

# Cjelogenomska asocijacijska studija masne tjelesne mase u stanovništvu otoka Visa

---

**Tomas, Željka**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:169320>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

Željka Tomas

**Cjelogenomska asocijacijska studija  
masne tjelesne mase  
u stanovništvu otoka Visa**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2014.



Sveučilište u Zagrebu

FACULTY OF SCIENCE  
DIVISION OF BIOLOGY

Željka Tomas

**Genome-wide association study  
of human body fatness  
in the population of the island of Vis**

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2014.

Ovaj doktorski rad izrađen je u Institutu za antropologiju, pod vodstvom prof. dr. sc. Nine Smolej Narančić, znanstvene savjetnice, u sklopu Sveučilišnog poslijediplomskog doktorskog studija Biologije pri Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Ponajprije se od srca zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Nini Smolej Narančić, na bezgraničnom strpljenju, podršci i trudu, kao i „počasnim“ mentoricama prof. dr. sc. Tatjani Škarić-Jurić i doc. dr. sc. Marijana Peričić Salihović koje su savjetima, sugestijama, ali i toplom riječi bile cijelo vrijeme uz mene. Sasvim sam sigurna da bez vaše podrške ovaj rad nikad ne bi bio dovršen.

Također se zahvaljujem prof. dr. sc. Branki Jančićević i prof. dr. sc. Jasni Miličić na tome što su bile tu bilo da sam trebala savjet ili stavljanje stvari u pravu perspektivu. Vaša podrška mi je olakšala mukotrpan put do gotovog doktorata.

Puno hvala svim kolegama sa Instituta na prijateljskoj potpori i podršci, pogotovo onoj duhovite prirode, dizala mi je moral onda kada sam bila uvjeren da više ne mogu.

Veliko, veliko hvala Ani na svom proofreadingu, hrabrenju i pozitivnoj energiji, značili su mi više nego što mogu izraziti riječima. Puno hvala mojoj cimerici Matei što je trpila mrguda nad mrgudima i još uz sve to bila podrška i pomoć. Znam da nije bilo lako sa mnom.

Viktoriji i Elen i Kristini puno, puno hvala što ste bez imalo sumnje vjerovale da ja ovo mogu čak i kad sam ja bila spremna odustati. Viktoriji veliko hvala na svim satima koje je provela pomažući mi. Nadam se da ću ti se jednom moći odužiti istom mjerom ☺.

Puno hvala mojoj obitelji na strpljenju, razumijevanju i ljubavi.

**Cjelogenomska asocijacijska studija masne tjelesne mase  
u stanovništvu otoka Visa**

ŽELJKA TOMAS

Institut za antropologiju  
Gajeva 32, 10000 Zagreb

Pretilost je jedan od osnovnih faktora rizika za kardiovaskularna oboljenja, dijabetes, i zloćudne tumore. Iako su u pozadini porasta prevalencije pretilosti okolišni čimbenici, postoje značajne interindividualne varijacije u odgovoru na moderan stil života koje su dijelom posljedica razlika u genetičkoj predispoziciji pojedinca. Kako bi se istražili genetički i okolišni čimbenici koji utječu na pojavu pretilosti, provedena je cjelogenomska asocijacijska analiza udjela masti u tijelu, indeksa tjelesne mase i opsega struka u populaciji otočnog izolata Visa. Polimorfizam rs4954723 lociran blizu gena NXP2 statistički je značajno povezan s indeksom tjelesne mase i opsegom struka. Niti jedan polimorfizam statistički ili nominalno značajan u ovom istraživanju nije potvrđen u replikacijskoj studiji. Među okolišnim čimbenicima kao značajni za udio masti u tijelu pokazali su se spol, način prehrane i pušački status, za indeks tjelesne mase način prehrane i pušački status, a za opseg struka spol, način prehrane, pušenje, tjelesna aktivnost i socioekonomski status.

(185 stranice, 5 slika, 28 tablica, 495 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Ključne riječi: pretilost, cjelogenomska asocijacijska analiza, bioelektrična impedancija, izolirana populacija, Vis

Mentorica: prof. dr. sc. Nina Smolej Narančić, znanstvena savjetnica

Ocjenjivači: doc. dr. sc. Marijana Peričić Salihović, znanstvena savjetnica

izv. prof. dr. sc. Krunoslav Brčić-Kostić, viši znanstveni suradnik

izv. prof. dr. sc. Domagoj Đikić,

**Genome-wide association study of human body fatness  
in the population of the island of Vis**

ŽELJKA TOMAS

Institute for Anthropological Research  
Gajeva 32, 10000 Zagreb

Obesity is one of the main risk factors for cardiovascular diseases, diabetes and cancer. Although the rise in the prevalence of obesity was mainly driven by the environmental factors, there are significant interindividual differences in the response to modern lifestyle, partly due to different genetic predisposition. In order to investigate genetic and environmental factors contributing to the incidence of obesity, genome-wide association analysis of body fatness, body mass index and waist circumference was conducted in the isolated population of Vis. Polymorphism rs4954723 located near NXP2 gene was statistically significantly associated with body mass index and waist circumference. None of the statistically or nominally associated polymorphisms were confirmed in the replication study. Environmental factors which were significant predictors of body fatness were sex, diet and smoking status, for body mass index only diet and smoking status, while for waist circumference diet, smoking status, physical activity and socioeconomic status were significant.

(185 pages, 5 figures, 28 tables, 495 references, original in: Croatian)

Keywords: obesity, genome-wide association study, bioelectrical impedance, isolated population, Vis

Supervisor: Nina Smolej Narančić, PhD, Research Professor

Reviewers: Marijana Peričić Salihović, PhD, Research Professor  
Krunoslav Brčić-Kostić, PhD, Senior research associate  
Domagoj Đikić, PhD, Associated Professor

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. LITERATURNI PREGLED .....	4
Hipoteza štedljivog genotipa.....	4
Utjecaj dobi i spola na udio masti u tijelu i pretilost.....	7
Okolišni faktori i njihov utjecaj na pojavu pretilosti .....	9
Potrošnja energije i tjelesna aktivnost.....	9
Prehrana.....	16
Kvantitativno-genetička istraživanja.....	23
Molekularno-genetička istraživanja .....	24
Monogenska pretilost.....	24
Sindromska pretilost .....	26
Složena pretilost.....	27
Važnost odabira odgovarajućeg fenotipa .....	31
Važnost odabira odgovarajućeg uzorka .....	32
3. ISPITANICI I METODE .....	34
Uzorak .....	35
Antropometrija .....	35
Upitnik.....	36
Izvedene varijable .....	36
Izolacija DNA i genotipizacija uzoraka .....	38
Statističke analize.....	38
4. REZULTATI.....	39
5. RASPRAVA .....	97
6. ZAKLJUČAK.....	114
7. POPIS LITERATURE.....	117
8. ŽIVOTOPIS.....	180



## 1. UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, 1995.) definira uhranjenost kao „stanje tijela koje je rezultat unosa hrane, njene apsorpcije i iskorištavanja te činitelja koji imaju patološko značenje“. Prekomjerna tjelesna masa i pretilost kategorije su stanja uhranjenosti koje karakterizira suvišak masti u tijelu, odnosno prisutnost prevelike količine masnog tkiva u odnosu na nemasnu tjelesnu masu (eng. *lean body mass*) koju čine mišićno tkivo, kosti i unutrašnji organi. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, u razdoblju između 1980. i 2008. godine prevalencija pretilosti se udvostručila: 2008. godine više od 1,4 milijarde odraslih imalo je prekomjernu tjelesnu masu, a više od pola milijarde bilo je pretilo. Pretilost je jedan od osnovnih faktora rizika za mnoge bolesti, uključujući kardiovaskularna oboljenja, dijabetes i dislipidemiju, a povezana je i s pojavom nekoliko najčešćih oblika zloćudnih tumora (Bogers i sur., 2007., Guh i sur., 2009., Strazzulo i sur., 2010.). S obzirom na činjenicu da svake godine najmanje 2,8 milijuna ljudi umire zbog bolesti povezanih s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću, brz porast prevalencije pretilosti smatra se jednim od najvažnijih zdravstvenih problema na globalnoj razini.

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost složena su svojstva određena kroz međudnos brojnih okolišnih, ponašajnih i genetičkih faktora. Tijekom proteklih nekoliko desetljeća u industrijaliziranom svijetu došlo je do značajnih promjena u ljudskom okolišu za koje se smatra da su uvelike doprinijele globalnoj epidemiji pretilosti. Društvene promjene koje potiču porast prevalencije pretilosti prvenstveno se odnose na izmjene u načinu prehrane, ponajprije radi znatno olakšanog pristupa ukusnoj, a kalorijski vrlo bogatoj hrani, te na sve učestaliji sjedilački način života obilježen značajnim smanjenjem tjelesne aktivnosti. Prema hipotezi štedljivog genotipa (Neel, 1962.), upravo oni genotipovi koji su u evolucijskoj prošlosti davali selektivnu prednost u uvjetima oskudice hranom i gladovanja danas čine ljude podložnima pretilosti i dijabetesu tipa 2. Navedena hipoteza u skladu je s rezultatima studije koju su proveli Voight i suradnici (Voight i sur., 2006.), a koji upućuju na pozitivnu selekciju unutar gena koji sudjeluju u metabolizmu glukoze i lipida u posljednjih 10000 godina.

Prema podacima obiteljskih, blizanačkih i studija posvojenja, procjenjuje se da je nasljedna komponenta indeksa tjelesne mase 0,4 – 0,7 (Sorensen i sur., 1989., Stunkard i sur., 1990., Allison i sur., 1996., Magnusson i sur., 2002., Wardle i sur., 2006., Haworth i sur., 2008.). U istraživanju genetičke podloge pretilosti inicijalno su korištena dva tipa studija: asocijacijske studije i studije vezanosti gena. U asocijacijskim studijama kandidatskih gena

uspoređuju se učestalosti alela između skupine pretilih osoba i kontrolne skupine. U studijama vezanosti gena cilj je pomoću genetičkih biljega utvrditi područja u genomu povezana s pojavom pretilosti u uzorku pojedinaca u srodstvu. Iako su ta dva pristupa bili vrijedni alati u otkrivanju monogenских uzroka pretilosti, nisu se pokazali uspješnima u potrazi za uzrocima pretilosti složene genske etiologije, a ponovljivost rezultata studija bila je skromna (Rankinen i sur., 2006., Herrera i Lindgren, 2010.). Tehnološki napredak vođen nastojanjima za unapređenjem shvaćanja genetičke podloge složenih bolesti omogućio je provedbu cjelogenomskih asocijacijskih studija (eng. *Genome-Wide Association Studies*, GWAS). GWAS počivaju na činjenici da se genetički biljezi nasljeđuju u blokovima zbog neravnoteže vezanosti gena (eng. *linkage disequilibrium*) te je moguće uvelike smanjiti broj biljega koje je potrebno genotipizirati kako bi se obuhvatilo cijeli genom. U vrijeme prvih GWA studija, dominirala je hipoteza da je masovna bolest uzrokovana čestom varijantom (eng. *Common Disease/Common Variant hypothesis*, CD/CV hypothesis) (Lander, 1996., Risch i Merikangas, 1996.), a koja predviđa da su u pozadini genetičkog rizika za masovne složene bolesti manji broj relativno učestalih alela te se očekivalo da će se ovakvim pristupom značajno unaprijediti znanje o rizičnim varijantama za složena svojstva i bolesti. Iako je cjelogenomskim studijama, počevši od prve studije, Framingham Heart Study objavljene 2006. godine (Herbert i sur., 2006.), do danas pronađeno i potvrđeno više od 50 polimorfizama jedne baze (eng. *single nucleotide polymorphism*, SNP) čije varijante utječu na pojavu pretilosti, relativni učinak svake pojedine varijante je malen.

Navedeni rezultati upućuju na to da je u pozadini složenih bolesti velik broj lokusa s malim učinkom i da njihov pronalazak i potvrdu značaja u etiologiji bolesti dodatno otežava niska frekvencija rizičnih alela. Upravo radi toga u populacijsko-genetičkim istraživanjima naglašava se prednost populacijskih izolata u kojima radi genskog pomaka, učinka utemeljitelja i učinka uskog grla može doći do promjena u frekvencijama alela te do povećanja učestalosti rijetkog rizičnog alela. U isto vrijeme, u takvoj populaciji je smanjena genetička varijabilnost te je na taj način pojednostavljena genetička arhitektura složenih bolesti. Pored svih navedenih karakteristika populacijskih izolata, populacijski izolat otoka Visa je kao model za istraživanje prekomjerne tjelesne mase i masne tjelesne mase, složenog svojstva koje je tema ove disertacije, pogodan i radi prevalencije pretilosti koja je u toj populaciji nešto veća od one utvrđene u ukupnoj populaciji Hrvatske, 24,5% u usporedbi s 22,3% (Vuletić i sur., 2009.).

Za procjenu stanja uhranjenosti, tj. količine masti u tijelu najčešće se koristi indeks tjelesne mase (ITM, eng. *Body Mass Index*, BMI) koji stavlja u odnos masu i visinu tijela, pri

čemu se kao granična vrijednost za prekomjernu tjelesnu masu uzima vrijednost indeksa tjelesne mase  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , a za pretilost  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Iako je indeks tjelesne mase općeprihvaćen kao zadovoljavajući pokazatelj prekomjerne debljine tj. sastava tijela, on pokazuje određene nedostatke u probiru osoba s povećanim udjelom masnog tkiva. Glavni nedostatak toga indeksa kao pokazatelja sastava tijela je taj što ne uzima u obzir razlike u građi tijela među pojedincima, npr. robustnost kostura i količinu mišićnog tkiva. Kako bismo smanjili mogućnost pogrešne kategorizacije ispitanika, za analizu sastava tijela u ovom istraživanju odabrana su još dva biomarkera a) bioelektrična impedancija, metoda procjene udjela masti u tijelu koja počiva na razlikama električne provodljivosti među tkivima te b) opseg struka koji kao jednostavnu mjeru centralne pretilosti preporučuju brojna stručna udruženja.

Cilj ove disertacije je u uzorku odraslog stanovništva otočnog izolata Visa utvrditi varijante polimorfizama jedne baze koji doprinose varijabilnosti masne tjelesne mase. Usporedbom rezultata ovog istraživanja s rezultatima istraživanjima različitih pokazatelja prekomjerne tjelesne mase u drugim populacijama utvrdit će se međupopulacijska varijabilnost u genskoj slici pretilosti te doprinijeti saznanjima o genetičkim čimbenicima koji imaju ulogu u etiologiji pretilosti. Dobiveni rezultati bit će dodatno provjereni u replikacijskoj asocijacijskoj studiji na neovisnoj populaciji. Temeljna pretpostavka je da su u istraživanoj populaciji otoka Visa, u kojoj je utvrđena veća prevalencija pretilosti nego u općoj populaciji, povećane frekvencije rizičnih alela čime će njihova detekcija biti olakšana. Treba naglasiti da, izuzev jedne meta-analize u kojoj je kao fenotip korištena masna tjelesna masa procijenjena bioelektričnom impedancijom ili apsorpcijskim mjerenjem dvostrukom energijom rendgenskih zraka (eng. *dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA) (Kilpeläinen i sur., 2011.), dosad objavljene cjelogenomske studije provedene u odraslim populacijama nisu koristile fenotip masne tjelesne mase procijenjen bioelektričnom impedancijom, metodom koja će biti upotrijebljena u ovom istraživanju.

## 2. LITERATURNI PREGLED

### *Hipoteza štedljivog genotipa*

Kako bi ponudio objašnjenje zašto se dijabetes tipa 2 zadržao u ljudskoj populaciji kroz evolucijsku prošlost te ujedno objasnio porast prevalencije dijabetesa i pretilosti diljem svijeta, James Neel predložio je hipotezu štedljivog gena (Neel, 1962.). Njegova hipoteza počiva na premisi da su ciklusi obilja i gladi bili pokretači prirodne selekcije unutar ljudske populacije kroz evolucijsku prošlost, pogotovo u razdoblju kasnog paleolitika (50 - 10 tisuća godina prije Krista) kada su ljudi živjeli u malim zajednicama kao lovci-sakupljači, koristeći oruđe izrađeno od kamena (Cordain i sur., 1998., Eaton i sur., 2002.). U razdobljima gladi selektivnu prednost predstavljale su velike zalihe glikogena ili masti u obliku masnog tkiva. Pojedinci koji su bili bolje prilagođeni skladištenju zaliha energije tijekom razdoblja obilja, a ujedno su učinkovitije koristili uskladištenu energiju tijekom razdoblja gladi, imali su veću šansu preživljenja. Smatrao je da se u pozadini navedenih prilagodbi nalazi jedan gen kojeg je nazvao štedljivim genom (eng. „*thrifty gene*“). Iz navedene hipoteze proizlazi da su upravo one prilagodbe koje su kroz evolucijsku prošlost davale selektivnu prednost uzrok porasta prevalencije pretilosti i dijabetesa tipa 2 u današnjem ljudskom okolišu obilježenom obiljem hrane i ograničenom tjelesnom aktivnošću. Neel je 1989. odbacio vlastitu hipotezu da je selektivni pritisak koji vodi ka štedljivim genskim varijantama potaknut čestim razdobljima gladi u razdoblju paleolitika te ju preoblikovao u jednostavniju tezu da bi takav selektivni pritisak morao datirati iz kasnijeg razdoblja ljudske povijesti (Neel, 1989.). Originalna hipoteza o jednom štedljivom genu u pozadini epidemije pretilosti neodrživa je u svjetlu novijih spoznaja koje govore u prilog tome da su u etiologiju pretilosti uključeni mnogi geni, ali osnovna ideja o štedljivoj genetičkoj arhitekturi ljudskog organizma vezanoj uz metabolizam energije nije odbačena već se, ponešto izmijenjena, i dalje razmatra te je tema brojnih debata. Osnovne nedoumice vezane uz hipotezu su povijesno razdoblje u kojem je djelovao selektivni pritisak te učestalost pretpostavljenih razdoblja gladi koja su predložena kao osnovni uzrok selektivnog pritiska.

Chakravarthy i Booth predlažu nadopunu originalne Nealove hipoteze naglašavajući evolucijsku važnost tjelesne aktivnosti, tj. važnost izmjene perioda tjelesne aktivnosti i odmora koji su pratili cikluse gladi i obilja u razdoblju kasnog paleolitika (Chakravarthy i Booth, 2004.). Prema njihovoj teoriji, evolucijska prošlost čovjeka oblikovala je metaboličke putove koji podržavaju i usklađuju se s ciklusima obilja i gladi, ali i ciklusima tjelesne

aktivnosti i odmora uslijed čega štedljivi genotip ne obuhvaća samo genske varijante koje omogućavaju učinkovito skladištenje i upotrebu energije, nego i one koje su odgovorne za visoku razinu tjelesne spremnosti. Procjenjuje se da su lovci-sakupljači bili primorani na relativno visoku razinu tjelesne aktivnosti kako bi pribavili hranu: muškarci su lovili 1-4 dana u tjednu, dok su žene skupljale hranu 2-3 dana u tjednu. Pribavljanje hrane ovisilo je o vremenskim prilikama, sreći i umješnosti u lovu, fizičkoj spremnosti i drugim čimbenicima te nije uvijek bilo uspješno. Razdoblja gladi izmjenjivala su se s razdobljima obilja, a bila su praćena izmjenama razdoblja tjelesne aktivnosti i odmora, a tjelesno spremniji pojedinci su, osim veće vjerojatnosti uspješnog lova, imali veću vjerojatnost preživjeti lov ili prikupljanje hrane, što je u evolucijskom smislu bilo jednako važno kao učinkovito skladištenje i potrošnja energije. Sličnost fiziološkog odgovora na obilje hrane i oskudicu hranom (eng. *feast and famine*) s onim na tjelesnu aktivnost i oporavak govori u prilog njihovoj teoriji. Tijekom unosa povećanih količina hrane kao i tijekom oporavka od tjelesne aktivnosti, fiziološki odgovor organizma je porast razine glukoze i inzulina u krvi, kao i povećanje mišićne zalihe glikogena, uz istovremeno smanjenje oksidacije masnih kiselina. Tijekom unosa nedovoljnih količina hrane razine glukoze, inzulina i glikogena se smanjuju uz istovremeno povećanje oksidacije masnih kiselina, a isto se događa i kod tjelesne aktivnosti.

Nekoliko autora upozorilo je da nema dokaza da su ljudi u lovačko-sakupljačkom društvu uistinu često prolazili kroz dulja razdoblja gladi ili sezonskog manjka hrane (Diamond, 1993., Prentice, 2001.) dok s druge strane postoje dokazi da je začetak poljoprivrede doveo do pojave masovne gladi i oskudice. Pretpostavlja se da su lovci-sakupljači živjeli u malim samoodrživim zajednicama izbjegavajući dugotrajnu glad kroz raznoliku prehranu te da su se selili u potrazi za hranom kad bi ih prilike na to prisilile. Pojava i razvoj poljoprivrede doveli su do znatnog porasta populacije te do smanjenja raznolikosti prehrane koja je uglavnom ovisila o urodu nekoliko kultura (McCance, 1975., Fagan, 2000.). Takva situacija je održiva samo ukoliko je urod stabilan što često nije bio slučaj jer je urod ovisio o stabilnim vremenskim prilikama, naježdama nametnika i bolesti, a znatan utjecaj imali su i ratovi koji su se pojavili paralelno s gušćom naseljenošću kao posljedica borbe za resurse. Navedena teza o razdoblju u kojem se pojavio selektivni pritisak u skladu je s rezultatima studije koju su proveli Voight i suradnici (Voight i sur., 2006.), a koji upućuju na pozitivnu selekciju unutar gena koji sudjeluju u metabolizmu glukoze i lipida u posljednjih 10000 godina što se podudara s začecima poljoprivrede.

Druga važna kritika hipoteze o štedljivom genotipu odnosi se na učestalost razdoblja u kojima je oskudica hranom bila dovoljno snažna da uzrokuje glad i posljedični selektivni

pritisak. Speakman (2008.) navodi da su manje oskudice bile česte, ali da su se razdoblja opće gladi događala u prosjeku jedanput u 150 godina, što ne uzrokuje znatnu razliku u smrtnosti pojedinaca koji imaju adaptivnu prednost štedljivog raspolaganja energijom i onih koji ju nemaju. Kako je razlika u smrtnosti pretpostavljeni mehanizam selektivnog pritiska, polazna hipoteza mora biti odbačena. Speakman u svojoj kritici ne uzima u obzir drugi mogući mehanizam koji doprinosi selektivnom pritisku, utjecaj gladi na reprodukciju, čije se posljedice najviše očituju kroz smanjenje plodnosti žena. Pojedinci koji nisu učinkovito skladištili i koristili energiju u razdobljima oskudice imali su veću vjerojatnost gubitka značajne količine masnog tkiva, što negativno utječe na reproduktivnu sposobnost jer se u takvim nepovoljnim uvjetima resursi organizma preusmjeravaju na vlastito preživljavanje (Frisch, 1982.). Kao posljedica toga, značajno padaju stope začeca i porođaja, što je vidljivo iz podataka zabilježenih u vrijeme gladi u Nizozemskoj 1944. (Stein i sur., 1975.), kao i iz podataka iz Bengala (Sen, 1981., Maharatna, 1996.). U prilog tome govore i suvremeni podaci o 30-50% smanjenoj stopi porođaja u pojedinim zajednicama u Gambiji i Bangladešu tijekom godišnjih sezona oskudice hranom (Prentice i sur., 2008.). Usporedbom crkvenih zapisa o brakovima, rođenjima, točnije krštenjima, i umrlima za vrijeme i neposredno nakon gladi u Engleskoj 1623. (eng. Tudor and Stuart famine of 1623) (Appelby, 1978.) s onima zabilježenim za vrijeme epidemije kuge 1646., vidljivo je da je i za vrijeme gladi i za vrijeme epidemije kuge mortalitet porastao pet puta, ali da je natalitet pao samo za vrijeme gladi i to 3 puta. Utjecaj kuge na broj rođenja zabilježen je tek nekoliko godina kasnije i odraz je povećanog mortaliteta.

Još jedna važna kritika koju je iznio Speakman odnosi se na vrijeme potrebno da se odvije prirodna selekcija gena te da se takvi geni prošire unutar populacije. Ako je pokretačka sila koja je dovela do selekcije počela djelovati u vrijeme pojave poljoprivrede, prije otprilike 12 tisuća godina, štedljive genske varijante ne bi se stigle u tolikoj mjeri proširiti u populaciji da ih danas nosi značajan udio ljudi. S druge strane, ako početak selekcije smjestimo u paleolitik, u skladu s Neelovom originalnom hipotezom, prema stopi genetičke promjene većina populacije nosila bi štedljive varijante, te bi većina današnje populacije bila pretila. Makar je očit logički problem ove tvrdnje činjenica da hipoteza o štedljivom genotipu ne govori o selektivnoj prednosti pretilosti, već o prednosti učinkovitog skladištenja i trošenja energije, ideja da možda svi nosimo štedljive gene nije neosnovana. Tijekom cijele povijesti ljudske vrste štedljivo trošenje i učinkovito skladištenje energije bili su iznimno važni te je stoga malo vjerojatno da su se neštedljive genske varijante ustalile u populaciji (Stöger, 2008.). Problem porasta prevalencije pretilosti i kroničnih bolesti povezanih s pretilošću

pojavljuje se tek kada način života i prehrane više ne odgovaraju onome koji je oblikovao gensku zalihu u ljudskoj populaciji kroz evolucijsku povijest i omogućio širenje štedljivih genskih varijanti.

### ***Utjecaj dobi i spola na udio masti u tijelu i pretilost***

U usporedbi s ostalim sisavcima, ljudi imaju visok udio masti u tijelu u trenutku rođenja, viši čak i od tuljana (Garn, 1956., Schulz, 1969., Pond, 1978., Oftedal i sur., 1989., Tanner, 1990.). Također, za razliku od ljudi, većina sisavaca, uključujući i primata, tijekom prenatalnog razvoja ne stvara zalihe masnog tkiva (Schultz, 1969., Lewis i sur., 1983., Adolph i Heggeness, 1971.). S obzirom na ukupnu tjelesnu nerazvijenost novorođenčeta u usporedbi s mladunčadi drugih životinja ovaj pomak prema uranjenom naprednom stupnju razvoja masnog tkiva je neobičan te upućuje na moguću važnu ulogu ranog skladištenja masnog tkiva u ljudi (Watts, 1990.). Najraniji pokušaji objašnjenja ove pojave naglašavali su važnost masnog tkiva u izolaciji i očuvanju tjelesne temperature, uspoređujući njegovu ulogu s ulogom krzna u životinja (Hardy, 1960., Morgan, 1982., Sinclair, 1985., Harsha, 1986., Lowrey, 1986., Prechtel, 1986., Morgan, 1994.). Rezultati istraživanja čiji cilj je bio istražiti je li količina potkožnog masnog tkiva kod populacija koje žive u hladnim predjelima veća ne govore u prilog ovoj hipotezi: debljina kožnih nabora u ljudskim populacijama u cirkumpolarnom područjima usporediva je s onima u ljudskim populacijama koje žive u umjerenim peri-ekvatorijalnim područjima (Schaefer, 1977., Eveleth i Tanner, 1976., Stini, 1981., Johnston i sur., 1982., Shephard, 1991.).

Osim hipoteze o ulozi masnog tkiva kao toplinskog izolatora umjesto krzna, predložene su dvije hipoteze koje naglašavaju ulogu velikih zaliha masnog tkiva novorođenčeta kao izvora energije potrebne tijekom rasta i razvoja. Prva hipoteza povezuje pretpostavku kako su kroz evolucijsku prošlost encefalizaciju hominida i posljedični porast potrošnje energije pratile promjene u prehrani koje su bile nužne kako bi se zadovoljile potrebe za energijom (Foley i Lee, 1991., Leonard and Robertson, 1992., Aiello i Wheeler, 1995., Bogin, 1997.) i činjenicu da tijekom ranog razvoja na metaboličke potrebe mozga novorođenčeta otpada 50-60% ukupne utrošene energije. U skladu s tim, zalihe energije pohranjene u masnom tkivu osiguravaju stalan dotok energije čak i u slučajevima kad majka nije u mogućnosti zadovoljiti sve djetetove potrebe za hranom. Druga hipoteza u središte pozornosti stavlja neuhranjenost i infektivne bolesti kao primarni uzrok mortaliteta u novorođenčadi (Waterlow i Payne, 1975., Pelletier i sur., 1993.). Kako majčino mlijeko često

nije dovoljan izvor energije dok se dojenje ne ustali, zalihe energije pohranjene prenatalno pridonose većoj šansi preživljenja novorođenčadi. Nadalje, prelazak s majčinog mlijeka na drugu hranu prati prestanak oslanjanja na imunološku zaštitu preko majčinog mlijeka te nužnost oslanjanja na vlastiti imunološki sustav u borbi protiv zaraznih bolesti. Zalihe masnog tkiva mobiliziraju se tijekom infekcija, dodatno naglašavajući njihovu važnost za preživljavanje i objašnjavajući činjenicu da se kod novorođenčadi visok udio masti prisutan u tijelu u trenutku rođenja dalje povećava u prvih nekoliko mjeseci postnatalnog razvoja (Fomon i sur., 1982., Davies, 1992.). U skladu s hipotezom o zaštitnoj ulozi masnog tkiva novorođenčadi u razdobljima nedovoljne opskrbe hranom i povećane opasnosti od infekcija su i podaci koji ukazuju na to da dobro uhranjena novorođenčad doseže maksimalan udio masnog tkiva upravo u dobi kada se u manje povoljnim uvjetima javljaju neuhranjenost i infektivne bolesti (Kuzava, 1998).

Spolne razlike u udjelu i raspodjeli masnog tkiva uočljive su od djetinjstva. U razdoblju između 5. i 10. godine života dječaci i djevojčice imaju sličnu količinu masnog tkiva, ali kod djevojčica je udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi nešto veći, oko 1% u dobi od 5 godina do 6% u dobi od 10 godina (Malina, 1991.). Tijekom puberteta, a pogotovo nakon njega te razlike postaju znatno izraženije (He i sur., 2002., Taylor i sur., 2009.). Tijekom čitavog razdoblja rasta i razvoja kod žena se povećava apsolutna količina i udio masnog tkiva, a skladištenje masnog tkiva slijedi ginoidni tip raspodjele kod kojeg se masno tkivo preferencijalno skladišti u području bokova i bedara. Kod muškaraca se do puberteta povećava apsolutna količina masnog tkiva, uz sporiji porast nemasne tjelesne mase, a nakon puberteta udio masnog tkiva pada uz nagli porast nemasne mase tijela (Galagher, 1996, Maynard i sur., 2001., Wells 2007., Demerath i sur., 2007., Shen i sur., 2009.). Razlike u udjelu masnog tkiva među spolovima tijekom puberteta i nakon njega se povećavaju te tako žene imaju otprilike 10% više masnog tkiva u usporedbi s muškarcima jednakog indeksa tjelesne mase (Womersley i Durnin 1977., Jackson i sur., 2002., Galagher i sur., 1996.). Za muškarce je karakterističan androidni tip raspodjele masnog tkiva kod kojeg se masno tkivo preferencijalno skladišti u abdominalnom području. Kod ginoidnog tipa raspodjele masnog tkiva veći je udio potkožnog, a kod androidnog visceralnog masnog tkiva (Blouin i sur., 2008.). U oba spola nakon 30. godine života dolazi do porasta udjela visceralnog masnog tkiva u ukupnom masnom tkivu, ali taj porast je kod muškaraca izraženiji (Kotani i sur., 1994., Zamboni i sur., 1992, Machann i sur., 2005., Shen i sur., 2009.). S padom razine spolnih hormona kod žena, posebno izraženim nakon menopauze, smanjuje se sklonost skladištenju masti u glutealno-femoralnom području, a povećava sklonost skladištenju u



abdominalnom području. Navedene promjene umanjuju spolni dimorfizam u raspodjeli masnog tkiva (Goodman-Gruen i sur., 1996., Toth i sur., 2000., Kanaley i sur., 2001., Guthrie i sur., 2003., Tchernof i sur., 2004., Schreiner i sur., 1996., Goodpaster i sur., 2005.). Kod muškaraca se sa starenjem i padom lučenja testosterona smanjuje udio nemasne tjelesne mase uz paralelan porast udjela i količine visceralnog masnog tkiva (Baumgartner i sur., 1999., Royi sur., 2002., Svartberg i sur., 2004., Allan i sur., 2008., Stevens i sur., 2010.). Iako se udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi povećava u srednjoj dobi, prema dubokoj starosti udio masnog tkiva se smanjuje, a nastavlja se njegova preraspodjela iz potkožnih u intraabdominalne zalihe (Meunier i sur., 1971., Kotani i sur., 1994; Matsuzawa i sur., 1995; Kyle i sur., 2001., Visser i sur., 2003., Raguso i sur., 2006; Slawik i Vidal-Puig, 2006; Cartwright i sur., 2007., Rabkin, 2007., Kuk i sur., 2009).

### ***Okolišni faktori i njihov utjecaj na pojavu pretilosti***

Izravan uzrok porasta tjelesne mase pojedinca je neravnoteža energije pri kojoj postoji suvišak energije unesene putem hrane u odnosu na potrošenu energiju, pri čemu se suvišak skladišti u organizmu u obliku masnog tkiva. Unatoč tome što je odgovor na pitanje zašto će neka osoba postati pretila jednostavan, nije sasvim jasno koliko pojedine promjene koje nosi moderan „zadnjački“ stil života doprinose globalnoj epidemiji pretilosti te je to predmet mnogih istraživanja (Popkin, 2005., Prentice, 1995., Stanhope i Havel, 2008., Swinburn i sur., 2011.)

### ***Potrošnja energije i tjelesna aktivnost***

Jedna od osnovnih pretpostavki vezanih za porast prevalencije pretilosti je ona o doprinosu sjedilačkog načina života. Sjedilački način života ne predstavlja samo manjak tjelesne aktivnosti u svakodnevnom životu, nego podrazumijeva način života u kojem značajan udio vremena otpada na skup aktivnosti ili oblika ponašanja pri kojima je sjedenje ili ležanje primarni položaj tijela, a potrošnja energije je vrlo niska (Biddle i sur., 2010.).

Ukupna potrošnja energije organizma sastoji se od energije potrošene u stanju mirovanja ili stope bazalnog metabolizma (eng. *basal metabolic rate*, BMR), energije utrošene na termogenezu i od aktivnog metabolizma ili energije utrošene na tjelesnu aktivnost. Najveći udio potrošene energije otpada na bazalni metabolizam, u prosjeku 60% (Leibel i sur., 1995.), a u pojedinaca koji žive sjedilačkim načinom života i do 80%. Bazalni

metabolizam reguliraju hormoni štitnjače i simpatički živčani sustav. Dvije trećine bazalnog metabolizma otpada na homeotermiju, tj. održavanje topline tijela stalnom, a ostatak na održavanje staničnog integriteta, ionskih gradijenata, proteinski metabolizam itd. (Landsberg i Young 1983, Girardier i Schneider-Picard, 1983.). Na termogenezu, proizvodnju topline neovisnu o tjelesnoj aktivnosti, otpada 10% ukupne potrošnje energije. Termogeneza uključuje energiju utrošenu na termoregulaciju kao odgovor na izlaganje niskim temperaturama i termički efekt hrane ili energiju utrošenu na probavu, apsorpciju i distribuciju hranjivih sastojaka (Landsberg i sur., 1984, Leibel i sur., 1995., Doucet i sur., 2002., Doucet i sur., 2003.). Na utrošak energije također utječe adaptivna termogeneza – termogeneza kao odgovor na okolišne promjene u temperaturi i prehrani. Primjer adaptivne termogeneze je drhtanje kao odgovor na hladnoću i pad tjelesne temperature, a čija uloga je zagrijavanje tijela i održavanje tjelesne temperature (Rosenbaum i Leibel, 2010.). Tjelesna aktivnost kod neaktivnih pojedinaca zahtijeva samo 10% ukupne potrošnje energije, a osim energije utrošene za ciljanu tj. namjernu aktivnost uključuje i energiju utrošenu za održavanje uspravnog položaja tijela, kao i nenamjerne pokrete. Nasuprot tome, kod fizički aktivnih pojedinaca energija utrošena na tjelesnu aktivnost može biti značajno veća te u prosjeku iznosi 44% ukupne potrošnje energije (Westertep i Speakman, 2008.).

Na metaboličku učinkovitost koja određuje količinu ukupno utrošene energije kao i na razdiobu utroška energije među pojedinim sastavnicama ukupne potrošnje energije utječu mnogi čimbenici i značajno se razlikuje kako među pojedincima, tako i među različitim populacijama (Silva, 2006.). Roberts (1952., 1978.) je prvi ukazao na snažnu negativnu korelaciju između bazalnog metabolizma i prosječne godišnje temperature okoliša u ljudskim populacijama, što upućuje na važnu ulogu adaptacija na regionalne klimatske prilike u interpopulacijskoj varijabilnosti metaboličke proizvodnje topline. Daljnja istraživanja utvrdila su kako mnoge populacije koje žive u tropskim područjima imaju relativno snižen bazalni metabolizam u odnosu na svoju masu u usporedbi s populacijama koje žive u arktičkom području (Leonard i sur., 2002., Leonard i sur., 2005., Rode i Shephard, 1995.).

Na razmjer razlika u metaboličkoj učinkovitosti jasno su ukazale studije koje su proveli Bouchard i suradnici (Bouchard i sur., 1990., Tremblay i sur., 1992., Bouchard i sur., 1994.). U prve dvije studije 12 parova identičnih blizanaca podvrgnuto je tromjesečnom prejedanju pri čemu je razina tjelesne aktivnosti bila konstantna. Porast tjelesne mase značajno se razlikovao među pojedincima: kod ispitanika kod kojeg je zabilježen najveći porast tjelesne mase taj porast je bio gotovo jednak teoretski predviđenom na temelju kalorijskog suficita od 1000 kcal/d, dok je ispitanik kod kojeg je porast tjelesne mase bio

najmanji ta količina bila samo 40% teorijski predviđene. U trećoj studiji 7 parova identičnih blizanaca podvrgnuto je tromjesečnom režimu vježbanja pri čemu je unos hrane bio konstantan. Smanjenje tjelesne mase u prosjeku je bilo 5 kg i odnosilo se gotovo u potpunosti na gubitak masnog tkiva, ali razlike u količini i distribuciji gubitka masnog tkiva među pojedincima su bile znatne: raspon gubitka potkožnog masnog tkiva procijenjen na temelju 10 kožnih nabora bio je 11 - 108 mm, smanjenje abdominalnog visceralnog masnog tkiva procijenjeno CT-om bilo je od 11 - 60 cm<sup>2</sup>.

Iako varijacije u potrošnji energije izravno utječu na ravnotežu energije u organizmu te ujedno na skladištenje suviška energije, energija utrošena na tjelesnu aktivnost jedina je sastavnica ukupne potrošnje energije na koju izravno utječe ponašanje pojedinca te je stoga u istraživanju epidemije pretilosti vrlo važno utvrditi utjecaj tjelesne aktivnosti i sjedilačkog načina života. Predloženo je nekoliko mogućih mehanizama koji objašnjavaju međuodnos sjedilačkog načina života i pretilosti, uključujući smanjenje raspoloživog vremena za tjelesnu aktivnost, smanjenje stope bazalnog metabolizma, kao i doprinos povećanog unosa kalorijski bogate hrane tijekom sjedilačkih aktivnosti (Crespo i sur., 2001., Van den Bulck i Van Mierlo, 2004.).

Najveći broj studija čiji cilj je bio istražiti povezanost sjedilačkog načina života i pretilosti proveden je u populaciji djece i adolescenata. S obzirom da je utvrđeno kako je pretilost u djetinjstvu i adolescenciji dobar prediktor pretilosti u odrasloj dobi (Freedman 2002, Must i Anderson, 2003., Burke i sur., 2005), ovi podaci važni su i s epidemiološko-preventivnog stajališta. Gledanje televizije dominantna je sjedilačka aktivnost, pogotovo tijekom djetinjstva i adolescencije. Prva studija koja je svratila pozornost na moguću povezanost vremena koje djeca provedu gledajući televiziju i pretilosti bilo je istraživanje koje su proveli Dietz i Gortmaker 1985. godine. Nakon te studije proveden je niz studija koje su kao cilj imale utvrđivanje odnosa između vremena utrošenog na sjedilačke aktivnosti i onog provedenog u tjelesnoj aktivnosti te istraživanje utjecaja bavljenja sjedilačkim aktivnostima na pretilost. Dio studija pokazao je povezanost dužeg vremena provedenog pred televizorom s manje sati utrošenih na umjerenu i intenzivnu tjelesnu aktivnost (Eisenmann i sur., 2002, Oppert i sur., 2006), dok nalazi drugih studija upućuju na zaključak da je vrijeme utrošeno na gledanje televizije neovisno o tjelesnoj aktivnosti, tj. da gledanje televizije ne zamjenjuje tjelesnu aktivnost (Samdal i sur., 2007, Burke i sur., 2006, Schneider i sur., 2007). Jednako nekonzistentni su rezultati studija koje su kao cilj imale utvrditi utjecaj sjedilačkih aktivnosti na pretilost. Iako je velik broj presječnih i longitudinalnih studija potvrdio tu vezu, u značajnom broju studija ona nije nađena (Rey-Lopez i sur., 2007). Meta-analiza koja je

uključivala 24 studije s 41 neovisnim uzorkom od ukupno 143235 djece potvrdila je negativni utjecaj gledanja televizije, a u 10 neovisnih uzoraka od ukupno 119942 djece potvrđen je negativni utjecaj igranja računalnih igara na vrijeme utrošeno na tjelesnu aktivnost (Marshall i sur., 2004). U oba slučaja utvrđeni učinak bio je malen. U istom istraživanju meta-analizom 30 studija s 52 neovisna uzorka od ukupno 44707 djece utvrđena je povezanost gledanja televizije sa pretilošću, ali učinak je također bio malen i bez kliničkog značaja. Povezanost vremena utrošenog na igranje računalnih igara s pretilošću nije nađena. što je možda odraz spolnih razlika u učestalosti igranja računalnih igara. Dječaci češće igraju računalne igre, ali su ujedno i fizički aktivniji od djevojčica te možda time nadoknađuju razliku u utrošku energije (Rey-Lopez i sur., 2008.).

Podaci za odrasle također ne govore jasno u prilog negativnom učinku sjedenja i neaktivnosti na tjelesnu masu, pri čemu se kao sjedilačka aktivnost opet najčešće istražuje gledanje televizije. Pojedine presječne (cross-sectional) studije pokazale su kako postoji povezanost između sjedilačkih aktivnosti i prevalencije pretilosti (Jakes i sur., 2003., Stringhini i sur., 2010, Heinonen i sur., 2013.), dok u drugim studijama takva veza nije potvrđena (Bak i sur., 2004., Petersen i sur., 2004., Mortensen i sur., 2006., Pulsford i sur., 2013.). S druge strane, nekoliko prospektivnih studija pokazalo je kako su sjedilačke aktivnosti, pogotovo u adolescenciji, prediktor razvoja pretilosti ili porasta indeksa tjelesne mase u kasnijoj dobi (Hu i sur., 2003., Blanck i sur., 2007., Parsons i sur., 2008).

Rezultati navedenih studija nisu konzistentni i na temelju njih nije sasvim jasno postoji li međuovisnost vremena provedenog u sjedilačkoj aktivnosti i onog utrošenog na tjelesnu aktivnost kao ni kakav utjecaj imaju na pojavu pretilosti. Treba imati na umu da takvim nalazima pridonose nedostaci u dizajnu studija i prikupljanju podataka. Najveći problem predstavlja način utvrđivanja vremena utrošenog na pojedine aktivnosti. Makar postoje indikacije kako upitnici za samoprocjenu nisu dobar pokazatelj vremena utrošenog na tjelesnu aktivnost (Igelstrom i sur., 2013., Warner i sur., 2012., Sallis i sur., 2000), radi praktičnih i financijskih razloga oni su najčešći način na koji se u istraživanjima utvrđuje razina tjelesne aktivnosti. Osim nedosljednosti radi otklona u prisjećanju (recall bias), potvrđena je sklonost precjenjivanja vremena i intenziteta utrošenog na tjelesnu aktivnost kod odraslih osoba, pogotovo među prekomjerno teškim i pretilim pojedincima (Warner i sur., 2012., Fogelholm i sur., 2006., Hagstromer i sur., 2006., Pietiläinen i sur., 2010.), kao i tendencija da točnost samoprocjene ovisi o socio-demografskim karakteristikama (Wolin i sur., 2008.).

Dodatni razlog navedenih nedosljednosti rezultata studija možda leži u posrednom utjecaju gledanja televizije na pretilost putem reklama koje potiču na konzumaciju kalorijski bogate hrane i pića te kroz nesvjesnu konzumaciju hrane prilikom gledanja televizije. Utjecaj televizijskih reklama na sklonost određenoj hrani potvrđena je u mnogim studijama (Harris i sur., 2009., Jordan i sur., 2007., Wiecha i sur., 2006., Borzekowski i Robinson, 2001.). U prilog tome govore rezultati studije koju su u uzorku adolescenata proveli Bickham i suradnici (2013.), a koji upućuju na to da ključni čimbenik povećanog rizika za pretilost nije samo vrijeme provedeno pred televizorom, već pozornost usmjerena na televizijski program. Također, postoji sve više indikacija kako gledanje televizije i igranje računalnih igara često prati nesvjesna konzumacija hrane, kako kod djece, tako i kod odraslih (Bellisle i sur., 2004., Van den Bulck i Van Mierlo, 2004., Rich i sur., 2002., Cessna i sur., 2007., Chaput, 2011.).

Još jedno moguće objašnjenje nejasnog odnosa između sjedilačkih aktivnosti i pretilosti leži u mogućoj obrnutoj uzročno-posljedičnoj vezi. Kako je moguće da postoji veća vjerojatnost da će osobe koje su prekomjerno teške ili pretile postati manje aktivne tokom života, nije sasvim jasno da li je pretilost isključivo posljedica ili (ujedno i) uzrok sjedilačkog načina života (Ekelund i sur., 2008.). Rezultati nekoliko longitudinalnih i jedne prospektivne studije pokazali su kako je visok početni indeks tjelesne mase dobar pokazatelj kasnije sklonosti sjedilačkom načinu života ili manjoj tjelesnoj aktivnosti, dok dugoročan utjecaj tjelesne neaktivnosti na porast indeksa tjelesne mase ili pojavu pretilosti nije potvrđen (Bak i sur., 2004., Petersen i sur., 2004., Mortensen i sur., 2006., Lakerveld i sur., 2011.). Longitudinalna studija provedena u populaciji djece u Australiji (N=9064) pokazuje da je međuodnos sjedilačkih aktivnosti i pretilosti dvosmjernan. Djeca koja više gledaju televiziju imaju veći rizik od porasta indeksa tjelesne mase, a ujedno će djeca s većim inicijalno zabilježenim indeksom tjelesne mase kasnije češće gledati televiziju (Fuller-Tyszkiewicz i sur., 2012.).

Treba naglasiti kako nalazi studija koje se fokusiraju na mjerenje vremena utrošenog na pojedine aktivnosti ne uzimaju u obzir znatne razlike u potrošnji energije na tjelesnu aktivnost između pretilih i pojedinaca normalne tjelesne mase. Za pokretanje veće mase tijela pretilih pojedinaca potrebno je više energije što može djelomično umanjiti razlike u potrošnji energije uzrokovane razlikama u razini tjelesne aktivnosti (DeLany i sur., 2013.). Za objektivnu procjenu utrošene energije mogu se koristiti direktna kalorimetrija, indirektna kalorimetrija, metoda dvostruko obilježene vode (eng. *doubly labeled water*, DLW) ili akcelerometrija. Direktnom kalorimetrijom utrošena energija procjenjuje se na temelju topline koju proizvede osoba tijekom mjerenja u komori koja omogućuje umjerenu količinu

aktivnosti. Visoka cijena i složenost aparature, kao i samog postupka ograničavaju širu upotrebu ove metode. Neizravnom kalorimetrijom utrošak energije procjenjuje se na temelju potrošnje kisika i stvaranja ugljikovog-dioksida u određenom vremenskom periodu. Ova metoda jednostavnija je i jeftinija od direktne kalorimetrije, ali također se ne koristi često jer je manje precizna. Metoda dvostruko obilježene vode temelji se na procjeni proizvodnje ugljikovog-dioksida iz razlike u stopi eliminacije vodika i kisika iz tijela nakon unosa, najčešće oralno, određene doze vode označene deuterijem i kisikom-18 ili deuterijevim oksidom-18. Razlika u stopi eliminacije posljedica je toga što se deuterij iz organizma izlučuje vodom, a kisik vodom i ugljikovim-dioksidom. Ova metoda vrlo je precizna (Schoeller, 1988.), ali njena provedba uključuje skupe reagense i aparaturu (maseni spektrometar). Akcelerometrija se provodi pomoću uređaja koji mjeri ubrzanje tijela i intenzitet izvođenja aktivnosti te premda je relativno jednostavna metoda, nije jednako precizna u procjeni utroška energije za sve vrste aktivnosti (Kavanagh i Menz, 2008., Alhassan i sur., 2012., Brandes i sur., 2012.). Studije koje su za procjenu utrošene energije koristile metodu dvostruko obilježene vode ili akcelerometrije, najčešće korištene metode za objektivnu procjenu potrošnje energije, uglavnom su potvrdile povezanost tjelesne aktivnosti ili sjedilačkog načina života s pretilošću kako kod djece, tako i kod odraslih (Itoi i sur., 2012., Tudor-Locke i sur., 2010., Hagströmer i sur., 2010., Hansen i sur., 2013, Luke i sur., 2002, ). Veliki nedostatak ovih studija je to što se podaci uglavnom odnose na manji broj ispitanika.

Sve dosad opisane studije fokusirale su se na utjecaj tjelesne aktivnosti na pojavu pretilosti na razini pojedinca, i makar su takva istraživanja nužna i potrebna za bolje razumijevanje uzroka pretilosti, ne govore o globalnim trendovima u razini potrošnje energije u ljudskim populacijama te o mogućoj ulozi promjena u razini potrošnje energije u porastu prevalencije pretilosti. Westerterp i Speakman (2008.) usporedili su podatke o potrošnji energije mjerene metodom dvostruko obilježene vode na uzorku iz Nizozemske i Sjeverne Amerike. Utvrdili su da se ukupna potrošnja energije kao i energija utrošena na tjelesnu aktivnost nisu smanjile u periodu od 1980. do 2005., dok je u isto vrijeme prevalencija pretilosti u Nizozemskoj porasla sa 8 na 11%, a u Sjevernoj Americi sa 14 na 22%. Nadalje, rezultati meta-analize 98 studija s ukupno 4972 ispitanika ukazuju na niži prosječni indeks tjelesne mase u manje razvijenim zemljama i zemljama u razvoju u usporedbi sa razvijenim zemljama. Rezultati istovremeno pokazuju da ukupna potrošnja energije kao i energija utrošena na tjelesnu aktivnost, obje procijenjene metodom dvostruko obilježene vode i usklađene s masom i dobi, ne pokazuju značajne razlike između razvijenih i zemalja u razvoju (Dugas i sur., 2011.). Takvi nalazi upućuju na to da stupanj socioekonomskog

razvoja koji u određenoj mjeri ukazuje na razinu mehanizacije proizvodnje i prijevoza kao i na kvalitetu prehrane nema značajan utjecaj na ukupnu dnevnu potrošnju energije. U skladu s time su i rezultati studije koju su proveli Pontzer i suradnici (2012.) u populaciji suvremenih lovaca-sakupljača iz plemena Hadza u Tanzaniji kako bi istražili njihovu razinu tjelesne aktivnosti i dnevnu potrošnju energije. Ljudi iz plemena Hadza žive tradicionalnim načinom života lovaca-sakupljača koji u osnovnim značajkama nalikuje načinu života naših predaka koji su živjeli u pleistocenu pa stoga predstavlja najbliži danas dostupan model takvog načina života. Pleme broji oko 1500 ljudi, nemaju električnu energiju, a njihova prehrana se gotovo u potpunosti sastoji od hrane koju su sakupili i ulovili te ju čine različiti plodovi, gomolji i bobice, meso divljih životinja i med. Znatno udio vremena provode aktivno: žene u prosjeku hodaju 5,8 km, a muškarci preko 11 km dnevno (Marlowe, 2010.). Potzer i suradnici su utvrdili da Hadza imaju nizak udio masnog tkiva u tijelu, žene su u prosjeku imale 20,9%, a muškarci 13,5%, što je značajno niže od srednjih vrijednosti udjela masnog tkiva u modernim zapadnjačkim populacijama koje su kod žena iznosile 37,9%, a kod muškaraca 22,5%. Suprotno očekivanjima, ukupna dnevna potrošnja energije određena metodom dvostruko obilježene vode nije se znatno razlikovala od one utvrđene u populacijama iz razvijenih zapadnjačkih i manje razvijenih zemalja iz meta-analize koju su proveli Dugas i suradnici (Dugas i sur., 2011.). Isto tako, varijacije u adipozitetu kako unutar, tako ni među populacijama nisu ovisile o razini tjelesne aktivnosti. Iako tjelesna aktivnost zasigurno ima ulogu u etiologiji i/ili održavanju postojeće pretilosti na razini pojedinca, rezultati ovih triju studija upućuju na to da tjelesna aktivnost nema središnju ulogu u epidemiji pretilosti zabilježenoj u posljednjih nekoliko desetljeća te upućuje na to da je promjena u načinu prehrane vjerojatniji pokretač porasta prevalencije pretilosti.

