



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

**Γενετικές ενδείξεις στην παιδική παχυσαρκία-
μια συστηματική μελέτη**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

ΘΑΝΑΣΑΡΑ ΜΑΡΙΟΥ

Επιβλέπων : Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπουσα : Ουρανία Πετροπούλου
ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2024

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Γενετικές ενδείξεις στην παιδική παχυσαρκία- μια συστηματική μελέτη

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

του

ΘΑΝΑΣΑΡΑ ΜΑΡΙΟΥ

Επιβλέπων : Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Συνεπιβλέπουσα : Ουρανία Πετροπούλου
ΕΔΙΠ Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την Φεβρουαρίου 2024.

(Υπογραφή)

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Α. Παναγόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....
Π. Τσανάκας
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2024

(Υπογραφή)

.....
ΘΑΝΑΣΑΡΑΣ ΜΑΡΙΟΣ

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

Copyright © Θανασάρας Μάριος, 2024.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται στον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Η παιδική παχυσαρκία αποτελεί μια παγκόσμια πρόκληση για την υγεία, με εκτεταμένες συνέπειες για τη σωματική και ψυχική ευεξία. Ενώ περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά, ένας αυξανόμενος όγκος ερευνών και επιστημονικών δεδομένων υπογραμμίζει τον κεντρικό ρόλο των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας στα παιδιά. Η παρούσα εργασία παρέχει μια συνοπτική επισκόπηση των γενετικών βάσεων της παιδικής παχυσαρκίας, επισημαίνοντας κύρια ευρήματα από τρέχουσες έρευνες. Πολλές μελέτες έχουν εντοπίσει συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον μεταβολισμό, τον έλεγχο της όρεξης και την αδιποσία, φωτίζοντας τη γενετική αρχιτεκτονική που συμβάλλει στην ευαισθησία. Σημαντικά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τον σηματοδοτητή λεπτίνης και την ισορροπία της ενέργειας, έχουν συσχετιστεί με τη δυσλειτουργία του βάρους του σώματος. Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος των γενετικών επιδράσεων-περιβαλλοντικών παραγόντων, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για μια βαθύτερη κατανόηση του πώς οι γενετικές προδιαθέσεις αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η διατροφική συνήθεια και τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στον ρυθμιστικό χαρακτήρα των γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, διαμορφώνοντας την ατομική ευαισθησία. Παρά την πρόοδο, δυσκολίες παραμένουν στον τομέα της αποκρυπτογράφησης των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην παχυσαρκία των παιδιών. Ερευνητικές προσπάθειες, χρησιμοποιώντας μελέτες επιδημιολογίας μεγάλης κλίμακας και εξερευνώντας μηχανισμούς επιγενετικής, συνεχίζουν να εμπλουτίζουν την κατανόησή της πάθησης αυτής, ανοίγοντας το δρόμο για στοχευμένες παρεμβάσεις και εξατομικευμένες προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση αυτής της αυξανόμενης κρίσης δημόσιας υγείας. Η παρούσα εργασία συνοψίζει το πολύπλοκο φαινόμενο της παχυσαρκίας στα παιδιά, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα της ολοκληρωμένης ενσωμάτωσης των γενετικών ερευνών στην πρόληψη και τη θεραπεία.

Λέξεις κλειδιά: παιδική παχυσαρκία, γενετικοί παράγοντες, επιδημιολογία, γενετική ευαισθησία, κληρονομικότητα

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Abstract

Childhood obesity is a global health challenge with far-reaching implications for physical and mental well-being. While environmental factors contribute significantly, a growing body of evidence underscores the pivotal role of genetic factors in the development of obesity in children. This paper provides a concise overview of the genetic underpinnings of child obesity, highlighting key findings from current research. Numerous studies have identified specific genetic variants associated with metabolism, appetite regulation, and adiposity, shedding light on the genetic architecture contributing to susceptibility. Notable genes, including those involved in leptin signaling and energy homeostasis, have been implicated in the dysregulation of body weight. Crucially, gene-environment interactions further complicate the landscape, emphasizing the need for a nuanced understanding of how genetic predispositions interact with environmental factors. Socioeconomic status, dietary patterns, and physical activity levels play pivotal roles in modulating the expression of obesity-related genes, shaping individual susceptibility. Despite progress, challenges persist in deciphering the intricate web of genetic factors contributing to child obesity. Ongoing research utilizing genome-wide association studies and exploring epigenetic mechanisms continues to refine our understanding, paving the way for targeted interventions and personalized approaches to mitigate this burgeoning public health crisis. This paper encapsulates the complexity of child obesity, emphasizing the imperative of integrating genetic insights into holistic prevention and intervention strategies.

Key words: child obesity, genetic factors, epidemiology, genetic susceptibility, heritability

Η σελίδα αυτή είναι σκόπιμα λευκή.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Γεώργιο Ματσόπουλο, και τη Δρ. Ουρανία Πετροπούλου (Ε.ΔΙ.Π. Ε.Μ.Π.), που μου εμπιστεύτηκαν το συγκεκριμένο θέμα και μου έδωσαν την ευκαιρία να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα, που απασχολεί όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια την επιστημονική κοινότητα. Επίσης ευχαριστώ τους καθηγητές κ. Αθανάσιο Παναγόπουλο και κ. Παναγιώτη Τσανάκα, για τη συμμετοχή τους στην εξεταστική επιτροπή.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου, τη σύζυγο και τις κόρες μου για τη στήριξή τους σε όλο αυτό το δύσκολο χρονικό διάστημα της συγγραφής της εν λόγω διπλωματικής, καθώς και σε όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Αθήνα, Φεβρουάριος 2024
Θανασάρας Μάριος

Πίνακας περιεχομένων

Ευρετήριο Εικόνων	12
Ευρετήριο Πινάκων	14
Εισαγωγή	15
Κεφάλαιο 1: Εισαγωγικά στοιχεία και έννοιες.....	19
1.1 Σύντομη περιγραφή και σφαιρική εικόνα της παιδικής παχυσαρκίας ως μια επιδημία υγείας	19
1.2 Η σημασία της κατανόησης της συνεισφοράς των γενετικών παραγόντων.....	24
Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία Έρευνας	26
2.1 Στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης.....	26
2.2 Ερευνητικά ερωτήματα	27
2.3 Πηγές δεδομένων	28
2.4 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας.....	29
2.5 Ανάλυση δεδομένων.....	31
Κεφάλαιο 3: Γενετικές εκτιμήσεις που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία.....	34
3.1 Γενικά	34
3.2 Γενετικά αίτια της παχυσαρκία στην παιδική ηλικία	35
3.2.1 Το σύνδρομο Prader-Willi.....	35
3.2.2 Το σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS).....	37
3.2.3 Το σύνδρομο Cohen	37
3.2.4 Το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann.....	37
3.2.5 Κληρονομική οστεοδυστροφία Albright.....	38
3.2.6 Το σύνδρομο Alstrom	38
3.3 Μονογενείς γενετικές μεταβλητές της παχυσαρκίας	39
3.3.1 Ανεπάρκεια προοπιομελανοκορτίνης (Proopiomelanocortin-POMC).....	39
3.3.2 Ανεπάρκεια υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R).....	40
3.3.3 Συγγενής ανεπάρκεια λεπτίνης.....	40
3.3.4 Ανεπάρκεια υποδοχέα λεπτίνης	40
3.3.5 Ανεπάρκεια PCSK1	42
3.3.6 Σύνδρομο εύθραυστου X.....	43
3.4 Πολυγενείς γενετικές μεταβλητές της παχυσαρκίας	45
3.5 Επιγενετική παιδική παχυσαρκία	50
3.5.1 Κληρονομικότητα επιγενετικών χαρακτηριστικών μεταξύ γενεών λόγω προγεννητικών γονικών παραγόντων	52
3.5.2 Επιγενετικές επιπτώσεις της έκθεσης στη μητέρα με παχυσαρκία/υπερτροφία και το περιβάλλον κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	56
Κεφάλαιο 4: Ενίσχυση καταπολέμησης της παιδικής παχυσαρκίας- Ο ρόλος της βιοϊατρικής μηχανικής στις γονιδιακές μελέτες.....	60
4.1 Γενικά	60
4.2 Η δύναμη της Βιοπληροφορικής και της Ανάλυσης Δεδομένων στη Βιοϊατρική Μηχανική	62
4.3 Βιοδείκτες (Biomarkers).....	64
4.4 Η λειτουργική γονιδιοματική (Functional Genomics).....	66
4.5 Nutrigenomics	68
4.6 Οι Μελέτες βιοϊατρικής μηχανικής	70

4.7 Οι τεχνολογίες αισθητήρων.....	72
4.8 Η τεχνολογία των ολοκληρωμένων συστημάτων (<i>Integrative Systems Biology</i>).....	75
Κεφάλαιο 5: Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα για το την Παιδική Παχυσαρκία (Genome-Wide Association Studies-GWAS)[200]	77
5.1 Μελέτες GWAS στο ΔΜΣ των παιδιών	77
5.2 Μελέτες GWAS για το σωματικό λίπος	80
5.3 Μελέτες GWAS για την παιδική παχυσαρκία	82
5.4 Αναλύσεις εμπλουτισμού των πλησιέστερων γονιδίων	84
5.5 Ευκαιρίες και προκλήσεις για μελέτες αντιγραφής	85
Συμπεράσματα-Μελλοντικές Προσεγγίσεις	89
Βιβλιογραφία	91

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1: <i>Επικράτηση της παχυσαρκίας σε άνδρες και γυναίκες ανάλογα με την ηλικία και τη γεωγραφική περιοχή. α Επιπολασμός των παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$) σε γυναίκες και άνδρες ηλικίας ≥ 20 ετών, από το 1975 έως το 2016. β Επικράτηση της παχυσαρκίας (βάρος $\geq 2 \text{ s.d.}$ πάνω από το διάμεσο της αναφοράς ανάπτυξης του ΠΟΥ) σε κορίτσια και αγόρια 5 ετών από το 1975 έως το 2016 [44].</i>	22
Εικόνα 2: <i>Ένα κοινωνικο-οικολογικό μοντέλο για την κατανόηση των δυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφόρων προσωπικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν την παιδική και εφηβική παχυσαρκία. Προσαρμοσμένο από το κοινωνικο-οικολογικό μοντέλο του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων.[45]</i>	22
Εικόνα 3: <i>Διάγραμμα Ροής από τη διαδικασία επιλογής άρθρων.</i>	33
Εικόνα 4: <i>Τα πιο κοινά γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία.[60]</i> .	34
Εικόνα 5: <i>Χρονοδιάγραμμα με ανακαλύψεις στους γενετικούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας [44].</i>	35
Εικόνα 6: <i>Η διαδρομή λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Η λεπτίνη που παράγεται εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, δρα στον υποδοχέα λεπτίνης (LepR), στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Ενεργοποιεί την αυξημένη παραγωγή προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) στον νευρώνα POMC, ο οποίος υφίσταται σε περαιτέρω επεξεργασία σε ορμόνες διέγερσης μελανοκυττάρων (MSH) παό την προπρωτεΐνη κονβεράση σουμπτιλίσιν/κεζόνη τύπου 1 (PCSK1). Η MSH δρα κεντρικά στους υποδοχείς μελανοκορτίνης, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R). Ενεργοποίηση νευρώνων MC4 οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης τροφής και αυξημένη ενεργειακή δαπάνη. Ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) ρυθμίζει τη συναπτική πλαστικότητα των νευρώνων που προκαλείται από τη λεπτίνη μέσω του υποδοχέα του νευροτροφικού υποδοχέα NTRK2[75].</i>	41
Εικόνα 7: <i>Άλλη μια απεικόνιση της διαδρομής της λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Νευρώνες που εκφράζουν την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και σχετίζονται με την αγκουτι πρωτεΐνη (AGRP) - οι νευρώνες που εκφράζουν εντός του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου (ARC) ενεργούν για την αίσθηση της λεπτίνης που κυκλοφορεί επίπεδα (LEP), τα οποία αντικατοπτρίζουν τη μάζα λίπους. Αυτοί οι νευρώνες δίνουν σήμα στους νευρώνες που εκφράζουν τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R) στο παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN), ο οποίος ελέγχει την όρεξη, συνδέοντας έτσι τις μακροπρόθεσμες αποθήκες ενέργειας με διατροφική συμπεριφορά. Η δέσμευση των σηματοφορινών κατηγορίας 3 (SEMA3) στους υποδοχείς τους NRP και PLXNA επηρεάζει την προβολή των νευρώνων POMC στο PVN. Σύνδεση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) με τον νευροτροφικό υποδοχέα του Η κινάση τυροσίνης 2 (NTRK2) πιστεύεται ότι είναι ένας τελεστής της συναπτικής πλαστικότητας των</i>	

νευρώνων που προκαλείται από τη λεπτίνη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που το ARC και το PVN. Ο παράγοντας μεταγραφής SIM1 είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή ανάπτυξη του PVN. +, αγωνιστής; -, ανταγωνιστής; LEPR, υποδοχέας λεπτίνης; MRAP2, βοηθητική πρωτεΐνη υποδοχέα μελανοκορτίνης 2; MSH, ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων. SH2B1, Πρωτεΐνη προσαρμογέα SH2B 1. 42

Εικόνα 8: Χαρακτηριστικά-κλειδιά Μονογενετικών και Πολυγενετικών Μορφών Παχυσαρκίας [44]. 49

Εικόνα 9: Πρόβλεψη της παχυσαρκίας χρησιμοποιώντας μια πολυγονιδιακή βαθμολογία. Το αποτέλεσμα απεικονίζεται για μια πολυγονιδιακή βαθμολογία (PGS) που υποθέτει ότι τα άτομα με βαθμολογία στην υψηλότερη δεκαημέρια (≥ 90 ο εκατοστημόριο (pct)) θα αναπτύξει παχυσαρκία, έχει θετική προγνωστική τιμή 0,4 και ευαισθησία 0,19. Από δέκα άτομα με υψηλή βαθμολογία που ταξινομείται από το PGS ως «με παχυσαρκία», θα ταξινομηθούν τέσσερις σωστά, αλλά οι άλλοι έξι θα ταξινομηθούν λάθος και δεν θα αναπτύξουν παχυσαρκία — θετική προγνωστική τιμή 0,4. Ομοίως, 17 από τα 90 άτομα με α βαθμολογία < 90 ο ποσοστό που προβλέπεται ότι δεν θα αναπτύξουν παχυσαρκία, θα αναπτύξουν παχυσαρκία. Έτσι, μόνο τέσσερα από τα 21 άτομα που εμφάνισαν παχυσαρκία ήταν σωστά ταξινομημένο από το PGS — ευαισθησία 0,19. Εσφαλμένα ταξινομημένα άτομα είναι που υποδεικνύονται από τα κόκκινα πλαίσια, τα άτομα σωστά ταξινομημένα ως «με παχυσαρκία» υποδεικνύονται με ένα μπλε πλαίσιο [44]. 50

Εικόνα 10: Επιγενετική κληρονομιά της παχυσαρκίας σε διαγενεατικό επίπεδο. Όταν ο γενετικός φόντος και η έκθεση στον τρόπο ζωής προκαλούν επιγενετικές τροποποιήσεις (μεθυλίωση του DNA, τροποποιήσεις στα ιστόνια και αλλαγές στα μη κωδικοποιητικά RNAs) στα γαμητικά κύτταρα μιας γυναίκας ή ενός άνδρα στη γενιά F0, η πρώτη γενιά που εμφανίζει διαγενεατική επιγενετική κληρονομιά είναι η F2. lncRNA, μακροπρωτεΐνη, μη κωδικοποιητικό RNA· ncRNA, μη κωδικοποιητικό RNA· miRNA, μικροRNA. [54] 53

Εικόνα 11: Κληρονομική προδιάθεση για παχυσαρκία κατά την εγκυμοσύνη και μετά τη γέννηση. (A) Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η πλακέντα μιας γυναίκας που εκτίθεται σε έλλειψη διατροφής, υπέρτροφης διατροφής ή ουσιών που προκαλούν παχυσαρκία υφίσταται φλεγμονή, οξειδωση/νιτροζαίνηση, επισωματιδίωση λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο παχυσαρκίας και των συνοδών της νόσων στο νεογέννητο. (B) Ο ίδιος κίνδυνος παχυσαρκίας και συνοδών νόσων στην πρώιμη ζωή μπορεί να συνδέεται με επιδημιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο γάλα του μητρικού γάλακτος. [54] 57

Εικόνα 12: Χρονοδιάγραμμα της ανάπτυξης GWAS για ΔΜΣ στην παιδική ηλικία, λίπος σώματος και παχυσαρκίας τα τελευταία 15 χρόνια [189]. 80

Εικόνα 13: Το διάγραμμα sunburst των SNPs αντιστοιχεί τα πλησιέστερα γονίδια για κάθε φαινότυπο. Το πιο εσωτερικό στρώμα αντιπροσωπεύει τρεις φαινότυπους. Το μεσαίο στρώμα

είναι το πλησιέστερο γονίδιο στα SNPs. Το πιο εξωτερικό στρώμα δείχνει τον αριθμό rsID των SNPs με σημασία συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα [189]. 82

Εικόνα 14: Αποτελέσματα της ανάλυσης εμπλουτισμού σε ιστούς, μονοπάτια και ασθένειες. (Α) Το γράφημα ράβδων υποδεικνύει την τιμή p της ανάλυσης εμπλουτισμού 55 πλησιέστερων γονιδίων σε 30 γενικούς και 54 ειδικούς τύπους ιστών από τη βάση δεδομένων GTEx v8. Ο διαδραστικός χάρτης θερμότητας δείχνει την έκφραση κάθε γονιδίου. (Β) Το ραβδόγραμμα υποδεικνύει την ανάλυση εμπλουτισμού των μονοπατιών go και των μονοπατιών Wiki. (Γ) Υποδεικνύει τα αποτελέσματα της ανάλυσης εμπλουτισμού της νόσου, με το ραβδόγραμμα να δείχνει την τιμή p και το γραμμικό γράφημα να δείχνει την αναλογία εμπλουτισμού [189]. 85

Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1: Οι πιο κοινές μορφές συνδρομικής παχυσαρκίας[59]. 38

Πίνακας 2: Πιο κοινές μορφές μη-συνδρομικής μονογενετικής παχυσαρκίας [59]..... 44

Πίνακας 3: Γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες στην πολυγονιδιακή παχυσαρκία των παιδιών.[79] 45

Πίνακας 4: Τα 10 πιο κοινά γονίδια (*loci*) που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία.[59] .. 49

Εισαγωγή

Η παιδική παχυσαρκία έχει γίνει πράγματι μια παγκόσμια κρίση δημόσιας υγείας, φθάνοντας σε επίπεδα επιδημίας τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες [1], [2]. Αυτή η κρίση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για άλλες ασθένειες όχι μόνο κατά τη διάρκεια της νεαρής ηλικίας αλλά και αργότερα στη ζωή, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου και της λιπώδους νόσου του ήπατος [3]. Η επικράτηση και κυριάρχηση της παιδικής παχυσαρκίας έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια, υποδεικνύοντας ότι ο σύγχρονος τρόπος ζωής είναι ένας παράγοντας ενεργοποίησης για έρευνα σχετικά με τη γενετική ευαισθησία [4]. Είναι μια μεγάλη κρίση δημόσιας υγείας σε εθνικό και διεθνές επίπεδο και είναι μια από τις πιο σοβαρές προκλήσεις δημόσιας υγείας στον 21ο αιώνα [5], [6]. Η παιδική και η εφηβική παχυσαρκία σχετίζονται με σοβαρές συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση. Επιπλέον, η παιδική παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για τη νόσο των ενηλίκων, με περίπου το 30% της παχυσαρκίας των ενηλίκων να προέρχεται από την παιδική παχυσαρκία [7]. Η μη θεραπευμένη παχυσαρκία εξελίσσεται από την παιδική ηλικία στην ενήλικη ζωή και η ανεπιτυχής θεραπεία της παιδικής παχυσαρκίας οδηγεί σε παρατεταμένη πορεία της νόσου και σε αυξανόμενο κίνδυνο συννοσηρότητας που σχετίζεται με την παχυσαρκία [8].

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης και η κυριαρχία της παιδικής παχυσαρκίας, σε συνδυασμό με σημαντική νοσηρότητα και οικονομική επιβάρυνση, υποδηλώνουν ξεκάθαρα την ανάγκη εντοπισμού και εφαρμογής αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης της παιδικής παχυσαρκίας στην πρωτοβάθμια περίθαλψη [9]. Η πρόληψη με βάση τον πληθυσμό είναι ζωτικής σημασίας για να σταματήσει αυτό το αυξανόμενο κύμα παιδικής παχυσαρκίας, η οποία λαμβάνει γρήγορα διαστάσεις επιδημίας [10]. Οι υπεύθυνοι εφαρμογής πολιτικών αντιμετώπισης γενικά συμφωνούν ότι η παιδική παχυσαρκία είναι ένα εθνικό πρόβλημα και υπάρχει ανάγκη για επενδύσεις για την πρόληψη της παιδικής παχυσαρκίας [11]. Επιπλέον, επειδή η μη αντιμετωπισμένη ή υποθεραπευμένη παιδική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο βραχυπρόθεσμο ιατρικό κόστος και επειδή το κόστος αυτό συνεχίζει να αυξάνεται καθώς η παχυσαρκία ακολουθεί την ενηλικίωση για αυτά τα παιδιά, η αποζημίωση για τη θεραπεία παιδικής παχυσαρκίας αποτελεί ευκαιρία για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης να

επενδύσουν σε φροντίδα που δυνητικά θα οδηγήσει σε χαμηλότερο ιατρικό κόστος κατά τη διάρκεια της ζωής [12].

Η παιδική παχυσαρκία είναι ένα σημαντικό παγκόσμιο ζήτημα δημόσιας υγείας με σοβαρές άμεσες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στην υγεία. Είναι επιτακτική ανάγκη να δοθεί προτεραιότητα στην πρόληψη και αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση αυτής της επιδημίας.

Η κατανόηση της γενετικής συμβολής στην παιδική παχυσαρκία είναι υψίστης σημασίας λόγω της σημαντικής επίδρασής της στη δημόσια υγεία. Τόσο οι γενετικοί όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας [13]. Η γενετική προδιάθεση έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στην παθοφυσιολογία της παιδικής παχυσαρκίας, όπως αποδεικνύεται από τον εντοπισμό νέων γενετικών τόπων που σχετίζονται με αυτήν την πάθηση [14]. Επιπλέον, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που οδηγούν στην παιδική παχυσαρκία μπορεί να έχουν μόνιμη επίδραση στην υγεία αργότερα στη ζωή, τονίζοντας την ανάγκη κατανόησης των γενετικών υποδομών αυτής της πάθησης [15]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο οι κληρονομικοί όσο και οι κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν σημαντικά στον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας, υπογραμμίζοντας τη σημασία της κατανόησης των γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων σε αυτό το ζήτημα [16].

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι οι γενετικές παραλλαγές συμβάλλουν στην ευαισθησία στην παχυσαρκία στην παιδική ηλικία, υποδεικνύοντας τη σημασία των γενετικών παραγόντων στην πρόληψη των φαινοτύπων που σχετίζονται με την παχυσαρκία [17]. Η κατανόηση της γενετικής βάσης της παιδικής παχυσαρκίας είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την πρόβλεψη του κινδύνου μελλοντικής παχυσαρκίας στα νεογνά, κάτι που μπορεί να βοηθήσει στην εστιασμένη έγκαιρη πρόληψη κατά της παγκόσμιας επιδημίας παχυσαρκίας [18]. Επιπρόσθετα, γενετικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ότι παίζουν ρόλο στην κοινή γενετική αρχιτεκτονική μεταξύ της παιδικής παχυσαρκίας και των καρδιομεταβολικών ασθενειών των ενηλίκων, παρέχοντας νέους τρόπους για να ξεκαθαρίσουν οι ερευνητές τη γενετική βάση των συσχετίσεων της πορείας ζωής μεταξύ της παιδικής παχυσαρκίας και των αποτελεσμάτων υγείας των ενηλίκων [19].

Επιπλέον, έχει σημειωθεί ότι οι γενετικές επιδράσεις στην παιδική παχυσαρκία παραμένουν σημαντικές στην ενήλικη ζωή, υποδηλώνοντας ότι οι γενετικοί παράγοντες είναι ζωτικής σημασίας για τη συσχέτιση μεταξύ παιδικής και ενήλικης

παχυσαρκίας [20]. Οι επιγενετικές εμπειρίες έχουν επίσης συσχετιστεί με την παιδική παχυσαρκία, τονίζοντας περαιτέρω τη σημασία των γενετικών και επιγενετικών καθοριστικών παραγόντων σε αυτήν την κατάσταση [21]. Επομένως, η κατανόηση της γενετικής συμβολής στην παιδική παχυσαρκία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών μέτρων και παρεμβάσεων, καθώς και για την καθιέρωση στρατηγικών θεραπειών σε νεαρές ηλικίες [22].

Ο σκοπός της εργασίας αυτής για την παιδική παχυσαρκία και τους γενετικούς παράγοντες είναι να διερευνήσει και να αποσαφηνίσει τη σύνθετη σχέση μεταξύ γενετικών προδιαθέσεων και ανάπτυξης παχυσαρκίας στα παιδιά. Αυτή η έρευνα στοχεύει να:

- Εξετάσει την επιστημονική βάση, να παρέχει μια εις βάθος κατανόηση των γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Αυτό περιλαμβάνει την ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, των μελετών και των ερευνητικών ευρημάτων που εντοπίζουν συγκεκριμένα γονίδια και γενετικές παραλλαγές που συνδέονται με την παχυσαρκία στα παιδιά.
- Επισημάνει την πολυπλοκότητα, να εξερευνήσει την πολύπλευρη φύση της παιδικής παχυσαρκίας, τονίζοντας ότι οι γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με τις περιβαλλοντικές επιρροές και τις επιλογές του τρόπου ζωής. Ο στόχος είναι να αποδοθεί ότι η παχυσαρκία δεν αποδίδεται αποκλειστικά στη γενετική αλλά επηρεάζεται από έναν συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Συζητήσει τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος και να διερευνήσει πώς οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος συμβάλλουν στην ευαισθησία των παιδιών στην παχυσαρκία. Αυτό περιλαμβάνει τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να ανταποκρίνονται ή να ρυθμίζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή, η σωματική δραστηριότητα και οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες.
- Αντιμετωπίσει τις επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία και να συζητήσει τις ευρύτερες επιπτώσεις της κατανόησης των γενετικών παραγόντων πίσω από την παιδική παχυσαρκία για τη δημόσια υγεία. Αυτό περιλαμβάνει σκέψεις για στρατηγικές πρόληψης, εξατομικευμένες παρεμβάσεις και πολιτικές που στοχεύουν στη μείωση της επικράτησης της παιδικής παχυσαρκίας.

- Προωθήσει Ολιστικές Προσεγγίσεις και να υπογραμμίσει τη σημασία της υιοθέτησης ολιστικών προσεγγίσεων που ενσωματώνουν γενετικές γνώσεις σε ευρύτερες πρωτοβουλίες που αφορούν τον τρόπο ζωής, τη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει συστάσεις για εκπαίδευση, ευαισθητοποίηση του κοινού και πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης.
- Ενθαρρύνει περαιτέρω έρευνα ώστε να αναγνωριστούν τα κενά και τις προκλήσεις στην τρέχουσα έρευνα και να υποστηρίξει τη συνεχή διερεύνηση των γενετικών υποστρωμάτων της παιδικής παχυσαρκίας. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει πρόταση για μελλοντικές κατευθύνσεις έρευνας ή μεθοδολογίες για να βελτιώσουμε την κατανόησή μας για αυτό το περίπλοκο ζήτημα.

Με την εκπλήρωση αυτών των σκοπών, η εργασία για την παιδική παχυσαρκία και τους γενετικούς παράγοντες συμβάλλει στον επιστημονικό διάλογο γύρω από την παιδική παχυσαρκία, ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας, τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικών αντιμετώπισης και το κοινό και παρέχει τη βάση για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών για την πρόληψη και τη διαχείριση της παιδικής παχυσαρκίας με βάση ολοκληρωμένη κατανόηση των γενετικών συστατικών του.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγικά στοιχεία και έννοιες

1.1 Σύντομη περιγραφή και σφαιρική εικόνα της παιδικής παχυσαρκίας ως μια επιδημία υγείας

Η παχυσαρκία στα παιδιά και τους εφήβους είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με αυξανόμενη επικράτηση σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες (Low & Medium Income Countries-LMICs) καθώς και υψηλή επικράτηση σε πολλές χώρες υψηλού εισοδήματος.[23] Η παχυσαρκία κατά την παιδική ηλικία είναι πιθανό να συνεχιστεί στην ενήλικη ζωή και σχετίζεται με καρδιομεταβολική και ψυχοκοινωνική συννοσηρότητα καθώς και πρόωρη θνησιμότητα.[24], [25] Η παροχή αποτελεσματικής και συμπονετικής φροντίδας, προσαρμοσμένη στο παιδί και την οικογένεια, είναι ζωτικής σημασίας. [26]

Επιδημιολογία

Ορισμοί του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους

Ο ΠΟΥ ορίζει το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία ως ανώμαλη ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που αποτελεί κίνδυνο για την υγεία. Για επιδημιολογικούς σκοπούς και κλινικές πρακτικές, τα απλά ανθρωπομετρικά μέτρα χρησιμοποιούνται γενικά ως εργαλείο διαλογής. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος-ΔΜΣ (βάρος/ύψος²· kg/m²) χρησιμοποιείται ως έμμεσο μέτρο του σωματικού λίπους στα παιδιά και τους εφήβους και θα πρέπει να συγκρίνεται με αναφορές αύξησης του πληθυσμού προσαρμοσμένες για το φύλο και την ηλικία. Το Πρότυπο Ανάπτυξης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 2006 συνιστάται σε πολλές χώρες για παιδιά ηλικίας 0–5 ετών και για παιδιά ηλικίας 0–2 ετών στις ΗΠΑ.[27] Για μεγαλύτερα παιδιά και στους εφήβους, χρησιμοποιούνται άλλες αναφορές ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης αυτής του ΠΟΥ 2007, όπου συνιστάται για άτομα ηλικίας 5-19 ετών (υπέρβαροι ορίζονται ως ΔΜΣ ≥ 1 SD και η παχυσαρκία ως ΔΜΣ ≥ 2 SD της διάμεσης τιμής για ηλικία και φύλο), και την Αναφορά Ανάπτυξης των Κέντρων Νοσημάτων Ελέγχου και Πρόληψης των Ηνωμένων Πολιτειών για άτομα ηλικίας 2 έως 20 ετών (το υπέρβαρο είναι $>85^{\circ}$ έως $<95^{\circ}$ εκατοστημόριο και η παχυσαρκία είναι $\geq 95^{\circ}$ εκατοστημόριο με βάση τα διαγράμματα ανάπτυξης).[27], [28] Οι πίνακες της διεθνούς ομάδας εργασίας για την παχυσαρκία (International Obesity Task Force Teams) χρησιμοποιούνται για παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών για επιδημιολογικές μελέτες.

Η κοιλιακή ή κεντρική παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο σε παιδιά και εφήβους. Για περιφέρεια μέσης υπάρχουν τοπικές και διεθνείς αναφορές ανάπτυξης που επιτρέπουν την προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο.[29], [30] Η αναλογία μέσης προς ύψος μεγαλύτερη από 0·5 αυξάνεται ολοένα και περισσότερο σε χρήση ως δείκτης κοιλιακής παχυσαρκίας σε κλινικές και ερευνητικές μελέτες, χωρίς να χρειάζεται συγκριτική αναφορά.

Έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί για τον προσδιορισμό πιο ακραίων τιμών του ΔΜΣ σε παιδιά και εφήβους. Η διεθνής ομάδα εργασίας για την παχυσαρκία όρισε τη νοσηρή παχυσαρκία ως ισοδύναμη με προσαρμοσμένη στην ηλικία και προσαρμοσμένη στο φύλο με ΔΜΣ 35kg/m² ή περισσότερο σε ηλικία 18 ετών, μια τιμή που χρησιμοποιείται ειδικά για επιδημιολογική χρήση. Η Αμερικανική Ένωση Καρδιοπαθειών χαρακτηρίζει τη σοβαρή παχυσαρκία ως ένα ΔΜΣ του 120% ή περισσότερο από το 95ο εκατοστημόριο του ΔΜΣ για την ηλικία και το φύλο (με βάση τα διαγράμματα ανάπτυξης), ένας ορισμός που μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα.[26]

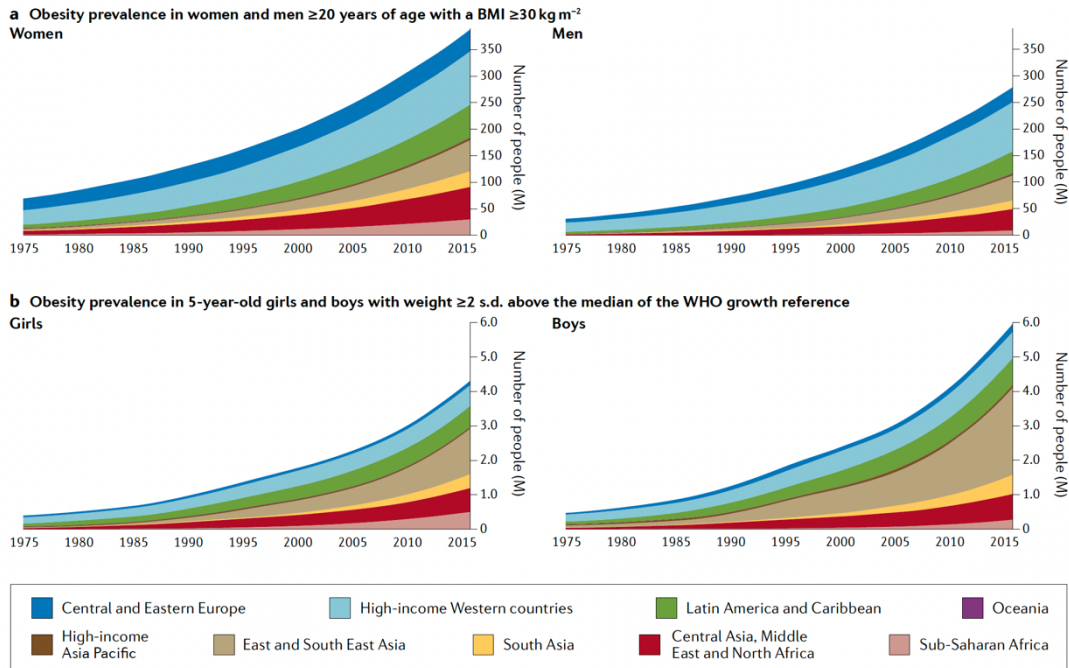
Επικράτηση

Η επικράτηση της παιδικής παχυσαρκίας[31] έχει αυξηθεί παγκοσμίως τις τελευταίες πέντε δεκαετίες. Από το 1975 έως το 2016, η παγκόσμια, βασισμένη σε πρότυπα για την ηλικία, επικράτηση της παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 5–19 ετών αυξήθηκε από 0,7% (95% αξιόπιστο διάστημα [CrI] 0·4–1·2) έως 5,6% (4,8–6,5) για τα κορίτσια και από 0,9% (0,5–1,3) σε 7,8% (6,7–9,1) για τα αγόρια.[32] Από το 2000, ο μέσος ΔΜΣ έχει μείνει στάσιμος, συνήθως σε υψηλά επίπεδα, σε χώρες με υψηλό εισόδημα, αλλά συνέχισε να αυξάνεται σε χαμηλού και μέσου εισοδήματος χώρες. Το 2016, η επικράτηση της παχυσαρκίας σε αυτή την ηλικιακή ομάδα ήταν η υψηλότερη (>30%) σε πολλά έθνη των νησιών του Ειρηνικού και ήταν υψηλή (>20%) και σε αρκετές χώρες στη Μέση Ανατολή, τη Βόρεια Αφρική, Μικρονησία (περιοχή του δυτικού Ειρηνικού), Πολυνησία (υποπεριοχή Ωκεανίας), την Καραϊβική, καθώς και στις ΗΠΑ.[23]

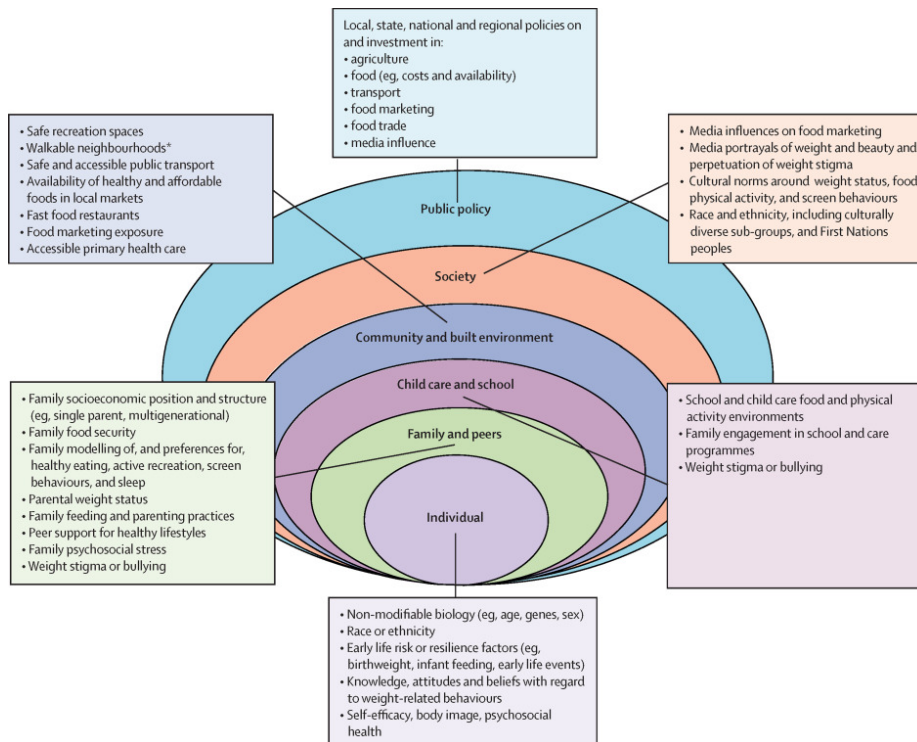
Το 2019, η Παγκόσμια Ομοσπονδία Παχυσαρκίας εκτίμησε ότι θα ήταν 206 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι ηλικίας 5–19 χρόνια με παχυσαρκία το 2025 και 254 εκατομμύρια το 2030.[23] Από τις 42 χώρες που εκτιμάται ότι θα έχουν περισσότερο από 1 εκατομμύριο παιδιά με παχυσαρκία το 2030, στην κορυφή κατατάσσονται η

Κίνα, ακολουθούμενη από την Ινδία, τις ΗΠΑ, την Ινδονησία, και τη Βραζιλία, με μόνο επτά από τις 42 κορυφαίες χώρες να είναι χώρες υψηλού εισοδήματος.

