



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

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

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Γενετική προδιάθεση και διατροφικά πρότυπα κατανάλωσης
σε Έλληνες υγιείς υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες**

Διπλωματική Εργασία

Σοφία Γ. Λαμπρινού

Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

**SCHOOL OF HEALTH SCIENCES & EDUCATION
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS**

**POSTGRADUATE PROGRAM
“APPLIED NUTRITION AND DIETETICS”**

COURSE MOLECULAR NUTRITION

**Association between genetic predisposition and dietary patterns
in healthy overweight and obese Greek adults**

Master Thesis

Sophia G. Lambrinou

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

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

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Γεώργιος Δεδούσης

**Καθηγητής Μοριακής Γενετικής και Διατροφογενετικής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών**

Αλεξίου – Χατζάκη Αικατερίνη

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

Καλιώρα Ανδριάννα

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

Η Λαμπρινού Σοφία δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και, από όσο γνωρίζω, η εργασία μου δεν 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 την 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.

*" Ακόμα κι αν το κάθε τέλος σ' έχει αφήσει άδειο και εξαντλημένο,
η κάθε αρχή είναι εκεί που εσύ ορίζεις το μηδέν."*

Γιάννης Κουμαριανός

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, κ. Γεώργιο Δεδούση, για την υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Επιπλέον, ευχαριστώ την διδακτορική φοιτήτρια Μαρία Καφύρα, καθώς και την μεταδιδακτορική ερευνήτρια Ιωάννα-Παναγιώτα Καλαφάτη για την συνεργασία που είχαμε καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας μου.

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένεια μου για την ανιδιοτελή υποστήριξη και συμπαράσταση, που αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της πορείας μου.

Τέλος, ευχαριστώ όλους όσους με βοήθησαν να πιστέψω περισσότερο σε εμένα, στις δυνατότητές μου, καθώς και να αναθεωρήσω τα όριά μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	9
Abstract	11
Κατάλογος Σχημάτων	13
Κατάλογος Πινάκων	14
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή.....	17
1.1. Ορισμός.....	17
1.2. Επιδημιολογικά Δεδομένα	19
1.3. Γενετικό υπόβαθρο παχυσαρκίας	20
1.3.1. Συνδρομική παχυσαρκία.....	21
1.3.1.1. Σύνδρομο Prader – Willi (PSW)	21
1.3.1.2. Σύνδρομο WAGR.....	22
1.3.1.3. Σύνδρομο SIM-1	23
1.3.1.4. Σύνδρομο Bardet–Biedl	23
1.3.1.5. Σύνδρομο Εύθραυστου Χ (Fragile X Syndrome).....	23
1.3.1.6. Σύνδρομο Cohen	24
1.3.2. Μη Συνδρομική παχυσαρκία	24
1.3.2.1. Μονογονιδιακή παχυσαρκία.....	24
1.3.2.1.1. <i>LEP</i> και <i>LEPR</i>	25
1.3.2.1.2. <i>POMC</i>	26
1.3.2.1.3. <i>PCSK1</i>	27
1.3.2.1.4. <i>NPY</i>	27
1.3.2.1.5. <i>MC4R</i> και <i>MC3R</i>	27
1.3.2.2. Πολυγονιδιακή παχυσαρκία	28
1.3.2.2.1. Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)	29
1.3.2.2.2. Λόγος περιφέρειας μέσης ισχίων (WHR)	30
1.3.2.2.3. Σύσταση σώματος.....	31
1.4. Μέθοδοι ανάλυσης διατροφικών προτύπων	32

1.5. Διατροφικά πρότυπα υπέρβαρων και παχύσαρκων	34
1.6. Αλληλεπιδράσεις γονιδίων με διατροφικά πρότυπα στην παχυσαρκία.....	38
Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία	42
2.1. Σκοπός	42
2.2. Πληθυσμός της μελέτης	42
2.3. Σχεδιασμός μελέτης iMPROVE	43
2.4. Χρονοδιάγραμμα.....	43
2.5. Συλλογή δεδομένων	44
2.3.1. Απομόνωση γενετικού υλικού και γονοτύπηση.....	44
2.3.2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	45
2.3.3. Ερωτηματολόγια	45
2.6. Στατιστική Ανάλυση.....	47
2.6.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά	47
2.6.2. Διατροφικά Πρότυπα & γενετικά δεδομένα.....	47
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	49
3.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά	49
3.2. Διατροφικά Πρότυπα & γενετικά δεδομένα.....	52
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	58
Βιβλιογραφία.....	63
Παράρτημα	78
Παράρτημα Α. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)	78
Παράρτημα Β. Ερωτηματολόγιο Μεσογειακής Διατροφής – MedDietScore.....	80
Παράρτημα Γ. Δημοσίευση περίληψης (abstract) στο συνέδριο ECIM 2021	81
Παράρτημα Δ. Πρώτη δημοσίευση της μελέτης iMPROVE.....	82

Περίληψη

Εισαγωγή: Η μελέτη της γενετικής αιτιολογίας στην εμφάνιση παχυσαρκίας κερδίζει ολοένα περισσότερο έδαφος, καθώς ο εντοπισμός των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδίων και διατροφής ενδεχομένως να συνεισφέρει στον εμπλουτισμό της ερμηνείας της διαφορετικής απόκρισης των ατόμων στην διατροφική πρόσληψη.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σχέσης συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών και *a posteriori* διατροφικών προτύπων σε υπέρβαρο/ παχύσαρκο πληθυσμό, δηλαδή η αποτίμηση της πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και προσκόλλησης σε συγκεκριμένα πρότυπα διατροφής.

Μεθοδολογία: Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος της μελέτης iMPROVE, στην οποία συμμετείχαν 202 ενήλικες Έλληνες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία, χωρίς διαγνωσμένα νοσήματα. Στα δεδομένα που ελήφθησαν περιλήφθηκαν πλήρες ατομικό ιστορικό, μέτρηση ανθρωπομετρικών στοιχείων και λήψη αίματος προς γονοτύπηση. Επιπλέον, από την συμπλήρωση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) πραγματοποιήθηκε ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) βάσει της οποίας προέκυψαν τα διατροφικά πρότυπα. Στην συνέχεια, έγινε εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης με την χρήση του Nutritionist Pro, καθώς επίσης αξιολογήθηκε η προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή με τη χρήση του MedDietScore. Επιπροσθέτως, έπειτα από ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, μελετήθηκε η πιθανή επίδραση μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών υποψηφίων γονιδίων στο Δείκτη Μάζας Σώματος και την κατανάλωση των διατροφικών προτύπων, αλλά και οι μεταξύ τους πιθανές συσχετίσεις.

Αποτελέσματα: Από την ανάλυση προέκυψαν 5 διατροφικά πρότυπα: το «μικτό» πρότυπο αποτελούμενο από τρόφιμα αυξημένης περιεκτικότητας σε ενέργεια προερχόμενη από λίπος και σάκχαρα, το «μεσογειακό» που περιλαμβάνει τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, μη ραφινάρισμα δημητριακά, ψάρια και ελαιόλαδο, της «ταβέρνας» με τρόφιμα που καταναλώνονται συχνά εκτός σπιτιού, το «παραδοσιακό» αποτελούμενο από μαγειρευτά τρόφιμα (σπανακόρυζο, λαδερά) και το «πλούσιο σε ακόρεστα λιπαρά και χυμούς φρούτων» που περιέχει ελιές, μικρά ψάρια, ξηρούς καρπούς και χυμούς. Η προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή για το σύνολο του δείγματος ήταν μέτρια. Κανένα από τα 10 ΜΝΠ που μελετήθηκαν δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον $\log\Delta\text{ΜΣ}$, μετά από διόρθωση για βάρος και ηλικία. Τα αποτελέσματα των συσχετίσεων μεταξύ των ΜΝΠ με τα πρότυπα, με

διόρθωση για φύλο και ηλικία, έδειξαν θετική συσχέτιση του *rs10195252 (GRB14)* με το «μικτό» και το «πλούσιο σε ακόρεστα λιπαρά και χυμούς φρούτων» πρότυπο, ενώ οι *rs925946 (BDNF)* και *rs17782313 (MC4R)* με το «μεσογειακό» πρότυπο. Στην συνέχεια βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του «μικτού» προτύπου με το logΔΜΣ, με διόρθωση σε φύλο και ηλικία ($p < 0,001$). Σε σχέση με τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ των ΜΝΠ και του logΔΜΣ, με διόρθωση σε φύλο, ηλικία και κάθε ένα από τα πρότυπα, η μοναδική στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του *rs17782313* και του «μικτού» προτύπου ($\beta = 0,021$ και $p = 0,038$). Τέλος, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση του *rs17782313* και του «μικτού» προτύπου στο logΔΜΣ.

Συμπεράσματα: Επιβεβαιώνεται η επίδραση των εξεταζόμενων ΜΝΠ των γονίδιων *BDNF*, *MC4R* και *GRB14* στην διατροφική πρόσληψη και στον ΔΜΣ στο δείγμα της παρούσας μελέτης. Τα ευρήματα της μελέτης είναι ενθαρρυντικά για την συνέχιση της έρευνας και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες σε μεγαλύτερο δείγμα.

Λέξεις κλειδιά: διατροφικά πρότυπα, παχυσαρκία, υπέρβαρο, γενετική προδιάθεση, δείκτης μάζας σώματος

Abstract

Background: The contribution of genetics in developing obesity is becoming increasingly widespread, as gene–diet interaction studies obtain a better understanding of the interpretation of the different individual responses to dietary intake.

Aim: To investigate Greek adults' overweight and/or obesity adherence to a posteriori dietary pattern and their subsequent potential associations with target single nucleotide polymorphisms (SNPs).

Methods: 202 healthy Greek adults with overweight and/or obesity participated in the iMPROVE study. Obtained data included a complete personal medical history, anthropometric measurements, and genotyping. Additionally, using data from the food frequency questionnaire (FFQ), we performed a principal component analysis, based on which the dietary standards emerged. Dietary intake data was further analyzed using the Nutritionist Pro software, and the adherence to the Mediterranean diet was also assessed using MedDietScore. Finally, after extensive literature research, we investigated the potential effects of the selected SNPs and dietary patterns on BMI, as well as the possible correlations between them.

Results: Five dietary patterns (DP) were extracted from the analysis: the “mixed” pattern consisting of increased content of fat and sugar; the “mediterranean” pattern with high consumption of vegetables, dairy, eggs, fruits, non-refined cereals, large fish, and olive oil; the “tavern” pattern including food usually consumed outside the household; the “traditional” pattern consisting of traditional Greek recipes (i.e., spinach rice, green peas); and the “rich in unsaturated fats and fruit juice” containing olives, small fish, nuts, and juices. The MedDietScore indicated moderate adherence to the Mediterranean diet. After correction for weight and age, no significant correlations were observed between the selected SNPs and logBMI. In addition, correlation results between the investigated SNPs and the DPs, adjusted for sex and age, showed a positive correlation of *rs10195252* (*GRB14*) with both the “mixed” and the “rich in unsaturated fats and fruit juices” DP, while both *rs925946* (*BDNF*) and *rs17782313* (*MC4R*) were correlated with the “Mediterranean” DPs. A significant correlation was found between the “mixed” DP and the logBMI, adjusted for sex and age ($p < 0.001$). Regarding the correlation test between SNPs and logBMI, with correction for gender, age, and each of the DPs, the only statistically significant correlation was observed between *rs17782313* and the “mixed” DP

($\beta = 0.021$ and $p = 0.038$). Finally, no significant interaction between the rs17782313 and the "mixed" template in relation to logBMI was found.

Conclusions: Results of the present study confirm the association of the targeted SNPs in *BDNF*, *MC4R*, and *GRB14* genes with dietary intake and BMI in our sample. Nevertheless, these findings can be used to generate hypotheses for future studies with a larger sample size.

Keywords: dietary patterns, obesity, overweight, genetic predisposition, mediterranean diet

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1. Επιπολασμός παχυσαρκίας στην Ευρώπη	20
Σχήμα 2. Διαχωρισμός δείγματος βάσει φύλου (α) και καπνιστικών συνηθειών (β).....	50
Σχήμα 3. Κατανομή Δείκτη Μάζας Σώματος στο σύνολο του δείγματος και στα δύο φύλα.....	51
Σχήμα 4. Κατανομή Λιπώδους Μάζας (%) στο σύνολο του δείγματος και στα δύο φύλα.....	51

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση με βάσει τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).....	17
Πίνακας 2. Κατηγοριοποίηση βάρους, τύποι και χαρακτηριστικά παχυσαρκίας.....	18
Πίνακας 3. Γενετικοί τόποι με αυξημένη συσχέτιση με φαινότυπους παχυσαρκίας	29
Πίνακας 4. Μέθοδοι ανάλυσης διατροφικών προτύπων: πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα	33
Πίνακας 5. Στατιστικά στοιχεία σχετικά με το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες.	49
Πίνακας 6. Περιγραφικά χαρακτηριστικά αναφορικά με την ηλικία, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και το MedDietScore στο σύνολο του δείγματος αλλά και στα δύο φύλα.	50
Πίνακας 7. Πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών.	51
Πίνακας 8. Δείκτης ΚΜΟ ανάλυσης κατόπιν ομαδοποίησης	53
Πίνακας 9. Μέση πρόσληψη και φορτίσεις περιστρεφόμενων στοιχείων της ανάλυσης PCA.....	53
Πίνακας 10. Πληροφορίες μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (ΜΝΠ) που μελετήθηκαν	55
Πίνακας 11. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ και του Δείκτη Μάζας Σώματος (logΔΜΣ).	55
Πίνακας 12. Συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του ΔΜΣ (logΔΜΣ).....	56
Πίνακας 13. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ και των διατροφικών προτύπων.....	57
Πίνακας 14. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ με το ΔΜΣ (logΔΜΣ).....	57

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ASM	Appendicular Skeletal Mass – Σκελετική μυϊκή μάζα
FFQ	Food Frequency Questionnaire – Ερωτηματολόγιο Κατανάλωσης Τροφίμων
GWAS	Genome Wide Association Study – Μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος
HC	Hip circumference – Περιφέρεια ισχίων
HDL	High Density Lipoprotein – Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
hsCRP	High Sensitivity C-Reactive Protein – C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας
kg	Κιλά
kg/m ²	Kilogram/meter ² – κιλά/μέτρα ²
LD	Linkage Disequilibrium – Ανισορροπία σύνδεσης
LDL	Low Density Lipoprotein - Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
m/s	Meter/second – μέτρα/δευτερόλεπτο
MAF	Minor Allele Frequency – Συχνότητα ελάσσονος αλληλομόρφου
MAO	Metabolically Abnormal Obese
MHNW	Metabolically Healthy Normal Weight - Μεταβολικά υγιείς φυσιολογικού βάρους
MHO	Metabolically Healthy Obese - Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι
mL	Milliliter – Χιλιοστόλιτρο
MOWN	Metabolically Obese, Normal Weight - Μεταβολικά παχύσαρκοι, φυσιολογικού βάρους
MUO	Metabolically Unhealthy Obese
SE	Standard Error – Τυπικό σφάλμα
SMI	Skeletal Muscle Index – Δείκτης Σκελετικής Μυϊκής Μάζας
MNP – SNP	Μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός – Single Nucleotide Polymorphism
SO	Sarcopenic Obese - Σαρκοπενικά παχύσαρκοι
TG	Triglycerides – Τριγλυκερίδια
WC	Waist circumference – Περιφέρεια μέσης
WHO	World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
WHR	Waist to hip ratio – Λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχία
WHtR	Waist to height ratio – Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος
γρ	Γραμμάρια
ΔΕ – CI	Διάστημα Εμπιστοσύνης – Confidence Interval
ΔΜΣ – BMI	Δείκτης Μάζας Σώματος – Body Mass Index
T.A.	Τυπική Απόκλιση
τμχ	Τεμάχιο

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή

1.1. Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ως παχυσαρκία ορίζεται η συσσώρευση λίπους άνω των φυσιολογικών ορίων, ικανή να προκαλέσει διαταραχές στην υγεία (1). Ωστόσο, στην κλινική πράξη για να θεωρηθεί ένα άτομο παχύσαρκο χρησιμοποιείται κατά κόρον ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Για αυτόν τον λόγο, η παχυσαρκία μπορεί να διατυπωθεί και ως ο αυξημένος λόγος βάρους προς το τετράγωνο του ύψους ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (2,3).

Η παχυσαρκία λόγω της πολυπλοκότητας της διχάζει την επιστημονική κοινότητα για την θεώρησή της ως νόσο. Πρώτον ο ΔΜΣ δεν αποτελεί κατάλληλο τρόπο αξιολόγησης των ατόμων, διότι δε λαμβάνει υπόψη την ποσόστωση του λίπους και της άλιπης μάζας σώματος (4). Επιπλέον, μια τέτοια αποδοχή θα μπορούσε να προκαλέσει αντιδράσεις, ωθώντας τα άτομα να παραιτηθούν από κάθε προσπάθεια «θεραπείας» (5).

Με αφετηρία την αναγνώριση της παχυσαρκίας ως νόσο, είναι αναγκαίο να λάβουμε υπόψη το ψυχολογικό αντίκτυπο στα άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία (5,6). Αναλυτικότερα, όπως προαναφέρθηκε τα άτομα ενδέχεται να εγκαταλείψουν την προσπάθεια, λόγω αδυναμίας διαχείρισης της «νόσου». Δεδομένου ότι η παχυσαρκία έχει και γενετική αιτιολογία, τα άτομα μπορεί να θεωρούν ότι είναι κάτι που έχει ήδη προδιαγραφεί (7). Παρόλα αυτά ενδεχόμενο όφελος μπορεί να αποτελέσει η μείωση του στίγματος που φέρουν τα παχύσαρκα άτομα, εφόσον δεν ευθύνονται εξ ολοκλήρου για το υπερβάλλον βάρος τους (8).

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση με βάσει τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (9)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΔΜΣ (kg/m^2)
Σοβαρά ελλιποβαρής	< 16.5
Ελλιποβαρής	< 18.5
Φυσιολογικού βάρους	$18.5 - 24.9$
Υπέρβαρος	$25 - 29.9$
Παχύσαρκος (1 ^{ου} βαθμού)	$30 - 34.5$
Παχύσαρκος (2 ^{ου} βαθμού)	$35 - 39.9$
Παχύσαρκος (3 ^{ου} βαθμού)	≥ 40

Πίνακας 2. Κατηγοριοποίηση βάρους, τύποι και χαρακτηριστικά παχυσαρκίας

Κατηγοριοποίηση βάρους	Χαρακτηριστικά (σύνολο κριτηρίων σύμφωνα με την βιβλιογραφία, όπου δεν είναι απαραίτητο να συνυπάρχουν όλα τα κριτήρια)
Μεταβολικά υγιείς φυσιολογικού βάρους Metabolically Healthy Normal Weight (MHNW)	- $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{ΜΣ} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ (10) - Φυσιολογική ποσόσωση λίπους & μυών (10) - Φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη (10) - Ευγλυκαιμία¹ (10) - Φυσιολογικές τιμές λιπιδαιμικών δεικτών (10) - Φυσιολογική αρτηριακή πίεση (10)
Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι Metabolically Healthy Obese (MHO)	- $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (10) - Υποδόριο λίπος > Σπλαχνικό λίπος (10) - Αυξημένη μυϊκή μάζα συγκριτικά με τους MHNW (10) - Φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη (10) - Ευγλυκαιμία¹ (10) - Φυσιολογικές τιμές λιπιδαιμικών δεικτών (10) - Φυσιολογική αρτηριακή πίεση (10)
Παχύσαρκοι με μεταβολικές διαταραχές Metabolically Abnormal Obese (MAO) Metabolically Unhealthy Obese (MUO)	- $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (10) - Σπλαχνικό λίπος > Υποδόριο λίπος (10) - Μειωμένη μυϊκή μάζα συγκριτικά με τους MHNW (10) - Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης – Ινσουλινοαντίσταση (10) - Δυσλιπιδαιμία ($\downarrow$ HDL, $\uparrow$ TG, $\uparrow$ LDL) (11) - Αυξημένη αρτηριακή πίεση (10)
Μεταβολικά παχύσαρκοι, φυσιολογικού βάρους Metabolically Obese, Normal Weight (MOWN)	- $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{ΜΣ} \leq 25 \text{ kg/m}^2$ (12) - Αυξημένη περιφέρεια μέσης² (13) - Αυξημένο ποσοστό λίπους στην κοιλιά (13) - Μειωμένη μυϊκή μάζα (12) <u>Παρουσιάζουν τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:</u> - Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (12) - Ινσουλινοαντίσταση (12) - $\downarrow$ HDL (12) - $\uparrow$ TG (12) - Αυξημένη αρτηριακή πίεση (12)
Σαρκοπενικά παχύσαρκοι Sarcopenic Obese (SO)	- $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (14) - Αυξημένο ποσοστό λίπους ($\text{♀} > 42\%$, $\text{♂} > 30\%$) (15) - Ηλικία > 65 ετών (16) - Αυξημένη περιφέρεια μέσης² (14) - Χαμηλή μυϊκή μάζα ($\text{SMI}^3 \text{ kg/m}^2 \text{ ♀} < 6.0 / \text{♂} < 7.0$) (14) - Χαμηλή μυϊκή απόδοση (ταχύτητα βάδισης $\leq 0.8 \text{ m/s}$) (17) - Μειωμένη δύναμη λαβής ($\text{♀} < 16 \text{ kg} / \text{♂} < 27 \text{ kg}$) - ♀: Ινσουλινοαντίσταση & $\uparrow$ hsCRP - ♂: Ινσουλινοαντίσταση & $\downarrow$ επίπεδα βιταμίνης D (18)

Επιπλέον, δεδομένου ότι αποτελεί πολυπαραγοντικής αιτιολογίας οντότητα, η αύξηση της λιπώδους μάζας προκαλείται λόγω διαταραχής της ενεργειακής ισορροπίας. Ακόμα, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες τροποποιούν την ρύθμιση του βάρους, καθώς

¹ Φυσιολογικά επίπεδα ζάχαρης στο αίμα (182)

² Άνδρες $\geq 102 \text{ cm}$ και γυναίκες $\geq 88 \text{ cm}$ (183)

³ SMI (Skeletal Muscle Index – Δείκτης Σκελετικής Μυϊκής Μάζας) ονομάζεται ο λόγος της ASM (Σκελετική Μυϊκή Μάζα) προς το ύψος υψωμένο στο τετράγωνο ($\text{SMI} = \text{ASM} / \text{ύψος}^2$, μονάδες μέτρησης: kg/m^2) (15)

και τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών (19). Επομένως, η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα μιας πολυπαραγοντικής διαδικασίας, η οποία με την σειρά της ευθύνεται τόσο για την εμφάνιση όσο και την επιδείνωση άλλων επιπλοκών της υγείας (7,20). Παραδείγματα τέτοιων επιπλοκών αποτελούν ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και η αύξηση της θνησιμότητας (21).

Ωστόσο, η παρουσία παχυσαρκίας δε συνοδεύεται απαραίτητα από την ύπαρξη συνοδών διαταραχών. Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι θεωρούνται εκείνοι στους οποίους παρά την παρουσία αυξημένου ΔΜΣ ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$), απουσιάζει η παρουσία καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (Πίνακας 2) (2,22). Με άλλα λόγια, δεν παρουσιάζουν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, όπως υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (υψηλά επίπεδα LDL, TC και τριγλυκεριδίων) και αντίσταση στην ινσουλίνη (23). Τέλος, η εξέλιξη της κατάστασης της υγείας των ατόμων αυτών, καθώς και η προγνωστική αξία αυτού του τύπου παχυσαρκίας, φαίνεται να αμφισβητείται, διότι τα άτομα αυτά πιθανόν να αναπτύξουν μεταβολικές διαταραχές, εφόσον διατηρούν αυξημένο βάρος σώματος (24).

1.2. Επιδημιολογικά Δεδομένα

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της δημόσιας υγείας, όπως επιβεβαιώνεται από την συνεχώς αυξανόμενη συχνότητά της στον πληθυσμό. Μεταξύ των ετών 1975 και 2016, τα ποσοστά παχυσαρκίας φαίνεται να έχουν τριπλασιαστεί, όπως αναφέρει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Αναλυτικότερα, σύμφωνα με δεδομένα του 2016, ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν 13% στον ενήλικο πληθυσμό, ενώ το 39% του πληθυσμού ήταν υπέρβαρο το έτος αυτό (1).

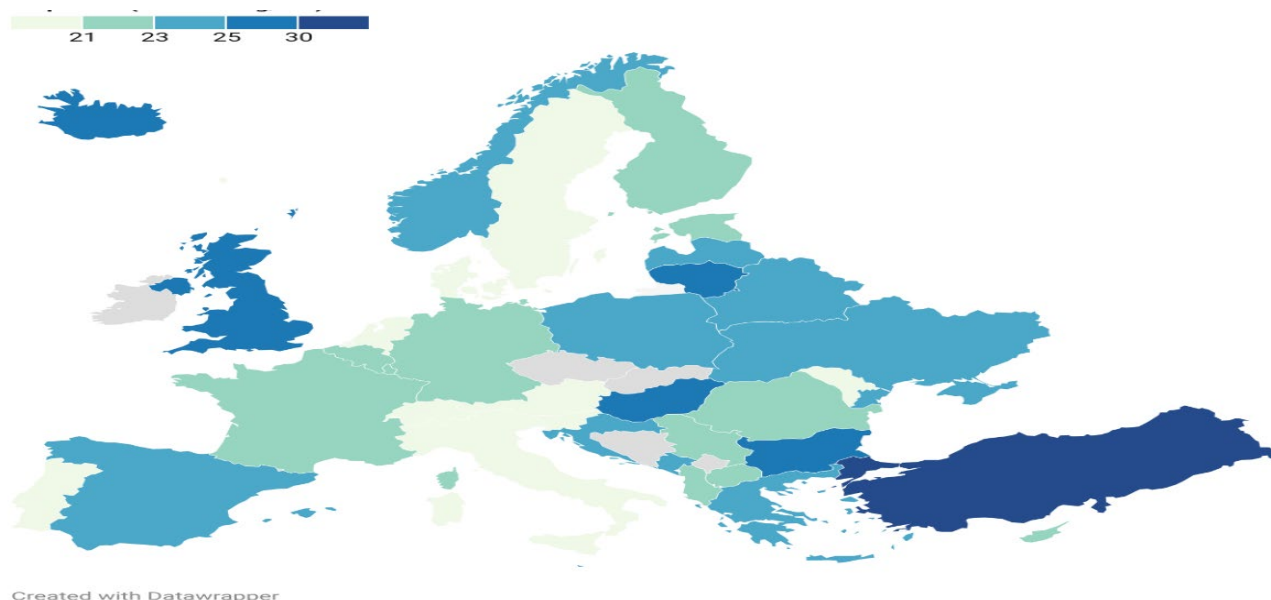
Επιπρόσθετα, παρόμοια ποσοστά παχυσαρκίας επικρατούν και στην Αμερική, όπου σε διάστημα περίπου δύο δεκαετιών, αυξήθηκαν από 30,5% σε 42,4% στον ενήλικο πληθυσμό, ανεξάρτητα το φύλο και την ηλικιακή ομάδα (25). Εν αντιθέσει, στην Ευρώπη μόλις το 21,9% και το 24,5% ανδρών και γυναικών αντίστοιχα είναι παχύσαρκοι (26).

Τα ελληνικά ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας την καθιστούν την πρώτη σε σειρά χώρα στην Ευρωπαϊκή Ένωση με ποσοστό 39% (27). Η ανάγκη βελτίωσης των επιπέδων παχυσαρκίας στα παιδιά είναι ζωτικής σημασίας, δεδομένου ότι οι πιθανότητες να εξελιχθούν σε παχύσαρκους ενήλικες είναι αυξημένες (28). Επιβεβαίωση των δεδομένων αυτών αποτελούν και τα ποσοστά στον ενήλικο ελληνικό παχύσαρκο πληθυσμό, όπου το 24,2% των αντρών και το 25,4% των γυναικών έχουν ΔΜΣ άνω των 30 kg/m^2 (26).

