nutr Rev* 1998;56:179-82.
213. Schoeller DA. Validation of habitual energy intake. *Public Health Nutr* 2002;5:883-8.
214. Hill RJ, Davies PS. The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr* 2001;85:415-30.
215. Trabulsi J, Schoeller DA. Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E891-9.
216. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:569-81.
217. Scagliusi FB, Polacow VO, Artioli GG, Benatti FB, Lancha AH, Jr. Selective underreporting of energy intake in women: magnitude, determinants, and effect of training. *J Am Diet Assoc* 2003;103:1306-13.
218. Allison DB, Faith MS, Nathan JS. Risch's lambda values for human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:990-9.
219. Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:935-40.

220. Ziegler A, Schafer H, Hebebrand J. Risch's lambda values for human obesity estimated from segregation analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:952-3.
221. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, et al. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1543S-1551S.
222. Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994;17:1067-74.
223. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-51.
224. Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL, Davis OS, Plomin R, Wardle J. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2663-8.
225. Lajunen HR, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, et al. Genetic and environmental effects on body mass index during adolescence: a prospective study among Finnish twins. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:559-67.
226. Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sorensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond)* 2009;34:29-40.
227. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8.
228. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
229. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155-7.
230. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998;20:113-4.
231. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet* 1998;20:111-2.
232. Geller F, Reichwald K, Dempfle A, et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004;74:572-81.
233. Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, et al. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:1437-41.
234. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S, et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007;16:1837-44.
235. Wang D, Ma J, Zhang S, et al. Association of the MC4R V103I polymorphism with obesity: a Chinese case-control study and meta-analysis in 55,195 individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:573-9.
236. Benzinou M, Creemers JW, Choquet H, et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40:943-5.
237. Shugart YY, Chen L, Day IN, et al. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI. *Eur J Hum Genet* 2009;17:1050-5.

238. Andersson EA, Holst B, Sparso T, et al. MTNR1B G24E variant associates With BMI and fasting plasma glucose in the general population in studies of 22,142 Europeans. *Diabetes* 2010;59:1539-48.
239. Kettunen J, Silander K, Saarela O, et al. European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. *Hum Mol Genet* 2010;19:1129-36.
240. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:2263-75.
241. Hindorff LA, MacArthur JEBI, Morales JEBI, et al. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. Available at: www.genome.gov/gwastudies. Accessed [February 2012]. 2012.
242. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
243. de Bakker PI, Ferreira MA, Jia X, Neale BM, Raychaudhuri S, Voight BF. Practical aspects of imputation-driven meta-analysis of genome-wide association studies. *Hum Mol Genet* 2008;17:R122-8.
244. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
245. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007;3:e115.
246. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012;44:526-31.
247. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008;40:768-75.
248. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet* 2009;41:25-34.
249. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009;41:18-24.
250. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
251. Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet* 2009;5:e1000508.
252. Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL, et al. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet* 2009;5:e1000539.
253. Scherag A, Dina C, Hinney A, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS Genet* 2010;6:e1000916.

254. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010;42:949-60.
255. Meyre D, Delplanque J, Chevre JC, et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nat Genet* 2009;41:157-9.
256. Kilpelainen TO, Zillikens MC, Stancakova A, et al. Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet* 2011;43:753-60.
257. Rung J, Cauchi S, Albrechtsen A, et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 2009;41:1110-5.
258. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443-53.
259. Fox CS, Liu Y, White CC, et al. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women. *PLoS Genet* 2012;8:e1002695.
260. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proenca C, et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)* 2009;87:537-46.
261. Hardy R, Wills AK, Wong A, et al. Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 2010;19:545-52.
262. Sovio U, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, et al. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet* 2011;7:e1001307.
263. den Hoed M, Ekelund U, Brage S, et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: influence of loci identified by genome-wide association studies. *Diabetes* 2010;59:2980-8.
264. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008;359:2558-66.
265. Grant SF, Li M, Bradfield JP, et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. *PLoS One* 2008;3:e1746.
266. Hakanen M, Raitakari OT, Lehtimäki T, et al. FTO genotype is associated with body mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1281-7.
267. Zhao J, Bradfield JP, Li M, et al. The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2254-7.
268. Liem ET, Vonk JM, Sauer PJ, et al. Influence of common variants near INSIG2, in FTO, and near MC4R genes on overweight and the metabolic profile in adolescence: the TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey) Study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:321-8.