Η επικράτηση της σοβαρής παχυσαρκίας στον παιδικό πληθυσμό έχει αυξηθεί σε πολλές χώρες υψηλού εισοδήματος, παρόλο που ο συνολικός επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν σταθερός.[33]–[35] Σε έρευνα ευρωπαϊκών χωρών περίπου Το ένα τέταρτο των παιδιών με παχυσαρκία ταξινομήθηκαν με σοβαρή παχυσαρκία, εύρημα που έχει επιπτώσεις για παροχή κλινικών υπηρεσιών παχυσαρκίας, επειδή τέτοια παιδιά θα χρειαστούν πιο εξειδικευμένη και εντατική θεραπεία.[33] Υπάρχουν κοινωνικοοικονομικές ανισότητες στην επικράτηση της παιδικής παχυσαρκίας εντός των χωρών. Σε χαμηλότερου έως μεσαίου εισοδήματος χώρες, παιδιά ανώτερων κοινωνικοοικονομικών καταστάσεων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να επηρεαστούν από το υπερβολικό βάρος ή την παχυσαρκία, από τα παιδιά χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, ενώ στις χώρες υψηλού εισοδήματος, τα παιδιά με κοινωνικοοικονομικό μειονέκτημα είναι αυτά που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο.[36], [37] Αναφορές από την Κίνα, την Ευρώπη και τις ΗΠΑ έχουν τεκμηριώσει αυξημένο κέρδος βάρους μεταξύ των παιδιών και εφήβων κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, συγκριτικά με το ποσοστό πριν από την πανδημία, μια εμφανές συνέπεια της μείωσης της σωματικής δραστηριότητας, αυξημένος χρόνος οθόνης, αλλαγές στην ημερήσια διατροφική πρόσληψη, διατροφική ανασφάλεια, και αυξημένο οικογενειακό και ατομικό άγχος.[38]–[43]



Εικόνα 1: Επικράτηση της παχυσαρκίας σε άνδρες και γυναίκες ανάλογα με την ηλικία και τη γεωγραφική περιοχή. α | Επιπολασμός των παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος ($\Delta\text{M}\Sigma$) ≥ 30 kg m⁻²) σε γυναίκες και άνδρες ηλικίας ≥ 20 ετών, από το 1975 έως το 2016. β | Επικράτηση της παχυσαρκίας (βάρους ≥ 2 s.d. πάνω από το διάμεσο της αναφοράς ανάπτυξης του ΠΟΥ) σε κορίτσια και αγόρια 5 ετών από το 1975 έως το 2016 [44].



Εικόνα 2: Ένα κοινωνικο-οικολογικό μοντέλο για την κατανόηση των δυναμικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαφόρων προσωπικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που επηρεάζουν την παιδική και εφηβική παχυσαρκία. Προσαρμοσμένο από το κοινωνικο-οικολογικό μοντέλο του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων.[45]

Ο ΠΟΥ για την παιδική παχυσαρκία[46]

Την Παγκόσμια Ημέρα κατά της Παχυσαρκίας 2023, ο ΠΟΥ/Ευρώπη τονίζει πέντε τάσεις σχετικά με το υπέρβαρο και την παχυσαρκία σε παιδιά δημοτικού σχολείου στην Ευρωπαϊκή Περιφέρεια. Τα δεδομένα του ΠΟΥ που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό των τάσεων προέρχονται από τον τελευταίο (πέμπτο) γύρο της Ευρωπαϊκής Πρωτοβουλίας για την Παρακολούθηση της Παιδικής Παχυσαρκίας του ΠΟΥ (COSI), που έλαβε χώρα μεταξύ 2018 και 2020 και στον οποίο συνεισέφεραν δεδομένα 33 χώρες. Συνολικά, μετρήθηκαν σχεδόν 411.000 παιδιά.

Γεγονός πρώτο: κάθε τρίτο παιδί ζει με υπέρβαρο ή παχυσαρκία

Το είκοσι εννέα τοις εκατό των παιδιών ηλικίας 7-9 ετών στις χώρες που συλλέγουν δεδομένα για τον κύκλο 5 του COSI βρέθηκαν να ζουν με υπέρβαρο (συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, σύμφωνα με τους ορισμούς του ΠΟΥ).

Δεύτερο γεγονός: το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία είναι πιο εμφανή στα αγόρια

Συνολικά, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στα αγόρια είναι 31%, ενώ στα κορίτσια είναι 28%. Στις 16 χώρες όπου συλλέχθηκαν δεδομένα COSI για περισσότερες από μία ηλικιακές ομάδες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε με την ηλικία στα αγόρια.

Γεγονός τρίτο: Το 75% των παιδιών τρώνε πρωινό κάθε μέρα

Και μόνο το 3% της ίδιας ηλικιακής ομάδας (6-9 ετών) δεν το κάνει ποτέ. Αυτά είναι καλά νέα καθώς το πρωινό είναι ένα σημαντικό στοιχείο μιας υγιεινής διατροφής που μειώνει τους κινδύνους για την υγεία που σχετίζονται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία.

Γεγονός τέταρτο: λιγότερα από τα μισά (43%) των παιδιών καταναλώνουν φρέσκα φρούτα καθημερινά

Και 1 στα 10 παιδιά (11%) ηλικίας 6-9 ετών στις χώρες που συμμετείχαν στην έρευνα δεν έτρωγε ποτέ λαχανικά ή το έκανε λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα. Η καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών είναι ένα άλλο σημαντικό μέρος μιας υγιεινής διατροφής. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σε καθημερινή βάση έτεινε να είναι πιο συχνή μεταξύ των παιδιών γονέων με υψηλό μορφωτικό επίπεδο παρά μεταξύ των παιδιών γονέων με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο.

Γεγονός πέντε: μόνο λίγες χώρες – εκείνες με τον υψηλότερο αρχικό επιπολασμό υπέρβαρου και παχυσαρκίας – παρουσιάζουν μείωση

Ορισμένες χώρες που ανέφεραν αρχικά περισσότερο από το 40% των παιδιών που ζουν με παχυσαρκία, με βάση δεδομένα που είχαν συλλεγεί πριν από το 2010, εμφάνισαν μείωση στον κύκλο 5 του COSI – συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, της Ιταλίας, της

Πορτογαλίας και της Ισπανίας. Ωστόσο, παρά τη μείωση κατά 5-10 ποσοστιαίες μονάδες, ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας παραμένει υψηλός σε αυτές τις χώρες. Παρόμοια μείωση παρατηρήθηκε επίσης στη Σλοβενία, όπου η αρχική τιμή επιπολασμού για το υπέρβαρο ήταν σημαντικά χαμηλότερη (περίπου 30%).

1.2 Η σημασία της κατανόησης της συνεισφοράς των γενετικών παραγόντων

Η παιδική παχυσαρκία είναι μια σύνθετη και πολυπαραγοντική πάθηση που επηρεάζεται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών επιρροών συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας στα παιδιά [47]. Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ευαισθησία στην παιδική παχυσαρκία, όπως αποδεικνύεται από διάφορες μελέτες που έχουν εντοπίσει γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τις μεταβολικές ανωμαλίες σε παιδιά και εφήβους [48], [49]. Για παράδειγμα, οι πολυμορφισμοί της λιπώδους μάζας και του γονιδίου που σχετίζεται με την παχυσαρκία (FTO) έχουν εμπλακεί στην ευαισθησία υπέρβαρου/παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους [50]. Επιπλέον, ο πολυμορφισμός rs9939609 του γονιδίου λιπώδους μάζας και σχετιζόμενης με την παχυσαρκία (FTO) έχει συσχετιστεί ευρέως με την παιδική παχυσαρκία σε αρκετές κοόρτες [51]. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τη σημασία της διερεύνησης της γενετικής συμβολής στην παχυσαρκία και τις σχετικές μεταβολικές ανωμαλίες, οι οποίες θα μπορούσαν να επιτρέψουν τον έλεγχο και την προληπτική θεραπεία για παχύσαρκα παιδιά και εφήβους [52].

Επιπλέον, η γονική παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί ως κύριος παράγοντας κινδύνου για την παιδική παχυσαρκία, υπογραμμίζοντας την πιθανή κληρονομική επίδραση στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας [53]. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα παιδιά με παχύσαρκους γονείς παρουσιάζουν χαρακτηριστικούς τρόπους ζωής που μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, υποδεικνύοντας την πιθανή μετάδοση των παραγόντων κινδύνου παχυσαρκίας μεταξύ των γενεών [54]. Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ μητρικής παχυσαρκίας πριν από την εγκυμοσύνη και αυξημένου κινδύνου νευροαναπτυξιακών διαταραχών στα παιδιά υπογραμμίζει την επίδραση της παχυσαρκίας των γονέων στην υγεία του παιδιού [55].

Ενώ οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παιδική παχυσαρκία, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών επιρροών. Ο κίνδυνος παιδικής παχυσαρκίας επηρεάζεται από έναν συνδυασμό γενετικών συστατικών, περιβαλλοντικών και μεταβλητών τρόπου ζωής και διατροφικών παραγόντων [56]. Επιπλέον, οι επιπτώσεις της γενετικής ευθύνης για την παιδική παχυσαρκία στα αποτελέσματα της σωματικής υγείας, όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, τονίζουν περαιτέρω την περίπλοκη σχέση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και των αποτελεσμάτων υγείας [57].

Συμπερασματικά, η συμβολή των γενετικών παραγόντων στην παιδική παχυσαρκία είναι σημαντική, όπως αποδεικνύεται από τον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τις μεταβολικές ανωμαλίες στα παιδιά. Η κατανόηση των γενετικών υποδομών της παιδικής παχυσαρκίας είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών προσυμπτωματικού ελέγχου και πρόληψης. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη η αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών επιρροών για την ολοκληρωμένη αντιμετώπιση της παιδικής παχυσαρκίας.

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία Έρευνας

2.1 Στόχος της βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η παρούσα βιβλιογραφική έρευνα έχει ως στόχο την εδραίωση και τη σύνθεση του υπάρχοντος όγκου γνώσεων σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην παιδική παχυσαρκία. Με την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, ο στόχος είναι να παρέχεται μια ολοκληρωμένη επισκόπηση της τρέχουσας κατάστασης με σκοπό την κατανόηση της σε αυτόν τον τομέα. Η ανασκόπηση επιδιώκει να εντοπίσει και να επισημάνει συγκεκριμένα γονίδια και γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Αυτό περιλαμβάνει τη σύνοψη ευρημάτων από διάφορες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μελετών συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS) και μελετών υποψήφιων γονιδίων, για τον εντοπισμό των βασικών γενετικών παραγόντων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας κατά την παιδική ηλικία. Θα διερευνηθεί πώς αλληλεπιδρούν οι γενετικοί παράγοντες με τις περιβαλλοντικές επιρροές στο πλαίσιο της παιδικής παχυσαρκίας. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αλληλεπιδρούν τα γονίδια και το περιβάλλον είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη μιας διαφοροποιημένης κατανόησης της πολύπλευρης φύσης της αιτιολογίας της παχυσαρκίας. Θα αξιολογηθούν οι μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται σε μελέτες που διερευνούν γενετικούς παράγοντες στην παιδική παχυσαρκία. Αυτό περιλαμβάνει την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών διαφορετικών ερευνητικών σχεδίων, μεγεθών δειγμάτων και τεχνικών μέτρησης για να διαπιστωθεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των στοιχείων που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία.

Επιπλέον, στοχεύεται ο προσδιορισμός ερευνητικών κενών στους τομείς στους οποίους απαιτείται περαιτέρω έρευνα, εντοπίζοντας κενά ή περιορισμούς στο τρέχον σώμα της βιβλιογραφίας. Αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει την πρόταση συγκεκριμένων πληθυσμών που απαιτούν περισσότερη προσοχή, τη σύσταση πρόσθετων μεθοδολογιών ή την πρόταση νέων οδών έρευνας. Επισημαίνεται ότι εντός των στόχων που έχουν τεθεί είναι η παροχή πληροφοριών που μπορούν να ενημερώσουν την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης και παρέμβασης. Η κατανόηση των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην παιδική παχυσαρκία μπορεί να καθοδηγήσει τον σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων, εξατομικευμένων σχεδίων

θεραπείας και πρωτοβουλιών δημόσιας υγείας που στοχεύουν στη μείωση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας.

Συνοπτικά, ο σκοπός της βιβλιογραφικής ανασκόπησης σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες στην παιδική παχυσαρκία είναι να εδραιώσει τη γνώση, να εντοπίσει βασικούς γενετικούς καθοριστικούς παράγοντες, να διερευνήσει τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος, να αξιολογήσει ερευνητικές μεθοδολογίες, να εντοπίσει ερευνητικά κενά, να ενημερώσει στρατηγικές για την πρόληψη και την παρέμβαση και να διευκολύνει τα στοιχεία- με βάση τη λήψη αποφάσεων στο πεδίο.

2.2 Ερευνητικά ερωτήματα

Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας αντιμετωπίζει συνήθως διάφορα ερωτήματα για να παρέχει μια ολοκληρωμένη κατανόηση της τρέχουσας κατάστασης της γνώσης σε αυτόν τον τομέα.. Επομένως, δημιουργούνται τα εξής ερευνητικά ερωτήματα γύρω από την αναζήτηση αυτών των παραγόντων:

- Ποιοι είναι οι βασικοί γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία;
- Πώς συμβάλλουν συγκεκριμένα γονίδια και γενετικές παραλλαγές στην ανάπτυξη της παιδικής παχυσαρκίας;
- Ποια είναι τα στοιχεία από μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS) σχετικά με τη γενετική αρχιτεκτονική της παιδικής παχυσαρκίας;
- Υπάρχουν υποψήφια γονίδια που ταυτοποιούνται με συνέπεια σε διάφορες μελέτες;
- Πώς επηρεάζουν οι αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας;
- Τι ρόλο παίζουν οι επιγενετικοί μηχανισμοί (π.χ. μεθυλίωση DNA, τροποποίηση ιστόνης) στη γενετική βάση της παιδικής παχυσαρκίας;
- Ποια είναι η επίδραση της γονικής γενετικής στον κίνδυνο παχυσαρκίας στους απογόνους τους;
- Σε ποίο βαθμό οι γενετικοί παράγοντες εξηγούν τις ατομικές διαφορές στην ευαισθησία στην παιδική παχυσαρκία;

- Ποιες μεθοδολογίες χρησιμοποιούνται συνήθως για τη μελέτη γενετικών παραγόντων στην παιδική παχυσαρκία και ποια είναι τα δυνατά και τα όριά τους;
- Πόσο συνεπή είναι τα ευρήματα σε διαφορετικούς πληθυσμούς και εθνοτικές ομάδες;
- Ποια διαχρονικά στοιχεία υπάρχουν σχετικά με τη σταθερότητα των γενετικών επιδράσεων στην παιδική παχυσαρκία με την πάροδο του χρόνου;
- Ποια κενά ή περιορισμοί υπάρχουν στην τρέχουσα έρευνα σχετικά με τους γενετικούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας;
- Πώς μπορεί η κατανόηση των γενετικών παραγόντων να συμβάλει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων για την πρόληψη ή τη θεραπεία της παιδικής παχυσαρκίας;
- Τι επιπτώσεις έχουν οι γενετικές γνώσεις για τις στρατηγικές δημόσιας υγείας που στοχεύουν στη μείωση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας;
- Υπάρχουν συγκεκριμένες προκλήσεις ή διαμάχες στον τομέα της γενετικής έρευνας για την παιδική παχυσαρκία που πρέπει να αντιμετωπιστούν;

2.3 Πηγές δεδομένων

Το Σεπτέμβριο του 2023 διεξήχθη ηλεκτρονική αναζήτηση στις παρακάτω ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων:

- PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>)
- Google Scholar (<https://scholar.google.gr/>)
- IEEE Explore (<http://ieeexplore.ieee.org/>)

Χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένοι όροι και προτάσεις στο πεδίο αναζήτησης της κάθε βάσης όπως ‘childhood/pediatric obesity’, ‘genetic factors’, ‘epidemiology’, ‘hereditary’, genetic susceptibility’ (οι αντίστοιχες μεταφράσεις των λέξεων στα ελληνικά: ‘παιδική παχυσαρκία’, ‘γενετικοί παράγοντες’, ‘επιδημιολογία’, ‘κληρονομικότητα’, ‘γενετική ευαισθησία’). Ως εύρος ετών ορίστηκε το 2004 μέχρι το 2023, ενώ δεν εφαρμόστηκαν επιπλέον περιορισμοί.

2.4 Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι και ερευνητική εργασία η οποία αξιοποιεί την υπάρχουσα επιστημονική γνώση και τα ερευνητικά δεδομένα, η επιλογή των οποίων έχει γίνει εξαιτίας της σχετικότητας τους με το αντικείμενο και τη θεματολογία της εργασίας. Είναι ουσιαστικά μια συστηματική μελέτη των ερευνών που έχουν διεξαχθεί σε ένα συγκεκριμένο πεδίο και αφορά την παρουσίαση της σύνθεσης των βιβλιογραφικών πηγών που μελετώνται, και την εν συνέχεια κριτική αποτίμηση αυτών των πηγών προκειμένου ο ερευνητής να αποκτήσει και ολοκληρωμένη και σαφή εικόνα γύρω από το θέμα που πρόκειται να διερευνηθεί. Στην παρούσα μελέτη η βιβλιογραφική ανασκόπηση αφορά κυρίως επιστημονικά άρθρα, αλλά και κάποια επιστημονικά συγγράμματα. Τα άρθρα και οι ερευνητικές μελέτες που επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν είναι .

Η κατανόηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας είναι κρίσιμη για όλες τις φάσεις μιας ερευνητικής μελέτης. Ο Lingard πρόσφατα επικαλέστηκε τη μεταφορά «ημερολόγιο ως συνομιλία», και την παρουσιάζει ως ένα τρόπο κατανόησης του πως η έρευνα κάποιου ταιριάζει σε μια μεγαλύτερη συζήτηση ιατρικής εκπαίδευση [58]. Όπως το περιέγραψε: «Φανταστείτε τον εαυτό σας να συμμετέχετε σε μια συνομιλία σε μια κοινωνική εκδήλωση. Αφού κολλήσετε για να παρακολουθήσετε και να λάβετε τη γενική γνώση και περίληψη αυτού που λέγεται (η συνομιλία ισοδύναμη της κριτικής βιβλιογραφίας), συμμετέχετε στη συνομιλία με μια συνεισφορά που σημαίνει κοινό ενδιαφέρον για το θέμα , τις γνώσεις σας για το τι ήδη ειπώθηκε, και την πρόθεσή σας. »

Αυτό ακριβώς προσπαθεί να κάνει και η παρούσα μελέτη. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βοηθά κάθε ερευνητή να συμμετάσχει στη συνομιλία παρέχοντας πλαίσιο, ενημερώνοντας τη μεθοδολογία, προσδιορίζοντας την καινοτομία, ελαχιστοποιώντας τη διπλή έρευνα, και διασφαλίζοντας με τη σιγουριά αυτού του επαγγελματία, ότι πληρούνται τα πρότυπα. Η κατανόηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας προάγει επίσης την υποτροφία, όπως προτείνεται από το Boyer, συμβάλλοντας σε 5 από τα 6 πρότυπα, σύμφωνα με τα οποία το επιστημονικό έργο θα πρέπει να αξιολογηθεί [59]. Συγκεκριμένα, η κριτική βοηθά τον ερευνητή να διατυπώσει σαφείς στόχους, να δείχνει στοιχεία επαρκούς προετοιμασίας, να επιλέγει κατάλληλες μεθόδους, να επικοινωνεί με τα σχετικά αποτελέσματα και να συμμετέχει σε ανακλαστική κριτική.

Όπως επισημάνθηκε προηγουμένως, η μελέτη αυτή εκπονήθηκε με σκοπό τη σύνταξη βιβλιογραφικής ανασκόπησης δεδομένων για την αναζήτηση και κατανόηση των γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία, στη μεθοδολογία για τη μελέτη αυτών, καθώς και τις σχετικές έρευνες πρόληψης και αντιμετώπισης αυτής της επιδημιολογικής πάθησης. Μια καλή βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι κριτική, επισημαίνει πεδία αμφισβήτησης, εγείρει ερωτήματα και αναγνωρίζει σημεία που χρίζουν μελλοντικής έρευνας. Έτσι και ο σκοπός της ανασκόπησης είναι να συμβάλει στην εξοικείωση του αναγνώστη με τις σχετικές μελέτες και τη βιβλιογραφία που σχετίζεται με την εν λόγω περιοχή μελέτης, να τον ενημερώσει γύρω από τις τρέχουσες ανακαλύψεις, ώστε να αποφευχθούν τυχόν επικαλύψεις, και να επισημάνει κενά και τυχόν αποκλίσεις από προηγούμενες έρευνες.

Σκοπός, λοιπόν της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνταξη ενός κειμένου, που θα συγκεντρώνει τη γνώση γύρω από τη συμβολή και των βασικών γενετικών καθοριστικών παραγόντων που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία, θα ελέγχει και θα αξιολογεί τη γνώση καθώς και τα επιστημονικά δεδομένα, τα οποία παρατίθενται, καθώς και κάθε κρίσιμο σημείο που θα κρίνεται άξιο αμφισβήτησης και παρακολούθησης, ενώ θα ενισχύει τη συγγραφική διαδικασία με διεξοδική έρευνα πάνω στις επιστημονικές δημοσιεύσεις στα εξειδικευμένα πεδία ενδιαφέροντος. Μετά το τέλος αυτού του σταδίου της συλλογής των δεδομένων και των βιβλιογραφικών αναζητήσεων που σχετίζονται με τη μελέτη, λαμβάνει χώρα μια κριτική αξιολόγηση όλων αυτών των επιστημονικών ευρημάτων, τα οποία αξιολογήθηκαν ως τα πιο σημαντικά και χρήσιμα για την κατανόηση του θέματος, και τέλος παρουσιάζονται αυτές που κατορθώνουν να εξασφαλίσουν την καλύτερη δυνατή κατανόηση από τον αναγνώστη, εξασφαλίζοντάς του οικονομία χρόνου και προσοχή. Ο αναγνώστης ευαισθητοποιείται και εξοικειώνεται με την ανάγνωση επάνω στο θέμα.

Παρουσιάζονται κριτικές, απόψεις και θέσεις γύρω από το θέμα, μέσω της παράθεσης των ερευνών αυτών, με αποτέλεσμα η βιβλιογραφική ανασκόπηση να χαρακτηρίζεται ως αφηγηματική, προσπαθώντας να ικανοποιήσει τις ανάγκες των αναγνωστών. Εκτός, από τον ποσοτικό χαρακτήρα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης, εξαιτίας του όγκου των επιστημονικών και ερευνητικών μελετών και δεδομένων, αναδύεται και ο ποιοτικός χαρακτήρας της, εξαιτίας του τρόπου με τον οποίο αξιοποιούνται οι προσεγγίσεις του ερευνητή επάνω στο θέμα. Όλα όσα προαναφέρθηκαν, λοιπόν, προσπαθεί να κάνει η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση.

2.5 Ανάλυση δεδομένων

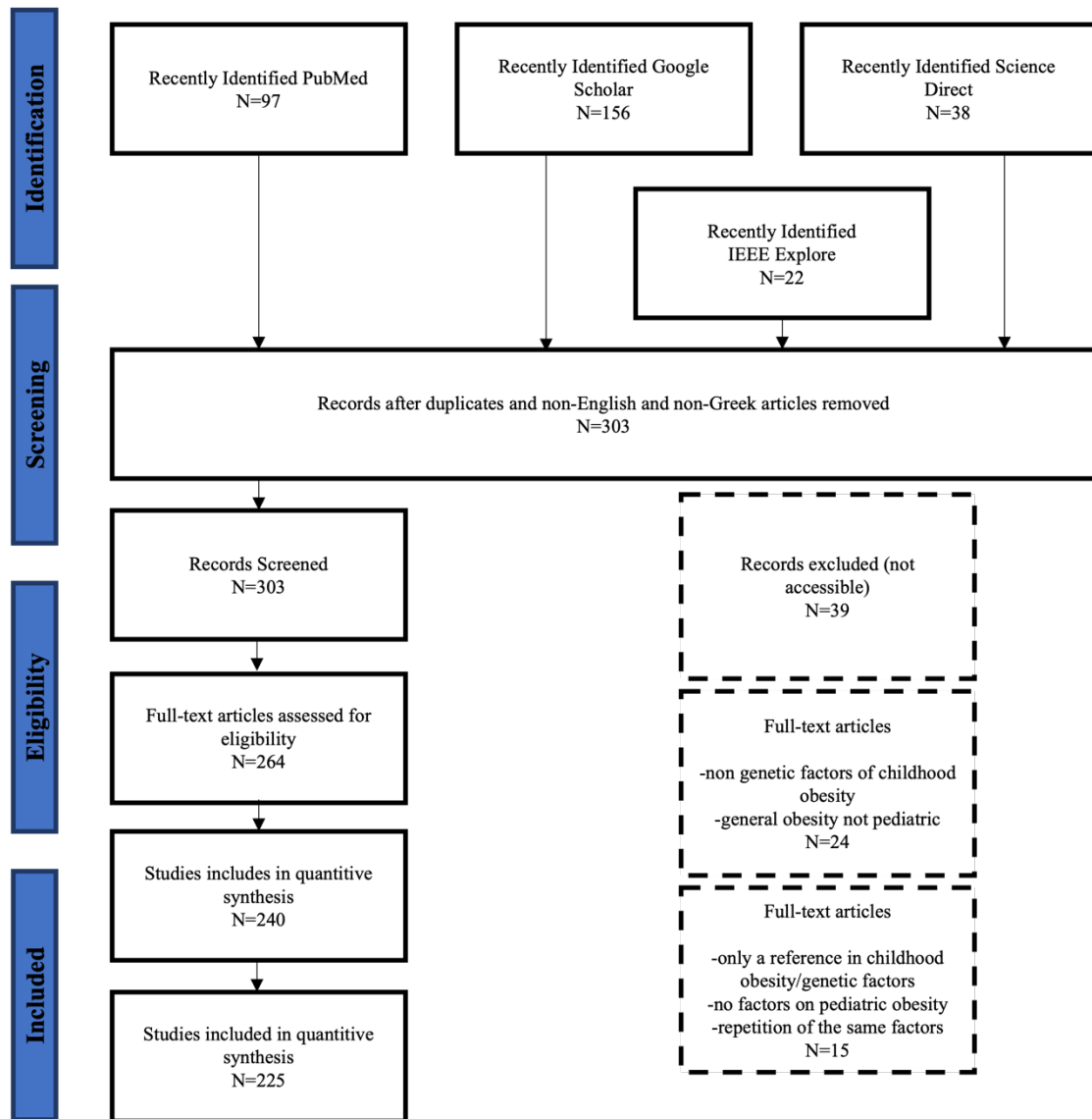
Η συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση ξεκίνησε με την ολοκλήρωση της διαδικασίας συλλογής και επιλογής των αντίστοιχων άρθρων και ερευνών, μέσω αναζήτησης από βάσεις δεδομένων του διαδικτύου. Εξαιτίας του μεγάλου όγκου των άρθρων, έγινε διαχωρισμός των πηγών με βάση τους τομείς που θέλαμε να αναλύσουμε και να εστιάσουμε. Όλη σχεδόν η αρθρογραφία που χρησιμοποιήθηκε, 225 στον αριθμό, είναι γραμμένη στην αγγλική γλώσσα, ενώ συγκεντρώθηκαν τα πιο ζωτικής σημασίας σημεία ενδιαφέροντος από το εκάστοτε άρθρο, για τη συγγραφή της παρούσας ερευνητικής μελέτης.

Η ανάλυση βασίστηκε στον τίτλο, τους στόχους και την εισαγωγική περίληψη της εργασίας, ενώ παρατηρήθηκε και το φαινόμενο, ενώ οι εισαγωγικοί όροι να ταιριάζουν με τη θεματολογία της μελέτης, εν τέλει το περιεχόμενο και τα δεδομένα δε συμφωνούσαν με το σκοπό και τους στόχους της έρευνας, γι' αυτό και δε συμπεριλήφθησαν στην τελική επιλογή. Τα 225 άρθρα αποτελούν το σκελετό της μελέτης αυτής, και βασιζόμενος σε αυτά καθώς και στην ανάλυση των παραδοχών και των στοιχείων που προσφέρουν, πραγματοποιήθηκε και το τελικό στάδιο της αξιολόγησής τους σχετικά με τα ερευνητικά ερωτήματα (Εικόνα 3). Ο διαχωρισμός των άρθρων έγινε αρχικά, με βάση τους καθοριστικούς γενετικούς παράγοντες στην παιδική παχυσαρκία (γενετική ευαισθησία σε αυτή, ο ρόλος συγκεκριμένων γονιδίων στον κίνδυνο παχυσαρκίας, η πολυγενική φύση της παχυσαρκίας), την κληρονομικότητα, τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος, μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος, γονιδιακή θεραπεία και εξατομικευμένη ιατρική, καθώς και μελλοντικές κατευθύνσεις και ερευνητικά κενά.

Οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν περιλαμβάνουν επιστημονικά άρθρα, μελέτες και αποσπάσματα βιβλίων που έχουν ως βασικό πυλώνα έρευνας και μελέτης τους γονιδιακούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας καθώς και τη σχέση τους με την κληρονομικότητα και το περιβάλλον, με έρευνες και εφαρμογές που σχετίζονται με την ταυτοποίηση των εν λόγω παραγόντων και τη συσχέτισή του με τα γονίδια, καθώς και τις προκλήσεις-ανησυχίες που προκύπτουν από τη χρήση γενετικής πληροφορίας για παρεμβάσεις αντιμετώπισης. Η συλλογή των εν λόγω πηγών βασίστηκε στο κατά πόσο προσβάσιμα και διαθέσιμα ήταν τα άρθρα αυτά, αλλά ξεκάθαρα και στον παράγοντα τύχη. Ο βασικός στόχος που περιγράφεται και αναλύεται μέσω των πληροφοριών από τις βιβλιογραφικές αυτές πηγές είναι να αναλύσει να περιγράψει την παραγωγική

διαδικασία, καθώς και τα μέσα και τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται, με μια βαθιά έρευνα γενετικών παραγόντων της παιδικής παχυσαρκίας, την προέλευση και τη συσχέτιση τους με άλλους παράγοντες καθώς και μελλοντικές ερευνητικές δράσεις και την ανάγκη για μεγαλύτερες και ποικίλες βάσεις δεδομένων. Επιπλέον, επισημαίνεται και δίνεται έμφαση στη σημασία της κατανόησης της γενετικής στην παιδική παχυσαρκία και τονίζεται η δυναμικότητα προσωποποιημένων μεθόδων προσέγγισης στην κατάκτηση της ερευνητικής περιοχής της παιδικής παχυσαρκίας.

Για διεξοδικότερη ανάλυση σχηματίστηκαν πίνακες για κάθε γενετικό παράγοντα ο οποίος βρέθηκε να σχετίζεται με την παιδική παχυσαρκία. Κάθε πίνακας εμπεριέχει τις πληροφορίες κάθε άρθρου επάνω στον αντίστοιχο τομέα μελέτης, αναλύονται όλα τα χαρακτηριστικά και οι ρόλοι των γονιδίων στον κίνδυνο εμφάνισης και κυριαρχίας της πάθησης αυτής, ενώ στην ενίσχυση της ερευνητικής διαδικασίας συμπεριλήφθηκαν και οι μελέτες συσχέτισης γονιδιωμάτων (GWAS) καθώς και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων και των περιβαλλοντικών παραγόντων. Κατηγοριοποιούνται με βάση το πως εκτιμάται να επηρεάζουν και σε τι βαθμό την πάθηση αυτή, και κυρίως αναλύονται οι παράγοντες στο εγγύς περιβάλλον όπως η διατροφικές συνήθειες, η φυσική δραστηριότητα και οι κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Τέλος, συγκροτήθηκε ένας γενικός πίνακας που περιλαμβάνει μεταβλητές και χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τους γενετικούς παράγοντες, και που εντοπίστηκαν σε όλη την επιλεγμένη αρθρογραφία, καθώς και σε ποιο βαθμό απαιτείται η περεταίρω έρευνα και μελέτη στο συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής.



Εικόνα 3: Διάγραμμα Ροής από τη διαδικασία επιλογής άρθρων.

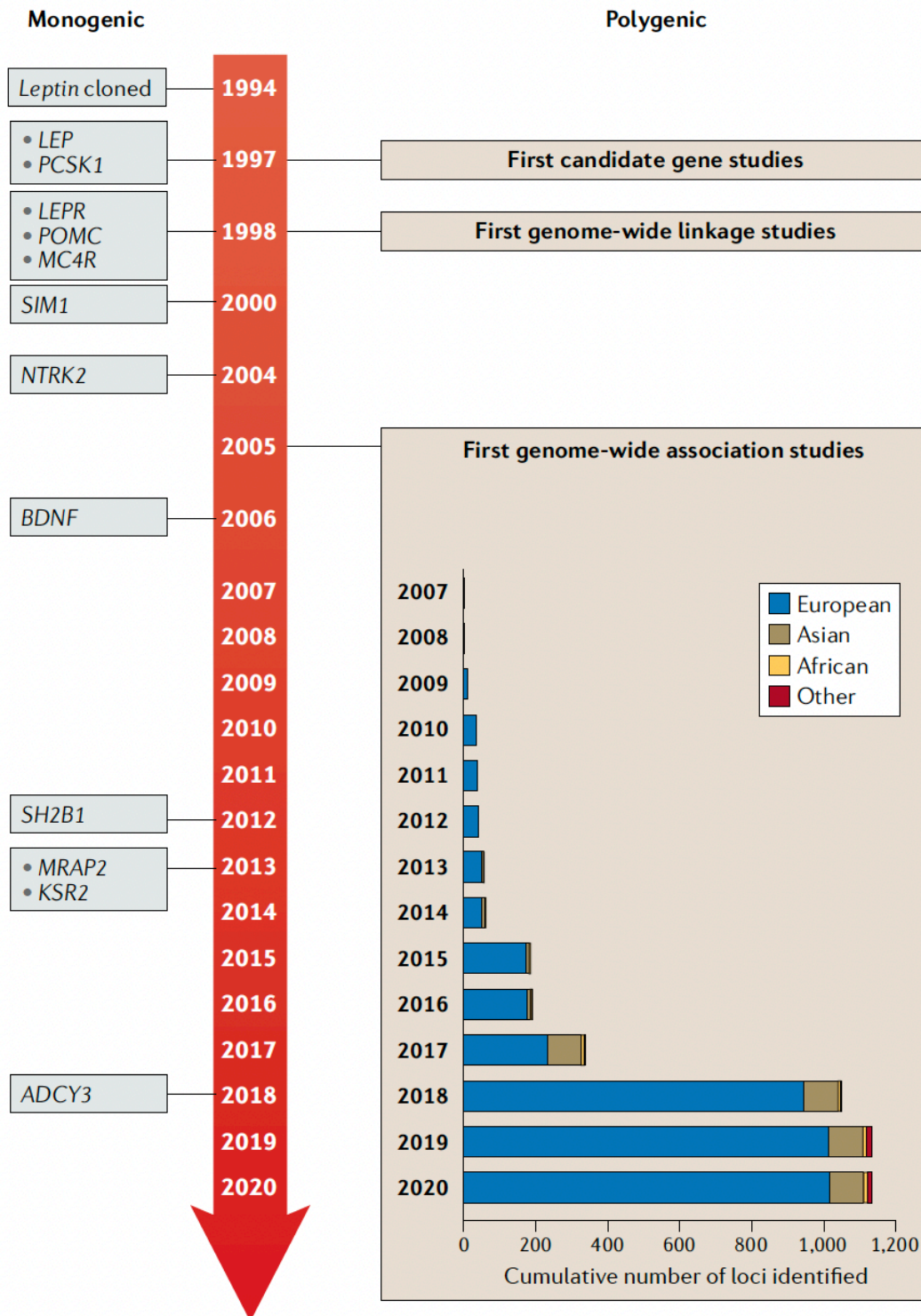
Κεφάλαιο 3: Γενετικές εκτιμήσεις που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία

3.1 Γενικά

Πολλές διαφορετικές γενετικές παραλλαγές συνδέονται με αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας. Η κατανόηση της γενετικής της παιδικής παχυσαρκίας είναι σημαντική για την πρόληψη και τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών. Αυτή η γνώση μπορεί να ωφελήσει τα παιδιά και τις οικογένειές τους, μειώνοντας το στίγμα του βάρους, τα αισθήματα ενοχής και την αυξανόμενη αποδοχή της ιατρικής παρέμβασης. [60] Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει μια περιγραφή από τις πιο κοινές γενετικές εκτιμήσεις. Στο παλαιότερες έρευνες, οι γενετικές εκτιμήσεις και συνθήκες θεωρήθηκαν μονογονικές (μη συνδρομικές) ή πολυγονιδιακές (συνδρομικές), αν και από κλινική άποψη αυτός ο διαχωρισμός δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμος. Οι περισσότερες γενετικές καταστάσεις είναι σχετικά σπάνιες. Για παράδειγμα, το σύνδρομο Prader Willi είναι το πιο κοινό αναγνωρισμένο συνδρομικό αίτιο παιδικής παχυσαρκίας [61] και έχει συχνότητα γέννησης μεταξύ 1/10.000 και 1/30.000.[62] Η Εικόνα 3 δείχνει μια επισκόπηση με τα πιο κοινά γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Αυτά τα γενετικά σύνδρομα και άλλες σχετικές πληροφορίες θέματος περιγράφονται λεπτομερώς στις επόμενες ενότητες.