## ***Prehrana***

Kako bi utvrdili relativni doprinos povećanog unosa energije i niže razine tjelesne aktivnosti porastu prevalencije pretilosti u SAD-u, Swinburn i suradnici (2009.) su na temelju podataka o promjeni u procijenjenom unosu energije utvrdili očekivane promjene u masi kod djece i odraslih osoba. Za procjenu unešene energije koristili su podatke o ukupnom potrošnji (masi) hrane od kojeg je odbijena nepotrošena hrana tj. otpad za period od 1971. do 2002. godine, a jednadžbe za procjenu stope pretvorbe unešene energije u tjelesnu masu u organizmu izveli su na temelju podataka studija u kojima je korištena metoda dvostruko obilježene vode. Porast tjelesne mase predviđen na temelju jednadžbi usporedili su sa stvarnim porastom srednje vrijednosti mase izmjerenim u reprezentativnom uzorku kroz isto vremensko razdoblje: za djecu su predviđeni i stvarni porast mase bili jednaki i iznosili su 4 kg, dok je za odrasle stvarni porast mase bio 8,6 kg, što je nešto manje od predviđenog porasta od 10,8 kg. Prema ovim rezultatima porast unešene energije dovoljan je da objasni sveukupan porast tjelesne mase u populaciji SAD-a. Slična studija provedena je u odrasloj populaciji Velike Britanije. Predviđeni porast tjelesne mase bio je 4,7 kg za muškarce i 6,4 kg za žene, dok su stvarni podaci za porast srednje vrijednost mase bili 7,7 kg za muškarce i 5,4 kg za žene (Scarborough i sur., 2011.). Ovakvi rezultati upućuju na to da je kod žena prekomjerni unos energije putem hrane glavni uzrok porasta tjelesne mase, dok kod muškaraca vjerojatno značajnu ulogu ima i smanjenje tjelesne aktivnosti. Iako ove dvije studije govore u prilog puno važnijem doprinosu prekomjernog unosa hrane epidemiji pretilosti, treba imati na umu da s porastom tjelesne mase radi povećanog unosa energije također dolazi do većeg rasapa unešene energije kroz toplinu zbog adaptivne termogeneze. Učinak adaptivne termogeneze vjerojatno je razmjerno malen, ali ipak pridonosi prividnom smanjenju utjecaja tjelesne aktivnosti.

Pretpostavlja se da je unos hrane reguliran pomoću dva paralelna sustava u mozgu: homeostatskog sustava i sustava nagrade ili hedonističkog sustava (Hommel i sur., 2006., Lutter i Nestler 2009., Morton i sur., 2006.). Uloga homeostatskog sustava je kontrola hranjenja radi održavanja ravnoteže energije. U sklopu homeostatskog sustava unos hrane regulira se pomoću osjeta gladi i sitosti, a dijelovi centralnog živčanog sustava odgovorni za te osjete su centri za glad i sitost u hipotalamusu. Nalaze se u arkuatnoj jezgri, paraventrikularnoj jezgri, lateralnom i ventromedialnom hipotalamusu. Arkuatna jezgra ima središnju i nadzornu ulogu u održavanju ravnoteže energije, a dva najvažnija hormona koja u centrima za glad i sitost daju informaciju o perifernim razinama energije su leptin i grelin.



Leptin je proteinski hormon koji se primarno sintetizira u bijelom masnom tkivu i njegova razina u serumu proporcionalna je količini masnog tkiva. Leptin ima mnogo različitih uloga u tijelu, a jedna od njih je suzbijanje osjeta gladi kako bi se regulirao unos hrane te stimulacija metaboličkih procesa koji doprinose utrošku uskladištene energije. Grelin je također proteinski hormon, a njegova sinteza odvija se uglavnom u epitelnim stanicama želuca kao odgovor na negativnu energetske bilancu, stimulirajući uzimanje hrane i skladištenje energije (Saper, 2002., Gil-Campos i sur., 2006.). Osim uloge u regulaciji energijske ravnoteže, grelin sudjeluje i u lučenju hormona rasta (Takaya i sur., 2000.).

Arkuatna jezgra sadrži dvije osnovne skupine neurona koje međusobno djeluju antagonistički, POMC/CART i NPY/AgRP neurone. POMC/CART neuroni eksprimiraju peptidne neuroprijenosnike pro-opiomelanokortin (POMC) i kokainsko-amfetaminski reguliran transkript (CART), a odgovorni su za osjet sitosti. Na staničnim membranama tih neurona eksprimiran je leptinski receptor. Stimulacija POMC/CART neurona vezanjem leptina za leptinski receptor aktivira lučenje anoreksigenih neuroprijenosnika od kojih je najvažniji  $\alpha$ -MSH (alpha-melanocortin stimulating hormone), a posljedica je suzbijanje hranjenja i povećanje stope metabolizma. Druga skupina neurona su NPY/AgRP neuroni koji su odgovorni za osjet gladi, a eksprimiraju peptidne neuroprijenosnike neuropeptid Y (NPY) i peptid vezan za agouti svojstvo/boju krzna ili samo AgRP (agouti related peptide, AgRP). Signalizacija putem leptina u ovim neuronima smanjuje lučenje oreksigenih neuroprijenosnika kao što je NPY. Ti neuroni također luče SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) koji djeluje kao inhibitor leptinskog receptora. Receptori za grelin su eksprimirani uglavnom na POMC/CART neuronima. Signalizacija potaknuta vezanjem grelina na njegove receptore ima učinak suprotan od leptina i stimulira ove neurone na lučenje oreksigenih neuroprijenosnika te na taj način potiče hranjenje (Zigman i Elmquist, 2003.). Pretpostavlja se da je centar za osjet gladi stalno aktiviran, a neposredno po unosu hrane privremeno ga inhibira aktivacija centra za sitost (Cone, 2005., Konturek i sur., 2005.). Ekscitacijom paraventricularne jezgre prenose se inhibicijski signali do neurona u lateralnom dijelu hipotalamusa. Lateralni dio hipotalamusa utječe na osjet gladi, kontrolira lučenje inzulina, potiče lučenje probavnih enzima i potiče pozitivan odgovor na osjet okusa i mirisa hrane. Ventromedialni dio hipotalamusa utječe na osjet sitosti (Gura, 2000). Signali se također prenose preko arkuatne i paraventricularne jezgre centralnim autonomnim putevima do jezgre solitarnog trakta u stražnjem dijelu mozga i udružuju se s vagusnim signalima iz jetre i želuca. Poremećaj funkcije homeostatskog sustava regulacije unosa hrane može

uzrokovati neravnotežu energije i dovesti do razvoja pretilosti (Campfield i sur., 1995., Halaas i sur., 1995., Pellemounter i sur., 1995.).

Sustav nagrade ili hedonistički sustav koji spada u limbički dio mozga odgovoran za motivaciju također igra važnu ulogu u ponašanju vezanom uz unos hrane (Lutter i Nestler, 2009., Saper i sur., 2002.). U doživljaju nagrade uzrokovanom unosom hrane sudjeluje nekoliko područja u mozgu: ventralno tegmentalno područje, nucleus accumbens, striatum, amigdala, hipokampus, medijalni prefrontalni korteks (orbitofrontalni korteks, cingularna vijuga i insula), kao i hipotalamus (Volkow i sur., 2011., Petrovich i sur., 2005., Petrovich i sur., 2009., Passamonti i sur., 2009.). Također, u ponašanje vezano uz unos hrane uključeno je nekoliko različitih neuroprijenosnika, među kojima su dopamin, serotonin, GABA, opioidi i kanabinoidi.

Prema teoriji poticajne/motivirajuće poželjnosti nagrade (eng. „*incentive salience theory*“) moždane procese vezane uz nagradu čine dvije sastavnice: doživljaj da nam se nagrada sviđa (eng. „liking“) i želja za nagradom (eng. „wanting“) (Berridge 1996.). „Sviđanje“ je hedonistička sastavnica koja se odnosi na zadovoljstvo koje nosi konzumacija hrane, dok se želja za nagradom odnosi na motivacijsku sastavnicu koja se odnosi na apetit ili poticaj za unos hrane kao posljedicu njene poželjnosti (Berridge 1996., Berthoud 2004., Finlayson i sur., 2007.). Sviđanje i želju za hranom kontroliraju različita područja u mozgu. Studije na modelnim organizmima (miševima) pokazale su da mehanizmi povezani sa „sviđanjem“ uključuju signalizaciju putem  $\mu$ -opioidnih neuroprijenosnika u nucleus accumbens, ventralnom palidumu, parabrahijalnoj jezgri i jezgri solitarnog trakta, dok je želja za hranom tj. nagradom vezana uz signalizaciju putem dopamina u prefrontalnom korteksu, amigdali, hipotalamusu te projekcijama iz ventralnog tegmentalnog područja prema nucleusu accumbensu (Berthoud, 2004., Berridge, 2010.). Studije provedene na ljudima također potvrđuju razliku među ovim dvama mehanizmima (Epstein i sur., 2003., 2004.). Pored široko prihvaćenog stajališta o primarnom doprinosu hedonističkog pristupa hrani porastu prevalencije pretilosti (Saper, 2002., Lowe i Butryn, 2007.), smatra se da je upravo mehanizam želje za hranom ključan za njenu prekomjernu konzumaciju (Mela, 2006.).

U istraživanjima uloge sustava nagrade u razvoju pretilosti, s naglaskom na doprinos želje za hranom, posebno težište stavljeno je na proučavanje mezolimbickog i mezikortikalnog dopaminskog puta. Lučenje dopamina potiče ukusna hrana, ali i druge hedonističke nagrade kao i naznake nagrada (Ahn i Phillips, 1999., Di Chiara, 2002., Hajnal i Norgren, 2005., Montague i sur., 2004., Norgren i sur., 2006., Roitman i sur., 2004., Roitman i sur., 2008., Schultz, 2006., Wise, 1985.), a da pri tome promjene u lučenju dopamina ne

utječu na to koliko se ispitanicima sviđa hrana, tj. ne dolazi do promjene u hedonističkom doživljaju hrane. Povišene koncentracije dopamina kod knockdown miševa kojima nedostaje dopaminski transporter pojačavaju želju za slatkom hranom, ali ne i to koliko se miševima ta hrana sviđa (Peciña i sur., 2003.). Slično ponašanje zabilježeno je i kod štakora kojima je pomoću amfetamina potaknuto pojačano otpuštanje dopamina, kao i kod štakora čiji je mezolimbčki sustav kroz dulji period izložen senzitivizaciji (Peciña i sur., 2003., Tindell i sur., 2005., Wyvell i Berridge, 2000.). Nasuprot tome, knockdown miševi kojima nedostaje dopamin i dalje preferiraju slatku hranu koja predstavlja nagradu, što upućuje na to da su i dalje u stanju registrirati hedonistički doživljaj hrane. Također, studije koje su istraživale reakciju na okus kod štakora pokazale su da supresija lučenja dopamina ili uništenje dopaminskih neurona ne smanjuje facijalne ekspresije koje upućuju na to da se štakorima sviđa okus slatke hrane (Berridge i Robinson, 1998., Peciña i sur., 1997.). Studije na ljudima u kojima su korištene metode prikaza funkcije mozga također pokazuju da razine dopamina bolje koreliraju sa željom za nagradom nego sa ocjenom ugone same nagrade (Leyton i sur., 2002., Volkow i sur., 2002.), a studije u kojima su korišteni lijekovi koji blokiraju dopaminske receptore ne utječu na smanjenje subjektivne ocjene ugone nagrade (Brauer i De Wit, 1997., Brauer i sur., 1997., Wachtel i sur., 2002.). U nekim studijama provedenim na ljudima nađeno je smanjeno vezanje dopamina na D2 receptore u striatumu pretilih ljudi (Wang i sur., 2001., Wang i sur., 2004.b), a takav nalaz dobiven je i u studiji provedenoj na štakorima (Geiger i sur., 2009) te je kao moguće objašnjenje predložena hipoteza da se smanjen osjet ugone nadoknađuje većim unosom hrane. Ova hipoteza nije u skladu sa studijama koje govore u prilog tome da i ljudi i modelne životinje jedu manje kada dostupna hrana nije ukusna (Cooper i Higgs, 1994., Dickinson i Balleine, 2002., Grigson, 2002., Kelley i sur., 2005.b; Levine i Billington, 2004.). Drugo moguće objašnjenje ove pojave je obrnuta uzročno-posljedična veza između signalizacije dopaminom i pretilosti: prejedanje koje kao posljedicu ima razvoj pretilosti može utjecati na smanjenje ekspresije dopaminskih receptora zbog produljene prekomjerne aktivacije (Davis i sur., 2004.). Slična pojava zamijećena je kod produljene izloženosti supstancama koje izazivaju ovisnost (Koob i Le Moal, 2006., Steele i sur., 2009.). U dvjema studijama provedenim na osobama prekomjerne tjelesne mase kojima je izvedena želučana premosnica rezultati su suprotstavljeni: 6 tjedana nakon izvedenog zahvata u studiji koju su proveli Steele i suradnici (2010.) zabilježen je porast dostupnosti D2 dopaminskog receptora, a u drugoj studiji nakon 7 tjedana nađeno je smanjenje dostupnosti D2 dopaminskog receptora u područjima mozga uključenima u ponašanje vezano uz unos hrane (Dunn i sur., 2010.). Treba naglasiti kako se, iako su obje studije provedene na

osobama ženskog spola, radi o osobama različite životne dobi: u prvoj studiji prosječna dob pacijentica je 32,2 godine, a u drugoj 46,2, što otežava usporedbu rezultata i možda objašnjava nađene razlike. U drugoj studiji je razdoblje izloženosti prekomjernoj aktivaciji receptora radi više životne dobi ispitanica bilo dulje što je možda kao posljedicu imalo drugačiji utjecaj na signalizaciju putem dopamina, ali, s obzirom da se radi o studijama provedenom na malom broju pacijenata, nije moguće izvoditi čvrste zaključke o mogućem značenju ovakvih nalaza.

Homeostatski i hedonistički sustav nisu neovisni u regulaciji unosa hrane. Osim regulacije unosa hrane u homeostatskom sustavu regulacije ravnoteže energije, leptin i grelin utječu na motivaciju za hranjenje kroz regulaciju mezolimbickog signaliziranja putem dopamina. U studiji rađenoj na štakorima utvrđeno je da leptin utječe na bazalnu sekreciju dopamina, ali i na otpuštanje dopamina u ventralnom striatumu kao odgovor na unos hrane, kao i da signalizacija leptinom inhibira otpuštanje dopamina iz neurona u ventralnom tegmentalnom području što dugotrajno dovodi do smanjenog uzimanja hrane (Krügel i sur. 2003., Fulton i sur. 2006., Hommel i sur. 2006.). Studije rađene na ljudima u kojima su korištene metode prikaza funkcije mozga potvrđuju uključenost leptina u mezolimbicki dopaminski signalni put. Farooqi i suradnici (2007) su kod dvaju pacijenata sa kongenitalnim nedostatkom leptina utvrdili pojačanu aktivaciju strijatalnog područja kao reakciju na slike hrane, a razina aktivacije se normalizirala kad su pacijenti primili nadomjesnu terapiju leptinom. U nekoliko studija također je potvrđena uključenost grelina u mezolimbicki dopaminski signalni put: grelinski receptori eksprimirani su u ventralnom tegmentalnom području, administracija grelina potiče otpuštanje dopamina u strijatum, kao i pojačanu aktivaciju nekoliko limbickih područja u mozgu, uključujući amigdalnu, orbitofrontalni korteks, insulu i striatum (Abizaid i sur., 2006., Jerlhag i sur., 2007., Naleid i sur., 2005., Malik i sur., 2008.).

Evolucijska osnova preferencijalnog konzumiranja slatke i masne, a ujedno ukusne hrane u količinama većim od potrebnih leži upravo u mogućnosti da se ova hrana uskladišti kao zaliha energije. Tijekom evolucijske prošlosti, lovci-skupljači rijetko su imali pristup hrani sa visokim udjelom šećera ili masnoća kao što je voće i meso pa je potraga za takvom hranom imala visoku cijenu u utrošenom vremenu. Budući da je sklonost konzumaciji velike količine hrane bogate energijom imala očite prednosti u razdobljima gladi i oskudice, motivacija za takvo ponašanje predstavljala je selektivnu prednost pa se poticaj za prekomjerni unos koji nadjačava i zaobilazi signale za sitost očuvao u ljudskoj populaciji (Berthoud, 2007.) Danas kada je hrana bogata energijom lako dostupna u velikim količinama,

ova adaptacija gubi svoj izvorni cilj te postaje jedan od osnovnih pokretača prekomjernog unosa hrane i pretilosti.

Ovakav zaključak ilustrira primjer populacije Pima Indijanaca u kojoj je zabilježena jedna od najviših prevalencija pretilosti u svijetu (Bennet i sur., 1971., Knowler i sur., 1981, Knowler i sur., 1991., Schulz i sur., 2006.). Ova populacija dijeli zajedničko podrijetlo s današnjim populacijama američkih Indijanaca u središnjoj i južnoj Americi. Njihovi zajednički preci su prvi doseljenici koji su stigli u Sjevernu Ameriku preko Beringovog prolaza prije 30000 godina (Williams i sur., 1985.). Pima Indijanci koji danas žive u Arizoni predstavljaju dio puno veće skupine Američkih Indijanaca koja je živjela u području današnjeg sjeveroistočnog Meksika i južne Arizone, a pretpostavlja se da su njihovi preci, pripadnici populacije Hohokam, doselili iz Meksika otprilike 200 godina pr. Kr. (Haury, 1976., Matson i sur., 1968., Turner, 1983., Wallace i sur., 1985.). Kako bi se u području u koje su se naselili, Sonorskoj pustinji u blizini rijeke Gila, mogli baviti poljoprivredom – prvenstveno uzgojem kukuruza, mahunarki i pamuka - izgradili su složeni sustav kanala za navodnjavanje (David, 1897., Casteller i Bell, 1942.). Za prehranu su također sakupljali pustinjske biljke, te lovili divljač i ribu (Smith i sur., 1991.). Ovakav način života vodili su sve do kraja 19. stoljeća kada radi preusmjerenja vode uzvodno od područja u kojem su živjeli više nije bilo dovoljno vode za navodnjavanje. Radi nemogućnosti bavljenja poljoprivredom i posljedične oskudice hrane, Pima Indijanci postali su ovisni o pomoći koju su dobivali, a njihov način ishrane znatno se izmijenio u odnosu na dotadašnji: s prehrane siromašne mastima i bogate ugljikohidratima prešli su na prehranu u kojoj više od 40% kalorija dolazi iz masti (Reid i sur., 1971.). Usporedno s promjenama u načinu života, zabilježen je velik porast prevalencije dijabetesa tipa dva i pretilosti, a, iako studije ukazuju na visoku nasljednu komponentu navedenih fenotipova (Price i sur., 1994., Hanson i sur., 1995.), njihova prevalencija je dramatično porasla tek sa promjenama u stilu života.

Još jedan važan čimbenik koji doprinosi unosu hrane su veličine porcija (Giskes i sur., 2007., Ledikwe i sur., 2005., Rozin i sur., 2003., Swinburn i sur., 2004.), koje su se tijekom zadnjih nekoliko desetljeća znatno povećale, pogotovo porcije hrane bogate energijom (Young i Nestle, 2002., Nielsen i Popkin, 2003., Smiciklas-Wright i sur., 2003., Matthiessen i sur., 2003., Ello-Martin i sur., 2005., Young i Nestle, 2007.). Mnogobrojne studije čiji cilj je bio utvrditi kako povećanje porcije utječe na količinu unesene hrane pokazuju da se unos hrane povećava kada je ponuđena porcija veća (Kral, 2006., Fisher i Kral, 2008., Steenhuis i Vermeer, 2009.). Moguća objašnjenja ove pojave su procjena kako se za veću porciju dobiva veća vrijednost u odnosu na količinu potrošenog novca te poremećena percepcija prikladne

količine hrane kao posljedica izloženosti većim pakiranjima hrane (Swinburn i sur., 2004., French, 2005., Wansink, 1996., Penisten i Litchfield, 2004., Bryant i Dundes, 2005., Schwartz i Byrd-Bredbenner, 2006.).

Slično kao i kod studija čiji cilj je utvrditi razinu tjelesne aktivnosti, i usporedbom studija koje za procjenu količine unešene hrane koriste upitnike za samoprocjenu sa onima koje koriste objektivne metode utvrđivanja unešene hrane primjećena su znatna odstupanja, upućujući na sklonost podcjenjivanju energije unešene putem hrane (Macdiarmid i Blundell, 1998., Hill i Davies, 2001., Livingstone i Black, 2003.). Također, kako pretile osobe doživljavaju različite oblike diskriminacije radi prekomjerne tjelesne mase (Puhl i sur., 2008.), za očekivati je da će takva odstupanja biti veća među ispitanicima većeg indeksa tjelesne mase, prividno umanjujući vezu između unosa hrane i pretilosti, što je i potvrđeno u više studija (Prentice i sur., 1986., Macdiarmid i Blundell, 1998., Buhl i sur., 1995., Lichtman i sur., 1992.). Također, nađene su razlike u podcjenjivanju i precjenjivanju među različitim skupinama namirnica, pri čemu je za namirnice koje ispitanici smatraju nezdravima utvrđena veća vjerojatnost podcjenjivanja, dok se količina konzumiranih namirnica koje se smatraju zdravima, kao što je voće i povrće, češće precjenjuje (Hebert i sur., 1995., Hebert i sur., 1997., Miller i sur., 2008.)

Jedan od najčešće citiranih „zdravih“ načina prehrane je mediteranska prehrana karakteristična za Grčku, Španjolsku i južnu Italiju, te u manjoj mjeri za ostalo mediteransko područje (da Silva i sur., 2009., Hoffman i Gerber, 2013.). Ovaj tip prehrane karakterizira učestala konzumacija voća, povrća, leguminoza, orašastih plodova, kruha i drugih proizvoda od žitarica, upotreba maslinovog ulja kao osnovne masnoće za kuhanje i začinjavanje hrane, umjerena konzumacija ribe i peradi, rijetka konzumacija crvenog mesa, umjerena ili rijetka konzumacija mliječnih proizvoda te umjerena konzumacija vina. Ovakav tip prehrane se u mnogim studijama pokazao kao zaštićen za razvoj dijabetesa tipa II, kardiovaskularnih i malignih bolesti, Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (Martinez-Gonzales i sur., 2011., Sofi i sur., 2008., Bosetti i sur., 2013., Bosetti i sur., 2013., Couto i sur., 2013., Samoli i sur., 2010., Singh i sur., 2013.), kao i da povoljno utječe na sastavnice metaboličkog sindroma - krvni tlak, glukoza u krvi, trigliceridi i opseg struka (Kastorini i sur., 2011., Toledo i sur., 2013.).

## ***Kvantitativno-genetička istraživanja***

Iako je neupitno kako su okolišni čimbenici pokretači porasta prevalencije pretilosti, postoje znatne razlike u individualnim predispozicijama za njen razvoj, pogotovo za razvoj morbidne pretilosti. To je najjasnije demonstrirano u studijama provedenim na monozigotnim blizancima, podvrgnutima prejedanju, kalorijskoj restrikciji ili povećanom utrošku energije kroz tjelesnu aktivnost (Bouchard i sur., 1990., Bouchard i sur., 1994., Hainer i sur., 2000.). U sve tri studije razlike u porastu i smanjenu tjelesne mase znatno je veća između parova nego unutar parova blizanaca, upućujući na značajnu nasljednu komponentu u reakciji na promjene u okolišu, ali i na sinergističku vezu između genetičke predispozicije za pretilost i okoliša. Prema podacima obiteljskih, blizanačkih i studija posvojenja, procjenjuje se da je nasljedna komponenta različitih indikatora pretilosti 0,4 – 0,8 (Sorensen i sur., 1989., Selby i sur., 1989., Stunkard i sur., 1990., Allison i sur., 1996., Rose i sur., 1998., Magnusson i sur., 2002., Wardle i sur., 2006., Haworth i sur., 2008.), ali utvrđeni raspon kreće se od 5-90%, ovisno o dizajnu same studije (Loos i Bouchard, 2003.). Podaci studija provedenih na monozigotnim i dizigotnim blizancima, kao studija posvojenja provedenih na monozigotnim blizancima upućuju na najviše udjele nasljedne komponente, u prosjeku 70% (Allison i sur., 1996.a, Maes i sur., 1997., Stunkard i sur., 1990.), dok studije posvojenja ne-blizanačke braće i sestara upućuju na znatno nižu heritabilnost, do 30% (Sorensen i sur., 1992.a, Sorensen i sur., 1992. b, Vogler i sur., 1995.). Heritabilnost procijenjena u obiteljskim studijama je bliža onima procijenjenim u studijama posvojenja, oko 40% (Rice i sur., 1999.).

Genetički doprinos razvoju pretilosti može se procijeniti i pomoću izračuna obiteljskog rizika. Rizik od razvoja pretilosti kod prvog srodnika pretilog pojedinca može se kvantificirati pomoću lambda koeficijenta ili omjera standardiziranog relativnog rizika definiranog kao omjer rizika za pretilost kod pojedinca čiji je srodnik pretio i rizika unutar opće populacije (Risch, 1990.a, b, c). Procjena omjera standardiziranog relativnog rizika na temelju podataka o indeksu tjelesne mase u blizanačkim i obiteljskim studijama pokazala je kako je taj rizik za pretilost definiran 90-im percentilom indeksa tjelesne mase 2 - 3 puta veći, a za pretilost definiranu 95-im percentilom čak 3 - 6 puta veći kod pojedinca s obiteljskom poviješću pretilosti u odnosu na opću populaciju (Allison i sur., 1996.b). Slični rezultati dobiveni su i analizom podataka o 2349 prva srodnika 840 pretilih osoba i podataka o 5851 sudioniku NHANES III studije (National Health and Nutrition Examination Survey III). Utvrđeno je da je prevalencija pretilosti dvostruko veća u obiteljima pretilih pojedinaca nego u općoj populaciji, dok je rizik za ekstremnu pretilost ( $BMI \geq 45$ ) sedam do osam puta veći u

obiteljima ekstremno pretilih pojedinaca (Lee i sur., 1997.). Podaci Canada Fitness Survey koja je uključila 15 245 ispitanika starih 7 do 69 godina ukazuju na to da je obiteljski rizik za pretilost 5 puta veći za srodnike ispitanika koji spadaju u 1% osoba sa najvišim indeksom tjelesne mase u odnosu na opću populaciju. Supružnici pretilih osoba također su bili izloženi većem riziku od razvoja pretilosti, što upućuje na doprinos zajedničkog okoliša (Katzmarzyk i sur., 1999.). Glavni nedostatak u dizajnu studija koje procjenjuju obiteljski rizik je upravo to što ne omogućuju razlučivanje genetičkog doprinosa od doprinosa okolišnih čimbenika.

### ***Molekularno-genetička istraživanja***

#### ***Monogenska pretilost***

Od prvog genskog defekta koji uzrokuje monogensku pretilost opisanog 1997. godine do danas pronađeno je dvadesetak genskih disrupcija koje rezultiraju autosomalnim oblikom pretilosti (O'Rahilly, 2009.). Sve mutacije koje uzrokuju monogensku pretilost nalaze se u genima leptinsko-melanokortinskog puta u centralnom živčanom sustavu koji ima ključnu ulogu u energijskoj homeostazi. Tu spadaju geni LEP, LEPR, POMC, MC4R, PC1, NPY i SIM1 (Rankinen i sur., 2005, Bell i sur., 2005.).

Mutacije u genima koji kodiraju za leptin (LEP) i leptinski receptor (LEPR), osim naglog porasta tjelesne mase uzrokovanog hiperfagijom, uzrokuju hipogonadizam uzrokovan nedovoljnim lučenjem gonadotropin-otpustajućeg hormona i nedovoljno lučenje tireotropnog hormona koji kod pacijenata onemogućuju ulazak u pubertet. Također, kod pacijenta sa LEPR mutacijom utvrđeno je nedovoljno lučenje somatotropnog hormona (hormona rasta) što uzrokuje visoke stope infekcija povezane su sa smanjenim brojem i funkcionalnošću T limfocita (Montague i sur., 1997., Clement i sur., 1998., Strosberg i Issad, 1999., Farooqi i O'Rahilly, 2005.). Terapija leptinom kod osoba s LEP ili LEPR mutacijama kod kojih je utvrđena snižena razina leptina u krvi/serumu rezultirala je značajnim smanjenjem unosa hrane praćenim gubitkom tjelesne mase kao i normalizacijom drugih zabilježenih disfunkcija u organizmu, uključujući i nastupanje puberteta (Farooqi i sur., 2002., Licinio i sur., 2004., Williamson i sur., 2005.).

Kod pacijenata koji su homozigoti i heterozigoti za mutacije u POMC genu koji kodira za proopiomelanokortin utvrđeno je nedovoljno lučenje adrenokortikotropnog hormona kao i blagi hipotiroidizam. Imaju crvenu kosu što je posljedica manjka  $\alpha$ -MSH koji aktivira periferni receptor melanokortina uključen u pigmentaciju (Farooqi, 2005.). Kod djece



s potpunim nedostatkom proopiomelanokortina tromjesečna terapija MC4R (melanokortin receptor 4) agonistom niskog afiniteta nije bila uspješna u smanjenju unosa hrane i tjelesne mase. Funkcionalne mutacije u regijama POMC gena koje kodiraju za  $\beta$ -MSH također uzrokuju ranu pretilost, ali nositelji tih mutacija nemaju druge značajne zabilježene kliničke ili biokemijske anomalije (Lee i sur., 2006., Biebermann i sur., 2006.). Ovi nalazi kao i nalazi in-vitro studija upućuju na zaključak kako je  $\beta$ -MSH primarni fiziološki agonist MC4R kod ljudi (Mutch i Clement, 2006.).

Kod prvog pacijenta kod kojeg je nađena mutacija u genu PC1 koji kodira za prohormon konvertazu 1 utvrđena je pretilost, postprandijalna hipoglikemija te negativan utjecaj na fertilitet. Postprandijalnu hipoglikemiju objašnjava akumulacija proinzulina uzrokovana manjkom prohormon konvertaze 1 ključne za sintezu inzulina iz proinzulina. Također, izostanak proizvodnje  $\alpha$ -MSH iz prekursora proopiomelanokortina uzrokuje poremećaj u melanokortinskom signalizacijskom putu, a kao posljedicu ima razvoj pretilosti (Jackson i sur., 1997.). Kod druge pacijentice s kongenitalnim manjkom prohormon konvertaze 1 zabilježena je dijareja kao posljedica disfunkcije tankog crijeva zbog promijenjenog procesiranja prohormona progastina i proglukagona (Jackson i sur., 2003.).

Mutacija u genu koji kodira za single-minded 1 protein (SIM1) pronađena je kod pacijentice kod koje je zabilježen rani nagli razvoj pretilosti, usporediv s onim zabilježenim kod pacijenata s deficijencijom leptina ili leptinskog receptora (Holder i sur., 2000.). SIM1 eksprimiran je u paraventrikularnom nukleusu u hipotalamusu, a ima ulogu u melanokortinskom signalnom putu (Michaud i sur., 2001., Kublaoui i sur., 2006.).

Smanjena ekspresija neurotrofnog faktora specifičnog za mozak (eng. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) također sudjeluje u ponašanju vezanom uz unos hrane, što je potvrđeno u nekoliko studija (Kernie i sur., 2000., Xu i sur., 2003., Waterhouse i Xu, 2013.). BDNF je eksprimiran u ventromedijalnom hipotalamusu i sudjeluje u melanokortinskom signalnom putu (Xu i sur., 2003., Hohenadel i sur., 2013.). Mutacija receptora neurotrofne tirozinske kinaze 2 (eng. *neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2*) opisana je kod dječaka kod kojeg je zabilježen rani razvoj pretilosti, mentalna retardacija, zastoj u razvoju, problemi s kratkoročnim pamćenjem, učenjem i percepcijom boli.

Najčešći oblik monogenske pretilosti je pretilost vezana uz mutacije u genu za melanokortinski receptor 4, MC4R: 1 - 2,5% ljudi čiji je indeks tjelesne mase veći od 30 imaju neku od mutacija u ovom genu koji ima važnu ulogu u održavanju energijske homeostaze (Farooqi i O'Rahilly, 2006., Harrold i Williams, 2006., Chambers i sur., 2008.). Osim uloge u regulaciji metabolizma, prvenstveno putem regulacije ponašanja vezanog uz

unos hrane, signalizacija putem melanokortinskog receptora 4 važna je i u reprodukciji (Van der Ploeg i sur., 2002.). Melanokortinski receptor 4 je receptor vezan uz G-protein (eng. *G-protein-coupled receptor*) sa sedam transmembranskih domena. MC4R „knockout“ miševi razvijaju morbidnu pretilost i ubrzan rast, a pretilost je zabilježena i kod heterozigotnih miševa (Huszar i sur., 1997.). Agonisti MS4R kod glodavaca smanjuju, a antagonisti povećavaju unos hrane (Cone, 2000.). Kod ljudi je nađen autosomalni dominantni oblik pretilosti uzrokovan mutacijama u MC4R genu (Vaisse i sur., 1998., Yeo i sur. 2004., Dubern i sur., 2007.). Od tada je opisano više desetaka mutacija i disrupcija u ovom genu u različitim populacijama (Govaerts i sur., 2005.). U obiteljima s pretilošću vezanom uz mutacije u MC4R genu fenotip slijedi autosomno dominantni način nasljeđivanja, ali penetranca je nepotpuna i klinička slika varira. Homozigoti za MC4R mutacije razvijaju ozbiljniji oblik pretilosti nego heterozigoti (Lubrano-Berthelie i sur., 2004., Farooqi i sur., 2000.). Među fenotipovima koji se uz pretilost javljaju kao posljedica mutacija u MC4R su povećana gustoća i veličina kostiju (Farooqi i sur., 2003, Ahn i sur., 2006.).

### ***Sindromska pretilost***

Sindromska pretilost posljedica je genetskih defekata koji uključuju više gena, a te promjene mogu biti autosomne ili vezane uz kromosom X (Herrera i Lindgren, 2010.). Do danas je potvrđeno više od 30 rijetkih sindroma čija klinička obilježja uključuju pretilost, mentalnu retardaciju, dizmofična obilježja i fiziološke poremećaje. Najčešći među njima su Prader-Willi sindrom s prevalencijom od 1 na 25000 porođaja i Bardet-Biedl sindrom (Farooqi, 2005., Bell i sur., 2005.). Prader-Willi sindrom karakterizira pretilost, hiperfagija, hipotonija, mentalna retardacija, nizak rast i hipogonadotropni hipogonadizam, a uzrokovan je kromosomskom delecijom ili gubitkom ekspresije gena u regiji 15q11.2-q12 (Shapira i sur., 2005., Martinez-Hernandez i sur., 2005.). Jedan od predloženih medijatora opisanog fenotipa je grelin, proteinski hormon koji se luči u želucu te potiče osjet gladi kroz interakciju s POMC/CART i NPY neuronima, a čija je koncentracija povišena u pacijentima s Prader-Willi sindromom (Farooqi, 2005., Bell i sur., 2005., Purcell i sur. 2011.).

Bardet-Biedl sindrom je autosomalni recesivni poremećaj s prevalencijom 1 na 100000 porođaja. Karakterizira ga centralna pretilost, polidaktilija, poteškoće u učenju, distrofija, hipogonadizam i poremećaji bubrežne funkcije. Njegova genetička pozadina je za razliku od Prader-Willi sindroma manje poznata, a povezan je s barem osam lokusa (Farooqi, 2005., Bell i sur., 2005. Chiang i sur., 2006.).

## ***Složena pretilost***

Prve studije čiji cilj je bilo istraživanje genetičke podloge složene pretilosti su asocijacijske studije kandidatskih gena, u kojima se uspoređuju učestalosti alela između pojedinaca koji nose neko svojstvo i kontrolne skupine. Čest nedostatak ovih studija bio je malen uzorak, manji od 1000 ispitanika, a često nije bilo moguće replicirati rezultate (Rankinen i sur., 2005, Ioannidis i sur., 2001., Herrera i Lindgren, 2010.). Povećanje dostupnosti podataka i napredak tehnologije genotipiziranja uzoraka omogućio je provođenje studija vezanosti gena čiji cilj je u uzorku pojedinaca u srodstvu unutar cijelog genoma pomoću mikrosatelitnih biljega utvrditi područja povezana s pojavom pretilosti. Prednost ovakvog pristupa je činjenica da za provedbu studije vezanosti gena nije potrebno unaprijed odrediti regije genoma u kojima očekujemo signal, što pruža mogućnost otkrivanja novih lokusa vezanih uz istraživano svojstvo. Kao i za rezultate asocijacijske studije kandidatskih gena, rezultati studija vezanosti gena također su rijetko replicirani. Nadalje, meta-analiza 37 studija koja je uključila 31000 ispitanika iz više od 10000 obitelji nije identificirala niti jedan lokus snažno povezan s indeksom tjelesne mase ili pretilošću (Saunders i sur., 2007.). Iako su asocijacijskim studijama kandidatskih gena i studijama vezanosti gena otkiveni mnogi uzroci monogenских ili sindromskih oblika pretilosti (Rakinen i sur., 2005.), nisu se pokazali uspješnima u potrazi za uzrocima pretilosti složene genske etiologije.

Daljnji tehnološki napredak koji uključuje sekvenciranje humanog genoma, stvaranje baze podataka polimorfizama jedne baze, zatim baze referentnih haplotipova 6 svjetskih populacija u sklopu *International HapMap Project*, kao i daljnje unapređenje tehnika genotipiziranja koje je pratio pad cijena analiza omogućio je provedbu cjelogenomskih asocijacijskih studija (eng. *Genome-Wide Association Studies*, GWAS) (International Human Genome Sequencing Consortium, 2002., Sherry i sur., 2001., The International HapMap Consortium, 2003., Syvanen, 2001., Wang i sur., 1998., LaFramboise, 2009.). GWA studije podrazumijevaju analizu velikog broja polimorfizama jedne baze u isto vrijeme, a zasnovane su na činjenici da se genetički biljezi nasljeđuju u blokovima što kao posljedicu ima neravnotežu vezanosti gena (eng. *linkage disequilibrium*, LD). Kako se genetički biljezi koji su u genomu fizički blizu ne nasljeđuju neovisno, nije potrebno genotipizirati sve biljege, već samo dio biljega koji će ujedno nositi informaciju i o biljezima koji se nalaze u blizini, uvelike smanjujući broj biljega koje je potrebno genotipizirati da se obuhvati cijeli genom (International HapMap Consortium, 2005.). Da bi se obuhvatilo otprilike 80% svih

polimorfizama jedne baze od ukupno više od 14 milijuna, potrebno je genotipizirati 500000 biljega (Barret i sur., 2006., Pe'er i sur., 2006.). Budući da je u vrijeme kada su se počele provoditi prve GWA studije prevladavajuća hipoteza o etiologiji masovnih bolesti bila ta da su uzrokovane manjim brojem čestih alela (eng. *Common Disease/Common Variant - CD/CV - hypothesis*) (Lander, 1996., Risch i Merikangas 1996.), očekivalo se da će se provedbom cjelogenomskih asocijacijskih studija otkriti pretpostavljeni česti aleli važni u razvoju složenih svojstava i bolesti.

GWA studija u kojoj je otkriven prvi lokus vezan uz pretilost bila je studija koju je proveo Wellcome Trust Case Control Consortium s ciljem utvrđivanja genske podloge dijabetesa tipa 2 (Frayling i sur 2007.). U navedenoj studiji uspoređene su genske varijacije 1924 ispitanika s dijabetesom tipa 2 s 2938 kontrolnih ispitanika. Polimorfizam u FTO genu (eng. *fat mass-and obesity-associated*) pokazao je snažnu povezanost s dijabetesom tipa 2, repliciranu u uzorku 3757 osoba s dijabetesom tipa 2 i 546 kontrolnih ispitanika, ali, kad je fenotip poravnat na indeks tjelesne mase, poveznost s dijabetesom tipa 2 se izgubila, upućujući na zaključak da je taj polimorfizam povezan s dijabetesom tipa 2 preko povezanosti dijabetesa s pretilošću. Ta pretpostavka potvrđena je dvjema replikacijskim studijama koje su uključivale 19424 odraslih osoba i 10172 djece. Cjelogenomska asocijacijska studija provedena na 6142 ispitanika sa Sardinije također je potvrdila povezanost FTO lokusa s indeksom tjelesne mase, opsegom bokova i tjelesnom masom (Scuteri i sur., 2007.). Od otkrića FTO kao rizičnog lokusa, njegova povezanost s različitim pokazateljima pretilosti potvrđena je u mnogim studijama te se radi o lokusu koji se najčešće pokazuje kao značajan u cjelogenomskim asocijacijskim studijama pretilosti, čak i kada je uzorak razmjerno malen za ovakav tip studija. Takvi rezultati posljedica su činjenice da je FTO lokus s najvećim učinkom na indeks tjelesne mase, najčešće istraživanim pokazateljem pretilosti u GWA studijama (Day i Loos, 2011.).

Kako bi se otkrili lokusi s manjim učinkom na fenotipove povezane s pretilošću, posebice one polimorfizme čija je učestalost rjeđeg alela relativno niska, bilo je potrebno povećati statističku snagu studije povećavajući uzorak. Meta-analiza 7 studija indeksa tjelesne mase s ukupno 16876 ispitanika potvrdila je povezanost FTO lokusa s pretilošću, a uz njega je nađena i asocijacija gena koji kodira za melanokortinski receptor 4 (MC4R) s indeksom tjelesne mase, lokusa koji je u prijašnjim istraživanjima povezan s ranom pojavom pretilosti (Loos i sur., 2008., Vaisse i sur., 1998., Yeo i sur., 1998., Govaerts i sur., 2005., Heid 2005., Farooqi i O'Rahilly, 2006.). Navedeni asocijacijski signal repliciran je u nizu od 10 studija s ukupno 60352 odrasle osobe i 5988 djece. Također, neovisna GWA studija

nekoliko fenotipova vezanih uz pretilost provedena u uzorku od 2682 Indijaca, s replikacijom u uzorku od 11955 osoba indijskog i europskog porijekla, potvrdila je povezanost istog lokusa u blizini MC4R s pretilošću (Chambers i sur., 2008.).

Za otkrivanje novih lokusa bile su potrebne još veće studije. Prva meta-analiza koju je proveo GIANT (eng. *Genetic Investigation of Anthropometric Traits*) konzorcij sastojala se od 15 kohorti s ukupno 32387 ispitanika. Replikacija 35 najznačajnijih lokusa iz prve faze istraživanja provedena je kao meta-analiza 14 studija s ukupno 59082 ispitanika (Willer i sur., 2009.). Navedena studija potvrdila je lokuse FTO i MC4R, te je ukazala na povezanost lokusa TMEM18, GNPDA2, SH2B1, MTCH2, KCTD15 i NEGR1 s indeksom tjelesne mase. Za lokus u blizini gena NEGR1 koji kodira za regulator rasta neurona 1 (eng. *neuronal growth regulator 1*) pretpostavlja se da upućuje na deleciju od 45 kb. U meta-analizi tjelesne mase i indeksa tjelesne mase koja je uključivala podatke pet studija s ukupno 34416 ispitanika od kojih je većina bila s Islanda prva faza istraživanja ukazivala je na moguću asocijaciju 43 polimorfizma jedne baze s pretilošću (Thorleifsson i sur., 2009.), a replikacija je provedena u uzorku od 5586 ispitanika iz Danske te su rezultati dodatno uspoređeni s podacima GIANT konzorcija. U ovoj studiji potvrđena je povezanost lokusa FTO i MC4R, ali i lokusa NEGR1, TMEM18, SH2B1, KCTD15 s pretilošću, a ujedno je pronađena povezanost novih genskih varijanti u blizini ili unutar gena ETV5, BDNF i SEC16B s navedenim fenotipovima, čime se ukupan broj lokusa za koje se moglo sa velikom sigurnošću reći da su povezani s pretilošću popeo na 12.

Kako bi se maksimalno iskoristila mogućnost povećavanja statističke snage udruživanjem studija, GIANT konzorcij proširen je na ukupno 64 studije. U meta-analizi koja je uslijedila u prvu fazu uključeno je 46 studija s ukupno 123865 ispitanika europskog podrijetla, a analiza je provedena na ukupno 2,8 milijuna polimorfizama jedne baze (Speliotes i sur., 2010.). Replikacija je provedena u 18 studija koje su ukupno uključivale 125931 ispitanika, a od 42 polimorfizma najznačajnije povezana s pretilošću u prvoj fazi istraživanja potvrđeno je 12 otprije poznatih lokusa te je pronađeno 18 novih lokusa. Njihov zajednički učinak objašnjavao je samo 1,45% interindividualne varijacije, dok je FTO lokus, najčešće repliciran rezultat GWA studija pretilosti, objašnjavao 0,34% varijacije u indeksu tjelesne mase. FTO lokus ujedno ima i najveći učinak od 32 lokusa povezana s pretilošću: za svaki dodatni rizični alel indeks tjelesne mase povećava se za 0,39 kg/m<sup>2</sup>. Pored toga, frekvencija rizičnog alela od čak 42% što objašnjava učestalost replikaciju ovog rezultata.

Biološka funkcija FTO gena s ciljem otkrivanja njegove funkcije u razvoju pretilosti istraživana je u više studija. FTO gen kodira za oksigenazu ovisnu o ne-hem željezu i 2-

oksoglutaratu (eng. *non-haem iron and 2-oxoglutarate-dependent oxygenase*) sličnu  $\alpha$ -ketoglutarat-ovisnoj dioksigenazi AlkB uključenoj u popravak DNA – oksidativnu demetilaciju N1-metiladeninskih ili N3-metilcitozinskih oštećenja (Gerken i sur., 2007., Begley i Samson, 2003.). Pokusi na miševima pokazali su da je FTO visoko eksprimiran u hipotalamusu, dijelu mozga odgovornom za regulaciju unosa hrane, a njegova ekspresija ovisi o prehranbenom statusu životinje, dodatno upućujući na njegovu ulogu u energijskoj homeostazi (Fredriksson i sur., 2008.). Također, miševi koji nose dvije kopije ovog gena imaju povećanu ekspresiju njegovog produkta u svim tkivima, kao i smanjen unos hrane i sklonost pretilosti (Church i sur., 2010.). Istraživanja provedena na ljudima također govore u prilog ulozi FTO gena u regulaciji unosa hrane putem osjeta gladi (Timpson i sur., 2008., Cecil i sur 2008., Wardle i sur., 2008., Speakman i sur., 2008., Haupt i sur., 2009.).

Velike razlike među interindividualnim varijacijama koje objašnjavaju lokusi s potvrđenim utjecajem na indeks tjelesne mase u procjeni nasljednosti navedenog svojstva koje iznosi 40-70% (Sorensen i sur., 1989., Stunkard i sur., 1990., Allison i sur., 1996., Magnusson i sur., 2002., Wardle i sur., 2006., Haworth i sur., 2008.), popularno nazvane „*missing heritability*“, upućuju na zaključak kako mnoge varijacije koje ukupno značajno doprinose nasljednoj komponenti indeksa tjelesne mase još nisu otkrivene, i postavlja se pitanje koliko će dodatno povećavanje statističke snage okrupnjavanjem uzorka moći doprinjeti otkrivanju pretpostavljenih čestih varijanti koje utječu na razvoj pretilosti. Također, ovakvi rezultati upućuju na mogućnost kako, osim čestih varijanti, veliki broj rijetkih varijanti koje se standardno ne uključuju u panele polimorfizama za genotipizaciju također značajno doprinose heritabilnosti indeksa tjelesne mase, na što ukazuju rezultati studija kandidatskih gena u kojima je potvrđena snažna povezanost nekoliko rijetkih, nesinonimnih polimorfizama s pretilošću u europskoj populaciji (Stutzmann i sur., 2007., Benzinou i sur., 2008., Shugart i sur., 2009.).

Na navedeno nepodudaranje između varijacije u indeksu tjelesne mase objašnjenu lokusima značajnima u GWA studijama i očekivanog udjela nasljedne komponente istog fenotipa možda utječu i epigenetske modifikacije koje mijenjaju ekspresiju gena. U prilog ovoj pretpostavci govore studije koje ukazuju na to kako intrauterini okoliš može imati značajan utjecaj na sklonost razvoju pretilosti u odrasloj dobi (Waterland i Jirtle, 2004.). Također, pretpostavlja se da na navedenu pojavu utječe epistaza, točnije, zanemarivanje utjecaja interakcije među genima u procjeni nasljednosti (Zuk i sur., 2012.)

## ***Važnost odabira odgovarajućeg fenotipa***

Jedan od mogućih problema koji otežavaju pronalaženje asocijacijskih signala i replikaciju nađenih rezultata je nedovoljno jasna definicija fenotipa, u ovom slučaju pretilosti. Metoda koja se relativno često koristi u studijama koje procjenjuju stanje uhranjenosti, a pruža mogućnost preciznog utvrđivanja udjela masti u tijelu je apsorpcijsko mjerenje dvostrukom energijom rendgenskih zraka koje počiva na mjerenju gustoće tkiva koja se razlikuje među tkivima (eng. *dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA). Iako tehnološki napredna i razmjerno precizna, navedena metoda je skupa, invazivna, i nepraktična, pogotovo za provedbu u većim studijama (Moyad, 2001.). Radi toga se za procjenu stanja uhranjenosti najčešće koriste antropometrijske metode, koje uključuju indeks tjelesne mase i opseg struka, fenotipove korištene u ovoj studiji te procjena sastava tijela pomoću bioelektrične impedancije. Svaka od navedenih metoda ima svoje prednosti i mane. Indeks tjelesne mase pokazatelj je kojeg je moguće jednostavno i brzo utvrditi, te je znatno praktičniji za provedbu od apsorpcijskog mjerenja dvostrukom energijom rendgenskih zraka. Nedostatak ovog pokazatelja predstavlja nemogućnost razlučivanja osoba koje uistinu imaju visok udio prekomjernog masnog tkiva u organizmu od osoba robusnije građe, tj. osoba s većim udjelom mišićne i koštane mase. Jedna studija je također ukazala na mogućnost da indeks tjelesne mase podcjenjuje udio masti u tijelu u odnosu na onaj utvrđen apsorpcijskim mjerenjem dvostrukom energijom rendgenskih zraka (Shah i Braverman, 2012.). Nadalje, preciznost ovog antropometrijskog pokazatelja pretilosti ovisi o točnom mjerenju visine ispitanika, što je često otežano kod osoba starije životne dobi.

