



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ**  
**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ**

Πτυχιακή εργασία

**Η αλληλεπίδραση γονίδιων και διατροφικών παραγόντων σε  
διάφορες παθήσεις**



**ΣΥΝΑΠΙΔΗ ΔΑΦΝΗ**

**ΑΜ:17101**

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Χούχουλα Δήμητρα**

**ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2022**



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
SCHOOL OF FOOD SCIENCES**

**DEPARTMENT OF FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY**

Thesis

**Interaction of genes and nutritional factors in  
various diseases**



**SINAPIDI DAPHNE**

**Registration Number: 17101**

**Supervisor: Houhoula Dimitra**

**ATHENS, SEPTEMBER 2022**

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

3/10/2022

Χούχουλα Δήμητρα

3/10/2022

Τριάντη Μυρτώ

3/10/2022

Αντωνόπουλος Διονύσιος

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Συναπίδη Δάφνη του Σταύρου, με αριθμό μητρώου 17101, φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Τροφίμων του Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Συναπίδη Δάφνη



## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Χούχουλα Δήμητρα, που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με ένα επίκαιρο και ιδιαίτερα ενδιαφέρον θέμα, με σκοπό την εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας, όπως και για την πολύτιμη βοήθεια της.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανησυχία του ανθρώπου για την διατροφή μπορεί να παρατηρηθεί από τα αρχαία κιόλας χρόνια, όταν ο Ιπποκράτης ήδη από το 400 π.Χ. είχε αναφέρει το γνωστό «*Η τροφή σου να είναι το φάρμακό σου και το φάρμακό σου να είναι η τροφή σου*». Οι σημερινές κοινωνίες χαρακτηρίζονται από τον υψηλό ρυθμό ταχύτητας, με αποτέλεσμα την ολοένα και περισσότερη αύξηση ασθενειών, με τον σακχαρώδη διαβήτη και το καρκίνο να αποτελούν μια μεγάλη κατηγορία αυτών. Οι περιπτώσεις αυτές, αποτελούν νόσους με αρκετά μεγάλο επιπολασμό στον πληθυσμό, οι οποίες έχουν μελετηθεί τόσο σε μοριακό όσο και σε γενετικό επίπεδο. Και στις δυο ασθένειες τα ποσοστά θανάτου αλλά και ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων, συνεχώς αυξάνουν με ραγδαίο ρυθμό. Ως εκ τούτου, οι πολυπαραγοντικές αυτές παθήσεις έχουν μελετηθεί εκτενώς, με την επίδραση της διατροφής και των γονιδίων, να αποτελούν τους πλέον κύριους λόγους για την εμφάνιση τους. Ο σκοπός της εργασίας, είναι η μελέτη κυρίως αυτών των δυο ασθενειών και η αλληλεπίδραση τους με τις διατροφικές συνήθειες των ανθρώπων σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς και με τις μεταλλάξεις των γονιδίων που τις προκαλούν. Όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη που πλέον χαρακτηρίζεται ως η επιδημία του 21<sup>ου</sup> αιώνα, έχουν αναλυθεί τα σημαντικότερα γονίδια τόσο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I όσο και για τον τύπο II, αν και τα ευρήματα του πρώτου είναι εμφανώς λιγότερα. Για την ασθένεια του καρκίνου, τα γονίδια που μελετήθηκαν είναι πολυάριθμα εφόσον μεταλλάξεις μπορούν να εντοπιστούν σε κάθε ζωτικό όργανο του ανθρώπινου σώματος. Οι διατροφικές συνήθειες και η σωματική άσκηση εμφανίζουν μεγάλο αντίκτυπο στην εμφάνιση των συγκεκριμένων ασθενειών. Κατευθυντήριες γραμμές και διατροφικά πρότυπα έχουν δημιουργηθεί και περιλαμβάνουν τροφές και θρεπτικά συστατικά που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται σε κάθε διαιτολόγιο με βασικό σκοπό όχι μόνο τη πρόληψη αλλά και σε ορισμένες περιπτώσεις για την εξάλειψη των μελετώμενων νόσων. Επιπλέον, έχει εξεταστεί η αλληλεπίδραση ορισμένων θρεπτικών συστατικών με τα γονίδια της εκάστοτε ασθένειας, με τα αποτελέσματα να δείχνουν πως μια τροποποίηση στη ποσότητα των παραπάνω, είναι ικανή να αποφέρει τόσο θετικά όσο και αρνητικά αποτελέσματα. Τέλος, έχει γίνει αναφορά σε ορισμένες διατροφές όπως η μεσογειακή και η χορτοφαγική, με τα αποτελέσματα τους να κρίνουν τη σημαντικότητα της επίδρασης τους.

## ABSTRACT

Nutrition has been a growing concern for people since ancient times when Hippocrates as early as 400 BC. mentioned the famous phrase “Let your food be your medicine and your medicine be your food”. Today’s societies are fast-paced, resulting in more diseases with diabetes and cancer being a large part of them. The aforementioned diseases depict high prevalence in the population and have been studied both at the molecular and genetic levels. Both disorders portray rapidly increasing death rates as well as confirmed cases. Therefore, these multifactorial disorders have been studied extensively and nutrition, as well as genes, have been reported as the primary causes for their occurrence. The purpose of this dissertation is to study cancer and diabetes and evaluate the interaction with the nutritional habits of people worldwide and the mutations of genes that cause them. Regarding diabetes mellitus, which is now considered to be the epidemic of the 21st century, the most important genes for both type I and type II have been analyzed, although the research findings on the former are fewer. As for cancer, multiple genes have been studied because mutations can be observed in all vital organs of the human body. The occurrence of the aforementioned disorders is vastly impacted by dietary habits and physical exercise. General guidelines and dietary standards have been established and indicate which foods and nutrients should be included in every diet to assist in preventing and curing these diseases. In addition, an examination of the interaction between certain nutrients and genes of each disease has shown that an alternation in the number of nutrients consumed, can have both positive and negative impacts on the manifestation of disorders. Conclusively, studies have shown that certain diets (e.g. Mediterranean, vegetarian) have mixed effects on cancer and diabetes.

## Πίνακας Περιεχομένων

<b>ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....</b>	<b>3</b>
<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....</b>	<b>4</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>8</b>
1.1. <i>Ο ρόλος της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου .....</i>	<i>8</i>
1.2. <i>Διατροφικό αποτύπωμα .....</i>	<i>14</i>
1.3. <i>Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων .....</i>	<i>15</i>
1.4. <i>Παθήσεις που οφείλονται στη έκφραση γονιδίων.....</i>	<i>17</i>
1.5. <i>Διατροφική γονιδιωματική.....</i>	<i>20</i>
<b>2. Σακχαρώδης Διαβήτης .....</b>	<b>25</b>
2.1. <i>Γενικά περί διαβήτη.....</i>	<i>25</i>
2.2. <i>Ινσουλίνη.....</i>	<i>26</i>
2.3. <i>Ταξινόμηση διαβήτη .....</i>	<i>26</i>
2.4. <i>Παράγοντες εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη .....</i>	<i>30</i>
2.5. <i>Διάγνωση και αντιμετώπιση.....</i>	<i>31</i>
2.6. <i>Γονίδια που επηρεάζουν την έκφραση σακχαρώδους διαβήτη .....</i>	<i>33</i>
2.7. <i>Αλληλεπίδραση γονιδίου διατροφής .....</i>	<i>39</i>
2.8. <i>Μεσογειακή διατροφή και διαβήτης.....</i>	<i>42</i>
<b>3. Καρκίνος.....</b>	<b>48</b>
3.1. <i>Γενικά περί καρκίνου .....</i>	<i>48</i>
3.2. <i>Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου .....</i>	<i>48</i>
3.3. <i>Τύποι καρκίνου .....</i>	<i>50</i>
3.4. <i>Τύποι γονιδίων στον καρκίνο .....</i>	<i>50</i>
3.5. <i>Γονίδια που επηρεάζουν την έκφραση καρκίνου.....</i>	<i>51</i>
3.6. <i>Αλληλεπιδράσεις γονιδίου-διατροφής στον καρκίνο .....</i>	<i>62</i>
<b>4. Συμπεράσματα - Συζήτηση .....</b>	<b>75</b>
<b>5. Βιβλιογραφία .....</b>	<b>78</b>



# 1. Εισαγωγή

## 1.1. Ο ρόλος της διατροφής στην υγεία του ανθρώπου

Η ανθρώπινη υγεία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για μια κατάσταση πλήρους σωματικής, πνευματικής, κοινωνικής και συναισθηματικής ευεξίας. Η ισορροπημένη διατροφή, τόσο σε ποσότητα όσο και σε είδος είναι το κλειδί για τη καλή υγεία καθώς και για τη πρόληψη μακροχρόνιων φονικών ασθενειών, μέχρι και τη μείωση της πρόωρης θνησιμότητας. Η υγεία μας επηρεάζεται κυρίως από τα τρόφιμα που καταναλώνουμε, τα οποία θα πρέπει να περιέχουν όλα τα θρεπτικά συστατικά για τη σωστή λειτουργία και ανάπτυξη του οργανισμού. (WA, Krehl, 2003) Τα θρεπτικά αυτά συστατικά, μπορούν να δράσουν με δυο διαφορετικούς τρόπους. Είτε να επιδράσουν άμεσα αναστέλλοντας τη δράση ενζύμων όπως για παράδειγμα των DNMT, HDAC, HAT, είτε τροποποιώντας τη διαθεσιμότητα του υποστρώματος, το οποίο έχει καθοριστικό ρόλο ώστε να πραγματοποιηθούν οι ενζυμικές αντιδράσεις. Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η σωστή διατροφή του ανθρώπου, κυρίως από μικρές ηλικίες, προκαλεί αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο την μακροζωία και την υγεία του. Πιο συγκεκριμένα, με τον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, μιας υδατοδιαλυτής βιταμίνης Β, η οποία αποτελεί κύρια πηγή άνθρακα για τη σύνθεση του AdoMet (S-Adenosyl-l-methionine), ενός βασικού ενζυμικού συν-υποστρώματος απαραίτητου για τη μεθυλίωση του DNA, προκύπτουν φαινοτυπικές αλλαγές. (Tiffon, Celine, et al, 2018).

Ο τρόπος που δομούμε τον τρόπο ζωής μας μέσω της σωστής διατροφής θεωρείται κρίσιμος και για αυτό οι γνώσεις πάνω στη διατροφή από επαγγελματίες υγείας ή και από προσωπικές γνώσεις πλέον είναι απαραίτητες. Μελέτες και έρευνες έχουν αποδείξει πως οι δίαιτες και οι διατροφές έχουν ευνοϊκό αντίκτυπο στη μετέπειτα ζωή του ανθρώπου, και η σωστή επιλογή τους οδηγεί στη πρόληψη από χρόνιες παθήσεις, καρδιαγγειακά νοσήματα κ.α. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ότι σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι μη μεταδοτικές ασθένειες όπως, το εγκεφαλικό, οι καρδιακές παθήσεις, η παχυσαρκία, ορισμένοι τύποι καρκίνου και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αντιπροσωπεύουν σχεδόν το 63% των παγκόσμιων θανάτων ανά έτος. Τέτοιου είδους ασθένειες μπορούν να προληφθούν σε αρκετά μεγάλο βαθμό με τη σωστή διαχείριση τους. Αποδεδειγμένα, μείωση βάρους κατά 10%, μπορεί να προκαλέσει αύξηση του προσδόκιμου ζωής. (Santos et al., 2021).

Αποτελέσματα συστηματικής μελέτης δείχνουν, ότι σχεδόν 11 εκατομμύρια θάνατοι και 255 DALYs -έτη ζωής προσαρμοσμένα σε αναπηρία- αποδίδονται στον τρόπο ζωής και κατ' επέκταση σε διατροφικούς παράγοντες κινδύνου. Οι τελευταίοι, αποτελούνται από δίαιτες χαμηλές σε φρούτα και λαχανικά, ξηρούς καρπούς και σπόρους, και δίαιτες με υψηλά ποσοστά νατρίου.

Η διατροφή επιφέρει διαφορετικά αποτελέσματα στην υγεία ανάμεσα στο ανδρικό και γυναικείο φύλο. Από τα πρώτα μόλις χρόνια που ξεκινήσαν οι επιστημονικές μελέτες, οι έρευνες για τον αντίκτυπο της διατροφής στην υγεία βασίστηκαν αποκλειστικά στο ανδρικό φύλλο, με τα αποτελέσματα αυτών, να θεωρηθούν παραπλήσια και για τις γυναίκες. Κάτι τέτοιο όμως με τα χρόνια άρχισε να αμφισβητείται για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένων των πολυάριθμων γονιδίων, των περιβαλλοντικών παραγόντων και τη φυσιολογία των οργάνων ανάμεσα στα δυο φύλα. Το τελευταίο μάλιστα, αποτελεί κύριο παράγοντα καθώς λειτουργικές διαφορές αλλά και ομοιότητες, δίνουν πληροφορίες για τον μηχανισμό που ρυθμίζει τις λειτουργίες του οργανισμού (Marino, Maria et al., 2011). Στον πίνακα που ακολουθεί, περιλαμβάνονται μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποικίλες ομάδες και αξιολογούν τον αντίκτυπο της διαφοροποίησης στο τρόπο διατροφής, στα αποτελέσματα της υγείας.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Delbridge et al., 2009	Άτομα παχύσαρκα ή υπέρβαρα	Πολύ χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης διαίτα για 3 μήνες, ακολουθούμενη από διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες για 12 μήνες.	Βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και διατήρηση του βάρους	Η διαίτα πλούσια σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες, δεν επηρέασε θετικά τη διατήρηση του βάρους. Και οι δύο διατροφές παρ' όλα αυτά ήταν σημαντικές για τη αλλαγή στη συστολή της αρτηριακής πίεσης.
Campbell et al., 2013	Γυναίκες παχύσαρκες ή υπέρβαρες μετά την εμμηνόπαυση	Δίαιτα ή σωματική άσκηση ή και τα δυο	Έκφραση γονιδίου λιπώδους ιστού	Υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της απώλειας βάρους και της έκφρασης του λιπώδους γονιδίου
Weber et al., 2012	Ασθενείς ηλικίας 45 ετών και άνω με αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο	Πρόγραμμα καρδιοπροστατευτικής διατροφής της Βραζιλίας, έναντι της θεραπείας που προτείνεται από τις κατευθυντήριες γραμμές της Βραζιλίας	Αρτηριακή πίεση, επίπεδα γλυκόζης νηστείας και δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)	Το πρόγραμμα καρδιοπροστατευτικής διατροφής ήταν περισσότερο αποτελεσματικό

<b>Darghosian et al., 2015</b>	Ασθενείς με προξυσμική ή επίμονη κολπική μαρμαρυγή	Υψηλή δόση θαλάσσιων πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων	Υποτροπή κολπικής μαρμαρυγής και δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες	Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (λ.ο) δεν μείωσαν την επανεμφάνιση της κολπικής μαρμαρυγής καθώς ούτε τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες
<b>Ferrara et al., 2015</b>	83 άτομα που παρουσίαζαν ημικρανίες	Δίαιτα χαμηλή σε λιπίδια	Αριθμός και σοβαρότητα κρίσεων των πονοκεφάλων	Η δίαιτα χαμηλών λιπιδίων είχε θετικό αντίκτυπο στη σοβαρότητα των κρίσεων της ημικρανίας.
<b>Sørebson et al., 2015</b>	693 παιδιά από τη Δανία ηλικίας 8-11 ετών	Υγιεινό σχολικό γεύμα	Σχολική επίδοση και συγκέντρωση	Τα γεύματα βελτίωσαν την απόδοση στην ανάγνωση των μαθητών αλλά όχι τη συγκέντρωσή τους
<b>Camps et al., 2017</b>	11 άνδρες από την Ασία με ΔΜΣ 17-24 kg/m <sup>3</sup>	Χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη για 24 ώρες	Μεταγευματική οξείδωση υποστρώματος κα γλυκαιμική απόκριση	Η δίαιτα γλυκαιμικού δείκτη οδήγησε στην οξείδωση του λίπους αντί στην οξείδωση υδατανθράκων
<b>Lima et al., 2017</b>	40 ενήλικα άτομα γυναικείου φύλλου υπέρβαρα και παχύσαρκα	Δίαιτα που περιέχει φυλλικό οξύ και κάψουλα φουντουκέλαιου	Επίπεδο μεθυλίωσης του ADRB3 γονιδίου	Μείωση των επιπέδων μεθυλίωσης του γονιδίου αυτού, αντιοξειδωτική ικανότητα και αυξημένη χοληστερόλη υψηλής περιεκτικότητας σε λιποπρωτεΐνη

<b>Sun et al., 2017</b>	12 υγιείς άνδρες Κινέζικης καταγωγής	Γαλακτοκομικά προϊόντα και γάλα σόγιας που καταναλώνονται είτε μαζί είτε πριν την κατανάλωση υδατανθράκων	Μεταγευματική γλυκόζη αίματος, ινσουλίνη και γαστρική κένωση	Η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ή γάλατος σόγιας επέφερε σημαντική μείωση της γλυκαιμικής απόκρισης
<b>Parsi et al., 2018</b>	54 άτομα που πάσχουν από καρδιακές αρρυθμίες	Συνδυασμός μικροθρεπτικών συστατικών	Επίπεδα αντίστασης ινσουλίνης, λειτουργία αριστερής κοιλίας	Βελτιωμένη καρδιομεταβολική υγεία σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες μέσω των μικροθρεπτικών συστατικών
<b>Otten et al., 2019</b>	22 υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2	Παλαιολιθική διατροφή και άσκηση	Καρδιακό λίπος, δομή και λειτουργία	Με την άσκηση και τη διατροφή αυτή μειώθηκαν τα επίπεδα τριγλυκαιριδίων του μυοκαρδίου και βελτιώθηκε η αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας
<b>Ford et al., 2020</b>	Υγιείς, ηλικιωμένες γυναίκες	Δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα πρωτεΐνης με προβιοτικά και πρεβιοτικά	Σύνθεση εντερικής μικροχλωρίδας και ανάκτηση προβιοτικών στελεχών	Η διατροφή αυτή διατήρησε την ευεξία στις υγιείς ηλικιωμένες γυναίκες με μια μικρή διαταραχή στο προφίλ του μικροβιώματος
<b>Galindo et al., 2020</b>	209 άτομα παχύσαρκα ή υπέρβαρα	Διατροφή προσαρμοσμένη στον χρονότυπο του ασθενούς	Βάρος, ΔΜΣ και περίμετρος μέσης	Η χρονοτυπική διατροφή εμφάνισε μεγαλύτερα αποτελέσματα σε σχέση

				με τη παραδοσιακή υποθερμική διατροφική θεραπεία
<b>Schübel et al., 2018</b>	150 υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα ηλικίας 35-65 ετών, μη καπνιστές	Διακοπτόμενος περιορισμός θερμίδων και συνεχής περιορισμός θερμίδων	Μεταβολή βάρους, έκφραση γονιδίου του λιπώδους ιστού, σπλαχνικός και λιπώδης ιστός	Ο διακοπτόμενος περιορισμός θερμίδων ήταν ίσος με τον συνεχή περιορισμό θερμίδων

Με τη πάροδο των χρόνων, όπως είναι φυσιολογικό τα διατροφικά πρότυπα διαφοροποιούνται παγκοσμίως. Οι περισσότερες χώρες έχουν δημιουργήσει μια γραφική παράσταση των κατευθυντήριων γραμμών με βάση τα τρόφιμα, με κύριο σκοπό την απεικόνιση των αναλογιών των τροφίμων, παρέχοντας σύντομα επιστημονικά μηνύματα για την προώθηση της θρεπτικής διαίτας. Κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις τονίζουν τη κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως, λαχανικών και φρούτων, γαλακτοκομικών με χαμηλά ή και καθόλου λιπαρά, θαλασσινά, ξηρούς καρπούς και όσπρια, καθώς και την με μέτρο κατανάλωση αλκοόλ. Ταυτοχρόνως, τονίζεται η αναγκαιότητα για δίαιτες χαμηλότερες σε κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα, ζαχαρούχα ποτά και τρόφιμα και επεξεργασμένα δημητριακά, επισημαίνοντας τη σημασία της κατάλληλης θερμιδικής πρόσληψης και συγχρόνως της συστηματικής σωματικής άσκησης. Παρ' όλα αυτά κάθε διατροφή θα πρέπει να εξατομικεύεται, η επιλογή της να γίνεται ανάλογα με τις προσωπικές ανάγκες του κάθε ατόμου, τον πολιτισμό, τις συνήθειες, την φαρμακευτική αγωγή που ίσως να ακολουθεί, τις αλλεργίες ή δυσανεξίες που μπορεί να έχει καθώς και σε συνδυασμό με το μεταβολισμό του. (Σφλώμος Κ, 2019)

Ένα παράδειγμα διαμορφωμένης διαίτας είναι ο θερμιδικός περιορισμός. Αυτός έχει την ικανότητα να αναστέλλει βασικές οδούς ανίχνευσης φλεγμονών, να σταθεροποιεί το γονιδίωμα, να προάγει την αντίσταση στο άγχος και το στρες καθώς μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Στατιστικές έρευνες, έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι μια μικτή διατροφή είναι πιο υγιεινή από μια ακραία μορφή διαίτας. Παραδείγματος χάρη, η νηστεία, που αποτελεί ακραία μορφή διαίτας, έρευνες δείχνουν από τη μια πλευρά τις θετικές της επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου αλλά από την άλλη, τονίζουν τις πιθανότητες του υποσιτισμού, στη περίπτωση που αυτή φτάσει σε ακραία επίπεδα (Santos et al., 2021).

## *1.2. Διατροφικό αποτύπωμα*

Ο τομέας της διατροφής μέσα στις επόμενες δεκαετίες θα έρθει αντιμέτωπος με πολλές προκλήσεις. Αυτές θα προκύψουν από τις αλλαγές του τρόπου ζωής και τα παγκόσμια πρότυπα κατανάλωσης, τα οποία συνοδεύονται από την υψηλή χρήση πόρων. Κάθε είδος διατροφής έχει και έναν συγκεκριμένο αντίκτυπο στο περιβάλλον, έχει επιπτώσεις στην υγεία, στη κοινωνία καθώς και στην οικονομία. Η σημερινή χρήση των πόρων είναι σχεδόν 4-5 φορές μεγαλύτερη από το προτεινόμενο βιώσιμο επίπεδο. Λαμβάνοντας υπ' όψη τη ραγδαία αύξηση

του παγκόσμιου πληθυσμού (9 δισεκατομμύρια έως το 2050), θεωρείται πως θα πρέπει να αλλάξει ριζικά η στρατηγική για τα τρόφιμα και να προωθηθούν φιλικές προς το περιβάλλον διατροφικές συνήθειες. Στο πλαίσιο αυτό, η έννοια του διατροφικού αποτυπώματος ακολουθεί τον στόχο της βελτίωσης των παραπάνω προβληματισμών, μέσω δυο βασικών δεικτών μέτρησης, του αποτυπώματος νερού και του αποτυπώματος του άνθρακα. Το διατροφικό αποτύπωμα έχει υπολογιστεί να καλύπτει όλα τα στάδια της τροφικής αλυσίδας, από τη παραγωγή των πορτών υλών έως την επεξεργασία και τη χρήση. Έτσι, η διαδικασία για το προσδιορισμό του, μπορεί εύκολα να χωριστεί σε 3 βήματα.

- Υπολογισμός των περιβαλλοντικών και υγειονομικών παραγόντων, χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεικτών: υπολογισμός θερμίδων ανά γεύμα, κατανάλωση νερού ανά γεύμα
- Μετατροπή των αποτελεσμάτων σε αριθμητικές παραμέτρους
- Υπολογισμός του διατροφικού αποτυπώματος (ΔΑ), προσθέτοντας τις αριθμητικές παραμέτρους και βρίσκοντας τη μέση τιμή.

Εντυπωσιακό είναι πως το κόκκινο κρέας, το μπιφτέκι και το ρολό κρέατος, έχουν αρκετά υψηλές επιπτώσεις στο περιβάλλον και μέτριες προς την υγεία. Γενικά, τα πιάτα με υψηλές περιεκτικότητες σε ζωικά προϊόντα (ιδιαίτερως κόκκινου κρέατος), εμφανίζουν μεγαλύτερες αρνητικές επιπτώσεις τόσο στην υγεία όσο και στο περιβάλλον.

Όπως γίνεται αντιληπτό, το διατροφικό αποτύπωμα αποτελεί μια καινοτόμο έννοια που μπορεί να επηρεάσει διαδικασίες μετασχηματισμού της βιωσιμότητας στον σημαντικό κλάδο της διατροφής.

