



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**  
**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**  
**& ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΜΕ**  
**ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ»**

**ΜΑΚΡΙΑΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ**

**A.M. 20617**

**Επιβλέπων καθηγητής: Δεδούσης Γεώργιος**

**Τριμελής επιτροπή: Δεδούσης Γεώργιος**

**Γιαννακούλια Μαίρη**

**Παναγιωτάκος Δημοσθένης**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|                                                          | ΣΕΛΙΔΑ |
|----------------------------------------------------------|--------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ                                                 | 4      |
| ABSTRACT                                                 | 6      |
| ΜΕΡΟΣ Α: ΕΙΣΑΓΩΓΗ                                        |        |
| 1. ΠΑΙΔΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ                                    | 8      |
| ΟΡΙΣΜΟΣ                                                  | 8      |
| ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ                                              | 8      |
| ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ                                               | 12     |
| ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ         | 16     |
| 2. ΚΟΙΝΗ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ                      | 16     |
| ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ                                               | 16     |
| ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ | 20     |
| 3. ΣΚΟΠΟΣ                                                | 33     |
| ΜΕΡΟΣ Β: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ                                     | 34     |
| 1. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ & ΔΕΙΓΜΑ ΜΕΛΕΤΗΣ                            | 34     |
| 2. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ                                     | 34     |
| 3. ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΑ                                         | 36     |
| 4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ                   | 37     |
| 5. ΓΟΝΟΤΥΠΗΣΗ                                            | 38     |
| 6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ                                    | 39     |
| ΜΕΡΟΣ Γ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ                                    | 41     |
| ΜΕΡΟΣ Δ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ                                        | 46     |
| ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ                                             | 49     |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ                                             | 49     |

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα πρώτα απ' όλα να ευχαριστήσω τον κύριο Δεδούση για αυτή τη μοναδική ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και φυσικά για την υποστήριξη του καθ' όλη τη διάρκεια της έρευνας αλλά και της συγγραφής της πτυχιακής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ιωάννα για τη βοήθειά της. Ο άνθρωπος όμως που με στήριξε περισσότερο, έκανε διασκεδαστικές τις ατελείωτες ώρες στο εργαστήριο και με βοήθησε στη συγγραφή ήταν η φίλη και συμφοιτήτριά μου η Έρικα, και για αυτό το λόγο την ευχαριστώ.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η παιδική παχυσαρκία ορίζεται πλέον σαν μια νόσος που φαίνεται να έχει πάρει επιδημικές διαστάσεις. Λόγω της πληθώρας των επιπτώσεων που έχει στη σωματική και ψυχική υγεία, αλλά και των ποικίλων παραγόντων που φαίνεται να αποτελούν αιτίες του φαινομένου, έχει προκαλέσει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση α) της επίδρασης ήδη γνωστών από την βιβλιογραφία πολυμορφισμών γονιδίων (*FTO*, *TMEM18*, *MC4R*, *BDNF* και *NEGR1*), που σχετίζονται με αυξημένο βάρος και αύξηση του κινδύνου υπερβάλλοντος βάρους, σε ανθρωπομετρικούς δείκτες και στον κίνδυνο εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους, καθώς επίσης και β) πιθανών αλληλεπιδράσεων των πολυμορφισμών αυτών με διατροφικούς παράγοντες σε παιδιά εφηβικής ηλικίας.

**Μεθοδολογία:** Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από 788 εφήβους ηλικίας 12- 15 ετών. Η συλλογή των δεδομένων περιελάμβανε την λήψη αίματος νηστείας για την απομόνωση γενετικού υλικού), την ανθρωπομετρία, και την διατροφική αξιολόγηση των συμμετεχόντων με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου καταγραφής διατροφικών συνηθειών και της συμμόρφωσης με την Μεσογειακή διατροφή την KIDMED. Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη χρήση των λογισμικών SPSS 13.0 και PLINK 1.2.

**Αποτελέσματα:** Το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών στο σύνολο της μελέτης έφτανε το 24,5% ενώ το ποσοστό παχύσαρκων παιδιών το 6,5 %.

Η παρουσία κάθε αλληλόμορφου κινδύνου του rs9939609 του *FTO* σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,524 kg/m<sup>2</sup> (p <0,001) και αύξηση του κινδύνου υπερβάλλοντος βάρους κατά 28% (p=0,028) . Η παρουσία κάθε αλληλομόρφου κινδύνου για τον rs2867125 του *TMEM18* σχετίστηκε με αύξηση του ΔΜΣ κατά 1,47 kg/m<sup>2</sup>. (p=0,010) και αύξηση του κινδύνου υπερβάλλοντος βάρους 47% (p=0,008).

Το KIDMED score φάνηκε να έχει αρνητική συσχέτιση με το ΔΜΣ ( $p=0,004$ ). Η κατανάλωση πρωινού συσχετίστηκε επίσης αρνητικά με το ΔΜΣ ( $p=0,021$ ), εύρημα το οποίο ισχύει και για την κατανάλωση βραδινού γεύματος( $p=0,001$ ).

Η αλληλεπίδραση rs2867125 του γονιδίου *TMEM18* με την πρόσληψη πρωινού φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον ΔΜΣ ( $p= 0.031$ ).

**Συμπεράσματα:** Στην μελέτη TEENAGE επαληθεύτηκε η επίδραση πολυμορφισμών των γονιδίων FTO και TMEM18 στον ΔΜΣ και στον κίνδυνο εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους σε παιδιά εφηβικής ηλικίας. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *TMEM18* με την πρόσληψη πρωινού φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντική με τον ΔΜΣ. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος και η cross-sectional φύση της μελέτης δεν επιτρέπουν την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να επαληθευτούν και σε άλλους πληθυσμούς

## ABSTRACT

**Introduction:** Childhood obesity is now defined as a disease which seems to have gotten epidemic proportions. Given the multitude of effects on physical and mental health but also the various factors that appear to be causing the phenomenon, childhood obesity has caused intense research interest, especially in more recent years.

**Purpose:** The purpose of this study was to investigate a) the effect, which is already known from the bibliography, of the gene polymorphisms (FTO, TMEM18, MC4R, BDNF and NEGR1), associated with increased weight and increased risk of overweight in anthropometric indicators and risk occurrence of overweight, and b) potential interactions of these polymorphisms with dietary factors in adolescents.

**Methodology:** The study sample consisted of 788 adolescents aged 12 to 15 years. Data collection consisted of obtaining fasting blood for isolating genetic material, the anthropometry, and nutritional assessment of participants using a questionnaire recording dietary habits and compliance with the Mediterranean diet KIDMED. The statistical data have been processed using the software SPSS 13.0 and PLINK 1.2.

**Results:** The percentage of overweight children throughout the study reached 24.5% while the percentage of obese children to 6.5%.

The presence of each risk allele rs9939609 in FTO was associated with statistically significant increase of 0,524 kg/m<sup>2</sup> in BMI ( $p < 0,001$ ) and increased risk of overweight by 28% ( $p = 0,028$ ). The presence of each risk allele for rs2867125 of TMEM18 was associated with increased BMI in 1,47 kg/m<sup>2</sup>. ( $P = 0,010$ ) and increased risk of overweight 47% ( $p = 0,008$ ). The KIDMED score seemed to have a negative correlation with BMI ( $p = 0,004$ ). Eating breakfast also associated negatively with BMI ( $p = 0,021$ ), finding that applies to eating dinner ( $p = 0,001$ ).

The interaction between rs2867125 of the gene TMEM18 with breakfast intake appeared to be associated significantly with BMI ( $p = 0.031$ ).

**Conclusions:** The TEENAGE study verified the effect of polymorphisms of the gene FTO and TMEM18 in BMI and the risk of excess weight in children adolescents. The interaction of the polymorphism of TMEM18 with breakfast intake appeared to be associated statistically

significantly with BMI. However, the small sample size and the cross-sectional nature of the study do not allow firm conclusions to be drawn. These findings should be verified in other populations.

## **A ΜΕΡΟΣ: Εισαγωγή**

### **1. Παιδική παχυσαρκίας**

#### **Ορισμός**

Σύμφωνα με τον WHO, η παχυσαρκία ορίζεται ως η ασθένεια κατά την οποία η συσσώρευση σωματικού λίπους είναι μεγαλύτερη του φυσιολογικού με αποτέλεσμα αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου (1).

Οι έννοιες «υπέρβαρος» & «παχύσαρκος», παρότι χρησιμοποιούνται εναλλακτικά, έχουν διαφορετικό περιεχόμενο. Υπέρβαρο είναι ένα παιδί όταν το βάρος του είναι μεγαλύτερο από το πρότυπο για το ύψος του (2Mahan & Esccott-Stumpt, 2004), ενώ παχυσαρκία είναι μία κατάσταση υπερβολικού πάχους που μπορεί να μεταφραστεί σε υπερβάλλον σωματικό λίπος (3Uauy & Diaz, 2005).

Παρότι αρχικά θεωρείτο συμπεριφοριστική διαταραχή, όταν ανακαλύφθηκε η ορμόνη λεπτίνη- περίπου πριν από δύο δεκαετίες (4)- έγινε σαφές ότι υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του λιπώδους ιστού και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Έρευνες δείχνουν ότι μετά τη συσσώρευση του λίπους το νευρο- ενδοκρινικό σύστημα παρεμποδίζει τη μείωσή του. Πιθανότατα αυτός ο μηχανισμός αναπτύχθηκε για την προστασία του οργανισμού από λιμοκτονία, όμως οι αλλαγές αυτές που προκαλούνται στην όρεξη και το μεταβολισμό δυσχεραίνουν αρκετά την προσπάθεια απώλειας βάρους (5).

#### **Επιπολασμός παχυσαρκίας**

Οι επιδημικές πλέον διαστάσεις της παχυσαρκίας σε παγκόσμια κλίμακα, καθώς και οι επιπτώσεις της στην θνητότητα και θνησιμότητα, στην ποιότητα ζωής και στο κόστος περίθαλψης των ατόμων, έχουν οδηγήσει τον WHO και τον IOTF να ανακηρύξουν την παχυσαρκία ως μία από τις μεγαλύτερες και σημαντικότερες προκλήσεις δημόσιας υγείας (6).

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται με αλματώδη ρυθμό παγκοσμίως όχι μόνο στους ενήλικες (7), αλλά και στα παιδιά. Το υπερβάλλον βάρος εξηγεί ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενειών στη Ευρώπη και «ευθύνεται» για περισσότερους από ένα εκατομμύριο θανάτους και περισσότερα από 12 εκατομμύρια χρόνια ζωής όπου τα άτομα παρουσιάζουν κάποιο πρόβλημα υγείας (8). Η παιδική παχυσαρκία



έχει συσχετιστεί με σειρά αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία και στην ψυχοκοινωνική ανάπτυξη του ατόμου (9), καθώς επίσης και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και κατά την ενήλική ζωή με τις αρνητικές επιπτώσεις που αυτό συνοδεύει για την υγεία του ατόμου (10-12).

Από το 1980 έως το 2004 ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας αυξήθηκε από 6% σε 19% στις ΗΠΑ, ενώ η αντίστοιχη αύξηση τον ελληνικό πληθυσμό ήταν από 15% σε 33% (44). Από το 1963 και για μία δεκαετία περίπου ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας παρέμενε σε ποσοστό περίπου 4% σε παιδιά ηλικίας 6-11 ετών 5,5% σε παιδιά 12-19 ετών. Μέχρι το 2000, το ποσοστό αυτό ανήλθε στο 15% και για τις δύο ομάδες, ενώ το 2002 το 16% των παιδιών 6-19 ετών ήταν υπέρβαρα (45).

Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα από την Αμερική (NHANES 2007-2008) το 16,9% των παιδιών ηλικίας 2-19 ετών ήταν παχύσαρκα. Σε παιδιά προσχολικής ηλικίας 2-5 ετών, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σχεδόν από 5,0% που παρατηρήθηκε κατά τη χρονική περίοδο 1976-1980 αυξήθηκε σε 10,4% έως το 2007-2008. Η αντίστοιχη αύξηση σε παιδιά σχολικής ηλικίας 6-11 ετών ήταν ακόμη μεγαλύτερη, από 6,5% ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε σε 19,6%. Στους εφήβους ηλικίας 12-19 ετών, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε από 5,0% σε 18,1% κατά την ίδια χρονική περίοδο. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό της παιδικής παχυσαρκίας ανάμεσα σε παιδιά διαφορετικής εθνικότητας. Το 2007-2008, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν μεγαλύτερος στα αγόρια εφηβικής ηλικίας Μεξικανικής καταγωγής (26,8%) από ότι ήταν στα μη Ισπανόφωνα λευκά αγόρια (16,7%). Για τα κορίτσια κατά την ίδια χρονική περίοδο ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (29,2%) στα μη Ισπανόφωνα έγχρωμα κορίτσια εφηβικής ηλικίας ήταν μεγαλύτερος συγκριτικά με αυτόν στα μη Ισπανόφωνα λευκά κορίτσια (14,5%) (44, 46, 47).

Τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας και υπέρβαρου στην Ευρώπη σε αγόρια ηλικίας 7-11 ετών παρατηρούνται στην Ισπανία, την Μάλτα και την Πορτογαλία και σε αγόρια εφηβικής ηλικίας σε 14-17 ετών στην Κύπρο, την Ισπανία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Στα κορίτσια ηλικίας 7-11 ετών, τα υψηλότερα ποσοστά σημειώνονται στην Πορτογαλία, την Ελλάδα και την Ιταλία και για τα κορίτσια ηλικίας 14-17 ετών στο Ηνωμένο Βασίλειο, την Ιρλανδία, την Ουγγαρία και την Ιταλία (48).

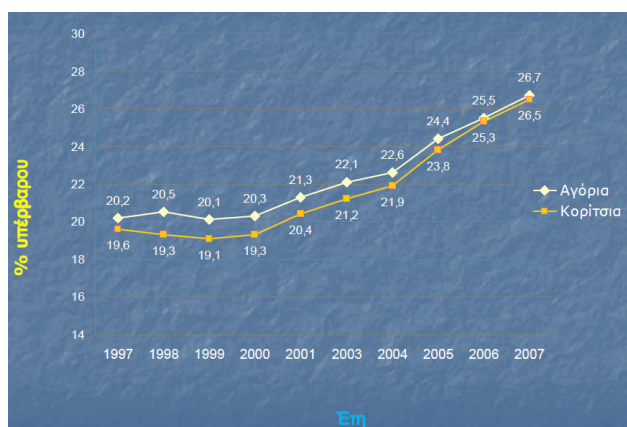
Μία σειρά από έρευνες που έχουν διεξαχθεί στον ελλαδικό χώρο σε παιδιά διαφόρων ηλικιών μαρτυρούν τις επιδημικές διαστάσεις της παιδικής παχυσαρκίας και του υπερβάλλοντος βάρους και στην Ελλάδα. Σε πανελλαδικό επίπεδο, σύμφωνα με δεδομένα της μελέτης GENESIS σε παιδιά ηλικίας 1-5 ετών, η οποία έλαβε χώρα σε 5 διαφορετικούς νομούς της Ελλάδας, ο επιπολασμός του συνολικού υπερβάλλοντος βάρους άγγιξε το 21,0% και ήταν μεγαλύτερος στα κορίτσια από ότι στα αγόρια. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και το γεγονός ότι ο επιπολασμός υπερβάλλοντος βάρους σε παιδιά προσχολικής ηλικίας ήταν μεγαλύτερος στην Ελλάδα συγκριτικά με τις Ηνωμένες Πολιτείες (49). Παλαιότερα δεδομένα (1990-1991) σε μαθητές ηλικίας 6-17 ετών επίσης μαρτυρούν ότι ο επιπολασμός τα υψηλά επίπεδα του επιπολασμού υπέρβαρου (17,3%) και παχυσαρκίας (3,6%). Οι ερευνητές παρατήρησαν επίσης και μία διαφοροποίηση στον επιπολασμό υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας στις ηλικιακές ομάδες και στο φύλο. Για τα κορίτσια, η πιο σημαντική περίοδος για την εμφάνιση αυξημένου βάρους φάνηκε ότι ήταν η ηλικία των 6-9 ετών. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα το 23,2% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα και το 6,7% παχύσαρκα, ενώ στην ηλικιακή ομάδα των 10-17 ετών τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν χαμηλότερα (14,8% και 1,6%). Στα αγόρια, ωστόσο, η κρίσιμη περίοδος φάνηκε ότι ήταν σε μεγαλύτερη ηλικία αυτή των 10-17 ετών, όπου το 19,3% ήταν υπέρβαρα και το 2,7% παχύσαρκα, ενώ στην ηλικιακή ομάδα των 6-9 ετών τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν χαμηλότερα (12,1% και 5,9%) (50).

