



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ
Πτυχιακή εργασία

ΑΝΔΡΙΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ (ΑΜ: 215005)



Αθήνα, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δεδούσης Γεώργιος (Επιβλέπων)

**Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Γιαννακούλια Μαρία

**Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Καλιώρα Ανδριάννα

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής του Ανθρώπου και Τροφίμων, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Ο Ανδριόπουλος Κωνσταντίνος

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής μου εργασίας κύριο Δεδούση Γεώργιο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με αυτό το ιδιαίτερα ενδιαφέρον ερευνητικό θέμα και την άμεση ανταπόκρισή του σε ότι χρειάστηκα.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω στην μεταδιδακτορική ερευνήτρια του τμήματος Καλαφάτη Ιωάννα-Παναγιώτα και την διδακτορική φοιτήτρια Καφύρα Μαρία για την πολύτιμη βοήθεια και συνεργασία που είχαμε καθ'όλη τη διάρκεια της εργασίας μου.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, τους φίλους και τους συμφοιτητές μου για την στήριξη και την βοήθεια που μου δόθηκε όποτε την χρειάστηκα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ	11
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	12
ΜΕΡΟΣ Α : ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	13
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	14
1.3 Δ.Μ.Σ. ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ	14
1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	15
1.5 ΜΟΡΦΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	18
1.6 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ.....	21
2.1 ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ	21
2.2 ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ.....	22
2.3 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ	25
2.4 ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	29
3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	29
3.2 FTO	31
3.3 AMY1-AMY2.....	32
3.4 CLOCK	33
3.5 TCF7L2	34
3.6 MC4R- MC3R.....	34
3.7 ΛΕΠΤΙΝΗ (LEP) ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ (LEPR).....	36

3.8 ΠΕΡΙΛΙΠΙΝΗ(PLIN)	36
3.9 GIPR.....	37
3.10 NEGR1.....	37
3.11 TMEM18	38
3.12 FLJ35779	38
3.13 HNF1A.....	38
3.14 PPM1K	39
3.15 ACSL5.....	39
3.16 ADRB2.....	40
3.17 CB2R	40
3.18 SNPs ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	41
ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	43
2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	43
2.2 ΧΡΟΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	43
2.3 ΔΙΑΙΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	44
2.4 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	44
2.5 ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ.....	45
2.6 ΧΡΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΠΛΑΤΦΟΡΜΑΣ.....	46
2.7 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ	47
2.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	47
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	49
3.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ.....	49
3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΙΣ 3 ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΤΙΓΜΕΣ.....	53
3.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΙΜΩΝ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ.....	54
3.4 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ	55
3.5 ΣΤΑΘΜΙΣΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΡ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (wGRS).....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65

Περίληψη

Εισαγωγή: Το πρόβλημα του υπερβάλλοντος βάρους, με τον συνεχώς αυξανόμενο επιπολασμό του, απασχολεί την παγκόσμια κοινότητα εδώ και πολλά χρόνια. Τελευταία, στην προσπάθεια για την επίτευξη μιας πιο εξατομικευμένης θεραπείας, μελετάται ο ρόλος των γονιδίων και η αλληλεπίδραση τους με την διατροφή ως προς την μεταβολή του σωματικού βάρους.

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίδρασης συγκεκριμένων πολυμορφισμών γονιδίων, στην απώλεια σωματικού βάρους μετά από διατροφική παρέμβαση σε υπέρβαρο/παχύσαρκο πληθυσμό.

Μεθοδολογία: Για την παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν διαθέσιμα δεδομένα από ενήλικα άτομα με Δ.Μ.Σ. $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, τα οποία εντάχθηκαν στη μελέτη IMPROVE. Η τελευταία περιλαμβάνει την προσκόλληση σε υποθερμιδικό διατροφικό πρόγραμμα συνολικής διάρκειας έξι μηνών, με στόχο την απώλεια σωματικού βάρους. Σε 3 χρονικές στιγμές έγιναν δια ζώσης συνεδρίες στις οποίες μετρήθηκαν ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, έγινε αιματοληψία και γονοτύπηση του δείγματος. Η επικοινωνία και η καθοδήγηση στον ενδιάμεσο χρόνο γινόταν με τηλεφωνική επικοινωνία και συμπλήρωση ερωτηματολογίων στην ηλεκτρονική πλατφόρμα της μελέτης IMPROVE. Μέσω στατιστικής ανάλυσης έγινε σύγκριση των μέσων τιμών απώλειας βάρους και διερευνήθηκε ο ρόλος σε αυτήν διαφόρων πολυμορφισμών γονιδίων που βάσει βιβλιογραφίας σχετίζονται με την μεταβολή του σωματικού βάρους.

Αποτελέσματα: Ο μέσος όρος απώλειας βάρους στο διάστημα μεταξύ έναρξης-4^{ου} μήνα ήταν 4,1 κιλά και στο διάστημα μεταξύ 3^{ου} και 4^{ου} μήνα 0,71 κιλά. Το αλληλόμορφο T του πολυμορφισμού rs2287019 (GIPR) συσχετίστηκε θετικά με την απώλεια βάρους ($B=4,975$ και $p\text{-value}=0,025$), ενώ το αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού rs1137101 (LEPR) συσχετίστηκε αρνητικά με την απώλεια βάρους ($B= -3,574$ και $p\text{-value}=0,018$). Το γενετικό σκορ που δημιουργήθηκε από αυτούς τους 2 πολυμορφισμούς έδειξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ($B=1,030$, $p\text{-value}=0,008$), αλλά μόνο στο διάστημα έναρξης-4^{ου} μήνα.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα των αναλύσεων της παρούσας μελέτης υπογράμμισαν την επιτυχία της προσκόλλησης στα υποθερμιδικά σχήματα διατροφής, στην απώλεια βάρους σε διάστημα 3 και 4 μηνών, στο πλαίσιο της μελέτης IMPROVE. Βρέθηκαν 2 πολυμορφισμοί (rs2287019 του γονιδίου GIPR και rs1137101 του γονιδίου LEPR) που συσχετίστηκαν με την μεταβολή του βάρους μετά από τη διατροφική παρέμβαση στον υπέρβαρο/παχύσαρκο πληθυσμό. Το γενετικό σκορ κινδύνου που δημιουργήθηκε από αυτούς τους πολυμορφισμούς επίσης συσχετίστηκε με την απώλεια βάρους.

Λέξεις κλειδιά: Παχυσαρκία, απώλεια σωματικού βάρους, πολυμορφισμοί, γενετική προδιάθεση, γενετικό σκορ

Abstract

Introduction: The problem of overweight and obesity, with the continuously increasing prevalence, has occupied the global community for many years. Lately, in an effort to achieve a more individualized treatment, the role of genes and their interaction with diet in terms of weight change has been studied.

Aim: To investigate the effect of specific gene polymorphisms (positive or negative) on weight loss after dietary intervention in overweight/obese population.

Methodology: For the purposes of the present study, available data from overweight or obese ($BMI \geq 25 \text{ kg / m}^2$) adult participants of the iMPROVE study, were analyzed. The latter consists of adherence to a hypocaloric nutritional program of overall duration of 6 months, with the ultimate goal of body weight loss. Live sessions were performed three times over the course of the intervention, during which anthropometric characteristics were measured, blood samples were taken and the sample was genotyped. The communication and guidance in the intermediate time was done by telephone communication and the completion of questionnaires on the electronic research platform iMPROVE. The average weight loss values were explored through statistical analysis and the role of specific polymorphisms in this effect, which have already been associated with weight change, was further investigated.

Results: The average weight loss in the period of in the period of baseline-4th month was 4.1 kg and in the period of 3rd and 4th month 0.71 kg. Allele C of polymorphism rs2287019 (GIPR) was positively correlated with weight loss ($B = 4.975$ and $p\text{-value} = 0.025$), while allele G of polymorphism rs1137101 (LEPR) was negatively correlated with weight loss ($B = -3,574$ και $p\text{-value} = 0,018$). The genetic score created by these 2 polymorphisms showed a statistically significant ($p\text{-value} = 0.008$) positive correlation ($B = 1,030$), but only in the period of baseline-4th month.

Conclusions: The results of the present analyses highlighted the success of adherence to the hypocaloric diets in weight loss over a period of 3 and 4 months, in the context of the iMPROVE study. Two polymorphisms were found (rs2287019 of the GIPR gene and rs1137101 of the LEPR gene) to be associated with weight change after the dietary intervention in the overweight / obese population. The genetic risk score created by these polymorphisms was also related to weight loss.

Keywords: Obesity, weight loss, polymorphisms, genetic predisposition, genetic score

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1. ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (57)	21
ΕΙΚΟΝΑ 2. ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΥΠΕΡΒΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΑΤΟΜΩΝ (4)..	24

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΒΑΣΕΙ ΤΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (3, 4)	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΠΟΣΟΣΤΟ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (10) 20	
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΔΗΓΟΣ ΓΙΑ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΗ (4) ..	27
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΟ ΥΨΟΣ ΚΑΙ ΤΟΝ Δ.Μ.Σ. ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ.....	51
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ, ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ, ΤΟΝ 3 ^ο ΚΑΙ 4 ^ο ΜΗΝΑ.....	53
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΩΝ ΤΙΜΩΝ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ 4 ΜΗΝΩΝ	54
ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΤΑΞΥ ΕΝΑΡΞΗΣ , 3 ^ο Υ , ΚΑΙ 4 ^ο Υ ΜΗΝΑ	55
ΠΙΝΑΚΑΣ 8. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ ΕΝΑΡΞΗΣ -4 ^ο Υ ΜΗΝΑ ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΔΙΑΙΤΑ ΠΟΥ ΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΕ.	56
ΠΙΝΑΚΑΣ 9. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ, ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΔΙΑΙΤΑΣ	59
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕ WGRS, ΔΙΟΡΘΩΜΕΝΗ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ, ΤΟ ΦΥΛΟ, ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΔΙΑΙΤΑΣ.....	60

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

ΓΡΑΦΗΜΑ 1. ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑ ΦΥΛΟ.....	49
ΓΡΑΦΗΜΑ 2. ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΒΑΣΕΙ ΚΑΠΝΙΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΗΘΕΙΑΣ	50
ΓΡΑΦΗΜΑ 3. ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΒΑΣΕΙ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΑΙΤΑΣ	51
ΓΡΑΦΗΜΑ 4. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΑΝΤΡΕΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	52
ΓΡΑΦΗΜΑ 5. ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΛΙΚΙΑΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	53

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BIA	Bioelectrical Impedance Analysis
CB2R	Cannabinoid receptor type 2
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CRY2	Cryptochrome
CVD	Cardiovascular Disease
wGRS	Weighted Genetic Risk Score
GWA	Genome-Wide Association
kg / m ²	Kilogram / meter ²
LEP	Leptin
LEPR	Leptin receptor
MC3R	Melanocortin receptor -3
MC4R	Melanocortin-4 receptor
MTNR1B	Melatonin Receptor 1B
PLIN	Perilipin
POMC	Pro-opiomelanocortin
POUNDS	Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies
REE	Resting Energy Expenditure
RMR	Resting Metabolic Rate
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
T2D	Type 2 Diabetes
TG	Triglyceride
TMEM18	Transmembrane protein 18
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
Δ.Μ.Σ.	Δείκτης Μάζας Σώματος
Π.Ο.Υ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΜΕΡΟΣ Α : ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) ως παχυσαρκία ορίζεται η ασθένεια κατά την οποία η συσσώρευση σωματικού λίπους είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού, σε βαθμό που να προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου (1). Έχει χαρακτηριστεί ως επιδημία, αφού παρουσίασε μια ξαφνική και απότομη αύξηση στα ποσοστά της από τη δεκαετία του 1980, ενώ συνεχίζει αμείωτη έως σήμερα. Είναι ένα μείζον πρόβλημα παγκοσμίως που απαιτεί συνεχή προσπάθεια και εξέλιξη της δημόσιας υγείας για την επίλυσή του (2).

Ένας αδρός πληθυσμιακός δείκτης μέτρησης της παχυσαρκίας είναι ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.), που ορίζεται ως το βάρος του ατόμου σε κιλά, διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του ατόμου σε μέτρα (kg/m^2). Οι κατηγορίες του Δ.Μ.Σ. που αναφέρονται στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας είναι:

Πίνακας 1. Κατάταξη ενηλίκων βάσει του Δείκτη Μάζας Σώματος (3, 4)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	Δ.Μ.Σ. (kg/m^2)
Ελλιποβαρής	<18.5
Φυσιολογικός	18.5 – 24.9
Υπέρβαρος	25 – 29.9
Παχύσαρκος (1 ^{ου} βαθμού)	30 – 34.9
Παχύσαρκος (2 ^{ου} βαθμού)	35 – 39.9
Παχύσαρκος (3 ^{ου} βαθμού)	40 \geq

1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας αυξάνεται με ανησυχητικούς ρυθμούς παγκοσμίως, καθώς έχει σχεδόν τριπλασιαστεί από το 1975 (5). Το πρόβλημα φαίνεται ότι επηρεάζει τόσο τις αναπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες, αν και το ποσοστό στις αναπτυγμένες είναι πολύ μεγαλύτερο, για τους υπέρβαρους, 35.2% έναντι 19.6% στις αναπτυσσόμενες και για την παχυσαρκία 20.3% έναντι 6.7% αντίστοιχα το 2005 (6). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2016 το 39% των ενηλίκων παγκοσμίως ήταν υπέρβαροι, και το 13% ήταν παχύσαρκοι, ενώ όσον αφορά τα παιδιά και τους εφήβους ηλικίας 5-19 ετών, 340 εκατομμύρια ήταν είτε υπέρβαροι είτε παχύσαρκοι. Περίπου 38 εκατομμύρια παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών βρέθηκαν να ανήκουν στην κατηγορία υπέρβαρου/παχύσαρκου το 2019 (5). Εάν συνεχίσει με τον ίδιο ρυθμό αυτή η τάση, υπολογίζεται ότι μέχρι το 2030, 2.16 δισεκατομμύρια άνθρωποι θα είναι υπέρβαροι και 1.12 δισεκατομμύρια θα είναι παχύσαρκοι, αθροιστικά δηλαδή το 57,8% του τωρινού παγκόσμιου πληθυσμού θα ανήκουν σε μία από τις δύο αυτές κατηγορίες (6). Στην περίπτωση της Ελλάδας, σύμφωνα με τα δεδομένα της επιδημιολογικής μελέτης "ΑΤΤΙΚΗ", ο επιπολασμός του υπέρβαρου για τους άντρες είναι στο 53% και του παχύσαρκου στο 20%, ενώ για τις γυναίκες ο επιπολασμός είναι στο 31% για το υπέρβαρο και στο 15% για την παχυσαρκία (7).

1.3 Δ.Μ.Σ. ΚΑΙ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΜΕΣΗΣ

Ο Δ.Μ.Σ. είναι ένας εύκολος, γρήγορος και πρακτικός τρόπος κατηγοριοποίησης των ανθρώπων, βάσει του σωματικού τους βάρους και του ύψους τους. Παρ' όλα αυτά ο δείκτης αυτός έχει κάποια μειονεκτήματα και δεν είναι κατάλληλος για όλες τις περιπτώσεις (8). Η αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ή της εφηβείας περιπλέκεται περαιτέρω από το γεγονός ότι το ύψος εξακολουθεί να αυξάνεται και η σύνθεση του σώματος αλλάζει διαρκώς. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές διεθνείς διαφορές στην ηλικία έναρξης της εφηβείας και στους διαφορικούς εσωτερικούς ρυθμούς συσσώρευσης λίπους (8). Για αυτό σε αυτές τις ηλικίες χρήσιμες ανθρωπομετρικές πληροφορίες μπορούν να ληφθούν με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του εκάστοτε παιδιού και την καταγραφή της πορείας ανάπτυξής του (9). Προσοχή πρέπει να δίνεται επίσης σε κάποιες περιπτώσεις στις οποίες ο Δ.Μ.Σ. δεν είναι αντιπροσωπευτικός. Για παράδειγμα σε αθλητές με αυξημένη μυϊκή μάζα ή ανθρώπους με οιδήματα τείνει να υπερεκτιμά το ποσοστό λιπώδους μάζας και τον ολικό κίνδυνο υγείας. Καθώς η μυϊκή μάζα μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας, ο Δ.Μ.Σ. μπορεί να

υποτιμήσει τον κίνδυνο στους ηλικιωμένους (10, 11). Η σχέση μεταξύ του Δ.Μ.Σ. και του σωματικού λίπους μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα και το φύλο (8, 10), αν και με την χρήση της περιφέρειας της μέσης ως παράμετρο στην εκτίμηση κινδύνου μπορεί να συμβάλει στην αντιστάθμιση των σχετικών διαφορών στην κατανομή του λίπους (10).

Η περιφέρεια της μέσης είναι ένας πρακτικός δείκτης σπλαχνικού κοιλιακού λίπους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι το κοιλιακό λίπος ενέχει υψηλότερο κίνδυνο για την υγεία από το περιφερικό λίπος και ότι το σπλαχνικό λίπος συσχετίζεται πιο έντονα με τον αυξημένο κίνδυνο υγείας (12-14). Η περιφέρεια της μέσης αποτελεί επίσης έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών από την παχυσαρκία (8, 10, 15). Γι αυτό οι οδηγίες αντιμετώπισης περιλαμβάνουν αυτήν τη μέτρηση ως παράμετρο σε αλγόριθμους που έχουν σχεδιαστεί για τον προσδιορισμό της κατάλληλης θεραπείας της παχυσαρκίας (10). Ακόμα μπορεί να έχει επιπρόσθετη αξία στους ηλικιωμένους, στους οποίους η μειωμένη μυϊκή μάζα συμβάλλει στην υποεκτίμηση του σχετιζόμενου με την παχυσαρκία κινδύνου μόνο από τον Δ.Μ.Σ. και σε ορισμένες εθνικές ομάδες που έχουν γενετική προδιάθεση για δυσμενή κατανομή του λίπους παρά το φυσιολογικό σωματικό βάρος (10, 14). Μόλις οι ασθενείς ξεκινήσουν τη θεραπεία για παχυσαρκία, η περιφέρεια της μέσης μπορεί να δείξει βελτίωση στην κατανομή του σωματικού λίπους, γεγονός που συνεπάγεται χαμηλότερο κίνδυνο για την υγεία ακόμη και όταν ο Δ.Μ.Σ. δεν αλλάζει (10, 15).

1.4 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Ως ένα επίπεδο η επιδημία της παχυσαρκίας είναι μια κλασική αλληλεπίδραση γονιδίου-περιβάλλοντος, όπου ο ανθρώπινος γονότυπος είναι ευάλωτος στις περιβαλλοντικές επιδράσεις που επηρεάζουν την ενεργειακή πρόσληψη και την ενεργειακή δαπάνη. Είναι λοιπόν ένα πρόβλημα ενεργειακής ισορροπίας, ανάμεσα στην πρόσληψη και δαπάνη ενέργειας, που για να κατανοήσουμε την αιτιολογία του, πρέπει να μελετήσουμε τον τρόπο με τον οποίο ο τρόπος ζωής μας, οι επιλογές μας και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν για να προάγουν ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και τελικά αύξηση του βάρους (2). Ένα σημαντικό κομμάτι της βιβλιογραφίας (16, 17) δείχνει ότι όλα τα ώριμα ζώα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, έχουν βιολογικά συστήματα που συμβάλλουν στην εξισορρόπηση της ενεργειακής πρόσληψης με την ενεργειακή δαπάνη για την επίτευξη ενεργειακού ισοζυγίου και την σταθεροποίηση του βάρους. Για τον άνθρωπο, το σωματικό βάρος παραμένει σταθερό για μεγάλες χρονικές περιόδους πολύ πιο πολύ από ότι θα

περίμενε κανείς από τις μεγάλες ημερήσιες ενεργειακές διακυμάνσεις (18). Περαιτέρω στοιχεία βιολογικής ρύθμισης εντοπίζουμε όταν αλλάζοντας έναν παράγοντα του ενεργειακού ισοζυγίου (π.χ την ενεργειακή πρόσληψη) προκαλούνται αντισταθμιστικές αλλαγές σε άλλους παράγοντες (2). Για παράδειγμα, ο περιορισμός των τροφίμων προκαλεί μείωση της ενεργειακής δαπάνης. Ενδιαφέρον είναι ότι περισσότερες αντισταθμιστικές ενέργειες θα γίνουν σε ένα αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο προκειμένου να επαναφέρουν την ισορροπία, από ότι σε ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο (19, 20). Αν αρχίσουμε να προσλαμβάνουμε περισσότερες θερμίδες για παράδειγμα, θα παραχθεί πολύ λιγότερη αντισταθμιστική αλλαγή στην ενεργειακή δαπάνη από ότι ο περιορισμός των τροφίμων. Στην ουσία η βιολογία μας έχει ως στόχο να μας προστατεύσει πιο έντονα στην απώλεια έναντι της αύξησης του σωματικού βάρους (21, 22). Η παχυσαρκία προκαλείται από θετικό ενεργειακό ισοζύγιο που πιστεύεται ότι δημιουργείται από υπερβολική κατανάλωση φαγητού που προκύπτει ως συνέπεια της αυξημένης πείνας, του μειωμένου κορεσμού ή και των δύο, σε συνδυασμό με χαμηλές ημερήσιες ενεργειακές δαπάνες. Η παθολογία των περιοχών του εγκεφάλου που ελέγχουν την όρεξη επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες που νικάνε τη γενετικά προκαθορισμένη ευαισθησία (23).

Με την πάροδο του χρόνου, οι ρυθμοί και ο τρόπος ζωής των ανθρώπων έχουν αλλάξει ενισχύοντας την υπερφαγία και αποθαρρύνοντας την φυσική δραστηριότητα (24). Τα τρόφιμα που κυριαρχούν στις μέρες μας είναι από ενεργειακής άποψης πιο πυκνά, με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και ζάχαρη (21). Η τιμή του φαγητού έχει μειωθεί αρκετά, οι μερίδες έχουν μεγαλώσει, η διαφήμιση και η προώθηση έχουν αυξηθεί και μαζί τους η προσβασιμότητα και η διαθεσιμότητά των προϊόντων φαγητού (23, 25). Από την άλλη μεριά η πρόοδος της τεχνολογίας έχει μειώσει την ανάγκη να είμαστε δραστήριοι στην καθημερινή μας ζωή (24, 26). Οι περισσότερες ενασχολήσεις και μετακινήσεις μας δεν περιέχουν φυσική δραστηριότητα, ενώ η εξέλιξη της τηλεόρασης, του ίντερνετ και των ηλεκτρονικών συσκευών γενικά, έχει γεμίσει τον ελεύθερό μας χρόνο με καθιστικές δραστηριότητες. Όλοι αυτοί οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν συνεισφέρει ως ένα βαθμό στην αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης, μείωση της φυσικής δραστηριότητας και τελικά την αύξηση του βάρους (21, 24).