269. Liu G, Zhu H, Lagou V, et al. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet* 2010;11:57.
270. Dedoussis GV, Yannakoulia M, Timpson NJ, et al. Does a short breastfeeding period protect from FTO-induced adiposity in children? *Int J Pediatr Obes* 2011;6:e326-35.
271. Rzehak P, Scherag A, Grallert H, et al. Associations between BMI and the FTO gene are age dependent: results from the GINI and LISA birth cohort studies up to age 6 years. *Obes Facts* 2010;3:173-80.
272. Velders FP, De Wit JE, Jansen PW, et al. FTO at rs9939609, food responsiveness, emotional control and symptoms of ADHD in preschool children. *PLoS One* 2012;7:e49131.
273. Mook-Kanamori DO, Ay L, Hofman A, et al. No association of obesity gene FTO with body composition at the age of 6 months. The Generation R Study. *J Endocrinol Invest* 2011;34:16-20.
274. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, et al. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:2436-9.
275. Gerken T, Girard CA, Tung YC, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007;318:1469-72.
276. Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, et al. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R1185-96.
277. Fredriksson R, Hagglund M, Olszewski PK, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology* 2008;149:2062-71.
278. Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet* 2010;42:1086-92.
279. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, et al. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr* 2008;88:971-8.
280. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:42-5.
281. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3640-3.
282. Fischer J, Koch L, Emmerling C, et al. Inactivation of the Fto gene protects from obesity. *Nature* 2009;458:894-8.
283. McMurray FCC, Larder R, Nicholson G, et al. Adult onset global loss of the Fto gene alters body composition and metabolism in the mouse. *PLoS Genet* 2013; 9: e1003166. doi:10.1371/journal.pgen.1003166.
284. Jurvansuu J, Zhao Y, Leung DS, et al. Transmembrane protein 18 enhances the tropism of neural stem cells for glioma cells. *Cancer Res* 2008;68:4614-22.
285. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997;88:131-41.

286. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinerbic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 1997;385:165-8.
287. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-95.
288. Marg A, Sirim P, Spaltmann F, et al. Neurotractin, a novel neurite outgrowth-promoting Ig-like protein that interacts with CEPU-1 and LAMP. *J Cell Biol* 1999;145:865-76.
289. Schafer M, Brauer AU, Savaskan NE, Rathjen FG, Brummendorf T. Neurotractin/kilon promotes neurite outgrowth and is expressed on reactive astrocytes after entorhinal cortex lesion. *Mol Cell Neurosci* 2005;29:580-90.
290. Ren D, Zhou Y, Morris D, Li M, Li Z, Rui L. Neuronal SH2B1 is essential for controlling energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:397-406.
291. Monte D, Baert JL, Defossez PA, de Launoit Y, Stehelin D. Molecular cloning and characterization of human ERM, a new member of the Ets family closely related to mouse PEA3 and ER81 transcription factors. *Oncogene* 1994;9:1397-406.
292. Schlessner HN, Simon L, Hofmann MC, et al. Effects of ETV5 (ets variant gene 5) on testis and body growth, time course of spermatogonial stem cell loss, and fertility in mice. *Biol Reprod* 2008;78:483-9.
293. Ding XF, Luo C, Ren KQ, et al. Characterization and expression of a human KCTD1 gene containing the BTB domain, which mediates transcriptional repression and homomeric interactions. *DNA Cell Biol* 2008;27:257-65.
294. Watson P, Townley AK, Koka P, Palmer KJ, Stephens DJ. Sec16 defines endoplasmic reticulum exit sites and is required for secretory cargo export in mammalian cells. *Traffic* 2006;7:1678-87.
295. Tao Y, Maegawa H, Ugi S, et al. The transcription factor AP-2beta causes cell enlargement and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2006;147:1685-96.
296. Ikeda K, Maegawa H, Ugi S, et al. Transcription factor activating enhancer-binding protein-2beta. A negative regulator of adiponectin gene expression. *J Biol Chem* 2006;281:31245-53.
297. Somia NV, Schmitt MJ, Vetter DE, Van Antwerp D, Heinemann SF, Verma IM. LFG: an anti-apoptotic gene that provides protection from Fas-mediated cell death. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12667-72.
298. Schweitzer B, Taylor V, Welcher AA, McClelland M, Suter U. Neural membrane protein 35 (NMP35): a novel member of a gene family which is highly expressed in the adult nervous system. *Mol Cell Neurosci* 1998;11:260-73.
299. Lachman HM, Fann CS, Bartzis M, et al. Genomewide suggestive linkage of opioid dependence to chromosome 14q. *Hum Mol Genet* 2007;16:1327-34.
300. Kelai S, Maussion G, Noble F, et al. Nrnx3 upregulation in the globus pallidus of mice developing cocaine addiction. *Neuroreport* 2008;19:751-5.
301. Rapaka R, Schnur P, Shurtleff D. Obesity and addiction: common neurological mechanisms and drug development. *Physiol Behav* 2008;95:2-9.
302. Abdel-Halim SM, Guenifi A, He B, et al. Mutations in the promoter of adenylyl cyclase (AC)-III gene, overexpression of AC-III mRNA, and enhanced cAMP