### *1.3. Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων*

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διατροφή αποτελεί κυρίαρχο και αναγνωρίσιμο ρόλο στην διαχείριση της υγείας. Η διατροφογενετική είναι η επιστήμη με την οποία προσδιορίζονται και χαρακτηρίζονται παραλλαγές γονιδίων, οι οποίες σχετίζονται με διάφορους τύπους ασθενειών, κυρίως όμως με τον καρκίνο. Με το πέρασ των χρόνων, οι πεποιθήσεις πως οι διατροφικοί παράγοντες συνδέονται στενά με τη ρύθμιση της δημιουργίας και της διατήρησης των επιγενετικών σημάτων που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα παραλλαγές στην έκφραση των γονιδίων και την αύξηση κινδύνου ασθενειών, έχουν γίνει πλέον εντονότερες. Πιο αναλυτικά, τα γονίδια κωδικοποιούν τη σύνθεση των ενζύμων και άλλων πρωτεϊνών,



επηρεάζοντας τις διάφορες λειτουργίες του οργανισμού με ποικίλους τρόπους. Μια διαφορά κατά 0,1% στο γενετικό κώδικα είναι ικανή να κάνει τον καθένα μας διαφορετικό αν και αποδεδειγμένα, οι άνθρωποι είναι πανομοιότυποι σε ποσοστό 99,9%. Έχουν αναγνωριστεί πληθώρες σπάνιες παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο, με ένα μεγάλο μέρος αυτών να επηρεάζει τις διατροφικές ανάγκες του ατόμου, τροποποιώντας έτσι την απορρόφηση ή τη χρήση θρεπτικών ουσιών όπως σίδηρος, ψευδάργυρος, αμινοξέα και τις βιταμίνες B<sub>12</sub> και B<sub>6</sub>. Η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από τις τροφές αποτελεί μείζον περιβαλλοντικό παράγοντα που αντιδρά με τον γονότυπο και τη γονιδιακή λειτουργία, ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας συγκεκριμένα γονίδια τα οποία με τη σειρά τους επηρεάζουν τις μεταβολικές αντιδράσεις στον οργανισμό. Παραδείγματα μονογονιδιακών διαταραχών που διαταράσσουν τις ανάγκες στα θρεπτικά συστατικά είναι η γαλακτοζαιμία, διαταραχή που επηρεάζει την αξιοποίηση του σακχάρου της λακτόζης από τον οργανισμό, η αιμοχρωμάτωση, διαταραχή που προκαλείται από μετάλλαξη ενός γονιδίου, που παράγει ένα είδος πρωτεΐνης το οποίο ελέγχει την ποσότητα του σιδήρου που απορροφάτε από τη τροφή και η φαινυλκετονουρία η οποία αποτελεί σπάνια πάθηση που οφείλεται στην έλλειψη ενός ενζύμου που προκαλεί συσσώρευση της φαινυλαλανίνης στο αίμα. Η αυξημένη ποσότητα αυτού του απαραίτητου για τον οργανισμό αμινοξέος, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης προκαλεί νοητική υστέρηση και καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η μη επαρκής λήψη θρεπτικών ουσιών κατά τη διάρκεια της ενδομήτριου ζωής είναι ικανή να ρυθμίσει γονιδιακές λειτουργίες για όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου, οδηγώντας στη αύξηση ή μείωση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων. Ασθένειες που αφορούν μεγαλύτερο μέρος του γονιδιώματος δεν έχουν μελετηθεί με την ίδια σημαντικότητα σε σχέση με τις μονογονιδιακές καθώς οι πρώτες, αποτελούνται από ένα δίκτυο πολλαπλών γονιδίων που επηρεάζονται και από εξωγενείς παράγοντες.

Γίνεται αντιληπτό, ότι τα θρεπτικά συστατικά αλληλεπιδρούν σε σημαντικό βαθμό με τα γονίδια, με αποτέλεσμα να επιφέρουν ορισμένες επιπτώσεις στη κατάσταση υγείας του ατόμου. Ένα παράδειγμα αυτού είναι η αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων. Οι υδατάνθρακες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη έχει ως συνέπεια την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σε άτομα που φέρουν ένα συγκεκριμένο γονίδιο το οποίο παίρνει μέρος στην σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης. Ένα ακόμα παράδειγμα αφορά τη συστηματική κατανάλωση πράσινου τσαγιού. Αυτή με τη σειρά της, έχει αποδειχτεί ότι μειώνει την εμφάνιση καρκίνου του προστάτη σε άτομα που φέρουν συγκεκριμένα γενετικά

χαρακτηριστικά. Τέλος, ένα ακόμα αντίστοιχο παράδειγμα είναι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης εμβρυικού αλκοολικού συνδρόμου σε ορισμένες γυναίκες. (Brown et al., 2013)

#### *1.4. Παθήσεις που οφείλονται στη έκφραση γονιδίων*

Τα γονίδια του ανθρώπου είναι μια δυναμική οντότητα που είναι ικανή να αλλάξει με τη πάροδο των χρόνων εξαιτίας μικρής κλίμακας τροποποιήσεων της αλληλουχίας του DNA που προκαλούνται από μεταλλάξεις. Μετάλλαξη είναι η αλλαγή στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων μιας μικρής περιοχής του γονιδιώματος. Αυτές οφείλονται είτε σε λάθη κατά την αντιγραφή του DNA, είτε σε βλαβερές επιδράσεις μεταλλαξιογόνων όπως η ακτινοβολία ή χημικοί παράγοντες. Γενετικές διαταραχές συμβαίνουν όταν μια μετάλλαξη επηρεάζει τα γονίδια του ατόμου. Πολλές από τις μεταλλάξεις δεν δημιουργούν επιπτώσεις στη λειτουργία του γονιδιώματος, και αφορούν σχεδόν το 98.5% αυτού.

Με άλλα λόγια, οι ασθένειες που οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες, μπορεί να αφορούν από μια διακριτή μετάλλαξη σε μια βάση ενός νουκλεοτιδίου, έως και μια μεγαλύτερη χρωμοσωμική ανωμαλία που περιλαμβάνει την προσθήκη ή και την αφαίρεση ενός ολόκληρου χρωμοσώματος ή ακόμα συνόλου χρωμοσωμάτων. (Storpler, 2022). Ερευνητές ύστερα από χρόνιες μελέτες, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν διάφοροι τύποι γενετικών διαταραχών οι οποίες μπορεί να είναι είτε χρωμοσωμικές είτε πολυπαραγοντικές είτε μονογονιδιακές. Στη πρώτη κατηγορία, επηρεάζονται οι δομές που συγκρατούν τα γονίδια μέσα σε κάθε κύτταρο. Σε αυτές περιλαμβάνονται ασθένειες όπως το σύνδρομο Down, η τρισωμία 18 και 13, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Triple X, κ.α. Στη δεύτερη κατηγορία, οι γενετικές διαταραχές προέρχονται από συνδυασμό γονιδιακών μεταλλάξεων και ποικίλων άλλων παραγόντων και αποτελούν τη συντηρητική πλειοψηφία των ανθρώπινων ασθενειών. Περιλαμβάνουν δηλαδή, την έκθεση σε χημικές ουσίες, σε ορισμένα φάρμακα ή τη συστηματική χρήση αλκοόλ και καπνού. Εδώ ανήκουν ασθένειες όπως ο διαβήτης, η αρθρίτιδα, η νόσος Αλτσχάιμερ, ο καρκίνος, η στεφανιαία νόσος, οι διαταραχές στο φάσμα αυτισμού και πολλές ακόμα. Τέλος, τα μονογενή νοσήματα προκύπτουν από αλλοιώσεις σε ένα μόνο γονίδιο και διαχωρίζονται σε κατηγορίες σύμφωνα με τις αρχές της Μεντελικής κληρονομικότητας. Περιλαμβάνει διαταραχές όπως τη κυστική ίνωση, την αιμοχρωμάτωση,

τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, τη  $\alpha$  ή  $\beta$  θαλασσαιμία, τη μυϊκή δυστροφία Duchenne κ.α (Stoppler, 2022).

Αναλύοντας μερικές από τις προαναφερθείσες διαταραχές με σκοπό τη καλύτερη κατανόηση της λειτουργίας τους, το σύνδρομο Down αποτελεί τη πιο κοινή και γνωστή χρωμοσωμική ασθένεια. Ο κύριος και σύνηθες τύπος είναι η τρισωμία 21 που αποτελεί μια γενετική διαταραχή, κατά την οποία υπάρχει ένα τρίτο αντίγραφο του 21<sup>ου</sup> χρωμοσώματος σε κάθε κύτταρο, λόγω μιας μη φυσιολογικής κυτταρικής διαίρεσης. Γενικά, τα αίτια του επιπλέον πλήρους ή μερικού χρωμοσώματος είναι μέχρι τώρα άγνωστα. Τα ως τώρα δεδομένα θεωρούν την ηλικία της μητέρας βασικό κριτήριο το οποίο έχει συνδεθεί με αυξημένες πιθανότητες απόκτησης μωρού με σύνδρομο Down, ενώ δεν υπάρχουν επιστημονικές έρευνες που να υποδεικνύουν ότι το σύνδρομο μπορεί να προκληθεί από περιβαλλοντικούς παράγοντες ή από δραστηριότητες των γονέων πριν ή κατά τη διάρκεια της κύησης. Το επιπλέον αυτό γενετικό υλικό, είναι υπεύθυνο για τις αναπτυξιακές ανωμαλίες που θα εμφανιστούν κατά την ανάπτυξη του ατόμου. Τα νεογέννητα μωρά που γεννιούνται με το σύνδρομο αυτό, έχουν χαρακτηριστική εμφάνιση. Μερικά από τα πιο σύνηθες χαρακτηριστικά είναι το μικρό κεφάλι και ο κοντός λαιμός, με γλώσσα που προεξέχει και μοιάζει μεγάλη. Επιπλέον ο ασθενής είναι πιθανό να εμφανίσει καθυστέρηση στην ανάπτυξη, όπως και παχυσαρκία κατά τη γήρανση του. Ταυτόχρονα με τα αναπτυξιακά προβλήματα, υπάρχουν και τα διανοητικά. Παρατηρείται μειωμένη νοητική λειτουργία αφού το IQ των πασχόντων κυμαίνεται από 35 έως 70, ενώ για ενήλικα άτομα που δεν πάσχουν, το IQ κυμαίνεται μεταξύ 85 με 114 (B.Wedro, 2022). Συμπληρωματικά, ένα σπάνιο είδος συνδρόμου Down, αποτελεί ο μωσαϊκισμός. Είναι η λιγότερο κοινή μορφή της ασθένειας και αντιπροσωπεύει μόνο το 2% του συνόλου των περιπτώσεων. Η μορφή αυτή εμφανίζεται όταν το άτομο γεννιέται με ένα επιπλέον χρωμόσωμα σε ορισμένα, άλλα όχι όλα τα κύτταρα του. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα άτομα που πάσχουν από αυτόν το τύπο εμφανίζουν λιγότερα συμπτώματα σε σχέση με τους άλλους τύπους. Τέλος στη μετατόπιση, ένας τρίτος τύπος του συνδρόμου Down, οι πάσχοντες έχουν μόνο ένα επιπλέον μέρος του χρωμοσώματος 21. (The Healthline Editorial, 2019).

Όσον αφορά τη κατηγορία μονογονιδιακών γενετικών διαταραχών, η  $\beta$ -θαλασσαιμία, αποτελεί μια κληρονομική ασθένεια που προκαλείται από γονίδια που έχουν υποστεί βλάβη ή από την πλήρη έλλειψη αυτών. Στις περισσότερες περιπτώσεις η  $\beta$ -θαλασσαιμία προκαλείται από μετάλλαξη του γονιδίου HBB, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να

προκληθεί και από απώλεια του γενετικού υλικού που περιλαμβάνει το γονίδιο αυτό. Η β-θαλασσαιμία αποτελείται από τρεις κύριες μορφές, την ελάσσονα, την ενδιάμεση και τη μείζονα όπου υποδεικνύουν τη σοβαρότητα της νόσου. Άτομα με ελάσσονα β-θαλασσαιμία εμφανίζουν μετάλλαξη σε ένα γονίδιο του HBB και παρουσιάζουν λίγα έως καθόλου συμπτώματα, ενώ πολλές φορές δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη διαταραχή αυτή. Η μετάλλαξη στο HBB γονίδιο προκαλεί μειωμένη ή ακόμα και καθόλου παραγωγή β-αλυσίδων από το γονίδιο αυτό. Το δεύτερο ανεπηρέαστο αντίγραφο του γονιδίου λειτουργεί κανονικά παράγοντας αρκετή ποσότητα πρωτεΐνης β-αλυσίδων, και χάρη σε αυτό αποφεύγεται η εμφάνιση συμπτωμάτων.

Άτομα με μείζονα θαλασσαιμία παρουσιάζουν μεταλλάξεις και στα δυο γονίδια HBB καθώς η μορφή αυτή είναι και η πιο σοβαρή αφού οι πάσχοντες χρειάζονται συνεχείς μεταγγίσεις αίματος δια βίου, μαζί με συνεχή ιατρική παρακολούθηση. Μια μετάλλαξη και στα δύο γονίδια, έχει ως αποτέλεσμα είτε την πλήρη έλλειψη β-αλυσίδων, είτε σημαντικά μειωμένα επίπεδα των β-αλυσίδων. Τα συμπτώματα της ενδιάμεσης μορφής, ποικίλλουν ευρέως και η σοβαρότητα εμπίπτει στο φάσμα μεταξύ των δύο άκρων της μείζονος και της ελάσσονος μορφής. Τα αποτελέσματα της ασθένειας αυτής, είναι τα μειωμένα επίπεδα λειτουργικής αιμοσφαιρίνης. Αυτή, βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια κόκκινη, πλούσια σε σίδηρο και οξυγόνο χρωστική ουσία του αίματος. Ως βασική λειτουργία έχουν τη παροχή οξυγόνου σε όλο το σώμα. Το χαρακτηριστικό εύρημα της ασθένειας αυτής είναι η αναιμία, η οποία προκαλείται από την ασυνήθιστη μορφή των αιμοσφαιρίων καθώς είναι πάρα πολύ μικρά. Τα προσβεβλημένα άτομα εμφανίζουν συμπτώματα όπως κόπωση, δύσπνοια, αδυναμία, ζαλάδες ή πονοκεφάλους και κιτρίνισμα του δέρματος. Στη μείζονα μορφή της πάθησης αυτής, τα βρέφη μπορούν να παρουσιάσουν συμπτώματα από τα πρώτα κιόλας χρόνια ζωής τους.

Τέλος, οι πολυγονιδιακές διαταραχές είναι εξαιρετικά σημαντικές αφού μελετώνται εκτενώς λόγω της πολυπλοκότητας τους και αποτελούν τη πλειοψηφία των γενετικών διαταραχών. Για παράδειγμα, η διαταραχή φάσματος του αυτισμού είναι μια νευροαναπτυξιακή διαταραχή που μέχρι στιγμής δεν υπάρχει ξεκάθαρη αιτία. Ορισμένοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι είναι αποτέλεσμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Βέβαια τα πρώτα έχουν εντοπιστεί μόνο σε ποσοστό 20% των συνολικών περιπτώσεων. Στη κατηγορία αυτή ανήκουν και οι ασθένειες σακχαρώδης διαβήτη και καρκίνος, όπου θα αναλυθούν εκτενέστερα στη συνέχεια.

### 1.5. Διατροφική γονιδιωματική

Με τη πάροδο του χρόνου, η σχέση ανάμεσα στην υγεία και τη διατροφή έχει προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς η διατροφή μπορεί να θεραπεύσει αλλά και να ανατρέψει μεγάλο πλήθος ασθενειών. Για το λόγο αυτό, υπάρχει η ανάγκη για βελτίωση μιας εξατομικευμένης διατροφής, με σκοπό τη θεραπεία, σοβαρών και μη, ιατρικών παθήσεων λαμβάνοντας υπόψη τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ υγείας, διατροφής και γονιδίων. Κατά συνέπεια, η γνώση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ γονιδιώματος και θρεπτικών συστατικών σε μοριακό επίπεδο, οδήγησε στην ανάπτυξη της διατροφικής γενετικής. Η διατροφική γενετική, δεν είναι ένα ενιαίο πεδίο αλλά ο συνδυασμός δυο επιμέρους κλάδων. Αυτοί αποτελούνται από αυτόν της διατροφογενετικής (Nutrigenetics) και της διατροφογονιδιωματικής (Nutrigenomics), με τη πρώτη να διερευνά συγκεκριμένες γενετικές παραλλαγές που ρυθμίζουν τις διατροφικές διαδικασίες, επικεντρώνεται δηλαδή στον τρόπο με τον οποίο οι γενετικές παραλλαγές επηρεάζουν το μεταβολισμό ή την κατάσταση των θρεπτικών συστατικών, ενώ η γονιδιωματική αξιολογεί πως η διατροφή επηρεάζει τη ρύθμιση του γονιδιώματος. Πιο αναλυτικά, η διατροφογονιδιωματική καθορίζει τις επιδράσεις των θρεπτικών συστατικών και άλλων συστατικών των τροφίμων που προσλαμβάνονται από τον οργανισμό, στη γονιδιακή ρύθμιση και έκφραση, δηλαδή στην μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ γονιδίου-διατροφής με μοναδικό σκοπό να εντοπιστούν τα διατροφικά συστατικά που έχουν ευεργετικές ή επιβλαβείς επιπτώσεις για την υγεία.

Οι βασικοί στόχοι της διατροφικής γονιδιωματικής είναι να προσδιορίζει γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με ασθένειες που έχουν σχέση με τη διατροφή, να βελτιώνει τις διατροφικές οδηγίες και να προσδιορίζει διατροφικές στρατηγικές αποτελεσματικές για τη πρόληψη ή θεραπεία ασθενειών (Hansen, Joyanna et al., 2019). Έρευνες έχουν δείξει ότι το 97% των γονιδίων σχετίζονται με ασθένειες που οδηγούν σε μονογονιδιακές ασθένειες. Μια τροποποίηση στη διατροφική πρόσληψη έχει την ικανότητα όχι μόνο να καθυστερήσει αλλά και να αποτρέψει τελείως τις ασθένειες αυτές. Για παράδειγμα στη περίπτωση της φαινοκλετονουρίας (PKU), τα άτομα φέρουν μια ομόζυγη μετάλλαξη που επηρεάζει την ομαλή λειτουργία του γονιδίου υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης, και παρουσιάζουν αδυναμία να μεταβολίσουν αποτελεσματικά τη φαινυλαλανίνη, και κατά συνέπεια τα τρόφιμα που περιέχουν το αμινοξύ φαινυλαλανίνη και τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη όπως ψάρια, κοτόπουλο, γάλα, ξηροί καρποί, θα πρέπει να αποφεύγονται. Αντίστοιχη

περίπτωση αποτελεί και αυτή του ελαττωματικού ενζύμου της αφυδρογονάσης αλδεΐδης, όπου απαγορεύεται η κατανάλωση αλκοόλ, όπως και για τα άτομα που πάσχουν από γαλακτοζαιμία χρειάζονται ειδική διατροφική θεραπεία, με περιορισμό σε τροφές που περιέχουν λακτόζη (Guasch-Ferrè, Marta, et al., 2018).

Οι χημικές ουσίες που εντοπίζονται σε ορισμένα τρόφιμα, είναι ικανές να αλλάξουν την έκφραση ορισμένων γονιδίων καθώς αυτά μπορούν να ενεργοποιηθούν ή να απενεργοποιηθούν μέσω ερεθισμάτων ή μέσω ποικίλων διαδικασιών όπως η μεθυλίωση ή η προσθήκη μιας ομάδας μεθυλίου στο DNA. Η μεθυλίωση του DNA λαμβάνει χώρα κυρίως κατά τη προγεννητική περίοδο αλλά συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της παιδικής ζωής μέχρι και την ενηλικίωση (Greenwood, Michael, 2019).

Τα πολυφαινολικά έχουν ύψιστη σημασία πάνω στην επίδραση της πρόληψης χρόνιων ασθενειών. Οι πολυφαινόλες εισέρχονται στη διατροφή από μια μεγάλη ποικιλία βρώσιμων φυτών. Διάφορα επιδημιολογικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πρόσληψη σόγιας με τη μορφή τόφου, είναι ιδιαίτερα κρίσιμη, ειδικά κατά την εφηβεία καθώς εμφανίζει ευεργετική δράση στη μείωση του κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Συμπληρωματικά, μια δίαιτα πλούσια σε πολυφαινόλες, συνάδει με συστάσεις για ημερήσια κατανάλωση 8-10 μερίδων φρούτων και λαχανικών. Οι προανθοκυανίδες βρίσκονται στα σταφύλια, τα μήλα καθώς και σε πολλά μούρα. Αντίστοιχα οι κατεχίνες (φλαβανόλες) εντοπίζονται στο τσάι αλλά κυρίως στο πράσινο (Barnes, Stephen, 2008).

Είναι πλέον γνωστό ότι ο πιο κοινός τύπος πολυμορφισμού περιλαμβάνει παραλλαγή σε ένα μόνο ζεύγος βάσεων που είναι γνωστοί ως πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου (SNPs). Για τους ανθρώπους αποτελούν τη πιο κοινή γενετική παραλλαγή. Κάθε SNP αντιπροσωπεύει και μια διαφορά σε ένα νουκλεοτίδιο, όπως για παράδειγμα μπορεί να αντικαταστήσει τη κυτοσίνη με θυμίνη σε ένα τμήμα του DNA. Ορισμένα γονίδια δεν έχουν SNPs, ενώ άλλα μπορεί να διαθέτουν πολλά, και συνήθως οδηγούν σε αλλοιωμένη λειτουργία του πρωτεϊνικού προϊόντος, παρά σε σοβαρή βλάβη ή ολική απώλεια λειτουργίας. Είναι υπεύθυνα για τις διαφορές στο χρώμα των ματιών, των μαλλιών και στο τύπο του αίματος ανάμεσα στους ανθρώπους. Η πιο ευρέως διερευνημένη συσχέτιση μεταξύ ασθένειας-SNP είναι η σχέση ανάμεσα στο γονότυπο της απολιποπρωτεΐνης E (apoE) και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου (CHD). Η ApoE αποτελεί τη πρωτεΐνη που εμπλέκεται στο μεταβολισμό και την κάθαρση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και έχει τρεις ισομορφές, την E2, E3 και E4 οι οποίες ισοδυναμούν με τρία γονιδιακά αλληλόμορφα. Από αυτά το E3 είναι

φυσιολογικό, ενώ το E2 και E4 είναι δυσλειτουργικά, με τα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο E4 να παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και τα άτομα με το αλληλόμορφο E2 να παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης LDL σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού γονότυπου E3. Παρόλα αυτά, το φαινοτυπικό αποτέλεσμα από τις παραπάνω παραλλαγές δεν είναι πάντα το αναμενόμενο. Αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν οδήγησαν στο αποτέλεσμα ότι τα άτομα με το αλληλόμορφο E4 εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο για την ασθένεια της στεφανιαίας νόσου, ενώ τα άτομα με το αλληλόμορφο E2 δεν έδειξαν διαφορά σε σχέση με τα άτομα του φυσιολογικού E3 (E. Trujillo et al., 2014).

Παρακάτω θα αναφερθούν ορισμένοι πολυμορφισμοί μονονουκλεοτιδίου με επίδραση στο μεταβολισμό και στους φαινότυπους της διατροφής.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ	ΓΟΝΙΔΙΑ/ SNPs	ΛΟΓΙΚΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΑ-ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ
Hegele R.A, et al., 1997	Πίεση αίματος	AGT/ M235T	Η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών βελτιώνει το προφίλ λιποπρωτεϊνών του πλάσματος και εμφανίζει αμφιλεγόμενες επιπτώσεις στην αρτηριακή πίεση. Οι αποκλίσεις μπορεί να οφείλονται σε SNP στο γονίδιο AGT, που μεταβάλλει την αρτηριακή πίεση ως απόκριση στη λήψη διαιτητικών ινών.	Υπέρταση	Οι ομοζυγώτες εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα AGT, και συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.
Ashfield-Watt P.A et al., 2002	Μεταβολισμός φυλλικού οξέος	MTRR, MTR, MTHFR/ 66A>G 2756A>G 677C>T 1298A>C	Τα SNP στα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος επηρεάζουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και στην ισορροπία μεταξύ της μεθυλίωσης του DNA και της σύνθεσης νουκλεοτιδίων.	Χαμηλο HCY πλάσματος	Αυξημένος κίνδυνος απόκτησης παιδιού με σύνδρομο Down. Σημαντικοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και προδιάθεση για καρκίνο.
Grimble R.F et al., 2009	Φλεγμονή	TNFα, IL-6/ --- 308G>A -174G>C -634G>C	Τα SNP στο TNFα και στο IL-6 έχουν αποδειχθεί ότι είναι προφλεγμονώδη. Το αποτέλεσμα όμως μπορεί να	Υψηλή φλεγμονώδη δράση	Το -308A SNP αλλάζει την έκφραση του TNF και σχετίζεται με την ευαισθησία στον καρκίνο όπως και με φλεγμονώδεις νόσους.



			ρυθμιστεί εάν αυξηθούν τα διατροφικά επίπεδα των ω-3 λιπαρών.		Αυξάνουν επίσης τα επίπεδα IL-6 αυξάνοντας τη πρόθεση για καρδιαγγειακό κίνδυνο.
<b>Li H. et al., 2005</b>	Αντιοξειδωτική δράση	SOD2, SOD3, NOS3/ Ala16Val 760C>G 894G>T	Τα ένζυμα SOD είναι σαρωτές ελεύθερων ριζών με σημαντική αντιοξειδωτική δράση	Χαμηλή αντιοξειδωτική άμυνα	Το Ala16 σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του προστάτη.
<b>Chmielewski M. et al., 2008</b>	Μεταβολισμός λιπιδίων	PPAGR, CETP, LPL, APOC3, APOA1/ Pro12Ala, Taq I, 1595C>G, -2854T>G -75G>A	Τα SNP μέσα στα γονίδια αυτά που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων επηρεάζουν τα επίπεδα χοληστερόλης και TG στο πλάσμα, σε συνδυασμό με τη διατροφική πρόσληψη λίπους.	TG και χοληστερόλη HDL	Η Ala συνδέεται με υψηλότερη απόδοση τροφίμων. Το Taq I αυξάνει τα επίπεδα CETP στο πλάσμα, μειώνει τους συσχετισμούς HDL 1595G με χαμηλή TG και χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το 2854G σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα TG στο πλάσμα.
<b>Brennan P. et al., 2005</b>	Αποτοξίνωση	GSTM1, GSTT1, GSTP1/ 313A>G 341C>T	Τα ένζυμα αυτά, είναι υπεύθυνα για την αποτοξίνωση φάσης II και για τα επίπεδα των προσαγωγών DNA μετά την κατανάλωση λαχανικών.	Καρκίνος του πνεύμονα	Οι διαγραφές στο GSTM1/ GSTT1 συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα όταν η κατανάλωση λαχανικών είναι υψηλή.