Παράλληλα, τα υπέρβαρα άτομα της Ελλάδας αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού και για τα δύο φύλα, δηλαδή το 68,2% και το 56,2% σε άντρες και γυναίκες, αντίστοιχα (26).

Η σημασία τόσο των επιδημιολογικών στοιχείων, όσο και του αντίκτυπου στην υγεία των ατόμων, φαίνεται στην αύξηση του κόστους των υγειονομικών υπηρεσιών που παρέχονται στα άτομα αυτά. Έτσι, το σύστημα υγείας των ΗΠΑ επιβαρύνθηκε για το έτος 2014 κατά 2 τρισεκατομμύρια δολάρια από τους παχύσαρκους νοσηλευόμενους (29). Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση του ετήσιου κόστους περίθαλψης κατά 36% και σε κόστος φαρμακευτικής αγωγής κατά 77% συγκριτικά με τα νορμοβαρή άτομα (21).

Ποσοστό παχύσαρκων ενηλίκων ($\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$)



Σχήμα 1. Επιπολασμός παχυσαρκίας στην Ευρώπη (30,31).

1.3. Γενετικό υπόβαθρο παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία αποτελεί φαινότυπο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, όπου το γενετικό υπόβαθρο δύναται τόσο να επηρεάσει όσο και να καθορίσει την εμφάνισή της (32). Αναλυτικότερα, η γονιδιωματική αποτύπωση⁴ επηρεάζει σημαντικά την εμφάνιση του φαινοτύπου της παχυσαρκίας, όπου η γονιδιακή έκφραση μεταβάλλεται ανάλογα με το φύλο του γονέα από τον οποίο προέρχεται η γενετική παραλλαγή, λόγω επιγενετικών αλλαγών (33). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Prader – Willi, στο οποίο θα γίνει αναφορά και στη συνέχεια, όπου παρατηρείται σίγαση των χρωμοσωμικής

⁴ Genetic imprinting

περιοχής προερχόμενη από σφάλμα γονιδιωματικής αποτύπωσης στο χρωμόσωμα 15 (34). Εν αντιθέσει, η αλληλεπίδραση του γενετικού υλικού με το περιβάλλον επηρεάζει σημαντικά την αύξηση βάρους, ενώ αποτελεί την συνηθέστερη αιτία εμφάνισης αυτής (32,35).

Ο βαθμός συμμετοχής του γενετικού υπόβαθρου στην παθογένεια της παχυσαρκίας εκτιμάται ότι ανέρχεται στο 70%, ενώ εξαρτάται τόσο από τα γονίδια όσο και τις γενετικές μεταλλάξεις που εμπλέκονται (36,37). Παρακάτω παρατίθενται οι κατηγορίες παχυσαρκίας:

1.3.1. Συνδρομική παχυσαρκία

Η συνδρομική παχυσαρκία αποτελεί κλινική μορφή παχυσαρκίας, καθώς συχνά συνδέεται με καθυστερημένη ή/και διαταραγμένη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, της νοητικής λειτουργίας, της σωματικής διάπλασης, καθώς και των οργάνων (36,38). Η κατανόηση της γενετικής αιτιοπαθογένειας των συνδρόμων είναι περίπλοκη, διότι τα γονίδια που περιέχονται στις γενετικές περιοχές που έχουν υποστεί την εκάστοτε αλλαγή ή μετάλλαξη (όπως διαγραφή ή διπλασιασμός) ενδεχομένως να μην ευθύνονται για την εμφάνιση του φαινοτύπου (39). Με άλλα λόγια, η τροποποίηση εκτεταμένης χρωμοσωμικής περιοχής, όπου περιλαμβάνονται περισσότερα του ενός γονίδια, για την εμφάνιση συνδρόμου δεν ευθύνονται το σύνολο των γονιδίων της περιοχής αυτής (40).

Ως πρότυπο κληρονομησης, η συνδρομική παχυσαρκία ακολουθεί το Μενδελιανό (41). Πιο συγκεκριμένα, μια μόνο γενετική μετάλλαξη είναι ικανή να προκαλέσει την εμφάνιση παχυσαρκίας (42). Η πιθανότητα αυτής εξαρτάται από τον τρόπο κληρονομησης, που ανέρχεται στο 50%, για επικρατείς μεταλλάξεις με έναν προσβεβλημένο γονέα ή στο 25% για υπολειπόμενες μεταλλάξεις με ετερόζυγους γονείς (43).

Συνολικά στην βιβλιογραφία υπάρχουν περισσότερα από 25 καταγεγραμμένα σύνδρομα παχυσαρκίας, τα περισσότερα εκ των οποίων εμφανίζουν συμπτώματα από τα πρώτα χρόνια ζωής του παιδιού (44). Πρόκληση, ωστόσο, αποτελεί η διαφοροποίησή τους, λόγω των κοινών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν, υπογραμμίζοντας έτσι τη σημασία έγκυρης και έγκαιρης διάγνωσης, με στόχο την παροχή κατάλληλης παρέμβασης στους ασθενείς (45).

1.3.1.1. Σύνδρομο Prader – Willi (PSW)

Πρόκειται για σπάνια πολυοργανική γενετική διαταραχή, μετά από σφάλμα γονιδιωματικής αποτύπωσης με έλλειψη έκφρασης των πατρικών γονιδίων στην

χρωμοσωμική περιοχή 15q11-q13 (χρωμόσωμα 15) (46). Ο επιπολασμός του συνδρόμου κατά την γέννηση εκτιμάται σε 1/15.000 άτομα παγκοσμίως (47).

Κλινικά χαρακτηριστικά του PWS είναι η σοβαρή παιδική υποτονία, υπερφαγία, καθυστερημένη ανάπτυξη με μαθησιακά και συμπεριφορικά προβλήματα, μειωμένο ανάστημα με μικρά άνω και κάτω άκρα. Επιπλέον, τα παιδιά αυτά εμφανίζουν υπογοναδισμό και υπογεννητισμό, δηλαδή μικρά έξω γεννητικά όργανα, λόγω ενδοκρινικών ανισορροπιών, όπως της αυξητικής ορμόνης (47,48). Συμπληρωματικά, τα νεογνά κατά την γέννηση εμφανίζουν μειωμένη όρεξη, που συνοδεύεται από μειωμένη πρόσληψη τροφής και αντανακλαστικά σίτισης, όπως στον θηλασμό. Μετέπειτα εμφανίζουν αυξημένη πρόσληψη τροφής και μειωμένο αίσθημα κορεσμού, που οδηγεί στην παχυσαρκία από την ηλικία έως των 5 ετών (49).

1.3.1.2. Σύνδρομο WAGR

Το σύνδρομο WAGR⁵ αποτελεί ένα πλήρως γενετικά προερχόμενο σύνδρομο (39), που περιλαμβάνει δύο κλινικές οντότητες, το WAGR και το WAGRO. Η διαφορά μεταξύ των δύο αυτών συνδρόμων είναι στην παρουσία παχυσαρκίας στα άτομα με WAGRO⁶ (50). Βασικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα των συνδρόμων αυτών είναι όγκος Wilms, ανιριδία⁷, νοητική υστέρηση και ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος, όπου συντομογραφία αυτών αποτελεί η ονομασία τους. Η αιτία εμφάνισης του συνδρόμου αποτελεί η διαγραφή της χρωμοσωμικής περιοχής 11p13, όπου πιθανό αιτιώδες γονίδιο είναι το *BDNF* (39,51).

Το γονίδιο *BDNF* ανήκει σε οικογένεια αυξητικών παραγόντων και εμπλέκονται στην ανάπτυξη, τη συντήρηση και τη λειτουργία των περιφερειακών και κεντρικών νευρώνων (39). Η δράση του γονιδίου φαίνεται να εμπλέκεται και με την ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του σωματικού βάρους, λόγω υπερφαγίας, συνήθως από το δεύτερο έτος της ηλικίας τους (52). Έτσι, άτομα με διαγραφές στο γονίδιο *BDNF*, στο σύνδρομο WAGRO, εμφανίζουν πρόωμη έναρξη παχυσαρκίας (51). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι ο *BDNF* είναι ένας σημαντικός παράγοντας της ενεργειακής ομοιόστασης στη ρύθμιση του μεταβολισμού της λεπτίνης, άρα και την παχυσαρκία (52).

⁵ WAGR: Wilms' tumor/ Aniridia/ Genitourinary Anomalies/ Mental Retardation Syndrome

⁶ WAGRO: Wilms' tumor/ Aniridia/ Genitourinary Anomalies/ Mental Retardation Syndrome/ Obesity

⁷ Ορίζεται ως μερική ή πλήρης απουσία της οφθαλμικής ίριδας (184).

1.3.1.3. Σύνδρομο SIM-1

Στον έλεγχο πρόσληψης τροφής και την παθογένεια της πρώιμης παχυσαρκίας εμπλέκεται και ο μεταγραφικός παράγοντας *SIM1* (single-minded 1), μετά από μετατόπιση μεταξύ των περιοχών 1p22.1 και 6q16.2 στο γονίδιο *SIM1* (38,51). Ο ρόλος του μεταγραφικού αυτού παράγοντα έγκειται στην ανάπτυξη τόσο του υποθαλάμου, όσο και της υπόφυσης, προκαλώντας έτσι ανεξέλεγκτη κατανάλωση τροφής, καθυστέρηση ανάπτυξης και υποτονία (53). Επιπλέον, τα άτομα ενδέχεται να εμφανίζουν διαταραχές στην συμπεριφορά, όπως συναισθηματική αστάθεια και χαρακτηριστικά αυτισμού, παρόλα αυτά έχουν παρατηρηθεί λιγότερες από 50 περιπτώσεις παγκοσμίως (38).

1.3.1.4. Σύνδρομο Bardet–Biedl

Το σύνδρομο Bardet – Biedl (BBS) αποτελεί σπάνια μορφής παχυσαρκία κληρονομούμενη με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο (54). Γενετικές παραλλαγές σε περισσότερα από 20 διαφορετικά γονίδια ευθύνονται στην εκδήλωση του συνδρόμου (55), με συχνότητα εμφάνισης 1:140000 - 1:160000 νεογνά σε Ευρώπη και Αμερική (56). Μερικά από τα αναγνωσμένα γονίδια σε αυτό το σύνδρομο είναι τα *BBS1-BBS20*, *NRHP1*, *FBN3* και *CEP19* (54). Στην παθογένεια του συνδρόμου, βασικό ρόλο παίζουν οι κροσσοί των επιθηλιακών κυττάρων, υπεύθυνοι για την μεταφορά εξωκυττάρων μηνυμάτων που σχετίζονται με την ανάπτυξη διαφόρων οργάνων, όπως ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, το γαστρεντερικό, το μυϊκό σύστημα και ο σκελετός (57).

Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου αποτελούν οι μαθησιακές δυσκολίες, οι διαταραχές στην οφθαλμικές, νεφρικές και δομικές ανωμαλίες, όπως πολυδακτυλία, βραχυδακτυλία και συνδακτυλία (54). Το βάρος κατά την γέννηση είναι φυσιολογικό, παρόλα αυτά μέχρι και το 1ο έτος της ζωής αυξάνεται ραγδαία στο 90% των ασθενών. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με BBS εμφανίζουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία, δηλαδή συσσώρευση λίπους στην κοιλιά και το στήθος (54), η οποία προκαλείται κατά βάση λόγω υπερφαγίας, μετά από ανισορροπία της νευρωνικής λειτουργίας στον εγκέφαλο, ιδιαίτερα στον υποθάλαμο (57).

1.3.1.5. Σύνδρομο Εύθραυστου X (Fragile X Syndrome)

Το Σύνδρομο Εύθραυστου X αποτελεί μορφή κληρονομικής διανοητικής αναπηρίας, μέσω μεταλλάξεων στο γονίδιο *FMR1* (Fragile X Mental Retardation 1) στο χρωμόσωμα Xq27.3 (46). Νοητική και αναπτυξιακή καθυστέρηση, μαθησιακές δυσκολίες, υπερκινητικότητα, μακροορχιδισμός, δυσμορφίες στο πρόσωπο (αυτιά, γνάθος) συνοδεύουν το σύνδρομο μαζί με ήπια παχυσαρκία, κυρίως σε άνδρες (51).

Συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου είναι 1:2.500 γεννήσεις, όπου παρατηρείται επανάληψη των τρινουκλεοτιδίων CGG, όπου μετά από μοριακό έλεγχο διακρίνεται από το σύνδρομο Prader – Willi (38,51). Η πρωτεΐνη FMRP, προϊόν του γονιδίου *FMR1*, αλληλεπιδρά με τα ριβοσώματα ελέγχοντας τη μετάφραση συγκεκριμένων αγγελιοφόρων μορίων mRNA και η απώλεια της προκαλεί αλλοιώσεις στη συναπτική συνδεσιμότητα. Πολλά από τα μόρια αυτά εμπλέκονται στην ανάπτυξη και συντήρηση νευρωνικών συναπτικών συνδέσεων (58,59).

1.3.1.6. Σύνδρομο Cohen

Το σύνδρομο Cohen αποτελεί αυτοσωμικά υπολειπόμενη γενετική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ήπια παχυσαρκία, μη προοδευτική ψυχοκινητική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, δυσμορφίες στο πρόσωπο και τα άκρα, δυστροφία του αμφιβληστροειδούς και διαλείπουσα ουδετεροπενία (39,60). Διάγνωση του συνδρόμου έχει γίνει σε λιγότερα από 1.000 άτομα παγκοσμίως, και σχετίζεται με μετάλλαξη στο γονίδιο *COH1* που βρίσκεται στην περιοχή 8q22.2-q23 (38).

Η παχυσαρκία, ως αποτέλεσμα του συνδρόμου, εμφανίζεται κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (51). Τα άτομα παρουσιάζουν αυξημένη συσσώρευση λίπους στον κορμό, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις που παρόλο που ο ΔΜΣ ήταν φυσιολογικός, είχαν αυξημένη περιφέρεια μέσης (61). Σύμφωνα με μελέτες, η αυξημένη συσσώρευση λίπους σε ασθενείς με σύνδρομο Cohen οφείλεται σε αυξημένη τάση των προ-λιποκυττάρων για διαφοροποίηση σε κύτταρα αποθήκευσης λίπους. Η αυξημένη απόκριση των κυττάρων στην ινσουλίνη, σε προηγούμενα στάδια διαφοροποίησης, οδηγεί σε επιταχυνόμενη έκφραση συγκεκριμένων λιπογονετικών γονιδίων (62).

1.3.2. Μη Συνδρομική παχυσαρκία

1.3.2.1. Μονογονιδιακή παχυσαρκία

Ορίζεται ως η σπάνια και σοβαρού τύπου πρώιμης έναρξης παχυσαρκία (πριν τα 5 έτη) (63), όπου το άτομο εμφανίζει διαταραχές τόσο στην σίτιση, όσο και ενδοκρινικές (38). Αναλυτικότερα, τα άτομα εμφανίζουν υπογοναδισμό, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και υποθυρεοειδισμό, ως παρά φύσιν λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος (63). Παρόλο που είναι εξαιρετικά σπάνια, η απώλεια της δράσης συσχετιζόμενων γονιδίων μπορεί να προκαλέσει την πλήρη διεισδυτική μονογονιδιακή παχυσαρκία (37). Έτσι η αιτιολογία αυτού του τύπου παχυσαρκίας αποτελεί μία μόνο γονιδιακή παραλλαγή (51), ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν σε μικρό βαθμό (38).

Η στρατηγική αντιμετώπισης αυτής της κατηγορίας παχυσαρκίας αποκλίνει από την παραδοσιακή, όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής ή η βαριατρική αντιμετώπισή της. Η δυσκολία έγκειται στο γεγονός ότι τα άτομα φέρουν συχνά, εκτός των άλλων, νευροαναπτυξιακές ανωμαλίες, λόγω χάρη διανοητική ανεπάρκεια, συναισθηματική αστάθεια και προβλήματα συμπεριφοράς, αυξάνοντας έτσι την δυσκολία διαχείρισης τους (63).

Διαταραγμένη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, σχετιζόμενη με την μεταβολική πορεία στο μονοπάτι λεπτίνης – μελανοκορτίνης, προκαλούν τα κύρια γονίδια που ευθύνονται για τις μονογονιδιακές μη συνδρομικές μορφές παχυσαρκίας (37). Αναλυτικότερα, οι κυριότερες πρωτεΐνες, καθώς και τα γονίδια που τις κωδικοποιούν, που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με το μονοπάτι λεπτίνης – μελανοκορτίνης ή γενικότερα με μονοπάτια ρύθμισης της όρεξης και του κορεσμού, είναι η ίδια η λεπτίνη (*LEP*) και ο υποδοχέας της (*LEPR*), η προοπιομελανοκορτίνη (*POMC*), η προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπιλισίνης/κεξίνης τύπου 1 (*PCSK1*), ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης τύπου 3 (*MC3R*) και τύπου 4 (*MC4R*) και η αδενυλική κυκλάση 3 (*ADCY3*) (37,64).

1.3.2.1.1. *LEP* και *LEPR*

Η λεπτίνη εκφράζεται στον λευκό λιπώδη ιστό και αποτελεί ρυθμιστικό μόριο του μεταβολισμού του λίπους και της πρόσληψης ενέργειας μέσω της οδού μελανοκορτίνης (51,65). Η επιθυμία για φαγητό μειώνεται από σήματα λεπτίνης, μέσω σύνδεσης στον υποδοχέα της στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου διεγείροντας τη θερμογένεση και τον κορεσμό (66). Για τον λόγο αυτό, εναλλακτικά ονομάζεται και ανορεξιογόνος ορμόνη, η οποία δρα στον υποθάλαμο ως παράγοντας ρύθμισης της όρεξης, που προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας (θερμογένεση) (67). Παράλληλα καταστέλλει τα ορεξιογόνα νευροπεπτίδια (*NPY* και *AGRP*) και αναστέλλει τα ορεξιογόνα (*POMC* και α -*MSH*) (66).

Από την άλλη, ο υποδοχέας της λεπτίνης (*LEPR*) εκφράζεται στον νεοφλοιό, τον υποθάλαμο, τον μυελό και την παρεγκεφαλίδα. Το γονίδιο *LEPR* κωδικοποιεί και τις έξι ισομορφές του υποδοχέα, παρόλα αυτά η ισομορφή *LEPR-b* αποτελεί την μεγαλύτερη σε μήκος μορφή, όπου οι μεταλλάξεις έχουν μεγαλύτερη επίδραση προκαλώντας σοβαρής μορφής παχυσαρκία (68).

Σημαντική επίδραση στον μεταβολισμό προκαλούν μεταλλάξεις στα γονίδια *LEP* και *LEPR*, με αποτέλεσμα την παχυσαρκία. Άτομα με ανεπάρκεια *LEPR* και *LEP* εμφανίζουν ταχεία αύξηση βάρους τους πρώτους μήνες της ζωής τους, με ενδοκρινικές ανωμαλίες

και σοβαρή υπερφαγία (66). Σύμφωνα με μελέτες όπου χορηγήθηκε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη λεπτίνη, οδήγησε σε μείωση της όρεξης και σημαντική απώλεια βάρους στα άτομα αυτά (69). Επιπλέον, τα άτομα αυτά ενδέχεται να εμφανίσουν αλλοιώσεις στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό (65)

Η συχνότητα εμφάνισης διαταραχών συνολικά και στα δύο γονίδια, *LEP* και *LEPR*, είναι μικρότερη από 1:1.000.000 (65). Μέχρι σήμερα, στην βιβλιογραφία έχει γίνει αναφορά σε έντεκα μεταλλάξεις στο γονίδιο *LEP*, που είναι p.L72S, p.N103K, p.R105W, p.H118L, p.S141C, p.W121X, c.104_106delTCA, c.135del3bp, c.398delG c.481_482delCT και c.163C>T (68). Τέλος, σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα το 80% των ασθενών με μεταλλάξεις στο γονίδιο *LEP* ανήκουν στον πληθυσμό του Πακιστάν, ενώ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αυτού του τύπου παχυσαρκίας ενδέχεται να έχει η ενδογαμία (68,70).

1.3.2.1.2. *POMC*

Η προοπιομελανοκορτίνη αποτελεί μόριο με ανορεξιογόνο δράση, παραγόμενη από ειδικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), μετά από διέγερση της λεπτίνης. Διαδραματίζει βασικό ρόλο στην συγκράτηση της συμπεριφοράς σίτισης και στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης (67,70), ενώ βοηθά στην ρύθμιση της νευροενδοκρινικής λειτουργίας (54). Επιπλέον, διασπάται σε μελανοκορτίνες α-, β- και γ-MSH και η λειτουργικότητά της εξαρτάται από τους υποδοχείς *MC4R* και *MC3R*, για τους οποίους θα γίνει αναφορά στην συνέχεια (51,65)

Η ανεπάρκεια *POMC* είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή, μετά από μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια λειτουργικότητας του γονιδίου (54). Ανεπάρκειες στην έκφραση γονιδίου *POMC* προκαλούν σοβαρή υπερφαγία και μειωμένη ενεργειακή δαπάνη, οδηγώντας σε παχυσαρκία (71). Η κλινική εικόνα είναι η σοβαρή παχυσαρκία, με χαρακτηριστικά κόκκινα μαλλιά, λόγω του διπλού ρόλου του α-MSH στη ρύθμιση της όρεξης και στη μελάγχρωση (36,54). Παρόλα αυτά, τα ετερόζυγα άτομα έχουν ενδιάμεση αύξηση βάρους, συγκριτικά με τα ομόζυγα, επομένως η δράση είναι δοσοεξαρτώμενη (54). Τέλος, εκτός από την παχυσαρκία, οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο *POMC* παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης, υπογλυκαιμία κατά την νεογνική ηλικία, επιληπτικές κρίσεις και χολόσταση (65). Η συχνότητα εμφάνισης παχυσαρκίας λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο *POMC* εμφανίζεται σε λιγότερο από 1:1.000.000 άτομα (65), ενώ τα περιστατικά δεν ξεπερνούν τα 10 άτομα παγκοσμίως (36).

1.3.2.1.3. *PCSK1*

Η προ-πρωτεϊνική κονβερτάση τύπου 1 (PC1/3) κωδικοποιείται από το γονίδιο *PCSK1*, όπου μεταλλάξεις στην περιοχή αυτή συνδέονται με παχυσαρκία. Στον γενικό πληθυσμό η επικράτηση είναι λιγότερο από 1: 1.000.000 άτομα (65).

Άτομα με μεταλλάξεις στο γονίδιο *PCSK1* έχουν πολλές φαινοτυπικές ομοιότητες με ασθενείς με PWS, γεγονός που αυξάνει τον πιθανό ρόλο της δραστηριότητας PC1/3 σε διάφορες κλινικές πτυχές των ασθενών με PWS. Κλινικά χαρακτηριστικά αποτελούν η σοβαρού τύπου παχυσαρκία σε πρώιμη ηλικία, ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός (διαταραχή λειτουργίας των γονάδων, δηλαδή όρχεις και ωθήκες) και η καθυστέρηση της ανάπτυξης (72,73). Ειδικότερα, ο οργανισμός αδυνατεί να παράγει την απαιτούμενη τεστοστερόνη, με αποτέλεσμα την μη φυσιολογική ανάπτυξη των ανδρικών φυλετικών χαρακτηριστικών (74). Επιπρόσθετα, οι φορείς της μετάλλαξης στο συγκεκριμένο γενετικό τόπο εμφανίζουν σοβαρή υπερφαγία, υπογλυκαιμία, χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης, αυξημένα επίπεδα προΐνσουλίνης, παράλληλα με χαμηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα (65)

1.3.2.1.4. *NPY*

Τα νευροπεπτίδια Y αποτελούν νευροδιαβιβαστές με ορεξιογόνο δράση, δηλαδή μέσω κατάλληλων σημάτων στο νευρικό σύστημα, κεντρικό και περιφερικό, συντελούν στην διέγερση της όρεξης (51). Συγκεκριμένα, διαταραχές στους υποδοχείς Y1 και Y5 εμπλέκονται τόσο στην μεταβολή της ενεργειακής ισορροπίας, όπου προκαλείται μείωση της κατανάλωσης τροφής, όσο και σε υπερφαγία, καταλήγοντας σε καθυστερημένη αύξηση του σωματικού βάρους (51,75,76). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί η χρήση των πεπτιδίων αυτών στην μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό, με στόχο την βελτιστοποίηση της ενεργειακής κατανάλωσης, αλλά και διαταραχών του μεταβολισμού (76).

1.3.2.1.5. *MC4R* και *MC3R*

Ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης 4 εκφράζεται κατά κύριο λόγο στον υποθάλαμο, περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στην ρύθμιση της όρεξης (36). Μετάλλαξη στο γονίδιο *MC4R* θα μπορούσε να αλλάξει την ικανότητα δέσμευσής του με την ορμόνη διέγερσης α-μελανοκυττάρων (α-MSH) ή/και του Agouti σηματοδοτικού πεπτιδίου (AgRP), επηρεάζοντας περαιτέρω την πρόσληψη ενέργειας (77). Ενώ σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα, οι παραλλαγές στο γονίδιο αυτό αποτελούν την συχνότερη αιτία μονογονιδιακής παχυσαρκίας (72).

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η δέσμευση του α-MSH στον *MC4R* αναστέλλει τη σίτιση. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις στο *MC4R*, τόσο σε κυρίαρχη όσο και σε υπολειπόμενη μορφή, έχουν αποδειχθεί ως η πιο κοινή αιτία κληρονομικής πρώιμης παχυσαρκίας με επιπολασμό 0,5–6% ανάλογα τον πληθυσμό. Τα παιδιά που φέρουν την μετάλλαξη αυτή εμφανίζουν υπερφαγία, είναι ψηλότερα από τους συνομηλίκους τους, ενδέχεται να έχουν υψηλότερη αρτηριακή πίεση και διαταραχές των οστών, αλλά δεν παρουσιάζουν δυσμορφίες (36).

Σε αντίθεση με τον *MC4R*, η επίδραση του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 3 στο σωματικό βάρος δεν είναι σαφής, ενώ φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την σύσταση του σώματος και την λιπώδη μάζα (63). Μεταβολή της ενεργειακής ισορροπίας φαίνεται να προκαλεί η χορήγηση αγωνιστή *MC3R/MC4R*, καθώς σύμφωνα με κλινικές δοκιμές φαίνεται να συμβάλει στην μετατροπή του λευκού σε φαιό λιπώδη ιστό (78).

1.3.2.2. Πολυγονιδιακή παχυσαρκία

Ο πιο συνήθης τύπος παχυσαρκίας είναι πολυπαραγοντικός, όπου το γενετικό προφίλ δρα συνεργιστικά στην εμφάνισή της, μαζί με περιβαλλοντικούς παράγοντες και τον τρόπο ζωής (37). Στην περίπτωση αυτή δεν καθορίζει το γενετικό υπόβαθρο το σωματικό βάρος, όπως συμβαίνει στις μονογονιδιακού και συνδρομικού τύπου παχυσαρκία. Εν αντιθέσει, η συμβολή κάθε συσχετιζόμενου γενετικού τόπου (ΜΝΠ⁸ - Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός) συμβάλει σε μικρό βαθμό στην αύξηση βάρους (38). Συνεπώς, η δημιουργία γενετικών σκορ (GRS – Genetic Risk Score), που λαμβάνουν υπόψη ένα σύνολο γενετικών παραλλαγών, συμβάλει στην εκτίμηση της επίδρασης του συνόλου τους στον φαινότυπο της παχυσαρκίας (66).

Για την αξιολόγηση των διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με φαινοτύπους της παχυσαρκίας, σημαντική ήταν η συμβολή των μελετών υποψήφιων γονιδίων και συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) (51,69). Η διαφορά των δύο τύπων μελετών είναι ότι οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος προσφέρουν την δυνατότητα ανακάλυψης νέων γονιδίων και γενετικών τόπων, που δεν έχουν συσχετιστεί με τον υπό διερεύνηση φαινότυπο (64).