Prader Willi Syndrome	•Hypotonia at birth, difficult feeding followed hyperphagia, hypogonadism, MR, deletion of q11-13 region
Bardet-Biedl Syndrome	•Retinitis pigmentosa, polydactyly, MR, hypogonadism, renal abnormalities, mutations of BBS genes
Fragile X Syndrome	•Macro-orchidism, MR, prominent jaw, large ears,mutation of Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1 (FMR1)
Albright's Hereditary Osteodystrophy	•Short stature, skeletal defects, resistance to several hormones, mutation in the GNAS1 gene on chromosome 20
Alstrom Syndrome	•Photophobia, nystagmus, deafness, blindness, diabetes, mutation of ALMS1 gene
Congenital Leptin Deficiency	•Hypogonadism, intense hyperphagia, absence of growth spurt, T-immune dysfunction, frequent infections, mutation in the leptin gene (LEP)
POMC Deficiency	•Hyperphagia and early-onset obesity; adrenal crisis due to ACTH deficiency, hypopigmentation, mutation in the POMC gene
MC4R Deficiency	•Increased linear growth and final height, severe hyperinsulinemia, mutation in the MC4R gene
Cohen Syndrome	•Chromosome 8q22 mutation. Obesity (central only- thin arms and legs), MR, head/face defects (small jaw, shortened philtrum, high raised palate). Some children have seizures and deafness.
Beckwith-Wiedemann Syndrome	•Chromosome 11p15.5 mutation. Macroglossia, hepatosplenomegaly, hypoglycemia in 30-50% of babies, predisposition to tumor development

Εικόνα 4: Τα πιο κοινά γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. [60]



Εικόνα 5: Χρονοδιάγραμμα με ανακαλύψεις στους γενετικούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας [44].

3.2 Γενετικά αίτια της παχυσαρκία στην παιδική ηλικία

3.2.1 Το σύνδρομο Prader-Willi

Το σύνδρομο Prader-Willi (PWS) περιγράφεται καλύτερα ως συνεχές σύνδρομο γονιδίου [60]. Μια πολυσυστημική διαταραχή, το PWS προκύπτει από την

έλλειψη έκφρασης γονιδίων στο πατρικά κληρονομούμενο χρωμόσωμα region 15q11.2-q13 [63]. Επίμονη και ακόρεστη όρεξη που οδηγεί σε αυξημένη παχυσαρκία είναι το βασικό του χαρακτηριστικό, που θεωρείται δευτερεύον στη διαταραχή των υποθαλαμικών οδών ελέγχου του κορεσμού. Οι ασθενείς με PWS έχουν υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης, αδιπονεκτίνης και ρεζιστίνης. Η παχυσαρκία αναπτύσσεται γενικά ξεκινώντας από το δεύτερο έτος της ζωής των ασθενών με PWS και είναι εμφανής από 8 ετών [64]. Οι ασθενείς μπορεί να προκαλέσουν επιθετικές και εμμονικές συμπεριφορές αναζήτησης τροφής, συμπεριλαμβανομένης κλοπής, απόκρυψης, και κρυφό φαγητό. Οι ασθενείς έχουν επίσης χαμηλή μυϊκή μάζα, η οποία συμβάλλει σε αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους. Η μείωση της μυϊκής μάζας είναι αποτέλεσμα ενδοκρινικών δυσλειτουργιών (δηλαδή, έλλειμμα αυξητικής ορμόνης και υπογοναδισμού) και χαμηλότερης φυσικής δραστηριότητας [64]. Συννοσηρότητες που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι εμφανείς σε ασθενείς με PWS και περιλαμβάνουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και αποφρακτική άπνοια ύπνου.

Πρόσθετα εξέχοντα χαρακτηριστικά του PWS που σχετίζονται με τη διάγνωση περιλαμβάνουν υποτονία κατά τη γέννηση, αμυγδαλωτά μάτια, μικρό ανάστημα και αναπτυξιακή καθυστέρηση (κινητική, ομιλία και πνευματική). Οι ασθενείς παραδοσιακά παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα συμπεριφοράς. Μέτρα έγκαιρης πρόληψης για την παχυσαρκία είναι καίριας σημασίας για τα παιδιά με PWS, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας ενός βασισμένου σε θερμίδες προγράμματος διατροφής σε βρέφη, σχεδιάζοντας ένα πλάνο κίνησης και εκγύμνασης, μόλις το παιδί περπατά και συναντιέται με έναν συμπεριφορικό θεραπευτή για την υποστήριξη των επιθυμητών στόχων. Η αυξητική ορμόνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα σχετικά με τη σύσταση του σώματος [64]. Η GLP-1 λιπαργλουτίδη είναι επί του παρόντος επί δοκιμής στο PWS από πολλές ερευνητικές ομάδες γύρω στο κόσμο, με σημαντική απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς [65]. Η βαριατρική χειρουργική έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών με τη λαπαροσκοπική γαστρεκτομή sleeve να βρέθηκε ότι επιτυγχάνει καλύτερα αποτελέσματα από άλλες χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με PWS [65]. Δεδομένης της έλλειψης επιλογών σε παιδιά με PWS, άλλη συνδρομική παχυσαρκία ή με υποθαλαμική παχυσαρκία, οι πιο πρόσφατες οδηγίες της ASMBS παιδιατρικής μεταβολικής και βαριατρικής χειρουργικής συνιστούν ότι η μεταβολική βαριατρική χειρουργική πρέπει να ληφθεί υπόψη, ειδικά όταν υπάρχουν συννοσηρότητες [66].

3.2.2 Το σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS)

Το σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS) είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη βλεφαρική γενετική διαταραχή [67]. Μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία, προβλήματα όρασης (συμπεριλαμβανομένων μελαγχρωστικής αμφιβληστροειδίτιδας και απώλειας όρασης), πολυδακτυλία και υπογοναδισμό. Επιπλέον, συχνά οδηγεί σε νοητική υστέρηση (MR) και νεφρική ανεπάρκεια. Το BBS ήταν κλινική διάγνωση μέχρι τα τελευταία χρόνια οι γενετικές δοκιμές που εντοπίζουν διαφορετικές μεταλλάξεις να έχουν γίνει ευρύτερα διαθέσιμες. Μερικά από τα παθολογικά χαρακτηριστικά του BBS δεν αναπτύσσονται μέχρι τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, καθιστώντας την κλινική διάγνωση πιο δύσκολη. Η διάγνωση του συνδρόμου Bardet-Biedl επιβεβαιώνεται με γενετική δοκιμές που αποδεικνύουν μεταλλάξεις σε πολλαπλά γονίδια γνωστά ως γονίδια BBS. Έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 20 γονίδια BBS τις τελευταίες 2 δεκαετίες με μεταλλάξεις που αντιπροσωπεύουν το 80% των περιπτώσεων με κλινική διάγνωση BBS [68], [69]. Αναπτύχθηκε η σετμελανοτίδη, ένας αγωνιστής υποδοχέας (receptor agonist) μελανοκορτίνης-4 (MC4R) για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, εγκρίθηκε από τον FDA το 2022 για χρόνια διαχείριση βάρους σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω λόγω παχυσαρκίας από BBS [69].

3.2.3 Το σύνδρομο Cohen

Το σύνδρομο Cohen προκύπτει από μεταλλάξεις του χρωμοσώματος 8q22 [70]. Μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία (μόνο κεντρική παχυσαρκία· άτομα με σύνδρομο Cohen έχουν λεπτά χέρια και πόδια), και παραμορφώσεις κεφαλιού/προσώπου (μικρή γνάθο, κοντή περιοχή μεταξύ της μύτης και του άνω χείλους, ψηλά ανυψωμένος ουρανίσκος). Μερικοί παιδιά με σύνδρομο Cohen παρουσιάζουν επιληπτικές κρίσεις και κώφωση [70].

3.2.4 Το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann

Το σύνδρομο Beckwith-Wiedemann είναι ένας τύπος συνδρόμου εμβρυϊκής υπερανάπτυξης που προκαλείται από μια μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 11p15.5 [70]. Μπορεί να προκαλέσει μακρογλωσσία, ηπατοσπληνομεγαλία και/ή νεφρομεγαλία. Παράμετροι ανάπτυξης συνήθως δείχνουν ύψος και βάρος πάνω από το 95ο εκατοστημόριο και η υπογλυκαιμία είναι παρούσα στο 30-50% των μωρών με Beckwith-Wiedemann [70]. Άτομα με σύνδρομο Beckwith-Wiedemann επίσης έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη όγκου. Η επιτήρηση των νοσούντων από το σύνδρομο παιδιών

θα πρέπει να περιλαμβάνει υπερηχογράφημα κοιλίας και παρακολούθηση των επιπέδων άλφα-εμβρυοπρωτεΐνης (AFP) [70].

3.2.5 Κληρονομική οστεοδυστροφία Albright

Η κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα διαταραχή που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο GNAS που οδηγεί σε κοντό ανάστημα, σκελετικά ελαττώματα και βραχύτητα στο 4ο και 5ο μετακάρπιο [70]. Ασθενείς με την κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright μπορεί επίσης να έχουν μειωμένη όσφρηση, αναπτυξιακές καθυστερήσεις και αντίσταση σε αρκετές ορμόνες που ενεργοποιούν πρωτεΐνες σε ιστούς όπως η παραθυρεοειδική ορμόνη [63], [70].

3.2.6 Το σύνδρομο Alstrom

Το σύνδρομο Alstrom είναι μια πολύ σπάνια γενετική διαταραχή που προκύπτει από μια γονιδιακή μετάλλαξη ALMS1 [67]. Μπορεί να οδηγήσει σε παιδική παχυσαρκία, τύφλωση, και απώλεια ακοής. Επιπλέον, κοινά συμπτώματα περιλαμβάνουν φωτοφοβία, νυσταγμό και κώφωση. Τα παιδιά με αυτή τη διαταραχή μπορεί να έχουν ενδοκρινικά θέματα όπως ο διαβήτης τύπου II, η υψηλή ινσουλίνη και τα υψηλά τριγλυκερίδια [67].

Πίνακας 1: Οι πιο κοινές μορφές συνδρομικής παχυσαρκίας[71].

Syndrome	Prevalence	Implicated gene(s)	Phenotypes	Genetic testing for diagnosis	Reference
Prader-Willi	1 in 10,000–30,000	<i>SNURF-SNRPN, MKRN3, NECDIN, MAGEL2</i>	<i>Severe neonatal hypotonia; feeding difficulties followed by hyperphagia and excessive weight gain; developmental delay; hypogonadism; intellectual disability; characteristic facial features (almond-shaped eyes, thin upper lip, downturned corners of the mouth, narrow face); behavioral problems; small hands and feet; short stature</i>	<i>DNA methylation testing, fluorescence in situ hybridization, microarray, DNA polymorphism analysis</i>	Butler (2018) [72], Cassidy (2012) [73]

Bardet-Biedl	1 in 13,500 (Israel and Arab countries), 1 in 160,000 (Switzerland)	<i>BBS1-BBS20, NPHP1, FBN3, CEP19</i>	<i>Obesity; cone-rod dystrophy; post-axial polydactyly; cognitive impairment; hypogenitalism; renal abnormalities; shortened life expectancy</i>	<i>Targeted high-throughput sequencing</i>	Forsythe & Beales (2013) [74], Geets (2019) [75], Suspitin & Imyanitov (2016) [74]3/10/24 1:57:00 PM
Alström	1–9 in 1,000,000	<i>ALMS1</i>	<i>Obesity; cone-rod dystrophy; renal anomalies; progressive sensorineural hearing impairment; hypogonadism; reduced adult height; type 2 diabetes; dilated or restrictive cardiomyopathy; shortened life expectancy</i>	<i>Targeted high-throughput sequencing</i>	Geets (2019) [75], Valvedre (2015) [76], Marshall (2015)[77]

3.3 Μονογενείς γενετικές μεταβλητές της παχυσαρκίας

Το 40-70% των ατόμων με παχυσαρκία μπορεί να έχουν κάποιο γενετικό συστατικό που τους προδιαθέτει για παχυσαρκία, αλλά μόνο το 5-7% των ακόμη πιο σοβαρών περιπτώσεων παχυσαρκίας έχουν αναγνωρίσιμα μονογενετικά αίτια [78], [79]. Μια πρόσφατη μελέτη 282 παιδιών με παχυσαρκία ανέφερε το 13% είχε γενετικά αίτια παχυσαρκίας [80]. Αν και συνεχίζουν να ανακαλύπτονται γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία και γενετικές παραλλαγές συνεχίζουν χωρίς να έχουν διαγνωσθεί.[81] Υπάρχουν σπάνιες μονογονικές παραλλαγές που επηρεάζουν πολλά γονίδια όπως η λεπτίνη (LEP), ο υποδοχέας της λεπτίνης (Leptin Receptor-LEPR), υποδοχέας μελανοκορτίνης 4 (Melanocortin 4 Receptor-MC4R), προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπτιλισίνη/κεξίνη τύπου 1 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 1-PCSK1) και προοπιομελανοκορτίνη (Proopiomelanocortin-POMC) [82]–[85]. Εκτιμάται ότι το 7% των ασθενών με σοβαρή παιδιατρική παχυσαρκία μπορεί να έχουν σπάνιες ανωμαλίες των χρωμοσωμάτων και/ή γενετικές μεταλλάξεις με υψηλή διεισδυτικότητα [86].

3.3.1 Ανεπάρκεια προοπιομελανοκορτίνης (Proopiomelanocortin-POMC).

Η ανεπάρκεια προοπιομελανοκορτίνης (POMC) είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή που μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία στα παιδιά [21]. Χαρακτηρίζεται από υπερφαγία και παχυσαρκία πρώιμης έναρξης. Η ανεπάρκεια

POMC μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κρίση των επινεφριδίων λόγω ανεπάρκειας της φλοιοεπινεφριδικής ορμόνης (ACTH). (με ACTH που σχετίζεται επίσης με υπομελάγχρωση) [60][81]. Η Σετμελανοτίδη εγκρίθηκε από τον FDA το 2020 για τη θεραπεία ατόμων 6 ετών και άνω, με παχυσαρκία λόγω ανεπάρκειας POMC [87]. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμές σε δέκα νοσοκομεία των Καναδά, ΗΠΑ, Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Ολλανδία και Η.Β , με συμμετέχοντες παιδιά 6 ετών και άνω με παχυσαρκία λόγω ανεπάρκειας POMC ή LEPR, με λήψη σετμελανοτίδης για 12 εβδομάδες. Δέκα συμμετέχοντες εγγράφηκαν στη δοκιμή POMC με μέση ποσοστιαία μεταβολή στο βαθμολογία μεγαλύτερης πείνας 27,1% (n=7; 90% CI -40,6 έως 15,0; P=0,0005) σε μια δοκιμή και οκτώ (80%) συμμετέχοντες που πέτυχαν τουλάχιστον 10% απώλεια βάρους σε περίπου 1 έτος [88].

3.3.2 Ανεπάρκεια υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R)

Οι μεταλλάξεις του υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R) είναι οι πιο συχνές μονογονιδιακής μορφής παχυσαρκίας [79]. Έχουν αναφερθεί ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου MC4R αντιπροσωπεύουν μεταξύ 2,5% και 5,8% της σοβαρής παχυσαρκίας σε πληθυσμούς παιδικής και ενήλικης ζωής [89]. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση γραμμικής ανάπτυξης και τελικού ύψους, αυξημένη λιπώδης μάζα και σοβαρή υπερινσουλιναιμία [67].

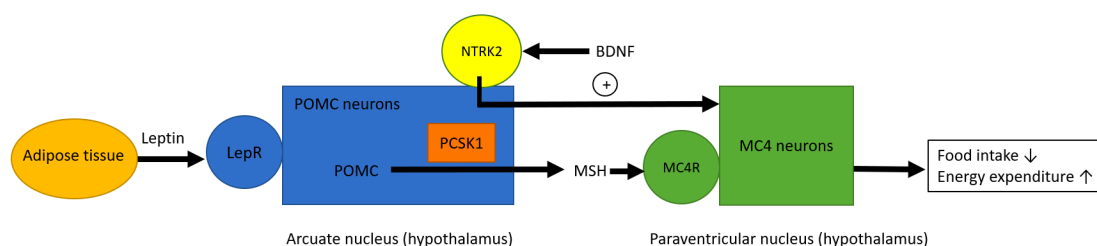
3.3.3 Συγγενής ανεπάρκεια λεπτίνης

Η συγγενής ανεπάρκεια λεπτίνης είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη γενετική πάθηση που προκαλείται από ομόζυγες μεταλλάξεις του γονιδίου της λεπτίνης [8]. Αυτές οι μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, έντονη υπερφαγία και εξασθενημένο κορεσμό και απουσία ανάπτυξης σωματικής [60], [79]. Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού T και συχνές βακτηριακές λοιμώξεις. Η κλινική απάντηση στη συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης είναι η χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης, η οποία θα έχει σημαντική επίδραση στην όρεξη [60], [79].

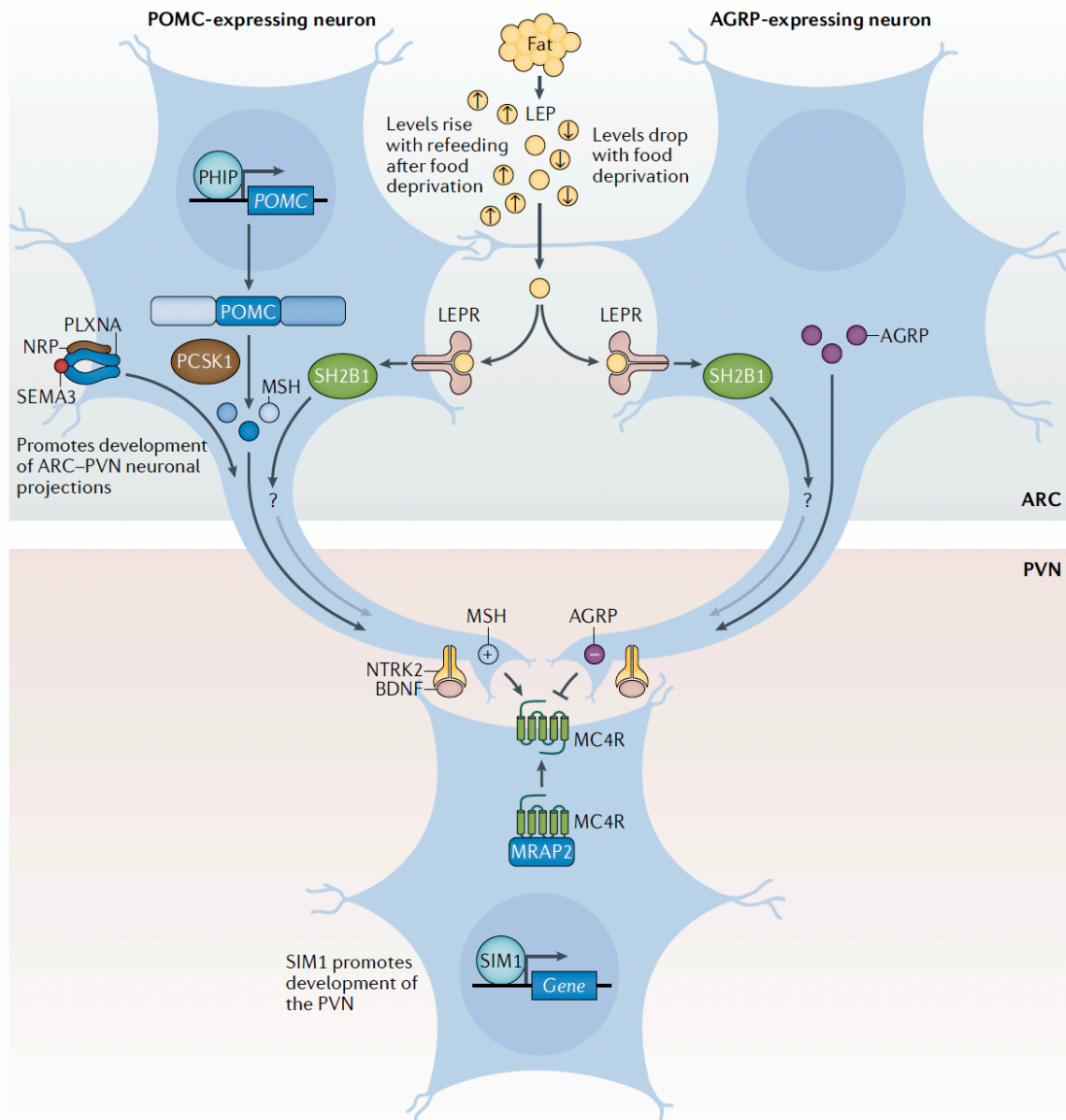
3.3.4 Ανεπάρκεια υποδοχέα λεπτίνης

Μεταλλάξεις στον υποδοχέα λεπτίνης (LEPR) έχουν εντοπιστεί έως και στο 3% των ατόμων με σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης[90], [91]. Οι ασθενείς

παρουσιάζουν υπερφαγική παχυσαρκία πρώιμης έναρξης με ακραία υπερφαγία, συχνές λοιμώξεις με ανωμαλίες των T-κυττάρων και καθυστερημένη εφηβεία με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό [90], [91]. Η σετμελανοτίδη εγκρίθηκε από τον FDA το 2020 για τη θεραπεία ατόμων 6 ετών και μεγαλύτερης ηλικίας με παχυσαρκία λόγω ανεπάρκειας LEPR [87], [88]. Έντεκα συμμετέχοντες εγγράφηκαν στη δοκιμή LEPR με πέντε (45%) συμμετέχοντες στο δοκιμή που επιτυγχάνει απώλεια βάρους τουλάχιστον 10% σε περίπου 1 χρόνο με μέση ποσοστιαία μεταβολή στη βαθμολογία της μεγαλύτερης πείνας 43,7% (n=7; 54,8 σε 29,1; p<0,0001) [88].



Εικόνα 6: Η διαδρομή λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Η λεπτίνη που παράγεται εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, δρα στον υποδοχέα λεπτίνης (LepR), στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Ενεργοποιεί την αυξημένη παραγωγή προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC) στον νευρώνα POMC, ο οποίος υφίσταται σε περαιτέρω επεξεργασία σε ορμόνες διέγερσης μελανοκυττάρων (MSH) παό την προπρωτεΐνη κονβερτάση σουμπτιλισίνη/κεξόνη τύπου 1 (PCSK1). Η MSH δρα κεντρικά στους υποδοχείς μελανοκορτίνης, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R). Ενεργοποίηση νευρώνων MC4 οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης τροφής και αυξημένη ενεργειακή δαπάνη. Ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) ρυθμίζει τη συναπτική πλαστικότητα των νευρώνων που προκαλείται από τη λεπτίνη μέσω του υποδοχέα του νευροτροφικού υποδοχέα NTRK2[81].



Εικόνα 7: Άλλη μια απεικόνιση της διαδρομής της λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Νευρώνες που εκφράζουν την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και σχετίζονται με την αγωγιμότητα (AGRP) - οι νευρώνες που εκφράζουν εντός του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου (ARC) ενεργούν για την αίσθηση της λεπτίνης που κυκλοφορεί επίπεδα (LEP), τα οποία αντικατοπτρίζουν τη μάζα λίπους. Αυτοί οι νευρώνες δίνουν σήμα στους νευρώνες που εκφράζουν τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R) στο παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN), ο οποίος ελέγχει την όρεξη, συνδέοντας έτσι τις μακροπρόθεσμες αποθήκες ενέργειας με διατροφική συμπεριφορά. Η δέσμευση των σηματοφοριών κατηγορίας 3 (SEMA3) στους υποδοχείς τους NRP και PLXNA επηρεάζει την προβολή των νευρώνων POMC στο PVN. Σύνδεση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) με τον νευροτροφικό υποδοχέα του Η κινάση τυροσίνης 2 (NTRK2) πιστεύεται ότι είναι ένας τελεστής της συναπτικής πλαστικότητας των νευρώνων που προκαλείται από τη λεπτίνη, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που το ARC και το PVN. Ο παράγοντας μεταγραφής SIM1 είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή ανάπτυξη του PVN. +, αγωνιστής; -, ανταγωνιστής; LEPR, υποδοχέας λεπτίνης; MRAP2, βοηθητική πρωτεΐνη υποδοχέα μελανοκορτίνης 2; MSH, ορμόνη διέγερσης μελανοκυττάρων. SH2B1, Πρωτεΐνη προσαρμογέα SH2B 1.

3.3.5 Ανεπάρκεια PCSK1

Το PCSK1 είναι ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την προορμόνη κωνβερτάση 1/3 (PC1/3) και ήταν ένα από τα πρώτα γονίδια που συνδέθηκαν με τη μονογονιδιακή πρώιμη έναρξη ευσαρκίας. Τα κοινά κλινικά ευρήματα περιλαμβάνουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειωμένη από του στόματος ανοχή γλυκόζης και αυξημένα

επίπεδα προϊνσουλίνης. Αυτό που φάνηκε ενδιαφέρον είναι ότι οι άνδρες φαίνεται να επηρεάζονται περισσότερο από τις γυναίκες. Η ανεπάρκεια PCSK1 είναι απώλεια της λειτουργίας μετάλλαξης. Τα βρέφη μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή απώλεια βάρους και διάρροια που μπορεί να απαιτεί παρεντερική διατροφή για την επιβίωση. Μέχρι 2 ετών, τα παιδιά αναπτύσσουν αυξημένη όρεξη με αποτέλεσμα σημαντική αύξηση βάρους. Πολλά συνεχίζουν να έχουν επίμονη διάρροια στην ενήλικη ζωή, που μπορεί να εξισορροπήσει, αν και δεν επιλύει πλήρως την αύξηση βάρους. Άλλο κλινικό χαρακτηριστικό είναι η κακή γραμμική ανάπτυξη που σχετίζεται με διαταραχή στην ορμόνη ανάπτυξης. Αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι διαφορετικά από τα άλλα μονογονιδιακά αίτια της παχυσαρκίας (ανεπάρκειες LEP, LEPR και MC4R), με τις άλλες μονογονιδιακές ανεπάρκειες να προκαλούν αύξηση βάρους τους πρώτους μήνες του ζώης και να μην έχουν σχετιζόμενη ανεπάρκεια ανάπτυξης [27]. Η σετμελανοτιδίδη ήταν εγκεκριμένη για τη θεραπεία της ανεπάρκειας PCSK1 σε άτομα 6 ετών ηλικίας από το 2020 [87].

3.3.6 Σύνδρομο εύθραυστου X

Το σύνδρομο εύθραυστου X (Fragile X Syndrome-FXS) είναι ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο γενετικό σύνδρομο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν διανοητική ανεπάρκεια, μακροορχιδισμό, προεξέχουσα γνάθο και μεγάλα αυτιά. Τα ποσοστά επικράτησης του συνδρόμου αυτού έχουν υπολογιστεί ότι είναι 1:5000 στους άνδρες και 1: 4000–8000 στις γυναίκες [28]. Μια μελέτη δεδομένων εθνικών ερευνών έδειξε μια σημαντική διαφορά στα ποσοστά παχυσαρκίας σε άνδρες κάτω των 20 ετών με εύθραυστο X (31%) σε σύγκριση με τα παιδιά ελέγχου που ταιριάζουν με την ηλικία (18%) [92]. Το σύνδρομο εύθραυστου X αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά στους άνδρες. Ωστόσο, τα θηλυκά μπορούν να εκδηλώνουν επίσης το σύνδρομο αν και με πιο ήπια συμπτώματα [93]. Αφού αυτό το σύνδρομο μεταφέρεται στο χρωμόσωμα X, οι πατέρες με τη γενετική μετάλλαξη θα τη μεταδώσουν σε όλες τις κόρες και τις μητέρες τους, οι οποίες με τη γενετική μετάλλαξη να έχουν 50% πιθανότητα να μεταδώσουν τη μετάλλαξη και στους δύο γιους τους και κόρες. Το FXS αποτελεί μια μονογονιδιακή μορφή παχυσαρκίας. Ωστόσο, έχει ταξινομηθεί τόσο ως μη συνδρομικό όσο και ως συνδρομικό. Όπως και άλλες μονογονικές αιτίες της παχυσαρκίας σχετίζεται με συγκεκριμένες φαινοτυπικές αλλαγές.

Πίνακας 2: Πιο κοινές μορφές μη-συνδρομικής μονογενετικής παχυσαρκίας [71].

Gene	Mutation(s)	Prevalence	Phenotypes	Genetic testing for diagnosis	Reference
MC4R	Homozygous, compound heterozygous, heterozygous	3–5% of children with early-onset severe obesity	<i>Hyperphagia; early-onset obesity; increased linear growth and height; increased bone mass; increased fat and lean mass</i>	Direct sequencing of MC4R	Littleton (2020) [71], Lotta (2019) [94] 3/10/24 1:57:00 PM
LEP	Homozygous	27 patients reported	<i>Severe hyperphagia; incapacity of feeling satiety; early-onset obesity; hypogonadotropic hypogonadism; hypothalamic hypothyroidism with puberty delay; reduced adult height; increased risk of infections</i>	Direct sequencing of LEP	Crocker & Yanovski (2009) [95], Chung (2012) [67]
LEPR	Homozygous, compound heterozygous	3% of children with severe obesity from a cohort enriched in consanguineous families	<i>Severe hyperphagia; incapacity of feeling satiety; early-onset obesity; hypogonadotropic hypogonadism; hypothalamic hypothyroidism with puberty delay; reduced adult height; increased risk of infections; increased bone mineral density</i>	Direct sequencing of LEPR	
POMC	POMC Homozygous, compound heterozygous	11 patients reported	<i>Neonatal adrenal insufficiency; early-onset obesity; hyperphagia; central hypothyroidism; gonadotropin deficiency</i>	Direct sequencing of POMC	Koves & Roth (2018) [96]
PCSK1	Homozygous, compound heterozygous	19 patients reported	<i>Hyperphagia; obesity; intestinal dysfunction; postprandial hypoglycemia; central hypothyroidism; hypogonadotropic hypogonadism; diabetes insipidus</i>	Direct sequencing of PCSK1	Nead (2015) [97]

3.4 Πολυγενείς γενετικές μεταβλητές της παχυσαρκίας

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η επιδημία παχυσαρκίας δεν μπορεί να εντοπιστεί και να ιχνηλατηθεί σε μια μεμονωμένη γονιδιακή διαταραχή, αλλά μάλλον βασίζεται στην αλληλεπίδραση του σύνθετου γενετικού υπόβαθρου σε συνδυασμό με το περιβάλλον, όπου μπορεί οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms-SNPs) να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη του παχύσαρκου φαινοτύπου, εάν αλληλεπιδρούν με επιγενετικές εισροές. Πράγματι, η πολυγονιδιακή παχυσαρκία είναι η πιο κοινή μορφή της παιδικής νόσου, που προκύπτει από εκατοντάδες SNPs και παρατηρεί ένα πρότυπο κληρονομικότητας παρόμοιο με αυτό άλλων πολύπλοκων χαρακτηριστικών και ασθενειών [98]. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η έκφραση μεταλλάξεων που προκαλούν μονογονιδιακή παχυσαρκία μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να επηρεαστεί από την πολυγονιδιακή ευαισθησία του ατόμου στην παχυσαρκία [98].

Μια γενετική μελέτη από 573 άτομα με σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης ανακάλυψε 40 πολύ σπάνιες προβλεπόμενες λειτουργικές παραλλαγές σε 13 γονίδια που κωδικοποιούν τα Sema3s (Semaphorin 3 Ligands) και τους υποδοχείς τους σε σοβαρές παχύσαρκες περιπτώσεις σε σύγκριση με τους ελέγχους. Δεδομένου ότι η σηματοδότηση και ο εντοπισμός του Sema3 είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και λειτουργία της απελευθέρωσης της ορμόνης γοναδοτροπίνης, η μελέτη τόνισε ότι οι κρίσιμες διαταραχές στην ανάπτυξη νευρώνων της μελανοκορτίνης στον υποθάλαμο, είναι επίσης ζωτικής σημασίας για το έλεγχο βάρους ή/και λίπους στο σώμα [99].

Οι μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (Genome-Wide Association Studies-GWASs) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές για τον εντοπισμό και την ανάλυση νέων γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την αύξηση βάρους [100]. Οι γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες της πολυγονιδιακής παχυσαρκίας στα παιδιά αναφέρονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Γενετικοί καθοριστικοί παράγοντες στην πολυγονιδιακή παχυσαρκία των παιδιών.[54]

GENE NAME	GENE'S PRODUCT FUNCTION	MUTATION	PHENOTYPE	REFERENCE
Fat-mass and obesity-associated gene (FTO)	RNA demethylase that mediates oxidative RNA demethylation that acts as a regulator	Variants: - rs9939609 (intronic variant) - rs9930506 (intronic variant)	Overweight and severe obese phenotype in different pediatric populations	[Frayling TM, 2007; Wardle J, 2008; Cecil JE, 2008;

	of fat mass and energy homeostasis	- rs1421085 (intronic variant) - rs8050136 (intronic variant)		Rutters F, 2011; Jacobsson JA, 2008; Mangge H, 2011; XI et al., 2010; Todendi PF, 2020; Reuter EM, 2021] Scuteri A, 2007 [Grant SF, 2008; Mejia-Benitez A, 2013, Albuquerque D 2013; Inandiklioğlu N and Yaşar A, 2021]
Melanocortin receptor 4 (MC4R)	Energy homeostasis, food intake and body weight regulator	rs17782313	<i>Obesity traits and metabolic phenotypes in Portuguese school children</i>	[Almeida SM, 2018]
Tumor necrosis factor (TNF)-α	Pleiotropic cytokine, important mediator of inflammation	rs1800629	<i>Males Portuguese obese adolescents Normal weight Romanian children</i>	[Nascimento H, 2016; Mărginean CO, 2019].
Interleukin (IL)-6	Pleiotropic cytokine important in regulating immunological and inflammatory responses	rs1800795	<i>Obesity in Egyptian children</i>	[Ibrahim OM, 2017]
Long noncoding (LncOb) RNA	Regulator of white adipogenesis	rs10487505	<i>BMI and leptin levels in Italian children</i>	[Manco M, 2022]

Μεταξύ των γενετικών παραλλαγών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, αυτές που βρίσκονται σε γονιδιακούς τόπους που σχετίζονται με τη μάζα λίπους και την παχυσαρκία (FTO), ήταν οι πρώτες που έδειξαν ισχυρή συσχέτιση με το ΔΜΣ. Το FTO γονίδιο, που εκφράζεται στον υποθάλαμο, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16 και κωδικοποιεί ένα ένζυμο απομεθυλίωσης που εμπλέκεται στον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης, της πρόσληψης τροφής και των ενεργειακών δαπανών [54]. Συγκεκριμένα, δύο μελέτες έδειξαν ότι οι παραλλαγές rs9939609 και rs9930506 στο πρώτο εσώνιο του γονιδίου FTO σχετίζονται σημαντικά με το ΔΜΣ, υποδηλώνοντας έτσι ότι η παρουσία αυτών των παραλλαγών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παχυσαρκίας τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά [101], [102]. Αντίστοιχα, η παραλλαγή rs9939609 βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένο λίπος, μάζα και ΔΜΣ σε παιδιά της Σκωτίας [103] και στον φαινότυπο της παχυσαρκίας σε παιδιά από την Ολλανδία [104]. Μια περαιτέρω μελέτη ανέφερε ότι το αλληλόμορφο rs9939609 μπορεί να προδιαθέτει τον κίνδυνο παιδικής παχυσαρκίας, με το να ενεργεί στην ανταπόκριση του κορεσμού [105]. Μια ενδιαφέρουσα μελέτη των Jacobsson et al. επισήμανε ότι η παραλλαγή rs9939609 συσχετίστηκε με την παχυσαρκία και το φύλο στα Σουηδικά παιδιά [54]. Εξάλλου, σε Ευρωπαίους εφήβους με παχυσαρκία, η ομοζυγωτία για το rs9939609 FTO SNP συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με το βαρύ κορμό στο σώμα των παιδιών [106]. Εκτός από τον πληθυσμό της Ευρώπης, η παρουσία του κοινού κινδύνου του πολυμορφισμού του rs9939609 έχει συσχετιστεί σημαντικά με το ΔΜΣ και τη παχυσαρκία, έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο πληθυσμό με παιδιά από την Κίνα, όπου ο πολυμορφισμός συσχετίστηκε με το βάρος,

το ΔΜΣ, τη περίμετρο μέσης, την αναλογία μέσης προς ύψος και το ποσοστό μάζας λίπους [48]. Μια μετα-ανάλυση συγκέντρωσε και ανέλυσε όλες αυτές τις μελέτες που υποδηλώνουν ότι το rs9939609 πρέπει να θεωρηθεί ως η κύρια παραλλαγή του γονιδίου FTO που σχετίζεται με υπέρβαρους και παχυσαρκία σε πολλαπλούς παιδιατρικούς πληθυσμούς [49]. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με τον αντίκτυπο της παραλλαγής rs9939609 πραγματοποιήθηκαν επίσης σε παιδιά και εφήβους από τη Βραζιλία (65, 66). Οι Todendi et al. ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου AA για την παραλλαγή rs9939609 και αλλαγή περιφέρειας μέσης και παχυσαρκία τόσο στα παιδιά όσο και στους γονείς τους, κάτι που επιβεβαιώνεται τη συμβολή των γονέων στην εμφάνιση παχυσαρκίας [107]. Μια πιο πρόσφατη διαχρονική μελέτη από τους Reuter et al. έχει επιβεβαιώσει τη συσχέτιση της παραλλαγής rs9939609 και του κοιλιακού λίπους σε σχολικούς μαθητές από τη Βραζιλία, μεταξύ 7 και 15 ετών [108]er.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μια σειρά από αποδεικτικά στοιχεία δεν έδειξε καμία σχέση μεταξύ του FTO rs9939609 και του ΔΜΣ, τονίζοντας έτσι ότι η εθνικότητα μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για τον προσδιορισμό του ρόλου αυτής της παραλλαγής για κίνδυνο παχυσαρκίας [109], [110]. Άλλες δύο παραλλαγές γονιδίου FTO, το rs8050136 και το rs1421085, βρέθηκαν να σχετίζονται με χαρακτηριστικά παχυσαρκίας σε διάφορους παιδικούς πληθυσμούς, είτε μόνοι τους ή σε συνδυασμό, με την καλύτερη παραλλαγή υπό έρευνα το γονίδιο rs9939609 [111], [112]. Αν και ο πραγματικός ρόλος αυτών των πρόσθετων τύπων παραμένει άγνωστος και αξίζει περαιτέρω έρευνες στο επόμενο μέλλον, μια πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε αυτή και άλλες παραλλαγές στα γονίδια FTO και τη συσχέτιση τους με την παιδιατρική παχυσαρκία στο σύνολό της [113]. Συχνά, FTO παραλλαγές έχουν διερευνηθεί με παραλλαγές στο MC4R, σχετικά με το ποιες μεταλλάξεις μπορούν να βρεθούν μεταξύ της μονογονιδιακής παχυσαρκίας και της πολυγονιδιακής παχυσαρκίας [114].

Δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετές δημοσιευμένες μελέτες που αναφέρουν τους κρίσιμους παθογόνους ρόλους των προφλεγμονωδών κυτοκινών στη παχυσαρκία, περαιτέρω μελέτες γενετικής συσχέτισης επικεντρώθηκαν στην επιρροή παραλλαγών στα γονίδια που κωδικοποιούν αυτά τα μόρια σε παχυσαρκία [115]. Στην παχυσαρκία η αυξημένη παραγωγή και έκκριση ενός ευρέος φάσματος φλεγμονωδών μορίων, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF)-α και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), βρέθηκε σε λευκό λιπώδη ιστό [116]. Ο TNF-α βρέθηκε ότι εμπλέκεται στα λιπίδια μεταβολισμού που οδηγούν σε υπερτριγλυκεριδαιμία ως αποτέλεσμα, μειώνοντας τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και

αυξάνοντας την ηπατική de novo σύνθεση λιπαρών οξέων, ενώ η IL-6 σχετίζεται κυρίως με φλεγμονή του ήπατος και του λιπώδους ιστού [117]. Η παραλλαγή rs1800629 στο γονίδιο TNF-a, που σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της κυτοκίνης στον λιπώδη ιστό, βρέθηκε να είναι πιο συχνή σε παχύσαρκα παιδιά παρά σε αδύνατα άτομα [118], [119]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα ο ρόλος του TNF-a rs1800629 στην παιδική παχυσαρκία δεν είναι ξεκάθαρος. Μια μελέτη σε Πορτογάλους παχύσαρκους εφήβους αποκάλυψε ότι μόνο στα αρσενικά άτομα, τα επίπεδα κυκλοφορίας TNF-a διαμορφώθηκαν από το TNF-a rs1800629 [120]. Αντίθετα, μια μελέτη για παιδιά στη Ρουμανία (ηλικίας 5–18 ετών), αποκάλυψε ότι η παραλλαγή TNF-a rs1800629 ήταν πιο συχνή σε κανονικού βάρους παιδιά από ότι σε υπέρβαρα παιδιά [121]. Λίγες μελέτες έδειξαν επίσης ότι μια παραλλαγή στο γονίδιο IL-6 μπορεί να συσχετίζεται με τον παχύσαρκο φαινότυπο [122]. Συγκεκριμένα, οι πολυμορφισμοί IL6 που ορίζονται ως επίσης rs1800795, συσχετίστηκαν με τον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας σε παιδιά της Αιγύπτου [123].

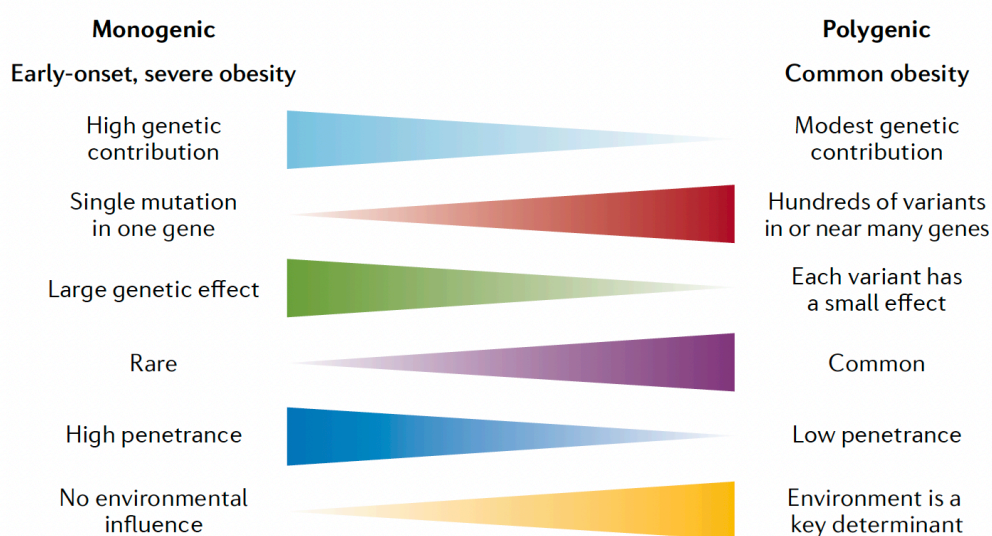
Τα αναφερόμενα SNPs εξηγούν μόνο το 6% της αύξησης του ΔΜΣ, επομένως οι Khera et al., ενσωματώνοντας την ανάλυση από 2.1 εκατομμύρια SNPs, πρότειναν μια βαθμολογία πολυγονικού κινδύνου (Polygenic Risk Score-PRS) που αυξάνει την πρόβλεψη μεταβολής του ΔΜΣ έως και 23%. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μέθοδος PRS συσχετίστηκε με το ΔΜΣ των ενηλίκων, αλλά αυτό έδειξε συνέπεια και στα παιδιά [124]. Πρόσφατα, μια GWAS αναγνώρισε δεκαεννέα σημαντικές περιοχές γονιδιωμάτων που σχετίζονται με το σωματικό λίπος [125]. Από αυτή τη μελέτη προέκυψε, για πρώτη φορά, ο σύλλογος του BDNF, η ευαίσθητη τριάδα ιστιδίνης τριφωσφατάσης διαδενοσίνης (Fragile Histidine Triad Diadenosine Triphosphatase-FHIT), και οι γονιδιακές περιοχές πρωτεϊνικής κινάσης D1 (Protein Kinase D1-PRKD1) με ΔΜΣ σε παιδιά.

Τα αυξανόμενα στοιχεία έδειξαν ότι η γενετική παραλλαγή (συνήθως SNPs) μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα επιγενετικά προφίλ ανεξάρτητα από ή με τη συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων. Ειδικότερα, έχουν αναγνωριστεί διάφορες παραλλαγές στα χαρακτηριστικά ποσοτικής μεθυλίωσης (methylation quantitative trait loci-meQTLs) που κατανέμονται διαφορετικά σε όλο το γονιδίωμα και εμπλέκονται στην παχυσαρκία και στα μεταβολικά χαρακτηριστικά [126]. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η παραλλαγή rs17782313 μπορεί να ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου MC4R, επηρεάζοντας τα επίπεδα μεθυλίωσης του, συμβάλλοντας έτσι στην παιδική παχυσαρκία [127]. Περαιτέρω μελέτες από τη χρήση της ανάλυσης των meQTL με

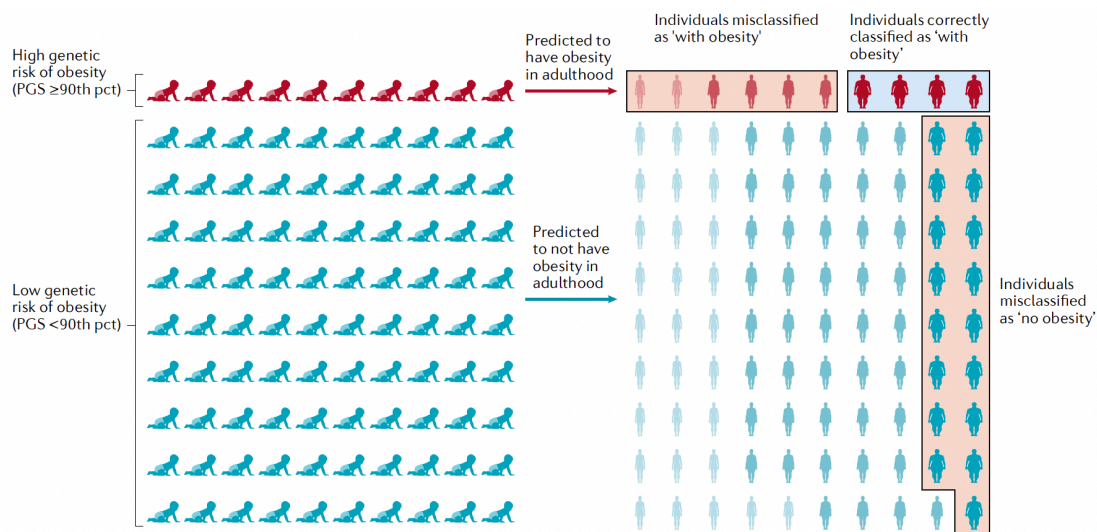
GWAS μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης και των περιβαλλοντικών παραγόντων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, για να καθορίσουν την κατάσταση μεθυσίας που προδιαθέτει την ανάπτυξη παχύσαρκου φαινοτύπου στα παιδιά. Επιπλέον, μελλοντικές έρευνες θα έπρεπε να προσπαθήσουν να επαληθεύσουν αν τα ευρήματα μεθυσίας της προγεννητικής έκθεσης μπορούν να ρυθμιστούν με γενετική παραλλαγή/ειδικούς απλούς πολυμορφισμούς στα μεταβολισμένα γονίδια που συσχετίζονται επίσης με την παχυσαρκία των παιδιών και των εφήβων, επιβεβαιώνοντας έτσι τη δυνατότητα και του παθητικού και ενεργητικού ρόλου της μεθυσίας του DNA, στις ρυθμιστικές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν έκφραση γονιδίου [128], [129].

Πίνακας 4: Τα 10 πιο κοινά γονίδια (loci) που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία.[71]

Locus name	Marker SNP	Risk allele	Non-risk allele	Bayes' factor	Reference
FTO	rs56094641	A	G	31.88	[Bradfield, 2019] [130]
TMEM18	rs7579427	A	C	20.25	
SEC16B	rs539515	A	C	18.07	
FAIM2	rs7132908	A	G	16.39	
ADCY3	rs4077678	C	G	13.38	
MC4R	rs6567160	T	C	13.20	
TNNI3K	rs10493544	T	C	11.81	
TFAP2B	rs2206277	T	C	11.63	
GNPDA2	rs925494	T	C	8.57	
BDNF	rs17309874	A	G	8.52	



Εικόνα 8: Χαρακτηριστικά-κλειδιά Μονογενετικών και Πολυγενετικών Μορφών Παχυσαρκίας [44].



Εικόνα 9: Πρόβλεψη της παχυσαρκίας χρησιμοποιώντας μια πολυγονιδιακή βαθμολογία. Το αποτέλεσμα απεικονίζεται για μια πολυγονιδιακή βαθμολογία (PGS) που υποθέτει ότι τα άτομα με βαθμολογία στην υψηλότερη δεκαημέρια (≥ 90 ο εκατοστημόριο (pct)) θα αναπτύξει παχυσαρκία, έχει θετική προγνωστική τιμή 0,4 και εναισθησία 0,19. Από δέκα άτομα με υψηλή βαθμολογία που ταξινομείται από το PGS ως «με παχυσαρκία», θα ταξινομηθούν τέσσερις σωστά, αλλά οι άλλοι έξι θα ταξινομηθούν λάθος και δεν θα αναπτύξουν παχυσαρκία — θετική προγνωστική τιμή 0,4. Ομοίως, 17 από τα 90 άτομα με α βαθμολογία <90ο ποσοστό που προβλέπεται ότι δεν θα αναπτύξουν παχυσαρκία, θα αναπτύξουν παχυσαρκία. Έτσι, μόνο τέσσερα από τα 21 άτομα που εμφάνισαν παχυσαρκία ήταν σωστά ταξινομημένο από το PGS — εναισθησία 0,19. Εσφαλμένα ταξινομημένα άτομα είναι που υποδεικνύονται από τα κόκκινα πλαίσια, τα άτομα σωστά ταξινομημένα ως «με παχυσαρκία» υποδεικνύονται με ένα μπλε πλαίσιο [44].

3.5 Επιγενετική παιδική παχυσαρκία

Οι επιγενετικές αλλαγές στο ανθρώπινο γονιδίωμα ορίζονται ως κληρονομικοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί επικάλυψης γονιδιακής έκφρασης σε πληροφορίες που περικλείονται στην αλληλουχία του DNA. Επιγενετικές αλλαγές (που αναφέρονται επίσης ως επιγενετικά σημάδια) περιλαμβάνουν κυρίως τη μεθυλίωση του DNA, μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών, και ncRNAs [131], [132]. Η μεθυλίωση του DNA, που είναι το πιο μελετημένο επιγενετικό σημάδι, είναι μια διαδικασία που συμβαίνει στο πέμπτο άνθρακα των κυτοσινών, που βρίσκονται κυρίως σε περιοχές με συμμετρικά Δινουκλεοτίδια CpG, όπου η προσθήκη μιας μεθυλομάδας στη κυτοσίνη μπορεί να προκαλέσει μεταγραφική καταστολή. Αυτή η διαδικασία συντηρείται από τη δραστηριότητα τριών τύπων DNA μεθυλοτρανσφεράσες (DNA methyltransferases-DNMTs), συμπεριλαμβανομένων των DNMT1, DNMT3A και DNMT3B [131]. Ο όρος «μεταφραστική τροποποίηση των ιστονών» περιλαμβάνει διάφορες χημικές αλλαγές, όπως ακετυλίωση ιστόνης, μεθυλίωση ιστόνης, φωσφορυλίωση ιστόνης και ουβικουΐτινοποίηση ιστόνης. Αυτές οι τροποποιήσεις μπορεί να ρυθμίζονται από

διαφορετικά ένζυμα, όπως π.χ. ακετυλοτρανσφεράσες ιστόνης, αποακετυλάσες ιστόνης, ιστόνη μεθυλοτρανσφεράσες και απομεθυλάσες και μπορεί να σχετίζονται τόσο με μεταγραφική ενεργοποίηση όσο και με καταστολή [132].

Συνήθως, τα ncRNA είναι μια ομάδα RNA που ταξινομούνται ανάλογα με το μήκος τους σε μακρά ncRNA (lncRNAs), και μικρά ncRNAs συμπεριλαμβανομένων miRNAs, μικρού πυρηνικού RNA (snoRNA), μικρό πυρηνικό RNA (snRNA), RNA που αλληλεπιδρούν με PIWI (piRNAs), και άλλα, τα οποία μπορεί να ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων στο μεταγραφικό, μετα-μεταγραφικό, μεταφραστικό και μετα-μεταφραστικό επίπεδο με διάφορους τρόπους [133], [134].

Υπάρχουν αρκετοί περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες (π.χ. υπερθρεψία) που μπορούν να επηρεάσουν την επιγενετική, δρώντας έτσι ως ρυθμιστές της αλληλεπίδρασης περιβάλλοντος-γονιδίου κατά τη διάρκεια της ζωής [135]. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τόνισε τη συσχέτιση μεταξύ επιγενετικών μηχανισμών και παχυσαρκίας σε παιδιά [136]. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση περιγράφει την αναφορά μελετών σε ισχυρές ενδείξεις επιγενετικής υπογραφής που αξιολογήθηκαν από Μελέτες Συσχέτισης σε επίπεδο Επιγονιδιώματος (epigenome-Wide Association Study-EWAS) στην παιδική παχυσαρκία. Πράγματι, σε μια πρόσφατη EWAS από τους Robinson et al, βασισμένη στη μελέτη UK Avon Longitudinal study of Parents and Children (ALSPAC) η κοόρτη μπόρεσε να αναγνωρίσει για πρώτη φορά τη συσχέτιση μεταξύ ενός διαφορικού προφίλ μεθυλίωσης DNA από τα δείγματα αίματος, σε παιδιά με πρόωρη ταχεία αύξηση βάρους. Στην ανάλυση του γονιδίου στο ALSPAC η ομάδα βρήκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της ταχείας αύξησης και μεθυλίωσης DNA στον τόπο κοντά στο σημείο ελέγχου στις περιοχές forkhead and ring finger (CHFR) (cg11531579), κωδικοποίηση για E3 ουβικιτίνη- πρωτεϊνική λιγάση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο επακόλουθης παιδιατρικής παχυσαρκίας [137].

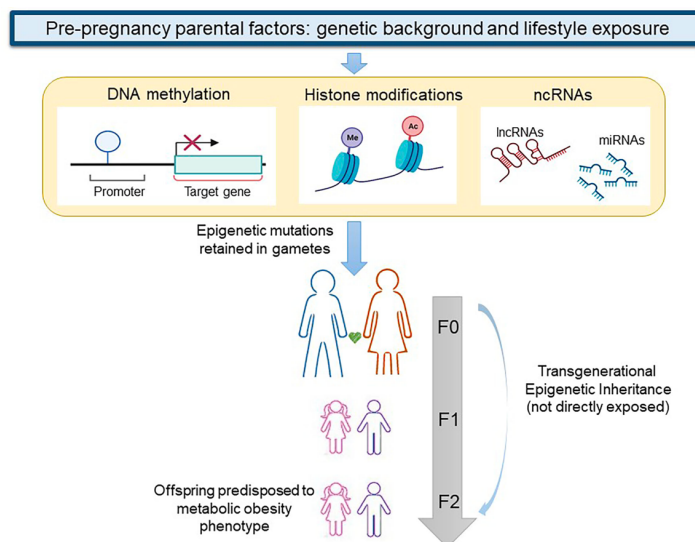
Οι Xu et al. παρουσίασαν σημαντικό αριθμό διαφοροποιημένων θέσεων μεθυλιωμένης CpG μεταξύ παχύσαρκων και μη παχύσαρκων εφήβων (14–20 ετών) που σχετίζονται με το γονίδιο που προηγουμένως είχε συνδεθεί με την παχυσαρκία και με το T2D, όπως το FTO, η γλυκοκινάση (GCK), ο ηπατοκυτταρικός πυρηνικός παράγοντας-1 α και β (HNF1A και HNF1B), ενεργοποιημένο με πολλαπλασιαστή υπεροξεισωμάτων υποδοχέα γάμμα (PPAR γ), φωσφατάση και ομόλογο τενσίνης (PTEN) και παράγοντα μεταγραφής 7-όπως 2 (TCF7L2) [138]. Στη συνέχεια, πολυάριθμες μελέτες έχουν συσχετίσει τα DNA μοτίβα μεθυλίωσης με παχυσαρκία, με

βάση το ΔΜΣ ή τη μέση περιφέρεια (WC) τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά [139]. Επιπλέον, όλο και περισσότερα στοιχεία έδειξαν ότι η διαγενεακή κληρονομικότητα περιβαλλοντικών εκθέσεων μπορεί να περάσει σε γενιές απογόνων που δεν εκτέθηκαν ποτέ σε γονεϊκά ερεθίσματα. Όλα αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν τα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η πατρική έκθεση πριν από την εγκυμοσύνη ή/και η έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τόσο στην αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας όσο και στα παχυσογόνα, θα μπορούσε να εξηγήσει το μεγαλύτερο μέρος του διαγενεακού επιγενετικού προγραμματισμού που εξηγεί την κληρονομική φύση της παχυσαρκίας και τις σχετικές συννοσηρότητες στα παιδιά [140]–[142]. Στις επόμενες υποενότητες, θα αναφέρουμε τα βιβλιογραφικά στοιχεία της διαγενεακής κληρονομικότητας της επιγενετικής λόγω γονικής υπερθρεψίας ή έκθεσης στη μήτρα σε παράγοντες που μπορεί να προάγουν παχύσαρκο φαινότυπο στα παιδιά.

3.5.1 Κληρονομικότητα επιγενετικών χαρακτηριστικών μεταξύ γενεών λόγω προγεννητικών γονικών παραγόντων

Όλο και περισσότερα στοιχεία συνδέουν τη διατροφική κατάσταση των γονέων με τον επιγενετικό προγραμματισμό των απογόνων, εξηγώντας τον κληρονομικό χαρακτήρα μεταβολικών νοσημάτων όπως η παχυσαρκία, υποστηρίζοντας έτσι το αναδυόμενο κόνσεπτ του DOHaD που επισημαίνει τον ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής περιόδου στον καθορισμό της ανάπτυξης διατροφικών διαταραχών στην ενηλικίωση [54].

Στην κληρονομιά διαγενεακών παραμέτρων, η προσβολή μπορεί να αλλάξει την επιγενετική ταυτότητα της γενετικής γραφής κατά την προκύπτουσα περίοδο και να μεταδώσει τις επιμεταλλάξεις στη γενιά F2 χωρίς καμία έκθεση, όπως φαίνεται στο στην Εικόνα 5 [54]. Ένα από τα πρώτα ερευνητικά έργα που ανέφερε στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της διατροφικής κατάστασης των γονέων πριν από τη σύλληψη στην επιγενετική κληρονομιά εξέτασε Κέντρο στην Ολλανδία. Συγκεκριμένα, η μελέτη κατέδειξε ότι τα απογόνια των εκτεθέντων πατέρων F1 ήταν πιο βαριά και είχαν υψηλότερο ΔΜΣ από τα απογόνια των μη εκτεθέντων πατέρων F1 .



Εικόνα 10: Επιγενετική κληρονομιά της παχυσαρκίας σε διαγενεατικό επίπεδο. Όταν ο γενετικός φόντος και η έκθεση στον τρόπο ζωής προκαλούν επιγενετικές τροποποιήσεις (μεθυλίωση του DNA, τροποποιήσεις στα ιστόνια και αλλαγές στα μη κωδικοποιητικά RNAs) στα γαμητικά κύτταρα μιας γυναίκας ή ενός άνδρα στη γενιά F0, η πρώτη γενιά που εμφανίζει διαγενεατική επιγενετική κληρονομιά είναι η F2. lncRNA, μακροπρωτεΐνη, μη κωδικοποιητικό RNA· ncRNA, μη κωδικοποιητικό RNA· miRNA, μικροRNA.[54]

Πρόσφατες μελέτες, ιδίως σε μοντέλα ζώων, έχουν δείξει ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και ο διαβήτης επηρεάζουν τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA και της ιστονικής μεθυλίωσης, της ιστονικής ακετυλοποίησης και των ncRNAs, όπως τα miRNAs, στα ωάρια και τα σπέρματα [143]. Ειδικότερα, είναι γνωστό ότι ο επαναπρογραμματισμός της μεθυλίωσης του DNA είναι ένα κρίσιμο γεγονός που λαμβάνει χώρα αμέσως μετά την γονιμοποίηση και κατά τη διάρκεια της γαμετογένεσης. Η μεθυλίωση του DNA αναλύθηκε σε περιοχές με αποτύπωμα που περιλαμβάνει γονίδια με μονοαλληλική έκφραση και γι' αυτό το λόγο ευαίσθητα στην πατρική ή μητρική ρύθμιση στον απόγονο. Το γονίδιο της ινσουλίνης Παράγοντα Ανάπτυξης 2 (Insuline like Growth Factor 2-IGF2) και το lncRNA H19 είναι καλά περιγραμμένα εντός των αποτυπωμένων γονιδίων που συσχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία και υπόκεινται σε επιγενετική ρύθμιση. Το γονίδιο IGF-2 είναι ένα πατρικά αποτυπωμένο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη IGF-2 που παρουσιάζει υψηλή συσχέτιση με τον αντιδραστήρα της ινσουλίνης και σχετίζεται με την μιτογένεση και τη βιογένεση των μιτοχονδρίων. Από την άλλη πλευρά, το H-19 είναι ένα μητρικά αποτυπωμένο γονίδιο που σχετίζεται επίσης με τη μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη [144], [145].

Δυστυχώς, οι επιδράσεις των επιγενετικών αλλαγών που συμβαίνουν στη γενετική γραμμή και πιθανόν να επηρεάζουν την παχυσαρκία των απογόνων διερευνώνται ελάχιστα, διότι τα ανθρώπινα σπέρματα και ωάρια δεν είναι διαθέσιμα για ερευνητικές μελέτες. Συνεπώς, οι αρνητικές επιδράσεις στα ωάρια και η σύνδεση

μεταξύ παχυσαρκίας και επιγενετικής έχουν πραγματοποιηθεί κυρίως σε μοντέλα ζώων, όπως αναφέρθηκε από τον Ou et al. [143]. Ειδικότερα, τα μοντέλα διατροφής των ζώων, όπως η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη (HFD), ή η γενετικά ενεργοποιημένη (π.χ. ποντικοί ob/ob) παχυσαρκία, παρουσίασαν αλλαγμένα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA στα ωάρια [146]. Τα HFD παχύσαρκα ζώα και οι ποντικοί ob/ob εμφάνισαν επίσης μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης STELLA (δηλαδή, ενός μητρικού γονιδίου απαραίτητου για την ωογένεση και την αρχική εμβρυογένεση) στα ωάρια, η οποία επηρέασε τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA [147]. Επιπλέον, στο ίδιο πειραματικό μοντέλο, οι Hou et al. ανέφεραν τροποποιήσεις στα επίπεδα μεθυλίωσης των ιστόνιων H3, λυσίνης 9 και λυσίνης 27 [146]. Οι μελέτες σχετικά με τα ncRNAs και τα ωάρια ατόμων με παχυσαρκία εξακολουθούν να είναι ανεπαρκείς.

Πειραματικές μελέτες με μοντέλα ζώων διαπίστωσαν επίσης μια σύνδεση μεταξύ πατρικής παχυσαρκίας και αλλαγών στα προφίλ μεθυλίωσης του DNA στα σπέρματα. Ωστόσο, το ενδιαφέρον για την επιγενετική κληρονομιά χρόνιων μεταβολικών διαταραχών μέσω της ανθρώπινης πατρικής γεννητικής γραμμής αυξήθηκε πρόσφατα [148], [149]. Μια προηγούμενη ανθρώπινη μελέτη κατέδειξε ότι τα μωρά που γεννήθηκαν από πατέρες με παχυσαρκία έχουν τροποποιημένη μεθυλίωση του DNA σε αρκετές ρυθμιστικές περιοχές των αποτυπωμένων γονιδίων σε σχέση με τα παιδιά που γεννήθηκαν από γονείς χωρίς παχυσαρκία. Η ανάλυση των ποσοστών μεθυλίωσης του DNA στις διαφορετικά μεθυλιωμένες περιοχές (DMRs) από 92 δείγματα λευκοκυττάρων από αγγελικούς λώρους νεογνών απέδειξε ότι η πατρική παχυσαρκία συσχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης στα γονίδια mesoderm specific transcript (MEST), paternally expressed 3 (PEG3), και neuronatin (NNAT), τα οποία είναι σημαντικά για τη φυσιολογική ανάπτυξη, υποδηλώνοντας την ευαισθησία της επόμενης γενιάς να αναπτύξει χρόνιες ασθένειες στην ενηλικίωση.

Αξιοσημείωτη είναι μια ανθρώπινη μελέτη που συγκρίνει τα ποσοστά μεθυλίωσης του DNA στα σπέρματα, σε 12 DMRs σε 23 υπέρβαρους/παχύσαρκους και 44 άνδρες με φυσιολογικό βάρος, όπου έδειξε ότι η κατάσταση της παχυσαρκίας είναι εντοπίσιμη στο επιγενετικό υπόβαθρο των σπερματοζωαρίων [54]. Συγκεκριμένα, η μελέτη ανέφερε σημαντική μείωση των επιπέδων μεθυλίωσης στα γονίδια maternally expressed 3 (MEG3), necdin (NDN), small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N (SNRPN), και epsilon sarcoglycan (SGCE)/paternally expressed 10 (PEG10), καθώς και μια ελαφρώς αυξημένη μεθυλίωση των διακριτικών περιοχών MEG3 και imprinted

maternally expressed transcript (H19) στους υπέρβαρους/παχύσαρκους σε σύγκριση με τους άνδρες με φυσιολογικό βάρος [150].

Πρόσφατα, οι Keyhan et al. εξέτασαν επίσης την επίδραση της παχυσαρκίας των ανδρών στον επαναπρογραμματισμό της μεθυλίωσης του DNA στα σπέρματα. Οι ερευνητές εντόπισαν 3264 τοποθεσίες CpG στα ανθρώπινα σπέρματα που συσχετίζονται σημαντικά με το BMI στα ώριμα σπερματοζωάρια, υπογραμμίζοντας την πιθανή κληρονομικότητα αυτών των αλλαγών στη μεθυλίωση του DNA στις επόμενες γενιές [151].

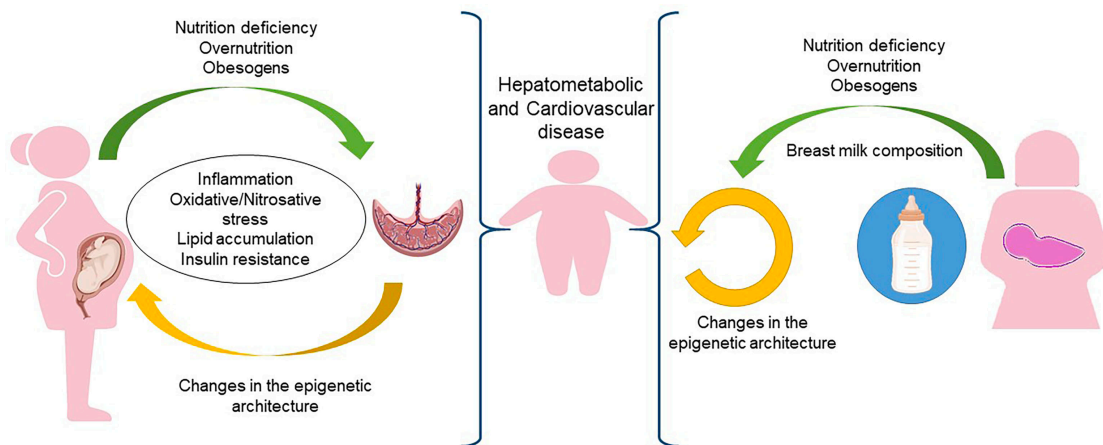
Η τρέχουσα έρευνα σχετικά με το πώς τα σπερματοζωάρια μεταδίδουν αποκτηθείσες επιγενετικές αλλαγές που επηρεάζουν τη μεταβολική υγεία της επόμενης γενιάς έδειξε ότι τόσο οι δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη όσο και οι δίαιτες χαμηλής πρωτεΐνης μπορεί να προκαλέσουν αλλαγές στο περιεχόμενο των σπερματοζωαρίων σε διάφορα υποείδη ncRNA. Ειδικότερα, τα αλλαγμένα επίπεδα σπέρματος των snRNA λόγω των διαιτών υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη συσχετίστηκαν ιδιαίτερα με αλλαγές στο φαινότυπο των απογόνων, με τα απογόνια να εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλαγές στο σωματικό βάρος και ανεκτικότητα στη γλυκόζη [152]. Σε άνδρες με παχυσαρκία παρατηρήθηκε επίσης μεταβολή στο επίπεδο έκφρασης συγκεκριμένων miRNAs, piRNAs, tRFs και μικρών πυρηνικών RNA (snRNA) στα σπέρματα, σε σύγκριση με λεπτούς άνδρες. Επιπλέον, οι ερευνητές ανέφεραν επίσης αλλαγές στα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μεταξύ παχύσαρκων και λεπτών ανδρών σε ορισμένα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των neuropeptide Y (NPY), cannabinoid receptor type 1 (CR1), cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART), FTO, και carbohydrate sulfotransferase 8 (CHST8). Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί πως το πρότυπο μεθυλίωσης του DNA στα σπέρματα ρυθμίστηκε με τη χρήση χειρουργικής επέμβασης βαριατρικής, υπογραμμίζοντας τη σημασία της επίδρασης της απώλειας βάρους και της διατροφικής πρόσληψης στο επιγενετικό υπόβαθρο των ανθρώπινων σπερματοζωαρίων.

Τα μικροRNA των ιστών και τα κυκλοφορούντα μικροRNA μελετήθηκαν εκτενώς στο πλαίσιο της παιδικής παχυσαρκίας [153], [154], αλλά δεν υπάρχουν μελέτες για την προγεννητική τους ρύθμιση και τις επιπτώσεις στο παχύσαρκο φαινότυπο των απογόνων. Έργο των López et al. έδειξε ότι δύο μικροRNA που συσχετίζονται με τον φλεγμονώδη πόνο και τη σίδηρο ισορροπία (miR-155 και miR-122) ήταν υπερεκφρασμένα στα σπέρματα υπέρβαρων ατόμων σε σχέση με άτομα με κανονικό βάρος [155]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι τα

διαφορετικά ρυθμιζόμενα μικροRNA στα σπέρματα μπορεί ενδεχομένως να επιδρούν στη μεθυλίωση του DNA μετά τη γονιμοποίηση.

3.5.2 Επιγενετικές επιπτώσεις της έκθεσης στη μητέρα με παχυσαρκία/υπερτροφία και το περιβάλλον κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η διασύνδεση μεταξύ μητέρας και εμβρύου είναι ο πλακούντας, ο οποίος ρυθμίζει τη ροή θρεπτικών ουσιών, οξυγόνου και ορμονικού εφοδιασμού. Επομένως, ο πλακούντας εμπλέκεται σε οποιαδήποτε ανωμαλία της ανάπτυξης του εμβρύου και των προκύπτοντων ηπατομεταβολικών και καρδιαγγειακών ασθενειών στα απογόνα. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 6, ο πλακούντας των εγκύων με παχυσαρκία υπόκειται σε αυξημένη φλεγμονή και οξειδωτικό στρες [156]. Πολλά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χρόνια συστηματική φλεγμονή κατά την παχύσαρκτη εγκυμοσύνη και η συγκέντρωση μακροφάγων στον πλακούντα προκαλεί άλυτη τοπική φλεγμονή λόγω της παραγωγής προφλεγμονώδων κυτοκινών που μπορεί να τροποποιήσουν τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών της μητέρας [157]. Ένα μοντέλο υπέρβασης της διατροφής στην εγκυμοσύνη, με τη χρήση μη ανθρωπίνων πιθηκοειδών, παρέχει ενδείξεις ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη μειώνει τη ροή του αίματος προς τη μήτρα και προκαλεί ισχαιμία του πλακούντα. Το 2015, οι Sharp et al. ανέλυσαν την μελέτη Avon Longitudinal Γονέων και Παιδιών που περιλάμβανε μια γενικού πληθυσμού κοινή κοχορτολογία κύησης και διαπίστωσαν ότι το προγεννητικό BMI της μητέρας συσχετιζόταν θετικά με τη μεθυλίωση του κορδόνιου αίματος σε δύο τοποθεσίες CpG, σε περιοχές που κωδικοποιούν τα coiled-coil domain-containing 112 (CCDC112) και mucolipin TRP cation channel 3 (MCOLN3). Επιπλέον, τα απόγονα των γυναικών με παχυσαρκία είχαν 28 τοποθεσίες CpG που εντοπίστηκαν ως διαφορετικά μεθυλιωμένες σε σχέση με τα απόγονα των γυναικών με κανονικό βάρος. Τέσσερις τοποθεσίες CpG στο περιφερικό αίμα των παιδιών συσχετίστηκαν με τη μητρική παχυσαρκία. Η μελέτη ανέφερε επίσης μια ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ της μεθυλίωσης των απογόνων και της μητρικής παχυσαρκίας σε σχέση με την πατρική παχυσαρκία, υποστηρίζοντας ένα μηχανισμό εντός της μήτρας [54].



Εικόνα 11: Κληρονομική προδιάθεση για παχυσαρκία κατά την εγκυμοσύνη και μετά τη γέννηση. (Α) Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η πλακέντα μιας γυναίκας που εκτίθεται σε έλλειψη διατροφής, υπέρτροφης διατροφής ή ουσιών που προκαλούν παχυσαρκία υφίσταται φλεγμονή, οξειδωση/νιτροζαίνηση, επισωματιδίωση λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξάνοντας τον κίνδυνο παχυσαρκίας και των συνοδών της νόσων στο νεογνήτο. (Β) Ο ίδιος κίνδυνος παχυσαρκίας και συνοδών νόσων στην πρόμημη ζωή μπορεί να συνδέεται με επιδημιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στο γάλα του μητρικού γάλακτος. [54]

Το προφίλ μεθυλίωσης του DNA στο έμβρυο μπορεί να επηρεαστεί από την ποσότητα μεθυλικών δοτών στη διατροφή της μητέρας, από τις οποίες εξαρτάται ο μεθυλικός μεταβολισμός ενός ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένων του φολικού οξέος, της μεθειονίνης, της βεταΐνης ή της χολίνης, οδηγώντας έτσι σε αρνητικές μεταβολικές επιδράσεις κατά τη διάρκεια της βρεφικής και παιδικής ηλικίας. Ελλείψεις χολίνης και βεταΐνης στη μητέρα επίσης τροποποιούν τη μεθυλίωση των γονιδίων που συμμετέχουν στην ανάπτυξη (Ρυθμιστής Κατάστασης Ανάπτυξης παρόμοιος με την Ινσουλίνη, IGRF2, κορτικοτροπίνη απελευθερωτικού ορμονίου, CRH, και πυρηνικός αντιρρησίας υποομάδας 3 ομάδας C μέλος 1, NR3C1) ή στην αγγειακή λειτουργία (αγγειογεννητικός παράγοντας αύξησης C, VEGFC, και αγγειοποιητίνη 2, ANGPT2), με αποτέλεσμα ανωμαλίες ανάπτυξης, αγγειακής διαμόρφωσης, ή αυξημένης προδιάθεσης για ανάπτυξη στεατοηπατίτιδας στα απογόνια [158].