## 2. Σακχαρώδης Διαβήτης

### 2.1. Γενικά περί διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα μείζον και διαρκώς αυξανόμενο πρόβλημα δημόσιας υγείας σε όλες τις χώρες παγκοσμίως και όλες τις ηλικιακές ομάδες και θεωρείται ένα από τα μεγαλύτερα παγκόσμια βάρη για την υγεία του ανθρώπου. Είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία λόγω απόλυτου ή σχετικού ελλείματος παραγωγής ή δράσης ινσουλίνης. Μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διάφορων οργάνων, κυρίως του αμφιβληστροειδούς, των νεφρών, του νευρικού συστήματος, της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων είναι αποτέλεσμα της πάθησης αυτής. Κύρια αιτία θανάτου για τα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη είναι οι επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσει, και όχι η ίδια η ασθένεια. Πιο αναλυτικά, είναι η πιο συχνή μεταβολική διαταραχή, που προκύπτει από την ανεπάρκεια σε ινσουλίνη, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και των πρωτεϊνών. Τα συμπτώματα της έντονης υπεργλυκαιμίας περιλαμβάνουν κυρίως την απώλεια βάρους, τη πολυουρία και τη θολή όραση. Η διεθνής ομοσπονδία διαβήτη IDF υπολόγισε ότι ο συνολικός επιπολασμός του διαβήτη ήταν 366 εκατομμύρια μέχρι το έτος του 2011 και προέβλεψε την αύξηση του στα 552 εκατομμύρια μέχρι το τέλος του 2030 (American Diabetes Association, 2010).

Ο φαινότυπος της νόσου είναι ετερογενής και μπορεί να διαχωριστεί σε διαφορετικούς υπότυπους ανάλογα με την υποκείμενη γενετική αιτία και την παθοφυσιολογία. Τύποι διαβήτη που οφείλονται σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις θεωρούνται σπάνιοι, έχουν μικρή διεισδυτικότητα και μικρή επιρροή από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αντιθέτως, οι κοινοί τύποι διαβήτη (τύποι 1 και 2) έχουν σημαντικό γενετικό υπόβαθρο, αν και το πρότυπο κληρονομικότητάς τους δεν είναι ακόμα σαφές. Ο φαινότυπος είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πολλαπλών παραλλαγών γονιδίων και του περιβάλλοντος. (Horenstein and Shuldiner, 2004).

## 2.2. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη ορίστηκε πρώτη φορά από τους Banting και Best, γεγονός το οποίο αποτέλεσε ορόσημο για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη. Είναι μια ορμόνη, που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησίδων του Langerhans στο πάγκρεας. Το πρόδρομο μόριο της ινσουλίνης (προ-προινσουλίνη) φέρει ένα σηματοδοτικό πεπτίδιο, το οποίο κατευθύνει την πεπτιδική αλυσίδα στο εσωτερικό του ενδοπλασματικού δικτύου. Η κύρια λειτουργία της είναι η ρύθμιση της κυτταρικής απορρόφησης και της χρήσης γλυκόζης και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της συγκέντρωσης της γλυκόζης του πλάσματος. Επιπρόσθετα, η ινσουλίνη εμπλέκεται στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών και των λιπιδίων στο σώμα για τη παραγωγή ενέργειας. Δρα στους ιστούς του σώματος, κυρίως όμως στο συκώτι, στους μύες και στο λιπώδη ιστό. Αποτελείται από δύο αλυσίδες πεπτιδίων, οι οποίες συνδέονται με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς. Έχει την ικανότητα να διατηρείται για σχετικά μικρό διάστημα στην κυκλοφορία και διασπάται μετά από περίπου 10 λεπτά, κυρίως στο ήπαρ και στα νεφρά. Αυτή η γρήγορη αλλαγή σηματοδοτεί τη γρήγορη μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης όταν σταματήσει η έκκρισή της από τα β-κύτταρα. Τα φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης κυμαίνονται περίπου στα 5 mmol/L σε συνθήκες μειωμένης διατροφής και είναι δυνατόν παροδικά να αυξηθούν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, περίπου στα 8 mmol/L ύστερα από ένα γεύμα. Αυξημένη έκκριση της παρατηρείται μετά τη κατανάλωση γευμάτων τα οποία περιέχουν υδατάνθρακες με κύριο σκοπό την ενεργοποίηση του μηχανισμού μεταφοράς γλυκόζης από το αίμα στα κύτταρα. Όταν τα επίπεδα αυτά επιστρέψουν στα φυσιολογικά, η παραγωγή της ινσουλίνης αδρανοποιείται (Aletrari Elena, 2016).

## 2.3. Ταξινόμηση διαβήτη

Έχουν αναγνωριστεί τρεις κύριοι τύποι διαβήτη: ο διαβήτης τύπου 1, ο διαβήτης τύπου 2 και ο διαβήτης κύησης. Αναλυτικότερα, ο διαβήτης τύπου 1 παλαιότερα, αναφέρονταν ως ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΙΕΣΔ) ή διαβήτης νεανικής έναρξης και είναι υπεύθυνος για το 5-10% των περιπτώσεων, με τη συχνότητα του να ποικίλει πολύ -σχεδόν 400 φορές- μεταξύ των χωρών. Πιο συγκεκριμένα, ο διαβήτης τύπου 1, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, παρόλα αυτά στους περισσότερους πληθυσμούς η συχνότητα εμφάνισης του αφορά την ηλικία μεταξύ γέννησης μέχρι τα 14 έτη. Εκδηλώνεται ως

αποτέλεσμα της καταστροφής των παγκρεατικών β-κυττάρων και χαρακτηρίζεται από απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης με απότομη εμφάνιση συμπτωμάτων, τάση προς κέτωση και απαίτηση εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης για την επιβίωση του ατόμου. Η κέτωση προκαλείται από τη συσσώρευση ακετοξικού οξέος, β-οξυβουτυρικού οξέος και ακετόνης στο αίμα και στους ιστούς του ασθενούς, με ταυτόχρονη απόπνοια ακετόνης που προκαλεί χαρακτηριστική οσμή στην αναπνοή του ασθενούς. Η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων έχει πολλαπλές γενετικές προδιαθέσεις και σχετίζεται και με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων είναι αρκετά μεταβλητός, είναι γρήγορος σε βρέφη και παιδιά και πιο αργός σε ενήλικες. Οι δείκτες της ανοσολογικής καταστροφής των β-κυττάρων περιλαμβάνουν αυτοαντισώματα κατά της ινσουλίνης και της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος καθώς και αυτοαντισώματα στις φωσφατάσες τυροσίνης IA-2 και IA-3β. Υπολογίζεται ποσοστό 85-90% των ατόμων που εμφανίζουν τα πρώιμα στάδια υπεργλυκαιμίας, να έχουν ένα ή και περισσότερα από τα αυτοάντισωματα αυτά. Η μορφή αυτή συνδέεται στενά με τα γονίδια DQA και DQB και επηρεάζεται από τα DRB. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη 1, σπάνια πάσχουν ταυτόχρονα και από παχυσαρκία, όμως μερικές φορές η διάγνωση της δεν είναι ασύμβατη με τη πάθηση αυτή. Επίσης, είναι επιρρεπείς και σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές όπως για παράδειγμα η νόσος του Graves, η νόσος του Addison, η αυτοάνοση ηπατίτιδα κ.α. (American Diabetes Association, 2010).

Εν συνεχεία, ο διαβήτης τύπου II ήταν γνωστός και ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΜΙΕΣΔ) ή διαβήτης ενηλίκων και είναι υπεύθυνος για το 75-95% των περιπτώσεων και αποτελεί τον πιο κοινό τύπο διαβήτη. Οφείλεται κυρίως σε αντίσταση της δράσης της ινσουλίνης ή είναι το αποτέλεσμα ανωμαλίας στην έκκριση της. Εδώ, ένας μικρός αριθμός υπεργλυκαιμίας είναι επαρκής για να προκαλέσει λειτουργικές και παθολογικές τροποποιήσεις σε διάφορους ιστούς. Ανάμεσα στις πολυάριθμες αιτίες που οδηγούν σε αυτό τον τύπο διαβήτη, ο ρόλος των μιτοχονδρίων θεωρείται αρκετά σημαντικός. Δυσλειτουργίες της μιτοχονδριακής αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, υπερπαραγωγή των ROS (ελεύθερες ρίζες) και λιποϋπεροξειδασών ή βλάβες σε αντιοξειδωτικά συστήματα άμυνας χαρακτηρίζουν τον ΣΔ2. Τα αυξημένα επίπεδα των ROS οδηγούν σε οξειδωτική βλάβη των μιτοχονδρίων. Επιπλέον, είναι αποδεδειγμένο ότι η μιτοχονδριακή λειτουργία είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική έκκριση, παρουσία γλυκόζης, της ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β κύτταρα. Συνήθως, τα άτομα που πάσχουν από τη μορφή αυτή δεν χρειάζονται θεραπεία για επιβίωση, παρόλα αυτά έχουν περίπου 7 λιγότερα χρόνια προσδόκιμου ζωής σε σχέση με τα μη-

διαβητικά άτομα. Επιπρόσθετα, στον διαβήτη τύπου II δεν συμβαίνει αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων. Σε αντίθεση με τον τύπο 1, οι περισσότεροι πάσχοντες είναι παχύσαρκοι, και η παχυσαρκία αυτή προκαλεί κάποιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Άτομα που δεν είναι παχύσαρκα και έχουν αυτή τη μορφή διαβήτη, έχουν συνήθως αυξημένο ποσοστό λίπους καταμεμημένο γύρω από τη κοιλιακή χώρα. Ακόμα, ο διαβήτης τύπου 2 τις περισσότερες φορές μένει αδιάγνωστος για αρκετά χρόνια καθώς η υπεργλυκαιμία εμφανίζεται σταδιακά και ο ασθενής δεν έχει την ικανότητα να παρατηρήσει κάποιο σύμπτωμα. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι μεγαλύτερη στο γυναικείο φύλλο από ότι στο αντρικό. Χρειάζεται ακόμα να τονιστεί πως συνδέεται με γενετική προδιάθεση σε μεγαλύτερο βαθμό από όσο στην αυτοάνοση μορφή του διαβήτη 1 (American Diabetes Association, 2004).

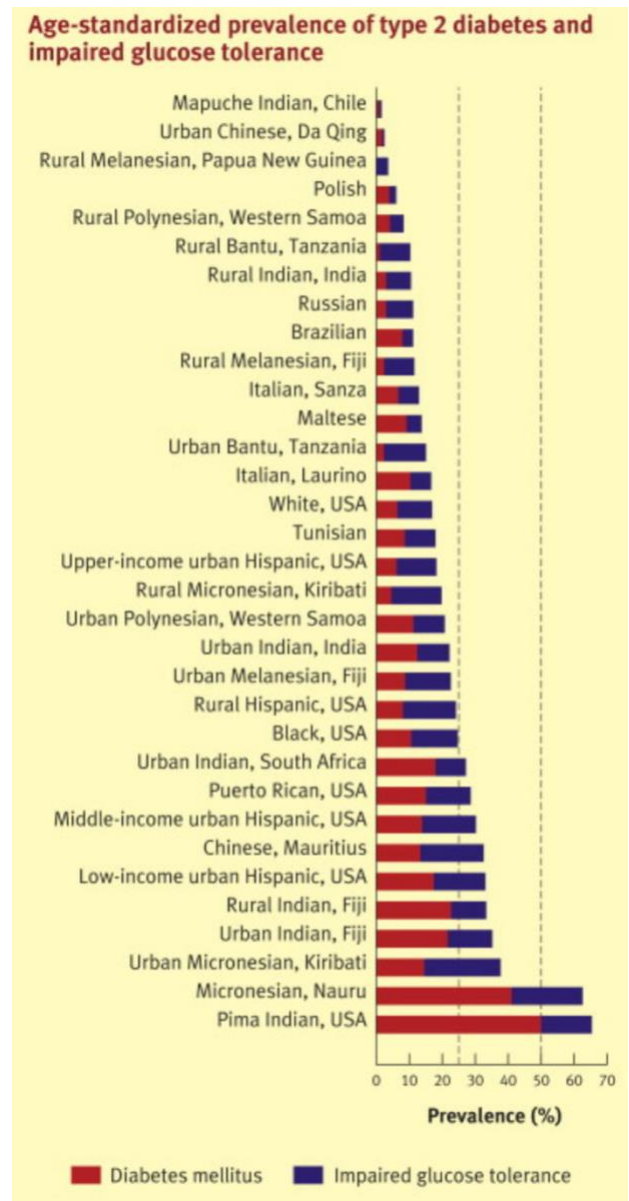
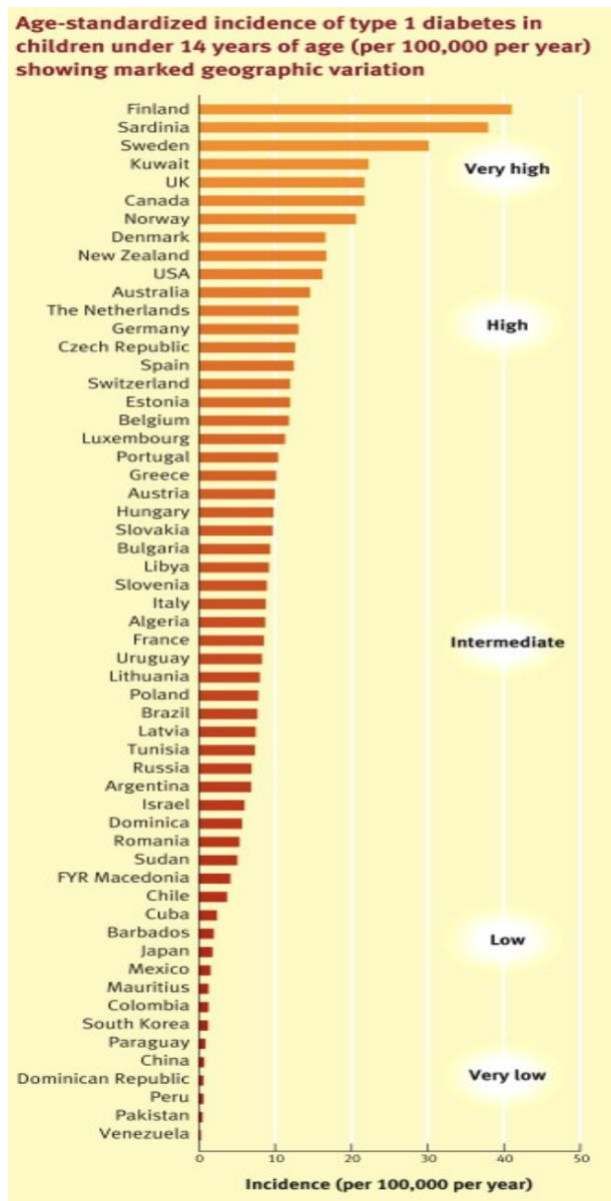


Figure 1 (αριστερά): Η τυποποιημένη επίπτωση διαβήτη τύπου I σε παιδιά ηλικίας κάτω των 14 ετών εμφανίζει έντονη γεωγραφική διακύμανση. Figure 2 (δεξιά): Η τυποποιημένη για την ηλικία συχνότητα διαβήτη τύπου II και της μειωμένης αντοχής στη γλυκόζη.

Όπως και στον διαβήτη τύπου 1, υπάρχει έντονη γεωγραφική διακύμανσή. Ο επιπολασμός είναι χαμηλότερος στις αγροτικές περιοχές των αναπτυσσόμενων χωρών, ενδιάμεσος στις ανεπτυγμένες χώρες και υψηλότερος σε ορισμένες ομάδες, ιδιαίτερα όμως σε εκείνες με δυτικά πρότυπα τρόπου ζωής. Άτομα που μεταναστεύουν από περιοχές χαμηλού επιπολασμού όπως Ιαπωνία, σε χώρες της Δύσης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η Έρευνα Υγείας το έτος 2006 για την Αγγλία υπολόγισε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη κυμαινόταν σε ποσοστό 5,6% στους άνδρες και 4,2% στις γυναίκες.

Τέλος, υπάρχει και ο διαβήτης κύησης που είναι μια διακριτή μορφή σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζεται μόνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνήθως στον τρίτο μήνα, σε γυναίκες που δεν είχαν ιστορικό της ασθένειας. Οφείλεται στην αυξανόμενη έκκριση ορμονών από τον πλακούντα, που εμποδίζουν την ινσουλίνη να μεταφέρει τη γλυκόζη μέσα στα κύτταρα, με αποτέλεσμα να συσσωρεύεται όλο και περισσότερη γλυκόζη στο αίμα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα επίπεδα του σακχάρου του αίματος μπορούν να ρυθμιστούν με προσεκτική διατροφή και άσκηση. Ωστόσο, κάποιες γυναίκες θα χρειαστούν και πιο εντατική θεραπεία με ινσουλίνη. Συνήθως, ο διαβήτης κύησης υποχωρεί με το τέλος της κύησης, χωρίς αυτό, όμως, να σημαίνει ότι οι γυναίκες αυτές απαλλάχθηκαν για πάντα τον διαβήτη (Team Hygeia, 2019).

#### *2.4. Παράγοντες εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη*

Τα αίτια που προκαλούν την εμφάνιση της ασθένειας του σακχαρώδη διαβήτη, ποικίλουν ανάλογα με το είδος του διαβήτη. Ο κύριος παράγοντας εμφάνισης του τύπου 1 είναι το οικογενειακό ιστορικό. Γενετικές μελέτες σε μονοζυγωτικά δίδυμα αποδεικνύουν ότι η ευαισθησία στον διαβήτη τύπου 1, έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο και η κληρονομικότητα συνεισφέρει σε ποσοστό πάνω από 80% στην εμφάνιση της ασθένειας. Αυτός ο τύπος διαβήτη, πιστεύεται επίσης πως προκαλείται από μια ανοσολογική αντίδραση. Αν και οι παράγοντες κινδύνου για τον ΣΔ1 δεν είναι τόσο ξεκάθαροι σε σχέση με τον ΣΔ2, επιστήμονες πιστεύουν ότι ο ΣΔ1 προκαλείται και από γονίδια και περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως οι ιοί, που μπορεί να πυροδοτήσουν την ασθένεια. Όσον αφορά τον ΣΔ2, πολλοί είναι οι παράγοντες που μπορεί να αποτελέσουν αιτία για την ανάπτυξη της ασθένειας. Η σωματική αδράνεια, η παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος, η ηλικία (45 ετών και άνω), τα γονίδια και η κληρονομικότητα, είναι ορισμένα παραδείγματα αυτών. Η χαμηλή καρδιοαναπνευστική λειτουργία αντιπροσωπεύει και εκείνη ένα μεγάλο παράγοντα κινδύνου, και μάλιστα μεγαλύτερο από ό,τι η παχυσαρκία για την ανάπτυξη ΣΔ2.

Έτσι, όπως γίνεται αντιληπτό, ποικίλοι είναι εκείνοι οι παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση του επιπολασμού της πάθησης του διαβήτη, με τα περισσότερα αποτελέσματα να αντλούνται από πληθυσμούς της Κίνας. Για αυτό το λόγο, ερευνητές πραγματοποίησαν πολυάριθμες μελέτες για τη παροχή ακόμα περισσότερων πληροφοριών στις περιοχές αυτές

(Ma, Ronald C.W., 2018). Όσο για τον διαβήτη κύησης, τα αίτια είναι πανομοιότυπα με τα αίτια των δυο κύριων τύπων διαβήτη.

## 2.5. Διάγνωση και αντιμετώπιση

Η διάγνωση και η αντιμετώπιση του διαβήτη επιτυγχάνεται με τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα, από μια απλή εξέταση αίματος. Πιο αναλυτικά υπάρχουν τέσσερις εξετάσεις που μπορούν να μετρήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης, και αυτές είναι:

- Η δοκιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας: Η εξέταση αυτή συνίσταται να πραγματοποιείται πρωινές αφού έχει προηγηθεί νηστεία 8 ωρών.
- Τυχαία δοκιμή γλυκόζης πλάσματος: Στη περίπτωση αυτή, η εξέταση μπορεί να γίνει οποιαδήποτε ώρα χωρίς να χρειαστεί αφασία.
- Δοκιμή A1c: Η εξέταση αυτή δίνει αποτελέσματα για το μέσο επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα τους τελευταίους 2-3 μήνες. Μπορεί αλλιώς να ονομαστεί τεστ HbA1C ή τεστ γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Μετρά τη ποσότητα γλυκόζης η οποία συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη, την πρωτεΐνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μεταφέρει οξυγόνο.
- Δοκιμασία αντοχής γλυκόζης: Στην εξέταση αυτή, γίνεται χορήγηση 75g γλυκόζης και αιμοληψίες ανά 30 λεπτά για δύο ώρες. Θεωρούμε ότι η εξέταση αυτή θεωρείται φυσιολογική όταν στο δείγμα πριν από τη λήψη γλυκόζης η τιμή του πλάσματος είναι κάτω από τα 126 mg/dl, καμιά τιμή από τις αιμοληψίες μισή, μια και μιάμιση ώρα μετά δεν υπερβαίνει τα 200 mg/dl και τέλος, το δείγμα 2 ωρών είναι κάτω από τα 140 mg/dl. Από την άλλη, τη θεωρούμε παθολογική, όταν το δείγμα των 2 ωρών είναι πάνω από τα 200 mg/dl, ενώ ένα τουλάχιστον από τα ενδιάμεσα δείγματα αίματος είναι πάνω από τα 200 mg/dl (Diabetes life,2018).



Είδος δοκιμής	Φυσιολογικό (mg/dL)	Προδιαβήτης (mg/dL)	Διαβήτης (mg/dL)
Τεστ γλυκόζης νηστείας	Λιγότερο από 100	100-125	126 ή υψηλότερο
Τυχαία (ανά πάσα στιγμή) δοκιμή γλυκόζης	Λιγότερο από 140	140-199	200 και άνω
Δοκιμή A1c	Λιγότερο από 5,7%	5.7 - 6.4%	6,5% ή υψηλότερο
Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από το στόμα	Λιγότερο από 140	140-199	200 και άνω

Figure 2: Πίνακας τιμών για τα είδη εξέτασης της γλυκόζης.

Για την αντιμετώπιση του διαβήτη είναι απαραίτητο να ληφθούν διάφορα μέτρα ώστε να διατηρηθούν οι παράγοντες κινδύνου υπό έλεγχο, εφόσον είναι μια πάθηση που επηρεάζει ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα. Ο ασθενής θα πρέπει να είναι καλά ενημερωμένος όσον αφορά τη διατροφή που πρέπει να ακολουθεί, στον έλεγχο του σακχάρου αλλά και της ινσουλίνης. Ταυτόχρονα, σημαντικός είναι και ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 140/90 mmHg, όπως και τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (επίπεδα HDL και LDL) και τριγλυκεριδίων είναι απαραίτητο να κυμαίνονται στα φυσιολογικά επίπεδα. Κάτι τέτοιο επιτυγχάνεται με συγκεκριμένο πρόγραμμα διατροφής ή με τη λήψη συνταγογραφημένων φαρμάκων (American Diabetes Association, 2010). Στη περίπτωση που τα άτομα με ΣΔ1 δεν ακολουθήσουν άμεσα θεραπεία εμφανίζουν κετοξέωση. Η διαβητική κετοξέωση είναι μία μεταβολική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, κέτωση και μεταβολική οξέωση. Κατά τη τελευταία, η συσσώρευση του ακετοξικού οξέος και του β-οξυβουτυρικού οξέος στρέφουν το pH του αίματος προς την όξινη πλευρά, διαταράσσεται η αναπνευστική λειτουργία και εμφανίζεται η χαρακτηριστική αναπνοή (Moran, Michael P, et al., 2015).