Αποικοδομώντας την παχυσαρκία ως κλινική οντότητα καταλήγουμε σε παραμέτρους που χαρακτηρίζουν τον συγκεκριμένο φαινότυπο (51). Ειδικότερα, με βάση τους

⁸ ΜΝΠ (Μονονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός – Single Nucleotide Polymorphism): Παραλλαγή στην αλληλουχία του DNA, δηλαδή η υποκατάσταση μιας βάσης από μια άλλη σε ένα συγκεκριμένο τμήμα της αλυσίδας του DNA (185).

διάφορους ορισμούς της, βασικά χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας αποτελούν ο ΔΜΣ και η μη φυσιολογική αναλογία της λιπώδους μάζας (1–3). Επιπροσθέτως, βασικό χαρακτηριστικό αξιολόγησης της παχυσαρκίας, αποτελεί η μέτρηση περιφερειών του σώματος, όπως για παράδειγμα η περιφέρειες μέσης και ισχίων, καθώς και ο λόγος αυτών (WHR – Waist to Hip Ratio) (98,99).

Πίνακας 3. Γενετικοί τόποι με αυξημένη συσχέτιση με φαινότυπους παχυσαρκίας

Γονίδιο	MNP	Θέση	Αλληλόμορφα	Φαινότυπος
APOE	rs429358	19:44908684	T/C	WHR (79)
BDNF	rs925946	11:27645655	T/A/C/G	ΔΜΣ (80)
FTO	rs9939609	16:53786615	T/A	ΔΜΣ (81,82), WHR (83)
FTO	rs1121980	16:53775335	G/A/C	ΔΜΣ (84)
FTO	rs17817449	16:53779455	T/A/G	ΔΜΣ (85,86)
FTO	rs1558902	16: 53769662	T/A	ΔΜΣ(87), Λιπώδης μάζα (88)
FTO	rs1421085	16:53767042	T/C	Λιπώδης μάζα, ΔΜΣ (89,90)
GRB14/COBL1	rs10195252	2:164656581	T/C	WHR (86), ΔΜΣ adjusted WHR (91)
LEPR	rs1137101	1:65592830	A/G	ΔΜΣ (92), επίπεδα λεπτίνης (93)
LEPR	rs1137100	1: 65570758	A/G	Παχυσαρκία (51)
MC4R	rs17782313	18:60183864	T/C	ΔΜΣ, WHtR (77,83)
MC4R	rs2229616	18:60372043	C/T	WHR (79), ΔΜΣ (94)
MC4R	rs6567160	18:60161902	T/C	ΔΜΣ, Λιπώδη μάζα (95)
NEGR1	rs3101336	1:72285502	T/C	ΔΜΣ (79,96)
PCSK1	rs6232	5:96416081	T/C	ΔΜΣ (51,97)
PCSK1	rs6234	5:96393270	G/C	ΔΜΣ (51,97)
PPARG	rs1801282	3:12351626	C/G	ΔΜΣ (82)

1.3.2.2.1. Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)

Η αξιολόγηση του σωματικού βάρους γίνεται κυρίως με την χρήση του ΔΜΣ (100), ο οποίος επηρεάζεται κατά 40 – 70 % από γενετικούς παράγοντες (69). Σύμφωνα με διεθνείς κοινοπραξίες, το σύνολο των σχετιζόμενων με τον ΔΜΣ γενετικών παραλλαγών υπερβαίνει τους 900 (66). Οι γενετικοί αυτοί τόποι εξηγούν μόνο το 5% της διακύμανσής του (37), επομένως έχουν μέτρια επίδραση στον υπό εξέταση φαινότυπο (66). Από την άλλη πλευρά, το ποσοστό που υπολείπεται ενδεχομένως να εξηγείται μέσω της αλληλεπίδρασης των γενετικών παραλλαγών με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής (66,101).

Επιπρόσθετα, η επίδραση του γενετικού υπόβαθρου στον ΔΜΣ μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της ζωής του ανθρώπου (41,102), ενώ παράλληλα ενδέχεται να διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων (91,102). Πιθανή εξήγηση αποτελεί η αλλαγή του τρόπου ζωής στα στάδια ζωής του ατόμου, επομένως και η αλληλεπίδρασή του με τους γενετικούς παράγοντες (103). Βασικό χαρακτηριστικό έως την παιδική ηλικία αποτελεί η απουσία ατομικής επιλογής τροφίμων, διότι κατά κύριο λόγο ελέγχεται από τους κληθεμένους (41).

Κατά την εφηβεία και στην συνέχεια στην ενηλικίωση μεταβάλλεται σε προσωπική επιλογή, όπου και φαίνεται το γενετικό υπόβαθρο να παίζει σημαντικό ρόλο (41,104). Παρόλα αυτά, συγχυτικός παράγοντας αποτελεί το γεγονός ότι μεγάλο μέρος των παχύσαρκων και υπέρβαρων ενηλίκων είχαν αυξημένο βάρος σώματος και κατά την παιδική και εφηβική ηλικία (105,106). Επομένως, ο διαχωρισμός αυτός αποτελεί ακόμη μια πρόκληση (105).

Ο πρώτος και ισχυρότερα συσχετισμένος με την παχυσαρκία γενετικός τόπος αποτελεί το γονίδιο *FTO*, επηρεάζοντας το άτομο σε όλα τα στάδια της ζωής του (51,54). Σχετίζεται με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία, και κωδικοποιεί πρωτεΐνη που εξαρτάται από την αλφα-κετογλουταρική διοξυγενάση (107). Παρά την παρουσία της πρωτεΐνης σε όλους τους ιστούς, εκφράζεται κατά κόρον στον υποθάλαμο του εγκεφάλου, ελέγχοντας την όρεξη (108). Ειδικότερα, το γονίδιο αυτό φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση τόσο στο ΔΜΣ, σε διαφορετικούς πληθυσμούς (98,109), όσο και στην ενεργειακή πρόσληψη ή/και δαπάνη (108,110). Οι φορείς του αλληλομόρφου κινδύνου στο γονίδιο *FTO rs9939609* παρουσιάζουν αυξημένη πρόσληψη τροφή, ενώ ταυτόχρονα έχουν καθυστέρηση στην ανταπόκριση του κορεσμού μετά το γεύμα (111).

Συγκριτικά με τις υπόλοιπες παραλλαγές, μια από τις μεγαλύτερες επιδράσεις στον ΔΜΣ φαίνεται να έχει το γονίδιο *FTO (rs9939609)*, όπου παρατηρείται και αυξημένη διακύμανση με την ηλικία (69,98,105). Παρά την επιβεβαίωση της επίδρασής του στον ΔΜΣ από πολλές μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς, η ακριβής λειτουργία του δεν είναι ξεκάθαρη (82).

Συμπληρωματικά, για την εκτίμηση της γενετικής προδιάθεσης σχετικά με τον ΔΜΣ σημαντική είναι η συνεισφορά των γονιδίων *APOE (rs429358)*, *PPARG (rs1801282)*, και *PPARA (rs1800206)* (82). Το *APOE* παίζει σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση των λιπιδίων πλάσματος και στην λιπογένεση. Εξηγώντας έτσι την γενετική συνεισφορά του μέσω της μεταβολικής δράσης στον κίνδυνο παχυσαρκίας (82). Επιπροσθέτως, η κυτταρική διαφοροποίηση επηρεάζεται σημαντικά από το γονίδιο *PPARG*, σε αντίθεση με το *PPARA* που ρυθμίζει την οξείδωση των λιπαρών οξέων (82).

1.3.2.2.2. Λόγος περιφέρειας μέσης ισχίων (WHR)

Μεταξύ των παραμέτρων της παχυσαρκίας, εκτός από τον ΔΜΣ, οι περιφέρειες μέσης και ισχίων, καθώς και ο λόγος αυτών, προσφέρουν πιο ακριβής εκτίμηση της λιπώδους μάζας (112). Υψηλές τιμές του WHR υποδεικνύουν αυξημένη εναπόθεση λίπους

σπλαχνικά, που με την σειρά του σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιομεταβολικών διαταραχών (113).

Η αξία του WHR στην αξιολόγηση της παχυσαρκίας ώθησε την εκτενή μελέτη της σχέσης του με την γενετική αιτιολογία. Αναλυτικότερα, μελέτες διδύμων υποδεικνύουν ότι το 30 – 60 % της διακύμανσης του WHR εξαρτάται από παράγοντες κληρονομικότητας, ενώ στον γενικό πληθυσμό το ποσοστό αυτό εκτιμάται ότι βρίσκεται στο 10% (54,99). Επιπλέον, τουλάχιστον 49 γενετικοί τόποι εξηγούν τον δείκτη WHR (69), σε σύγκριση με πάνω από 300 γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον WHR προσαρμοσμένο στο ΔΜΣ (113).

Η πλειοψηφία των σχετιζόμενων γενετικών τόπων που επηρεάζουν τον WHR διαφέρουν μεταξύ των δύο φύλων ανεξάρτητα από την ηλικία (91) Συγκριτικά με τους άντρες, οι γυναίκες έχουν χαμηλότερο ανάστημα, ενώ διαφέρουν τόσο ως προς την σκελετική μάζα, όσο και ως προς τον λόγο περιφερειών μέσης προς ισχίων (WHR), όπου στις γυναίκες παρατηρούνται συνήθως υψηλότερες τιμές (114).

1.3.2.2.3. Σύσταση σώματος

Ο ΔΜΣ, παρά την εύκολη εκτίμησή του, ανεπαρκεί στην αξιολόγηση της σύστασης σώματος, αλλά και της κατανομής λίπους (99,100), τα οποία φαίνεται να έχουν κληρονομική βάση (115). Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, συνολικά η λιπώδης μάζα σώματος εξηγείται γενετικά σε ποσοστό 22 – 60 %, ενώ το ποσοστό της σπλαχνικής λιπώδους μάζας επηρεάζεται κατά 56% (116).

Ο γενετικός τόπος κοντά στο γονίδιο *IRS1* φαίνεται να επηρεάζει θετικά την εναπόθεση λίπους, ενώ παράλληλα έχει αρνητική επίδραση στην εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων (99). Συγκεκριμένα, το αλληλόμορφο που αυξάνει το ποσοστό λιπώδους μάζας ευνοεί την εναπόθεση λίπους υποδόρια, ενώ δεν επηρεάζει το σπλαχνικό λίπος. Επιπλέον γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την εναπόθεση λίπους είναι οι περιοχές κοντά στα γονίδια *COBLL1*, *TOMM40*, *PLA2G6* (99).

Η κατανομή του λίπους στα διάφορα μέρη του σώματος μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της ζωής και διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων (117). Στην διαφοροποίηση αυτή σημαντικό ρόλο παίζει το γενετικό υλικό, με ποσοστό να ξεπερνά το 50% σε αρκετές μελέτες, όπου πάνω από 100 γενετικοί τόποι φαίνεται να σχετίζονται με τον φαινότυπο αυτόν (54,66,115). Χαρακτηριστική διαφορά παρατηρείται μετά την εφηβεία, όπου η εναπόθεση λίπους επικεντρώνεται στους γοφούς και τα άκρα στις γυναίκες, σε αντίθεση

με τους άντρες, που συσσωρεύεται στον κορμό (118). Οι γενετικές αυτές διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται μεταξύ των δύο φύλων βασίζονται στις μεταβολικές διαφορές του λιπώδους ιστού, δηλαδή την λιπογένεση και τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (100). Εξήγηση της διάκρισης αυτής μεταξύ των δύο φύλων αποτελεί η διαφορετική ορμονολογική έκκριση, που ενδέχεται να προέρχονται από χρωμοσωμικές διαφορές (XX έναντι XY) και επιγενετικές τροποποιήσεις (100,119). Μεταξύ των δύο φύλων η ορμονική έκκριση δεν είναι μόνο σε επίπεδο φυλετικό, όπως η διαφοροποίηση τεστοστερόνης και οιστρογόνων, αλλά και κυτταρικοί, γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τον λιπώδη ιστό (119).

1.4. Μέθοδοι ανάλυσης διατροφικών προτύπων

Η δημιουργία διατροφικών προτύπων στοχεύει στην αξιολόγηση της διατροφής του ανθρώπου ολιστικά, λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητά της (120,121). Παλαιότερα, ιδιαίτερα διαδεδομένη μέθοδος ήταν η μελέτη επίδρασης μεμονωμένων μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών στην υγεία (120,122). Συγκριτικά, η αξιολόγηση των προτύπων, έναντι της πρόσληψης συστατικών της διατροφής, εξάγει συμπεράσματα τόσο για τον συνδυασμό τροφίμων, όσο και για την αλληλεπίδραση των διαφόρων συστατικών σε ένα γεύμα (123). Επιπλέον, η συσχέτιση των διατροφικών προτύπων με τον εξεταζόμενο φαινότυπο ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη, συγκριτικά με ένα μεμονωμένο συστατικό (124).

Οι μέθοδοι ανάλυσης των διατροφικών προτύπων κατηγοριοποιούνται με βάση τη χρήση προϋπάρχουσων γνώσεων ή αδρών δεδομένων (125). Αναλυτικότερα, η εκ των προτέρων ανάλυση (a priori analysis) χρησιμοποιεί θεωρητικές γνώσεις, όπως οι διατροφικές συστάσεις για την δημιουργία δεικτών (121,125). Με την μέθοδο αυτή υπολογίζεται ο βαθμός υιοθέτησης των διατροφικών οδηγιών ή συστάσεων για την αξιολόγηση της συνολικής διατροφικής ποιότητας του πληθυσμού και την πρόβλεψη ασθενειών (122,125). Από την άλλη, η εκ των υστέρων ανάλυση (a posterior analysis) βασίζεται σε δεδομένα πληθυσμού, όπου οι συλλεχθείσες διατροφικές μεταβλητές αναλύονται με σκοπό την περαιτέρω ομαδοποίηση τους σε διατροφικά πρότυπα (125). Τα δεδομένα συλλέγονται κυρίως μέσα από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και ανακλήσεις 24ώρου. Η επεξεργασία των δεδομένων αυτών γίνεται μέσω κατάλληλων στατιστικών μοντέλων, με κυριότερα αυτών η παραγοντική ανάλυση (FA – Factor Analysis), όπως η ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA – Principal

Πίνακας 4. Μέθοδοι ανάλυσης διατροφικών προτύπων: πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Μέθοδος ανάλυσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Εκ των προτέρων A priori	- Εύκολος και γρήγορος υπολογισμός, χωρίς την χρήση στατιστικών μεθόδων (122,125). - Επαναληψιμότητα και σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ του δείγματος ή άλλων πληθυσμών (122,125). - Ερμηνεία των αποτελεσμάτων με γενίκευση στον γενικό πληθυσμό (122). - Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών στην καθημερινή διατροφική πρακτική (122). - Διερεύνηση της επίδρασης της διατροφής σε ασθένειες (122).	- Αδυναμία αξιολόγησης συνολικής πρόσληψης τροφίμων ή/και θρεπτικών συστατικών (122). - Υποκειμενική επιλογή τροφίμων ή/και θρεπτικών συστατικών που αναλύονται στην τελική βαθμολόγηση του score (122,125), με βάση: • Γεωγραφική θέση και κουλτούρα/πολιτισμός (126) • Υγεία και/ή νόσο (126) - Απουσία συσχετίσεων μεταξύ τροφίμων ή/και θρεπτικών συστατικών (122). - Περιορισμένη στις διαθέσιμες επιστημονικές γνώσεις, όπου βασίζεται και η επιλογή των παραγόντων που μελετώνται (125).
Εκ των υστέρων A posteriori	- Εξαγωγή νέων διατροφικών προτύπων με βάση τα δεδομένα που εισάγονται, και όχι την προϋπάρχουσα γνώση (122,125). - Ερμηνεία και αξιολόγηση ποιότητας διατροφικής πρόσληψης συνολικά (122,125). - Ικανότητα συσχετίσεων μεταξύ θρεπτικών συστατικών και τροφίμων στον υπό εξέταση πληθυσμό με παραμέτρους υγείας (122).	- Υποκειμενική ομαδοποίηση των τροφίμων σε διατροφικά πρότυπα και στην ονοματοδοσία των εξαγόμενων προτύπων με βάση την βιβλιογραφία (125). - Τα εξαγόμενα διατροφικά πρότυπα δεν αντιπροσωπεύουν απαραίτητα: • υγιεινές έναντι ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών (122). • γενικευμένες διατροφικές συνήθειες όλου του πληθυσμού ή/και του εξεταζόμενου δείγματος (μικρή/μέτρια διακύμανση) (122). - Τα εξαγόμενα διατροφικά πρότυπα δεν έχουν αξιολογηθεί ως προς την επαναληψιμότητα και την εγκυρότητά τους (122). - Δυσκολία στην ερμηνεία, διότι τα εξαγόμενα πρότυπα μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μέρος της συνολικής διακύμανσης των ομάδων τροφίμων (125).
Υβριδική Hybrid	- Συνδυασμός δεδομένων σχετικά με τον υπό εξέταση φαινότυπο σε σχέση με την διατροφή μαζί με τα δεδομένα του δείγματος που μελετάται (122). - Η συσχέτιση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και των φαινοτύπων που εξετάζονται μπορεί να είναι πιο ισχυρή συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους και η σημασία των διατροφικών προτύπων στην αιτιολογία των ασθενειών μπορεί να μελετηθεί καλύτερα (125). - Αναπαραγωγή της σχέσης μεταξύ διατροφικών προτύπων και φαινοτύπων σε μελέτες (125).	- Απαραίτητη η ορθή ανάλυση των μηχανισμών δράσης/ανάπτυξης του υπό εξέταση φαινοτύπου, διότι λειτουργούν ως ενδιάμεσες μεταβλητές για την δημιουργία των προτύπων διατροφής (125). - Περιορισμός συμπερασμάτων στην διαθέσιμη επιστημονική γνώση (122).

Component Analysis) και η συσταδική ανάλυση (Cluster Analysis) (121). Τέλος, με τον συνδυασμό των μεθόδων αυτών προκύπτει η δημιουργία υβριδικών αναλύσεων, όπως η παλινδρόμηση μειωμένου βαθμού (RRR - Reduced Rank Regression), όπου μετά τον προσδιορισμό των προτύπων γίνεται συσχέτιση με τον υπό μελέτη φαινότυπο (126). Στον πίνακα 4 παρουσιάζονται αναλυτικά τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε μεθόδου.

Για την επιλογή της καταλληλότερης μεθόδου, εκ των προτέρων ή εκ των υστέρων, απαιτείται να λαμβάνουμε υπόψη το βασικό μειονέκτημα σε κάθε περίπτωση (121). Η εκ των προτέρων ανάλυση αντικατοπτρίζει την συνολική εικόνα από την πλευρά του ερευνητή. Με άλλα λόγια, η ανάλυση των δεδομένων γίνεται χρησιμοποιώντας την υπάρχουσα γνώση σχετικά την αντίληψη των επιδράσεων διαφόρων τροφίμων στην υγεία, με βάση την βιβλιογραφία. Έτσι, η εκάστοτε μελέτη επηρεάζεται άμεσα από τον πολιτισμό και την κουλτούρα του πληθυσμού στον οποίο διεξάγεται (122). Από την άλλη, η εκ των υστέρων ανάλυση παρά την απουσία υπόθεσης, παραβλέπει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων με βάση τη προϋπάρχουσα θεωρία (122,125).

Η εκ των προτέρων ανάλυση κατευθύνεται με βάση μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση (122). Ο ερευνητής ομαδοποιεί τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά με βάση τις επιπτώσεις τους στην πρόληψη και ανάπτυξη ασθενειών. Συνηθέστερη κατηγοριοποίηση είναι εάν το τρόφιμο είναι υγιεινό ή ανθυγιεινό σε σχέση με τον υπό εξέταση φαινότυπο (120,127). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο δείκτης MedDietScore, που αποτελεί δείκτη αξιολόγησης της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (128).

Αντιθέτως, η εκ των υστέρων ανάλυση κατευθύνεται από τα δεδομένα, επομένως είναι αντικειμενική (122). Για την δημιουργία των προτύπων αυτών είναι απαραίτητη η χρήση στατιστικών μεθόδων ανάλυσης, ώστε να βρεθούν τα κατάλληλα διατροφικά μοντέλα που χαρακτηρίζουν τα υπό διερεύνηση δεδομένα (121,126). Για παράδειγμα, στην παραγοντική ανάλυση μελετώνται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών, δηλαδή των τροφίμων, ενώ στην συσταδική αξιολογούνται μεμονωμένα οι διαφορές των μέσων προσλήψεων των μεταβλητών (124,125).

1.5. Διατροφικά πρότυπα υπέρβαρων και παχύσαρκων

Βασική αιτία του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους αποτελεί η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, η οποία υπερβαίνει την ενεργειακή κατανάλωση, για μεγάλο χρονικό διάστημα (129). Ωστόσο, η επιλογή των τροφίμων στην διατροφή ενός ατόμου είναι ικανή

να αλληλεπιδρά με σχετιζόμενους με την παχυσαρκία γενετικούς τόπους (130). Συνεπώς, η δημιουργία διατροφικών προτύπων αποτελεί εργαλείο με στόχο να κατανοήσουμε και να αξιολογήσουμε την επίδραση τους στο βάρος, στα πλαίσια της συνολικής διατροφής των ατόμων (131).

Τα διάφορα διατροφικά πρότυπα στην βιβλιογραφία αξιολογούνται με βάση την δράση τους στην υγεία των ατόμων, καθώς και με τις απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά (132,133). Πρότυπα που έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με καλύτερο προφίλ συνολικής υγείας είναι εκείνα που περιλαμβάνουν κυρίως φυτικής προέλευσης τρόφιμα, όπως φρέσκα φρούτα και λαχανικά, ξηρούς καρπούς, όσπρια, καθώς και τρόφιμα πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα. Αντίθετα, υψηλή κατανάλωση κορεσμένων και trans λιπαρών, πρόσθετων σακχάρων και ζωικής πρωτεΐνης, συνθέτουν ένα ανθυγιεινό διατροφικό πρότυπο (132,133)

Συνδυαστικά με τα προαναφερθέντα, η προσκόλληση σε ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά φαίνεται να έχει ευεργετική επίδραση στο σωματικό βάρος, καθώς σχετίζεται αρνητικά με τον ΔΜΣ και την αύξηση του WHR (131,133). Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με την άποψη ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίζεται θετικά με την προσπάθεια των ατόμων για απώλεια βάρους (134). Στην μελέτη αυτή, το πρότυπο που περιείχε υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είχε ισχυρή θετική συσχέτιση με την πρόσληψη φυτικών πρωτεϊνών, διαιτητικών ινών, καροτίνης και βιταμίνης D (134). Όπως φαίνεται και από την προοπτική μελέτη σε πληθυσμό της Κίνας ($n=4357$, 18 – 65 έτη), η αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την απώλεια βάρους και το μειωμένο ΔΜΣ (135).

Ωστόσο, διατροφικά πρότυπα αποτελούμενα από υγιεινά, αλλά αυξημένης ενεργειακής πυκνότητας τρόφιμα, φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά τους δείκτες παχυσαρκίας. Όπως φάνηκε σε μελέτη σε ελληνικό δείγμα, όπου διατροφικό πρότυπο αποτελούμενο από φρούτα, λαχανικά και ελαιόλαδο συσχετίστηκε θετικά με τον ΔΜΣ και τον WHR (136). Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης δεν μπορούν να γενικευτούν στον πληθυσμό, δεδομένου ότι στην μελέτη συμμετείχαν εθελοντές από απομονωμένη περιοχή της Κρήτης, με μέσης ηλικίας 61 ± 6 ετών (136). Παρόμοια αιτιολόγηση δόθηκε και στην μελέτη των Marques – Vidal και συνεργατών, όπου η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σχετίστηκε αρνητικά με τον ΔΜΣ, εφόσον αποκλείστηκαν οι εθελοντές με ακραίες τιμές ενεργειακής πρόσληψης (134).

Η κουλτούρα των λαών είναι ικανή να τροποποιήσει την διατροφική τους πρόσληψη, είτε αυτή σχετίζεται με τον τόπο καταγωγής, είτε διαμονής (132). Στην «ομπρέλα» της κουλτούρας περιέχεται και η θρησκεία και η εθνικότητα. Παρόλα αυτά, η επιλογή τροφίμων διαμορφώνεται στα πλαίσια της διαθεσιμότητας τους στην εκάστοτε περιοχή, αλλά και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (137). Για τον λόγο αυτό στην συγκεκριμένη μελέτη δίνεται ιδιαίτερη βάση σε διατροφικά πρότυπα λαών με κοινά διατροφικά χαρακτηριστικά με το ελληνικό δείγμα που συμμετείχε.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα διατροφικού προτύπου των μεσογειακών λαών είναι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή. Αποτελείται από αυξημένη κατανάλωση φυτικών τροφίμων, όπως φρούτα και λαχανικά, μη ραφιναρισμένα δημητριακά, όσπρια και ξηρούς καρπούς (138). Η κατανάλωση πουλερικών και ψαριών γίνεται σε μέτριες ποσότητες, ενώ τα επεξεργασμένα τρόφιμα και το κόκκινο κρέας καταναλώνονται σπανιότερα. Βασικό χαρακτηριστικό της διατροφής αυτής είναι η πρόσληψη ελαιολάδου, ως κύρια πηγή λίπους (139). Αυξημένη προσκόλληση στο μοντέλο αυτό δρα προστατευτικά έναντι της αύξησης του σωματικού βάρους, μειώνοντας την επίπτωση της παχυσαρκίας (140–142)

Σε άλλη μελέτη 1398 ατόμων, κατά πλειοψηφία γυναίκες (62.1%), που πραγματοποιήθηκε στην Ρουμανία σε ενήλικες εξήχθησαν 3 διατροφικά πρότυπα: το προτυπο υψηλό σε κρέας και λίπος, το δυτικού τύπου πρότυπο και το συνετό πρότυπο. Το συνετό (prudent) πρότυπο χαρακτηρίστηκε από υψηλή κατανάλωση ψαριού, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και γάλα σόγιας. Στην συγκεκριμένη ανάλυση, προσκόλληση στο συνετό πρότυπο είχαν κατά κύριο λόγο γυναίκες, που γυμνάζονται και δεν καπνίζουν, επομένως φαίνεται να έχουν και χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας (130). Αξίζει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο πρότυπο φέρει κοινά στοιχεία με το Μεσογειακό διατροφικό μοντέλο, δηλαδή η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων φυτικής προέλευσης (φρούτα, λαχανικά, όσπρια) (128).

Από την άλλη, η απομάκρυνση από το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, με ταυτόχρονη αύξηση της προσκόλλησης στο δυτικό μοντέλο διατροφής γίνεται ολοένα και πιο έντονη στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες (143,144). Όπως αναφέρει η μελέτη των Roman και συνεργατών, η προσκόλληση σε ένα δυτικό μοντέλο διατροφής ακολουθούν κυρίως νεαρά άτομα, ενώ σχετίζεται και με αυξημένη φυσική δραστηριότητα και με το κάπνισμα (130). Στην διατροφή αυτή επικρατεί η αυξημένη πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, πουλερικών, αυγών, τηγανητών τροφίμων, καθώς και τροφίμων όπως πατάτες, ζυμαρικά και ρύζι (130). Σύμφωνα με την πλειοψηφία των

μελετών, η προσκόλληση σε ένα δυτικού τύπου μοντέλο διατροφής φαίνεται να έχει άμεση συσχέτιση με τον ΔΜΣ, αλλά και την λιπώδη μάζα σώματος (145).

Παραθέτοντας επιπλέον μελέτες, σε συγχρονική μελέτη 741 ατόμων, εκ των οποίων 662 γυναίκες, σχετικά με την οστεοπόρωση σε ελληνικό δείγμα έγινε ανάλυση των διατροφικών προτύπων. Σύμφωνα με τους ερευνητές «δυτικού τύπου» διατροφικό πρότυπο ονομάστηκε εκείνο με αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ραφιναρισμένων ζυμαρικών και τυριών πλήρη σε λιπαρά. Το πρότυπο αυτό είχε θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ (146). Ακόμη, σε μελέτη σε γυναικείο πληθυσμό της Χαβάης, η κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, ψαριών, πουλερικών, αυγών, λιπαρών και καρυκευμάτων είχε συσχετιστεί με υψηλό ΔΜΣ (147). Τα ευρήματα αυτά φαίνεται να συμφωνούν με αντίστοιχα ευρήματα προοπτικής μελέτης σε 50.000 γυναίκες, όπου η αυξημένη πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, αλλά και γλυκών, σχετίζεται με αύξηση βάρους (148).

Παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται να έχουν και πληθυσμοί της Ασίας, όπου σε αντίστοιχη μελέτη η κατανάλωση κρεάτων (πουλερικών, κόκκινου κρέατος και κρεατοσκευασμάτων) συσχετίστηκε θετικά με το βάρος στους άντρες (142). Ενώ, σε μελέτη στο Ιράν, όπου σε δείγμα 151 υγιών ενηλίκων με παχυσαρκία, η αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος και γλυκών σχετίστηκε με αυξημένο ΔΜΣ, αλλά και λιπώδη μάζα (145). Επιπλέον, σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Rouhani et al., τα άτομα με υψηλή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος είχαν υψηλότερο ΔΜΣ σε σχέση με την χαμηλότερη κατανάλωση (μέση διαφορά κατανάλωσης κόκκινου κρέατος: 1,37; 95% ΔΕ⁹: 0,90–1,84; μέση διαφορά κατανάλωσης επεξεργασμένου κρέατος: 1,32; 95% ΔΕ: 0,64–2,00) (149).

Τάση αποτελεί η κατανάλωση έτοιμου φαγητού (fast food) μέσω της επιρροής των μέσων κοινωνικής δικτύωσης και της προβολής του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους ως φυσιολογικό (150). Η συχνή κατανάλωση γρήγορου φαγητού ("fast food") ή εκτός σπιτιού, υψηλής ενεργειακής πυκνότητας τροφίμων και το τσιμπολόγημα σχετίζονται με αύξηση του βάρους (151–153). Αναλυτικότερα, στην μελέτη των Bhutani et al. αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της συχνής κατανάλωσης γευμάτων εκτός σπιτιού, τόσο σε καταστήματα γρήγορου φαγητού όσο και σε εστιατόρια. Το δείγμα της μελέτης ήταν 1418 ενήλικες με μέση τιμή ΔΜΣ 29,4 kg/m². Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι κάθε αύξηση κατά ένα γεύμα την εβδομάδα γρήγορου φαγητού ή σε εστιατόριο σχετίζεται

⁹ Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) - Continuous Integration (CI)

με αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,8 και 0,6 kg/m², αντίστοιχα (153). Παράλληλα, η κατανάλωση γρήγορου φαγητού σχετίζεται με την κατανάλωση αναψυκτικών, αυξάνοντας την ενεργειακή κατανάλωση (41). Τέλος, σημαντικά αυξημένη φαίνεται να είναι και η κατανάλωση αναψυκτικών και ενεργειακών ποτών, προάγοντας με την σειρά τους την αύξηση του σωματικού βάρους (41).

Ιδιαίτερη σημασία στην επιλογή τροφίμων έχει η κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ατόμων, παρόλο που τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των μελετών. Αναλυτικότερα, το αυξημένο μορφωτικό επίπεδο έχει συσχετιστεί με αυξημένη προσκόλληση σε διατροφικά μοντέλα αποτελούμενα από φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής (154). Επιπλέον, άτομα με επίπεδο εκπαίδευσης ανώτερο από την δευτεροβάθμια εκπαίδευση φαίνεται να αποφεύγουν την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, καθώς επίσης διαβάζουν την διατροφική ετικέτα (155). Αυτά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες, όπου η προσκόλληση σε δυτικού τύπου μοντέλα διατροφής και το «τσιμπολόγημα» παρατηρείται και σε άτομα υψηλού μορφωτικού και επαγγελματικού επιπέδου (156).

1.6. Αλληλεπιδράσεις γονιδίων με διατροφικά πρότυπα στην παχυσαρκία

Την πολύπλοκη σχέση μεταξύ υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και διατροφικών προτύπων έρχεται να διαλευκάνει η αλληλεπίδρασή τους με το γενετικό υπόβαθρο (157). Σκοπός της συσχέτισης της διατροφής με τον γονότυπο είναι η κατανόηση των διαφορών μεταξύ ατόμων με υπέρβαρο και παχυσαρκία συνολικά, αλλά και σε επίπεδο διαφορετικών χωρών (41). Για την αξιολόγηση της αλληλεπίδρασης αυτής χρησιμοποιούνται είτε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, είτε διατροφικά πρότυπα και δείκτες αυτών, μαζί με μεμονωμένους γενετικούς τόπους ή γενετικά σκορ, προερχόμενα από μελέτες συσχέτισης GWAS (133).

Η προσκόλληση σε ένα δυτικού τύπου διατροφικό πρότυπο φαίνεται να έχει ισχυρή συσχέτιση με το γονίδιο *FTO* (158). Πιο συγκεκριμένα οι γενετικοί τόποι *rs9939609* και *rs9930506* σχετίζονται με αυξημένη πρόσληψη ενέργειας, λίπους και πρωτεΐνης, χαρακτηριστικό στο δυτικό μοντέλο διατροφής (158). Τα αποτελέσματα αυτά προκύπτουν από πρόσφατα δημοσιευμένη συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 194 υγιών ενηλίκων από τα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα. Σκοπός ήταν η διερεύνηση της σχέσης των διατροφικών προτύπων με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς στα γονίδια *FTO* και *FGF21* (158). Από τις αναλύσεις παρήχθησαν 3 διατροφικά πρότυπα: το δυτικού τύπου, αποτελούμενο από έτοιμο φαγητό (fast food), γλυκά και επεξεργασμένο κρέας, το

παραδοσιακό, πλούσιο σε λαχανικά, παραδοσιακά πιάτα της περιοχής και πλήρη σε λιπαρά γαλακτοκομικά, και το συνετό πρότυπο, αποτελούμενο από ολικής άλεσης προϊόντα, πλιγούρι και γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι για τους πολυμορφισμούς *rs9939609* και *rs9930506* οι φορείς των αλληλομόρφων κινδύνου είχαν 2,41 και 2,19 φορές περισσότερες πιθανότητες να ακολουθούν το δυτικό μοντέλο διατροφής, αντίστοιχα (158). Τέλος, ο πολυμορφισμός *rs838133* σχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση υδατανθράκων, αλλά και αλμυρών τροφίμων, αυξημένης περιεκτικότητας σε αλάτι (158).

Αξιοσημείωτη είναι μία ακόμη μελέτη, η οποία επιδίωξε να ερευνήσει τη σχέση μεταξύ υγιεινής διατροφής και εμφάνισης παχυσαρκίας (159). Αναλυτικότερα, για την αξιολόγηση της υγιεινής διατροφής χρησιμοποιήθηκε διατροφικό σκορ, όπου υψηλές τιμές υποδηλώνουν προσκόλληση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο. Έτσι, η κατανάλωση τροφίμων ολικής άλεσης, ψαριών, φρούτων, λαχανικών και ξηρών καρπών/σπόρων αυξάνει το σκορ, σε αντίθεση με την κατανάλωση κόκκινου ή επεξεργασμένου κρέατος, αναψυκτικών με ζάχαρη και τηγανητής πατάτας. Αρχικά, τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την σχέση μεταξύ υγιεινών επιλογών και μειωμένου ΔΜΣ, συγκριτικά με ένα χαμηλότερο διατροφικό σκορ. Επιπλέον, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του διατροφικού σκορ και του WHR-GRS, που περιλάμβανε ΜΝΠ στα γονιδια *GRB14* (*rs10195252*), *LYPLAL1* (*rs4846567*), *LRRN6C* (*rs10968576*) και *MTIF3* (*rs4771122*). Τέλος, οι συσχετίσεις μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και των χαρακτηριστικών της παχυσαρκίας ήταν ισχυρότερες μετά από προσκόλληση σε μια πιο υγιεινή διατροφή (159).

Επιπλέον, πρόσφατη συγχρονική μελέτη επιδίωξε να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ των γονότυπων του *BDNF* και της ποιότητας της διατροφής. Οι συμμετέχοντες ήταν 188 υγιείς παχύσαρκοι ηλικίας 20 – 50. Για την εκτίμηση της ποιότητας της διατροφής τους χρησιμοποιήθηκε το σκορ HEI-2015¹⁰, ένα εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης των διατροφικών συνηθειών των αμερικανών (160). Οι τιμές του σκορ κυμαίνονται από 0 – 100, όπου μεγαλύτερο σκορ αντικατοπτρίζει συμμόρφωση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο. Τρόφιμα όπως λαχανικά, φρούτα, ξηροί καρποί, θαλασσινά, τρόφιμα πλούσια σε φυτικές πρωτεΐνες, λιπαρά και δημητριακά ολικής βαθμολογούνται με μεγαλύτερο σκορ καθώς αυξάνεται η πρόσληψή τους. Αντιθέτως, τρόφιμα όπως επεξεργασμένα, ραφινάρισμα δημητριακά, πλούσια σε νάτριο, σακχαρα ή κορεσμένα λιπαρά

¹⁰ HEI-2015 (Healthy Eating Index 2015): Εργαλείο μέτρησης της ποιότητας της διατροφής των Αμερικάνων (186).

βαθμολογούνται αντίστροφα. Η μελέτη αυτή κατέληξε στην ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του *rs17782313* με την προσκόλληση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο σύμφωνα με τον δείκτη HEI-2015 στις γυναίκες. Έτσι οι ομόζυγες γυναίκες στο αλληλόμορφο C είχαν μικρότερη προσκόλληση στο υγιεινό διατροφικό πρότυπο συγκριτικά με τις CT/TT (160).

Στην μελέτη των Mousavizadeh et al. διερευνήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφικών προτύπων και πολυμορφισμών του *MC4R* σε σχέση με τους φαινοτύπους της παχυσαρκίας (172), σε δείγμα 3850 ατόμων με παχυσαρκία ή με διαταραχή σπλαχνικού λίπους. Αρχικά εξήχθησαν τα διατροφικά πρότυπα, το «υγιεινό» πρότυπο αποτελούμενο από όσπρια, ξηρούς καρπούς και σπόρους, γαλακτοκομικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, υγρά έλαια, λαχανικά, φρούτα, ψάρια και πουλερικά, και το «ανθυγιεινό» πρότυπο με αυξημένη πρόσληψη τηγανητών και επεξεργασμένων τροφίμων, σάλτσες, γλυκά, ζάχαρη, βούτυρα, κόκκινο κρέας, αυγά και κρέατα οργάνων. Μεταξύ των αλληλεπιδράσεων των διατροφικών προτύπων και του *rs17782313* με την γενική παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$), στατιστική σημαντικότητα βρέθηκε μόνο για το «υγιεινό» πρότυπο, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση με το «ανθυγιεινό» πρότυπο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, οι φορείς του C αλληλομόρφου στον *rs17782313* με υψηλότερη προσκόλληση στο «υγιεινό» πρότυπο είχαν μειωμένο κίνδυνο γενικής παχυσαρκίας σε σχέση με εκείνους με γονότυπο TT(172).

Το γενετικό προφίλ των ατόμων είναι ικανό να επηρεάσει την προτίμηση στην επιλογή γεύσεων. Αναλυτικότερα, η προτίμηση στην γλυκιά γεύση φαίνεται να επηρεάζεται από τα γονίδια *LEP* (*rs2167270*) και *LEPR* (*rs1805094*, πρώην *rs8179183*), μέσω του μονοπατιού σηματοδότησης της λεπτίνης (161). Η αυξημένη κατανάλωση γλυκών σχετίζεται και από την ευαισθησία στην σουκρόζη μέσω υποδοχέων της γλυκιάς γεύσης, και πιο συγκεκριμένα από το γονίδιο *TAS1R2* (162). Ενώ, συσχέτιση υπάρχει και μεταξύ των γενετικών τόπων *rs11642841* και *rs9939609* στο γονίδιο *FTO*, υποδεικνύοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ πρόσληψης σακχάρων με τον ΔΜΣ (162).

Η μελέτη των Hwang και συνεργατών προσπάθησε να εξηγήσει την διαφορά στην αντίληψη της γλυκιάς γεύσης με βάση την γενετική (162). Σκοπός ήταν η επαλήθευση των προηγούμενων συσχετίσεων που εμπλέκουν τους περιφερικούς υποδοχείς γεύσης (*TAS1R2*, *TAS1R3* και *GNAT3*) και η ανακάλυψη νέων γενετικών τόπων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στις αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν 3 ξεχωριστοί πληθυσμοί, δείγμα Αυστραλών εφήβων και ενήλικες από τις ΗΠΑ και την Αγγλία. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το αλληλόμορφο C στον πολυμορφισμό *rs11642841* (*FTO*) είχε θετική συσχέτιση με την ολική πρόσληψη σακχάρων ($\beta = 0,928 \text{ g/d}$, $\text{SE} = 0,169$, $P = 3,8 \times 10^{-8}$),

και αρνητικά με τον ΔΜΣ ($\beta = -0,301 \text{ kg/m}^2$, $SE = 0,010$, $P = 6,1 \times 10^{-211}$). Παρόλα αυτά η επαλήθευση των συσχετίσεων στους υποδοχείς γεύσης δεν βρέθηκε στο υπό εξέταση δείγμα (162).

Από την άλλη, η προτίμηση κατανάλωσης αλμυρών τροφίμων έχει συσχετιστεί με το *rs17782313* και *rs11084753*, που βρίσκονται στα γονίδια *MC4R* και *KCTD15*, αντίστοιχα (51,163). Παρόλα αυτά, η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δείγμα ανήλικων ηλικίας 7-17 ετών στην Κίνα ($n = 2124$ εθελοντών, εκ των οποίων οι 853 ήταν παχύσαρκοι) (163). Σε αντίστοιχη μελέτη σε ενήλικες Καναδούς, με μικρότερο δείγμα ($n = 49$), η ευαισθησία στην αλμυρή γεύση συσχετίστηκε με τον γονιδίο *TRPV1*, και συγκεκριμένα με τα ΜΝΠ *rs4790522* και *rs222745* (164). Η μελέτη των Taranee και συνεργατών επιβεβαιώνει την επίδραση του πολυμορφισμού *rs4790522*, όπου οι ομόζυγοι στο αλληλόμορφο Α φαίνεται να έχουν χαμηλότερη ευαισθησία στην αλμυρή γεύση σε άτομα με υπέρταση και παχυσαρκία (165). Παρόλο που αρκετές μελέτες πραγματοποιούνται την γενετική βάση των γευστικών προτιμήσεων, επιπλέον μελέτες σε μεγαλύτερα δείγματα είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν.

Υποστηρίζεται συχνά η κατανάλωση αναψυκτικών και ροφημάτων με ζάχαρη σχετίζεται θετικά με την αύξηση του σωματικού βάρους (166), το οποίο φαίνεται να έχει γενετική βάση (167). Αναλυτικότερα, μελέτη όπου συμπεριλήφθηκαν δείγματα από 3 μελέτες κοορτής, με συνολικά 28674 γυναίκες (Nurses' Health Study: 6934, Women's Genome Health Study: 21740) και 4423 άντρες (Health Professionals Follow-up Study), είχε σκοπό την διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ του γενετικού υπόβαθρου και της κατανάλωσης αναψυκτικών με ζάχαρη με τον ΔΜΣ (168). Από τον συνδυασμό των μελετών NHS και HPFS φάνηκε ότι η αύξηση του ΔΜΣ για κάθε αύξηση 10 αλληλομόρφων κινδύνου ήταν 1,00 για κατανάλωση λιγότερο από ένα αναψυκτικό τον μήνα, 1,12 για κατανάλωση 1 – 4 αναψυκτικά τον μήνα, 1,38 για 2 – 6 αναψυκτικά την εβδομάδα και 1,78 για ≥ 1 μερίδα την ημέρα. Ενώ στην μελέτη WGHS ο σχετικός κίνδυνος για παχυσαρκία ήταν 1,40 (95% ΔΕ: 1,19 - 1,64), 1,50 (95% ΔΕ: 1,16 - 1,93), 1,54 (95% ΔΕ: 1,21 – 1,94), 3,16 (95% ΔΕ: 2,03 – 4,92) για τις αντίστοιχες κατηγορίες πρόσληψης αναψυκτικών. Επιπλέον, τα άτομα που είχαν μεγαλύτερη κατανάλωση αναψυκτικών, είχαν περισσότερες πιθανότητες για αυξημένο βάρος, συγκριτικά με εκείνους που είχαν μικρότερη κατανάλωση (168).

Η συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ επηρεάζεται από τα γονίδια *FTO* (*rs1558902*, *rs9939609*, *rs1421085*), *ZC3H4* (*rs3810291*) και *MC4R* (*rs17782313*) (169,170). Η επίδραση του *rs1558902* (*FTO*) είναι $0,64 \text{ kg/m}^2$ για κάθε αλληλόμορφο κινδύνου στα

άτομα που δεν καταναλώνουν αλκοόλ, ενώ η επίδραση αυτή μειώνεται στα άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ καθημερινά ή σχεδόν καθημερινά ($0,25 \text{ kg/m}^2$ ανά αλληλόμορφο κινδύνου) (170). Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα ευρήματα μελέτης όπου όσο αυξάνεται κατανάλωση αλκοόλ τόσο μειώνεται ο ΔΜΣ. Αναλυτικότερα, στην μελέτη των Young και συνεργατών, η επίδραση του FTO φαίνεται να είναι ασθενέστερη στα άτομα που καταναλώνουν συχνότερα αλκοόλ (169). Επιπλέον, οι πολυμορφισμοί *rs9939609* και *rs17782313* έχουν συσχετιστεί με την συνολική κατανάλωση αλκοόλ, αλλά και επιμέρους με την κατανάλωση μπίρας και κρασιού (171).

Καταλήγουμε επομένως στο συμπέρασμα πως εντοπίζεται ένα ερευνητικό κενό αναφορικά με την επίδραση των γενετικών παραγόντων στο υπερβάλλον βάρος/παχυσαρκία και τα διατροφικά πρότυπα. Ο εντοπισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίων και διατροφικών προτύπων ενδεχομένως να γεφυρώσει το χάσμα μεταξύ των ατομικών διαφορών στην εμφάνιση παχυσαρκίας, δεδομένου ότι κάθε άτομο ανταποκρίνεται διαφορετικά στην διατροφική πρόσληψη. Ωστόσο, σύμφωνα με την βιβλιογραφία λίγες ερευνητικές ομάδες έχουν πραγματοποιήσει παρόμοιες μελέτες.

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1. Σκοπός

Στόχος της παρούσας μελέτης αποτελεί η διερεύνηση της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης για υπερβάλλον βάρος/παχυσαρκία και των διατροφικών προτύπων σε υγιείς Έλληνες με υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Αναλυτικότερα, θα διερευνηθεί η πιθανή σχέση των προτύπων αυτών με το γενετικό υπόβαθρο κάθε εθελοντή, η αποτίμηση της πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και προσκόλλησης σε συγκεκριμένα πρότυπα διατροφής. Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος της μελέτης iMPROVE, η οποία έλαβε έγκριση από την επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Αριθμός Πρωτοκόλλου: 1800/13-6-2019).

2.2. Πληθυσμός της μελέτης

Η συλλογή του δείγματος επετεύχθη μετά από εκδήλωση ενδιαφέροντος των εθελοντών μέσα από πρόσκληση αυτών από έντυπες αναρτήσεις σε χώρους εντός και εκτός του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, καθώς και στο διαδίκτυο. Στην συνέχεια κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας ολοκληρώθηκε το πρώτο στάδιο στρατολόγησης των

εθελοντών, όπου γινόταν εξακρίβωση πλήρωσης των χαρακτηριστικών συμμετοχής τους στην μελέτη.

Αναλυτικότερα, τα κριτήρια επιλογής των εθελοντών ήταν:

- Ηλικία: 18 – 65 ετών
- Δείκτης Μάζας Σώματος > 25 kg/m²
- Απουσία σοβαρής κλινικής οντότητας, καθώς και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I ή II, καρδιαγγειακής νόσου και υποθυρεοειδισμού
- Απουσία ψυχοσωματικής νόσου ή/και διατροφικής διαταραχής
- Απουσία εγκυμοσύνης ή θηλασμού, καθώς και όσες γυναίκες επιθυμούσαν να μείνουν έγκυες τους επόμενους 6 μήνες
- Απουσία λήψης συμπληρωμάτων διατροφής με στόχο την μείωση βάρους
- Μη συμμετοχή σε άλλο ερευνητικό πρόγραμμα απώλειας βάρους

Σε συνέχεια της πρώτης φάσης επιλογής των εθελοντών, συμμετείχαν συνολικά 202 εθελοντές. Κάθε συμμετέχοντας έδωσε έγγραφη υπογεγραμμένη συγκατάθεση της συμμετοχής του στην μελέτη, πριν την έναρξη της.

2.3. Σχεδιασμός μελέτης iMPROVE

Η iMPROVE αποτελεί μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, όπου οι εθελοντές για 6 μήνες ακολουθούσαν διατροφικό πλάνο εξατομικευμένο ως προς τις ενεργειακές τους ανάγκες. Κάθε ασθενής λάμβανε διατροφή υψηλής περιεκτικότητας είτε σε υδατάνθρακες (60% υδατάνθρακες, 18% πρωτεΐνες, 22% λιπαρά), είτε σε πρωτεΐνη (40% υδατάνθρακες, 30% πρωτεΐνη, 30% λιπαρά). Επιπλέον, δόθηκε προσοχή στην πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, χοληστερόλης και διαιτητικών ινών <8%, <150 mg και 20 γρ και στα δύο σχήματα διατροφής, αντίστοιχα.

Βασικό χαρακτηριστικό της μελέτης αποτέλεσε η χρήση ηλεκτρονικής πλατφόρμας, όπου οι συμμετέχοντες για την πρόσβαση σε αυτήν έλαβαν τα προσωπικά τους στοιχεία εισόδου (όνομα χρήστη και κωδικό πρόσβασης). Μέσα από την πλατφόρμα απαντούσαν τα εκάστοτε ερωτηματολόγια (θα γίνει αναφορά και στην συνέχεια), διαφορετικά κάθε μήνα, με σκοπό να λάβουν το νέο διατροφικό πλάνο.

2.4. Χρονοδιάγραμμα

Συνολικά οι εθελοντές πραγματοποίησαν 3 δια ζώσης επισκέψεις στον χώρο του Πανεπιστημίου, ενώ κάθε μήνα είχαν τηλεφωνική επικοινωνία με τους ερευνητές. Οι

επισκέψεις με φυσική παρουσία γινόντουσαν κατά την έναρξη, 3 και 6 μήνες μετά από αυτήν. Στην πρώτη συνάντηση, έγινε εκμάθηση χρήσης της ηλεκτρονικής πλατφόρμας, που απαντούσαν τα ερωτηματολόγια. Ενώ, όλες οι συναντήσεις περιλάμβαναν μια σειρά εξετάσεων, όπως μετρήσεις ανθρωπομετρικών, αρτηριακής πίεσης και αιμοληψία.

Στις εξ αποστάσεως επικοινωνίες, που λάμβαναν χώρα κάθε 15 ημέρες, οι εθελοντές καλούνταν να κάνουν ανάκληση 24ώρου, δηλαδή τι είχαν καταναλώσει την προηγούμενη ημέρα. Αναλυτικότερα, ανέφεραν όλα τα τρόφιμα και ποτά που είχαν καταναλώσει, με την αντίστοιχη ποσότητα. Επιπλέον, γινόταν υπενθύμισή από τους ερευνητές να απαντήσουν τα νέα ερωτηματολόγια.

2.5. Συλλογή δεδομένων

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για την μελέτη, υποβλήθηκε σε αιμοληψία, μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, διατροφική αξιολόγηση με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και του εργαλείου MedDietScore (γίνεται αναφορά στην συνέχεια). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού και δημογραφικών δεδομένων.

2.3.1. Απομόνωση γενετικού υλικού και γονοτύπηση

Μετά από ολονύκτια νηστεία, πραγματοποιούνταν λήψη φλεβικού αίματος (25 mL) από κάθε εθελοντή. Λήφθηκε φιαλίδιο των 10 mL παρουσία αντιπηκτικού μέσου τοποθετήθηκε στην φυγόκεντρο (1500 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά στους 4 °C). Μετά την ολοκλήρωση της φυγοκέντρωσης, πραγματοποιήθηκε απομόνωση της λευκής στοιβάδας με σκοπό την απομόνωση γενετικού υλικού. Για την απομόνωση του DNA, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή iPrep Purification Instrument της invitrogen και το αντίστοιχο kit της invitrogen, iPrep PureLink gDNA Blood Kit. Όλα τα δείγματα, μετά την απομόνωση, φωτομετρήθηκαν για την εκτίμηση της καθαρότητας του δείγματος, με φασματοφωτόμετρο μικρού όγκου.

Τα δείγματα αποθηκεύονταν σε θερμοκρασία -20°C, για χρονικό διάστημα έως 2 μήνες. Μετά το διάστημα αυτό τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε ψυγείο βαθιάς κατάψυξης στους -80°C. Το στάδιο της γονοτύπησης ευρέως φάσματος έγινε με το chip Axiom Precision Medicine Diversity Research Array (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific), το οποίο περιέχει πάνω από 850.000 πολυμορφισμούς (ΜΝΠ), ενθέσεις, διαγραφές κι αντιγραφές γενετικού υλικού.

2.3.2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Η διαδικασία της ανθρωπομετρίας περιλάμβανε ζύγιση, μέτρηση ύψους και περιφερειών μέσης, κοιλιάς και ισχίων, καθώς και ανάλυση σύστασης σώματος. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας το βάρος και ύψος των εθελοντών υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως αποτέλεσμα της αναλογίας βάρος/ύψος². Τόσο το βάρος όσο και το ύψος σε μέγιστο επίπεδο μετρήθηκαν με ακρίβεια της τάξης του 0,1 kg και cm αντίστοιχα.

Για τον υπολογισμό του βάρους και την εκτίμηση της σύστασης σώματος χρησιμοποιήθηκε η Tanita Segmental Body Composition Analyser BC-418. Η συσκευή αυτή με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής αγωγιμότητας (BIA) υπολογίζει το ποσοστό σωματικού λίπους, την άλιπη και μυϊκή μάζα του σώματος, συνολικά και τμηματικά, καθώς και το συνολικό ποσοστό νερού. Προϋποθέσεις της μέτρησης αποτέλεσαν η αποχή από την πρόσληψη τροφής ή υγρών και από έντονη φυσική δραστηριότητα για 4 και 12 ώρες πριν την μέτρηση αντίστοιχα, καθώς και να έχει προηγηθεί διούρηση. Αντένδειξη χρήσης αποτέλεσε η ύπαρξη βηματοδότη ή μεταλλικού εμφυτεύματος στο σώμα του εθελοντή.

Αρχικά, οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν από τους ερευνητές να απομακρύνουν όλα τα μεταλλικά αντικείμενα που είχαν άμεση επαφή με το σώμα τους, να αφαιρέσουν τα υποδήματα και τις κάλτσες τους, καθώς και βαρύ ρουχισμό ή άλλα αντικείμενα που ενδεχομένως έφεραν πάνω τους. Οι περιφέρειες μετρήθηκαν με μη εκτατή μεζούρα. Καθ' όλη την διάρκεια οι εθελοντές λάμβαναν οδηγίες τόσο για την στάση σώματος, αλλά και του κατάλληλου σημείου λήψης της κάθε μέτρησης. Τέλος, το ύψος μετρήθηκε με τη χρήση φορητού αναστημόμετρου, μετά από αφαίρεση των υποδημάτων, πάντα με καθοδήγηση από τους ερευνητές.