Όσον αφορά την παχυσαρκία, παρόλο που φαίνεται να έχει ως ένα βαθμό κληρονομικό υπόβαθρο, είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι επιδράσεις του περιβάλλοντος, των γονιδίων και των συνθηκών ανατροφής του κάθε ανθρώπου (27). Για τη σωματική μάζα, τον Δ.Μ.Σ. και τη λιπώδη μάζα, έχουν βρεθεί ποσοτικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων με εκτιμήσεις κληρονομικότητας 84, 85 και 81% στους άνδρες και 74, 75 και 70% στις γυναίκες αντίστοιχα

(28). Τα αποτελέσματα αυτά, της διαφορετικής γενετικής ποικιλίας ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες, επιβεβαιώνονται από πολλές άλλες έρευνες που έχουν γίνει πάνω σε διδύμους (29-31). Ωστόσο, αυτές οι εκτιμήσεις κληρονομικότητας δεν παρατηρήθηκαν να είναι πάντοτε υψηλότερες στους άνδρες, υποδεικνύοντας ότι η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στη συνολική μεταβολή αυτών των χαρακτηριστικών ανάλογα με το φύλο μπορεί να διαφέρει σε διαφορετικούς πληθυσμούς (28).

Τα τελευταία χρόνια, έρευνες σε ολόκληρο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει αρκετούς δεκάδες πολυμορφισμούς που σχετίζονται με το σωματικό βάρος και την παχυσαρκία. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το δίκτυο των νευρώνων που ρυθμίζουν την όρεξη και την πρόσληψη της τροφής, εμπλέκονται σε μεγάλο βαθμό στις αλλαγές του βάρους, παρέχοντας βιολογική βάση για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και διαιτητικών παραγόντων (32). Μελέτες με διδύμους και περιπτώσεις υιοθεσίας έχουν δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επίδραση των ατόμων μέσα σε ένα πληθυσμό, που είναι πιθανότερο να αναπτύξουν παχυσαρκία σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον (33). Οι γενετικοί παράγοντες εξηγούν το μεγαλύτερο μέρος της διακύμανσης των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τη δυσανεξία στη γλυκόζη / αντίσταση στην ινσουλίνη και τη δυσλιπιδαιμία (34). Η ατομική ευαισθησία ποικίλλει ευρέως και επηρεάζεται έντονα από γενετικούς παράγοντες. Ο σχεδιασμός ερευνών με διδύμους έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τη μελέτη της γενετικής της παχυσαρκίας (33). Τέτοιες μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ 40% και 80% της διαφοράς μεταξύ των ατόμων του Δ.Μ.Σ., είναι κληρονομική.

Υπάρχουν επίσης σημαντικές γενετικές επιδράσεις στα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως το σωματικό λίπος, η άλιπη μάζα σώματος και η κατανομή λίπους, αλλά η κληρονομικότητα αυτών των μεταβλητών είναι λιγότερο ξεκάθαρη από αυτή του Δ.Μ.Σ. (35, 36). Μια άλλη ένδειξη γενετικής συμβολής στην παχυσαρκία είναι η ύπαρξη σοβαρών μονογονικών μορφών της διαταραχής που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα μόνο γονίδιο. Σπάνιες μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την όρεξη, όπως η λεπτίνη (LEP), ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR) (37, 38), ο υποδοχέας-4 της μελανοκορτίνης (MC4R) (39) και η προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC) (40) παρατηρήθηκαν ότι προκαλούν σοβαρή παχυσαρκία. Οι μονογονικές μορφές παχυσαρκίας αποτελούν σήμερα την αιτία για την εμφάνιση παχυσαρκίας στο ~7% των παιδιών με σοβαρή παχυσαρκία (41). Οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association, GWA) έχουν

αποδεδειγμένα οδηγήσει στον εντοπισμό περιοχών του γονιδιώματος που συνεισφέρουν στην κοινή πολυπαραγοντική παχυσαρκία (42-44).

1.5 ΜΟΡΦΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Τα παχύσαρκα άτομα διαφέρουν όχι μόνο στην ποσότητα του υπερβολικού λίπους που αποθηκεύουν, αλλά και στην κατανομή αυτού του λίπους στις διάφορες περιφέρειες του σώματος. Η κατανομή του λίπους που προκαλείται από την αύξηση του βάρους, επηρεάζει τους κινδύνους που συνδέονται με την παχυσαρκία και τα είδη ασθενειών που προκύπτουν (45). Στην ανδροειδή παχυσαρκία ή παχυσαρκία τύπου μήλου, το λίπος συγκεντρώνεται περισσότερο στον κορμό παρά στα άκρα (κοιλιακό λίπος) και εντοπίζεται πιο συχνά στους άντρες. Στην γυναικοειδή παχυσαρκία ή παχυσαρκία τύπου αχλάδι, το λίπος είναι συσσωρευμένο περισσότερο στην περιφέρεια (γοφοί) παρά στην κοιλιά και εντοπίζεται πιο συχνά στις γυναίκες (8). Έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα με περισσότερο λίπος στον κορμό (ανδροειδής παχυσαρκία) έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να νοσήσουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη και έχουν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με τα άτομα που έχουν το λίπος συσσωρευμένο στην περιφέρεια (46).

Η παχυσαρκία χωρίζεται περεταίρω σε υπερκυτταρική και υπερτροφική, αναλόγως εάν αυξάνεται ο αριθμός ή ο όγκος των λιποκυττάρων αντίστοιχα. Η υπερκυτταρική παχυσαρκία, η οποία συνήθως αρχίζει κατά την παιδική ηλικία, χαρακτηρίζεται από αυξημένο συνολικό αριθμό λιποκυττάρων, και επηρεάζει ασθενείς με Δ.Μ.Σ. <40 kg / m², αλλά μπορεί να είναι μια μορφή ασθένειας χαμηλότερου κινδύνου (47). Στην υπερτροφική παχυσαρκία, η οποία αρχίζει συνήθως από την ενηλικίωση, τα υπάρχοντα λιποκύτταρα μεγεθύνονται και παράγουν πρωτεΐνες και μεταβολίτες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας, χωρίς την παραγωγή όμως νέων λιποκυττάρων (47, 48). Οι εν λόγω πρωτεΐνες περιλαμβάνουν την λιποπρωτεΐνη λιπάση, η οποία συμβάλλει στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), τα χυλομικρά, τις κυτοκίνες (νεκρωτικός παράγοντας όγκου - α και ιντερλευκίνης - 6), καθώς και αγγειοτενσινογόνο (49). Το υπερτροφικό λιπώδες κύτταρο παράγει επίσης λεπτίνη, μια ορμόνη που εμπλέκεται σε ζωικά μοντέλα παχυσαρκίας (10). Η υπερτροφική παχυσαρκία σχετίζεται με μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας, όπως μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση (47). Σε μερικές περιπτώσεις υψηλής παχυσαρκίας έχει παρατηρηθεί και ο συνδυασμός των δύο τύπων. Γενικά ο όγκος των λιποκυττάρων μπορεί να αυξηθεί ως ένα βαθμό, από εκεί και πέρα

όμως, όσο η παχυσαρκία προχωράει, ο λιπώδης ιστός μπορεί να αρχίσει τον πολλαπλασιασμό των λιποκυττάρων ακόμη και σε ενήλικες. Το φαινόμενο αυτό συμβαίνει συχνά σε ιδιαίτερα παχύσαρκα άτομα, και αναπτύσσουν μεταβολικές διαταραχές. Αυτό δεν μπορεί να εντοπιστεί και οι θεραπείες για τη μείωση του βάρους είχαν περιορισμένα αποτελέσματα μέχρι τώρα (50).

1.6 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η σημασία της διαχείρισης της παχυσαρκίας υπογραμμίζεται τόσο από τις σοβαρές συνέπειες για την υγεία των ατόμων, όσο και από την αυξανόμενη επικράτησή της παγκοσμίως, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες (51). Οι κίνδυνοι προκύπτουν από την αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού, καθώς και από τα προϊόντα που παράγονται από τον αυξημένο αριθμό και μέγεθος των λιποκυττάρων στα παχύσαρκα άτομα (23). Η αυξημένη έκκριση φλεγμονωδών και θρομβωτικών μορίων από τα λιποκύτταρα στην παχυσαρκία προάγει μια χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση χαμηλού βαθμού, η οποία σχετίζεται με καρδιαγγειακή δυσλειτουργία, θρομβωτικές διαταραχές, βλάβες πολλαπλών οργάνων και μεταβολική δυσλειτουργία (51). Οι ασθενείς με παχυσαρκία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν μια σειρά παθήσεων συννοσηρότητας, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD), γαστρεντερικών διαταραχών, διαβήτη τύπου 2 (T2D), αποφρακτική άπνοια ύπνου, καρκίνου, αρθρικών και μυϊκών διαταραχών, αναπνευστικών και ψυχολογικών προβλημάτων, τα οποία μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την καθημερινή τους ζωή και να αυξήσουν τον κίνδυνο θνησιμότητας (8, 23, 51). Για κάθε αύξηση 5 μονάδων στο Δ.Μ.Σ. πάνω του 25 kg/m^2 , η ολική θνησιμότητα αυξάνεται κατά 29%, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών κατά 41%, και η σχετιζόμενη με τον διαβήτη θνησιμότητα κατά 210% (52). Μια συστηματική ανασκόπηση προοπτικών μελετών παρατήρησης, από το 1990 μέχρι το 2015, επιδεικνύει ότι το υπερβάλλον βάρος είναι μεγάλος παράγοντας κινδύνου για νοσηρότητα και θνησιμότητα (25). Το 2015 πέθαναν περίπου 4 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως λόγω του υπερβάλλοντος βάρους. Το 70% των θανάτων που σχετίζονται με υψηλό Δ.Μ.Σ. οφείλονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις και πάνω από το 60% αυτών συμβαίνει στους παχύσαρκους (Δ.Μ.Σ. $>30 \text{ kg/m}^2$). Η συστηματική αξιολόγηση 67.8 εκατομμυρίων ανθρώπων, έχει βρει επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ του Δ.Μ.Σ. και του καρκίνου του οισοφάγου, του κόλον, του ορθού, του ήπατος, της χοληδόχου κύστεως και της χοληφόρου οδού, του παγκρέατος, του μαστού, της μήτρας, των ωοθηκών, των νεφρών, του θυρεοειδούς και της λευχαιμίας (25, 53). Η παχυσαρκία έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο

εμφάνισης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, στεατοηπατίτιδας, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και στειρότητας. Ο κίνδυνος για ΣΔΤ2 δεν αυξάνεται μέχρι ένα Δ.Μ.Σ. < 27,2 kg/ m² . Όμως, για Δ.Μ.Σ. από 27,2 έως 29,4 kg/ m² ο κίνδυνος θα αυξηθεί κατά 100% ενώ για Δ.Μ.Σ. > 29,4 kg/ m² θα αυξηθεί κατά περίπου 300% (8, 23). Όσον αφορά την παχυσαρκία στην παιδική-εφηβική ηλικία, τα παιδιά παρουσιάζουν συχνά προβλήματα συμπεριφοράς, προβλήματα κοινωνικοποίησης και χαμηλή αυτοεκτίμηση, ενώ φαίνεται ότι η παχυσαρκία τείνει να παραμένει μέχρι την ενηλικίωση. Πολλές από τις καρδιαγγειακές συνέπειες που χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή προκαλούνται από διαταραχές που άρχισαν στην παιδική ηλικία (8, 54, 55).

Πίνακας 2. Ποσοστό επιπολασμού ασθενειών που οφείλονται στην παχυσαρκία (10)

Ασθένειες	Επιπολασμός (%)
Διαβήτης τύπου 2	61
Καρκίνος της μήτρας	34
Νόσος της χοληδόχου κύστης	30
Οστεοαρθρίτιδα	24
Υπέρταση	17
Στεφανιαία νόσος	17
Καρκίνος του μαστού	11
Καρκίνο του παχέος εντέρου	11

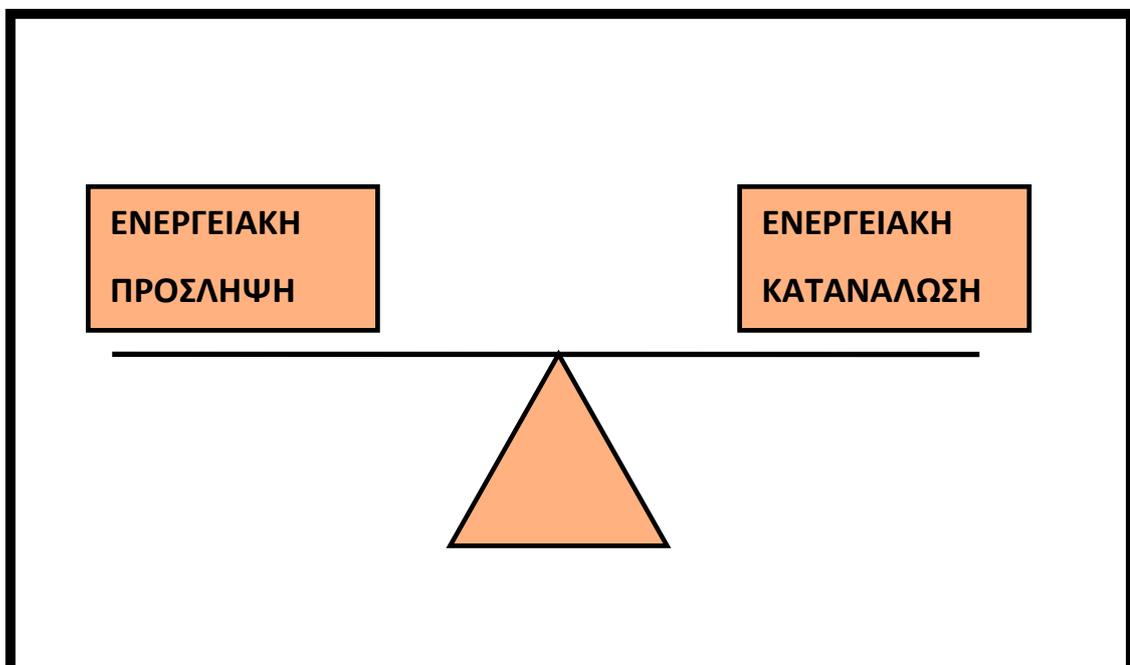
Επιπλέον σημαντικές είναι και οι οικονομικές επιβαρύνσεις που επιφέρει η παχυσαρκία. Η μειωμένη παραγωγικότητα, η ανεργία και το κόστος υγειονομικής περίθαλψης είναι οι κύριες οικονομικές επιπτώσεις (23). Η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει ένα από τα μεγαλύτερα κονδύλια δαπανών στους εθνικούς προϋπολογισμούς για την υγειονομική περίθαλψη. Το οικονομικό της κόστος έχει εκτιμηθεί σε αρκετές ανεπτυγμένες χώρες ότι κυμαίνεται στο 2-7% του συνολικού κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Μελέτες για την οικονομική επίδραση της παχυσαρκίας άλλες φορές εξετάζουν το άμεσο κόστος, ενώ άλλες φορές εστιάζουν στο έμμεσο κόστος ή και στα δύο (8). Το άμεσο κόστος αναφέρεται σε χρήματα που καταναλώνονται για τη θεραπεία προβλημάτων υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως νοσηλεία, ιατρική συμβουλευτική σε κλινικές εξωτερικών ασθενών και κατανάλωση φαρμάκων, ενώ το έμμεσο κόστος αναφέρεται σε χαμένη παραγωγικότητα ή κόστος για την οικονομία εκτός του τομέα της υγείας (8, 23).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ

2.1 ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ

Ισοζύγιο ενέργειας ονομάζουμε την κατάσταση, κατά την οποία ένα άτομο προσλαμβάνει μέσα από τη διατροφή του τόσες ακριβώς θερμίδες όσες και αυτές που καταναλώνει ημερησίως. Στην κατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου το σωματικό βάρος του ατόμου παραμένει σταθερό (56) . Όταν για ένα χρονικό διάστημα η ενεργειακή πρόσληψη δεν είναι ίση με την ενεργειακή δαπάνη δημιουργούνται οι συνθήκες για αλλαγή του σωματικού μας βάρους. Σε ένα θετικό ισοζύγιο ενέργειας, δηλαδή ενεργειακή πρόσληψη > ενεργειακή δαπάνη, το άτομο τείνει να πάρει βάρος, κυρίως με την μορφή λίπους καθώς σε αυτή την μορφή μετατρέπεται το θερμιδικό πλεόνασμα της διατροφής. Όταν από την άλλη έχουμε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, δηλαδή ενεργειακή πρόσληψη < ενεργειακή δαπάνη, τότε το άτομο τείνει να χάσει βάρος με πρωτεύουσα μορφή να είναι και πάλι το λίπος, η αποθήκη ενέργειας του ανθρώπου (16, 57).

Εικόνα 1. Ισοζύγιο ενέργειας (57)



Η πρόσληψη ενέργειας μπορεί να γίνει με την μορφή πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λίπους και αλκοόλ (16). Η συνολική ενέργεια που δαπανούμε είναι το αποτέλεσμα 3 διαδικασιών, του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας (RMR), της θερμικής επίδρασης της τροφής και της φυσικής δραστηριότητας (58). Ο μεγαλύτερος παράγοντας είναι ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας, που είναι το ποσό ενέργειας που χρειάζεται ο οργανισμός μας για να καλύψει τις βασικές μας λειτουργίες σε συνθήκες ηρεμίας (16) και συνιστά το 60-80% της ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης (59). Η θερμική επίδραση της τροφής είναι το ποσό ενέργειας που απαιτείται για να απορροφήσουμε και να μεταβολίσουμε την τροφή που καταναλώνουμε (16) και αποτελεί το 6-10% της ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης (59). Τέλος η ενέργεια που δαπανάμε μέσω της φυσικής δραστηριότητας που συνεισφέρει σε ποσοστό που μπορεί να κυμαίνεται από 15 έως 30% των ημερήσιων ενεργειακών δαπανών (58, 59), ανάλογα την συχνότητα και την ένταση των επιμέρους ασκήσεων (16).

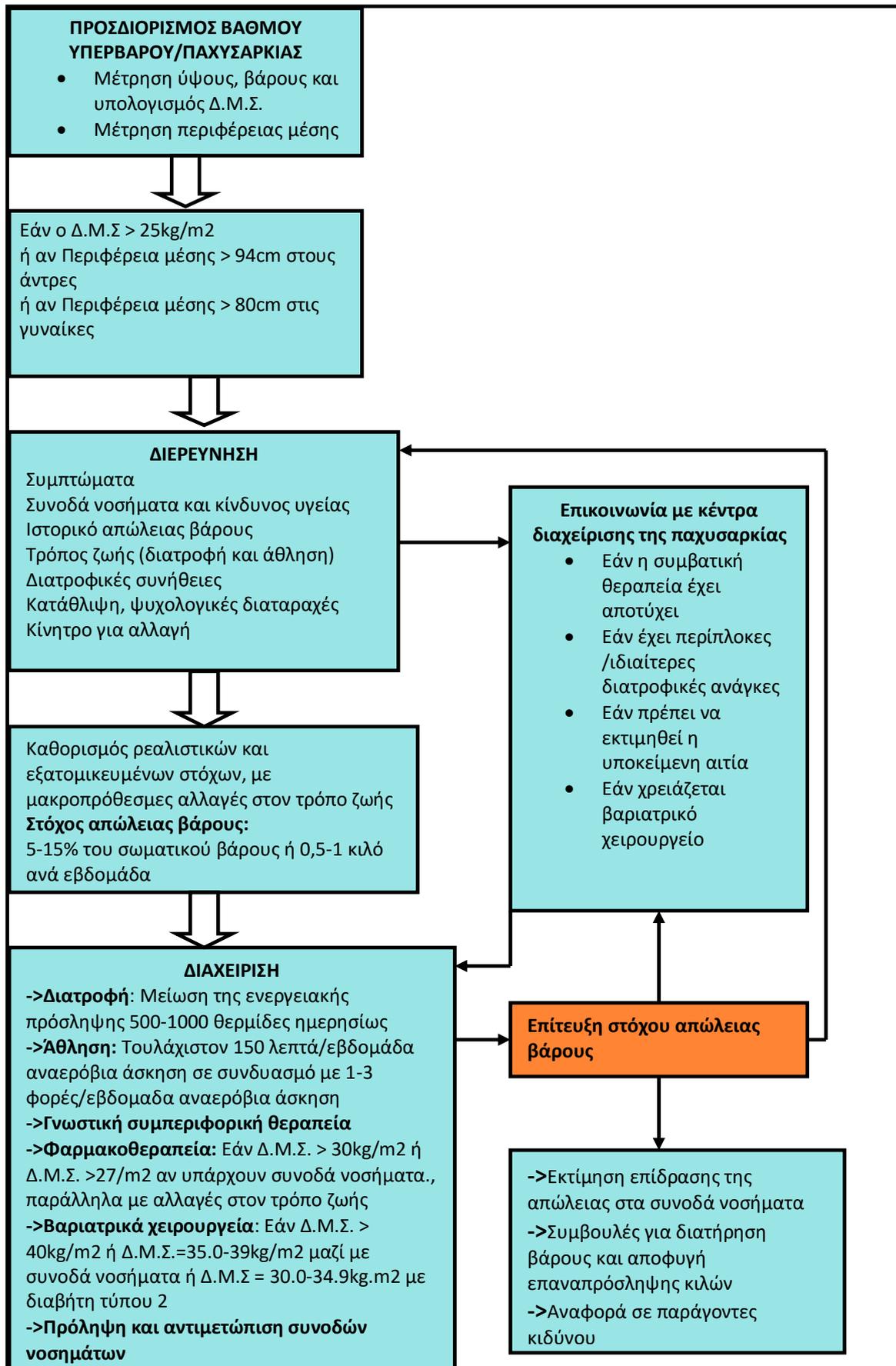
2.2 ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια ασθένεια που απαιτεί συνεχή παρακολούθηση. Ένα σημαντικό βήμα προς τη βελτίωση της φροντίδας είναι η αποτελεσματική επικοινωνία σχετικά με την παχυσαρκία μεταξύ επαγγελματιών υγείας και ασθενών. Ο εντοπισμός των υποκείμενων αιτιών και των συντελεστών των προβλημάτων βάρους σε μεμονωμένους ασθενείς μπορεί να τους βοηθήσει να επιτύχουν απώλεια βάρους (60). Η διαδικασία διαχείρισης του βάρους πρέπει να περιλαμβάνει ρεαλιστικούς στόχους απώλειας βάρους για να επιτύχει μείωση του κινδύνου υγείας, παράλληλα να στοχεύει στη διατήρηση αυτής της απώλειας προς αποφυγή της επαναπρόσληψης κιλών, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και της ευεξίας των ασθενών (61). Με μία μέτρια απώλεια βάρους της τάξης του 5-10% του αρχικού βάρους, σε ένα διάστημα 6 μηνών, μαζί με αλλαγές στον τρόπο ζωής (βελτίωση διατροφικού περιεχομένου και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας) μπορούμε να έχουμε σημαντικά κλινικά οφέλη (60-62). Μία μεγαλύτερη απώλεια κιλών της τάξης του 20% ή/και παραπάνω συνίσταται σε μεγαλύτερα επίπεδα παχυσαρκίας (Δ.Μ.Σ. >35kg/m²). Πέρα από την απώλεια κιλών και την μείωση του Δ.Μ.Σ., προσοχή πρέπει να δίνεται και στη σύνθεση του σώματος, στοχεύοντας σε απώλεια λιπώδους μάζας και διατήρηση της μυϊκής, καθώς και στην περιφέρεια μέσης, ένα σημαντικό δείκτη για καρδιαγγειακά νοσήματα (61).