Opseg struka je pokazatelj kojeg se također jednostavno i precizno može utvrditi, ujedno izbjegavajući moguću sustavnu pogrešku kod osoba starije životne dobi. Također, mnoge studije utvrdile su kako je opseg struka kao pokazatelj centralne ili abdominalne pretilosti bolji prediktor te time važniji rizični čimbenik za razvoj mnogih bolesti (Chrysant i Chrysant, 2013., Elbasusuoni i sur., 2013., Arimura i sur., 2011.). S druge strane, niti ovaj pokazatelj pretilosti nije neovisan o visini i robusnosti tjelesne građe: više osobe kao i one robusnije građe u pravilu imaju i veći opseg struka.

Procjena sastava tijela pomoću bioelektrične impedancije, pri čemu se u regresijskim jednadžbama koje se koriste za procjenu uzima u obzir visina i spol ispitanika, djelomično izbjegava probleme navedene za druga dva fenotipa korištena u ovoj studiji. Procjena sastava tijela pomoću bioelektrične impedancije počiva na razlikama električne provodljivosti tkiva, a njen nedostatak je to što preciznost, kao i usporedivost procijenjenih vrijednosti među

ispitanicima, ovisi o hidriranosti organizma te je nužno osigurati ujednačeno stanje hidriranosti među ispitanicima. Nadalje, za istraživanu populaciju otoka Visa nisu izvedene odgovarajuće regresijske jednadžbe pa će se za procjenu koristiti jednadžba koju su izveli Kyle i suradnici (2001.) na europskoj (Švicarska) populaciji čiji raspon dobi odgovara rasponu dobi uzorka korištenog u ovoj studiji.

### ***Važnost odabira odgovarajućeg uzorka***

Populacije dalmatinskih otoka istraživane su u mnogim antropološkim studijama u kojima je utvrđeno da ove populacije karakterizira visok stupanj izolacije, endogamije i srođivanja, pogotovo populacije otoka udaljenijih od obale (Rudan i sur., 1987., Waddle i sur., 1998., Rudan i sur., 1999., Smolej Narančić i Žagar, 2000., Škarić-Jurić i sur., 2003., Škarić jurić i sur., 2005.). Genetičke studije seroloških biljega, biljega kratkih uzastopno ponavljajućih slijedova DNA (eng. *short tandem repeats*, STR), mitohondrijske DNA i biljega na Y kromosomu ukazuju na smanjenu genetičku raznolikost ovih izoliranih otočnih populacija u odnosu na opću populaciju Hrvatske, kao i na visok stupanj heterogenosti populacija s različitim otoka, ali i populacija koje obitavaju na istom otoku, što upućuje na snažno djelovanje genskog pomaka na genetičku strukturu ovih populacija (Roberts i sur., 1992., Martinović i sur., 1998., Tolk i sur., 2000., Barać i sur., 2003.). Također, na genetičku strukturu otočnih populacija utjecao je zemljopisni položaj i povijesna previranja koja su se odvijala na ovom području, a koja su kao posljedicu imala naseljavanja različitih populacija osnivača i promjene u veličini populacija, na što ukazuju i rezultati analiza mitohondrijske DNA i biljega na Y kromosomu (Tolk i sur., 2000., Barać i sur., 2003.). Prvo naselje zasnovano na otoku Visu, populaciji istraživanoj u ovoj studiji, datira iz ilirskog razdoblja, otprilike 1000 godina pr. Kr. Nakon Ilira, naselje na otoku Visu postaje prvo grčka, a zatim rimska utvrda koja je imala važnu ulogu u kontroli trgovačkih putova u Jadranskom moru. Hrvati su u 14. stoljeću na Visu zasnovali naselje Komižu, a zadnji val naseljavanja i miješanja različitih populacija (eng. *admixture*) bio je potaknut ratovima s Osmaskim carstvom kada je stanovništvo s kopna bilo prisiljeno iseliti na otoke, među njima i na otok Vis. U drugoj polovici 20. stoljeća radi izoliranog položaja otoka Visa, politički nametnute izolacije u doba SFRJ te ekonomskih poteškoća koje su iz toga proizašle značajan dio stanovništva migrira s otoka, što je uzrokovalo znatno smanjenje njegove populacije (Forenbaher, 1999.).



Svi navedeni povijesni događaji ostavili su značajan trag u genetičkoj strukturi ove izolirane populacije. Smanjena genetička raznolikost karakteristična za populacijske izolate može se odraziti na gensku podlogu složenih svojstava što te populacije čini pojednostavljenim genetičkim modelima za istraživanje takvih svojstava (Peltonen i sur., 2000.). Pojedinci u populacijskom izolatu također dijele zajednički okoliš i kulturu, što umanjuje okolišnu i interakcijsku varijancu, što može dodatno olakšati istraživanje genetičkih čimbenika koji doprinose razvoju složenog svojstva kakvo je pretilost, fenotip istraživani u ovoj studiji. Nadalje, treba naglasiti kako izoliranost ove populacije, unatoč utvrđenoj genetičkoj heterogenosti na razini naselja na otoku (Vitart i sur. 2006), ipak znatno umanjuje mogućnost pogreške radi populacijske stratifikacije, čestog problema velikih cjelogenomskih asocijacijskih analiza u kojima se objedinjuju različite populacije koje također mogu imati znatno različitu genetičku strukturu.

### 3. ISPITANICI I METODE

Doktorska disertacija izrađena je na Institutu za antropologiju u sklopu projekta „Kompleksna obilježja i zdravlje stanovništva od djetinjstva do duboke starosti“ (196-1962766-2747), voditeljice prof. dr. sc. Nine Smolej Narančić. Etička povjerenstva Instituta za antropologiju i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odobrila su izradu ove disertacije.

Terensko istraživanje proveli su istraživački timovi Instituta za antropologiju i Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ 2003. i 2004. godine u sklopu istraživačkog programa „Antropološka istraživanja populacijske strukture Hrvatske“, projekata „Populacijska struktura Hrvatske - biomedicinski pristup (MZOŠ, 0196001)“, „Populacijska struktura Hrvatske - antropogenetički pristup (MZOŠ, 0196005)“ i kolaborativnog projekta Instituta za antropologiju, Medical Research Council – Human Genetics Unit, Škotska i University of Edinburg Medical School, pod nazivom „Mapping Quantitative trait loci in Croatian Island Isolates“. Provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Instituta za antropologiju, Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja Škotske.

Preliminarno istraživanje provedeno je u sklopu projekta “Genetics of Complex Disease and Autochthonous Mendelian Disorders in Eastern Adriatic Islands, Croatia: Preliminary Investigation of a Genetic Isolate Population“ (Wellcome Trust, Velika Britanija) koji je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja Škotske. U navedenom istraživanju genetičkih udaljenosti među stanovništvom više naselja na dalmatinskim otocima pomoću mikrosatelitnih markera, provedenom od 2001. do 2003. godine, utvrđeno je da Vis i Komiža, dva najveća naselja na otoku Visu, imaju malu genetičku udaljenost (Vitart i sur. 2006). Kako naselja na dalmatinskim otocima imaju razmjerno malen broj stanovnika, nedovoljan za provođenje cjelogenomskih asocijacijskih studija, uzorci iz Visa i Komiže su objedinjeni čime je broj ispitanika povećan na zadovoljavajući broj. Svi sudionici istraživanja dali su informirani pristanak za sudjelovanje.

## **Uzorak**

Uzorak čini 986 odraslih stanovnika otoka Visa, što je 60% ukupnog stanovništva naselja Vis i Komiža. Svim stanovnicima upisanim u biračke popise poštom su poslani pozivi za sudjelovanje u istraživanju, kao i pismo s detaljnim informacijama o istraživanju uključujući i opis pretraga koje će se provoditi te razlozima za provođenje istraživanja. Uzorak obuhvaća 400 muškaraca i 586 žena u dobi od 18 do 93 godina. Prosječna dob muškaraca je bila  $55,46 \pm 15,78$ , a žena  $56,97 \pm 15,55$  godina.

## **Antropometrija**

Antropometrijska mjerenja provedena su prema standardnom IBP protokolu (eng. *International Biological Programme*; Weiner i Lourie, 1981.), a uključivala su mjerenje visine, težine, opsega struka i bokova te kožne nabore.

Visina ispitanika izražena u milimetrima mjerena je pomoću stadiometra s rasponom mjerenja 200 cm. Ispitanik je stajao bosonog i skupljenih stopala na vodoravnoj podlozi. Mjeritelj je tijekom mjerenja pazio da ispitanik stoji uspravno, opuštenih ramena i da mu je glava postavljena u položaj tzv. frankfurtske horizontale (vodoravan položaj zamišljene linije koja spaja najvišu točku gornjeg luka lijevog vanjskog zvukovoda i najnižu točku donjeg ruba lijeve orbite). Masa izražena u kilogramima s preciznošću od 0,1 kg mjerena je pomoću vage postavljene na vodoravnu površinu. Ispitanik je za vrijeme mjerenja bio obučen u donje rublje. Opsezi trbuha i bokova izraženi u mm mjereni su pomoću savitljive mjerne trake. Opseg trbuha mjereno je u razini pupka, a opseg bokova preko isturenih dijelova glutealnih mišića, pazeći da se pri tome suviše ne komprimira meko tkivo.

Kožni nabori bicepsa, tricepsa, subskapularni kožni nabor, suprailijačni kožni nabor i abdominalni kožni nabor izmjereni su pomoću antropometrijskog kalipera. Kožni nabor bicepsa mjereno je s prednje strane nadlaktice desne ruke, iznad dvoglavog mišića (lat. *musculus biceps brachii*) na najširem mjestu, tj. točno na sredini prednje strane nadlaktice desne ruke, a kožni nabor tricepsa sa stražnje strane nadlaktice desne ruke, iznad troglavog mišića (lat. *musculus triceps brachii*), također na najširem mjestu. Subskapularni kožni nabor mjereno je neposredno ispod donjeg kuta desne lopatice. Suprailijačni kožni nabor mjereno je u sredini udaljenosti kriste crijevnice i donjeg ruba dvanaestog rebra, također na desnoj strani tijela. Abdominalni kožni nabor izmjereno je u razini pupka, 2 centimetra desno od pupka.

Bioelektrična impedancija mjerena je pomoću tetrapolarne elektrodne konfiguracije sastavljene od dvije emitirajuće i dvije detektirajuće elektrode (STA-BIA analyser, Akern, Italija). Za vrijeme mjerenja ispitanik je ležao na leđima na neprovodljivoj površini, s rukama odmaknutima od trupa pod kutom od 30° i nogama razmaknutim tako da zatvaraju kut od 45°. Jedan par elektroda stavljen je na desnu ruku, a drugi na desnu nogu. Na dorzalnoj strani desnog ručnog zgloba i desnog gležnja stavljene su detektirajuće, a 4 cm distalno od njih emitirajuće elektrode. Kroz tijelo ispitanika puštala se struja od 800 $\mu$ A i 50 kHz koja je tekla između emitirajućih i detektirajućih elektroda te se bilježio otpor tijela. Rezistencija (R) se očitavala na skali od 1-1000  $\Omega$ , a reaktancija ( $X_c$ ) na skali od 0-200  $\Omega$ .

### ***Upitnik***

Upitnik korišten u ovom istraživanju uključivao je detaljan upitnik o prehrani koji je obuhvaćao broj dnevnih obroka, način pripremanja hrane, posebne oblike prehrane (dijeta), količinu tekućine koja se unosi u organizam i dodatke o prehrani, kao i upitnik o učestalosti konzumiranja namirnica podijeljenih u nekoliko skupina: mlijeko i mliječni proizvodi, meso i mesne prerađevine, organi i iznutrice, mesne prerađevine, divljač, perad, ribe i riblje prerađevine, jaja, povrće, voće i voćni proizvodi, žitarice i proizvodi od žita, konditorski proizvodi, industrijski proizvodi te pića i napici.

Dio upitnika koji se odnosio na tjelesnu aktivnost sadržavao je pitanja o tjelesnoj aktivnosti za vrijeme radnog dana kao i u slobodno vrijeme, a odgovori su mogli spadati u kategorije uglavnom sjedeća, laka, umjerena i teška.

Dio upitnika koji se odnosio na pušački status sastojao se od pitanja u kojem su se ispitanici mogli izjasniti kao pušači, nepušači ili bivši pušači, a za pušač ei bivše pušače dodatno je zabilježen prosječan broj popušanih cigareta tokom dana kao i broj godina pušenja.

Socioekonomski status utvrđen je na temelju samoprocjene usporedbom s materijalnim prilikama drugih ljudi.

### ***Izvedene varijable***

Na temelju izmjerenih varijabli izvedene su dodatne varijable koje su u kasnijim analizama bile antropometrijski pokazatelji pretilosti i razdiobe masnog tkiva u organizmu. Te varijable su: indeks tjelesne mase, postotak masti u tijelu procijenjen na temelju

bioelektrične impedancije, suma kožnih nabora i omjer opsega struka i bokova (WHR). Indeks tjelesne mase izračunat je prema formuli:

$$\text{BMI} = \text{masa/visina izražena u metrima kvadratnim (kg/m}^2\text{)}$$

Izmjerene vrijednosti rezistencije, reaktancije, visine i tjelesne mase uvrštene su u jednadžbu Kyle i sur. (2001.) prema kojoj je izračunata bezmasna masa tijela (LBM). Jednadžba je izvedena za uzorak 343 osobe oba spola u dobi od 20-94 godine, što odgovara dobnom rasponu uzorka populacije otoka Visa. Također, ranije provedeno istraživanje u populaciji otoka Visa pokazalo je kako se antropometrijska procjena sastava tijela dobro podudara s onom izračunatom na temelju ove jednadžbe (Gosta, 2005.). Jednadžba glasi:

$$\text{LBM} = -4,104 + 0,518 \cdot V^2/R + 0,231 \cdot T + 0,130 \cdot Xc + 4,229 \cdot \text{spol}$$

gdje su V = visina tijela, R = rezistencija, T = masa tijela, Xc = reaktancija, a varijabla spol ima vrijednost 1 za muški i 0 za ženski spol.

Postotak masti u tijelu (FAT%) izračunat je prema jednadžbi:

$$\text{FAT}\% = (T - \text{LBM}) \times 100$$

Suma kožnih nabora izračunata je zbrajanjem vrijednosti svih kožnih nabora izmjereni za pojedinog ispitanika, a WHR dijeljenjem izmjerene vrijednosti opsega struka s onom izmjerenom za opseg bokova.

S obzirom na pušački status ispitanici su podijeljeni u 3 kategorije: pušači, bivši pušači koji su prestali pušiti prije manje od 5 godina i nepušači ili bivši pušači koji su prestali pušiti prije više od 5 godina. Također, prema broju popušenih cigareta dnevno kroz godine pušenja određen je standardizirani pušački status (pack-year) svakog ispitanika. Standardizirani pušački status izračunat je prema formuli:

$$\text{standardizirani pušački status} = (\text{broj cigareta popušenih u danu} \times \text{broj godina pušenja})/20,$$

gdje brojka 20 označava broj cigareta u jednoj kutiji.

Samoprocijenjena razina svakodnevne tjelesne aktivnosti izvedena je na način da je uzeta veća vrijednost jedne od dviju varijabli samoprocijenjene razine tjelesne aktivnosti: tjelesna aktivnost tijekom svakodnevnog rada i tjelesna aktivnost tokom ostatka dana.

### ***Izolacija DNA i genotipizacija uzoraka***

Genomska DNA izolirana je iz uzoraka periferne krvi prema metodi Ponca i suradnika (1982.), pri čemu su korišteni Nucleon DNA purifikacijski kitovi (Tepnel, Manchester, UK). Izolacija DNA provedena je u Laboratoriju za antropogenetiku Instituta za antropologiju.

Genotipizacija uzoraka provedena je pomoću komercijalno dostupnog panela Illumina Sentrix HumanHap300 Genotyping BeadChip (v1) koji sadrži 317503 polimorfizama jedne baze (SNP) u Illumini (Illumina Ltd.).

### ***Statističke analize***

Osnovne statističke analize potrebne za opisni prikaz podataka, kao i faktorska analiza te regresijske analize provedene su u statističkom paketu SPSS 7.5.

Genotipizirani grubi podaci (eng. *raw data*) pretvoreni su u oblik prikladan za analizu pomoću programa BeadStudio v3 (Illumina Ltd.). Kontrola kvalitete genotipiziranja provedena je korištenjem programa PLINK. Od ukupnog broja SNP-ova 8984 je isključeno iz daljnje analize jer su u manje od 90% uzoraka uspješno genotipizirani, a dodatnih 379 jer je učestalost rijetkog alela u ukupnom uzorku bila manja od 1%.

Cjelogenomska asocijacijska analiza za udio masne mase u ukupnoj masi tijela provedena je pomoću algoritma Efficient Mixed-Model Association eXpedited, implementiranog u statističkom paketu EMMAX, pomoću kojeg se u analizi uzima u obzir prisutnost pojedinaca u srodstvu kao i moguća populacijska stratifikacija unutar uzorka (Kang i sur., 2010.).

## 4. REZULTATI

Tablica 4.1. prikazuje rezultate deskriptivne statistike (srednju vrijednost, standardnu devijaciju, medijan i raspon) za dob, antropometrijske pokazatelje pretilosti i standardizirani pušački staž (pack-year) u uzorku muškaraca i uzorku žena. Žene imaju značajno veće srednje vrijednosti impedancije, postotka masti u tijelu procijenjenog bioelektričnom impedancijom te većine antropometrijskih pokazatelja količine potkožnog masnog tkiva: kožnim naborima bicepsa i tricepsa, supskapularnom i abdominalnom kožnom naboru, kao i sumi kožnih nabora. Ne postoje statistički značajne razlike među spolovima u srednjoj vrijednosti suprailijačnog kožnog nabora. Kod muškaraca je zabilježen veći opseg struka, omjer opsega struka i bokova te standardizirani pušački staž. Indeks tjelesne mase (ITM, eng. *Body Mass Index*, BMI) ne razlikuje se među spolovima.

Uzorak muškaraca i uzorak žena podijeljeni su na dva jednaka poduzorka na temelju medijana dobi, za muškarce raspon dobi mlađe dobne skupine bio je 18 - 55,5, a starije 56 - 88 godina, dok je za žene raspon dobi mlađe dobne skupine bio 18 - 57, a starije 57,5 - 93 godine (Tablice 4.2. i 4.3.). Među svim antropometrijskim pokazateljima pretilosti jedino se omjer opsega struka i bokova kod žena razlikuje u tako definiranim dobnim skupinama, značajno je viši u starijoj dobnj skupini ( $p=0,022$ ), dok se kod muškaraca razlike u srednjim vrijednostima omjera opsega struka i bokova samo približavaju statistički značajnim vrijednostima ( $p=0,097$ ).

Slika 4.1. a) i b) prikazuju razdiobu postotka masti u tijelu i indeksa tjelesne mase u ukupnom uzorku. Kao što je naznačeno crnom linijom koja označava krivulju normalne razdiobe, oba pokazatelja pretilosti pokazuju blago odstupanje, što je vidljivo i iz vrijednosti koeficijenta asimetričnosti (skewness) i zaobljenosti (kurtosis) uzorka (Tablica 4.4.). Koeficijenti asimetričnosti i zaobljenosti uzorka premašuju dvostruku vrijednost standardne pogreške upućujući na odstupanje od normalne razdiobe, što je potvrđeno Shapiro-Wilkovim W testom ( $p \leq 0,001$ ). Iako oba kriterija za procjenu odklona od normalne razdiobe ukazuju na to da analizirani pokazatelji pretilosti značajno odstupaju od normalne razdiobe, pri interpretaciji ovih rezultata treba uzeti u obzir da se radi o velikom uzorku za ovakav tip analiza. Standardne pogreške koeficijenata asimetričnosti i zaobljenosti uzorka smanjuju se s veličinom uzorka, a veličina uzorka ujedno doprinosi snazi korištenog statističkog testa. Radi toga se za procjenu odstupanja od normalnosti razdiobe uzorka u velikim uzorcima preporučuje vizualna interpretacija podataka na temelju histograma, kao i procjena samih vrijednosti koeficijenata asimetričnosti i zaobljenosti (Tabachnick i Fidell, 2007.). Za

ispitivane pokazatelje pretilosti vrijednosti oba koeficijenta ulaze u raspon od -0,5 – 05 pa se njihova razdioba može smatrati razmjerno normalnom.

Odnosi među ispitivanim antropometrijskim pokazateljima pretilosti, postotka masti u tijelu, indeksa tjelesne težine, kožnih nabora bicepsa, tricepsa, subscapularnog, suprailijačnog i abdominalnog kožnog nabora, sume kožnih nabora, opsega struka i omjera struka i bokova ispitani su izračunom Pearsonovog koeficijenta korelacije u poduzorcima podijeljenima prema spolu (Tablice 4.5. i 4.6.). Svi pokazatelji pretilosti izuzev kožnog nabora bicepsa i omjera struka i bokova (WHR) kod muškaraca statistički su značajno pozitivno korelirani. Za postotak masti u tijelu najviši koeficijent korelacije u oba spola zabilježen je s indeksom tjelesne mase i opsegom struka, a za indeks tjelesne mase s postotkom masti u tijelu i opsegom struka. Najviša korelacija među pokazateljima pretilosti kod muškaraca je između indeksa tjelesne mase i opsega struka, a kod žena između postotka masti u tijelu i indeksa tjelesne mase, što je u skladu sa spolnim razlikama u raspodjeli zaliha masnog tkiva u tijelu. Najniži koeficijenti korelacije zabilježeni su između WHR-a i ostalih pokazatelja: kod muškaraca je 6, a kod žena 7 koeficijenata korelacije od ukupno 9 niže od 0,5 što se smatra graničnom vrijednošću visoke korelacije. Najniža korelacija u oba spola zabilježena je između WHR-a i kožnih nabora bicepsa i tricepsa. Kako je WHR osim pokazatelja pretilosti ujedno i pokazatelj građe tijela te visoke vrijednosti upućuju na abdominalnu pretilost, a kožni nabori bicepsa i tricepsa upućuju na nakupljanje masnog tkiva na ekstremitetima, takav nalaz je očekivan.

Slika 4.2. prikazuje razdiobu uzorka u 3 kategorije pušačkog statusa: pušač, bivši pušač (1 mjesec - 5 godina nepušenja) i nepušač ( $\geq 5$  godina nepušenja). Gotovo polovica ispitanika su pušači, a dodatnih 10% spada u kategoriju bivših pušača. Slika 4.3. prikazuje razdiobu uzorka prema razini svakodnevne tjelesne aktivnosti. Više od 50% ispitanika umjereno je tjelesno aktivno, samo 3,2% bavi se uglavnom sjedilačkim aktivnostima, dok se značajan udio ispitanika, više od 15%, bavi teškim fizičkim aktivnostima. Slika 4.4. prikazuje razdiobu uzorka prema socioekonomskom statusu prema izjavi ispitanika o njihovom relativnom materijalnom stanju. Većina ispitanika, gotovo 60%, izjavila je da je njihovo materijalno stanje jednako onome drugih ljudi.

Tablica 4.7. prikazuje učestalost korištenja različitih vrsta masnoće za pripremu jela u tri kategorije: uvijek, ponekad i nikad. Preko 50% ispitanika za pripremu obroka uvijek koristi biljno ili maslinovo ulje. Maslac 39,2% ispitanika koristi ponekad, a 57% nikad. Samo 0,4% ispitanika za pripremu obroka uvijek koristi mast, a čak 85,9 ju nikad ne koristi.



Tablica 4.8. prikazuje učestalost konzumacije širokog spektra namirnica na tjednoj osnovi u četiri kategorije: svaki dan, 2-3 puta tjedno, 1 puta tjedno i rijetko ili nikada. Vino, kava, bijeli kruh i peciva, mlijeko i svježe voće su namirnice koje većina ispitanika konzumira svaki dan. Bijeli kruh i peciva svakodnevno konzumira 70,2% ispitanika, dok samo 22,6% svaki dan konzumira integralni kruh ili peciva. Čak 71,8% ljudi svaki dan konzumira i vino i kavu, dvije najčešće konzumirane namirnice, dok 20,6% rijetko ili nikad ne konzumira te namirnice. Relativno nizak udio ispitanika, otprilike 20%, svaki dan ili 2 – 3 puta tjedno konzumira namirnice bogate jednostavnim ugljikohidratima: osvježavajuća bezalkoholna pića, jednu namirnicu iz skupine označene džemom i pudingom (džem, marmeladu, žele, puding i slično), kekse, bombone i čokoladu. Nasuprot tome, vrlo visok udio, preko 50%, navodi da rijetko ili nikad ne konzumira te prehrambene proizvode. Od mesa i mesnih prerađevina, najčešće se konzumiraju piletina, teletina i govedina. Preko 50% ispitanika svaku od te tri kategorije mesa konzumira barem jedanput tjedno. Manje od 1% ljudi svakodnevno konzumira mesne konzerve, slaninu, čvarke, kobasice ili hrenovke, a manje od 10% ljudi ih konzumira 2-3 puta tjedno. Bijelu ili plavu ribu preko 80% ispitanika jede 2-3 puta tjedno. Od povrća se najčešće konzumira lisnato - salata, kelj, špinat, blitva: 34,5% ispitanika ga konzumira svaki dan, a preko 80% barem 2-3 puta tjedno. Čak 26,5% ispitanika svaki dan konzumira žestoka alkoholna pića, dok ih 37,8% ljudi rijetko ili nikad ne konzumira. Najrjeđe konzumirane namirnice su sušeno voće, vrhnje, riblje prerađevine i plodovi mora, preko 85% ispitanika ih rijetko ili nikad ne konzumira.

Kako bi se ispitala međuovisnost učestalosti konzumacije namirnica, na ukupno 53 varijable koje obuhvaćaju svih 48 namirnica u prehrambenoj anketi i 5 vrsta masnoća za pripremu obroka provedena je faktorska analiza. Tablica 4.9. prikazuje svojstvene vrijednosti (*eigenvalues*) i udio objašnjene varijance za pojedine faktore dobivene navedenom analizom. Svojstvenu vrijednost veću od 1 ima 19 faktora koji ukupno objašnjavaju 59,64% varijance. Prvi faktor objašnjava samo 7,603% varijance. Prema teorijski utvrđenim pragovima svojstvene vrijednosti svakog pojedinog faktora utvrđenim paralelnom analizom prema Hornu, broj faktora utvrđenih prema Kaiser-ovom kriteriju (svojstvena vrijednost faktora veća od 1) je prevelik i trebao bi biti reduciran na prvih 12 koji objašnjavaju 45,21% ukupne varijance. Prema Catell-ovom *scree* grafu (Slika 4.5.) najmanji broj faktora koje dostatno objašnjavaju međuodnose testiranih varijabli je još manji, najviše 9, ali prvih 9 komponenti objašnjava samo 37,98% varijance, što se smatra niskom vrijednošću.

Tablica 4.10. prikazuje faktorsku matricu prvih 19 faktora 53 testirane varijable koje pokazuju prehrambene navike ispitanika i način pripreme hrane s obzirom na vrstu korištene

masnoće. Namirnica naznačena kao žestoka pića predstavlja žestoka alkoholna pića, ona naznačena kao džem, puding predstavlja skupinu namirnica džem, marmelada, žele i puding, a orasi orahe i orašaste proizvode. Na prvom faktoru se s najvišim projekcijama smještaju redom učestalosti konzumacije za kekse, čokoladu, kolače i bombone, od 0,611 do 0,515. Na istom faktoru projekcije više od 0,3 imaju salame, mesne konzerve, jaja, hrenovke i kobasice, bezalkoholna osvježavajuća pića, govedina, svinjetina, voćni sokovi, lignje ili hobotnica, topljeni sir, tvrdi sir, mast, slanina ili čvarci. Za navedene namirnice možemo reći da su uglavnom snažnog okusa, izrazito slatke i/ili izrazito masne, te da imaju visoke kalorijske vrijednosti. Drugi faktor karakteriziraju visoke projekcije svih vrsta povrća, pogotovo lisnato s projekcijom od 0,614, a slijede integralni kruh, svježe voće, bijela riba, žestoka alkoholna pića, čaj, jogurt, maslinovo ulje i plava riba. Za navedene namirnice možemo reći da predstavljaju uglavnom „zdravu“ hranu, a dio su mediteranskog tipa prehrane. Na trećem faktoru izlučili su se vino i kava, zatim lignje i hobotnica, bijela i plava riba. Za ove namirnice također možemo reći da su tipičan dio mediteranskog tipa prehrane. Na četvrtom faktoru sa najvišim projekcijama, 0,667, smjestili su se opet vino i kava, a sve ostale namirnice imaju projekcije niže od 0,3. Na istom faktoru najveće negativne projekcije imaju plodovi mora, lignje ili hobotnica, sušena riba te riblje preradevine. Na petom faktoru izlučile su se namirnice bogate ugljikohidratima. Bijeli kruh, žestoka alkoholna pića, čaj, krumpir i tjestenina ili riža imaju najviše pozitivne projekcije. Iako projekcije veće od 1 na ovom faktoru imaju i namirnice bogate proteinima, uključujući piletinu, hrenovke i kobasice, bijelu ribu, jaja i govedinu, a relativno visoke negativne projekcije imaju čokolada, vrhnje, patka, pura, orasi i čokolada, najvišu negativnu projekciju na ovom faktoru ima integralni kruh, što ukazuje na to da ovaj faktor prvenstveno nosi informaciju o namirnicama bogatim škrobom koje ujedno imaju visoki glikemijski indeks. Šesti faktor karakteriziraju visoke projekcije konzumacije nekoliko različitih pića: žestokih alkoholnih pića, čaja, vina i kave. Na ovom faktoru nema negativnih projekcija većih od 0,3, a najviše negativne projekcije imaju keksi, svježe voće i čokolada. Sedmi faktor nosi informaciju o konzumaciji mliječnih proizvoda. Najviše projekcije su redom za topljeni sir, svježi sir, vrhnje, mlijeko i jogurt. Sve negativne projekcije su veće od -0,3, a redom od većih prema manjoj odnose se na orahe, bombone, pivo, suho voće, tjesteninu i rižu te čokoladu. Osmi faktor nema sasvim jasnu strukturu, ali najveća pozitivna projekcija odnosi se na integralni, a najveća negativna na bijeli kruh i peciva. Projekcije veće od 0,3 smještene na devetom faktoru odnose se na mast, suho voće, maslac, slaninu ili čvarke, a negativnih projekcija s vrijednostima većim od 0,3 nema. Najveće negativne projekcije odnose se na bezalkoholna osvježavajuća pića te plavu i bijelu

ribu. Za ovaj faktor možemo reći da opisuje sklonost konzumaciji masnih namirnica životinjskog podrijetla naspram konzumaciji ribe.

Tablica 4.11. prikazuje matricu uzorka (eng. *pattern matrix*) dobivenu kosokutnom rotacijom (eng. *Oblique rotation - direct Oblimin*) faktorske matrice za prvih 19 faktora. Na prvom se faktoru, jednako kao i na prvom faktoru nerotirane matrice, izdvajaju namirnice bogate jednostavnim šećerima: čokolada, keksi, bomboni, kolači, džem, marmelada, žele ili puding. Drugi faktor opisuje sklonost konzumaciji svih vrsta povrća. Treći faktor određen je učestalošću konzumacije čaja i žestokih alkoholnih pića, a četvrti faktor konzumacijom vina i kave. Peti faktor definiran je učestalošću konzumacije bijelog nasuprot integralnom kruhu i pecivima. Za razliku od nerotirane matrice, šesti faktor rotirane matrice opisuje konzumaciju obje vrste ribe, ribljih prerađevina, lignje ili hobotnice te plodova mora. Sedmi faktor definiran je konzumacijom mliječnih prerađevina izuzev jogurta, uključuje sve vrste sireva i vrhnja, ali ne i mlijeko. Osmi faktor opisuje konzumacija namirnica bogatih škrobom, krumpira, tjestenine i riže, a deveti konzumacija voćnog soka te osvježavajućih bezalkoholnih pića.

Tablica 4.12. prikazuje rotiranu matricu strukture (eng. *structure matrix*) za Oblimin rotaciju, a govori o korelaciji varijabli s pojedinim faktorima unutar matrice uzorka. Korelacija pojedinih varijabli u velikoj mjeri slijedi rezultate predstavljene u tablici koja prikazuje matricu uzorka (Tablica 4.11.).

Tablica 4.13. prikazuje statistički značajne i nominalno značajne (do  $p = 5 \times 10^{-5}$ ) rezultate cjelogenomske asocijacijske analize za postotak masti u tijelu procijenjen pomoću bioelektrične impedancije. Pseudoheritabilnost, udio fenotipske varijance objašnjen na temelju empirijski utvrđene matrice srodstva, iznosi 49%. Taj rezultat je očekivan s obzirom na visoku korelaciju utvrđenu između pseudoheritabilnosti i heritabilnosti, koja za različite pokazatelje pretilosti iznosi 0,3 - 0,7 (Sorensen i sur. 1989, Stunkard i sur. 1990, Allison i sur. 1996, Magnusson i sur. 2002, Wardle i sur. 2006, Haworth i sur. 2008). Tri polimorfizma jedne baze, rs12734338, rs3881953 i rs12743401, pokazuju statistički značajnu povezanost s udjelom masnog tkiva prema Bonferonni korekciji ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ). Sva tri polimorfizma nalaze se u genu PPP1R12B koji se nalazi na kromosomu 1, na položaju 1q32. Gen PPP1R12B kodira za proteinsku fosfatazu 1, točnije, za njenu regulatornu podjedinicu 12B. Ova proteinska fosfataza je izoforma miozinske fosfataze specifične za srce, skeletne mišiće i mozak. Pseudogeni srodni genu PPP1R12B nalaze se na kromosomu Y. Marginalno značajnu p vrijednost na razini značajnosti  $10^{-7}$  imaju rs9465187 koji se nalazi u međugenskoj regiji na kromosomu 6 gdje je najbliži poznati kodirajući dio genoma microRNA 548a-1 i rs11230563

koji se nalazi u genu CD6, a kodira za protein koji se nalazi na vanjskim membranama T-limfocita i drugih stanica uključenih u imunološki odgovor organizma. Ovaj polimorfizam označava mutaciju krivog smisla (eng. *missense mutation*) pri čemu aminokiselina na položaju 225 prelazi iz arginina u triptofan. Po značajnosti asocijacije na razini  $10^{-5}$  slijede rs4799421, rs12206684, 13381428, rs175102 i rs2633254. rs4799421 i rs13381428 smješteni su u intronskoj regiji gena FHOD3 koji se nalazi na položaju 18q12, a ima ulogu u regulaciji aktinskog citoskeleta. Polimorfizam rs12206684 se nalazi u blizini rs9465187, u međugenskoj regiji na kromosomu 6. rs175102 se nalazi u nizvodno od gena CD6, točnije, između gena CD6 i CD5. Oba gena kodiraju za membranske proteine, a u najvećoj mjeri su eksprimirani u T-limfocitima. Polimorfizam rs2633254 nalazi se u intronskoj regiji gena DIS3L2 na kromosomu 2 u regiji 2q37.2, za koji se smatra da ima važnu ulogu u mitotičkom staničnom ciklusu, a povezan je i s Perlmanovim sindromom. Od preostalih 7 polimorfizama sa statističkom značajnošću manjom od  $5 \times 10^{-5}$  jedan se nalazi u regiji 5q35.1 u intronu gena LCP2 uključenog u poticanje razvoja i aktivacije T limfocita i značajnog za funkciju mastocita i trombocita, tri polimorfizma nalaze se u međugenskoj regiji, a tri u genu ABCA6. Gen ABCA6 kodira za protein koji spada u ATP vezujuće transportere odgovorne za prijenos različitih molekula kroz unutarstanične i stanične membrane, a pretpostavlja se da ima ulogu u lipidnoj homeostazi makrofaga.

S ciljem istraživanja utjecaja dobi, spola te okolišnih čimbenika na udio masti u tijelu provedena je linearna regresija čiji rezultati su prikazani u Tablici 4.14. Regresijski model uključivao je spol, dob, razinu tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status kao i sve individualne faktorske skorove dobivene faktorskom analizom prehrane kao nezavisne varijable. Ukupni model je značajan ( $p \leq 0,001$ ), ali objašnjava iznenađujuće nizak postotak ukupne varijance, samo 11,3%. Među prediktorima kao značajni pokazali su se spol, pušački status, te faktorski skorovi za faktore 6, 9, 12, 17 i 18.

Kako bi se u cjelogenomskoj asocijacijskoj studiji uzeli u obzir kovarijati te ujedno testirao i usporedio njihov pojedinačni utjecaj, proveden je niz multivarijatnih višestrukih regresija (model Enter) za postotak masti u tijelu kao zavisnu varijablu pri čemu je za svaki sljedeći model dodan jedan ili više prediktora koji su se u inicijalnom modelu pokazali značajni ili marginalno značajni ( $p \leq 0,1$ ). Rezultati tih analiza prikazani su u Tablici 4.15. Svi modeli su značajni ( $p \leq 0,001$ ), ali, kao i ukupni model, objašnjavaju vrlo nizak postotak varijance. Za svaki model izračunat je odgovarajući rezidual koji je bio nezavisna varijabla u cjelogenomskoj asocijacijskoj analizi.

Tablica 4.16. prikazuje usporedbu nominalno (marginalno) značajnih (do  $p = 5 \times 10^{-5}$ ) rezultata cjelogenomske asocijacijske studije za rezidualne izračunate regresijskim analizama opisanima u Tablici 4.15. Pseudoheritabilnost pokazuje trend porasta koji prati dodavanje prediktora u regresijske modele. Razlika pseudoheritabilnosti između osnovne analize za udio masti u tijelu bez korekcije i model FAT5 je oko 10,3%, što se dobro podudara s udjelom varijance koju objašnjava model FAT5 koja iznosi 10,6%. Niti jedan polimorfizam nije statistički značajan na razini koja premašuje prag statističke značajnosti utvrđen Bonferroni korekcijom koji iznosi  $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ . Takav nalaz upućuje na to da statistički značajni rezultati dobiveni u cjelogenomskoj asocijacijskoj analizi udjela masti u tijelu bez korekcije provedene pomoću linearne regresije pokazuju sustavnu pogrešku (eng. *bias*) vezanu uz spol, jedini prediktor uključen u sve regresijske modele. Među rezultatima analiza za pojedini rezidual postoji značajna razina podudarnosti, više od 2/3 značajnih ili nominalno značajnih rezultata otpada na iste polimorfizme, što je u skladu s niskim udjelima varijance te malim razlikama u postotku objašnjene varijance među pojedinim regresijskim modelima. Za prvi model u koji je uključen samo spol najznačajniji je rs9465187, polimorfizam koji se izuzev polimorfizama u genu PPP1R12B pokazao kao najznačajniji i u analizi za postotak masti u tijelu bez korekcije, a među najznačajnijima je za rezidualne svih modela. Kao što je već spomenuto, taj polimorfizam se ne nalazi u genskoj regiji već u međugenskom području na kromosomu 6, u blizini lokusa za mikroRNA 548a-1. Sljedeća dva polimorfizma po razini značajnosti za rezidual modela FAT1, koji su također nominalno značajni za rezidualne svih modela kao i za nekorrigirani postotak masti u tijelu, su rs11230563, koji se nalazi u kodirajućoj regiji gena CD6, i rs175102 koji se nalazi nizvodno od istog gena. Dodatnih 9 polimorfizama od ukupno 19 marginalno značajnih za rezidualne modela FAT1 također su bili nominalno značajni u analizi za postotak masti u tijelu bez korekcije, redom, osim već spomenutih rs9465187, rs11230563 i rs175102, polimorfizmi rs4799421, rs13381428, rs2633254, rs16931661, rs315734, rs2415061, rs12206684, rs8099172 i rs4968839. Svi navedeni rs-ovi osim rs8099172 i rs4968839 također su bili marginalno značajni i za rezidualne modela FAT2, FAT3 i FAT4, dok za rezidual modela FAT5 dodatni polimorfizam, rs2633254, nije bio među nominalno značajnima. Dva polimorfizma koja su bila među nominalno značajnima za postotak masti u tijelu bez korekcije, rs2302134 i rs4968838, također su nominalno značajni i za rezidualne modela FAT4 i/ili FAT5. U analizama se kao marginalno značajno pokazalo 12 polimorfizama koji nisu pokazali takvu povezanost s postotkom masti u tijelu. rs10503562 koji se nalazi u međugenskoj regiji kromosoma 8 na poziciji 8p22 najbliži je pseudogenu za ribosomalni protein L32 (RPL32P19), a nominalno je

značajan, s padajućim trendom značajnosti, za modele FAT1, FAT2 i FAT3. rs10756104 nalazi se na p kraku kromosoma 9, nizvodno od gena PTPRD koji kodira za receptor D tirozinske fosfataze. Tirozinske fosfataze su signalne molekule uključene u mnoge stanične procese, uključujući rast i diferencijaciju, mitotički ciklus kao i onkogeni transformaciju. Studije na animalnim modelima govore u prilog mogućoj ulozi gena sličnih PTPRD u poticanju rasta neurita (dendrita i aksona) kao i u regulaciji smjera rasta aksona, dok studije na ljudima upućuju na ulogu gena PTPRD u supresiji tumora. rs2113294 nominalno je značajan samo za model FAT1, a nalazi se u genu CDH13 koji kodira za protein kadherin 13. Kadherin 13 je negativni regulator rasta aksona tijekom diferencijacije neurona, sudjeluje i u zaštiti vaskularnih endotelnih stanica od apoptoze uzrokovane oksidativnim stresom, a studije upućuju i na njegovu zaštitnu ulogu u aterosklerozi. CDH13 je hipermetiliran u mnogim vrstama zloćudnih tumora. Polimorfizam koji slijedi po značajnosti, rs650258, marginalno je značajan samo za rezidual modela FAT1, nalazi se između već opisanih gena CD6 i CD5. Polimorfizam rs795887, nominalno značajan za modele FAT1, FAT2, FAT3, nalazi se u intronskoj regiji gena ACSL3 koji kodira za jednu od acil-CoA sintetaza masnih kiselina dugog lanca koje imaju važnu ulogu u biosintezi lipida i degradaciji masnih kiselina. Ovaj izozim najjače je eksprimiran u mozgu. Polimorfizam rs4808521 nominalno je značajan samo za model FAT1. Nalazi se u intronskoj regiji gena TMEM38A koji kodira za transmembranski protein poznat kao TRIC-A. TRIC kanali imaju važnu ulogu u transportu  $Ca^{2+}$ . Polimorfizam rs12340663 nalazi se u međugenskoj regiji kromosoma 9 u blizini nekoliko tumor supresorskih gena, od kojih mu je najbliži tumor supresor kandidat 1. Nominalno je značajan za modele FAT1 i FAT2. Polimorfizam rs7303237 pokazao se nominalno značajan samo za FAT2, a nalazi se u intronskoj regiji gena CCDC60 čija funkcija je slabo poznata, dok je rs1327804 povezan s FAT2 i FAT3 modelom nekoliko stotina kilobaza udaljen od svih okolnih gena te je također vrlo teško donijeti zaključak o njegovoj povezanosti s regijom genoma sa znanom funkcijom. Već opisani polimorfizmi rs2113294, rs650258 i rs4808521 nisu marginalno značajni niti za jedan model osim FAT1. Kako FAT1 ne uključuje faktorske skorove prehrane i pušački status kao prediktore, ovaj rezultat upućuje na njihovu moguću interakciju s ova tri polimorfizma. S druge strane, rs4968839 nije nominalno značajan samo za FAT2 model koji se izdvaja od ostalih modela po tome što su u njemu prediktori samo spol i faktorski skor 1. U polimorfizme koji su izgubili marginalnu značajnost kako su u regresijske modele dodavani prediktori prehrane i pušačkog statusa spadaju još: rs2633254, rs10503562, rs795887, rs10756104, rs8099172 i rs12340663, što također upućuje na to da ovi polimorfizmi utječu na udio masti u tijelu tek kroz interakciju s

navedenim varijablama. Za razliku od njih polimorfizmi rs929809, rs2842329, rs2302134, rs9612740 postali su marginalno značajni tek kad su u modele uključeni faktori prehrane, a rs4968838 tek kad je uključen i pušački status, što ukazuje na to kako za ove polimorfizme okolišni faktori otežavaju detekciju genetičkog doprinosa. Kako niti jedan polimorfizam nije statistički značajan niti za jedan od navedenih regresijskih modela, moguće je da su svi opisani nalazi lažno pozitivni rezultati.

Uz cjelogenomsku asocijacijsku analizu za postotak masti u tijelu takva je analiza provedena i za indeks tjelesne mase, a statistički značajan te marginalno značajni rezultati do razine značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$  prikazani su u Tablici 4.17. Pseudoheritabilnosti iznosi 33% što je znatno niže od pseudoheritabilnosti procijenjene za udio masti u tijelu. Jedan polimorfizam, rs4954723, statistički je značajno povezan, a polimorfizam rs9636230 vrlo blizu statističkoj značajnosti za ispitivani pokazatelj pretilosti. Navedeni polimorfizmi nalazi se nizvodno od gena NXP2 koji se nalazi u genskoj regiji 2q22.1, a kodira za protein neureksin 2 eksprimiran u mozgu i bubrezima čija funkcija nije sasvim poznata. Pretpostavlja se da se radi o neuropeptidu koji ima ulogu signalne molekule i veže se na  $\alpha$ -neureksine.  $\alpha$ -neureksini su velika skupina proteina koji u živčanom sustavu kralješnjaka imaju važnu ulogu u adheziji stanica a ujedno su i receptori za mnoge druge molekule. Mutacije i disrupcije gena koji kodiraju za  $\alpha$ -neureksine pronađene su u različitim neurološkim poremećajima, kao što su autizam, epilepsija i mentalna retardacija. Među nominalno značajnim polimorfizmima, još tri, rs4377275, rs10200922 i rs4347759, nalaze se u genskoj regiji ili nizvodno od gena NXP2. Polimorfizam rs2633254, sljedeći po statističkoj značajnosti nakon najznačajnijih rs4954723 i rs9636230, nalazi se u genu DIS3L2, a pokazao se kao marginalno značajan i za postotak masti u tijelu, kao i polimorfizmi rs175102, rs2113294, rs11230563, rs10756104 i rs9465187. Polimorfizam rs1884480 nalazi se na položaju 6q26 u intronskoj regiji gena AGPAT4 koji kodira za protein 1-acilglicerol-3-fosfat O-aciltransferazu, integralni membranski protein uključen u *de novo* biosintezu fosfolipida. Polimorfizam rs2214157 nalazi se u međugenskoj regiji na položaju 7q31, a u njegovoj neposrednoj blizini ne nalaze se kodirajući dijelovi genoma. Polimorfizam rs547448 nalazi se u kromosomskoj regiji 6p24.2 u genu TMEM170B koji kodira za transmembranski protein 170B čija funkcija nije poznata. Polimorfizam rs997810 nalazi se nizvodno od gena PTPRD, kao i rs10756104. Polimorfizam rs10503278 nalazi se u intronskoj regiji gena CSMD1 lociranog na 8p23.2. CSMD1 je potencijalni tumor supresor gen i doveden je u vezu s nekoliko vrsta zloćudnih tumora, prvenstveno karcinoma, pri čemu su genske mutacije ili disrupcije, kao i prestanak ekspresije ovog gena kod tumora povezane s

lošijom prognozom te agresivnijim tijekom bolesti. Polimorfizam rs948562 nalazi se u intronskoj regiji gena ZFP91 čiji produkt sudjeluje u regulaciji NF- $\kappa$ B puta u signalizaciji putem  $\beta$ -limfotoksin receptora. NF- $\kappa$ B spada u brzo djelujuće primarne transkripcijske faktore i ima važnu ulogu u imunološkom odgovoru. Studije na animalnim modelima upućuju i na njegovu ulogu u učenju i pamćenju kroz modulaciju sinaptičke plastičnosti i regulaciju rasta dendrita. Kako ovaj transkripcijski faktor potiče transkripciju gena uključenih u regulaciju proliferacije stanica i apoptozu te mnogih gena uključenih u upalne procese, istražuje se kao moguća meta lijekova protiv zloćudnih tumora, a također se ispituje njegova uloga u kroničnim upalnim bolestima.

Kako bi se ispitao utjecaj okolišnih čimbenika na indeks tjelesne mase te omogućila usporedba s njihovim utjecajem na udio masti u tijelu, provedena je linearna regresija za indeks tjelesne mase kao nezavisnu varijablu, a regresijski model uključivao je iste varijable kao i onaj za udio masti u tijelu (spol, dob, razinu tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status i sve individualne faktorske skorove dobivene faktorskom analizom prehrane). Rezultati analize prikazani su u Tablici 4.18. Ukupni model je značajan ( $p \leq 0,001$ ), a objašnjava još niži udio ukupne varijance, 9,1%. Značajni prediktori bili su faktorski skorovi prehrane za faktore 1, 9, 17, 18 i 19 te pušački status po kategorijama, dok spol i dob, iznenađujuće, nisu bili značajni prediktori u regresijskom modelu. Činjenicu da dob nije bila značajan prediktor možemo djelomično objasniti relativno visokom dobi ispitanika, medijan dobi za muškarce je 55,5 godina, a za žene 57 godina.

U svrhu istraživanja i usporedbe pojedinačnog utjecaja kovarijata u cjelogenomskoj asocijacijskoj studiji, provedene su 4 multivarijatne višestruke regresije (model Enter) za indeks tjelesne mase kao zavisnu varijablu pri čemu je u modelima uzet u obzir jedan ili više prediktora koji su se u inicijalnom, ukupnom modelu pokazali značajni ili marginalno značajni ( $p \leq 0,1$ ). Rezultati su prikazani u Tablicama 4.19. Svi modeli su značajni ( $p \leq 0,001$ ), a objašnjavaju udio varijance između 2,6 i 8%.