2.3.3. Ερωτηματολόγια

Μέσω της πλατφόρμας οι εθελοντές συμπλήρωσαν τα παρακάτω ερωτηματολόγια:

- Δημογραφικά Στοιχεία (κατά την έναρξη)
- Ερωτηματολόγιο ανθρωπομετρίας (μηνιαία)
- Ερωτηματολόγιο Κατάθλιψης (κατά την έναρξη και λήξη) (172)
- Ερωτηματολόγιο Κατάστασης Υγείας (μηνιαία) (173)
- Ερωτηματολόγιο Κορεσμού (μηνιαία)
- Ερωτηματολόγιο Μεσογειακής Διατροφής – MedDietScore (κατά την έναρξη) (128)

- Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ύπνου (μηνιαία) (174)
- Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (κατά την έναρξη) (175)
- Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας (μηνιαία) (176)
- Ιατρικό Ιστορικό (κατά την έναρξη)

Για την παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) (Παράρτημα Α). Το ερωτηματολόγιο FFQ που χρησιμοποιήθηκε ήταν προσαρμοσμένο στις διαιτητικές συνήθειες του ελληνικού πληθυσμού, κατά συνέπεια αντιπροσωπεύει καλύτερα το δείγμα της μελέτης (175). Ειδικότερα, περιλάμβανε ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής σχετικές με την συχνότητα και την ποσότητα κατανάλωσης τροφίμων και ποτών του τελευταίου μήνα. Το ερωτηματολόγιο αυτό αποτελείται από 69 ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής 6 κατηγοριών (κλάσεων), αναλυτικότερα οι κατηγορίες ήταν οι εξής:

- | | |
|------------------------|---------------------------------------|
| - Ποτέ/ σπάνια | - 3 – 6 φορές/εβδομάδα |
| - 1 – 3 φορές/μήνα | - 1 φορά/ημέρα |
| - 1 – 2 φορές/εβδομάδα | - Ίσο ή περισσότερο από 2 φορές/ημέρα |

Τα διατροφικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από το FFQ αναλύθηκαν περαιτέρω με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro (Axxya Systems Nutritionist Pro 2011™). Αναλυτικότερα, με βάση τις απαντήσεις των εθελοντών στις ερωτήσεις υπολογίστηκε η μέση πρόσληψη διατροφικών ομάδων ανά ημέρα. Στη συνέχεια, τα δεδομένα αυτά καταχωρήθηκαν στο Nutritionist Pro για τον υπολογισμό της ημερήσιας πρόσληψης σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά για κάθε εθελοντή ξεχωριστά. Στην παρούσα μελέτη θα χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα σχετικά με την ενεργειακή πρόσληψη και τα μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπαρά) των εθελοντών.

Επιπλέον, στα πλαίσια της αξιολόγησης της διατροφικής πρόσληψης των εθελοντών έγινε εκτίμηση της προσκόλλησής τους στο Μεσογειακό Πρότυπο Διατροφής με την χρήση του MedDietScore (Παράρτημα Β) (128). Το εργαλείο αυτό αποτελείται από 11 ερωτήσεις, που αφορούν την κατανάλωση βασικών ομάδων τροφίμων της μεσογειακής διατροφής. Ανάλογα με την συχνότητα κατανάλωσης καθεμιάς από τις 11 συνιστώσες του δείκτη βαθμολογείται από 0 έως 5 ή αντίστροφα. Ο δείκτης παίρνει τιμές από 0 έως 55, όπου υψηλότερες τιμές δείχνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στην Μεσογειακή Διατροφή (128).

2.6. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS 26.0 και Plink 1.9. Επιπλέον, όλα τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν την παρούσα εργασία συλλέχθηκαν από την έναρξη (baseline) της μελέτης iMPROVE. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση και οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες τιμές και ποσοστά. Για την εξέταση της κανονικότητας της κατανομής των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Kolmogorov – Smirnov, το τεστ Shapiro – Wilk και τα γραφήματα Q-Q plots.

2.6.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά

Αρχικά, αναλύθηκαν δεδομένα όπως το φύλο, η ηλικία και οι καπνιστικές συνήθειες, που αποτελούν τα περιγραφικά χαρακτηριστικών του δείγματος. Στην συνέχεια έγινε ανάλυση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, όπως βάρος, ύψος, ΔΜΣ, λιπώδης μάζα σώματος. Για τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ όσες δεν την ακολουθούν ως διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος - IQR].

2.6.2. Διατροφικά Πρότυπα & γενετικά δεδομένα

Για τον προσδιορισμό των διατροφικών προτύπων του δείγματος χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση PCA (Principal Component Analysis - Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών). Πρόκειται για μία στατιστική μέθοδο η οποία σκοπό έχει να δημιουργήσει ένα σύνολο νέων ασυσχέτιστων μεταβλητών, που αποτελούν γραμμικούς συνδυασμούς των αρχικών μεταβλητών από τις οποίες προέκυψαν. Το κριτήριο Kaiser – Meyer – Olkin (KMO) και Bartlett's Test ($p < 0,001$) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ των δεδομένων των διατροφικών συνηθειών που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση και βρέθηκε να ισούται με 0,726. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση θεωρούνται κατάλληλα όσο η τιμή του κριτηρίου KMO πλησιάζει την μονάδα. Η τεχνική της περιστροφής των αξόνων (varimax orthogonal rotation) χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των βέλτιστων ασυσχέτιστων προτύπων. Η τεχνική αυτή διευκολύνει τον ερευνητή στην ερμηνεία των κύριων συνιστωσών, όπου κάθε μια από τις συνιστώσες αποτελείται από μικρό αριθμό συντελεστών με μεγάλες απόλυτες τιμές. Αντίθετα, οι υπόλοιποι συντελεστές έχουν τιμές κοντά στο μηδέν.

Κάθε συνιστώσα πρέπει να ερμηνεύει περισσότερο την μεταβλητότητα στις συσχετίσεις παρά μια μεμονωμένη μεταβλητή. Για τον λόγο αυτό, για την επιλογή του

αριθμού των συνιστωσών που θα διατηρηθούν, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Kaiser, όπου η ιδιοτιμή των συνιστωσών eigen values πρέπει να είναι μεγαλύτερες από 1. Στην συνέχεια, η ερμηνεία των κύριων συνιστωσών βασίστηκε στους συντελεστές των γραμμικών σχέσεων (factor loadings) που έχει κάθε συνιστώσα με τις αρχικές μεταβλητές των διατροφικών συνηθειών, όπου βασίστηκε η ανάλυση. Οι συντελεστές αυτοί εξετάστηκαν τόσο ως προς τις απόλυτες τιμές τους όσο και ως προς τα πρόσημά τους. Οι υψηλότερες θετικές τιμές υποδεικνύουν ότι η εκάστοτε μεταβλητή συμβάλλει θετικά στην ερμηνεία του επιμέρους διατροφικού προτύπου (συνιστώσας). Για την ερμηνεία και τον χαρακτηρισμό των προτύπων που προέκυψαν, λήφθηκε υπόψη το υποκειμενικό κριτήριο, ότι δηλαδή κάθε διατροφικό πρότυπο (συνιστώσα) χαρακτηρίζεται κυρίως από εκείνες τις μεταβλητές των οποίων οι συντελεστές είναι $\geq |0,3|$. Στην περίπτωση που κάποια από τις αρχικές μεταβλητές εμφάνιζε σε παραπάνω από ένα πρότυπο τιμή συντελεστή $\geq |0,3|$, συμμετείχε στην ερμηνεία του προτύπου στο οποίο εμφάνιζε την μεγαλύτερη τιμή. Για κάθε μονάδα του δείγματος δημιουργήθηκε μια τιμή για κάθε μια από τις κύριες συνιστώσες που αποφασίστηκε να διατηρηθούν. Αυτό προέκυψε πολλαπλασιάζοντας, σε κάθε συνδυασμό αρχικών μεταβλητών σε μια κύρια συνιστώσα, την τιμή κάθε συντελεστή με την τιμή που έχει η συγκεκριμένη μονάδα για την αντίστοιχη μεταβλητή στο δείγμα.

Για τις γενετικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά SPSS και Plink 1.9. Τα ΜΝΠ εξετάστηκαν με βάση το προσθετικό μοντέλο – additive model. Δηλαδή, το β δείχνει τη μεταβολή του δείκτη ανά αλληλόμορφο (π.χ. Τ με Β = 0,11, για κάθε Τ ο δείκτης μεταβάλλεται κατά 0,11, άρα άμα είσαι ΤΤ $\rightarrow \beta = 0,11 \times 2 = 0,22$).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple Linear Regression) για να ελέγξουμε εάν περισσότερες από μία ανεξάρτητες μεταβλητές προβλέπουν την εκάστοτε εξαρτημένη μεταβλητή. Μεταβλητές που δεν προσέγγιζαν την κανονική κατανομή μετατράπηκαν σε λογαρίθμους. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη η μεταβλητή του ΔΜΣ (σε μορφή δεκαδικού λογαρίθμου - $\log \Delta \text{ΜΣ}$). Στην συνέχεια, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών που το διατροφικό πρότυπο με τους πολυμορφισμούς που εξήχθησαν από την βιβλιογραφική ανασκόπηση. Από το σύνολο των πολυμορφισμών επιλέχθηκαν όσοι υπήρχαν στα διαθέσιμα γονοτυπημένα δεδομένα της μελέτης. Ο αριθμός των εθελοντών για τους οποίους υπήρχαν γενετικά δεδομένα ήταν 154 άτομα (συνολικό δείγμα 202 εθελοντές).

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά

Κατά την έναρξη της μελέτης, το πλήθος των συμμετεχόντων των οποίων τα δεδομένα ήταν επαρκή και χρησιμοποιήθηκαν για την παρούσα ανάλυση ανήλθε στα 202 άτομα. Αναλυτικότερα, όπως φαίνεται και παρακάτω (πίνακας 5 και σχήμα 3), από το σύνολο του δείγματος, οι 59 ήταν άνδρες (29,2%) και οι 143 γυναίκες (70,8%). Επιπλέον, σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες η πλειοψηφία του δείγματος ήταν μη καπνιστές. Πιο συγκεκριμένα, από το σύνολο των ατόμων που δήλωσαν εάν καπνίζουν ή όχι (N=201) οι 50 ήταν καπνιστές, ενώ οι 151 μη καπνιστές.

Πίνακας 5. Στατιστικά στοιχεία σχετικά με το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες.

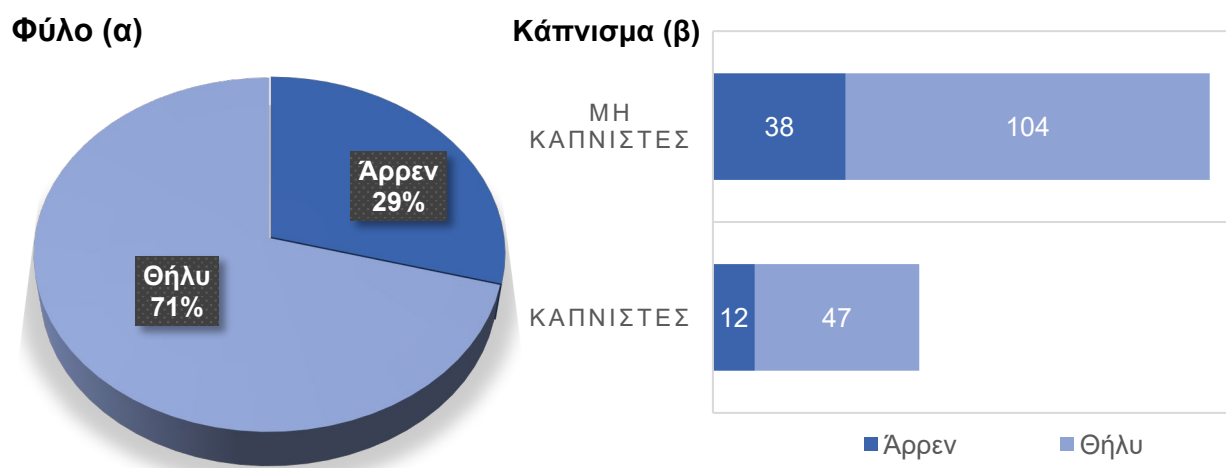
Μεταβλητή		Αριθμός στο δείγμα (N)	Ποσοστό επί του δείγματος
Φύλο		202	
Άρρεν		59	29,2 %
Θήλυ		143	70.8 %
Κάπνισμα		201	
Καπνίζοντες	Σύνολο	50	24.9 %
	<i>Άρρεν</i>	12	6,0 %
	<i>Θήλυ</i>	38	18.9 %
Μη καπνίζοντες	Σύνολο	151	75.1 %
	<i>Άρρεν</i>	47	23.4 %
	<i>Θήλυ</i>	104	51.7 %

Σύμφωνα με τα δεδομένα του πίνακα 6, το ηλικιακό εύρος των εθελοντών που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν 19 – 65 ετών. Σχετικά με την κατανομή του βάρους η διάμεσος του ήταν 86,1 kg, ενώ υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Με βάση τα ανθρωπομετρικά δεδομένα βάρους και ύψους των εθελοντών υπολογίστηκε ο ΔΜΣ. Η χαμηλότερη τιμή του ΔΜΣ που καταγράφηκε κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 25 kg/m², που αντιστοιχεί σε υπέρβαρο, ενώ η υψηλότερη τιμή ήταν 54,3 kg/m², που αντιστοιχεί σε παχυσαρκία 3^{ου} βαθμού. Ακόμη, το ποσοστό λιπώδους μάζας παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά για τα δύο φύλα ($p < 0,001$). Επιπλέον, στον πίνακα 6 γίνεται αναφορά για την μέση τιμή του MedDietScore, όπου στο σύνολο του δείγματος ήταν $30,85 \pm 3,88$, όμως δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

Πίνακας 6. Περιγραφικά χαρακτηριστικά αναφορικά με την ηλικία, τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις και το MedDietScore στο σύνολο του δείγματος αλλά και στα δύο φύλα.

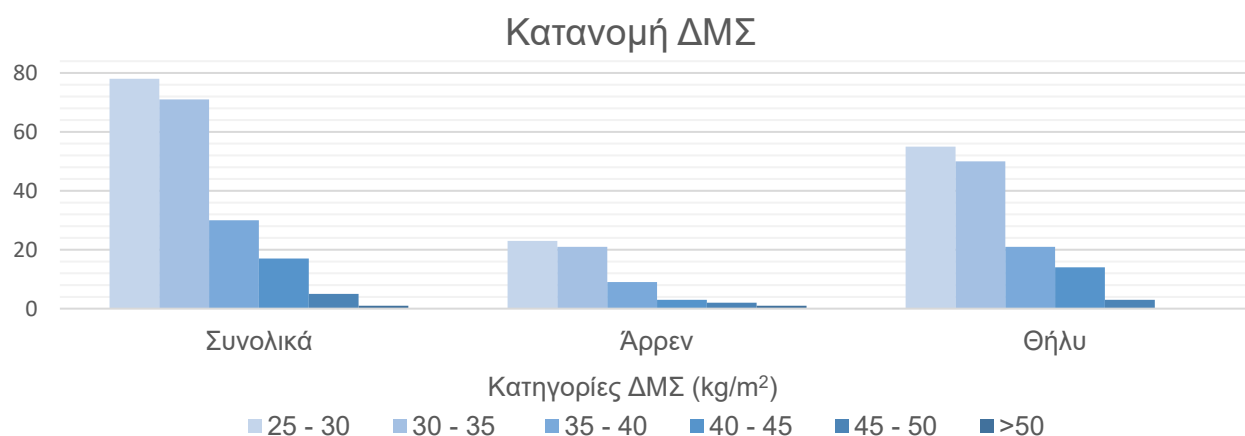
Μεταβλητή	Φύλο	Μέσος $\pm$ Τ.Α. Διάμεσος [IQR]	Μικρότερο	Μεγαλύτερο	p-Value
Ηλικία έτη	Σύνολο	47 [15]	19	65	$p > 0,05$
	Άρρεν	43,62 $\pm$ 10,55	23	63	
	Θήλυ	48 [13]	19	65	
Ύψος m	Σύνολο	1,65 [0,16]	1,49	1,97	$p < 0,001$
	Άρρεν	1,78 $\pm$ 0,07	1,63	1,97	
	Θήλυ	1,62 $\pm$ 0,06	1,49	1,82	
Βάρος kg	Σύνολο	87,1 [25,8]	57	178	$p < 0,001$
	Άρρεν	96,1 [25]	77	178	
	Θήλυ	82,1 [16]	57	140	
ΔΜΣ kg/m ²	Σύνολο	31,34 [6,9]	25,0	54,3	$p > 0,05$
	Άρρεν	30,92 [7,4]	25,2	54,3	
	Θήλυ	31,16 [6,2]	25,0	48,4	
Λιπώδης Μάζα %	Σύνολο	37,95 $\pm$ 7,8	16,4	52,7	$p < 0,001$
	Άρρεν	29,05 $\pm$ 5,70	16,4	43,8	
	Θήλυ	41,49 $\pm$ 5,57	28,8	52,7	
Λιπώδης Μάζα kg	Σύνολο	32,95 [13,3]	13,6	77,9	$p < 0,05$
	Άρρεν	28,5 [14,1]	13,6	77,9	
	Θήλυ	34,60 [11,6]	17,8	71,7	
MedDietScore	Σύνολο*	30,85 $\pm$ 3,88	20	42	$p > 0,05$
	Άρρεν*	30,29 $\pm$ 3,71	23	37	
	Θήλυ*	31,09 $\pm$ 3,64	20	42	

* Η ανάλυση αφορά μέρος του δείγματος (n=149, ♂: 49, ♀:100), οι υπόλοιπες μεταβλητές αφορούν το συνολικό δείγμα (n=202, ♂: 59, ♀:163). Οι μεταβλητές που παρουσιάζουν κανονική κατανομή περιγράφονται ως Μέσος $\pm$ Τυπική Απόκλιση (Τ.Α.), ενώ εκείνες με μη κανονική κατανομή περιγράφονται ως Διάμεσος [IQR - ενδοτεταρτημοριακό εύρος]. Για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δύο φύλων χρησιμοποιήθηκε το Mann – Whitney test.

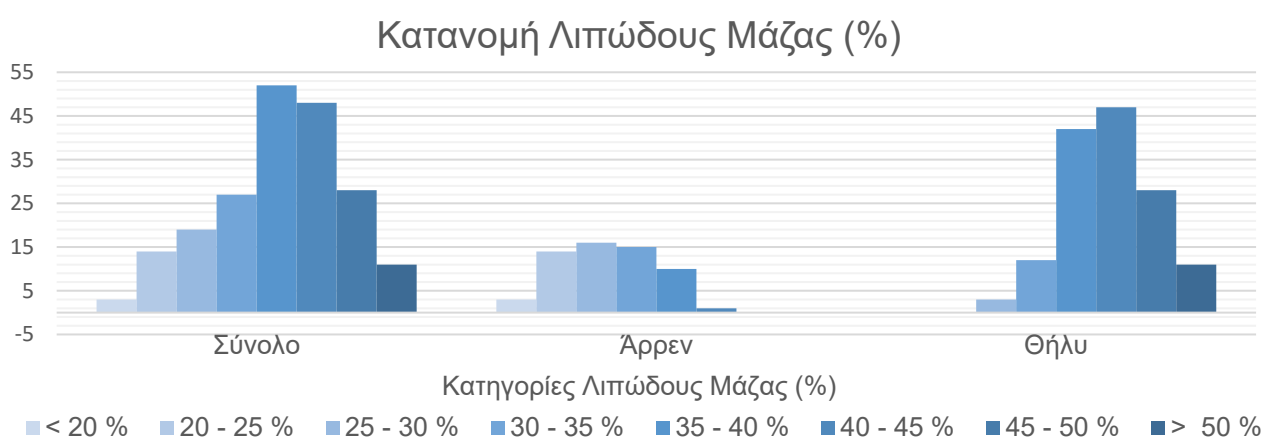


Σχήμα 2. Διαχωρισμός δείγματος βάσει φύλου (α) και καπνιστικών συνηθειών (β).

Στα σχήματα 3 και 4 παρουσιάζεται με σχηματική απεικόνιση η κατανομή του ΔΜΣ και του ποσοστού λίπους τόσο στο σύνολο του δείγματος, όσο και στα δύο φύλα.



Σχήμα 3. Κατανομή Δείκτη Μάζας Σώματος στο σύνολο του δείγματος και στα δύο φύλα.



Σχήμα 4. Κατανομή Λιπώδους Μάζας (%) στο σύνολο του δείγματος και στα δύο φύλα.

Πίνακας 7. Πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών.

Μεταβλητή	Φύλο	Διάμεσος [IQR]	p-value
Ενέργεια	Σύνολο	1943,97 [894,08]	
kcal/ ημέρα	Άρρεν	1844,49 [783,83]	p > 0,05
	Θήλυ	2010,5 [894,33]	
Υδατάνθρακες	Σύνολο	169,25 [98,37]	
γρ/ ημέρα	Άρρεν	147,51 [68,85]	p > 0,05
	Θήλυ	175,26 [97,97]	
Πρωτεΐνες	Σύνολο	68,09 [33,37]	
γρ/ ημέρα	Άρρεν	65,31 [33,14]	p > 0,05
	Θήλυ	69,43 [34,05]	
Λιπαρά	Σύνολο	121,36 [61,78]	
γρ/ ημέρα	Άρρεν	109,03 [55,98]	p > 0,05
	Θήλυ	125,34 [61,55]	
Οι μεταβλητές που παρουσιάζουν κανονική κατανομή περιγράφονται ως Μέσος ± Τυπική Απόκλιση (Τ.Α.), ενώ εκείνες με μη κανονική κατανομή περιγράφονται ως Διάμεσος [IQR - ενδοτεταρτημοριακό εύρος]. Για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των δύο φύλων χρησιμοποιήθηκε το Mann – Whitney test.			

Στον πίνακα 7 παρουσιάζονται οι διάμεσοι για τις μεταβλητές της ενεργειακής πρόσληψης, αλλά και της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών. Οι τιμές των

μεταβλητών αυτών δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή, ενώ δεν βρέθηκε και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.

3.2. Διατροφικά Πρότυπα & γενετικά δεδομένα

Πριν την εκτέλεση της PCA στα δεδομένα των FFQ έγινε ομαδοποίηση των 69 ερωτήσεων σε 32 ομάδες τροφίμων, όπως φαίνεται στον πίνακα 8, Μετά την ομαδοποίηση των μεταβλητών, η PCA οδήγησε στον εντοπισμό πέντε διατροφικών προτύπων που αντιστοιχούν στο 40,34% της συνολικής διακύμανσης του δείγματος. Οι υψηλότερες απόλυτες τιμές δείχνουν ότι η διατροφική παράμετρος συνεισφέρει περισσότερο στην ανάπτυξη του προτύπου, έτσι τα διατροφικά πρότυπα προέκυψαν ως εξής:

- Το «μικτό» πρότυπο, που ερμηνεύει το 14,75% της ολικής διακύμανσης της διατροφικής πρόσληψης, αποτελείται από γλυκά, μαγιονέζα, ραφιναρισμένα δημητριακά, αλμυρά και γλυκά σνακ, γλυκά ταψιού, μαγειρευτά, πατάτες, κοτόπουλο, λιπαρές ύλες και light προϊόντα. Κοινό χαρακτηριστικό τους είναι η αυξημένη περιεκτικότητα σε ενέργεια προερχόμενη από λίπος και σάκχαρα.
- Το «Μεσογειακού τύπου» πρότυπο, που ερμηνεύει το 9,88% της ολικής διακύμανσης της διατροφικής πρόσληψης, αποτελείται από τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, γαλακτοκομικά, αυγά, μη ραφιναρισμένα δημητριακά, μεγάλα ψάρια, ελαιόλαδο, και αποξηραμένα φρούτα.
- Το πρότυπο της «ταβέρνας», που ερμηνεύει το 6,26% της ολικής διακύμανσης της διατροφικής πρόσληψης, αποτελείται από τρόφιμα που συχνά καταναλώνεται εκτός σπιτιού, όπως θαλασσινά, τηγανητές πατάτες, πίτες, κόκκινο κρέας και αλκοόλ.
- Το «παραδοσιακό» πρότυπο, που ερμηνεύει το 4,96% της ολικής διακύμανσης της διατροφικής πρόσληψης, αποτελείται από όσπρια, παραδοσιακές συνταγές, όπως το σπανακόρυζο και τα λαδερά (αρακάς, φασολάκια), καθώς και λουκάνικα, μπίικον και καφεϊνούχα ροφήματα.
- Το «υψηλό σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων» πρότυπο, που ερμηνεύει το 4,49% της ολικής διακύμανσης της διατροφικής πρόσληψης, αποτελείται από ελιές, μικρά ψάρια, ξηρούς καρπούς και χυμό φρούτων.

Το κριτήριο Kaiser – Meyer – Olkin (ΚΜΟ) χρησιμοποιήθηκε, όπως αναφέρθηκε, για να αξιολογήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών επιλογών των εθελοντών και βρέθηκε να ισούται με 0,72, όπως αυτό φαίνεται και στον πίνακα 8.