Τα τελευταία δέκα χρόνια, οι EWAS παρείχαν ένα χρήσιμο και επιτυχημένο εργαλείο για τον σχεδιασμό μακροχρόνιων μελετών για την παιδική παχυσαρκία. Πολλές μελέτες τόνισαν την ύπαρξη σημαντικής συσχέτισης μεταξύ μεθυλίωσης του DNA, παχυσαρκίας και ορισμένων παραγόντων κινδύνου, όπως το βάρος κατά τη γέννηση και το ΔΜΣ της μητέρας, υποστηρίζοντας την αναδυόμενη συναίνεση για την κληρονομικότητα του ΔΜΣ [159], [160].

Η μεθυλίωση του γονιδίου λεπτίνης και του ρυθμιστή της (LEPR) προωθεί την ιδέα ότι επιγενετικές παραλλαγές που συνδέονται με εκτρώματα εντός της μήτρας και με μεθυλίωση του DNA μπορούν να επηρεάσουν την παιδική παχυσαρκία. Μια επιπλέον μελέτη έδειξε ότι η ελλιπής προσλήψη βάρους της μητέρας κατά την

εγκυμοσύνη συσχετίζεται με αυξημένη μεθυλίωση του LEPR, επηρεάζοντας έτσι την έκφραση της πρωτεΐνης στη φλέβα ομφαλού νεογνών [161].

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε δεδομένα από την έρευνα EWAS που διερεύνησε τα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA σε δείγματα περιφερικού αίματος ή ομφαλικού αίματος παιδιών με ή χωρίς παχυσαρκία και/ή υπερβάρωση. Συνολικά, 19 μελέτες από τις 23 εντόπισαν μια συσχέτιση μεταξύ των ανθρωπομετρικών παραμέτρων της παιδικής ηλικίας με τουλάχιστον μία μεθυλιωμένη θέση CpG ή περιοχή. Σε τέσσερα γονίδια [histone deacetylase 4 (HDAC4), προλακτίνη-απελευθερωτικός υποδοχέας ορμονών (PRLHR), tenascin XB (TNXB), και PR domain containing 16 (PRDM16)] βρέθηκε η συσχέτιση ενός προφίλ μεθυλίωσης του DNA με την παιδική παχυσαρκία [54].

Μια μελέτη μετα-ανάλυσης που αφορούσε δεδομένα από τις EWAS επτά συνόλων που συμμετείχαν στο Συνασπισμό Επιγενετικής της Κύησης και της Παιδικής Ηλικίας (Pregnancy and Childhood Epigenetics-PACE) βρήκε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης κατά τη διάρκεια της κύησης (GDM) συσχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης στο ομφαλικό αίμα εντός δύο περιοχών. Μια περιοχή που καλύπτει τον προωθητή του γονιδίου OR2L13, ένα γονίδιο που συσχετίζεται με το φάσμα του αυτιστικού φάσματος, και μια άλλη που καλύπτει το γονίδιο cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 (CYP2E1), το οποίο είναι υπερεκφραζόμενο στον τύπο 1 και τον T2D [162].

Μια πρόσφατη μελέτη EWAS χρησιμοποιώντας δείγματα αίματος μητέρας και ομφαλικού αίματος από την μελέτη FinnGeDi (Φινλανδικός Διαβήτης κατά τη Κύηση) (298 ζεύγη μητέρας-απογόνου με GDM και 238 χωρίς) είχε ως στόχο να διερευνήσει τις επιπτώσεις της επιγενετικής στο παιδί σε απάντηση στην έκθεση σε GDM και τα επίπεδα μεθυλίωσης της μητέρας [163]. Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, οι συγγραφείς βρήκαν σημαντική συσχέτιση της μεθυλίωσης στο γονίδιο του παράγοντα μεταγραφής CP2 (TFCP2) στα απόγονα της έκθεσης σε GDM και της μητρικής μεθυλίωσης. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας το ποσοστό ανακάλυψης ψευδών, οι συγγραφείς βρήκαν επτά σημαντικές διαφορές στη μεθυλίωση του DNA μεταξύ της μητρικής μεθυλίωσης και της κατάστασης GDM. Αυτά τα loci περιλάμβαναν: το γονίδιο DLG-Associated Protein 2 (DLGAP2), το γονίδιο H3 clustered histone 6 (H3C6), το γονίδιο family with sequence similarity 13 member A (FAM13A), το γονίδιο ubiquitin protein ligase E3C (UBE3C), το LOC127841, και δύο τοποθεσίες εντός των μεταγενετικών περιοχών. Επιπλέον, είναι ενδιαφέρον αν σημειωθεί ότι τα

DLGAP2 και FAM13A, που έχουν προηγουμένως εντοπιστεί, ότι έχουν ρόλο που συσχετίζεται με τον διαβήτη και τη μητρική ανοσία στην εγκυμοσύνη, υποδεικνύοντας ένα πιθανό ρόλο της μεθυλίωσής τους στον μελλοντικό κίνδυνο παχυσαρκίας και T2D στα απόγονα [164]. Επιπλέον, οι αλλαγές στη μεθυλίωση και στα δύο γονίδια FAM13A και DLGAP2 σε νεογέννητα συνδέθηκαν επίσης με αλλαγές στο περιβάλλον κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης και του καπνίσματος κατά την εγκυμοσύνη, αντίστοιχα [158], [165].

Ο ρόλος του εμβρυϊκού προγραμματισμού στην πρόωμη αύξηση του βάρους του νεογνού λόγω της μητρικής παχυσαρκίας προτάθηκε πρόσφατα από μια μελέτη που συγκρίνει το προφίλ miRNA σε καλλιέργειες περιφερικών αιμονηκών κυττάρων παιδιών από μητέρες με κανονικό βάρος και από αυτές με υπέρβαρο/παχυσαρκία. Το προφίλ miRNA στα μονοηκεϊκά κύτταρα έδειξε μια υπο-ρύθμιση των miR-155, miR-221 και miR-1301, καθώς και υπερ-ρύθμιση του miR-146a στην κυκλοφορία των νεογνών από μητέρες υπέρβαρες και με παχυσαρκία. Επιπλέον, η μελέτη έδειξε ότι στα ίδια δείγματα από νεογνά, οι αλλαγές στο προφίλ RNA που προκαλούνται από μητέρες υπέρβαρες και με παχυσαρκία συσχετίζονταν επίσης με τροποποίηση στην έκφραση του γονιδίου PPAR-g, ένας κυρίαρχος ρυθμιστής της αδιπογένεσης, και τροποποιημένα επίπεδα κυτταροκινών προ-φλεγμονώδους ανταπόκρισης στα περιφερικά αιμονηκά κύτταρα σε απόκριση σε μεταβολικούς ερεθισμούς [166].

Επίσης, η επιγενετική ρύθμιση των διαγονιδιακών περιοχών φαίνεται να είναι σημαντική για την αιτιολογία της παχυσαρκίας. Πράγματι, οι Sasaki et al. [167] έχουν δείξει πρόσφατα ότι τα γονομικά τοποθετήρια (loci) που συσχετίζονται με DMRs που βρίσκονται σε διαγονιδιακές περιοχές και σώματα γονιδίων πιθανότατα επηρεάζουν τον κανονισμό των γονιδίων. Ειδικότερα, η ανάλυση των μονοπατιών έδειξε ότι οι άνδρες είχαν μια σημαντική υπεραντιπροσωπεία των γονιδίων που εμπλέκονται στην ενδοκυτταρική απορρόφηση και τις διαδρομές στον καρκίνο, συμπεριλαμβανομένου του IGF1R, το οποίο προηγουμένως έχει δείξει αντίδραση σε μεταβολικούς ερεθισμούς που προκαλούνται από δίαιτα σε μοντέλα ζώων και σε λεμφοκύτταρα στο πλαίσιο της παιδικής παχυσαρκίας.

Κεφάλαιο 4: Ενίσχυση καταπολέμησης της παιδικής παχυσαρκίας- Ο ρόλος της βιοϊατρικής μηχανικής στις γονιδιακές μελέτες

4.1 Γενικά

Η παιδική παχυσαρκία έχει γίνει μια παγκόσμια ανησυχία για την υγεία, με μακροπρόθεσμες επιπτώσεις για την ατομική υγεία και τα δημόσια συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Τα τελευταία χρόνια, βιοϊατρικοί μηχανικοί ένωσαν τις δυνάμεις τους με γενετιστές για να αξιοποιήσουν προηγμένες τεχνολογίες αλληλούχισης και να διεξάγουν γονιδιωματικές μελέτες που επικεντρώνονται στον εντοπισμό συγκεκριμένων γονιδίων που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Αυτό το κεφάλαιο διερευνά πώς η βιοϊατρική μηχανική, μέσω γονιδιωματικών μελετών, μπορεί να συμβάλει στην ανίχνευση γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, οδηγώντας τελικά σε στοχευμένες παρεμβάσεις και βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας για τα παιδιά [168].

- **Ξετυλίγοντας την πολυπλοκότητα της παιδικής παχυσαρκίας:** Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική κατάσταση που επηρεάζεται από έναν συνδυασμό γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και παραγόντων του τρόπου ζωής. Ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και οι παράγοντες του τρόπου ζωής μπορούν να συμβάλουν σημαντικά, τα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ένα ισχυρό γενετικό στοιχείο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Συνεργαζόμενοι με γενετιστές, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της αποκάλυψης της πολυπλοκότητας της παιδικής παχυσαρκίας εξετάζοντας τις γενετικές παραλλαγές που συμβάλλουν στην εμφάνισή της [44].
- **Προηγμένες τεχνολογίες αλληλούχισης:** Οι τεχνολογίες αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) έχουν φέρει επανάσταση στην ικανότητα αποτελεσματικής ανάλυσης ολόκληρων γονιδιωμάτων. Αυτές οι τεχνολογίες επιτρέπουν στους ερευνητές να αλληλουχούν μεγάλες ποσότητες DNA και RNA, παρέχοντας πληθώρα γενετικών δεδομένων για ανάλυση. Αξιοποιώντας το NGS, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να εντοπίσουν συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές και μεταλλάξεις που μπορεί να συνδέονται με την παιδική παχυσαρκία [80].

- **Genome-Wide Association Studies (GWAS):** Μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στις γονιδιωματικές μελέτες είναι Genome-Wide Association Studies (GWAS), η οποία αναλύει ολόκληρο το γονιδίωμα ενός μεγάλου πληθυσμού για να εντοπίσει κοινές γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με ένα συγκεκριμένο χαρακτηριστικό ή κατάσταση. Με τη διεξαγωγή GWAS που επικεντρώνεται στην παιδική παχυσαρκία, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί και οι γενετιστές μπορούν να εντοπίσουν υποψήφια γονίδια που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξή της. Αυτά τα ευρήματα χρησιμεύουν ως πολύτιμα σημεία εκκίνησης για περαιτέρω διερεύνηση και πιθανές παρεμβάσεις [125].
- **Ιατρική ακριβείας και εξατομικευμένες παρεμβάσεις:** Η αναγνώριση γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία μέσω γονιδιωματικών μελετών έχει τη δυνατότητα να ανοίξει το δρόμο για ιατρική ακριβείας και εξατομικευμένες παρεμβάσεις. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συνεργαστούν με κλινικούς, διατροφολόγους και άλλους επαγγελματίες υγείας για να σχεδιάσουν προσαρμοσμένες παρεμβάσεις και στρατηγικές θεραπείας με βάση το γενετικό προφίλ ενός ατόμου. Οι εξατομικευμένες παρεμβάσεις μπορεί να κυμαίνονται από στοχευμένα προγράμματα διατροφής και προγράμματα άσκησης έως φαρμακολογικές παρεμβάσεις με βάση τη γονιδιωματική προδιάθεση ενός ατόμου για παχυσαρκία [169]–[171] .
- **Διαχείριση και ανάλυση γονιδιωματικών δεδομένων:** Παρά τις τεράστιες δυνατότητες και τα οφέλη των γονιδιωματικών μελετών στην έρευνα για την παιδική παχυσαρκία, υπάρχουν προκλήσεις που πρέπει να ξεπεράσουν οι βιοϊατρικοί μηχανικοί. Μια σημαντική πρόκληση είναι η διαχείριση και ανάλυση τεράστιων ποσοτήτων γονιδιωματικών δεδομένων. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη υπολογιστικών εργαλείων, αλγορίθμων και βάσεων δεδομένων για την αποτελεσματική αποθήκευση, ανάλυση και ερμηνεία τεράστιων συνόλων δεδομένων γονιδιώματος. Αυτή η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ βιοϊατρικών μηχανικών και επιστημόνων δεδομένων είναι απαραίτητη για τη μεγιστοποίηση του αντίκτυπου των γονιδιωματικών μελετών στην έρευνα για την παιδική παχυσαρκία [172], [173].

Μέσα από συνεργατικές προσπάθειες με γενετιστές και την εφαρμογή προηγμένων τεχνολογιών αλληλούχισης, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί συμβάλλουν σημαντικά στην ανίχνευση γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία στα παιδιά. Οι γονιδιωματικές μελέτες προσφέρουν πληροφορίες για τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και παχυσαρκίας, διαμορφώνοντας τελικά εξατομικευμένες παρεμβάσεις και ανοίγοντας το δρόμο για την ιατρική ακριβείας. Καθώς η έρευνα προχωρά, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην απελευθέρωση των δυνατοτήτων των γονιδιωματικών μελετών, οδηγώντας σε βελτιωμένα αποτελέσματα υγείας για τα παιδιά που πάσχουν από παχυσαρκία.

4.2 Η δύναμη της Βιοπληροφορικής και της Ανάλυσης Δεδομένων στη Βιοϊατρική Μηχανική

Καθώς η τεχνολογία συνεχίζει να προοδεύει, αυξάνεται και η ικανότητά μας να συλλέγουμε και να αναλύουμε τεράστιες ποσότητες δεδομένων. Στον τομέα της βιοϊατρικής μηχανικής, η ενσωμάτωση εργαλείων βιοπληροφορικής και τεχνικών ανάλυσης δεδομένων έχει φέρει επανάσταση στην κατανόησή μας περί πολύπλοκων γενετικών δεδομένων. Αυτό το άρθρο διερευνά πώς οι βιοϊατρικοί μηχανικοί αξιοποιούν αυτά τα εργαλεία για να εντοπίσουν γενετικούς δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και να αποκαλύψουν περίπλοκα μοτίβα μέσα στο γονιδίωμα. [169]

Τα κρυμμένα μυστικά των γονιδιακών δεδομένων

Η βιοπληροφορική χρησιμεύει ως ζωτικός ακρογωνιαίος λίθος στον τομέα της βιοϊατρικής μηχανικής. Χρησιμοποιώντας υπολογιστικούς αλγόριθμους και στατιστικά μοντέλα, η βιοπληροφορική δίνει τη δυνατότητα στους ερευνητές να αναλύσουν τεράστια σύνολα δεδομένων και να αποκαλύψουν σημαντικές γνώσεις από το γονιδίωμα. Όσον αφορά τη μελέτη της παχυσαρκίας, η βιοπληροφορική παίζει καθοριστικό ρόλο στον εντοπισμό γενετικών δεικτών που συμβάλλουν στην ευαισθησία ενός ατόμου σε αυτήν την πάθηση [174].

Προσδιορισμός πολυμορφισμών μεμονωμένων νουκλεοτιδίων (SNPs)

Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους της βιοπληροφορικής στην έρευνα για την παχυσαρκία είναι ο εντοπισμός μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο. Τα SNP είναι ο πιο κοινός τύπος γενετικής παραλλαγής και μπορούν να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην προδιάθεση ενός ατόμου για παχυσαρκία. Η βιοπληροφορική, που τροφοδοτείται από προηγμένους αλγόριθμους, βοηθά στον εντοπισμό αυτών των SNP συγκρίνοντας γονιδιωματικά δεδομένα από μια ομάδα ελέγχου και άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία.

Αποκάλυψη σύνθετων προτύπων μέσω της ανάλυσης δεδομένων: Ο τεράστιος όγκος και η πολυπλοκότητα των γονιδιωματικών δεδομένων απαιτούν εξελιγμένες τεχνικές ανάλυσης δεδομένων. Η μηχανική μάθηση, ένα υποσύνολο της τεχνητής νοημοσύνης, έχει αναδειχθεί ως ένα ισχυρό εργαλείο από αυτή την άποψη. Αξιοποιώντας αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, οι ερευνητές μπορούν να αποκαλύψουν πολύπλοκα μοτίβα και αλληλεπιδράσεις στα γενετικά δεδομένα που σχετίζονται με την παχυσαρκία [170].

Μηχανική μάθηση για αναγνώριση γενετικών προτύπων

Τα μοντέλα μηχανικής μάθησης διαπρέπουν στην αναγνώριση περίπλοκων προτύπων σε σύνολα δεδομένων μεγάλης κλίμακας και έχουν αποδειχθεί πολύτιμα για τον εντοπισμό γενετικών δεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Αυτά τα μοντέλα εκπαιδεύονται σε τεράστιες ποσότητες γενετικών δεδομένων, δίνοντάς τους τη δυνατότητα να διακρίνουν σημαντικά μοτίβα που μπορεί να μην είναι εμφανή μέσω των παραδοσιακών μεθόδων στατιστικής ανάλυσης. Αυτό οδηγεί σε μια βαθύτερη κατανόηση των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν στην παχυσαρκία [170][175].

Εφαρμογές

Η εφαρμογή της βιοπληροφορικής και της ανάλυσης δεδομένων στην έρευνα για την παχυσαρκία εκτείνεται πέρα από τον εντοπισμό γενετικών δεικτών. Επιτρέπει την ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων και θεραπειών που βασίζονται στο μοναδικό γενετικό προφίλ ενός ατόμου. Με τη βοήθεια εργαλείων βιοπληροφορικής, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να δημιουργήσουν στοχευμένες θεραπείες που μετριάζουν τον κίνδυνο της παχυσαρκίας ή βελτιώνουν τη διαχείρισή της [171].

Η βιοπληροφορική και η ανάλυση δεδομένων έχουν φέρει επανάσταση στον τομέα της βιοϊατρικής μηχανικής, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της έρευνας για την

παχυσαρκία. Αξιοποιώντας αυτά τα εργαλεία, οι ερευνητές μπορούν να εμβαθύνουν στην απέραντη θάλασσα γονιδιωματικών δεδομένων, να εντοπίσουν γενετικούς δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και να αποκαλύψουν περίπλοκα μοτίβα μέσα στο γονιδίωμα. Καθώς η τεχνολογία συνεχίζει να προοδεύει, το ίδιο κάνει και η ικανότητά μας να αποκρυπτογραφήσουμε το σύνθετο δίκτυο των παραγόντων που υποκρύπτουν την παχυσαρκία, ανοίγοντας το δρόμο για πιο εξατομικευμένες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις στο μέλλον.

4.3 Βιοδείκτες (Biomarkers)

Στον τομέα της βιοϊατρικής μηχανικής, η ανακάλυψη και ανάπτυξη βιοδεικτών που σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες στην παιδική παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός τομέας έρευνας. Οι βιοδείκτες είναι συγκεκριμένα μόρια ή γενετικές υπογραφές που μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες αυξημένου κινδύνου παχυσαρκίας στα παιδιά. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στον εντοπισμό, τη μελέτη και την ανάπτυξη ευαίσθητων και ειδικών αναλύσεων για την ανίχνευση αυτών των βιοδεικτών [176].

Προσδιορισμός βιοδεικτών για την παιδική παχυσαρκία

Η παιδική παχυσαρκία είναι μια περίπλοκη κατάσταση που επηρεάζεται από διάφορους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι βιοδείκτες που σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες μπορούν να παρέχουν πολύτιμες γνώσεις σχετικά με την ευαισθησία ενός ατόμου στην παχυσαρκία. Μέσα από εκτεταμένη έρευνα και ανάλυση γονιδιωματικών δεδομένων, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να εντοπίσουν συγκεκριμένα μόρια ή γενετικές υπογραφές που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στα παιδιά [177].

Κατανόηση της μοριακής βάσης

Μόλις εντοπιστούν πιθανοί βιοδείκτες, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να εμβαθύνουν στην κατανόηση της μοριακής βάσης πίσω από τη συσχέτισή τους με την παχυσαρκία. Αυτό περιλαμβάνει τη μελέτη των υποκείμενων μηχανισμών, οδών και αλληλεπιδράσεων με τις οποίες αυτοί οι βιοδείκτες συμβάλλουν στην ανάπτυξη ή την εξέλιξη της παχυσαρκίας. Τέτοιες έρευνες βοηθούν να ρίξουν φως στις πολύπλοκες βιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στην πάθηση [178].

Ανάπτυξη δοκιμών για την ανίχνευση βιοδεικτών

Για να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά αυτοί οι βιοδείκτες, είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν δοκιμές που μπορούν να τους ανιχνεύσουν με ακρίβεια και αξιοπιστία. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαθέτουν την απαραίτητη τεχνογνωσία για να σχεδιάσουν και να βελτιστοποιήσουν ευαίσθητες και ειδικές αναλύσεις για την ανίχνευση βιοδεικτών. Αυτό περιλαμβάνει τη χρήση διαφόρων τεχνικών και τεχνολογιών, όπως η μοριακή βιολογία, η γονιδιωματική, η πρωτεϊνική και η βιοπληροφορική, για την ανάπτυξη ισχυρών διαγνωστικών εργαλείων [179].

Ενίσχυση της έγκαιρης ανίχνευσης και της παρέμβασης

Η ανακάλυψη βιοδεικτών που σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες στην παιδική παχυσαρκία ανοίγει δρόμους για έγκαιρη ανίχνευση και παρέμβαση. Χρησιμοποιώντας αυτούς τους βιοδείκτες ως διαγνωστικούς δείκτες, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να εντοπίσουν παιδιά με υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν παχυσαρκία σε πρώιμο στάδιο. Αυτή η προληπτική προσέγγιση επιτρέπει την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων, όπως εξατομικευμένες τροποποιήσεις διατροφής και τρόπου ζωής, για την πρόληψη ή τον μετριασμό του κινδύνου παχυσαρκίας [178].

Πρώθηση προσεγγίσεων ιατρικής ακριβείας

Η ανάπτυξη βιοδεικτών για την παιδική παχυσαρκία συμβάλλει στον τομέα της ιατρικής ακριβείας, που στοχεύει στην παροχή εξατομικευμένης υγειονομικής περίθαλψης με βάση το μοναδικό γενετικό προφίλ ενός ατόμου. Κατανοώντας τους γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την παχυσαρκία στα παιδιά, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να αναπτύξουν εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές και παρεμβάσεις. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί συνεργάζονται με παρόχους υγειονομικής περίθαλψης για να μεταφράσουν αυτές τις ανακαλύψεις σε πρακτικές εφαρμογές που βελτιώνουν τα αποτελέσματα των ασθενών [180].

Ο εντοπισμός και η ανάπτυξη βιοδεικτών που σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες στην παιδική παχυσαρκία αντιπροσωπεύουν έναν συναρπαστικό τομέα στη βιοϊατρική μηχανική. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανακάλυψη αυτών των βιοδεικτών, στην κατανόηση της μοριακής τους βάσης και στην

ανάπτυξη αναλύσεων για ακριβή ανίχνευση. Η ενσωμάτωση αυτών των βιοδεικτών στην κλινική πρακτική έχει τη δυνατότητα να βελτιώσει την έγκαιρη ανίχνευση, την παρέμβαση και την εξατομικευμένη διαχείριση της παιδικής παχυσαρκίας, ενώ παράλληλα ανοίγει το δρόμο για προσεγγίσεις ιατρικής ακριβείας στο πεδίο.

4.4 Η λειτουργική γονιδιωματική (Functional Genomics)

Η λειτουργική γονιδιωματική είναι ένας βασικός τομέας στον οποίο οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά. Μελετώντας πώς λειτουργούν αναγνωρισμένες γενετικές παραλλαγές σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί ενισχύουν την κατανόησή μας για τον αντίκτυπο αυτών των γενετικών παραλλαγών σε διάφορες πτυχές των κυτταρικών διεργασιών, της γονιδιακής έκφρασης, της πρωτεϊνικής λειτουργίας και του μεταβολισμού και της ενεργειακής ισορροπίας.

Διερεύνηση της γονιδιακής έκφρασης

Μια πτυχή της λειτουργικής γονιδιωματικής περιλαμβάνει τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να χρησιμοποιήσουν διάφορες τεχνικές, όπως η μεταγραφική, για να μελετήσουν πώς συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης. Αυτή η γνώση μας βοηθά να αποκαλύψουμε τους υποκείμενους μηχανισμούς με τους οποίους αυτές οι παραλλαγές συμβάλλουν σε μεταβολικές διαταραχές όπως η παχυσαρκία [71].

Εξερευνώντας τη λειτουργία της πρωτεΐνης

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν επίσης να εμβαθύνουν στην κατανόηση του πώς οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών. Χρησιμοποιώντας τεχνικές όπως η πρωτεομική, οι ερευνητές μπορούν να διερευνήσουν πώς συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές μπορεί να αλλάξουν τη δομή ή τη λειτουργία των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και την ενεργειακή ισορροπία. Τέτοιες μελέτες ρίχνουν φως στις μοριακές αλλαγές που συμβαίνουν ως αποτέλεσμα γενετικών παραλλαγών, παρέχοντας πολύτιμες γνώσεις για τους μηχανισμούς ανάπτυξης της παχυσαρκίας [44].

Κυτταρικές διεργασίες και μεταβολισμός

Η λειτουργική γονιδιωματική επιτρέπει στους βιοϊατρικούς μηχανικούς να αποκαλύψουν πώς οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τις κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με το μεταβολισμό και την ενεργειακή ισορροπία. Μέσω τεχνικών όπως η μεταβολομική, οι ερευνητές μπορούν να εντοπίσουν αλλαγές στα μεταβολικά μονοπάτια και στα δίκτυα σηματοδότησης που σχετίζονται με συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές. Αυτά τα ευρήματα μας βοηθούν να κατανοήσουμε τις μοριακές αλλαγές που προάγουν την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και παρέχουν πιθανούς στόχους για θεραπευτικές παρεμβάσεις [181].

Ενσωμάτωση υπολογιστικών προσεγγίσεων

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί αξιοποιούν επίσης τις υπολογιστικές προσεγγίσεις στη λειτουργική γονιδιωματική. Αναπτύσσοντας μαθηματικά μοντέλα και χρησιμοποιώντας εργαλεία βιοπληροφορικής, οι ερευνητές μπορούν να αναλύσουν μεγάλης κλίμακας γονιδιωματικά δεδομένα για να αποκαλύψουν μοτίβα, να εντοπίσουν ρυθμιστικά δίκτυα γονιδίων και να προβλέψουν τη λειτουργική επίδραση των γενετικών παραλλαγών. Αυτές οι υπολογιστικές προσεγγίσεις ενισχύουν την κατανόησή μας για το πώς οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τις κυτταρικές διαδικασίες και βοηθούν στο σχεδιασμό στοχευμένων παρεμβάσεων [182].

Μετάφραση ευρημάτων έρευνας

Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν μέσω της έρευνας στη λειτουργική γονιδιωματική έχουν πρακτικές εφαρμογές στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εργαλείων, θεραπειών και εξατομικευμένων προσεγγίσεων θεραπείας. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί συνεργάζονται με κλινικούς γιατρούς και άλλους επαγγελματίες υγείας για να μεταφράσουν τα ερευνητικά ευρήματα στην κλινική πράξη, οδηγώντας σε πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις και βελτιωμένα αποτελέσματα των ασθενών [122], [183].

Η λειτουργική γονιδιωματική είναι ένα συναρπαστικό πεδίο της βιοϊατρικής μηχανικής που εστιάζει στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τις κυτταρικές διεργασίες, την έκφραση γονιδίων, τη λειτουργία πρωτεϊνών και τον μεταβολισμό που σχετίζονται με την παχυσαρκία και άλλες μεταβολικές διαταραχές. Διερευνώντας αυτές τις πτυχές, οι βιοϊατρικοί

μηχανικοί μπορούν να αποκαλύψουν τους υποκείμενους μηχανισμούς ανάπτυξης της παχυσαρκίας και να συμβάλουν στην ανάπτυξη καινοτόμων διαγνωστικών εργαλείων, θεραπειών και εξατομικευμένων παρεμβάσεων. Η έρευνα της λειτουργικής γονιδιωματικής διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην προώθηση των γνώσεών μας και στο άνοιγμα του δρόμου για πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας και τη βελτίωση της δημόσιας υγείας.

4.5 Nutrigenomics

Τα Nutrigenomics είναι ένα αναδύόμενο πεδίο που διερευνά την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής και διατροφής και οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην εξερεύνηση και την προώθηση αυτού του τομέα. Κατανοώντας πώς οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανταπόκριση ενός ατόμου σε διαφορετικές δίαιτες και διατροφικές παρεμβάσεις, τα nutrigenomics προσφέρουν πολύτιμες γνώσεις για εξατομικευμένες προσεγγίσεις για την πρόληψη ή τη διαχείριση της παιδικής παχυσαρκίας [184].

Αποκάλυψη γενετικών παραλλαγών

Τα Nutrigenomics στοχεύουν στον εντοπισμό γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν την απόκριση ενός ατόμου σε διάφορα θρεπτικά συστατικά και βιοδραστικές ενώσεις που βρίσκονται στα τρόφιμα. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συμβάλουν χρησιμοποιώντας προηγμένες τεχνολογίες γονιδιωματικής και εργαλεία βιοπληροφορικής για την ανάλυση γονιδιωματικών δεδομένων και την αποκάλυψη συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν την ευαισθησία ενός ατόμου στην παχυσαρκία ή την ανταπόκρισή του σε συγκεκριμένες διατροφικές παρεμβάσεις [108].

Εξατομικευμένες Διατροφικές Παρεμβάσεις

Μέσω της διατροφογονιδιωματικής, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να εργαστούν για την ανάπτυξη εξατομικευμένων διατροφικών παρεμβάσεων για παιδιά που διατρέχουν κίνδυνο παχυσαρκίας. Λαμβάνοντας υπόψη το μοναδικό γενετικό προφίλ ενός ατόμου, οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να προσαρμόσουν διατροφικά σχέδια και διατροφικές συστάσεις για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης βάρους και της συνολικής υγείας. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε πιο

αποτελεσματικά και βιώσιμα αποτελέσματα για την πρόληψη και τη διαχείριση της παιδικής παχυσαρκίας [185].

Κατανόηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίου-θρεπτικών συστατικών

Τα Nutrigenomics επιτρέπουν στους ερευνητές να μελετήσουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και θρεπτικών συστατικών. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να διερευνήσουν πώς συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν τον μεταβολισμό, την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, την ενεργειακή ισορροπία και την ανταπόκριση ενός ατόμου σε ορισμένα διατροφικά συστατικά. Αυτή η γνώση βοηθά στον εντοπισμό των υποκείμενων μηχανισμών με τους οποίους γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τις διαδικασίες που σχετίζονται με τη διατροφή και βοηθά στην ανάπτυξη στρατηγικών για τη ρύθμιση αυτών των αλληλεπιδράσεων για καλύτερα αποτελέσματα στην υγεία [186].

Εργαλεία πρόβλεψης και βιοδείκτες

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να αναπτύξουν προγνωστικά εργαλεία και βιοδείκτες με βάση τη διατροφογονιδιωματική έρευνα για να αξιολογήσουν τις διατροφικές ανάγκες ενός ατόμου και την ανταπόκριση σε διαφορετικές διατροφικές παρεμβάσεις. Αναλύοντας το γενετικό προφίλ ενός ατόμου, αυτά τα εργαλεία μπορούν να παρέχουν πολύτιμες γνώσεις σχετικά με τις μοναδικές απαιτήσεις του, επιτρέποντας στους επαγγελματίες υγείας να προσαρμόζουν ανάλογα τα διατροφικά προγράμματα. Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της προόδου της θεραπείας και την προσαρμογή των παρεμβάσεων όπως απαιτείται [179].

Συνεργασίες και ενσωμάτωση δεδομένων

Ο τομέας της διατροφογονιδιωματικής ευδοκμεί σε διεπιστημονικές συνεργασίες, όπου οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συνεργαστούν με γενετιστές, διατροφολόγους και άλλους επαγγελματίες υγείας για να ενσωματώσουν γενετικές πληροφορίες με διατροφικά δεδομένα. Συνδυάζοντας γονιδιωματικά δεδομένα, κλινικές αξιολογήσεις και διατροφικές πληροφορίες, οι ερευνητές μπορούν να αποκτήσουν μια ολοκληρωμένη κατανόηση της περίπλοκης σχέσης μεταξύ γενετικής και διατροφής, οδηγώντας σε πιο ακριβείς και αποτελεσματικές παρεμβάσεις [168].

Η διατροφολογική αντιπροσωπεύει ένα συναρπαστικό σύνορο στη βιοϊατρική μηχανική, εστιάζοντας στην αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής και διατροφής στο πλαίσιο της παιδικής παχυσαρκίας. Κατανοώντας πώς οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανταπόκριση ενός ατόμου σε διαφορετικές δίαιτες και διατροφικές παρεμβάσεις, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη εξατομικευμένων προσεγγίσεων για την πρόληψη και τη διαχείριση της παχυσαρκίας στα παιδιά. Η έρευνα για τη διατροφολογική έχει τεράστιες δυνατότητες για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της υγείας, την προώθηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και την καθοδήγηση του σχεδιασμού στοχευμένων παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της παιδικής παχυσαρκίας σε ατομικό επίπεδο.

4.6 Οι Μελέτες βιοϊατρικής μηχανικής

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διεξαγωγή εμβιομηχανικών μελετών για την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης της παχυσαρκίας στη μυοσκελετική υγεία και πώς οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη του λιπώδους ιστού. Μέσω της χρήσης τεχνολογιών απεικόνισης και εμβιομηχανικής μοντελοποίησης, μπορούν να σχεδιάσουν και να εφαρμόσουν μελέτες για τη διερεύνηση αυτών των πτυχών.

Αξιολόγηση της επιρροής των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη του λιπώδους ιστού

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να διεξάγουν μελέτες για να διερευνήσουν πώς οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη και την κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα. Συλλέγοντας δεδομένα από άτομα με γνωστές γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία, οι ερευνητές μπορούν να αναλύσουν τη σύνθεση, την κατανομή του λιπώδους ιστού και τις επιπτώσεις του στη συνολική μηχανική του σώματος. Αυτή η γνώση βοηθά στην κατανόηση των συγκεκριμένων γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν σε αλλαγές στη σύνθεση του σώματος που σχετίζονται με την παχυσαρκία [187].

Εξέταση των επιπτώσεων στη μυοσκελετική υγεία

Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι ασκεί σημαντική μηχανική πίεση στο μυοσκελετικό σύστημα. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να σχεδιάσουν μελέτες για

να εξετάσουν τις εμβιομηχανικές επιδράσεις της περίσσειας λιπώδους ιστού στις αρθρώσεις, τα οστά και τους μύες. Μέσω της χρήσης ανάλυσης κίνησης, μέτρησης δύναμης και άλλων εμβιομηχανικών τεχνικών, οι ερευνητές μπορούν να ποσοτικοποιήσουν τον αντίκτυπο της παχυσαρκίας στα μοτίβα βάρδισης, στη φόρτιση των αρθρώσεων και στην ενεργοποίηση των μυών. Αυτές οι μελέτες παρέχουν πληροφορίες για τους μηχανικούς παράγοντες που κρύβονται πίσω από τις μυοσκελετικές διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία [122], [186].

Τεχνολογίες απεικόνισης στις εμβιομηχανικές μελέτες

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί έχουν πρόσβαση σε διάφορες τεχνολογίες απεικόνισης που μπορούν να βοηθήσουν στη μελέτη της εμβιομηχανικής της παχυσαρκίας. Τεχνικές όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI), η υπολογιστική τομογραφία (CT) και η απορρόφηση ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DEXA) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την απεικόνιση και τη μέτρηση της κατανομής του λιπώδους ιστού, της μυϊκής μάζας και της οστικής πυκνότητας. Αυτές οι μέθοδοι απεικόνισης παρέχουν πολύτιμα δεδομένα για εμβιομηχανική μοντελοποίηση και ανάλυση [188], [189].

Εμβιομηχανική μοντελοποίηση για την έρευνα για την παχυσαρκία

Η εμβιομηχανική μοντελοποίηση δίνει τη δυνατότητα στους ερευνητές να προσομοιώσουν και να προβλέψουν τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην κίνηση του σώματος και στη μηχανική φόρτιση. Ενσωματώνοντας τα ανατομικά δεδομένα με τις εμβιομηχανικές αρχές, οι ερευνητές μπορούν να αναπτύξουν υπολογιστικά μοντέλα που προσομοιώνουν το μυοσκελετικό σύστημα. Αυτά τα μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν τις μηχανικές συνέπειες της παχυσαρκίας στις δυνάμεις των αρθρώσεων, στα μοτίβα ενεργοποίησης των μυών και στη συνολική μηχανική κίνησης.