Στους στόχους της αντιμετώπισης πρέπει να συμπεριλαμβάνεται και η διαχείριση των συνοδών νοσημάτων και των επιπλοκών τους, όπως η δυσλιπιδαιμία, ο γλυκαιμικός έλεγχος

στον διαβήτη τύπου 2, η αρτηριακή πίεση στους υπερτασικούς, το σύνδρομο άπνοιας ύπνου, η οστεοαρθρίτιδα (60, 63), οι διατροφικές και συναισθηματικές διαταραχές, η χαμηλή αυτοπεποίθηση και η διαστρέβλωση της εικόνας του σώματος (4). Στην εικόνα 2. παρουσιάζεται συνοπτικά η διαδικασία αντιμετώπισης υπέρβαρων/παχύσαρκων ανθρώπων, από την λήψη ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, ιατρικού και διατροφικού ιστορικού, διάγνωση συνοδών νοσημάτων και τέλος θέσπιση ρεαλιστικών στόχων και κατάλληλων τρόπων αντιμετώπισης.

Εικόνα 2. Οδηγίες κλινικής αντιμετώπισης υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων (4)



2.3 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΖΩΗΣ

Οι ολοκληρωμένες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένων αυτών που επικεντρώνονται στο ρόλο της διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας και της συμπεριφορικής θεραπείας, είναι τα θεμέλια για τη διαχείριση της παχυσαρκίας (60).

- Δίαιτα μειωμένων θερμίδων

Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους στις διατροφικές παρεμβάσεις είναι η δημιουργία θερμιδικού ελλείμματος μέσω του ελέγχου της ενεργειακής πρόσληψης και δαπάνης. Για αυτόν το σκοπό οι δίαιτες που δίνονται συνήθως στους ασθενείς με υπερβάλλον βάρος έχουν ένα θερμιδικό έλλειμμα 500-750 θερμίδων/ημέρα από τις ημερήσιες θερμιδικές δαπάνες του εκάστοτε ατόμου (60, 64). Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να επιτευχθεί μια απώλεια βάρους 0.5-1 κιλού/εβδομάδα στο πρώτο διάστημα εφαρμογής του, ενώ με την πάροδο του χρόνου ο ρυθμός απώλειας βάρους αρχίζει να μειώνεται (65).

Οι δίαιτες ανάλογα με την ποσότητα θερμίδων που δίνουν ανά ημέρα χωρίζονται σε 3 κατηγορίες. Οι δίαιτες που προσφέρουν ≥ 1200 kcal/ημέρα κατατάσσονται στις ισορροπημένες υποθερμιδικές δίαιτες. Δίαιτες με λιγότερες από 1200 θερμίδες μπορεί να προκαλέσουν ανεπάρκεια σε μικροθρεπτικά συστατικά. Σε περιπτώσεις που τέτοιες δίαιτες είναι απαραίτητες, πρέπει να υποστηρίζονται από κατάλληλα διατροφικά συμπληρώματα (4). Στην κλινική πράξη μπορεί να χρησιμοποιηθεί η δίαιτα χαμηλών θερμίδων με περιεχόμενο 800-1200 θερμίδων/ ημέρα, και πολύ χαμηλών θερμίδων με περιεχόμενο < 800 θερμίδες/ ημέρα, οι οποίες αποτελούνται από κανονικά γεύματα σε συνδυασμό με μερική αντικατάσταση γευμάτων (66, 67). Οι τελευταίες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο ως μέρος ενός καλά σχεδιασμένου προγράμματος, υπό την επιτήρηση ειδικών, για ένα μικρό χρονικό διάστημα και σε συγκεκριμένους ασθενείς, καθώς είναι ανεπαρκείς για παιδιά και έφηβους, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες και ηλικιωμένους (4, 68).

Τα τελευταία χρόνια διάφορα είδη διαίτων με διαφορετική αναλογία σε μακροθρεπτικά συστατικά (όπως χαμηλή σε λιπαρά/υδατάνθρακες, υψηλής πρωτεΐνης κλπ.) έχουν προταθεί ότι αποφέρουν καλύτερα αποτελέσματα. Μια συστηματική ανασκόπηση 17 διατροφικών προτύπων έχει δείξει ότι κανένας τύπος διαίτας δεν είναι ανώτερος από κάποιον άλλον, σε θέμα απώλειας και διατήρησης του βάρους. Σε όλες τις δίαιτες που μελετήθηκαν ο καλύτερος δείκτης επιτυχίας ήταν η προσκόλληση στο διατροφικό πρόγραμμα. Ο καθένας λοιπόν θα πρέπει να επιλέγει εκείνη την δίαιτα που πιστεύει ότι του ταιριάζει καλύτερα, ώστε

να έχει τις περισσότερες πιθανότητες να πετύχει θερμιδικό έλλειμμα και απώλεια κιλών (62, 69).

- Αύξηση φυσικής δραστηριότητας

Οι οδηγίες που προτείνονται σε ένα διατροφικό πρόγραμμα σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, όσον αφορά την αερόβια άσκηση είναι 150 λεπτά μέτριας έντασης ή 75 λεπτά αυξημένης έντασης ή τον συνδυασμό τους, ανά εβδομάδα (≥ 10 λεπτά άσκηση ανά συνεδρία άσκησης) (70). Αυτή θα πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό με αναερόβια άσκηση, μυϊκή ενδυνάμωση, τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα (71). Υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, της τάξης των 200-300 λεπτών ανά εβδομάδα, συνιστανται για την μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους (>1 χρόνο) (60, 70).

- Στρατηγικές συμπεριφοράς

Από ένα ολοκληρωμένο διατροφικό πλάνο δεν μπορεί να λείπει η καθοδήγηση και οι συμβουλές συμπεριφοράς, ώστε να επιτευχθούν οι στόχοι ενεργειακής πρόσληψης και φυσικής δραστηριότητας. Ένας διαδεδομένος τρόπος είναι η συστηματική αυτοκαταγραφή της ενεργειακής πρόσληψης, της φυσικής δραστηριότητας και του βάρους από τον ίδιο τον ασθενή (72, 73).

2.4 ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε βαριά νοσούντες που δεν ανταποκρίνονται στις διατροφικές αυτές συμβουλές και στην αλλαγή του τρόπου ζωής, θα πρέπει να μελετάται η έναρξη προχωρημένης θεραπείας όπως η λήψη φαρμάκων, η χρήση ιατρικών συσκευών και τα βαριατρικά χειρουργεία (4).

Πίνακας 3. Οδηγός για λήψη απόφασης σχετικά με την παρέμβαση του ασθενή (4)

Δ.Μ.Σ., κιλά/ύψος ² *	Περιφέρεια μέσης, σε εκατοστά*		Συνοδά νοσήματα
	άντρες < 94, γυναίκες < 80	άντρες ≥ 94, γυναίκες ≥ 80	
25.0–29.9	TZ	TZ	TZ ± Φ
30.0–34.9	TZ	TZ ± Φ	TZ ± Φ ± Χ**
35.0–39.9	TZ ± Φ	TZ ± Φ	TZ ± Φ ± Χ
>40.0	TZ ± Φ ± Χ	TZ ± Φ ± Χ	TZ ± Φ ± Χ

- TZ = Παρέμβαση στον τρόπο ζωής (δίαιτα και άθληση)
- Φ = Ενδεχόμενο λήψης φαρμάκων
- Χ = Ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης
- *Τα όρια για τον Δ.Μ.Σ. και την περιφέρεια μέσης μπορεί να είναι διαφορετικά για κάποιες εθνικές ομάδες.
- **Κατά βάση ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

• Φαρμακοθεραπεία

Η χορήγηση φαρμάκων θεωρείται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με Δ.Μ.Σ. $\geq 30\text{kg/m}^2$ ή Δ.Μ.Σ. $\geq 27\text{kg/m}^2$ μαζί με τουλάχιστον 1 νόσημα που σχετίζεται με την παχυσαρκία (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔΤ2 κλπ.) (4). Όπως συμβαίνει και με άλλες φαρμακοθεραπείες, τα όποια αποτελέσματα επιτευχθούν, συνήθως χάνονται μόλις σταματήσει η θεραπεία. Για αυτό και ασθενείς που ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία, με μία απώλεια τουλάχιστον 5% του βάρους τους σε διάστημα 3 μηνών, θα πρέπει να συνεχίσουν τη λήψη φαρμάκων, με

στόχο να συνεχίσουν την απώλεια ή/και να τη διατηρήσουν (74). Η ορλιστάτη και η λορκασερίνη είναι δύο από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περισσότερο στην κλινική πράξη. Η ορλιστάτη είναι ένας αναστολέας της παγκρεατικής λιπάσης που μειώνει την απορρόφηση του προσλαμβανόμενου από την διατροφή λίπους (60). Η λορκασερίνη από την άλλη είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα της σεροτονίνης, ο οποίος στέλνει σήματα στο κέντρο όρεξης του εγκεφάλου αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού (75). Και τα δύο αυτά φάρμακα πετυχαίνουν αξιοσημείωτη απώλεια και διατήρηση του σωματικού βάρους μετά από θεραπεία ενός έτους, ειδικά σε σύγκριση με εικονικά φάρμακα (placebo effect), ενώ βελτιώνουν ακόμα και δείκτες συνοδών νοσημάτων όπως τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (60, 75-77).

- Βαριατρικές επεμβάσεις και Ιατρικές συσκευές

Αρκετά βαριατρικά χειρουργεία και ιατρικές συσκευές χρησιμοποιούνται για την θεραπεία βαριάς παχυσαρκίας (78). Η βαριατρική επέμβαση υποδεικνύεται σε ασθενείς με Δ.Μ.Σ. $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ή σε ασθενείς με Δ.Μ.Σ. $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ με τουλάχιστον 1 συνοδό νόσημα, που δεν μπορεί να ελεγχθεί είτε με τροποποίηση του τρόπου ζωής (διατροφική παρέμβαση, φυσική άσκηση), είτε με λήψη φαρμακευτικού σκευάσματος (60, 74). Τα πιο συνηθισμένα χειρουργεία είναι η επιμήκης γαστρεκτομή και η γαστρική παράκαμψη, με εντυπωσιακά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, μέσου όρου απώλειας βάρους στα 2 χρόνια 25% και 32% του βάρους σώματος αντίστοιχα (60). Σημαντικό είναι επίσης ότι οι περιεγχειρητικές επιπλοκές έχουν πλέον μειωθεί, και η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει βελτιώσεις και στα συνοδά νοσήματα, μειώνοντας την ολική θνησιμότητα (8, 79, 80).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΟΝΙΔΙΑ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΕ ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

3.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Ένα γονίδιο είναι η βασική φυσική και λειτουργική μονάδα κληρονομικότητας. Τα γονίδια αποτελούνται από DNA. Σύμφωνα με τον ορισμό του γονιδίου της επιτροπής ονοματολογίας του ανθρώπινου γονιδιώματος, γονίδιο είναι ένα τμήμα DNA που συνεισφέρει σε κάποιο φαινότυπο ή λειτουργία (81). Σε απουσία κάποιας αποδεδειγμένης λειτουργίας το γονίδιο μπορεί να χαρακτηρίζεται αλληλουχία, μεταγραφή ή ομολογία (81). Μερικά γονίδια δρουν ως οδηγίες για την παραγωγή μορίων που ονομάζονται πρωτεΐνες. Ωστόσο, δεν κωδικοποιούν όλα τα γονίδια πρωτεΐνες (82). Στους ανθρώπους, τα γονίδια ποικίλλουν σε μέγεθος από μερικές εκατοντάδες βάσεις DNA έως περισσότερες από 2 εκατομμύρια βάσεις. Το Human Genome Project υπολόγισε ότι οι άνθρωποι έχουν μεταξύ 20.000 με 25.000 γονίδια, αν και ο ακριβής αριθμός δεν είναι γνωστός καθώς το τι ακριβώς πρέπει να συμπεριλάβουμε σαν γονίδιο θεωρείται ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα (83). Τα περισσότερα γονίδια είναι τα ίδια σε όλους τους ανθρώπους, αλλά ένας μικρός αριθμός γονιδίων (λιγότερο από 1 τοις εκατό του συνόλου) είναι ελαφρώς διαφορετικός μεταξύ τους. Η γενετική σύνθεση ενός οργανισμού συνιστά τον γονότυπό του, ο οποίος αποτελείται από αλληλόμορφα που κληρονομούμε από τους γονείς μας. Τα αλληλόμορφα είναι διαφορετικές μορφές γονιδίων, με μικρές διαφορές στην αλληλουχία των βάσεων DNA, που επηρεάζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και χωρίζονται σε επικρατή (αρκεί 1 τέτοιο αλληλόμορφο για να εκφράσει το αντίστοιχο χαρακτηριστικό του) και υπολειπόμενα (εκφράζουν το χαρακτηριστικό τους σε απουσία επικρατούς αλληλόμορφο) (84). Αυτές οι μικρές διαφορές συμβάλλουν στα μοναδικά φυσικά χαρακτηριστικά κάθε ατόμου. Όταν τα δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου είναι ίδια, τότε λέμε ότι ο οργανισμός είναι ομόζυγος για το χαρακτηριστικό αυτό. Ενώ όταν τα αλληλόμορφα είναι διαφορετικά, ο οργανισμός είναι ετερόζυγος. Για κάθε χαρακτηριστικό κληρονομούμε δύο αλληλόμορφα, ένα από κάθε γονέα μας (84). Οι επιστήμονες παρακολουθούν τα γονίδια δίνοντάς τους μοναδικά ονόματα. Επειδή τα ονόματα γονιδίων μπορεί να είναι μεγάλα, στα γονίδια εκχωρούνται επίσης σύμβολα, τα οποία είναι σύντομοι συνδυασμοί γραμμάτων (και μερικές φορές αριθμών) που αντιπροσωπεύουν μια συντομευμένη έκδοση του ονόματος του γονιδίου (85).

Σε γενικές γραμμές, τα γονίδια παχυσαρκίας κωδικοποιούν τα συστατικά μόρια του συστήματος που ρυθμίζει την ενεργειακή ισορροπία στον οργανισμό μας. Αυτό το σύστημα

εξισορροπεί με ακρίβεια την κατανάλωση ενέργειας (τροφή) με την ενεργειακή δαπάνη ώστε να διατηρήσει σταθερές αποθήκες ενέργειας, κυρίως λίπους (86). Η ύπαρξη ενός τέτοιου συστήματος επιβεβαιώνεται από την ακόλουθη ανάλυση. Κατά τη διάρκεια μιας δεκαετίας, ένα τυπικό άτομο καταναλώνει περίπου 10 εκατομμύρια θερμίδες, με μόνο μια μέτρια γενικά αλλαγή βάρους. Για να επιτευχθεί αυτό, η πρόσληψη τροφής πρέπει να ταιριάζει με την δαπάνη ενέργειας με ακρίβεια διακύμανσης έως 0,17% κατά τη διάρκεια αυτής της δεκαετίας (86). Αυτό το εξαιρετικό επίπεδο ακρίβειας υπερβαίνει το μέγεθος της ικανότητας των διατροφολόγων να μετράνε τις θερμίδες και υποδηλώνει ότι συνειδητοί παράγοντες από μόνοι τους είναι ικανοί να ρυθμίσουν με ακρίβεια την πρόσληψη θερμίδων (16, 87).

Οι κληρονομικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν περίπου το 70% της διαφοράς του Δ.Μ.Σ. στην ενήλικη ζωή (88). Η σύνθεση του σώματος, η κατανομή της απόθεσης λίπους και σπλαχνικού λίπους μετά από περιόδους υπερκατανάλωσης μοιράζονται ένα παρόμοιο γενετικό περιβάλλον (88, 89). Ο γονότυπος παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, και πρόσφατες μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει πολλαπλούς τόπους που σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος και την κατανομή του σωματικού λίπους. Συγκεκριμένα, 97 θέσεις έχουν αναγνωριστεί ότι αντιπροσωπεύουν περίπου το 2,7% της διακύμανσης στον δείκτη μάζας σώματος (90), από τους οποίους ο λιπώδης ιστός και η παχυσαρκία που έχουν συσχετιστεί με το γονίδιο του FTO (91), το γονίδιο του υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R) (92), και το γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 18 (TMEM18) (93) έχουν δείξει τις ισχυρότερες συσχετίσεις. Ωστόσο, μέχρι στιγμής το γονίδιο FTO εξηγεί τη μεγαλύτερη ποσότητα της γενετικής διακύμανσης των χαρακτηριστικών της παχυσαρκίας κατά τη διάρκεια της ζωής (94). Η απώλεια βάρους ως απόκριση σε μια παρέμβαση στον τρόπο ζωής απαιτεί να διατηρηθεί αρνητική ενεργειακή ισορροπία για μια σημαντική χρονική περίοδο. Αυτή η διαδικασία είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει αλλαγές συμπεριφοράς σε ένα ή και στα δύο, στην κατανάλωση τροφής (ενεργειακή πρόσληψη) και στη σωματική δραστηριότητα (ενεργειακή δαπάνη) (95). Όμως οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ο γονότυπος μπορεί να επηρεάσει τέτοιες διεργασίες δεν είναι γνωστοί και μπορεί να είναι διαφορετικοί από εκείνους μέσω των οποίων τα διάφορα γονίδια επηρεάζουν την ανάπτυξη παχυσαρκίας (94). Η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-διατροφής σε σχέση με την απώλεια βάρους αποτελεί μεγάλη υπόσχεση για αποτελεσματικότερη πρόληψη και θεραπεία της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών (32). Επιπλέον μαζί με τις εξελίξεις στη γενετική των τροφίμων, στη βιοπληροφορική και τις μελέτες σε ολόκληρο

το γονίδιο αναμένεται να εξαπολύσουν μια επανάσταση στην εξατομικευμένη διατροφή (96).

3.2 FTO

Το γονίδιο FTO ήταν ο πρώτος τύπος που αναγνωρίστηκε ότι φιλοξενεί κοινές παραλλαγές με σαφή αντίκτυπο στην προδιάθεση παχυσαρκίας και τη λιπώδη μάζα σε επίπεδο πληθυσμού (35). Ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων υποδηλώνει ότι ο τύπος FTO συνδέεται με αυξημένη όρεξη, ενεργειακή πρόσληψη και μειωμένο κορεσμό στους ανθρώπους (97).

Οι Livingstone et al. ,θέλοντας να διερευνήσουν την διαφορετική επίδραση του γονότυπου FTO ως απάντηση σε παρέμβαση απώλειας βάρους υλοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του κάθε συμμετέχοντος σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (94). Η μετα-ανάλυση οκτώ μελετών που περιελάμβαναν 9563 ενήλικες έδειξε ότι το να φέρει κάποιος το αλληλόμορφο «Α» του rs9939609 (FTO) δεν επιφέρει αλλαγή σε καμία από τις μετρήσεις για την παχυσαρκία μετά από την διατροφική παρέμβαση, σε σύγκριση με τις θεραπείες ελέγχου. Δεδομένου ότι έχει παρατηρηθεί μια ισχυρή συσχέτιση του υπολειπόμενου Α αλληλόμορφου του FTO (rs9939609) με υψηλές τιμές του Δ.Μ.Σ. (98), αυτή η ουδέτερη επίδρασή του στην απώλεια βάρους είναι ένα σημαντικό εύρημα για την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων απώλειας βάρους στο πλαίσιο της παγκόσμιας επιδημίας της παχυσαρκίας (94). Συγκεκριμένα, τα άτομα που φέρουν γονότυπους FTO υψηλού κινδύνου για παχυσαρκία, ανταποκρίνονται εξίσου καλά στη θεραπεία απώλειας βάρους, συμπέρασμα το οποίο συνάδει και με τα αποτελέσματα πολλών άλλων ερευνών (99-101).

Το γονίδιο του FTO μελετήθηκε και από την κλινική δοκιμή the POUNDS Lost study (Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies) που σχεδιάστηκε για να εξετάσει τις επιπτώσεις τεσσάρων διαιτολογιών που ποικίλουν σε λιπαρά, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες, και η οποία θεωρείται μελέτη αναφοράς στην έρευνα για τη διαχείριση σωματικού βάρους. Ελέγχθηκαν 2 πολυμορφισμοί του FTO, ο rs1558902 και ο rs9939609 οι οποίοι είχαν σημαντική επίδραση στην απώλεια σωματικού λίπους και στην όρεξη αντίστοιχα, αλλά μόνο σε αυτούς που ακολούθησαν δίαιτα υψηλής πρωτεΐνης (102).

Από την άλλη μεριά, μια μετα-ανάλυση 10 μελετών (που περιελάμβαναν 6951 συμμετέχοντες) έδειξε ότι τα άτομα με τον γονότυπο του FTO (rs9939609), ΤΑ και ΑΑ

(εκείνους δηλαδή με το αλληλόμορφο A που προδιαθέτει για παχυσαρκία) είχαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους, από εκείνους με γονότυπο TT, μετά από παρεμβάσεις διατροφής / τρόπου ζωής (103).

Το γονίδιο του FTO έχει επανειλημμένα συνδεθεί με την παχυσαρκία και για αυτό έχουν μελετηθεί αρκετοί πολυμορφισμοί του για τυχόν αλληλεπιδράσεις. Οι Häring et al. μελέτησαν τον πολυμορφισμό rs8050136 σε μια παρέμβαση στον τρόπο ζωής για επίτευξη απώλειας βάρους. Ο πολυμορφισμός δεν φάνηκε να έχει καμία επίδραση στις αλλαγές στο σωματικό βάρος (104). Σε μια προσπάθεια εύρεσης μηχανικής βάσης για την γενετική συσχέτιση του FTO με την παχυσαρκία μελετήθηκε ο πολυμορφισμός rs1421085 ο οποίος επιδρά στην πρώιμη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και στην θερμογένεση και πιθανώς στην αύξηση του βάρους (105). Το αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο για παχυσαρκία (106, 107), ενώ σημαντικό είναι ότι έχει μεγάλη συχνότητα στον πληθυσμό (43%) και υψηλή επίδραση στον Δ.Μ.Σ. ανά αλληλόμορφο στον γονότυπο (0,39 kg/m²) (108).

Συνεπώς τα αποτελέσματα αναφορικά με το FTO και τους πολυμορφισμούς του είναι αντικρουόμενα και δεν μπορεί να βγει από τα υπάρχοντα δεδομένα κάποιο ασφαλές συμπέρασμα.

3.3 AMY1-AMY2

Το γονίδιο AMY1-AMY2 βρίσκεται στην περιοχή της αμυλάσης μιας πρωτεΐνης που απελευθερώνεται στο γαστρεντερικό σωλήνα και εμπλέκεται στην υδρόλυση των αμύλων. Στην μελέτη POUNDS Lost βρέθηκε ότι τα άτομα με το γονότυπο AA στον πολυμορφισμό (rs11185098) στην περιοχή AMY1-AMY2 έχασαν 5,1 κιλά σε 6 μήνες, που είναι σχεδόν διπλάσιο από τα 2,9 κιλά που χάθηκαν από εκείνους με το αλληλόμορφο GG. Αυτή η διαφορετική επίδραση του γονότυπου AA υπήρχε τόσο για το σωματικό βάρος όσο και για την περιφέρεια μέσης στους 6, 12 και 24 μήνες σε σύγκριση με τα άτομα με το αλληλόμορφο G ανεξαρτήτως της διατροφής που ακολούθησαν (102). Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαίωσε και η έρευνα των Qi et al., η οποία συμπέρανε ότι σε παρεμβάσεις με δίαιτες χαμηλών θερμίδων, τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που φέρουν τον γονότυπο AA (rs11185098) του AMY1-AMY2, έχουν υψηλότερη δραστηριότητα αμυλάσης, και επωφελούνται με μεγαλύτερη απώλεια βάρους και μείωση της κεντρικής παχυσαρκίας (109).