- generation in islets from the spontaneously diabetic GK rat model of type 2 diabetes. *Diabetes* 1998;47:498-504.
303. Rask-Andersen M, Jacobsson JA, Moschonis G, et al. The MAP2K5-linked SNP rs2241423 is associated with BMI and obesity in two cohorts of Swedish and Greek children. *BMC Med Genet* 2012;13:36.
 304. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet* 2010;42:142-8.
 305. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002;8:738-42.
 306. Dolan J, Walshe K, Alsbury S, et al. The extracellular leucine-rich repeat superfamily; a comparative survey and analysis of evolutionary relationships and expression patterns. *BMC Genomics* 2007;8:320.
 307. Zhao QG, Zhou Y, Zhu HQ, Lu BS, Huang PT. Generation of mouse FANCL antibody and analysis of FANCL protein expression profile in mouse tissues. *Yi Chuan Xue Bao* 2006;33:49-55.
 308. Pellissier F, Gerber A, Bauer C, Ballivet M, Ossipow V. The adhesion molecule Necl-3/SynCAM-2 localizes to myelinated axons, binds to oligodendrocytes and promotes cell adhesion. *BMC Neurosci* 2007;8:90.
 309. Kleyen PW, Fan W, Kovats SG, et al. Identification and characterization of the mouse obesity gene tubby: a member of a novel gene family. *Cell* 1996;85:281-90.
 310. Safrany ST, Caffrey JJ, Yang X, et al. A novel context for the 'MutT' module, a guardian of cell integrity, in a diphosphoinositol polyphosphate phosphohydrolase. *EMBO J* 1998;17:6599-607.
 311. Liu W, Yan M, Liu Y, et al. Olfactomedin 4 down-regulates innate immunity against *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11056-61.
 312. Arslan E, Atilgan H, Yavasoglu I. The prevalence of *Helicobacter pylori* in obese subjects. *Eur J Intern Med* 2009;20:695-7.
 313. Dankel SN, Fadnes DJ, Stavrum AK, et al. Switch from stress response to homeobox transcription factors in adipose tissue after profound fat loss. *PLoS One* 2010;5:e11033.
 314. Schwartz D, Collins F. Medicine. Environmental biology and human disease. *Science* 2007;316:695-6.
 315. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-53.
 316. Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:211-26.
 317. Roberts NJ, Vogelstein JT, Parmigiani G, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. The predictive capacity of personal genome sequencing. *Sci Transl Med* 2012;4:133ra58.
 318. Pigliucci M. Phenotypic plasticity: beyond nature and nurture. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2001.
 319. Thomas D. Gene-environment-wide association studies: emerging approaches. *Nat Rev Genet* 2010;11:259-72.
 320. Wang X, Elston RC, Zhu X. The meaning of interaction. *Hum Hered* 2010;70:269-77.