Προώθηση της θεραπείας και της πρόληψης της παχυσαρκίας

Οι γνώσεις που αποκτήθηκαν από εμβιομηχανικές μελέτες συμβάλλουν στην ανάπτυξη βελτιωμένων στρατηγικών θεραπείας και πρόληψης για την παχυσαρκία. Κατανοώντας τις εμβιομηχανικές πτυχές της παχυσαρκίας, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να σχεδιάσουν παρεμβάσεις που στοχεύουν συγκεκριμένα μηχανικά ζητήματα, όπως ανωμαλίες βάρδισης ή ανισορροπίες φόρτισης αρθρώσεων. Αυτή η

διεπιστημονική προσέγγιση, που συνδυάζει εμβιομηχανική, γενετική και υγειονομική περίθαλψη, βοηθά στην ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων που αντιμετωπίζουν τις μοναδικές ανάγκες των ατόμων που επηρεάζονται από την παχυσαρκία [190].

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη διεξαγωγή εμβιομηχανικών μελετών για την εμβάθυνση της κατανόησής μας για την επίδραση της παχυσαρκίας στη μυοσκελετική υγεία και την επίδραση γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη του λιπώδους ιστού. Μέσω της χρήσης τεχνολογιών απεικόνισης, εμβιομηχανικής μοντελοποίησης και διεπιστημονικών συνεργασιών, οι ερευνητές μπορούν να αποκαλύψουν γνώσεις για τις μηχανικές συνέπειες της παχυσαρκίας και να συμβάλουν στην ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών και στρατηγικών πρόληψης. Οι εμβιομηχανικές μελέτες είναι απαραίτητες για την προώθηση της κατανόησης των επιπτώσεων της παχυσαρκίας στο ανθρώπινο σώμα και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων που επηρεάζονται από αυτή την πάθηση [182].

4.7 Οι τεχνολογίες αισθητήρων

Οι τεχνολογίες αισθητήρων διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στη συλλογή δεδομένων σε πραγματικό χρόνο σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα, τις διατροφικές συνήθειες και άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής που συμβάλλουν στην παχυσαρκία. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί είναι σε καλή θέση για να σχεδιάσουν και να αναπτύξουν φορητούς αισθητήρες και τεχνολογίες παρακολούθησης ειδικά προσαρμοσμένες για παιδιατρικούς πληθυσμούς. Αυτές οι τεχνολογίες παρέχουν πολύτιμες γνώσεις για την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών προδιαθέσεων και παραγόντων του τρόπου ζωής που επηρεάζουν την παχυσαρκία.

Φορητοί αισθητήρες για παρακολούθηση φυσικής δραστηριότητας

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να σχεδιάσουν και να βελτιστοποιήσουν φορητούς αισθητήρες που παρακολουθούν τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στα παιδιά. Αυτοί οι αισθητήρες μπορούν να συλλάβουν δεδομένα όπως ο αριθμός βημάτων, η απόσταση που καλύπτεται, η διάρκεια της δραστηριότητας και η ένταση της κίνησης. Με τη συλλογή δεδομένων φυσικής δραστηριότητας σε πραγματικό χρόνο, οι ερευνητές και οι επαγγελματίες υγείας αποκτούν καλύτερη κατανόηση των

προτύπων δραστηριότητας κάθε ατόμου και μπορούν να προσαρμόσουν ανάλογα τις παρεμβάσεις [191].

Διατροφική παρακολούθηση και αξιολόγηση πρόσληψης τροφής

Η ακριβής αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών είναι απαραίτητη για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ γενετικών παραγόντων και παχυσαρκίας. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να αναπτύξουν φορητούς αισθητήρες ή έξυπνες συσκευές που βοηθούν στην παρακολούθηση της διατροφικής πρόσληψης στα παιδιά. Αυτοί οι αισθητήρες μπορούν να περιλαμβάνουν λειτουργίες όπως αναγνώριση εικόνας ή φασματοσκοπικές τεχνολογίες για τον εντοπισμό και την παρακολούθηση συγκεκριμένων τροφών που καταναλώνονται. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με τα διατροφικά πρότυπα που μπορεί να συμβάλλουν στον κίνδυνο παχυσαρκίας [192].

Παράγοντες τρόπου ζωής και παρακολούθηση της συμπεριφοράς

Πέρα από τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή, οι παράγοντες και οι συμπεριφορές του τρόπου ζωής παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να σχεδιάσουν αισθητήρες ή συσκευές που παρακολουθούν άλλους σχετικούς παράγοντες, όπως τα πρότυπα ύπνου, την καθιστική συμπεριφορά, τα επίπεδα στρες και τη συναισθηματική ευεξία. Η ενσωμάτωση αυτών των αισθητήρων με πλατφόρμες ανάλυσης επιτρέπει την ολοκληρωμένη παρακολούθηση των παραγόντων του τρόπου ζωής και τις αλληλεπιδράσεις τους με τις γενετικές προδιαθέσεις [193].

Βελτιστοποίηση τεχνολογιών αισθητήρων για παιδιατρική χρήση

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί γνωρίζουν καλά τις μοναδικές προκλήσεις που σχετίζονται με το σχεδιασμό τεχνολογιών για παιδιατρικούς πληθυσμούς. Μπορούν να αναπτύξουν αισθητήρες που είναι άνετοι, μη παρεμβατικοί και αρκετά ανθεκτικοί ώστε να αντέχουν στον ενεργό τρόπο ζωής των παιδιών. Θέματα όπως το μέγεθος, η ανθεκτικότητα και η φιλικότητα προς τον χρήστη είναι ζωτικής σημασίας κατά το σχεδιασμό αισθητήρων για τον παιδιατρικό πληθυσμό [194].

Ενοποίηση δεδομένων και ανάλυση

Η συλλογή δεδομένων από φορητούς αισθητήρες και τεχνολογίες παρακολούθησης είναι μόνο το πρώτο βήμα. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν επίσης να συμβάλουν στην ανάπτυξη πλατφορμών ενοποίησης δεδομένων και εργαλείων ανάλυσης για την επεξεργασία και ανάλυση των συλλεγόμενων δεδομένων. Οι τεχνικές μηχανικής μάθησης και εξόρυξης δεδομένων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή ουσιαστικών πληροφοριών από τις τεράστιες ποσότητες δεδομένων που δημιουργούνται από αυτούς τους αισθητήρες, αποκαλύπτοντας μοτίβα και εντοπίζοντας συσχετίσεις μεταξύ γενετικών παραγόντων, παραγόντων τρόπου ζωής και κινδύνου παχυσαρκίας [195].

Μετατροπή δεδομένων σε παρεμβάσεις με δυνατότητα δράσης

Ο απώτερος στόχος των φορητών αισθητήρων και των τεχνολογιών παρακολούθησης είναι η ενημέρωση στοχευμένων παρεμβάσεων για την πρόληψη και τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συνεργαστούν με επαγγελματίες υγείας για να μεταφράσουν τα δεδομένα που συλλέγονται σε πληροφορίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Αυτή η εξατομικευμένη προσέγγιση επιτρέπει πιο αποτελεσματικές και ακριβείς παρεμβάσεις προσαρμοσμένες στις ατομικές ανάγκες και τις γενετικές προδιαθέσεις [196].

Σχεδιάζοντας και βελτιστοποιώντας φορητούς αισθητήρες και τεχνολογίες παρακολούθησης, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη συλλογή δεδομένων σε πραγματικό χρόνο σχετικά με τη φυσική δραστηριότητα, τις διατροφικές συνήθειες και τους παράγοντες του τρόπου ζωής που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η ενσωμάτωση των γενετικών προδιαθέσεων στην ανάλυση δεδομένων βοηθά στην αποκάλυψη των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της γενετικής και των επιλογών του τρόπου ζωής. Αυτή η γνώση συμβάλλει στην ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων και στοχευμένων στρατηγικών σε παιδιατρικούς πληθυσμούς για την αποτελεσματική πρόληψη και διαχείριση της παχυσαρκίας.

4.8 Η τεχνολογία των ολοκληρωμένων συστημάτων (Integrative Systems Biology)

Η βιολογία των ολοκληρωμένων συστημάτων είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο που ενσωματώνει πολλαπλά επίπεδα βιολογικών δεδομένων για να αποκτήσει μια ολοκληρωμένη κατανόηση των πολύπλοκων βιολογικών συστημάτων. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο σε αυτόν τον τομέα συμβάλλοντας στην ανάπτυξη και εφαρμογή διαφόρων τεχνολογιών και τεχνικών.

Συνδυάζοντας δεδομένα από τη γονιδιωματική, τη μεταβολομική και άλλες τεχνολογίες ωμικής, οι προσεγγίσεις βιολογίας ολοκληρωμένων συστημάτων μπορούν να βοηθήσουν στην αποκάλυψη των περίπλοκων και διασυνδεδεμένων μηχανισμών που κρύβονται πίσω από διάφορα βιολογικά φαινόμενα. Αυτό περιλαμβάνει την κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών παραγόντων, περιβαλλοντικών παραγόντων και της συμβολής τους στην παιδική παχυσαρκία [197].

Μέσω της ενσωμάτωσης διαφορετικών συνόλων δεδομένων και της χρήσης υπολογιστικών μοντέλων, ερευνητές και βιοϊατρικοί μηχανικοί στον τομέα της βιολογίας ολοκληρωμένων συστημάτων μπορούν να εντοπίσουν βασικούς βιοδείκτες, να αναπτύξουν μοντέλα πρόβλεψης και να αποκτήσουν γνώσεις για τη μοριακή βάση ασθενειών όπως η παιδική παχυσαρκία. Αυτή η ολιστική προσέγγιση έχει τη δυνατότητα να διευκολύνει στοχευμένες παρεμβάσεις, εξατομικευμένες θεραπείες και τη βελτίωση των συνολικών αποτελεσμάτων υγείας [197].

Συνεργαζόμενοι με γενετιστές, διατροφολόγους, κλινικούς ιατρούς και άλλους ειδικούς, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συνεισφέρουν πολύτιμα εργαλεία και γνώσεις για να προωθήσουμε την κατανόησή μας για τους γενετικούς παράγοντες που κρύβουν την παιδική παχυσαρκία και να ενημερώσουν την ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων και θεραπειών. Αυτή η συλλογική προσέγγιση επιτρέπει την ενσωμάτωση διαφορετικών προοπτικών και τεχνογνωσίας για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του περίπλοκου προβλήματος της παιδικής παχυσαρκίας [198].

Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να παρέχουν πολύτιμα εργαλεία και γνώσεις σε αυτή τη συλλογική προσπάθεια. Μπορούν να αναπτύξουν καινοτόμες τεχνολογίες και μεθοδολογίες για την ανάλυση, την ερμηνεία και την ενσωμάτωση γενετικών δεδομένων μεγάλης κλίμακας. Αυτό περιλαμβάνει το σχεδιασμό και την εφαρμογή προηγμένων υπολογιστικών αλγορίθμων για τον εντοπισμό γενετικών δεικτών και

προτύπων που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία. Χρησιμοποιώντας την τεχνογνωσία τους στην ανάλυση δεδομένων και τη μοντελοποίηση, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να βοηθήσουν στην αποκάλυψη των γενετικών μηχανισμών που κρύβονται πίσω από την ανάπτυξη και την εξέλιξη της παχυσαρκίας στα παιδιά.

Επιπλέον, οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων και θεραπειών με βάση τις γνώσεις που αποκτήθηκαν από αυτές τις συλλογικές προσπάθειες. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει το σχεδιασμό εξατομικευμένων στρατηγικών θεραπείας που λαμβάνουν υπόψη τη γενετική προδιάθεση ενός ατόμου για παχυσαρκία. Οι βιοϊατρικοί μηχανικοί μπορούν επίσης να εργαστούν στην ανάπτυξη νέων ιατρικών συσκευών, φορητών τεχνολογιών ή φορητών εφαρμογών που βοηθούν στην παρακολούθηση και διαχείριση παραγόντων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η σωματική δραστηριότητα και η διατροφή [199].

Συνολικά, η συνεργασία μεταξύ βιοϊατρικών μηχανικών και διαφόρων ειδικών στον τομέα της παιδικής παχυσαρκίας μπορεί να οδηγήσει σε μια πιο ολοκληρωμένη και διεπιστημονική προσέγγιση για την κατανόηση των γενετικών παραγόντων και την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την πρόληψη και τη θεραπεία.

Κεφάλαιο 5: Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα για το την Παιδική Παχυσαρκία (Genome-Wide Association Studies-GWAS)[200]

5.1 Μελέτες GWAS στο ΔΜΣ των παιδιών

Τον Ιανουάριο του 2009, δημοσιεύτηκαν οι πρώτες GWAS του ΔΜΣ σε παιδιά [201]. Μια ιντρονική παραλλαγή στο FTO (rs1421085) ήταν το ισχυρότερο σήμα συσχέτισης στο στάδιο ανακάλυψης ($p=4,0 \times 10^{-4}$), το οποίο επικυρώθηκε στο στάδιο αναπαραγωγής ($p=1,9 \times 10^{-8}$) σε 5291 παιδιά από τη Φινλανδία, μετρώντας το ΔΜΣ. Η μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Οκτώβριο του 2011 σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις συσχετίσεις 530 011 μονο-νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single-Nucleotide-Polymorphism-SNPs) με το ΔΜΣ και τη συνολική λιπώδη μάζα, χρησιμοποιώντας 598 Γαλλοκαναδούς εφήβους ως πληθυσμό μελέτης [202]. Ο τόπος (rs7638110) στο MRPS22 βρέθηκε να σχετίζεται με το γονιδίωμα με ΔΜΣ ($p = 4,6 \times 10^{-3}$), και εξηγούσε το 5,2% της κληρονομικότητας του ΔΜΣ. Μια μελέτη που περιελάμβανε 815 παιδιά Ισπανόφωνων δημοσιεύθηκε τον Δεκέμβριο του 2012 [14]. Παρόλο που αυτή η μελέτη διαπίστωσε ότι ορισμένα SNPs δικαιολογούσαν τη σημαντικότητα του γονιδιώματος για τη γλυκόζη νηστείας, την ιντερλευκίνη-6, την κρεατινίνη ούρων και την ορμόνη διέγερσης του θυρεοειδούς, το πιο σημαντικό SNP για το ΔΜΣ ήταν το rs1056513 ($p = 8,3 \times 10^{-6}$). Υπήρχαν δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2013. Τον Ιανουάριο, μια GWAS εντόπισε έναν τόπο πρόσληψης λίπους στο OPRM1 (rs2281617, $p 5.2 \times 10^{-6}$), ο οποίος κωδικοποίησε έναν υποδοχέα που εκφραζόταν στο σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου και είχε αποδειχθεί ότι ρυθμίζει την προτίμηση λίπους σε ζώα σε προηγούμενες μελέτες [203]. Αλλά αυτός ο τόπος είχε μια ενδεικτική επίδραση στον ΔΜΣ ($p = 0,001$) και δεν ήταν σημαντικός σε επίπεδο σημαντικότητας στο επίπεδο γονιδιώματος. Τον Δεκέμβριο, πραγματοποιήθηκε GWAS των z-βαθμολογιών BMI σε πέντε διαφορετικές κοόρτες γονότυπου βάσει ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων από δύο μεγάλα ακαδημαϊκά κέντρα, συμπεριλαμβανομένων 5049 συμμετεχόντων ευρωπαϊκής καταγωγής ηλικίας 2-19 ετών [204]. The 2000, τα διαγράμματα ανάπτυξης από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών χρησιμοποιήθηκαν ως το πρότυπο για τη δημιουργία z-βαθμολογιών BMI. Τα SNPs που σχετίζονται περισσότερο με τις z-βαθμολογίες BMI βρέθηκαν στο FTO (rs8050136, $P_{additive} = 1,43 \times 10^{-7}$:

rs1421085, $P_{recessive} = 8,21 \times 10^{-2}$) και κοντά στο MC4R (rs12964056, $P_{dominant} = 4,96 \times 10^{-6}$) σε προσθετικά, υπολειπόμενα και κυρίαρχα μοντέλα.

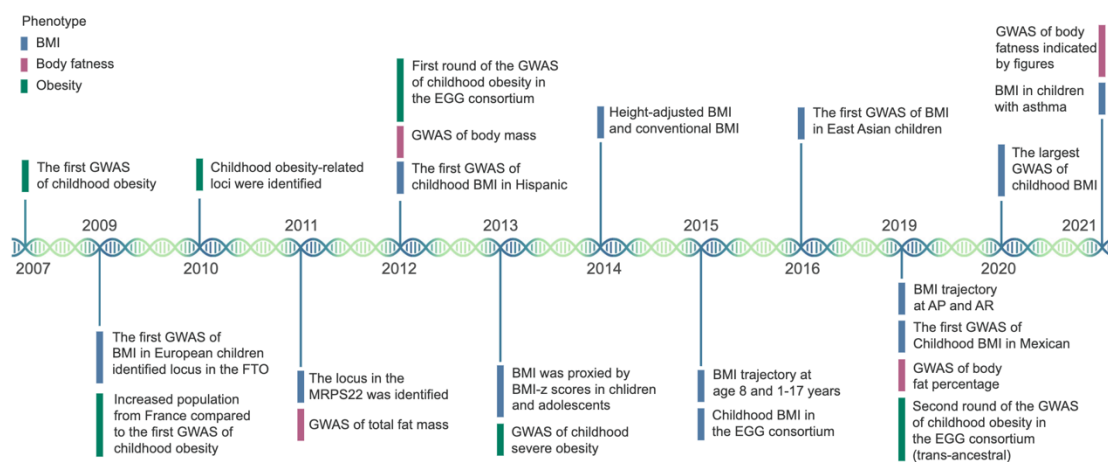
Τον Ιούλιο του 2014 δημοσιεύτηκε μια GWAS ρυθμισμένου ύψους ΔΜΣ ($BMI[x]=\text{βάρους}/\text{ύψους}^x$) βάσει 5809 ευρωπαϊκών παιδιών (μέση ηλικία 9,9 ετών) από την Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) [205]. Η δύναμη x του ύψους είναι συνήθως 2 για να προσδιορίσει το ΔΜΣ για τους ενήλικες. Για τις ηλικίες 8-12 ετών, ο ΔΜΣ ($x = 3,1$) είχε τον χαμηλότερο συντελεστή συσχέτισης με το ύψος, που ήταν μια πιο στενή μέτρηση της παχυσαρκίας ανεξάρτητα από τον χρόνο εφηβείας. Το Rs1558902 ($p = 9,00 \times 10^{-10}$) στο FTO και το rs11676272 ($p = 4,00 \times 10^{-9}$) στο ADCY3 συσχετίστηκαν με το ΔΜΣ ($x = 3,1$) σε επίπεδο σημαντικότητας σε επίπεδο γονιδιώματος. Όταν πραγματοποιήθηκε GWAS για συμβατικό ΔΜΣ ($x = 2$) προσαρμοσμένο ως προς το ύψος, το rs11676272 παρέμεινε σημαντικό σε όλο το γονιδίωμα ($p = 6,00 \times 10^{-9}$). Τον Μάιο του 2015, τέσσερις SNPs βρέθηκαν να έχουν σημαντικές συσχετίσεις σε όλο το γονιδίωμα με το ΔΜΣ σε παιδιά ηλικίας 1-17 ετών με ανάλυση ανακάλυψης ($n = 9377$) στο ALSPAC και στη μελέτη και ανάλυση αντιγραφής της κοόρτης εγκυμοσύνης της Δυτικής Αυστραλίας (Raine) ($n = 3918$) στη κοόρτη γέννησης της Βόρειας Φινλανδίας του 1966 (NFBC1966) [206]. Αυτά τα τέσσερα SNPs $rs11676272$ (ADCY3, $p = 1,12 \times 10^{-10}$), $rs12429545$ (OLFM4/PCDH8P1, $p = 5,58 \times 10^{-9}$), $rs1558902$ (FTO, $p = 1,24 \times 10^{-26}$) και $rs571312$ (MC4R/RPS3AP49, $P = 3,95 \times 10^{-9}$). Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μετα-ανάλυσης της GWAS του παιδικού ΔΜΣ σε 47.541 παιδιά στην Ευρώπη παρουσιάστηκαν τον Νοέμβριο του 2015 [207]. 43 SNPs με $p < 5 \times 10^{-6}$ στο στάδιο της ανακάλυψης δοκιμάστηκαν στο στάδιο της αναπαραγωγής. Τέλος, 15 σημαντικά SNPs (όλα $p > 4,52 \times 10^{-8}$) εντοπίστηκαν στην κοινή ανάλυση. Τον Σεπτέμβριο του 2016 δημοσιεύτηκε η πρώτη GWAS στην ασιατική καταγωγή [208]. Αυτή η GWAS διεξήχθη σε μια κορεατική παιδική κοόρτη (στάδιο ανακάλυψης, $n = 484$, στάδιο αναπαραγωγής, $n = 1548$) και το πιο σημαντικό SNP ήταν $rs10879834$ (KCNC2, $p = 1,81 \times 10^{-7}$). Η μείωση του KCNC2 συσχετίστηκε με τροποποιημένη ηπατική γλυκονογένεση και αυξημένο στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο στον διαβητικό κίνδυνο που προκαλείται από την παχυσαρκία. Παρόμοια με ένα άρθρο το 2015, τον Σεπτέμβριο του 2019 δημοσιεύτηκε μια GWAS που επικεντρώθηκε στις τροχιές του ΔΜΣ [209]. Αυτή η GWAS διαίρεσε την τροχιά ΔΜΣ των υγιών ατόμων σε τρεις περιόδους: (1) ταχεία αύξηση του ΔΜΣ κατά 9 μήνες (αιχμή παχυσαρκίας [AP]). (2) ταχεία μείωση του ΔΜΣ σε ηλικία 5-6 ετών (χρονικό σημείο ανάκαμψης παχυσαρκίας

[AR]). (3) σταθερή αύξηση μέχρι την πρώιμη ενήλικη ζωή. Τα Rs9436303 (LEPR/LEPROT, $p = 8,3 \times 10^{-9}$) και rs10938397 (GNPDA2/PRKRIRP9, $p = 2,9 \times 10^{-8}$) συσχετίστηκαν σημαντικά σε όλο το γονιδίωμα με το BMI-AP και το BMI-AR αντίστοιχα. Μια GWAS του ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας διεξήχθη σε 12 χρονικά σημεία από τη γέννηση έως την ηλικία των 8 ετών με βάση τη Νορβηγική μελέτη κοόρτης για τη μητέρα, τον πατέρα και το παιδί ($n=14.521$), που περιγράφηκε με βάση την ενδιαφέρουσα πτυχή της επίδρασης της παιδικής ηλικίας στο αποτέλεσμα, το οποίο δημοσιεύθηκε τον Οκτώβριο του 2019 [210]. Τα SNPs σε όλο το γονιδίωμα που σχετίζονται σημαντικά με το ΔΜΣ εντοπίστηκαν σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών (rs2767486, LEPR, $p = 2,00 \times 10^{-21}$), 1 έτους (rs13035CY34, $p=AD 7,90 \times 10^{-13}$), 1,5 έτη (rs6842303, LCORL, $p = 7,50 \times 10^{-9}$; rs10487505, LEP, $p = 1,30 \times 10^{-8}$) και 7 έτη (rs9922708, FTO, $p = 2,80 \times 10^{-12}$).

Η GWAS της παιδικής παχυσαρκίας στους Βορειοαμερικανούς δημοσιεύτηκε μετά από ασιατικούς και ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Αρκετοί σημαντικοί τόποι για δύο φαινότυπους, τον ΔΜΣ και το σωματικό λίπος, που ήταν δείκτες παχυσαρκίας εντοπίστηκαν σε 828 Μεξικανά παιδιά ηλικίας 3-16 ετών τον Νοέμβριο του 2019 [211]. Το επίπεδο σημαντικότητας σε επίπεδο γονιδιώματος και το 80% της στατιστικής ισχύος επιτεύχθηκε για συσχετίσεις δύο τόποι στο CERS3 (rs72757283, $p = 2,18 \times 10^{-3}$) και CYP2E1/SPRN (rs72866768, $p = 3,39 \times 10^{-8}$) με ΔΜΣ. Η μεγαλύτερη GWAS παιδικού ΔΜΣ μέχρι σήμερα δημοσιεύτηκε τον Οκτώβριο του 2020, εντοπίζοντας 25 SNPs που έφτασαν σε επίπεδα συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα [212]. Από τα 25 SNPs, τα δύο ήταν νέα και δεν είχαν συσχετιστεί προηγουμένως με ΔΜΣ ούτε σε ενήλικες ούτε σε παιδιά: rs1094647 ($p = 7,20 \times 10^{-10}$) κοντά στο SLC45A3/NUCKS1 και το rs184566112 ($p = 4,24 \times 10^{-8}$) κοντά στο NEDD4L. Εν τω μεταξύ, οι Vogelezang et al. [212] έκαναν μια αναζήτηση των 25 SNPs σε μια μεγάλη GWAS για το ΔΜΣ ενηλίκων, συμπεριλαμβανομένων περίπου 700.000 ατόμων. Βρήκαν ότι 20 (12 πρωτότυπα SNPs και 8 SNPs μεσολάβησης [$r^2 \geq 0,87$]) από τα 25 SNP για ΔΜΣ παιδικής ηλικίας ήταν διαθέσιμα σε GWAS ΔΜΣ ενηλίκων. Και τα 20 SNPs είχαν την ίδια κατεύθυνση επίδρασης σε ενήλικες και παιδιά. Από αυτά, 18 SNPs συσχετίστηκαν επίσης σημαντικά σε όλο το γονιδίωμα με τον ΔΜΣ των ενηλίκων και τα άλλα δύο SNPs, που βρίσκονται κοντά στο SLC45A3 και το METTL15, έδειξαν ενδεικτικά στοιχεία συσχέτισης ($p < 2,1 \times 10^{-6}$). Η πιο πρόσφατη μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος του παιδικού ΔΜΣ δημοσιεύτηκε τον Δεκέμβριο του 2021,

υποδηλώνοντας έναν νέο υπολειπόμενο τόπο ($rs9292139$, $p = 5,01 \times 10^{-3}$) σε όλο το γονιδίωμα που σχετίζεται σημαντικά με το ΔΜΣ σε 892 παιδιά με άσθμα [213].

Συνοπτικά, η παραπάνω GWAS εντόπισε συνολικά 50 τόπους που σχετίζονται με το ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας, από τους οποίους έξι τόποι ($rs1421085$, $rs11676272$, $rs12429545$, $rs571312$, $rs1558902$, $rs543874$) αναφέρθηκαν επανειλημμένα σε διαφορετικές μελέτες. Όταν συγκεντρώσαμε τους 50 τόπους σε ανισορροπία σύνδεσης και τους συγκρίναμε με τιμές p , εντοπίστηκαν 31 μολύβδινα SNP. Αυτό σήμαινε επίσης ότι 19 SNP σε ανισορροπία υψηλής σύνδεσης με SNP μολύβδου αναπαράχθηκαν με επιτυχία.

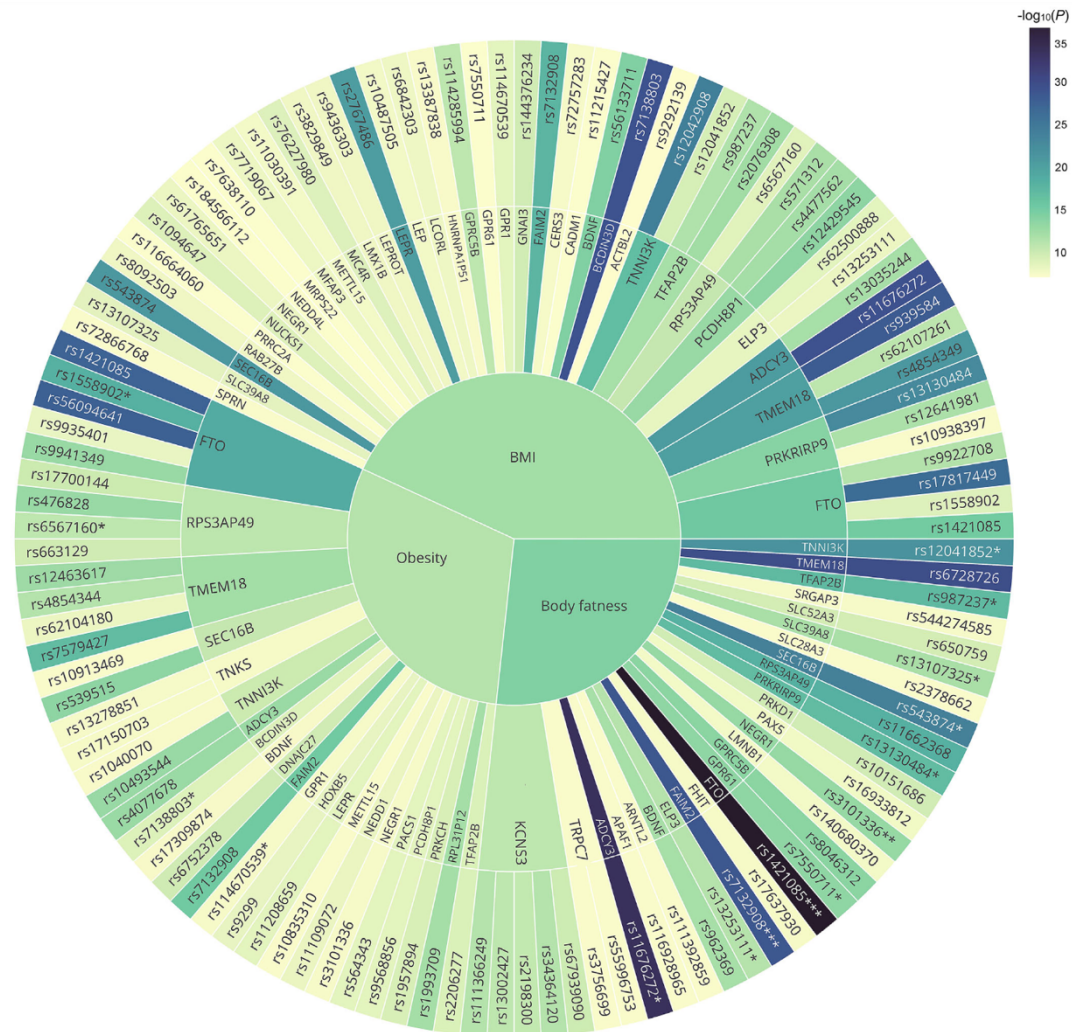


Εικόνα 12: Χρονοδιάγραμμα της ανάπτυξης GWAS για ΔΜΣ στην παιδική ηλικία, λίπος σώματος και παχυσαρκίας τα τελευταία 15 χρόνια [200].

5.2 Μελέτες GWAS για το σωματικό λίπος

Συνολικά, τέσσερις μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα που επικεντρώνονται στο σωματικό λίπος της παιδικής ηλικίας δημοσιεύτηκαν το 2011, το 2012, το 2019 και το 2021 αντίστοιχα [14], [202], [211]. Τρεις από αυτές τις μελέτες επικεντρώθηκαν επίσης στον ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας. Τον Οκτώβριο του 2011 δημοσιεύτηκε ένα GWAS που μέτρησε την ποσότητα και την κατανομή του σωματικού λίπους σε 598 εφήβους χρησιμοποιώντας ανθρωπομετρία, βιοηλεκτρική αντίσταση και απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού [214]. Το $Rs16933812$ ως τόπος στο $PAX5$ έφθασε σε ολόκληρη τη γονιδιακή σημασία για τη συνολική μάζα λίπους ($p = 9,30 \times 10^{-9}$) και υποδηλωτική σημασία για το ΔΜΣ ($p = 5,20 \times 10^{-6}$). Στη GWAS που δημοσιεύτηκε τον Δεκέμβριο του 2012, το πιο σημαντικό SNP για το σωματικό λίπος ήταν το $rs1056513$ στο $INADL$ ($1,59 \times 10^{-7}$) [215]. Τον Νοέμβριο του 2019, μια GWAS του ποσοστού σωματικού λίπους σε 828 παιδιά από το Μεξικό εντόπισε 11 SNPs σε

έξι γονίδια (ANKS1B, ARNTL2, KCNS3, LMNB1, SRGAP3 και TRPC7) που έφτασαν σε γονιδιακή σημασία [211]. Το Φεβρουάριο του 2021, μια GWAS προέβη στη συσχέτιση μεταξύ 10 031 233 SNPs και σωματικού λίπους στην παιδική ηλικία, συμπεριλαμβανομένων 34 401 συμμετεχόντων στις Μελέτες Νοσηλευτών Υγείας I και II (NHS και NHSII) και στη μελέτη παρακολούθησης των επαγγελματιών υγείας (HPFS) στο στάδιο της ανακάλυψης [216]. Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να επιλέξουν το σχήμα από ένα επικυρωμένο εννιαψήφιο σχέδιο που ταίριαζε καλύτερα με το σωματικό τους λίπος στις ηλικίες 5 και 10 ετών. Με βάση αυτή τη μέτρηση, 19 SNPs σε 11 γονίδια συσχετίστηκαν σημαντικά σε όλο το γονιδίωμα με το σωματικό λίπος. Οι Warner et al. έκανε μια έρευνα 19 SNP στην παιδική ηλικία BMI GWAS (που διεξήχθη από τον Felix et al.) από την κοινοπραξία Early Growth Genetics (EGG) για να βρει επικαλυπτόμενα SNP [207], [216]. Δεκατέσσερα από αυτά τα SNPs συσχετίστηκαν σημαντικά σε όλο το γονιδίωμα τόσο με τον ΔΜΣ όσο και με το σωματικό λίπος στα παιδιά.



Εικόνα 13: Το διάγραμμα sunburst των SNPs αντιστοιχείει τα πλησιέστερα γονίδια για κάθε φαινότυπο. Το πιο εσωτερικό στρώμα αντιπροσωπεύει τρεις φαινότυπους. Το μεσαίο στρώμα είναι το πλησιέστερο γονίδιο στα SNPs. Το πιο εξωτερικό στρώμα δείχνει τον αριθμό rsID των SNPs με σημασία συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα [200].

5.3 Μελέτες GWAS για την παιδική παχυσαρκία

Η πρώτη GWAS για την παιδική παχυσαρκία διεξήχθη σε Γερμανούς και δημοσιεύτηκε τον Δεκέμβριο του 2007 [217]. Η μελέτη περιελάμβανε 487 εξαιρετικά παχύσαρκους νεαρούς Γερμανούς ως ομάδα περιπτώσεων (μέσος όρος ηλικίας \pm SD, $14,38 \pm 3,74$ έτη), αλλά ήταν λιγότερο από το ιδανικό ότι η ομάδα ελέγχου ήταν 442 ισχνοί νεαροί ενήλικες Γερμανοί. Αν και αυτή η μελέτη επέλεξε αδύνατα άτομα ως μάρτυρες, λαμβάνοντας υπόψη τα ακραία για την αύξηση της ικανότητας ανίχνευσης γενετικών τόπων δεδομένα, τα αδύνατα άτομα δεν ήταν παιδιά ή έφηβοι αλλά νεαροί ενήλικες (μέση ηλικία \pm SD, $26,07 \pm 5,79$ έτη). Δύο SNPs (rs1121980, $p = 1,13 \times 10^{-7}$, rs9939973, $p = 2,11 \times 10^{-7}$) συνδέθηκαν υποδηλωτικά με την παιδική παχυσαρκία, υποστηρίζοντας τον ρόλο του FTO. Ένα GWAS που δημοσιεύθηκε τον Ιανουάριο του

2009 αξιολόγησε τις εκτιμήσεις επίδρασης των SNPs στην παιδική παχυσαρκία χρησιμοποιώντας Γερμανούς και Γάλλους συμμετέχοντες [201]. Το στάδιο ανακάλυψης αυτής της μελέτης πραγματοποιήθηκε σε 1370 Γαλλικά παιδιά (685 περιπτώσεις, 685 μάρτυρες). Στο στάδιο της αναπαραγωγής, τα γερμανικά δείγματα ήταν όλα παιδιά (377 περιπτώσεις, 731 μάρτυρες), αλλά η ομάδα ελέγχου στα γαλλικά δείγματα (519 περιπτώσεις, 566 μάρτυρες) ήταν νεαροί ενήλικες (μέσος όρος \pm SD, $20,99 \pm 4,47$ έτη). Το Rs1421085 αναγνωρίστηκε ως το πιο συσχετισμένο με την παιδική παχυσαρκία ($p = 1,30 \times 10^{-7}$), αν και δεν έφτασε το επίπεδο σημαντικότητας σε επίπεδο γονιδιώματος. Ωστόσο, το rs1421085 είχε μια σημαντική συσχέτιση σε όλο το γονιδίωμα με το ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας σε αυτή τη μελέτη ($p = 1,9 \times 10^{-8}$) όπως περιγράφηκε στην προηγούμενη ενότητα για το ΔΜΣ παιδικής ηλικίας. Η μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Απρίλιο του 2010 αύξησε το μέγεθος του δείγματος με βάση τους δύο προηγούμενους πληθυσμούς μελέτης (γερμανικά και γαλλικά) και εντόπισε πέντε SNPs στο TNKS/MSRA (rs17150703, $p = 1,85 \times 10^{-8}$, rs13278851, $p = 2,09 \times 10^{-8}$), FTO (rs1558902, $p = 5,00 \times 10^{-19}$; rs9935401, $p = 4,06 \times 10^{-9}$) και MC4R/RPS3AP49 (rs17700144, $p = 6,47 \times 10^{-11}$ παιδική ηλικία) που συσχετίστηκαν σημαντικά με το γονίδιο παχυσαρκίας [218]. Ωστόσο, αυτά τα πέντε SNPs δεν αναπαράχθηκαν στο στάδιο της αναπαραγωγής (Όλα $p > 6,85 \times 10^{-7}$).