Αναφορικά με μελέτες που διεξήχθησαν στην περιοχή της Αττικής, σύμφωνα με τα δεδομένα μίας έρευνας σε παιδιά ηλικίας 6-11 ετών που έλαβε χώρα στην νοτιο-ανατολική Αττική κατά τη χρονική περίοδο 2003-2004, το 37,1% των αγοριών (24,8% των αγοριών ήταν υπέρβαρα και 12,3% παχύσαρκα) και το 36,4% των κοριτσιών (26,5% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα και 9,9% παχύσαρκα) είχαν βάρος μεγαλύτερο του φυσιολογικού (51). Κατά την ίδια χρονική περίοδο, και σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης Vyrnias σε παιδιά ηλικίας 12-17 ετών, 19,2% και 4,4% των αγοριών και 13,2% και 1,7% των κοριτσιών ήταν υπέρβαρα και παχύσαρκα, αντίστοιχα (52). Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης PANACEA, η οποία έλαβε χώρα στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής κατά τη χρονική περίοδο 2005-2006, το 42,5% των αγοριών και 31,1% των κοριτσιών είχαν βάρος μεγαλύτερο του φυσιολογικού (εκ των οποίων το 8,6% των αγοριών και το 9,0% των κοριτσιών αντίστοιχα ήταν παχύσαρκα) (53). Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης GENDAI

στην οποία συμμετείχαν παιδιά ηλικίας 10-14 ετών, μαθητές πέμπτης και έκτης δημοτικών σχολείων του Ν. Αττικής, το 39,3% των παιδιών είχαν βάρος μεγαλύτερο του φυσιολογικού (30,5% των παιδιών ήταν υπέρβαρα και 8.8% παχύσαρκα) (54). Ο επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας εκτιμήθηκε και σε παιδιά και εφήβους της Βόρειας Ελλάδας και όπως καταγράφηκε από τους Κρασσά και συν. ήταν ίσος με 26,6% και 6,5% αντίστοιχα για τα αγόρια και 25,0% και 5,0% αντίστοιχα για τα κορίτσια ηλικίας 6-10 ετών. Τα αντίστοιχα ποσοστά στα αγόρια εφηβικής ηλικίας 11-17 ετών ήταν 25,3% και 3,7% και για τα κορίτσια 13,0% και 1,5% (55). Σε μία άλλη μελέτη παιδιών εφηβικής ηλικίας 11-14 ετών, το 38,1% των αγοριών και το 26,5% των κοριτσιών είχαν υπερβάλλον βάρος, εκ των οποίων το 9,0% και το 2,9% των κοριτσιών, αντίστοιχα ήταν παχύσαρκα. Επιπλέον, 20,4% των αγοριών και 6,8% των κοριτσιών είχαν ποσοστό λίπους μεγαλύτερο του φυσιολογικού (56).



**Εικόνα 1** 33,5 % αύξηση των υπέρβαρων παιδιών στην Ελλάδα για τα έτη 1997-2007 (13)



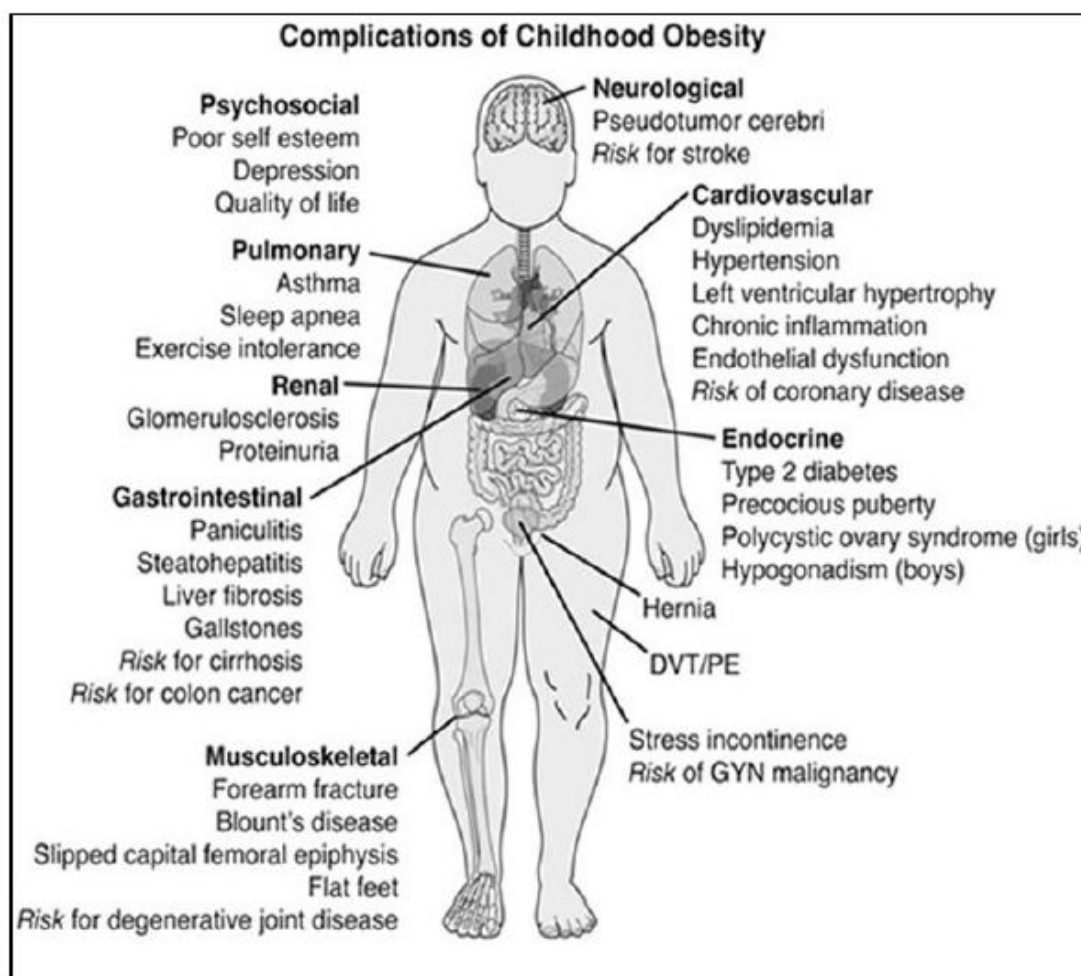
**Εικόνα 2** 51% αύξηση των παχύσαρκων παιδιών στην Ελλάδα για τα έτη 1997-2007 (13)

Σε μία διαχρονική μελέτη που έλαβε χώρα στην Κρήτη, οι ερευνητές βρήκαν ότι ο μέσος ΔΜΣ στο σύνολο των παιδιών ηλικίας 6 ετών και των αγοριών ηλικίας 12 ετών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από τον μέσο του ΔΜΣ σε παιδιά αντίστοιχης ηλικίας και φύλου των ΗΠΑ (57).

Συνοψίζοντας είναι εμφανές ότι η μάστιγα του 21<sup>ου</sup> αιώνα – το υπερβάλλον βάρος και η παχυσαρκία και συγκεκριμένα όσον αφορά στα παιδιά– δεν έχει αφήσει την Ελλάδα ανεπηρέαστη. Από τη σύγκριση των παραπάνω αποτελεσμάτων που αφορούν την Ελλάδα με τη σύγκριση ερευνών σε άλλες χώρες, φαίνεται ότι από τη μία στην Ελλάδα παρατηρείται ένα από τα μεγαλύτερα ποσοστά παιδικού υπέρβαρου στις δυτικές κοινωνίες ενώ από την άλλη ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας είναι ίσος ή και χαμηλότερος σε σχέση με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες (55). Αξιοσημείωτη είναι και η σταθεροποίηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας που παρατηρήθηκε σε πανελλαδική κλίμακα για 4 συνεχή έτη, υποδεικνύοντας ότι ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας ενδεχομένως να άγγιξε το μέγιστο και ίσως να μην υπάρξει περαιτέρω αύξηση (13).

### **Επιπτώσεις Παχυσαρκίας**

Σύμφωνα με μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, η παιδική παχυσαρκία συσχετίζεται επίσης σημαντικά με παράγοντες κινδύνου για διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα, ορθοπедικά προβλήματα και νοητικές διαταραχές, και συνδέεται με μειωμένη απόδοση στο σχολείο και χαμηλή αυτοεκτίμηση (9, 14-16).



**Εικόνα 3** Επιπτώσεις της παιδικής παχυσαρκίας (7)

Το υπερβάλλον βάρος κατά την διάρκεια της εφηβείας έχει συσχετιστεί με αύξηση κατά 8,5 φορές της υπέρτασης, κατά 2,4 φορές της εμφάνισης υψηλών τιμών ολικής χοληστερόλης ορού, κατά 3 φορές της εμφάνισης υψηλών τιμών LDL χοληστερόλης ορού και κατά 8 φορές της εμφάνισης χαμηλών τιμών HDL χοληστερόλης, ενώ πλήθος μελετών που έχουν διεξαχθεί κυρίως στις ΗΠΑ μαρτυρούν ότι με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, αναμένεται και αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη τύπου 2 (17).

Σύμφωνα με τα ευρήματα μίας πρόσφατης έρευνας που ως στόχο της είχε την εκτίμηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκα παιδιά 5 ευρωπαϊκών χωρών συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, βρέθηκε ότι οι Έλληνες έφηβοι έρχονται δεύτεροι μετά τους Γάλλους ομολόγους τους με ποσοστό 31,4% (18). Ακόμη, τα παιδιά με υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία φάνηκε να έχουν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και λόγου ολικής προς HDL-χοληστερόλης, και

χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης και σωματικής δραστηριότητας συγκριτικά με αυτά παιδιών φυσιολογικού βάρους (19). Σε μία άλλη έρευνα, στην οποία εκτιμήθηκε ο επιπολασμός της ινσουλινο-αντίστασης σε παιδιά σχολικής ηλικίας φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρα και παχύσαρκα παρατηρήθηκε αύξησή του με το πέρασμα από την μία κατηγορία ΔΜΣ στην άλλη. Στο σύνολο του πληθυσμού ο επιπολασμός της ινσουλινο-αντίστασης ήταν ίσος με 9,2%, στα παιδιά φυσιολογικού βάρους 2,9%, στα υπέρβαρα 10,5% και στα παχύσαρκα 31,0%. (20). Τέλος, σύμφωνα με τα ευρήματα μιας διαχρονικής μελέτης, όπου συγκρίθηκαν δεδομένα παιδιών του 1982 και παιδιών του 2002, βρέθηκε ότι τα παιδιά του 2002 είχαν 3,6% και 25,6% υψηλότερη ολική και LDL-χοληστερόλη, 24,9% χαμηλότερη HDL-χοληστερόλη, 19,4% υψηλότερα τριγλυκερίδια, 36,6% υψηλότερο λόγο τριγλυκεριδίων προς HDL-χοληστερόλη και 60,3% υψηλότερο λόγο LDL- προς HDL-χοληστερόλη από τα παιδιά του 1982 (21).

Επιπλέον, αναφορικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της, η παιδική παχυσαρκία αποτελεί και έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόβλεψης παχυσαρκίας κατά την ενήλικη ζωή (22-25). Το μεταβολικό και καρδιαγγειακό προφίλ των παχύσαρκων παιδιών συνήθως περνάει και κατά την ενήλικη ζωή αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων νοσημάτων και πρόωρη θνησιμότητα (26). Τα παχύσαρκα παιδιά δεν έχουν μόνο περισσότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι και ως ενήλικες αλλά και να φέρουν στον κόσμο επίσης παχύσαρκα παιδιά (23).

Οι επιπτώσεις της παιδικής παχυσαρκίας έχουν επίσης και ψυχοκοινωνικές διαστάσεις (22). Η παχυσαρκία φαίνεται να επηρεάζει την αυτοεκτίμηση του παιδιού και να έχει αρνητικές συνέπειες στην γνωσιακή και κοινωνική ανάπτυξη (27). Ακόμη, οι ενήλικες που υπήρξαν παχύσαρκοι και κατά την εφηβεία τους είναι πιθανότερο να έχουν χαμηλότερα εισοδήματα και να υφίστανται πιο συχνά τον κοινωνικό αποκλεισμό (26). Ο στιγματισμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών έχει καταγραφεί πολλές φορές στις δυτικές κοινωνίες και είναι ιδιαίτερα έκδηλος στο κοινωνικό τους περιβάλλον. Παιδιά που έχουν ενοχληθεί από τον εμπαιγμό των συνομηλίκων τους σχετικά με το σχήμα του σώματός τους είναι πιθανότερο να είναι δυσαρεστημένα με την εμφάνισή τους ως ενήλικες, μέχρι του βαθμού ανάπτυξης διαταραχών λήψης τροφής (17).

Τέλος, δεν πρέπει να παραβλέπονται και οι οικονομικές επιπτώσεις της παιδικής παχυσαρκίας. Ο αυξημένος επιπολασμός της οδηγεί αναπόφευκτα σε συντομότερη έναρξη χρήσης του εκάστοτε Εθνικού Συστήματος Υγείας από τους νεαρούς ενήλικες για τη θεραπεία ασθενειών που συνδέονται με αυτήν άρα και υψηλότερου κόστους περίθαλψη (17).

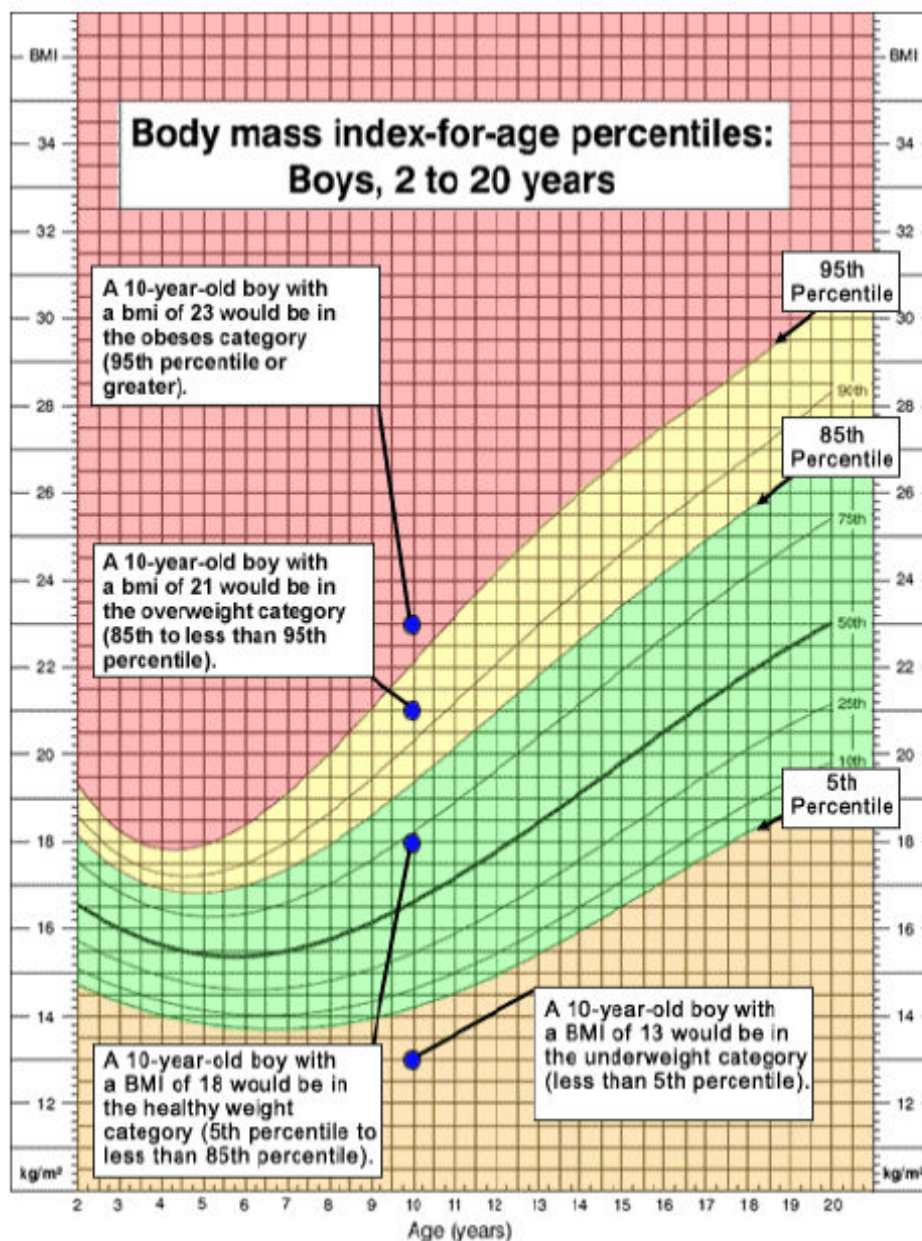
## Εκτίμηση Παχυσαρκίας με ανθρωπομετρικούς δείκτες

Η εκτίμηση της σύστασης σώματος, του ποσοστού σωματικού λίπους και της κατανομής αυτού, έχει μεγάλη σημασία στην περίπτωση της παχυσαρκίας, καθώς με τον τρόπο αυτό προσδιορίζεται και ο κίνδυνος εμφάνισης ορισμένων ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο προσδιορισμός του σωματικού λίπους μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε με εργαστηριακές μεθόδους (όπως η αξονική τομογραφία, ή μαγνητική τομογραφία, απορροφησιομετρία ακτινών Χ διπλής ενέργειας, υποβρύχια ζύγιση, μέθοδος διάλυσης διπλά σημασμένου νερού) είτε με μεθόδους πεδίου, οι οποίες περιλαμβάνουν την ανθρωπομετρία (μέτρηση βάρους, ύψους, δερματικών πτυχών και περιφερειών) και την ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης (28). Αγόρια και κορίτσια με ποσοστό σωματικού λίπους μεγαλύτερο του 25% και του 30% αντίστοιχα, όπως αυτό εκτιμάται μέσω της μέτρησης των δερματικών πτυχών, χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκα (29).

Ωστόσο, ο πιο εύχρηστος τρόπος αξιολόγησης του σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας είναι ο ΔΜΣ, ο οποίος προτάθηκε από τον Quetelet και χρησιμοποιείται ευρέως έως και σήμερα (30). Υπολογίζεται ως εξής:  $\text{βάρος σώματος/ύψος}^2$  ( $\text{kg/m}^2$ ). Αν και αποτελεί έναν αδρό δείκτη εκτίμησης της παχυσαρκίας, είναι ο πιο γρήγορος, άμεσος και αποτελεσματικός τρόπος εκτίμησης της παχυσαρκίας και του υπερβάλλοντος βάρους όχι μόνο σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά, στα οποία αλλάζει με την ηλικία και διαφέρει για κάθε φύλο, για αυτό και για την εκτίμησή του λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες αυτοί (31).