321. Patel CJ, Chen R, Kodama K, Ioannidis JP, Butte AJ. Systematic identification of interaction effects between genome- and environment-wide associations in type 2 diabetes mellitus. *Hum Genet* 2013.
322. Ioannidis JP. Non-replication and inconsistency in the genome-wide association setting. *Hum Hered* 2007;64:203-13.
323. Greene CS, Penrod NM, Williams SM, Moore JH. Failure to replicate a genetic association may provide important clues about genetic architecture. *PLoS One* 2009;4:e5639.
324. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev* 2008;66:684-94.
325. Qi L, Liang J. Interactions between genetic factors that predict diabetes and dietary factors that ultimately impact on risk of diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:31-7.
326. Dedoussis GV, Manios Y, Kourlaba G, et al. An age-dependent diet-modified effect of the PPARgamma Pro12Ala polymorphism in children. *Metabolism* 2011;60:467-73.
327. Surakka I, Isaacs A, Karssen LC, et al. A genome-wide screen for interactions reveals a new locus on 4p15 modifying the effect of waist-to-hip ratio on total cholesterol. *PLoS Genet* 2011;7:e1002333.
328. Patel CJ, Bhattacharya J, Butte AJ. An Environment-Wide Association Study (EWAS) on type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2010;5:e10746.
329. Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes* 2004;53:2330-7.
330. Block G, Norkus E, Hudes M, Mandel S, Helzlsouer K. Which plasma antioxidants are most related to fruit and vegetable consumption? *Am J Epidemiol* 2001;154:1113-8.
331. Johnson L, van Jaarsveld CH, Emmett PM, et al. Dietary energy density affects fat mass in early adolescence and is not modified by FTO variants. *PLoS One* 2009;4:e4594.
332. Moleres A, Ochoa MC, Rendo-Urteaga T, et al. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. *Br J Nutr* 2012;107:533-8.
333. Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, et al. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. *J Nutr* 2012;142:824-31.
334. Lappalainen T, Lindstrom J, Paananen J, et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2012;108:1859-65.
335. Vimalaswaran KS, Angquist L, Hansen RD, et al. Association between FTO variant and change in body weight and its interaction with dietary factors: the DiOGenes study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1669-74.
336. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *N Engl J Med* 2012;367:1387-96.

337. Kilpelainen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med* 2011;8:e1001116.
338. Scott RA, Bailey ME, Moran CN, et al. FTO genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1339-43.
339. Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity--what do we need to learn? *J Nutr* 1997;127:1884S-1886S.
340. Alberga AS, Sigal RJ, Goldfield G, Prud'homme D, Kenny GP. Overweight and obese teenagers: why is adolescence a critical period? *Pediatr Obes* 2012;7:261-73.
341. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, Recumbent Length, and Weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988:3-8.
342. Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson AA. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey. *BMJ* 2007;335:194.
343. Callaway CW, Clumlea WC, Bouchard C, Himes JH. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988:39-54.
344. Harrison G, Buskirk ER, Carter JEL, et al. Skinfold Thicknesses and Measurement Technique. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988:55-70.
345. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60:709-23.
346. Frank GC, Berenson GS, Schilling PE, Moore MC. Adapting the 24-hr. recall for epidemiologic studies of school children. *J Am Diet Assoc* 1977;71:26-31.
347. Trichopoulou A, Georga K. Composition tables of simple and composite foods. Athens: Parisianos, 2004.
348. Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1487-93.
349. Andersson I, Rossner S. Meal patterns in obese and normal weight men: the 'Gustaf' study. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:639-46.
350. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39 Suppl 1:5-41.
351. Sichert-Hellert W, Kersting M, Schoch G. Underreporting of energy intake in 1 to 18 year old German children and adolescents. *Z Ernahrungswiss* 1998;37:242-51.
352. Vereecken C, Ojala K, Jordan MD. Eating Habits. In: Currie C, Roberts C, Morgan A, et al., eds. *Young people's health in context: international report from the HBSC 2001/02 survey (Health Policy for Children and Adolescents, No4)*. Copenhagen, 2004:110-119.
353. Golan M, Fainaru M, Weizman A. Role of behaviour modification in the treatment of childhood obesity with the parents as the exclusive agents of change. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1217-24.