3.4 CLOCK

Οι κιρκάδειοι ρυθμοί είναι θεμελιώδεις βιολογικές διαδικασίες που επιτρέπουν στους οργανισμούς να προβλέπουν και να προετοιμάζονται για επαναλαμβανόμενες αλλαγές στο περιβάλλον που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια μιας ημέρας (110). Το κιρκάδειο σύστημα έχει από καιρό εμπλακεί στη ρύθμιση του σωματικού λίπους και του ενεργειακού μεταβολισμού (110).

Δύο γονίδια που επηρεάζουν τον κιρκάδειο ρυθμό και σχετίζονται με την ομοιόσταση της γλυκόζης (CRY2 = cryptochrome και MTNR1B = υποδοχέας μελατονίνης) γονοτυπηθήκαν στη μελέτη the POUNDS Lost. Ανεξαρτήτως από την διαίτα όμως μόνο το A αλληλόμορφο του CRY2 rs11605924 είχε πτώση κατά 2,8% σε RMR έναντι αύξησης 2,15% με τον γονότυπο AA. Διαπιστώθηκε δηλαδή ότι ο γονότυπος του CRY2 επηρέασε τις μακροπρόθεσμες αλλαγές στις ενεργειακές δαπάνες του οργανισμού ως απόκριση στη διατροφική παρέμβαση, ανεξαρτήτως σύστασης της διαίτας (102, 111).

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των διαδικασιών των λιποκυττάρων (λιπόλυση, λιπογένεση), την ενεργοποίηση του καφέ λιπώδους ιστού, την μετατροπή του λευκού σε καφέ λιπώδη ιστό και την συντήρηση επαρκούς ενεργειακής ισορροπίας, βάσει της ενεργειακής πρόσληψης και δαπάνης (112, 113). Μια κοινή παραλλαγή (rs10830963) του γονιδίου του υποδοχέα-1B της μελατονίνης (MTNR1B) έχει συνδεθεί με αυξημένη έκκριση μελατονίνης με συνέπεια την ενίσχυση της δράσης της (114). Ο πολυμορφισμός του MTNR1B (rs10830963) γονοτυπήθηκε για 722 υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα από την μελέτη POUND Lost και εξετάστηκε αν επηρεάζει τις αλλαγές της σωματικής σύνθεσης μετά από διατροφική παρέμβαση για απώλεια βάρους. Μετά από δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, το αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, του Δ.Μ.Σ. και της περιφέρειας μέσης σε διάστημα 6 μηνών. Επιπλέον, η επίδραση αυτή του γονιδίου MTNR1B (rs10830963) παρατηρήθηκε και στα 2 χρόνια, δείχνοντας ότι τα γενετικά αποτελέσματα παρέμειναν σταθερά στο χρονικό αυτό διάστημα. Συνεπώς φαίνεται ότι τα άτομα με γονότυπο GG μπορεί να έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη διατροφική παρέμβαση για απώλεια βάρους επιλέγοντας μια δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά (115).

Μία ακόμα έρευνα που μελέτησε την περιοχή CLOCK (κιρκάδειο σύστημα), έδειξε ότι ο πολυμορφισμός rs1801260 μπορεί να προβλέψει το αποτέλεσμα στρατηγικών απώλειας βάρους που βασίζονται σε δίαιτες χαμηλής ενέργειας. Οι φορείς του αλληλόμορφου G είναι πιο πιθανό να παρουσιάζουν μεγαλύτερο βαθμό παχυσαρκίας και να δυσκολεύονται περισσότερο στην διαδικασία απώλειας βάρους μετά από δίαιτα χαμηλής ενέργειας, έναντι

των ομοζυγωτών AA. Η δυσκολία αυτή παρατηρήθηκε καθ 'όλη τη διάρκεια της θεραπείας, αν και ήταν πιο εμφανής από τον τρίτο μήνα και μετά (116).

3.5 TCF7L2

Το γονίδιο TCF7L2 έχει δειχτεί επανειλημμένα ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας που μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 (117-119). Επιπλέον υπάρχουν αρκετά στοιχεία που συνδέουν το γονίδιο αυτό με την ρύθμιση του σωματικού βάρους, καθώς φαίνεται να εμπλέκεται με ορμόνες πείνας και κορεσμού (120, 121). Σε μια ευρωπαϊκή μελέτη διατροφικής παρέμβασης με 771 παχύσαρκα άτομα, ο γονότυπος TT στον πολυμορφισμό rs7903146 του TCF7L2 συσχετίστηκε με χαμηλότερη απώλεια βάρους κατά 2,57 κιλά σε αυτούς που ακολούθησαν δίαιτα υψηλή σε λίπος. Άνθρωποι με αυτόν τον γονότυπο λοιπόν φάνηκε να έχουν καλύτερα αποτελέσματα απώλειας βάρους με δίαιτα χαμηλού λίπους (122).

3.6 MC4R- MC3R

Ένας από τους γονιδιακούς τόπους που εμπλέκονται τόσο σε μονογονικές όσο και σε κοινές μορφές παχυσαρκίας είναι ο υποδοχέας μελανοκορτίνης 4 (κωδικοποιείται από το MC4R) (123). Οι μεταλλάξεις στο MC4R είναι οι πιο συχνές γνωστές γενετικές αιτίες της συγγενούς παχυσαρκίας και η χαρτογράφηση της περιοχής του MC4R συνδέεται έντονα με διακυμάνσεις του Δ.Μ.Σ. και δείκτες παχυσαρκίας σε πολλούς πληθυσμούς (124, 125). Γονίδια που σχετίζονται με ανορεξιογόνες/ ορεξιογόνες λειτουργίες του οργανισμού, όπως ο υποδοχέας μελανοκορτίνης-3 (MC3R), το MC4R και η προοπιομελανοκορτίνη (POMC), οι οποίοι συμμετέχουν στον άξονα του υποθαλάμου που ελέγχει την όρεξη και τον κορεσμό, παίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και μπορούν να τροποποιήσουν την έκβαση θεραπειών απώλειας βάρους (125, 126).

Αυτό το αποτέλεσμα έχει αποδειχθεί για 2 πολυμορφισμούς του γονιδίου MC3R (C17A-rs3746619 και G241A-rs3827103) (127), οι οποίες επηρέασαν την απώλεια βάρους σε παιδιά με παχυσαρκία, μετά από ένα καλά σχεδιασμένο πρόγραμμα περιορισμένης ενεργειακής πρόσληψης (125). Στην μελέτη διαπιστώθηκε, ότι η συνύπαρξη και των δύο πολυμορφισμών C17A (Thr6Lys) και G241A(Val81Ile) του MC3R στο ίδιο αλληλόμορφο, επηρέασε την μεταβολή του Δ.Μ.Σ. κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Συγκεκριμένα, οι ετεροζυγώτες έδειξαν σημαντική δυσκολία στην απώλεια βάρους σε σύγκριση με τον φυσιολογικό τύπο των

ομοζυγωτών . Κατά την έναρξη του προγράμματος απώλειας βάρους, μεταξύ των ομοζυγωτών φυσιολογικού τύπου και των ετεροζυγωτών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην παχυσαρκία. Συνεπώς αυτό υποδηλώνει, ότι η συνύπαρξη των δύο πολυμορφισμών στους ετεροζυγώτες μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα ενός ατόμου να χάσει βάρος περισσότερο από ό, τι η προδιάθεση ενός ατόμου να γίνει παχύσαρκος (125).

Μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους έδειξαν ότι μια ενεργειακά περιοριστική διατροφή προκαλεί αλλαγή του υποστρώματος του μεταβολισμού που σχετίζεται με αυξημένη χρήση λιπαρών οξέων από σκελετικό μυ, πιθανώς μέσω του συμπαθητικού συστήματος (128, 129). Έτσι λοιπόν, σε μια προσπάθεια απώλειας βάρους, οι ασθενείς που φέρουν τις παραλλαγές C17A και G241A του γονιδίου MC3R, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερη δυσκολία , πιθανώς λόγω της αδυναμίας τους να αυξήσουν επαρκώς την οξείδωση λιπαρών οξέων (125).

Παρόλα αυτά μια άλλη μελέτη σε παχύσαρκους Ευρωπαίους, οι οποίοι τέθηκαν για 10 εβδομάδες σε υποθερμιδική διαίτα, οι πολυμορφισμοί του MC3R συσχετίστηκαν μεν με διαφορετική απώλεια βάρους, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (130).

Στη μελέτη POUNDS Lost, ο πολυμορφισμός rs7227255 για το MC4R αλληλεπίδρασε σημαντικά με τη διατροφική πρωτεΐνη για τη ρύθμιση της όρεξης και λαιμαργίας. Το αλληλόμορφο A συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της όρεξης για φαγητό από αυτούς που δεν είχαν το αλληλόμορφο A σε εκείνους που ανατέθηκε δίαιτα χαμηλού λίπους (102).

Όσο αναφορά το MC4R, αρκετοί ακόμα πολυμορφισμοί του έχουν συσχετιστεί με το σωματικό βάρος. Σε μια έρευνα το επικρατές αλληλόμορφο «C» στο SNP rs1943218 του MC4R συσχετίστηκε με μικρότερη απώλεια βάρους τόσο σε βραχυπρόθεσμο (έως 6 μήνες) όσο και μακροπρόθεσμο επίπεδο (έως 2 χρόνια). Εκτός αυτού επτά ακόμη πολυμορφισμοί γύρω από το γονίδιο MC4R τροποποίησαν το αποτέλεσμα της θεραπείας με βραχυπρόθεσμη (rs17066856, rs9966412, rs17066859, rs8091237, rs17066866, rs7240064) και μακροπρόθεσμη (rs12970134, rs17066866) μείωση του σωματικού βάρους (131).

Τέλος διαπιστώθηκε ότι η μακροχρόνια απώλεια βάρους ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε άτομα με το αλληλόμορφο C του MC4R (rs17782313) (101), ενώ σε άλλες μελέτες αυτό το αλληλόμορφο συσχετίστηκε με το αυξημένο σωματικό βάρος αλλά όχι με την αλλαγή βάρους (132).

3.7 ΛΕΠΤΙΝΗ (LEP) ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ (LEPR)

Ένα βασικό στοιχείο του ομοιοστατικού μας συστήματος είναι η ορμόνη λεπτίνη, μια πρωτεΐνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό, δίνει διατροφικές πληροφορίες σε βασικά ρυθμιστικά κέντρα σε μια περιοχή του εγκεφάλου γνωστή ως υποθάλαμο και έχει βαθιές επιπτώσεις στην όρεξη και στις ενεργειακές δαπάνες (37, 41). Φαίνεται ότι η εγγενής ευαισθησία στη λεπτίνη είναι μεταβλητή και ότι, γενικά τα παχύσαρκα άτομα είναι ανθεκτικά στη λεπτίνη. Το αυξημένο σωματικό λίπος συνδέεται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, τα οποία στη συνέχεια δρουν για να επιτύχουν μείωση της πρόσληψης τροφής (87). Για αυτό και οι μεταλλάξεις που έχουν ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια λεπτίνης συνδέονται ισχυρά με παχυσαρκία (37). Από την άλλη μεριά, η μείωση του σωματικού λίπους οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα λεπτίνης, το οποίο διεγείρει την πρόσληψη τροφής και μειώνει τις δαπάνες ενέργειας. Πράγματι, η μειωμένη δαπάνη ενέργειας που παρατηρείται μετά τη δίαιτα, απαιτεί μια δυσανάλογα χαμηλή θερμιδική πρόσληψη, για σταθερή διατήρηση της απώλειας βάρους (133). Η ενεργοποίηση λοιπόν αυτής της συμπεριφοράς και της μεταβολικής απόκρισης κατά την προσπάθεια απώλειας βάρους, καθιστά την επιτυχία της παρέμβασης τόσο δύσκολη. Συνολικά, αυτό το ομοιοστατικό σύστημα μπορεί να διατηρήσει το βάρος σε ένα σχετικά στενό εύρος (87).

Ένας αριθμός πολυμορφισμών στα γονίδια λεπτίνης (LEP) και στον υποδοχέα λεπτίνης (LEPR), τα οποία μεσολαβούν στην όρεξη και σε άλλες βασικές μεταβολικές λειτουργίες, έχουν συσχετιστεί με σημαντικές διαφορές στην απώλεια βάρους μετά από περιοριστική δίαιτα, όπως οι φορείς του A-2549 αλληλόμορφου για την λεπτίνη (rs2167270) (134), η εισαγωγή του πεντανουκλεοτιδίου 30UTR στον υποδοχέα λεπτίνης LEPR (135) και το αλληλόμορφο Lys στη θέση 656 του υποδοχέα της λεπτίνης (rs8179183) (136). Ακόμα έχει βρεθεί ότι οι φορείς ενός τουλάχιστον υπολειπόμενου αλληλόμορφου G του πολυμορφισμού Q223R (rs1137101) σε συνδυασμό με το επικρατές αλληλόμορφο G του πολυμορφισμού K665N (rs8129183) έχει την μεγαλύτερη πιθανότητα για απώλεια βάρους (137).

3.8 ΠΕΡΙΛΙΠΙΝΗ(PLIN)

Οι περιλιπίνες είναι πρωτεΐνες που τις συναντάμε στην επιφάνεια των σταγονιδίων λίπους στα λιποκύτταρα, σε κύτταρα που παράγουν στεροειδή και σε διαλυμένες αθηροματικές πλάκες. Συμμετέχουν στην ρύθμιση της εναπόθεσης και της κινητοποίησης των τριγλυκεριδίων (138). Αρκετοί πολυμορφισμοί στον τόπο της περιλιπίνης (PLIN) έχουν

μελετηθεί για την πιθανή συσχέτισή τους με την απώλεια βάρους. Στατιστικά σημαντική σύνδεση όμως, έχει βρεθεί μόνο για τον πολυμορφισμό (rs894160) PLIN 11482 με το σωματικό βάρος και τον κίνδυνο παχυσαρκίας (139). Οι φορείς του αλληλόμορφου A αυτού του πολυμορφισμού φαίνεται να δυσκολεύονται περισσότερο να χάσουν βάρος μετά από δίαιτες περιορισμένης ενέργειας, σε σύγκριση με τους φορείς του γονότυπου GG. Το φαινόμενο αυτό παρατηρήθηκε σταθερά στους 3, 6 και 12 μήνες, μειώνοντας την πιθανότητα αυτό το εύρημα να παρατηρήθηκε τυχαία, αν και χρειάζονται να γίνουν περισσότερες έρευνες για να επιβεβαιωθεί το εύρημα αυτό (140).

3.9 GIPR

Το γονίδιο GIPR είναι ο υποδοχέας του γαστρικού ανασταλτικού πολυπεπτιδίου GIP. Το GIP, το οποίο εκφράζεται στο κύτταρο K του δωδεκαδακτύλου και του εντέρου, είναι μια ορμόνη ινκρετίνης που μεσολαβεί σε σταδιακή έκκριση ινσουλίνης μετά από πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα. Έχει προταθεί ότι το γονίδιο GIPR σχετίζεται με την παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση και τον διαβήτη τύπου 2, καθώς η έκκριση ινκρετινών/ινσουλίνης φαίνεται να συνδέεται με την ρύθμιση του σωματικού βάρους στους ανθρώπους (141).

Σε μια δοκιμή απώλειας βάρους 2 ετών (the POUND lost study), εξετάστηκαν οι επιδράσεις του γονότυπου του γονιδίου GIPR (rs2287019) στην απώλεια βάρους και την αντίσταση στην ινσουλίνη ως απόκριση σε παρεμβάσεις διατροφής. Το επικρατές αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας, και με υψηλότερη γλυκόζη νηστείας. Από την άλλη μεριά το T αλληλόμορφο του GIPR συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης σε άτομα που ακολούθησαν δίαιτα με χαμηλά λιπαρά, υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες (142).

3.10 NEGR1

Το γονίδιο NEGR1 (ρυθμιστής νευρωνικής ανάπτυξης-1) συμμετέχει στη ρύθμιση της ανάπτυξης νευρώνων του εγκεφάλου και επομένως μπορεί να επηρεάζει την λειτουργία των συστημάτων που συμμετέχουν στη ρύθμιση της διατροφής (143, 144). Σε μια μελέτη γονιδιώματος (GWA) με 305.846 πολυμορφισμούς παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση του NEGR1 12,1% στο αίμα, ανά αλληλόμορφο A του πολυμορφισμού rs2568958. Το αλληλόμορφο

αυτό συνδέθηκε με αυξημένο σωματικό βάρος (p -value= $2,1 \times 10^{-8}$ και το Δ.Μ.Σ. (p -value= $1,2 \times 10^{-11}$) (35).

3.11 TMEM18

Το γονίδιο TMEM18 (διαμεμβρανική πρωτεΐνη 18) εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον εγκέφαλο και τον υποθάλαμο. Εμπλέκεται στην ανάπτυξη νευρώνων και μπορεί και αυτό με τη σειρά του να συμμετέχει στην λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής. Έχει παρουσιάσει σημαντικές ενδείξεις συσχέτισης με την παχυσαρκία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, ενώ έχει συνδεθεί και με τον διαβήτη καθώς συμμετέχει στις διαδικασίες σηματοδότησης ινσουλίνης και γλυκαγόνης (145).

Σε μια μετα-ανάλυση 15 GWA μελετών που ακολούθησε και τις ισχυρότερες ενδείξεις από 14 επιπλέον κοορτές (συνολικός αριθμός δείγματος > 90.000), το αλληλόμορφο C του πολυμορφισμού rs6548238 από το γονίδιο TMEM18 συσχετίστηκε με τον Δ.Μ.Σ., με μια αύξηση στο Δ.Μ.Σ. ανά αλληλόμορφο C κατά $0,26 \text{ kg/m}^2$ (146).

3.12 FLJ35779

Στην μελέτη των Gallego et.al. διερευνήθηκε μια μεγάλη ομάδα υπέρβαρων ατόμων που κατανάλωνε παρόμοια δίαιτα, για να εντοπιστούν γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την απώλεια βάρους που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες στις παρεμβάσεις απώλειας βάρους. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούταν από 788 άτομα ηλικίας άνω των 18 ετών και με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 25 και 40 kg / m^2 . Ο πολυμορφισμός rs2112347 στο FLJ35779 γονίδιο συσχετίστηκε με την αλλαγή βάρους κατά το πρώτο έτος. Προς το παρόν όμως, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τον τρόπο λειτουργίας του γονιδίου αυτού, και κατ'έπекταση τον πιθανό μηχανισμό που εμπλέκεται με την παχυσαρκία (147). Σε μία ακόμη GWA μελέτη το αλληλόμορφο T του πολυμορφισμού rs2112347 συσχετίστηκε με αυξημένο Δ.Μ.Σ. (141).

3.13 HNF1A

Το γονίδιο HNF1A εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ και εμπλέκεται στη ρύθμιση της έκφρασης πολλών ειδικών για το ήπαρ γονιδίων. Το HNF1A μπορεί να διαδραματίσει

σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας , επειδή περίπου το 20% των Καυκάσιων με μεταλλάξεις HNF1A είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι (148).

Προηγούμενες μελέτες GWA έχουν συνδέσει τον πολυμορφισμό rs7957197 του γονιδίου HNF1A με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη τύπου-2 (149), ενώ μελέτες in vivo και in vitro έχουν δείξει ότι ο πολυμορφισμός αυτός επηρεάζει τους γλυκαιμικούς δείκτες (150). Τα μακροθρεπτικά συστατικά επηρεάζουν την έκφραση του γονιδίου HNF1A. Οι Huang et.al. θέλησαν να προσδιορίσουν εάν οι δίαιτες απώλειας βάρους που ποικίλουν σε μακροθρεπτικά συστατικά ρυθμίζουν τη γενετική επίδραση του HNF1A (rs7957197) στην απώλεια βάρους και στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Για αυτόν το λόγο ανέλυσαν δεδομένα από 2 μεγάλες κλινικές μελέτες απώλειας βάρους, την μελέτη Round Lost και την μελέτη DIRECT. Παρατηρήθηκαν σταθερές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του πολυμορφισμού rs7957197 και των υποθερμιδικών διαίτων και τα δεδομένα έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες με το αλληλόμορφο T του rs7957197 (HNF1A) θα μπορούσαν να λάβουν περισσότερα οφέλη στην απώλεια βάρους, την μείωση περιφέρειας μέσης και τη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη από εκείνους που δεν είχαν αλληλόμορφο T, επιλέγοντας υποθερμιδικές και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτες (151).

3.14 PPM1K

Το γονίδιο PPM1K παράγει μια πρωτεϊνική φωσφατάση. Εμπλέκεται στη μεταφορά αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου στο μιτοχόνδριο (152). Μία πρόσφατη έρευνα GWA έδειξε ότι ένας μονο-νουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (rs1440581) κοντά στο γονίδιο PPM1K αυξάνει τα επίπεδα ορισμένων αμινοξέων στο αίμα (βαλίνης). Στην μελέτη Round Lost εθελοντές χωρίστηκαν σε 4 ομάδες διαίτων και διερευνήθηκε η ύπαρξη πιθανής συσχέτισης της επίδρασης αυτής με την απώλεια βάρους. Στους συμμετέχοντες που ανατέθηκαν στην ομάδα δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, οι φορείς του αλληλόμορφου C εμφάνισαν μικρότερη απώλεια βάρους και μικρότερη μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η αλληλεπίδραση γονιδίου-διατροφής στην απώλεια βάρους παρέμεινε και μετά από 2 χρόνια παρέμβασης (153).

3.15 ACSL5

Το γονίδιο ACSL5 παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και μπορεί να επηρεάσει την απώλεια βάρους ως αποτέλεσμα ενός περιορισμού των

προσλαμβανόμενων θερμίδων. Οι φορείς του αλληλόμορφου rs2419621 (T) εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα ACSL5 στους σκελετικούς μύες και ανταποκρίνονται καλύτερα στη διατροφή (154). Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο πολυμορφισμός rs2419621 επηρεάζει το ρυθμό απώλειας βάρους αυξάνοντας τα επίπεδα ACSL5 και προωθώντας την οξείδωση, έναντι της σύνθεσης και της αποθήκευσης των τριγλυκεριδίων TG (155, 156).

3.16 ADRB2

Τα γονίδια ADRB2 και ADRB3 που κωδικοποιούν τους β2- και β3-αδρενεργικούς υποδοχείς αντίστοιχα, έχουν μελετηθεί αρκετά για την συσχέτισή τους με το σωματικό βάρος και λίπος (157, 158). Αυτοί οι υποδοχείς αποτελούν μέρος του αδρενεργικού συστήματος, συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, διεγείροντας την θερμογένεση, την κινητοποίηση των λιπιδίων στον λιπώδη ιστό και την λιπόλυση στους σκελετικούς μύες μέσω της δράσης των κατεχολαμινών (159, 160). Έχει βρεθεί μια αλληλεπίδραση μεταξύ του πολυμορφισμού Gln27Glu (rs1042714) στο γονίδιο ADRB2 και της διατροφής, όσον αφορά το σωματικό βάρος. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε παχύσαρκες γυναίκες στην Ισπανία, εκείνες οι οποίες έφεραν το αλληλόμορφο C είχαν μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους μετά από 12 εβδομάδες περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης σε σύγκριση με εκείνες που δεν είχαν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο. Επομένως, ο πολυμορφισμός Gln27Glu (rs1042714) του γονιδίου ADRB2 ίσως να μπορεί να τροποποιήσει τις αλλαγές στο σωματικό βάρος και στη σωματική σύνθεση που προκαλούνται από τη διατροφή, αλλά η εγκυρότητα αυτού του ισχυρισμού πρέπει να επαληθευτεί με περισσότερες έρευνες που να συμπεριλαμβάνουν τον αντρικό πληθυσμό, αλλά και άλλες εθνικότητες (161, 162).