Για τον προσδιορισμό του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας στα παιδιά σύμφωνα με τον ΔΜΣ υπάρχουν δύο διεθνώς αναγνωρισμένες μέθοδοι. Η πρώτη μέθοδος βασίζεται στην χρήση των εκατοστημορίων του ΔΜΣ στις καμπύλες ανάπτυξης, όπως αυτές έχουν οριστεί από το CDC. Σύμφωνα με αυτή την μέθοδο τα παιδιά με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 85<sup>ου</sup> εκατοστημορίου χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα και τα παιδιά με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 95<sup>ου</sup> εκατοστημορίου χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκα (32).





**Εικόνα 5** Καμπύλες ανάπτυξης CDC

Η δεύτερη μέθοδος βασίζεται στην χρήση των οριακών τιμών του ΔΜΣ όπως έχουν προταθεί από τους Cole και συν (31) και έχουν υιοθετηθεί από τον IOTF. Οι συγκεκριμένες οριακές τιμές έχουν προκύψει από τη μετα-ανάλυση έξι εθνικών ερευνών με μεγάλο (>10000 παιδιά σε κάθε έρευνα) και αντιπροσωπευτικό δείγμα για κάθε χώρα και εκφράζουν την τιμή ΔΜΣ ανά ηλικία και για κάθε φύλο ξεχωριστά που αντιστοιχεί σε τιμή  $25\text{kg/m}^2$  του ΔΜΣ των ενηλίκων για το υπέρβαρο και  $30\text{kg/m}^2$  του ΔΜΣ των ενηλίκων για την παχυσαρκία (31).

Επόμενος τρόπος αξιολόγησης είναι η περιφέρεια μέσης, η οποία στα παιδιά μετράται με τον ίδιο τρόπο όπως στους ενήλικες, με τη χρήση μίας αριθμημένης ταινίας, που τοποθετείται γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης, δηλαδή κάτω από το τελευταίο πλευρό και πάνω από το επίπεδο του ομφαλού. Ο υπολογισμός της περιφέρειας μέσης είναι ένας τρόπος πληροφόρησης σχετικά με την κατανομή του σωματικού λίπους, συγκεκριμένα του σπλαχνικού λίπους το οποίο έχει συσχετιστεί με αρκετούς κινδύνους για την υγεία και μεταβολικές επιπλοκές. Δυστυχώς δεν υπάρχουν ακόμα διεθνή αποδεκτά όρια που να κατατάσσουν τα παιδιά αναλόγως με τον κίνδυνο που διατρέχουν εξαιτίας της περιφέρειας μέσης. Οι μετρήσεις της ωστόσο αξιολογούνται στην κλινική πράξη με κύρια χρησιμότητα την αξιολόγηση της κατανομής του σωματικού λίπους παρά την αξιολόγηση του συνολικού μεγέθους του. (33, 34)

Επόμενο μέσο αξιολόγησης είναι ο λόγος περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια του ισχίου, ο οποίος όμως δεν φαίνεται να είναι αρκετά αξιόπιστος ανθρωπομετρικός δείκτης για παιδιά και εφήβους. Ο πρώτος λόγος είναι ότι υψηλές τιμές δεν αντανakλούν μεγάλη εναπόθεση λίπους και ο δεύτερος ότι δεν υπάρχει υψηλή συσχέτιση με το συνολικό λίπος του σώματος, όπως παρατηρείται στους ενήλικες. Ωστόσο στα τελευταία χρόνια της εφηβείας αυξάνεται η χρησιμότητά του ως δείκτης κατανομής του λίπους. (34, 35)

## 2. ΚΟΙΝΗ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

### Αιτιολογία

Ο χαρακτηρισμός «πολυπαραγοντική» σημαίνει ότι η κοινή παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών, συμπεριφοριστικών, περιβαλλοντικών, κοινωνικών, ψυχολογικών και πολιτισμικών παραγόντων στην ισορροπία του ισοζυγίου ενέργειας του ατόμου (36, 37).

Η βιομηχανοποίηση είχε ως αποτέλεσμα την καθιέρωση ενός τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από μειωμένη σωματική δραστηριότητα και αύξηση των «καθιστικών» δραστηριοτήτων. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την υψηλή διαθεσιμότητα φαγητού, ιδιαίτερα τροφίμων υψηλού ενεργειακού περιεχομένου, και την απομάκρυνση από το υγιή πρότυπα διατροφής οδήγησαν στην δημιουργία ενός περιβάλλοντος (obesogenic environment), στο οποίο ενισχύεται η ενεργειακή πρόσληψη και περιορίζεται η ενεργειακή δαπάνη, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (38).

Ωστόσο, αν και ο μέσος ΔΜΣ των ατόμων έχει αυξηθεί σημαντικά παγκοσμίως, η επίσης σημαντική αύξηση του επιπολασμού της νοσογόνου παχυσαρκίας ( $\Delta\text{ΜΣ} > 40\text{kg/m}^2$ ) δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την αλλαγή των περιβαλλοντικών παραγόντων υποδεικνύοντας έτσι και την σπουδαιότητα των γενετικών παραγόντων στην αιτιολογία της κοινής παχυσαρκίας (39). Το περιβάλλον αυτό που ευνοεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αυτής της ομάδας ατόμων του πληθυσμού, τα οποία φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη γενετική προδιάθεση στην αύξηση του σωματικού βάρους (40). Ακόμη, το γεγονός ότι ορισμένα άτομα φαίνεται να είναι πιο επιρρεπή σε αλλαγές του τρόπου ζωής, δηλαδή σε αλλαγές των περιβαλλοντικών παραγόντων, που αποσκοπούν στην μείωση του σωματικού βάρους, ενώ ορισμένα άλλα φαίνεται να παρουσιάζουν κάποια αντίσταση, ενδεχομένως να οφείλεται στην ύπαρξη γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με το σωματικό βάρος (41).

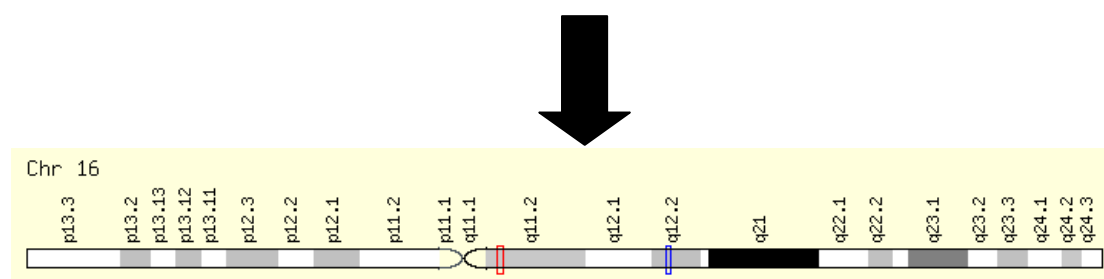
Αν και μέχρι στιγμής μόνο ένας μικρός αριθμός γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την κοινή παχυσαρκία έχει εντοπιστεί και επαληθευθεί σε μια πληθώρα πληθυσμών, το γεγονός αυτό δεν μειώνει την συνεισφορά τους στον κίνδυνο εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας (42). Αντιθέτως,

πιθανότατα εξηγείται από τις πολλαπλές και πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίες ενδεχομένως να αποκρύπτουν την επίδραση ορισμένων γενετικών παραγόντων (43).

## Αλληλεπιδράσεις Γενετικών & Περιβαλλοντικών Παραγόντων

### FTO

Το σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία γονίδιο (fat mass and obesity related gene, FTO) ανιχνεύθηκε αρχικά σε μία ευρεία μελέτη (Genome – Wide Association Study, GWAS) για τον διαβήτη τύπου 2, αλλά αργότερα αποδείχθηκε ότι η παρατηρούμενη επίδρασή του στο διαβήτη οφειλόταν ουσιαστικά στην επίδρασή του στον ΔΜΣ. Το γονίδιο FTO εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 16q12.2, αποτελείται από συνολικά 9 εξόνια και έχει μήκος 410.499 βάσεις. Η συντομογραφία της συγκεκριμένης πρωτεΐνης προέκυψε λόγω του ότι η διαγραφή μιας ομόλογης περιοχής του γονιδίου στα ποντίκια έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση «λιωμένων» δακτύλων (fused toes, FT) (67). Επίσης, το 1999 οι επιστήμονες το ονόμασαν Fatso, ως μια επέκταση του ακρωνυμίου FTO, αλλά ποτέ δεν αναγνωρίστηκε ως επίσημη ονομασία. Το FTO κωδικοποιεί την εξαρτώμενη από το 2-οξογλουταρικό-εξαρτώμενο νουκλεϊκό οξύ διμεθυλάση (2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase), η οποία φαίνεται να συμμετάσχει στην αποκατάσταση του DNA και του RNA, και εκφράζεται σε διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένων του λιπώδους ιστού, των παγκρεατικών νησίδων, των σκελετικών μυών καθώς και υποθαλαμικών περιοχών του εγκεφάλου, προτείνοντας έτσι και έναν πιθανό ρόλο στην ρύθμιση της όρεξης (68).



**Εικόνα 5: Η θέση του γονιδίου FTO στο χρωμόσωμα 16**

Το γονίδιο εκφράζεται στον υποθάλαμο, μια περιοχή του εγκεφάλου γνωστή για το ρόλο της στη ρύθμιση της όρεξης και η έκφραση του FTO γονιδίου στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου στα τρωκτικά διαφοροποιείται στην οξεία στέρση τροφής. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου FTO και του βάρους και ότι πιθανώς οφείλεται σε διαφορές της ανταπόκρισης στην όρεξη. Έτσι, φαίνεται ότι το FTO διαδραματίζει έναν ευθύ ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση ως ρυθμιστής της ενεργειακής κατανάλωσης και της λιπόλυσης (69).

#### ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ rs9939609

Ο πολυμορφισμός rs9939609 προκύπτει από την αντικατάσταση της θυμίνης (T) με αδερίνη (A) και εντοπίζεται στο δεύτερο εξώνιο του γονιδίου. Τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό (AA), ενώ ως ετεροζυγώτες (TA) χαρακτηρίζονται τα άτομα στα οποία η θυμίνη (T) έχει αντικατασταθεί μόνο στο ένα αλληλόμορφο. Τα άτομα που δεν εμφανίζουν τον πολυμορφισμό χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες φυσιολογικοί (TT). Οι ετεροζυγώτες (TA) αποτελούν φορείς τόσο του φυσιολογικού αλληλόμορφου T, όπως και οι φυσιολογικοί ομοζυγώτες, όσο και του αλληλόμορφου A, ενώ οι ετεροζυγώτες (TA) και οι ομοζυγώτες στον πολυμορφισμό (AA) αποτελούν συνολικά τους φορείς του αλληλόμορφου A. Ο χαρακτηρισμός του γονιδίου ως «το σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία» δεν είναι τυχαίος, καθώς αποτελεί ένα από τα πλέον μελετημένα και συσχετισμένα με την παχυσαρκία γονίδια, άμεσα ή έμμεσα μέσω δεικτών για τη λιπώδη μάζα, το βάρος, την περιφέρεια μέσης και την κατανάλωση φαγητού. Πληθώρα μελετών έχουν πραγματοποιηθεί σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους, αναδεικνύοντας με σαφή τρόπο το ρόλο του συγκεκριμένου πολυμορφισμού στην εμφάνιση της παχυσαρκίας. Στη μελέτη του Bressler και συν. υπήρξε συσχέτιση της ύπαρξης του αλληλόμορφου A με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος, περιφέρεια μέσης και αναλογία περιφέρειας μέσης / περιφέρεια γλουτών σε λευκούς αλλά όχι σε Αφρο – Αμερικανικούς πληθυσμούς (70). Αντίθετα στη μελέτη του Nock και συν. υπήρξε συσχέτιση του πολυμορφισμού με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος σε Αφρο – Αμερικανούς (71).

Ακόμη, μια μετα – ανάλυση που περιελάμβανε 41504 Σκανδιναβούς ενήλικες από 3 έρευνες επιβεβαίωσε την ισχυρή επίδραση του πολυμορφισμού στο Δείκτη Μάζας Σώματος, ενώ διαπιστώθηκε ότι το επιπλέον βάρος που οφείλεται στον πολυμορφισμό ίσως αποκτάται πριν την ενηλικίωση (72). Τέλος, έχει πραγματοποιηθεί και μία μελέτη σε Μεσογειακό πληθυσμό και συγκεκριμένα στους Ισπανούς από τον Corella και συν., όπου φαίνεται σημαντική συσχέτιση του αλληλόμορφου Α με αυξημένο βάρος στο γενικό πληθυσμό (73).

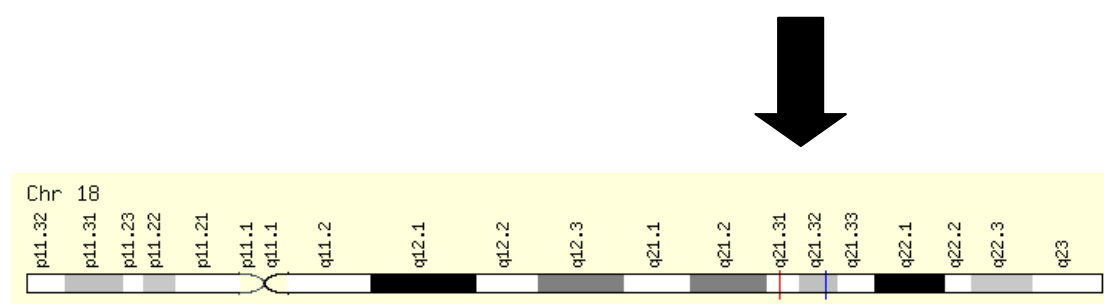
Ακόμα εκτενέστερη είναι η έρευνα σε παιδιά και εφήβους και τα αποτελέσματα ενοχοποιούν το γονίδιο και το συγκεκριμένο πολυμορφισμό για αυξημένο βάρος σε αυτήν την περίοδο της ζωής ενός ατόμου. Πληθώρα μελετών αναφέρουν ότι το αλληλόμορφο Α και ο γονότυπος ΑΑ εντοπίζονται σε μεγαλύτερο ποσοστό σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα παιδιά από ότι σε παιδιά φυσιολογικού βάρους, γεγονός που δηλώνει τη σχέση του αλληλόμορφου Α με την παχυσαρκία (74-76) . Η μελέτη του Liu και συν., ερεύνησε τη σχέση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με δείκτες παχυσαρκίας σε 1500 νεαρά άτομα ηλικίας 4 – 25 ετών. Φάνηκε, λοιπόν, ότι ο πολυμορφισμός αυτός σχετίστηκε ισχυρά με το Δείκτη Μάζας Σώματος, το βάρος καθώς και την περιφέρεια μέσης (77). Ακόμη, η μελέτη του Rutters και συν. ερεύνησε 101 παιδιά ηλικίας 7-12 ετών. Το 20% αυτών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα, το 88% των οποίων έφεραν τουλάχιστον ένα Α αλληλόμορφο για τον πολυμορφισμό αυτό (78). Η μελέτη του Mangge και συν. ήταν η πρώτη μελέτη που συσχέτισε θετικά τον πολυμορφισμό rs9939609 με δυσκατανομή λίπους και συγκεκριμένα με παχυσαρκία στην οποία εντοπίζεται εναπόθεση λίπους στην περιοχή της μέσης (αυξημένη αναλογία περιφέρεια μέσης / περιφέρεια γλουτών) (79). Τέλος, δύο μεγάλες ανασκοπήσεις αποτυπώνουν το αποτέλεσμα όλων των παραπάνω μελετών. Η πρώτη είναι του Frayling και συν., όπου συγκέντρωσε 13 μελέτες με συνολικά 38759 παιδιά και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά που έφεραν το Α αλληλόμορφο ζύγιζαν κατά μέσο όρο 3 kg παραπάνω από τα παιδιά με γονότυπο ΤΤ, ενώ διέτρεχαν 1,67 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση παχυσαρκίας (80). Η δεύτερη ανήκει στον Rendo και συν. όπου ερεύνησε την επίδραση των μελετών παρέμβασης στη μείωση του βάρους στα παχύσαρκα άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο Α για το συγκεκριμένο πολυμορφισμό. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση του αλληλόμορφου Α με την εμφάνιση παχυσαρκίας στα παιδιά και ότι οι μελέτες παρέμβασης είναι εξαιρετικά περιορισμένες για να εξαχθεί σαφές

συμπέρασμα αν ο πολυμορφισμός ευθύνεται για τη μη μεταβολή του βάρους σε μελέτες όπου επιχειρείται απώλεια βάρους (81).

Το γονίδιο FTO και ο πολυμορφισμός rs9939609 έχουν συσχετισθεί και έμμεσα με το υπερβάλλον βάρος, καθώς έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που συνδέουν την ύπαρξη του αλληλόμορφου A με αυξημένη όρεξη και αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη. Η σχέση αυτή έχει φανεί σε μελέτες τόσο ενηλίκων (82, 83) όσο και παιδιών και εφήβων (84-86).

### **MC4R**

Το ανθρώπινο γονίδιο του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 αναγνωρίστηκε και κλωνοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1993 από την ομάδα του Gantz οι οποίοι έδειξαν ότι το γονίδιο αυτό εδράζεται στο χρωμόσωμα 18q21.3 και κωδικοποιείται από ένα μόνο εξόνιο 1438 βάσεων (87). Οι ίδιοι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έκφραση του γονιδίου γίνεται στα κύτταρα του εγκεφάλου, ενώ αργότερα βρέθηκε ότι εκφράζεται και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη φαίνεται να έχει ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης (88).