354. Sallis JF, Strikmiller PK, Harsha DW, et al. Validation of interviewer- and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:840-51.
355. Gioxari A, Kavouras SA, Tambalis K, Maraki M, Sidossis LS. Reliability and criterion validity of the Self-Administered PhysicalActivity Checklist in Greek children. *European Journal of Sport Science* 2013;13:105-111.
356. Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
357. Duke PM, Litt IF, Gross RT. Adolescents' self-assessment of sexual maturation. *Pediatrics* 1980;66:918-20.
358. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
359. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
360. Gonzalez M, del Mar Bibiloni M, Pons A, Llompart I, Tur JA. Inflammatory markers and metabolic syndrome among adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:1141-5.
361. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:232-44.
362. Teo YY, Inouye M, Small KS, et al. A genotype calling algorithm for the Illumina BeadArray platform. *Bioinformatics* 2007;23:2741-6.
363. Anderson CA. Data Quality Control. In: Zeggini E, Morris A, eds. *Analysis of Complex Disease Association Studies A practical Guide*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2011.
364. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007;81:559-75.
365. Aulchenko YS. Effects of Population Structure in Genome-wide Association. In: Zeggini E, Morris A, eds. *Analysis of Complex Disease Association Studies A practical Guide*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2011:123-156.
366. Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet* 2006;38:904-9.
367. Patterson N, Price AL, Reich D. Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genet* 2006;2:e190.
368. Marchini J. Genotype Imputation. In: Zeggini E, Morris A, eds. *Analysis of Complex Disease Association Studies A practical Guide*. Amsterdam: Elsevier/Academic Press, 2011:157-176.
369. Marchini J, Howie B. Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2010;11:499-511.
370. Janssens AC, Moonesinghe R, Yang Q, Steyerberg EW, van Duijn CM, Khoury MJ. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med* 2007;9:528-35.

371. Boraska V, Day-Williams A, Franklin CS, et al. Genome-wide association study to identify common variants associated with brachial circumference: a meta-analysis of 14 cohorts. *PLoS One* 2012;7:e31369.
372. Marchini J, Howie B, Myers S, McVean G, Donnelly P. A new multipoint method for genome-wide association studies by imputation of genotypes. *Nat Genet* 2007;39:906-13.
373. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Sidossis LS. Greek children living in rural areas are heavier but fitter compared to their urban counterparts: a comparative, time-series (1997-2008) analysis. *J Rural Health* 2011;27:270-7.
374. Chan NP, Choi KC, Nelson EA, Sung RY, Chan JC, Kong AP. Self-reported body weight and height: an assessment tool for identifying children with overweight/obesity status and cardiometabolic risk factors clustering. *Matern Child Health* 2013J;17:282-91.
375. Maximova K, McGrath JJ, Barnett T, O'Loughlin J, Paradis G, Lambert M. Do you see what I see? Weight status misperception and exposure to obesity among children and adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1008-15.
376. Beck J, Schaefer CA, Nace H, et al. Accuracy of self-reported height and weight in children aged 6 to 11 years. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E119.
377. Brener ND, McManus T, Galuska DA, Lowry R, Wechsler H. Reliability and validity of self-reported height and weight among high school students. *J Adolesc Health* 2003;32:281-7.
378. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13:985-1000.
379. Assadi F. The growing epidemic of hypertension among children and adolescents: a challenging road ahead. *Pediatr Cardiol* 2012;33:1013-20.
380. Pyrzak B, Ruminska M, Popko K, Demkow U. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Eur J Med Res* 2010;15 Suppl 2:147-51.
381. Papoutsakis C, Yannakoulia M, Ntalla I, Dedoussis GV. Metabolic syndrome in a Mediterranean pediatric cohort: prevalence using International Diabetes Federation-derived criteria and associations with adiponectin and leptin. *Metabolism* 2012;61:140-5.
382. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-88.
383. Livingstone MB, Robson PJ. Measurement of dietary intake in children. *Proc Nutr Soc* 2000;59:279-93.
384. Libuda L, Alexy U, Sichert-Hellert W, et al. Pattern of beverage consumption and long-term association with body-weight status in German adolescents--results from the DONALD study. *Br J Nutr* 2008;99:1370-9.
385. Nissinen K, Mikkilä V, Mannisto S, et al. Sweets and sugar-sweetened soft drink intake in childhood in relation to adult BMI and overweight. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Public Health Nutr* 2009;12:2018-26.