Πίνακας 8. Δείκτης ΚΜΟ ανάλυσης κατόπιν ομαδοποίησης

ΚΜΟ and Bartlett's Test			
Kaiser-Meyer-Olkin Κριτήριο Επάρκειας του Δείγματος			0,72
Bartlett's Test	Χ ²		1532,865
Σφαιρικότητας	Διαφορά (df)		496
	Σημαντικότητα (Sig.)		0,000

Πίνακας 9. Μέση πρόσληψη και φορτίσεις περιστρεφόμενων στοιχείων της ανάλυσης PCA

Στοιχεία	Ομάδες Τροφίμων	Μέση Πρόσληψη Διάμεσος [IQR]	Συνιστώσες				
			1	2	3	4	5
Κρουασάν, γκοφρέτα, κέικ, μπισκότα	Γλυκά	5,2 [11,56]	0,705				
Σοκολάτα		12,86 [8,86]					
Πάστα, τάρτα		10,00 [10,00]					
Παγωτό, milkshakes, κρέμα, ρυζόγαλο		7,67 [24,64]					
Μαγιονέζα, σως	Μαγιονέζα	1,11 (2,03)	0,663				
Λευκό ψωμί/ τοστ	Ραφιναρισμένα δημητριακά	19,29 [17,29]	0,642				
Δημητριακά/ μπάρες δημητριακών		4,29 [4,29]					
Ρύζι άσπρο		10,53 [23,32]					
Ζυμαρικά/ αποφλοιωμένο κριθάρι		9,33 [30,00]					
Ψωμί burger		3,00 (10,44)					
Πατατάκια, ποπ-κορν	Αλμυρά σνακ	4,67 [4,67]	0,628				
Κράκερ		1,33 [4,29]					
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη	Γλυκά σνακ	1,07 [4,67]	0,596				
Αναψυκτικά		28,70 (72,42)					
Γλυκά του κουταλιού, κομπόστα φρούτων, ζελέ φρούτων		7,59 (16,85)					
Γλυκά ταψιού	Γλυκά ταψιού	10,00 [10,00]	0,585				
Παστίτσιο/ μουσακάς/ παπουτσάκια	Μαγειρευτά	10,00 [10,00]	0,492				
Πατάτες βραστές/ ψητές/ πουρές	Πατάτες (πλην τηγανητών)	11,53 [25,54]	0,469				
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη)	Κοτόπουλο	32,14 [0,00]	0,387				
Σπορέλαιο	Λιπαρές ύλες	3,24 (8,10)	0,375				
Μαργαρίνη		1,04 (2,46)					
Βούτυρο		0,50 [1,00]					
Μαγιονέζα light	Light τρόφιμα	0,72 (1,84)	0,366				
Αλλαντικά light		2,00 [6,43]					
Αναψυκτικά light		22,00 [70,71]					
Λουκάνικο/ μπέικον	Λουκάνικο/ μπέικον	1,09 (1,46)				-0,342	
Ντομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά	Λαχανικά	64,29 [42,86]	0,642				
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (ωμά)		34,29 [34,29]					
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκι		21,42 [14,76]					

Χόρτα, σέλινο, σπανάκι (βρασμένα)		6,00 [13,29]				
Πλήρες γάλα/ γιαούρτι		43,46 (71,27)				
Χαμηλό σε λίπος γάλα/ γιαούρτι	Γαλακτοκομικά	51,43 [154,29]	0,565			
Λευκό τυρί (π.χ. φέτα)		6,43 [17,29]				
Αυγό (βραστό, τηγανητό, ομελέτα)	Αυγά	10,71 [7,38]	0,563			
Πορτοκάλι		36,43 [97,95]				
Μήλο, αχλάδι		30,00 [80,67]				
Μπανάνα	Φρούτα	21,43 [57,62]	0,528			
Άλλα χειμερινά φρούτα		32,14 [86,43]				
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα		32,14 [64,29]				
Ολικής άλεσης ψωμί/ φρυγανιά	Μη ραφινάρισμένα δημητριακά	19,29 [17,29]	0,443			
Καστανό ρύζι		6,72 (14,73)				
Ζυμαρικά ολικής άλεσης		8,55 (15,61)				
Μεγάλα ψάρια	Μεγάλα ψάρια	10,00 [22,14]	0,428			
Ελαιόλαδο	Ελαιόλαδο	45,00 [45,00]	0,349			
Αποξηραμένα φρούτα	Αποξηραμένα φρούτα	3,36 (6,89)	0,331			
Καφές	Καφεϊνούχα ροφήματα	240,00 [240,00]		- 0,505		
Τσάι/ άλλα αφεψήματα		16,00 [51,43]				
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρια, γαρίδες)	Θαλασσινά	10,00 [10,00]		0,684		
Τηγανητές πατάτες	Πατάτες τηγανητές	4,83 [15,54]		0,648		
Σπιτικές πίτες (π.χ. τυρί, σπανάκι)	Πίτες	10,00 [0,00]		0,511		
Πίτες (άλλες, εκτός σπιτιού)		10,00 [10,00]				
Μοσχάρι (μπριζόλα, φιλέτο)		10,00 [22,14]				
Μπιφτέκι, κεφτεδάκια, κιμάς	Κόκκινο κρέας	25,71 [17,71]		0,499		
Χοιρινό (μπριζόλα, φιλέτο)		10,00 [22,14]				
Αρνί, κατσίκι, κυνήγι, παιδάκια		5,84 (13,84)				
Αλκοολούχα ποτά	Αλκοόλ και μπίρα	2,00 [6,43]		0,399		
Μπίρα		16,00 [51,43]				
Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα)	Όσπρια	64,29 [44,29]		0,698		
Σπανακόρυζο, λαχανόρυζο	Παραδοσιακά Ελληνικά φαγητά	16,67 [53,57]		0,695		
Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρα		42,86 [29,52]				
Ελιές	Ελιές	1,00 [3,21]			0,643	
Μικρά ψάρια	Μικρά ψάρια	10,00 [32,14]			0,585	
Ξηροί καρποί	Καρποί	3,33 [28,81]			0,342	
Χυμοί φρούτων	Χυμοί	16,00 [51,43]			0,307	
% της διακύμανσης		14,75	9,88	6,26	4,96	4,49

Οι γενετικές αναλύσεις που παρατίθενται αφορούν 10 πολυμορφισμούς με διαθέσιμα δεδομένα στην μελέτη μας και παρουσιάζονται στον πίνακα 10. Από τους συνολικούς που βρέθηκαν μετά από την ανασκόπηση στην βιβλιογραφία, που είτε σχετίζονταν με ανθρωπομετρικούς δείκτες είτε με διατροφικές συμπεριφορές και πρότυπα. οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που επιλέχθηκαν με βάση την ανασκόπηση στην βιβλιογραφία. Αναλυτικότερα, δίνονται πληροφορίες σχετικά με το γονίδιο και την θέση

που βρίσκονται, τα αλληλόμορφα επίδρασης και την συχνότητά τους, καθώς και την συχνότητα του ελάσσονος αλληλομόρφου όπως προκύπτουν από την βάση Ensembl.

Πίνακας 10. Πληροφορίες μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (ΜΝΠ) που μελετήθηκαν

ΜΝΠ	Γονίδιο	Θέση	Αλληλόμορφα	Αλληλ. επίδρασης	MAF*	Γονότυποι και συχνότητες (Ensembl)			MAF δείγματος
rs3101336	NEGR1	1:72285502	T>C	C	0,359	T T: 0,113	C C: 0,396	C T: 0,491	0,006
rs10195252	GRB14	2:164656581	T>C	T	0,442	T T: 0,310	C C: 0,195	C T: 0,495	0,030
rs10968576	LRRN6C	9:28414341	A>G	G	0,302	A A: 0,499	A G: 0,398	G G: 0,103	0,041
rs925946	BDNF	11:27645655	T>A /T>C /T>G	T	0,285	T T: 0,095	G G: 0,525	G T: 0,380	0,096
rs4771122	MTIF3	13:27446043	G>A /G>C /G>T	G	0,260	G G: 0,068	A A: 0,547	A G: 0,386	0,088
rs1421085	FTO	16:53767042	T>C	T	0,432	T T: 0,360	C C: 0,225	C T: 0,416	0,385
rs1121980	FTO	16:53775335	G>A /G>C	A	0,443	G G: 0,346	A A: 0,233	A G: 0,421	0,398
rs11642841	FTO	16:53811575	C>A /C>G	C	0,408	C C: 0,384	A A: 0,199	A C: 0,417	0,080
rs17782313	MC4R	18:60183864	T>A /T>C	C	0,240	T T: 0,581	C C: 0,060	C T: 0,360	0,137
rs11084753	KCTD15	19:33831232	A>C /A>G /A>T	G	0,324	A A: 0,089	A G: 0,469	G G: 0,441	0,132

ΜΝΠ: μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός, Αλληλόμορφο επίδρασης (Effect allele), MAF: Minor Allele Frequency.
 * Χρησιμοποιήθηκε το MAF που εμφανίζεται στον ευρωπαϊκό πληθυσμό (EUR), όπου ανήκει και το δείγμα της μελέτης iMPROVE.
 Τα δεδομένα ανακτήθηκαν από την βάση Ensembl.

Πίνακας 11. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ και του Δείκτη Μάζας Σώματος (logΔΜΣ).

ΜΝΠ	Αλληλόμορφο	Beta	p-Value
rs3101336	T	-0,004	0,938
rs10195252	C	0,003	0,888
rs10968576	G	-0,032	0,129
rs925946	T	0,017	0,157
rs4771122	G	-0,020	0,169
rs1421085	C	0,002	0,691
rs1121980	A	0,002	0,722
rs11642841	A	-0,002	0,855
rs17782313	C	0,019	0,066
rs11084753	A	0,015	0,138

Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο.

Στον πίνακα 11 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης για το σύνολο των πολυμορφισμών (ΜΝΠ) του πίνακα 10. Ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε ο ΔΜΣ (σε μορφή δεκαδικού λογαρίθμου – logΔΜΣ), ενώ ως ανεξάρτητη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκαν τα ΜΝΠ. Η ανάλυση αυτή είχε ως στόχο να ελέγξει εάν κάθε ένας από τους πολυμορφισμούς μπορεί να προβλέψει την διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής, μετά από διόρθωση για την ηλικία και το φύλο. Παρατηρώντας τα αποτελέσματα του πίνακα 11, καμία από τις ανεξάρτητες μεταβλητές ότι δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Στον πίνακα 12 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του logΔΜΣ, μετά από διόρθωση

για το φύλο και την ηλικία. Παρατηρούμε ότι η προσκόλληση στο «μικτό» πρότυπο σχετίζεται θετικά με το $\log\Delta\text{ΜΣ}$, μετά από προσαρμογή για τους συγχυτικούς παράγοντες φύλο και ηλικία ($\beta=0,019$, $p<0,001$).

Πίνακας 12. Συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του $\Delta\text{ΜΣ}$ ($\log\Delta\text{ΜΣ}$).

ΜΝΠ	Beta	SE	p-Value
«Μικτό» πρότυπο	0,019	0,005	<0,001
«Μεσογειακού τύπου» πρότυπο	-0,003	0,005	0,497
Πρότυπο «ταβέρνας»	0,005	0,005	0,286
«Παραδοσιακό» πρότυπο	-0,005	0,005	0,235
Πρότυπο «υψηλό σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων»	-0,006	0,005	0,212
Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο.			

Στον πίνακα 13 βλέπουμε τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που έγινε για τους πολυμορφισμούς του πίνακα 10 και τα διατροφικά πρότυπα. Ως εξαρτημένη μεταβλητή θέσαμε κάθε ένα από τα 5 διατροφικά πρότυπα που εξήχθησαν από την PCA, ενώ ως ανεξάρτητη μεταβλητή τα ΜΝΠ. Τα αποτελέσματα δείχνουν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση του *rs10195252* με το «μικτό» πρότυπο (1^ο: $\beta=1,985$ και $p=0,049$) και το «υψηλό σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων» (5^ο: $\beta=69,23$ και $p=0,013$). Επιπλέον, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση φάνηκε να έχει το «Μεσογειακού τύπου» πρότυπο με τους πολυμορφισμούς *rs925946* ($\beta=28,68$ και $p=0,043$) και *rs17782313* ($\beta=34,79$ και $p=0,004$). Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των εξεταζόμενων πολυμορφισμών με το «παραδοσιακό» και το πρότυπο της «ταβέρνας».

Όπως είδαμε στον πίνακα 13 βρέθηκαν συσχετίσεις κάποιων ΜΝΠ με κάποια διατροφικά πρότυπα. Παρόλα αυτά η σχέση αυτή ενδέχεται να επηρεάζεται από το κάθε ένα από τα διατροφικά πρότυπα, ως μεσολαβητής (mediator). Επομένως, πραγματοποιήσαμε έλεγχο συσχετίσεων μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ στον $\Delta\text{ΜΣ}$ ($\log\Delta\text{ΜΣ}$) με διόρθωση για φύλο, ηλικία, αλλά και κάθε ένα από τα διατροφικά πρότυπα, όπως φαίνεται στον πίνακα 14. Από τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι ο *rs17782313* παρουσιάζει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με το $\log\Delta\text{ΜΣ}$ ($\beta=0,021$ και $p=0,038$), μετά από διόρθωση για το φύλο, την ηλικία και το «μικτό» πρότυπο. Ενώ, δεν βρέθηκε άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση στα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής.

Τέλος, μελετήθηκε η αλληλεπίδραση του *MC4R rs17782313* και του «μικτού» προτύπου στο $\Delta\text{ΜΣ}$ ($\log\Delta\text{ΜΣ}$), φανερώνοντας, ωστόσο, μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\beta=-4,149\text{e-}05$, $p=0,7435$).

Πίνακας 13. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ και των διατροφικών προτύπων.

ΜΝΠ	Αλληλόμορφο	«Μικτό» πρότυπο		«Μεσογειακού τύπου» πρότυπο		Πρότυπο «ταβέρνας»		«Παραδοσιακό» πρότυπο		Πρότυπο «υψηλό σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων»	
		Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value
rs3101336	T	-22,52	0,711	-65,99	0,281	114,6	0,095	4,04	0,948	-5,139	0,931
rs10195252	C	56,6	0,049	-27,07	0,352	60,75	0,062	4,5	0,879	69,23	0,013
rs10968576	G	-5,774	0,817	15,79	0,528	-18,18	0,519	21,8	0,391	-9,028	0,708
rs925946	T	8,23	0,562	28,68	0,043	17,25	0,282	-1,719	0,906	-12,84	0,350
rs4771122	G	16,54	0,346	4,372	0,805	-21,59	0,276	12,06	0,502	20,07	0,238
rs1421085	C	-8,738	0,205	11,16	0,107	4,954	0,526	-1,702	0,810	-8,364	0,211
rs1121980	A	-9,231	0,185	11,62	0,096	4,049	0,608	-0,808	0,910	-6,971	0,302
rs11642841	A	-1,159	0,946	-19,05	0,271	8,582	0,660	-4,451	0,801	16,5	0,324
rs17782313	C	-12,38	0,306	34,79	0,004	-4,991	0,716	-3,843	0,757	-11,01	0,348
rs11084753	A	-12,33	0,334	17,08	0,183	8,151	0,573	-0,124	0,992	-8,055	0,516
Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία και φύλο.											

Πίνακας 14. Συσχετίσεις μεταξύ των εξεταζόμενων ΜΝΠ με το ΔΜΣ (logΔΜΣ).

ΜΝΠ	Αλληλόμορφο	«Μικτό» πρότυπο		«Μεσογειακού τύπου» πρότυπο		Πρότυπο «ταβέρνας»		«Παραδοσιακό» πρότυπο		Πρότυπο «υψηλό σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων»	
		Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value	Beta	p-Value
rs3101336	T	-0,0004	0,994	-0,005	0,927	-0,003	0,954	-0,004	0,942	0,004	0,934
rs10195252	C	-0,006	0,811	0,003	0,897	0,004	0,87	0,004	0,878	0,007	0,780
rs10968576	G	-0,031	0,135	-0,032	0,132	-0,032	0,128	-0,030	0,148	-0,032	0,125
rs925946	T	0,0156	0,185	0,018	0,145	0,017	0,153	0,017	0,159	0,016	0,171
rs4771122	G	-0,023	0,113	-0,020	0,171	-0,021	0,165	-0,020	0,187	-0,020	0,188
rs1421085	C	0,004	0,514	0,002	0,675	0,002	0,686	0,002	0,706	0,002	0,740
rs1121980	A	0,004	0,534	0,002	0,706	0,002	0,718	0,002	0,729	0,002	0,764
rs11642841	A	-0,002	0,862	-0,002	0,844	-0,003	0,859	-0,003	0,838	-0,002	0,896
rs17782313	C	0,021	0,038	0,020	0,055	0,019	0,067	0,018	0,070	0,018	0,074
rs11084753	A	0,018	0,089	0,016	0,133	0,016	0,138	0,016	0,139	0,016	0,148
Το μοντέλο διορθώθηκε για τους παράγοντες ηλικία, φύλο και κάθε ένα από τα διατροφικά πρότυπα (1-5)											

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

Η παρούσα εργασία, μέρος της μελέτης iMPROVE, εστιάζει στην διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διατροφικών προτύπων και γενετικού υποβάθρου σε 202 ενήλικες Έλληνες με υπέρβαρο/παχυσαρκία. Συνολικά, παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των διερευνώμενων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών, της προσκόλλησης σε συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα και του ΔΜΣ, με κύρια ευρήματα να αφορούν στο «Μικτό» και το «Μεσογειακό» πρότυπο.

Από την ανάλυση των διατροφικών προτύπων, με την χρήση της PCA, εξήχθησαν 5 a posteriori διατροφικά πρότυπα, αναλυτικότερα: (α) το «μικτό» πρότυπο, (β) το «μεσογειακού τύπου» πρότυπο, (γ) το πρότυπο της «ταβέρνας», (δ) το «παραδοσιακό» πρότυπο, και (ε) το πρότυπο «υψηλό σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων». Αξίζει να επισημανθεί ότι το «μικτό» διατροφικό πρότυπο περιέχει μεγάλη ποικιλία επεξεργασμένων τροφίμων, υψηλής περιεκτικότητας σε σάκχαρα και λιπαρά, ενώ παράλληλα περιέχει και τρόφιμα χαμηλών λιπαρών, κοτόπουλο και πατάτες. Έτσι, φαίνεται να συνδυάζει ένα δυτικού τύπου πρότυπο με την περιστασιακή «προσεγγμένη» διατροφή των ενήλικων Ελλήνων με υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Ιδιαίτερη απήχηση στο δείγμα της μελέτης μας είχε το «μεσογειακού τύπου» πρότυπο, το οποίο σε συνδυασμό με τα δεδομένα του MedDietScore, επιβεβαιώνει την αυξημένη επιρροή της Μεσογειακής Διατροφής στην κουλτούρα των Ελλήνων.

Η παρούσα μελέτη, καθώς και η πλειοψηφία των μελετών πάνω σε διατροφικά πρότυπα ατόμων με υπέρβαρο ή παχυσαρκία καταλήγουν στην εξαγωγή προτύπων με κοινά χαρακτηριστικά, όπως το «δυτικού» και «μεσογειακού» τύπου πρότυπο (131–133). Παρόμοια πρότυπα εξήχθησαν στην μελέτη των Roman και συνεργατών σε άτομα με παχυσαρκία, όπου η διατροφική συμπεριφορά του δείγματος αποτυπώθηκε σε 3 διατροφικά πρότυπα, το «αυξημένο σε κόκκινο κρέας/λιπαρά», το «δυτικό» και το «συνετό», με το τελευταίο να έχει κοινά χαρακτηριστικά με το «μεσογειακό» πρότυπο (130). Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η προσκόλληση σε ένα «μεσογειακού» τύπου πρότυπο σχετίζεται με μείωση του ΔΜΣ (131), αυτό δεν συνεπάγεται ότι αποτελεί διατροφική συνήθεια αποκλειστικά των νορμοβαρών ατόμων, καθώς μπορεί να έχει αυξημένη ενεργειακή πυκνότητα. Αναλυτικότερα, σε μελέτη των Φαρμάκη et al. σε δείγμα ατόμων με υπέρβαρο/ παχυσαρκία, διατροφικό πρότυπο αποτελούμενο από φρούτα, λαχανικά και ελαιόλαδο είχε θετική συσχέτιση με τον ΔΜΣ. Παρόλα αυτά, η μελέτη αυτή

διαφέρει στον σχεδιασμό, καθότι το δείγμα της αποτελούνταν από απομακρυσμένο πληθυσμό της Κρήτης μέσης ηλικίας 61 ± 6 (136).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην διατροφική συμπεριφορά των συμμετεχόντων συμπεριλαμβάνεται και η κατανάλωση φαγητού και ποτού εκτός σπιτιού (πρότυπο «ταβέρνας»). Το πρότυπο αυτό αποτελεί χαρακτηριστική διατροφική συμπεριφορά των Ελλήνων, συνδυάζοντας το φαγητό με κοινωνικές επαφές. Στο συγκεκριμένο πρότυπο παρατηρήθηκε αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, τηγανητών τροφίμων (θαλασσινά και πατάτες) και αλκοόλ. Αντιστοίχως, το πρότυπο της «Ελληνικής καφετέριας/ ταβέρνας» βρέθηκε και στην μελέτη των Φαρμάκη *et al.* σε δείγμα Ελλήνων σε απομακρυσμένη περιοχή της Κρήτης (136). Το πρότυπο αυτό αποτελούνταν από καφέ, αλκοόλ, ελιές και τηγανητές πατάτες και φάνηκε να σχετίζεται με αύξηση του ΔΜΣ, αποδεικνύοντας τη σχέση αυτού του προτύπου με τη παχυσαρκία. Παρόλα αυτά οι επιμέρους κατηγορίες τροφίμων στο πρότυπο της «ταβέρνας» φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά το ΔΜΣ. Αναλυτικότερα, θετική είναι η συσχέτιση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος με τον ΔΜΣ (145,149), αλλά και με την κατανάλωση τροφίμων εκτός σπιτιού (151–153), όπως φαίνεται από άλλες μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Bhutani *et al.* για κάθε γεύμα που καταναλώνεται εκτός σπιτιού, είτε γρήγορο φαγητό, είτε σε εστιατόριο, σχετίζεται με αύξηση 0,8 και 0,6 kg/m², αντίστοιχα (153).

Η επιλογή των γενετικών τόπων που αξιολογήθηκαν στην παρούσα μελέτη έγινε με βάση βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την πιθανή συσχέτισή τους με δείκτες υπέρβαρου/ παχυσαρκίας, όπως ο ΔΜΣ. Στη συγκεκριμένη μελέτη, δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διερευνώμενων ΜΝΠ και του ΔΜΣ, όταν διορθώθηκε για φύλο και ηλικία. Αντιθέτως, τόσο πολυμορφισμοί στο γονίδιο *FTO*, όσο και σε γονίδια όπως στο *MC4R* και το *BDNF* έχουν συσχετιστεί με τον ΔΜΣ (77,80,83). Παραδείγματος χάριν, σύμφωνα με πρόσφατη μετα-ανάλυση οι φορείς του T (TG/TT) αλληλομόρφου στον *BDNF rs925946* εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές ΔΜΣ συγκριτικά με τους ομόζυγους στο G ($\beta=0,16$, $P_{\text{heterogeneity}} < 0,001$) (80). Πιθανή εξήγηση στην απουσία στατιστικά σημαντικών ευρημάτων αποτελεί το μικρό μέγεθος δείγματος που χρησιμοποιήθηκε στις αναλύσεις μας.

Στην συνέχεια διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση των εξεταζόμενων πολυμορφισμών με την προσκόλληση στα διατροφικά πρότυπα που εξήχθησαν από τον παρόντα πληθυσμό. Από τα αποτελέσματα αυτά, βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση του *rs10195252 (GRB14/COBLL1)* με το «μικτό» πρότυπο (C: $\beta=56,6$, $p=0,049$), υποδηλώνοντας ότι τα ομόζυγα άτομα για το αλληλόμορφο C φαίνεται να έχουν

μεγαλύτερη προσκόλληση σε ένα πρότυπο αυξημένης περιεκτικότητας σε λιπαρά και σάκχαρα, συγκριτικά με τους ομόζυγους στο αλληλόμορφο T. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με την μελέτη των Nettleton et al., όπου οι ομόζυγοι στο αλληλόμορφο T συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη κατανάλωση υγιεινών τροφίμων όπως φρούτα, λαχανικά και μη ραφιναρισμένα δημητριακά και μικρότερη κατανάλωση τροφίμων όπως γλυκά, τηγανητές πατάτες και αναψυκτικά, σε σχέση με τους CC (159). Αξιοσημείωτο είναι ότι το γονίδιο *GRB14*, εμπλέκεται σε μεταβολικά μονοπάτια, όπως στην ρύθμιση σηματοδότησης της ινσουλίνης. Σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της έκφρασης του γονιδίου *GRB14* σε ΜΥΟ άτομα μετά από πρόσληψη βάρους μέσω αυξημένης πρόσληψης ενέργειας (177). Επομένως, η προτίμηση της κατανάλωσης τροφίμων υψηλών σε ενέργεια και σάκχαρα ενδεχομένως να σχετίζεται με την μείωση της σηματοδότησης της ινσουλίνης. Τέλος, η ερμηνεία αυτή έρχεται σε συμφωνία με την συσχέτιση του ίδιου πολυμορφισμού, *rs10195252*, με την προσκόλληση στο πρότυπο «πλούσιο σε ακόρεστα λιπαρά και χυμό φρούτων», το οποίο αποτελείται από αυξημένη ενέργεια προερχόμενη από λιπαρά και σάκχαρα ($\beta=69,23$, $p=0,013$).

Επιπροσθέτως, με την προσκόλληση στο «μεσογειακού τύπου» πρότυπο συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά ο *BDNF rs925946* (T: $\beta=28,68$, $p=0,043$) και ο *MC4R rs17782313* (C: $\beta=34,79$ $p=0,004$). Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, το γονίδιο *BDNF* εμπλέκεται μέσω του εγκεφάλου στον έλεγχο πρόσληψης τροφής, όπου φαίνεται να δρα μειώνοντας την όρεξη. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η προσκόλληση σε ένα μεσογειακό πρότυπο διατροφής, πλούσιο σε ακόρεστα λιπαρά, πολυφαινόλες και αντιοξειδωτικά, επιφέρει θετικά οφέλη στον εγκέφαλο και στην αύξηση του *BDNF* (178). Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να συνδέουν τον *rs925946* με διατροφικές συνήθειες ενηλίκων. Η συσχέτιση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με την πρόσληψη γαλακτοκομικών και ασβεστίου σε παιδιών και εφήβων (179), ταιριάζει με την ύπαρξη συσχέτισης με το «μεσογειακό» πρότυπο της παρούσας μελέτης, μιας και τα γαλακτοκομικά συμπεριλαμβάνονται σε αυτό. Ακολούθως, αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα σε σχέση με τον *rs17782313*, σε μελέτη 188 υγιών ενήλικων με παχυσαρκία, παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με γονότυπο CC είχαν μικρότερη προσκόλληση στο «υγιεινό διατροφικό πρότυπο» σε σχέση με τον γονότυπο TT, παρόλα αυτά η συσχέτιση αυτή δεν παρατηρήθηκε στους άντρες (160). Η προσκόλληση στο διατροφικό αυτό πρότυπο αξιολογήθηκε με βάση το σκορ HEI-2015, σύμφωνα με το οποίο η κατανάλωση τροφίμων όπως φρούτων, λαχανικών, θαλασσινών, δημητριακών ολικής σχετίζονται με μεγαλύτερες τιμές του σκορ. Επιπλέον, οι Park et al. έδειξαν ότι οι

φορείς του αλληλομόρφου C συσχετίστηκαν μεγαλύτερη κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και μικρότερη κατανάλωση φρούτων (180). Η διαφορά μεταξύ των υπολοίπων σε σχέση με την παρούσα μελέτη ενδέχεται να οφείλεται στο μικρό μέγεθος δείγματος.

Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με σκοπό την εύρεση συσχετίσεων μεταξύ των διατροφικών προτύπων και του $\log\Delta\text{ΜΣ}$, με διόρθωση σε φύλο και ηλικία. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης αυτής βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του «μικτού» προτύπου και του $\log\Delta\text{ΜΣ}$ ($\beta=0,019$, $p<0,001$). Το πρότυπο αυτό φέρει κοινά χαρακτηριστικά με το δυτικό πρότυπο, δηλαδή την αυξημένη περιεκτικότητα σε ενέργεια προερχόμενη από λίπος και σάκχαρα. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι η προσκόλληση σε ένα δυτικό πρότυπο διατροφής σχετίζεται με αύξηση του $\Delta\text{ΜΣ}$. Στη συνέχεια, έγινε έλεγχος της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των επιλεγμένων γενετικών πολυμορφισμών και της μεταβολής του $\Delta\text{ΜΣ}$ ($\log\Delta\text{ΜΣ}$), μετά από διόρθωση για κάθε πρότυπο, φύλο και ηλικία. Η μοναδική στατιστικά σημαντική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ήταν μεταξύ του $\log\Delta\text{ΜΣ}$ με τον *rs17782313* (*BDNF*), όπου κάθε αλληλόμορφο C σχετίζεται με αύξηση του $\log\Delta\text{ΜΣ}$ κατά 0,021, μετά από διόρθωση στους παράγοντες φύλο, ηλικία και το «μικτό» (1^ο) πρότυπο ($\beta= 0,21$, $p=0,038$). Αντίστοιχα, σε μετα-ανάλυση των Υυ και συνεργατών παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με γονότυπο CC είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για παχυσαρκία και υψηλότερες τιμές $\Delta\text{ΜΣ}$, σε σχέση με τους γονότυπους TC/TT (77).

Τέλος, αξιολογήσαμε την αλληλεπίδραση του «μικτού» προτύπου και του *rs17782313* στην διακύμανση του $\log\Delta\text{ΜΣ}$, όπου δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με την μελέτη των Mousavizadeh et al., όπου δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ του «ανθυγιεινού» προτύπου και του *rs17782313* με την γενική παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ}\geq 30 \text{ kg/m}^2$) (181). Το ανθυγιεινό πρότυπο αποτελούνταν από αυξημένη πρόσληψη τηγανητών και επεξεργασμένων τροφίμων, σάλτσες, γλυκά, ζάχαρη, βούτυρα, κόκκινο κρέας, αυγά και κρέατα οργάνων. Σε αντίθεση με το «ανθυγιεινό» πρότυπο, στην ίδια μελέτη, στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση φάνηκε μεταξύ του «υγιεινού» προτύπου και του *rs17782313* με την γενετική παχυσαρκία. Το «υγιεινό» πρότυπο αποτελούνταν από όσπρια, ξηρούς καρπούς και σπόρους, γαλακτοκομικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, υγρά έλαια, λαχανικά, φρούτα, ψάρια και πουλερικά.