**Εικόνα 6: Η θέση του γονιδίου MC4R στο χρωμόσωμα 18**

Ο ανθρώπινος υποδοχέας MC4R ήταν ο δεύτερος υποδοχέας μελανοκορτινών που χαρακτηρίστηκε. Είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη με μήκος 332 αμινοξέα που αποτελείται από 7 διαμεμβρανικές λειτουργικές περιοχές με μορφή α-έλικας, 3 εξωκυτταρικές θηλιές και 3 ενδοκυτταρικές θηλιές. Το καρβοξυτελικό άκρο του υποδοχέα είναι συνδεδεμένο με το σύμπλεγμα της πρωτεΐνης G στο εσωτερικό του κυττάρου, ενώ το αμινοτελικό άκρο προεξέχει προς την εξωτερική πλευρά της κυτταροπλάσματικής μεμβράνης.

Οι υποδοχείς συντίθενται στο ενδοπλασματικό δίκτυο όπου παραμένουν εφ' όσον δεν έχουν ακόμα πάρει την ώριμη (πλήρως γλυκοζυλιωμένη) μορφή. Υποδοχείς το πρωτεϊνικό μόριο των οποίων δεν έχει λάβει τη φυσιολογική διαμόρφωση αναδίπλωσης εγκλωβίζονται στο εσωτερικό του ενδοπλασματικού δικτύου, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η έξοδος μόνο των λειτουργικών υποδοχέων (89)

#### ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ rs17782313

Ο πολυμορφισμός rs17782313 προκύπτει από την αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου θυμίνης (T) με κυτοσίνη (C), συνεπώς πρόκειται για έναν μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (single – nucleotide polymorphism, SNP) σε μία κοντινή περιοχή του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MC4R και συγκεκριμένα 188 κιλοβάσεις μετά το πέρας του, στη θέση 18q21.1 (90).

Τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό (CC), ενώ ως ετεροζυγώτες (TC) χαρακτηρίζονται τα άτομα στα οποία η θυμίνη (T) έχει αντικατασταθεί μόνο στο ένα αλληλόμορφο. Τα άτομα που δεν εμφανίζουν τον πολυμορφισμό χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες φυσιολογικοί (TT). Οι ετεροζυγώτες (TC) αποτελούν φορείς τόσο του φυσιολογικού αλληλόμορφου T, όπως και οι φυσιολογικοί ομοζυγώτες, όσο και του αλληλόμορφου C, ενώ οι ετεροζυγώτες (TC) και οι ομοζυγώτες στον πολυμορφισμό (CC) αποτελούν συνολικά τους φορείς του αλληλόμορφου C. Ο πολυμορφισμός αυτός φαίνεται να είναι στενά συνδεδεμένος με την παχυσαρκία και την ινσουλινοαντίσταση. Πολλές έρευνες καταλήγουν στο συμπέρασμα αυτό, καθώς, μαζί με τον rs9939609 πολυμορφισμό στο σχετιζόμενο με την λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία γονίδιο (fat mass and obesity related gene,



FTO), αποτελούν δύο από τους πλέον μελετημένους και τεκμηριωμένους πολυμορφισμούς στο ανθρώπινο γονιδίωμα για τη σχέση τους με την παχυσαρκία και δείκτες αυτής. Τα τελευταία τρία χρόνια υπάρχει πλούσιο βιβλιογραφικό και ερευνητικό υλικό για τον πολυμορφισμό rs17782313, είτε απομονωμένα είτε σε συνδυασμό με τον πολυμορφισμό rs9939609 του γονιδίου FTO, είτε σε συνδυασμό με άλλους πολυμορφισμούς. Το ερευνητικό πεδίο εστιάζεται κυρίως στη συσχέτιση του πολυμορφισμού με την παχυσαρκία, το βάρος, το Δείκτη Μάζας Σώματος, την περιφέρεια μέσης και ισχίου, ενώ οι πληθυσμοί που μελετώνται είναι παιδιά, έφηβοι και ενήλικες.

Ξεκινώντας με πληθυσμούς ενηλίκων, πολλές έρευνες έχουν σχετίσει θετικά την ύπαρξη του αλληλόμορφου C με την παχυσαρκία (91-93), αυξημένο βάρος (91-96), αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (92, 94, 95, 97), αυξημένη περιφέρεια μέσης και αυξημένο λόγο περιφέρειας μέσης / περιφέρεια ισχίου ( $p < 0,05$  σε κάθε περίπτωση) (97). Ακόμη, στη μελέτη του Krings και συν. φάνηκε ότι η ύπαρξη του πολυμορφισμού σχετίζεται με την κατανομή λίπους. Συγκεκριμένα, όσα άτομα έφεραν το σπάνιο αλληλόμορφο C είχαν υψηλότερο συνολικό, περιφερικό και κοιλιακό λίπος από τα άτομα ομόζυγα προς το φυσιολογικό (TT). Η συγκεκριμένη μελέτη είχε δεδομένα από την παιδική ηλικία για τον πληθυσμό, όπου επιβεβαίωνε την σχέση του πολυμορφισμού με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος στην παιδική και εφηβική ηλικία (98).

Ανάλογα είναι τα ευρήματα σε πληθώρα μελετών σε παιδιά και εφήβους. Η μελέτη του Orkunoglu-Suer και συν. έδειξε ότι η ύπαρξη του αλληλόμορφου C σχετίζεται με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος σε νεαρά κορίτσια (99), ενώ ο Liu και συν. εντόπισε μικρή αλλά σημαντική συσχέτιση του πολυμορφισμού με το σύνολο των δερματοπτυχών (77) σε νεαρά αγόρια. Επίσης, ο Wu και συν. ερεύνησε έξι πολυμορφισμούς, ανάμεσά τους και ο rs17782313 και τη σχέση τους με το Δείκτη Μάζας Σώματος και τον κίνδυνο παχυσαρκίας σε 3503 παιδιά από την Κίνα. Ο πολυμορφισμός σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος, περιφέρεια μέσης, αναλογία περιφέρεια μέσης / περιφέρεια ισχίου καθώς και λιπώδη μάζα σώματος (100). Ο Xi και συν. έδειξε ότι ο κίνδυνος για παχυσαρκία ήταν έντονος σε παιδιά που έφεραν τα αλληλόμορφο C και παράλληλα είχαν χαμηλή φυσική δραστηριότητα ( $p = 0,001$ ), προτείνοντας κάθε μορφή άσκησης ως μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική πρόληψης και αντιμετώπισης της γενετικής

προδιάθεσης για εμφάνιση παχυσαρκίας (101). Τέλος, ο Petry και συν. μελέτησε την ύπαρξη του πολυμορφισμού και τη σχέση του με το βάρος σε 278 νεογέννητα. Έδειξε ότι τα νεογέννητα που έφεραν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο C είχαν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος και βάρος στην ηλικία των δύο εβδομάδων σε σχέση με τα βρέφη ομόζυγα για το φυσιολογικό (TT), χωρίς να αποδεικνύεται παράλληλα αν η αύξηση αυτή οφείλεται σε εναπόθεση άλιπης ή λιπώδους μάζας. Κατέληξε, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι ο πολυμορφισμός και το βάρος των νεογέννητων σχετίζονται ισχυρά έως ότου η θερμιδική πρόσληψη ρυθμιστεί από την όρεξή τους (102).

Η έρευνα έχει επεκταθεί τα τελευταία χρόνια και σε πιθανή επιρροή του πολυμορφισμού στη διατροφική στάση και συμπεριφορά. Ο Qi και συν. μελέτησαν τη μεταβολή της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και της πρόσληψης μακροθρεπτικών συστατικών σε σχέση με το γονότυπο στη θέση κοντά στο MC4R σε 5700 ενήλικες, με τη χρήση ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (food frequency questionnaires, FFQs). Βρέθηκε ότι τα άτομα με γονότυπο CC είχαν σημαντικά μεγαλύτερη συνολική ενεργειακή πρόσληψη καθώς και μεγαλύτερη πρόσληψη πρωτεϊνών και λίπους ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,001$  αντίστοιχα). Ακόμη, τα άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο C είχαν σημαντικά αυξημένο βάρος και περιφέρεια μέσης σε σχέση με τα άτομα με γονότυπο TT (90). Αντίθετα, ο Hasselbalch και συν. δε βρήκαν μία ανάλογη συσχέτιση, καθώς επίσης ούτε και προτίμηση σε αυξημένη κατανάλωση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων. (103).

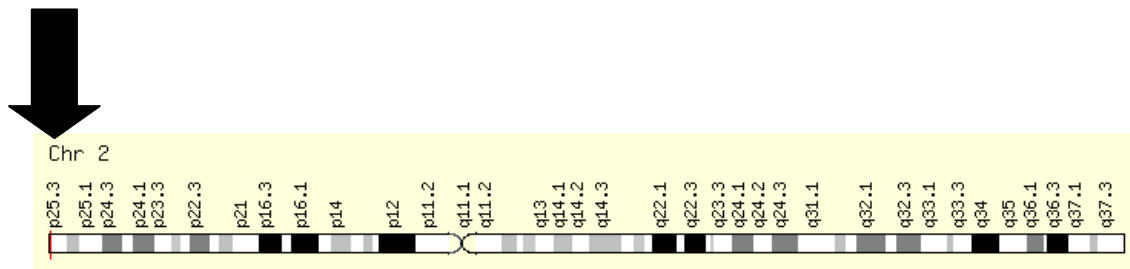
Λιγότερες είναι οι μελέτες σε παιδιά, με τον Valladares και συν. να εντοπίζει ένα πιθανό ρόλο του αλληλόμορφου C σε αυξημένα σκορ απόκρισης στον κορεσμό και απόλαυσης φαγητού σε 221 παιδιά από την Χιλή (104). Ακόμη, ο Stutzmann και συν. μελέτησαν διάφορους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και τις διατροφικές τους προτιμήσεις σε σχέση με τον πολυμορφισμό rs17782313 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση των παχύσαρκων παιδιών στη Γαλλία και των εφήβων στη Φινλανδία που φέρουν το αλληλόμορφο C με αυξημένη κατανάλωση σνακ. Τα παχύσαρκα παιδιά στη Γαλλία είχαν επίσης αυξημένη κατανάλωση συνολικού φαγητού ανά ημέρα. (105).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι στη πλειοψηφία των μελετών του πολυμορφισμού rs17782313 γινόταν παράλληλα μελέτη και του πολυμορφισμού του γονιδίου FTO rs9939609. Σε δύο εξ' αυτών μελετήθηκε η συνεργιστική τους δράση

στη μεταβολή του βάρους και στον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας. Η πρώτη είναι του Lurie και συν. σε λευκές γυναίκες, όπου φάνηκε ότι οι γυναίκες που είχαν το αλληλόμορφο A στον πολυμορφισμό rs9939609 και το αλληλόμορφο C στον πολυμορφισμό rs17782313 είχαν συνολικά 16% αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση παχυσαρκίας (91). Η δεύτερη είναι του Huang και συν. σε πληθυσμό Κινέζων όπου βρέθηκε ότι άτομα ομόζυγα προς το σπάνιο αλληλόμορφο και στους δύο τόπους (rs9939609 και rs17782313, AA και CC αντίστοιχα) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας σε σχέση με άτομα που ήταν ομόζυγα προς το σπάνιο αλληλόμορφο μόνο στον ένα τόπο ή ήταν ετερόζυγα, σε έναν ή δύο τόπους. (95).

### **TMEM18**

Το γονίδιο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης 18 (transmembrane protein 18, TMEM18) είναι ένα γονίδιο που ανακαλύφθηκε και μελετήθηκε πρόσφατα. Εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2 και συγκεκριμένα στη θέση 2p25.3, αποτελούμενο από 14.136 βάσεις. Η διαμεμβρανική πρωτεΐνη 18 βρίσκεται στον πυρηνικό φάκελο των αρχέγονων κυττάρων του νευρικού συστήματος. Το TMEM18 ίσως σχετίζεται με την κυτταρική μετανάστευση, καθώς η υπερέκφραση της πρωτεΐνης αυξάνει τη μετακίνηση των κυττάρων από τα νευρικά κύτταρα στο γλοΐωμα σε εγκεφάλους ποντικών (106). Μία προκαταρκτική έκφραση χαρακτηριστικών του TMEM18 προτείνει ότι εκφράζεται σε πληθώρα ιστών, αλλά με διαφορετικές λειτουργίες. Σύμφωνα με τον προτεινόμενο ρόλο της στον έλεγχο του βάρους, η διαμεμβρανική πρωτεΐνη 18 βρέθηκε ότι εκφράζεται στον εγκέφαλο, και κυρίως στον υποθάλαμο, μια περιοχή που είναι αρμόδια για τον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης (107). Μελέτες που πρότειναν το TMEM18 ως πιθανό τόπο που σχετίζεται με την παχυσαρκία άρχισαν να δημοσιεύονται μόλις το 2009, γεγονός που δείχνει ότι οι γνώσεις γύρω από την ακριβή λειτουργία του γονιδίου και τη σχέση του με την παχυσαρκία είναι περιορισμένες.



**Εικόνα 7: Η θέση του γονιδίου TMEM18 στο χρωμόσωμα 2**

### *ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ rs2867125*

Ο πολυμορφισμός rs12867125 προκύπτει από την αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου αδερίνης (A) με γουανίνη (G), συνεπώς πρόκειται για έναν μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (single – nucleotide polymorphism, SNP)

Τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό (GG), ενώ ως ετεροζυγώτες (AG) χαρακτηρίζονται τα άτομα στα οποία η αδερίνη (A) έχει αντικατασταθεί μόνο στο ένα αλληλόμορφο. Τα άτομα που δεν εμφανίζουν τον πολυμορφισμό χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες φυσιολογικοί (AA). Οι ετεροζυγώτες (AG) αποτελούν φορείς τόσο του φυσιολογικού αλληλόμορφου A, όπως και οι φυσιολογικοί ομοζυγώτες, όσο και του αλληλόμορφου G, ενώ οι ετεροζυγώτες (AG) και οι ομοζυγώτες στον πολυμορφισμό (GG) αποτελούν συνολικά τους φορείς του αλληλόμορφου G.

Η σχέση του συγκεκριμένου πολυμορφισμού με την παχυσαρκία μελετήθηκε για πρώτη φορά μόλις το 2009, και μέχρι σήμερα ο πολυμορφισμός έχει συμπεριληφθεί σε τρεις ευρείες μελέτες (Genome Wide Association Studies, GWAS) με ενήλικες και σε μία με παιδιά. Η πρώτη μελέτη, του Hokka και συν. διενεργήθηκε σε Ιάπωνες και περιελάμβανε πολυμορφισμούς επτά γονιδίων συνολικά. Όσον αφορά το συγκεκριμένο πολυμορφισμό στο γονίδιο TMEM18, η ύπαρξη του αλληλόμορφου G σχετίστηκε ισχυρά με την παχυσαρκία (108). Η δεύτερη μελέτη, του Thorleifsson

και συν. περιελάμβανε αρχικά 305.846 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε περίπου 47000 άτομα από όλον τον κόσμο ενώ στο follow – up 43 «ύποπτους» για παχυσαρκία πολυμορφισμούς 19 γονιδίων σε 5586 Δανούς. Σε κάθε περίπτωση, ο πολυμορφισμός rs2867125 σχετίστηκε ισχυρά με αυξημένο βάρος και αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (109). Η τρίτη μελέτη ήταν της Speliotes και συν. και περιελάμβανε αρχικά περίπου 2,8 εκατομμύρια μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς σε 124.000 άτομα και στο follow – up 42 πολυμορφισμούς σε περίπου 125.000 άτομα. Ο πολυμορφισμός rs2867125 σχετίστηκε με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος και σε αυτή την περίπτωση (110).

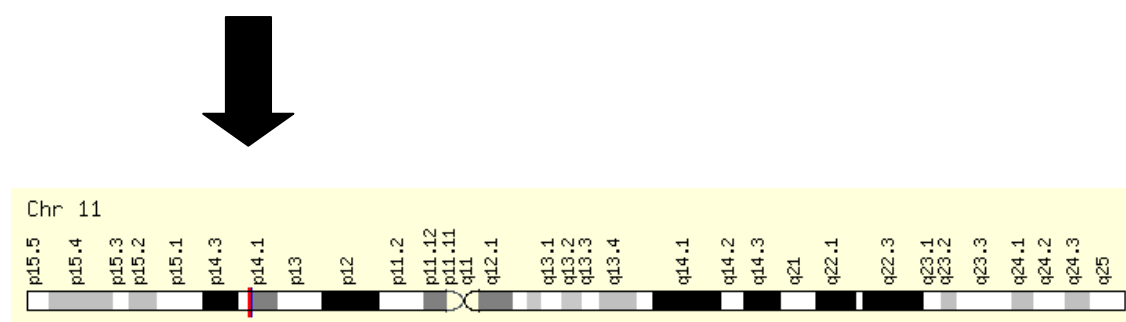
Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μόνο μία έρευνα, και μάλιστα ευρεία έρευνα, έχει πραγματοποιηθεί σε παιδιά για τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό. Αυτή είναι του Jianhua και συν, το 2009, με τη συμμετοχή 6000 παιδιών 0 – 18 ετών και τη μελέτη 25 μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών συνολικά. Ο πολυμορφισμός rs2867125 σχετίστηκε θετικά με το Δείκτη Μάζας Σώματος στα παιδιά αυτά (111).