386. Forshee RA, Anderson PA, Storey ML. Sugar-sweetened beverages and body mass index in children and adolescents: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1662-71.
387. Szajewska H, Ruszczynski M. Systematic review demonstrating that breakfast consumption influences body weight outcomes in children and adolescents in Europe. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:113-9.
388. Berkey CS, Rockett HR, Gillman MW, Field AE, Colditz GA. Longitudinal study of skipping breakfast and weight change in adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1258-66.
389. Timlin MT, Pereira MA, Story M, Neumark-Sztainer D. Breakfast eating and weight change in a 5-year prospective analysis of adolescents: Project EAT (Eating Among Teens). *Pediatrics* 2008;121:e638-45.
390. Wyatt HR, Grunwald GK, Mosca CL, Klem ML, Wing RR, Hill JO. Long-term weight loss and breakfast in subjects in the National Weight Control Registry. *Obes Res* 2002;10:78-82.
391. Larson NI, Neumark-Sztainer D, Hannan PJ, Story M. Family meals during adolescence are associated with higher diet quality and healthful meal patterns during young adulthood. *J Am Diet Assoc* 2007;107:1502-10.
392. Pearson N, Biddle SJ, Gorely T. Family correlates of breakfast consumption among children and adolescents. A systematic review. *Appetite* 2009;52:1-7.
393. Fitzpatrick E, Edmunds LS, Dennison BA. Positive effects of family dinner are undone by television viewing. *J Am Diet Assoc* 2007;107:666-71.
394. Lazarou C, Panagiotakos DB, Spanoudis G, Matalas AL. E-KINDEX: a dietary screening tool to assess children's obesogenic dietary habits. *J Am Coll Nutr* 2011;30:100-12.
395. Farajian P, Risvas G, Karasouli K, et al. Very high childhood obesity prevalence and low adherence rates to the Mediterranean diet in Greek children: the GRECO study. *Atherosclerosis* 2011;217:525-30.
396. Li S, Zhao JH, Luan J, et al. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *Am J Clin Nutr* 2010;91:184-90.
397. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 2012;90:7-24.
398. McCarthy MI, Abecasis GR, Cardon LR, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet* 2008;9:356-69.
399. Bachmann-Gagescu R, Mefford HC, Cowan C, et al. Recurrent 200-kb deletions of 16p11.2 that include the SH2B1 gene are associated with developmental delay and obesity. *Genet Med* 2010;12:641-7.
400. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* 2010;463:671-5.
401. De Moor MH, Liu YJ, Boomsma DI, et al. Genome-wide association study of exercise behavior in Dutch and American adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:1887-95.

- 402. Nettleton JA, Hivert MF, Lemaitre RN, et al. Meta-analysis investigating associations between healthy diet and fasting glucose and insulin levels and modification by Loci associated with glucose homeostasis in data from 15 cohorts. *Am J Epidemiol* 2012;177:103-15.
- 403. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16.
- 404. Powell LM, Nguyen BT. Fast-food and full-service restaurant consumption among children and adolescents: effect on energy, beverage, and nutrient intake. *JAMA Pediatr* 2013;167:14-20.
- 405. Baxter SD, Thompson WO, Litaker MS, Frye FH, Guinn CH. Low accuracy and low consistency of fourth-graders' school breakfast and school lunch recalls. *J Am Diet Assoc* 2002;102:386-95.
- 406. Baxter SD, Royer JA, Hardin JW, Guinn CH, Smith AF. Fourth-grade children are less accurate in reporting school breakfast than school lunch during 24-hour dietary recalls. *J Nutr Educ Behav* 2007;39:126-33.