## 2.6. Γονίδια που επηρεάζουν την έκφραση σακχαρώδους διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αναγνωρίζεται ευρέως ως μια από τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας. Η ασθένεια αυτή έχει μια ισχυρή γενετική συνιστώσα, αν και μόνο μια “χούφτα” γονιδίων έχουν εντοπιστεί μέχρι στιγμής. Τις τελευταίες δεκαετίες οι μελέτες πάνω στη πάθηση αυτή, ιδιαίτερα του τύπου 2, και τα γονίδια που επηρεάζουν την εμφάνιση του έχουν εμβαθύνει. Μια ερευνητική ομάδα το 2003 μελέτησε 152 απλούς πολυμορφισμούς σε 71 γονίδια, και τα γονίδια που βρέθηκαν ότι συνδέονται στενά με την επίδραση στο πάγκρεας ήταν τα *ABCC8*, *KCNJ11*, *SLC2A2*, *HNF4A* και *INS*. Από τα πρώτα υποψήφια γονίδια τα οποία ερευνήθηκαν για τον ΣΔ2 ήταν το γονίδιο της καλπαΐνης-10, το οποίο και συνδέθηκε με την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και πιθανώς να μπορούσε να αποτελεί και έναν νέο θεραπευτικό παράγοντα. Η καλπαΐνη-10 κωδικοποιείται από το γονίδιο *CAPN10*, το οποίο χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 2q37 και η πιθανή λειτουργικότητα της είναι ως ρυθμιστική πρωτεΐνη ικανή να ρυθμίζει την αντίδραση γλυκόζης, την αλληλεπίδραση των υποδοχέων ή την έκκριση της ινσουλίνης. Παρόλα αυτά, η ανάπτυξη του διαβήτη II δεν προκύπτει μόνο από ένα μεμονωμένο πολυμορφισμό του γονιδίου αυτού, αλλά από έναν συνδυασμό που δημιουργείται από αλληλόμορφα τριών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs). Αυτοί συγκεκριμένα είναι οι SNP-43, SNP-19 και SNP-63 και βρίσκονται εντός των εσωνίων. Η καλπαΐνη-10 εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ, στους σκελετικούς μυς και στο πάγκρεας και ανήκει σε μία συντηρημένη οικογένεια πρωτεασών που εξαρτώνται από το ασβέστιο (Song, Yiqing, et al., 2004). Μέχρι το 2009 η GWAS (Genome Wide Association Studies) είχε βρει 19 περισσότερα SNP που αφορούσαν τη πάθηση και μέχρι τα τέλη του 2016 έφτασαν να είναι περισσότερα από 60. (Dedoussis, George V Z, et al., 2008)

Επιπρόσθετα γονίδια όπως το *KCNJ11* που κωδικοποιεί το Kir6.2, το *TCF7L2*, ο πολυμορφισμός Gly972Arg στο *IRS1*, ο πολυμορφισμός Gly1057Asp στο *IRS2* και ο πολυμορφισμός Trp64Arg στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον β3 αδρενεργικό υποδοχέα και την παραλλαγή του υποκινητή -308 G/A στο TNF, είναι τα κύρια υποψήφια γονίδια για τη δημιουργία διαβήτη 2. Πιο αναλυτικά, το Kir6.2, είναι μια κύρια υπομονάδα του ευαίσθητου στο ATP καναλιού K<sup>+</sup> (KATP), ενός καναλιού ιόντων καλίου και είναι ζωτικής σημασίας για την έκκριση και ρύθμιση της ινσουλίνης, συνδέοντας τον μεταβολισμό των κυττάρων με την ηλεκτρική δραστηριότητα της μεμβράνης. Ο διάυλος KATP των β-κυττάρων του παγκρέατος περιλαμβάνει δύο υποομάδες, τον υποδοχέα σουλφονουλουρίας SUR1, ο οποίος

κωδικοποιείται από το *ABCC8* και το κανάλι καλίου που διορθώνει το Kir6.2 που κωδικοποιείται από το *KCNJ11*. Τα γονίδια *ABCC8* και *KCNJ11* βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11p15.1 και ορισμένες παραλλαγές των γονιδίων αυτών έχουν συσχετιστεί με διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης.

Από την άλλη πλευρά, οι Genat et al, έχουν εντοπίσει το TCF7L2 ως ένα γονίδιο ευαισθησίας με τη μεγαλύτερη επίδραση για τον διαβήτη 2. Το γονίδιο αυτό αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στο μονοπάτι σηματοδότησης του Wnt, το οποίο αποτελείται από ένα σύνθετο δίκτυο πρωτεϊνών οι οποίες αλληλεπιδρούν με κυτταρικές ενδοεπικοινωνίες ρυθμισμένες σε πολλαπλά επίπεδα, δημιουργώντας πολυάριθμα αποτελέσματα. Εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των νησίδων του λίπους, του παγκρέατος και του ήπατος. Οι ακριβείς παραλλαγές του γονιδίου που επηρεάζουν την έκφραση της ασθένειας αυτής δεν έχουν εντοπιστεί με σαφήνεια, καθώς ορισμένες από αυτές τις παραλλαγές εντοπίζονται σε μη κωδικοποιητικές περιοχές, χωρίς εμφανή λειτουργικά αποτελέσματα. Συγχρόνως, ούτε οι μηχανισμοί με τους οποίους το γονίδιο αυτό δρα και επηρεάζει την ευαισθησία της πάθησης αυτής δεν έχουν ακόμα προσδιοριστεί επακριβώς, καθώς μερικοί ερευνητές αναφέρουν ελαττώματα στην έκκριση ινσουλίνης, άλλοι μειωμένη δράση, ενώ μερικοί, αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρόλα αυτά, οι πιο πιθανές παραλλαγές γονιδίων που έχουν τις περισσότερες πιθανότητες να σχετίζονται με τον ΣΔ2, είναι οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) rs7903146 και rs12255372. (Zhou, Yuedan, et al.,2014)

Η πανταχού εκφραζόμενη πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης 1B (PTP1B), που κωδικοποιείται από το γονίδιο PTPN1 και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 20q, καταλύει την αποφωσφορυλίωση των υπολειμμάτων τυροσίνης από το τμήμα ενεργοποίησης της κινάσης του υποδοχέα ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την εξασθένηση σηματοδότησης της ινσουλίνης. Το PTP1B αναστέλλει ταυτόχρονα τη σηματοδότηση της λεπτίνης μέσω της αποφωσφορυλίωσης των JAK2 και STAT3. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ2 και των γενετικών παραλλαγών του PTPN1. Αυτές, είναι ικανές να τροποποιήσουν το λιπιδικό προφίλ, επηρεάζοντας την ευαισθησία στο μεταβολικό σύνδρομο.

Αρκετοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη του διαβήτη συσχετίζονται με τις κυτοκίνες (TNF-α και IL-6), οι οποίες προέρχονται από τον λιπώδη ιστό και αυξημένα επίπεδα αυτών συνδέονται στενά με τη πάθηση.

Πέρα από αυτό, σαρώσεις σε ολόκληρο το μήκος του γονιδιώματος, απέδειξαν ότι στα χρωμοσώματα 4q, 12q και 22q στο AA, 6p στο EA, 3p στον δείκτη D<sub>3</sub>S<sub>2406</sub>, σχετίζονται με

τον διαβήτη και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του. Η πρόοδος των τελευταίων χρόνων πάνω στη μελέτη της γονιδιακής, έγινε αφορμή για την έρευνα της φαρμακογονιδιοματικής για να εντοπιστεί η μεταβλητότητα της απόκρισης των φαρμάκων και για να δοθεί μια εξήγηση στο γιατί μερικά άτομα που πάσχουν από ΣΔ2 έχουν αναπτύξει αντοχή στις φαρμακευτικές θεραπείες και κατ' επέκταση στα φάρμακα. Τροποποιήσεις στα γονίδια ABCC8 και KCNJ11 και στα SLC12A1 και AQP2 οδήγησε τη GWAS να εξετάσει τον τρόπο που δρουν στα φάρμακα που χορηγούνται στα διαβητικά άτομα, καθώς αυτά βοηθούν άμεσα τους ιατρούς στην λήψη αποφάσεων που σχετίζονται με τη πρόληψη, τη θεραπεία και τη διαχείριση του διαβήτη (Dedoussis, George V Z, et al., 2008).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ένα από τα πιο αναγνωρισμένα γονίδια που αφορούν την ασθένεια του ΣΔ είναι το TCF7L2, λόγω της επίδρασης του στη δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Για το λόγο αυτό, έχουν γίνει αρκετές μελέτες πάνω στο συγκεκριμένο γονίδιο και στην επιρροή που μπορεί να έχει στη μεταγευματική ενεργειακή δαπάνη, την έκκριση ινσουλίνης και τη συσχέτιση του με τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Σε μια έρευνα που διεξήχθη πάνω στο γονίδιο αυτό, πήραν μέρος 944 άτομα (463 γυναίκες, 481 άνδρες ηλικίας 18-79 ετών) Πολωνικής καταγωγής μεταξύ των οποίων το 29% ήταν παχύσαρκοι, το 36% υπέρβαροι και το 35% είχε ΔΜΣ <25,0 kg/m<sup>2</sup>. Σε όλα τα άτομα πριν την έναρξη της μελέτης μετρήθηκε το σωματικό βάρος, το ύψος και υπολογίστηκε και ο ΔΜΣ καθώς τα άτομα αυτά υποβλήθηκαν σε ανάλυση σωματικού βάρους. Αρχικά, πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης σε μη διαβητικά άτομα, και σε 593 άτομα έγινε μέτρηση της συγκέντρωσης της ινσουλίνης νηστείας. Μια δοκιμή γεύματος πραγματοποιήθηκε σε 59 ενήλικους άντρες, ηλικίας 21-64 ετών. Τα άτομα αυτά ήταν απαλλαγμένα από ΣΔ2 ή οποιαδήποτε άλλη διαταραχή που θα μπορούσε να επηρεάσει τα τελικά αποτελέσματα. Επίσης δόθηκαν οδηγίες, ώστε τρεις ημέρες πριν από τη δοκιμή, οι συμμετέχοντες να αποφύγουν το αλκοόλ, τον καφέ και τις έντονες σωματικές ασκήσεις αλλά ο τρόπος ζωής τους να μη τροποποιηθεί. Αφού ακολούθησε ολονύκτια νηστεία και μετρήθηκε ο μεταβολικός ρυθμός και η οξείδωση του υποστρώματος, τα άτομα έλαβαν γεύμα (τυποποιημένο) πλούσιο σε υδατάνθρακες 89%, 450 συνολικών θερμίδων. Εν συνεχεία, συλλέχθηκαν μεταγευματικά δείγματα αίματος έπειτα από 30, 60, 120, 180 και 240 λεπτά. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι μεταξύ όλων των συμμετεχόντων τα 303 άτομα είχαν προδιαβήτη-ΣΔ2. Αναλυτικότερα, μετά τη πρόσληψη γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες, οι γονότυποι κινδύνου του TCF7L2 φαίνεται να συνδέονται με χαμηλότερη

μεταγευματική χρήση γλυκόζης στους άνδρες, γεγονός που οφείλεται στην αυξημένη οξειδωσή του λίπους και όχι της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης. Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε, τα άτομα που πήραν μέρος ήταν μη διαβητικά, και δεν παρατηρήθηκε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης ούτε μεταξύ των ατόμων με γονότυπους κινδύνου. Διακυμάνσεις στη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα δεν παρατηρήθηκε, μόνο 240 λεπτά μετά τη λήψη του γεύματος όπου οι φορείς γονότυπου κινδύνου εμφάνιζαν μειωμένη συγκέντρωση γλυκόζης με ταυτόχρονη αίσθηση υπογλυκαιμίας. Αυτό θα μπορούσε να συμβεί, λόγω της τάσης για αυξημένη έκκριση ινσουλίνης περίπου 60-180 λεπτά μετά το γεύμα. Ο αντίκτυπος του γονιδίου TCF7L2 στον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2, μπορεί να ορισθεί από ποικίλους παράγοντες. Ένας από αυτούς είναι η παχυσαρκία, χωρίς όμως να βρέθηκε κάποια συσχέτιση με τον ΔΜΣ, την περιεκτικότητα και τη κατανομή του σωματικού λίπους. Αντιθέτως, βρέθηκε ότι το γονίδιο αυτό δεν έχει καμία συσχέτιση με την εμφάνιση παχυσαρκίας και το αλληλόμορφο γονίδιο κινδύνου για τον ΣΔ2 βρέθηκε να συσχετίζεται κυρίως με μη παχύσαρκα άτομα. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί στα άτομα που εμφανίζουν ΣΔ2 μέσω του γονιδίου που εξετάστηκε, είναι πιθανό να είναι διαφορετικοί με τους μηχανισμούς των ατόμων που αποκτούν διαβήτη μέσω της παχυσαρκίας. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, η λήψη γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες, που ακολουθείται από μειωμένη χρήση γλυκόζης, οδηγεί σε μια πρώιμη μεταβολική διαταραχή, που είτε προβλέπει την ανάπτυξη ΣΔ2 είτε υποδεικνύει την εμφάνιση κινδύνου για ΣΔ2 σε υγιή άτομα που φέρουν το γονίδιο TCF7L2 (Admaska, E., et al. 2018).

Άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει την ανάπτυξη του ΣΔ2 είναι το IR, χωρίς όμως να έχει παρατηρηθεί διαφορά στο HOMA-IR. Το HOMA-IR αποτελεί μια διαγνωστική εξέταση, που πρώτη φορά περιεγράφηκε το 1985 από τους Matthews et al., και χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό της αντίστασης της ινσουλίνης και της λειτουργίας των β-κυττάρων. Ορισμένοι ερευνητές καταλήξαν στο συμπέρασμα ότι οι υγιείς φορείς αλληλομόρφων του γονιδίου αυτού, εμφανίζουν αμβλύτερη αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, ως απόκριση στο ενδοφλέβιο φορτίο γλυκόζης με αποτέλεσμα την αντιστάθμιση του επαγόμενου IR.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, φαίνεται ότι υφίσταται κληρονομική προδιάθεση για ανάπτυξη της νόσου, ενώ συμβάλλουν ταυτόχρονα και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Οι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, έχουν μελετηθεί εις βάθος και έχουν αναφερθεί πάνω από 20 χρωμοσωμικές περιοχές με γονίδια ύποπτα για ΣΔ1.

Από αυτά τα πιο καλά χαρακτηρισμένα είναι τα HLA (ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο) ή αλλιώς αντιγόνα ιστοσυμβατότητας και το γονίδιο της ινσουλίνης. Τα αντιγόνα HLA είναι πολύπλοκες γλυκοπρωτεΐνες που έχουν πολλαπλούς ρόλους στην επιλογή των Τ λεμφοκυττάρων, την παρουσίαση του αντιγόνου και τις ανοσολογικές αποκρίσεις που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση και την πρόοδο της νόσου. Ο ρόλος των HLA αντιγόνων στη προδιάθεση του ΣΔ1 είναι αρκετά γνωστός. Τα τελευταία χρόνια βέβαια, έχει καθιερωθεί η αντίληψη ότι το χρωμόσωμα 6p21 του γονιδιώματος, είναι αυτό που επηρεάζει την ανάπτυξη της πάθησης, σε ποσοστό που αγγίζει το 50%. Στη περιοχή αυτή χαρτογραφείται σχεδόν το ήμισυ του γενετικού κινδύνου για τον διαβήτη, και περιλαμβάνει και γονίδια της τάξης II του HLA. Τα αντιγόνα τάξης II διακρίνονται σε HLA-DR, HLA-DQ και HLA-DP, εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια των κυττάρων APCs και εμπλέκονται στην επεξεργασία αλλά και παρουσίαση των αυτοαντιγόνων στα βοηθητικά CD4+ Τ κύτταρα. Οι ισχυρότερες συσχετίσεις μεταξύ της περιοχής του HLA και του ΣΔ1, παρατηρούνται με γονότυπους και απλότυπους που σχηματίζονται από τους τόπους DRB1, DQA1 και DQB1. Ένα ασυνήθιστο χαρακτηριστικό αυτής της συσχέτισης είναι ότι ο υψηλότερος κίνδυνος αποδίδεται από έναν συγκεκριμένο ετερόζυγο γονότυπο, τον DR3/DR4. Μια εξήγηση που μπορεί να δοθεί για την πολύ υψηλή ευαισθησία του ετερόζυγου αυτού γονότυπου, είναι η παρουσία μορίων. Οι συσχετίσεις του ΣΔ1 με γονίδια HLA κατηγορίας II DR, DQ και DP έχει αποδειχθεί ότι ποικίλλουν μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών και εθνοτήτων. Επίσης, τα γονίδια αυτά συμβάλλουν τόσο στην ευαισθησία όσο και στην ανθεκτικότητα στο ΣΔ1 και αποτελούν τον ισχυρότερο παράγοντα ανάπτυξης κινδύνου της νόσου.

Πέρα από αυτό, το PTPN22 που κωδικοποιεί μια λεμφοκυτταρική φωσφατάση τυροσίνης και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1p13 αποδείχθηκε ότι συνδέεται και αυτό με τον διαβήτη τύπου 1, καθώς δρα ως αναστολέας της ενεργοποίησης και του πολλαπλασιασμού των Τ λεμφοκυττάρων. Ένα SNP στο γονίδιο αυτό, συμβάλει στην ευαισθησία της πάθησης που μελετάμε. Ανοσορυθμιστικό ρόλο διαδραματίζει επίσης το CTLA-4 γονίδιο, που κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 2q33, μέσω της καταστολής της ανοσολογικής απόκρισης. Αυτό είναι ένα επιφανειακό μόριο, το οποίο το συναντάμε σε ενεργοποιημένα Τ κύτταρα και θεωρείται ότι οι τροποποιήσεις στην έκφραση του γονιδίου είναι ικανές να αυξήσουν την αυτοαντιδραστικότητα των Τ κυττάρων, με αποτέλεσμα τα κύτταρα αυτά να αποκτήσουν καθοριστικό ρόλο σε νοσήματα όπως αυτό του ΣΔ1. Είναι απαραίτητο να αναφερθεί πως παρά το γεγονός ότι κατά καιρούς έχουν αναγνωριστεί διάφορα γονίδια που επηρεάζουν την

ασθένεια αυτή, η παρουσία τους, βάζει σε κίνδυνο τα άτομα που τα διαθέτουν, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι αυτόματα θα προσβληθούν από τη νόσο. (Mehers, Kay L, et al., 2008).

Υπάρχει ένας αριθμός μελετών σχετικά με τη κληρονομικότητα του διαβήτη, οι οποίες δείχνουν ότι και ο ΣΔ2 είναι οικογενής, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος εμφάνισης της πάθησης αυτής να είναι αυξημένος όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Σχεδόν το 15-25% των συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών με ΣΔ2 αναπτύσσουν είτε διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη είτε διαβήτη. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 134 μονοζυγωτικά δίδυμα από το Ηνωμένο Βασίλειο και σε 53 από τις Ηνωμένες Πολιτείες τα οποία δεν έπασχαν από διαβήτη, έδειξε τη συσχέτιση της ηλικίας εμφάνισης στον ένα δίδυμο με τον κίνδυνο εμφάνισης μελλοντικού διαβήτη στον άλλον. Τα άτομα που διαγνώστηκαν με τη νόσο σε ηλικία 24 χρονών και κάτω, εμφάνιζαν ποσοστό κινδύνου εμφάνισης διαβήτη σε 30 χρόνια, ίσο με 38%. Το ποσοστό αυτό μειώνεται ραγδαία εάν η ηλικία διάγνωσης είναι μετά την ηλικία των 24. Επιπλέον, σε μελέτη μιας ομάδας 199 απόγονων συζυγικών διαβητικών γονέων, η εμφάνιση του ΣΔ2 εκτιμήθηκε ότι προσεγγίζει το 60% μέχρι την ηλικία των 60 ετών.

Επιπρόσθετα, οι μελέτες διδύμων και οι οικογενειακές μελέτες πάνω στον διαβήτη τύπου 1, δείχνουν την κατεύθυνση της γενετικής προδιάθεσης. Αδελφός προσβεβλημένου ατόμου έχει κίνδυνο 6% περίπου σε σχέση με τον κίνδυνο που εμφανίζει ένα μέλος του γενικού πληθυσμού, όπου το ποσοστό φτάνει μετά βίας το 0,4%. Ο κίνδυνος αυτός που αφορά αδέρφια συμβολίζεται ως  $\lambda_s$  και αποτελεί ένα μέτρο για τον βαθμό ομαδοποίησης της πάθησης αυτής. Παραπάνω στοιχεία για τη κληρονομικότητα του ΣΔ1 μπορούμε να αντλήσουμε από τις μελέτες διδύμων. Τα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι 100% γενετικά πανομοιότυπα, ενώ τα διζυγωτικά μοιράζονται μόνο το 50% από το γενετικό υλικό. Στη πρώτη περίπτωση, η πιθανότητα για εμφάνιση διαβήτη είναι 40%, ενώ στη δεύτερη οι πιθανότητες φτάνουν περίπου το 5% όσο και στη περίπτωση αδελφών δηλαδή, που αναφέρθηκαν παραπάνω. Τα παιδιά των μητέρων που πάσχουν από ΣΔ1 εμφανίζουν ποσοστά κινδύνου, σχεδόν διπλάσια από τα παιδιά των πασχόντων ανδρών. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί είτε από την επίδραση του μητρικού περιβάλλοντος είτε από τη πατρική αποτύπωση (Team Hygeia, 2018).

## 2.7. Αλληλεπίδραση γονιδίου διατροφής

Η διαχείριση της διατροφής αποτελεί βασική συνιστώσα της μακροπρόθεσμης υγείας και της ποιότητας ζωής ατόμων με διαβήτη, κυρίως όμως όσων πάσχουν από το τύπο 2. Οι γενικές διατροφικές αρχές και συστάσεις είναι οι ίδιες και για τα άτομα χωρίς να πάσχουν από την ασθένεια αυτή. Ο κύριος στόχος για τη ρύθμιση του διαβήτη είναι να βοηθήσει τα άτομα που πάσχουν και τις οικογένειές τους να αποκτήσουν τις απαραίτητες γνώσεις, δεξιότητες για την επίτευξη της βέλτιστης υγείας. Βασικός στόχος για την επίβλεψη του διαβήτη είναι να διατηρηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα, όσο πιο κοντά σε ένα φυσιολογικό εύρος όσο το δυνατόν με ασφάλεια, αποφεύγοντας παράλληλα την υπεργλυκαιμία (πολύ υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα) ή την υπογλυκαιμία (πολύ χαμηλά επίπεδα). Η διαχείριση του διαβήτη περιλαμβάνει τη διατροφή, την άσκηση και συνδυασμούς φαρμακευτικής αγωγής με θεραπείες. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι η συστάσεις διατροφής για τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2, καθώς η παθογένεση του, κρίνει απαραίτητο τον εντοπισμό και την ανάλυση των αλληλεπιδράσεων των θρεπτικών γονιδίων. Οι κατευθυντήριες γραμμές περιλαμβάνουν τροφές που πρέπει να είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες και πτωχές σε λίπος. Για την εξασφάλιση ομαλής νεφρικής λειτουργίας, ακόμα και σε φυσιολογική λειτουργία των νεφρών, το ποσοστό του προσλαμβανόμενου λευκώματος συνιστάται να είναι περιορισμένο και να μην ξεπερνάει το 20% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων. Προτιμώνται οι υδατάνθρακες που δεν απορροφώνται εύκολα και οι οποίοι χρειάζονται να υποστούν διάσπαση από το έντερο, ενώ αποφεύγονται οι ευκόλως απορροφούμενοι υδατάνθρακες, όπως η ζάχαρη. Βασικό είναι οι υδατάνθρακες να κατανέμονται στα 6 συνολικά γεύματα, που πρέπει να λαμβάνει ο διαβητικός κατά τη διάρκεια της ημέρα. Επίσης, ενδείκνυνται τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες, όσπρια, λαχανικά και παράλληλη κατανάλωση πρωτεΐνης τουλάχιστον 0,86 g/kg ημερησίως.

Κυρίως τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει επανειλημμένες προσπάθειες για την ανακάλυψη συγκεκριμένων τροφών και ποτών που μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση κινδύνου στην πάθηση αυτή. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, άτομα που εμφανίζουν ΣΔ2, είναι πιθανό να εμφανίζουν παχυσαρκία και ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη και για αυτό η ιατρική διατροφική θεραπεία, δίνει έμφαση στις αλλαγές του τρόπου ζωής, με κύριο στόχο την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Ταυτόχρονα, πολλά άτομα με διαβήτη διαγιγνώσκονται με δυσλιπιδαιμία και υπέρταση, καθιστώντας έτσι απαραίτητη τη μείωση



κορεσμένων λιπαρών, νατρίου και χοληστερόλης. Η κατανάλωση τροφών πλούσια σε λιπαρά, αποτελεί κύρια αιτία για την εμφάνιση παχυσαρκίας και αντίστασης της ινσουλίνης. Το 1987 έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τον Storlien και τους συνεργάτες του, απέδειξε ότι η αντικατάσταση μόνο του ηλιέλαιου ( $\omega$ -6) με ιχθυέλαιο ( $\omega$ -3) μετρίασε την αντίσταση της ινσουλίνης. Ακόμα, τα τελευταία χρόνια, μεγάλος λόγος έχει γίνει για τις πολυφαινόλες, μια ετερογενής ομάδα φυτικών προϊόντων που τις συναντάμε σε λαχανικά, φρούτα ξηρούς καρπούς, οι οποίες όταν προσληφθούν σε μεγάλες ποσότητες, μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση του ΣΔ2.

Τα φλαβονοειδή (φλαβονόλες, φλαβανόλες, φλαβόνες, ανθοκυανίνες) που συμβάλουν στην αναστολή των ενζύμων  $\alpha$ -γλυκοσιδάσης και  $\alpha$ -αμυλάσης, είναι υπεύθυνα για την πέψη των υδατανθράκων και βρίσκονται κυρίως στο τσάι, τα φρούτα και το κακάο. Έρευνες που διεξήχθησαν σε γυναίκες αφού είχαν καταναλώσει τροφές πλούσιες σε φλαβονοειδή, έδειξαν πως ενώ οι συνολικές φλαβονόλες και φλαβόνες δεν αύξησαν δραματικά τον κίνδυνο για την εμφάνιση διαβήτη, η μεμονωμένη κατανάλωση τσαγιού ή μήλου έδειξε τα αντίθετα αποτελέσματα. Το συμπέρασμα αυτό, ταυτίστηκε με τα αποτελέσματα μιας άλλης έρευνας η οποία διαπίστωσε ότι η υψηλότερη κατανάλωση ανθοκυανίνων, κυρίως από μήλα, αχλάδια και βατόμουρα και όχι από τη συνολική πρόσληψη φλαβονοειδών ή άλλων υποκατηγοριών, συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον διαβήτη τύπου 2. Σε αντίστοιχη μελέτη που διεξήχθη πάνω στην συστηματική κατανάλωση κόκκινου κρασιού, λευκού κρασιού, μπύρας και αλκοολούχων ποτών, αποδείχθηκε ότι το αλκοόλ καθαυτό και όχι οι πολυφαινόλες, είναι αυτές που προστατεύουν τον οργανισμό από τον διαβήτη. Η πιο γνωστή φλαβανόλη είναι η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη (EGCG), η οποία επηρεάζει ποικίλες διαδικασίες, συμπεριλαμβανόμενης της λειτουργίας της ινσουλίνης στους αρουραίους. Άλλες διαδικασίες σημαντικές, είναι η αυξημένη βιωσιμότητα των  $\beta$ -κυττάρων, η αντοχή της γλυκόζης, η αντοχή του οξειδωτικού στρες, του IR καθώς και τη βελτίωση της λειτουργίας των μιτοχονδρίων. Έρευνες πάνω σε ομάδες παχύσαρκων αρουραίων απέδειξαν ότι ενίσχυση της διατροφής τους με EGCG βελτίωσε την αντοχή στη γλυκόζη και αύξησε την έκκριση ινσουλίνης από τα  $\beta$ -κύτταρα του παγκρέατος. Ταυτόχρονα, μελέτες σε τρωκτικά και αρουραίους που έπασχαν από ΣΔ2, το EGCG έδρασε θετικά στην ανοχή της γλυκόζης σε σοβαρά διαβητικούς ποντικούς. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, έρχονται σε αντίθεση με τις ίδιες μελέτες του EGCG για τον άνθρωπο (Mambiya, Michael, et al. 2019).