Για την ορθή αξιολόγηση των ευρημάτων είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψη ορισμένοι περιορισμοί. Αρχικά, ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης iMPROVE (κλινική δοκιμή) καθόρισε το μέγεθος του δείγματος, το οποίο ήταν μικρότερο από το επιθυμητό για τις αναλύσεις της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, κατά την περίοδο των αναλύσεων

αυτών δεν είχαμε διαθέσιμα γενετικά δεδομένα για το σύνολο των εθελοντών (154 από τους 202). Τέλος, οι πολυμορφισμοί για τους οποίους έγιναν αναλύσεις επιλέχθηκαν με βάση την διαθεσιμότητά τους στα δεδομένα της μελέτης.

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να επιβεβαιώνεται η επίδραση των εξεταζόμενων πολυμορφισμών στα γονίδια *BDNF*, *MC4R* και *GRB14* στην διατροφική πρόσληψη και στον ΔΜΣ του δείγματος. Από την διερεύνηση της αλληλεπίδρασης των υπό εξέταση πολυμορφισμών στα διατροφικά πρότυπα βρέθηκε θετική συσχέτιση του *GRB14 rs10195252* με το «μικτό» πρότυπο, ενώ με το «μεσογειακό» πρότυπο συσχετίστηκαν οι πολυμορφισμοί *BDNF rs925946* και *MC4R rs17782313*. Τέλος, η επίδραση του *MC4R rs17782313* στο logΔΜΣ επαληθεύει τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, όπου οι ομόζυγοι στο αλληλόμορφο C παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για παχυσαρκία και υψηλότερες τιμές ΔΜΣ.

Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη είναι μία από τις λίγες, μέχρι στιγμής, που έχουν επιχειρήσει την συσχέτιση διατροφικών προτύπων και γενετικών παραγόντων με το υπερβάλλον βάρος και την παχυσαρκία στην Ελλάδα. Η κατανόηση της γενετικής βάσης των διατροφικών συμπεριφορών ενδέχεται να ρίξει φως στην διαφορετική απόκριση των ατόμων στην διατροφή. Διαφαίνονται, λοιπόν, πιθανά οφέλη της χρήσης του γενετικού υπόβαθρου στο σχεδιασμό εξατομικευμένης διατροφικής παρέμβασης για την πρόληψη και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Βιβλιογραφία

1. WHO, World Health Organisation, WHO. Obesity and overweight [Internet]. WHO. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Bosello O, Donataccio MP, Cuzzolaro M. Obesity or obesities? Controversies on the association between body mass index and premature mortality [Internet]. Eating and Weight Disorders. Springer International Publishing; 2016. p. 165–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043948/>
3. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. Advances in Experimental Medicine and Biology. [Internet] Springer New York LLC; 2017. p. 1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585193/>
4. Guglielmi V, Sbraccia P. Obesity phenotypes: Depot-differences in adipose tissue and their clinical implications [Internet]. Eating and Weight Disorders. Springer International Publishing; 2018. p. 3–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230714/>
5. Kyle TK, Dhurandhar EJ, Allison DB. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications [Internet]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 511–20. Available from: [/pmc/articles/PMC4988332/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26983332/?report=abstract)
6. Funk LM, Jolles SA, Voils CI. Obesity as a disease: has the AMA resolution had an impact on how physicians view obesity? Surg Obes Relat Dis Elsevier; 2016;12:1431–5.
7. Wilding JPH, Mooney V, Pile R. Should obesity be recognised as a disease? BMJ [Internet] BMJ Publishing Group; 2019;366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4258>
8. Sharma AM, Campbell-Scherer DL. Redefining obesity: Beyond the numbers [Internet]. Obesity. 2017. p. 660–1. Available from: <http://www.nytimes.com/2013/06/19/business/ama-recognizes-obesity-as-a-disease.html>
9. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. StatPearls Publ [Internet] StatPearls Publishing; 2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
10. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. Ann Hepatol [Internet] Ann Hepatol; 2020;19:359–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349939/>
11. Teixeira TFS, Alves RDM, Moreira APB, Peluzio M do CG. Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes. Nutr Rev [Internet] Nutr Rev; 2015;73:175–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26024540/>
12. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the “metabolically obese, normal-weight” phenotype. Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet] Curr Opin Clin Nutr Metab Care; 2016;19:408–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552473/>
13. Conus F, Rabasa-Lhoret R, Péronnet F. Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. <https://doi.org/10.1139/h06-092> [Internet] 2007;32:4–12. Available from: <https://cdnsiencepub.com/doi/abs/10.1139/h06-092>
14. Yakabe M, Hosoi T, Akishita M, Ogawa S. Updated concept of sarcopenia based on muscle-bone relationship. J Bone Miner Metab [Internet] J Bone Miner Metab; 2020;38:7–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31583540/>
15. Berens Å von, Obilling SR, Nydahl M, Koochek A, Lissner L, Skoog I, Frändin K, Skoglund E, Rothenberg E, Cederholm T. Sarcopenic obesity and associations with mortality in older

- women and men – a prospective observational study. *BMC Geriatr* 2020 201 [Internet] BioMed Central; 2020;20:1–10. Available from: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-020-01578-9>
16. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol* 2018 149 [Internet] Nature Publishing Group; 2018;14:513–37. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0062-9>
 17. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne) Frontiers*; 2020;0:568.
 18. Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* [Internet] Korean Association of Internal Medicine; 2016;31:1054. Available from: [/pmc/articles/PMC5094937/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489290/)
 19. Albuquerque D, Nóbrega C, Manco L, Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity [Internet]. *British Medical Bulletin*. Oxford University Press; 2017. p. 159–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28910990/>
 20. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* [Internet] Blackwell Publishing Ltd; 2017;18:715–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28489290/>
 21. Apovian M Caroline, Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* [Internet] United States; 2016;22:s176-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356115/>
 22. Tsatsoulis A, Paschou SA. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences [Internet]. *Current obesity reports*. NLM (Medline); 2020. p. 109–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301039/>
 23. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity [Internet]. *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2019. p. 51–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458177/>
 24. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies [Internet]. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2019. p. 3978–89. Available from: [/pmc/articles/PMC6763224/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301039/)
 25. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018 [Internet]. *NCHS*. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm>.
 26. Ritchie Hannah, Roser Max. Obesity [Internet]. *Our World in Data*. 2017. Available from: [OurWorldInData.org/obesity](https://ourworldindata.org/obesity)
 27. Caldeira S, Carvalho R, Storcksdieck genannt Bonsmann S, Wollgast J, Safkan S. Socio-economic regional microscope series - Mapping and zooming in on childhood obesity [Internet]. 2018. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc>
 28. Sanyaolu A, Okorie C, Qi X, Locke J, Rehman S. Childhood and Adolescent Obesity in the United States: A Public Health Concern [Internet]. *Global Pediatric Health*. SAGE Publications Inc.; 2019. Available from: [/pmc/articles/PMC6887808/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32301039/)
 29. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic burden of obesity: A systematic literature review [Internet]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422077/>
 30. World Obesity. Prevalence of adult overweight & obesity (%) [Internet]. *World Obesity -*

- Federation Global Obesity Observatory. 2021. Available from: <https://data.worldobesity.org/tables/prevalence-of-adult-overweight-obesity-2/>
31. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, Adams RJ, Aekplakorn W, Afsana K, Aguilar-Salinas CA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* [Internet] Elsevier; 2017;390:2627–42. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617321293/fulltext>
 32. Hruby A, Manson JAE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, Willett WC, Hu FB. Determinants and consequences of obesity [Internet]. *American Journal of Public Health*. American Public Health Association Inc.; 2016. p. 1656–62. Available from: </pmc/articles/PMC4981805/>
 33. Butler MG. Prader-Willi Syndrome: Obesity due to Genomic Imprinting. *Curr Genomics* [Internet] Bentham Science Publishers; 2011;12:204. Available from: </pmc/articles/PMC3137005/>
 34. Kimonis VE, Tamura R, Gold J-A, Patel N, Surampalli A, Manazir J, Miller JL, Roof E, Dykens E, Butler MG, et al. Early Diagnosis in Prader–Willi Syndrome Reduces Obesity and Associated Co-Morbidities. *Genes* 2019, Vol 10, Page 898 [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;10:898. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/10/11/898/htm>
 35. Heianza Y, Qi L. Impact of genes and environment on obesity and cardiovascular disease [Internet]. *Endocrinology*. Oxford University Press; 2019. p. 81–100. Available from: </pmc/articles/PMC6304107/>
 36. Thaker V V. Genetic And Epigenetic Causes Of Obesity. *Adolesc Med State Art Rev* [Internet] *Adolesc Med State Art Rev*; 2017;28:379–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416642>
 37. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity [Internet]. *Metabolism: Clinical and Experimental*. W.B. Saunders; 2019. p. 37–50. Available from: <http://www.metabolismjournal.com/article/S0026049518302257/fulltext>
 38. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016 [Internet]. *Obesity Facts*. S. Karger AG; 2016. p. 158–73. Available from: </pmc/articles/PMC5644891/>
 39. Kaur Y, de Souza RJ, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obes Rev* [Internet] Blackwell Publishing Ltd; 2017;18:603–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/obr.12531>
 40. Cheon CK. Genetics of Prader-Willi syndrome and Prader-Will-Like syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet] Korean Society of Pediatric Endocrinology; 2016;21:126. Available from: </pmc/articles/PMC5073158/>
 41. Silventoinen K, Konttinen H. Obesity and eating behavior from the perspective of twin and genetic research. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet] *Neurosci Biobehav Rev*; 2020;109:150–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31959301/>
 42. Rahit KMT, Tarailo-Graovac M. Genetic Modifiers and Rare Mendelian Disease. *Genes (Basel)* [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2020;11. Available from: </pmc/articles/PMC7140819/>
 43. Alliance G, Health D of CD of. *Classic Mendelian Genetics (Patterns of Inheritance)*. Genetic Alliance; 2010; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132145/>
 44. Chung WK. An Overview of Monogenic and Syndromic Obesities in Humans. *Pediatr Blood*

- Cancer [Internet] NIH Public Access; 2012;58:122. Available from: [/pmc/articles/PMC3215910/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700824/)
45. Geets E, Meuwissen ME, Hul W Van. Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity. *Clin Genet* [Internet] Clin Genet; 2019;95:23–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29700824/>
 46. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev* [Internet] Bentham Science Publishers Ltd.; 2019;15:207–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31333129/>
 47. Diene Gwenaëlle, Tauber Maithé. Prader Willi syndrome [Internet]. Orpha Net. 2019. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=139&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Prader-Willi-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group of diseases=Prader-Willi-syndrome&title=Prader-Willi syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=139&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Prader-Willi-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group of diseases=Prader-Willi-syndrome&title=Prader-Willi syndrome&search=Disease_Search_Simple)
 48. Noordam C, Höybye C, Eiholzer U. Prader–willi syndrome and hypogonadism: A review article [Internet]. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800122/>
 49. Meade C, Martin R, McCrann A, Lyons J, Roche E. Dietary intake and growth in children with Prader–Willi syndrome. *J Hum Nutr Diet* [Internet] J Hum Nutr Diet; 2021;jhn.12882. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jhn.12882>
 50. Bhutani N, Kajal P, Sharma U. Many faces of Wilms Tumor: Recent advances and future directions. *Ann Med Surg* [Internet] Elsevier BV; 2021;64:102202. Available from: [/pmc/articles/PMC7970064/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434169/)
 51. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review [Internet]. *Comptes Rendus - Biologies*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 87–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crv.2016.11.007>
 52. Ferreira MAT, de Almeida Júnior IG, Kuratani DK, Rosa RFM, Gonzales JF de O, Telles LE de B, Ferrão YA, Zen PRG. WAGRO syndrome: A rare genetic condition associated with aniridia and additional ophthalmologic abnormalities [Internet]. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. Conselho Brasileiro De Oftalmologia*; 2019. p. 336–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116317/>
 53. Gonsalves R, Aleck K, Newbern D, Shaibi G, Kapadia C, Oatman O. Severe early onset obesity and hypopituitarism in a child with a novel sim1 gene mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports* [Internet] BioScientifica Ltd.; 2020;2020:1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33434169/>
 54. Littleton SH, Berkowitz RI, Grant SFA. Genetic Determinants of Childhood Obesity [Internet]. *Molecular Diagnosis and Therapy*. Adis; 2020. p. 653–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40291-020-00496-1>
 55. Parisi X. Bardet-Biedl Syndrome [Internet]. National Organization for Rare Disorders. 2017. Available from: <https://rarediseases.org/rare-diseases/bardet-biedl-syndrome/>
 56. MedlinePlus Genetics. Bardet-Biedl syndrome [Internet]. MedlinePlus Genetics. 2020. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/>
 57. Blaess S, Wachten D. The BBSome: a nexus controlling energy metabolism in the brain. *J Clin Invest* [Internet] J Clin Invest; 2021;131. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/148903>
 58. Salcedo-Arellano MJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Síndrome X frágil: presentación

- clínica, patología y tratamiento [Internet]. *Gaceta medica de Mexico*. NLM (Medline); 2020. p. 60–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32026885/>
59. Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, Bailey DB, Moine H, Kooy RF, Tassone F, Gantois I, Sonenberg N, Mandel JL, et al. Fragile X syndrome [Internet]. *Nature reviews. Disease primers*. Nat Rev Dis Primers; 2017. p. 17065. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960184/>
 60. Momtazmanesh S, Rayzan E, Shahkarami S, Rohlf M, Klein C, Rezaei N. A novel VPS13B mutation in Cohen syndrome: A case report and review of literature [Internet]. *BMC Medical Genetics*. BioMed Central; 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605629/>
 61. MedlinePlus. Cohen syndrome [Internet]. MedlinePlus. 2020. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6126/cohen-syndrome>
 62. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen Syndrome: Review of the Literature. *Cureus* [Internet] Cureus, Inc.; 2018;10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473963/>
 63. Clément K, Mosbah H, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav* [Internet] Elsevier Inc.; 2020;227. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32805220/>
 64. Loos RJF, Kilpeläinen TO. Genes that make you fat, but keep you healthy. *J Intern Med* [Internet] Blackwell Publishing Ltd; 2018;284:450–63. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/joim.12827>
 65. Paolacci S, Pompucci G, Paolini B, Del Ciondolo I, Miggiano GAD, Aquilanti B, Scaramuzza A, Velluti V, Matera G, Gagliardi L, et al. Mendelian non-syndromic obesity [Internet]. *Acta Biomedica*. Mattioli 1885; 2019. p. 87–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577261/>
 66. Flores-Dorantes MT, Díaz-López YE, Gutiérrez-Aguilar R. Environment and Gene Association With Obesity and Their Impact on Neurodegenerative and Neurodevelopmental Diseases [Internet]. *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 863. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982666/>
 67. Fairbrother U, Kidd E, Malagamuwa T, Walley A. Genetics of Severe Obesity [Internet]. *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018. Available from: </pmc/articles/PMC6105241/>
 68. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity [Internet]. *Biochemical Genetics*. Springer New York LLC; 2016. p. 565–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27313173/>
 69. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications [Internet]. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 223–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28919064/>
 70. Yupanqui-Lozno H, Bastarrachea RA, Yupanqui-Velazco ME, Alvarez-Jaramillo M, Medina-Méndez E, Giraldo-Peña AP, Arias-Serrano A, Torres-Forero C, Garcia-Ordoñez AM, Mastronardi CA, et al. Congenital Leptin Deficiency and Leptin Gene Missense Mutation Found in Two Colombian Sisters with Severe Obesity. *Genes (Basel)* [Internet] 2019;10:342. Available from: www.mdpi.com/journal/genes
 71. Yu H, Chhabra KH, Thompson Z, Jones GL, Kiran S, Shangguan G, Low MJ. Hypothalamic POMC deficiency increases circulating adiponectin despite obesity. *Mol Metab* [Internet] Elsevier GmbH; 2020;35. Available from: </pmc/articles/PMC7082555/>
 72. Ramos-Molina B, Molina-Vega M, Fernández-García JC, Creemers JW. Hyperphagia and

- obesity in prader–willi syndrome: PCSK1 deficiency and beyond? [Internet]. *Genes*. MDPI AG; 2018. Available from: [/pmc/articles/PMC6027271/](https://pmc/articles/PMC6027271/)
73. Stijnen P, Ramos-Molina B, O’Rahilly S, Creemers JWM. PCSK1 mutations and human endocrinopathies: From obesity to gastrointestinal disorders [Internet]. *Endocrine Reviews*. Oxford University Press; 2016. p. 347–71. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/37/4/347/2567098>
 74. Maione L, Dwyer AA, Francou B, Guiochon-Mantel A, Binart N, Bouligand J, Young J. Genetic counseling for congenital hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome: new challenges in the era of oligogenism and next-generation sequencing. *Eur J Endocrinol* [Internet] Bioscientifica Ltd; 2018;178:R55–80. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/178/3/EJE-17-0749.xml>
 75. Candler T, Kühnen P, Prentice AM, Silver M. Epigenetic regulation of POMC; implications for nutritional programming, obesity and metabolic disease [Internet]. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Academic Press Inc.; 2019. p. 100773. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31344387/>
 76. Yi M, Li H, Wu Z, Yan J, Liu Q, Ou C, Chen M. A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide y Receptors in Humans [Internet]. *Cellular Physiology and Biochemistry*. S. Karger AG; 2018. p. 88–107. Available from: www.karger.com/cpb
 77. Yu K, Li L, Zhang L, Guo L, Wang C. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis [Internet]. *Gene* Apr 5, 2020 p. 144372. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954858/>
 78. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation [Internet]. *Science China Life Sciences*. Science in China Press; 2019. p. 771–90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-018-9371-4>
 79. Pulit SL, Stoneman C, Morris AP, Wood AR, Glastonbury CA, Tyrrell J, Yengo L, Ferreira T, Marouli E, Ji Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for body fat distribution in 694 649 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet* [Internet] *Hum Mol Genet*; 2019;28:166–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30239722/>
 80. Akbarian SA, Salehi-Abargouei A, Pourmasoumi M, Kelishadi R, Nikpour P, Heidari-Beni M. Association of Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms with body mass index: A systematic review and meta-analysis. *Adv Med Sci* [Internet] *Adv Med Sci*; 2018;63:43–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818748/>
 81. Jeon S, Shin JY, Yee J, Park T, Park M. Structural equation modeling for hypertension and type 2 diabetes based on multiple SNPs and multiple phenotypes. *PLoS One* [Internet] *PLoS One*; 2019;14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513605/>
 82. Goni L, García-Granero M, Milagro FI, Cuervo M, Martínez JA. Phenotype and genotype predictors of BMI variability among European adults. 2018;8:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29795275/>
 83. Bordoni L, Marchegiani F, Piangerelli M, Napolioni V, Gabbianelli R. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. *IUBMB Life* [Internet] *IUBMB Life*; 2017;69:98–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28090739/>
 84. Saldaña-Alvarez Y, Salas-Martínez MG, García-Ortiz H, Luckie-Duque A, García-Cárdenas G, Vicenteño-Ayala H, Cordova EJ, Esparza-Aguilar M, Contreras-Cubas C, Carnevale A, et al. Gender-Dependent Association of FTO Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. *PLoS One* [Internet] *PLoS One*; 2016;11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26726774/>
 85. Wang K, Li WD, Zhang CK, Wang Z, Glessner JT, Grant SFA, Zhao H, Hakonarson H,

- Price RA. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. *PLoS One* [Internet] Public Library of Science; 2011;6. Available from: [/pmc/articles/PMC3084240/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217584/)
86. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, Tao R, Haessler J, Gignoux CR, Highland HM, Patel YM, Sorokin EP, Avery CL, et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature* [Internet] Nature; 2019;570:514–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217584/>
 87. Beyer F, Zhang R, Scholz M, Wirkner K, Loeffler M, Stumvoll M, Villringer A, Witte AV. Higher BMI, but not obesity-related genetic polymorphisms, correlates with lower structural connectivity of the reward network in a population-based study. *Int J Obes (Lond)* [Internet] Nature Publishing Group; 2021;45:491. Available from: [/pmc/articles/PMC7906899/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929646/)
 88. Lu Y, Day FR, Gustafsson S, Buchkovich ML, Na J, Bataille V, Cousminer DL, Dastani Z, Drong AW, Esko T, et al. New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nat Commun* [Internet] Nature Publishing Group; 2016;7:1–15. Available from: www.nature.com/naturecommunications
 89. Hosseini-Esfahani F, Koochakpoor G, Mirmiran P, Daneshpour MS, Azizi F. Dietary patterns modify the association between fat mass and obesity-associated genetic variants and changes in obesity phenotypes. *Br J Nutr* [Internet] Br J Nutr; 2019;121:1247–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929646/>
 90. Cameron JD, Tasca GA, Little J, Chyurlia L, Ritchie K, Yeh E, Doucette S, Obregon AM, Bulman DE, Doucet É, et al. Effects of fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms on binge eating in women with binge-eating disorder: The moderating influence of attachment style. *Nutrition* [Internet] Nutrition; 2019;61:208–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30822753/>
 91. Winkler TW, Justice AE, Graff M, Barata L, Feitosa MF, Chu S, Czajkowski J, Esko T, Fall T, Kilpeläinen TO, et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. *PLOS Genet* [Internet] Public Library of Science; 2015;11:e1005378. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426971/>
 92. Gallicchio L, Chang HH, Christo DK, Thuita L, Huang HY, Strickland P, Ruczinski I, Clipp S, Helzlsouer KJ. Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *BMC Med Genet* [Internet] BMC Med Genet; 2009;10:103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818126/>
 93. Nesrine Z, Haithem H, Imen B, Fadoua N, Asma O, Fadhel NM, Ali B. Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Int J Exp Pathol* [Internet] Int J Exp Pathol; 2018;99:121–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29893028/>
 94. Malzahn D, Müller-Nurasyid M, Heid IM, Wichmann HE, Bickeböller H. Controversial association results for INSIG2 on body mass index may be explained by interactions with age and with MC4R. *Eur J Hum Genet* [Internet] Eur J Hum Genet; 2014;22:1217–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518831/>
 95. Pei YF, Zhang L, Yongjun Liu, Li J, Shen H, Liu YZ, Tian Q, He H, Wu S, Ran S, et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies novel susceptibility loci for obesity. *Hum Mol Genet* [Internet] Oxford University Press; 2014;23:820. Available from: [/pmc/articles/PMC3888264/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24518831/)
 96. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nat* 2015 5187538 [Internet] Nature Publishing Group; 2015;518:197–206. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature14177>

97. Jarvela TS, Shakya M, Bachor T, White A, Low MJ, Lindberg I. Reduced Stability and pH-Dependent Activity of a Common Obesity-Linked PCSK1 Polymorphism, N221D. *Endocrinology* [Internet] *Endocrinology*; 2019;160:2630–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504391/>
98. Mayoral LPC, Andrade GM, Mayoral EPC, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, Cabrera-Fuentes HA, Cruz MM, Pérez Santiago AD, Alpuche JJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity [Internet]. *The Indian journal of medical research*. NLM (Medline); 2020. p. 11–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134010/>
99. Loos RJ. The genetics of adiposity [Internet]. *Current Opinion in Genetics and Development*. Elsevier Ltd; 2018. p. 86–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29529423/>
100. Liu Y, Zhang X, Lee J, Smelser D, Cade B, Chen H, Zhou H, Lester Kirchner H, Lin X, Mukherjee S, et al. Genome-wide association study of neck circumference identifies sex-specific loci independent of generalized adiposity. *Int J Obes* [Internet] 2021;45:1532–41. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00817-2>
101. González Jiménez E. Genes y obesidad: Una relación de causa-consecuencia [Internet]. *Endocrinología y Nutrición*. *Endocrinol Nutr*; 2011. p. 492–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917535/>
102. Song M, Zheng Y, Qi L, Hu FB, Chan AT, Giovannucci EL. Longitudinal Analysis of Genetic Susceptibility and BMI Throughout Adult Life. *Diabetes* [Internet] American Diabetes Association; 2018;67:248–55. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/2/248>
103. Reddon H, Guéant J-L, Meyre D. The importance of gene–environment interactions in human obesity. *Clin Neurosci Res* [Internet] *Inserm*; 2016;130:1571. Available from: </pmc/articles/PMC6381863/>
104. Helgeland Ø, Vaudel M, Sole-Navais P, Flatley C, Juodakis J, Bacelis J, Koløen IL, Knudsen GP, Johansson BB, Magnus P, et al. Characterization of the genetic architecture of BMI in infancy and early childhood reveals age-specific effects and implicates pathways involved in Mendelian obesity. *medRxiv* [Internet] Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2021;2021.05.04.21256508. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.21256508v1>
105. Brandkvist M, Bjørngaard JH, Ødegård RA, Åsvold BO, Smith GD, Brumpton B, Hveem K, Richardson TG, Vie GÅ. Separating the genetics of childhood and adult obesity: a validation study of genetic scores for body mass index in adolescence and adulthood in the HUNT Study. *Hum Mol Genet* [Internet] Oxford Academic; 2021;29:3966–73. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/29/24/3966/6020202>
106. Kafyra M, Kalafati IP, Kumar S, Kontoe MS, Masson C, Siest S, Dedoussis G V. Dietary Patterns, Blood Pressure and the Glycemic and Lipidemic Profile of Two Teenage, European Populations. *Nutrients* [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2021;13:1–19. Available from: </pmc/articles/PMC7826952/>
107. Tercjak M, Łuczyński W, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Bossowski A. Rola polimorfizmu genu FTO w patogenezie otyłości [Internet]. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism*. Cornetis; 2010. p. 109–13. Available from: <https://europepmc.org/article/med/20813088>
108. Zhao X, Yang Y, Sun BF, Zhao YL, Yang YG. FTO and obesity: Mechanisms of association. *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2014.
109. Fawcett KA, Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way [Internet]. *Trends in Genetics*. Elsevier; 2010. p. 266–74. Available from: </pmc/articles/PMC2906751/>

110. Zhou Y, Hambly BD, McLachlan CS. FTO associations with obesity and telomere length. *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd.; 2017.
111. Xiang L, Wu H, Pan A, Patel B, Xiang G, Qi L, Kaplan RC, Hu F, Wylie-Rosett J, Qi Q. FTO genotype and weight loss in diet and lifestyle interventions: a systematic review and meta-analysis 1,2. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2016;103:1162–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
112. Turcotte M, Abadi A, Peralta-Romero J, Suarez F, Reddon H, Gomez-Zamudio J, Burguete-Garcia AI, Cruz M, Meyre D. Genetic contribution to waist-to-hip ratio in Mexican children and adolescents based on 12 loci validated in European adults. *Int J Obes (Lond)* [Internet] *Int J Obes (Lond)*; 2019;43:13–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777226/>
113. Mušo M, Dumbell R, Pulit S, Sinnott-Armstrong N, Laber S, Zolkiewski L, Bentley L, Claussnitzer M, Cox RD. A lead candidate functional single nucleotide polymorphism within the WARS2 gene associated with waist-hip-ratio does not alter RNA stability. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* [Internet] Elsevier; 2020;1863. Available from: </pmc/articles/PMC7695619/>
114. Mutschler J, Abbruzzese E, Wiedemann K, von der Goltz C, Dinter C, Mobascher A, Thiele H, Diaz-Lacava A, Dahmen N, Gallinat J, et al. Functional polymorphism in the neuropeptide Y gene promoter (rs16147) is associated with serum leptin levels and waist-hip ratio in women. *Ann Nutr Metab* 2013;62:271–6.
115. Saini S, Walia GK, Sachdeva MP, Gupta V. Genomics of body fat distribution. *J Genet* 2021 1002 [Internet] Springer; 2021;100:1–19. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12041-021-01281-7>
116. Sun C, Kovacs P, Guiu-Jurado E. Genetics of Body Fat Distribution: Comparative Analyses in Populations with European, Asian and African Ancestries. *Genes* 2021, Vol 12, Page 841 [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;12:841. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/12/6/841/htm>
117. Pulit SL, Karaderi T, Lindgren CM. Sexual dimorphisms in genetic loci linked to body fat distribution. *Biosci Rep* [Internet] Portland Press Ltd; 2017;37. Available from: </pmc/articles/PMC5291139/>
118. Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE, Johansson Å. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nat Commun* 2019 101 [Internet] Nature Publishing Group; 2019;10:1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-08000-4>
119. Lumish HS, O'Reilly M, Reilly MP. Sex Differences in Genomic Drivers of Adipose Distribution and Related Cardiometabolic Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet] Lippincott Williams & WilkinsHagerstown, MD; 2020;40:45–60. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.119.313154>
120. Hu FB. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology [Internet]. *Current Opinion in Lipidology*. *Curr Opin Lipidol*; 2002. p. 3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790957/>
121. Zhang F, Tapera TM, Gou J. Application of a new dietary pattern analysis method in nutritional epidemiology . *BMC Med Res Methodol* [Internet] BioMed Central Ltd.; 2018;18. Available from: </pmc/articles/PMC6206725/>
122. Agnoli C, Pounis G, Krogh V. Dietary pattern analysis. *Analysis in Nutrition Research: Principles of Statistical Methodology and Interpretation of the Results*. Elsevier; 2018. p. 75–101.
123. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, nutrients, and dietary patterns:

- Interconnections and implications for dietary guidelines [Internet]. *Advances in Nutrition*. American Society for Nutrition; 2016. p. 445–54. Available from: /pmc/articles/PMC4863273/
124. Hodge A, Bassett J. What can we learn from dietary pattern analysis? *Public Health Nutr* [Internet] Cambridge University Press; 2016;19:191–4. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/what-can-we-learn-from-dietary-pattern-analysis/0F0E7CD111888FBB6CE1FF7DFC1A86DE>
 125. Zhao J, Li Z, Gao Q, Zhao H, Chen S, Huang L, Wang W, Wang T. A review of statistical methods for dietary pattern analysis [Internet]. *Nutrition Journal*. BioMed Central Ltd; 2021. p. 1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00692-7>
 126. Schulz CA, Oluwagbemigun K, Nöthlings U. Advances in dietary pattern analysis in nutritional epidemiology [Internet]. *European Journal of Nutrition*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899149/>
 127. Burggraf C, Teuber R, Brosig S, Meier T. Review of a priori dietary quality indices in relation to their construction criteria [Internet]. *Nutrition Reviews*. Oxford University Press; 2018. p. 747–64. Available from: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/76/10/747/5058950>
 128. 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. *Prev Med (Baltim)* Academic Press; 2007;44:335–40.
 129. Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blotière HM, Franks PW, Gunter M, Hwalla N, Hursting SD, Leitzmann M, Margetts B, et al. Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control* [Internet] Springer; 2017;28:247. Available from: /pmc/articles/PMC5325830/
 130. Roman G, Rusu A, Graur M, Creteanu G, Morosanu M, Radulian G, Amarin P, Timar R, Pircalaboiu L, Bala C, et al. Dietary patterns and their association with obesity: a cross-sectional study. *Acta Endocrinol* 2019;XV:86–95.
 131. Mu M, Xu L-F, Hu D, Wu J, Bai M-J. Dietary Patterns and Overweight/Obesity: A Review Article. *Iran J Public Heal* [Internet] 2017;46:869–76. Available from: <http://ijph.tums.ac.ir>
 132. Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutr* 2020, Vol 12, Page 334 [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;12:334. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/334/htm>
 133. Baratali L, Mean M, Marques-Vidal P. Impact of dietary and obesity genetic risk scores on weight gain. *Am J Clin Nutr* [Internet] Oxford University Press (OUP); 2021; Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/advance-article/doi/10.1093/ajcn/nqab069/6218072>
 134. Marques-Vidal P, Waeber G, Vollenweider P, Guessous I. Socio-demographic and lifestyle determinants of dietary patterns in French-speaking Switzerland, 2009–2012. *BMC Public Health* [Internet] BioMed Central; 2018;18. Available from: /pmc/articles/PMC5766995/
 135. Yuan S, Yu HJ, Liu MW, Huang Y, Yang XH, Tang BW, Song Y, Cao ZK, Wu HJ, He QQ, et al. The association of fruit and vegetable consumption with changes in weight and body mass index in Chinese adults: a cohort study. *Public Health* [Internet] Public Health; 2018;157:121–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524810/>
 136. Farmaki A-E, Rayner NW, Matchan A, Spiliopoulou P, Gilly A, Kariakli V, Kiagiadaki C, Tsafantakis E, Zeggini E, Dedoussis G. The mountainous Cretan dietary patterns and their relationship with cardiovascular risk factors: the Hellenic Isolated Cohorts MANOLIS study.