Τον Απρίλιο του 2012, υπήρξαν νέες εξελίξεις στην ανακάλυψη των SNPs της παιδικής παχυσαρκίας, αντιμετωπίζοντας προηγούμενους περιορισμούς στην επιλογή της ομάδας ελέγχου [219]. Μια GWAS εντόπισε εννέα SNPs που σχετίζονται με την παχυσαρκία σε παιδιά ηλικίας 2-18 ετών μέσω μιας μετα-ανάλυσης 23 μελετών (8348 περιπτώσεις· 12.401 έλεγχοι). OLFM4/PCDH8P1 (rs9568856, $p = 1,82 \times 10^{-2}$) και στο HOXB5 (rs9299, $p = 3,54 \times 10^{-9}$). Τον Απρίλιο του 2013, διεξήχθη GWAS σε 1509 παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία (>3 SD από τη μέση κατανομή του ΔΜΣ) και 5380 ελέγχους στο στάδιο της ανακάλυψης. Η αξιολόγηση 29 SNPs ($p < 1 \times 10^{-5}$) σε επιπλέον 971 παιδιά με σοβαρή παχυσαρκία και 1990 εντόπισε εννέα SNPs που σχετίζονται με σοβαρή παχυσαρκία και πέντε νέα SNPs σε RPL31P12, PRKCH, LEPR, PACS1 και NEDD1 [220].

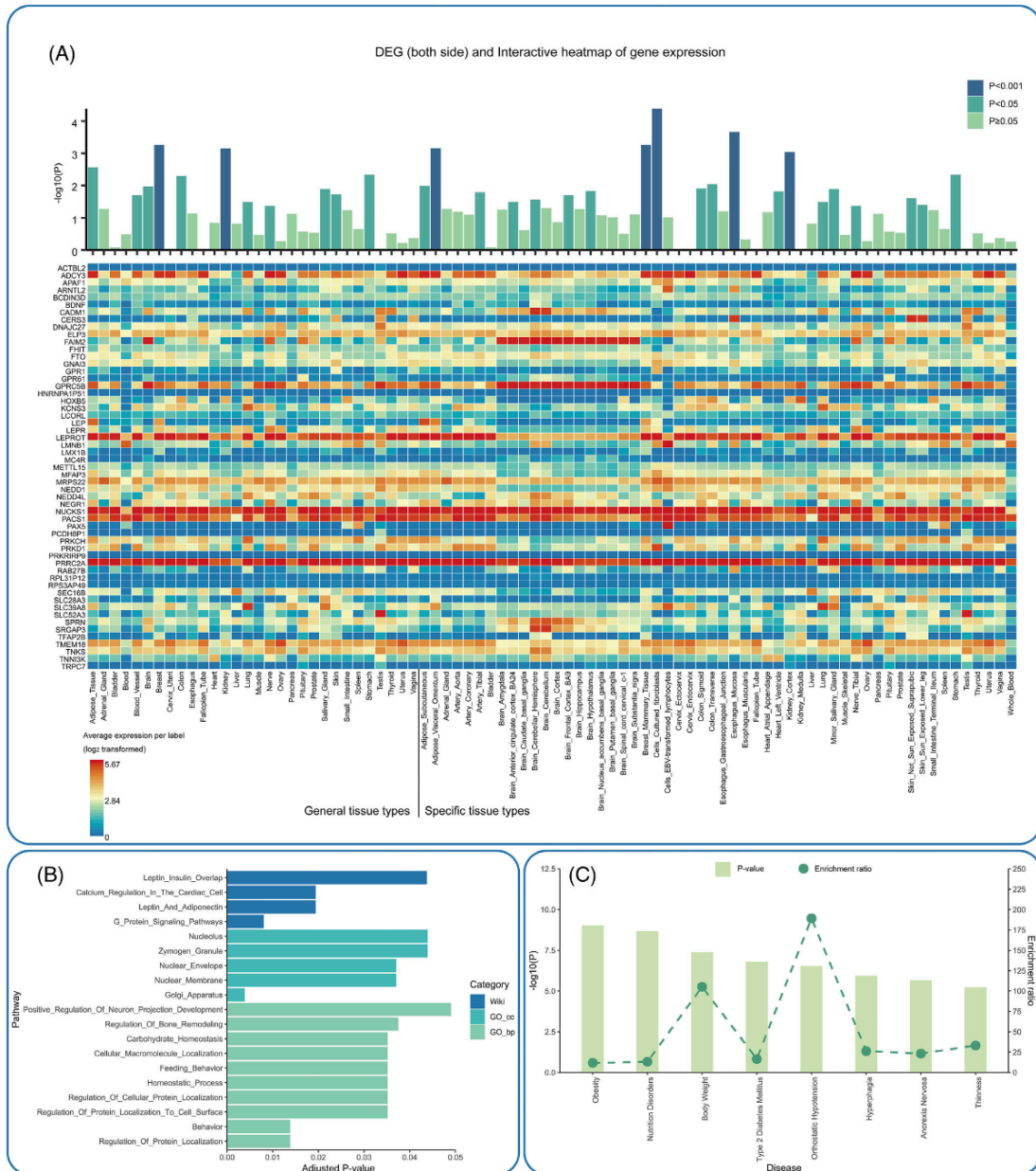
Η πρόσφατη και μεγαλύτερη GWAS για την παιδική παχυσαρκία δημοσιεύθηκε τον Ιούλιο του 2019 [221]. Αυτή είναι μια πολυεθνική μετα-ανάλυση του GWAS που περιλαμβάνει Ευρωπαίους, Ασιάτες, Αφρικανούς και Ισπανόφωνους, η οποία εντόπισε 19 SNPs που αγγίζουν τη σημασία του γονιδιώματος για την υπερπρογονική παιδική παχυσαρκία. Οι σημαντικές συσχετίσεις σε όλο το γονιδίωμα

για τα SNPs με την παιδική παχυσαρκία βρέθηκαν μόνο στην Ευρώπη και ο αριθμός των SNPs ήταν 12. Οι πιο σημαντικοί SNPs στους Ασιατικούς, Αφρικανούς και Ισπανόφωνους πληθυσμούς ήταν οι rs2540031 (ADCY9, $p = 0,015$), rs6567160 (MC4R, $p = 8,66 \times 10^{-5}$) και rs56094641 (FTO, $p = 6,55 \times 10^{-6}$) αντίστοιχα.

5.4 Αναλύσεις εμπλουτισμού των πλησιέστερων γονιδίων

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων εμπλουτισμού φαίνονται στην Εικόνα 14. Οι Zhou et al. [200] οζηανακάλυψαν μερικές σημαντικές διαδρομές εμπλουτισμού σε μονοπάτια γονιδιακής οντολογίας και μονοπάτια Wiki χρησιμοποιώντας τα 55 πλησιέστερα γονίδια. Τα μονοπάτια γονιδιακής οντολογίας περιελάμβαναν 10 βιολογικές διεργασίες και πέντε κυτταρικά συστατικά. Τα μονοπάτια του Wiki περιελάμβαναν μονοπάτια σηματοδότησης πρωτεΐνης G (Padjusted = 0,008), ρύθμιση ασβεστίου στο καρδιακό κύτταρο (Padjusted = 0,019), λεπτή και αδιπονεκτίνη (Padjusted = 0,019) και επικάλυψη ινσουλίνης λεπτίνης (Padjusted = 0,04) (Εικόνα 14B).

Σε 30 γενικούς τύπους ιστών, ο μαστός και ο νεφρός παρουσίασαν σημαντικό εμπλουτισμό στην τιμή $p = 0,0017$ ($p = 0,05/30$) (Εικόνα 14A). Σε 53 συγκεκριμένους τύπους ιστών, το λιπώδη σπλαχνικό ιστό, ο μαστικός ιστός του μαστού, οι ινοβλάστες που καλλιεργήθηκαν με κύτταρα, ο βλεννογόμος του οισοφάγου και ο φλοιός των νεφρών έδειξαν σημαντικό εμπλουτισμό στην τιμή $p = 0,001$ ($p = 0,05/53$). Τα ειδικά για τον ιστό μοτίβα έκφρασης κάθε γονιδίου οπτικοποιήθηκαν ως ένας διαδραστικός χάρτης θερμότητας που βασίζεται σε δεδομένα RNA-seq GTEX v8. Βρήκανε οκτώ σημαντικά εμπλουτισμένες ασθένειες, όπως η παχυσαρκία ($p = 9,36 \times 10^{-10}$), οι διατροφικές διαταραχές ($p = 2,14 \times 10^{-9}$), το σωματικό βάρος ($p = 4,11 \times 10^{-8}$), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ($p = 1,59 \times 10^{-7}$), ορθοστατική υπόταση ($p = 2,91 \times 10^{-7}$), υπερφαγία ($p = 1,15 \times 10^{-6}$), νευρική ανορεξία ($p = 2,15 \times 10^{-6}$) και λεπτότητα ($p = 5,79 \times 10^{-6}$) (Εικόνα 14Γ).



Εικόνα 14: Αποτελέσματα της ανάλυσης εμπλουτισμού σε ιστούς, μονοπάτια και ασθένειες. (A) Το γράφημα ράβδων υποδεικνύει την τιμή p της ανάλυσης εμπλουτισμού 55 πλησιέστερων γονιδίων σε 30 γενικούς και 54 ειδικούς τύπους ιστών από τη βάση δεδομένων GTEx v8. Ο διαδραστικός χάρτης θερμότητας δείχνει την έκφραση κάθε γονιδίου. (B) Το ραβδόγραμμα υποδεικνύει την ανάλυση εμπλουτισμού των μονοπατιών go και των μονοπατιών Wiki. (Γ) Υποδεικνύει τα αποτελέσματα της ανάλυσης εμπλουτισμού της νόσου, με το ραβδόγραμμα να δείχνει την τιμή p και το γραμμικό γράφημα να δείχνει την αναλογία εμπλουτισμού [200].

5.5 Ευκαιρίες και προκλήσεις για μελέτες αντιγραφής

Ο αναδιπλασιασμός ορίστηκε ως η παρουσία περισσότερων από δύο SNPs σε όλο το γονιδίωμα που σχετίζονται σημαντικά με έναν φαινότυπο όταν εξετάζονται τα SNP σε ανισορροπία σύνδεσης. Αναφέρθηκαν στη μελέτη των Zhao et al. [200] 72 κύρια SNPs από 116 SNPs. Αυτό σήμαινε ότι 19, 9 και 16 SNPs για παιδικό ΔΜΣ, σωματικό λίπος και παχυσαρκία αντιγράφηκαν αντίστοιχα. Ο αριθμός των SNPs που

επαναλήφθηκαν σε όλες τις μελέτες ήταν υψηλός. Μερικά SNPs θα μπορούσαν να αντικατασταθούν από τα κύρια SNPs επειδή η πρώιμη GWAS συχνά δεν προσδιόριζε και έχανε μεγάλα τμήματα του γονιδιώματος. Το πρώιμο σύνολο δεδομένων GWAS για την παιδική παχυσαρκία περιελάμβανε 530 011 SNPs, αλλά επεκτάθηκε σε 2 499 691 SNPs σε μια μεταγενέστερη μελέτη [202], [207]. Υπήρχαν διάφοροι λόγοι για τους οποίους δεν αναπαράχθηκαν άλλα SNPs. Το μικρό μέγεθος δείγματος των μελετών αντιγραφής που χρησιμοποιήθηκαν στη GWAS (οι περισσότερες λιγότερο από 10.000) αύξησε την πιθανότητα ψευδώς αρνητικών, και δυνητικά σημαντικοί τόποι απαιτούν μεγαλύτερη στατιστική ισχύ. Εντωμεταξύ, η μετα-ανάλυση της GWAS τυπικά περιλάμβανε όσο το δυνατόν περισσότερες μελέτες στο στάδιο της ανακάλυψης για να έχει τη μεγαλύτερη δύναμη στην ανακάλυψη συσχετισμών. Αυτό επέτρεψε την ανακάλυψη σημαντικών SNPs που είχαν ομοιογενή αποτελέσματα στην πλειονότητα των μελετών. Το αυξημένο μέγεθος δείγματος της GWAS της παιδικής παχυσαρκίας έχει συμβάλει σε νέες ανακαλύψεις που αποδίδονται στη συγκέντρωση σχετικών μεγάλων κοορτών και στο σχηματισμό κοινοπραξιών, όπως η EGG κοινοπραξία.

Η μελλοντική τάση είναι να συμπεριληφθούν δείγματα από παιδιατρικές βιοτράπεζες σε διαφορετικές περιοχές, όπως η μελέτη κοόρτης KOALA και η Bio-bank@VITO [222], [223]. Στη μελέτη κοόρτης KOALA, περισσότερα από 2500 παιδιά που γεννήθηκαν μεταξύ 2001 και 2003 παρακολουθούνται από την εγκυμοσύνη έως την ενηλικίωση. Το αίμα συλλέχθηκε από τα παιδιά σε ηλικίες 1, 2 και 6-7 ετών. Το ύψος, το βάρος, η περίμετρος της μέσης, η λειτουργία των πνευμόνων και η αρτηριακή πίεση μετρήθηκαν για να δοθεί προσοχή στην ανάπτυξη και ανάπτυξη του παιδιού με τα χρόνια. Η μελέτη κοόρτης KOALA διερεύνησε την παιδική παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος, ειδικά την ισορροπία μεταξύ υγιεινής διατροφής και σωματικής δραστηριότητας. Αυτό παρέχει ευκαιρίες και προκλήσεις για μελέτες αντιγραφής. Από τη μία πλευρά, ανεξάρτητοι πληθυσμοί μπορούν να συμπεριληφθούν στο στάδιο της αντιγραφής για την εύρεση αντιγραφόμενων τόπων αυξάνοντας το μέγεθος του δείγματος και τη στατιστική ισχύ. Από την άλλη πλευρά, αυτό καθιστά εφικτή τη διεξαγωγή μιας μεγάλης μετα-ανάλυσης της GWAS που περιλαμβάνει ανεξάρτητους πληθυσμούς. Η GWAS με μεγάλα μεγέθη δείγματος μπορεί να εξηγήσει καλύτερα το ποσοστό διακύμανσης στην παιδική παχυσαρκία σε συγκεκριμένη εθνικότητα. Όπως φαίνεται στην ανασκόπησή των Zhao et al., ο αριθμός των GWAS ποικίλλει ανάλογα με την εθνικότητα. Τα περισσότερα GWAS διεξάγονται σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και ο αριθμός των GWAS σε ασιατικούς και αφρικανικούς πληθυσμούς είναι

περιορισμένος. Οι τρέχουσες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε συγκεκριμένα χρονικά σημεία στην παιδική ή εφηβική ηλικία. Ο διαφορετικός χρόνος έκβασης επηρέασε τα στοιχεία αντιγραφής, καθώς οι γενετικές επιδράσεις του ΔΜΣ ποικίλλουν χρονικά στην παιδική ηλικία [206], [210]. Ορισμένες μελέτες αποκάλυψαν διαφορετικούς γενετικούς παράγοντες που επηρεάζουν την παιδική παχυσαρκία με βάση διαχρονικά δεδομένα. Υπήρξε έλλειψη εξέτασης της επίδρασης των γενετικών χαρακτηριστικών της παιδικής παχυσαρκίας στην παχυσαρκία των ενηλίκων. Μια GWAS δύο σταδίων για την παχυσαρκία στον ίδιο πληθυσμό από την παρακολούθηση της παιδικής ηλικίας έως την ενηλικίωση θα ήταν καινοτόμο. Ένας τέτοιος σχεδιασμός μελέτης θα βοηθούσε να κατανοηθεί εάν οι τόποι για την παιδική παχυσαρκία είναι κοινοί με τους τόπους για την παχυσαρκία των ενηλίκων. Αν και είναι δύσκολο να διεξαχθεί με βάση τις τρέχουσες κοόρτες, μια πιο εφικτή επιλογή είναι η διεξαγωγή αναδρομικών ερευνών για την παιδική παχυσαρκία σε ενήλικες κοόρτες ή προοπτικές έρευνες για την παχυσαρκία ενηλίκων σε παιδιατρικές κοόρτες. Για προγραμματισμένες ή συνεχιζόμενες αναδρομικές μελέτες κοόρτης σε ενήλικες πληθυσμούς, οι αναδρομικές έρευνες μπορούν να λάβουν υπόψη δεδομένα που σχετίζονται με την παιδική παχυσαρκία και τους δείκτες της από αρχεία οικογενειακής ανάπτυξης, αρχεία σχολικών εξετάσεων υγείας και αρχεία ιατρικής περίθαλψης. Αν και αυτό μπορεί να είναι χρονοβόρο και έντασης εργασίας, αυξάνει τις πηγές δεδομένων.

Μια άλλη προαιρετική αναδρομική μέθοδος είναι να ζητηθεί από ενήλικες να επιλέξουν το σχήμα από ένα επικυρωμένο εννιαψήφιο σχέδιο που αντιστοιχεί καλύτερα στο σωματικό τους λίπος στις ηλικίες 5, 10 και 20 ετών, όπως περιγράφεται από τους Warner et al. [216]. Υπάρχουν πολλές συνεχιζόμενες προοπτικές έρευνες παχυσαρκία ενηλίκων σε παιδιατρικές κοόρτες, όπως η μελέτη ABCD και η μελέτη κοόρτης KOALA [224]. Απαιτούνται πολλαπλές μετρήσεις χρονικών σημείων, αλλά η απώλεια της μεροληψίας παρακολούθησης θα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί κατά τη διάρκεια των ερευνών. Όσον αφορά τη στατιστική ανάλυση, η μοντελοποίηση κοινής τροχιάς επιτρέπει τη ομαδοποίηση της κατάστασης παχυσαρκίας των συμμετεχόντων και την εκτίμηση των διαφορετικών τροχιών, με τις πιθανές πιθανότητες (1) μη παχύσαρκων παιδιών και ενηλίκων μη παχύσαρκων. (2) παχύσαρκα παιδιά και ενήλικες μη παχύσαρκοι. (3) μη παχύσαρκα παιδιά και παχύσαρκοι ενήλικες. (4) παχύσαρκα παιδιά και παχύσαρκοι ενήλικες. Συγκεκριμένες μέθοδοι ίσως να αναφέρονται στη GWAS που διεξάγεται από τους Xu et al. με βάση μακροχρόνια δεδομένα [225]. Η GWAS που διεξήχθη από τον Vogelezang εντόπισε 25 SNPs με σημαντικές συσχετίσεις σε όλο το

γονιδίωμα για το ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας, 20 εκ των οποίων βρέθηκαν επίσης στη GWAS ΔΜΣ ενηλίκων [212]. Οι κατευθύνσεις επίδρασης και των 20 SNPs ήταν οι ίδιες σε ενήλικες και παιδιά. Τα μεγέθη επίδρασης αυτών των 20 SNPs στον ΔΜΣ ενηλίκων συσχετίστηκαν σε μεγάλο βαθμό με τα μεγέθη επίδρασης του ΔΜΣ της παιδικής ηλικίας ($r^2 = 0,86$).

Συμπεράσματα-Μελλοντικές Προσεγγίσεις

Συμπερασματικά, η διερεύνηση των γενετικών παραγόντων στην παιδική παχυσαρκία έχει προσφέρει σημαντικές γνώσεις για την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικής και περιβάλλοντος. Καθώς η κατανόηση των γενετικών προδιαθέσεων για την παχυσαρκία βαθαίνει, γίνεται όλο και πιο προφανές ότι η αντιμετώπιση της παιδικής παχυσαρκίας απαιτεί μια πολυεπίπεδη προσέγγιση. Ενώ οι γενετικοί παράγοντες παίζουν κρίσιμο ρόλο, δεν λειτουργούν απομονωμένα. Ο τρόπος ζωής, οι διατροφικές συνήθειες και οι κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες είναι εξίσου σημαντικοί στη διαμόρφωση του τοπίου της παχυσαρκίας.

Τα ευρήματα που συζητήθηκαν σε αυτή τη μελέτη υπογραμμίζουν τη σημασία της πρώιμης παρέμβασης και των εξατομικευμένων στρατηγικών υγειονομικής περίθαλψης. Η αναγνώριση των γενετικών προδιαθέσεων μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη στοχευμένων παρεμβάσεων προσαρμοσμένων στις ατομικές ανάγκες. Επίσης, υπογραμμίζει την ανάγκη για συνεχή έρευνα σε αυτό το πεδίο, ιδιαίτερα στην κατανόηση του τρόπου αλληλεπίδρασης αυτών των γενετικών παραγόντων με περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Προκειμένου να προχωρήσουμε μπροστά, ο δρόμος είναι σαφής: πρέπει να συνεχίσουμε να αναλύουμε τα γενετικά μυστήρια της παχυσαρκίας, παράλληλα με την αντιμετώπιση των περιβαλλοντικών και τρόπου ζωής παραγόντων που συμβάλλουν στη συχνότητά της. Αυτό περιλαμβάνει την προώθηση υγιέστερων χώρων διαβίωσης, τη βελτίωση της πρόσβασης σε θρεπτικά τρόφιμα και την ενθάρρυνση της σωματικής δραστηριότητας από νεαρή ηλικία. Περαιτέρω έρευνα θα πρέπει επίσης να επικεντρωθεί στην ανάπτυξη καινοτόμων ιατρικών θεραπειών και παρεμβάσεων που μπορούν να μετριάσουν τα αποτελέσματα αυτών των γενετικών προδιαθέσεων.

Επιπλέον, υπάρχει επιτακτική ανάγκη για πολιτικές δημόσιας υγείας που αναγνωρίζουν και αντιμετωπίζουν τους γενετικούς παράγοντες της παιδικής παχυσαρκίας. Αυτές οι πολιτικές θα πρέπει να στοχεύουν στη μείωση του στίγματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία και την προώθηση ενός πιο συμπεριληπτικού και υποστηρικτικού περιβάλλοντος για τα παιδιά που πάσχουν από παχυσαρκία και τις οικογένειές τους.

Συνοψίζοντας, οι συλλογικές μας προσπάθειες στην έρευνα, την υγειονομική περίθαλψη και την πολιτική χάραξη πρέπει να συντονιστούν για να αντιμετωπίσουμε την πολυεπίπεδη πρόκληση της παιδικής παχυσαρκίας. Καθώς προχωράμε προς το

μέλλον, είναι ευθύνη μας να διασφαλίσουμε ότι κάθε παιδί, ανεξάρτητα από το γενετικό του υπόβαθρο, έχει την ευκαιρία να ζήσει μια υγιή και ικανοποιητική ζωή.

Βιβλιογραφία

- [1] Y. Wang και H. Lim, 'The Global Childhood Obesity Epidemic and the Association Between Socio-Economic Status and Childhood Obesity', *Int. Rev. Psychiatry*, 2012, doi: 10.3109/09540261.2012.688195.
- [2] K. Sahoo, B. Sahoo, A. Choudhury, N. Y. Sofi, R. Kumar, και A. S. Bhadoria, 'Childhood Obesity: Causes and Consequences', *J. Fam. Med. Prim. Care*, 2015, doi: 10.4103/2249-4863.154628.
- [3] M. Barton, 'Childhood Obesity: A Life-Long Health Risk', *Acta Pharmacol. Sin.*, 2012, doi: 10.1038/aps.2011.204.
- [4] P. Nowicka, 'Dietitians and Exercise Professionals in a Childhood Obesity Treatment Team', *Acta Paediatr.*, 2005, doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02125.x.
- [5] S. Karnik και A. Kanekar, 'Childhood Obesity: A Global Public Health Crisis', 2015, doi: 10.1201/b18227-3.
- [6] S. M. Dharmarajlu, M. Alharbi, M. Almodeer, S. Abdullah, T. Ageel, και S. Abkr, 'Parents' Perception on Childhood Obesity and Its Prevention; A Population-Based Observational Study in Jazan, Saudi Arabia With Intention to Develop Self Instructional Module', *J. Intern. Med. Sci. Art*, 2021, doi: 10.36013/jimsa.v2i1.73.
- [7] W. H. Dietz, 'Therapeutic Strategies in Childhood Obesity', *Horm. Res.*, 1993, doi: 10.1159/000182791.
- [8] M. Brissman, L. Lindberg, A. J. Beamish, C. Marcus, και E. Hagman, 'High Estimated Prevalence of Bariatric Surgery in Young Adults Treated for Pediatric Obesity', *Surg. Obes. Relat. Dis.*, 2021, doi: 10.1016/j.soard.2020.09.017.
- [9] A. Rankin, J. Blood-Siegfried, A. Vorderstrasse, και D. O. Chlebowy, 'Implementation of Childhood Obesity Identification and Prevention Strategies in Primary Care: A Quality Improvement Project', *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2015, doi: 10.1016/j.ijpam.2015.05.002.
- [10] A. Pandita, D. Sharma, D. Pandita, S. Pawar, M. Tariq, και A. Kaul, 'Childhood Obesity: Prevention Is Better Than Cure', *Diabetes Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.*, 2016, doi: 10.2147/dms0.s90783.
- [11] L. Trasande, 'How Much Should We Invest in Preventing Childhood Obesity?', *Health Aff. (Millwood)*, 2010, doi: 10.1377/hlthaff.2009.0691.
- [12] D. E. Wilfley κ.ά., 'Improving Access and Systems of Care for Evidence-based Childhood Obesity Treatment: Conference Key Findings and Next Steps', *Obesity*, 2016, doi: 10.1002/oby.21712.
- [13] K. Silventoinen, B. Rokholm, J. Kaprio, και T. I. A. Sørensen, 'The Genetic and Environmental Influences on Childhood Obesity: A Systematic Review of Twin and Adoption Studies', *Int. J. Obes.*, 2009, doi: 10.1038/ijo.2009.177.
- [14] A. G. Comuzzie κ.ά., 'Novel Genetic Loci Identified for the Pathophysiology

of Childhood Obesity in the Hispanic Population’, *Plos One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0051954.

[15] M. Brandkvist κ.ά., ‘Separating the Genetics of Childhood and Adult Obesity: A Validation Study of Genetic Scores for Body Mass Index in Adolescence and Adulthood in the HUNT Study’, *Hum. Mol. Genet.*, 2020, doi: 10.1093/hmg/ddaa256.

[16] H. F. Tavalire κ.ά., ‘Using a Sibling-Adoption Design to Parse Genetic and Environmental Influences on Children’s Body Mass Index (BMI)’, *Plos One*, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0236261.

[17] M. R. Zandoná, C. N. Sangalli, P. D. Bó Campagnolo, M. R. Vítolo, S. Almeida, και V. S. Mattevi, ‘Validation of Obesity Susceptibility Loci Identified by Genome-wide Association Studies in Early Childhood in South Brazilian Children’, *Pediatr. Obes.*, 2016, doi: 10.1111/ijpo.12113.

[18] A. Morandi κ.ά., ‘Estimation of Newborn Risk for Child or Adolescent Obesity: Lessons From Longitudinal Birth Cohorts’, *Plos One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0049919.

[19] F. Tekola-Ayele, A. Lee, T. Workalemahu, και K. Sánchez-Pozos, ‘Shared Genetic Underpinnings of Childhood Obesity and Adult Cardiometabolic Diseases’, *Hum. Genomics*, 2019, doi: 10.1186/s40246-019-0202-x.

[20] B. Rokholm, C. S. Andersen, και T. I. A. Sørensen, ‘Developmental Origins of Obesity - Genetic and Epigenetic Determinants’, *Open Obes. J.*, 2011, doi: 10.2174/1876823701103010027.

[21] J. A. Tur και J. Martínez, ‘Guide and Advances on Childhood Obesity Determinants: Setting the Research Agenda’, *Obes. Rev.*, 2021, doi: 10.1111/obr.13379.

[22] A. T. Ergür, Ö. Ergür, A. Öktem, και S. Akyildiz, ‘The Genetic Determination of Tendency to Cardiovascular Disease in the Two Bardet Biedl Syndrome Cases’, *Turk. J. Pediatr. Dis.*, 2013, doi: 10.12956/tjpd.2013.3.11.

[23] ‘Global Atlas on Childhood Obesity’, World Obesity Federation. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.worldobesity.org/membersarea/global-atlas-on-childhood-obesity>

[24] A. Horesh, A. M. Tsur, A. Bardugo, και G. Twig, ‘Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood-a Systematic Review’, *Curr. Obes. Rep.*, τ. 10, τχ. 3, σσ. 301–310, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1007/s13679-021-00439-9.

[25] J. H, C. Mi, K. Tk, και J. Am, ‘Addressing psychosocial health in the treatment and care of adolescents with obesity’, *Obes. Silver Spring Md*, τ. 29, τχ. 9, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1002/oby.23194.

[26] H. Jebeile, A. S. Kelly, G. O’Malley, και L. A. Baur, ‘Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment, and management’, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, τ. 10, τχ. 5, σσ. 351–365, Μαΐου 2022, doi: 10.1016/S2213-

8587(22)00047-X.

[27] ‘WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development’. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241547635>

[28] ‘Growth Charts - Homepage’. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm>

[29] X. B κ.ά., ‘International Waist Circumference Percentile Cutoffs for Central Obesity in Children and Adolescents Aged 6 to 18 Years’, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, τ. 105, τχ. 4, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.1210/clinem/dgz195.

[30] I. M, M. N, T. Ji, και H. T, ‘Population-based waist circumference reference values in Japanese children (0-6 years): comparisons with Dutch, Swedish and Turkish preschool children’, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, τ. 34, τχ. 3, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1515/jpem-2020-0418.

[31] ‘Presentation maps’, World Obesity Federation Global Obesity Observatory. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends>

[32] ‘Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults’, *Lancet Lond. Engl.*, τ. 390, τχ. 10113, Δεκεμβρίου 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.

[33] S. A κ.ά., ‘Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries’, *Obes. Facts*, τ. 12, τχ. 2, 2019, doi: 10.1159/000500436.

[34] O. Cl, F. Cd, H. Cm, C. Md, A. Y, και F. Ds, ‘Differences in Obesity Prevalence by Demographics and Urbanization in US Children and Adolescents, 2013-2016’, *JAMA*, τ. 319, τχ. 23, Ιουνίου 2018, doi: 10.1001/jama.2018.5158.

[35] O. Cl κ.ά., ‘Trends in Obesity Prevalence by Race and Hispanic Origin-1999-2000 to 2017-2018’, *JAMA*, τ. 324, τχ. 12, Σεπτεμβρίου 2020, doi: 10.1001/jama.2020.14590.

[36] A.-M. Am, I. I, M.-E. P, και M. La, ‘Consideration of Social Disadvantages for Understanding and Preventing Obesity in Children’, *Front. Public Health*, τ. 8, Αυγούστου 2020, doi: 10.3389/fpubh.2020.00423.

[37] V. Ce και C. C, ‘Socioeconomic Status and Childhood Obesity: a Review of Literature from the Past Decade to Inform Intervention Research’, *Curr. Obes. Rep.*, τ. 9, τχ. 4, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1007/s13679-020-00400-2.

[38] W. Sj κ.ά., ‘Changes in Body Mass Index Among Children and Adolescents During the COVID-19 Pandemic’, *JAMA*, τ. 326, τχ. 14, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1001/jama.2021.15036.

- [39] J. Bp, K. Mk, P. M, B. Z, M. Sl, και F. Ag, ‘COVID-19 and Changes in Child Obesity’, *Pediatrics*, τ. 147, τχ. 5, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1542/peds.2021-050123.
- [40] L. Sj κ.ά., ‘Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2-19 Years - United States, 2018-2020’, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, τ. 70, τχ. 37, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.15585/mmwr.mm7037a3.
- [41] M. Vogel κ.ά., ‘Age- and weight group-specific weight gain patterns in children and adolescents during the 15 years before and during the COVID-19 pandemic’, *Int. J. Obes.*, τ. 46, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιανουαρίου 2022, doi: 10.1038/s41366-021-00968-2.
- [42] J. P κ.ά., ‘Impact of COVID-19 lockdown on activity patterns and weight status among youths in China: the COVID-19 Impact on Lifestyle Change Survey (COINLICS)’, *Int. J. Obes.* 2005, τ. 45, τχ. 3, Μαρτίου 2021, doi: 10.1038/s41366-020-00710-4.
- [43] P. A κ.ά., ‘Effects of COVID-19 Lockdown on Lifestyle Behaviors in Children with Obesity Living in Verona, Italy: A Longitudinal Study’, *Obes. Silver Spring Md*, τ. 28, τχ. 8, Αυγούστου 2020, doi: 10.1002/oby.22861.
- [44] R. J. F. Loos και G. S. H. Yeo, ‘The genetics of obesity: from discovery to biology’, *Nat. Rev. Genet.*, τ. 23, τχ. 2, σσ. 120–133, Φεβρουαρίου 2022, doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
- [45] ‘The Social-Ecological Model: A Framework for Prevention |Violence Prevention|Injury Center|CDC’. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.cdc.gov/violenceprevention/about/social-ecologicalmodel.html>
- [46] ‘Childhood obesity: five facts about the WHO European Region’. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.who.int/europe/news/item/03-03-2023-childhood-obesity--five-facts-about-the-who-european-region>
- [47] T. V. E. Kral και E. M. Rauh, ‘Eating Behaviors of Children in the Context of Their Family Environment’, *Physiol. Behav.*, 2010, doi: 10.1016/j.physbeh.2010.04.031.
- [48] B. Xi κ.ά., ‘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.*, τ. 11, σ. 107, 2010, doi: 10.1186/1471-2350-11-107.
- [49] L. C, M. S, και C. Y, ‘FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis’, *PloS One*, τ. 8, τχ. 11, Νοεμβρίου 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0082133.
- [50] C. Liu, S. Mou, και Y. Cai, ‘FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity Among Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis’, *Plos One*, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0082133.
- [51] A. Moleres κ.ά., ‘Dietary Fatty Acid Distribution Modifies Obesity Risk Linked

to the Rs9939609 Polymorphism of the Fat Mass and Obesity-Associated Gene in a Spanish Case-control Study of Children’, *Br. J. Nutr.*, 2011, doi: 10.1017/s0007114511003424.

[52] R. Liu κ.ά., ‘Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in the UAE reveals novel virus mutation, patterns of co-infection and tissue specific host immune response’, *Sci. Rep.*, τ. 11, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιουλίου 2021, doi: 10.1038/s41598-021-92851-3.

[53] K.-S. Kang, ‘Nutritional Counseling for Obese Children With Obesity-Related Metabolic Abnormalities in Korea’, *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.*, 2017, doi: 10.5223/pghn.2017.20.2.71.

[54] N. Panera, C. Mandato, A. Crudele, S. Bertrando, P. Vajro, και A. Alisi, ‘Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children’, *Front. Endocrinol.*, τ. 13, σ. 1006008, Νοεμβρίου 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.1006008.

[55] ‘Parental Obesity and Risk of Autism Spectrum Disorder’, *Pediatrics*, 2014, doi: 10.1542/peds.2013-3664d.

[56] N. Tinanoff και K. Holt, ‘Introduction to Proceedings of Healthy Futures: Engaging the Oral Health Community in Childhood Obesity Prevention National Conference’, *J. Public Health Dent.*, 2017, doi: 10.1111/jphd.12218.

[57] B. Leppert κ.ά., ‘ADHD Genetic Liability and Physical Health Outcomes - A Two-Sample Mendelian Randomization Study’, 2019, doi: 10.1101/630467.

[58] L. Lingard, ‘Joining a conversation: the problem/gap/hook heuristic’, *Perspect. Med. Educ.*, τ. 4, τχ. 5, σσ. 252–253, Σεπτεμβρίου 2015, doi: 10.1007/S40037-015-0211-Y.

[59] L. Poston και E. L. Boyer, ‘Scholarship Reconsidered: Priorities of the Professoriate’, *Academe*, τ. 78, τχ. 4, σ. 43, 1992, doi: 10.2307/40250362.

[60] S. Cuda κ.ά., ‘Social consequences and genetics for the child with overweight and obesity: An obesity medicine association (OMA) clinical practice statement 2022’, *Obes. Pillars*, τ. 3, σ. 100032, Σεπτεμβρίου 2022, doi: 10.1016/j.obpill.2022.100032.

[61] A. Crinò, D. Fintini, S. Bocchini, και G. Grugni, ‘Obesity management in Prader–Willi syndrome: current perspectives’, *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, τ. 11, σσ. 579–593, Οκτωβρίου 2018, doi: 10.2147/DMSO.S141352.

[62] J. Bohonowych, J. Miller, S. E. McCandless, και T. V. Strong, ‘The Global Prader–Willi Syndrome Registry: Development, Launch, and Early Demographics’, *Genes*, τ. 10, τχ. 9, Art. τχ. 9, Σεπτεμβρίου 2019, doi: 10.3390/genes10090713.

[63] *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: https://books.google.com/books/about/Handbook_of_Clinical_Pediatric_Endocrino.html?hl=el&id=G7dvgevvLVEC

[64] G. Muscogiuri κ.ά., ‘Obesity in Prader–Willi syndrome: physiopathological mechanisms, nutritional and pharmacological approaches’, *J. Endocrinol. Invest.*, τ. 44,

τχ. 10, σσ. 2057–2070, Οκτωβρίου 2021, doi: 10.1007/s40618-021-01574-9.

[65] T. Q κ.ά., ‘Current and emerging therapies for managing hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome: A narrative review’, *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, τ. 21, τχ. 5, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1111/obr.12992.

[66] P. Jsa κ.ά., ‘ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018’, *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.*, τ. 14, τχ. 7, Ιουλίου 2018, doi: 10.1016/j.soard.2018.03.019.

[67] W. K. Chung, ‘An Overview of Mongenic and Syndromic Obesities in Humans’, *Pediatr. Blood Cancer*, τ. 58, τχ. 1, σ. 122, Ιανουαρίου 2012, doi: 10.1002/pbc.23372.

[68] E. Forsythe, J. Kenny, C. Bacchelli, και P. L. Beales, ‘Managing Bardet–Biedl Syndrome—Now and in the Future’, *Front. Pediatr.*, τ. 6, σ. 341380, Φεβρουαρίου 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00023.

[69] H. Rm, G. G, H. Jc, Y. Ja, Y. G, και S. Mw, ‘The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: Phase 3 trial design’, *Contemp. Clin. Trials Commun.*, τ. 22, Μαρτίου 2021, doi: 10.1016/j.conctc.2021.100780.

[70] *Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation - E-Book*. Ημερομηνία πρόσβασης: 18 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: https://books.google.com/books/about/Smith_s_Recognizable_Patterns_of_Human_M.html?hl=en&id=5wEhEAAAQBAJ

[71] S. H. Littleton, R. I. Berkowitz, και S. F. A. Grant, ‘Genetic Determinants of Childhood Obesity’, *Mol. Diagn. Ther.*, τ. 24, τχ. 6, σσ. 653–663, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1007/s40291-020-00496-1.