Tablica 4.20. prikazuje usporedbu statistički značajnih ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i nominalno (marginalno) značajnih (do  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ ) rezultata cjelogenomske asocijacijske studije za rezidualne indeksa tjelesne mase izračunate regresijskim analizama opisanima u Tablici 4.19. Razlika pseudoheritabilnosti procijenjene za BMI bez korekcije i BMI4 iznosi 4,2%, što je nešto niže od udjela varijance koju opisuje model BMI4, a koja iznosi 8%. Jedan polimorfizam, rs4954723, statistički je značajno povezan s modelima BMI1 ( $p \leq 3,2 \times 10^{-8}$ ) i BMI2 ( $p \leq 6,4 \times 10^{-8}$ ), a za ostale modele predstavlja polimorfizam koji se najviše približio razini statističke značajnosti utvrđenoj Bonferroni korekcijom ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ). Navedeni



polimorfizam nalazi se nizvodno od gena NXPH2, u kojem se nalazi još četiri polimorfizama koji su među nominalno značajnima za sve modele, kao i za BMI bez korekcije, rs9636230, rs4347759, rs10200922 i rs4377275. Velik udio polimorfizama nominalno je značajan za sve modele i preklapa se s polimorfizmima nominalno značajnima za indeks tjelesne mase bez korekcije. Samo jedan polimorfizam marginalno značajan za BMI bez korekcije, rs948562, nije među nominalno značajnima za rezidualne iz regresijskih modela. Trinaest polimorfizama postalo je nominalno značajno tek za rezidualne iz regresijskih modela. Polimorfizam rs2835511 nalazi se u intronskoj regiji gena HLCS koji kodira za enzim koji katalizira vezanje biotina za karboksilaze i histone, a ima važnu ulogu u glukoneogenezi, sintezi masnih kiselina i katabolizmu aminokiselina razgranatog lanca. rs2725200 nalazi se na kromosomu 10, u okviru otvorenom za čitanje (eng. *open reading frame*). Polimorfizam rs1452882, značajan samo za model BMI1, nalazi se u međugenskoj regiji na položaju 6q16.3. Nasuprot njemu, polimorfizam rs3759406 značajan je za sve modele osim modela BMI4, koji se od ostalih regresijskih modela izdvaja po tome što je kao prediktor uključen i pušački status. Nalazi se u genu LETMD1 koji kodira za protein na vanjskoj membrani mitohondrija, a ima potencijalnu ulogu u tumorigenezi kroz negativnu regulaciju p53 tumor supresor gena. Polimorfizam rs719259, nominalno značajan samo za model BMI2, nalazi se nizvodno od već spomenutog gena NXPH2. Polimorfizam rs2648844 nalazi se u međugenskom području na poziciji 8q24.21, u blizini lokusa mikroRNA 1208. Polimorfizmi rs7092652, rs9612740, rs1378608, rs2445199, rs861826 nominalno su značajni tek za modele BMI3 i BMI4 u koje su uključeni svi značajni faktorski skorovi prehrane i pušački status. Polimorfizam rs7092652 nalazi se nizvodno od gena DIP2C eksprimiranog u živčanom sustavu, a koji kodira za protein sličan proteinu vinske mušice koji međudjeluje s transkripcijskim faktorom *disco*. rs9612740 nalazi se uzvodno od gena PIWIL3 u regiji 22q11.23 za čiji proteinski produkt se pretpostavlja da ima ulogu održavanja germinativnih stanica. Polimorfizmi rs1378608 i rs2445199 te rs4256954, marginalno značajan samo za BMI3, nalaze se u regiji 11p15.1, nizvodno od gena MRGPRX3 za koji se smatra da ima funkciju u regulaciji senzornih neurona i modulaciji boli. Polimorfizam rs861826 nalazi se u intronskoj regiji gena PPIL2 smještenom na dugom kraku kromosoma 22. Taj gen spada u obitelj gena ciklofilinskih peptidilprolil izomeraza. Ciklofilini su visoko konzervirani proteini koji su uključeni u proteinsko savijanje, imunosupresiju ciklosporinom A i infekciju HIV-1 virusom. Polimorfizam rs877282, nominalno značajan samo za model BMI4, nalazi se nizvodno od već opisanog gena DIP2C.

Tablica 4.21. prikazuje statistički značajne i nominalno značajne (do  $p = 5 \times 10^{-5}$ ) rezultate cjelogenomske asocijacijske analize za opseg struka. Pseudoheritabilnost iznosi samo 29% te je manja od pseudoheritabilnosti udjela masti u tijelu, ali i od pseudoheritabilnosti indeksa tjelesne mase. Tri polimorfizma, rs4954723, rs9636230 i rs12743401, imaju razinu značajnosti  $p \leq 10^{-7}$ . Polimorfizmi rs4954723 i rs9636230, značajni i za indeks tjelesne mase, nalaze se nizvodno od već opisanog gena NXP2 koji kodira za protein neureksofilin 2, a u tom genu nalaze se i dva polimorfizma s razinom značajnosti  $p \leq 10^{-6}$ , polimorfizmi rs4377275 i rs10200922. Polimorfizam rs12743401, statistički značajan i za udio masti u tijelu, kao i polimorfizmi rs12734338 i rs3881953 nalaze se u genu PPP1R12B koji kodira za regulatornu podjedinicu 12B proteinske fosfataze 1. Na kromosomu Y nalaze se sekvence homologne ovom genu. rs2113294 koji se pokazao kao nominalno značajan za fenotip FAT1, kao i za sve cjelogenomske asocijacijske analize koje su uključivale indeks tjelesne mase, nalazi se u genu CDH13 koji kodira za protein kadherin 13. Polimorfizam rs2633254 nalazi se u genu DIS3L2, a marginalno je značajan i za udio masti u tijelu i indeks tjelesne mase, kao i polimorfizam rs175102 koji se nalazi na položaju 11q13 nizvodno od gena CD6.

Utjecaj dobi, spola te okolišnih čimbenika na opseg struka ispitan je linearnom regresijom jednako kao i za prethodne pokazatelje pretilosti. Kao nezavisne varijable regresijski model uključivao je spol, dob, razinu tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status i sve individualne faktorske skorove dobivene faktorskom analizom prehrane. Rezultati analize prikazani su u Tablici 4.22. Ukupni model je značajan ( $p \leq 0,001$ ), a objašnjava viši udio varijance, 15,6%, nego regresijski modeli udjela masti u tijelu i indeksa tjelesne mase. Ovakav rezultat također je u skladu s nižom procijenjenom pseudoheritabilnošću opsega struka u usporedbi s udjelom masti u tijelu i ITM-om, upućujući na značajniji utjecaj ispitanih okolišnih čimbenika, kao i spola na opseg struka. Značajni prediktori bili su spol, faktorski skorovi prehrane za faktore 1, 8, 9, 13, 17, 18, 19, pušenje, ali i tjelesna aktivnost i socioekonomski status koji se nisu pokazali kao značajni prediktori za udio masti u tijelu i/ili indeks tjelesne mase. Dob ispitanika nije bila značajan prediktor niti u ovom regresijskom modelu.

Radi utvrđivanja utjecaja kovarijata na rezultate cjelogenomske asocijacijske studije opsega struka, provedeno je 5 multivarijatnih višestrukih regresija (model Enter) za opseg struka kao zavisnu varijablu, uz prediktore koji su se u inicijalnom regresijskom modelu pokazali kao značajni ili marginalno značajni ( $p \leq 0,1$ ) kao nezavisne varijable. Rezultati analiza prikazani su u Tablici 4.23. Svi modeli su značajni ( $p \leq 0,001$ ), te kao i modeli za

postotka masti u tijelu i indeks tjelesne mase objašnjavaju nizak postotak varijance: od 2,7% kad je kao nezavisna varijabla uzet samo spol, do 14,8% uz nezavisne varijable spol, faktorske skorove prehrane, aktivnost, pušački i socioekonomski status. Za svaki model izračunat je odgovarajući rezidual koji je bio ulazna fenotipska varijabla u cjelogenomskoj asocijacijskoj analizi.

Tablica 4.24. prikazuje usporedbu statistički značajnih ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i nominalno (marginalno) značajnih (do  $p = 5 \times 10^{-5}$ ) rezultata cjelogenomske asocijacijske studije za rezidualne opsega struka izračunate regresijskim analizama opisanima u Tablici 4.23. Razlika u objašnjenju varijanci između modela STRUK1 i STRUK5 iznosi oko 13%, a razlika u procijenjenoj heritabilnosti nešto je niža te iznosi oko 8%. Ovakav rezultat ukazuje na moguću složeniju vezu između okolišnih i genetičkih čimbenika koji utječu na opseg struka nego što se pokazalo za indeks tjelesne mase ili udio masti u tijelu. Polimorfizmi rs12743401, rs12734338 i rs3881953 koji se nalaze u genu PPP1R12B, a čija se statistička značajnost izgubila u cjelogenomskoj asocijacijskoj analizi udjela masti u tijelu kada je u obzir uzet spol kao kovarijat, također su izgubili nominalnu značajnost nađenu za opseg struka bez korekcije kada je u cjelogenomskim asocijacijskim analizama opseg struka korigiran za spol. Jedan polimorfizam, rs4954723 statistički je značajno povezan s opsegom struka i svim modelima osim STRUK5 gdje je marginalno značajan. Taj polimorfizam, kao i nominalno značajni polimorfizmi rs9636230, rs10200922, rs4377275 značajni za sve modele, polimorfizam rs4347759 koji nije značajan samo za model STRUK4 kao i rs719259 značajan za modele STRUK2 i STRUK3 nalaze se unutar ili nizvodno od već opisanog gena NXPH2. Polimorfizam rs2113294 marginalno je značajan za sve modele, a nalazi se u također već opisanom genu CDH13, kao i polimorfizam rs2633254 marginalno značajan za modele STRUK1 i STRUK2 koji se nalazi u genu DIS3L2. Čak 25 polimorfizama postalo je nominalno značajno tek za korigirane vrijednosti opsega struka. Među njima je, osim već navedenog rs719259, šest polimorfizama koji su ranije opisani: rs8099172, rs4968839, rs175102, rs2648844, rs2725200 i rs929809, dok je preostalih 19 polimorfizama specifično za opseg struka. To su: rs2047588, rs2921256, rs6747985, rs1470833, rs13111221, rs17097793, rs11576942, rs6080106, rs2862712, rs1789597, rs10512997, rs7910476, rs10513268, rs11661443, rs6688669, rs11854525, rs2050664, rs1077411, rs33071. Polimorfizam rs2047588 nalazi se na poziciji 5q13.2 u intronskoj regiji gena MRPS27 koji kodira za mitohondrijski ribosomalni protein S27 koji je dio 28S podjedinice ribosoma, a pretpostavlja se da međudjeluje s DAP3 proteinom (eng. *death associated protein 3*) te da zajedno sudjeluju u apoptotičkim putevima koje iniciraju TNF- $\alpha$ , Fas ligand i  $\gamma$ -interferon.

Polimorfizam rs2921256 nalazi se u međugenskoj regiji na kromosomu 3. Polimorfizam rs6747985 nalazi se na poziciji 2q13 u genu TTL koji kodira za tirozinsku ligazu uključenu u posttranslacijsku modifikaciju  $\alpha$ -tubulina, proteina koji zajedno s  $\beta$ -tubulinom stvara proteinski dimer koji predstavlja građevnu jedinicu mikrotubula. Mikrotubuli imaju važnu ulogu u formiranju citoskeleta koji, osim iznimno značajne funkcije u održavanju integriteta stanice i njenoj diobi, također može utjecati i na gensku ekspresiju. Depolimerizacija mikrotubula, čiji važan korak predstavlja detirozinacija  $\alpha$ -tubulina u koju je uključena tubulinska tirozinska ligaza, aktivira transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B i na taj način potiče ekspresiju gena ovisnu o NF- $\kappa$ B signalnom putu. Kao što je ranije opisano, NF- $\kappa$ B je primarni transkripcijski faktor bitan za mnoge biološke funkcije - od imunološkog odgovora i sinaptičke plastičnosti pa sve do proliferacije stanica i apoptoze. Promjene u citoskeletu također imaju snažan utjecaj na ekspresiju faktora rasta vezivnog tkiva, dodatno naglašavajući ulogu mikrotubula u tumorigenezi. Polimorfizam rs1470833 nalazi se u međugenskom području na poziciji 15q23, kao i polimorfizam rs1311221 koji se nalazi na kromosomu 4. Polimorfizam rs17097793 nalazi se na položaju 10q26.13, također izvan određenog gena, a najbliži kodirajući dio genoma je gen PRLHR koji kodira za receptor prolaktin otpuštajućeg hormona. Polimorfizam rs11576942 nalazi se u intronskoj regiji gena RAP1A, na poziciji 1p13.3. RAP1A kodira za protein koji spada u obitelj RAS vezanih proteina. Ovaj protein na način kompetitivan proteinu RAS međudjeluje s GAPs (eng. *GTPase activating proteins*), važnima za aktivaciju i deaktivaciju proteina RAS, te s proteinom RAF koji je zajedno s RAS dio MAP/ERK signalnog puta, radi čega je djelovanje RAP1A je suprotno djelovanju proteina RAS. MAP/ERK signalni put važan je za rast i diferencijaciju stanica, a njegova disregulacija, kao npr. trajna aktivacija RAS onkogen, česta je u različitim vrstama tumora. Supstance koje inhibiraju pojedine proteine u ovom signalnom putu aktivno se istražuju kao potencijalna terapijska sredstva za liječenje zloćudnih bolesti. Polimorfizam rs6080106 nalazi se u intronskoj regiji gena MACROD2, poznatog i kao C20orf133, koji se nalazi na poziciji 20p12.1, čija funkcija nije sasvim poznata. Disrupcije u ovom genu povezane su s autizmom te s kongenitalnim Kabuki sindromom kojeg između ostalog karakterizira mentalna retardacija. Polimorfizmi rs2862712 i rs1789597 nalaze se na poziciji 18q21.2 u kodirajućoj regiji FLJ45743 čija funkcija nije poznata. Polimorfizam rs10512997 nalazi se u genu ITGA1, na položaju 5q11.2. Ovaj gen kodira za  $\alpha$  podjedinicu integrinskog receptora, protein koji kao heterodimer s  $\beta$  podjedinicom čini kolagenski i lamininski receptor na površini stanice, a uključen je u adheziju stanica te ima moguću ulogu u upali i stvaranju suviška vezivnog tkiva (fibroza).

rs7910476 nalazi se na kromosomu 10 u okviru otvorenom za čitanje pod nazivom C10orf128. Polimorfizam rs10513268 nalazi se u međugenskoj regiji na položaju 3q24, a u njegovoj blizini ne nalaze se kodirajuće regije s jasno poznatom funkcijom. Polimorfizam rs11661443 nalazi se na poziciji 18p11.31 u intronskoj regiji gena DLGAP1. Uloga proteinskog produkta nije dobro istražena, ali pretpostavlja se da utječe na post-sinaptičku gustoću neurona. Polimorfizam rs6688669 nalazi se na poziciji 1q43, u genu CHRM3 koji kodira za muskarinski kolinergički receptor 3. Ovaj receptor eksprimiran je u hipotalamusu, dorzalnog vagusnog kompleksu i drugim dijelovima mozga koji reguliraju inzulinsku homeostazu, a također su visoko eksprimirani na  $\beta$  stanicama gušterače gdje kroz modulaciju sekrecije inzulina imaju važnu ulogu u homeostazi glukoze. Muskarinski kolinergički receptor 3 također kontrolira kontrakcije glatkih mišića, a njegova stimulacija acetilkolinom uzrokuje sekreciju u endokrinim i egzokrinim žlijezdama. Polimorfizmi rs11854525 i rs2050664 nalaze se u međugenskim regijama na kromosomima 15 i 1. Polimorfizam rs1077411 nalazi se u lokusu za mikroRNA MIR337 koja je kao i ostale miRNA sudjeluje u post-translacijskoj regulaciji genske ekspresije utječući na stabilnost i translaciju mRNA. Polimorfizam rs33071 nalazi se na položaju 5q23.1 uzvodno od gena SEMA6A koji kodira za transmembransku i citoplazmatsku podjedinicu semaforina 6, proteina koji je tijekom razvoja eksprimiran u živčanom tkivu i nužan je za pravilan razvoj veza između talamusa i korteksa.

U Tablici 4.25. prikazana je usporedba nominalno i statistički značajnih asocijacija za sve testirane fenotipove: udio masti u tijelu, indeks tjelesne mase i opseg struka, kao i za rezidualne navedenih fenotipova izračunatim pomoću regresijskih analiza. Rezultati su prikazani prema položaju u genomu te je radi preglednosti naznačena samo razina značajnosti. Na temelju ovakve usporedbe vidljivo je kako se, izuzev polimorfizama rs2633254 i rs175102, nominalno ili statistički značajni polimorfizmi ne podudaraju u sva tri fenotipa i njihovih reziduala, nego uglavnom postoji podudaranje između dva fenotipa. Polimorfizam rs2633254 nalazi se u genu DIS3L2 čiji je proteinski produkt ključan za pravilno odvijanje mitoze, a djeluje i kao negativan regulator proliferacije stanica, dok se polimorfizam rs175102 nalazi nizvodno od gena CD6 koji kodira za membranski protein snažno eksprimiran na T-limfocitima. Protein CD6 ma važnu ulogu u očuvanju aktivacije T-limfocita, a varijacije u genu koji ga kodira pokazuju moguću povezanost sa sklonošću za oboljevanje od multiple skleroze. Najistaknutije podudaranje rezultata između dva fenotipa je upravo asocijacija jedinog statistički značajnog rezultata studije, polimorfizma u regiji

NXPH2 sa indeksom tjelesne mase i opsegom struka te njihovim rezidualima dobivenim regresijskim analizama.

Tablice 4.26., 4.27. i 4.28 prikazuju literaturne podatke cjelogenomskih asocijacijskih studija za postotak masti u tijelu (utvrđen ili pomoću bioelektrične impedancije ili pomoću apsorpcijskog mjerenja dvostrukom energijom rendgenskih zraka, eng. *dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA), indeks tjelesne mase i opseg struka. Za postotak masti u tijelu prikazani su samo rezultati na razini značajnosti najčešće korištenoj u cjelogenomskim asocijacijskim studijama,  $p \leq 5 \times 10^{-8}$ , jer su u samo ti podaci navedeni u rezultatima studije, dok su za indeks tjelesne mase i opseg struka preuzeti podaci iz baze podataka NHGRI GWAS Catalog, uz dodatnu provjeru u drugim bazama literaturnih podataka te su prikazani rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Od ukupno 163 polimorfizma, čak 140 je statistički ili nominalno značajno samo u jednoj od navedenih studija i nisu se pokazali kao značajni u drugim studijama, bez obzira što je većina navedenih rezultata potvrđena u replikacijskim analizama. Kao što se može vidjeti usporedbom rezultata prikazanih u Tablici 4.25. s onima u Tablicama 4.26, 4.27 i 4.28., niti jedan od prethodno nađenih asocijacijskih signala nije repliciran u ovoj studiji.

Tablice 4.1. Deskriptivna statistika za dob, antropometrijske pokazatelje pretilosti i standardizirani pušački staž (pack-year). Razlike u srednjim vrijednostima testirane su t-testom. Statistički značajne razlike ( $p \leq 0,05$ ) otisnute su masnim slovima.

	muškarci (N=402)			žene (N= 558)			t (df = 958)	p
	srednja vrijednost $\pm$ SD	medijan	raspon	srednja vrijednost $\pm$ SD	medijan	raspon		
dob (godine)	55,46 $\pm$ 15,78	55,5	18 - 88	56,97 $\pm$ 15,55	57	18 - 93	-1,479	0,139
impedancija ( $\Omega$ )	450,01 $\pm$ 52,17	447,48	291,16 - 647,84	547,4 $\pm$ 69,27	546,77	347,63 - 773,57	-24,082	<b><math>\leq 0,001</math></b>
postotak masti u tijelu (%)	0,22 $\pm$ 0,07	0,22	0,03 – 0,51	0,26 $\pm$ 0,08	0,25	0,05 – 0,54	-6,807	<b><math>\leq 0,001</math></b>
indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,44 $\pm$ 3,69	27,43	18,36 - 40,69	27,26 $\pm$ 2,64	26,77	17,01 - 52,02	0,689	0,491
kožni nabor bicepsa (0,1 mm)	123,62 $\pm$ 78,92	102	11 – 410	214,92 $\pm$ 118,84	202	27 – 543	-14,214	<b><math>\leq 0,001</math></b>
kožni nabor tricepsa (0,1 mm)	122,32 $\pm$ 57,04	108	38 – 332	262,36 $\pm$ 91,83	251	10 – 574	-28,912	<b><math>\leq 0,001</math></b>
subskapularni kožni nabor (0,1 mm)	225,92 $\pm$ 93,04	210	38 – 603	239,93 $\pm$ 101,69	226	64 – 750	-2,203	<b>0,028</b>
suprailijačni kožni nabor (0,1 mm)	348,58 $\pm$ 146,45	348	30 – 772	353,53 $\pm$ 150,54	360	32 – 971	-0,505	0,613
abdominalni kožni nabor (0,1 mm)	371,22 $\pm$ 164,66	362	60 – 910	415,77 $\pm$ 178,24	400	56 – 910	-3,926	<b><math>\leq 0,001</math></b>
suma kožnih nabora (0,1 mm)	1191,66 $\pm$ 440,89	1154	262 – 2688	1485,40 $\pm$ 527,25	1504	338 – 3115	-9,323	<b><math>\leq 0,001</math></b>
opseg struka (mm)	981,33 $\pm$ 99,18	981,50	724 – 1331	943,15 $\pm$ 127,72	951	655 – 1474	5,183	<b><math>\leq 0,001</math></b>
omjer opsega struka i bokova	0,97 $\pm$ 0,06	0,97	0,79 - 1,24	0,91 $\pm$ 0,09	0,91	0,61 - 1,19	11,983	<b><math>\leq 0,001</math></b>
pušački staž (pack-year)	27,52 $\pm$ 33,43	19,75	0 - 240	9,36 $\pm$ 17,87	0	0 - 200	9,917	<b><math>\leq 0,001</math></b>

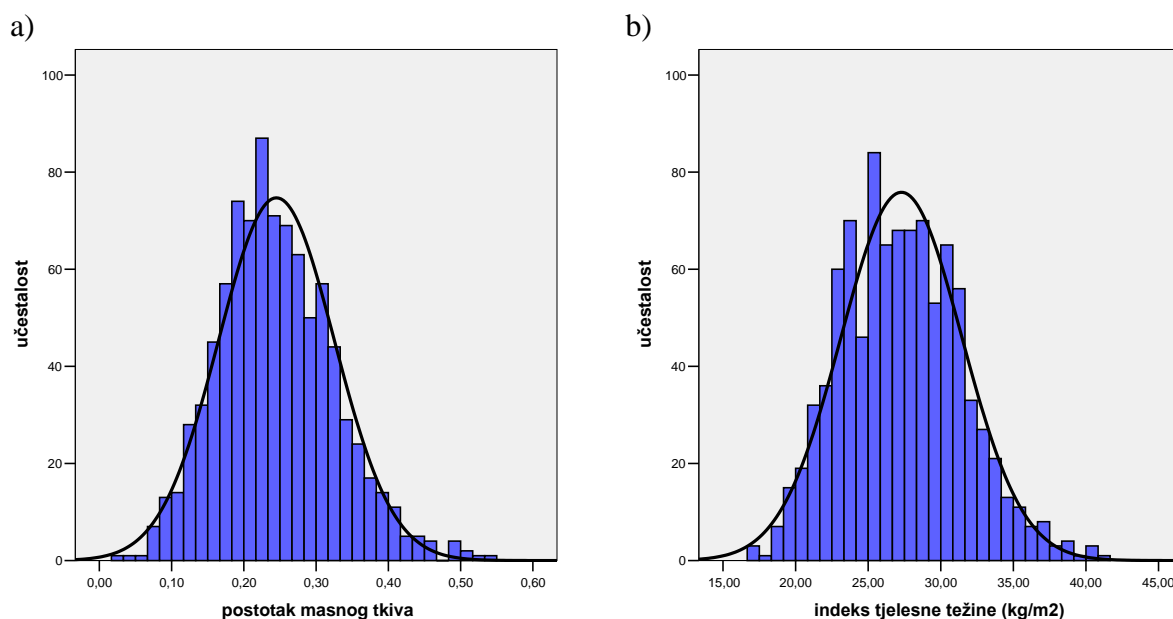
Tablica 4.2. Usporedba antropometrijskih pokazatelja pretilosti i standardiziranog pušačkog staža (pack-year) između dviju dobnih skupina muškaraca. Dobne skupine su definirane na temelju medijana: mlađu skupinu čine muškarci dobi 18 - 55,5 godina, a stariju muškarci dobi 55,6 - 88 godina starosti. Razlike u srednjim vrijednostima testirane su t-testom.

	muškarci - mlađa skupina (N=201)		muškarci - starija skupina (N=201)		t (df = 400)	p
	srednja vrijednost ± SD	raspon	srednja vrijednost ± SD	raspon		
dob (godine)	42,52 ± 10,22	18-55,5	68,40 ± 7,65	55,6 - 88		
impedancija (Ω)	447,93 ± 55,14	291,16 - 647,84	452,17 ± 48,95	339,30 - 639,03	-0,791	0,430
postotak masti u tijelu (%)	0,22 ± 0,07	0,03 – 0,49	0,23 ± 0,08	0,07 – 0,51	-1,246	0,214
indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	27,30 ± 3,76	18,36 - 40,07	27,58 ± 3,62	19,39 - 40,69	-0,757	0,450
kožni nabor bicepsa (0,1 mm)	118,57 ± 76,12	11 - 410	128,64 ± 81,50	14 - 399	-1,275	0,203
kožni nabor tricepsa (0,1 mm)	118,26 ± 51,14	42 - 302	126,37 ± 62,23	38 - 332	-1,422	0,156
subskapularni kožni nabor (0,1 mm)	221,40 ± 89,15	58 - 490	230,42 ± 96,77	38 - 603	-0,967	0,334
suprailijačni kožni nabor (0,1 mm)	353,45 ± 145,98	30 - 772	343,75 ± 147,13	64 - 733	0,661	0,509
abdominalni kožni nabor (0,1 mm)	372,06 ± 175,06	66 - 910	370,39 ± 154,04	60 - 738	0,101	0,920
suma kožnih nabora (0,1 mm)	1183,73 ± 434,61	285 - 2505	1199,56 ± 448,00	262 - 2688	-0,358	0,720
opseg struka (mm)	976,11 ± 97,02	724 - 1237	986,54 ± 101,26	767 - 1331	-1,049	0,295
omjer opsega struka i bokova	0,96 ± 0,06	0,79 - 1,14	0,97 ± 0,07	0,82 - 1,24	-1,661	0,097
pušački staž (pack-year)	28,27 ± 36,52	0 - 207	26,77 ± 30,10	0 - 240	0,449	0,654



Tablica 4.3. Usporedba antropometrijskih pokazatelja pretilosti i standardiziranog pušačkog staža (pack-year) između dviju dobnih skupina žena. Dobne skupine su definirane na temelju medijana: mlađu skupinu čine žene dobi 18 – 57,4 godina, a stariju žene dobi 57,5 - 93 godine starosti. Razlike u srednjim vrijednostima testirane su t-testom. Statistički značajne razlike ( $p \leq 0,05$ ) otisnute su masnim slovima.

	žene - mlađa skupina (N=279)		žene - starija skupina (N=279)		t	p
	srednja vrijednost $\pm$ SD	raspon	srednja vrijednost $\pm$ SD	raspon		
dob (godine)	43,90 $\pm$ 9,58	18 – 57,4	70,04 $\pm$ 7,06	57,5 - 93		
impedancija ( $\Omega$ )	547,96 $\pm$ 69,94	356,17 - 773,57	546,84 $\pm$ 68,72	347,63 - 767,20	0,183	0,855
postotak masti u tijelu (%)	0,26 $\pm$ 0,08	0,05 – 0,54	0,26 $\pm$ 0,08	0,09 – 0,53	-0,639	0,523
indeks tjelesne mase ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27,10 $\pm$ 4,70	18,08 - 43,60	27,42 $\pm$ 4,58	17,01 - 52,02	-0,809	0,419
kožni nabor bicepsa (0,1 mm)	206,79 $\pm$ 119,10	35 - 542	223,20 $\pm$ 118,21	27 - 543	-1,623	0,105
kožni nabor tricepsa (0,1 mm)	260,63 $\pm$ 91,57	85 - 560	264,12 $\pm$ 92,23	10 - 574	-0,446	0,656
subskapularni kožni nabor (0,1 mm)	236,48 $\pm$ 106,90	64 - 750	243,42 $\pm$ 96,21	73 - 638	-0,801	0,424
suprailijačni kožni nabor (0,1 mm)	349,97 $\pm$ 157,40	32 - 971	357,13 $\pm$ 143,45	76 - 778	-0,558	0,577
abdominalni kožni nabor (0,1 mm)	411,99 $\pm$ 182,99	56 - 881	419,61 $\pm$ 173,53	90 - 910	-0,502	0,616
suma kožnih nabora (0,1 mm)	1466,34 $\pm$ 544,79	338 - 3115	1504,74 $\pm$ 509,11	410 - 2941	-0,854	0,394
opseg struka (mm)	937,76 $\pm$ 128,93	683 - 1370	948,62 $\pm$ 126,48	655 - 1474	-0,999	0,318
omjer opsega struka i bokova	0,90 $\pm$ 0,09	0,61 - 1,19	0,92 $\pm$ 0,09	0,68 - 1,18	-2,279	<b>0,022</b>
broj kutija cigareta kroz godine	10,42 $\pm$ 19,76	0 - 200	8,31 $\pm$ 15,71	0 - 104	1,401	0,162



Slika 4.1. Razdioba a) postotka masti u tijelu procijenjenog pomoću bioelektrične impedancije i b) indeksa tjelesne mase u ukupnom uzorku. Crnom linijom prikazana je krivulja normalne razdiobe.

Tablica 4.4. Pokazatelji razdiobe uzorka za postotak masti u tijelu procijenjen pomoću bioelektrične impedancije i za indeks tjelesne mase. Normalnost distribucije testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Statistički značajno odstupanje od normalne distribucije ( $p < 0,05$ ) otisnuto je masnim slovima.

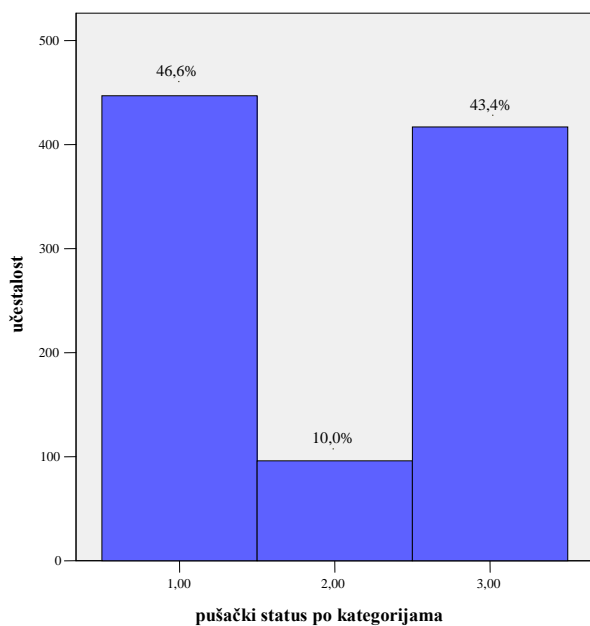
	koeficijent asimetričnosti uzorka ( <i>skewness</i> )	standardna pogreška koeficijenta asimetričnosti uzorka	koeficijent zaobljenosti uzorka ( <i>kurtosis</i> )	standardna pogreška koeficijenta zaobljenosti uzorka	Shapiro- Wilk-ov test	df	p
postotak masnog tkiva	0,421	0,081	0,327	0,163	0,990	901	<b>≤0,001</b>
indeks tjelesne mase	0,326	0,079	-0,051	0,159	0,992	950	<b>≤0,001</b>

Tablica 4.5. Korelacijska matrica antropometrijskih pokazatelja pretilosti u uzorku muškaraca. Masnim slovima označena je korelacija koja nije statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

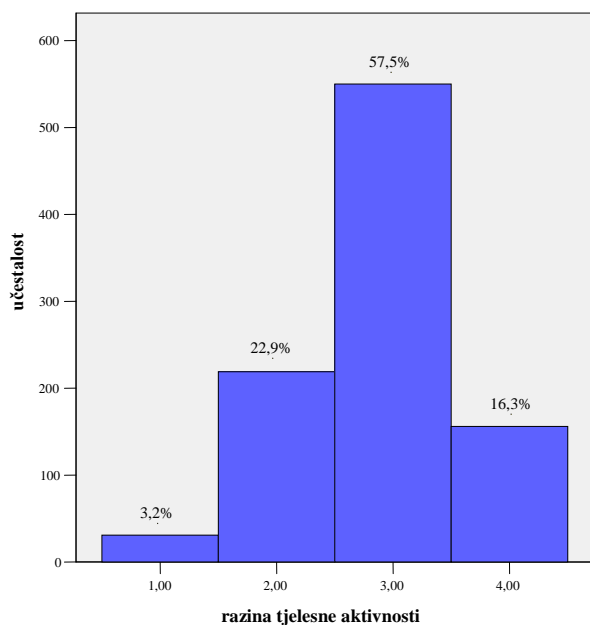
	postotak masti u tijelu	indeks tjelesne mase	kn bicepsa	kn tricepsa	subscapularni kn	suprailijačni kn	abdominalni kn	suma kožnih nabora	opseg struka	WHR
postotak masti u tijelu	1									
indeks tjelesne mase	0,863	1								
kn bicepsa	0,452	0,355	1							
kn tricepsa	0,492	0,374	0,658	1						
subscapularni kn	0,657	0,596	0,652	0,526	1					
suprailijačni kn	0,621	0,579	0,535	0,486	0,698	1				
abdominalni kn	0,680	0,672	0,383	0,457	0,548	0,659	1			
suma kožnih nabora	0,746	0,681	0,722	0,690	0,832	0,884	0,836	1		
opseg struka	0,874	0,892	0,278	0,364	0,532	0,534	0,693	0,645	1	
WHR	0,548	0,622	<b>0,071</b>	0,115	0,293	0,274	0,436	0,343	0,786	1

Tablica 4.6. Korelacijska matrica antropometrijskih pokazatelja pretilosti u uzorku žena. Sve korelacije su statistički značajne ( $p \leq 0,05$ ).

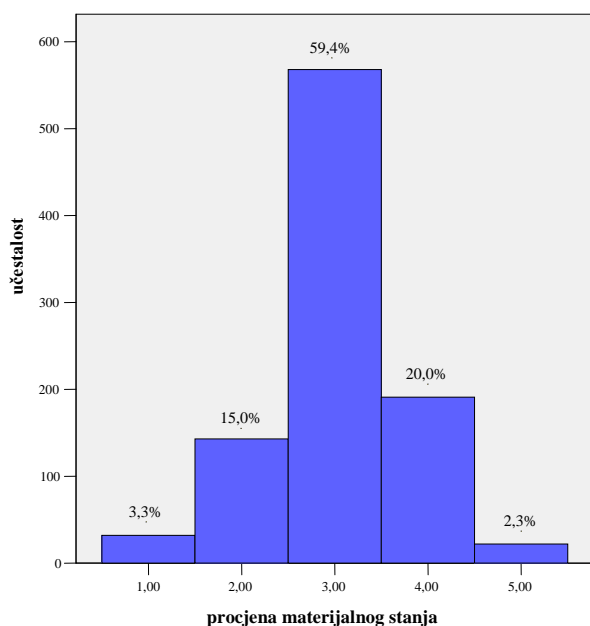
	postotak masti u tijelu	indeks tjelesne mase	kn bicepsa	kn tricepsa	subscapularni kn	suprailijačni kn	abdominalni kn	suma kožnih nabora	opseg struka	WHR
postotak masti u tijelu	1									
indeks tjelesne mase	0,895	1								
kn bicepsa	0,470	0,405	1							
kn tricepsa	0,622	0,593	0,709	1						
subscapularni kn	0,612	0,605	0,666	0,613	1					
suprailijačni kn	0,643	0,604	0,610	0,585	0,712	1				
abdominalni kn	0,704	0,717	0,377	0,548	0,557	0,641	1			
suma kožnih nabora	0,753	0,725	0,779	0,804	0,841	0,877	0,807	1		
opseg struka	0,826	0,864	0,330	0,485	0,544	0,509	0,735	0,656	1	
WHR	0,444	0,498	0,102	0,155	0,302	0,185	0,517	0,335	0,766	1



Slika 4.2. Razdioba uzorka prema kategorijama pušačkog statusa: 1 = pušač, 2 = bivši pušač (1 mjesec - 5 godina nepušenja), 3 = nepušač ( $\geq 5$  godina nepušenja). Iznad stupaca su naznačeni udjeli pojedine kategorije pušačkog statusa u ukupnom uzorku.



Slika 4.3. Razdioba uzorka prema kategorijama svakodnevne razine tjelesne aktivnosti: 1 = sjedeća, 2 = laka, 3 = umjerena, 4 = teška tjelesna aktivnost. Iznad stupaca su naznačeni udjeli pojedine kategorije razine tjelesne aktivnosti u ukupnom uzorku.



Slika 4.4. Razdioba uzorka prema kategorijama samoprocijenjenog materijalnog stanja: 1 = mnogo je lošije od drugih, 2 = nešto je lošije od drugih, 3 = isto je kao kod drugih, 4 = nešto je bolje od drugih, 5 = mnogo je bolje od drugih. Iznad stupaca su naznačeni udjeli pojedine kategorije materijalnog stanja u ukupnom uzorku.

Tablica 4.7. Učestalost korištenja pojedinih vrsta masnoće za pripremu obroka.

masnoća za pripremu obroka	učestalost korištenja (%)		
	uvijek	ponekad	nikad
biljno ulje	63,1	34,5	2,4
maslinovo ulje	57,7	40,1	2,2
maslac	3,1	39,2	57,7
mast	0,4	13,7	85,9
bez masnoće	4,2	0	95,8

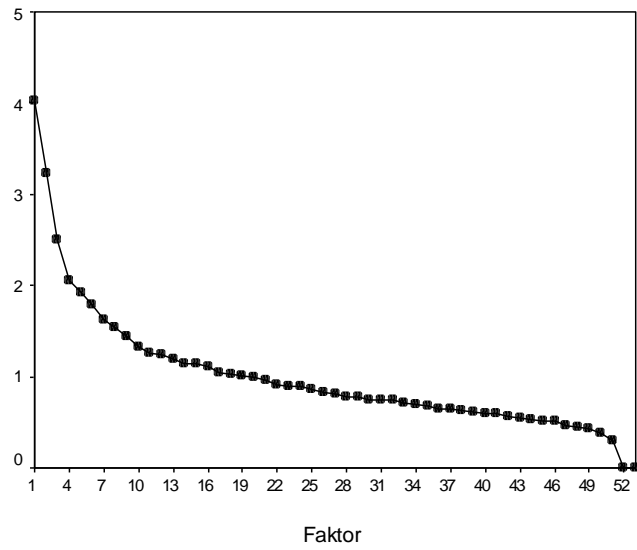
Tablica 4.8. Učestalost tjedne konzumacije pojedinih namirnica.

namirnica	učestalost tjedne konzumacije (%)			
	svaki dan	2-3 puta tjedno	1 puta tjedno	rijetko ili nikada
mlijeko	60,9	10,4	3,6	25,0
jogurt, AB kultura, kefir	28,3	24,0	8,2	39,5
vrhnje	0,4	5,1	7,6	86,9
svježi sir	5,7	16,3	15,9	62,1
topljeni sir	7,5	12,2	13,5	71,6
tvrdi sir	11,6	32,5	17,8	38,1
svinjetina	0,3	5,3	14,8	79,6
govedina	0,9	24,6	25,9	48,5
teletina	0,8	32,1	31,9	35,2
janjetina	0,1	4,9	11,8	83,2
slanina, čvarci	0,6	5,5	9,4	84,5
hrenovke, kobasice	0,6	9,4	21,9	68,1
salame	9,6	18,1	17,4	54,9
mesne konzerve	0,8	7,9	12,0	79,3
piletina	2,7	57,5	27,9	11,9
patka, puretina	0,4	6,6	14,7	78,3
bijela riba	5,1	42,3	31,1	21,5
plava riba	3,2	39,5	32,9	24,4
plodovi mora (školjke, rakovi)	0,4	2,9	10,7	85,9
lignje, hobotnica	0,3	6,5	27,8	65,4
sušena riba, slane srdele	0,6	3,9	12,7	82,8
riblje prerađevine	0,2	2,8	10,9	86,0
jaja	2,9	29,6	26,7	40,8
lisnato povrće (salata, kelj, špinat, blitva)	34,5	47,7	12,7	5,1
korjenasto povrće (mrkva, cikla, mladi luk)	18,0	42,8	22,8	16,3
cvjetasto povrće (brokula, cvjetača)	4,3	25,6	31,3	38,9
plodasto povrće (patlidžan, rajčica)	21,1	40,5	20,2	18,1
leguminoze (grah, grašak, soja, bob)	3,4	28,8	44,0	23,9
krumpir	32,1	54,5	8,5	4,9
svježe voće	59,1	21,3	9,4	10,3
orasi i orašasti proizvodi	2,5	5,0	12,9	79,6
voćni kompoti	0,5	5,3	10,2	84,0
sušeno voće	0,9	1,8	4,9	92,4
bijeli kruh i peciva	70,2	8,4	4,0	17,4
integralni kruh i peciva	22,6	12,4	5,8	59,2
tjestenina i riža	16,3	62,8	14,4	6,6
kolači	5,8	16,7	26,7	50,8
čokolada	7,3	16,8	17,4	58,5
keksi	8,9	17,4	19,7	54,1
bomboni	7,8	9,2	12,4	70,6
džem, marmelada, žele, puding	9,5	11,0	17,9	61,6
voćni sokovi i sirupi	37,8	19,9	11,3	31,0
osvježavajuća bezalkoholna pića	11,0	12,0	11,7	65,3
pivo	7,5	7,8	10,3	74,4
vino	71,8	5,9	1,7	20,6
žestoka alkoholna pića	26,5	21,5	14,2	37,8
kava	71,8	5,9	1,7	20,6
čaj	25,4	19,3	12,7	42,6

Tablica 4.9. Svojtstvene vrijednosti (*eigenvalues*)i udio varijance pojedinih faktora u faktorskoj analizi učestalosti konzumacije namirnica i pojedinih vrsta masnoća za pripremu obroka. Značajni faktori odvojene su masnom linijom, a njihov broj određen je pomoću teorijski utvrđenog praga svojstvene vrijednosti svakog faktora dobivenog paralelnom analizom prema Horn-u.

faktor	svojtstvena vrijednost ( <i>eigenvalue</i> ) faktora	udio varijance	kumulativni udio varijance	predviđeni prag svojstvene vrijednosti
1	4,020	7,603	7,603	1,490
2	3,226	6,087	13,690	1,445
3	2,495	4,708	18,398	1,413
4	2,051	3,870	22,267	1,385
5	1,919	3,622	25,889	1,359
6	1,794	3,386	29,274	1,335
7	1,620	3,056	32,330	1,313
8	1,545	2,914	35,245	1,292
9	1,447	2,731	37,975	1,272
10	1,332	2,513	40,488	1,252
11	1,262	2,382	42,870	1,234
12	1,239	2,338	45,208	1,216
13	1,192	2,249	47,457	1,199
14	1,150	2,170	49,627	1,182
15	1,135	2,141	51,768	1,165
16	1,106	2,088	53,856	1,149
17	1,043	1,967	55,823	1,133
18	1,021	1,926	57,749	1,118
19	1,004	1,895	59,644	1,103





Slika 4.5. Catell-ov *scree* graf za faktorsku analizu učestalosti konzumacije namirnica i korištenja pojedinih vrsta masnoća za pripremu obroka.

Tablica 4.10. Faktorska matrica učestalosti konzumacije namirnica u četiri kategorije i korištenja pojedinih vrsta masnoća za pripremu obroka u tri kategorije (masnoće za pripremu hrane označene su asteriskom). Prikazani su faktorski koeficijenti veći od 0,1.

namirnica	Faktor																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
keksi	0,611		-0,324			-0,242	-0,193					-0,105	0,100						
čokolada	0,600		-0,260		-0,197	-0,223	-0,214		-0,150		-0,112	-0,155				-0,162			
kolači	0,521		-0,253		-0,123	-0,186	-0,197			-0,182	-0,204				0,124				
bomboni	0,515		-0,280	0,172	-0,104	-0,195	-0,227			0,130		-0,153	0,245	0,111					
salame	0,511	-0,221	0,113			0,141	0,168	0,328			0,163	-0,135						-0,100	-0,170
mesne konzerve	0,425	-0,214				0,187	0,143	0,205		0,150	0,134		-0,146			-0,160			-0,422
jaja	0,424	-0,117			0,136				0,132	-0,176				0,161	-0,200				-0,305
hrenovke, kobasice	0,422				0,184	0,194	0,231	0,247	0,172	0,160			-0,173					-0,260	
bezalkoholna pića	0,366						0,153	0,161	-0,346	0,196	0,122		-0,136	-0,156		0,249	0,290		0,242
govedina	0,355	-0,185			0,131		0,201			-0,251			0,119	0,140		0,260	-0,148	0,298	
svinjetina	0,353	-0,240		-0,182		0,165	0,157		0,237	-0,197	-0,164				0,125	0,276			0,210
voćni sok	0,328			0,128		-0,172	0,287	0,134	-0,135	0,305			-0,208	-0,106		0,298	0,149		0,256
lisnato povrće		0,614	0,160	0,179	0,141	-0,133		0,192	0,119						0,108		-0,130		
cvjetasto povrće		0,561	0,118					0,107		-0,168	-0,118			-0,198		-0,120	0,159		-0,107
korjenasto povrće		0,505				-0,151		0,188	0,226		-0,128	0,106		-0,168	0,241				-0,170
plodasto povrće		0,474	0,245		0,144	-0,127			0,149	-0,114		-0,231			0,207	0,127	-0,124		
leguminoze	0,134	0,395	0,271		0,100	-0,112				-0,136	-0,113	-0,105	-0,256	-0,177	-0,271			0,160	
svježe voće		0,382	-0,143	0,187		-0,224	0,215			-0,106			-0,179	0,189					
bijela riba		0,377	0,305	-0,182	0,154	-0,129		-0,115	-0,209		0,122		0,132				0,248		-0,104
žestoka pića		0,363	-0,556		0,449	0,504			-0,194					-0,151					
čaj		0,363	-0,556		0,449	0,504			-0,194					-0,151					
džem, puding	0,289	0,110	-0,364			-0,134	-0,112	-0,168						0,150		0,162			
vino	0,242		0,428	0,667	-0,165	0,451	-0,173	-0,117	-0,117										
kava	0,242		0,428	0,667	-0,165	0,451	-0,173	-0,117	-0,117										
plodovi mora	0,284	0,227	0,193	-0,377	-0,146	0,124		-0,246		0,210		0,206	-0,122		-0,171				-0,107
lignje, hobotnica	0,313	0,293	0,314	-0,353				-0,221	-0,136	0,105	-0,137							-0,118	-0,166

Tablica 4.10. - Nastavak

namirnica	Faktor																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
sušena riba	0,185	0,204	0,230	-0,329			-0,132	-0,140		0,182	-0,171			0,134			-0,307	0,141	0,159
bijeli kruh	0,298	-0,351	0,113		0,485	-0,192		-0,383				0,166	-0,131	-0,117	0,241				
krumpir	0,243		0,161	0,130	0,446			0,127	0,152		0,229				-0,214			0,289	
integralni kruh	-0,131	0,392	-0,108	-0,101	-0,445	0,179		0,445				-0,108	0,145	0,107	-0,311		0,124	0,113	
tjestenina i riža	0,208	0,119			0,383	-0,136	-0,217		0,193		0,197				-0,225			0,248	
topljeni sir	0,307	0,109			-0,125		0,415	-0,141		-0,127		-0,115			0,177	-0,335		0,283	0,186
svježi sir	0,198	0,288			-0,167		0,398	-0,262			0,152	-0,156	0,223			-0,107	0,226		
vrhnje	0,246	0,149		-0,103	-0,211	0,134	0,340	-0,213	0,122		-0,240			-0,147			-0,186		
jogurt		0,311	-0,268	0,240	-0,123		0,315			0,116	-0,115			0,214			-0,218		-0,184
suho voće		0,203	-0,216		-0,163	0,129	-0,224	-0,185	0,368		0,244		-0,273		0,166		-0,124		
biljno ulje*	0,126				0,104			0,118	0,195	0,424	-0,234			-0,349			-0,103	0,256	-0,131
riblje preradevine	0,122	0,135	0,140	-0,275		0,172	-0,191			0,373				0,360		-0,233		0,188	0,137
maslinovo ulje*		0,310	0,144			-0,126		0,166	0,116	0,360			0,249			-0,226	-0,168	-0,214	0,309
voćni kompoti		0,230	-0,214					-0,280	0,290	0,229	0,429		-0,216		0,152	0,120			
teletina	0,206	0,140	0,140	0,127		-0,178	0,143		-0,191		0,396	0,241	0,159				-0,182	-0,121	
pivo	0,262		0,143	-0,216	-0,119		-0,224			-0,151	0,273		0,258		0,219	0,198		0,228	
patka, puretina			-0,204	-0,104	-0,234	0,111	-0,139	0,259	-0,104		-0,130	0,504	-0,139		0,275	-0,160		0,123	0,137
janjetina	0,186	0,120		-0,180	-0,119				-0,131		0,249	0,442	0,253	-0,177	-0,139	0,230	-0,131	-0,198	
maslac*	0,253							-0,150	0,365			0,373	0,184			-0,142	0,281		
orasi	0,151	0,230	-0,244		-0,288		-0,262	-0,112		-0,132	0,178		-0,378			0,154	0,130		
piletina				0,229	0,201			0,293		-0,117		0,351		0,398	0,155	-0,210			
plava riba		0,304	0,299	-0,208	0,143				-0,235	-0,103	-0,174			0,359	0,123		0,212		
bez masnoće*	-0,107					0,145		-0,127	0,123	0,243		-0,194	0,335	0,142	0,344	0,133	0,192		-0,221
mlijeko		0,135	-0,141	0,258		-0,175	0,332	-0,287	0,125			0,142		0,261	-0,333				
tvrdi sir	0,369				-0,110					-0,253	0,203	-0,198		-0,124		-0,393			0,164
mast*	0,310						-0,150		0,379		-0,160		0,186		-0,139		0,401	-0,131	0,195
slanina, čvarci	0,300			-0,233		0,233			0,292	-0,175					-0,108	0,105	-0,173	-0,405	0,166

Tablica 4.11. Rotirana faktorska matrica uzorka (eng. *pattern matrix*) učestalosti konzumacije namirnica i korištenja pojedinih vrsta masnoća za pripremu obroka (oblimin rotacija s Kaiser normalizacijom). Masnoće za pripremu hrane označene su asteriskom (\*). Prikazani su faktorski koeficijenti veći od 0,1.

namirnica	Faktor																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
čokolada	0,783						0,1												-0,106
keksi	0,769													-0,108					
bomboni	0,747									0,164									
kolači	0,592	0,14								-0,221		0,107							
džem, puding	0,423		-0,16				-0,103	0,119					-0,117		-0,189			0,105	0,116
korjenasto povrće		0,689										0,123		-0,178					
lisnato povrće		0,665						0,125		0,127					-0,107		-0,111		
plodasto povrće		0,623								0,171		-0,159		0,104		0,113			
cvjetasto povrće		0,556			-0,104		0,127									-0,219	0,14		
leguminoze		0,412			-0,122	0,195		0,302		-0,199		-0,182							-0,285
čaj			-1																
žestoka pića			-1																
kava				0,996															
vino				0,996															
integralni kruh					-0,904														
bijeli kruh					0,868														
sušena riba						0,663				0,125						0,218	-0,156		0,129
plodovi mora						0,645	0,122				0,215					-0,12			-0,111
lignje, hobotnica		0,167				0,603				-0,116	0,127	-0,153		0,11					-0,117
riblje preradevine		-0,194			-0,149	0,569		0,213		0,221	-0,222	0,268							
topljeni sir							0,779									0,127			
svježi sir					-0,104		0,566		-0,109			-0,142		0,148	-0,152		0,104	0,308	
tvrdi sir	0,170						0,539			0,102				0,156	0,129			-0,258	-0,127
vrhnje			-0,109			0,163	0,334	-0,242						-0,225	-0,243	0,262	0,117		
krumpir								0,684								0,112			-0,133
tjestenina i riža								0,653									0,175		

Tablica 4.11. – Nastavak

namirnica	Faktor																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
voćni sok									-0,732	0,109					-0,121				
bezalkoholna pića		-0,167							-0,724		0,125				0,135				
maslinovo ulje*		0,176								0,714						-0,165			
janjetina					0,107	-0,153					0,751								
teletina							0,150	0,150		0,156	0,575						-0,139		
patka, puretina								-0,189				0,709			0,156			-0,173	
piletina						-0,122		0,134				0,622	0,117	0,192	-0,162				-0,146
voćni kompoti	-0,119							0,139	-0,126				-0,700		-0,140				0,196
suho voće									0,160				-0,700						
orasi	0,142				-0,117				-0,117	-0,262			-0,567	0,149	0,101				-0,142
biljno ulje*		0,165						0,120	-0,129				0,113	-0,677					
plava riba		0,177				0,349					-0,135		0,179	0,510					0,186
bijela riba		0,206				0,246					0,218		0,106	0,338		-0,205			0,242
mlijeko															-0,734		0,100		
jogurt	0,121	0,129	-0,120		-0,107			-0,180				0,101			-0,562		-0,147	0,135	
pivo	0,138							0,103	0,101	-0,130	0,279				0,430	0,282			0,265
svježe voće		0,239				-0,117			-0,190			0,105	-0,112	0,207	-0,346			-0,189	
svinjetina																0,663	0,187		
govedina							0,115	0,225		-0,155			0,118			0,608			
slanina, čvarci								-0,122	0,130	0,270	0,151	-0,200	-0,131	0,211		0,361	0,196	-0,205	-0,29
mast*	0,116							0,122								0,101	0,716		
maslac*												0,169		-0,114			0,642	0,103	
bez masnoće*																		0,706	
mesne konzerve										-0,169				-0,199		-0,136	-0,116		-0,687
salame									-0,160						0,109				-0,662
hrenovke, kobasice									-0,189	0,250						0,147	0,11		-0,58
jaja	0,144							0,125	0,12	-0,229				0,115	-0,177	0,107	0,123		-0,506