### **BDNF**

Ο προερχόμενος από τον εγκέφαλο νευροτροφικός παράγοντας (brain – derived neurotrophic factor, BDNF) είναι μια πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των παραγόντων ανάπτυξης των νευρών. Ο BDNF δρα σε πολλούς νευρώνες του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος, βοηθώντας στην επιβίωση των ήδη υπαρχόντων νευρώνων και στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση νέων, καθώς και συνάψεων (112). Η έκφραση του γονιδίου είναι μειωμένη στους ασθενείς με τις νόσους Alzheimer και Huntington. Στον εγκέφαλο, ο BDNF είναι ενεργό μόριο στον ιππόκαμπο, στο φαιόν περίβλημα του εγκεφάλου και στον πρόσθιο εγκέφαλο, ζωτικές περιοχές για τη μάθηση, τη μνήμη, και τη σκέψη. Ο BDNF αποτελεί ανεξάρτητο σημαντικό παράγοντα για την μακροπρόθεσμη μνήμη (113). Ο BDNF είναι ο δεύτερος νευροτροφικός παράγοντας που ανακαλύφθηκε, μετά τον νευρωνικό αυξητικό παράγοντα (nerve growth factor, NGF).

Ο BDNF δε βρίσκεται μόνο στον εγκέφαλο, όπως υποδηλώνει η ονομασία του, αλλά και σε άλλους ιστούς και κύτταρα. Εκφράζεται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, σε κινητικούς νευρώνες, στους νεφρούς και στον προστάτη (112). Τέλος, έχει βρεθεί και στο ανθρώπινο σάλιο (114).

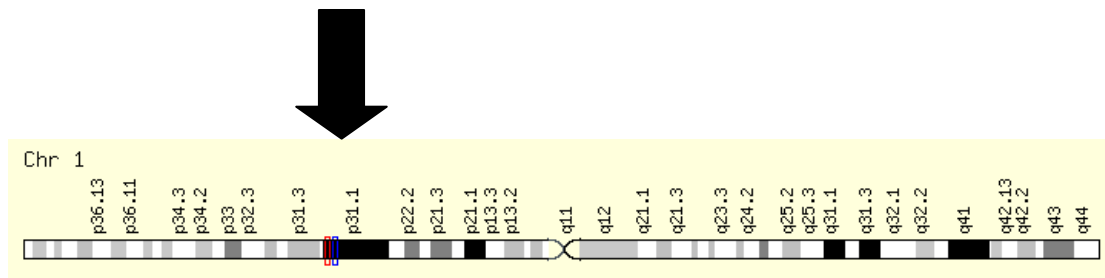
Το γονίδιο της πρωτεΐνης BDNF βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11, στη θέση 11p14.1 και αποτελείται από 67.187 βάσεις. Αν και ο BDNF έχει μελετηθεί κυρίως για τον υποτιθέμενο ρόλο του στη ρύθμιση της ανάπτυξης, την απόκριση στο στρες και στις διαταραχές της διάθεσης, μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι εμπλέκεται στη συμπεριφορά απέναντι στο φαγητό, στη ρύθμιση του σωματικού βάρους και στην αυξημένη δραστηριότητα. Μικρή είναι η βιβλιογραφία για την επίδραση του γονιδίου στο σωματικό βάρος του ανθρώπου, που όμως ως τώρα φαίνεται να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση.



**Εικόνα 8: Η θέση του γονιδίου BDNF στο χρωμόσωμα 11**

### **NEGR1**

Ο ρυθμιστής νευρωνικής ανάπτυξης 1 (neuronal growth regulator 1, NEGR1) είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην κατηγορία των ανοσοσφαιρινών και εντοπίζεται στις μεμβράνες των κυττάρων, έχοντας, ενδεχομένως, τον έλεγχο της νευρωνική αύξηση και αναγέννηση. Πιθανώς εμπλέκεται και στην κυτταρική προσκόλληση, ενώ φαίνεται να λειτουργεί ως ένας αυξητικός παράγοντας των νευρώνων μέσω της αναγέννησης των νευραξόνων στον εγκέφαλο των θηλαστικών (115). Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη αυτή (NEGR1 gene) έχει μελετηθεί σε μικρό βαθμό και πρόσφατα έχει συσχετισθεί με αυξημένο σωματικό βάρος και παχυσαρκία σε ενήλικες. Το γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1, στο μεγαλύτερο ανθρώπινο χρωμόσωμα και το πιο πυκνό σε αριθμό γονιδίων, και συγκεκριμένα στη θέση 1p31.1, αποτελούμενο από 881.763 βάσεις.



**Εικόνα 9: Η θέση του γονιδίου NEGR1 στο χρωμόσωμα 1**

### *ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ rs2815752*

Ο πολυμορφισμός rs2815752 προκύπτει από την αντικατάσταση του νουκλεοτιδίου κυτοσίνης (C) με θυμίνη (T), συνεπώς πρόκειται για έναν μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (single – nucleotide polymorphism, SNP). Τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό και στα δύο αλληλόμορφα γονίδια χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες για τον πολυμορφισμό (TT), ενώ ως ετεροζυγώτες (CT) χαρακτηρίζονται τα άτομα στα οποία η κυτοσίνη (C) έχει αντικατασταθεί μόνο στο ένα αλληλόμορφο. Τα άτομα που δεν εμφανίζουν τον πολυμορφισμό χαρακτηρίζονται ως ομοζυγώτες φυσιολογικοί (CC). Οι ετεροζυγώτες (CT) αποτελούν φορείς τόσο του φυσιολογικού αλληλόμορφου C, όπως και οι φυσιολογικοί ομοζυγώτες, όσο και του αλληλόμορφου T, ενώ οι ετεροζυγώτες (CT) και οι ομοζυγώτες στον πολυμορφισμό (TT) αποτελούν συνολικά τους φορείς του αλληλόμορφου T. Μικρή είναι η έως τώρα έρευνα γύρω από τον συγκεκριμένο πολυμορφισμό και τη σχέση του με την παχυσαρκία, καθώς αποτελεί έναν από τους πολυμορφισμούς που ανακαλύφθηκε τα τελευταία δύο χρόνια. Και σε αυτόν τον πολυμορφισμό δεν έχει πραγματοποιηθεί μεμονομένη έρευνα, συνεπώς όλες οι μελέτες που έχουν ερευνήσει το rs2815752 είναι μελέτες μεγάλου εύρους που περιλαμβάνουν πληθώρα πολυμορφισμών. Όλες οι έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί σε ενήλικες. Η πρώτη έρευνα που συσχέτισε τον πολυμορφισμό με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος είναι του Willer και συν., σε μία μεγάλη μετα – ανάλυση 91.000 ατόμων (116). Ακολούθησε άλλη μία ευρεία μελέτη με ανάλογα αποτελέσματα, αυτή του Renstrom και συν. σε 4923 ενήλικες Σουηδούς, όπου βρέθηκε ότι η ύπαρξη του

αλληλόμορφου T σχετίζεται με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος ( $p = 0,02$ ) και αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία κατά 10% σε σχέση με τους ομόζυγους για το φυσιολογικό. Απέτυχε, ωστόσο να σχετίσει τον πολυμορφισμό με τη συνολική λιπώδη μάζα και το κοιλιακό λίπος (117). Ακόμη, η μελέτη της Speliotes και συν. που παρουσιάστηκε στον πολυμορφισμό rs2867125 του γονιδίου TMEM18 περιελάμβανε και τον πολυμορφισμό rs2815752 του NEGR1, τον οποίο επίσης συσχέτισε με αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος (110). Αντίθετα, η μελέτη του Ewens και συν. δεν έδειξε σημαντικές διαφοροποιήσεις σε παχύσαρκες γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (118). Τέλος, η μελέτη του Haupt και συν. που πραγματοποιήθηκε σε 1469 μη διαβητικά άτομα βρέθηκε θετική σχέση του πολυμορφισμού με την περιφέρεια μέσης ( $p = 0,02$ ) αλλά η ύπαρξη του αλληλόμορφου T συσχετίστηκε με χαμηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος ( $p = 0,01$ ) και τάση για χαμηλότερο βάρος (119).



### 3. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση ύπαρξης γενετικής προδιάθεσης για τους ανθρωπομετρικούς και γενετικούς δείκτες κατά την εφηβεία.

Πιο συγκεκριμένα:

Ο σκοπός είναι η συσχέτιση των παρακάτω πολυμορφισμών

- rs9939609 του *FTO*
- rs2867125 του *TMEM18*
- rs17782313 του *MC4R*
- rs10767664 του *BDNF* και
- rs2815752 του *NEGR1*

με δείκτες παχυσαρκίας και ο εντοπισμός πιθανών αλληλεπιδράσεων των παραπάνω πολυμορφισμών με ορισμένες διατροφικές συνήθειες σε παιδιά εφηβικής ηλικίας.

## **B ΜΕΡΟΣ: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **1 Πληθυσμός & δείγμα μελέτης**

Τον πληθυσμό - στόχο της μελέτης αποτελούν παιδιά εφηβικής ηλικίας 12-15 ετών μαθητών και των τριών τάξεων Γυμνασίων του Νομού Αττικής.

Η εφηβεία είναι μία ιδιαίτερα κρίσιμη περίοδος στη ζωή του ατόμου καθώς ο ρυθμός ανάπτυξης επιταχύνεται εντυπωσιακά και διαφοροποιείται ανάμεσα στα δύο φύλα, χαρακτηρίζεται από αύξηση του βάρους και του ύψους, αλλαγές στη σύσταση του, στη σκελετική ανάπτυξη καθώς και από αλλαγές που σχετίζονται με την ψυχοκοινωνική ανάπτυξη του ατόμου. Η διατροφή κατά την εφηβεία παρουσιάζει επίσης εξαιρετικό ενδιαφέρον, καθώς θα πρέπει να καλύπτει τις αυξημένες ανάγκες του εφήβου που προκύπτουν από τον γρήγορο ρυθμό ανάπτυξης, την αύξηση των οστών, του μυϊκού ιστού, του όγκου του αίματος, της εμμηνορρυσίας. Επιπλέον, οι απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά διαφοροποιούνται ανάμεσα στα δύο φύλα, και αυτό οφείλεται κυρίως στις ιδιαίτερες για κάθε φύλο αλλαγές που παρατηρούνται. Ακόμη, οι διατροφικές επιλογές και η διαιτητική συμπεριφορά των εφήβων επηρεάζονται από παράγοντες όπως η ψυχοκοινωνική ανάπτυξη, η οικογένεια, η εικόνα σώματος, η γεύση και η εμφάνιση των τροφίμων, η ευκολία παρασκευής και διαθεσιμότητας των τροφίμων και οι συνομήλικοι (58). Συνεπώς, όλοι αυτοί οι λόγοι καθιστούν τους εφήβους έναν εξαιρετικό πληθυσμό-στόχο προς μελέτη.

Η επιλογή των Γυμνασίων του πληθυσμού στόχου έγινε με τέτοιο τρόπο ούτως ώστε να υπάρξει συμμετοχή σχολείων από διάφορες περιοχές και τελικά να υπάρχουν συμμετέχοντες από ένα μεγάλο εύρος του Νομού Αττικής. Η έρευνα έλαβε έγκριση για την πραγματοποίηση της από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπειού Πανεπιστημίου καθώς και από το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο.

### **2 Συλλογή Δείγματος**

Η συλλογή δείγματος συνοπτικά διακρίνεται σε 3 στάδια:

1. Παρουσίαση της έρευνας και των διαδικασιών αυτής στον πληθυσμό-στόχο και την εθελοντική ένταξη των ατόμων στην έρευνα μετά από ενυπόγραφη συγκατάθεση των γονέων/κηδεμόνων αυτών.
2. Αξιολόγηση κάθε εθελοντή ξεχωριστά με στόχο τη συλλογή δεδομένων, η οποία περιελάμβανε ιατρική εξέταση των παιδιών (μέτρηση αρτηριακής

πίεσης και την αξιολόγηση της σεξουαλικής τους ωρίμανσης), ανθρωπομετρία, συλλογή δειγμάτων αίματος νηστείας, αξιολόγηση διαιτητικής συμπεριφοράς (ανάκληση 24-ώρου, ερωτηματολόγιο διατροφικών συνθηθειών, ερωτηματολόγιο αξιολόγησης προσκόλλησης της δίαιτας στη Μεσογειακή Διατροφή), αξιολόγηση σωματικής δραστηριότητας (ανάκληση 24-ωρού), λήψη οικογενειακού ιστορικού, δημογραφικών δεδομένων, καθώς επίσης και δεδομένων της ανάπτυξης τους (βάρος και ύψος) από την βρεφική ηλικία.

3. Δεύτερη αξιολόγηση της διαιτητικής συμπεριφοράς και σωματικής δραστηριότητας (ανακλήσεις 24-ώρου) 3-10 ημέρες μετά την πρώτη συνέντευξη.

Το δυναμικό της έρευνας αποτελούν πλήρως εκπαιδευμένοι διαιτολόγοι-διατροφολόγοι και παιδίατροι.

Πιο αναλυτικά, η διαδικασία επαφής με τα σχολεία γίνεται μεταξύ των μηνών Νοέμβριου και Μαΐου, πριν από τη συμμετοχή του σχολείου στην έρευνα αποστέλλεται ταχυδρομικώς μια ενημερωτική επιστολή προς τους διευθυντές, η οποία συνοδεύεται από την επίσημη έγκριση του Υπουργείου Παιδείας με πλήρεις πληροφορίες αναφορικά με τους αντικειμενικούς σκοπούς και την μεθοδολογία της έρευνας καθώς επίσης και από τα συμφωνητικά εθελοντικής συμμετοχής, όπου διαβεβαιώνεται το απόρρητο των δεδομένων. Τα συμφωνητικά εθελοντικής συμμετοχής καθώς μοιράζονται στα παιδιά και υπογράφονται από τους γονείς ή κηδεμόνες των παιδιών που επιθυμούν να συμμετάσχουν στην έρευνα.

Στη συνέχεια της ερευνητικής διαδικασίας, γίνεται η συνάντηση των ερευνητών με τα παιδιά που εθελοντικά επιθυμούν να συμμετάσχουν στην έρευνα. Κατά την συνάντηση της αξιολόγησης πραγματοποιείται λήψη πλήρους ανάκλησης 24ώρου, ανάκλησης σωματικής δραστηριότητας, ερωτηματολογίου σχετικά με αξιολόγηση της διατροφής των παιδιών σύμφωνα με την Μεσογειακή Διατροφή καθώς και ερωτηματολογίων αναφορικά με τις διατροφικές συνήθειες, το ιατρικό ιστορικό και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Η τελευταία επικοινωνία με τους μαθητές γίνεται τηλεφωνικά και αποσκοπεί στη λήψη μιας δεύτερης ανάκλησης 24ώρου καθώς και

δεύτερης ανάκλησης σωματικής δραστηριότητας μέσα σε 3-10 μέρες από την αρχική ανάκληση.

### 3 Ανθρωπομετρία

Για την αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών τα παιδιά να φορούν ελαφρύ ρουχισμό. Το σωματικό βάρος των παιδιών μετράται με ζυγό ακριβείας στο πλησιέστερο 0,5 kg. Το ύψος μετράται στο πλησιέστερο 0,5 cm με φορητό αναστημόμετρο προσαρμοσμένο σε κατακόρυφο τοίχο. Ο ΔΜΣ υπολογίζεται με τον τύπο  $\Delta\text{ΜΣ} = \text{ΒΑΡΟΣ (kg)} / \text{ΥΨΟΣ}^2 (\text{m}^2)$ .

Οι περιφέρειες μέσης, ισχίων και μέσου βραχίονα μετρώνται στο πλησιέστερο 0,1 cm με πλαστική μεζούρα και ο δείκτης λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων. Η περιφέρεια μέσου βραχίονα (μετράται σε γυμνό βραχίονα στη μισή απόσταση μεταξύ ακρώμιου οστού της ωμοπλάτης και την εσωτερική κορυφή του αγκώνα. Η περιφέρεια μέσης, μετράται απουσία ρουχισμού, στο μέσο της απόστασης μεταξύ του τελευταίου πλευρού και του άκρου του λαγονίου οστού, περίπου στο ύψος του αφαλού. Η περιφέρεια ισχίων μετράται στο σημείο που παρουσιάζει την μεγαλύτερη περίμετρο.

Για την εκτίμηση του σωματικού λίπους μετρώνται οι δερματικές πτυχές τρικεφάλου, υποωμοπλατιαίου και υπερλαγώνιου μυός στο πλησιέστερο 0,2 mm με δερματοπτυχόμετρο Lange (Cambridge Scientific Instruments, Cambridge, MA, USA). Οι μετρήσεις γίνονται στην δεξιά πλευρά του σώματος. Πραγματοποιούνται δύο μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος. Οι δερματοπτυχές τρικεφάλου προσδιορίζονται ως εξής: με μεζούρα μετράται κάθετα στο πίσω μέρος του βραχίονα η απόσταση μεταξύ του κατώτερου ορίου του ακρώμιου οστού και του ωλέκranου (εσωτερικής κορυφής του αγκώνα), ενώ το χέρι σχηματίζει ορθή γωνία. Με ένα στυλό σημειώνεται το σημείο αυτό και στη συνέχεια ο εξεταστής ανασηκώνει το δέρμα κατά 1 εκ. άνω του μέσου και κρατώντας με το ένα χέρι του την δερματοπτυχή και με το άλλο χέρι το δερματοπτυχόμετρο, πραγματοποιεί την μέτρηση προσέχοντας να περιλαμβάνεται όλη η δερματοπτυχή αφήνοντας απ' έξω τον μυϊκό ιστό. Η υποωμοπλάτια δερματοπτυχή μετράται δύο εκατοστά κάτω από την έσω γωνία του οστού της ωμοπλάτης σε μία νοητή διαγώνια γραμμή (45° με το οριζόντιο ή/και κάθετο επίπεδο). Για την αξιολόγηση του ποσοστού σωματικού λίπους από της παραπάνω δερματοπτυχές χρησιμοποιούνται οι εξισώσεις του Slaughter ξεχωριστά

για αγόρια και κορίτσια οι οποίες βασίζονται στην μέτρηση του αθροίσματος της δερματοπτυχής τρικέφαλου και της υποωμοπλατιαίας δερματοπτυχής (59, 60).