[72] M. G. Butler κ.ά., ‘Prader–Willi syndrome and early-onset morbid obesity NIH rare disease consortium: A review of natural history study’, *Am. J. Med. Genet. A.*, τ. 176, τχ. 2, σσ. 368–375, Φεβρουαρίου 2018, doi: 10.1002/ajmg.a.38582.

[73] S. B. Cassidy, S. Schwartz, J. L. Miller, και D. J. Driscoll, ‘Prader-Willi syndrome’, *Genet. Med.*, τ. 14, τχ. 1, σσ. 10–26, Ιανουαρίου 2012, doi: 10.1038/gim.0b013e31822bead0.

[74] E. N. Suspitsin και E. N. Imyaniton, ‘Bardet-Biedl Syndrome’, *Mol. Syndromol.*, τ. 7, τχ. 2, σσ. 62–71, 2016, doi: 10.1159/000445491.

[75] E. Geets, M. E. C. Meuwissen, και W. Van Hul, ‘Clinical, molecular genetics and therapeutic aspects of syndromic obesity’, *Clin. Genet.*, τ. 95, τχ. 1, σσ. 23–40, Ιανουαρίου 2019, doi: 10.1111/cge.13367.

[76] D. Valverde, M. Alvarez-Satta, και S. Castro-Sánchez, ‘Alström syndrome: current perspectives’, *Appl. Clin. Genet.*, σ. 171, Ιουλίου 2015, doi: 10.2147/TACG.S56612.

[77] J. D. Marshall κ.ά., ‘Alström Syndrome: Mutation Spectrum of *ALMS1*’, *Hum.*

Mutat., τ. 36, τχ. 7, σσ. 660–668, Ιουλίου 2015, doi: 10.1002/humu.22796.

[78] I. Eneli κ.ά., ‘Tracing the effect of the melanocortin-4 receptor pathway in obesity: study design and methodology of the TEMPO registry’, *Appl. Clin. Genet.*, τ. 12, σ. 87, 2019, doi: 10.2147/TACG.S199092.

[79] I. S. Farooqi, ‘Recent advances: Recent advances in the genetics of severe childhood obesity’, *Arch. Dis. Child.*, τ. 83, τχ. 1, σσ. 31–34, Ιουλίου 2000, doi: 10.1136/adc.83.1.31.

[80] L. Kleinendorst κ.ά., ‘Genetic obesity: next-generation sequencing results of 1230 patients with obesity’, *J. Med. Genet.*, τ. 55, τχ. 9, σσ. 578–586, Σεπτεμβρίου 2018, doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105315.

[81] Y. B. Sohn, ‘Genetic obesity: an update with emerging therapeutic approaches’, *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, τ. 27, τχ. 3, σσ. 169–175, Σεπτεμβρίου 2022, doi: 10.6065/apem.2244188.094.

[82] R. Sa και V. C, ‘Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders’, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, τ. 37, τχ. 3, Σεπτεμβρίου 2008, doi: 10.1016/j.ecl.2008.07.003.

[83] J. Zhao και S. F. A. Grant, ‘Genetics of Childhood Obesity’, *J. Obes.*, τ. 2011, σσ. 1–9, 2011, doi: 10.1155/2011/845148.

[84] S.-J. C κ.ά., ‘Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity’, *Int. J. Obes.* 2005, τ. 44, τχ. 4, Απριλίου 2020, doi: 10.1038/s41366-019-0357-5.

[85] F. Is και O. S, ‘Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity’, *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, τ. 4, τχ. 10, Οκτωβρίου 2008, doi: 10.1038/ncpendmet0966.

[86] S. Dm κ.ά., ‘Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline’, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, τ. 102, τχ. 3, Ιανουαρίου 2017, doi: 10.1210/jc.2016-2573.

[87] M. A, ‘Setmelanotide: First Approval’, *Drugs*, τ. 81, τχ. 3, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1007/s40265-021-01470-9.

[88] C. K κ.ά., ‘Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials’, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, τ. 8, τχ. 12, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.

[89] S. E κ.ά., ‘Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with delayed gastric emptying’, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, τ. 96, τχ. 2, Φεβρουαρίου 2022, doi: 10.1111/cen.14615.

[90] M. K, P. L, και B. Pg, ‘Screening for hormonal, monogenic, and syndromic disorders in obese infants and children’, *Pediatr. Ann.*, τ. 43, τχ. 9, Σεπτεμβρίου 2014, doi: 10.3928/00904481-20140825-08.

- [91] F. Is κ.ά., ‘Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor’, *N. Engl. J. Med.*, τ. 356, τχ. 3, Ιανουαρίου 2007, doi: 10.1056/NEJMoa063988.
- [92] R. M, B. Db, B. E, H. D, και O. M, ‘Obesity, food selectivity, and physical activity in individuals with fragile X syndrome’, *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.*, τ. 115, τχ. 6, Νοεμβρίου 2010, doi: 10.1352/1944-7558-115.6.482.
- [93] P. D, S.-A. Mj, D. Jb, P. La, και H. Rj, ‘New Targeted Treatments for Fragile X Syndrome’, *Curr. Pediatr. Rev.*, τ. 15, τχ. 4, 2019, doi: 10.2174/1573396315666190625110748.
- [94] L. A. Lotta κ.ά., ‘Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity’, *Cell*, τ. 177, τχ. 3, σσ. 597-607.e9, Απριλίου 2019, doi: 10.1016/j.cell.2019.03.044.
- [95] M. K. Crocker και J. A. Yanovski, ‘Pediatric Obesity: Etiology and Treatment’, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, τ. 38, τχ. 3, σσ. 525–548, Σεπτεμβρίου 2009, doi: 10.1016/j.ecl.2009.06.007.
- [96] I. H. Koves και C. Roth, ‘Genetic and Syndromic Causes of Obesity and its Management’, *Indian J. Pediatr.*, τ. 85, τχ. 6, σσ. 478–485, Ιουνίου 2018, doi: 10.1007/s12098-017-2502-2.
- [97] K. T. Nead κ.ά., ‘Contribution of common non-synonymous variants in PCSK1 to body mass index variation and risk of obesity: a systematic review and meta-analysis with evidence from up to 331 175 individuals’, *Hum. Mol. Genet.*, τ. 24, τχ. 12, σσ. 3582–3594, Ιουνίου 2015, doi: 10.1093/hmg/ddv097.
- [98] C. N, P. M, W. Rw, M. A, και L. Rjf, ‘The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population’, *PLoS Med.*, τ. 17, τχ. 7, Ιουλίου 2020, doi: 10.1371/journal.pmed.1003196.
- [99] van der K. Aa κ.ά., ‘Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance’, *Cell*, τ. 176, τχ. 4, Ιουλίου 2019, doi: 10.1016/j.cell.2018.12.009.
- [100] Y. L κ.ά., ‘Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry’, *Hum. Mol. Genet.*, τ. 27, τχ. 20, Οκτωβρίου 2018, doi: 10.1093/hmg/ddy271.
- [101] F. Tm κ.ά., ‘A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity’, *Science*, τ. 316, τχ. 5826, Νοεμβρίου 2007, doi: 10.1126/science.1141634.
- [102] S. A κ.ά., ‘Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits’, *PLoS Genet.*, τ. 3, τχ. 7, Ιουλίου 2007, doi: 10.1371/journal.pgen.0030115.
- [103] C. Je, T. R, W. P, H. Mm, και P. Cn, ‘An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children’, *N. Engl. J. Med.*, τ. 359, τχ. 24, Νοεμβρίου

2008, doi: 10.1056/NEJMoa0803839.

[104] F. Rutters, A. G. Nieuwenhuizen, F. Bouwman, E. Mariman, και M. S. Westerterp-Plantenga, '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.*, τ. 96, τχ. 6, σσ. E939-942, Ιουνίου 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2413.

[105] W. J, C. S, H. Cm, F. Is, O. S, και P. R, 'Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety', *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, τ. 93, τχ. 9, Σεπτεμβρίου 2008, doi: 10.1210/jc.2008-0472.

[106] M. H, R. W, A. G, W. D, M. R, και H. R, 'Rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene and trunk obesity in adolescents', *J. Obes.*, τ. 2011, 2011, doi: 10.1155/2011/186368.

[107] T. Pf, M. Ja, R. Cp, K. Ei, F. M, και R. de M. V. A, 'Influence of FTO (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity', *J. Pediatr. Endocrinol. Metab. JPEM*, Ιουλίου 2020, doi: 10.1515/jpem-2019-0594.

[108] R. Έm κ.ά., 'FTO gene polymorphism and longitudinal changes in nutritional/obesity status in children and adolescents: Schoolchildren's health cohort study', *Eur. J. Pediatr.*, τ. 180, τχ. 11, Νοεμβρίου 2021, doi: 10.1007/s00431-021-04120-0.

[109] P. P. A κ.ά., 'Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity', *J. Pediatr. (Rio J.)*, τ. 92, τχ. 5, Οκτωβρίου 2016, doi: 10.1016/j.jpmed.2015.12.007.

[110] L.-R. G, E.-N. A, S.-D. T, T. Me, F. Jc, και G. M, 'Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry', *Gene*, τ. 754, Μαΐου 2020, doi: 10.1016/j.gene.2020.144840.

[111] M.-B. A κ.ά., 'Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children', *BMC Med. Genet.*, τ. 14, Ιανουαρίου 2013, doi: 10.1186/1471-2350-14-21.

[112] N. Inandiklioğlu και A. Yaşar, 'Association between rs1421085 and rs9939609 Polymorphisms of Fat Mass and Obesity-Associated Gene with High-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglyceride in Obese Turkish Children and Adolescents', *J. Pediatr. Genet.*, τ. 10, τχ. 1, σσ. 9–15, Μαρτίου 2021, doi: 10.1055/s-0040-1713154.

[113] S. A. Dastgheib κ.ά., 'Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children', *Diabetes Metab. Syndr.*, τ. 15, τχ. 5, σ. 102234, 2021, doi: 10.1016/j.dsx.2021.102234.

[114] S. M. Almeida κ.ά., 'Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children', *Endocrine*, τ. 60, τχ. 3, σσ. 466–478, Ιουνίου 2018, doi: 10.1007/s12020-018-1587-3.

- [115] M. M, K. H, Y. M, A. A, F. Ga, και G. M. M, ‘Cytokines and the immune response in obesity-related disorders’, *Adv. Clin. Chem.*, τ. 101, 2021, doi: 10.1016/bs.acc.2020.06.004.
- [116] T. P και W. Is, ‘Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue’, *Br. J. Nutr.*, τ. 92, τχ. 3, Σεπτεμβρίου 2004, doi: 10.1079/bjn20041213.
- [117] P. N, D. C. C, C. A, S. L, N. V, και A. A, ‘Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatokines’, *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, τ. 10, τχ. 3, 2016, doi: 10.1586/17474124.2016.1110485.
- [118] K. Popko κ.ά., ‘Influence of proinflammatory cytokine gene polymorphism on childhood obesity’, *Eur. J. Med. Res.*, τ. 14, τχ. 4, Art. τχ. 4, Δεκεμβρίου 2009, doi: 10.1186/2047-783X-14-S4-59.
- [119] B. E κ.ά., ‘Tumor necrosis factor-alpha--308 G/A polymorphism in obese Caucasians’, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.*, τ. 25, τχ. 4, Απριλίου 2001, doi: 10.1038/sj.ijo.0801576.
- [120] N. H κ.ά., ‘Adipokine Gene Single-Nucleotide Polymorphisms in Portuguese Obese Adolescents: Associations with Plasma Concentrations of Adiponectin, Resistin, IL-6, IL-1β, and TNF-α’, *Child. Obes. Print*, τ. 12, τχ. 4, Αυγούστου 2016, doi: 10.1089/chi.2015.0235.
- [121] C. Mărginean, C. Mărginean, M. Iancu, V. Moldovan, L. Meliț, και C. Bănescu, ‘The impact of TNF-α 308G>A gene polymorphism on children’s overweight risk and an assessment of biochemical variables: A cross-sectional single-center experience.’, *Pediatr. Neonatol.*, 2019, Ημερομηνία πρόσβασης: 19 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-impact-of-TNF-%CE%B1-308G%3EA-gene-polymorphism-on-and-M%C4%83rginean-M%C7%8Erginean/63d46f3dc823b253dba10309bef43f978764df8e>
- [122] M. Co, M. C, και M. Le, ‘New Insights Regarding Genetic Aspects of Childhood Obesity: A Minireview’, *Front. Pediatr.*, τ. 6, Απριλίου 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00271.
- [123] O. M. Ibrahim κ.ά., ‘Influence of Interleukin-6 (174G/C) Gene Polymorphism on Obesity in Egyptian Children’, *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, τ. 5, τχ. 7, σ. 831, Δεκεμβρίου 2017, doi: 10.3889/oamjms.2017.175.
- [124] K. Av κ.ά., ‘Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood’, *Cell*, τ. 177, τχ. 3, Απριλίου 2019, doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
- [125] W. Et κ.ά., ‘A Genome-Wide Association Study of Childhood Body Fatness’, *Obes. Silver Spring Md*, τ. 29, τχ. 2, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1002/oby.23070.
- [126] S. Villicaña και J. T. Bell, ‘Genetic impacts on DNA methylation: research findings and future perspectives’, *Genome Biol.*, τ. 22, τχ. 1, Art. τχ. 1, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1186/s13059-021-02347-6.
- [127] ‘MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP

rs17782313 near MC4R from meta-analysis - PubMed'. Ημερομηνία πρόσβασης: 19 Νοέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926527/>

[128] G.-A. M κ.ά., 'Passive and active DNA methylation and the interplay with genetic variation in gene regulation', *eLife*, τ. 2, Απριλίου 2013, doi: 10.7554/eLife.00523.

[129] M. J. Jones, A. P. Fejes, και M. S. Kobor, 'DNA methylation, genotype and gene expression: who is driving and who is along for the ride?', *Genome Biol.*, τ. 14, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2013, doi: 10.1186/gb-2013-14-7-126.

[130] J. P. Bradfield κ.ά., 'A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity', *Hum. Mol. Genet.*, τ. 28, τχ. 19, σσ. 3327–3338, Οκτωβρίου 2019, doi: 10.1093/hmg/ddz161.

[131] M. V. C. Greenberg και D. Bourc'his, 'The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease', *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, τ. 20, τχ. 10, Art. τχ. 10, Οκτωβρίου 2019, doi: 10.1038/s41580-019-0159-6.

[132] A. J. Bannister και T. Kouzarides, 'Regulation of chromatin by histone modifications', *Cell Res.*, τ. 21, τχ. 3, Art. τχ. 3, Μαρτίου 2011, doi: 10.1038/cr.2011.22.

[133] G. H, I. Nt, W. Js, και B. Dp, 'Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels', *Nature*, τ. 466, τχ. 7308, Δεκεμβρίου 2010, doi: 10.1038/nature09267.

[134] K. F και M. Jt, 'Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs', *Cell*, τ. 172, τχ. 3, Ιανουαρίου 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.01.011.

[135] M. Am, 'An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions', *Int. J. Mol. Sci.*, τ. 23, τχ. 3, Ιανουαρίου 2022, doi: 10.3390/ijms23031341.

[136] A. R, R. O, H. E, N. Ts, V. P, και P. M, 'Perspectives and challenges of epigenetic determinants of childhood obesity: A systematic review', *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, τ. 23 Suppl 1, Ιανουαρίου 2022, doi: 10.1111/obr.13389.

[137] N. Robinson κ.ά., 'Childhood DNA methylation as a marker of early life rapid weight gain and subsequent overweight', *Clin. Epigenetics*, τ. 13, τχ. 1, Art. τχ. 1, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1186/s13148-020-00952-z.

[138] X. X κ.ά., 'A genome-wide methylation study on obesity: differential variability and differential methylation', *Epigenetics*, τ. 8, τχ. 5, Δεκεμβρίου 2013, doi: 10.4161/epi.24506.

[139] S.-B. S κ.ά., 'DNA methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study', *Epigenetics*, τ. 12, τχ. 10, 2017, doi: 10.1080/15592294.2017.1363951.

- [140] L. Mk και B. B, 'Transgenerational effects of obesogens', *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, τ. 125 Suppl 3, τχ. Suppl 3, Αυγούστου 2019, doi: 10.1111/bcpt.13214.
- [141] N. Mohajer, E. M. Joloya, J. Seo, T. Shioda, και B. Blumberg, 'Epigenetic Transgenerational Inheritance of the Effects of Obesogen Exposure', *Front. Endocrinol.*, τ. 12, σ. 787580, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.787580.
- [142] O. Jo, M. Gh, Q. E, B. Y, B. Ki, και S. C, 'Epigenetic signatures associated with maternal body mass index or gestational weight gain: a systematic review', *J. Dev. Orig. Health Dis.*, τ. 12, τχ. 3, Ιουνίου 2021, doi: 10.1017/S2040174420000811.
- [143] O. Xh, Z. Cc, και S. Sc, 'Effects of obesity and diabetes on the epigenetic modification of mammalian gametes', *J. Cell. Physiol.*, τ. 234, τχ. 6, Ιουνίου 2019, doi: 10.1002/jcp.27847.
- [144] M.-J. Wang κ.ά., 'Insulin-like growth factor 2 is a key mitogen driving liver repopulation in mice', *Cell Death Dis.*, τ. 9, τχ. 2, Art. τχ. 2, Ιανουαρίου 2018, doi: 10.1038/s41419-017-0186-1.
- [145] G. T κ.ά., 'H19 lncRNA Promotes Skeletal Muscle Insulin Sensitivity in Part by Targeting AMPK', *Diabetes*, τ. 67, τχ. 11, Νοεμβρίου 2018, doi: 10.2337/db18-0370.
- [146] Y.-J. Hou, C.-C. Zhu, X. Duan, H.-L. Liu, Q. Wang, και S.-C. Sun, 'Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice', *Sci. Rep.*, τ. 6, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιανουαρίου 2016, doi: 10.1038/srep18858.
- [147] H. L κ.ά., 'Embryonic defects induced by maternal obesity in mice derive from Stella insufficiency in oocytes', *Nat. Genet.*, τ. 50, τχ. 3, Μαρτίου 2018, doi: 10.1038/s41588-018-0055-6.
- [148] G. Raad, M. Hazzouri, S. Bottini, M. Trabucchi, J. Azoury, και V. Grandjean, 'Paternal obesity: how bad is it for sperm quality and progeny health?', *Basic Clin. Androl.*, τ. 27, 2017, doi: 10.1186/s12610-017-0064-9.
- [149] I. Lrh, B. St, L. S, και N. Al, 'DNA methylation in epigenetic inheritance of metabolic diseases through the male germ line', *J. Mol. Endocrinol.*, τ. 60, τχ. 2, Φεβρουαρίου 2018, doi: 10.1530/JME-17-0189.
- [150] S. A κ.ά., 'Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: Results from the TIEGER study', *Clin. Epigenetics*, τ. 8, Ιουνίου 2016, doi: 10.1186/s13148-016-0217-2.
- [151] S. Keyhan κ.ά., 'Male obesity impacts DNA methylation reprogramming in sperm', *Clin. Epigenetics*, τ. 13, τχ. 1, Art. τχ. 1, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1186/s13148-020-00997-0.
- [152] K. Lk, B. St, και N. Al, 'The influence of paternal diet on sncRNA-mediated epigenetic inheritance', *Mol. Genet. Genomics MGG*, τ. 294, τχ. 1, Φεβρουαρίου 2019, doi: 10.1007/s00438-018-1492-8.

- [153] M. Hutny, J. Hofman, A. Zachurzok, και P. Matusik, ‘MicroRNAs as the promising markers of comorbidities in childhood obesity—A systematic review’, *Pediatr. Obes.*, τ. 17, τχ. 6, Ιουνίου 2022, doi: 10.1111/ijpo.12880.
- [154] J. C και G. X, ‘The clinical potential of circulating microRNAs in obesity’, *Nat. Rev. Endocrinol.*, τ. 15, τχ. 12, Δεκεμβρίου 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0260-0.
- [155] P. López κ.ά., ‘miR-155 and miR-122 Expression of Spermatozoa in Obese Subjects’, *Front. Genet.*, τ. 9, 2018, doi: 10.3389/fgene.2018.00175.
- [156] B. S, H. J, de V. B, και E. G, ‘Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions’, *Curr. Vasc. Pharmacol.*, τ. 19, τχ. 2, 2021, doi: 10.2174/1570161118666200616144512.
- [157] C. P, V.-P. A, και M.-G. G, ‘Obesity and pregnancy, the perfect metabolic storm’, *Eur. J. Clin. Nutr.*, τ. 75, τχ. 12, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1038/s41430-021-00914-5.
- [158] J. Br κ.ά., ‘DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis’, *Am. J. Hum. Genet.*, τ. 98, τχ. 4, Ιουλίου 2016, doi: 10.1016/j.ajhg.2016.02.019.
- [159] G. C. Sharp κ.ά., ‘Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium’, *Hum. Mol. Genet.*, τ. 26, τχ. 20, σ. 4067, Οκτωβρίου 2017, doi: 10.1093/hmg/ddx290.
- [160] K. Lk κ.ά., ‘Meta-analysis of epigenome-wide association studies in neonates reveals widespread differential DNA methylation associated with birthweight’, *Nat. Commun.*, τ. 10, τχ. 1, Απριλίου 2019, doi: 10.1038/s41467-019-09671-3.
- [161] E. Chavira-Suárez κ.ά., ‘Influence of pre-pregnancy body mass index (p-BMI) and gestational weight gain (GWG) on DNA methylation and protein expression of obesogenic genes in umbilical vein’, *PLOS ONE*, τ. 14, τχ. 12, σ. e0226010, Νοεμβρίου 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0226010.
- [162] H. Cg κ.ά., ‘Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Newborn DNA Methylation: Findings From the Pregnancy and Childhood Epigenetics Consortium’, *Diabetes Care*, τ. 43, τχ. 1, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.2337/dc19-0524.
- [163] M. Canouil κ.ά., ‘Epigenome-Wide Association Study Reveals Methylation Loci Associated With Offspring Gestational Diabetes Mellitus Exposure and Maternal Methylation’, *Diabetes Care*, τ. 44, τχ. 9, σ. 1992, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.2337/dc20-2960.
- [164] H. Mf κ.ά., ‘Interplay of Placental DNA Methylation and Maternal Insulin Sensitivity in Pregnancy’, *Diabetes*, τ. 69, τχ. 3, Μαρτίου 2020, doi: 10.2337/db19-0798.
- [165] G. O κ.ά., ‘Prenatal Particulate Air Pollution and DNA Methylation in Newborns: An Epigenome-Wide Meta-Analysis’, *Environ. Health Perspect.*, τ. 127, τχ.

5, Δεκεμβρίου 2019, doi: 10.1289/EHP4522.

[166] G.-P. N κ.ά., ‘Changes in PPAR- γ Expression Are Associated with microRNA Profiles during Fetal Programming due to Maternal Overweight and Obesity’, *Gynecol. Obstet. Invest.*, τ. 86, τχ. 5, 2021, doi: 10.1159/000517116.

[167] A. Sasaki, K. E. Murphy, L. Briollais, P. O. McGowan, και S. G. Matthews, ‘DNA methylation profiles in the blood of newborn term infants born to mothers with obesity’, *PLOS ONE*, τ. 17, τχ. 5, σ. e0267946, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0267946.

[168] A. Vourdoumpa, G. Paltoglou, και E. Charmandari, ‘The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review’, *Nutrients*, τ. 15, τχ. 6, σ. 1416, Μαρτίου 2023, doi: 10.3390/nu15061416.

[169] A. D. Baxevanis, G. D. Bader, και D. S. Wishart, *Bioinformatics*. John Wiley & Sons, 2020.

[170] A. Gasmi, ‘Machine Learning and Bioinformatics for Diagnosis Analysis of Obesity Spectrum Disorders’.

[171] H. Joshi, B. Vastrad, N. Joshi, C. Vastrad, A. Tengli, και I. Kotturshetti, ‘Identification of Key Pathways and Genes in Obesity Using Bioinformatics Analysis and Molecular Docking Studies’, *Front. Endocrinol.*, τ. 12, 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.628907.

[172] R. Hammond κ.ά., ‘Predicting childhood obesity using electronic health records and publicly available data’, *PLoS ONE*, τ. 14, τχ. 4, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0215571.

[173] B. C και F. D, ‘Risk factors for childhood obesity: a data analysis of the Welsh Health Survey’, *Nurs. Child. Young People*, τ. 29, τχ. 6, Οκτωβρίου 2017, doi: 10.7748/ncyp.2017.e855.

[174] S. Choudhuri και M. Kotewicz, *Bioinformatics for beginners: genes, genomes, molecular evolution, databases, and analytical tools*. Amsterdam; Boston: Elsevier/AP, 2014.

[175] Z. Musliji, A. Pollozhani, K. Lisichkov, M. Deligios, και Z. Popovski, ‘Comparative analysis of genes associated with obesity in humans using bioinformatic data and tools’, *Balk. J. Med. Genet.*, τ. 24, τχ. 1, σσ. 35–40, Ιουλίου 2021, doi: 10.2478/bjmg-2021-0012.

[176] H. Alqaderi κ.ά., ‘Salivary Biomarkers as Predictors of Obesity and Intermediate Hyperglycemia in Adolescents’, *Front. Public Health*, τ. 10, 2022, doi: 10.3389/fpubh.2022.800373.

[177] X. Han κ.ά., ‘Obesity-related biomarkers underlie a shared genetic architecture between childhood body mass index and childhood asthma’, *Commun. Biol.*, τ. 5, τχ. 1, σ. 1098, Οκτωβρίου 2022, doi: 10.1038/s42003-022-04070-9.

[178] M. S. Mihuta κ.ά., ‘Unveiling the Silent Danger of Childhood Obesity: Non-

Invasive Biomarkers Such as Carotid Intima-Media Thickness, Arterial Stiffness Surrogate Markers, and Blood Pressure Are Useful in Detecting Early Vascular Alterations in Obese Children’, *Biomedicines*, τ. 11, τχ. 7, Art. τχ. 7, Ιουλίου 2023, doi: 10.3390/biomedicines11071841.

[179] L. L. Yanes Cardozo και D. G. Romero, ‘Novel biomarkers of childhood and adolescent obesity’, *Hypertens. Res.*, τ. 44, τχ. 8, Art. τχ. 8, Αυγούστου 2021, doi: 10.1038/s41440-021-00651-z.

[180] N. M. Varda, M. Medved, και L. Ojsteršek, ‘The associations between some biological markers, obesity, and cardiovascular risk in Slovenian children and adolescents’, *BMC Pediatr.*, τ. 20, τχ. 1, Art. τχ. 1, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1186/s12887-020-1978-5.

[181] W. S. Garver κ.ά., ‘The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients’, *Genes Nutr.*, τ. 8, τχ. 3, σσ. 271–287, Μαΐου 2013, doi: 10.1007/s12263-013-0339-5.

[182] H. Lim, H. Lee, και J. Kim, ‘A prediction model for childhood obesity risk using the machine learning method: a panel study on Korean children’, *Sci. Rep.*, τ. 13, τχ. 1, Art. τχ. 1, Ιουνίου 2023, doi: 10.1038/s41598-023-37171-4.

[183] C. Bouchard, ‘Childhood obesity: are genetic differences involved?’, *Am. J. Clin. Nutr.*, τ. 89, τχ. 5, σσ. 1494S–1501S, Μαΐου 2009, doi: 10.3945/ajcn.2009.27113C.

[184] E. Burch, ‘Nutrigenomics and Development: Childhood Obesity Susceptibility Genes and their Impact on Dietary Behavior and Nutrient Intake’, στο *Nutrigenomics and the Brain*, Springer, Singapore, 2022, σσ. 135–143. doi: 10.1007/978-981-16-9205-5_10.

[185] M. Doo και Y. Kim, ‘Obesity: Interactions of Genome and Nutrients Intake’, *Prev. Nutr. Food Sci.*, τ. 20, τχ. 1, σ. 1, Μαρτίου 2015, doi: 10.3746/pnf.2015.20.1.1.

[186] A. Vourdoumpa, G. Paltoglou, και E. Charmandari, ‘The Genetic Basis of Childhood Obesity: A Systematic Review’, *Nutrients*, τ. 15, τχ. 6, σ. 1416, Μαρτίου 2023, doi: 10.3390/nu15061416.

[187] ‘What is Pediatric Engineering?’, School of Biomedical Engineering, Science and Health Systems. Ημερομηνία πρόσβασης: 4 Δεκέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <https://drexel.edu/biomed/research-and-design/pediatric-engineering/>

[188] R. Rashmi, S. Umapathy, και P. T. Krishnan, ‘Thermal imaging method to evaluate childhood obesity based on machine learning techniques’, *Int. J. Imaging Syst. Technol.*, τ. 31, τχ. 3, σσ. 1752–1768, Σεπτεμβρίου 2021, doi: 10.1002/ima.22572.

[189] S. M, L. A, O. Cg, και W. N, ‘Simple tests for the diagnosis of childhood obesity: a systematic review and meta-analysis’, *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, τ. 17, τχ. 12, Δεκεμβρίου 2016, doi: 10.1111/obr.12462.

[190] M.-G. P κ.ά., ‘A systematic review on biomechanical characteristics of walking

in children and adolescents with overweight/obesity: Possible implications for the development of musculoskeletal disorders’, *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.*, τ. 20, τχ. 7, Ιουλίου 2019, doi: 10.1111/obr.12848.

[191] K. Bowen-Jallow κ.ά., ‘Wearable Activity Tracking Device Use in an Adolescent Weight Management Clinic: A Randomized Controlled Pilot Trial’, *J. Obes.*, τ. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/7625034.

[192] W. Wang, J. Cheng, W. Song, και Y. Shen, ‘The Effectiveness of Wearable Devices as Physical Activity Interventions for Preventing and Treating Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-analysis’, *JMIR MHealth UHealth*, τ. 10, τχ. 4, Απριλίου 2022, doi: 10.2196/32435.

[193] C. S. González-González, N. Gómez del Río, P. A. Toledo-Delgado, και F. J. García-Peñalvo, ‘Active Game-Based Solutions for the Treatment of Childhood Obesity’, *Sensors*, τ. 21, τχ. 4, Art. τχ. 4, Ιανουαρίου 2021, doi: 10.3390/s21041266.

[194] N. Gómez-del-Río, C. S. González-González, P. A. Toledo-Delgado, V. Muñoz-Cruz, και F. García-Peñalvo, ‘Health Promotion for Childhood Obesity: An Approach Based on Self-Tracking of Data’, *Sensors*, τ. 20, τχ. 13, Art. τχ. 13, Ιανουαρίου 2020, doi: 10.3390/s20133778.

[195] K. Sabina, ‘The Effects of Wearable Fitness Devices on Pediatric Obesity: An Integrative Literature Review’.

[196] C. Lam κ.ά., ‘Internet of things–Enabled technologies as an intervention for childhood obesity: A systematic review’, *PLOS Digit. Health*, τ. 1, τχ. 4, σ. e0000024, Απριλίου 2022, doi: 10.1371/journal.pdig.0000024.

[197] S. Abd Rahman, ‘A systems biology approach towards child obesity and obesity-related diseases: integration of clinical, genetic, hormonal and NMR metabolomic factors’, PhD Thesis, The University of Queensland, 2015. doi: 10.14264/uql.2015.734.

[198] ‘Systems biology approach identifies key genes and related pathways in childhood obesity’, *Gene*, τ. 830, σ. 146512, Ιουλίου 2022, doi: 10.1016/j.gene.2022.146512.

[199] D. Crispim, F. M. Pellenz, και T. S. Assmann, ‘Identification of Key Genes and Pathways for Childhood Obesity Using System Biology Approach Based on Comprehensive Gene Information’, *J. Endocr. Soc.*, τ. 5, τχ. Supplement_1, σσ. A49–A50, Μαΐου 2021, doi: 10.1210/jendso/bvab048.098.

[200] F. Zhou, G. Tian, Y. Cui, S. He, και Y. Yan, ‘Development of genome-wide association studies on childhood obesity and its indicators: A scoping review and enrichment analysis’, *Pediatr. Obes.*, τ. 18, τχ. 12, σ. e13077, Δεκεμβρίου 2023, doi: 10.1111/ijpo.13077.

[201] M. D κ.ά., ‘Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations’, *Nat. Genet.*, τ. 41, τχ. 2, Φεβρουαρίου 2009, doi: 10.1038/ng.301.

- [202] M. Mg κ.ά., ‘Genome-wide scan for loci of adolescent obesity and their relationship with blood pressure’, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, τ. 97, τχ. 1, Ιανουαρίου 2012, doi: 10.1210/jc.2011-1801.
- [203] H. A κ.ά., ‘Opioid receptor mu 1 gene, fat intake and obesity in adolescence’, *Mol. Psychiatry*, τ. 19, τχ. 1, Ιανουαρίου 2014, doi: 10.1038/mp.2012.179.
- [204] B. Namjou κ.ά., ‘EMR-linked GWAS study: investigation of variation landscape of loci for body mass index in children’, *Front. Genet.*, τ. 4, σ. 68876, Δεκεμβρίου 2013, doi: 10.3389/fgene.2013.00268.
- [205] S. E κ.ά., ‘Genome-wide association study of height-adjusted BMI in childhood identifies functional variant in ADCY3’, *Obes. Silver Spring Md*, τ. 22, τχ. 10, Οκτωβρίου 2014, doi: 10.1002/oby.20840.
- [206] W. Nm κ.ά., ‘A genome-wide association study of body mass index across early life and childhood’, *Int. J. Epidemiol.*, τ. 44, τχ. 2, Απριλίου 2015, doi: 10.1093/ije/dyv077.
- [207] F. Jf κ.ά., ‘Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index’, *Hum. Mol. Genet.*, τ. 25, τχ. 2, Ιανουαρίου 2016, doi: 10.1093/hmg/ddv472.
- [208] H. Jy κ.ά., ‘An integrative study identifies KCNC2 as a novel predisposing factor for childhood obesity and the risk of diabetes in the Korean population’, *Sci. Rep.*, τ. 6, Σεπτεμβρίου 2016, doi: 10.1038/srep33043.
- [209] C. A. A κ.ά., ‘GWAS on longitudinal growth traits reveals different genetic factors influencing infant, child, and adult BMI’, *Sci. Adv.*, τ. 5, τχ. 9, Απριλίου 2019, doi: 10.1126/sciadv.aaw3095.
- [210] Ø. Helgeland κ.ά., ‘Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth’, *Nat. Commun.*, τ. 10, τχ. 1, Art. τχ. 1, Οκτωβρίου 2019, doi: 10.1038/s41467-019-12308-0.
- [211] C.-U. P κ.ά., ‘Genome-Wide Association Study of Body Mass Index and Body Fat in Mexican-Mestizo Children’, *Genes*, τ. 10, τχ. 11, Νοεμβρίου 2019, doi: 10.3390/genes10110945.
- [212] V. S κ.ά., ‘Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits’, *PLoS Genet.*, τ. 16, τχ. 10, Δεκεμβρίου 2020, doi: 10.1371/journal.pgen.1008718.
- [213] S. Lee κ.ά., ‘Novel recessive locus for body mass index in childhood asthma’, *Thorax*, τ. 76, τχ. 12, σσ. 1227–1230, Δεκεμβρίου 2021, doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215742.
- [214] P. Z κ.ά., ‘Genes, maternal smoking, and the offspring brain and body during adolescence: design of the Saguenay Youth Study’, *Hum. Brain Mapp.*, τ. 28, τχ. 6, Ιουνίου 2007, doi: 10.1002/hbm.20402.
- [215] A. G. Comuzzie κ.ά., ‘Novel Genetic Loci Identified for the Pathophysiology

of Childhood Obesity in the Hispanic Population’, *PLOS ONE*, τ. 7, τχ. 12, σ. e51954, Νοεμβρίου 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0051954.

[216] E. T. Warner κ.ά., ‘A Genome-Wide Association Study of Childhood Body Fatness’, *Obes. Silver Spring Md*, τ. 29, τχ. 2, σ. 446, Φεβρουαρίου 2021, doi: 10.1002/oby.23070.

[217] H. A κ.ά., ‘Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants’, *PloS One*, τ. 2, τχ. 12, Δεκεμβρίου 2007, doi: 10.1371/journal.pone.0001361.

[218] S. A κ.ά., ‘Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and german study groups’, *PLoS Genet.*, τ. 6, τχ. 4, Απριλίου 2010, doi: 10.1371/journal.pgen.1000916.

[219] B. Jp κ.ά., ‘A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci’, *Nat. Genet.*, τ. 44, τχ. 5, Δεκεμβρίου 2012, doi: 10.1038/ng.2247.

[220] W. E κ.ά., ‘Genome-wide SNP and CNV analysis identifies common and low-frequency variants associated with severe early-onset obesity’, *Nat. Genet.*, τ. 45, τχ. 5, Δεκεμβρίου 2013, doi: 10.1038/ng.2607.

[221] B. Jp κ.ά., ‘A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity’, *Hum. Mol. Genet.*, τ. 28, τχ. 19, Ιανουαρίου 2019, doi: 10.1093/hmg/ddz161.

[222] K. Ej, H. Rc, και P. Mc, ‘Paediatric biobanking: Dutch experts reflecting on appropriate legal standards for practice’, *Eur. J. Pediatr.*, τ. 176, τχ. 1, Ιανουαρίου 2017, doi: 10.1007/s00431-016-2810-y.

[223] V. D. H. R, D. H. E, C. A, N. V, V. C. K, και S. G, ‘Biobank@VITO: Biobanking the General Population in Flanders’, *Front. Med.*, τ. 7, Φεβρουαρίου 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.00037.

[224] ‘ABCD-studie’. Ημερομηνία πρόσβασης: 6 Δεκέμβριος 2023. [Έκδοση σε ψηφιακή μορφή]. Διαθέσιμο στο: <http://www.amc.nl/web/abcd-studie-2.htm>

[225] X. K κ.ά., ‘Genome-wide association study of smoking trajectory and meta-analysis of smoking status in 842,000 individuals’, *Nat. Commun.*, τ. 11, τχ. 1, Οκτωβρίου 2020, doi: 10.1038/s41467-020-18489-3.