3.17 CB2R

Ο CB2R είναι ένας κανναβινοειδής υποδοχέας που εκφράζεται πρωτίστως σε περιφερειακούς ιστούς όπως τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, και ρυθμίζει σε πολλές περιπτώσεις τη φλεγμονώδη απάντηση (163). Επιπλέον, υπάρχουν τώρα ενδείξεις έκφρασης του CB2R σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την σύνδεση αυτού του πολυμορφισμού με παραμέτρους της παχυσαρκίας (164). Πρώτον, η ενεργοποίηση του CB2R στον άνθρωπο επηρεάζει τη διατροφική συμπεριφορά του (165), και δεύτερον, το CB2R χρησιμοποιείται για τη ρύθμιση των επιπέδων των ενδοκανναβινοειδών που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το αίσθημα επιθυμίας ενός ατόμου και το κομμάτι της συμπεριφορικής ανταμοιβής μέσω του σχετικού κυκλώματος νευρώνων (166).

Οι D.A.de Luis et al. θέλησαν να μελετήσουν την επίδραση αυτού του πολυμορφισμού στο γονίδιο CBR2 στην απώλεια βάρους και στις μεταβολικές αλλαγές μετά από διατροφική παρέμβαση (167). Για αυτό το λόγο μελετήθηκε ένας καυκάσιος πληθυσμός 362 παχύσαρκων ασθενών. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία κατά τη διάρκεια 3 μηνών σε μία από τις δύο υποθερμιδικές δίαιτες με διαφορετικό μόνο το είδος των λιπαρών οξέων. Διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του αλληλόμορφου A του πολυμορφισμού rs3123554, που αρχικά συσχετίστηκε με υψηλότερο σωματικό βάρος, οδηγήθηκαν σε μειωμένη απώλεια σωματικού βάρους μετά από την διατροφική παρέμβαση. Από την άλλη όσοι δεν είχαν το αλληλόμορφο αυτό, εμφάνισαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους, και καλύτερη βελτίωση μεταβολικών παραμέτρων όπως το σωματικό λίπος, τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και η ινσουλίνη. Αυτή η διαφορετική επίδραση της διατροφικής παρέμβασης ως προς την απώλεια βάρους, μεταξύ των 2 γονότυπων, θα μπορούσε να οφείλεται σε μεταβαλλόμενη εγκεφαλική δραστηριότητα και σε τροποποίηση του συστήματος ανταμοιβής (168).

3.18 SNPs ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Δεδομένα των τελευταίων χρόνων δείχνουν ότι η γαστρική παράκαμψη επηρεάζει την απώλεια βάρους μέσω πολλαπλών φυσιολογικών και όχι μηχανικών μηχανισμών, αλλάζοντας δηλαδή τη ρύθμιση των ενεργειακών δαπανών, τη πρόσληψη και προτίμηση της τροφής και των συστημάτων ανταμοιβής του οργανισμού (169-171).

Για τον εντοπισμό πιθανών γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την απώλεια βάρους μετά από χειρουργική επέμβαση γαστρικής παράκαμψης, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWA). Μελετήθηκαν 693 άτομα που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης και στη συνέχεια έγινε η ίδια ανάλυση σε ανεξάρτητο πληθυσμό 327 ατόμων που υποβλήθηκαν επίσης στο ίδιο χειρουργείο. Τρεις από τους πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν ήταν: ο πολυμορφισμός rs10515808 (A αλληλόμορφο) του γονιδίου ZBED8 με μία μέση απώλεια βάρους 3,08 κιλών, ο πολυμορφισμός rs7158359 (G αλληλόμορφο) του γονιδίου FOXN3 με απώλεια βάρους 2,27 κιλών και το αλληλόμορφο T του πολυμορφισμού rs7129556 του γονιδίου AQP11 με μια μέση απώλεια βάρους 2,07 κιλών. Η απώλεια βάρους μετά το χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης φαίνεται ότι προκύπτει από βιολογικούς μηχανισμούς, οι οποίοι θα μπορούσαν να υπόκεινται σε γενετικές επιρροές. Χρειάζονται όμως περισσότερες έρευνες για να επιβεβαιωθεί κάτι τέτοιο, καθώς η βιβλιογραφία σε αυτό το θέμα είναι ακόμα περιορισμένη (172, 173).

ΜΕΡΟΣ Β: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΚΟΠΟΣ

Αν και πολλές μελέτες έχουν εξετάσει το γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας την τελευταία δεκαετία, τα γονίδια που σχετίζονται με μια διαφορετική θεραπευτική απόκριση σε παρεμβάσεις απώλειας βάρους έχουν μελετηθεί πολύ λιγότερο (174). Ο σκοπός της παρούσας προπτυχιακής μελέτης είναι η διερεύνηση ύπαρξης συσχετίσεων μεταξύ της απώλειας βάρους σε χρονικό διάστημα 4 μηνών και διαφόρων γονιδίων που έχουν φανεί βάσει βιβλιογραφίας να σχετίζονται με τη διακύμανση του βάρους, ανεξάρτητα από τη δίαιτα που ακολουθήθηκε. Επιπλέον η διερεύνηση επιτυχίας του διατροφικού προγράμματος στην απώλεια βάρους και η δημιουργία ενός σταθμισμένου γενετικού σκορ κινδύνου που θα μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό κριτήριο για την προδιάθεση απώλειας βάρους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η επιλογή των εθελοντών επετεύχθη με πρόσκληση ατόμων από καταλόγους παλαιότερων μελετών της ερευνητικής ομάδας, και με ανάρτηση εντύπου εύρεσης εθελοντών στον χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, σε άλλους δημόσιους χώρους, αλλά και στο διαδίκτυο σε μέσα κοινωνικής δικτύωσης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, με αριθμό πρωτοκόλλου: 1800/13-06-2019.

Επιλέξιμοι για τη μελέτη ήταν ενήλικες άνδρες και γυναίκες ηλικίας έως 65 ετών, πρόθυμοι να τροποποιήσουν το πρότυπο διατροφής σύμφωνα με τις οδηγίες των ερευνητών, και που να θεωρούνται υπέρβαροι ή παχύσαρκοι σύμφωνα με τον δείκτη μάζας σώματός τους (Δ.Μ.Σ. = 25-40).

Κριτήρια αποκλεισμού: Οι εθελοντές δεν μπορούσαν να συμμετάσχουν στην μελέτη αν πληρούσαν κάποιο από τα παρακάτω κριτήρια:

- Εγκυμονούσες ή γυναίκες που έχουν σκοπό να μείνουν έγκυες, ή θηλάζουν
- Άτομα που δεν μπορούν να αλλάξουν τη διατροφή τους για ιατρικούς ή άλλους λόγους
- Άτομα που συμμετέχουν παράλληλα και σε άλλη μελέτη
- Άτομα που λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής για απώλεια βάρους
- Άτομα με μεγάλες διακυμάνσεις στο βάρος τους, τους τελευταίους 3 μήνες

Μετά τον έλεγχο των ανωτέρων κριτηρίων ο τελικός αριθμός των συμμετέχοντων στην μελέτη ήταν 203. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν και υπέγραψαν ένα χαρτί συγκατάθεσης για την ένταξή τους στο πρόγραμμα, το οποίο έχει εγκριθεί και αυτό από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας της έρευνας του πανεπιστημίου.

2.2 ΧΡΟΝΙΚΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρέμβαση της μελέτης είχε χρονική διάρκεια 6 μηνών. Η παρουσία των εθελοντών στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο ήταν απαραίτητη κατά την έναρξη της έρευνας, στο πέρας του 3^{ου} μήνα, και στο πέρας του 6^{ου} μήνα, δηλαδή την λήξη του προγράμματος. Κατά την διάρκεια των 3 αυτών συνεδριών γίνονταν μετρήσεις ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, μέτρηση της πίεσης και αιμοληψία, ενώ στην 1^η συνεδρία είχε προηγηθεί και αναλυτική επεξήγηση της πορείας της μελέτης και του χρονοδιαγράμματός της στους εθελοντές. Επιπλέον, στο μεσοδιάστημα, υπήρχε τηλεφωνική επικοινωνία με τους εθελοντές κάθε 15 ημέρες, ενώ κάθε

μήνα καλούνταν να συμπληρώσουν διαδικτυακά ερωτηματολόγια, μέσω της ηλεκτρονικής μας πλατφόρμας.

2.3 ΔΙΑΙΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Στη μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν 2 διατροφικά σχήματα με διαφορές στα μακροθρεπτικά συστατικά, το ένα με υψηλό ποσοστό υδατανθράκων και το άλλο με υψηλό ποσοστό πρωτεΐνης. Πιο αναλυτικά :

- Δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες : 60% της ενεργειακής πρόσληψης από υδατάνθρακες, 18% από πρωτεΐνη και 22% από λίπος.
- Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη : 40% της ενεργειακής πρόσληψης από υδατάνθρακες, 30% από πρωτεΐνη και 30% από λίπος.

Οι συμμετέχοντες κατανομήθηκαν τυχαία στις 2 κατηγορίες ώστε να είναι ισάριθμες.

Περαιτέρω, υπήρχαν 3 θερμιδικές ομάδες για την κάθε δίαιτα, των 1500, των 1800 και των 2000 kcal. Για την επίτευξη απώλειας βάρους, ανάλογα με το είδος της δίαιτας που ο συμμετέχων είχε τυχαία κατανεμηθεί, ο επιβλέπων ερευνητής του έδινε δίαιτα από μία από τις τρεις αυτές θερμιδικές ομάδες, με στόχο το θερμιδικό έλλειμμα ~500 θερμίδων ημερησίως από την αρχική τιμή της ημερήσιας ενεργειακής κατανάλωσής του, όπως υπολογίστηκε από το βασικό μεταβολισμό ηρεμίας (REE) και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας του ατόμου. Ο στόχος για την φυσική δραστηριότητα ήταν να διατηρηθεί όπως έχει ώστε να μην επηρεάσει την τελική έκβαση της μελέτης.

Για κάθε μήνα υπήρχαν καινούριες δίαιτες για την κάθε θερμιδική ομάδα και των 2 διατροφικών σχημάτων. Ο ερευνητής είχε την δυνατότητα να αλλάξει την θερμιδική ομάδα του συμμετέχοντος, ανάλογα με την απώλεια κιλών που είχε, το διατροφικό σχήμα όμως (υψηλό σε πρωτεΐνη ή υδατάνθρακες) παρέμεινε ίδιο καθ' όλη την διάρκεια της παρέμβασης.

2.4 ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία που συλλέχθηκαν από τον πληθυσμό της μελέτης αφορούσαν το σωματικό βάρος, το ύψος, τη σύσταση σώματος, και τις περιφέρειες μέσης, κοιλιάς και ισχίου. Για τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) εφαρμόστηκε ο τύπος: $\Delta.Μ.Σ. = \text{Βάρος σε κιλά} / (\text{Ύψος σε μέτρα})^2$. Για την μέτρηση του σωματικού βάρους και την ανάλυση σύστασης σώματος χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής BC-418 Segmental Body Composition Analyzer της TANITA. Ο αναλυτής αυτός χρησιμοποιεί την μέθοδο της

βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA). Το ανθρώπινο σώμα απαρτίζεται από τη λιπώδη και την άλιπη μάζα σώματος. Η άλιπη μάζα σώματος περιέχει σε μεγάλο ποσοστό νερό, το οποίο είναι αγώγιμο στοιχείο, σε σχέση με το σωματικό λίπος που είναι σχετικά άνυδρο. Καθώς κάθε ιστός παρουσιάζει διαφορετική αντίσταση στη διέλευση του ρεύματος (το λίπος παρουσιάζει μεγάλη αντίσταση εξαιτίας της χαμηλής σύστασής του σε νερό), μπορεί και γίνεται μια εκτίμηση της σύστασης του σώματος βασιζόμενη σε προγνωστικές εξισώσεις, μετά από διέλευση ρεύματος μικρής έντασης. Προϋπόθεση για την μέτρηση αυτή ήταν οι εθελοντές να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι, να μην έχουν καταναλώσει τροφή ή υγρά και να μην έχουν ασκηθεί 4 ώρες πριν από την αξιολόγηση. Αντένδειξη για προληπτικούς λόγους υπήρχε σε ανθρώπους που έφεραν βηματοδότη στην καρδιά τους ή άλλα μεταλλικά εμφυτεύματα στο σώμα τους. Κατά την μέτρηση ζητήθηκε από τους εθελοντές να αφαιρέσουν τον βαρύ ρουχισμό, αν υπήρχε, οτιδήποτε μεταλλικό φορούσαν πάνω τους, παπούτσια και κάλτσες. Στη συνέχεια ο ερευνητής ρύθμιζε την συσκευή ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το ύψος και σωματική δραστηριότητα του εθελοντή. Μετά την λιπομέτρηση δίνονταν εξηγήσεις στους εθελοντές για τα αποτελέσματα που περιλάμβαναν το ποσοστό λιπώδους και άλιπης μάζας σώματος, αλλά και την κατανομή τους στις διάφορες περιφέρειες του σώματος, το σπλαχνικό λίπος, και το ποσοστό ενυδάτωσης.

Για την μέτρηση των περιφερειών χρησιμοποιήθηκε μεζούρα (seca). Κατά την μέτρηση των 3 περιφερειών γινόταν και επεξήγηση στον εθελοντή της διαδικασίας και του σωστού σημείου λήψης της περιφέρειας, καθώς αργότερα καλούνταν σε μηνιαία βάση να κάνουν αυτές τις μετρήσεις μόνοι τους και να συμπληρώνουν τις μετρήσεις τους στα ερωτηματολόγια της ηλεκτρονικής μας πλατφόρμας. Η περιφέρεια της μέσης, για ευκολία, εξηγούταν στους εθελοντές ως το πιο λεπτό σημείο της μέσης, ή 2 δάχτυλα πάνω από τον ομφαλό. Για την περιφέρεια της κοιλιάς η μεζούρα τοποθετούταν ακριβώς πάνω στον ομφαλό και για την περιφέρεια ισχίου στο φαρδύτερο σημείο των γλουτών.

2.5 ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

Ο κάθε εθελοντής είχε έναν επιβλέπων ερευνητή με τον οποίο ερχόταν σε τηλεφωνική επικοινωνία κάθε 15 ημέρες μετά από την λήψη του 1^{ου} διαιτολογίου, για την τήρηση της σωστής πορείας εξέλιξης της έρευνας. Σε κάθε επικοινωνία λύνονταν οι όποιες απορίες είχαν δημιουργηθεί, και δίνονταν εναλλακτικές επιλογές τροφίμων ή/και γευμάτων από τον

ερευνητή, πάντα πιστές στο εκάστοτε διατροφικό σχήμα, σε περίπτωση δυσaráσκειας ή δυσκολία προσκόλλησης σε αυτών από τον εθελοντή.

Επιπλέον, σε κάθε δεύτερη επικοινωνία, στο τέλος δηλαδή κάθε μήνα, γινόταν μια ανάκληση 24ώρου κατά την οποία ζητιόταν από τον εθελοντή να περιγράψει με όση περισσότερη ακρίβεια μπορεί, τα τρόφιμα και την ποσότητα αυτών που κατανάλωσε την προηγούμενη ημέρα. Με αυτόν τον τρόπο γινόταν ένας επιπλέον έλεγχος της προσκόλλησης των εθελοντών στο διαιτολόγιό τους. Τα δεδομένα αναλύθηκαν στο διατροφικό πρόγραμμα Nutritionist Pro(TM)-Diet Analysis & Nutrition Food Labeling Software. Τέλος σε αυτή την επικοινωνία γινόταν και μια υπενθύμιση προς τους εθελοντές να συμπληρώσουν τα μηνιαία ερωτηματολόγια στην ηλεκτρονική πλατφόρμα, ώστε να προχωρήσουν στην καινούρια τους δίαιτα.

2.6 ΧΡΗΣΗ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΠΛΑΤΦΟΡΜΑΣ

Κατά την έναρξη του προγράμματος, στην 1^η συνεδρία, ο κάθε εθελοντής λάμβανε έναν προσωπικό κωδικό για να μπαίνει στην ηλεκτρονική πλατφόρμα της μελέτης. Από εκεί έπαιρνε κάθε μήνα την καινούρια του δίαιτα, αφού είχε συμπληρώσει προηγουμένως τα αντίστοιχα ερωτηματολόγια. Με αυτόν τον τρόπο πραγματοποιήθηκε συλλογή δεδομένων και παρακολουθούταν η εξέλιξη των εθελοντών στην παρέμβαση. Συνολικά υπήρχαν 7 πακέτα ερωτηματολογίων, το πρώτο πακέτο συμπληρωνόταν κατά την έναρξη και τα υπόλοιπα στο τέλος κάθε μήνα. Πιο αναλυτικά τα πακέτα περιλάμβαναν ερωτηματολόγια για:

- Δημογραφικά στοιχεία (Μόνο για την έναρξη)
- Ιατρικό ιστορικό (Μόνο για την έναρξη)
- Ερωτηματολόγιο μεσογειακής διατροφής (Μόνο για την έναρξη) (175)
- Ερωτηματολόγιο συχνότητας καταγραφής τροφίμων (Μόνο για την έναρξη)
- Ερωτηματολόγιο κατάθλιψης (Για την έναρξη και την λήξη) (176)
- Ερωτηματολόγιο κατάσταση υγείας (Μηνιαία) (177)
- Ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (Μηνιαία) (178)
- Ερωτηματολόγιο κορεσμού (Μηνιαία)
- Ερωτηματολόγιο ποιότητας ύπνου (Μηνιαία) (179)
- Ερωτηματολόγιο προσκόλλησης (Μηνιαία)
- Ερωτηματολόγιο ανθρωπομετρίας (Μηνιαία)

2.7 ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΛΙΚΟΥ ΚΑΙ ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ

Στις συνεδρίες δια ζώσης (αρχή, μέση και τέλος του προγράμματος) γινόταν όπως προαναφέρθηκε αιμοληψία (23 ml) μετά από 12ωρη νηστεία, μέρος του οποίου χρησιμοποιούταν για την αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ των εθελοντών, η οποία περιλάμβανε τη μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων ορού, της γλυκόζης, της ινσουλίνης, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και ηπατικών ενζύμων. Το δείγμα του αίματος χωριζόταν σε 3 διαφορετικά σωληνάκια, 2 από τα οποία είχαν EDTA ως αντιπηκτικό μέσο (των 10 και 5 ml) και ένα χωρίς (των 10 ml). Το σωληνάριο των 5ml στελνόταν για αιματολογικές εξετάσεις τα αποτελέσματα των οποίων γίνονταν διαθέσιμα και στους εθελοντές.

Στη συνέχεια στα 2 σωληνάκια των 10 ml φυγοκεντρούνταν στις 1500 στροφές ανά λεπτό, για 10 λεπτά στους 4 °C. Μετά το πέρας της φυγοκέντρωσης, στο σωληνάριο που δεν περιείχε EDTA γινόταν απομόνωση του ορού και χρήση του για βιοχημική ανάλυση. Στο σωληνάριο με το αντιπηκτικό μέσο γινόταν διαχωρισμός του πλάσματος, των λευκών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σωληνάκια erpendorf. Από την λευκή στιβάδα γινόταν η απομόνωση του DNA ενώ μετά από μια ημέρα πραγματοποιούταν φωτομέτρηση των δειγμάτων για την εκτίμηση της ποσότητας και της καθαρότητάς του απομονωμένου γενετικού υλικού. Τέλος το δείγμα αποθηκευόταν σε θερμοκρασία -20°C και προχωρούσε σε γονοτύπηση ευρέως φάσματος με το Axiom Precision Medicine Diversity Research Array (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific), το οποίο περιέχει πάνω από 850.000 πολυμορφισμούς (SNPs), ενθέσεις, διαγραφές κι αντιγραφές γενετικού υλικού.

2.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS 27.0. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν είναι από την έναρξη έως και τον 4^ο μήνα, βάση διαθεσιμότητάς τους τη χρονική στιγμή πραγματοποίησης της παρούσας εργασίας.

Ο έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών έγινε βάσει του τεστ Shapiro-Wilk. Για τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σε γραφήματα με ποσοστά. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος \pm τυπική απόκλιση, ενώ όσες δεν την ακολουθούν ως διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]. Για την σύγκριση μεταξύ των τιμών σωματικού βάρους στις 3

χρονικές περιόδους, πραγματοποιήθηκαν μη παραμετρικά τεστ του Wilcoxon, καθώς δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

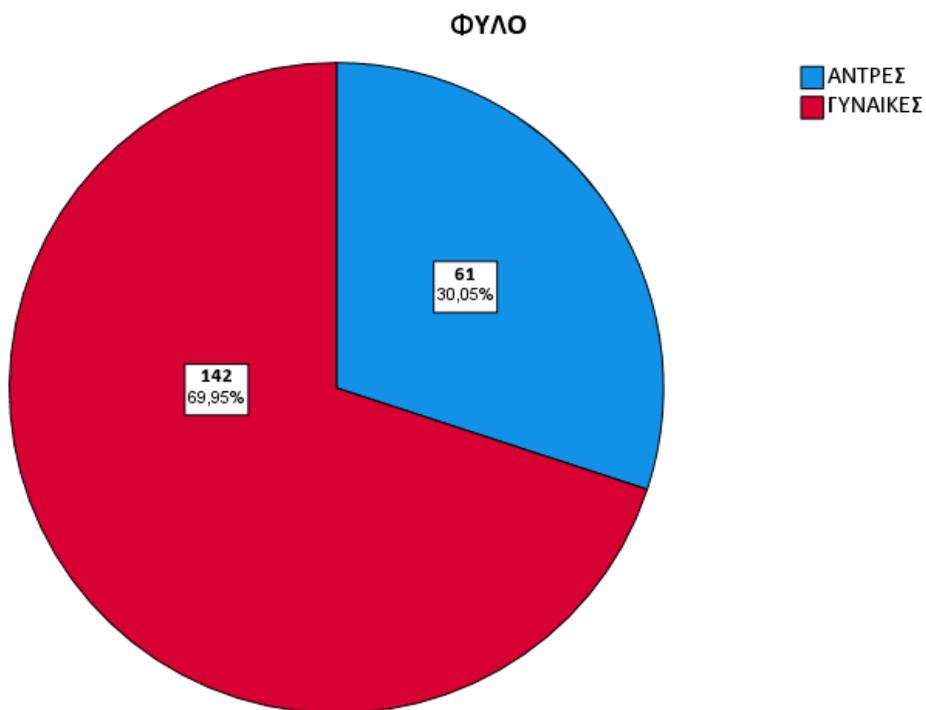
Στη συνέχεια έγινε διερεύνηση της συσχέτισης της απώλειας βάρους μετά από τη διατροφική παρέμβαση, με πολυμορφισμούς γονιδίων που σχετίζονται με το σωματικό βάρος. Οι πολυμορφισμοί επιλέχθηκαν βάσει βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Από αυτούς, ερευνήθηκε η πιθανή σχέση των πολυμορφισμών για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα γονοτυπημένα δεδομένα των εθελοντών της μελέτης. Τελικώς επιλέχθηκαν 19 πολυμορφισμοί οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης, όπου το πρώτο περιείχε όλα τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με τα μέχρι τώρα δεδομένα με την παχυσαρκία και τον υψηλό Δ.Μ.Σ., και το δεύτερο με τα γονίδια που φαίνεται να βοηθάνε στην απώλεια βάρους. Όλα τα μοντέλα διορθώθηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και την διαίτα που ακολουθήθηκε.