Με τα χρόνια, ερευνητές έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά και μέταλλα όπως για παράδειγμα η βιταμίνη Κ, η βιταμίνη D (σημαντική για τη σύνθεση απελευθέρωση και ευαισθησία ινσουλίνης), το μαγνήσιο αλλά και αντιοξειδωτικά όπως το β-καροτένιο και η α-τοκοφερόλη, συνεισφέρουν θετικά στην εμφάνιση του ΣΔ2. Παράδειγμα αυτού, αποτελεί μια αποτελεσματική έρευνα που δηλώνει ότι αύξηση στην ημερήσια πρόσληψη του μαγνησίου κατά 100 mg, μείωσε κατά 8-13% τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Για τις υπόλοιπες βιταμίνες (βιταμίνη C, βιταμίνη Β και Α) δεν υπάρχει σαφής επεξήγηση και τα αποτελέσματα μελετών είναι αντικρουόμενα.

Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη σε άτομα που κατοικούν σε δυτικές κοινωνίες αλλά και άτομα που ακολουθούν τη δυτική διαίτα, η αύξηση κινδύνου για τον ΣΔ2 ήταν εμφανής. Αυτό μπορεί να αιτιολογηθεί λόγω της συχνότερης και περισσότερης πρόσληψης κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και επεξεργασμένων δημητριακών. Παρόμοιες ανασκοπήσεις έχουν οδηγήσει στο αποτέλεσμα ότι χορτοφαγικές, μεσογειακές και βίγκαν προτιμήσεις μπορούν να μειώσουν έως 0,8% κατά μέσο όρο τη γλυκοζυλιώμενη αιμοσφαιρίνη. Τέλος, σημαντικό είναι να αναφερθεί πως άτομα που κατοικούν στη Γροιλανδία και καταναλώνουν παραδοσιακά τρόφιμα, δηλαδή κυρίως ψάρια, μαλάκια και θαλάσσια θηλαστικά σημειώνουν θετικά αποτελέσματα σχετικά με τη πάθηση (Mambiya, Michael, et al. 2019).

Μια αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης MUFA (μονοακόρεστων λιπαρών οξέων,) του δείκτη μάζας σώματος και του πολυμορφισμού Pro12Ala του γονιδίου PPAR $\gamma$ 2 έχει πρόσφατα μελετηθεί. Θεωρείται, ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση ανάμεσα στον πολυμορφισμό που αναφέρθηκε και της MUFA, κάτι που δηλώνει ότι τα παχύσαρκα άτομα με το αλληλόμορφο Ala-12 εμφανίζουν υψηλότερες τιμές αντίστασης στην ινσουλίνη στο μοντέλο αξιολόγησης ομοιόστασης (HOMA-IR). Άλλο ένα γονίδιο που εμπλέκεται στη πάθηση αυτή και σχετίζεται με τη διατροφή είναι το Rad που αποτελεί μέλος της οικογένειας RGK. Το Rad βρέθηκε αρχικά να υπερεκφράζεται στους σκελετικούς μυς ενός πάσχοντος με ΣΔ2. Ο συνδυασμός διαίτας, υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και η υπερέκφραση Rad, προκαλούν πιο σοβαρή μείωση της διεγερμένης από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης, σε σχέση μόνο με τη διαίτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η διαπίστωση αυτή, ήταν σύμφωνη με πολλαπλές κλινικές μελέτες που υποδηλώνουν ότι το Rad μπορεί να αλληλεπιδράσει με τη παχυσαρκία αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Dedoussis, George V Z, et al., 2008).

Συμπληρωματικά, η περιλιπίνη η οποία κωδικοποιείται από το PLIN, αποτελεί βασική πρωτεΐνη που σχετίζεται με την αποθήκευση σταγονιδίων λιπιδίων στα λιποκύτταρα και αποτελεί έναν από τους κρίσιμους ρυθμιστές που εμπλέκονται στη κινητοποίηση των λιπιδίων. Η συσχέτιση μεταξύ σωματικού βάρους, αντίστασης στην ινσουλίνη και περιλιπίνης σε μελέτες που διεξήχθησαν σε μοντέλα ποντικών, εμφάνισαν μειωμένο σωματικό λίπος και παραδόξως αυξημένο κίνδυνο δυσανεξίας στη γλυκόζη αλλά και περιφερειακής αντίστασης στην ινσουλίνη. Σε ένα γυναικείο ασιατικό πληθυσμό, έχει παρατηρηθεί πως η διακύμανση στον γονιδιακό τόπο PLIN ρυθμίζει τις επιδράσεις του διαιτητικού λίπους και της κατανάλωσης υδατανθράκων στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει εντοπιστεί στατιστικά, σημαντική αλληλεπίδραση γονιδίου-διατροφής μεταξύ της πρόσληψης λίπους και υδατανθράκων, και των πολυμορφισμών στο PLIN 11482GA και 14995AT.

### *2.8. Μεσογειακή διατροφή και διαβήτης*

Η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή θεωρείται εδώ και πολλά χρόνια πρότυπο διατροφής περιλαμβάνοντας άφθονες φυτικές τροφές όπως φρούτα, λαχανικά, πατάτες, όσπρια, ξηρούς καρπούς, γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών, κυρίως τυρί και γιαούρτι, ψάρια και πουλερικά σε μικρές ποσότητες, κόκκινο κρέας σε χαμηλές ποσότητες έως και μια φορά το μήνα, χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ (κυρίως κατανάλωση κρασιού) και καθημερινή κατανάλωση ελαιολάδου. Η κατανάλωση ελαιολάδου εξασφαλίζει την υψηλή περιεκτικότητα της δίαιτας σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, η οποία κυμαίνεται μεταξύ του 15-20% των ημερήσιων θερμίδων. Πρόκειται για ένα είδος της διατροφής, που ικανοποιεί όλες τις προϋποθέσεις μιας επαρκούς δίαιτας, ιδίως για τους ασθενείς με διαβήτη, αφού έχει την απαιτούμενη χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη, ενώ οι υδατάνθρακες προέρχονται κυρίως από πλούσιους σε ίνες σύνθετους υδατάνθρακες. Με την παραπάνω διατροφή, πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται καλύτερος έλεγχος του σακχάρου αίματος και του επιπέδου των λιπιδίων αίματος. ταυτόχρονα, το εύρος τροφών που προσφέρει και η έντονη γευστικότητά της, βοηθούν ταυτόχρονα στη συμμόρφωση του ασθενούς με τη διατροφική αγωγή (Georgoulis, Michael, et al., 2019). Για τη συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ2 και μεσογειακής διατροφής, υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία έχουν διεξαχθεί από δυο μεγάλες μελέτες. Η ΑΤΤΙΣΑ, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες από επαρχιακό τόπο της Αττικής απέδειξε ότι η διατροφή αυτή

συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τις πιθανότητες για εμφάνιση ΣΔ2, και τη μελέτη Di@bet.es, μια εθνική έρευνα με στόχο την εξέταση του επιπολασμού της μειωμένης ρύθμισης της γλυκόζης (Dedoussis, George V Z, et al., 2008).

Παρόλα αυτά, ορισμένα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών με πρωτοποριακό σχεδιασμό, τα οποία εκτιμούν το ρίσκο σακχαρώδους διαβήτη για διαφορετικά επίπεδα τήρησης της μεσογειακής διατροφής παρατίθενται στο παρακάτω πίνακα.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	ΔΕΙΓΜΑ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Tobert., et al 2003	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 6 μηνών σε 279 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΔ2, που περιλαμβάνει μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) χαμηλών κορεσμένων λιπαρών.	Η μεσογειακή διατροφή συνέστησε αυξημένες ποσότητες ψωμιού, λαχανικών, οσπρίων και ψαριών, και μειωμένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και αποφυγή βουτύρου και κρέμας γάλακτος	Τα άτομα εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα HbA1c (γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης)
Estruch., et al 2006	Τυχαιοποιημένη δοκιμή διάρκειας 3 μηνών σε 772 άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων 421 ατόμων που πάσχουν από ΣΔ2. Ακολούθησαν μια από τις τρεις προτεινόμενες δίαιτες. Μια χαμηλής περιεκτικότητάς σε λιπαρά, μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με 1 έξτρα λίτρο ανά εβδομάδα παρθένου ελαιόλαδου ή μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με 30g ανά ημέρα μικτών ξηρών καρπών.	Δεν συνίσταται περιορισμός θερμιδικής ενέργειας. Η διατροφική ενημέρωση των ατόμων που πήραν μέρος ήταν πιο εντατικές στις ομάδες με τη μεσογειακή διατροφή, σε σχέση με την ομάδα των λιπαρών.	Τα άτομα που ακολούθησαν τη μεσογειακή διατροφή είτε με το ελαιόλαδο είτε με τους ξηρούς καρπούς παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και HOMA-IR.

<p><b>Shai., et al 2008</b></p>	<p>Δοκιμή δυο ετών σε πληθυσμό 322 ατόμων που εμφανίζουν μέτρια παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένων 46 ατόμων με ΣΔ2. Ακολούθησαν μια από τις τρεις προτεινόμενες δίαιτες. Μια χαμηλών λιπαρών με περιορισμένες θερμίδες, μια μεσογειακή διατροφή με περιορισμό θερμίδων, ή μια δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες η οποία βασίζεται στη δίαιτα Atkins.</p>	<p>Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) με περιορισμό θερμίδων πλούσια σε λαχανικά και χαμηλή σε κατανάλωση κόκκινου κρέατος με τα ψάρια και τα πουλερικά να αντικαθιστούν το αρνί και το βοδινό, ενώ στη δίαιτα χαμηλών λιπαρών η θερμιδική κατανάλωση περιορίστηκε στις 1500 kcal ανά ημέρα για τον γυναικείο πληθυσμό, και στις 1800 για τον ανδρικό.</p>	<p>Μεταξύ των ασθενών με ΣΔ2 μόνο τα άτομα που ακολούθησαν τη ΜΔ με περιορισμό θερμίδων εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα γλυκόζης. Τα επίπεδα HbA1c και ινσουλίνης μειώθηκαν εξίσου και στις τρεις ομάδες. Η μείωση του HOMA-IR ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που ακολούθησαν τη ΜΔ με περιορισμό θερμίδων σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες.</p>
<p><b>Esposito., et al 2009</b></p>	<p>Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 4 ετών σε 215 υπέρβαρα ενήλικα άτομα με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ2, χωρίς όμως να λαμβάνουν θεραπεία. Η δίαιτα που τους ανατέθηκε περιελάμβανε χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων</p>	<p>Η ημερήσια θερμιδική πρόσληψη περιορίστηκε στις 1500 kcal για τις γυναίκες και 1800 kcal για τους άνδρες, με <math>\leq 50\%</math> και <math>\geq 30\%</math> της ημερήσιας πρόσληψης από υδατάνθρακες και λίπος, αντίστοιχα. Το LCMD ήταν πλούσιο σε</p>	<p>Με το τέλος της δοκιμής, το 44% των ασθενών στην ομάδα LCMD και το 70% στην ομάδα LFD χρειάστηκαν θεραπεία. Οι βελτιώσεις</p>

	(LCMD), είτε δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (LFD)	λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως και χαμηλό σε κόκκινο κρέας, το οποίο αντικαταστάθηκε με πουλερικά και ψάρια. Η κύρια πηγή πρόσθετου λίπους ήταν το ελαιόλαδο σε ποσότητα 30–50 g ημερησίως.	ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα LCMD για τα επίπεδα γλυκόζης, HOMA-IR και HbA1c.
Elhayany., et al 2010	Κλινική δοκιμή 12 μηνών σε πληθυσμό 259 υπέρβαρων ατόμων με ΣΔ2. Οι τρεις δίαιτες που προτάθηκαν ήταν μια ΜΔ χαμηλών υδατανθράκων (LCMD), μια παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή (TMD) και μια με χαμηλή πρόσληψη λιπαρών (LFD).	Στα άτομα που ακολούθησαν τη LCMD θα πρέπει το 35% και 45% της ημερήσιας πρόσληψης να είναι από υδατάνθρακες και λίπος, αντίστοιχα. Στα άτομα με την TMD, το 50% και 30% της ημερήσιας πρόσληψης να περιλαμβάνει υδατάνθρακες και λίπος, αντίστοιχα.	Η γλυκόζη, το HOMA-IR και η HbA1c εμφάνισαν μείωση, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης αυξήθηκαν και στις τρεις ομάδες. Οι αλλαγές στα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και HOMA-IR ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων. Η μείωση των επιπέδων HbA1c ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για τους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στις ομάδες LCMD και TMD, σε σύγκριση με ασθενείς με LFD.

<p><b>Itsiopoulos., et al 2011</b></p>	<p>Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη παρεμβατική μελέτη σε 27 άτομα που έπασχαν από ΣΔ2, ανατέθηκαν σε συνήθη δίαιτα για 12 εβδομάδες και ύστερα ακολούθησαν εναλλακτική δίαιτα ή σε μια ad libitum ΜΔ</p>	<p>Τα άτομα στην ομάδα ΜΔ έλαβαν τα περισσότερα από τα γεύματα και τις βασικές τροφές που περιλαμβάνονται στην παραδοσιακή κρητική ΜΔ πέραν των ενεργειακών απαιτήσεών τους, όμως συμβουλευτήκαν να τα καταναλώνουν κατά βούληση</p>	<p>Η ad libitum ΜΔ οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA1c, σε σύγκριση με τη συνήθη δίαιτα</p>
--	--	--	--



## 3. Καρκίνος

### 3.1. Γενικά περί καρκίνου

Όταν αναφερόμαστε στην ασθένεια του καρκίνου, αναφερόμαστε σε έναν πολύ ευρύ όρο. Αυτός περιγράφει μια ασθένεια που προκύπτει, όταν κυτταρικές αλλαγές προκαλούν ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό κυττάρων, όταν δηλαδή τα μη φυσιολογικά κύτταρα διαιρούνται ταχέως και μπορούν να εξαπλωθούν και σε άλλους ιστούς και όργανα. Αυτά τα γρήγορα αναπτυσσόμενα κύτταρα είναι ικανά να διαταράξουν την ομαλή λειτουργία του οργανισμού και να προκαλέσουν τους λεγόμενους όγκους. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν συχνά διαφορετικό σχήμα από τα υγιή, καθώς η λειτουργία τους δεν είναι ομαλή. Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις (μη καρκινικοί) ή κακοήθεις (καρκινικοί). Οι πρώτοι, τείνουν να αναπτύσσονται βραδέως και να μην εξαπλώνονται, ενώ οι δεύτεροι είναι ικανοί να αναπτύσσονται αρκετά γρήγορα, να εισβάλουν και να καταστρέφουν γειτονικούς φυσιολογικούς ιστούς και να εξαπλώνονται σε όλο τον οργανισμό. Στη δεύτερη κατηγορία επίσης, ανήκουν και οι τοπικά διηθητικοί καρκίνοι και οι μεταστατικοί.

Ο καρκίνος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στο κόσμο, και καθημερινώς γίνονται αγώνες για την εύρεση νέων θεραπειών με σκοπό τη πρόληψη, τη στασιμότητα και τη καταπολέμησή του (Stanford Health Care, 2017).

Είναι σαφές λοιπόν, ότι δεν υπάρχει μια μόνο αιτία για τη δημιουργία καρκίνου. Χρόνιες επιστημονικές μελέτες και έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι πιθανή αιτία είναι μια αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων μαζί, με τους παράγοντες που εμπλέκονται να είναι γενετικής ή περιβαλλοντικής φύσης. Παράγοντας κινδύνου είναι οτιδήποτε μπορεί να αυξήσει τη πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει μια ασθένεια. Αυτός από μόνος του δεν προκαλεί απαραίτητα την ασθένεια, αλλά κάνει τον οργανισμό λιγότερο ανθεκτικό σε αυτή.

### 3.2. Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου

Ορισμένοι από τους παράγοντες που εμπλέκονται στην ασθένεια του καρκίνου είναι:

- Παράγοντες τρόπου ζωής. Παραδείγματα όπως το κάπνισμα, δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά σε συχνή χρήση κόκκινου και επεξεργασμένου

κρέατος, υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας συχνή επαφή με τοξικές χημικές ουσίες αποτελούν ορισμένα παραδείγματα τρόπου ζωής, τα οποία μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για ορισμένα είδη καρκίνων.

- Κληρονομικότητα, οικογενειακό ιστορικό και γενετική. Όλα αυτά τα παραδείγματα παίζουν καθοριστικό ρόλο σε ορισμένους παιδικούς καρκίνους.
- Έκθεση σε ορισμένους ιούς. Για παράδειγμα, ο ιός Epstein-Barr που προκαλεί λοιμώδη μονοπυρήνωση, ο HIV, ιός που προκαλεί το AIDS, ο ιός της ηπατίτιδας Β και C, έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μερικών παιδικών καρκίνων. Πιθανώς ο ιός να μεταβάλλει με κάποιο τρόπο ένα κύτταρο, και το κύτταρο αυτό στη συνέχεια να αναπαράγει ένα αλλοιωμένο κύτταρο, και αυτό με τη σειρά του να δημιουργήσει καρκινικά κύτταρα τα οποία θα αρχίσουν να αναπαράγονται.
- Περιβαλλοντικές εκθέσεις. Για καρκίνους παιδικής ηλικίας επίσης έχουν συνδεθεί τα φυτοφάρμακα, τα λιπάσματα κ.α
- Ορισμένες μορφές χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας υψηλής απόδοσης. Σε μερικές περιπτώσεις, άτομα, κυρίως όμως παιδιά που έχουν εκτεθεί σε τέτοιους παράγοντες, εμφανίζουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν μια δεύτερη κακοήθεια στη μετέπειτα ζωή τους.
- Έκθεση στον ήλιο και την υπεριώδη ακτινοβολία. Αν και επικρατεί η πεποίθηση ότι ένα μαυρισμένο σώμα είναι ένα υγιές σώμα, η υπερβολική έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να επιφέρει τα αντίθετα αποτελέσματα. Τα άτομα με ανοιχτόχρωμη επιδερμίδα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος, λόγω της μειωμένης μελανίνης, μιας χρωστικής ουσίας που βρίσκεται στο ανθρώπινο δέρμα και προστατεύει από τις ακτίνες UV.

Τέλος, χρειάζεται να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου, είναι ανάλογος με την ηλικία. Ο κίνδυνος εμφάνισης της ασθένειας αυτής αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 70-80

ετών ενώ στη συνέχεια μειώνεται, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (Stanford Health Care, 2017).

### *3.3. Τύποι καρκίνου*

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχουν διάφοροι τύποι καρκίνου, οι οποίοι ονομάζονται ανάλογα το είδος του κυττάρου από το οποίο αποτελούνται καθώς και από τη περιοχή από την οποία ξεκινούν, ακόμα και αν εξαπλωθούν σε άλλα μέρη του σώματος. Για παράδειγμα ένας καρκίνος που ξεκινά από τους πνεύμονες και εξαπλώνεται στο ήπαρ, εξακολουθεί να ονομάζεται καρκίνος του πνεύμονα. Πέρα από αυτό, χρησιμοποιούνται ευρέως διάφοροι επιστημονικοί όροι όπως το καρκίνωμα, το οποίο είναι ένα κακόηθες νεόπλασμα επιθηλιακής προέλευσης. Τα καρκινώματα αποτελούν το 80-90% όλων των περιπτώσεων καρκίνου. Οι τύποι του καρκινώματος με τη σειρά τους περιλαμβάνουν το μελάνωμα, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα κυττάρων Merkel και τον ακανθοκυτταρικό καρκίνο του δέρματος. Έπειτα, ένας ακόμα όρος είναι το σάρκωμα, όπου αποτελεί καρκίνο των συνδετικών ιστών όπως τα οστά, οι μύες, οι χόνδροι και τα αιμοφόρα αγγεία και αποτελεί έναν κακοήγη όγκο. Το πιο κοινό σάρκωμα είναι ο όγκος των οστών, ο οποίος εμφανίζεται συνήθως στους νεαρούς ενήλικες. Εδώ, οι τύποι σαρκώματος περιλαμβάνουν το σάρκωμα Ewing, το χονδροσάρκωμα, το σάρκωμα μαλακών ιστών και το οστεοσάρκωμα. Το λέμφωμα και το μυέλωμα είναι ακόμα δυο ευρέως γνωστοί όροι, που χρησιμοποιούνται για τους καρκίνους του ανοσοποιητικού συστήματος. Ονομάζεται έτσι καθώς ο καρκίνος αυτός προέρχεται από τους κόμβους ή τους αδένες του λεμφικού συστήματος, του οποίου δουλειά είναι η παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων σε όργανα όπως ο εγκέφαλος. Τα λεμφώματα κατηγοριοποιούνται στο λέμφωμα Hodgkin και λέμφωμα μη Hodgkin. Τέλος η λευχαιμία αποτελεί καρκίνο του μυελού των οστών, ο οποίος δημιουργεί κύτταρα του αίματος, και για αυτό είναι γνωστή ως καρκίνος του αίματος (Stanford Health Care, 2017).

### *3.4. Τύποι γονιδίων στον καρκίνο*

Αρχικά, υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι γονιδίων οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν την κυτταρική ανάπτυξη, και είναι τα ογκογόνα, γονίδια που ρυθμίζουν την φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων, τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, τα οποία είναι σε θέση να αναγνωρίσουν τη μη

φυσιολογική ανάπτυξη και αναπαραγωγή κατεστραμμένων κυττάρων ή καρκινικών κυττάρων και έχουν την ικανότητα να διακόψουν την αναπαραγωγή τους ωστόσο διορθωθεί το ελάττωμα. Παρόλα αυτά, σε περίπτωση που τα γονίδια αυτά είναι μεταλλαγμένα και η λειτουργία τους δεν είναι σωστή, υπάρχει πιθανότητα για ανάπτυξη όγκου. Τέλος αναφέρονται τα MMR (Mismatch-repair genes), γονίδια που βοηθούν στην αναγνώριση σφαλμάτων όταν το DNA αντιγράφεται για τη δημιουργία ενός νέου κυττάρου. Στη περίπτωση που το DNA δεν ταιριάζει απόλυτα, τα γονίδια αυτά επιδιορθώνουν το σφάλμα. Όταν αυτά όμως δεν είναι λειτουργικά, τα σφάλματα που προκύπτουν θα μεταδοθούν στα νέα κύτταρα, προκαλώντας έτσι τη καταστροφή τους (Stanford Health Care, 2017).

### *3.5. Γονίδια που επηρεάζουν την έκφραση καρκίνου*

Η συσσώρευση μεταλλάξεων του DNA, κατά τη διάρκεια της συνεχούς αυξανόμενης ανθρώπινης ζωής, συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού του καρκίνου παγκοσμίως. Οι διάφοροι τύποι καρκίνων είναι πλέον η πρώτη ή η δεύτερη αιτία πρόωρου θανάτου σε άτομα ηλικίας 30-69 ετών σε 91 χώρες παγκοσμίως (Stolarova, Lenka et al., 2020). Η ανακάλυψη ορισμένων τύπων γονιδίων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρκίνου αποδείχθηκε εξαιρετικά σημαντική εξέλιξη για την ασθένεια. Πάνω από ποσοστό 90% των καρκίνων παρατηρείται ότι έχουν κάποιο είδος γενετικής αλλοίωσης, με τους περισσότερους καρκίνους (σχεδόν πάνω από 90%) να αναπτύσσονται σποραδικά, συμβαίνουν δηλαδή τυχαία ή προκύπτουν από χρόνιες περιβαλλοντικές εκθέσεις, ενώ το υπόλοιπο 10% των περιπτώσεων σχηματίζει κληρονομικούς όγκους που προκύπτουν ως αποτέλεσμα βλαστικών μεταλλάξεων στα γονίδια προδιάθεσης για καρκίνο.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η ασθένεια του καρκίνου συνδέεται στενά με τα κληρονομικά πρότυπα, με μελέτες να δείχνουν ότι οι επιγενετικές αυτές αλλαγές είναι αποτέλεσμα δυο αλληλένδετων διεργασιών, της μεθυλίωσης του DNA και των τροποποιήσεων της ιστόνης, μιας πρωτεΐνης γύρω από την οποία τυλίγεται το DNA με σκοπό τη δημιουργία νουκλεοσωμάτων. Η συνολική υπομεθυλίωση του DNA (ενεργοποίηση ογκογονιδίων και χρωμοσωμική αστάθεια), καθώς και η υπερμεθυλίωση των νησίδων CpG του υποκινητή, θεωρούνταν μέχρι πρόσφατα ως τα βασικά συστατικά του επιγονιδιώματος του καρκίνου. Από αυτά, η σημαντικότερη επιγενετική ανωμαλία στην ασθένεια του καρκίνου, είναι η ανώμαλη υπερμεθυλίωση των νησίδων CpG της περιοχής του υποκινητή. Μια άμεση

σύνδεση μεταξύ των δύο διεργασιών πρόσφατα αποκαλύφθηκε, ενημερώνοντας πως η EZH2, μια μεθυλάση ιστόνης, ενσωματώνει τις μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs) σε επιλεγμένα κύτταρα στόχους. Ως επιγενετικά γονίδια έχουν οριστεί γονίδια τα οποία ανήκουν στις οικογένειες DNMTs, στις πρωτεΐνες μέθυλο-CpG-δεσμευτικής περιοχής (MBD), ακετυλοτρανσφεράσες ιστόνης (HAT), αποακετυλάσες ιστόνης (HDAC), μεθυλοτρανσφεράσες ιστόνης (HMT) και απομεθυλάσες ιστόνης (Miremandi, Ahmad et al., 2008).