Tablica 4.12. Rotirana faktorska matrica strukture (eng. *structure matrix*) učestalosti konzumacije namirnica i korištenja vrste masnoće za pripremu obroka (oblina rotacija s Kaiser normalizacijom). Masnoće za pripremu hrane označene su asteriskom (\*). Prikazani su faktorski koeficijenti veći od 0,1.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
keksi	0,789								-0,144		0,106			-0,118					-0,206
čokolada	0,784						0,180		-0,155								0,101	-0,150	-0,189
bomboni	0,736							0,112		0,105	0,100		-0,107						-0,105
kolači	0,637	0,109					0,122		-0,146	-0,278		0,105				0,180	0,177	-0,102	
džem, puding	0,459		-0,225					0,151	-0,137				-0,186		-0,225			0,101	
lisnato povrće		0,701	-0,103		-0,138			0,182		0,168					-0,170		-0,120		
korjenasto povrće		0,665			-0,144						0,110	0,128		-0,114					
plodasto povrće		0,629				0,116				0,201		-0,174		0,178					
cvjetasto povrće		0,598	-0,119		-0,204		0,184							0,122		-0,253	0,134		
leguminoze		0,471			-0,131	0,261		0,311	-0,122	-0,170		-0,198							-0,287
žestoka pića			-0,985										-0,105						
čaj			-0,985										-0,105						
kava				0,989															
vino				0,989															
integralni kruh		0,129			-0,892														
bijeli kruh	0,135	-0,113			0,879			0,174										0,100	-0,106
plodovi mora						0,654	0,226			-0,120	0,268							0,153	-0,146
lignje, hobotnica		0,239				0,652				-0,133	0,184	-0,185		0,159				0,150	-0,146
sušena riba						0,648				0,118						0,217			
riblje preradevine					-0,142	0,541		0,207		0,231	-0,189	0,255	-0,103						-0,103
topljeni sir						0,105	0,765									0,153			-0,103
svježi sir		0,112			-0,110		0,600		-0,158		0,126	-0,147		0,158	-0,203		0,110	0,302	
tvrdi sir	0,230			0,137			0,556							0,172	0,108			-0,281	-0,214
vrhnje			-0,133			0,190	0,392	-0,263		-0,130	0,120			-0,225	-0,258	0,277	0,177		
krumpir					0,143			0,697								0,129			-0,193
tjestenina i riža	0,144				0,113			0,654									0,178		

Tablica 4.12. – Nastavak

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
voćni sok	0,188	0,105							-0,749						-0,171				-0,143
bezalkoholna pića	0,170	-0,101		0,103			0,126		-0,722	-0,111	0,174								-0,144
maslinovo ulje*		0,235			-0,106					0,711						-0,192			0,109
janjetina						0,150					0,739						0,121		
teletina				0,101			0,215	0,199	-0,129	0,134	0,590			0,102			-0,127		
patka, puretina					-0,134			-0,204				0,706	-0,123		0,138			-0,170	
piletina						-0,141		0,173				0,621	0,113	0,178	-0,173				-0,136
suho voće			-0,102						0,159				-0,706						
voćni kompoti			-0,138					0,128	-0,128				-0,684		-0,195				0,201
orasi	0,224				-0,191				-0,117	-0,274			-0,590	0,151					-0,172
biljno ulje*								0,117	-0,148				0,115	-0,651				0,104	
plava riba		0,262				0,396			-0,111				0,184	0,542					0,194
bijela riba		0,302				0,320		0,160	-0,139		0,258		0,113	0,388		-0,216			0,257
mlijeko															-0,714				
jogurt	0,127	0,168	-0,225		-0,147			-0,161				0,136	-0,139	-0,102	-0,592		-0,128	0,146	
pivo	0,187					0,134				-0,147	0,318		-0,100	0,432	0,295			0,245	
svježe voće		0,304	-0,124	-0,104		-0,109		0,118	-0,233			0,120	-0,125	0,234	-0,400			-0,218	0,106
svinjetina					0,106											0,693	0,241		-0,226
govedina	0,128				0,130		0,146	0,229		-0,160	0,101		0,135			0,621			-0,165
slanina, čvarci						0,124			0,132	0,241	0,142	-0,220	-0,140	0,198	0,108	0,421	0,257	-0,228	-0,364
mast*	0,192							0,130								0,157	0,714		-0,101
maslac*							0,132				0,129	0,147		-0,139				0,652	
bez masnoće*																			0,693
salame	0,204		0,104	0,165			0,119	0,117	-0,217						0,132	0,207			-0,709
mesne konzerve	0,158	-0,135				0,101	0,153			-0,174	0,103			-0,201	0,118				-0,684
hrenovke, kobasice					0,121	0,130			-0,225	0,245						0,246	0,181		-0,625
jaja	0,234							0,154		-0,233				0,108	-0,131	0,214	0,203	-0,11	-0,536

Tablica 4.13. Cjelogenomska asocijacijska analiza 308140 polimorfizama jedne baze za postotak masti u tijelu procijenjen pomoću bioelektrične impedancije. Prikazani su rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Statistički značajne  $p$  vrijednosti ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i ancestralni alel označeni su masnim slovima.

rs broj	položaj u genu	aleli	$\beta$	p	pseudoheritabilnost
rs12734338	PPP1R12B	<b>C/T</b>	0,038	<b><math>5,0 \times 10^{-12}</math></b>	0,489661
rs3881953	PPP1R12B	<b>A/G</b>	0,038	<b><math>5,8 \times 10^{-12}</math></b>	
rs12743401	PPP1R12B	<b>C/T</b>	0,036	<b><math>4,7 \times 10^{-11}</math></b>	
rs9465187		<b>A/G</b>	-0,020	$3,8 \times 10^{-7}$	
rs11230563	CD6	<b>C/T</b>	-0,021	$4,6 \times 10^{-7}$	
rs4799421	FHOD3	<b>A/G</b>	-0,039	$2,6 \times 10^{-6}$	
rs12206684		<b>A/G</b>	-0,019	$4,0 \times 10^{-6}$	
rs13381428	FHOD3	<b>C/T</b>	-0,044	$5,0 \times 10^{-6}$	
rs175102	nizvodno od CD6	<b>A/G</b>	-0,018	$8,9 \times 10^{-6}$	
rs2633254	DIS3L2	<b>A/G</b>	-0,017	$9,5 \times 10^{-6}$	
rs315734	LCP2	<b>A/G</b>	0,018	$1,3 \times 10^{-5}$	
rs16931661	nizvodno od ANKRD18A	<b>C/T*</b>	-0,025	$1,5 \times 10^{-5}$	
rs4968839	ABCA6	<b>C/T</b>	-0,019	$1,7 \times 10^{-5}$	
rs4968838	ABCA6	<b>A/G</b>	-0,019	$2,8 \times 10^{-5}$	
rs8099172		<b>A/G</b>	-0,018	$3,5 \times 10^{-5}$	
rs2415061		<b>C/T</b>	-0,022	$3,8 \times 10^{-5}$	
rs2302134	ABCA6	<b>C/T</b>	-0,018	$4,3 \times 10^{-5}$	

\*ancestralni alel nije poznat



Tablica 4.14. Inicijalni regresijski model za postotak masti u tijelu kao zavisnu varijablu. Kao nezavisne varijable u regresijski model uzeti su dob, spol, pušački status, tjelesna aktivnost („aktivnost“), procjena materijalnog stanja („SES“) te svi faktorski skorovi prehrane. Statistički značajne ( $p \leq 0,05$ ) i marginalno značajne vrijednosti ( $p \leq 0,1$ ) označene su masnim slovima.

#### Ukupna statistika modela

R	R2	df1	df2	F	p
0,337	0,113	24	876	4,664	$\leq 0,001$

#### Značajnost pojedinih nezavisnih varijabli

	$\beta$	t	p
konstanta	0,18900	8,959	$\leq 0,001$
spol	0,03466	5,99	$\leq 0,001$
faktorski skor 12	0,00739	2,861	<b>0,004</b>
pušački status	0,00712	2,528	<b>0,012</b>
faktorski skor 9	0,00563	2,145	<b>0,032</b>
faktorski skor 18	0,00546	2,094	<b>0,037</b>
faktorski skor 6	-0,00555	-2,082	<b>0,038</b>
faktorski skor 17	-0,00530	-2,014	<b>0,044</b>
faktorski skor 1	-0,00526	-1,957	<b>0,051</b>
faktorski skor 19	0,00519	1,923	<b>0,055</b>
faktorski skor 13	0,00396	1,495	0,135
SES	-0,00436	-1,281	0,201
faktorski skor 7	0,00310	1,168	0,243
faktorski skor 11	0,00302	1,129	0,259
faktorski skor 16	-0,00235	-0,878	0,380
faktorski skor 8	-0,00210	-0,799	0,424
dob	0,00011	0,671	0,502
aktivnost	-0,00189	-0,515	0,607
faktorski skor 2	0,00132	0,495	0,621
faktorski skor 10	-0,00087	-0,338	0,735
faktorski skor 14	-0,00041	-0,159	0,874
faktorski skor 4	-0,00039	-0,149	0,882
faktorski skor 5	-0,00033	-0,124	0,901
faktorski skor 3	-0,00027	-0,101	0,919
faktorski skor 15	0,00001	0,003	0,998

Tablica 4.15. Usporedba rezultata 5 modela linearne regresije za udio masti u tijelu (udio masti u tijelu = „FAT“) kao zavisne varijable. Nezavisne varijable za pojedine modele čine varijable koje su se pokazale kao značajni ili marginalno značajni prediktori u inicijalnom regresijskom modelu. Statistički značajne vrijednosti ( $p \leq 0,05$ ) označene su masnim slovima.

#### Ukupna statistika pojedinog modela

model	Nezavisne varijable		R	R2	df1	df2	F	p
1. FAT1	spol		0,220	0,048	1	900	45,560	$\leq 0,001$
2. FAT2	spol, faktorski skor 1 prehrane		0,245	0,060	2	899	28,602	$\leq 0,001$
3. FAT3	spol, značajni faktorski skorovi prehrane do zaključno 12. faktora		0,285	0,081	5	896	15,823	$\leq 0,001$
4. FAT4	spol, svi značajni faktorski skorovi prehrane		0,315	0,099	8	893	12,262	$\leq 0,001$
5. FAT5	spol, svi značajni faktorski skorovi prehrane, pušački status prema kategorijama		0,326	0,106	9	892	11,748	$\leq 0,001$

#### Značajnost pojedinih nezavisnih varijabli u regresijskim modelima

	model														
	FAT1			FAT2			FAT3			FAT4			FAT5		
	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p
konstanta	0,188	21,012	$\leq 0,001$	0,189	21,324	$\leq 0,001$	0,192	21,590	$\leq 0,001$	0,19	21,428	$\leq 0,001$	0,174	16,276	$\leq 0,001$
spol	0,036	6,750	$\leq 0,001$	0,036	6,610	$\leq 0,001$	0,034	6,339	$\leq 0,001$	0,035	6,604	$\leq 0,001$	0,036	6,778	$\leq 0,001$
faktor 12							0,008	2,884	<b>0,004</b>	0,007	2,794	<b>0,005</b>	0,007	2,795	<b>0,005</b>
pušački status													0,007	2,643	<b>0,008</b>
faktorski skor 17										-0,006	-2,323	<b>0,020</b>	-0,006	-2,307	<b>0,021</b>
faktorski skor 1				-0,009	-3,336	<b>0,001</b>	-0,008	-3,010	<b>0,003</b>	-0,006	-2,330	<b>0,020</b>	-0,006	-2,272	<b>0,023</b>
faktorski skor 19										0,007	2,585	<b>0,010</b>	0,006	2,194	<b>0,029</b>
faktorski skor 9							0,006	2,225	<b>0,026</b>	0,006	2,203	<b>0,028</b>	0,006	2,175	<b>0,030</b>
faktorski skor 6							-0,007	-2,534	<b>0,011</b>	-0,006	-2,243	<b>0,025</b>	-0,005	-2,017	<b>0,044</b>
faktorski skor 18										0,005	1,837	0,067	0,005	1,960	<b>0,050</b>

Tablica 4.16. Cjelogenomska asocijacijska analiza za postotak masti u tijelu. Kao zavisne varijable uzeti su odgovarajući reziduali dobiveni linearnim regresijskim modelima opisanim u Tablici 4.15. Prikazani su rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Ancestralni alel označen je masnim slovom.

			model									
			FAT1		FAT2		FAT3		FAT4		FAT5	
pseuđheritabilnost			0,513119		0,553106		0,591239		0,618929		0,592182	
položaj u genu	aleli		$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
rs9465187	A/G		-0,236	$1,1 \times 10^{-6}$	-0,237	$1,1 \times 10^{-6}$	-0,230	$2,1 \times 10^{-6}$	-0,229	$2,2 \times 10^{-6}$	-0,235	$1,2 \times 10^{-6}$
rs11230563	C/T	CD6	-0,241	$1,4 \times 10^{-6}$	-0,235	$2,6 \times 10^{-6}$	-0,223	$8,2 \times 10^{-6}$	-0,204	$4,3 \times 10^{-5}$	-0,206	$3,6 \times 10^{-5}$
rs175102	A/G	nizvodno od CD6	-0,232	$1,5 \times 10^{-6}$	-0,226	$3,0 \times 10^{-6}$	-0,209	$1,6 \times 10^{-5}$			-0,198	$4,3 \times 10^{-5}$
rs4799421	A/G	FHOD3	-0,487	$1,8 \times 10^{-6}$	-0,494	$1,3 \times 10^{-6}$	-0,478	$2,7 \times 10^{-6}$	-0,442	$1,4 \times 10^{-5}$	-0,427	$2,7 \times 10^{-5}$
rs13381428	C/T	FHOD3	-0,543	$4,3 \times 10^{-6}$	-0,543	$4,1 \times 10^{-6}$	-0,550	$2,9 \times 10^{-6}$	-0,505	$1,7 \times 10^{-5}$	-0,508	$1,5 \times 10^{-5}$
rs2633254	A/G	DIS3L2	-0,211	$6,7 \times 10^{-6}$	-0,199	$2,2 \times 10^{-5}$	-0,195	$3,1 \times 10^{-5}$				
rs16931661	C/T*	nizvodno od ANKRD18A	-0,317	$9,4 \times 10^{-6}$	-0,326	$5,1 \times 10^{-6}$	-0,333	$3,1 \times 10^{-6}$	-0,329	$4,0 \times 10^{-6}$	-0,326	$4,8 \times 10^{-6}$
rs315734	A/G	LCP2	0,213	$1,7 \times 10^{-5}$	0,210	$2,2 \times 10^{-5}$	0,216	$1,2 \times 10^{-5}$	0,221	$6,9 \times 10^{-6}$	0,220	$7,6 \times 10^{-6}$
rs10503562	G/T		0,239	$1,9 \times 10^{-5}$	0,231	$3,6 \times 10^{-5}$	0,229	$4,0 \times 10^{-5}$				
rs2415061	C/T		-0,278	$2,1 \times 10^{-5}$	-0,282	$1,6 \times 10^{-5}$	-0,294	$6,5 \times 10^{-6}$	-0,315	$1,3 \times 10^{-6}$	-0,299	$4,2 \times 10^{-6}$
rs12206684	A/G		-0,209	$2,1 \times 10^{-5}$	-0,208	$2,4 \times 10^{-5}$	-0,206	$2,9 \times 10^{-5}$	-0,200	$4,9 \times 10^{-5}$	-0,205	$3,0 \times 10^{-5}$
rs10756104	A/G	nizvodno od PTPRD	-0,241	$3,0 \times 10^{-5}$	-0,240	$3,1 \times 10^{-5}$			-0,234	$4,6 \times 10^{-5}$	-0,233	$4,9 \times 10^{-5}$
rs8099172	A/G		-0,214	$3,4 \times 10^{-5}$	-0,211	$4,4 \times 10^{-5}$						
rs2113294	A/C	CDH13	-0,421	$3,4 \times 10^{-5}$								
rs650258	C/T	Između CD6 i CD5	-0,205	$3,5 \times 10^{-5}$								
rs795887	A/G	ACSL3	-0,241	$3,9 \times 10^{-5}$	-0,242	$3,4 \times 10^{-5}$	-0,241	$3,8 \times 10^{-5}$				
rs4808521	A/G	TMEM38A	-0,420	$4,0 \times 10^{-5}$								
rs4968839	C/T	ABCA6	-0,223	$4,4 \times 10^{-5}$			-0,227	$3,1 \times 10^{-5}$	-0,227	$3,2 \times 10^{-5}$	-0,232	$2,0 \times 10^{-5}$
rs12340663	C/T		-0,412	$4,5 \times 10^{-5}$	-0,417	$3,6 \times 10^{-5}$						
rs7303237	C/T	CCDC60			0,346	$3,0 \times 10^{-5}$						
rs1327804	C/T				-0,199	$3,5 \times 10^{-5}$	-0,196	$4,4 \times 10^{-5}$				
rs929809	A/G								0,210	$2,1 \times 10^{-5}$	0,215	$1,4 \times 10^{-5}$
rs2842329	A/C	RAD51B							-0,242	$3,0 \times 10^{-5}$	-0,239	$3,8 \times 10^{-5}$
rs2302134	C/T	ABCA6							-0,221	$3,1 \times 10^{-5}$	-0,224	$2,4 \times 10^{-5}$
rs9612740	A/G	uzvodno od PIWIL3							0,237	$3,8 \times 10^{-5}$	0,243	$2,3 \times 10^{-5}$
rs4968838	A/G	ABCA6									-0,232	$3,1 \times 10^{-5}$

\*ancestralni alel nije poznat

Tablica 4.17. Cjelogenomska asocijacijska analiza 308140 polimorfizama jedne baze za indeks tjelesne mase. Prikazani su rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Statistički značajna p vrijednost ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i ancestralni alel označeni su masnim slovima.

rs broj	položaj u genu	aleli	$\beta$	p	pseudoheritabilnost
rs4954723	nizvodno od NXPH2	<b>C/T</b>	-1,279	<b><math>5,3 \times 10^{-8}</math></b>	0,325917
rs9636230	nizvodno od NXPH2	<b>A/G</b>	-1,032	$2,1 \times 10^{-7}$	
rs2633254	DIS3L2	<b>A/G</b>	-0,949	$5,0 \times 10^{-7}$	
rs175102	nizvodno od CD6	<b>A/G</b>	-0,926	$2,0 \times 10^{-6}$	
rs2113294	CDH13	<b>A/C</b>	-1,869	$2,7 \times 10^{-6}$	
rs4377275	NXPH2	<b>A/G</b>	-0,984	$4,6 \times 10^{-6}$	
rs10200922	NXPH2	<b>A/G</b>	-0,965	$4,6 \times 10^{-6}$	
rs4347759	nizvodno od NXPH2	<b>A/G</b>	0,891	$6,9 \times 10^{-6}$	
rs11230563	CD6	<b>C/T</b>	-0,904	$7,1 \times 10^{-6}$	
rs1884480	AGPAT4	<b>G/T</b>	-1,616	$8,9 \times 10^{-6}$	
rs10756104	nizvodno od PTPRD	<b>A/G</b>	-1,032	$9,5 \times 10^{-6}$	
rs2214157		<b>A/G</b>	1,183	$1,0 \times 10^{-5}$	
rs547448	TMEM170B	<b>C/T</b>	-1,671	$2,0 \times 10^{-5}$	
rs9465187	nizvodno od RNF144B	<b>A/G</b>	-0,819	$2,7 \times 10^{-5}$	
rs997810	nizvodno od PTPRD	<b>A/C</b>	-0,984	$2,7 \times 10^{-5}$	
rs10503278	CSMD1	<b>A/G</b>	-1,381	$4,1 \times 10^{-5}$	
rs948562	ZFP91	<b>C/T</b>	1,071	$4,2 \times 10^{-5}$	

Tablica 4.18. Inicijalni regresijski model za indeks tjelesne mase kao zavisnu varijablu. Kao nezavisne varijable u regresijski model uzeti su dob, spol, pušački status, tjelesna aktivnost („aktivnost“), procjena materijalnog stanja („SES“) te svi faktorski skorovi prehrane. Statistički značajne ( $p \leq 0,05$ ) i marginalno značajne vrijednosti ( $p \leq 0,1$ ) označene su masnim slovima.

#### Ukupna statistika modela

R	R2	df1	df2	F	p
0,302	0,091	24	925	3,862	$\leq 0,001$

#### Značajnost pojedinih nezavisnih varijabli

	$\beta$	t	Sig.
konstanta	27,937	25,931	$\leq 0,001$
faktor 1	-0,442	-3,216	<b>0,001</b>
faktor 17	-0,445	-3,306	<b>0,001</b>
faktor 19	0,418	3,026	<b>0,003</b>
pušački status	0,363	2,52	<b>0,012</b>
faktorski skor 9	0,329	2,444	<b>0,015</b>
faktorski skor 18	0,280	2,098	<b>0,036</b>
faktorski skor 12	0,240	1,819	<b>0,069</b>
faktorski skor 13	0,224	1,658	<b>0,098</b>
spol	-0,397	-1,342	0,180
faktorski skor 16	-0,154	-1,128	0,259
faktorski skor 6	-0,154	-1,129	0,259
SES	-0,186	-1,067	0,286
faktorski skor 10	0,107	0,809	0,419
faktorski skor 14	-0,100	-0,752	0,452
faktorski skor 2	0,096	0,703	0,482
faktorski skor 15	-0,094	-0,676	0,499
aktivnost	-0,115	-0,611	0,541
faktorski skor 3	0,075	0,549	0,583
faktorski skor 5	0,062	0,461	0,645
faktorski skor 4	0,053	0,391	0,696
dob	0,003	0,324	0,746
faktorski skor 7	-0,037	-0,273	0,785
faktorski skor 11	0,006	0,042	0,966
faktorski skor 8	0,006	0,043	0,966

Tablica 4.19. Usporedba rezultata 4 modela linearne regresije za indeks tjelesne mase (BMI) kao zavisne varijable u ukupnom uzorku. Nezavisne varijable za pojedine modele čine varijable koje su se pokazale kao značajni ili marginalno značajni prediktori u inicijalnom regresijskom modelu. Statistički značajne vrijednosti ( $p \leq 0,05$ ) označene su masnim slovima.

#### Ukupna statistika pojedinog modela

model	nezavisne varijable	R	R <sup>2</sup>	df1	df2	F	p
1. BMI1	faktorski skor 1 prehrane	0,161	0,026	1	948	25,098	<b>≤ 0,001</b>
2. BMI2	faktorski skorovi prehrane do zaključno 12. faktora	0,191	0,037	3	946	11,988	<b>≤ 0,001</b>
3. BMI3	svi faktorski skorovi prehrane	0,272	0,074	6	943	12,559	<b>≤ 0,001</b>
4. BMI4	svi faktorski skorovi prehrane i pušački status prema kategorijama	0,283	0,080	7	942	11,739	<b>≤ 0,001</b>

#### Značajnost pojedinih nezavisnih varijabli u regresijskim modelima

	model											
	BMI1			BMI2			BMI3			BMI4		
	β	t	p	β	t	p	β	t	p	β	t	p
konstanta	27,291	204,542	<b>≤ 0,001</b>	27,291	206,551	<b>≤ 0,001</b>	27,291	210,343	<b>≤ 0,001</b>	26,599	87,888	<b>≤ 0,001</b>
faktorski skor 1	-0,669	-5,01	<b>≤ 0,001</b>	-0,627	-4,675	<b>≤ 0,001</b>	-0,497	-3,724	<b>≤ 0,001</b>	-0,490	-3,677	<b>≤ 0,001</b>
faktorski skor 17							-0,511	-3,865	<b>≤ 0,001</b>	-0,503	-3,821	<b>≤ 0,001</b>
faktorski skor 19							0,486	3,656	<b>≤ 0,001</b>	0,437	3,268	<b>0,001</b>
faktorski skor 18							0,290	2,216	<b>0,027</b>	0,305	2,335	<b>0,020</b>
faktorski skor 12				0,259	1,946	0,052	0,237	1,815	0,070	0,236	1,811	0,070
faktorski skor 9				0,355	2,646	<b>0,008</b>	0,344	2,604	<b>0,009</b>	0,336	2,554	<b>0,011</b>
pušački status										0,351	2,528	<b>0,012</b>

Tablica 4.20. Cjelogenomska asocijacijska analiza 308140 polimorfizama jedne baze za indeks tjelesne mase (BMI). Kao zavisna varijabla uzeti su odgovarajući reziduali dobiveni linearnim regresijskim modelima opisanim u Tablici 4.19. Prikazani su rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Statistički značajne p vrijednosti ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i ancestralni alel označeni su masnim slovima.

			model							
			BMI1		BMI2		BMI3		BMI4	
pseudoheritabilnost			0,36789		0,35738		0,35048		0,3679	
	položaj u genu	aleli	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
rs4954723	nizvodno od NXPH2	C/T	-0,312	<b><math>3,2 \times 10^{-8}</math></b>	-0,3050	$6,4 \times 10^{-8}$	-0,29	$3,6 \times 10^{-7}$	-0,29	$2,3 \times 10^{-7}$
rs9636230	nizvodno od NXPH2	A/G	-0,242	$4,1 \times 10^{-7}$	-0,2390	$5,6 \times 10^{-7}$	-0,22	$4,4 \times 10^{-6}$	-0,22	$4,9 \times 10^{-6}$
rs4347759	nizvodno od NXPH2	A/G	-0,243	$2,4 \times 10^{-6}$	-0,2450	$1,9 \times 10^{-6}$	-0,23	$7,1 \times 10^{-6}$	-0,24	$4,0 \times 10^{-6}$
rs2633254	DIS3L2	A/G	-0,213	$2,8 \times 10^{-6}$	-0,2060	$5,9 \times 10^{-6}$	-0,20	$1,5 \times 10^{-5}$	-0,19	$1,9 \times 10^{-5}$
rs10200922	NXPH2	A/G	-0,235	$3,4 \times 10^{-6}$	-0,2270	$7,0 \times 10^{-6}$	-0,22	$1,9 \times 10^{-5}$	-0,22	$1,2 \times 10^{-5}$
rs175102	nizvodno od CD6	A/G	-0,214	$4,9 \times 10^{-6}$	-0,2070	$9,9 \times 10^{-6}$				
rs1884480	AGPAT4	G/T	-0,388	$9,0 \times 10^{-6}$	-0,4030	$3,9 \times 10^{-6}$	-0,38	$1,1 \times 10^{-5}$	-0,37	$2,0 \times 10^{-5}$
rs4377275	NXPH2	A/G	0,210	$1,0 \times 10^{-5}$	0,2080	$1,3 \times 10^{-5}$	0,20	$4,3 \times 10^{-5}$	0,20	$4,1 \times 10^{-5}$
rs10756104	nizvodno od PTPRD	A/G	-0,246	$1,1 \times 10^{-5}$	-0,2410	$1,7 \times 10^{-5}$	-0,25	$1,2 \times 10^{-5}$	-0,24	$1,4 \times 10^{-5}$
rs2113294	CDH13	A/C	-0,420	$1,1 \times 10^{-5}$	-0,4300	$6,8 \times 10^{-6}$	-0,41	$1,7 \times 10^{-5}$	-0,41	$1,9 \times 10^{-5}$
rs2214157		A/G	0,279	$1,5 \times 10^{-5}$	0,2710	$2,7 \times 10^{-5}$	0,28	$1,7 \times 10^{-5}$	0,28	$1,6 \times 10^{-5}$
rs9465187	nizvodno od RNF144B	A/G	-0,201	$1,9 \times 10^{-5}$	-0,1960	$2,9 \times 10^{-5}$	-0,20	$2,2 \times 10^{-5}$	-0,20	$1,3 \times 10^{-5}$
rs11230563	CD6	C/T	-0,207	$1,9 \times 10^{-5}$	-0,2030	$2,6 \times 10^{-5}$				
rs2835511	HLCS	A/G	0,245	$2,5 \times 10^{-5}$	0,2380	$4,1 \times 10^{-5}$	0,24	$5,0 \times 10^{-5}$	0,24	$4,3 \times 10^{-5}$
rs547448	TMEM170B	C/T	-0,396	$2,6 \times 10^{-5}$	-0,4080	$1,5 \times 10^{-5}$	-0,41	$1,4 \times 10^{-5}$	-0,40	$2,5 \times 10^{-5}$
rs10503278	CSMD1	A/G	-0,338	$3,0 \times 10^{-5}$	-0,3320	$4,1 \times 10^{-5}$	-0,33	$3,5 \times 10^{-5}$	-0,33	$3,8 \times 10^{-5}$
rs997810	nizvodno od PTPRD	A/C	-0,233	$3,4 \times 10^{-5}$						
rs2725200		C/A	0,237	$3,8 \times 10^{-5}$			0,24	$3,3 \times 10^{-5}$	0,23	$4,4 \times 10^{-5}$
rs1452882		C/T	0,196	$4,2 \times 10^{-5}$						
rs3759406	LETMD1	A/G	-0,291	$4,2 \times 10^{-5}$	-0,2900	$4,7 \times 10^{-5}$	-0,30	$3,4 \times 10^{-5}$		
rs719259	nizvodno od NXPH2	C/T			0,2130	$3,4 \times 10^{-5}$				
rs2648844	nizvodno od PVT1	C/T			0,2280	$4,4 \times 10^{-5}$	0,24	$2,1 \times 10^{-5}$	0,24	$1,4 \times 10^{-5}$
rs7092652	nizvodno od DIP2C	A/G					0,25	$1,5 \times 10^{-5}$	0,26	$9,4 \times 10^{-6}$
rs9612740	uzvodno od PIWIL3	A/G					0,23	$3,0 \times 10^{-5}$	0,24	$1,6 \times 10^{-5}$
rs1378608	nizvodno od MRGPRX3	A/C					-0,20	$3,8 \times 10^{-5}$	-0,20	$3,8 \times 10^{-5}$
rs2445199	nizvodno od MRGPRX3	A/G					-0,20	$4,3 \times 10^{-5}$	-0,20	$4,5 \times 10^{-5}$
rs861826	PPIL2	A/G					0,20	$4,3 \times 10^{-5}$	0,20	$3,8 \times 10^{-5}$
rs4256954	nizvodno od MRGPRX3	A/G					-0,19	$5,0 \times 10^{-5}$		
rs877282	nizvodno od DIP2C	C/T							0,23	$4,7 \times 10^{-5}$

Tablica 4.21. Cjelogenomska asocijacijska analiza 308140 polimorfizama jedne baze za opseg struka. Prikazani su rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Statistički značajne p vrijednosti ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i ancestralni alel označeni su masnim slovima.

rs broj	položaj u genu	aleli	$\beta$	p	pseudoheritabilnost
rs4954723	nizvodno od NXPH2	<b>C/T</b>	-34,140	$2,2 \times 10^{-7}$	0,29253
rs9636230	nizvodno od NXPH2	<b>A/G</b>	-28,761	$2,4 \times 10^{-7}$	
rs12743401	PPP1R12B	<b>C/T</b>	-39,495	$3,8 \times 10^{-7}$	
rs2113294	CDH13	<b>A/C</b>	-54,478	$1,0 \times 10^{-6}$	
rs12734338	PPP1R12B	<b>C/T</b>	-37,171	$1,4 \times 10^{-6}$	
rs3881953	PPP1R12B	<b>A/G</b>	-36,751	$2,4 \times 10^{-6}$	
rs4377275	NXPH2	<b>A/G</b>	25,116	$5,8 \times 10^{-6}$	
rs10200922	NXPH2	<b>A/G</b>	-26,277	$8,2 \times 10^{-6}$	
rs2633254	DIS3L2	<b>A/G</b>	-22,801	$1,7 \times 10^{-5}$	
rs175102	nizvodno od CD6	<b>A/G</b>	-22,472	$3,7 \times 10^{-5}$	



Tablica 4.22. Inicijalni regresijski model za opseg struka kao zavisnu varijablu. Kao nezavisne varijable u regresijski model uzeti su dob, spol, pušački status, tjelesna aktivnost („aktivnost“), procjena materijalnog stanja („SES“) te svi faktorski skorovi prehrane. Statistički značajne ( $p \leq 0,05$ ) i marginalno značajne vrijednosti ( $p \leq 0,1$ ) označene su masnim slovima.

#### Ukupna statistika modela

R	R2	df1	df2	F	p
0,398	0,158	24	925	7,251	$\leq 0,001$

#### Značajnost pojedinih nezavisnih varijabli

	B	t	Sig.
konstanta	1057,503	36,343	$\leq 0,001$
spol	-44,127	-5,519	$\leq 0,001$
faktorski skor 1	-14,784	-3,982	$\leq 0,001$
faktorski skor 19	16,912	4,537	$\leq 0,001$
faktorski skor 18	11,344	3,150	<b>0,002</b>
faktorski skor 17	-9,408	-2,587	<b>0,010</b>
aktivnost	-12,286	-2,424	<b>0,016</b>
faktorski skor 9	8,597	2,368	<b>0,018</b>
pušački status	8,837	2,271	<b>0,023</b>
faktorski skor 13	8,315	2,274	<b>0,023</b>
SES	-10,186	-2,165	<b>0,031</b>
faktorski skor 8	6,076	1,674	<b>0,094</b>
dob	0,343	1,495	0,135
faktorski skor 7	-5,247	-1,432	0,152
faktorski skor 2	4,296	1,163	0,245
faktorski skor 11	3,898	1,054	0,292
faktorski skor 6	-3,705	-1,006	0,315
faktorski skor 12	3,570	1,000	0,317
faktorski skor 16	-3,404	-0,920	0,358
faktorski skor 10	3,190	0,894	0,372
faktorski skor 5	2,663	0,731	0,465
faktorski skor 15	-2,197	-0,583	0,560
faktorski skor 14	-1,755	-0,491	0,624
faktorski skor 3	1,784	0,486	0,627
faktorski skor 4	-0,694	-0,192	0,848

Tablica 4.23. Usporedba rezultata 5 modela linearne regresije za opseg struka (opseg struka = „STRUK“) kao zavisne varijable u ukupnom uzorku. Nezavisne varijable za pojedine modele čine varijable koje su se pokazale kao značajni ili marginalno značajni prediktori u inicijalnom regresijskom modelu. Statistički značajne vrijednosti ( $p \leq 0,05$ ) označene su masnim slovima.

#### Ukupna statistika pojedinog modela

model	Nezavisne varijable	R	R2	df1	df2	F	p
1. STRUK1	spol	0,165	0,027	1	948	26,573	$\leq 0,001$
2. STRUK2	spol, faktorski skor 1 prehrane	0,250	0,062	2	947	31,517	$\leq 0,001$
3. STRUK3	spol, faktorski skorovi prehrane do zaključno 12. faktora	0,267	0,072	4	945	18,200	$\leq 0,001$
4. STRUK4	spol, svi značajni faktorski skorovi prehrane	0,362	0,131	8	941	17,734	$\leq 0,001$
5. STRUK5	spol, svi značajni faktorski skorovi prehrane, aktivnost, pušački status prema kategorijama, SES	0,384	0,148	11	938	14,758	$\leq 0,001$

#### Značajnost pojedinih nezavisnih varijabli u regresijskim modelima

	model														
	STRUK1			STRUK2			STRUK3			STRUK4			STRUK5		
	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p	$\beta$	t	p
konstanta	1020,426	81,219	$\leq 0,001$	1023,984	82,913	$\leq 0,001$	1021,237	82,778	$\leq 0,001$	1016,745	84,601	$\leq 0,001$	1067,357	41,374	$\leq 0,001$
spol	-39,099	-5,155	$\leq 0,001$	-41,350	-5,543	$\leq 0,001$	-39,613	-5,314	$\leq 0,001$	-36,771	-5,062	$\leq 0,001$	-39,504	-5,399	$\leq 0,001$
faktorski skor 1				-21,939	-5,958	$\leq 0,001$	-21,007	-5,658	$\leq 0,001$	-15,638	-4,251	$\leq 0,001$	-15,361	-4,203	$\leq 0,001$
faktorski skor 19										20,016	5,520	$\leq 0,001$	18,391	5,056	$\leq 0,001$
faktorski skor 18										12,753	3,576	$\leq 0,001$	11,973	3,345	$0,001$
faktorski skor 17										-11,441	-3,171	$0,002$	-10,265	-2,850	$0,004$
pušački status													10,166	2,665	$0,008$
aktivnost													-12,577	-2,539	$0,011$
faktorski skor 9							9,913	2,669	$0,008$	9,539	2,642	$0,008$	8,571	2,383	$0,017$
faktorski skor 13										7,322	2,037	$0,042$	8,628	2,390	$0,017$
ses													-10,067	-2,212	$0,027$
faktorski skor 8							5,972	1,622	0,105	6,27	1,753	0,080	6,942	1,945	0,052

Tablica 4.24. Cjelogenomska asocijacijska analiza 308140 polimorfizama jedne baze za opseg struka. Kao zavisne varijable uzeti su odgovarajući reziduali dobiveni linearnim regresijskim modelima opisanim u Tablici 4.23. Prikazani su rezultati na razini značajnosti  $p \leq 5 \times 10^{-5}$ . Statistički značajne p vrijednosti ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) i ancestralni alel označeni su masnim slovima.

	pseudoheritabilnost		model									
			STRUK1		STRUK2		STRUK3		STRUK4		STRUK5	
	položaj u genu	aleli	0,27707		0,29561		0,31341		0,30960		0,35126	
			$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
rs4954723	nizvodno od NXPH2	C/T	-0,298	<b><math>1,3 \times 10^{-7}</math></b>	-0,305	<b><math>5,9 \times 10^{-8}</math></b>	-0,303	<b><math>7,2 \times 10^{-8}</math></b>	-0,281	$5,8 \times 10^{-7}$	-0,300	<b><math>9,2 \times 10^{-8}</math></b>
rs9636230	nizvodno od NXPH2	A/G	-0,247	$2,0 \times 10^{-7}$	-0,242	$3,9 \times 10^{-7}$	-0,242	$3,5 \times 10^{-7}$	-0,221	$3,3 \times 10^{-6}$	-0,228	$1,7 \times 10^{-6}$
rs2113294	CDH13	A/C	-0,476	$5,8 \times 10^{-7}$	-0,443	$3,3 \times 10^{-6}$	-0,443	$3,4 \times 10^{-6}$	-0,414	$1,3 \times 10^{-5}$	-0,414	$1,3 \times 10^{-5}$
rs2633254	DIS3L2	A/G	-0,203	$7,5 \times 10^{-6}$	-0,185	$4,6 \times 10^{-5}$						
rs10200922	NXPH2	A/G	-0,220	$1,3 \times 10^{-5}$	-0,224	$8,6 \times 10^{-6}$	-0,218	$1,5 \times 10^{-5}$	-0,207	$3,9 \times 10^{-5}$	-0,224	$8,7 \times 10^{-6}$
rs4377275	NXPH2	A/G	0,205	$1,5 \times 10^{-5}$	0,201	$2,3 \times 10^{-5}$	0,202	$2,1 \times 10^{-5}$	0,195	$3,7 \times 10^{-5}$	0,202	$2,0 \times 10^{-5}$
rs4347759	nizvodno od NXPH2	A/G	-0,215	$3,0 \times 10^{-5}$	-0,225	$1,3 \times 10^{-5}$	-0,229	$8,6 \times 10^{-6}$			-0,222	$1,5 \times 10^{-5}$
rs2047588	MRPS27	C/T	0,210	$3,6 \times 10^{-5}$								
rs8099172		A/G	-0,205	$3,7 \times 10^{-5}$			-0,204	$4,0 \times 10^{-5}$				
rs2921256		C/T	0,191	$3,7 \times 10^{-5}$								
rs4968839	ABCA6	C/T	-0,217	$4,0 \times 10^{-5}$								
rs6747985	TTL	C/T	0,276	$5,0 \times 10^{-5}$								
rs175102	nizvodno od CD6	A/G	-0,189	$5,0 \times 10^{-5}$								
rs1470833		A/G			-0,200	$2,5 \times 10^{-5}$	-0,201	$2,4 \times 10^{-5}$	-0,194	$4,3 \times 10^{-5}$		
rs2648844	nizvodno od PVT1	C/T			0,228	$4,0 \times 10^{-5}$	0,229	$3,8 \times 10^{-5}$	0,234	$2,5 \times 10^{-5}$	0,241	$1,4 \times 10^{-5}$
rs719259	nizvodno od NXPH2	C/T			0,210	$4,4 \times 10^{-5}$	0,210	$4,2 \times 10^{-5}$				
rs13111221		A/G			0,234	$5,0 \times 10^{-5}$						
rs17097793		A/G							-0,435	$6,9 \times 10^{-6}$	-0,404	$3,0 \times 10^{-5}$
rs11576942	RAP1A	G/T							0,202	$1,8 \times 10^{-5}$	0,199	$2,4 \times 10^{-5}$
rs6080106	MACROD2	A/C							0,209	$2,0 \times 10^{-5}$	0,205	$2,9 \times 10^{-5}$
rs2862712	FLJ45743	C/T							0,264	$2,5 \times 10^{-5}$		
rs1789597	FLJ45743	A/C							0,257	$3,1 \times 10^{-5}$		
rs10512997	ITGA1	C/T							-0,214	$3,3 \times 10^{-5}$		
rs2725200		C/A							0,236	$3,7 \times 10^{-5}$		

Tablica 4.24. - Nastavak

	položaj u genu	aleli	model									
			STRUK1		STRUK2		STRUK3		STRUK4		STRUK5	
			$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
rs7910476	C10orf128	A/G							0,288	$3,9 \times 10^{-5}$		
rs10513268		C/T							0,193	$4,1 \times 10^{-5}$		
rs11661443	DLGAP1	A/G							0,195	$4,7 \times 10^{-5}$	0,198	$3,7 \times 10^{-5}$
rs6688669	CHRM3	A/G							0,202	$5,0 \times 10^{-5}$	0,202	$5,0 \times 10^{-5}$
rs11854525		C/T									-0,200	$3,0 \times 10^{-5}$
rs929809		A/G									0,198	$3,1 \times 10^{-5}$
rs1077411	MIR337	C/T									0,230	$4,2 \times 10^{-5}$
rs33071		C/T									-0,195	$4,6 \times 10^{-5}$
rs2050664		C/T									0,200	$4,9 \times 10^{-5}$

Tablica 4.25. Usporedba rezultata cjelogenomskih asocijacijskih analiza za sve testirane fenotipove prema poziciji u genomu. Radi preglednosti su prikazane samo osnovne razine značajnosti ( $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  i  $10^{-8}$ ). Statistički značajne p vrijednosti označene su masnim slovima.

	pozicija	gen	fat	fat1	fat2	fat3	fat4	fat5	bmi	bmi1	bmi2	bmi3	bmi4	struk	struk1	struk2	struk3	struk4	struk5
rs11576942	1p13.3	RAP1A																$10^{-5}$	$10^{-5}$
rs2050664	1q31.2																		$10^{-5}$
rs3881953	1q32	PPP1R12B	$10^{-12}$											$10^{-6}$					
rs12734338	1q32	PPP1R12B	$10^{-12}$											$10^{-6}$					
rs12743401	1q32	PPP1R12B	$10^{-11}$											$10^{-7}$					
rs6688669	1q43	CHRM3																$10^{-5}$	$10^{-5}$
rs6747985	2q13	TTL														$10^{-5}$			
rs10200922	2q22.1	NXPH2							$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$
rs4377275	2q22.1	NXPH2							$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$
rs4954723	2q22.1	niz. NXPH2							$10^{-8}$	$10^{-8}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-8}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$
rs9636230	2q22.1	niz. NXPH2							$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$
rs4347759	2q22.1	niz. NXPH2							$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$		$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$		$10^{-5}$
rs719259	2q22.1	niz. NXPH2									$10^{-5}$					$10^{-5}$	$10^{-5}$		
rs795887	2q34	ACSL3		$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$													
rs2633254	2q37.2	DIS3L2	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$			$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$			
rs2921256	3q13.12														$10^{-5}$				
rs10513268	3q24																		$10^{-5}$
rs13111221	4q28															$10^{-5}$			
rs10512997	5q11.2	ITGA1																	$10^{-5}$
rs929809	5q11.2						$10^{-5}$	$10^{-5}$											$10^{-5}$
rs2047588	5q13.2	MRPS27													$10^{-5}$				
rs33071	5q23.1																		$10^{-5}$
rs315734	5q35.1	LCP2	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$											
rs547448	6p24.2	TMEM170B							$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$						
rs12206684	6p22	niz. RNF144B	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$											
rs9465187	6p22	niz. RNF144B	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$						
rs1452882	6q16.3									$10^{-5}$									
rs1884480	6q26	AGPAT4							$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-5}$						

Tablica 4.25. – Nastavak 1

	pozicija	gen	fat	fat1	fat2	fat3	fat4	fat5	bmi	bmi1	bmi2	bmi3	bmi4	struk	struk1	struk2	struk3	struk4	struk5
rs2214157	7q31								10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>						
rs10503278	8p23.2	CSMD1							10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>						
rs10503562	8p22			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>													
rs2648844	8q24	niz. PVT1									10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>
rs10756104	9p23	niz. PTPRD		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>						
rs997810	9p23	niz. PTPRD							10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>									
rs12340663	9p21.2			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>														
rs16931661	9p13.1	niz.ANKRD18A	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>											
rs1327804	9q33				10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>													
rs7092652	10p15.3	niz. DIP2C										10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>						
rs877282	10p15.3	niz. DIP2C											10 <sup>-5</sup>						
rs2725200	10q11.23	C10orf128								10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>					10 <sup>-5</sup>	
rs7910476	10q11.23	C10orf128																10 <sup>-5</sup>	
rs17097793	10q26.13																	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>
rs4256954	11p15.1	niz. MRGPRX3										10 <sup>-5</sup>							
rs1378608	11p15.1	niz. MRGPRX3										10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>						
rs2445199	11p15.1	niz. MRGPRX3										10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>						
rs948562	11q12	ZFP91							10 <sup>-5</sup>										
rs11230563	11q13	CD6	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>								
rs175102	11q13	niz. CD6	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>			10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>				
rs650258	11q13	niz. CD6		10 <sup>-5</sup>															
rs3759406	12q13.12	LETMD1								10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							
rs7303237	12q24.23	CCDC60			10 <sup>-5</sup>														
rs2842329	14q24	RAD51B					10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>											
rs1077411	14q32.2	MIR337																	10 <sup>-5</sup>
rs11854525	15q14																		10 <sup>-5</sup>
rs1470833	15q23															10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	
rs2415061	15q23		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>											
rs2113294	16q23.3	CDH13		10 <sup>-5</sup>					10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>
rs2302134	17q24.3	ABCA6	10 <sup>-5</sup>				10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>											
rs4968838	17q24.3	ABCA6	10 <sup>-5</sup>					10 <sup>-5</sup>											

Tablica 4.25. – Nastavak 2

	<b>pozicija</b>	<b>gen</b>	<b>fat</b>	<b>fat1</b>	<b>fat2</b>	<b>fat3</b>	<b>fat4</b>	<b>fat5</b>	<b>bmi</b>	<b>bmi1</b>	<b>bmi2</b>	<b>bmi3</b>	<b>bmi4</b>	<b>struk</b>	<b>struk1</b>	<b>struk2</b>	<b>struk3</b>	<b>struk4</b>	<b>struk5</b>	
rs4968839	17q24.3	ABCA6	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							10 <sup>-5</sup>					
rs11661443	18p11.31	DLGAP1																10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	
rs8099172	18q11.2		10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>										10 <sup>-5</sup>		10 <sup>-5</sup>			
rs4799421	18q12	FHOD3	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>												
rs13381428	18q12	FHOD3	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>												
rs1789597	18q21.1	FLJ45743																	10 <sup>-5</sup>	
rs2862712	18q21.1	FLJ45743																	10 <sup>-5</sup>	
rs4808521	19p13.11	TMEM38A		10 <sup>-5</sup>																
rs6080106	20p12.1	MACROD2																	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>
rs861826	22q11.21	PPIL2										10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							
rs9612740	22q11.23	uz. PIWIL3					10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>				10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							
rs2835511	21q22.13	HLCS								10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>							

Tablica 4.26. Prikaz karakteristika i statistički značajnih rezultata ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ ) cjelogenomske asocijacijske meta-analize postotka masti u tijelu utvrđenog pomoću bioelektrične impedancije ili apsorpcijskim mjerenjem dvostrukom energijom rendgenskih zraka (eng. *dual energy x-ray absorptiometry*, DEXA) (literaturni podaci).

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
21706003	Kilpeläinen i sur., 2011.	meta-analiza, ukupno 36626 ispitanika: 29069 ispitanika europskog podrijetla i 7557 ispitanika azijskog (indijskog) podrijetla	39576 ispitanika europskog podrijetla	2q36.3	uzvodno od IRS1	rs2943650	$4 \times 10^{-11}$
				13q31.1	nizvodno od SPRY2	rs534870	$7 \times 10^{-8}$ *
				16q12.2	FTO	rs8050136	$3 \times 10^{-26}$

\*iako navedeni polimorfizam nije dosegao statistički značajnu razinu u ukupnom uzorku, statistički je značajan za europsku populaciju ( $p = 3,2 \times 10^{-8}$ ) radi čega je naveden u tablici



Tablica 4.27. Prikaz karakteristika i statistički značajnih rezultata ( $p \leq 5 \times 10^{-5}$ ) cjelogenomskih asocijacijskih studija za indeks tjelesne mase (literaturni podaci).