Έπειτα, με τους 2 πολυμορφισμούς που είχαν την μεγαλύτερη επίδραση στην μεταβολή του σωματικού βάρους, βάσει των μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης, δημιουργήθηκε ένα σταθμισμένο γενετικό σκορ κινδύνου. Το σταθμισμένο γενετικό αυτό σκορ κινδύνου (weighted Genetic Risk Score, wGRS) επιτρέπει την εκτίμηση της αθροιστικής συνεισφοράς των 2 αυτών πολυμορφισμών στην μεταβολή του σωματικού βάρους, και είναι της μορφής: $wGRS = B1 * G1 + B2 * G2 + \dots + Bn * Gn$, όπου B η τιμή επίδρασης του εκάστοτε αλληλόμορφου στην μεταβολή του σωματικού βάρους, όπως προέκυψε από τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης, και G η κωδικοποίηση του γονότυπου (0, 1 ή 2) ανάλογα με το πόσα από τα εξεταζόμενα αλληλόμορφα φέρει ο εξεταζόμενος εθελοντής. Τέλος ελέγχθηκε η συσχέτιση του γενετικού σκορ με την απώλεια βάρους στις 3 χρονικές στιγμές, με το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης διορθωμένο ως προς τις ίδιες μεταβλητές (ηλικία, φύλο, κάπνισμα και τύπος διαίτας).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Κατά την έναρξη της παρέμβασης ο συνολικός αριθμός του δείγματος ήταν 203 άτομα. Στα παρακάτω σχήματα έχει χωριστεί ο πληθυσμός της μελέτης ανάλογα με το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, και το είδος της διαίτας που κλήθηκαν να ακολουθήσουν. Πιο συγκεκριμένα το δείγμα μας περιείχε 61 άντρες και 142 γυναίκες.

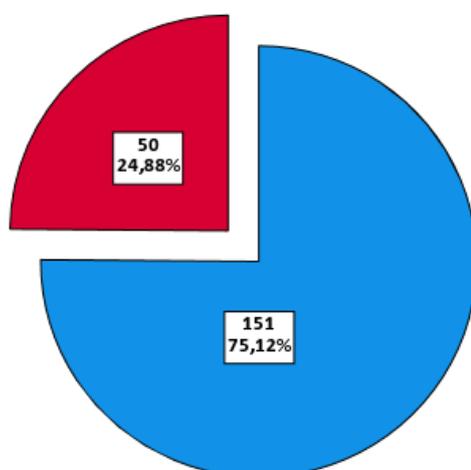


Γράφημα 1. Διαχωρισμός πληθυσμού ανά φύλο

Αναφορικά με τις καπνιστικές συνήθειες, το 24,88% του δείγματος δήλωσαν ότι καπνίζουν, ενώ το 75,12% δήλωσε ότι απέχει από το κάπνισμα. Αυτή πληροφορία έλειπε από 2 άτομα.

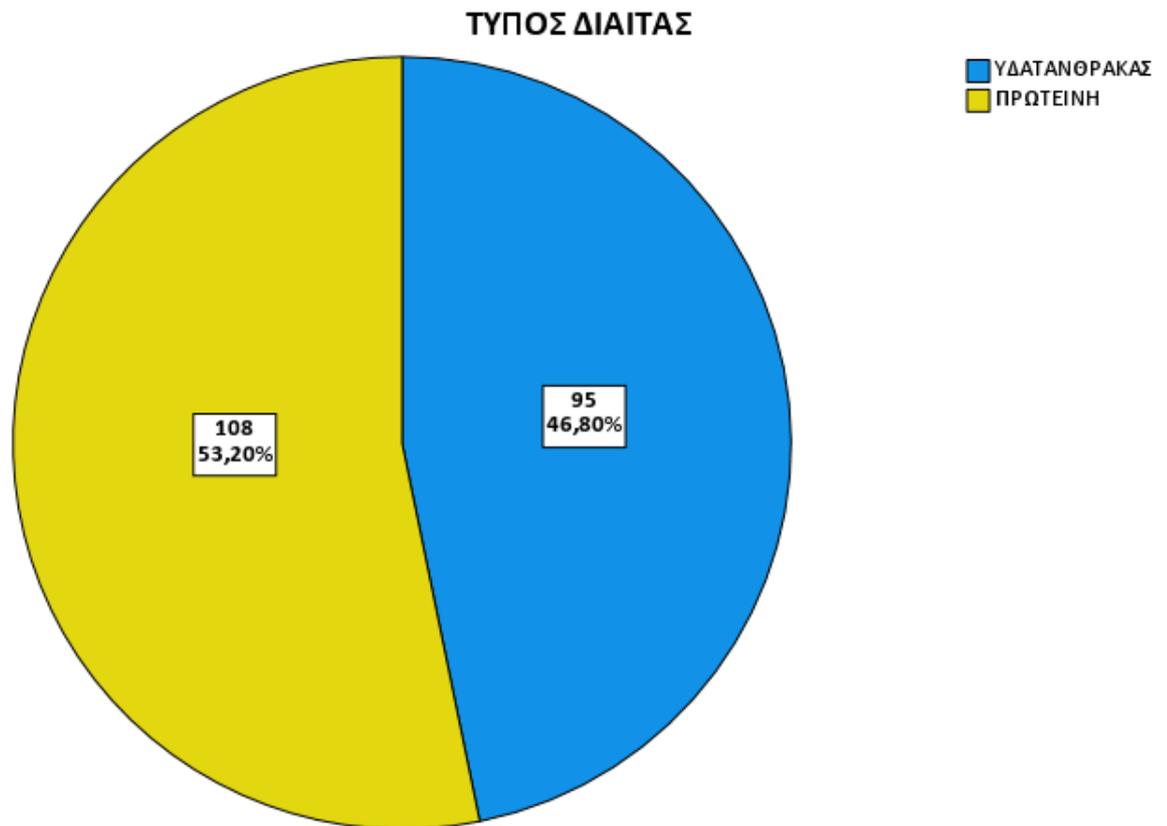
ΚΑΠΝΙΣΜΑ

■ ΜΗ-ΚΑΠΝΙΖΟΝΤΕΣ
■ ΚΑΠΝΙΖΟΝΤΕΣ



Γράφημα 2. Διαχωρισμός δείγματος βάσει καπνιστικής συνήθειας

Όπως προαναφέρθηκε οι εθελοντές χωρίστηκαν τυχαία ανάμεσα στα δύο είδη διαίτων της έρευνας (υψηλή σε πρωτεΐνη και υψηλή σε υδατάνθρακα): 95 υδατάνθρακας, 108 πρωτεΐνη.



Γράφημα 3. Διαχωρισμός δείγματος βάσει του τύπου δίαιτας

Στον παρακάτω πίνακα βλέπουμε τα στατιστικά στοιχεία του δείγματος μας αναφορικά με την ηλικία, το ύψος και τον Δ.Μ.Σ. έναρξης, χωρισμένα ανά φύλο.

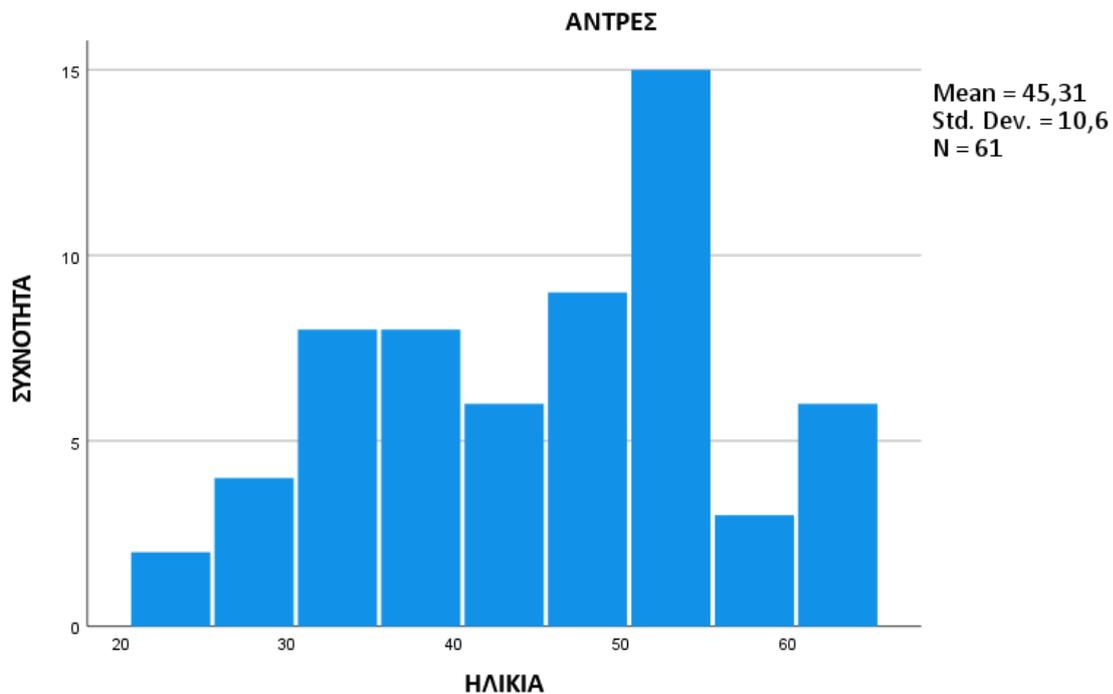
Πίνακας 4. Στατιστικά στοιχεία αναφορικά με την ηλικία, το ύψος και τον Δ.Μ.Σ. κατά την έναρξη

Σύνολο	Φύλο	Μέσος \pm Τ.Α. / Διάμεσος [ενδοτεταρτη μοριακό εύρος]	Μικρότερο	Μεγαλύτερο
203	Άντρες	45,3 \pm 10,6	23	63
	Γυναίκες	48 [13]	19	65

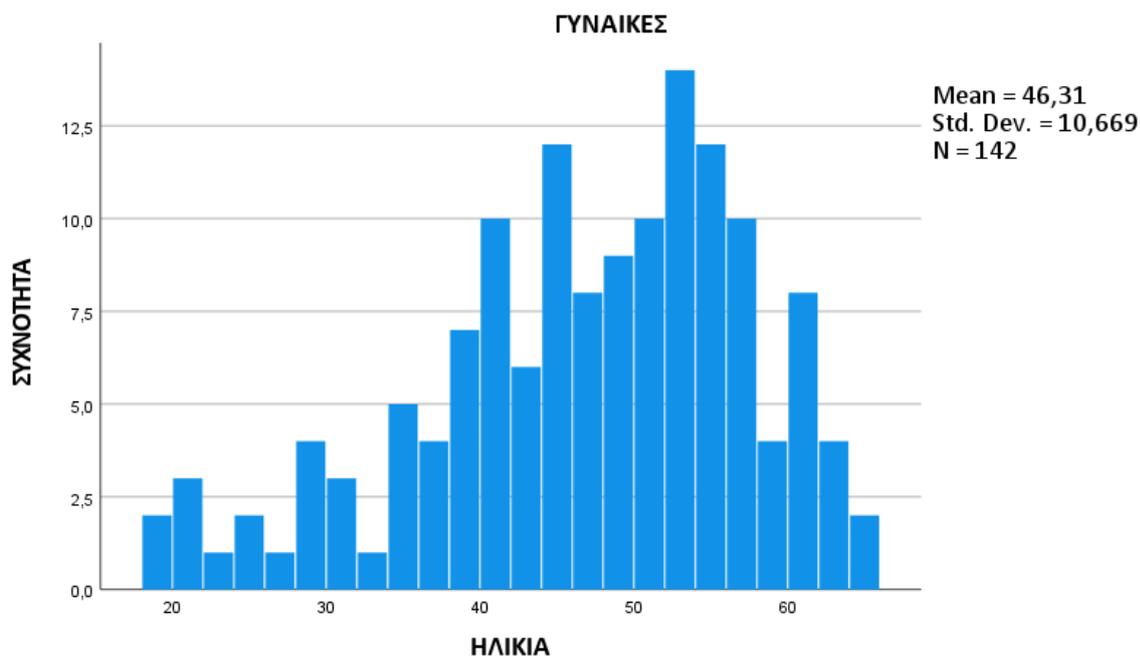
203	Άντρες	1,78± 0,07	1,54	1,97
	Γυναίκες	1,62 [0,09]	1,49	1,88
203	Άντρες	31,1 [7,1]	25,2	54,3
	Γυναίκες	31,4 [6,8]	25	48,4

Όπως βλέπουμε από τον πίνακα αυτόν, το δείγμα μας είχε ένα ηλικιακό εύρος από 19 έως 65 ετών. Ο Δ.Μ.Σ. όλων των εθελοντών μας βρίσκεται εντός των επιθυμητών ορίων της έρευνας ($25 \geq \text{kg/m}^2$) με τον μικρότερο (25) να ανήκει στην κατηγορία του υπέρβαρου και τον μεγαλύτερο (54,3) να ανήκει στην κατηγορία της παχυσαρκίας 3^{ου} βαθμού.

Στα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζεται πιο αναλυτικά η διακύμανση της ηλικίας ανάμεσα στα 2 φύλα του δείγματός μας.



Γράφημα 4. Κατανομή ηλικίας στους άντρες του δείγματος



Γράφημα 5. Κατανομή ηλικίας στις γυναίκες του δείγματος

3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΤΙΣ 3 ΧΡΟΝΙΚΕΣ ΣΤΙΓΜΕΣ

Στον πίνακα 5 παρατίθενται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ως προς το σωματικό βάρος, στις 3 χρονικές στιγμές που μελετήθηκε, έναρξη, 3ο και 4ο μήνα. Παρουσιάζεται ο διάμεσος του βάρους σε κάθε χρονική στιγμή καθώς καμία από τις μεταβλητές αυτές δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή.

Πίνακας 5. Περιγραφικά δεδομένα για το σωματικό βάρος, στην έναρξη, τον 3ο και 4ο μήνα

Μεταβλητές	Σύνολο	Διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]
Βάρος έναρξης	203	87,10 [26]
Βάρος 3^{ου} μήνα	64	82,6 [25,1]
Βάρος 4^{ου} μήνα	52	77,3 [15]

Η μέση τιμή βάρους κατά την έναρξη ήταν 87,10 κιλά, στο πέρας του 3μήνου ήταν 82,6 κιλά, ενώ στον 4^ο μήνα 77,3 κιλά.

3.3 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΙΜΩΝ ΒΑΡΟΥΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ

Για την σύγκριση των μέσων τιμών βάρους μεταξύ των μηνών στην χρονική διάρκεια της μελέτης, ώστε να διαπιστωθεί η επίτευξη απώλειας βάρους, χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικά τεστ του Wilcoxon, καθώς οι μεταβλητές μας δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Εξετάστηκε η διαφορά μέσης τιμής βάρους μεταξύ έναρξης και 4^{ου} μήνα (1^ο ζεύγος: μ.ο βάρους έναρξης – 4^{ου} μήνα) και μεταξύ 3^{ου} και 4^{ου} μήνα (2^ο ζεύγος: μ.ο βάρους 3^{ου} – 4^{ου} μήνα).

Πίνακας 6. Σύγκριση των μέσων τιμών βάρους κατά τη διάρκεια των 4 μηνών

Εξεταζόμενες χρονικές στιγμές	N	Διαφορά Μέσων Όρων ± T.A.	p-value
1 ^ο ζεύγος Έναρξης - 4 ^{ου} μήνα	52	4,18 ± 3,82	<0,001
2 ^ο ζεύγος 3 ^{ου} μήνα - 4 ^{ου} μήνα	42	0,67 ± 1,37	0,002

Από τα μη παραμετρικά τεστ του wilcoxon βρέθηκε στατιστικά σημαντική (p-value ≤ 0,05) η διαφορά των μέσων τιμών σωματικού βάρους μεταξύ των μηνών και στα 2 ζεύγη, επιβεβαιώνοντας ότι επιτεύχθηκε απώλεια βάρους καθώς η τιμή της διαφοράς των μ.ο των βαρών βγήκε θετική και στις 2 περιπτώσεις. Σύμφωνα με τον πίνακα 6, ο μέσος όρος απώλειας βάρους κατά το χρονικό διάστημα έναρξης – 4^{ου} μήνα ήταν 4,18 κιλά, ενώ κατά τον τελευταίο μήνα της παρέμβασης (3^ο- 4^ο μήνα) ήταν 0,66 κιλά.

Στον παρακάτω πίνακα βλέπουμε τα αποτελέσματα της μεταβολής του σωματικού βάρους στο χρονικό διάστημα των τεσσάρων μηνών, δηλαδή πόσοι έχασαν/πήραν βάρος και πόσοι παρέμειναν σταθεροί.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα της παρέμβασης ως προς την απώλεια βάρους μεταξύ έναρξης, 3^{ου}, και 4^{ου} μήνα

Σωματικό βάρος	Απώλεια βάρους	Σταθεροί	Αύξηση βάρους
Έναρξης – 4 ^{ου} μήνα	46	1	5
3 ^{ου} – 4 ^{ου} μήνα	31	1	10

Όπως φάνηκε, η πλειοψηφία των εθελοντών είχε επιτυχία στην επίτευξη απώλειας βάρους. Από τα 52 άτομα που ακολούθησαν την διατροφική παρέμβαση από την έναρξη μέχρι τον 4^ο μήνα, οι 46 έχασαν σωματικό βάρος. Παρόλα αυτά κάποιοι εθελοντές με χαμηλή προσκόλληση στο διατροφικό πρόγραμμα φάνηκε να έχουν ακόμα και αύξηση του σωματικού τους βάρους, στο διάστημα αυτό.

3.4 ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

Στον πίνακα 8, παρουσιάζονται οι πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν σε αυτήν την έρευνα, το γονίδιο στο οποίο ανήκουν μαζί με τα αλληλόμορφα, το γονότυπο και τις συχνότητές τους καθώς και το αποτέλεσμα του καθενός από την γραμμική παλινδρόμηση για τη σχέση του με την απώλεια βάρους στους 4 μήνες.

Πίνακας 8. Περιγραφή πολυμορφισμών και η συσχέτισή τους με την απώλεια βάρους έναρξης - 4^{ου} μήνα διορθωμένη ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και την δίαιτα που ακολουθήθηκε.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	ΓΟΝΙΔΙΟ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΕΣ			EFFECT ALLELE	NON-EFFECT	P-VALUE
			T/T	T/C	C/C			
rs2287019	81	GIPR	T/T 1,2%	T/C 27,2%	C/C 71,6%	T: 20%	C: 80%	0,064
rs1137101	80	LEPR	G/G 11,3%	G/A 46,3%	A/A 42,5%	G: 47%	A: 53%	0,120
rs9939609	81	FTO	A/A 22,2%	A/T 49,4%	T/T 28,4%	A: 41%	T: 59%	0,163
rs8050136	81	FTO	A/A 22,2%	A/C 49,4%	C/C 28,4%	A: 41%/71,6%	C: 59%/28,4%	0,163
rs1421085	81	FTO	C/C 25,9%	C/T 45,7%	T/T 28,4%	C: 43%	T: 57%	0,158

rs3751812	81	FTO	T/T 21%	T/G 49,4%	G/G 29,6%	T: 41%	G: 59%	0,163
rs1801260	81	CLOCK	G/G 11,1%	G/A 49,4%	A/A 39,5%	G: 31%	A: 69%	0,630
rs7903146	81	TCF7L2	T/T 11,1%	T/A 44,4%	A/A 44,4%	T: 32%	C: 68%	0,880
rs7227255	81	MC4R	A/A 0%	A/G 2,5%	G/G 97%	A: 1%	G: 99%	-
rs17782313	81	MC4R	C/C 4,9%	C/T 40,7%	T/T 54,3%	C: 24%	T: 76%	0,716
rs12970134	80	MC4R	A/A 3,8%	A/G 38,8%	G/G 57,5%	A: 27%	G: 73%	0,592
rs3827103	80	MC3R	A/A 0%	A/G 20%	G/G 80%	A: 8%	G: 92%	0,376

rs6548238	81	TMEM18	C/C 67,9%	C/T 30,9%	T/T 1,2%	C: 83%	T: 17%	0,867
rs7561317	81	TMEM18	G/G 67,9%	G/A 30,9%	A/A 1,2%	G: 83%	A: 17%	0,867
rs2568958	81	NEGR1	A/A 53,1%	A/G 35,8%	G/G 11,1%	A: 64%	G: 36%	0,189
rs2112347	81	FLJ35779	T/T 44,4%	T/G 39,5%	G/G 16%	T: 63%	G: 37%	0,734
rs10830963	81	MTNR1B	G/G 11,1%	G/C 35,8%	C/C 53,1%	G: 29%	C: 71%	0,891
rs7957197	81	HNF1A	T/T 56,8%	T/A 40,7%	A/A 2,5%	T: 80%	A: 20%	0,367
rs1440581	81	PPM1K	C/C 27,2%	C/T 55,6%	T/T 17,3%	C: 53%	T: 47%	0,295

Για τον rs7227255 δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για να τρέξει αυτή η ανάλυση. Όπως φαίνεται κανένας από τους πολυμορφισμούς δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την απώλεια βάρους μετά από 4 μήνες διατροφικής παρέμβασης.

Στη συνέχεια οι πολυμορφισμοί ελέγχθηκαν για την συσχέτισή τους με την απώλεια βάρους στη χρονική διάρκεια έναρξης - 4^{ου} μήνα, με τη μέθοδο backward, διορθωμένη ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τον τύπο διαίτας που ακολουθήθηκε. Οι πολυμορφισμοί χωρίστηκαν σε 2 ομάδες ανάλογα με την επίδραση που φάνηκε να έχουν στο βάρος με βάσει την βιβλιογραφία. Το μοντέλο με τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία και τον υψηλό Δ.Μ.Σ. περιείχε τους πολυμορφισμούς: rs9939609, rs8050136, rs1421085, rs3751812, rs1801260, rs7903146, rs7227255, rs17782313, rs12970134, rs6548238, rs7561317, rs2568958, rs2112347, rs1440581, rs3827103. Από αυτή την ομάδα πολυμορφισμών, κανένας δε συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την απώλεια βάρους. Το 2^ο μοντέλο με τα γονίδια που βάσει βιβλιογραφίας μπορεί να βοηθάνε στην απώλεια βάρους περιλάμβανε τους πολυμορφισμούς: rs7957197, rs1137101, rs10830963, rs2287019. Από αυτό το μοντέλο συνδέθηκαν 2 πολυμορφισμοί με την απώλεια βάρους και τα αποτελέσματά τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Συσχετίσεις απώλειας βάρους με πολυμορφισμούς γονιδίων, διορθωμένες ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τον τύπο διαίτας

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	B	Std.Error	p-value
rs2287019 - T	4,975	1,977	0,025
rs1137101 - G	-3,574	1,340	0,018

Συνολικά από τους 19 πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν μέσω γραμμικής παλινδρόμησης, δύο συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την απώλεια βάρους. Ο πολυμορφισμός rs2287019 του γονιδίου GIPR φαίνεται να έχει θετική συσχέτιση με την απώλεια βάρους (p-value=0,025), ενώ ο πολυμορφισμός rs1137101 του γονιδίου LEPR φάνηκε να έχει αρνητική συσχέτιση (p-value=0,018) παρόλο που θεωρητικά άνηκε στην κατηγορία διευκόλυνσης της απώλειας βάρους. Αυτή η ιδιότητα τείνει να εμφανίζεται σε συνύπαρξή του με έναν άλλο πολυμορφισμό του ίδιου γονιδίου που σε αυτήν την περίπτωση απουσίαζε.