Οι μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs) αποτελούν μια βασική κατηγορία τροποποιητών στην επιγενετική. Στην οικογένεια αυτή ανήκουν το DNMT1, DNMT2, DNMT3A και DNMT3B και DNMT3L τα οποία συμμετέχουν στη μεθυλίωση του DNA με σκοπό τη ρύθμιση φυσιολογικών βιολογικών λειτουργιών όπως για παράδειγμα στη γονιδιακή μεταγραφή. Βέβαια, οι ανώμαλες λειτουργίες των DNMT συνδέονται συχνά με την ανάπτυξη όγκων. Μεταλλάξεις στο DNMT1 προκαλούν γενικά νευρολογικές ασθένειες, ενώ έχουν βρεθεί σε δυο από τους 29 καρκίνους του παχέος εντέρου, υποδηλώνοντας ότι η απενεργοποίηση αυτού, ενδέχεται να εμπλέκεται στη καρκινογένεση. Υψηλή έκφραση του DNMT1 έχει παρατηρηθεί σε διάφορους τύπους όγκων και αποτελεί μια χαρακτηριστική αλλαγή των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, η υπερέκφραση του DNMT1 στους ιστούς του γαστρικού καρκίνου, σχετίζεται με τη μειωμένη έκφραση της E-καντεχρίνης, ενός μορίου κυτταρικής προσκόλλησης που εκφράζεται σε φυσιολογικό κύτταρο του μαστού, γεγονός που δείχνει ότι αύξηση στη έκφραση του DNMT1 θα ενισχύσει την ικανότητα μετανάστευσης των καρκινικών κυττάρων (Zhang, Jiayu, et al., 2020). Σε έρευνα που διεξήχθη σε ποντίκια, η έλλειψη του DNMT1 απέδειξε ότι αυτά, ανέπτυξαν σαρκώματα σε μικρή ηλικία, ενώ από πολλαπλές άλλες έρευνες τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι το DNMT1 θα μπορούσε να συμπεριφέρεται ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Από την άλλη πλευρά, η μειωμένη έκφραση του, έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο επίπεδο μεθυλίωσης του DNA που σχετίζεται με γονιδιωματική αστάθεια. Όσον αφορά το DNMT3A η αυξημένη έκφραση του στον καρκίνο του πνεύμονα, οδηγεί στον πολλαπλασιασμό και στη μετάσταση καρκινικών κυττάρων. Μεταξύ των υπολοίπων κυττάρων, οι μεταλλάξεις του DNMT3A έχουν αναφερθεί σε περισσότερα περιστατικά καρκίνου. Μέσα από δυο διαφορετικές μελέτες, ερευνητές κατέληξαν σε δυο τελείως αντίθετα ευρήματα, τα οποία υποδηλώνουν πως το DNMT3A μπορεί να δράσει τόσο ως ογκογονίδιο όσο και ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο στον καρκίνο του πνεύμονα. Η μετάλλαξη του DNMT3A είναι μια από τις πρώτες που εμφανίζονται κατά την ανάπτυξη αιμοποιητικών κακοηθειών και η θέση R882 είναι αυτή που είναι πιο εύκολο να

μεταλλαχθεί. Η μετάλλαξη της θέσης αυτής, αλλάζει τη δραστηριότητα του DNMT3A, η οποία στη συνέχεια θα επηρεάσει τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου με σκοπό να προωθήσει την ανάπτυξη μυελογενούς λευχαιμίας (Zhang, Jiayu, et al., 2020).

Ταυτόχρονα, οι πρωτεΐνες δέσμησης μεθυλίου-CpG (MBPs) προωθούν την μεθυλίωση του DNA και των συστατικών του. Ο αριθμός των MBP στο ανθρώπινο σώμα με τις τωρινές μελέτες δεν ξεπερνά τα 15, τα οποία χωρίζονται σε 3 κλάδους, με τον κάθε ένα να χρησιμοποιεί διαφορετικό μηχανισμό για την αλληλεπίδραση με το μεθυλιωμένο DNA ή τα συστατικά του. Ο μεγαλύτερος κλάδος της οικογένειας των MBP είναι οι πρωτεΐνες MBD. Στις πρωτεΐνες αυτές βρίσκονται τα μέλη MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3 και MBBD4. Συγκεκριμένα, τρεις πολυμορφισμοί του MBD1 (634G > A, 501delT και Pro401Ala) έχουν διερευνηθεί για τη σύνδεση τους με τον καρκίνο του πνεύμονα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μελέτη για το SNP 634G >A έχει διαπιστώσει πως αυξάνει τον συνολικό κίνδυνο για το καρκίνο του πνεύμονα. Από την άλλη πλευρά, για το MBD2, ερευνητές έχουν καταλήξει στη σύνδεση του με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, για τις σπάνιες παραλλαγές δυο SNPs, του rs1259938 και rs609791. Έχει αποδειχθεί, ότι το MBD2 συνδέεται με τον μεθυλιωμένο υποδοχέα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, με αποτέλεσμα την καταστολή της έκφρασης τους, καθώς και ανωμαλίες σε επίπεδο έκφρασης των συγκεκριμένων πρωτεϊνών σε καρκινικά κύτταρα, μπορεί να οφείλονται και σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών. Η υπερέκφραση του MECP2 έχει επίσης παρατηρηθεί στο καρκίνο του μαστού και σχετίζεται με τη θετικότητα των υποδοχέων των οιστρογόνων. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί, πως ο ρόλος των σωματικών αλλαγών για τις πρωτεΐνες MBD στον καρκίνο είναι ακόμα ασαφής (Miremandi, Ahmad et al., 2008).

Ο καρκίνος του μαστού, δεν είναι μόνο η πιο κοινή κακοήθεια στις γυναίκες παγκοσμίως με ποσοστό που αγγίζει το 22,9%, αλλά είναι και μια από τις κύριες αιτίες θανάτου. Τα πιο διαδεδομένα γονίδια που αφορούν το καρκίνο του μαστού είναι τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 (BReast CAncer 1&2), γονίδια τα οποία παράγουν πρωτεΐνες που βοηθούν στην αποκατάσταση του κατεστραμμένου DNA. Στη πραγματικότητα, τα γονίδια αυτά έχουν εξαιρετικά σπουδαίο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, και εξαιτίας αυτού είναι γνωστά ως ογκοκατασταλτικά γονίδια. Εντούτοις, σε ορισμένα άτομα τα γονίδια αυτά καταστολής όγκου, δεν λειτουργούν σωστά. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA1 προκαλούν καρκίνο του μαστού με πιθανότητα 60-80%, προκαλώντας παράλληλα αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών στο γυναικείο πληθυσμό και καρκίνο του προστάτη στον

ανδρικό. Ο καρκίνος του μαστού που προκαλείται από μετάλλαξη αυτού του γονιδίου, παρουσιάζει υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης και υψηλότερο μιτωτικό ρυθμό σε σχέση με τον σποραδικό καρκίνο του μαστού. Με τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί εκτενώς τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν ανακαλυφθεί σχεδόν 2000 μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Οι πιο συνηθισμένες μεταλλάξεις αφορούν μια προσθήκη ή μια διαγραφή σε κάποιο νουκλεοτίδιο, οδηγώντας έτσι στην αλλαγή της ακολουθίας των αμινοξέων ή στο πρόωρο τερματισμό της μεταγραφής (Mehrgou, Amir and Mansoureh, Akouchekian, 2016).

Τα γονίδια αυτά έχουν διαπιστωθεί ότι είναι υπεύθυνα για το πιο καλά μελετημένο κληρονομικό σύνδρομο, HBOC. Η πρώτη οικογένεια με το σύνδρομο αυτό, περιεγράφηκε πρώτη φορά το 1866 από τον γιατρό Paul Broca. Η οικογένεια που μελετήθηκε ήταν αυτή της συζύγου του, καθώς είχε νοσήσει και εκείνη από τον καρκίνο του μαστού. Το σύνδρομο αυτό κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, και χαρακτηρίζεται από τη μικρή ηλικία διάγνωσης των ασθενών και το βεβαρημένο προσωπικό ή/και οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας (Wooster et al., 1995).

Συμπληρωματικά, ακόμα ένα σημαντικό για την ασθένεια γονίδιο, είναι το μεταλλαγμένο γονίδιο ATM που αποτελεί έναν ογκοκατασταλτικό παράγοντα που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q23, που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 3056 αμινοξέων. Έχει αποδειχθεί πως γυναίκες που φέρουν μια μετάλλαξη στο γονίδιο ATM εμφανίζουν εκτιμώμενο ποσοστό κινδύνου 20-60% εμφάνισης καρκίνου του μαστού, και μάλιστα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για πρόωμη έναρξη καρκίνου του μαστού καθώς και για αμφοτερόπλευρο καρκίνο του μαστού. Το γονίδιο ATM συνήθως σχετίζεται με μια αυτοσωμική υπολειπόμενη κατάσταση που ονομάζεται αταξία-τηλαγγειεκτασία (AT). Η νόσος αυτή εκδηλώνεται σε ηλικία 5 μηνών έως 3 ετών και παρουσιάζει σταθερά προοδευτική εγκεφαλική αταξία. Χαρακτηρίζεται από έλλειψη μυϊκού συντονισμού, διεσταλμένα αιμοφόρα αγγεία στο ασπράδι των ματιών και προδιάθεση για ορισμένους τύπους καρκίνου, ιδιαίτερα λευχαιμίας και λεμφώματος. Σε ασθενείς που βρέθηκαν με μετάλλαξη ATM, ερευνητές εντόπισαν τετραπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο του παγκρέατος, τριπλάσιο για καρκίνο του στομάχου και διπλάσιο έως τριπλάσιο για καρκίνο του προστάτη. Επίσης βρήκαν χαμηλή έως μέτρια αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στο ανδρικό φύλλο, καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο του παχέος εντέρου και μελάνωμα. Το γονίδιο αυτό είναι ένα μεγάλο γονίδιο με πολλές χιλιάδες πιθανές θέσεις στην οποία μπορεί να συμβεί κάποια μετάλλαξη. Μεταξύ των διαφορετικών αλληλομόρφων που έχουν διερευνηθεί, η παραλλαγή V2424G, έχει την υψηλότερη συσχέτιση με τη συχνότητα

εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ το αλληλόμορφο D1853V εμφανίζει τη μικρότερη συσχέτιση με την ίδιο τύπο καρκίνου (Stucci, Luigia Stefania, et al.,2021).

Ένα επιπλέον γονίδιο, το *CHEK2*, σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού στον γυναικείο πληθυσμό. Ένα μη φυσιολογικό γονίδιο του, είναι ικανό μέχρι και να διπλασιάσει τον κίνδυνο εμφάνισης του. Μπορεί να αυξήσει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και του προστάτη. Ενώ οι αρχικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν συσχέτισαν τις μεταλλάξεις βλαστικής σειράς *CHEK2* με μέτριο κίνδυνο ως προς τον καρκίνο του μαστού, μεταγενέστερες έρευνες εντόπισαν ένα πολύ μεγαλύτερο εύρος τύπων καρκίνου σε φορείς *CHEK2*. Η πρώτη απόδειξη ότι η γενετική αλλοίωση στο συγκεκριμένο γονίδιο μπορεί να προδιαθέτει για καρκίνο ήταν η εύρεση σπάνιων μεταλλάξεων *CHEK2* σε οικογένειες με μορφή LFS. Το LFS αποτελεί ένα οικογενές καρκινικό σύνδρομο, που συσχετίστηκε για πρώτη φορά με μεταλλάξεις βλαστικής σειράς στο p53. Το σύνδρομο αυτό, χαρακτηρίζεται από διάφορους τύπους όγκων, κυρίως όμως από καρκίνο του μαστού και σαρκώματα που εμφανίζονται σε πολύ μικρή ηλικία. Η παραλλαγή του γονιδίου αυτού, το *CHEK2\*1100delC*, παράγει μια πρωτεΐνη που της έχει αφαιρεθεί ένα τμήμα από το ένα ή και τα δυο άκρα της, μια κολοβωμένη πρωτεΐνη δηλαδή, η οποία εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε μερικές οικογένειες της Φιλανδίας, οι οποίες εμφάνιζαν ένα σύνδρομο παρόμοιο με το LFS. Σύμφωνα με πολλαπλές μελέτες οι οποίες περιλάμβαναν συνολικά πάνω από 40.000 ασθενείς, φορείς του αλληλόμορφου *CHEK2\*1100delC*, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού. Παρόλα αυτά, ο κίνδυνος αυτός μειώνεται σημαντικά σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες. Συγχρόνως, έρευνες που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές αλλά και ασθενείς με καρκίνο του μαστού στη Βόρεια Αμερική, η συχνότητα εμφάνισης του αλληλόμορφου *CHEK2\*1100delC* ήταν χαμηλότερη, από την αντίστοιχη συχνότητα που παρατηρήθηκε σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (Apostolou, Panagiotis and Ioannis Parasotiriou, 2017). Με τη πάροδο των χρόνων, αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει πως στη Βραζιλία όπως και στη Μαλαισία το αλληλόμορφο αυτό ανιχνεύεται σπάνια σε γυναικείους πληθυσμούς. Ίδια δεδομένα έχουν ταυτοποιηθεί και σε πληθυσμούς της Αυστραλίας και σε Εβραίες γυναίκες. Αντιθέτως, υψηλότερη συχνότητα έχει καταγραφεί σε γυναίκες που έπασχαν από καρκίνο του μαστού στη Ρωσία. Μεταξύ των ευρωπαϊκών πληθυσμών, τα ποσοστά συχνότητας διαφοροποιούνται από χώρα σε χώρα. Για παράδειγμα, στην Ισπανία η παραλλαγή του γονιδίου *CHEK2*, είναι σχεδόν ανύπαρκτη, ενώ στη Σουηδία και στη Γερμανία τα ποσοστά συχνότητας του αλληλομόρφου *CHEK2\*1100delC* κυμαίνονται μεταξύ 1,4%-2,9%



και 1,4%-2,3% αντίστοιχα. συμπληρωματικά, η παραλλαγή *CHEK2\*1157T* του γονιδίου *CHEK2*, έχει αναγνωριστεί πως και αυτή μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε χαμηλότερη όμως συχνότητα από το αλληλόμορφο *CHEK2\*1100delC*, καθώς υπάρχουν αναφορές πως έχει ανιχνευτεί σε αντρικό πληθυσμό που έπασχε από καρκίνο του προστάτη. Εκτός από τις προηγούμενες πιο μελετημένες μεταλλάξεις που αναφέρθηκαν, έχουν εντοπιστεί, πολυάριθμες ακόμα, όπως η *Q20X* στο εξώνιο 1 και η *E85X* στο εξώνιο 2, οι οποίες αποτελούν νέες μεταλλάξεις και έχουν εντοπιστεί σε γυναίκες που πάσχουν από τον καρκίνο του μαστού στο Πακιστάν. Νέα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν πως δυο ακόμα μεταλλάξεις, η *H371Y* και *D438Y* σχετίζονται και αυτές με το καρκίνο του μαστού σε Κινέζικους πληθυσμούς (Apostolou, Panagiotis and Ioannis Parasotiriou, 2017).

Σε μια πρωτεΐνη δέσμησης CREB, οι βλαστικές μεταλλάξεις στο CREBBP, προκαλούν το σύνδρομο Rubinstein-Taybi (MIM 180849). Το σύνδρομο αυτό προκαλεί μια αναπτυξιακή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από νοητική υστέρηση και ανωμαλίες ανάπτυξης, όπως για παράδειγμα ανωμαλίες στο πρόσωπο, φαρδιοί αντίχειρες και μεγάλα δάκτυλα ποδιών. Οι ασθενείς αυτοί, έχει αποδειχθεί ότι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού διαφόρων όγκων, ιδιαίτερα όγκων στον εγκέφαλο ή στο νευρικό σύστημα (Miremandi, Ahmad et al., 2008).

Εν συνεχεία, οι αποακετυλάσες ιστόνης HDCA, προάγουν τη γονιδιακή καταστολή, μέσω της απομάκρυνσης των ομάδων ακετυλίου από τα κατάλοιπα της λυσίνης, που βρίσκονται στα άκρα της ιστόνης. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα, έχουν βρεθεί τουλάχιστον 18 γονίδια HDCA, τα οποία είναι κατανεμημένα σε τρεις κύριες κατηγορίες. Βλαστικές παραλλαγές των γονιδίων HDAC3, HDAC4, HDAC5 έχουν εξεταστεί για τη συσχέτιση τους με τον κίνδυνο για τον καρκίνο του μαστού καθώς και για του πνεύμονα, δίχως όμως να υπάρχουν ακόμα σαφή αποτελέσματα. Τα HDCA συνδέονται με τον καρκίνο, μέσω μιας ανώμαλης εμπλοκής των ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Δυο ανεξάρτητες έρευνες εντόπισαν μεταλλάξεις του HDCA2, σε καρκίνο του επιθηλίου. Η μια ομάδα εξέτασε τα HDAC1 και HDAC2, για την εύρεση μεταλλάξεων σε 181 δείγματα, και εντόπισε μια διαγραφή ενός νουκλεοτιδίου, με αποτέλεσμα τη μετατόπιση πλαισίου (λόγω τριπλέτας κωδικονίων) στο εξώνιο 12 του HDAC2, στη κυτταρική γραμμή του παχέος εντέρου (HCT15). Η δεύτερη ομάδα, εξέτασε 6 κυτταρικές σειρές για τον καρκίνο παχέος εντέρου και τέσσερις για τον καρκίνο του ενδομητρίου, χωρίς να βρεθεί κάποια μετάλλαξη, εκτός από την επανάληψη A9 του εξωνίου 1 του HDAC2 (Oliver, Magali, et al.,2014).

Η μυελογενής λευχαιμία (MML) είναι μια εξαιρετικά κακοήθης αιμοποιητική διαταραχή που επηρεάζει σχεδόν 13.000 ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες ετησίως, και ευθύνεται για τη πλειοψηφία της βρεφικής λευχαιμίας. Με το πέρασ των χρόνων και των μελετών, έχουν εντοπιστεί πάνω από 50 μετατοπίσεις MLL, ενώ μερικοί διαδοχικοί πολλαπλασιασμοί της MLL έχουν παρατηρηθεί σε οξείες λευχαιμίες με φυσιολογικό καρυότυπο ή με τρισωμία του χρωμοσώματος 11. Το MLL3, ένα ομόλογο του ALR/MLL2, χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 7q36, και πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως ένα νέο γονίδιο καρκίνου του παχέος εντέρου, με 6 μεταλλάξεις (Oliver, Magali, et al.,2014).

Ακόμα μια οικογένεια γονιδίων που συνδέεται στενά με τον καρκίνο και έχει αναλυθεί εκτενώς είναι το RIZ, γονίδιο ψευδαργύρου που αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη αμφιβληστροειδούς και μεταλλάσσεται σε γενετικά ασταθείς καρκίνους του παγκρέατος, του στομάχου, και του παχέος εντέρου. Αυτά είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων μετατόπισης ή χρωμοσωμικών ανταλλαγών. Το *PRDM2* (RIZ1), χαρτογραφείται στο χρωμόσωμα 1p36, περιοχή που συνήθως σχετίζεται με τον καρκίνο. Μεταλλάξεις αδρανοποίησης του γονιδίου *PRDM2* που εφαρμόστηκαν σε ποντίκια, σχετίστηκαν με την ανάπτυξη μεγάλων β-λεμφοκυττάρων καθώς και από μια σειρά ασυνήθιστων όγκων.

Το γονίδιο TP53, αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά γονίδια στον καρκίνο, καθώς διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση και την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, της απόπτωσης και της γονιδιωματικής σταθερότητας. Οι περισσότερες μεταλλάξεις είναι αποτέλεσμα υποκατάστασης μιας βάσης. Η πρωτεΐνη p53 που παράγεται από το παραπάνω γονίδιο λειτουργεί ως επόπτης στο κύτταρο, καθώς το σώμα προσπαθεί να επιδιορθώσει το κατεστραμμένο DNA. Έχει παρατηρηθεί ότι όσο πιο ελαττωματική είναι η μετάλλαξη, τόσο αυξάνεται και ο κίνδυνος εμφάνισης της ασθένειας. Στη περίπτωση που οι μεταλλάξεις του *TP53* κληρονομούνται, προκαλείται μια ασθένεια η LFS, η οποία αφήνει τους ασθενείς με ποσοστό 90% να αναπτύξουν καρκίνο σε κάποια στιγμή της ζωής τους, συμπεριλαμβανομένων καρκινωμάτων του μαστού, των σαρκωμάτων και των όγκων του εγκεφάλου. Τα τελευταία 20 χρόνια, βλαστικές μεταλλάξεις του *TP53*, έχουν ανιχνευθεί σε 500 οικογένειες ή σε άτομα με πλήρη ή μερικά χαρακτηριστικά LFS (Oliver, Magali, et al.,2014) Οι σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου *TP53* εμφανίζονται σχεδόν σε όλους τους τύπους καρκίνου, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 38 έως 50% σε καρκίνους των ωοθηκών, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, του τραχήλου και σε ποσοστό περίπου έως 5% σε καρκίνο των όρχεων, καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και κακοήθη μελάνωμα. Οι μεταλλάξεις

εμφανίζονται συχνότερα σε προχωρημένο στάδιο ή σε καρκίνους με επιθετική συμπεριφορά. Επαναλαμβανόμενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι το 86% των μεταλλάξεων του συγκεκριμένου γονιδίου συγκεντρώνονται μεταξύ των κωδικονίων 125 και 300. Πάνω από το 50% των φορέων με τη μετάλλαξη του *TP53*, μπορεί να εμφανίζουν καρκίνο του μαστού ή το σάρκωμα των μαλακών οστών και ιστών, ακολουθούμενα από καρκινώματα και όγκους στον εγκέφαλο. Είναι σημαντικό να αναφερθεί, πως οι σπανιότεροι καρκίνοι που σχετίζονται με τις βλαστικές μεταλλάξεις του γονιδίου, είναι το καρκίνωμα του χοριοειδούς πλέγματος ή το θήλωμα πριν την ηλικία των 15 ετών (Oliver, Magali, et al.,2014). Σχεδόν πάνω από 80 πολυμορφισμοί του *TP53* έχουν εντοπιστεί σε ανθρώπινους πληθυσμούς, με τη πλειονότητα να εντοπίζεται κυρίως σε εσώνια (90%) ή σε μη κωδικοποιημένα εξώνια. Ακόμα, οι γαμετικές παθογόνοι παραλλαγές στο γονίδιο *TP53* προδιαθέτουν στο σπάνιο γενετικό σύνδρομο Li-Fraumeni, το οποίο περιλαμβάνει μια σειρά κακοηθειών, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, όπως λευχαιμίες, σαρκώματα, καρκίνο μαστού και καρκινώματα των επινεφριδίων.