- Public Health Nutr [Internet] Cambridge University Press; 2017;20:1063–74. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/mountainous-cretan-dietary-patterns-and-their-relationship-with-cardiovascular-risk-factors-the-hellenic-isolated-cohorts-manolis-study/384983FC1CDB6F6CBE11A3B84FF1D435>
137. Monterrosa EC, Frongillo EA, Drewnowski A, de Pee S, Vandevijvere S. Sociocultural Influences on Food Choices and Implications for Sustainable Healthy Diets. *Food Nutr Bull* 2020;41:59S-73S.
 138. Kastorini CM, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Georgousopoulou E, Pitaraki E, Puddu PE, Tousoulis D, Stefanadis C, Pitsavos C, Skoumas Y, et al. Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis* [Internet] *Atherosclerosis*; 2016;246:87–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761772/>
 139. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review. *Nutrients* [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2015;7:9139. Available from: <https://pmc/articles/PMC4663587/>
 140. Choi E, Kim SA, Joung H. Relationship between Obesity and Korean and Mediterranean Dietary Patterns: A Review of the Literature. *J Obes Metab Syndr* [Internet] *J Obes Metab Syndr*; 2019;28:30–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089577/>
 141. Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr* [Internet] *J Nutr*; 2004;134:3355–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15570037/>
 142. Wang Y, Tian T, Pan D, Zhang J, Xie W, Wang S, Xia H, Dai Y, Sun G. The relationship between dietary patterns and overweight and obesity among adult in Jiangsu Province of China: a structural equation model. *BMC Public Heal* 2021 211 [Internet] BioMed Central; 2021;21:1–13. Available from: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-11341-3>
 143. Poti JM, Braga B, Qin B. Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health – Processing or Nutrient Content? *Curr Obes Rep* [Internet] NIH Public Access; 2017;6:420. Available from: <https://pmc/articles/PMC5787353/>
 144. Kyriacou A, Evans JMM, Economides N, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet by the Greek and Cypriot population: a systematic review. *Eur J Public Health* [Internet] 2015;25:1012–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurpub/article/25/6/1012/2467512>
 145. Saghafi-Asl M, Mirmajidi S, Asghari Jafarabadi M, Vahid F, Shivappa N, Hébert JR, Ebrahimzadeh Attari V. The association of dietary patterns with dietary inflammatory index, systemic inflammation, and insulin resistance, in apparently healthy individuals with obesity. *Sci Reports* 2021 111 [Internet] Nature Publishing Group; 2021;11:1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-86993-7>
 146. Grigoriou E, Trovas G, Papaioannou N, Dontas I, Makris K, Apostolou-Karampelis K, Dedoussis G. Dietary Patterns of Greek Adults and Their Associations with Serum Vitamin D Levels and Heel Quantitative Ultrasound Parameters for Bone Health. *Nutr* 2020, Vol 12, Page 123 [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2020;12:123. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/123/htm>
 147. Maskarinec G, Novotny R, Tasaki K. Dietary patterns are associated with body mass index in multiethnic women. *J Nutr* [Internet] *J Nutr*; 2000;130:3068–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11110871/>
 148. Schulz M, Kroke A, Liese AD, Hoffmann K, Bergmann MM, Boeing H. Food groups as predictors for short-term weight changes in men and women of the EPIC-Potsdam cohort.

- J Nutr [Internet] J Nutr; 2002;132:1335–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12042455/>
149. Rouhani MH, Salehi-Abargouei A, Surkan PJ, Azadbakht L. Is there a relationship between red or processed meat intake and obesity? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev Blackwell Publishing Ltd*; 2014;15:740–8.
 150. Janssen HG, Davies IG, Richardson LD, Stevenson L. Determinants of takeaway and fast food consumption: a narrative review. 2018;31:16–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037273/>
 151. Doupis J, Festas G, Papakonstantinou PE, Andrianesis V, Efthymiou V, Spanos A, Rizzo M, Papanas N. The Consumption of Fast Food Favors Weight Increase in Young Hellenic Navy Personnel: A 10-Year Follow-Up Study. *Metab Syndr Relat Disord [Internet] Metab Syndr Relat Disord*; 2020;18:493–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32924774/>
 152. Rosiek A, Maciejewska NF, Leksowski K, Rosiek-Kryszewska A, Leksowski Ł. Effect of Television on Obesity and Excess of Weight and Consequences of Health. *Int J Environ Res Public Health [Internet] Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2015;12:9408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27455288/>
 153. Bhutani S, Schoeller DA, Walsh MC, McWilliams C. Frequency of eating out at both fast-food and sit-down restaurants was associated with high body mass index in non-large metropolitan communities in Midwest. *Am J Health Promot [Internet] NIH Public Access*; 2018;32:75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543830/>
 154. Czarnocinska J, Wadolowska L, Lonnie M, Kowalkowska J, Jezewska-Zychowicz M, Babicz-Zielinska E. Regional and socioeconomic variations in dietary patterns in a representative sample of young polish females: A cross-sectional study (GEBaHealth project). *Nutr J [Internet] BioMed Central Ltd.*; 2020;19:1–14. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-020-00546-8>
 155. Marakis G, Tsigarida E, Mila S, Panagiotakos DB. Knowledge, attitudes and behaviour of Greek adults towards salt consumption: a Hellenic Food Authority project. *Public Health Nutr [Internet] Public Health Nutr*; 2014;17:1877–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24171893/>
 156. Karageorgou D, Magriplis E, Mitsopoulou A V., Dimakopoulos I, Bakogianni I, Micha R, Michas G, Chourdakis M, Ntouroupi T, Tsaniklidou SM, et al. Dietary patterns and lifestyle characteristics in adults: results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Public Health [Internet] Public Health*; 2019;171:76–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31112835/>
 157. Qi L. Gene-Diet Interactions in Complex Disease: Current Findings and Relevance for Public Health. *Curr Nutr Rep [Internet] NIH Public Access*; 2012;1:222. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23489189/>
 158. Naja F, Itani L, Hammoudeh S, Manzoor S, Abbas N, Radwan H, Saber-Ayad M. Dietary Patterns and Their Associations With the FTO and FGF21 Gene Variants Among Emirati Adults. *Front Nutr Frontiers Media S.A.*; 2021;8:211.
 159. Nettleton JA, Follis JL, Ngwa JS, Smith CE, Ahmad S, Tanaka T, Wojczynski MK, Voortman T, Lemaitre RN, Kristiansson K, et al. Gene × dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. *Hum Mol Genet [Internet] Hum Mol Genet*; 2015;24:4728–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25994509/>
 160. Khodarahmi M, Kahroba H, Jafarabadi MA, Mesgari-Abbasi M, Farhangi MA. Dietary quality indices modifies the effects of melanocortin-4 receptor (MC4R) rs17782313 polymorphism on cardio-metabolic risk factors and hypothalamic hormones in obese

- adults. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet] BioMed Central Ltd.; 2020;20:1–10. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01366-8>
161. Walley AJ, Asher JE, Froguel P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity [Internet]. *Nature Reviews Genetics*. Nature Publishing Group; 2009. p. 431–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrg2594>
 162. Hwang LD, Lin C, Gharahkhani P, Cuellar-Partida G, Ong JS, An J, Gordon SD, Zhu G, Macgregor S, Lawlor DA, et al. New insight into human sweet taste: a genome-wide association study of the perception and intake of sweet substances. *Am J Clin Nutr* [Internet] *Am J Clin Nutr*; 2019;109:1724–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005972/>
 163. Lv D, Zhang DD, Wang H, Zhang Y, Liang L, Fu JF, Xiong F, Liu GL, Gong CX, Luo FH, et al. Genetic variations in SEC16B, MC4R, MAP2K5 and KCTD15 were associated with childhood obesity and interacted with dietary behaviors in Chinese school-age population. *Gene* [Internet] *Gene*; 2015;560:149–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25637721/>
 164. Chamoun E, Liu AS, Duizer LM, Feng Z, Darlington G, Duncan AM, Haines J, Ma DWL. Single nucleotide polymorphisms in sweet, fat, umami, salt, bitter and sour taste receptor genes are associated with gustatory function and taste preferences in young adults. *Nutr Res* [Internet] *Nutr Res*; 2021;85:40–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33444969/>
 165. Tapanee P, Tidwell DK, Schilling MW, Peterson DG, Tolar-Peterson T. Genetic Variation in Taste Receptor Genes (SCNN 1 B, TRPV 1) and Its Correlation with the Perception of Saltiness in Normotensive and Hypertensive Adults. *Int J Hypertens Hindawi Limited*; 2021;2021.
 166. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* [Internet] NIH Public Access; 2006;84:274. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16322507/>
 167. Heianza Y, Qi L. Gene-diet interaction and precision nutrition in obesity [Internet]. *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28387720/>
 168. Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, et al. Sugar-Sweetened Beverages and Genetic Risk of Obesity. *N Engl J Med* [Internet] Massachusetts Medical Society; 2012;367:1387–96. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1203039>
 169. Young AI, Wauthier F, Donnelly P. Multiple novel gene-by-environment interactions modify the effect of FTO variants on body mass index. *Nat Commun* [Internet] *Nat Commun*; 2016;7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27596730/>
 170. Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE, Johansson Å. Gene-environment interaction study for BMI reveals interactions between genetic factors and physical activity, alcohol consumption and socioeconomic status. *PLOS Genet* [Internet] Public Library of Science; 2017;13:e1006977. Available from: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1006977>
 171. Corella D, Ortega-Azorín C, Sorlí J V., Covas MI, Carrasco P, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, et al. Statistical and Biological Gene-Lifestyle Interactions of MC4R and FTO with Diet and Physical Activity on Obesity: New Effects on Alcohol Consumption. *PLoS One* [Internet] Public Library of Science; 2012;7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/228751/>
 172. 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 Res* [Internet] *Psychiatry Res*; 2011;186:128–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20843557/>
173. Ware JEJ, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* [Internet] *Med Care*; 1996;34:220–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8628042/>
 174. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* [Internet] *J Psychosom Res*; 2000;48:555–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033374/>
 175. Roumelioti M, Leotsinidis M. Relative validity of a semiquantitative food frequency questionnaire designed for schoolchildren in western Greece. *Nutr J* [Internet] *BioMed Central*; 2009;8:8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404946/>
 176. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* [Internet] *Med Sci Sports Exerc*; 2003;35:1381–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900694/>
 177. Ding X, Iyer R, Novotny C, Metzger D, Zhou HH, Smith GI, Yoshino M, Yoshino J, Klein S, Swaminath G, et al. Inhibition of Grb14, a negative modulator of insulin signaling, improves glucose homeostasis without causing cardiac dysfunction. *Sci Reports* 2020 101 [Internet] Nature Publishing Group; 2020;10:1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-60290-1>
 178. Baranowski BJ, Marko DM, Fenech RK, Yang AJT, Macpherson REK. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet] *Appl Physiol Nutr Metab*; 2020;45:1055–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717151/>
 179. Dušátková L, Zamrazilová H, Aldhoon-Hainerová I, Sedláčková B, Včelák J, Hlavatý P, Bendlová B, Kunešová M, Hainer V. A common variant near BDNF is associated with dietary calcium intake in adolescents. *Nutr Res* [Internet] *Nutr Res*; 2015;35:766–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26162542/>
 180. Park S, Daily JW, Zhang X, Jin HS, Lee HJ, Lee YH. Interactions with the MC4R rs17782313 variant, mental stress and energy intake and the risk of obesity in Genome Epidemiology Study. *Nutr Metab* [Internet] *BioMed Central Ltd.*; 2016;13:1–10. Available from: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-016-0096-8>
 181. Mousavizadeh Z, Hosseini-Esfahani F, Javadi A, Daneshpour MS, Akbarzadeh M, Javadi M, Mirmirian P, Azizi F. The interaction between dietary patterns and melanocortin-4 receptor polymorphisms in relation to obesity phenotypes. *Obes Res Clin Pract Elsevier*; 2020;14:249–56.
 182. Attwood T, Campbell P, Parish H, Smith A, Vella F, Stirling J. *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*. Oxford Dict Biochem Mol Biol Oxford University Press; 2006;
 183. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, Santos RD, Arsenault B, Cuevas A, Hu FB, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020 163 [Internet] Nature Publishing Group; 2020;16:177–89. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0310-7>
 184. Tripathy K, Salini B. Aniridia [Internet]. *StatPearls*. 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844160>

185. Nature. Single Nucleotide Polymorphism / SNP [Internet]. Nature Education. 2015. Available from: <https://www.nature.com/scitable/definition/snp-295/>
186. USDA. Healthy Eating Index (HEI) [Internet]. Food and Nutrition Service. 2020. Available from: <https://www.fns.usda.gov/healthy-eating-index-hei>

Παράρτημα

Παράρτημα Α. Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)

ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ							
Πλήρες γάλα/ γιαούρτι (1 κούπα – 240 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Χαμηλό σε λιπαρά γάλα/ γιαούρτι (1 κούπα – 240 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Τυρί κίτρινο, κρεμώδες τυρί (30 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Λευκό τυρί (π.χ. τυρί φέτα) (30 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Χαμηλό σε λίπος τυρί (cottage/ light) (30 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Αυγό (βραστό, τηγανητό, ομελέτα)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ, ΑΜΥΛΟΥΧΑ ΤΡΟΦΙΜΑ							
Λευκό ψωμί/ τoστ (1 φέτα – 30γρ) - φρυγανιά (2 τμχ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ολικής άλεσης ψωμί (1 φέτα – 30γρ) - φρυγανιά (2 τμχ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ψωμί μπέργκερ (1 τμχ – 60 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Κράκερ (2 λεπτά τμχ – 20 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Δημητριακά (½ κούπα – 20 γρ), μπάρες δημητριακών (1 τμχ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ρύζι άσπρο (1 κούπα)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ρύζι καστανό (1 κούπα)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ζυμαρικά/ αποφλοιωμένο κριθαράκι (1 κούπα)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ζυμαρικά ολικής άλεσης (1 κούπα)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Πατάτες βραστές, ψητές, πουρές (1 μέτρια)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Τηγανητές πατάτες (½ μερίδα)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
ΚΡΕΑΣ							
Μοσχαρί (μπριζόλα, φιλέτο) (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Μπιφτέκι, κεφτεδάκια, κιμάς (120 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Χοιρινό (μπριζόλα, φιλέτο) (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Αρνί, κατσίκι, κυνήγι, παϊδάκια (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Αλλαντικά (1 φέτα – 30 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Λουκάνικα (1 μέτριο τμχ), μπέικον (2 φέτες – 30 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Τύπου light/ χωρίς λίπος αλλαντικά (30 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
ΨΑΡΙΑ							
Μικρά ψάρια (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Μεγάλα ψάρια (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρια, γαρίδες) (150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
ΟΣΠΡΙΑ, ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΑ ΦΑΓΗΤΑ							
Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια, φάβα) (1 μερίδα – 300 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Σπανακόρυζο, λαχανόρυζο (1 μερίδα – 250 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Πασίτσιο, μουςακάς, παπουτσάκια (1 μερίδα – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
ΛΑΧΑΝΙΚΑ							
Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρα (200 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Ντομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά (100 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (80 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκια, (100 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
Χόρτα, σέλινο, σπανάκι (90 γρ βραστά)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα	
ΦΡΟΥΤΑ, ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ							

Πορτοκάλι (1 μέτριο – 170 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μήλο, αχλάδι (1 μέτριο – 140 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Άλλα χειμερινά φρούτα (1 κομμάτι, ½ κούπα – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μπανάνα (1 μέτρια – 100 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 κομμάτι, ½ κούπα – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Χυμοί φρούτων (1 ποτήρι – 240 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Αποξηραμένα φρούτα (¼ ποτηριού – 35 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Ξηροί καρποί (1 κούπα του καφέ – 50 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
SNACKS						
Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρί, σπανάκι) (1 κομμάτι – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Πίτες, εκτός σπιτιού (1 κομμάτι – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Τοστ, σάντουιτς (1 κομμάτι – 200 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
ΓΛΥΚΑ, ΑΛΜΥΡΑ SNACKS						
Γλυκά ταψιού (1 κομμάτι – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Γλυκά κουταλιού, κομπόστα φρούτων, ζελέ φρούτων (1 μερίδα – 100 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Πάστα, τάρτα (1 κομμάτι – 150 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Κρουασάν (1 τμχ), γκοφρέτα (1 τμχ), κέικ (1 κομμάτι), μπισκότα (3 – 4 τμχ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Σοκολάτα (1 μέτρια ~60 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Παγωτό, milkshake, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Πατατάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~70 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (1 κουτ. γλυκού – 5 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
ΡΟΦΗΜΑΤΑ						
Κρασί (1 ποτήρι – 125 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μπίρα (1 ποτήρι – 240 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Άλλα αλκοολούχα ποτά (1 ποτήρι – 30 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Αναψυκτικά (1 κουτάκι ~330 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Αναψυκτικά light (1 κουτάκι ~330 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Καφές (1 κούπα – 240 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Τσάι, άλλα αφεψήματα (1 κούπα – 240 mL)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
ΛΙΠΗ						
Μαγιονέζα, σως (1 κουτ. σούπας – 15 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Light μαγιονέζα/ σως (1 κουτ. σούπας – 15 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Ελαιόλαδο (3 κουτ. σούπας – 45 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Σπορέλαιο (3 κουτ. σούπας – 45 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Μαργαρίνη (1 κουτ. σούπας – 15 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
Βούτυρο (1 κουτ. σούπας – 15 γρ)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥2 φ/ ημέρα
π.χ.: παραδείγματος χάριν, τμχ: τεμάχιο, κουτ. γλυκού: κουταλάκι του γλυκού, κουτ. σούπας: κουταλιά της σούπας, φ/μήνα: φορά/ές ανά μήνα, φ/εβδομ.: φορά/ές ανά εβδομάδα, φ/ημέρα: φορά/ές ανά ημέρα						

Παράρτημα Β. Ερωτηματολόγιο Μεσογειακής Διατροφής – MedDietScore

Συνιστώσες	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες/ εβδομάδα ή καθορισμένο διαφορετικά)					
Δημητριακά ολικής άλεσης (π.χ. ψωμί ολικής, ζυμαρικά ολικής, ρύζι ολικής κτλ)	Ποτέ	1 – 6	7 – 12	13 – 18	19 – 31	>32
	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	1 – 4	5 – 8	9 – 12	13 – 18	> 18
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα και φρέσκους χυμούς	Ποτέ	1 – 4	5 – 8	9 – 15	16 – 21	> 22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά και σαλάτες	Ποτέ	1 – 6	7 – 12	13 – 20	21 – 32	> 33
	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	Ποτέ	< 1	1 – 2	3 – 4	5 – 6	> 6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρι και σούπες	Ποτέ	< 1	1 – 2	3 – 4	5 – 6	> 6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του	0 – 1	2 – 3	4 – 5	6 – 7	8 – 10	> 10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	0 – 3	4 – 5	5 – 6	7 – 8	8 – 9	> 10
	5	4	3	2	1	0
Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά	0 – 10	11 – 15	16 – 20	21 – 28	29 – 30	> 30
	5	4	3	2	1	0
Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική	Ποτέ	Σπάνια	< 1	1 – 3	3 – 5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (mL /ημέρα, 100mL =1 ποτήρι 12%)	< 300	300	400	500	600	> 700 ή 0
	5		4	3	2	1 0

Παράρτημα Γ. Δημοσίευση περίληψης (abstract) στο συνέδριο ECIM¹¹ 2021

LOWER ADHERENCE TO MEDITERRANEAN DIET ELIMINATES A HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF FTO RS9939609 POLYMORPHISM IN OVERWEIGHT/OBESE ADULTS,

Ioanna – Panagiota Kalafati, Efthymia Katsareli, Maria Kafyra, Sophia Lambrinou, Andriana C, Kaliora, George V, Dedoussis

Harokopio University of Athens, Nutrition & Dietetics, Athens, Greece

Background and Aims: Mediterranean diet (MD) has been associated with a better adult lipidemic profile, Research has focused on its combined effect with FTO variants on obesity-related phenotypes, The present analysis investigated the effect of FTO rs9939609 on lipidemic traits of overweight and obese Greek adults, as well as the role of MD as mediator,

Methods: We used the available genotyped and baseline data for lipid biomarkers (total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides) of 75 overweight and obese adults from the Greek iMPROVE clinical trial, Adherence to MD was assessed via calculation of the Mediterranean Diet Score (MDS) [1], Analyses were conducted using the SPSS software, Results: Participants had a mean age of 45,8±11,4 years and a mean MDS of 30,9±3,7, There was a statistically significant difference in the triglyceride levels between carriers and non-carriers of the risk allele (A), Its presence was further associated with lower log-transformed triglyceride levels after adjusting for confounding factors ($\beta=-0,154$, p-value=0,003), When adherence to MD was lower the genetic effect was eliminated (p-value=0,406), whereas in the higher MDS group the effect was enhanced ($\beta=-55,56$, p-value=0,001),

Conclusions: These novel results suggest that the relation of the FTO rs9939609 variant with lower triglyceride levels depends on the dietary pattern; a lower adherence to MD outweighs the genetic predisposition,

[1] Panagiotakos D, et al, Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore, Prev Med, 2007 Apr;44(4):335-40, doi: 10,1016/j.ypmed,2006,12,009,

¹¹ European Federation of Internal Medicine



Article

The iMPROVE Study; Design, Dietary Patterns, and Development of a Lifestyle Index in Overweight and Obese Greek Adults

Maria Kafyra ^{1,†}, Ioanna P. Kalafati ^{1,†}, Efthymia A. Katsareli ¹, Sophia Lambrinou ¹, Iraklis Varlamis ², Andriana C. Kaliora ¹, George V. Dedoussis ^{1,*}

Citation: Kafyra, M.; Kalafati, I.P.; Katsareli, E.A.; Lambrinou, S.; Varlamis, I.; Kaliora, A.C.; Dedoussis, G.V. The iMPROVE Study; Design, Dietary Patterns, and Development of a Lifestyle Index in Overweight and Obese Greek Adults. *Nutrients* **2021**, *13*, 3495. <https://doi.org/10.3390/nu13103495>

Academic Editor: Ulrika Ericson

Received: 10 September 2021

Accepted: 30 September 2021

Published: 3 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

¹ Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Sciences and Education, Harokopio University of Athens, 17671 Athens, Greece; mariakaf@hua.gr (M.K.); nkalafati@gmail.com (I.P.K.); ekatsa@hotmail.com (E.A.K.); sophialambrinou@gmail.com (S.L.); akaliora@hua.gr (A.C.K.)

² Department of Informatics and Telematics, School of Digital Technology, Harokopio University of Athens, 17671 Athens, Greece; varlamis@hua.gr

* Correspondence: dedousi@hua.gr; Tel.: +30-2109549179

† These authors contributed equally to this paper.

Abstract: Background: Dietary and lifestyle habits constitute a significant contributing factor in the formation of anthropometric and biochemical characteristics of overweight and obese populations. The iMPROVE study recruited overweight and obese Greek adults and investigated the effect of gene–diet interactions on weight management when adhering to a six-month, randomized nutritional trial including two hypocaloric diets of different macronutrient content. The present paper displays the design of the intervention and the baseline findings of the participants' dietary habits and their baseline anthropometric and biochemical characteristics. Methods: Baseline available data for 202 participants were analyzed and patterns were extracted via principal component analysis (PCA) on 69-item Food-Frequency Questionnaires (FFQ). Relationships with indices at baseline were investigated by multivariate linear regressions. A Lifestyle Index of five variables was further constructed. Results: PCA provided 5 dietary patterns. The “Mixed” pattern displayed positive associations with logBMI and logVisceral fat, whereas the “Traditional, vegetarian-alike” pattern was nominally, negatively associated with body and visceral fat, but positively associated with HDL levels. The Lifestyle Index displayed protective effects in the formation of logBMI and logGlucose levels. Conclusions: Dietary patterns and a Lifestyle Index in overweight and obese, Greek adults highlighted associations between diet, lifestyle, and anthropometric and biochemical indices.

Keywords: overweight; obesity; adults; dietary patterns; lifestyle index; health status; online assessment tool; nutritional intervention; weight management