Τα παιδιά κατηγοριοποιούνται ως ελλιποραβή φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαρα ή παχύσαρκα σύμφωνα με τις οριακές τιμές του ΔΜΣ των Cole και συν. Οι συγκεκριμένες τιμές προτιμήθηκαν από τα οριακά ποσοστημόρια των καμπυλών ανάπτυξης του CDC γιατί οι καμπύλες αυτές έχουν σχεδιαστεί βάση στοιχείων του αμερικάνικου πληθυσμού ενώ οι οριακές τιμές του Cole προέρχονται από στοιχεία 6 μεγάλων ερευνών από διάφορα κράτη, μεταξύ των οποίων και 2 ευρωπαϊκά (Ολλανδία, Μεγάλη Βρετανία), οι πληθυσμοί των οποίων αντιπροσωπεύουν καλύτερα τον ελληνικό πληθυσμό. Επιπλέον οι οριακές τιμές των Cole και συν. αντιστοιχούν στις διεθνώς αναγνωρισμένες και ευρέως χρησιμοποιούμενες οριακές τιμές του ΔΜΣ για το υπερβάλλον βάρος ( $25 \text{ kg/m}^2$ ) και την παχυσαρκία ( $30 \text{ kg/m}^2$ ) (31, 61).

#### **4 Αξιολόγηση Διαιτητικής Συμπεριφοράς**

Οι διαιτητικές συμπεριφορές των παιδιών αξιολογούνται περαιτέρω με ένα ερωτηματολόγιο που περιέχει ερωτήσεις σχετικά με την υιοθέτηση συμπεριφορών που έχει υποτεθεί ή αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την παχυσαρκία. Συγκεκριμένα το ερωτηματολόγιο περιέχει 18 ερωτήσεις που κατηγοριοποιούνται σε 4 ομάδες:

1. Γευματικές συνήθειες (κατανάλωση πρωινού, πλήρους πρωινού, μεσημεριανού, βραδινού, κατανάλωση πρόχειρου φαγητού (πρόχειρα σνακ και fast-food)).
2. Προσπάθειες απώλειας βάρους [τον τελευταίο χρόνο, αυτή την εποχή (εντοπισμός ατόμων σε δίαιτα “dieters”)]
3. Συνθήκες κατά την διάρκεια του φαγητού (κατανάλωση φαγητού μόνο όταν υπάρχει το αίσθημα της πείνας, κατανάλωση φαγητού χωρίς άλλη ταυτόχρονη δραστηριότητα, κατανάλωση γεύματος μόνο σε συγκεκριμένα σκεύη, μόνο καθιστός και μόνο στην τραπεζαρία)
4. Εμφάνιση βουλιμικών επεισοδίων (εμφάνιση και συχνότητα)

Στις ερωτήσεις των ομάδων 1 και 3 και στην τελευταία ερώτηση της ομάδας 4, τα παιδιά καλούνται να σημειώσουν πόσο συχνά ακολουθούσαν αυτές τις συνήθειες από μία λίστα απαντήσεων. Στις 2 πρώτες ερωτήσεις της ομάδας 2 και τις 2 πρώτες της

ομάδας 4, τα παιδιά καλούνται να απαντήσουν με ένα ΝΑΙ ή ΟΧΙ, και στην τελευταία ερώτηση της ομάδας 2 να σημειώσουν τις μεθόδους που χρησιμοποιούν για να χάσουν βάρος από μία λίστα απαντήσεων.

Επιπλέον, στις ερωτήσεις της ομάδας 3 προστέθηκαν οι «βαθμοί» των 5 απαντήσεων και προέκυψε ένα σκορ από τις συγκεκριμένες ερωτήσεις. Και στις 5 ερωτήσεις ο μικρότερος βαθμός (1-πάντα) αντιστοιχεί σε συχνή υιοθέτηση της συγκεκριμένης συνήθειας ενώ ο μεγαλύτερος βαθμός (5-ποτέ) αντιστοιχεί σε μη υιοθέτηση της συγκεκριμένης συνήθειας. Επομένως όσο μικρότερο ήταν το συνολικό σκορ τόσο πιθανότερο ήταν τα παιδιά να ακολουθούν συχνά τις συγκεκριμένες συνήθειες στο σύνολό τους. Το συγκεκριμένο σκορ ονομάστηκε *5onlys score*.

Η συμμόρφωση της δίαιτας των παιδιών με τη Μεσογειακή διατροφή αξιολογείται με το ερωτηματολόγιο KIDMED (65). Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 16 ερωτήσεις με απάντηση ναι ή όχι. Οι ερωτήσεις που δηλώνουν ένα αρνητικό χαρακτηριστικό σε σχέση με την Μεσογειακή διατροφή βαθμολογούνται με -1 και αυτές που δηλώνουν ένα θετικό χαρακτηριστικό με +1. Το συνολικό σκορ κυμαίνεται από -4 έως 12 και κατηγοριοποιήθηκε σε τρία επίπεδα:  $\geq 8$  ιδανική Μεσογειακή διαίτα, 4-7 χρειάζεται προσπάθεια για συμμόρφωση της δίαιτας με την Μεσογειακή Διατροφή, και  $\leq 3$  χαμηλής ποιότητας διαίτα.

## 5 Γονοτύπηση

Δείγμα φλεβικού αίματος συλλέχθηκε μετά από ολονύχτια νηστεία ( $\geq 10$  ώρες).

Από κάθε παιδί λήφθηκαν  $\sim 6$  ml αίματος για:

- απομόνωση του DNA από τα λευκά αιμοσφαίρια.

Οι αναλύσεις των δειγμάτων DNA περιελάμβαναν γονοτύπηση για πολυμορφισμούς ήδη γνωστούς από τη βιβλιογραφία, οι οποίοι ανιχνεύθηκαν με την μέθοδο GWA και βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά με δείκτες παχυσαρκίας. Η γονοτύπηση των δειγμάτων γενετικού υλικού για τον πολυμορφισμό rs9939609 του *FTO* έγινε με τη βοήθεια της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο real time PCR και τη χρήση iPLEX™ Gold Assay (Sequenom® Inc.) Για τον σχεδιασμό της αντίδρασης ανίχνευσης γενετικού πολυμορφισμού ενός νουκλεοτιδίου

(SNP) χρησιμοποιήθηκαν τα λογισμικά eXTEND suite και MassARRAY Assay Design software version 3.1 (Sequenom® Inc).

Η αντίδραση ενίσχυσης πραγματοποιήθηκε σε τελικό όγκο 5μL, όπου περιέχονταν ~0.06-0.4ng γενωμικού DNA, 100nM για κάθε εκκινητή, 500μM για κάθε ολιγο-νουκλεοτίδιο (dNTP), 1.25 x PCR buffer (Qiagen), 1.625mM MgCl<sub>2</sub> and 1U πολυμεράσης HotStar Taq® (Qiagen). Οι συνθήκες της αντίδρασης ήταν οι εξής: θέρμανση των δειγμάτων στους 94 °C για 15 min, ακολούθησαν 45 κύκλοι στους 94 °C για 20 s, 56 °C για 30 s και στους 72 °C για 1 min, και τελικά επιμήκυνση των εκκινητών στους 72 °C για 3 min. Για τα μη ενσωματωμένα ολιγονουκλεοτίδια (dNTPs) έγινε πέψη SAP πριν από την ειδική επιμήκυνση των αλληλομόρφων στο iPLEX™ Gold με τα δι-ολιγονουκλεοτίδια (ddNTPs) χρησιμοποιώντας ένα iPLEX Gold reagent kit (Sequenom® Inc.). Η πέψη SAP και η επέκταση πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η συγκέντρωση των εκκινητών στην αντίδραση των επέκτασης ήταν μεταξύ 0.7-1.8μM, εξαρτώμενη από τη μάζα του εκκινητή.

Τα προϊόντα της ενίσχυσης αφαλατώθηκαν και απαλλάχθηκαν σε ένα SpectroCHIP με τη χρήση του MassARRAY Nanodispenser πριν από την ανάλυση MALDI-TOF με τη χρήση του MassARRAY αναλυτή σπεκτρομέτρου μάζας Analyzer Compact mass spectrometer. Οι γονότυποι αντιστοιχήθηκαν αυτόματα και επιβεβαιώθηκαν με την χρήση του λογισμικού MassARRAY TyperAnalyzer software version 4.0 (Sequenom® Inc.).

## 6 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιείται με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος το SPSS 13.0 for WINDOWS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Για τις γενετικές αναλύσεις χρησιμοποιείται το πρόγραμμα PLINK 1.2 (66).

Οι συνεχείς μεταβλητές θα παρουσιάζονται ως μέσοι ± τυπική απόκλιση (mean±SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτα και σχετικά ποσοστά. Η κανονική κατανομή των συνεχών μεταβλητών εκτιμάται με το κριτήριο Kolmogorov-Sminorf, ενώ για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή θα

χρησιμοποιούνται οι λογαριθμικές τιμές τους (log). Οι διαφορές στις αναλογίες των κατηγορικών μεταβλητών θα εκτιμώνται με το τεστ  $\chi^2$  (chi-squared test). Η σύγκριση των μέσων τιμών των συνεχών μεταβλητών ανάμεσα σε υπο-ομάδες του δείγματος γίνεται με τη χρήση του Student's t τεστ και της ανάλυσης συν-διακύμανσης (ANCOVA). Ο έλεγχος για το συνολικό σφάλμα τύπου I πραγματοποιείται με τη διόρθωση Bonferroni. Οι δυαδικές συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών εκτιμώνται με το συντελεστή Pearson (r). Τα διατροφικά πρότυπα εκτιμώνται σύμφωνα με την ανάλυση παραγόντων.

Η συχνότητα των μελετώμενων πολυμορφισμών στο δείγμα συγκρίνεται με την αναμενόμενη συχνότητα σύμφωνα με την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE). Για την ανάλυση συσχέτισης των πολυμορφισμών με τις κατηγορικές μεταβλητές, χρησιμοποιείται το Fischer's exact τεστ και μοντέλα παλινδρόμησης, ελέγχοντας για πιθανούς συγχρητικούς παράγοντες. Για την ανάλυση συσχέτισης και αλληλεπίδρασης των πολυμορφισμών με συνεχείς μεταβλητές εφαρμόζονται μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης σύμφωνα με το προσθετικό (additive) γενετικό μοντέλο ανάλυσης και ελέγχοντας για πιθανούς συγχρητικούς παράγοντες. Ο έλεγχος για τις πολλαπλές συγκρίσεις πολυμορφισμών πραγματοποιείται με τη διόρθωση Bonferroni.

Η στατιστική σημαντικότητα σε όλους τους ελέγχους εκτιμάται σε επίπεδο  $p=0,05$ .



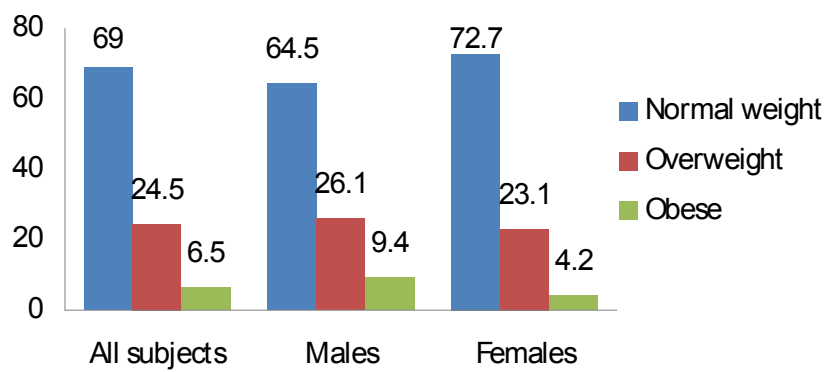
## Γ ΜΕΡΟΣ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων της μελέτης TEENAGE. Ο επιπολασμός παχυσαρκίας και υπέρβαρου σε όλα τα άτομα καθώς και σε αγόρια και κορίτσια χωριστά φαίνεται στην Εικόνα 11.

**Πίνακας 1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων της TEENAGE study**

|                                   | All subjects | Males       | Females     | p                |
|-----------------------------------|--------------|-------------|-------------|------------------|
| N (%)                             | 788          | 45.1%)      | 54.9%       |                  |
| Ηλικία (έτη)                      | 13.4 ± 0.9   | 13.4 ± 0.9  | 13.4 ± 0.9  | 0.391            |
| Pubertal status<br>(Tanner II-IV) | 48.8         | 76.7        | 26.1        | <b>&lt;0.001</b> |
| Βάρος (kg)                        | 55.9 ± 11.5  | 57.8 ± 13.1 | 54.3 ± 10.0 | <b>&lt;0.001</b> |
| Ύψος (m)                          | 1.62 ± 0.1   | 1.63 ± 0.1  | 1.60 ± 0.1  | <b>&lt;0.001</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )          | 21.3 ± 3.6   | 21.5 ± 3.8  | 21.1 ± 3.3  | 0.116            |
| WC (cm)                           | 71.2 ± 9.3   | 73.6 ± 10.1 | 69.2 ± 8.0  | <b>&lt;0.001</b> |
| WHR                               | 0.77 ± 0.1   | 0.80 ± 0.1  | 0.75 ± 0.1  | <b>&lt;0.001</b> |
| AC (cm)                           | 30.0 ± 3.4   | 26.3 ± 3.5  | 25.7 ± 3.3  | <b>0.007</b>     |
| Δερματοπτυχές (mm)                |              |             |             |                  |
| Τρικέφαλος                        | 15.3 ± 5.8   | 14.3 ± 6.2  | 16.2 ± 5.3  | <b>&lt;0.001</b> |
| Υποωμοπλατιαία                    | 18.4 ± 9.0   | 17.8 ± 10.2 | 18.9 ± 8.0  | 0.090            |
| Υπερλαγώνια                       | 17.2 ± 9.3   | 17.0 ± 10.5 | 18.9 ± 7.9  | 0.457            |
| Σωματικό λίπος (%)                | 27.1 ± 10.4  | 25.3 ± 12.9 | 28.5 ± 7.5  | <b>&lt;0.001</b> |

Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή απόλυτη τιμή (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές



Εικόνα 11 Επιπολασμός (%) υπέρβαρου και παχυσαρκίας στα άτομα της μελέτης TEENNAGE

**Πίνακας 2** Συσχέτιση των πολυμορφισμών με τον ΔΜΣ και τον κίνδυνο υπέρβαρου/ παχύσαρκου στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

|               |                            |        |        |              | ΔΜΣ                  |                   | Κίνδυνος υπέρβαρου/ παχύσαρκου |              |
|---------------|----------------------------|--------|--------|--------------|----------------------|-------------------|--------------------------------|--------------|
| Γονίδιο       | Πολυμορφισμός <sup>#</sup> | A<br>K | A<br>A | Συχνότητα AK | beta (SE)**          | p                 | Odds                           | p            |
| <i>FTO</i>    | rs9939609                  | A      | T      | 0.430        | <b>0.524 (0.173)</b> | <b>&lt; 0.001</b> | <b>1.28</b>                    | <b>0.028</b> |
| <i>TMEM18</i> | rs2867125                  | A      | G      | 0.800        | <b>0.477 (0.214)</b> | <b>0.010</b>      | <b>1.47</b>                    | <b>0.008</b> |
| <i>MC4R</i>   | rs17782313                 | C      | T      | 0.247        | 0.032 (0.206)        | 0.904             | 1.03                           | 0.814        |
| <i>BDNF</i>   | rs10767664                 | A      | T      | 0.746        | 0.329 (0.210)        | 0.128             | 1.09                           | 0.513        |
| <i>NEGR1</i>  | rs2815752                  | C      | T      | 0.721        | -0.072 (0.199)       | 0.732             | 0.386                          | 0.900        |

AK: Αλληλόμορφο Κινδύνου; A.A: Άλλο αλληλόμορφο

<sup>#</sup> Όλοι οι πολυμορφισμοί ήταν σε ισορροπία Hardy-Weinberg.

\*\* Όλες οι αναλύσεις προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο και το στάδιο σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner.

**Πίνακας 3** Συσχέτιση των πολυμορφισμών με δείκτες κεντρικού τύπου παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

| Γονίδιο | Πολυμορφισμός# | WC             |              | WHR                  |              |
|---------|----------------|----------------|--------------|----------------------|--------------|
|         |                | beta (SE)*     | P            | beta (SE)*           | p            |
| FTO     | rs9939609      | 1.437 (0.442)  | <b>0.001</b> | 0.006 (0.004)        | 0.135        |
| TMEM18  | rs2867125      | 1.096 (0.545)  | <b>0.041</b> | 0.003 (0.004)        | 0.499        |
| MC4R    | rs17782313     | 0.167 (0.532)  | 0.729        | -0.001 (0.005)       | 0.849        |
| BDNF    | rs10767664     | 0.993 (0.542)  | 0.072        | 0.001 (0.005)        | 0.999        |
| NEGR1   | rs2815752      | -0.675 (0.514) | 0.228        | <b>-0.11 (0.004)</b> | <b>0.027</b> |

WC: Περιφέρεια μέσης, WHR: Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου

\*Όλες οι αναλύσεις προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο και τα στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση μεταξύ των πολυμορφισμών προδιάθεσης παχυσαρκίας και ολικού λίπους σώματος (%), δερματοπτυχών (τρικεφάλου, υπο-ωμοπλατιαίου και υπερλαγόνιου) και περιφέρειας βραχίονα.