Γενικά, έχουν πραγματοποιηθεί πολλαπλές μελέτες με το πέρασ των χρόνων, για την ασθένεια του καρκίνου μελετώντας τα επιγενετικά γονίδια και τους φαινότυπους τους με κύρια τα παρακάτω.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	ΠΑΡΑΛΛΑΓΗ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ	ΜΕΓΕΘΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ, ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Li Sy, Rong M et al., 2006	Ένα SNP (-149C > T)	Μεθυλίωση του DNA στον καρκίνο του μαστού	227 άτομα, Βραζιλία	Μηδενικό
Chang K.P, Hao SP, et al., 2006	Τρία SNP (συμπεριλαμβανομένων -149C > T)	Καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου	249 έλεγχοι σε ανθρώπους από Ταιβάν	Μηδενικό
Shen H, Wang L, et al., 2002	Ένα SNP ( -149C > T)	Καρκίνος του πνεύμονα	340 άτομα σε πληθυσμούς των ΗΠΑ	Σημαντικό

<p>Spudle A.B, Antoniou M.C, et al., 2006</p>	<p>NACOA3, επαναλαμβανόμενος πολυμορφισμός μήκους CAG/CAA</p>	<p>Καρκίνος του μαστού</p>	<p>Άτομα από πληθυσμούς της Αυστραλίας, του Ηνωμένου Βασιλείου, και της Βόρειας Αμερικής</p>	<p>Μηδενικό</p>
<p>Jernstorm H, Chu W, et al.,2001</p>	<p>NACOA3, επαναλαμβανόμενος πολυμορφισμός μήκους CAG/CAA</p>	<p>Ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας -I</p>	<p>503 άτομα, Καναδάς</p>	<p>Μηδενικό</p>
<p>Hsing A.W, Gao Y.T, et al.,2002</p>	<p>NACOA3, επαναλαμβανόμενος πολυμορφισμός μήκους CAG/CAA</p>	<p>Καρκίνος του προστάτη</p>	<p>301 άτομα Κινέζικου πληθυσμού</p>	<p>Σημαντικό</p>

Campbell I.G, Choong D, et al.,2004	Γονίδιο EP300, πολυμορφισμός G1830A (GGC > AGC)	Καρκίνος του μαστού	Σε Καυκάσιους πληθυσμούς	Μηδενικό
Park J.M, Lee G.Y, et al.,2005	Γονίδιο HDAC, παραλλαγή 6 SNPs	Καρκίνος του πνεύμονα	432 άτομα από τη Κορέα	Μηδενικό
Cebrian A, Pharoah P.D, et al,2006	Γονίδιο HDAC, παραλλαγή 9 SNPs	Καρκίνος του μαστού	Καυκάσιοι πληθυσμοί	Μηδενικό
Tsuge M, Hamamoto R, et al.,2005	Γονίδιο SMYD3, πολυμορφισμός VNTR	Καρκίνος μαστού και καρκίνος παχέος εντέρου	Πληθυσμοί της Ιαπωνίας	Σημαντικό

### 3.6. Αλληλεπιδράσεις γονιδίου-διατροφής στον καρκίνο

Η αποκάλυψη ότι οι παράγοντες του τρόπου ζωής είναι καθοριστικοί για την εμφάνιση κινδύνου για καρκίνο, αποτελεί τη βάση για τον ισχυρισμό ότι 75-80% των περιπτώσεων του καρκίνου σε άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών είναι δυνητικά αποτρέψιμα. Διάφορες έρευνες έχουν διαπιστώσει πως σχεδόν το 35% όλων των περιστατικών του καρκίνου μπορούν να προληφθούν μέσω των αλλαγών στις διατροφικές συνήθειες (CB, Nowell SA, et al., 2004).

Με το πέρασ των χρόνων έγινε γνωστό πως η διατροφή έχει κυρίαρχο και αναγνωρίσιμο ρόλο για τη διαχείριση της υγείας, και λόγου αυτού, η ανάπτυξη της διατροφογενετικής, ιδίως στη περίπτωση του καρκίνου αποτέλεσε σημαντική εξέλιξη. Η διατροφή μπορεί να συμβάλλει στη παθογένεση ή στην εμφάνιση της νόσου είτε άμεσα είτε έμμεσα, καθώς τα θρεπτικά συστατικά αλληλεπιδρούν με τα γονίδια με καλοήγη τρόπο. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι γενετικοί παράγοντες όπως η αστάθεια του DNA και γονιδιακές αλλοιώσεις αποτελούν κυρίαρχο ρόλο για τον καρκίνο, με αποτέλεσμα να επηρεάζονται άμεσα από τη διατροφή. Η διατροφή είναι ικανή επίσης να οδηγήσει σε ανώμαλη μεθυλίωση του DNA, συμβάλλοντας έτσι στη καρκινογένεση. Σε γενετικά ευαίσθητα άτομα, δίαιτες που περιέχουν μικροθρεπτικά συστατικά καθώς και καρκινογόνα και μεταλλαξιγόνα, είναι ικανά να ρυθμίσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, όπως και ορισμένα φυτοχημικά μπορούν να δράσουν ως αντιοξειδωτικά. Τα βιοενεργά συστατικά αυτά μπορεί να προέρχονται είτε από φυτικές είτε από ζωικές πηγές, οι οποίες μπορεί να ταξινομηθούν ανάλογα με την αλληλεπίδραση τους με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς καθώς και με τον τρόπο επηρεάζουν τα καρκινογόνα και αντικαρκινογόνα τρόφιμα. Η ελαχιστοποίηση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου, μπορεί να επιτευχθεί μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού των καρκινογόνων προϊόντων. Τρόφιμα τα οποία έχουν ρόλο στη πρόσληψη του καρκίνου, μπορεί να σχετίζονται με την τροποποίηση ορισμένων ενζύμων, όπως για παράδειγμα το σκόρδο, έχει άμεση σχέση με την αυτόματη ενεργοποίηση του ενζύμου *CYP2E1*, χωρίς όμως να επηρεάζει άλλα ισoenζυμα του *CYP450* με τον ίδιο μηχανισμό. Η απιγενίνη, που βρίσκεται σε πολλά φυτά όπως σέλινο και μαϊντανό, η κουρκουμίνη στον κουρκουμά, η ρεσβερατρόλη που εντοπίζεται στο κόκκινο σταφύλι στα μούρα και τα φιστίκια, έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο με διάφορους μηχανισμούς. Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα, πως σε δίαιτες που επικρατείτε έλλειψη του μεθυλίου, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μια αλλαγή στα πρότυπα μεθυλίωσης που παρατηρήθηκαν κατά τη διαδικασία μετασχηματισμού

των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά. Συγκεκριμένα η γενιστεΐνη, ισοφλαβόνη που παρεμβαίνει σε ορμονικά συστήματα του σώματος, και οι σχετικές ισοφλαβόνες σόγιας, μέσω της πιθανής ρυθμιστικής δράσης στο ένζυμο μεθυλτρανσφεράσης DNA, μπορούν εκ νέου να ενεργοποιήσουν τα γονίδια που έχουν απενεργοποιηθεί από τη μεθυλίωση.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ διατροφικών παραγόντων και της γενετικής σύνθεσης, συμβάλλουν στις διαφορές μεταξύ των ατόμων για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Για παράδειγμα η προστασία έναντι στον καρκίνο του εντέρου, που παρέχεται μέσω της μεταφοράς TT του πολυμορφισμού *C677T* στο γονίδιο *MTHFR*, γίνεται εμφανής μόνο στα άτομα που έχουν χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος και καταναλώνουν χαμηλές ποσότητες αλκοόλ (Mathers, J.C, 2007).

Τα ένζυμα μεταβολισμού έχουν κυρίαρχο ρόλο στη σχέση διατροφής-γονιδίου στην ασθένεια του καρκίνου. Τα ξενοβιοτικά μεταβολικά ένζυμα είναι ύψιστης σημασίας για την ενεργοποίηση ή/ και την αποτοξίνωση ξένων ενώσεων, μεταξύ αυτών και των καρκινογόνων. Στο βιομετασχηματισμό ενός καρκινογόνου, το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την προσθήκη μιας ή και περισσότερων υδροξυλομάδων σε έναν μη πολικό υδατάνθρακα, μετατρέποντας έτσι την ένωση σε ένα ηλεκτρόφιλο ενδιάμεσο. Οι αντιδράσεις αυτές, που ονομάζονται αντιδράσεις οξειδωσης, πραγματοποιούνται από τα ένζυμα ενεργοποίησης ή από τα κυτοχρώματα *P450*, τα οποία κωδικοποιούνται από τα γονίδια *CYP*. Τα *P450* έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούνται από χημικά καρκινογόνα τρόφιμα σε ανθρώπους, καθώς και από συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών σε πειραματόζωα. Έχει αναγνωριστεί πως το *P4501A1* ενεργοποιεί κυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (βενζο[α]πυρένιο) και το *P4501A2* ενεργοποιεί ετεροκυκλικές αμίνες, τα οποία βρίσκονται σε κρέατα που έχουν μαγειρευτεί σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες (Nutrition, Genetics and Risks of cancer, 2010). Για το λόγο αυτό, διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει πως τα άτομα που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες κρεάτων που είχαν παρασκευαστεί σε υψηλές θερμοκρασίες και ταυτόχρονα εμφάνιζαν μια συγκεκριμένη εκδοχή ενός SNP στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη Ν-ακετυλοτρανσφεράση, εμφάνιζαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα κρέατα αυτά θεωρούνται προμεταλλαξιογόνα και για τη πλήρη ενεργοποίηση της μεταλλαξιογόνου ισχύς τους, απαιτείται μεταβολική ενεργοποίηση (Mathers, J.C, 2007).

Συγχρόνως, μελέτες πάνω στο γονίδιο του *CYP1A1* υποδηλώνουν πως πολυμορφισμοί στο γονίδιο αυτό σχετίζονται άμεσα με τον αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο, ιδιαιτέρως σε Καυκάσιους πληθυσμούς. Για παράδειγμα σε ορισμένες παραλλαγές του *CYP1A1* έχουν



συσχετιστεί με τον καρκίνο του πνεύμονα στους καπνιστές. Ο κίνδυνος για τους καπνίζοντες της παραπάνω περίπτωσης κυμαίνεται από διπλάσιος στους βαρείς καπνιστές έως και επταπλάσια αύξηση στους ελαφρείς καπνιστές, σε σύγκριση με καπνιστές χωρίς τον γονότυπο. Παράδειγμα αυτού, αποτελεί η παρουσία ενός τουλάχιστον αντιγράφου του *CYP1A1*, που συνδέεται με την αύξηση κατά  $\approx 2,5$  φορές του κινδύνου για ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι επιδράσεις των διατροφικών παραγόντων στα ενδογενή υποστρώματα του *P450*, είναι ικανές να ευθύνονται για την πρόληψη ορισμένων τύπων καρκίνου. Η ινδόλη-3-καρβινόλη, την οποία τη συναντάμε σε λαχανικά όπως το κουνουπίδι, τα λαχανάκια Βρυξελών και στο λάχανο, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη δραστηριότητα της οιστραδιόλης 2-υδροξυλάσης, κύρια ορμόνη του γυναικείου φύλλου, λόγω της ύπαρξης του *CYP1A1*. Σε μελέτη που διεξήχθη σε μικρό πληθυσμό 25 γυναικών παχύσαρκων και μη, με λήψη καθαρής ινδόλης-3-καρβινόλης με δοσολογία 400 mg/ ημέρα από το στόμα για διάστημα δύο μηνών, αύξησε την αναλογία 2-υδροξυεστρόνης ούρων προς οιστριόλη, ένα μέτρο δραστηριότητας 2-υδροξυλίωσης στη μεταβολική οδό των οιστρογόνων, κατά 82-93%. Η 2-υδροξυλίωση έχει την ικανότητα να μετατρέπει την οιστραδιόλη σε λιγότερο ισχυρούς μεταβολίτες και είναι πιθανό, πως μια αύξηση αυτής μεταβολικής δραστηριότητας είναι ικανή να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνους συνδεόμενους με τα οιστρογόνα (Nutrition, Genetics and Risks of cancer, 2010).

Μέσω δυο μεγάλων κλινικών μελετών, έχουν βγει τα συμπεράσματα, πως η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με β-καροτίνη ή/και βιταμίνη Α συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα στους καπνίζοντες, και ίσως με την αλληλεπίδραση αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών και του κυτοχρώματος *P450*. Τα ένζυμα που βρίσκονται στο ήπαρ έχει διαπιστωθεί πως μεταβολίζουν τη ρετινόλη και το ρετινοϊκό οξύ σε πολικούς μεταβολίτες, και η χορήγηση βιταμίνης Α, κανθαξανθίνης ή ενός μεταβολίτη β-καροτίνης, έχει αποδειχθεί ότι προάγει το *P450*. Σε μια διαφορετική πρόσφατη έρευνα, το *CYP1A1* και το *CYP1A2* καθώς και άλλα αντίστοιχα γονίδια *P450*, τα οποία προδιαθέτουν ένα άτομο σε κίνδυνο καρκίνου, λόγω των προκαρκινογόνων του καπνού των τσιγάρων, αποδείχθηκε ότι προκαλούνται λόγω των υψηλών δόσεων της β-καροτίνης.

Μια ακόμα οικογένεια ενζύμων που σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη καρκίνου, είναι τα *GST* (γλουταθειόνη S- Τρανσφεράσες). Τα *GSTs* χωρίζονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες τα pi (*GSTP*), α-*(GSTA)*, mu (*GSTM*) και θ-*(GSTT)* με βάση τις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Με τα χρόνια έχουν εντοπιστεί πολλαπλοί πολυμορφισμοί στις τάξεις των *GSTM*, *GSTT* και *GSTP* με τα πιο έντονα μέχρι σήμερα μελετημένα να είναι τα *GSTM1* και *GSTT1*.

Τα τελευταία χρόνια, πιστεύεται πως η διατροφή δυτικού τύπου, δηλαδή η κατανάλωση τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και η αυξημένη κατανάλωση κρέατος συνδέεται στενά με τον κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου. Μάλιστα, το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο, επιβεβαίωσε πως υπάρχουν πολλαπλές ενδείξεις ότι το κόκκινο κρέας, όπως το μοσχάρι, το αρνί και το κατσίκι, καθώς και το επεξεργασμένο κρέας συνδέεται στενά με τον παραπάνω τύπο καρκίνου. Τα κόκκινα και επεξεργασμένα κρέατα αντιπροσωπεύουν πηγές καρκινογόνων ετερόκυκλικών αμίνων (HCA) και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAH). Τα HCA και PAH μπορούν να ενεργοποιηθούν από τα ένζυμα N-ακετυλοτρανσφεράσες, τα οποία κωδικοποιούνται από τα γονίδια NAT1 και NAT2. Οι ετεροκυκλικές αυτές αμίνες που παράγονται σχετίζονται και με τον καρκίνο του μαστού. Τα νιτρικά άλατα που χρησιμοποιούνται δεσμεύονται με τη μυοσφαιρίνη του κρέατος με σκοπό το περιορισμό παραγωγής της βοτουλινικής εξωτοξίνης, αλλά από την άλλη θεωρούνται και ισχυροί καρκινικοί παράγοντες και η δράση τους να είναι αντίθετη με ενώσεις που προέρχονται από το ασκορβικό οξύ. Επίσης, τα μαγειρεμένα σε κάρβουνο κρέατα, παράγουν επιβλαβείς ενώσεις άνθρακα τα οποία θεωρούνται πως έχουν καρκινική δράση (V. Andersen, et al., 2010).

Από την άλλη πλευρά, η υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών από τα ψάρια θεωρείται ότι συντελεί στη μείωση της καρκινογένεσης, η οποία προκαλείται από τη φλεγμονή του παχέος εντέρου. Επιπρόσθετα, οι φυτικές ίνες εμφανίζουν προστατευτική δράση έναντι στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Αυτές αποτελούν το δύσπεπτο μέρος των φυτικών τροφών, με τις αδιάλυτες ίνες να έχουν διογκωτικό ρόλο, αφού απορροφούν υγρά, προκαλώντας αύξηση της περιττωματικής μάζας, και κάτι τέτοιο συμβάλλει στη μείωση των επιβλαβή χολικών οξέων και άλλων επιβλαβών παραγόντων στα περιττώματα, και τις διαλυτές οι οποίες ζυμώνονται από βακτήρια του παχέος εντέρου. Οι πρώτες βρίσκονται στις περισσότερες τροφές κυρίως όμως στα δημητριακά, τα λαχανικά, στις φακές και τα φρούτα, ενώ οι δεύτερες εντοπίζονται σε ορισμένα φρούτα όπως μήλα, φράουλες, στα εσπεριδοειδή, καθώς και στα ξερά φασόλια ή στα προϊόντα βρώμης. Μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη η IL-10, βρέθηκε να συσχετίζεται με τη πρόσληψη των φυτικών ινών. Άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο C-592A και κατανάλωναν λιγότερα από 17g φυτικών ινών ημερησίως, εμφάνισε σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν ποσότητες 25-30g ημερησίως. Οι φορείς του ίδιου αλληλομόρφου που

κατανάλωναν μεγαλύτερες ποσότητες από τις προτεινόμενες δεν είχαν καμία μεταβολή στον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου (V. Andersen, et al.,2010).

Αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και η καροτίνη είναι ικανές να μειώσουν την αλκυλίωση του DNA (διαδικασία καταστροφής του DNA των καρκινικών κυττάρων), δρώντας ως αναστολείς της νιτρώσεως. Η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης C, βιταμίνης E και καροτίνης σχετίστηκε με 27%, 46% και 43% αντίστοιχα, με υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίου και διατροφής έχουν άμεση σχέση και με τη γαστρική καρκινογένεση, και λόγω αυτού οι μελέτες τα τελευταία χρόνια πάνω στη σχέση αυτή, έχουν εμβαθύνει. Μερικά στοιχεία αυτών των μελετών, δείχνουν πως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η ύπαρξη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, ενός κοινού βακτηριδίου του στομάχου, που σε ορισμένα άτομα είναι ικανό να προξενήσει ενοχλητικά συμπτώματα, το κάπνισμα και η διατροφή μπορούν να επηρεάσουν σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη καρκινογένεσης στο στομάχι. Έτσι, η υψηλή πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών φαίνεται να εμφανίζουν προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου, σε αντίθεση με τα καπνιστά, πλούσια αλατισμένα ή διατηρημένα σε αλάτι τρόφιμα που ευνοούν την ανάπτυξη του. Η κατανάλωση αλατιού και αλατισμένων τροφών είναι γνωστό ότι αυξάνει τον κίνδυνο για το γαστρικό καρκίνο, είτε με άμεσο τρόπο βλάπτοντας τη γαστρική βλέννα, είτε έμμεσα μέσω λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρίου. Εκτός από αυτό, τα αυξημένα επίπεδα ακεταλδεύδης, τα οποία προκαλούνται από την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, είναι ικανά να οδηγήσουν σε βλάβη του DNA και ύστερα, αύξηση του κινδύνου για καρκίνο (Kim, Jeongseon, et al., 2014).

Συνοπτικά η επίδραση μεταξύ ορισμένων γενετικών πολυμορφισμών και διατροφής, για τον κίνδυνο γαστρικού κινδύνου αναφέρονται στο παρακάτω πίνακα.

ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΔΙΑΤΡΟΦΗ/ ΘΡΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Mu LN, Lu QY, et al., 2005	Κίνα	GSTM1 GSTT1 GSTP1 P53 κωδικονίου 72 (Arg/Pro)	Πράσινο Τσάι	Μεταξύ των ατόμων που φέρουν τον γονότυπο p53 κωδικονίου 72 Pro/Pro, η μη κατανάλωση πράσινου τσαγιού αύξησε τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου σε σύγκριση με τους φορείς Arg.
Sul J, Yu GP, et al., 2006	Ηνωμένες Πολιτείες	P53 κωδικόνιο 72 (Pro/Arg)	Νάτριο, φυτικές ίνες, αλκοόλ, βιταμίνη C και λίπος	Παρατηρήθηκαν ορισμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τα βιταμίνης C ή του λίπους, με τον γονότυπο Pro/Arg για τον κίνδυνο του γαστρικού καρκίνου
Ko KP, Park SK, et al., 2009	Νότια Κορέα	IL-1B (4SNP) IL-2 (2SNP) IL-4 (2SNP) IL-8 (3SNP) IL-10 (3SNP)	Προϊόντα σόγιας	Η χαμηλή πρόσληψη των συγκεκριμένων προϊόντων αύξησε τον κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο μεταξύ των αλληλομόρφων του γονιδίου IL-10
Setiawan VW, Zhang ZF, et al.,2000	Κίνα	GSTT1 GSTM1	Αλάτι, φρούτα και κατανάλωση αλκοόλ	Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων αλατιού αύξησε τη πιθανότητα για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου

Boccia S, Persiani R, et al., 2005	Ιταλία	SULT1A1	Φρούτα, λαχανικά, ψητό κρέας και κατανάλωση αλκοόλ	Μεταξύ των ατόμων που φέρουν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο, η υπερβολική κατανάλωση ψητού κρέατος και αλκοόλ αύξησε τον κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου
Agudo A, Bonet C, et al., 2013	Ευρώπη	HFE (9SNP)	Σίδηρος	Καμία συσχέτιση
Lopez Carrollo, Camargo MC, et al., 2012	Μεξικό	IL-1B (-31C/T)	Καψαϊκίνη	Οι φορείς των αλληλομόρφων IL-1B -31 C που βρέθηκαν με μέτρια έως υψηλή κατανάλωση καψαϊκίνης, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ως προς τον γαστρικό καρκίνο σε σύγκριση με τους φορείς T
Zhang J, Zhan Z, et al., 2013	Κίνα	EGFR (6SNP)	Αλκοόλ και αλμυρά τρόφιμα	Καμία αλληλεπίδραση
Zhang YW, Eom SY, et al., 2009	Νότια Κορέα	NAT2	Κρέας, βιταμίνη B6, ξηροί καρποί, κίμτσι, πάστα και τρόφιμα σόγιας και κατανάλωση αλκοόλ	Η συστηματικά υψηλή κατανάλωση μαγειρεμένων κρεάτων, κίμτσι, πάστα σόγιας και αλκοόλ αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου, σε σχέση με την υψηλή πρόσληψη καρπών και τροφίμων σόγιας που δεν έχουν υποστεί ζύμωση που μείωσαν αισθητά τον κίνδυνο καρκίνου.

Η σχέση μεταξύ των όγκων και της διατροφής εξακολουθεί έως σήμερα να είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί. Πειραματικά στοιχεία των τελευταίων χρόνων υποδεικνύουν τη δυνητική σημασία που έχουν οι διατροφικοί παράγοντες στην ασθένεια του καρκίνου. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν εντοπίσει διάφορα τρόφιμα τα οποία είναι ικανά να μειώσουν τον κίνδυνο για καρκίνο, γεγονός το οποίο τροφοδότησε την έρευνα για τον εντοπισμό των μηχανισμών τους. Οι καρκίνοι που επηρεάζουν το κεφάλι ή λαιμό και το ανώτερο πεπτικό σύστημα έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη διατροφή, σε σχέση με τους υπόλοιπους όγκους. Τα συμπληρώματα διατροφής, ενώ πιστεύεται πως είναι χρήσιμα στη πρόληψη του καρκίνου, στη πραγματικότητα μελέτες έδειξαν μείωση κινδύνου μόνο 2-3% των συνολικών περιπτώσεων. Η πρόσληψη τροφών πλούσια σε σελήνιο και βιταμίνη Ε έδειξαν σημαντικά μεγάλη μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Μαζί με αυτό, μελέτες συσχέτισαν την κατανάλωση σάλτσας ντομάτας, πάστας ντομάτας, πίτσας και όλων των πηγών λυκοπενίου, με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη (Pieters, Richard, 2014). Ταυτόχρονα, άλλα επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αποδείξει πως η υψηλή κατανάλωση σταυρανθών λαχανικών είναι ικανά να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη, αναστέλλοντας τον κακοήγη μετασχηματισμό, ανακουφίζοντας τη φλεγμονή και αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό. Σε μια κλινική δοκιμή προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και των ωοθηκών, οι άνδρες που κατανάλωναν περισσότερο από μια μερίδα μπρόκολο την εβδομάδα εμφάνισαν ποσοστό 45% λιγότερο στην εμφάνιση επιθετικού καρκίνου του προστάτη, σε σχέση με τους άνδρες που κατανάλωναν λιγότερο από μια μερίδα μπρόκολο τον μήνα. Σε έρευνα που διεξήχθη σε αρουραίους, ο συνδυασμός σκόνης τομάτας (10%) και σκόνης μπρόκολου (10%) αποδείχθηκε πιο αποτελεσματικός στη μείωση δημιουργίας όγκων σε σχέση με τη μεμονωμένη κατανάλωση τους. Εκτός από αυτό τον συνδυασμό που εμφάνισε θετικά αποτελέσματα στη πρόληψη του καρκίνου, ο συνδυασμός τσαγιού και διαιτητικής σόγιας φάνηκε αποτελεσματικός στη μείωση της φλεγμονής και της υπερπλασίας στον προστάτη (Erdman, John, 2020).

Η πρόσληψη πρωτεϊνών, φρέσκων φρούτων και λαχανικών καθίσταται απαραίτητη για τον ανθρώπινο οργανισμό, με ταυτόχρονο όμως ποσοτικό περιορισμό. Η υπερβολική πρόσληψη τροφής είναι ένας από τους κύριους παράγοντες νεοπλασματικού κινδύνου και έχει αποδειχτεί πως η παχυσαρκία είναι ένας παράγοντας που πυροδοτεί την ανάπτυξη

κακοηθών νεοπλασμάτων. Το υπερβολικό βάρος ευθύνεται για το 14% και 20% των θανάτων από καρκίνο στον αντρικό και γυναικείο πληθυσμό αντίστοιχα. Για τους παραπάνω λόγους, το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου έχει ορίσει κατευθυντήριες γραμμές με σκοπό τη πρόληψη του καρκίνου ορίζοντας 7 βασικές αρχές:

- Διατήρηση σωματικού βάρους. Λανθασμένες θερμιδικές προσλήψεις έχουν συνδεθεί με αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας για καρκίνο του μαστού, της μήτρας, του παχέος εντέρου, της χοληδόχου κύστης κ.α
- Διαφοροποίηση της διατροφής. Αν και είναι αρκετά δύσκολο να απομονωθούν όλοι οι παράγοντες που είναι ικανοί να προκαλέσουν όλους του διαφορετικούς τύπους καρκίνου, λόγω του μεγάλου εύρους συστατικών σε κάθε τροφή καθώς και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων, μια ισορροπημένη τόσο σε είδος όσο και σε ποσότητα διατροφή είναι η καλύτερη λύση για τη μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης καρκίνου.
- Περιορισμός αλατισμένων τροφίμων και χαμηλή κατανάλωση αλατιού.
- Περιορισμένη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών. Οι άνθρωποι που καταναλώνουν συστηματικά μεγάλες ποσότητες αλκοόλ είναι επιρρεπής στην ανάπτυξη διαφόρων καρκίνων όπως του οισοφάγου, του λάρυγγα και του στόματος.
- Μειωμένη κατανάλωση λιπαρών τροφών. Δραματική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, παρατηρήθηκε σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε ανάμεσα σε γυναικείους πληθυσμούς της Αμερικής και της Ιαπωνίας καθώς οι πρώτες εμφάνιζαν μέση κατανάλωση λιπών σχεδόν το 40% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων, ενώ οι δεύτερες 10-20%. Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, γυναίκες από την Ιταλία εμφάνισαν εξίσου χαμηλή συχνότητα εμφάνισης διαβήτη παρά τη διατροφή τους που ήταν πλούσια σε λιπαρά. Το γεγονός αυτό έθεσε ερωτήματα στους ερευνητές σχετικά με τα είδη των λιπών που υπάρχουν στη διατροφή. Παραδείγματος χάρη, μια μεγάλη ποσότητα καλαμποκέλαιου είναι ικανή να προξενήσει αύξηση των χολικών οξέων τα οποία με τη σειρά τους θα αυξήσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ διαφορετικά έλαια ενδέχεται να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα. Απόδειξη αυτού, αποτελούν τα ιχθυέλαια που περιέχουν Ω-3 τα οποία παρουσιάζουν θετικά αποτελέσματα στην ασθένεια αυτή.
- Αύξηση των ποσοτήτων κατανάλωσης σε φυτικές ίνες.

- Καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Αποτελούν μια καλή πηγή βιταμινών, μετάλλων και φυτοχημικών ουσιών, που αν και στερούνται θρεπτικής αξίας είναι ωστόσο βιολογικά δραστικές ενώσεις (Duilio D, Sergio Di T, et al.,2006).



ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ	ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΠΗΓΗ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ Ή ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Chen M, Rao Y, et al., 2014	Πολυφαινόλες: γενιστεΐνη	Προϊόντα σόγιας	Καταστολή της έκφρασης του υποδοχέα ανδρογόνου και αναστολή του DNMT	Μειωμένη επικινδυνότητα για καρκίνο του προστάτη και του μαστού
Qin, W Zhang, et al.,2014	Πολυφαινόλες: ρεσβερατόλη	Σταφύλια και φιστίκια	Μειωμένη μεθυλίωση του RASSF-1 α με αύξηση της ρεσβερατρόλης στη κυκλοφορία	Μείωση του κινδύνου του καρκίνου του μαστού και του προστάτη
Chajes, V Thiebaut, et al.,2008	Trans λιπαρά οξέα	Βιομηχανικά επεξεργασμένα τρόφιμα και χαμηλή κατανάλωση κρέατος	Υπομεθυλίωση του DNA στους εγκεφάλους των απογόνων και τροποποιήσεις στην ιστόνη	Τα αυξημένα επίπεδα τρανς λιπαρών συσχετίστηκαν με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διηθητικού καρκίνου του μαστού

Holie, SP Irvine, et al.,2013	Ω-3	ιχθυέλαια	Η μεθυλίωση του υποκινητή COX2 σε πολλές κυτταρικές σειρές συνδέεται με την αδρανοποίηση του. Η μητρική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών επηρεάζει την επιγενετική ρύθμιση του FADS2 στους απόγονους	Τα ιχθυέλαια αυξάνουν την απόπτωση κατά την έναρξη των όγκων και δρουν μέσω του COX2
-------------------------------	-----	-----------	--	--

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει πολύ δημοφιλής η χορτοφαγική διατροφή με αμφιλεγόμενες από τον κόσμο απόψεις. Η μια πλευρά υποστηρίζει πως το κρέας αποτελεί ένα τρόφιμο με αρνητικά αποτελέσματα για τη καρδιά, τα επίπεδα χοληστερόλης και για διάφορους άλλους δείκτες υγείας, ενώ άλλοι θεωρούν πως μια χορτοφαγική ή βίγκαν διατροφή είναι ελλιπείς σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Οι χορτοφαγικές δίαιτες αποκλείουν το κρέας, τα ψάρια τα πουλερικά, ενώ οι βίγκαν όλα τα προϊόντα ζωικής προέλευσης συμπεριλαμβανομένων των αυγών, των τυριών και του μελιού. Αν και καμία επιλογή διατροφής δεν εγγυάται τη μη ανάπτυξη καρκίνου, μελέτες αποδείξαν πως σε σχέση με τα άτομα που καταναλώνουν κανονικές ποσότητες κρέατος, ο κίνδυνος ανάπτυξης οποιουδήποτε καρκίνου, εμφανίζεται μικρότερος κατά 10% σε όσους καταναλώνουν ψάρια, 2% σε όσους καταναλώνουν χαμηλές ποσότητες κρέατος και κατά 14% στους χορτοφάγους. Επιπρόσθετα, οποιαδήποτε διαφορά στον κίνδυνο για καρκίνο μεταξύ των ομάδων διατροφής, μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στα φυσιολογικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας. Έχει αποδειχθεί πως σε δυτικούς πληθυσμούς, οι χορτοφάγοι και αυτοί που καταναλώνουν ψάρια, εμφανίζουν χαμηλότερο ΔΜΣ σε σύγκριση με αυτών των κρεατοφάγων, παράγοντας αρκετά σημαντικός για την ανάπτυξη καρκίνου (Watling, Cody Z, et al., 2022).

#### 4. Συμπεράσματα - Συζήτηση

Η υγεία ενός ατόμου εξαρτάται από την επίδραση ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων στην γενετική του. Μέσω των επιγενετικών μηχανισμών, οι παράγοντες του τρόπου ζωής είναι πιθανό να επηρεάσουν την υγεία των ανθρώπων και των απόγονων τους. Οι παραλλαγές στη γονιδιακή έκφραση επηρεάζονται από την επιγενετική, η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από τις συνήθειες και τις εμπειρίες μας στη καθημερινή ζωή, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, της έκθεσης σε τοξίνες, τις χρόνιες περιβαλλοντικές εκθέσεις κ.α. Οι τελευταίες δε, πιστεύεται ότι ευθύνονται για τα αυξημένα περιστατικά όλων των τύπων καρκίνου, όχι μόνο για τους άμεσα εκτεθειμένους αλλά και για τα έμβρυα. Οι επιγονιδιωματικές αλλοιώσεις είναι ικανές να επηρεάσουν αρκετά όργανα των απογόνων και να τους αυξήσουν την ευαισθησία σε ασθένειες στη μετέπειτα ζωή τους, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη και του καρκίνου. Ωστόσο τα παραπάνω μπορούν να αποφευχθούν μέσω αλλαγών στο τρόπο ζωής. Τα τρόφιμα όπως και τα πόσιμα προϊόντα είναι οι μόνες φυσικές ύλες που οι άνθρωποι λαμβάνουν στο σώμα τους, εάν εξαιρεθούν τα ναρκωτικά και ο αέρας. Επομένως είναι απολύτως φυσιολογικό η διατροφή να ασκεί τον ισχυρότερο αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία. Όμως, λαμβάνοντας υπόψη τις φυσιολογικές διαφορές ανάμεσα στο ανδρικό και γυναικείο φύλο, τα τρόφιμα θα μπορούσαν να εμφανίζουν διαφορετικά οφέλη για την υγεία ανάμεσα στα δύο φύλα.

Με το πέρασμα των χρόνων έχουν ερευνηθεί πάρα πολλές ασθένειες όσο αναφορά τα γονίδια που τις επηρεάζουν αλλά και τους διατροφικούς παράγοντες που παίρνουν μέρος σε αυτές. Οι δυο βασικές ασθένειες που έχουν μελετηθεί εκτενώς και λόγω της πολυπλοκότητας τους, αλλά και λόγω της μεγάλης επικινδυνότητας και αύξησης του επιπολασμού τους, είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος. Όσον αναφορά τον σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαιτέρως του τύπου 2, η γενετική ευαισθησία φαίνεται να έχει ισχυρό ρόλο. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής που χαρακτηρίζονται κυρίως από μειωμένη δραστηριότητα και αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, προάγουν τη παχυσαρκία έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για διαβήτη. Παραλλαγές σε ορισμένα γονίδια όπως το Calpain-10, το Kir6, το TCF7L2 και άλλα έχουν μελετηθεί εκτενώς τις τελευταίες δυο δεκαετίες και έχουν αποδειχθεί πως επηρεάζουν την ανάπτυξη του. Η μειωμένη χρήση γλυκόζης ύστερα από πρόσληψη γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα υδατανθράκων μπορεί να αποτελεί μια πρώιμη μεταβολική διαταραχή που προβλέπει την ανάπτυξη ΣΔ2, μπορεί όμως να αποτελεί δέκτη κινδύνου για ΣΔ2 που σχετίζεται

με το γονίδιο TCF7L2 σε υγιή άτομα. Πέρα από τα γονίδια και τους πολυμορφισμούς τους, το συνετό διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και δημητριακών ολικής άλεσης με ταυτόχρονη μείωση των κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων, γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορούν να επιφέρουν θετικά αποτελέσματα στη πρόληψη του διαβήτη. Τα ως τώρα δεδομένα που υπάρχουν για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είναι σημαντικά λιγότερα, καθώς χρειάστηκαν πάνω από 30 χρόνια για τον προσδιορισμό της σημασίας των γονιδίων που τον επηρεάζουν.

Όσο αναφορά την ασθένεια του καρκίνου, οι επιγενετικές ανωμαλίες υπάρχουν σχεδόν σε όλους τους καρκίνους και παράλληλα με τις γενετικές αλλαγές οδηγούν σε εξέλιξη των όγκων. Αρκετές γραμμές αποδεικτικών στοιχείων συγκλίνουν με σκοπό να εντοπίσουν τον ρόλο των γενετικών τροποποιήσεων των DNMT και των τροποποιήσεων της ιστόνης στον καρκίνο. Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν έρευνες σχετικά με τις σωματικές μεταλλάξεις και τα ανώμαλα πρότυπα έκφρασης αυτών των γονιδίων. Δεδομένου ότι η υπερέκφραση των DNMT εμφανίζεται αρκετά συχνά στον καρκίνο, πολλοί ερευνητές στράφηκαν στη χρήση φαρμάκων για θεραπευτικούς σκοπούς. Το αποκορύφωμα των δεδομένων για ορισμένα από αυτά τα γονίδια, έχει αρχίσει να αποκαλύπτει τον ρόλο τους ως ογκοκατασταλτικά γονίδια και να παρέχει πληροφορίες για τη μηχανική τους δράση. Ο κατάλογος με τις σωματικές αλλοιώσεις των επιγενετικών γονιδίων στον καρκίνο φαίνεται να βελτιώνεται, ως αποτέλεσμα χρόνιας και μεγάλης κλίμακας μελετών για μεταλλάξεις σε κοινούς καρκίνους. Αναλύοντας τα γονίδια για τον καρκίνο του μαστού, βρέθηκαν περίπου 30 μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA1 και 35 μεταλλάξεις στο BRCA2, υποδεικνύοντας τη σημαντικότητά τους. Πέρα από αυτά τα γονίδια, πολυάριθμα είναι και τα υπόλοιπα γονίδια που παίρνουν μέρος στην εμφάνιση της ασθένειας του καρκίνου και έχουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην ασθένεια. Αυτά που έχουν μελετηθεί σε βάθος πέρα από τα γονίδια για το καρκίνο του μαστού, είναι αυτά που έχουν την ικανότητα να προκαλέσουν καρκίνο του στομάχου, του παχέος εντέρου, του προστάτη και του πνεύμονα.

Η αναγνώριση της επιρροής των διατροφικών παραγόντων στον κίνδυνο για καρκίνο, βελτιώνεται ουσιαστικά από την αυξημένη γνώση και έρευνα για τους διάφορους γενετικούς πολυμορφισμούς. Με την γνώση αυτή στους γενετικούς παράγοντες, οι διατροφικές παρεμβάσεις για τη πρόληψη του καρκίνου είναι ικανές να στοχεύουν καλύτερα σε άτομα που είναι πιο πιθανό να ωφεληθούν. Οι διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές για τη πρόληψη

ασθενειών όπως και του καρκίνου, έχουν αναπτυχθεί και απευθύνονται στο γενικό πληθυσμό, και με αυτό τον τρόπο είναι πιθανό να ωφελήσουν την πλειονότητα των ατόμων ανεξάρτητα από τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο. Έτσι, η κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, δημητριακών και προϊόντων ολικής άλεσης με ταυτόχρονο περιορισμό λίπους και κόκκινου κρέατος έχει επιφέρει θετικά αποτελέσματα για την ανάπτυξη καρκίνου. Τέλος, οι νέες χορτοφαγικές και βίγκαν διατροφές που ακολουθεί όλο και περισσότερος πληθυσμός έχουν φέρει νέα θετικά αποτελέσματα για την ασθένεια του καρκίνου.

Εν κατακλείδι, δεν μπορούμε να αλλάξουμε ή να αποτρέψουμε το γωνιδίωμα μας, μπορούμε όμως να αλλάξουμε τη διατροφική συμπεριφορά μας για να βελτιώσουμε την υγεία μας, ώστε με αυτό τον τρόπο να επιτευχθεί η διασφάλιση της αποτελεσματικά ολοκληρωμένης προστασίας του δικαιώματος στην υγεία.

## 5. Βιβλιογραφία

- Adamska, E., et al. "The Type 2 Diabetes Susceptibility TCF7L2 Gene Variants Affect Postprandial Glucose and Fat Utilization in Non-Diabetic Subjects." *Diabetes & Metabolism*, Elsevier Masson, 31 Sept. 2018, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1262363617300812>.
- Aletrari, Elena. "Ινσουλίνη2016." *MedNutrition*, 2016, <https://www.mednutrition.gr/portal/efarmoges/leksiko-diatrofis/13139-insoulini>.
- American Diabetes Association. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care*, American Diabetes Association, Jan. 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2797383/>.
- Apostolou, Panagiotis, and Ioannis Papisotiriou. "Current Perspectives on CHEK2 Mutations in Breast Cancer." *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, Dove Medical Press, 12 May 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439543/>.
- Barnes, Stephen. "Nutritional Genomics, Polyphenols, Diets, and Their Impact on Dietetics." *Journal of the American Dietetic Association*, U.S. National Library of Medicine, Nov. 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2692306/>.
- Benjamin Wedro, MD. "Down Syndrome: Trisomy 21, Causes, 6 Symptoms, 2 Tests, Life Expectancy." *MedicineNet*, MedicineNet, 21 June 2022, [https://www.medicinenet.com/down\\_syndrome\\_overview/article.htm](https://www.medicinenet.com/down_syndrome_overview/article.htm).
- Camp, Kathryn M., and Elaine Trujillo. "Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics." *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Elsevier, 17 Jan. 2014, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267213017838>.
- "Causes." *Stanford Health Care (SHC) - Stanford Medical Center*, 12 Sept. 2017, <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/cancer/cancer-causes.html>.
- CB;, Nowell SA;Ahn J;Ambrosone. "Gene-Nutrient Interactions in Cancer etiology20." *Nutrition Reviews*, U.S. National Library of Medicine, 2004, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15622715/>.
- Chou, Chieh Jason, et al. "A Nutrigenomics View of Protein Intake: Macronutrient, Bioactive Peptides, and Protein Turnover." *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Academic Press, 31 May 2012,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780123983978000034?via%3Dihub>.

Dedoussis, George V Z, et al. "Genes, Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review." *The Review of Diabetic Studies : RDS*, SBDR - Society for Biomedical Diabetes Research, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892523/>.

"Diabetes: Types, Risk Factors, Symptoms, Tests, Treatments & Prevention." *Cleveland Clinic*, <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/7104-diabetes-mellitus-an-overview>.

Divisi, Duilio. *Duilio Divisi | MD, Phd | Università Degli Studi Dell ... - Researchgate*. 2006, <https://www.researchgate.net/profile/Duilio-Divisi>.

Erdman, John. "Tomato, Broccoli, Soy and Reduced Prostate Cancer Risk: Whole Foods or Their Bioactive Components?" *Journal of Food and Drug Analysis*, The Journal of Food and Drug Analysis (JFDA), Food and Drug Administration, Taiwan (TFDA), 1 Jan. 2020, [https://www.academia.edu/85518392/Tomato\\_broccoli\\_soy\\_and\\_reduced\\_prostate\\_cancer\\_risk\\_Whole\\_foods\\_or\\_their\\_bioactive\\_components](https://www.academia.edu/85518392/Tomato_broccoli_soy_and_reduced_prostate_cancer_risk_Whole_foods_or_their_bioactive_components).

Gaboon, Nagwa E.A. "Nutritional Genomics and Personalized Diet." *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, No Longer Published by Elsevier, 12 May 2011, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110863011000024>.

"Genetic Disorders: What Are They, Types, Symptoms & Causes." *Cleveland Clinic*, <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21751-genetic-disorders>.

Georgoulis, Michael, et al. "Mediterranean Diet and Diabetes: Prevention and Treatment." *MDPI*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 4 Apr. 2014, <https://www.mdpi.com/2072-6643/6/4/1406/htm#B30-nutrients-06-01406>.

Greenwood, Michael. "What Is Nutritional Genomics (Nutrigenomics)?" *News*, 28 May 2019, <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-Nutritional-Genomics.aspx>.

Guasch-Ferré, Marta, et al. "Nutritional Genomics and Direct-to-Consumer Genetic Testing: An Overview." *OUP Academic*, Oxford University Press, 11 Apr. 2018, <https://academic.oup.com/advances/article/9/2/128/4969268>.

Hansen, Joyanna, and Diane Stadler. "Nutritional Genomics: Exploration of Personal Genetic Testing in the Classroom." *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, Elsevier, 26 Apr. 2019, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212267219301959>.



- Jiménez-Chillarón, Josep C., et al. "The Role of Nutrition on Epigenetic Modifications and Their Implications on Health." *Biochimie*, Elsevier, 5 July 2012, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908412002477>.
- Kim, Jeongseon, et al. "Gene-Diet Interactions in Gastric Cancer Risk: A Systematic Review." *World Journal of Gastroenterology*, Baishideng Publishing Group Inc, 28 July 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110595/#B49>.
- Lukas, M., et al. "The Nutritional Footprint: An Innovative Management Approach for the Food Sector." *WIT Transactions on Ecology and the Environment*, WIT Press, 22 Apr. 2013, <https://www.witpress.com/elibrary/wit-transactions-on-ecology-and-the-environment/170/24301>.
- Ma, Ronald C. W. "Epidemiology of Diabetes and Diabetic Complications in China - Diabetologia." *SpringerLink*, Springer Berlin Heidelberg, 18 Apr. 2018, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4557-7#ref-CR19>.
- Mambiya, Michael, et al. "The Play of Genes and Non-Genetic Factors on Type 2 Diabetes." *Frontiers in Public Health*, Frontiers Media S.A., 19 Nov. 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6877736/>.
- Marino, Maria, et al. "Nutrition and Human Health from a Sex–Gender Perspective." *Molecular Aspects of Medicine*, Pergamon, 26 Feb. 2011, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098299711000021>.
- Mathers, J. C. "Overview of Genes, Diet and Cancer - Genes & Nutrition." *BioMed Central*, Springer-Verlag, 19 Sept. 2007, <https://genesandnutrition.biomedcentral.com/articles/10.1007/s12263-007-0015-8>.
- Mehers, Kay L., and Kathleen M. Gillespie. "Genetic Basis for Type 1 Diabetes." *OUP Academic*, Oxford University Press, 1 Dec. 2008, <https://academic.oup.com/bmb/article/88/1/115/268381?login=false>.
- Mehrgou, Amir, and Mansoureh Akouchekian. "The Importance of BRCA1 and BRCA2 Genes Mutations in Breast Cancer Development." *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, Iran University of Medical Sciences, 15 May 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4972064/>.
- Miremadi, Ahmad, et al. "Cancer Genetics of Epigenetic Genes." *OUP Academic*, Oxford University Press, 15 Apr. 2007, <https://academic.oup.com/hmg/article/16/R1/R28/2356055?login=false>.

Morran, Michael P, et al. "Immunogenetics of Type 1 Diabetes Mellitus." *Molecular Aspects of Medicine*, U.S. National Library of Medicine, Apr. 2015, [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548800/?fbclid=IwAR38hdZlJaCwjEyBBDcs-lhxNSeQl3TGCfDyHJe5TH\\_h26j5kVMLxVtmJ3w](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548800/?fbclid=IwAR38hdZlJaCwjEyBBDcs-lhxNSeQl3TGCfDyHJe5TH_h26j5kVMLxVtmJ3w).

*Nature News*, Nature Publishing Group, <https://www.nature.com/scitable/topic/genes-and-disease-17/>.

Noble, Janelle A. "Immunogenetics of Type 1 Diabetes: A Comprehensive Review." *Journal of Autoimmunity*, Academic Press, 10 Aug. 2015, [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841115300172?fbclid=IwAR2DD10ZLB0sjY0rL5nnL\\_mZtGwmh\\_jSKHANxY7Powefg4\\_1CwsVCo\\_-sZs](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841115300172?fbclid=IwAR2DD10ZLB0sjY0rL5nnL_mZtGwmh_jSKHANxY7Powefg4_1CwsVCo_-sZs).

*Nutrition, Genetics, and Risks of Cancer - Annual Reviews*. 2010, <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.publhealth.21.1.47>.

Olivier, Magali, et al. "TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Jan. 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827900/>.

Pieters, Richard. "Nutrition and Cancer." *Academia.edu*, 1 Jan. 2014, [https://www.academia.edu/81839947/Nutrition\\_and\\_Cancer](https://www.academia.edu/81839947/Nutrition_and_Cancer).

*Plastics and Health Risks | Annual Review of Public Health*. 2010, <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.publhealth.012809.103714>.

*Randomised Clinical Trial: A Liquid Multi ... - Wiley Online Library*. 10 Dec. 2010, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.12787>.

Sencen, Lisa. "Beta Thalassemia." *NORD (National Organization for Rare Disorders)*, 2 July 2020, <https://rarediseases.org/rare-diseases/thalassemia-major/>.

Siddique, R.A, et al. *Nutrigenomics: Nutrient-Gene Interactions*. ResearchGate, Sept. 2009, [https://www.researchgate.net/publication/254336192\\_Nutrigenomics\\_Nutrient-Gene\\_Interactions](https://www.researchgate.net/publication/254336192_Nutrigenomics_Nutrient-Gene_Interactions).

Song, Yiqing, et al. "Are Variants in the Capn10 Gene Related to Risk of Type 2 Diabetes? A Quantitative Assessment of Population and Family-Based Association Studies." *American Journal of Human Genetics*, The American Society of Human Genetics, Feb. 2004, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1181919/?fbclid=IwAR3P-qUYSmwCOL60-slEKb9RDWVYwdCDDOj0UhQlaDHm5kwUz1TDnbvYoUM>.

- Stolarova, Lenka, et al. “*chek2* Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate.” *Cells*, MDPI, 12 Dec. 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763663/>.
- Stucci, Luigia Stefania, et al. “The ATM Gene in Breast Cancer: Its Relevance in Clinical Practice.” *Genes*, MDPI, 13 May 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8152746/>.
- Team, Hygeia. “Η Γενετική Του Τύπου 1 Σακχαρώδη Διαβήτη: Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ.” *Hygeia.gr*, 6 Mar. 2018, <https://www.hygeia.gr/i-genetiki-toy-typoy-1-sakxarodi-diaviti/>.
- Team, Hygeia. “Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης: ο Ρόλος Του Ενδοκρινολόγου: Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ.” *Hygeia.gr*, 14 May 2019, [https://www.hygeia.gr/sakcharodis-diavitis-kyisis-o-rolos-toy-endokrinologoy/?fbclid=IwAR2p2pkj6advxi\\_fj3eUVYHFpJk8GJ5q\\_U9OS0pVwvSwcTPPrvaKXTz24X0](https://www.hygeia.gr/sakcharodis-diavitis-kyisis-o-rolos-toy-endokrinologoy/?fbclid=IwAR2p2pkj6advxi_fj3eUVYHFpJk8GJ5q_U9OS0pVwvSwcTPPrvaKXTz24X0).
- Tiffon, Céline. “The Impact of Nutrition and Environmental Epigenetics on Human Health and Disease.” *MDPI*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 1 Nov. 2018, <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3425/htm>.
- Watling, Cody Z., et al. “Risk of Cancer in Regular and Low Meat-Eaters, Fish-Eaters, and Vegetarians: A Prospective Analysis of UK Biobank Participants - BMC Medicine.” *BioMed Central*, BioMed Central, 24 Feb. 2022, <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-022-02256-w>.
- Zhang, Jiayu, et al. “DNA Methyltransferases in Cancer: Biology, Paradox, Aberrations, and Targeted Therapy.” *Cancers*, MDPI, 31 July 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465608/#:~:text=DNMT%20aberrations%20usually%20affect%20tumor,the%20difficulty%20of%20cancer%20therapy>.
- Zhou, Yuedan, et al. “TCF7L2 Is a Master Regulator of Insulin Production and Processing.” *OUP Academic*, Oxford University Press, 11 July 2014, <https://academic.oup.com/hmg/article/23/24/6419/605889?fbclid=IwAR0A4S7PbauF6uXlf9x3pte7fjwBl7XMKBE2lhacp4qVTgSVFc0k7O3n0pY&login=false>.
- “Δοκιμασία Ανοχής Γλυκόζης: Τι Είναι - Πώς Γίνεται - Πότε Πρέπει Να Γίνεται.” *Diabetes Life*, 16 Feb. 2018, <https://diabeteslife.gr/dokimasia-anoxhs-glykozhs/?fbclid=IwAR2vYckW2sSrvctfhbQL4TvoJqEhIG5Qy5qYumjygsF3sbekFsQwa226upA>.