3.5 ΣΤΑΘΜΙΣΜΕΝΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΡ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (wGRS)

Στη συνέχεια δημιουργήθηκε ένα σταθμισμένο γενετικό σκορ κινδύνου(wGRS) με αυτούς τους 2 πολυμορφισμούς που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την απώλεια βάρους. Για να γίνει αυτό, αντιστράφηκε το μελετώμενο αλληλόμορφο επίδρασης του πολυμορφισμού rs1137101 (LEPR) από G->A ώστε η επίδραση των 2 πολυμορφισμών να έχει την ίδια κατεύθυνση και έπειτα σχηματίστηκε το σταθμισμένο γενετικό σκορ κινδύνου (wGRS) με την μορφή: $wGRS = rs1137101 - A * (3.574) + rs2287019 - T * (4.975)$, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, για το οποίο υπήρχαν δεδομένα από 80 άτομα. Κάθε πολυμορφισμός κωδικοποιήθηκε αναλόγως με τον γονότυπό του, με 0 αν δεν είχε κανένα αλληλόμορφο της μελετώμενης επίδρασης, 1 εάν είχε τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο (ετερόζυγος) ή 2 αν ήταν ομόζυγος για το αλληλόμορφο φαίνεται να επιφέρει την μελετώμενη επίδραση. Στη συνέχεια έγινε έλεγχος συσχέτισης του γενετικού σκορ με την απώλεια βάρους στο χρονικό διάστημα της μελέτης. Εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση διορθωμένη προς τους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες. Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα.έγινε έλεγχος συσχέτισης του γενετικού σκορ με την απώλεια βάρους στο χρονικό διάστημα της μελέτης. Εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση διορθωμένη προς τους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες. Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα.έγινε έλεγχος συσχέτισης του γενετικού σκορ με την απώλεια βάρους στο χρονικό διάστημα της μελέτης. Εφαρμόστηκε γραμμική παλινδρόμηση διορθωμένη προς τους ίδιους συγχυτικούς παράγοντες. Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα.

Πίνακας 10. Συσχέτιση απώλειας βάρους με wGRS, διορθωμένη ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τον τύπο διαίτας

Απώλεια βάρους	B	Std.Error	p-value
Έναρξης -4 ^{ου} μήνα	1,006	0,316	0,008
3 ^{ου} -4 ^{ου} μήνα	0,304	0,140	0,056

Το γενετικό σκορ παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την απώλεια βάρους από την έναρξη έως τον 4ο μήνα ($p=0,008$). Στο χρονικό διάστημα 3ου-4ου μήνα ($p=0,056$) η συσχέτιση έφτασε κοντά αλλά δεν άγγιξε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($p \leq 0,05$). Επομένως για το χρονικό διάστημα έναρξης -4^{ου} μήνα, για κάθε 1 μονάδα αύξησης της τιμής του wGRS, η απώλεια βάρους αυξανόταν κατά 1,006 κιλά, μετά από διόρθωση για τους συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, κάπνισμα και τύπο διαίτας).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη iMPROVE στοχεύει στην διερεύνηση συσχέτισης γονιδίων με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, σε υπέρβαρο και παχύσαρκο πληθυσμό, μετά από διατροφική παρέμβαση. Η παρούσα πτυχιακή μελέτη εστιάζει συγκεκριμένα στην επίδραση συγκεκριμένων γονιδίων και των πολυμορφισμών τους στην απώλεια σωματικού βάρους.

Αρχικά, με βάση τα έως τώρα συλλεγμένα δεδομένα, η διατροφική παρέμβαση φαίνεται να παρουσιάζει ευεργετικά αποτελέσματα, καθώς η πλειοψηφία των εθελοντών που είχαν προσκόλληση στο πρόγραμμα παρουσίασαν απώλεια σωματικού βάρους, η οποία είναι στατιστικά σημαντική τόσο στον 3ο όσο και στον 4ο μήνα. Παρόμοια σημαντικά αποτελέσματα ως προς την απώλεια βάρους είχε και η μελέτη σταθμός POUNDS Lost (102).

Σχετικά με τους πολυμορφισμούς έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση για την εύρεση και επιλογή εκείνων των πολυμορφισμών που σχετίζονται με το σωματικό βάρος. Στη συνέχεια έγινε σύγκριση των πολυμορφισμών που επιλέχτηκαν, με τα διαθέσιμα δεδομένα από την γονοτύπηση των εθελοντών της έρευνας, και τελικώς μελετήθηκαν 19 πολυμορφισμοί. Για να διερευνηθεί η συσχέτισή τους με την απώλεια βάρους μετά από διατροφική παρέμβαση, πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση τύπου backward σε 2 μοντέλα, ένα που περιείχε πολυμορφισμούς που σχετίζονται με αυξημένο βάρος και ένα με πολυμορφισμούς που σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση στην απώλεια βάρους, από την οποία βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για 2 πολυμορφισμούς. Συνεπώς πολλοί πολυμορφισμοί που έχουν συσχετιστεί από την βιβλιογραφία με την παχυσαρκία, το υψηλό Δ.Μ.Σ. ή και την βοήθεια στην απώλεια βάρους, σε αυτήν τη μελέτη δεν εμφάνισαν κάποια αντίστοιχη ισχυρή σχέση.

Το αλληλόμορφο T του πρώτου πολυμορφισμού (rs2287019) του γονιδίου GIPR παρουσίασε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την απώλεια βάρους ($B=4,975$, $p=0,025$). Στην μελέτη POUNDS Lost έγινε μια παρόμοια διατροφική παρέμβαση 4 διατροφικών σχημάτων για απώλεια βάρους σε υπέρβαρο/παχύσαρκο πληθυσμό ($N= 737$). Ο πολυμορφισμός αυτός είχε συσχετιστεί επίσης θετικά με την απώλεια βάρους, με μικρότερη όμως συνεισφορά ($B= 1,05$, $P= 0,06$) και μόνο στην ομάδα που ακολούθησε δίαιτα με χαμηλό ποσοστό λίπους (180). Το εύρημα αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι ο πολυμορφισμός επιδρά στην έκκριση ινκρετίνων και ινσουλίνης, τα οποία φαίνεται να συνδέονται με την ρύθμιση του σωματικού βάρους στους ανθρώπους (141).

Το αλληλόμορφο G του δεύτερου πολυμορφισμού (rs1137101) του γονιδίου LEPR παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με την απώλεια βάρους, στατιστικά σημαντική ($B=-3,574$, $p=0,018$). Το εύρημα αυτό έρχεται να επιβεβαιώσει άλλη μία έρευνα στην οποία όταν ο πολυμορφισμός αυτός έχει μελετηθεί μόνος του και όχι σε συνδυασμό με τον πολυμορφισμό rs8129183 του ίδιου γονιδίου (η συνύπαρξή του αλληλόμορφου G και στα 2 γονίδια έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη απώλεια βάρους) είχε συνδεθεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για παχυσαρκία (181). Ο πολυμορφισμός αυτός ανήκει στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης, επομένως μπορεί με την σειρά του να επηρεάζει ρυθμιστικά κέντρα του υποθαλάμου με επιπτώσεις στην όρεξη και τις ενεργειακές δαπάνες του ατόμου (37, 41).

Τέλος, με αυτούς τους 2 πολυμορφισμούς δημιουργήθηκε ένα σταθμισμένο γενετικό σκορ κινδύνου για το οποίο εξετάστηκε η συσχέτιση του με την απώλεια βάρους. Αυτό έγινε με μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης διορθωμένο με τις ίδιες 4 ανεξάρτητες μεταβλητές (ηλικία, φύλο, κάπνισμα και τύπο δίαιτας που ακολουθήθηκε). Τα αποτελέσματα έδειξαν ισχυρή θετική συσχέτιση του γενετικού σκορ με την απώλεια βάρους στο χρονικό διάστημα έναρξης-4ου μήνα ($B=1,006$, $p=0,008$).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ένας περιορισμός της μελέτης είναι ίσως η χαμηλή προσκόλληση των εθελοντών στην διατροφική παρέμβαση, καθώς μέχρι τον 4ο μήνα αρκετοί είχαν αποχωρήσει από την έρευνα (drop out) και ο τελικός αριθμός του δείγματος είναι αρκετά μειωμένος σε σχέση με την έναρξη.

Η εξ αποστάσεως καταγραφή μηνιαίων ερωτηματολογίων μέσω της ηλεκτρονικής πλατφόρμας, προκάλεσε μερικές δυσκολίες σε άτομα λιγότερο εξοικειωμένα με το διαδίκτυο, ή και δυσκολίας πρόσβασης στα κατάλληλα μέσα. Τα δεδομένα του 4^{ου} μήνα προέρχονται από την αυτοκαταγραφή των εθελοντών στο μηνιαίο ερωτηματολόγιο καθώς για αυτό τον μήνα δεν πραγματοποιήθηκε δια ζώσης συνεδρία. Αυτό μπορεί να έχει συντελέσει σε περιπτώσεις υποκαταγραφής-υπερκαταγραφής στα δεδομένα αυτού του μήνα. Παρόλα αυτά οι ερευνητές της ομάδας προσπαθούσαν σε κάθε περίπτωση να βοηθήσουν και να βρουν μια λύση στο εκάστοτε πρόβλημα.

Ο αριθμός των μελετώμενων γονιδίων περιορίστηκε στα διαθέσιμα δεδομένα γονοτύπησης τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή, καθώς η διαδικασία βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη.

Η πανδημία του covid-19 σίγουρα επηρέασε με την σειρά της την επιστημονική παρέμβαση. Περιορίσε τις επισκέψεις των εθελοντών στο χώρο του πανεπιστημίου για follow-up στο 3μηνο και στο 6μηνο. Η καραντίνα και ο περιορισμός κίνησης πιθανώς να έπαιξαν έναν ακόμα ρόλο στην δυσκολία προσκόλλησης του πληθυσμού στο διατροφικό πλάνο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη, με τα μέχρι πρότινος στοιχεία, έδειξε επιτυχία υποθερμιδικών διαίτων στην απώλεια βάρους σε διάστημα 3 και 4 μηνών, ανεξαρτήτως μακροθρεπτικών συστατικών. Η μελέτη για τον ρόλο των γονιδίων στην απώλεια του βάρους έδειξε 2 πολυμορφισμούς που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την μεταβολή του σωματικού βάρους, ένας θετικά και ένας αρνητικά. Το γενετικό σκορ που δημιουργήθηκε από αυτούς τους πολυμορφισμούς έδειξε και αυτό ισχυρή θετική συσχέτιση με την απώλεια βάρους. Επομένως μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό κριτήριο για την προδιάθεση απώλειας βάρους. Ωστόσο χρειάζονται και άλλες έρευνες με περισσότερους πολυμορφισμούς και γενετικά σκορ που θα εξετάζουν την συσχέτισή τους με την απώλεια σωματικού βάρους, για μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της αλληλεπίδρασης των γονιδίων με την μεταβολή του σωματικού βάρους και για να επιτευχθεί ένα ακόμα βήμα προς την κατεύθυνση της εξατομικευμένης διατροφής.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Organization WH. Obesity. 2014. Access Date: 11/3/2020. URL: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>
2. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev.* 2006 Dec;27(7):750-61. PubMed PMID: 17122359. Epub 2006/11/24. eng.
3. Organization WH. Body mass index - BMI [5/6/2020]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
4. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts.* 2015;8(6):402-24. PubMed PMID: 26641646. Pubmed Central PMCID: PMC5644856. Epub 2015/12/08. eng.
5. Organization WH. Obesity and overweight [updated 1/4/2020/6/2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
6. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity.* 2008 Sep;32(9):1431-7. PubMed PMID: 18607383.
7. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Risvas G, Kontogianni MD, Zampelas A, et al. Epidemiology of Overweight and Obesity in a Greek Adult Population: the ATTICA Study. *Obesity Research.* 2004;12(12):1914-20.
8. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 894) RoaWCWTRS; 2000.
9. Organization WH. PHYSICAL STATUS: THE USE AND INTERPRETATION OF ANTHROPOMETRY WHO Library: World health Organization; 1995 [cited 2020 11/07/2020]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf?sequence=1.
10. Aronne LJ. Classification of Obesity and Assessment of Obesity-Related Health Risks. *Obesity Research.* 2002;10(S12):105S-15S.
11. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *International journal of obesity.* 2008 Aug;32 Suppl 3:S56-9. PubMed PMID: 18695655. Epub 2008/08/21. eng.

12. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 1987 Jan;36(1):54-9. PubMed PMID: 3796297. Epub 1987/01/01. eng.
13. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1984 May 12;288(6428):1401-4. PubMed PMID: 6426576. Pubmed Central PMCID: PMC1441047. Epub 1984/05/12. eng.
14. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S. PubMed PMID: 9813653. Epub 1998/11/14. eng.
15. Goodwin S. The Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Clinical Nurse Specialist*. 2002;16(3).
16. Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation*. 2012;126(1):126-32.
17. Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *International journal of obesity (2005)*. 2008;32 Suppl 7(Suppl 7):S109-S119. PubMed PMID: 19136979. eng.
18. Tarasuk V, Beaton GH. The nature and individuality of within-subject variation in energy intake. *Am J Clin Nutr*. 1991 Sep;54(3):464-70. PubMed PMID: 1877501. Epub 1991/09/01. eng.
19. Heyman MB, Young VR, Fuss P, Tsay R, Joseph L, Roberts SB. Underfeeding and body weight regulation in normal-weight young men. *The American journal of physiology*. 1992 Aug;263(2 Pt 2):R250-7. PubMed PMID: 1510166. Epub 1992/08/01. eng.
20. Hill JO, Sparling PB, Shields TW, Heller PA. Effects of exercise and food restriction on body composition and metabolic rate in obese women. *Am J Clin Nutr*. 1987 Oct;46(4):622-30. PubMed PMID: 3661479. Epub 1987/10/01. eng.
21. Hill JO. Understanding and Addressing the Epidemic of Obesity: An Energy Balance Perspective. *Endocrine Reviews*. 2006;27(7):750-61.
22. Diaz EO, Prentice AM, Goldberg GR, Murgatroyd PR, Coward WA. Metabolic response to experimental overfeeding in lean and overweight healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*. 1992 Oct;56(4):641-55. PubMed PMID: 1414963. Epub 1992/10/01. eng.

23. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* 2017;5(7):161-. PubMed PMID: 28480197. eng.
24. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science (New York, NY).* 1998 May 29;280(5368):1371-4. PubMed PMID: 9603719. Epub 1998/06/20. eng.
25. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017 Jul 6;377(1):13-27. PubMed PMID: 28604169. Pubmed Central PMCID: PMC5477817. Epub 2017/06/13. eng.
26. Sturm R. The economics of physical activity: societal trends and rationales for interventions. *American journal of preventive medicine.* 2004 Oct;27(3 Suppl):126-35. PubMed PMID: 15450623. Epub 2004/09/29. eng.
27. Mägi R, Manning S, Yousseif A, Pucci A, Santini F, Karra E, et al. Contribution of 32 GWAS-identified common variants to severe obesity in European adults referred for bariatric surgery. *PLoS One.* 2013;8(8):e70735-e. PubMed PMID: 23950990. eng.
28. Souren NY, Paulussen AD, Loos RJ, Gielen M, Beunen G, Fagard R, et al. Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities. *Diabetologia.* 2007 Oct;50(10):2107-16. PubMed PMID: 17694296. Pubmed Central PMCID: PMC2039867. Epub 2007/08/19. eng.
29. Schousboe K, Willemssen G, Kyvik KO, Mortensen J, Boomsma DI, Cornes BK, et al. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies.* 2003 Oct;6(5):409-21. PubMed PMID: 14624725. Epub 2003/11/20. eng.
30. Herskind AM, McGue M, Sørensen TI, Harvald B. Sex and age specific assessment of genetic and environmental influences on body mass index in twins. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity.* 1996 Feb;20(2):106-13. PubMed PMID: 8646246. Epub 1996/02/01. eng.
31. Allison DB, Heshka S, Neale MC, Lykken DT, Heymsfield SB. A genetic analysis of relative weight among 4,020 twin pairs, with an emphasis on sex effects. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association.* 1994 Jul;13(4):362-5. PubMed PMID: 7957015. Epub 1994/07/01. eng.
32. Qi L. Gene-diet interaction and weight loss. *Current opinion in lipidology.* 2014 Feb;25(1):27-34. PubMed PMID: 24345984. Pubmed Central PMCID: PMC5330198. Epub 2013/12/19. eng.

33. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behavior genetics*. 1997 Jul;27(4):325-51. PubMed PMID: 9519560. Epub 1997/07/01. eng.
34. Souren NY, Paulussen ADC, Loos RJF, Gielen M, Beunen G, Fagard R, et al. Anthropometry, carbohydrate and lipid metabolism in the East Flanders Prospective Twin Survey: heritabilities. *Diabetologia*. 2007;50(10):2107-16. PubMed PMID: 17694296. Epub 08/11. eng.
35. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature genetics*. 2009 Jan;41(1):18-24. PubMed PMID: 19079260. Epub 2008/12/17. eng.
36. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996 Jun;20(6):501-6. PubMed PMID: 8782724. Epub 1996/06/01. eng.
37. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997 1997/06/01;387(6636):903-8.
38. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998 1998/03/01;392(6674):398-401.
39. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(12):1085-95. PubMed PMID: 12646665.
40. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature genetics*. 1998 Jun;19(2):155-7. PubMed PMID: 9620771. Epub 1998/06/10. eng.
41. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006 Dec;27(7):710-18. PubMed PMID: 17122358. Epub 2006/11/24. eng.
42. Andreasen CH, Andersen G. Gene-environment interactions and obesity--further aspects of genomewide association studies. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2009 Oct;25(10):998-1003. PubMed PMID: 19596186. Epub 2009/07/15. eng.

43. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2016 Jun 1;130(12):943-86. PubMed PMID: 27154742. Epub 2016/05/08. eng.
44. Loos RJ. Recent progress in the genetics of common obesity. *British journal of clinical pharmacology*. 2009 Dec;68(6):811-29. PubMed PMID: 20002076. Pubmed Central PMCID: PMC2810793. Epub 2009/12/17. eng.
45. Lätt E, Mäestu J, Jürimäe J. Longitudinal associations of android and gynoid fat mass on cardiovascular disease risk factors in normal weight and overweight boys during puberty. *American Journal of Human Biology*. 2018;30(5):e23171.
46. Min K-B, Min J-Y. Android and gynoid fat percentages and serum lipid levels in United States adults. *Clinical Endocrinology*. 2015;82(3):377-87.
47. Bray GA, Ryan DH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine*. 2000 Oct;13(2):167-86. PubMed PMID: 11186218. Epub 2001/02/24. eng.
48. Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: the role of WISP2, WNT, and BMP4. *Diabetes*. 2013 Sep;62(9):2997-3004. PubMed PMID: 23970518. Pubmed Central PMCID: PMC3749334. Epub 2013/08/24. eng.
49. Bray G. Obesity: Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Companies, Inc, New York; 1998.
50. Matsuzawa Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Classification of Obesity with Respect to Morbidity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1992;200(2):197-201. PubMed PMID: 1579582.
51. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2017;29(S1):S3-S14. PubMed PMID: 29024553. eng.
52. Prospective Studies C, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96. PubMed PMID: 19299006. Epub 03/18. eng.
53. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1659-724. PubMed PMID: 27733284. Pubmed Central PMCID: PMC5388856. Epub 2016/10/14. eng.

54. Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2005 Sep;19(3):327-41. PubMed PMID: 16150378. Epub 2005/09/10. eng.
55. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics*. 1998 Mar;101(3 Pt 2):518-25. PubMed PMID: 12224658. Epub 2002/09/13. eng.
56. Hill JO, Commerford R. Physical activity, fat balance, and energy balance. *International journal of sport nutrition*. 1996 Jun;6(2):80-92. PubMed PMID: 8744781. Epub 1996/06/01. eng.
57. Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. *Physical Therapy*. 2003;83(3):276-88.
58. Westerterp KR. Control of energy expenditure in humans. *European journal of clinical nutrition*. 2017 Mar;71(3):340-4. PubMed PMID: 27901037. Epub 2016/12/03. eng.
59. Levine JA. Measurement of energy expenditure. *Public health nutrition*. 2005 Oct;8(7A):1123-32. PubMed PMID: 16277824. Epub 2005/11/10. eng.
60. Kahan S. Overweight and obesity management strategies. *The American journal of managed care*. 2016 Jun;22(7 Suppl):s186-96. PubMed PMID: 27356116. Epub 2016/06/30. eng.
61. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obesity facts*. 2014;7(2):96-101. PubMed PMID: 24685592. Pubmed Central PMCID: PMC5644787. Epub 2014/04/02. eng.
62. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. *Circulation*. 2014;129(25_suppl_2):S102-S38.
63. Fitzpatrick SL, Wischenka D, Appelhans BM, Pbert L, Wang M, Wilson DK, et al. An Evidence-based Guide for Obesity Treatment in Primary Care. *The American journal of medicine*. 2016 Jan;129(1):115 e1-7. PubMed PMID: 26239092. Pubmed Central PMCID: PMC5988348. Epub 2015/08/05. eng.
64. Dubnov-Raz G, Berry EM. The dietary treatment of obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008 Dec;37(4):873-86. PubMed PMID: 19026937. Epub 2008/11/26. eng.
65. Bray GA, Siri-Tarino PW. The Role of Macronutrient Content in the Diet for Weight Management. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2016 Sep;45(3):581-604. PubMed PMID: 27519132. Epub 2016/08/16. eng.

66. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2006 Aug;14(8):1283-93. PubMed PMID: 16988070. Epub 2006/09/22. eng.
67. Greenwald A. Current nutritional treatments of obesity. *Advances in psychosomatic medicine*. 2006;27:24-41. PubMed PMID: 16418540. Epub 2006/01/19. eng.
68. Dwyer JT, Melanson KJ, Sriprachy-anunt U, Cross P, Wilson M. Dietary treatment of obesity. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2015.
69. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *The Medical clinics of North America*. 2018 Jan;102(1):49-63. PubMed PMID: 29156187. Epub 2017/11/21. eng.
70. Organization WH. Global recommendations on physical activity for health 2010. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=87169832E524710C7FB9DFD5A4F2BA54?sequence=1.
71. Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary. *Nutrition reviews*. 2009 Feb;67(2):114-20. PubMed PMID: 19178654. Epub 2009/01/31. eng.
72. National Heart L, and Blood Institute, National Institutes of Health. Managing Overweight and Obesity in Adults: Systematic Evidence Review From the Obesity Expert Panel, 2013 [29/10/2020]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/obesity-evidence-review.pdf>.
73. Appel LJ, Clark JM, Yeh H-C, Wang N-Y, Coughlin JW, Daumit G, et al. Comparative Effectiveness of Weight-Loss Interventions in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(21):1959-68. PubMed PMID: 22085317.
74. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(2):342-62.
75. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):245-56. PubMed PMID: 20647200. Epub 2010/07/22. eng.
76. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle

- changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*. 2004 Jan;27(1):155-61. PubMed PMID: 14693982. Epub 2003/12/25. eng.
77. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2012 Jul;20(7):1426-36. PubMed PMID: 22421927. Epub 2012/03/17. eng.
78. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2014 Jul;22 Suppl 2:S41-410. PubMed PMID: 24227637. Epub 2013/11/15. eng.
79. Birkmeyer NJ, Dimick JB, Share D, Hawasli A, English WJ, Genaw J, et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *Jama*. 2010 Jul 28;304(4):435-42. PubMed PMID: 20664044. Epub 2010/07/29. eng.
80. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004 Oct 13;292(14):1724-37. PubMed PMID: 15479938. Epub 2004/10/14. eng.
81. Bruford EA, Braschi B, Denny P, Jones TEM, Seal RL, Tweedie S. Guidelines for human gene nomenclature. *Nature genetics*. 2020 2020/08/01;52(8):464-70.
82. Gingeras TR. Origin of phenotypes: genes and transcripts. *Genome research*. 2007 Jun;17(6):682-90. PubMed PMID: 17567989. Epub 2007/06/15. eng.
83. Project USDHG. HUMAN GENOME PROJECT INFORMATION ARCHIVE 1990-2003 [cited 2020 16/12/2020]. Available from: https://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/index.shtml.
84. W. S. Klug MRC, C. A. Spencer and M. A. Palla. Βασικές Αρχές Γενετικής 2019. 998 p.
85. Medicine USNLo. What is a gene? Genetics Home Reference 2020 [cited 2020 5/8/2020]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basics/gene/>.
86. Weigle DS. Appetite and the regulation of body composition. *The FASEB Journal*. 1994;8(3):302-10.
87. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science (New York, NY)*. 2003 Feb 7;299(5608):856-8. PubMed PMID: 12574619. Epub 2003/02/08. eng.
88. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017 Apr;5(7):161. PubMed PMID: 28480197. Pubmed Central PMCID: PMC5401682. Epub 2017/05/10. eng.

89. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *American journal of human genetics*. 2012 Jan 13;90(1):7-24. PubMed PMID: 22243964. Pubmed Central PMCID: PMC3257326. Epub 2012/01/17. eng.
90. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):197-206. PubMed PMID: 25673413. Pubmed Central PMCID: PMC4382211. Epub 2015/02/13. eng.
91. Yeo GS. The role of the FTO (Fat Mass and Obesity Related) locus in regulating body size and composition. *Molecular and cellular endocrinology*. 2014 Nov;397(1-2):34-41. PubMed PMID: 25224490. Epub 2014/09/17. eng.
92. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature genetics*. 2008 Jun;40(6):768-75. PubMed PMID: 18454148. Pubmed Central PMCID: PMC2669167. Epub 2008/05/06. eng.
93. Liu CT, Young KL, Brody JA, Olden M, Wojczynski MK, Heard-Costa N, et al. Sequence variation in TMEM18 in association with body mass index: Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium Targeted Sequencing Study. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2014 Jun;7(3):344-9. PubMed PMID: 24951660. Pubmed Central PMCID: PMC4135723. Epub 2014/06/22. eng.
94. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD, Erar B, Florez JC, Jablonski KA, et al. FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ*. 2016;354:i4707-i. PubMed PMID: 27650503. eng.
95. Livingstone KM, Celis-Morales C, Lara J, Ashor AW, Lovegrove JA, Martinez JA, et al. Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015 Aug;16(8):666-78. PubMed PMID: 26016642. Epub 2015/05/29. eng.
96. Bouchard C, Ordovas JM. Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Progress in molecular biology and translational science*. 2012;108:1-15. PubMed PMID: 22656371. Epub 2012/06/05. eng.
97. Day FR, Day FR, Loos RJF. Developments in Obesity Genetics in the Era of Genome-Wide Association Studies. *Lifestyle Genomics*. 2011;4(4):222-38.

98. Zhang X, Qi Q, Zhang C, Smith SR, Hu FB, Sacks FM, et al. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes*. 2012;61(11):3005-11. PubMed PMID: 22891219. Epub 08/13. eng.
99. Müller TD, Hinney A, Scherag A, Nguyen TT, Schreiner F, Schäfer H, et al. 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. *BMC Med Genet*. 2008;9:85-. PubMed PMID: 18799002. eng.
100. Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M, Schwab U, Lindström J, Tuomilehto J, et al. The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2009 Apr;17(4):832-6. PubMed PMID: 19180072. Epub 2009/01/31. eng.
101. Verhoef SP, Camps SG, Bouwman FG, Mariman EC, Westerterp KR. Genetic predisposition, dietary restraint and disinhibition in relation to short and long-term weight loss. *Physiology & behavior*. 2014 Apr 10;128:247-51. PubMed PMID: 24534181. Epub 2014/02/19. eng.
102. Bray GA, Krauss RM, Sacks FM, Qi L. Lessons Learned from the POUNDS Lost Study: Genetic, Metabolic, and Behavioral Factors Affecting Changes in Body Weight, Body Composition, and Cardiometabolic Risk. *Current obesity reports*. 2019 Sep;8(3):262-83. PubMed PMID: 31214942. Epub 2019/06/20. eng.
103. Xiang L, Wu H, Pan A, Patel B, Xiang G, Qi L, et al. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1162-70. PubMed PMID: 26888713. Epub 02/17. eng.
104. Haupt A, Thamer C, Machann J, Kirchhoff K, Stefan N, Tschritter O, et al. Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008 Aug;16(8):1969-72. PubMed PMID: 18535549. Epub 2008/06/07. eng.
105. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, Quon G, Meuleman W, Haugen C, et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med*. 2015 Sep 3;373(10):895-907. PubMed PMID: 26287746. Pubmed Central PMCID: PMC4959911. Epub 2015/08/20. eng.
106. Antonio J, Knafo S, Kenyon M, Ali A, Carson C, Ellerbroek A, et al. Assessment of the FTO gene polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in exercise-trained men and women: the effects of a 4-week hypocaloric diet. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2019 2019/09/02;16(1):36.

107. Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008 Oct;16(10):2296-301. PubMed PMID: 18719664. Epub 2008/08/23. eng.
108. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jan;10(1):51-61. PubMed PMID: 24247219. Pubmed Central PMCID: PMC4188449. Epub 2013/11/20. eng.
109. Heianza Y, Sun D, Wang T, Huang T, Bray GA, Sacks FM, et al. Starch Digestion-Related Amylase Genetic Variant Affects 2-Year Changes in Adiposity in Response to Weight-Loss Diets: The POUNDS Lost Trial. *Diabetes*. 2017 Sep;66(9):2416-23. PubMed PMID: 28659346. Pubmed Central PMCID: PMC5566300. Epub 2017/07/01. eng.
110. Summa KC, Turek FW. Chronobiology and Obesity: Interactions between Circadian Rhythms and Energy Regulation. *Advances in Nutrition*. 2014;5(3):312S-9S.
111. Mirzaei K, Xu M, Qi Q, de Jonge L, Bray GA, Sacks F, et al. Variants in glucose- and circadian rhythm-related genes affect the response of energy expenditure to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Am J Clin Nutr*. 2014 Feb;99(2):392-9. PubMed PMID: 24335056. Pubmed Central PMCID: PMC3893729. Epub 2013/12/18. eng.
112. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *Journal of Pineal Research*. 2014;56(4):371-81.
113. Barrenetxe J, Delagrangre P, Martínez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *Journal of physiology and biochemistry*. 2004 Mar;60(1):61-72. PubMed PMID: 15352385. Epub 2004/09/09. eng.
114. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, et al. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell metabolism*. 2016 Jun 14;23(6):1067-77. PubMed PMID: 27185156. Epub 2016/05/18. eng.
115. Goni L, Sun D, Heianza Y, Wang T, Huang T, Martínez JA, et al. A circadian rhythm-related MTNR1B genetic variant modulates the effect of weight-loss diets on changes in adiposity and body composition: the POUNDS Lost trial. *European Journal of Nutrition*. 2019 2019/06/01;58(4):1381-9.
116. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, et al. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *International journal of obesity (2005)*. 2010;34(3):516-23. PubMed PMID: 20065968. Epub 01/12. eng.

117. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature genetics*. 2006 Mar;38(3):320-3. PubMed PMID: 16415884. Epub 2006/01/18. eng.
118. Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, Pollin TI, de Bakker PI, Shuldiner AR, et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):241-50. PubMed PMID: 16855264. Pubmed Central PMCID: PMC1762036. Epub 2006/07/21. eng.
119. Waters KM, Stram DO, Hassanein MT, Le Marchand L, Wilkens LR, Maskarinec G, et al. Consistent association of type 2 diabetes risk variants found in europeans in diverse racial and ethnic groups. *PLoS genetics*. 2010 Aug 26;6(8). PubMed PMID: 20865176. Pubmed Central PMCID: PMC2928808. Epub 2010/09/25. eng.
120. Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nature genetics*. 2007 Feb;39(2):218-25. PubMed PMID: 17206141. Epub 2007/01/09. eng.
121. Jin T, Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2008 Nov;22(11):2383-92. PubMed PMID: 18599616. Epub 2008/07/05. eng.
122. Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, et al. TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr*. 2010 Feb;91(2):472-9. PubMed PMID: 20032493. Epub 2009/12/25. eng.
123. Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibült O, Becker I, Ziegler A, et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999 Apr;84(4):1483-6. PubMed PMID: 10199800. Epub 1999/04/13. eng.
124. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(2):271-9. PubMed PMID: 10903343. Pubmed Central PMCID: PMC314308. Epub 2000/07/21. eng.
125. Santoro N, Perrone L, Cirillo G, Raimondo P, Amato A, Brienza C, et al. Effect of the melanocortin-3 receptor C17A and G241A variants on weight loss in childhood obesity. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):950-3. PubMed PMID: 17413091. Epub 2007/04/07. eng.

126. Butler AA. The melanocortin system and energy balance. *Peptides*. 2006 Feb;27(2):281-90. PubMed PMID: 16434123. Pubmed Central PMCID: PMC2735083. Epub 2006/01/26. eng.
127. Feng N, Young SF, Aguilera G, Puricelli E, Adler-Wailes DC, Sebring NG, et al. Co-occurrence of two partially inactivating polymorphisms of MC3R is associated with pediatric-onset obesity. *Diabetes*. 2005 Sep;54(9):2663-7. PubMed PMID: 16123355. Pubmed Central PMCID: PMC1861848. Epub 2005/08/27. eng.
128. Kempen KP, Saris WH, Senden JM, Menheere PP, Blaak EE, van Baak MA. Effects of energy restriction on acute adrenoceptor and metabolic responses to exercise in obese subjects. *The American journal of physiology*. 1994 Nov;267(5 Pt 1):E694-701. PubMed PMID: 7977720. Epub 1994/11/01. eng.
129. Rowell L, Shepherd J, editors. *Exercise : regulation and integration of multiple systems*1996.
130. Santos JL, De la Cruz R, Holst C, Grau K, Naranjo C, Maiz A, et al. Allelic variants of melanocortin 3 receptor gene (MC3R) and weight loss in obesity: a randomised trial of hypo-energetic high- versus low-fat diets. *PLoS One*. 2011;6(6):e19934-e. PubMed PMID: 21695122. Epub 06/14. eng.
131. Pan Q, Delahanty LM, Jablonski KA, Knowler WC, Kahn SE, Florez JC, et al. Variation at the melanocortin 4 receptor gene and response to weight-loss interventions in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2013 Sep;21(9):E520-6. PubMed PMID: 23512951. Pubmed Central PMCID: PMC4023472. Epub 2013/03/21. eng.
132. Haupt A, Thamer C, Heni M, Tschritter O, Machann J, Schick F, et al. Impact of Variation Near MC4R on Whole-body Fat Distribution, Liver Fat, and Weight Loss. *Obesity*. 2009;17(10):1942-5.
133. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med*. 1995 Mar 9;332(10):621-8. PubMed PMID: 7632212. Epub 1995/03/09. eng.
134. Mammès O, Betoulle D, Aubert R, Giraud V, Tuzet S, Petiet A, et al. Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes*. 1998 Mar;47(3):487-9. PubMed PMID: 9519759. Epub 1998/03/31. eng.
135. Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M. Leptin receptor gene variation predicts weight change in subjects with impaired glucose tolerance. *Obes Res*. 2005 Mar;13(3):501-6. PubMed PMID: 15833934. Epub 2005/04/19. eng.

136. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of Lys656Asn polymorphism of leptin receptor gene on leptin response secondary to two hypocaloric diets: a randomized clinical trial. *Annals of nutrition & metabolism*. 2008;52(3):209-14. PubMed PMID: 18544975. Epub 2008/06/12. eng.
137. Gajewska J, Kuryłowicz A, Mierzejewska E, Ambroszkiewicz J, Chełchowska M, Weker H, et al. Complementary Effects of Genetic Variations in LEPR on Body Composition and Soluble Leptin Receptor Concentration after 3-Month Lifestyle Intervention in Prepubertal Obese Children. *Nutrients*. 2016;8(6):328. PubMed PMID: 27240401. eng.
138. Meirhaeghe A, Thomas S, Ancot F, Cottel D, Arveiler D, Ferrières J, et al. Study of the impact of perilipin polymorphisms in a French population. *Journal of negative results in biomedicine*. 2006 Jul 12;5:10. PubMed PMID: 16836753. Pubmed Central PMCID: PMC1538627. Epub 2006/07/14. eng.
139. Qi L, Corella D, Sorlí JV, Portolés O, Shen H, Coltell O, et al. Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. *Clinical genetics*. 2004 Oct;66(4):299-310. PubMed PMID: 15355432. Epub 2004/09/10. eng.
140. Corella D, Qi L, Sorlí JV, Godoy D, Portolés O, Coltell O, et al. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005 Sep;90(9):5121-6. PubMed PMID: 15985482. Epub 2005/06/30. eng.
141. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*. 2010;42(11):937-48. PubMed PMID: 20935630. Epub 10/10. eng.
142. Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(2):506-13. PubMed PMID: 22237064. Epub 01/11. eng.
143. Marg A, Sirim P, Spaltmann F, Plagge A, Kauselmann G, Buck F, et al. Neurotractin, a novel neurite outgrowth-promoting Ig-like protein that interacts with CEPU-1 and LAMP. *J Cell Biol*. 1999;145(4):865-76. PubMed PMID: 10330412. eng.
144. Schäfer M, Bräuer AU, Savaskan NE, Rathjen FG, Brümmendorf T. Neurotractin/kilon promotes neurite outgrowth and is expressed on reactive astrocytes after entorhinal cortex lesion. *Mol Cell Neurosci*. 2005 2005/08//;29(4):580-90. PubMed PMID: 15946856. eng.

145. Day FR, Loos RJ. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*. 2011;4(4):222-38. PubMed PMID: 22056736. Epub 2011/11/08. eng.
146. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature genetics*. 2009 Jan;41(1):25-34. PubMed PMID: 19079261. Pubmed Central PMCID: PMC2695662. Epub 2008/12/17. eng.
147. Lamiquiz-Moneo I, Mateo-Gallego R, Bea AM, Dehesa-García B, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. Genetic predictors of weight loss in overweight and obese subjects. *Scientific reports*. 2019;9(1):10770-. PubMed PMID: 31341224. eng.
148. Doria A, Yang Y, Malecki M, Scotti S, Dreyfus J, O'Keeffe C, et al. Phenotypic characteristics of early-onset autosomal-dominant type 2 diabetes unlinked to known maturity-onset diabetes of the young (MODY) genes. *Diabetes care*. 1999 Feb;22(2):253-61. PubMed PMID: 10333942. Epub 1999/05/20. eng.
149. Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, et al. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *American journal of human genetics*. 2012;90(3):410-25. PubMed PMID: 22325160. Epub 02/09. eng.
150. Jonsson A, Ladenvall C, Ahluwalia TS, Kravic J, Krus U, Taneera J, et al. Effects of common genetic variants associated with type 2 diabetes and glycemic traits on α - and β -cell function and insulin action in humans. *Diabetes*. 2013;62(8):2978-83. PubMed PMID: 23557703. Epub 04/04. eng.
151. Huang T, Wang T, Heianza Y, Sun D, Ivey K, Durst R, et al. HNF1A variant, energy-reduced diets and insulin resistance improvement during weight loss: The POUNDS Lost trial and DIRECT. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(6):1445-52.
152. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):723-36. PubMed PMID: 25287287. Epub 10/07. eng.
153. Xu M, Qi Q, Liang J, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, et al. Genetic determinant for amino acid metabolites and changes in body weight and insulin resistance in response to weight-loss diets: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial. *Circulation*. 2013;127(12):1283-9. PubMed PMID: 23446828. Epub 02/27. eng.
154. Teng ACT, Adamo K, Tesson F, Stewart AFR. Functional characterization of a promoter polymorphism that drives ACSL5 gene expression in skeletal muscle and associates with diet-induced weight loss. *The FASEB Journal*. 2009;23(6):1705-9.

155. Adamo KB, Dent R, Langefeld CD, Cox M, Williams K, Carrick KM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 and acyl-CoA synthetase 5 polymorphisms influence diet response. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007 May;15(5):1068-75. PubMed PMID: 17495181. Epub 2007/05/15. eng.
156. Zhou Y, Abidi P, Kim A, Chen W, Huang TT, Kraemer FB, et al. Transcriptional activation of hepatic ACSL3 and ACSL5 by oncostatin m reduces hypertriglyceridemia through enhanced beta-oxidation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007 Oct;27(10):2198-205. PubMed PMID: 17761945. Epub 2007/09/01. eng.
157. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008 Sep;16(9):2096-106. PubMed PMID: 19186333. Epub 2009/02/03. eng.
158. Gjesing AP, Andersen G, Burgdorf KS, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, et al. Studies of the associations between functional beta2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. *Diabetologia*. 2007 Mar;50(3):563-8. PubMed PMID: 17221209. Epub 2007/01/16. eng.
159. Lafontan M, Barbe P, Galitzky J, Tavernier G, Langin D, Carpené C, et al. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997 Oct;12 Suppl 1:6-20. PubMed PMID: 9403317. Epub 1997/12/24. eng.
160. Jocken J, Blaak E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. *Physiology & behavior*. 2008 06/01;94:219-30.
161. Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Labayen I. Role of β 2-Adrenergic Receptor Polymorphisms on Body Weight and Body Composition Response to Energy Restriction in Obese Women: Preliminary Results. *Obesity*. 2011;19(1):212-5.
162. Tan PY, Mitra SR, Amini F. Lifestyle Interventions for Weight Control Modified by Genetic Variation: A Review of the Evidence. *Public Health Genomics*. 2018;21(5-6):169-85.
163. Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature reviews Immunology*. 2005 May;5(5):400-11. PubMed PMID: 15864274. Epub 2005/05/03. eng.
164. Morgan NH, Stanford IM, Woodhall GL. Functional CB2 type cannabinoid receptors at CNS synapses. *Neuropharmacology*. 2009 2009/09/01/;57(4):356-68.
165. Onaivi ES, Carpio O, Ishiguro H, Schanz N, Uhl GR, Benno R. Behavioral effects of CB2 cannabinoid receptor activation and its influence on food and alcohol consumption. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008 Oct;1139:426-33. PubMed PMID: 18991890. Pubmed Central PMCID: PMC4219871. Epub 2008/11/11. eng.

166. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Járαι Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001 Apr 12;410(6830):822-5. PubMed PMID: 11298451. Epub 2001/04/12. eng.
167. Aller R, Primo D, Izaola O, de Luis DA. Common polymorphism in the cannabinoid receptor gene type 2 (CB2R) rs3123554 are associated with metabolic changes after two different hypocaloric diets with different dietary fatty profiles. *Clinical Nutrition*. 2019 2019/12/01/;38(6):2632-8.
168. Da d, Aller R. Effects of Polymorphism rs3123554 in the Cannabinoid Receptor Gene Type 2 (Cnr2) on Body Weight and Insulin Resistance after Weight Loss with a Hypocaloric Mediterranean Diet. *Journal of Metabolic Syndrome*. 2016 01/01;05.
169. Ochner CN, Kwok Y, Conceição E, Pantazatos SP, Puma LM, Carnell S, et al. Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery. *Ann Surg*. 2011;253(3):502-7. PubMed PMID: 21169809. eng.
170. Shin AC, Zheng H, Pistell PJ, Berthoud HR. Roux-en-Y gastric bypass surgery changes food reward in rats. *International journal of obesity (2005)*. 2011;35(5):642-51. PubMed PMID: 20805826. Epub 08/31. eng.
171. Stylopoulos N, Hoppin AG, Kaplan LM. Roux-en-Y gastric bypass enhances energy expenditure and extends lifespan in diet-induced obese rats. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2009;17(10):1839-47. PubMed PMID: 19556976. Epub 06/25. eng.
172. Hatoum IJ, Greenawalt DM, Cotsapas C, Daly MJ, Reitman ML, Kaplan LM. Weight loss after gastric bypass is associated with a variant at 15q26.1. *American journal of human genetics*. 2013;92(5):827-34. PubMed PMID: 23643386. eng.
173. Katsareli EA, Amerikanou C, Rouskas K, Dimopoulos A, Diamantis T, Alexandrou A, et al. A Genetic Risk Score for the Estimation of Weight Loss After Bariatric Surgery. *Obesity surgery*. 2020 Apr;30(4):1482-90. PubMed PMID: 31898046. Epub 2020/01/04. eng.
174. Lamiqiz-Moneo I, Mateo-Gallego R, Bea AM, Dehesa-García B, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. Genetic predictors of weight loss in overweight and obese subjects. *Scientific reports*. 2019 Jul 24;9(1):10770. PubMed PMID: 31341224. Pubmed Central PMCID: PMC6656717. Epub 2019/07/26. eng.
175. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Preventive medicine*. 2007 Apr;44(4):335-40. PubMed PMID: 17350085. Epub 2007/03/14. eng.

176. Van Dam NT, Earleywine M. Validation of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale--Revised (CESD-R): pragmatic depression assessment in the general population. *Psychiatry research*. 2011 Mar 30;186(1):128-32. PubMed PMID: 20843557. Epub 2010/09/17. eng.
177. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical care*. 1996 Mar;34(3):220-33. PubMed PMID: 8628042. Epub 1996/03/01. eng.
178. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003 Aug;35(8):1381-95. PubMed PMID: 12900694. Epub 2003/08/06. eng.
179. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *Journal of psychosomatic research*. 2000 Jun;48(6):555-60. PubMed PMID: 11033374. Epub 2000/10/18. eng.
180. Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):506-13. PubMed PMID: 22237064. Pubmed Central PMCID: PMC3260076. Epub 2012/01/13. eng.
181. Illangasekera YA, Kumarasiri PVR, Fernando DJ, Dalton CF. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Research Notes*. 2020 2020/01/16;13(1):34.