Το KIDMED score, το οποίο αποτελεί ένα δείκτη αξιολόγησης της συμμόρφωσης της διατροφής του ατόμου με την Μεσογειακή δίαιτα, η κατανάλωση πρωινού και η κατανάλωση βραδινού γεύματος επιλέχθηκαν για την διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων με τους προαναφερθέντες πολυμορφισμούς στον ΔΜΣ των συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Οι τιμές του KIDMED score συσχετίστηκαν με αρνητική επίδραση στο ΔΜΣ (beta= -0,110, p= 0,004) στη μελέτη TEENAGE. Οσον αφορά την κατανάλωση πρωινού γεύματος, φάνηκε ότι μειώνει το ΔΜΣ κατά 0.086 μονάδες (p = 0.021). Το ίδιο ισχύει και για τη κατανάλωση βραδινού, όπου η επίδραση του στο ΔΜΣ είναι επίσης αρνητική (beta=-0,122, p=0,001)

**Πίνακας 4** Αλληλεπιδράσεις πολυμορφισμών x διατροφικών παραγόντων στον ΔΜΣ στο σύνολο των ατόμων της μελέτης TEENAGE

| Γονίδιο | Πολυμορφισμός | KIDMED         |       | Κατανάλωση πρωινού    |              | Κατανάλωση βραδινού |       |
|---------|---------------|----------------|-------|-----------------------|--------------|---------------------|-------|
|         |               | beta (SE)*     | p     | beta (SE)*            | p            | beta (SE)*          | p     |
| FTO     | rs9939609     | -0.013 (0.078) | 0.709 | 0.439 (0.431)         | 0.764        | -0.474 (0.399)      | 0.193 |
| TMEM18  | rs2867125     | 0.044 (0.095)  | 0.481 | <b>-1.201 (0.527)</b> | <b>0.031</b> | 0.131 (0.492)       | 0.983 |
| MC4R    | rs17782313    | -0.144 (0.096) | 0.120 | 0.560 (0.496)         | 0.345        | 0.275(0.477)        | 0.423 |
| BDNF    | rs10767664    | -0.029 (0.098) | 0.756 | 0.501 (0.530)         | 0.334        | 0.260 (0.490)       | 0.400 |
| NEGR1   | rs2815752     | 0.005 (0.093)  | 0.600 | 0.075 (0.488)         | 0.943        | -0.342 (0.456)      | 0.399 |

\* Όλες οι αναλύσεις προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο και τα στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης κατά Tanner.

\*\* Το KIDMED σκορ χρησιμοποιήθηκε σαν συνεχής μεταβλητή. Η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού και βραδινού αναλύθηκαν σαν διτιμες μεταβλητές

## Δ ΜΕΡΟΣ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση των πολυμορφισμών rs9939609 του *FTO*, rs2867125 του *TMEM18*, rs17782313 του *MC4R*, rs10767664 του *BDNF* και rs2815752 του *NEGR1* σε ανθρωπομετρικούς δείκτες, καθώς και η ύπαρξη πιθανών αλληλεπιδράσεων των πολυμορφισμών αυτών με διατροφικούς παράγοντες σε παιδιά εφηβικής ηλικίας.

Από τα χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης βλέπουμε ότι το δείγμα αποτελείται από 788 εφήβους, 12- 15 ετών. Ο επιπολασμός του υπέρβαρου στο σύνολο του δείγματος ήταν στο 24,5 %, ενώ βρέθηκε ξεχωριστά για αγόρια και κορίτσια, και ήταν 26,1 % και 23,1% αντίστοιχα. Στην περίπτωση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στο σύνολο των ατόμων το ποσοστό έφτασε το 6,5%, για τα αγόρια το ποσοστό ήταν 9,4%, ενώ για τα κορίτσια ήταν μικρότερη τιμή, 4,2%

Η γονοτύπηση έδειξε ότι το 43% των ατόμων έφεραν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο κινδύνου του πολυμορφισμού rs9939609 του *FTO*. Επιπλέον, η ύπαρξη ενός αλληλομόρφου κινδύνου του παραπάνω πολυμορφισμού έχει αποτέλεσμα την αύξηση του ΔΜΣ λίγο περισσότερο από μισή μονάδα, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο υπερβάλλοντος βάρους κατά 28%. Η μετα – ανάλυση του Hertel και συν. που περιελάμβανε 41504 Σκανδιναβούς ενήλικες από 3 έρευνες επιβεβαίωσε την ισχυρή επίδραση του πολυμορφισμού με αύξηση στο Δείκτη Μάζας Σώματος 0,28 μονάδων, ενώ διαπιστώθηκε ότι το επιπλέον βάρος που οφείλεται στον πολυμορφισμό ίσως αποκτάται πριν την ενηλικίωση (72). Αξιοσημείωτη είναι και η επίδραση στην περιφέρεια μέσης των παιδιών, η οποία αυξάνεται κατά 1,4 cm, ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική επίδραση στο λόγο περιφέρεια μέση/ περιφέρεια ισχίου, ίσως όμως αυτό το συμβαίνει επειδή ο λόγος αυτός δεν φαίνεται να είναι αρκετά αξιόπιστος ανθρωπομετρικός δείκτης για παιδιά και εφήβους (34, 35). Η μελέτη του Mangge και συν. έδειξε αύξηση τη περιφέρειας μέσης με την παρουσία ενός αλληλομόρφου κινδύνου στο σύνολο του δείγματος, καθώς επίσης και αύξηση στην περίπτωση των ατόμων που έφεραν ένα αλληλόμορφο κινδύνου σε σχέση με τους ομοζυγώτες για το φυσιολογικό, στο κομμάτι του δείγματος που αποτελείτο από παχύσαρκα άτομα (79).

Όσον αφορά τον πολυμορφισμό rs2867125 του *TMEM18*, παρουσία τουλάχιστον ενός αλληλομόρφου κινδύνου υπήρχε στο 80% του δείγματος. Η επίδραση στο ΔΜΣ έφτανε σχεδόν τη μισή μονάδα, ενώ η αύξανε κατά 1,47 τον κίνδυνο εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους. Αντίθετα, στη μελέτη του Jianhua και συν, το 2009, με τη συμμετοχή 6000 παιδιών 0 – 18 ετών, στις ηλικιακές ομάδες 11-14 ετών & 15- 18 ετών φάνηκε μείωση του ΔΜΣ κατά 0,36 και 0,373 μονάδες αντίστοιχα (111). Η επίδραση που φάνηκε να έχει στην περιφέρεια μέσης ήταν της τάξεως του 1,096 cm για κάθε επιπλέον αλληλόμορφο κινδύνου.

Στη περίπτωση του πολυμορφισμού rs17782313 του γονιδίου *MC4R* δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την παρουσία ενός αλληλομόρφου και την αύξηση του ΔΜΣ, ούτε και επίδραση στον κίνδυνο υπερβάλλοντος βάρους. Το ίδιο ισχύει και για τους δείκτες κεντρικής παχυσαρκίας, αλλά και για την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με διατροφικούς παράγοντες. Αντίθετα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, υπάρχει πληθώρα άλλων μελετών που συσχετίζουν την παρουσία ενός αλληλομόρφου κινδύνου του rs17782313 με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος, περιφέρεια μέσης, αναλογία περιφέρεια μέσης / περιφέρεια ισχίου καθώς και λιπώδη μάζα σώματος σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά, (77,99- 102). Η έρευνα έχει επεκταθεί και σε πιθανή επιρροή του πολυμορφισμού στη διατροφική στάση και συμπεριφορά. Ειδικά στα παιδιά, η μελέτη του Stutzmann και συν. κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση των παχύσαρκων παιδιών στη Γαλλία και των εφήβων στη Φινλανδία που φέρουν το αλληλόμορφο κινδύνου C με αυξημένη κατανάλωση σνακ (105).

Όπως και στην περίπτωση του γονιδίου *MC4R*, έτσι και για τον πολυμορφισμό rs10767664 του γονιδίου *BDNF* δεν φάνηκαν στη μελέτη μας στατιστικά σημαντικά ευρήματα που να αφορούν ανθρωπομετρικούς δείκτες.

Το τελευταίο γονίδιο με το οποίο ασχολήθηκε η παρούσα μελέτη είναι το *NEGR1* και συγκεκριμένο ο πολυμορφισμός rs2815752. Αρχικά δεν φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ύπαρξης ενός αλληλόμορφου κινδύνου με την τιμή του ΔΜΣ, αλλά ούτε να επηρεάζει την πιθανότητα κινδύνου υπερβάλλοντος βάρους. Η Speliotes και συν. αντίθετα συσχέτισε τον πολυμορφισμό με αύξηση του ΔΜΣ κατά 0,13 μονάδες (110). Είναι ο μοναδικός πολυμορφισμός ο οποίος φάνηκε να επηρεάζει τον λόγο περιφέρειας μέσης/ περιφέρεια ισχίου, μειώνοντάς τον κατά 0,11 μονάδες ( $p=0,027$ ). Η μείωση που φάνηκε στην περιφέρεια

μέσης στα άτομα που έφεραν τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο κινδύνου δεν είχε στατιστική σημαντικότητα. Η μελέτη του Haupt και συν. που πραγματοποιήθηκε σε 1469 μη διαβητικά άτομα έδειξε θετική σχέση του πολυμορφισμού με την περιφέρεια μέσης, με αύξηση 1 cm ( $p = 0,02$ ) αλλά η ύπαρξη του αλληλόμορφου T συσχετίστηκε με χαμηλότερο ΔΜΣ κατά 0,8 μονάδες σε σχέση με τους φυσιολογικούς ομοζυγότες ( $p = 0,01$ ).

Το KIDMED score, το οποίο αποτελεί ένα δείκτη αξιολόγησης της συμμόρφωσης της διατροφής του ατόμου με την Μεσογειακή διαίτα, η κατανάλωση πρωινού και η κατανάλωση βραδινού γεύματος επιλέχθηκαν για την διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων με τους προαναφερθέντες πολυμορφισμούς στον ΔΜΣ των συμμετεχόντων.

Το KIDMED score χρησιμοποιήθηκε γιατί φάνηκε σημαντικά αρνητική συσχέτιση με το ΔΜΣ ( $p=0,004$ ) στη μελέτη TEENAGE, εύρημα το οποίο επαληθεύεται και από άλλες μελέτες (64, 120).

Η κατανάλωση πρωινού έχει συσχετιστεί αρνητικά με το ΔΜΣ (62) το οποίο φάνηκε και στη μελέτη TEENAGE ( $p<0,001$ ), ενώ η παράληψή του έχει συσχετιστεί με αυξημένο ΔΜΣ (121)

Η κατανάλωση βραδινού που επίσης έχει συσχετιστεί αρνητικά με τις τιμές του ΔΜΣ ( $p=0,001$ ) στην TEENAGE έχει μελετηθεί και σε άλλες περιπτώσεις, με αντίστοιχα ευρήματα (63)

Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού rs2867125 του TMEM18 με την κατανάλωση πρωινού φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον ΔΜΣ ( $p=0,031$ ). Πιο αναλυτικά, σε συνθήκες καθημερινής κατανάλωσης πρωινού η επίδραση του πολυμορφισμού στον ΔΜΣ φάνηκε να είναι προστατευτική, μειώνοντας τον ΔΜΣ ( $\text{beta}=-1,201$ ). Ωστόσο δεν βρέθηκαν ερευνητικά δεδομένα τα οποία να υποστηρίζουν ή να ακυρώνουν τα παραπάνω ευρήματα.

Ωστόσο την παρούσα μελέτη περιορίζουν ορισμένοι παράγοντες. Ο πιο σημαντικός ίσως περιορισμός ήταν το μικρό μέγεθος του δείγματος της μελέτης, που σημαίνει ότι απαιτούνται και άλλες έρευνες, με πολύ μεγαλύτερο δείγμα για να επαληθευτούν τα παραπάνω ευρήματα. Ένας ακόμα περιορισμός αφορά την διατροφική αξιολόγηση των ατόμων. Δεν έγινε διερεύνηση της πρόσληψης ενέργειας



και μακροθρεπτικών συστατικών, άλλα χρησιμοποιήθηκαν διατροφικά εργαλεία τα οποία αναλύθηκαν σαν κατηγορικές μεταβλητές, με σκοπό τον περιορισμό πιθανών σφαλμάτων. Σε περίπτωση που μια πιο εκτεταμένη διερεύνηση θα είναι εφικτή, είναι πολύ πιθανό να βρεθούν περισσότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ πολυμορφισμών και διατροφικών συμπεριφορών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη TEENAGE επαλήθεύθηκε η επίδραση πολυμορφισμών των γονιδίων FTO και TMEM18 στον ΔΜΣ και στον κίνδυνο εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους σε παιδιά εφηβικής ηλικίας. Η αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού του *TMEM18* με την πρόσληψη πρωτεΐνης φάνηκε να σχετίζεται στατιστικά σημαντική με τον ΔΜΣ. Ωστόσο, το μικρό μέγεθος του δείγματος και η cross-sectional φύση της μελέτης δεν επιτρέπουν την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να επαληθευτούν και σε άλλους πληθυσμούς.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report series. Geneva: WHO, 1997.
2. Mahan LK & Escott- Stump S (2004) Krause's food, nutrition and diet therapy, 11d ed. Philadelphia: Saunders
3. Uauy R & Diaz E (2005) Consequences of food energy excess and positive energy balance. Public Health Nutr 8, 1077- 1099
4. Friedman, Jeffrey M (2011) "Leptin and the regulation of body weight." *The Keio journal of medicine*, 60(1), pp. 1-9.
5. Korner, Judith and Aronne, Louis J (2003) "The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment." *The Journal of clinical investigation*, 111(5), pp. 565-70.

6. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report on a WHO Consultation Technical Report Series, No 894. Geneva: WHO, 2000
7. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
8. World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Geneva: WHO, 2007.
9. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics* 1998;101:518-25.
10. Gunnell DJ, Frankel SJ, Nanchahal K, Peters TJ, Davey Smith G. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1111-8.
11. Sinaiko AR, Donahue RP, Jacobs DR, Jr., Prineas RJ. Relation of weight and rate of increase in weight during childhood and adolescence to body size, blood pressure, fasting insulin, and lipids in young adults. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Circulation* 1999;99:1471-6.
12. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002;76:653-8.
13. Tambalis KD, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Kallistratos AA, Moraiti IP, Douvis SJ, Toutouzias PK, Sidossis LS. Eleven-year prevalence trends of obesity in Greek children: first evidence that prevalence of obesity is leveling off. Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece.
14. Williams J, Wake M, Hesketh K, Maher E, Waters E. Health-related quality of life of overweight and obese children. *JAMA* 2005;293:70-6.
15. Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:327-41
16. Eisenberg ME, Neumark-Sztainer D, Story M. Associations of weight-based teasing and emotional well-being among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:733-8.

17. Φαρατζιάν Π ΓΜ, Ρίσβας Γ, Μελίστας Α, Κωνσταντινίδου Μ. Παιδική και εφηβική παχυσαρκία. Ένα κρίσιμο πρόβλημα για την δημόσια υγεία. *Διατροφή - Διαιτολογία* 2004;8:65-110.
18. Bokor S, Frelut ML, Vania A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in European obese children. *Int J Pediatr Obes* 2008;3 Suppl 2:3-8.
19. Manios Y, Yiannakouris N, Papoutsakis C, et al. Behavioral and physiological indices related to BMI in a cohort of primary schoolchildren in Greece. *Am J Hum Biol* 2004;16:639-47.
20. Manios Y, Moschonis G, Kourlaba G, et al. Prevalence and independent predictors of insulin resistance in children from Crete, Greece: the Children Study. *Diabet Med* 2008;25:65-72.
21. Magkos F, Manios Y, Christakis G, Kafatos AG. Age-dependent changes in body size of Greek boys from 1982 to 2002. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:289-94
22. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004;5 Suppl 1:4-104
23. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993;22:167-77.
24. Wang Y, Ge K, Popkin BM. Why do some overweight children remain overweight, whereas others do not? *Public Health Nutr* 2003;6:549-58.
25. Kvaavik E, Tell GS, Klepp KI. Predictors and tracking of body mass index from adolescence into adulthood: follow-up of 18 to 20 years in the Oslo Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:1212-8.
26. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008-12.
27. Veugelers PJ, Fitzgerald AL. Prevalence of and risk factors for childhood overweight and obesity. *CMAJ* 2005;173:607-13.

28. Ellis KJ. Selected body composition methods can be used in field studies. *J Nutr* 2001;131:1589S-95S.
29. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, Merchant AT. Childhood obesity, prevalence and prevention. *Nutr J* 2005;4:24.
30. Macdonald FC. Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet* 1986;1:1043.
31. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
32. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
33. Sarria, A, Moreno, L A, García-Llop, L A, Fleta, J, et al. (2001) "Body mass index, triceps skinfold and waist circumference in screening for adiposity in male children and adolescents." *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 90(4), pp. 387-92.
34. Weststrate, J A, Deurenberg, P and Tinteren, H van (1989) "Indices of body fat distribution and adiposity in Dutch children from birth to 18 years of age." *International journal of obesity*, 13(4), pp. 465-77
35. Deurenberg, P, Pieters, J J and Hautvast, J G (1990) "The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence." *The British journal of nutrition*, 63(2), pp. 293-303.
36. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.
37. Mutch DM, Clement K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2006;2:e188.
38. French SA, Story M, Jeffery RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health* 2001;22:309-35.
39. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.

40. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003;299:856-8.
41. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997;27:325-51.
42. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 2009;10:241-51.
43. Andreassen CH, Andersen G. Gene-environment interactions and obesity--further aspects of genomewide association studies. *Nutrition* 2009;25:998-1003.
44. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
45. Hardy LR, Harrell JS, Bell RA. Overweight in children: definitions, measurements, confounding factors, and health consequences. *J Pediatr Nurs* 2004;19:376-84.
46. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.
47. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA*;303:242-9.
48. International Obesity Task Force. The Global Challenge of Obesity and the International Obesity Task Force.
49. Manios Y, Costarelli V, Kolotourou M, Kondakis K, Tzavara C, Moschonis G. Prevalence of obesity in preschool Greek children, in relation to parental characteristics and region of residence. *BMC Public Health* 2007;7:178.
50. Georgiadis G, Nassis GP. Prevalence of overweight and obesity in a national representative sample of Greek children and adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:1072-4.

51. Papadimitriou A, Kounadi D, Konstantinidou M, Xepapadaki P, Nicolaidou P. Prevalence of obesity in elementary schoolchildren living in Northeast Attica, Greece. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1113-7.
52. Kosti RI, Panagiotakos DB, Mihos CC, et al. Dietary habits, physical activity and prevalence of overweight/obesity among adolescents in Greece: the Vyronas study. *Med Sci Monit* 2007;13:CR437-44.
53. Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Papadimitriou A, et al. Breakfast cereal is associated with a lower prevalence of obesity among 10-12-year-old children: the PANACEA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;18:606-12.
54. Papoutsakis C, Vidra NV, Hatzopoulou I, et al. The Gene-Diet Attica investigation on childhood obesity (GENDAI): overview of the study design. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:309-15.
55. Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C, Konstantinidis T. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki, Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 5:1319-26; discussion 1365.
56. Hassapidou MN, Fotiadou E. Dietary intakes and food habits of adolescents in northern Greece. *Int J Food Sci Nutr* 2001;52:109-16.
57. Mamalakis G, Kafatos A, Manios Y, Anagnostopoulou T, Apostolaki I. Obesity indices in a cohort of primary school children in Crete: a six year prospective study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:765-71.
58. Ζαμπέλας Α. Η διατροφή στα στάδια της ζωής. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2003.
59. Slaughter, M H, Lohman, T G, Boileau, R A, Stillman, R J, et al. (1984) "Influence of maturation on relationship of skinfolds to body density: a cross-sectional study." *Human biology*, 56(4), pp. 681-9.

60. Slaughter, M H, Lohman, T G, Boileau, R A, Horswill, C A, et al. (1988)  
 “Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth.”  
*Human biology*, 60(5), pp. 709-23.
61. Cole, Tim J, Flegal, Katherine M, Nicholls, Dasha and Jackson, Alan A (2007)  
 “Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents:  
 international survey.” *BMJ (Clinical research ed.)*, 335(7612), p. 194.
62. Kapantais E, Chala E, Kaklamanou D, Lanaras L, Kaklamanou M, Tzotzas T.  
 Breakfast skipping and its relation to BMI and health-compromising  
 behaviours among Greek adolescents. *Public Health Nutr.* 2011 Jan;14(1):101-  
 8. Epub 2010 Jun 8.
63. Yannakoulia M, Ntalla I, Papoutsakis C, Farmaki AE, Dedoussis GV.  
 Consumption of vegetables, cooked meals, and eating dinner is negatively  
 associated with overweight status in children. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):815-  
 20. Epub 2010 Jun 17.
64. Kontogianni MD, Farmaki AE, Vidra N, Sofrona S, Magkanari F,  
 Yannakoulia M. Associations between lifestyle patterns and body mass index  
 in a sample of Greek children and adolescents. *J Am Diet Assoc.* 2010  
 Feb;110(2):215-21. Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio  
 University, Athens, Greece.
65. Serra-Majem L, Ribas L, Garcia A, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. Nutrient  
 adequacy and Mediterranean Diet in Spanish school children and adolescents.  
*Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S35-9.
66. PURCELL, S, NEALE, B, TODDBROWN, K, THOMAS, L, et al. (2007)  
 “PLINK: A Tool Set for Whole- Genome Association and Population-Based  
 Linkage Analyses.” *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), pp. 559-  
 575.
67. Tercjak M, Luczyński W, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Bossowski A. [The  
 role of FTO gene polymorphism in the pathogenesis of obesity]. *Pediatr  
 Endocrinol Diabetes Metab.* 2010, Τόμ. 16, 2, σσ. 109-113.

68. Papathanasopoulos A, Camilleri M, Carlson PJ, Vella A, Nord SJ, Burton DD, Odunsi ST, Zinsmeister AR. A preliminary candidate genotype-intermediate phenotype study of satiation and gastric motor function in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010, Τόμ. 18, 5, σσ. 1201-1211.
69. Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, Levine AS, Lindblom J, Schiöth HB. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*. 2008, Τόμ. 149, 5, σσ. 2062-2065.
70. Bressler J, Kao WH, Pancow JS, Boerwinkle E. Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in FTO in white and African - Americans in the ARIC study. *PLoS One*. 2010, Τόμ. 20, 5.
71. Nock NL, Plummer SJ, Thompson CL, Casey G, Li L. FTO polymorphisms are associated with adult body mass index (BMI) and colorectal adenomas in African - Americans. *Carcinogenesis*. 32, 2011, Τόμ. 5, σσ. 748-756.
72. . Hertel JK, Johansson S, Sonestedt E, Jonsson A, Lie RT, Platou CG, Nilsson PM et al. FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life: A meta-analysis of 41504 subjects from the Scandianavian HUNT, MDC and MPP studies. *Diabetes*. 60, 2011, Τόμ. 5, σσ. 1637-1644.
73. Corella D, Carasco P, Sorli JV, Ortega-Azorin C, Guillen M, Gonzalez, JI et al. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc*. Epub ahead of print, 2010.
74. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, Cheng H, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet*. 5, 2010, Τόμ. 11.
75. Okuda M, Hinoda Y, Okayama N, Suehiro Y, Shirabe K, Sasaki S, et al. Association between the FTO gene and overweight in Japanese children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. Epub ahead of print, 2011.



76. . Li M, Liu Y, Xu P, Ye M, Liu Y. Association of the rs9939609 polymorphism of FTO gene with overweight and obesity in Hazakh children. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 27, 2010, Τόμ. 6, σσ. 678-681.
77. Liu G, Zhu H, Dong Y, Podolsky RH, Treiber FA, Snieder H. Influence of common variants in FTO and near INSIG2 and MC4R on growth curves for adiposity in African- and European-American youth. *Eur J Epidemiol*. Epub ahead of print, 2011.
78. . Rutters F, Nieuwenhuizen AG, Bouwman F, Mariman E, Westerterp-Plantenga MS. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO gene (rs9939609) and obesity - related characteristics over time during puberty in a Dutch Children Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 96, 2011, Τόμ. 6, σσ. 939-942.
79. Mangge H, Renner W, Almer G, Weghuber D, Moller R, Horejsi R. Rs9939609 variant of the fat mass and obesity - associated gene and trunk obesity in adolescents. *J Obes*. 2011.
80. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007, Τόμ. 316, 5826, σσ. 889-894.
81. . Rendo T, Moleres A, Marti Del Moral A. Effects of the FTO gene on lifestyle intervention studies in children. *Obes Facts*. 2009, Τόμ. 2, 6, σσ. 393-399.
82. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)*. 2008, Τόμ. 16, 8, σσ. 1961-1965.
83. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008, Τόμ. 93, 9, σσ. 3640-3643.

84. Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI, Davey Smith G. The fat mass - and obesity - associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr.* 2008, Τόμ. 88, 4, σσ. 971-978.
85. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, Plomin R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes (Lond).* 2009, Τόμ. 33, 1, σσ. 42-45.
86. Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. An obesity - associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med.* 2008, Τόμ. 359, 24, σσ. 2558-2566.
87. Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson SJ, DelValle J, Yamada T. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem.* 1993, Τόμ. 268, 20, σσ. 15174-15179.
88. . Harris M, Aschkenasi C, Elias CF, Chandrankunnel A, Nillni EA, Bjørbaek C, Elmquist JK, Flier JS, Hollenberg AN. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *J Clin Invest.* 2001, Τόμ. 107, 1, σσ. 111-120.
89. . Cobbold C, Monaco AP, Sivaprasadarao A, Ponnambalam S. Aberrant trafficking of transmembrane proteins in human disease. *Trends Cell Biol.* 2003, Τόμ. 13, 12, σσ. 639-647.
90. Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet.* 2008, Τόμ. 17, 22, σσ. 3502-3508.
91. . Lurie G, Gaudet MM, Spurdle AB, Carney ME, Wilkens LR, Yang HP, Weiss NS, Webb PM, Thompson PJ, Terada K, Setiawan VW, Rebbeck TR, Prescott J, Orlow I, O'Mara T, Olson SH, Narod SA, Matsuno RK, Lissowska J, Liang X, Levine DA, Le Marchand L et al. The obesity - associated polymorphisms FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 and endometrial cancer risk in non - Hispanic white women. *PLoS One.* 2011, Τόμ. 6, 2.
92. . Beckers S, Zegers D, de Freitas F, Mertens IF, Van Gaal LF, Van Hul W. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the

- rs17782313 association signal. *Mol Genet Metab.* 2011, Τόμ. 103, 1, σσ. 71-75.
93. Cheung CY, Tso AW, Cheung BM, Xu A, Ong KL, Fong CH, Wat NM, Janus ED, Sham PC, Lam KS. Obesity susceptibility genetic variants identified from recent genome-wide association studies: Implications in a chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010, Τόμ. 95, 3, σσ. 1395-1403.
  94. Zobel DP, Andreassen CH, Grarup N, Eiberg H, Sørensen TI, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T. Variants near MC4R are associated with obesity and influence obesity - related quantitative traits in a population of middle-aged people: studies of 14940 Danes. *Diabetes.* 2009, Τόμ. 58, 3, σσ. 757-764.
  95. . Huang W, Sun Y, Sun J. Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and body mass index in chinese Han populations. *Endocrine.* 2011, Τόμ. 39, 1, σσ. 69-74.
  96. Luan J, Kerner B, Zhao JH, Loos RJ, Sharp SJ, Muthén BO, Wareham NJ. A multilevel linear mixed model of the association between candidate genes and weight and body mass index using the Framingham longitudinal family data. *BMC Proc.* 2009, Τόμ. 15, 3 Suppl.
  97. . Hardy R, Wills AK, Wong A, Elks CE, Wareham NJ, Loos RJ, Kuh D, Ong KK. Life - course variations in the association between FTO and MC4R gene variants and body size. *Hum Mol Genet.* 2010, Τόμ. 19, 3, σσ. 545-552.
  98. . Kring SI, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, Sørensen TI. Common variants near MC4R in relation to body fat, body fat distribution, metabolic traits and energy expenditure. *Int J Obes (Lond).* 2010, Τόμ. 34, 1, σσ. 182-189.
  99. Orkunoglu-Suer FE, Harmon BT, Gordish-Dressman H, Clarkson PM, Thompson PD, Angelopoulos TJ, Gordon PM, Hubal MJ, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Hoffman EP, Devaney JM. MC4R variant is associated with body mass index but not response to resistance

- training in young females. *Obesity* (Silver Spring). 2011, Τόμ. 19, 3, σσ. 662-666.
100. Wu L, Xi B, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Cheng H, Hou D, Sun D, Ott J, Wang X, Mi J. Associations of six SNPs in obesity-related genes with body mass index and risk of obesity in chinese children. *Diabetes*. 2010, Τόμ. 59, 12, σσ. 3085-3089.
  101. Xi B, Wang C, Wu L, Zhang M, Shen Y, Zhao X, Wang X, Mi J. Influence of physical inactivity on associations between SNPs and genetic predisposition to childhood obesity. *Am J Epidemiol*. 2011, Τόμ. 173, 11, σσ. 1256-1262.
  102. Petry CJ, López-Bermejo A, Díaz M, Sebastiani G, Ong KK, de Zegher F, Dunger DB, Ibáñez L. Association between a common variant near MC4R and change an body mass index develops by 2 weeks of age. *Horm Res Paediatr*. 2010, Τόμ. 73, 4, σσ. 275-280.
  103. Hasselbalch AL, Angquist L, Christiansen L, Heitmann BL, Kyvik KO, Sørensen TI. A variant in the fat mass and obesity - associated gene (FTO) and variants near the melanocortin - 4 receptor gene (MC4R) do not influence dietary intake. *J Nutr*. 2010, Τόμ. 140, 4, σσ. 831-834.
  104. Valladares M, Domínguez-Vásquez P, Obregón AM, Weisstaub G, Burrows R, Maiz A, Santos JL. Melanocortin - 4 receptor gene variants in chilean families: association with childhood obesity and eating behaviour. *Nutr Neurosci*. 2010, Τόμ. 13, 2, σσ. 71-78.
  105. Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, Calvacanti-Proença C, Pigeyre M, Hartikainen AL, Sovio U, Tichet J, Marre M, Weill J, Balkau B, Potoczna N, Laitinen J, Elliott P, Järvelin MR, Horber F, Meyre D, Froguel P. Common genetic variations near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes (Lond)*. 2009, Τόμ. 33, 3, σσ. 373-378.
  106. Jurvansuu J, Zhao Y, Leung DS, Boulaire J, Yu YH, Ahmed S, Wang S. Transmembrane protein 18 enhances the tropism of neural stem cells for glioma cells. *Cancer Res*. 2008, Τόμ. 68, 12, σσ. 4614-4622.

107. Almén MS, Jacobsson JA, Shaik JH, Olszewski PK, Cedernaes J, Alsiö J, Sreedharan S, Levine AS, Fredriksson R, Marcus C, Schiöth HB. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC Med Genet*. 2010.
108. Hotta K, Nakamura M, Nakamura T, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K et al. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a japanese population. *J Hum Genet*. 2009, Τόμ. 54, 12, σσ. 727-731.
109. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Gretarsdóttir S, Thorlacius S, Jonsdóttir I, Jonsdóttir T, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Jonsson T, Jonsson F, Borch-Johnsen K, Hansen T et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009, Τόμ. 41, 1, σσ. 18-24.
110. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Allen HL, Lindgren CM, Luan J, Mägi R, Randall JC, Vedantam S, Winkler TW, Qi L, Workalemahu T, Heid IM, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Weedon MN, Wheeler E, Wood AR, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010, Τόμ. 42, 11, σσ. 937-948.
111. Zhao J, Bradfield JP, Li M, Wang K, Zhang H, Kim CE, Annaiah K, Glessner JT, Thomas K, Garriss M, Frackelton EC, Otieno FG, Shaner JL, Smith RM, Chiavacci RM, Berkowitz RI, Hakonarson H, Grant SF. The role of obesity - associated loci identified in genome wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2009, Τόμ. 17, 12, σσ. 2254-2257.

112. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001, Τόμ. 24.
113. Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C, Slipczuk L, Rossato JI, Goldin A, Izquierdo I, Medina JH. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008, Τόμ. 105, 7, σσ. 2711-2716.
114. Mandel AL, Ozdener H, Utermohlen V. Identification of pro- and mature brain-derived neurotrophic factor in human saliva. *Arch Oral Biol.* 2009, Τόμ. 54, 7, σσ. 689-695.
115. Liu P, Zhang S, Yao Q, Liu X, Wang X, Huang C, Huang X, Wang P, Yuan M, Liu JY, Wang QK, Liu M. Identification of a genetic locus for autosomal dominant disseminated superficial actinic porokeratosis on chromosome 1p31.3-p31.1. *Hum Genet.* 2008, Τόμ. 123, 5, σσ. 507-513.
116. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, Jackson AU, Lamina C, Lettre G, Lim N, Lyon HN, McCarroll SA, Papadakis K, Qi L, Randall JC, Roccascaccia RM, Sanna S, Scheet P, Weedon MN, Wheeler E, Zhao JH et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009, Τόμ. 41, 1, σσ. 25-34.
117. Renström F, Payne F, Nordström A, Brito EC, Rolandsson O, Hallmans G, Barroso I, Nordström P, Franks PW και Consortium., GIANT. Replication and extension of genome-wide association study results for obesity in 4923 adults from Northern Sweden. *Hum Mol Genet.* 2009, Τόμ. 18, 8, σσ. 1489-1496.
118. Ewens KG, Jones MR, Ankener W, Stewart DR, Urbanek M, Dunaif A, Legro RS, Chua A, Azziz R, Spielman RS, Goodarzi MO, Strauss JF 3rd. FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2011, Τόμ. 6, 1.
119. Haupt A, Thamer C, Heni M, Machicao F, Machann J, Schick F, Stefan N, Fritsche A, Häring HU, Staiger H. Novel obesity risk loci do not

determine distribution of body fat depots: a whole-body MRI/MRS study. Obesity (Silver Spring). 2010, Τόμ. 18, 6, σσ. 1212-1217.

120. Kontogianni MD, Vidra N, Farmaki AE, et al. Adherence rates to the Mediterranean diet are low in a representative sample of Greek children and adolescents. J Nutr 2008;138:1951-6.
121. Christoforidis A, Batzios S, Sidiropoulos H, Provatidou M, Cassimos D. The profile of the Greek 'XXL' family. 11st Paediatric Department, Aristotle University, Thessaloniki, 49, Konstantinoupoleos Street, 54246 Thessaloniki, Greece. Public Health Nutr. 2011 Oct;14(10):1851-7. Epub 2011 May 16.