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
23669352	Graff i sur., 2013.	13627 ispitanika europskog podrijetla	16253 ispitanika europskog podrijetla	2p25.3	TMEM18	rs12463617	$3 \times 10^{-17}$
				20p12.3	BMP2	rs6107853	$2 \times 10^{-6}$
				1p36.13	PAX7	rs2236835	$8 \times 10^{-6}$
				2p23.3	POMC	rs1561288	$5 \times 10^{-8}$
				14q12	PRKD1	rs11847697	$2 \times 10^{-6}$
				4p12	GNPDA2	rs13130484	$6 \times 10^{-9}$
				16q12.2	FTO	rs9940128	$4 \times 10^{-23}$
				1p31.1	NEGR1	rs10789336	$1 \times 10^{-6}$
				1p31.1	TNNI3K	rs1514175	$3 \times 10^{-11}$
				6q14.1	ELOVL4	rs1321847	$2 \times 10^{-6}$
				14q32.13	SERPINA3	rs8005845	$5 \times 10^{-6}$
				5q23.2	ZNF608	rs3936060	$5 \times 10^{-6}$
				1q25.2	SEC16B	rs543874	$4 \times 10^{-11}$
18q21.32	PMAIP1, MC4R	rs7234864	$4 \times 10^{-17}$				
23583978	Monda i sur., 2013.	37956 ispitanika afričko-američkog podrijetla, 1188 ispitanika iz Nigerije	27661 ispitanika afričko-američkog ili afričko-karipskog podrijetla, 4607 ispitanika iz sub-saharskog područja, 123706 ispitanika europskog podrijetla	1q25.2	SEC16B	rs543874	$2 \times 10^{-13}$
				2p23.3	ADCY3	rs7586879	$4 \times 10^{-8}$
				4p12	GNPDA2	rs348495	$2 \times 10^{-10}$
				16q12.2	FTO	rs17817964	$1 \times 10^{-10}$
				5q33.2	GALNT10	rs7708584	$5 \times 10^{-14}$
				6q16.1	KLHL32	rs974417	$6 \times 10^{-6}$
				7p15.2	MIR148A, NFE2L3	rs10261878	$1 \times 10^{-10}$

Tablica 4.27. – Nastavak 1

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
23563607	Berndt i sur., 2013.	7962 ispitanika europskog podrijetla s visokim indeksom tjelesne mase, 8106 ispitanika europskog podrijetla s niskim indeksom tjelesne mase	4900 ispitanika europskog podrijetla s visokim indeksom tjelesne mase, 4891 ispitanika europskog podrijetla s niskim indeksom tjelesne mase	16q12.2	FTO	rs11075990	$2 \times 10^{-51}$
				18q21.32	MC4R	rs8089364	$4 \times 10^{-21}$
				2p25.3	TMEM18	rs2903492	$6 \times 10^{-15}$
				1p31.1	NEGR1	rs2568958	$2 \times 10^{-14}$
				4p12	GNPDA2	rs10938397	$2 \times 10^{-13}$
				1q25.2	SEC16B	rs633715	$5 \times 10^{-12}$
				6p12.3	TFAP2B	rs987237	$2 \times 10^{-11}$
				11p14.1	BDNF	rs2030323	$6 \times 10^{-10}$
				12q13.12	LOC144233	rs7138803	$2 \times 10^{-9}$
			3q27.2	ETV5	rs1516725	$4 \times 10^{-8}$	
22982992	Yang i sur., 2012.	133154 ispitanika europskog podrijetla	59325 ispitanika europskog podrijetla	16q12.2	FTO	rs7202116	$2 \times 10^{-10}$
22446040	Wang i sur., 2012.	5218 ispitanika europskog podrijetla	762 ispitanika europskog podrijetla	5p15.2	ROPN1L	rs2967951	$1 \times 10^{-6}$
				21q21.3	GRIK1	rs933117	$6 \times 10^{-6}$
				5p15.2	MARCH6	rs2607292	$4 \times 10^{-6}$
22344221	Okada i sur., 2012.	26620 ispitanika japanskog podrijetla	7910 ispitanika japanskog podrijetla, 27715 istočno-azijskog podrijetla	16q12.2	FTO	rs12149832	$5 \times 10^{-22}$
				11p14.1	BDNF	rs2030323	$4 \times 10^{-16}$
				19q13.32	GIPR	rs11671664	$7 \times 10^{-14}$
				6p22.3	CDKAL1	rs2206734	$1 \times 10^{-11}$
				18q21.32	MC4R	rs2331841	$2 \times 10^{-11}$
				9q21.12	KLF9	rs11142387	$1 \times 10^{-9}$
				1q25.2	SEC16B	rs516636	$3 \times 10^{-9}$
				3p22.1	CCK	rs4377469	$2 \times 10^{-7}$
				9q22.32	ZNF169	rs10993160	$6 \times 10^{-7}$
			2q32.2	KLF9	rs13034723	$2 \times 10^{-8}$	

Tablica 4.27. – Nastavak 2

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
22344219	Wen i sur., 2012.	7739 ispitanika kineskog podrijetla, 2194 ispitanika japanskog porijekla, 8838 ispitanika korejskog podrijetla, 2522 ispitanika malajskog podrijetla, 1999 Han Kineza, 1992 Kineza iz Singapura, 2431 Kineza, Malajaca i Indijaca	34799 ispitanika japanskog podrijetla, 14628 ispitanika kineskog podrijetla, 1006 Kineza iz Singapura, 2782 Han Kineza, 2118 Malajaca	19q13.32	GIPR, QPCTL	rs11671664	$6 \times 10^{-14}$
				2p23.3	ADCY3, DNAJC27	rs6545814	$1 \times 10^{-13}$
				15q23	MAP2K5	rs4776970	$2 \times 10^{-9}$
				6p22.3	CDKAL1	rs9356744	$2 \times 10^{-11}$
				5q15	PCSK1	rs261967	$5 \times 10^{-9}$
				16p12.3	GP2	rs12597579	$1 \times 10^{-8}$
				11p13	PAX6	rs652722	$8 \times 10^{-8}$
22333899	Wei i sur., 2012.	3653 ispitanika europskog podrijetla	5071 ispitanika europskog podrijetla	rezultati nisu statistički značajni			
21701565	Malhotra i sur., 2011.	1120 ispitanika američko-indijanskog podrijetla ( <i>American Indians ancestry</i> )	2133 ispitanika američko-indijanskog	rezultati nisu statistički značajni			
21701570	Ng i sur., 2012.	1715 ispitanika afričko-američkog podrijetla	3274 ispitanika afričko-američkog podrijetla	3q26.31	PP13439, TMEM212	rs6794092	$2 \times 10^{-6}$
				5q33.2	MFAP3, GALNT10	rs2033195	$6 \times 10^{-6}$
20966902	Croteau-Chonka i sur., 2011.	1792 žena s Filipina	nije rađena replikacija	1p31.3	ATG4C	rs17124318	$6 \times 10^{-7}$
				2q36.1	KCNE4	rs1440072	$4 \times 10^{-6}$
				9q31.2	RAD23B	rs817858	$7 \times 10^{-6}$
				7q21.13	ZNF804B	rs1406503	$9 \times 10^{-6}$
				12q23.1	ANKS1B	rs2373011	$9 \times 10^{-6}$
				17q25.3	SEPT9	rs9906155	$9 \times 10^{-6}$
20935630	Speliotes i sur., 2010.	123865 ispitanika europskog podrijetla	125931 ispitanik europskog podrijetla	16q12.2	FTO	rs1558902	$5 \times 10^{-120}$
				2p25.3	TMEM18	rs2867125	$3 \times 10^{-49}$
				18q21.32	MC4R	rs571312	$6 \times 10^{-42}$
				4p12	GNPDA2	rs10938397	$4 \times 10^{-31}$
				11p14.1	BDNF	rs10767664	$5 \times 10^{-26}$
				1p31.1	NEGR1	rs2815752	$2 \times 10^{-22}$

Tablica 4.27. – Nastavak 3

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
20935630	Speliotes i sur., 2010.	123865 ispitanika europskog podrijetla	125931 ispitanika europskog podrijetla	16p11.2	SH2B1, APOB48R, SULT1A2, AC138894.2, ATXN2L, TUFM	rs7359397	$2 \times 10^{-20}$
				3q27.2	ETV5	rs9816226	$2 \times 10^{-18}$
				11p11.2	MTCH2, NDUFS3, CUGBP1	rs3817334	$2 \times 10^{-12}$
				19q13.11	KCTD15	rs29941	$3 \times 10^{-9}$
				1q25.2	SEC16B	rs543874	$4 \times 10^{-23}$
				6p12.3	TFAP2B	rs987237	$3 \times 10^{-20}$
				12q13.12	FAIM2	rs7138803	$2 \times 10^{-17}$
				14q31.1	NRXN3	rs10150332	$3 \times 10^{-11}$
				2p23.3	RBJ, ADCY3, POMC	rs713586	$6 \times 10^{-22}$
				16p12.3	GPRC5B, IQCK	rs12444979	$3 \times 10^{-21}$
				15q23	MAP2K5, LBXCOR1	rs2241423	$1 \times 10^{-18}$
				19q13.32	QPCTL, GIPR	rs2287019	$2 \times 10^{-16}$
				1p31.1	TNNI3K	rs1514175	$8 \times 10^{-14}$
				4q24	SLC39A8	rs13107325	$2 \times 10^{-13}$
				5q13.3	FLJ35779, HMGCR	rs2112347	$2 \times 10^{-13}$
				9p21.1	LRRN6C	rs10968576	$3 \times 10^{-13}$
19q13.32	TMEM160, ZC3H4	rs3810291	$2 \times 10^{-12}$				
2p16.1	FANCL	rs887912	$2 \times 10^{-12}$				

Tablica 4.27. – Nastavak 4

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
20935630	Speliotes i sur., 2010.	123865 ispitanika europskog podrijetla	125931 ispitanika europskog podrijetla	3p12.1	CADM2	rs13078807	$4 \times 10^{-11}$
				14q12	PRKD1	rs11847697	$6 \times 10^{-11}$
				2q22.2	LRP1B	rs2890652	$1 \times 10^{-10}$
				1p21.3	PTBP2	rs1555543	$4 \times 10^{-10}$
				13q12.2	MTIF3, GTF3A	rs4771122	$9 \times 10^{-10}$
				5q23.2	ZNF608	rs4836133	$2 \times 10^{-9}$
				11p15.4	RPL27A, TUB	rs4929949	$3 \times 10^{-9}$
				6p21.31	NUDT3, HMGA1	rs206936	$3 \times 10^{-8}$
				8q21.11	HNF4G	rs2922763	$6 \times 10^{-8}$
				16p13.3	ADCY9	rs2444217	$9 \times 10^{-8}$
				9q33.3	LMX1B	rs867559	$1 \times 10^{-7}$
				17q21.32	CBX1	rs3764400	$4 \times 10^{-7}$
				5q12.1	HTR1A	rs255414	$1 \times 10^{-6}$
20397748	Liu i sur., 2010.	11536 ispitanika europskog podrijetla, obiteljski uzorak	nije rađena replikacija	6q22.33	LAMA2	rs2275215	$4 \times 10^{-7}$
				10p15.1		rs10458787	$1 \times 10^{-6}$
19851299	Johansson i sur., 2010.	3925 ispitanika europskog podrijetla	nije rađena replikacija	1p36.33		rs3934834	$6 \times 10^{-7}$
				2q36.1		rs824931	$3 \times 10^{-6}$
				3p13		rs1024889	$6 \times 10^{-6}$
				4q34.3		rs2383393	$2 \times 10^{-6}$
				9p22.3		rs1927702	$6 \times 10^{-6}$
				11q14.1		rs1458095	$7 \times 10^{-6}$
				19p13.3		rs3803915	$5 \times 10^{-6}$
				19q13.41		rs1878047	$5 \times 10^{-6}$
				3q28		rs1152846	$3 \times 10^{-6}$
5q35.3		rs12517906	$6 \times 10^{-6}$				

Tablica 4.27. – Nastavak 5

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
19079260	Thorleifsson i sur., 2009.	80969 ispitanika	11036 ispitanika	1p31.1	NEGR1	rs2568958	$1 \times 10^{-11}$
				1q25.2	SEC16B, RASAL2	rs10913469	$6 \times 10^{-8}$
				2p25.3	TMEM18	rs7561317	$4 \times 10^{-17}$
				3q27.2	SFRS10, ETV5, DGKG	rs7647305	$7 \times 10^{-11}$
				11p14.1	BDNF	rs7481311	$8 \times 10^{-6}$
				11p14.1	BDNF	rs925946	$9 \times 10^{-10}$
				11p14.1	BDNF	rs6265	$5 \times 10^{-10}$
				12q13.12	BCDIN3D, FAIM2	rs7138803	$1 \times 10^{-7}$
				16p11.2	SH2B1, ATP2A1	rs7498665	$3 \times 10^{-10}$
				16q12.2	FTO	rs6499640	$4 \times 10^{-13}$
				16q12.2	FTO	rs8050136	$1 \times 10^{-47}$
				18q21.32	MC4R	rs12970134	$1 \times 10^{-12}$
				19q13.11	KCTD15, CHST8	rs29941	$7 \times 10^{-12}$
1p21.3	NR	rs10783050	$4 \times 10^{-6}$				
19079261	Willer i sur., 2009.	32387 ispitanika	59092 ispitanika	16q12.2	FTO	rs9939609	$4 \times 10^{-51}$
				2p25.3	TMEM18	rs6548238	$1 \times 10^{-18}$
				18q21.32	MC4R	rs17782313	$5 \times 10^{-18}$
				4p12	GNPDA2	rs10938397	$3 \times 10^{-16}$
				16p11.2	SH2B1	rs7498665	$5 \times 10^{-11}$
				11p11.2	MTCH2	rs10838738	$5 \times 10^{-9}$
				19q13.11	KCTD15	rs11084753	$2 \times 10^{-8}$
				1p31.1	NEGR1	rs2815752	$6 \times 10^{-8}$
				11p15.4	STK33	rs10769908	$1 \times 10^{-6}$
				20p12.3	BMP2	rs2145270	$6 \times 10^{-6}$
15q25.2	RKHD3	rs12324805	$7 \times 10^{-6}$				

Tablica 4.27. – Nastavak 6

<b>PUBMED ID</b>	<b>Publikacija</b>	<b>veličina i podrijetlo uzorka</b>	<b>replikacijski uzorak</b>	<b>pozicija</b>	<b>gen</b>	<b>polimorfizam</b>	<b>p</b>
18454148	Loos i sur., 2008.	16876 ispitanika	60352 ispitanika	18q21.32	MC4R	rs17782313	$3 \times 10^{-15}$
				16q12.2	FTO	rs1121980	$4 \times 10^{-8}$
17903300	Fox i sur., 2007.	1341 ispitanika iz Framingham studije	nije rađena replikacija	7q32.3		rs1106683	$1 \times 10^{-7}$
				7q32.3		rs1106684	$2 \times 10^{-6}$
				13q21.32		rs1333026	$8 \times 10^{-6}$
17434869	Frayling 2007	10657 odraslih ispitanika	19424 odraslih ispitanika, 10172 djece	16q12.2	FTO	rs9939609	$2 \times 10^{-20}$

Tablica 4.28. Prikaz karakteristika i statistički značajnih rezultata ( $p \leq 5 \times 10^{-5}$ ) cjelogenomskih asocijacijskih studija za opseg struka (literaturni podaci).

PUBMED ID	Publikacija	veličina i podrijetlo uzorka	replikacijski uzorak	pozicija	gen	polimorfizam	p
20966902	Croteau-Chonka i sur., 2011.	1792 žena s Filipina	nije rađena replikacija	2q36.1	KCNE4	rs1440072	$8 \times 10^{-7}$
				12q23.1	ANKS1B	rs2373011	$2 \times 10^{-6}$
				3q28	IL1RAP	rs9290936	$4 \times 10^{-6}$
				16q24.1	KLHL36	rs11647936	$4 \times 10^{-6}$
				5q35.1	CCDC99	rs13156607	$5 \times 10^{-6}$
				12q14.1	PPM1H	rs7302017	$5 \times 10^{-6}$
				5q34		rs9313296	$6 \times 10^{-6}$
19557197	Heard-Costa i sur., 2009.	31373 ispitanika europskog podrijetla	38641 ispitanika europskog podrijetla	15q21.1	SQRDL	rs12594515	$7 \times 10^{-6}$
				14q31.1	NRXN3	rs10146997	$5 \times 10^{-8}$
				5p14.3	CDH12	rs4701252	$2 \times 10^{-6}$
				11p15.4	OVCH2	rs7932813	$5 \times 10^{-6}$
				12q13.12	FAIM2, BCDIN3D	rs7138803	$8 \times 10^{-7}$
				6p12.3	PKHD1	rs1555967	$3 \times 10^{-6}$
				16q12.2	FTO	rs1558902	$5 \times 10^{-19}$
17903300	Fox i sur., 2007.	1341 ispitanika, sudionika Framingham studije	nije rađena replikacija	18q21.32	MC4R	rs489693	$4 \times 10^{-7}$
				8q21.11	GDAP1	rs4471028	$2 \times 10^{-7}$
				3q13.32		rs1875517	$2 \times 10^{-6}$



## 5. RASPRAVA

Globalna nejednakost u dostupnosti hrane osnovni je uzrok dvaju velikih zdravstvenih problema današnjice - neuhranjenosti i pretilosti. Procjenjuje se da je u razdoblju između 2010. i 2012. godine gotovo 870 milijuna ljudi bilo izloženo kroničnom nedostatku hrane, od čega većina živi u zemljama u razvoju gdje čine 15% populacije (FAO 2012.). U isto vrijeme, broj prekomjerno teških i pretilih osoba u stalnom je porastu: projekcije ukazuju da će do 2015. godine 2,3 milijarde ljudi biti prekomjerno teško, a čak 700 milijuna pretilo (WHO 2008.). Iako pretilost predstavlja najveći problem u razvijenim zemljama pa tako trendovi porasta upućuju na to da će u Velikoj Britaniji i SAD-u do 2030. godine više od polovice stanovništva biti pretilo (Wang i sur., 2011.), posebno je zabrinjavajuć porast pretilosti u zemljama u razvoju koji se javlja paralelno s još postojećim problemom gladi. Ovi podaci dodatno upućujući na negativan utjecaj promjena u okolišu koje se javljaju kao posljedica globalizacije, a predstavljaju glavni uzrok epidemije pretilosti u svijetu.

Pretilost je povezana s većom incidencijom mnogih kroničnih bolesti kao i sa znatno većim rizikom za preranu smrt: prema najnovijim procjenama, čak 18% smrtnih slučajeva u populaciji SAD-a dobi 40 - 85 godina posljedica je pretilosti (Masters i sur., 2013.). Predviđa se da će među mlađim generacijama radi dulje izloženosti rizičnim okolišnim faktorima smrtnost kao posljedica pretilosti biti još veća. Kako pretilost pogađa velik broj ljudi, zdravstveni problemi koje ona uzrokuje imaju i značajne ekonomske posljedice, dijelom izravne, kroz povećane zdravstvene izdatke koji prema nekim procjenama za pretile osobe iznose čak 40% više nego za pojedince normalne mase, a dijelom neizravne kroz smanjenu produktivnost, nesposobnost za rad ili invalidnost te preranu smrt koja skraćuje radni vijek (Lehnert i sur., 2013., Hammond i Levine, 2010.)

Podaci jasno upućuju na zaključak da je u pozadini ovog globalnog problema okoliš koji podržava pojavu i razvoj pretilosti („obesogenic environment“, Swinburn i Egger, 2002.). Kako bi se razjasnio širok spektar socijalnih i ekonomskih čimbenika koji doprinose neravnoteži u unosu i utrošku energije koja kao posljedicu ima pojavu pretilosti, provedene su brojne studije čiji rezultati, nažalost, u velikoj mjeri ovise o metodološkom pristupu te ne pružaju jednoznačne odgovore. Bez obzira na to što studije stavljaju težište na utjecaj različitih aspekata modernizacije načina života, svi rezultati upućuju na zaključak kako su tehnološke inovacije koje u isto vrijeme snižavaju cijenu hrane, s posebnim naglaskom na nezdravu „brzu“ hranu, a ujedno vode ka sjedilačkom načinu života, ključni mehanizmi koji pokreću porast prevalencije pretilosti na svjetskoj razini (Bleich i sur., 2008.). Unatoč tome,

postoje značajne varijacije u odgovoru pojedinca na okoliš koji potiče pojavu pretilosti. Te razlike dijelom su posljedica mikrostrukture okoliša koja je različita za svakog pojedinca, a dijelom su odraz jedinstvene genetičke konstitucije svakog pojedinog ljudskog organizma kao i međudjelovanja globalnih promjena u okolišu s genetičkim predispozicijama pojedinca. Drugim riječima, sklonost razvoju pretilosti u velikoj mjeri je određena genetičkim čimbenicima, ali za njenu fenotipsku ekspresiju ključan je okolišni poticaj koji ujedno određuje i krajnji rezultat i ozbiljnost proizašlog stanja. Bolje shvaćanje genetičkih uzroka pretilosti važno je radi mogućnosti uvida u fiziološke putove ključne u njenoj etiologiji što može voditi ka napretku u prevenciji i tretmanu pretilosti.

Iako rezultati blizanačkih i obiteljskih studija upućuju na to da se 40 - 70% interindividualne varijacije u pretilosti može pripisati genetičkim čimbenicima (Day i Loos 2011.), potraga za genskim varijantama u podlozi sklonosti pretilosti pokazala se kao složen i zahtjevan poduhvat koji nije dao očekivane rezultate. Prve studije kojima je istraživana genska predispozicija za razvoj pretilosti bile su studije kandidatskih gena s pretpostavljenom ulogom u metabolizmu i unosu hrane, pri čemu su genske varijacije unutar tih gena ispitivane s ciljem utvrđivanja povezanosti s pretilošću u općoj populaciji. Rezultati ovih studija su skromni, a često ih nije bilo moguće replicirati u drugim populacijama što ukazuje na postojanje značajnih interpopulacijskih razlika u genskoj predispoziciji za pretilost, kao i na važan utjecaj interakcija genskih i okolišnih čimbenika (Rankinen i sur., 2006., Ioannidis i sur., 2001.). Treba imati u vidu da je za ove studije važno poznavanje biološke pozadine pri odabiru odgovarajućih kandidatskih gena, što za mnoge gene nije slučaj. Za razliku od studija kandidatskih gena koje kreću od hipoteze o mogućoj ulozi odabranog gena u razvoju pretilosti, obiteljske studije vezanosti gena kao cilj imaju pronalazak gena potencijalno vezanih uz pretilost. Niti ovakav pristup nije bio odgovarajuć za pronalazak genskih lokusa čiji učinak je malen kao što je slučaj s pretilošću (Hirschhorn i sur., 2005., Saunders i sur., 2007.). Za razliku od studija vezanosti gena, cjelogenomske asocijacijske studije (GWAS) ne zahtijevaju uzorak osoba u srodstvu što olakšava provođenje većih studija i time povećava njihovu statističku snagu, ujedno olakšavajući pronalazak rizičnih alela. Unatoč tome što je cjelogenomskim asocijacijskim studijama pronađen razmjerno velik broj lokusa povezanih s pojavom pretilosti, njihov ukupni učinak objašnjava vrlo malen udio varijance, manje od 10% (Speliotes i sur., 2010., Xia i Grant, 2013.), što je u znatnoj diskrepanci s procjenama nasljedne komponente pretilosti. S druge strane, pomoću neizravne metode za procjenu maksimalnog mogućeg udjela varijance indeksa tjelesne mase koju objašnjava GWA studija dobivene su vrijednosti usporedive s onima dobivenim na temelju blizanačkih i obiteljskih

studija, 41% (Vattikuti i sur., 2012.). Ovakav rezultat naglašava važnost dizajna same studije kako bi se povećala vjerojatnost pronalaska rizičnih lokusa. Smanjena genetička raznolikost karakteristična za populacijske izolate čini ih pojednostavljenim genetičkim modelom. Pretpostavljena genetička homogenost može se odraziti na genskoj podlozi složenog svojstva čineći ju jednostavnijom te samim time pogodnijom za istraživanje (Peltonen i sur., 2000.). Osim smanjene genetičke raznolikosti, pojedinci u populacijskom izolatu dijele zajednički okoliš i kulturu, što umanjuje utjecaj okoliša na razlike u istraživanom fenotipu kao i na složenost međudjelovanja genetičkih i okolišnih čimbenika u podlozi složenih svojstava u koje spada pretilost. Upravo je model izolata primjenjen u ovome istraživanju pri čemu je korištena odrasla populacija otoka Visa.

U analiziranom uzorku populacijskog izolata otoka Visa, kod žena su nađene veće vrijednosti postotka masti u tijelu procijenjenog pomoću bioelektrične impedancije kao i većine antropometrijskih pokazatelja količine potkožnog masnog tkiva. S druge strane kod muškaraca je zabilježen veći opseg struka i omjer opsega struka i bokova oboje u skladu s poznatim i očekivanim utjecajem spola na količinu i raspodjelu masnog tkiva u tijelu.

Iako se spolne razlike u raspodjeli masnog tkiva mogu uočiti i prije puberteta, nakon njega postaju znatno izraženije (He i sur., 2002., Taylor i sur. 2009.). Kod žena se tijekom rasta i razvoja povećava apsolutna količina kao i udio masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi, dok se kod muškaraca do puberteta povećava apsolutna količina masnog tkiva, a nakon njega udio masnog tkiva pada paralelno s porastom nemasne mase tijela (Galagher i sur., 1996.). Također, tijekom puberteta pojavljuju se razlike u raspodjeli masnog tkiva: kod muškaraca se javlja androidni, a kod žena ginoidni tip raspodjele masnog tkiva (Maynard i sur., 2001., Wells 2007., Demerath i sur., 2007.). Androidni tip obilježava veći udio visceralnog, a ginoidni veći udio potkožnog masnog tkiva. Razlike u količini visceralnog masnog tkiva smanjuju se s dobi. U postmenopauzi žene su sklonije nakupljanju visceralnog masnog tkiva što naglašava ulogu spolnih hormona u spolnom dimorfizmu raspodjele masnog tkiva (Goodman-Gruen i sur., 1996., Schreiner i sur., 1996., Goodpaster i sur., 2005.). Sa starenjem i padom lučenja testosterona količina visceralnog masnog tkiva povećava se i kod muškaraca (Allan i sur., 2008., Stevens i sur., 2010.). Spolne razlike također ovise o etničkoj pripadnosti pa su tako razlike u raspodjeli masnog tkiva među spolovima manje kod Afroamerikanaca i Azijata u usporedbi s populacijama europskog porijekla (Despres i sur., 2000., Lear i sur., 2007., Camhi i sur., 2011.). Uz razlike u raspodjeli masnog tkiva, znatne su razlike i u udjelu masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi. Žene u prosjeku imaju 10% više masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi nego muškarci jednakog indeksa tjelesne mase i te razlike zadržavaju

se tijekom cijelog životnog vijeka (Womersley i Durnin 1977., Jackson i sur., 2002., Galagher i sur., 1996.).

Značaj raspodjele masnog tkiva potvrđen je mnogim epidemiološkim studijama koje ukazuju na štetan utjecaj centralne, androidne raspodjele masnog tkiva i zaštitni utjecaj glutealno-femoralnog masnog tkiva karakterističnog za ginoidni tip distribucije masnog tkiva u pojavi i razvoju dijabetesa (Chan i sur., 1994., Carey i sur., 1997.), kardiovaskularnih bolesti i posljedičnog mortaliteta (Lapidus i sur., 1984., Folsom i sur., 1993., Canoy i sur., 2007., Manolopoulos i sur., 2010., Pischon i sur., 2008.). Unatoč tome što je ginoidni tip osnovni tip distribucije masnog tkiva kod žena, u porastu je udio žena koje, iako su u reproduktivnoj dobi, imaju sklonost skladištenja masnog tkiva u abdominalnom području te stoga povećan rizik za kardiovaskularne bolesti (Jensen, 2008.).

U istraživanom viškom uzorku, srednje vrijednosti opsega struka i kod muškaraca i kod žena u obje dobne skupine definirane na temelju medijana (55,5 godina za muškarce i 57 godina za žene) premašuju granične vrijednosti za rizik za dijabetes tipa II koje je utvrdila International Diabetes Federation (IDF) (Alberti i sur., 2006.). Te granične vrijednosti su opseg struka veći od 94 cm za muškarce i veći od 80 cm za žene. Također, omjer opsega struka i bokova u oba spola i obje dobne skupine premašuje granične vrijednosti za povećan rizik od metaboličkih komplikacija prema WHO (0,9 za muškarce i 0,85 za žene), a prosječan indeks tjelesne mase veći je od granične vrijednosti za prekomjernu tjelesnu masu,  $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$ . Ovakvi rezultati upućuju na povećan rizik za kardiovaskularne bolesti u populaciji otoka Visa, dodatno naglašen kod muškaraca kod kojih je zabilježen veći standardizirani pušački staž, što predstavlja dodatni rizični čimbenik za razvoj kardiovaskularnih, ali i zloćudnih bolesti.

Također iznenađuje izostanak razlika u indeksu tjelesne mase između žena i muškaraca što nije u skladu s rezultatima studija koje upućuju na veću robusnost tjelesne građe i time očekivanog većeg indeksa tjelesne mase kod muškaraca (Prentice i Jebb, 2001., Gómez-Ambrosi i sur., 2012.). Neočekivan je nalaz i izostanak razlika u svim antropometrijskim pokazateljima pretilosti osim u WHR-u među dvjema dobnim kategorijama kako kod žena, tako i kod muškaraca. Ovakve rezultate djelomično možemo objasniti relativno visokom srednjom dobi ispitanika koja je odraz demografske starosti ispitivane populacije, a otežava istraživanje utjecaja dobi na ispitivane parametre. S druge strane, ovakvi rezultati u skladu su s očekivanim većim utjecajem globalnih trendova porasta pretilosti na mlađe dobne skupine što prividno briše kumulativni učinak dobi na nakupljanje suvišnog masnog tkiva (Zeljko i sur., 2013.). Negativni utjecaj dobi na WHR kod žena u

skladu je s gubitkom spolnog dimorfizma po ulasku u menopauzu. Iako je i kod muškaraca zabilježen veći WHR i opseg struka u starijoj dobnoj skupini, te vrijednosti nisu statistički značajno različite u odnosu na mlađu dobnu skupinu. Ovakav nalaz može se objasniti razlikama u trendu pada lučenja spolnih hormona među spolovima: dok kod žena smanjenje lučenja spolnih hormona nastupa naglo, kod muškaraca se njihova razina postupno snižava (Guarner-Lans i sur., 2011.). Rezultati korelacija među pokazateljima pretilosti u skladu su s očekivanim spolnim razlikama u raspodjeli masnog tkiva u tijelu: kod muškaraca su najviše korelacije nađene između indeksa tjelesne mase i opsega struka, a kod žena između indeksa tjelesne mase i postotka masti u tijelu.

Iskazana razina svakodnevne tjelesne aktivnosti u ispitivanom uzorku razmjerno je visoka: više od 50% ispitanika umjereno je tjelesno aktivno, a dodatnih 15% bavi se teškim fizičkim aktivnostima. Budući da se radi o samoprocjeni razine tjelesne aktivnosti, ovakve rezultate valja tumačiti s oprezom. Naime, nekoliko studija ukazuju na značajnu sklonost precjenjivanju težine i trajanja fizičke aktivnosti, dodatno naglašenu kod pojedinaca prekomjerne tjelesne mase (Warner i sur., 2012., Fogelholm i sur., 2006., Hagstromer i sur., 2006., Pietiläinen i sur., 2010.). Također, većina ispitanika, gotovo 60%, izjavila je da je njihovo materijalno stanje jednako onome drugih ljudi. Nadalje, u regresijskima analizama za udio masnog tkiva i indeks tjelesne mase u kojima su kao nezavisne varijable uzeti spol, dob, razina tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status i individualni faktorski skorovi dobivene faktorskom analizom prehrane, socioekonomski status nije se pokazao kao značajan prediktor navedenih fenotipova, što je u skladu s pretpostavkom o homogenosti okoliša koji uključuje i materijalno stanje ispitanika. Iako naizgled povoljan pokazatelj ujednačenosti okolišnih čimbenika i društvenih prilika u istraživanoj populaciji, ovaj rezultat može dijelom biti i odraz potrebe pojedinca za socijalnom mimikrijom unutar društvene zajednice koja ga okružuje.

Mediterranski način ishrane karakterizira učestala konzumacija voća, povrća, leguminoza, orašastih plodova, kruha i drugih proizvoda od žitarica, upotreba maslinovog ulja kao osnovne masnoće za kuhanje i začinjavanje hrane, umjerena konzumacija ribe i peradi, a rijetka crvenog mesa, umjerena ili rijetka konzumacija mliječnih proizvoda - prvenstveno jogurta i sira, te umjerena konzumacija vina. Uz ove značajke prehrane kao važan čimbenik mediteranskog stila života s pozitivnim utjecajem na zdravlje naglašava se i fizička aktivnost (Willett i sur., 1995.).

Povezanost mediteranske dijeta s duljim životnim vijekom potvrđena je u većem broju manjih studija (Lagiou i sur., 2006., Trichopoulou i sur., 2003., Haveman-Nies i sur.,

2002, Knoops i sur., 2004., Kouris-Blazos i sur., 1999., Lasheras i sur., 2000., Osler i Schroll, 1997., Trichopoulou i sur., 1995.), jednoj velikoj kohorti (Trichopoulou i sur., 2005.), te u meta-analizi koja je obuhvatila čak 214284 muškarca i 166012 žene (Mitrou i sur., 2007.). Desetogodišnja studija koju je proveo Knoops i suradnici (2004.) bila je usmjerena na proučavanje utjecaja više čimbenika koji određuju način života na životni vijek, a rezultati su pokazali da mediteranska prehrana u kombinaciji s fizičkom aktivnošću, nepušenjem i umjerenom konzumacijom alkohola smanjuje stopu prerane smrti za više od 50%.

Osim na smanjenje rizika za preranu smrt i utjecaja na duljinu životnog vijeka, mediteranska prehrana ima zaštitni učinak, umanjujući učestalost pojave dijabetesa tipa II, kardiovaskularnih i malignih bolesti, kao i Parkinsonove i Alzheimerove bolesti (Martinez-Gonzales i sur., 2011., Sofi i sur., 2008.). Meta-analiza, koja je obuhvatila oko 535000 ljudi s ciljem utvrđivanja utjecaja mediteranskog načina ishrane na metabolički sindrom i njegove sastavnice, pokazala je povezanost mediteranske prehrane s nižim krvnim tlakom, glukozom u krvi, trigliceridima i opsegom struka (Kastorini i sur., 2011.). U meta-analizi, čiji cilj je bila usporedba učinka mediteranske prehrane s onom siromašnom mastima na rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, pronađen je veći pozitivni učinak mediteranske dijeta (Nordmann i sur., 2011.). Pretpostavlja se da je u pozadini zdravstvene koristi mediteranskog načina ishrane prvenstveno konzumacija maslinovog ulja koje, osim što je bogato mononezasićenim masnim kiselinama, također sadrži fenolne komponente s dokazanim antioksidativnim i protuupalnim djelovanjem (Cardeno i sur., 2013., Bulló i sur., 2011., Bermudez i sur., 2011.), Dodatni pozitivni učinak imaju polifenoli iz vina (Baron-Menguy i sur., 2007.) i omega-3 masne kiseline iz ribe i ribljih prerađevina (Pauwels, 2011.).

Prema rezultatima ovog istraživanja, način ishrane u populaciji otoka Visa ne slijedi posve tipičnu mediteransku dijetu. U pripremi hrane najviše se koristi biljno, a zatim maslinovo ulje. Razmjerno visok udio, čak 57,7 % ispitanika, za pripremu hrane uvijek koristi maslinovo ulje, dok životinjske masnoće, netipične za mediteransku prehranu, povremeno koristi oko 40% ispitanika. Konzumacija svježeg voća, povrća, ribe i vina u skladu je s mediteranskim načinom ishrane, kao i relativno niska učestalost konzumacije namirnica bogatih jednostavnim šećerima: preko 50% ljudi navodi da rijetko ili nikada ne konzumira te namirnice. S druge strane, konzumacija mliječnih proizvoda te mesa i mesnih prerađevina znatno je veća od onih karakterističnih za mediteranski tip ishrane: umjesto nekoliko puta mjesečno, meso se konzumira nekoliko puta tjedno, a preko 60% ispitanika svaki dan konzumira mlijeko.

Iako je konzumacija namirnica bogatih jednostavnim šećerima - keksa, čokolade, kolača i bombona - relativno niska u ovoj populaciji, upravo te namirnice u faktorskoj analizi učestalosti konzumacije namirnica i korištenja pojedinih vrsta masnoće u pripremi hrane imaju najveće projekcije na prvom faktoru koji objašnjava najveći udio varijance. Prvi faktor opisuje konzumacija namirnica bogatih jednostavnim šećerima ili masnoćama pa osim već navedenih, velike projekcije na ovom faktoru ima konzumacija salama, mesnih konzervi, jaja, hrenovki i kobasica, bezalkoholnih osvježavajućih pića, govedine, svinjetine, voćnih sokova, lignji ili hobotnica, topljenog sira, tvrdog sira, masti, slanine i čvaraka. Drugi faktor, koji objašnjava nešto niži udio varijance određen je konzumacijom povrća, pogotovo lisnatog, integralnog kruha, svježeg voća, bijele ribe, žestokih alkoholnih pića, čaja, jogurta, maslinovog ulja i plave ribe, namirnica koje čine osnovu mediteranske prehrane. Na trećem faktoru izlučili su se vino i kava, zatim lignje i hobotnica, bijela i plava riba, također sastavnice mediteranske prehrane. Iako je prema ovakvom nalazu mediteranski način ishrane važan za populaciju otoka Visa, čimbenik koji najviše određuje razliku među ispitanicima u tipu konzumirane hrane je hedonistički užitak, jer najveći udio varijance otpada na faktor na kojem se grupiraju namirnice bogatog okusa koje ujedno imaju visok udio masti i šećera. Iako je standardni upitnik o frekvenciji konzumacije hrane korišten u istraživanju opsežan te obuhvaća velik broj namirnica koje mogu dati znatnu količinu informacija o načinu prehrane ispitanika, njegov nedostatak je fokusiranost samo na frekvenciju konzumacije pojedine namirnice, dok se sama količina zanemaruje. Mogući odraz takve strukture upitnika je relativno nizak udio ukupne varijance koju objašnjavaju faktori dobiveni faktorskom analizom prehrane, kao i njihov velik ukupan broj. Dodatna informacija o količini konzumacije namirnica također bi pružila uvid u pravi doseg zdravstveno korisnog ili štetnog ponašanja vezanog uz način prehrane.

Pseudoheritabilnost utvrđena cjelogenomskom asocijacijskom analizom za postotak masti u tijelu procijenjen pomoću bioelektrične impedancije iznosi 49%. Iako nema literaturnih podataka o pseudoheritabilnosti za navedeni fenotip, ako pseudoheritabilnost postotka masti u tijelu usporedimo s heritabilnošću indeksa tjelesne mase čija nasljedna komponenta iznosi između 0,4 – 0,7 (Sorensen i sur., 1989., Stunkard i sur., 1990., Allison i sur., 1996., Magnusson i sur., 2002., Škarić-Jurić i sur., 2003., Wardle i sur., 2006, Haworth i sur., 2008.), možemo utvrditi da se pseudoheritabilnost postotka masti u tijelu nalazi u očekivanom rasponu vrijednosti.

Tri polimorfizma jedne baze, rs12734338, rs3881953 i rs12743401 statistički su značajno ( $p \leq 1,7 \times 10^{-7}$ ) povezana s udjelom masnog tkiva, a sva tri polimorfizma nalaze se u

genu PPP1R12B, na položaju 1q32. Ovaj gen kodira za enzim proteinsku fosfatazu 1, a srodni pseudogeni nalaze se na kromosomu Y. U studiji koju su proveli Deng i suradnici (2009.) nađeno je da se polimorfizmi ovoga gena pokazuju transmisivnu distorziju, tj. preferencijalno prenošenje s roditelja na potomke. Polimorfizmi gena PPP1R12B imaju neočekivano visoku stopu heterozigota kad se prenose s oca. Galichon i suradnici (2012.) su analizom 5 GWA studija utvrdili kako ovaj lokus pokazuje asocijaciju sa spolom, što je vjerojatno posljedica homologije sekvenci ovoga gena i pseudogena koji se nalaze na Y kromosomu. Iako regresijska jednadžba na temelju koje je izračunat postotak masti u tijelu (Kyle i sur., 2001.) uzima u obzir spol ispitanika, kako bismo potvrdili pretpostavku da postoji sustavna pogreška (eng. *bias*) vezana uz spol, u daljnjim cjelogenomskim asocijacijskim analizama provedenim za ovaj fenotip, u obzir je uzet i spol ispitanika. Spol je bio jedini prediktor uključen u sve regresijske modele, a kako se u cjelogenomskim asocijacijskim analizama za rezidualne izračunate regresijskim analizama niti jedan od tri navedena polimorfizma nije se pokazao statistički značajnim, možemo zaključiti da je prvotni rezultat uistinu posljedica sustavne pogreške vezane uz spol.

Regresijske analize, provedene kako bi se u cjelogenomskim asocijacijskim analizama uzeli u obzir kovarijati i testirao njihov utjecaj na postotak masti u tijelu, pokazale su kako testirani kovarijati - spol, dob, razina tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status i individualni faktorski skorovi dobiveni faktorskom analizom prehrane, objašnjavaju vrlo nizak postotak varijance. Ovi rezultati govore u prilog pretpostavljenoj homogenosti okolišnih čimbenika u ispitivanoj populaciji.

U svim cjelogenomskim asocijacijskim analizama postotka masti u tijelu provedenim u ovom istraživanju prema položaju u genima sa srodnom funkcijom među značajnim i marginalno značajnim polimorfizmima izdvajaju se tri skupine polimorfizama: polimorfizmi koji se nalaze u međugenskim regijama i teško ih je dovesti u vezu s kodirajućim regijama genoma, polimorfizmi koji se nalaze u genima i u blizini gena uključenih u imunološki odgovor organizma ili tumorigenezu te polimorfizmi u genima ili u blizini gena čija funkcija se povezuje s fiziologijom neurološkog sustava, s tim da se radi genske pleiotropije funkcija nekih gena može povezati s obje navedene fiziološke funkcije. U prvu skupinu polimorfizama spadaju: polimorfizam najbliži statističkoj značajnosti, rs9465187, koji se nalazi u međugenskoj regiji na kromosomu 6 gdje je najbliži kodirajući dio genoma microRNA 548a-1 s pretpostavljenom funkcijom u posttranskripcijskoj regulaciji genske ekspresije, rs10503562 koji se nalazi u međugenskoj regiji kromosoma 8 na poziciji 8p22, a najbliži je pseudogenu za ribosomalni protein L32, te polimorfizmi rs9465187, rs12206684,



rs8099172, rs2415061, rs1327804, rs10503562, rs2415061, rs12206684, rs12340663, rs1327804, rs929809 o čijoj funkciji na temelju položaja u genomu nije moguće izvoditi čvrste zaključke.

U polimorfizme povezane s imunološkom ulogom ili pretpostavljenom ulogom u tumorigenezi spada 12 polimorfizama. Polimorfizam rs11230563 nalazi se u genu CD6, a polimorfizmi rs12206684, rs175102, rs650258 nizvodno od gena CD6, točnije između gena CD6 i CD5. Geni CD6 i CD5 kodiraju za proteine na vanjskim membranama T-limfocita i drugih stanica uključenih u imunološki odgovor organizma. Nadalje, rs2633254 nalazi se u intronskoj regiji gena DIS3L2 za koji se smatra da ima važnu ulogu u mitotičkom staničnom ciklusu, rs315734 koji se nalazi u intronu gena LCP2 uključenog u poticanje razvoja i aktivacije T limfocita i značajnog za funkciju mastocita i trombocita, te rs4968839, rs4968838 i rs2302134 u genu ABCA6 koji kodira za ATP vezujući transporter za koji se pretpostavlja da ima ulogu u lipidnoj homeostazi makrofaga. Polimorfizam rs10756104 s položajem nizvodno od gena PTPRD koji kodira za receptor D tirozinske fosfataze. Tirozinske fosfataze su signalne molekule uključene u mnoge stanične procese, uključujući rast i diferencijaciju, mitotički ciklus kao i onkogenu transformaciju, a studije na ljudima upućuju na ulogu gena PTPRD u supresiji tumora. U ovu skupinu spada i polimorfizam rs2113294 nalazi se u genu CDH13 koji kodira za protein kadherin 13. Kadherin 13 sudjeluje u zaštiti vaskularnih endotelnih stanica od apoptoze uzrokovane oksidativnim stresom, a studije upućuju i na njegovu zaštitnu ulogu u aterosklerozi. Ovaj gen hipermetiliran je u mnogim vrstama zloćudnih tumora. Polimorfizam rs12340663 nalazi se u međugenskoj regiji kromosoma 9 u blizini nekoliko tumor supresorskih gena i transkripata, među kojima mu je najbliži TUSC1.

Polimorfizmi koje možemo dovesti u vezu s funkcijom neurološkog sustava su: rs10756104 s položajem nizvodno od gena PTPRD koji kodira za receptor D tirozinske fosfataze, a za kojeg se na temelju studija na animalnim modelima pretpostavlja da bi, osim već navedene funkcije u imunološkom odgovoru organizma, kod ljudi mogao imati ulogu u poticanju i regulaciji smjera rasta neurita, zatim rs2113294 u genu CDH13 koji kodira za protein kadherin 13, negativni regulator rasta aksona tijekom diferencijacije neurona te polimorfizam rs795887 koji se nalazi u intronskoj regiji gena ACSL3 koji je najjače eksprimiran u mozgu, a kodira za acil-CoA sintetazu masnih kiselina dugog lanca s važnom ulogom u biosintezi lipida i degradaciji masnih kiselina.

Pseudoheritabilnost utvrđena cjelogenomskom asocijacijskom analizom indeksa tjelesne mase iznosi 33% što je niže od pseudoheritabilnosti procijenjene za udio masti u

tijelu, i nešto niže od očekivanog ako pseudoheritabilnost indeksa tjelesne mase usporedimo s literaturnim podacima o heritabilnosti koji su u rasponu od 0,4 – 0,7 (Sorensen i sur., 1989., Stunkard i sur., 1990., Allison i sur., 1996., Magnusson i sur., 2002., Wardle i sur., 2006., Haworth i sur., 2008.).

Kako bi se u cjelogenomskim asocijacijskim analizama uzeli u obzir kovarijati i ujedno testirao njihov utjecaj na indeks tjelesne mase, provedene su regresijske analize koje su pokazale kako spol, dob i okolišni faktori - razina tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status i individualni faktorski skorovi dobiveni faktorskom analizom prehrane, objašnjavaju još niži postotak varijance, samo 9%, nego za udio masnog tkiva procijenjen bioelektričnom impedancijom, dodatno upućujući na smanjen utjecaj okolišnih čimbenika u ispitivanoj populaciji.

Statistički značajne i marginalno značajne polimorfizme također možemo podijeliti u tri kategorije kao što je definirano za polimorfizme u analizi udjela masti u tijelu.

Polimorfizmi koji se nalaze u međugenskim regijama su: rs2214157, rs2725200 i rs1452882, zatim rs2725200 koji se nalazi na kromosomu 10 u okviru otvorenom za čitanje (eng. *open reading frame*) s nepoznatom funkcijom te polimorfizam rs2648844 na poziciji 8q24.21 u blizini lokusa mikroRNA 1208.

U polimorfizme povezane s imunološkom ulogom ili pretpostavljenom ulogom u tumorigenezi možemo svrstati 9 polimorfizama. Polimorfizam rs2633254 nalazi se u intronskoj regiji gena DIS3L2 važnog za mitotički stanični ciklus. Polimorfizmi rs997810 i rs10756104 nalaze se nizvodno od gena PTPRD koji u ljudi ima potencijalnu ulogu u supresiji tumora. Polimorfizam rs10503278 nalazi se u intronskoj regiji potencijalnog tumor supresor gena CSMD1. Mutacije, disrupcije i prestanak ekspresije CSMD1 povezane su s lošijom prognozom te agresivnijim tijekom bolesti nekoliko vrsta zloćudnih tumora (Richter i sur., 2005., Farrel i sur., 2008., Ma i sur., 2009., Kamal i sur., 2010., Shull i sur., 2013.). Polimorfizam rs948562 smješten je u intronskoj regiji gena ZFP91 čiji je produkt transkripcijski faktor koji sudjeluje u regulaciji NF-kB puta u signalizaciji putem  $\beta$ -limfotoksin receptora, te potiče transkripciju gena uključenih u regulaciju proliferacije stanica, apoptozu i upalnih procesa. Polimorfizam rs3759406 nalazi se u genu LETMD1 koji kodira za protein na vanjskoj membrani mitohondrija, a kroz negativnu regulaciju p53 tumor supresor gena ima ulogu u tumorigenezi. Polimorfizam rs861826 nalazi se u intronskoj regiji gena PPIL2 koji spada u obitelj gena ciklofilinskih peptidilprolil izomeraza, važnih za proteinsko savijanje, imunosupresiju ciklosporinom A i infekciju HIV-1 virusom.

Polimorfizmi koje možemo dovesti u vezu s funkcijom neurološkog sustava su: rs4954723, rs9636230, rs4377275, rs10200922, rs4347759 i rs719259 koji se nalaze u genu NXPH2 ili nizvodno njega. NXPH2 kodira za protein neureksofilin 2 eksprimiran u mozgu. Neureksofilin 2 je signalna molekula koja se veže na  $\alpha$ -neureksine, proteine koji u živčanom sustavu imaju ulogu u adheziji stanica. Mutacije i disrupcije gena za  $\alpha$ -neureksine pronađene su u autizmu, epilepsiji i mentalnoj retardaciji. Polimorfizam rs1884480 nalazi se u intronskoj regiji gena AGPAT4 koji kodira za protein 1-acilglicerol-3-fosfat O-aciltransferazu, integralni membranski protein uključen u *de novo* biosintezu fosfolipida. Polimorfizmi rs997810 i rs10756104 nalaze se nizvodno od gena PTPRD s mogućom ulogom u poticanju rasta neurita i regulaciji smjera rasta aksona. Polimorfizam rs948562 nalazi se u intronskoj regiji gena ZFP91 čiji produkt sudjeluje u regulaciji NF- $\kappa$ B puta u signalizaciji putem  $\beta$ -limfotoksin receptora. NF- $\kappa$ B spada u brzo djelujuće primarne transkripcijske faktore i ima važnu ulogu u imunološkom odgovoru. Studije na animalnim modelima upućuju i na njegovu ulogu u učenju i pamćenju kroz modulaciju sinaptičke plastičnosti i regulaciju rasta dendrita. Polimorfizmi rs7092652 i rs877282 smješteni su u blizini gena DIP2C eksprimiranog u živčanom sustavu čija uloga nije sasvim jasna

Osim ove 3 skupine, za BMI su specifična i 3 polimorfizma koji se nalaze u regiji 11p15.1, nizvodno od gena MRGPRX3: rs1378608 i rs2445199 te rs4256954. Gen MRGPRX3 ima funkciju u regulaciji senzornih neurona i modulaciji boli, upućujući na moguću važnost sustava nagrade i kazne kroz hedonističku regulaciju unosa hrane u pretilosti.

Zanimljivo je za primjetiti da se, u usporedbi s rezultatima cjelogenomskih analiza za udio masti u tijelu, za indeks tjelesne mase veći broj polimorfizama može dovesti u vezu s funkcijom živčanog sustava. Također, u relaciji s imunološkom funkcijom samo je gen DIS3L2 bio značajan za oba fenotipa. Za udio masnog tkiva kao značajni su se pokazali još i geni CD6, LCP2, ABCA6, koji su povezani s funkcijom imunoloških stanica, prvenstveno T-limfocita, te PTPRD i CDH13 koji su implicirani u tumorigenezi. Za razliku od tih rezultata, za indeks tjelesne mase značajni su bili geni CSMD1, ZFP91, LETMD1, DIP2C, svi sa pretpostavljanom funkcijom u tumorigenezi.

Pseudoheritabilnost utvrđena cjelogenomskom asocijacijskom analizom opsega struka iznosi 29%, što je manji postotak od pseudoheritabilnosti procijenjene za udio masti u tijelu i indeks tjelesne mase te je također niže od očekivanog na temelju literaturnih podataka o heritabilnosti opsega struka koji se, kao i podaci za heritabilnost indeksa tjelesne mase, kreću

u rasponu od 0,4 -0,7 (Schousboe i sur., 2004., de Oliveira i sur., 2008., Zillikens i sur., 2010., Matteini i sur., 2010., Jermendy i sur., 2011., Zarkesh i sur., 2012.).

Kao i za postotak masti u tijelu i indeks tjelesne mase, provedene su regresijske analize koje su pokazale kako spol, dob i okolišni faktori – razina tjelesne aktivnosti, pušački status prema kategorijama, socioekonomski status i individualni faktorski skorovi dobiveni faktorskom analizom prehrane, objašnjavaju nešto veći postotak varijance, 15,6%, nego regresijski modeli udjela masti u tijelu i indeksa tjelesne mase. Također, za razliku od postotka masti u tijelu i indeksa tjelesne mase, tjelesna aktivnost i socioekonomski status pokazali su se kao značajni prediktori u inicijalnom regresijskom modelu. Ovakav nalaz je posebice zanimljiv s obzirom na raniju studiju populacije otoka Visa koja ukazuje na visoku razinu homogenosti u socioekonomskim pokazateljima te manji očekivani utjecaj socioekonomske stratifikacije na zdravstveni status ispitanika u ovoj populaciji (Smoljanović i sur., 2007.). Druga studija provedena u istoj populaciji upućuje na postojanje znatnih razlika u samoprocijenjenom socioekonomskom statusu: u uzorku koji je uključivao 182 bračna para, muškarci su svoj socioekonomski status procijenili kao značajno bolji nego žene. Ovakav rezultat može se objasniti dvama pojavama: sklonošću precjenjivanju socioekonomskog statusa među muškarcima, ili sklonošću podcjenjivanja socioekonomskog statusa kućanstva među ženama (Kolčić i sur., 2009.). S obzirom na statistički značajno veći opseg struka muškaraca u odnosu na žene, navedena studija naizgled upućuje na mogućnost postojanja sustavne pogreške vezane uz spol, ali, kako je u regresijski model opsega struka kao prediktor uključen i spol, povezanost socioekonomskog statusa s opsegom struka nije posljedica spolnih razlika u samoprocjeni socioekonomskog statusa. Štoviše, viši socioekonomski status ima očekivan utjecaj na opseg struka u negativnom smjeru, što je u skladu s nalazima drugih studija koje ukazuju na povezanost nižeg socioekonomskog statusa s pretilošću i ostalim rizicima za razvoj kardiovaskularnih bolesti, uključujući i opseg struka (Sobal i Stunkard, 1989., Braddon i sur. 1986., Power i Moynihan, 1988., Hardy i sur., 2000, Laitinen i sur., 2004.). Veća razina samoprocijenjene tjelesne aktivnosti povezana je s nižim vrijednostima opsega struka. Ovakav rezultat u skladu je s nekim studijama koje su potvrdile povezanost sjedilačkog načina života i pretilosti (Jakes i sur., 2003., Stringhini i sur., 2009, Heinonen i sur., 2013.), dok druge studije ne govore u prilog takvom zaključku (Bak i sur., 2004., Petersen i sur., 2004., Mortensen i sur., 2006., Pulsford i sur., 2013.). Također, nekoliko studija pokazalo je kako su sjedilačke aktivnosti u ranijoj životnoj dobi prediktor pojave pretilosti ili porasta indeksa tjelesne težine u kasnijoj dobi (Hu i sur., 2003., Blanck i sur., 2007., Parsons i sur., 2008). Nadalje, rezultati dviju meta-analiza čiji cilj je bio utvrditi

utjecaj povećane fizičke aktivnosti, kao zdravstvene intervencije, na opseg struka i druge endofenotipove povezane s dijabetesom i metaboličkim sindromom pokazale su kako takve intervencije imaju pozitivan učinak na opseg struka, tj. da povećana tjelesna aktivnost vodi ka smanjenju povećanog opsega struka (Chudyk i sur., 2011., Yamaoka i Tango, 2012.).

Statistički značajne i marginalno značajne polimorfizme u cjelogenomskim asocijacijskim analizama možemo podijeliti u jednake kategorije kao za postotak masti u tijelu i indeks tjelesne mase. To su: polimorfizmi koji se nalaze u međugenskim područjima, polimorfizmi koji se nalaze u genima ili u blizini gena uključenih u imunološki odgovor organizma i/ili povezanih s pojavom zloćudnih tumora, i polimorfizmi u genima ili u blizini gena koji su povezani s funkcijom neurološkog sustava. Uz ove tri skupine polimorfizama također treba napomenuti i da su se u cjelogenomskoj asocijacijskoj analizi za opseg struka bez korekcije na spol, kao marginalno značajna pokazala tri ranije opisana polimorfizma koja pokazuju sustavnu pogrešku vezanu uz spol: polimorfizmi rs12743401, rs12734338 i rs3881953 u genu PPP1R12B. Jednako kao i za postotak masti u tijelu, ovi polimorfizmi nisu se pokazali kao marginalno značajni u cjelogenomskim asocijacijskim analizama za rezidualne izračunate regresijskim analizama u koje je kao prediktor uključen spol ispitanika. Kako uz postotak masti u tijelu i opseg struka pokazuje značajne spolne razlike, ovakav nalaz je očekivan i dodatno potvrđuje zaključak o prirodi ovih rezultata.

U polimorfizme koji se nalaze u međugenskim regijama ili kodirajućim regijama s nepoznatom funkcijom spadaju: rs8099172, rs2921256, rs1470833, rs13111221, rs17097793, rs2725200, rs10513268, rs11854525, rs929809, rs33071, rs2050664, zatim polimorfizam rs7910476 koji se nalazi u okviru otvorenog za čitanje C10orf128 te polimorfizam rs2648844 koji se nalazi na kromosomu 8 u blizini lokusa mikroRNA 1208 kao i polimorfizmi rs2862712 i rs1789597 u kodirajućoj regiji FLJ45743 čija funkcija nije poznata.

U polimorfizme povezane s imunološkom funkcijom organizma ili pojavom zloćudnih tumora spadaju: rs2633254, rs2113294, rs175102, rs4968839, rs2047588, rs6747985, rs11576942 i rs10512997. Polimorfizam rs2633254 nalazi se u genu DIS3L2 s važnom ulogom u mitotičkom staničnom ciklusu i regulaciji proliferacije stanica, a koji se pokazao kao nominalno značajan i za udio masti u tijelu kao i za indeks tjelesne mase, dok se rs2113294 u genu CDH13 pokazao kao nominalno značajan za postotak masti u tijelu, ali ne i za indeks tjelesne mase. Kao što je već opisano, navedeni gen kodira za protein uključen u zaštitu vaskularnih endotelnih stanica od apoptoze uzrokovane oksidativnim stresom, a hipermetiliran je u više vrsta zloćudnih tumora. Polimorfizam rs175102 također je marginalno značajan za postotak masti u tijelu, jednako kao i rs4968839. Polimorfizam

rs175102 nalazi se u genu CD6 koji kodira za proteine na vanjskim membranama imunoloških stanica, a najjače je ekspimiran u T-limfocitima, dok se rs4968839 nalazi u genu ABCA6 koji kodira za ATP vezujući transporter koji sudjeluje u lipidnoj homeostazi makrofaga. Polimorfizam rs2047588 nalazi se u genu MRPS27 koji kodira za mitohondrijski ribosomalni protein S27. Ovaj protein dio je 28S podjedinice ribosoma, a kroz međudjelovanje s DAP3 proteinom (eng. *death associated protein 3*) sudjeluje u apoptotičkim putevima koje iniciraju TNF- $\alpha$ , Fas ligand i  $\gamma$ -interferon. Polimorfizam rs6747985 nalazi se u genu TTL koji kodira za tirozinsku ligazu uključenu u posttranslacijsku modifikaciju  $\alpha$ -tubulina. Tubulinska tirozinska ligaza sudjeluje u detirozinaciji  $\alpha$ -tubulina koja vodi ka depolimerizaciji mikrotubula koja aktivira transkripcijski faktor NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B je važan za mnoge biološke funkcije, posebice one za koje je bitna brza signalizacija kao što je imunološki odgovor, a važan je i za sinaptičku plastičnost, proliferaciju stanica i apoptozu. Osim utjecaja na ekspresiju gena preko NF- $\kappa$ B puta, promjene u citoskeletu utječu na ekspresiju faktora rasta vezivnog tkiva. Polimorfizam rs11576942 nalazi se u intronskoj regiji gena RAP1A koji kodira za istoimeni protein iz obitelji RAS vezanih proteina (RAS onkogeni). RAP1A djeluje na kompetitivan način s proteinima RAS i RAF koji su dio MAP/ERK signalnog puta. MAP/ERK signalni put važan je za rast i diferencijaciju stanica, a njegova disregulacija vrlo je česta u zloćudnim tumorima. Polimorfizam rs10512997 nalazi se u genu ITGA1 koji kodira za  $\alpha$  podjedinicu integrinskog receptora koji je važan za adheziju stanica, a pretpostavlja se da ima ulogu u upali i stvaranju suviška vezivnog tkiva.

Polimorfizmi koje možemo dovesti u vezu s funkcijom neurološkog sustava su: rs4954723, rs9636230, rs4377275, rs10200922, rs4347759, rs719259, rs6080106, rs11661443 i rs33071. Polimorfizmi rs4954723, rs9636230, rs4377275, rs10200922, rs4347759, rs719259 nalaze se u genu NXP2 ili nizvodno njega, također značajnom i za indeks tjelesne mase. NXP2 kodira za protein neureksofilin 2 ekspimiran u mozgu, a ima ulogu u adheziji stanica. Polimorfizam rs6080106 nalazi se u intronskoj regiji gena MACROD2 o čijoj funkciji se malo zna. Disrupcije u ovom genu povezane su s autizmom i kongenitalnim Kabuki sindromom kojeg prati mentalna retardacija. Polimorfizam rs11661443 nalazi se u genu DLGAP1 za kojeg se pretpostavlja da utječe na post-sinaptičku gustoću neurona. Polimorfizam rs33071 nalazi se uzvodno od gena SEMA6A koji kodira za transmembransku i citoplazmatsku podjedinicu semaforina 6. Ovaj protein je tijekom razvoja ekspimiran u živčanom tkivu, a ima ulogu u razvoju pravilnih veza između talamusa i korteksa.

Osim ove tri skupine polimorfizama, među polimorfizmima koji su se pokazali kao nominalno značajni za opseg struka izdvaja se i polimorfizam rs6688669 koji se nalazi u genu CHRM3. Navedeni gen kodira za muskarinski kolinergički receptor 3 eksprimiran u hipotalamusu, dorzalnom vagusnom kompleksu i drugim dijelovima mozga koji reguliraju inzulinsku homeostazu. Uz regulaciju inzulinske homeostaze u centralnom živčanom sustavu, ovaj receptor je također eksprimiran na  $\beta$  stanicama gušterače gdje također utječe na sekreciju inzulina.

Pored uloge u skladištenju energije masno tkivo je aktivni sekretorni organ koji modulira apetit, potrošnju energije, inzulinsku osjetljivost, te endokrini, reproduktivni i imunološki sustav (Fantuzzi, 2005., Procaccini i sur., 2013.). Adipociti masnog tkiva proizvode i otpuštaju niz upalnih i protuupalnih hormona – adipokina, među kojima su najpoznatiji leptin, adiponektin i rezistin, a koji se mogu smatrati poveznicom između okolišnih čimbenika i fizioloških promjena koje vode ka kardiovaskularnim, autoimunim i zloćudnim bolestima. Ova patološka stanja usko su povezana s kroničnom upalom karakterističnom za pretilost koju prate odstupanja u normalnom lučenju citokina, reaktanata akutne faze imunološkog odgovora kao što su C-reaktivni protein i interleukin-6 te posljedična aktivacija upalnih signalnih putova (Fantuzzi, 2005., Symonds i sur., 2009., Maury i sur., 2010.). Adipociti sa stanicama imunološkog sustava dijele mnoga zajednička svojstva, uključujući aktivaciju komplekta i proizvodnju upalnih medijatora kao reakciju na patogene kao i sposobnost fagocitoze (Maclaren i sur., 2008., Dixit i sur., 2008.). Uz adipocite, masno tkivo sadrži pre-adipocite, endotelne stanice, fibroblaste, leukocite i makrofage. Pojavu pretilosti prati povećanje volumena adipocita što otežava njihovu opskrbu krvi i uzrokuje hipoksiju (Cinti i sur., 2005.). Upravo je hipoksija predložena kao inicijalni događaj u pojavi nekroze i infiltracije makrofaga u masno tkivo (Trayhurn i sur., 2008, Ye, 2009, Trayhurn, 2013.). Smatra se da adipociti izloženi hipoksiji odašilju kemotaksične signale koji uzrokuju regrutaciju makrofaga i T-limfocita (Weisberg i sur., 2003., Bourlier i Bouloumie, 2009., Wu i sur., 2007., van Kruijsdijk i sur., 2009.) te prekomjernu proizvodnju proupalnih faktora što uzrokuje lokaliziranu upalu masnog tkiva koja prerasta u sistemsku upalu prisutnu u patološkim stanjima vezanim uz pretilost (Stöhr i Federici 2013., Hursting i Dunlap, 2012.).

Kako slijedu događaja koji rezultiraju upalom prethodi hipertrofija adipocita koja prati razvoj pretilosti, proizlazi kako uzrok upale treba tražiti u poremećenoj regulaciji unosa hrane. S time su u skladu i nalazi ovog istraživanja koji upućuju na vezu između pretilosti i funkcije živčanog sustava. Nadalje, pojedini adipokini, proteinski hormoni koji se luče iz

stanica masnog tkiva, također imaju potvrđenu ulogu u funkciji centralnog živčanog sustava. Među njima se posebice izdvaja leptin čije lučenje je ovisno o količini masnog tkiva, a ima važnu ulogu u regulaciji unosa hrane i stimulacije fizioloških procesa koji utječu na bazalni metabolizam radi čega se može smatrati pokazateljem uhranjenosti organizma. Leptin također sudjeluje kako u urođenom, tako i u stečenom imunološkom odgovoru, a njegova deficijencija koja se javlja tijekom gladovanja uzrokuje poremećaj imunološke funkcije organizma (Farooqi i O’Rahilly, 2009.). Pored utjecaja na sekreciju reaktanata akutne faze upale u koje spadaju tumorski nekrotički faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 12 (IL-12) i drugi (Shen i sur., 2000., Faggioni i sur., 2005.), leptin također utječe na diferencijaciju CD4+ limfocita kao i na diferencijaciju Th1 stanica te je potvrđen njegov utjecaj na pojavu i progresiju autoimunog odgovora na nekoliko animalnih modela (Matarese i sur., 2001., Sanna i sur., 2003., Matarese i sur., 2005.). Povezanost leptina s biljezima upale u autoimunim bolestima nađena je i kod ljudi (Fraser i sur., 1999., Batocchi i sur., 2003., Bokareva i sur., 2003, Popa i sur., 2005.). Pored modulacije perifernog imunološkog odgovora putem leptina, posebno su zanimljivi rezultati nedavno objavljene studije provedene na miševima koji upućuju na ulogu NPY/AgRP neurona odgovornih za modulaciju osjeta gladi, dijela homeostatskog sustava regulacije unosa hrane u centralnom živčanom sustavu, na imunološki odgovor. Selektivni *knock-down* Sirt1, proteina važnog za signalizaciju stanja manjka energije koji potiče osjet gladi, uzrokuje proupalno stanje u kojem je funkcija efektorskih T stanica povećana, a regulatornih smanjena, što dokazuje povećana proizvodnja proupalnih citokina kao i *in-vitro* reaktivnost na vlastite mijelinske antigene. Ove fiziološke promjene bile su neovisne o nutritivnom statusu kao i o razinama leptina u serumu istraživanih životinja, ukazujući na mogućnost da homeostatski sustav regulacije unosa hrane, iako moduliran djelovanjem leptina, neovisno o njemu kontrolira imunološki odgovor organizma (Matarese i sur., 2013.). Ovi podaci dodatno naglašavaju kompleksnu prirodu veze između masnog tkiva kao endokrinog organa, imunološke funkcije organizma i centralnog živčanog sustava.

Među svim opisanim polimorfizmima koji su se pokazali statistički značajni ili marginalno značajni samo je jedan polimorfizam, rs11230563, u prijašnjim studijama pokazao povezanost s određenim fenotipom. Navedeni polimorfizam, koji je u ovom istraživanju bio marginalno povezan s udjelom masti u tijelu označava nesinonimnu mutaciju u genu CD6 pri kojoj aminokiselina na položaju 225 prelazi iz arginina u triptofan. Taj polimorfizam, kao i haplotipovi koje čine rs11230563 i polimorfizam rs2074225, druga nesinonimna mutacija pri kojoj aminokiselina na položaju 257 prelazi iz alanina u valin,



povezani su s rizikom za multiplu sklerozu (Swaminathan i sur., 2013.). Protektivni haplotip CC potiče ekspresiju CD6 na membranama pomagačkih T limfocita CD4<sup>+</sup> i naivnih citotoksičnih T limfocita CD8<sup>+</sup>, kao i prirodnih ubilačkih (NK) stanica. Polimorfizmi gena CD6 pokazali su povezanost s multiplom sklerozom u više studija (Mowry i sur., 2013. a, Mowry i sur., 2013. b, Park i sur., 2013., Kofler i sur., 2011., de Jager i sur., 2009.).

Od svih statistički značajnih i nominalno značajnih polimorfizama, samo je rs4968839 koji se nalazi u genu ABCA6 bio marginalno značajan za indeks tjelesne mase u podacima GWA studije The British 1958 birth cohort (<http://www.b58cgene.sgu.ac.uk/>, pristupljeno 31.10.2013.). Niti jedan od polimorfizama čija je povezanost s antropometrijskim pokazateljima pretilosti potvrđena u GWA studijama nije bio povezan s udjelom masti u tijelu ili indeksom tjelesne mase u ovom istraživanju, upućujući na populacijske specifičnosti u ulozi genetičkih čimbenika koji utječu na ova tri fenotipa, ali i na ograničenja koja nosi specifičan dizajn ove cjelogenomske asocijacijske studije.

Među ograničenjima istraživanja treba izdvojiti malen uzorak za ovakav tip studija što radi stroge korekcije za višestruko testiranje kako bi se izbjegli lažno pozitivni rezultati otežava detekciju pravih pozitivnih rezultata. S druge strane, upravo pažljiva selekcija populacije koja je genetički homogena omogućava izbjegavanje utjecaja populacijske stratifikacije na rezultate studije, što je čest slučaj kada se radi postizanja veće statističke snage provode meta-analize u kojima se združuju uzorci iz različitih populacija. Nedostatak ovakve izolirane populacije je i postojanje rodbinskih veza među ispitanicima, što je uvjetovalo korištenje statističkih metoda prilagođeno ovakvom tipu uzoraka. Osim ograničenja specifičnih za ovakav uzorak, brojna su ograničenja vezana za sve GWAS studije, od kojih za ovakvu populaciju posebno valja naglasiti značaj rijetkih varijanti. Neravnoteža vezanosti gena između rijetkih varijanti i SNP-ova kakvi se tipično istražuju u GWA studijama nije dovoljno visoka kako bi se stvarna asocijacija rijetkih varijanti s analiziranim fenotipom dovoljno snažno odrazila na česte, genotipizirane, varijante i time ukazala na asocijaciju regije u kojoj se nalaze rijetke varijante. U prilog ovoj pretpostavci govore rezultati studija koje ukazuju na mogućnost da su neke asocijacije pripisane čestim varijantama zapravo sintetske asocijacije više rijetkih varijanti (Dickson i sur., 2010., Orozco i sur., 2010., Wray i sur., 2011., Chang i Keinan, 2012., Oosterveer i sur., 2013.)

## 6. ZAKLJUČAK

Cilj ove doktorske disertacije bio je utvrditi rizične alele koji utječu na individualne razlike u pokazateljima masne mase tjela u uzorku odraslog stanovništva otoka Visa, procijeniti utjecaj dobi, spola i odabranih okolišnih faktora – prehrane, tjelesne aktivnosti, pušenja i socioekonomskog statusa te usporediti rezultate s onima dobivenim u sličnim studijama provedenim u drugim neovisnim populacijama. Smanjena genetička raznolikost karakteristična za populacijske izolate, u koje spada i otok Vis čini takvu populaciju pogodnim modelom za istraživanje genetike složenih svojstava kao što je pretilost. Dodatnu prednost predstavlja ujednačenost okoliša što smanjuje okolišnu i interakcijsku varijancu, povećavajući mogućnost detekcije genetičkih signala. Rezultati provedenih analiza upućuju na sljedeće zaključke:

1. Utjecaj spola i dobi na količinu i raspodjelu masnog tkiva bio je u skladu s očekivanim spolnim dimorfizmom: kod žena su nađene veće vrijednosti postotka masti u tijelu procijenjenog pomoću bioelektrične impedancije kao i većine antropometrijskih pokazatelja količine potkožnog masnog tkiva, dok je kod muškaraca zabilježen veći opseg struka i omjer opsega struka i bokova. Razlike u indeksu tjelesne mase između žena i muškaraca nisu nađene
2. U oba spola i obje dobne skupine definirane na temelju medijana (55,5 godina za muškarce i 57 godina za žene) srednje vrijednosti opsega struka, kao i omjer opsega struka i bokova premašuju granične vrijednosti struka za rizik za dijabetes tipa II prema IDF-u te granične vrijednosti omjera opsega struka i bokova za povećan rizik pojave metaboličkih komplikacija prema WHO u oba spola i obje dobne skupine što upućuje na povećan rizik za razvoj navedenih bolesti u populaciji otoka Visa. Taj rizik je kod muškaraca dodatno uvećan višim standardiziranim pušačkim stažom u odnosu na žene.
3. Među dvjema dobnim kategorijama u oba spola nisu nađene razlike u antropometrijskim pokazateljima pretilosti izuzev u WHR-u. Ovakav nalaz može se dovesti u vezu s pretpostavljenim većim utjecajem modernizacije stila života u mlađim dobnim skupinama koji rezultira gubitkom očekivane dobne razlike u pretilosti.
4. Razina svakodnevne tjelesne aktivnosti razmjerno je visoka, što je u skladu s odrednicama ruralnog načina života, ali, budući da se radi o samoprocjeni, moguće je

da podaci pokazuju sustavnu pogrešku prema većoj procijenjenoj razini aktivnosti, posebice među pojedincima prekomjerne tjelesne mase. Većina ispitanika izjavila je kako je njihovo materijalno stanje jednako onome drugih ljudi, što može ukazivati na ujednačenost ovog pokazatelja u istraživanoj populaciji.

5. Način ishrane samo djelomično odgovara mediteranskom načinu prehrane. U prehrani se učestalo koristi maslinovo ulje, ali također se koriste i životinjske masnoće. Konzumacija svježeg voća, povrća, ribe i vina u skladu je s mediteranskim načinom ishrane, kao i relativno niska učestalost konzumacije namirnica bogatih jednostavnim šećerima, dok je konzumacija mliječnih proizvoda te mesa i mesnih prerađevina znatno veća od onih karakterističnih za mediteranski tip ishrane. Unatoč niskoj prosječnoj konzumaciji namirnica bogatih jednostavnim šećerima, te namirnice u faktorskoj analizi prehrane opisuju faktor koji objašnjava najveći udio varijance, a za njima po važnosti slijede namirnice koje su tipične za mediteransku dijetu.
6. Regresijska analiza pokazala je kako dob i testirani okolišni čimbenici nemaju znatan utjecaj na udio masti u tijelu, indeks tjelesne mase i opseg struka, što je u skladu s pretpostavljenom homogenošću okoliša, dok spol utječe na udio masti u tijelu i opseg struka. Viši socioekonomski status i viša razina tjelesne aktivnost također pridonose smanjenju opsega struka
7. U cjelogenomskim asocijacijskim analizama postotka masti u tijelu, indeksa tjelesne mase i opsega struka, u kojima su u obzir uzeti i relevantni okolišni faktori, prema položaju u genima sa srodnom funkcijom među značajnim i marginalno značajnim polimorfizmima izdvajaju se tri skupine polimorfizama: polimorfizmi koji se nalaze u međugenskim regijama i teško ih je dovesti u vezu s kodirajućim regijama genoma, polimorfizmi koji se nalaze u genima i u blizini gena uključenih u imunološki odgovor organizma ili tumorigenezu te polimorfizmi u genima ili u blizini gena čija funkcija se povezuje s fiziologijom neurološkog sustava. Neki geni radi pleiotropnog učinka imaju pretpostavljenu ulogu u oba navedena sustava.
8. Jedan polimorfizam, rs4954723 statistički je značajno povezan s indeksom tjelesne mase i opsegom struka, a nalazi se nizvodno od istog gena u kojem se nalazi još 5 polimorfizama koji su u ovom istraživanju pokazali nominalno značajnima za indeks tjelesne mase ili opseg struka. Kako nominalna značajnost polimorfizama u blizini navedenog statistički značajnog polimorfizma, za koje se očekuje da su u neravnoteži vezanosti gena, upućuje na rezultat koji nije lažno pozitivan, polimorfizam rs4954723 ozbiljan je kandidat za daljnje analize, kako u ovoj, tako i u drugim, neovisnim,

populacijama. Gen NXP2 kodira za protein neureksofilin 2 eksprimiran u mozgu, signalnu molekulu koja ima ulogu u adheziji stanica u živčanom sustavu.

9. Od svih statistički značajnih i nominalno značajnih polimorfizama, samo je jedan polimorfizam bio nominalno značajan za indeks tjelesne mase u podacima GWA studije „The British 1958 Birth Cohort“, a niti jedan od polimorfizama čija je povezanost s antropometrijskim pokazateljima pretilosti potvrđena u GWA studijama nije bio povezan s udjelom masti u tijelu ili indeksom tjelesne mase u ovom istraživanju. Ovakav rezultat upućuje na populacijske specifičnosti u ulozi genetičkih čimbenika koji utječu na sva tri fenotipa, ali i na ograničenja cjelogenomskih asocijacijskih studija koja se prvenstveno odnose na skromnu veličinu uzorka i uz nju vezanu slabiju statističku snagu analize.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Abizaid A, Liu ZW, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschöp MH, Gao XB, Horvath TL (2006) Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest.* 116(12):3229-39.
2. Adolph E, Heggeness F (1971) Age changes in body water and fat in fetal and infant mammals. *Growth* 35:55–63.
3. Ahn S, Phillips AG (1999) Dopaminergic correlates of sensory-specific satiety in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of the rat. *J Neurosci.* 19(19):RC29.
4. Ahn S, Song R (2009) Bone mineral density and perceived menopausal symptoms: factors influencing low back pain in postmenopausal women. *J Adv Nurs.* 65(6):1228-36. doi: 10.1111/j.1365-2648.2009.04983.x.
5. Aiello L, Wheeler P (1995) The expensive-tissue hypothesis. The brain and the digestive system in human and primate evolution. *Curr Anthropol.* 36:199–221.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2006) Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 23(5):469-80.
7. Alfredo Martínez J, Enríquez L, Moreno-Aliaga MJ, Martí A (2007) Genetics of obesity. *Public Health Nutr.* 10(10A):1138-44.
8. Alhassan S, Lyden K, Howe C, Kozey Keadle S, Nwaokemele O, Freedson PS (2012) Accuracy of accelerometer regression models in predicting energy expenditure and METs in children and youth. *Pediatr Exerc Sci.* 24(4):519-36.
9. Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, Forbes EA, McLachlan RI (2008) Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 93(1):139-46.

10. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K (1996) The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 20(6):501-6.
11. Appleby AB (1978) *Famine in Tudor and Stuart England.* Liverpool University Press, Liverpool, Velika Britanija.
12. Arimura ST, Moura BM, Pimentel GD, Silva ME, Sousa MV (2011) Waist circumference is better associated with high density lipoprotein (HDL-c) than with body mass index (BMI) in adults with metabolic syndrome. *Nutr Hosp.* 26(6):1328-32. doi: 10.1590/S0212-16112011000600020.
13. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group (2011) Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 14(12A):2274-84. doi: 10.1017/S1368980011002515.
14. Bak H, Petersen L, Sorensen TI (2004) Physical activity in relation to development and maintenance of obesity in men with and without juvenile onset obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28(1):99-104.
15. Barać L, Peričić M, Klarić IM, Rootsi S, Jančićević B, Kivisild T, Parik J, Rudan I, Villems R, Rudan P (2003) Y chromosomal heritage of Croatian population and its island isolates. *Eur J Hum Genet.* 11(7):535-42.
16. Baron-Menguy C, Bocquet A, Guihot AL, Chappard D, Amiot MJ, Andriantsitohaina R, Loufrani L, Henrion D (2007) Effects of red wine polyphenols on postischemic neovascularization model in rats: low doses are proangiogenic, high doses anti-angiogenic. *FASEB J.* 21(13):3511-21.
17. Batocchi AP, Rotondi M, Caggiula M, Frisullo G, Odoardi F, Nociti V, Carella C, Tonali PA, Mirabella M (2003) Leptin as a marker of multiple sclerosis activity in patients treated with interferon-beta. *J Neuroimmunol.* 139(1-2):150-4.

18. Baumgartner RN, Ross RR, Waters DL, Brooks WM, Morley JE, Montoya GD, Garry PJ (1999) Serum leptin in elderly people: associations with sex hormones, insulin, and adipose tissue volumes. *Obes Res.* 7(2):141-9.
19. Bell CG, Walley AJ, Froguel P (2005) The genetics of human obesity. *Nature Reviews. Genetics* 6: 221–34.
20. Bellisle F, Dalix AM, Slama G (2004) Non food-related environmental stimuli induce increased meal intake in healthy women: comparison of television viewing versus listening to a recorded story in laboratory settings. *Appetite.* 43(2):175-80.
21. Bennett PH, Burch TA, Miller M (1971) Diabetes mellitus in American (Pima) Indians. *Lancet* 2:125–128.
22. Bermudez B, Lopez S, Ortega A, Varela LM, Pacheco YM, Abia R, Muriana FJ (2011) Oleic acid in olive oil: from a metabolic framework toward a clinical perspective. *Curr Pharm Des.*17(8):831-43.
23. Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, Ganna A, Wheeler E, Feitosa MF, Justice AE, Monda KL, Croteau-Chonka DC, Day FR, Esko T, Fall T, Ferreira T, Gentilini D, Jackson AU, Luan J, Randall JC, Vedantam S, Willer CJ, Winkler TW, Wood AR, Workalemahu T, Hu YJ, Lee SH, Liang L, Lin DY, Min JL, Neale BM, Thorleifsson G, Yang J, Albrecht E, Amin N, Bragg-Gresham JL, Cadby G, den Heijer M, Eklund N, Fischer K, Goel A, Hottenga JJ, Huffman JE, Jarick I, Johansson Å, Johnson T, Kanoni S, Kleber ME, König IR, Kristiansson K, Kutalik Z, Lamina C, Lecoeur C, Li G, Mangino M, McArdle WL, Medina-Gomez C, Müller-Nurasyid M, Ngwa JS, Nolte IM, Paternoster L, Pechlivanis S, Perola M, Peters MJ, Preuss M, Rose LM, Shi J, Shungin D, Smith AV, Strawbridge RJ, Surakka I, Teumer A, Trip MD, Tyrer J, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Vandenput L, Waite LL, Zhao JH, Absher D, Asselbergs FW, Atalay M, Attwood AP, Balmforth AJ, Basart H, Beilby J, Bonnycastle LL, Brambilla P, Bruinenberg M, Campbell H, Chasman DI, Chines PS, Collins FS, Connell JM, Cookson WO, de Faire U, de Vegt F, Dei M, Dimitriou M, Edkins S, Estrada K, Evans DM, Farrall M, Ferrario MM, Ferrières J, Franke L, Frau F, Gejman PV, Grallert H, Grönberg H, Gudnason V, Hall AS, Hall P, Hartikainen AL, Hayward C, Heard-Costa NL, Heath AC, Hebebrand J, Homuth G, Hu FB, Hunt SE, Hyppönen E, Iribarren C, Jacobs KB, Jansson JO, Jula A, Kähönen M, Kathiresan S, Kee F,

Khaw KT, Kivimäki M, Koenig W, Kraja AT, Kumari M, Kuulasmaa K, Kuusisto J, Laitinen JH, Lakka TA, Langenberg C, Launer LJ, Lind L, Lindström J, Liu J, Liuzzi A, Lokki ML, Lorentzon M, Madden PA, Magnusson PK, Manunta P, Marek D, März W, Mateo Leach I, McKnight B, Medland SE, Mihailov E, Milani L, Montgomery GW, Mooser V, Mühleisen TW, Munroe PB, Musk AW, Narisu N, Navis G, Nicholson G, Nohr EA, Ong KK, Oostra BA, Palmer CN, Palotie A, Peden JF, Pedersen N, Peters A, Polasek O, Pouta A, Pramstaller PP, Prokopenko I, Pütter C, Radhakrishnan A, Raitakari O, Rendon A, Rivadeneira F, Rudan I, Saaristo TE, Sambrook JG, Sanders AR, Sanna S, Saramies J, Schipf S, Schreiber S, Schunkert H, Shin SY, Signorini S, Sinisalo J, Skrobek B, Soranzo N, Stančáková A, Stark K, Stephens JC, Stirrups K, Stolk RP, Stumvoll M, Swift AJ, Theodoraki EV, Thorand B, Tregouet DA, Tremoli E, Van der Klauw MM, van Meurs JB, Vermeulen SH, Viikari J, Virtamo J, Vitart V, Waeber G, Wang Z, Widén E, Wild SH, Willemsen G, Winkelmann BR, Witteman JC, Wolfenbittel BH, Wong A, Wright AF, Zillikens MC, Amouyel P, Boehm BO, Boerwinkle E, Boomsma DI, Caulfield MJ, Chanock SJ, Cupples LA, Cusi D, Dedoussis GV, Erdmann J, Eriksson JG, Franks PW, Froguel P, Gieger C, Gyllensten U, Hamsten A, Harris TB, Hengstenberg C, Hicks AA, Hingorani A, Hinney A, Hofman A, Hovingh KG, Hveem K, Illig T, Jarvelin MR, Jöckel KH, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kiemenev LA, Kuh D, Laakso M, Lehtimäki T, Levinson DF, Martin NG, Metspalu A, Morris AD, Nieminen MS, Njølstad I, Ohlsson C, Oldehinkel AJ, Ouwehand WH, Palmer LJ, Penninx B, Power C, Province MA, Psaty BM, Qi L, Rauramaa R, Ridker PM, Ripatti S, Salomaa V, Samani NJ, Snieder H, Sørensen TI, Spector TD, Stefansson K, Tönjes A, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Uusitupa M, van der Harst P, Vollenweider P, Wallaschofski H, Wareham NJ, Watkins H, Wichmann HE, Wilson JF, Abecasis GR, Assimes TL, Barroso I, Boehnke M, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Frayling T, Groop LC, Haritunian T, Heid IM, Hunter D, Kaplan RC, Karpe F, Moffatt MF, Mohlke KL, O'Connell JR, Pawitan Y, Schadt EE, Schlessinger D, Steinthorsdottir V, Strachan DP, Thorsteinsdottir U, van Duijn CM, Visscher PM, Di Blasio AM, Hirschhorn JN, Lindgren CM, Morris AP, Meyre D, Scherag A, McCarthy MI, Speliotes EK, North KE, Loos RJ, Ingelsson E (2013) Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 45(5):501-12. doi: 10.1038/ng.2606.



24. Berridge KC (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev.*20(1):1-25.
25. Berridge KC, Ho CY, Richard JM, DiFeliceantonio AG (2010) The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Res.* 1350:43-64. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.003.
26. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev.* 28(3):309-69
27. Berthoud HR (2004) Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. *Physiol Behav.* 81(5):781-93.
28. Berthoud HR (2007) Interactions between the "cognitive" and "metabolic" brain in the control of food intake. *Physiol Behav.* 91(5):486-98.
29. Bickham DS, Blood EA, Walls CE, Shrier LA, Rich M (2013) Characteristics of screen media use associated with higher BMI in young adolescents. *Pediatrics.* 131(5):935-41. doi: 10.1542/peds.2012-1197.
30. Biddle SJ, Pearson N, Ross GM, Braithwaite R (2010) Tracking of sedentary behaviours of young people: a systematic review. *N Prev Med.* 51(5):345-51. doi: 10.1016/j.yjmed.2010.07.018.
31. Biebermann H, Castañeda TR, van Landeghem F, von Deimling A, Escher F, Brabant G, Hebebrand J, Hinney A, Tschöp MH, Grüters A, Krude H (2006) A role for beta-melanocyte-stimulating hormone in human body-weight regulation. *Cell Metab.* 3(2):141-6.
32. Blanck HM, McCullough ML, Patel AV, Gillespie C, Calle EE, Cokkinides VE, Galuska DA, Khan LK, Serdula MK (2007) Sedentary behavior, recreational physical activity, and 7-year weight gain among postmenopausal U.S. women. *Obesity (Silver Spring).* 15(6):1578-88.
33. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A (2008) Why is the developed world obese? *Annu Rev Public Health.* 29:273-95. doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090954.

34. Blouin K, Nadeau M, Mailloux J, Daris M, Lebel S, Luu-The V, Tchernof A (2009) Pathways of adipose tissue androgen metabolism in women: depot differences and modulation by adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 296(2):E244-55. doi: 10.1152/ajpendo.00039.2008.
35. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A, Thorpe RJ Jr, Jamrozik K, Calling S, Strand BH, Shipley MJ; for the BMI-CHD Collaboration Investigators (2007) Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300,000 persons. *Arch Intern Med.* 167:1720–8.
36. Bogin B (1997) Evolutionary hypotheses for human childhood. *Yrbk. Phys. Anthropol.* 40:63–90.
37. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A (2003) Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 62(10):952-6.
38. Borzekowski DL, Robinson TN (2001) The 30-second effect: an experiment revealing the impact of television commercials on food preferences of preschoolers. *J Am Diet Assoc.* 101(1):42-6.
39. Bosetti C, Turati F, Dal Pont A, Ferraroni M, Polesel J, Negri E, Serraino D, Talamini R, La Vecchia C, Zeegers MP (2013) The role of Mediterranean diet on the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 109(5):1360-6. doi: 10.1038/bjc.2013.345.
40. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Nadeau A, Lupien PJ, Thériault G, Dussault J, Moorjani S, Pinault S, Fournier G (1990) The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med.* 322(21):1477-82.
41. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, Thériault G, Nadeau A, Lupien PJ, Moorjani S, Prudhomme D, Fournier G (1994) The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res.* 2(5):400-10.
42. Bourlier V, Bouloumie A (2009) Role of macrophage tissue infiltration in obesity and insulin resistance. *Diabetes Metab.* 35(4):251-60. doi: 10.1016/j.diabet.2009.05.001.

43. Braddon FE, Rodgers B, Wadsworth ME, Davies JM (1986) Onset of obesity in a 36 year birth cohort study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 293(6542):299-303.
44. Brandes M, VAN Hees VT, Hannöver V, Brage S (2012) Estimating energy expenditure from raw accelerometry in three types of locomotion. *Med Sci Sports Exerc*. 44(11):2235-42. doi: 10.1249/MSS.0b013e318260402b.
45. Brauer LH, Goudie AJ, de Wit H (1997) Dopamine ligands and the stimulus effects of amphetamine: animal models versus human laboratory data. *Psychopharmacology (Berl)*. 130(1):2-13.
46. Bryant R, Dundes L: Portion distortion: A study of college students. *J Consum Aff*. 2005, 39(2):399-408.
47. Buhl KM, Gallagher D, Hoy K, Matthews DE, Heymsfield SB (1995) Unexplained disturbance in body weight regulation: diagnostic outcome assessed by doubly labeled water and body composition analyses in obese patients reporting low energy intakes. *J Am Diet Assoc*. 95(12):1393-400; quiz 1401-2.
48. Bulló M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J (2011) Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem*. 11 (14):1797-810.
49. Burke V, Beilin LJ, Durkin K, Stritzke WG, Houghton S, Cameron CA (2006) Television, computer use, physical activity, diet and fatness in Australian adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 1(4):248-55.
50. Burke V, Beilin LJ, Simmer K, Oddy WH, Blake KV, Doherty D, Kendall GE, Newnham JP, Landau LI, Stanley FJ (2005) Predictors of body mass index and associations with cardiovascular risk factors in Australian children: a prospective cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 29(1):15-23.
51. Camhi SM, Bray GA, Bouchard C, Greenway FL, Johnson WD, Newton RL, Ravussin E, Ryan DH, Smith SR, Katzmarzyk PT (2011) The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity (Silver Spring)*. 19(2):402-8. doi: 10.1038/oby.2010.248.

52. Campfield LA, Smith FJ, Burn P (1998) Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science*. 280(5368):1383-7.
53. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Buchan I, Day N, Khaw KT (2007) Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation*. 116(25):2933-43.
54. Cardeno A, Sanchez-Hidalgo M, de la Lastra AC (2013) An up-date of olive oil phenols in inflammation and cancer: molecular mechanisms and clinical implications. [Curr Med Chem](#). 20(37):4758-76.
55. Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE (1997) Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 145(7):614-9.
56. Cartwright MJ, Tchkonina T, Kirkland JL (2007) Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Exp Gerontol*. 42(6):463-71.
57. Casteller EF, Bell WH (1942) Pima and Papago Indian agriculture. U: Inter-Americana Studies 1. Albuquerque, NM, University of New Mexico Press.
58. Cessna T, Raudenbush B, Reed A, Hunker R (2007) Effects of video game play on snacking behavior. *Appetite*. 49(1):282
59. Chakravarthy MV, Booth FW (2004) Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* (1985). 96(1):3-10.
60. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, Zhang W, Li Y, Froguel P, Balding D, Scott J, Kooner JS (2008) Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nat Genet*. 40(6):716-8. doi: 10.1038/ng.156.

61. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, Raciti P, Kelesidis I, Aufiero D, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Mantzoros CS (2006) Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103(22):8481-6.
62. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1994) Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 17(9):961-9.
63. Chang D, Keinan A (2012) Predicting signatures of "synthetic associations" and "natural associations" from empirical patterns of human genetic variation. *PLoS Comput Biol*. 8(7):e1002600. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002600.
64. Chaput JP (2011) Do active video games increase food intake? *Am J Clin Nutr*. 94(4):1155; author reply 1156. doi: 10.3945/ajcn.111.022400.
65. Chiang AP, Beck JS, Yen HJ, Tayeh MK, Scheetz TE, Swiderski RE, Nishimura DY, Braun TA, Kim KY, Huang J, Elbedour K, Carmi R, Slusarski DC, Casavant TL, Stone EM, Sheffield VC (2006) Homozygosity mapping with SNP arrays identifies TRIM32, an E3 ubiquitin ligase, as a Bardet-Biedl syndrome gene (BBS11). *Proc Natl Acad Sci USA*. 103(16):6287-92.
66. Chrysant SG, Chrysant GS (2013) New insights into the true nature of the obesity paradox and the lower cardiovascular risk. *J Am Soc Hypertens*. 7(1):85-94. doi: 10.1016/j.jash.2012.11.008.
67. Chudyk A, Petrella RJ (2011) Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 34(5):1228-37. doi: 10.2337/dc10-1881.
68. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS (2005) Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 46(11):2347-55.

69. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougnères P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 392(6674):398-401.
70. Cone RD (2000) Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor: part of a thrifty genotype? *J Clin Invest*. 106(2):185-7.
71. Cone RD (2005) Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 8(5):571-8.
72. Cooper GS, Baird DD, Darden FR (2001) Measures of menopausal status in relation to demographic, reproductive, and behavioral characteristics in a population-based study of women aged 35-49 years. *Am J Epidemiol*. 153(12):1159-65.
73. Cooper SJ, Higgs S (1994) Neuropharmacology of appetite and taste preferences. U: Legg, CR, Booth DA (ur.) *Appetite: Neural and Behavioural Bases*. Oxford University Press, New York, SAD. 212-242.
74. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB 3rd (1998) Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med*. 19(5):328-35.
75. Couto E, Sandin S, Löf M, Ursin G, Adami HO, Weiderpass E (2013) Mediterranean dietary pattern and risk of breast cancer. *PLoS One*. 8(2):e55374. doi: 10.1371/journal.pone.0055374.
76. Crespo CJ, Smit E, Troiano RP, Bartlett SJ, Macera CA, Andersen RE (2001) Television watching, energy intake, and obesity in US children: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 155(3):360-5.
77. Croteau-Chonka DC, Marvelle AF, Lange EM, Lee NR, Adair LS, Lange LA, Mohlke KL (2011) Genome-wide association study of anthropometric traits and evidence of interactions with age and study year in Filipino women. *Obesity (Silver Spring)*. 19(5):1019-27. doi: 10.1038/oby.2010.256.

78. da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L (2009) Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. *Public Health Nutr.* 12(9A):1676-84. doi: 10.1017/S1368980009990541
79. David AP (1897) *Irrigation Near Phoenix, Arizona*. U.S. Geological Survey water-supply and irrigation. Paper 2. Washington, DC, U.S. Govt. Printing Office
80. Davies PSW (1992) Estimates of body fatness in infancy and childhood. *Am J Hum Biol.* 4:621–624.
81. Davis C, Strachan S, Berkson M (2004) Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite.* 42(2):131-8.
82. Day FR, Loos RJ (2011) Developments in obesitygenetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 4(4):222-38. doi: 10.1159/000332158.
83. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, Piccio L, Raychaudhuri S, Tran D, Aubin C, Briskin R, Romano S; International MS Genetics Consortium, Baranzini SE, McCauley JL, Pericak-Vance MA, Haines JL, Gibson RA, Naeglin Y, Uitdehaag B, Matthews PM, Kappos L, Polman C, McArdle WL, Strachan DP, Evans D, Cross AH, Daly MJ, Compston A, Sawcer SJ, Weiner HL, Hauser SL, Hafler DA, Oksenberg JR (2009) Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet.* 41(7):776-82. doi: 10.1038/ng.401.
84. Delany JP, Kelley DE, Hames KC, Jakicic JM, Goodpaster BH (2013) Effect of physical activity on weight loss, energy expenditure, and energy intake during diet induced weight loss. *Obesity (Silver Spring)*. doi: 10.1002/oby.20525.
85. Demerath EW, Sun SS, Rogers N, Lee M, Reed D, Choh AC, Couch W, Czerwinski SA, Chumlea WC, Siervogel RM, Towne B (2007) Anatomical patterning of visceral adipose tissue: race, sex, and age variation. *Obesity (Silver Spring)*. 15(12):2984-93. doi: 10.1038/oby.2007.356.

86. Deng L, Zhang D, Richards E, Tang X, Fang J, Long F, Wang Y (2009) Constructing an initial map of transmission distortion based on high density HapMap SNPs across the human autosomes. *J Genet Genomics*. 36(12):703–9. doi: 10.1016/S1673-8527(08)60163-0.
87. Després JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C (2000) Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 20(8):1932-8.
88. Di Chiara G (2002) Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res*. 137(1-2):75-114.
89. Diamond JM (1993) Evolutionary physiology. Quantitative design of life. *Nature*. 366(6454):405-6.
90. Dickinson A, Balleine B (2002) The role of learning in the operation of motivational systems. U: Gallistel CR (ur.) *Stevens' Handbook of Experimental Psychology: Learning, Motivation, and Emotion*. Wiley and Sons; New York. SAD. 497-534.
91. Dickson SP, Wang K, Krantz I, Hakonarson H, Goldstein DB (2010) Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biol*. 8(1):e1000294. doi: 10.1371/journal.pbio.1000294.
92. Dietz WH Jr, Gortmaker SL (1985) Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics*. 75(5):807-12.
93. Dixit VD (2008) Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. *J Leukoc Biol*. 84(4):882-92. doi: 10.1189/jlb.0108028.
94. Doucet E, Imbeault P, St-Pierre S, et al.(2003) Greater than predicted decrease in energy expenditure during exercise after body weight loss in obese men. *Clin Sci (Lond)*. 105:89-95.



95. Doucet E, St-Pierre S, Almeras N, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A (2001) Evidence for the existence of adaptive thermogenesis during weight loss. *Br J Nutr* 85:715-23.
96. Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte JM, Clément K (2007) Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr*. 150(6):613-7, 617.e1.
97. Dugas LR, Harders R, Merrill S, Ebersole K, Shoham DA, Rush EC, Assah FK, Forrester T, Durazo-Arvizu RA, Luke A (2011) Energy expenditure in adults living in developing compared with industrialized countries: a meta-analysis of doubly labeled water studies. *Am J Clin Nutr*. 93(2):427-41. doi: 10.3945/ajcn.110.007278.
98. Dunn JP, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, Kessler RM, Abumrad NN (2010) Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: preliminary findings. *Brain Res*. 1350:123-30. doi: 10.1016/j.brainres.2010.03.064.
99. Eaton SB, Cordain L, Lindeberg S (2002) Evolutionary health promotion: a consideration of common counterarguments. *Prev Med*. 34(2):119-23.
100. Eisenmann JC, Bartee RT, Wang MQ (2002) Physical activity, TV viewing, and weight in U.S. youth: 1999 Youth Risk Behavior Survey. *Obes Res*. 10(5):379-85.
101. Ekelund U, Brage S, Besson H, Sharp S, Wareham NJ (2008) Time spent being sedentary and weight gain in healthy adults: reverse or bidirectional causality? *Am J Clin Nutr*. 88(3):612-7.
102. Elbassuoni E (2013) Better association of waist circumference with insulin resistance and some cardiovascular risk factors than body mass index. *Endocr Regul*. 47(1):3-14.
103. Ello-Martin JA, Ledikwe JH, Rolls BJ (2005) The influence of food portion size and energy density on energy intake: implications for weight management. *Am J Clin Nutr*. 82(1 Suppl):236S-241S.

104. Epstein LH, Truesdale R, Wojcik A, Paluch RA, Raynor HA (2003) Effects of deprivation on hedonics and reinforcing value of food. *Physiol Behav.* 78(2):221-7.
105. Eveleth P, Tanner J (1976) *Worldwide Variation in Human Growth.* Cambridge: Cambridge University Press.
106. Fagan B (2000) *Floods, Famines and Emperors.* Pimlico, London.
107. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, Fantuzzi G (2000) Leptindeficient(ob/ob) mice are protected from T cell- mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor (TNF) alpha, and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:2367–72.
108. Fantuzzi G (2005) Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 115(5):911-9; quiz 920.
109. Farooqi IS (2005) Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 19(3):359-74.
110. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC (2007) Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science.* 317(5843):1355.
111. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S (2003) Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 348(12):1085-95.
112. Farooqi IS, O'Rahilly S (2005) Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med.* 56:443-58.
113. Farooqi IS, O'Rahilly S (2009) Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 89(3):980S-984S. doi: 10.3945/ajcn.2008.26788C. Epub 2009 Feb 11.
114. Farooqi S, O'Rahilly S (2006). Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev.* 27(7):710–18. doi:10.1210/er.2006-0040. PMID 17122358.

115. Farrell C, Crimm H, Meeh P, Croshaw R, Barbar T, Vandersteenhoven JJ, Butler W, Buckhaults P (2008) Somatic mutations to CSMD1 in colorectal adenocarcinomas. *Cancer Biol Ther.* 7(4):609-13.
116. Finlayson G, King N, Blundell JE (2007) Liking vs. wanting food: importance for human appetite control and weight regulation. *Neurosci Biobehav Rev.* 31(7):987-1002.
117. Fisher JO, Kral TV (2008) Super-size me: Portion size effects on young children's eating. *Physiol Behav.* 94(1):39-47.
118. Fogelholm M, Malmberg J, Suni J, Santtila M, Kyröläinen H, Mäntysaari M (2006) Waist circumference and BMI are independently associated with the variation of cardio-respiratory and neuromuscular fitness in young adult men. *Int J Obes (Lond).* 30(6):962-9.
119. Fogelholm M, Malmberg J, Suni J, Santtila M, Kyröläinen H, Mäntysaari M, Oja P (2006) International Physical Activity Questionnaire: Validity against fitness. *Med Sci Sports Exerc.* 38(4):753-60.
120. Foley R, Lee P (1991) Ecology and energetics of encephalization in hominid evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 334(1270):223–332.
121. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, Hong CP, Cerhan JR, Potter JD, Prineas RJ (1993) Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA.* 269(4):483-7.
122. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE (1982) Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr.* 35:1169–1175.
123. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Food Programme, International Fund for Agricultural Development (2012) The State of Food Insecurity in the World 2012. Economic growth is necessary but not sufficient to accelerate reduction of hunger and malnutrition. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rim

124. Forenbaher S (1999) The earliest islanders of the eastern Adriatic. *Coll Antropol.* 23(2):521-30.
125. Fox CS, Heard-Costa N, Cupples LA, Dupuis J, Vasan RS, Atwood LD (2007) Genome-wide association to body mass index and waist circumference: the Framingham Heart Study 100K project. *BMC Med Genet.* 8 Suppl 1:S18.
126. Fraser DA, Thoen J, Reseland JE, Førre O, Kjeldsen-Kragh J (1999) Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation. *Clin Rheumatol.* 18(5):394-401.
127. Frayling TM, McCarthy MI (2007) Genetic studies of diabetes following the advent of the genome-wide association study: where do we go from here? *Diabetologia.* 50(11):2229-33.
128. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI (2007) A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 316(5826):889-94.
129. Freedman DS, Khan LK, Mei Z, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS (2002) Relation of childhood height to obesity among adults: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 109(2):E23.
130. French SA (2005) Public health strategies for dietary change: schools and workplaces. *J Nutr.* 135(4):910-912.
131. Frisch RE (1982) Malnutrition and fertility. *Science.* 215(4537):1272-4.

132. Fuller-Tyszkiewicz M, Skouteris H, Hardy LL, Halse C (2012) The associations between TV viewing, food intake, and BMI. A prospective analysis of data from the Longitudinal Study of Australian Children. *Appetite*. 59(3):945-8. doi: 10.1016/j.appet.2012.09.009.
133. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, Stiles L, Frank L, Pothos EN, Maratos-Flier E, Flier JS (2006) Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron*. 51(6):811-22.
134. Galichon P, Mesnard L, Hertig A, Stengel B, Rondeau E (2012) Unrecognized sequence homologies may confound genome-wide association studies. *Nucleic Acids Res*. 40(11):4774-82. doi: 10.1093/nar/gks169.
135. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB (1996) How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 143(3):228-39.
136. Garn SM, Greaney GR, Young RW (1956) Fat thickness and growth progress during infancy. *Hum Biol*. 28(2):232-52.
137. Geiger BM, Haburcak M, Avena NM, Moyer MC, Hoebel BG, Pothos EN (2009) Deficits of mesolimbic dopamine neurotransmission in rat dietary obesity. *Neuroscience*. 159(4):1193-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.007.
138. Gil-Campos M, Aguilera CM, Cañete R, Gil A (2006) Ghrelin: a hormone regulating food intake and energy homeostasis. *Br J Nutr*. 96(2):201-26.
139. Girardier L, Schneider-Picard G (1983) Alpha and beta-adrenergic mediation of membrane potential changes and metabolism in rat brown adipose tissue. *J Physiol*. 335:629-41.
140. Giskes K, van Lenthe F, Brug J, Mackenbach JP, Turrell G (2007) Socioeconomic inequalities in food purchasing: The contribution of respondent-perceived and actual (objectively measured) price and availability of foods. *Prev Med*. 45(1):41-8.

141. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Vila N, Ibañez P, Gil MJ, Valentí V, Rotellar F, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G (2012) Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 36(2):286-94. doi: 10.1038/ijo.2011.100.
142. Goodman-Gruen D, Barrett-Connor E (1996) Sex differences in measures of body fat and body fat distribution in the elderly. *Am J Epidemiol*. 143(9):898-906.
143. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Nevitt M, Holvoet P, Newman AB (2005) Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med*. 165(7):777-83.
144. Gosta V (2005) Procjena bezmasne i masne mase tijela čovjeka: usporedba metoda antropometrije i bioelektrične impedancije. Diplomski rad, Zagreb.
145. Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, Zhang S, Picard F, Clement K, Lubrano-Berthelier C, Vaisse C (2005) Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides*. 26(10):1909-19.
146. Graff M, Ngwa JS, Workalemahu T, Homuth G, Schipf S, Teumer A, Völzke H, Wallaschofski H, Abecasis GR, Edward L, Francesco C, Sanna S, Scheet P, Schlessinger D, Sidore C, Xiao X, Wang Z, Chanock SJ, Jacobs KB, Hayes RB, Hu F, Van Dam RM; GIANT Consortium, Crout RJ, Marazita ML, Shaffer JR, Atwood LD, Fox CS, Heard-Costa NL, White C, Choh AC, Czerwinski SA, Demerath EW, Dyer TD, Towne B, Amin N, Oostra BA, Van Duijn CM, Zillikens MC, Esko T, Nelis M, Nikopensius T, Metspalu A, Strachan DP, Monda K, Qi L, North KE, Cupples LA, Gordon-Larsen P, Berndt SI (2013) Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. *Hum Mol Genet*. 22(17):3597-607. doi: 10.1093/hmg/ddt205.
147. Grigson PS (2002) Like drugs for chocolate: separate rewards modulated by common mechanisms? *Physiol Behav*. 76(3):389-95.

148. Guarner-Lans V, Rubio-Ruiz ME, Pérez-Torres I, Baños de MacCarthy G (2011) Relation of aging and sex hormones to metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Exp Gerontol.* 46(7):517-23. doi: 10.1016/j.exger.2011.02.007.
149. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH (2009) The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 9:88. doi: 10.1186/1471-2458-9-88.
150. Gura T (2000) Obesity research. Tracing leptin's partners in regulating body weight. *Science.* 287(5459):1738-41.
151. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Ebeling PR, Randolph JF, Burger HG, Wark JD (2003) Central abdominal fat and endogenous hormones during the menopausal transition. *Fertil Steril.* 79(6):1335-40.
152. Hagstromer M, Ainsworth BE, Oja P, Sjostrom M (2010) Comparison of a subjective and an objective measure of physical activity in a population sample. *J Phys Act Health.* 7(4):541-50.
153. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M (2006) The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr.* 9(6):755-62.
154. Hainer V, Stunkard AJ, Kunesová M, Parízková J, Stich V, Allison DB (2000) Intrapair resemblance in very low calorie diet-induced weight loss in female obese identical twins. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24(8):1051-7.
155. Hajnal A, Norgren R (2005) Taste pathways that mediate accumbens dopamine release by sapid sucrose. *Physiol Behav.* 84(3):363-9.
156. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 269(5223):543-6.
157. Hammond RA, Levine R (2010) The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 3:285-95. doi: 10.2147/DMSOTT.S7384.

158. Hanson RL, Elston RC, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC (1995) Segregation analysis of non-insulin dependent diabetes mellitus in Pima Indians: evidence for a major-gene effect. *Am J Hum Genet.* 57:160–170.
159. Hardy A (1960) Was man more aquatic in the past? *New Scientist.* 7:642–645.
160. Hardy R, Wadsworth M, Kuh D (2000) The influence of childhood weight and socioeconomic status on change in adult body mass index in a British national birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24(6):725-34.
161. Harris JL, Bargh JA, Brownell KD (2009) Priming effects of television food advertising on eating behavior. *Health Psychol.* 28(4):404-13. doi: 10.1037/a0014399.
162. Harrold JA, Williams G (2006) Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides.* 27(2):365-71. Epub 2005 Nov 14.
163. Harsha D (1986) Body composition and obesity in a population of children and their influence on cardiovascular risk. U: Berenson G (ur.) *Causation of Cardiovascular Risk Factors in Children. Perspectives on Cardiovascular Risk in Early Life.* New York: Raven, pp. 190–222
164. Haury EM (1976) *The Hohokam: Desert Farmers and Craftsmen: Excavations at Snaketown 1964-1965.* Tucson, SAD, University of Arizona Press.
165. Haveman-Nies A, de Groot L, Burema J, Cruz JA, Osler M, van Staveren WA; SENECA Investigators (2002) Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. *Am J Epidemiol.* 156(10):962-8.
166. Haworth CM, Plomin R, Carnell S, Wardle J (2008) Childhood obesity: genetic and environmental overlap with normal-range BMI. *Obesity (Silver Spring).* 16(7):1585-90. doi: 10.1038/oby.2008.240.
167. He Q, Horlick M, Thornton J, Wang J, Pierson RN Jr, Heshka S, Gallagher D (2002) Sex and race differences in fat distribution among Asian, African-American, and Caucasian prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 87(5):2164-70.



168. Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL, Johansson A, Harris TB, Fu M, Haritunians T, Feitosa MF, Aspelund T, Eiriksdottir G, Garcia M, Launer LJ, Smith AV, Mitchell BD, McArdle PF, Shuldiner AR, Bielinski SJ, Boerwinkle E, Brancati F, Demerath EW, Pankow JS, Arnold AM, Chen YD, Glazer NL, McKnight B, Psaty BM, Rotter JI, Amin N, Campbell H, Gyllensten U, Pattaro C, Pramstaller PP, Rudan I, Struchalin M, Vitart V, Gao X, Kraja A, Province MA, Zhang Q, Atwood LD, Dupuis J, Hirschhorn JN, Jaquish CE, O'Donnell CJ, Vasan RS, White CC, Aulchenko YS, Estrada K, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Witteman JC, Oostra BA, Kaplan RC, Gudnason V, O'Connell JR, Borecki IB, van Duijn CM, Cupples LA, Fox CS, North KE (2009) NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet.* 5(6):e1000539. doi: 10.1371/journal.pgen.1000539.
169. Hebert JR, Clemow L, Pbert L, Ockene IS, Ockene JK (1995) Social Desirability Bias in Dietary Self-Report May Compromise the Validity of Dietary Intake Measures. *Int J Epidemiol.* 24(2):389-98.
170. Hebert JR, Ma Y, Clemow L, Ockene IS, Saperia G, Stanek EJ 3rd, Merriam PA, Ockene JK (1997) Gender differences in social desirability and social approval bias in dietary self-report. *Am J Epidemiol.* 146(12):1046-55.
171. Heinonen I, Helajärvi H, Pakkala K, Heinonen OJ, Hirvensalo M, Pälve K, Tammelin T, Yang X, Juonala M, Mikkilä V, Kähönen M, Lehtimäki T, Viikari J, Raitakari OT (2013) Sedentary behaviours and obesity in adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *BMJ Open.* 3(6). pii: e002901. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002901.
172. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, Wichmann HE, Meitinger T, Hunter D, Hu FB, Colditz G, Hinney A, Hebebrand J, Koberwitz K, Zhu X, Cooper R, Ardlie K, Lyon H, Hirschhorn JN, Laird NM, Lenburg ME, Lange C, Christman MF (2006) A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science.* 312(5771):279-83.
173. Herrera BM, Lindgren CM (2010) The genetics of obesity. *Curr Diab Rep.* 10(6):498-505. doi: 10.1007/s11892-010-0153-z.

174. Hill RJ, Davies PS (2001) The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique. *Br J Nutr.* 85(4):415-30.
175. Hirschhorn JN, Daly MJ (2005) Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet.* 6:95–108.
176. Hoffman R, Gerber M (2013) Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: a critical appraisal. *Nutr Rev.* 71(9):573-84. doi: 10.1111/nure.12040.
177. Hohenadel MG, Thearle MS, Grice BA, Huang H, Dai MH, Tao YX, Hunter LA, Palaguachi GI, Mou Z, Kim RC, Tsang MM, Haack K, Voruganti VS, Cole SA, Butte NF, Comuzzie AG, Muller YL, Baier LJ, Krakoff J, Knowler WC, Yanovski JA, Han JC (2013) Brain-derived neurotrophic factor in human subjects with function-altering melanocortin-4 receptor variants. *Int J Obes (Lond).* doi: 10.1038/ijo.2013.221.
178. Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR (2000) Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet.* 9(1):101-8.
179. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, Thurmon JJ, Marinelli M, DiLeone RJ (2006) Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron.* 51(6):801-10.
180. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE (2003) Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA.* 289(14):1785-91.
181. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J, Lakka TA, Nissinen A, Jousilahti P (2004) Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. *Hypertension.* 43(1):25-30.
182. Hursting SD, Dunlap SM (2012) Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. *Ann N Y Acad Sci.* 1271:82-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06737.x.

183. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, Smith FJ, Campfield LA, Burn P, Lee F (1997) Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*. 88(1):131-41.
184. Igelström H, Emtner M, Lindberg E, Asenlöf P (2013) Level of agreement between methods for measuring moderate to vigorous physical activity and sedentary time in people with obstructive sleep apnea and obesity. *Phys Ther*. 93(1):50-9. doi: 10.2522/ptj.20120123.
185. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG (2001) Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet*. 29(3):306-9.
186. Itoi A, Yamada Y, Watanabe Y, Kimura M (2012) Physical activity, energy intake, and obesity prevalence among urban and rural schoolchildren aged 11-12 years in Japan. *Appl Physiol Nutr Metab*. 37(6):1189-99. doi: 10.1139/h2012-100.
187. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Bouchard C, Wilmore JH (2002) The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: The Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 26(6):789-96.
188. Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS, Raffin-Sanson ML, Varro A, Dockray GJ, Holst JJ, Brubaker PL, Corvol P, Polonsky KS, Ostrega D, Becker KL, Bertagna X, Hutton JC, White A, Dattani MT, Hussain K, Middleton SJ, Nicole TM, Milla PJ, Lindley KJ, O'Rahilly S (2003) Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest*. 112(10):1550-60.
189. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton JC, O'Rahilly S (1997) Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet*. 16(3):303-6.
190. Jakes RW, Day NE, Khaw KT, Luben R, Oakes S, Welch A, Bingham S, Wareham NJ (2003) Television viewing and low participation in vigorous recreation

are independently associated with obesity and markers of cardiovascular disease risk: EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Clin Nutr.* 57(9):1089-96.

191. Jensen MD (2008) Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* S57-63. doi: 10.1210/jc.2008-1585.
192. Jerlhag E, Egecioglu E, Dickson SL, Douhan A, Svensson L, Engel JA (2007) Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. *Addict Biol.* 12(1):6-16.
193. Jermendy G, Horváth T, Littvay L, Steinbach R, Jermendy AL, Tárnoki AD, Tárnoki DL, Métneki J, Osztoivits J (2011) Effect of genetic and environmental influences on cardiometabolic risk factors: a twin study. *Cardiovasc Diabetol.* 10:96. doi: 10.1186/1475-2840-10-96.
194. Johansson A, Marroni F, Hayward C, Franklin CS, Kirichenko AV, Jonasson I, Hicks AA, Vitart V, Isaacs A, Axenovich T, Campbell S, Floyd J, Hastie N, Knott S, Lauc G, Pichler I, Rotim K, Wild SH, Zorkoltseva IV, Wilson JF, Rudan I, Campbell H, Pattaro C, Pramstaller P, Oostra BA, Wright AF, van Duijn CM, Aulchenko YS, Gyllenstein U; EUROSPAN Consortium (2010) Linkage and genome-wide association analysis of obesity-related phenotypes: association of weight with the MGAT1 gene. *Obesity (Silver Spring).* 18(4):803-8. doi: 10.1038/oby.2009.359.
195. Johnston F, Laughlin W, Harper A, Ensroth A (1982) Physical growth of St. Lawrence Island Eskimos: body size, proportion, and composition. *Am J Phys Anthropol.* 58:397-401.
196. Jordan MA, Haywood T (2007) Evaluation of internet websites marketing herbal weight-loss supplements to consumers. *J Altern Complement Med.* 13(9):1035-43.
197. Kamal M, Shaaban AM, Zhang L, Walker C, Gray S, Thakker N, Toomes C, Speirs V, Bell SM (2010) Loss of CSMD1 expression is associated with high tumour

- grade and poor survival in invasive ductal breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 121(3):555-63. doi: 10.1007/s10549-009-0500-4.
198. Kanaley JA, Sames C, Swisher L, Swick AG, Ploutz-Snyder LL, Steppan CM, Sagendorf KS, Feiglin D, Jaynes EB, Meyer RA, Weinstock RS (2001) Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: The impact of physical activity, age, and menopausal status. *Metabolism.* 50(8):976-82.
199. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB (2011) The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 57(11):1299-313. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.073.
200. Katzmarzyk PT, Pérusse L, Rao DC, Bouchard C (1999) Spousal resemblance and risk of 7-year increases in obesity and central adiposity in the Canadian population. *Obes Res.* 7(6):545-51.
201. Kavanagh JJ, Menz HB (2008) Accelerometry: a technique for quantifying movement patterns during walking. *Gait Posture.* 28(1):1-15. doi: 10.1016/j.gaitpost.2007.10.010.
202. Kelley AE, Baldo BA, Pratt WE, Will MJ (2005) Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: integration of energy, action and reward. *Physiol Behav.* 86(5):773-95.
203. Kernie SG, Liebl DJ, Parada LF (2000) BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* 19(6):1290-300.
204. Kilpeläinen TO, Zillikens MC, Stančáková A, Finucane FM, Ried JS, Langenberg C, Zhang W, Beckmann JS, Luan J, Vandenput L, Styrkarsdóttir U, Zhou Y, Smith AV, Zhao JH, Amin N, Vedantam S, Shin SY, Haritunians T, Fu M, Feitosa MF, Kumari M, Halldorsson BV, Tikkanen E, Mangino M, Hayward C, Song C, Arnold AM, Aulchenko YS, Oostra BA, Campbell H, Cupples LA, Davis KE, Döring A, Eiriksdóttir G, Estrada K, Fernández-Real JM, Garcia M, Gieger C, Glazer NL, Guiducci C, Hofman A, Humphries SE, Isomaa B, Jacobs LC, Jula A, Karasik D, Karlsson MK, Khaw KT, Kim LJ, Kivimäki M, Klopp N, Kühnel B, Kuusisto J, Liu

- Y, Ljunggren O, Lorentzon M, Luben RN, McKnight B, Mellström D, Mitchell BD, Mooser V, Moreno JM, Männistö S, O'Connell JR, Pascoe L, Peltonen L, Peral B, Perola M, Psaty BM, Salomaa V, Savage DB, Semple RK, Škarić-Jurić T, Sigurdsson G, Song KS, Spector TD, Syvänen AC, Talmud PJ, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Vidal-Puig A, Wild SH, Wright AF, Clegg DJ, Schadt E, Wilson JF, Rudan I, Ripatti S, Borecki IB, Shuldiner AR, Ingelsson E, Jansson JO, Kaplan RC, Gudnason V, Harris TB, Groop L, Kiel DP, Rivadeneira F, Walker M, Barroso I, Vollenweider P, Waeber G, Chambers JC, Kooner JS, Soranzo N, Hirschhorn JN, Stefansson K, Wichmann HE, Ohlsson C, O'Rahilly S, Wareham NJ, Speliotes EK, Fox CS, Laakso M, Loos RJ (2011) Genetic variation near IRS1 associates with reduced adiposity and an impaired metabolic profile. *Nat Genet.* 43(8):753-60. doi: 10.1038/ng.866.
205. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA (2004) Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 292(12):1433-9.
206. Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH (1990) Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev.* 6(1):1-27.
207. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH (1981) Diabetes incidence in Pima indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am J Epidemiol.* 113(2):144-56.
208. Kofler DM, Severson CA, Mousissian N, De Jager PL, Hafler DA(2011) The CD6 multiple sclerosis susceptibility allele is associated with alterations in CD4+ T cell proliferation. *J Immunol.* 187(6):3286-91. doi: 10.4049/jimmunol.1100626.
209. Kolčić I, Polašek O, Rudan I (2009) Gender differences in spousal household material status estimation. *J Epidemiol Community Health.* 63(2):175-6. doi: 10.1136/jech.2008.077123.

210. Konturek PC, Konturek JW, Cześnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Sito E, Konturek SJ (2005) Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol.* 56 Suppl 6:5-25.
211. Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, Shimomura I, Tarui S, Matsuzawa Y (1994) Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 18(4):207-2.
212. Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulou A (1999) Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr.* 82(1):57-61.
213. Kral TV (2006) Effects on hunger and satiety, perceived portion size and pleasantness of taste of varying the portion size of foods: a brief review of selected studies. *Appetite.* 46(1):103-5.
214. Krügel U, Schraft T, Kittner H, Kiess W, Illes P (2003) Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol.* 482(1-3):185-7.
215. Kublaoui BM, Holder JL Jr, Tolson KP, Gemelli T, Zinn AR (2006) SIM1 overexpression partially rescues agouti yellow and diet-induced obesity by normalizing food intake. *Endocrinology.* 147(10):4542-9.
216. Kublaoui BM, Holder Jr. JL, Gemelli T, Zinn AR (2006) Sim1 haploinsufficiency impairs melanocortin-mediated anorexia and activation of paraventricular nucleus neurons. *Mol Endocrinol.* 20(10):2483-92.
217. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R (2009) Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* 8(4):339-48.doi: 10.1016/j.arr.2009.06.001.
218. Kuzawa CW (1998) Adipose tissue in human infancy and childhood: an evolutionary perspective. *Am J Phys Anthropol. Suppl* 27:177-209.

219. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, Pichard C (2011) Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *J Am Geriatr Soc.* 49(12):1633-40.
220. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C (2001) Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20-94 years. *Nutrition.* 17(3):248-53.
221. Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Lagiou A, Mucci L, Wolk A, Weiderpass E, Adami HO (2006) Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr.* 96(2):384-92.
222. Laitinen J, Pietiläinen K, Wadsworth M, Sovio U, Järvelin MR (2004) Predictors of abdominal obesity among 31-y-old men and women born in Northern Finland in 1966. *Eur J Clin Nutr.* 58(1):180-90.
223. Lakerveld J, Dunstan D, Bot S, Salmon J, Dekker J, Nijpels G, Owen N (2011) Abdominal obesity, TV-viewing time and prospective declines in physical activity. *Prev Med.* 53(4-5):299-302. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.07.012.
224. Lander ES (1996) The new genomics: global views of biology. *Science.* 274(5287):536-9.
225. Landsberg L, Saville ME, Young JB.(1984) Sympathoadrenal system and regulation of thermogenesis. *Am J Physiol.* 247:E181-9.
226. Landsberg L, Young JB (1983) The role of the sympathetic nervous system and catecholamines in the regulation of energy metabolism. *Am J Clin Nutr.* 38(6):1018-24.
227. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L (1984) Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed).* 289(6454):1257-61.



228. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM (2000) Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr.* 71(4):987-92.
229. Le Moal M, Koob GF (2006) Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 17(6-7):377-93.
230. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Chockalingam A, Frohlich JJ, Birmingham CL (2007) Visceral adipose tissue accumulation differs according to ethnic background: results of the Multicultural Community Health Assessment Trial (M-CHAT). *Am J Clin Nutr.* 86(2):353-9.
231. Ledikwe JH, Ello-Martin JA, Rolls BJ (2005) Portion sizes and the obesity epidemic. *J Nutr.* 135:905-909.
232. Lee JH, Reed DR, Price RA (1997) Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 21(10):935-40.
233. Lee YS, Challis BG, Thompson DA, Yeo GS, Keogh JM, Madonna ME, Wraight V, Sims M, Vatin V, Meyre D, Shield J, Burren C, Ibrahim Z, Cheetham T, Swift P, Blackwood A, Hung CC, Wareham NJ, Froguel P, Millhauser GL, O'Rahilly S, Farooqi IS (2006) A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab.* 3(2):135-40.
234. Lehnert T, Sonntag D, Konnopka A, Riedel-Heller S, König HH (2013) Economic costs of overweight and obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 27(2):105-15. doi: 10.1016/j.beem.2013.01.002.
235. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med.* 332(10):621-8.
236. Leonard WR, Snodgrass JJ, Sorensen MV (2005) Metabolic adaptation in indigenous Siberian populations. *Annu Rev Anthropol.* 34:451-71.

237. Leonard WR, Sorensen MV, Galloway VA, Spencer GJ, Mosher MJ, Osipova L, Spitsyn VA (2002) Climatic influences on basal metabolic rates among circumpolar populations. *Am J Hum Biol.* 14:609-20.
238. Leonard W, Robertson M (1992) Nutritional requirements and human evolution: A bioenergetics model. *Am J Hum Biol.* 4:179–95.
239. Levine AS, Billington CJ (2004) Opioids as agents of reward-related feeding: a consideration of the evidence. *Physiol Behav.* 82(1):57-61.
240. Lewis D, Bertrand H, Masoro E, McGill H, Carey J, McMahan A (1983) Prewaning nutrition and fat development in baboons. *J Nutr.* 113:2253–2259.
241. Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, Diksic M, Baker G, Dagher A (2002) Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology.* 27(6):1027-35.
242. Lichtman SW, Pisarska K, Berman ER, Pestone M, Dowling H, Offenbacher E, Weisel H, Heshka S, Matthews DE, Heymsfield SB (1992) Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N Engl J Med.* 327(27):1893-8.
243. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz BO, de Miranda PB, O’Kirwan F, Whitby R, Liang L, Cohen P, Bhasin S, Krauss RM, Veldhuis JD, Wagner AJ, DePaoli AM, McCann SM, Wong ML (2004) Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101(13):4531-6.
244. Liu JZ, Medland SE, Wright MJ, Henders AK, Heath AC, Madden PA, Duncan A, Montgomery GW, Martin NG, McRae AF (2010) Genome-wide association study of height and body mass index in Australian twin families. *Twin Res Hum Genet.* 13(2):179-93. doi: 10.1375/twin.13.2.179.
245. Livingstone MB, Black AE (2003) Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr.* 133 Suppl. 3:895S-920S.

246. Loos RJ, Bouchard C (2003) Obesity-is it a genetic disorder? *J Intern Med.* 254(5):401-25.
247. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, Inouye M, Freathy RM, Attwood AP, Beckmann JS, Berndt SI; Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, Jacobs KB, Chanock SJ, Hayes RB, Bergmann S, Bennett AJ, Bingham SA, Bochud M, Brown M, Cauchi S, Connell JM, Cooper C, Smith GD, Day I, Dina C, De S, Dermitzakis ET, Doney AS, Elliott KS, Elliott P, Evans DM, SadafFarooqi I, Froguel P, Ghorri J, Groves CJ, Gwilliam R, Hadley D, Hall AS, Hattersley AT, Hebebrand J, Heid IM; KORA, Lamina C, Gieger C, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Herrera B, Hinney A, Hunt SE, Jarvelin MR, Johnson T, Jolley JD, Karpe F, Keniry A, Khaw KT, Luben RN, Mangino M, Marchini J, McArdle WL, McGinnis R, Meyre D, Munroe PB, Morris AD, Ness AR, Neville MJ, Nica AC, Ong KK, O'Rahilly S, Owen KR, Palmer CN, Papadakis K, Potter S, Pouta A, Qi L; Nurses' Health Study, Randall JC, Rayner NW, Ring SM, Sandhu MS, Scherag A, Sims MA, Song K, Soranzo N, Speliotes EK; Diabetes Genetics Initiative, Syddall HE, Teichmann SA, Timpson NJ, Tobias JH, Uda M; SardiNIA Study, Vogel CI, Wallace C, Waterworth DM, Weedon MN; Wellcome Trust Case Control Consortium, Willer CJ; FUSION, Wraight, Yuan X, Zeggini E, Hirschhorn JN, Strachan DP, Ouwehand WH, Caulfield MJ, Samani NJ, Frayling TM, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Deloukas P, McCarthy MI, Wareham NJ, Barroso I, Jacobs KB, Chanock SJ, Hayes RB, Lamina C, Gieger C, Illig T, Meitinger T, Wichmann HE, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ, Hu FB, Lyon HN, Voight BF, Ridderstrale M, Groop L, Scheet P, Sanna S, Abecasis GR, Albai G, Nagaraja R, Schlessinger D, Jackson AU, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M, Mohlke KL (2008) Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 40(6):768-75. doi: 10.1038/ng.140.
248. Lowe MR, Butryn ML (2007) Hedonichunger: a new dimension of appetite? *Physiol Behav.* 91(4):432-9.
249. Lowrey G (1986) *Growth and Development of Children*. Chicago: Yearbook Medical Publishers.

250. Lubrano C, Cornoldi A, Pili M, Falcone S, Brandetti F, Fabbrini E, Ginanni-Corradini S, Eramo A, Marini M, Migliaccio S, Giacotti V, Badiali M, Falsetto N, Prossomariti G, Spera G (2004) Reduction of risk factors for cardiovascular diseases in morbid-obese patients following biliary-intestinal bypass: 3 years' follow-up. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28(12):1600-6.
251. Luke A, Durazo-Arvizu RA, Rotimi CN, Iams H, Schoeller DA, Adeyemo AA, Forrester TE, Wilks R, Cooper RS (2002) Activity energy expenditure and adiposity among black adults in Nigeria and the United States. *Am J Clin Nutr.* 75(6):1045-50.
252. Lutter M, Nestler EJ (2009) Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr.* 139(3):629-32. doi: 10.3945/jn.108.097618.
253. Ma C, Quesnelle KM, Sparano A, Rao S, Park MS, Cohen MA, Wang Y, Samanta M, Kumar MS, Aziz MU, Naylor TL, Weber BL, Fakharzadeh SS, Weinstein GS, Vachani A, Feldman MD, Brose MS (2009) Characterization CSMD1 in a large set of primary lung, head and neck, breast and skin cancer tissues. *Cancer Biol Ther.* 8(10):907-16.
254. Macdiarmid J, Blundell J (1998) Assessing dietary intake: Who, what and why of under-reporting. *Nutr Res Rev.* 11(2):231-53. doi: 10.1079/NRR19980017.
255. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Stefan N, Stumvoll M, Haring HU, Claussen CD, Fritsche A, Schick F (2005) Age and gender related effects on adipose tissue compartments of subjects with increased risk for type 2 diabetes: a whole body MRI/MR Sstudy. *MAGMA.* 18(3):128-37.
256. MacLaren R, Cui W, Cianflone K (2008) Adipokines and the immune system: an adipocentric view. *Adv Exp Med Biol.* 632:1-21.
257. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ (1997) Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet.* 27(4):325-51.
258. Magnusson PK, Rasmussen F (2002) Familial resemblance of body mass index and familial risk of high and low body mass index. A study of young men in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 26(9):1225-31.

259. Maharatna A (1996) *The Demography of Famine: An Indian Historical Perspective*. Oxford University Press, Delhi, India.
260. Malhotra A, Kobes S, Knowler WC, Baier LJ, Bogardus C, Hanson RL (2011) A genome-wide association study of BMI in American Indians. *Obesity (Silver Spring)*. 19(10):2102-6. doi: 10.1038/oby.2011.178.
261. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A (2008) Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*. 7(5):400-9. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.007.
262. Malina RM, Habicht J-P, Yarbrough C, Martorell R, Klein RE (1974) Skinfold thicknesses at seven sites in rural Guatemalan Ladino children birth through seven years of age. *Hum Biol*. 46:453-469.
263. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN (2010) Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)*. 34(6):949-59. doi: 10.1038/ijo.2009.286.
264. Marlowe FW (2010) *The Hadza: Hunter-Gatherers of Tanzania*. Univ. California, Berkeley.
265. Marshall SJ, Biddle SJ, Gorely T, Cameron N, Murdey I (2004) Relationships between media use, body fatness and physical activity in children and youth: a meta-analysis. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28(10):1238-46.
266. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ (2011) Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 21(4):237-44. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.005.
267. Martinović I, Mastana S, Jančićjević B, Jovanović V, Paphia SS, Roberts DF, Rudan P (1998) VNTR DNA variation in the population of the island of Hvar, Croatia. *Ann Hum Biol*. 25(5):489-99.

268. Masters RK, Powers DA, Link BG (2013) Obesity and US mortality risk over the adult life course. *Am J Epidemiol.* 177(5):431-42. doi: 10.1093/aje/kws325.
269. Matarese G, Carrieri PB, La Cava A, Perna F, Sanna V, De Rosa V, Aufiero D, Fontana S, Zappacosta S (2005) Leptin increase in multiple sclerosis associates with reduced number of CD4(+)CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 102(14):5150-5.
270. Matarese G, La Rocca C, Moon HS, Huh JY, Brinkoetter MT, Chou S, Perna F, Greco D, Kilim HP, Gao C, Arampatzi K, Wang Z, Mantzoros CS (2013) Selective capacity of metreleptin administration to reconstitute CD4+ T-cell number in females with acquired hypoleptinemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(9):E818-27. doi: 10.1073/pnas.1214554110.
271. Matarese G, Sanna V, Di Giacomo A, Lord GM, Howard JK, Bloom SR, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S (2001) Leptin potentiates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL female mice and confers susceptibility to males. *Eur J Immunol.* 31(5):1324-32.
272. Matson GA, Burch TA, Polesky HF, Swanson J, Sutton HE, Robinson A (1968) Distribution of hereditary factors in the blood of Indians of the Gila River, Arizona. *Am J Phys Anthropol.* 29(3):311-37.
273. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K (1995) Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res.* 3 Suppl 2:187S-194S.
274. Matteini AM, Fallin MD, Kammerer CM, Schupf N, Yashin AI, Christensen K, Arbeev KG, Barr G, Mayeux R, Newman AB, Walston JD (2010) Heritability estimates of endophenotypes of long and health life: the Long Life Family Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 65(12):1375-9. doi: 10.1093/gerona/glq154.
275. Matthiessen J, Fagt S, Biloft-Jensen A, Beck AM, Ovesen L (2003) Size makes a difference. *Public Health Nutr.* 6(1):65-72.

276. Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM (2001) Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics*. 107:344–330.
277. McCance RA (1975) Famines of history and of today. *Proc Nutr Soc*. 34(3):161-6.
278. Mela DJ (2006) Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*. 47(1):10-7.
279. Mendis S, Puska P, Norrving B (2011) Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization. Ženeva, Švicarska
280. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G (1971) Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res*. 80:147-54.
281. Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Lévy E, Mitchell GA, Himms-Hagen J, Fan CM (2001) Sim1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Hum Mol Genet*. 10(14):1465-73.
282. Miller TM, Abdel-Maksoud MF, Crane LA, Marcus AC, Byers TE (2008) Effects of social approval bias on self-reported fruit and vegetable consumption: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 27(7):18. doi: 10.1186/1475-2891-7-18.
283. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A (2007) Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 167(22):2461-8.
284. Monda KL, Chen GK, Taylor KC, Palmer C, Edwards TL, Lange LA, Ng MC, Adeyemo AA, Allison MA, Bielak LF, Chen G, Graff M, Irvin MR, Rhie SK, Li G, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Nalls MA, Sun YV, Wojczynski MK, Yanek LR, Aldrich MC, Ademola A, Amos CI, Bandera EV, Bock CH, Britton A, Broeckel U, Cai Q, Caporaso NE, Carlson CS, Carpten J, Casey G, Chen WM, Chen F, Chen YD, Chiang CW, Coetzee GA, Demerath E, Deming-Halverson SL, Driver RW, Dubbert P,

Feitosa MF, Feng Y, Freedman BI, Gillanders EM, Gottesman O, Guo X, Haritunians T, Harris T, Harris CC, Hennis AJ, Hernandez DG, McNeill LH, Howard TD, Howard BV, Howard VJ, Johnson KC, Kang SJ, Keating BJ, Kolb S, Kuller LH, Kutlar A, Langefeld CD, Lettre G, Lohman K, Lotay V, Lyon H, Manson JE, Maixner W, Meng YA, Monroe KR, Morhason-Bello I, Murphy AB, Mychaleckyj JC, Nadukuru R, Nathanson KL, Nayak U, N'diaye A, Nemesure B, Wu SY, Leske MC, Neslund-Dudas C, Neuhouser M, Nyante S, Ochs-Balcom H, Ogunniyi A, Ogundiran TO, Ojengbede O, Olopade OI, Palmer JR, Ruiz-Narvaez EA, Palmer ND, Press MF, Rampersaud E, Rasmussen-Torvik LJ, Rodriguez-Gil JL, Salako B, Schadt EE, Schwartz AG, Shriner DA, Siscovick D, Smith SB, Wassertheil-Smoller S, Speliotes EK, Spitz MR, Sucheston L, Taylor H, Tayo BO, Tucker MA, Van Den Berg DJ, Edwards DR, Wang Z, Wiencke JK, Winkler TW, Witte JS, Wrensch M, Wu X, Yang JJ, Levin AM, Young TR, Zakai NA, Cushman M, Zanetti KA, Zhao JH, Zhao W, Zheng Y, Zhou J, Ziegler RG, Zmuda JM, Fernandes JK, Gilkeson GS, Kamen DL, Hunt KJ, Spruill IJ, Ambrosone CB, Ambs S, Arnett DK, Atwood L, Becker DM, Berndt SI, Bernstein L, Blot WJ, Borecki IB, Bottinger EP, Bowden DW, Burke G, Chanock SJ, Cooper RS, Ding J, Duggan D, Evans MK, Fox C, Garvey WT, Bradfield JP, Hakonarson H, Grant SF, Hsing A, Chu L, Hu JJ, Huo D, Ingles SA, John EM, Jordan JM, Kabagambe EK, Kardia SL, Kittles RA, Goodman PJ, Klein EA, Kolonel LN, Le Marchand L, Liu S, McKnight B, Millikan RC, Mosley TH, Padhukasahasram B, Williams LK, Patel SR, Peters U, Pettaway CA, Peyser PA, Psaty BM, Redline S, Rotimi CN, Rybicki BA, Sale MM, Schreiner PJ, Signorello LB, Singleton AB, Stanford JL, Strom SS, Thun MJ, Vitolins M, Zheng W, Moore JH, Williams SM, Ketkar S, Zhu X, Zonderman AB; NABEC Consortium; UKBEC Consortium; BioBank Japan Project; AGEN Consortium, Kooperberg C, Papanicolaou GJ, Henderson BE, Reiner AP, Hirschhorn JN, Loos RJ, North KE, Haiman CA (2013) A meta-analysis identifies new loci associated with body mass index in individuals of African ancestry. *Nat Genet.* 45(6):690-6. doi: 10.1038/ng.2608.

285. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 387(6636):903-8.



286. Montague PR, Hyman SE, Cohen JD (2004) Computational roles for dopamine in behavioural control. *Nature*. 431(7010):760-7.
287. Morgan E (1982) *The Aquatic Ape*. London: Souvenir.
288. Morgan E (1994) *The Scars of Evolution*. London: Souvenir.
289. Mortensen LH, Siegler IC, Barefoot JC, Gronbaek M, Sorensen TI (2006) Prospective associations between sedentary lifestyle and BMI in midlife. *Obesity (Silver Spring)*. 14(8):1462-71.
290. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 443(7109):289-95.
291. Mowry EM, Carey RF, Blasco MR, Pelletier J, Duquette P, Villoslada P, Malikova I, Roger E, Kinkel RP, McDonald J, Bacchetti P, Waubant E (2013) Association of multiple sclerosis susceptibility variants and early attack location in the CNS. *PLoS One*. 8(10):e75565. doi: 10.1371/journal.pone.0075565.
292. Moyad MA (2001) Current methods used for defining, measuring, and treating obesity. *Semin Urol Oncol*. 19(4):247-56.
293. Must A, Anderson SE (2003) Effects of obesity on morbidity in children and adolescents. *Nutr Clin Care*. 6(1):4-12.
294. Mutch DM, Clément K (2006) Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet*. 2(12):e188.
295. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS (2005) Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 26(11):2274-9.
296. Neel JV (1962) Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Hum Genet*. 14:353-362.
297. Neel JV (1989) Update to 'The Study of Natural Selection in Primitive and Civilized Human Populations'. *Human Biol*. 61:811-823.

298. Ng MC, Hester JM, Wing MR, Li J, Xu J, Hicks PJ, Roh BH, Lu L, Divers J, Langefeld CD, Freedman BI, Palmer ND, Bowden DW (2012) Genome-wide association of BMI in African Americans. *Obesity (Silver Spring)*. 20(3):622-7. doi: 10.1038/oby.2011.154.
299. Nielsen SJ, Popkin BM (2003) Patterns and trends in food portion sizes, 1977–1998. *JAMA*. 289(4):450-3.
300. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M (2011) Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 124(9):841-51.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.04.024.
301. Norgren R, Hajnal A, Mungarndee SS (2006) Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol Behav*. 89(4):531-5.
302. Oftedal O, Bowen W, Widdowson E, Boness D (1989) Effects of suckling and the postsuckling fast on weights of the body and internal organs of harp and hooded seal pups. *Biol Neonate*. 56:283–300.
303. Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, Takahashi A, Kumasaka N, Hosono N, Maeda S, Wen W, Dorajoo R, Go MJ, Zheng W, Kato N, Wu JY, Lu Q; GIANT consortium, Tsunoda T, Yamamoto K, Nakamura Y, Kamatani N, Tanaka T (2012) Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nat Genet*. 44(3):302-6. doi: 10.1038/ng.1086.
304. Oosterveer DM, Versmissen J, Defesche JC, Sivapalaratnam S, Yazdanpanah M, Mulder M, van der Zee L, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Hofman A, Kastelein JJ, Aulchenko YS, Sijbrands EJ (2013) Low-density lipoprotein receptor mutations generate synthetic genome-wide associations. *Eur J Hum Genet*. 21(5):563-6. doi: 10.1038/ejhg.2012.207.
305. Oppert JM, Thomas F, Charles MA, Benetos A, Basdevant A, Simon C (2006) Leisure-time and occupational physical activity in relation to cardiovascular risk factors and eating habits in French adults. *Public Health Nutr*. 9(6):746-54.

306. O'Rahilly S (2009) Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature*. 462(7271):307-14. doi: 10.1038/nature08532.
307. Orozco G, Barrett JC, Zeggini E (2010) Synthetic associations in the context of genome-wide association scan signals. *Hum Mol Genet*. 19(R2):R137-44. doi: 10.1093/hmg/ddq368.
308. Osler M, Schroll M (1997) Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol*. 26(1):155-9.
309. Park TJ, Kim HJ, Kim JH, Bae JS, Cheong HS, Park BL, Shin HD (2013) Associations of CD6, TNFRSF1A and IRF8 polymorphisms with risk of inflammatory demyelinating diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 39(5):519-30. doi: 10.1111/j.1365-2990.2012.01304.x. PMID:22994200
310. Parsons TJ, Manor O, Power C (2008) Television viewing and obesity: a prospective study in the 1958 British birth cohort. *Eur J Clin Nutr*. 62(12):1355-63.
311. Passamonti L, Rowe JB, Schwarzbauer C, Ewbank MP, von dem Hagen E, Calder AJ (2009) Personality predicts the brain's response to viewing appetizing foods: the neural basis of a risk factor for overeating. *J Neurosci*. 29(1):43-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4966-08.2009.
312. Pauwels EK (2011) The protective effect of the Mediterranean diet: focus on cancer and cardiovascular risk. *Med Princ Pract*. 20(2):103-11. doi: 10.1159/000321197.
313. Peciña S, Berridge KC, Parker LA (1997) Pimozide does not shift palatability: separation of anhedonia from sensorimotor suppression by taste reactivity. *Pharmacol Biochem Behav*. 58(3):801-11.
314. Peciña S, Cagniard B, Berridge KC, Aldridge JW, Zhuang X (2003) Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci*. 23(28):9395-402.
315. Pelletier DL, Frongillo EA, Habicht J-P (1993) Epidemiologic evidence for a potentiating effect of malnutrition on child mortality. *Am J Public Health*. 83:1130-3.

316. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F (1995) Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 269(5223):540-3.
317. Peltonen L, Palotie A, Lange K (2000) Use of population isolates for mapping complex traits. *Nat Rev Genet*. 1(3):182-90.
318. Penisten M, Litchfield R (2004) Nutrition education delivered at the state fair: Are your portions in proportion? *J Nutr Educ Behav*. 36:275-7.
319. Petersen L, Schnohr P, Sorensen TI (2004) Longitudinal study of the long-term relation between physical activity and obesity in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28(1):105-12.
320. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M (2005) Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J Neurosci*. 25(36):8295-302.
321. Petrovich GD, Ross CA, Mody P, Holland PC, Gallagher M (2009) Central, but not basolateral, amygdala is critical for control of feeding by aversive learned cues. *J Neurosci*. 29:15205-12.
322. Pietiläinen KH, Korkeila M, Bogl LH, Westerterp KR, Yki-Järvinen H, Kaprio J, Rissanen A (2010) Inaccuracies in food and physical activity diaries of obese subjects: complementary evidence from doubly labeled water and co-twin assessments. *Int J Obes (Lond)*. 34(3):437-45. doi: 10.1038/ijo.2009.251.
323. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E (2008) General and abdominal adiposity and

- risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 359(20):2105-20. doi: 10.1056/NEJMoa0801891.
324. Poncz M, Solowiejczyk D, Harpel B, Mory Y, Schwartz E, Surrey S (1982) Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood: analysis of beta-like globin genes. *Hemoglobin.* 6(1):27-36.
325. Pond C (1978) Morphological aspects and the ecological and mechanical consequences of fat deposition in wild vertebrates. *Annu Rev Ecol Syst.* 9:519–70.
326. Pontzer H, Raichlen DA, Wood BM, Mabulla AZ, Racette SB, Marlowe FW (2012) Hunter-gatherer energetics and human obesity. *PLoS One.* 7(7):e40503. doi: 10.1371/journal.pone.0040503.
327. Popa C, Netea MG, Radstake TR, van Riel PL, Barrera P, van der Meer JW (2005) Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 64(8):1195-8.
328. Popkin BM (2005) Using research on the obesity pandemic as a guide to a unified vision of nutrition. *Public Health Nutr.* 8(6A):724-9.
329. Power C, Moynihan C (1988) Social class and changes in weight-for-height between childhood and early adulthood. *Int J Obes.* (5):445-53.
330. Prechtl H (1986) New perspectives in early human development. *Eur J Obstet Reprod Biol.* 21:347– 355.
331. Prentice AM (2001) Obesity and its potential mechanistic basis. *Br Med Bull.* 60:51-67.
332. Prentice AM, Black AE, Coward WA, Davies HL, Goldberg GR, Murgatroyd PR, Ashford J, Sawyer M, Whitehead RG (1986) High levels of energy expenditure in obese women. *Br Med J (Clin Res Ed).* 292(6526):983-7.
333. Prentice AM, Hennig BJ, Fulford AJ (2008) Evolutionary origins of the obesity epidemic: natural selection of thrifty genes or genetic drift following predation release? *Int J Obes (Lond).* 32(11):1607-10. doi: 10.1038/ijo.2008.147.

334. Prentice AM, Jebb SA (1995) Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ*. 311(7002):437-9.
335. Prentice AM, Jebb SA (2001) Beyond body mass index. *Obes Rev*. 2:141–147. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00031.x
336. Price RA, Charles MA, Pettitt DJ, Knowler WC (1994) Obesity in Pima Indians: genetic segregation analyses of body mass index complicated by temporal increases in obesity. *Hum Biol*. 66(2):251-74.
337. Procaccini C, De Rosa V, Galgani M, Carbone F, La Rocca C, Formisano L, Matarese G.(2013) Role of Adipokines Signaling in the Modulation of T Cells Function. *Front Immunol*. 4:332.
338. Pulsford RM, Stamatakis E, Britton AR, Brunner EJ, Hillsdon MM (2013) Sitting behavior and obesity: evidence from the Whitehall II study. *Am J Prev Med*. 44(2):132-8. doi: 10.1016/j.amepre.2012.10.009.
339. Purtell L, Sze L, Loughnan G, Smith E, Herzog H, Sainsbury A, Steinbeck K, Campbell LV, Viardot A (2011) In adults with Prader-Willi syndrome, elevated ghrelin levels are more consistent with hyperphagia than high PYY and GLP-1 levels. *Neuropeptides*. 45(4):301-7. doi: 10.1016/j.npep.2011.06.001.
340. Rabkin SW (2007) Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev*. 8(3):253-61.
341. Raguso CA, Kyle U, Kossovsky MP, Roynette C, Paoloni-Giacobino A, Hans D, Genton L, Pichard C (2006) A 3-year longitudinal study on bodycomposition changes in the elderly: role of physical exercise. *Clin Nutr*. 25(4):573-80.
342. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C (2006) The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 14(4):529-644.
343. Reid JM, Fullmer SD, Pettigrew KD, Burch TA, Bennett PH, Miller M, Whedon GD (1971) Nutrient intake of Pima Indian women: relationships to diabetes mellitus and gallbladder disease. *Am J Clin Nutr*. 24(10):1281-9.

344. Rey-López JP, Vicente-Rodríguez G, Biosca M, Moreno LA (2007) Sedentary behaviour and obesity development in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 18(3):242-51.
345. Rice T, Sjöström CD, Pérusse L, Rao DC, Sjöström L, Bouchard C (1999) Segregation analysis of body mass index in a large sample selected for obesity: the Swedish Obese Subjects study. *Obes Res.* 7(3):246-55.
346. Rich M, Bickham DS, Koren S, Aneja P, de Moor C, Shrier L (2007) Measuring Youth Media Exposure (MYME): a pilot study. *J Adolesc Health.* 40(2, suppl 1):S5–S6
347. Richter TM, Tong BD, Scholnick SB (2005) Epigenetic inactivation and aberrant transcription of CSMD1 in squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer Cell Int.* 5:29.
348. Risch N (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet.* 46(2):222-8.
349. Risch N (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. II. The power of affected relative pairs. *Am J Hum Genet.* 46(2):229-41.
350. Risch N (1990) Linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *Am J Hum Genet.* 46(2):242-53.
351. Risch N, Merikangas K (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. *Science.* 273:1516–7.
352. Roberts DF (1952) Basal metabolism, race, and climate. *J Royal Anthropol Inst.* 82:169-83.
353. Roberts DF(1978) *Climate and human variability.* 2nd ed. Menlo Park (Calif): Cummings Pub. Co.
354. Rode A, Shephard RJ (1995) Basal metabolic rate of Inuit. *Am J Hum Biol.* 7:723-9.

355. Roitman MF, Stuber GD, Phillips PE, Wightman RM, Carelli RM (2004) Dopamine operates as a subsecond modulator of food seeking. *J Neurosci.* 24(6):1265-71.
356. Roitman MF, Wheeler RA, Wightman RM, Carelli RM (2008) Real-time chemical responses in the nucleus accumbens differentiate rewarding and aversive stimuli. *Nat Neurosci.* 11(12):1376-7. doi: 10.1038/nn.2219.
357. Rose KM, Newman B, Mayer-Davis EJ, Selby JV (1998) Genetic and behavioral determinants of waist-hip ratio and waist circumference in women twins. *Obes Res.* 6(6):383-92.
358. Rosenbaum M, Leibel RL (2010) Adaptive thermogenesis in humans. *Int J Obes (Lond).* 34 Suppl 1:S47-55. doi: 10.1038/ijo.2010.184.
359. Roy TA, Blackman MR, Harman SM, Tobin JD, Schragger M, Metter EJ (2002) Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 283(2):E284-94.
360. Rozin P, Kabnick K, Pete E, Fischler C, Shields C (2003) The ecology of eating: Smaller portion sizes in France than in the United States help explain the French paradox. *Psychol Sc.* 14(5):450-454.
361. Rudan I, Campbell H, Rudan P (1999) Genetic epidemiological studies of eastern Adriatic Island isolates, Croatia: objectives and strategies. *Coll Antropol.* 23(2):531-46.
362. Rudan P, Šimić D, Smolej-Narančić N, Bennett LA, Janićijević B, Jovanović V, Lethbridge MF, Milčić J, Roberts DF, Sujoldžić A, Szivovitz L (1987) Isolation by distance in Middle Dalmatia-Yugoslavia. *Am J Phys Anthropol.* 74(3):417-26.
363. Sallis JF, Prochaska JJ, Taylor WC (2000) A review of correlates of physical activity of children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc.* 32(5):963-75.
364. Samdal O, Tynjälä J, Roberts C, Sallis JF, Villberg J, Wold B (2007) Trends in vigorous physical activity and TV watching of adolescents from 1986 to 2002 in seven European Countries. *Eur J Public Health.* 17(3):242-8.



365. Samoli E, Lagiou A, Nikolopoulos E, Lagogiannis G, Barbouni A, Lefantzis D, Trichopoulos D, Brennan P, Lagiou P (2010) Mediterranean diet and upper aerodigestive tract cancer: the Greek segment of the Alcohol-Related Cancers and Genetic Susceptibility in Europe study. *Br J Nutr.* 104(9):1369-74. doi: 10.1017/S0007114510002205.
366. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, Matarese G (2003) Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *J Clin Invest.* 111(2):241-50.
367. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK (2002) The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron.* 36(2):199-211.
368. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, de Andrade M, Arya R, Berenson GS, Blangero J, Boehnke M, Borecki IB, Chagnon YC, Chen W, Comuzzie AG, Deng HW, Duggirala R, Feitosa MF, Froguel P, Hanson RL, Hebebrand J, Huezo-Dias P, Kissebah AH, Li W, Luke A, Martin LJ, Nash M, Ohman M, Palmer LJ, Peltonen L, Perola M, Price RA, Redline S, Srinivasan SR, Stern MP, Stone S, Stringham H, Turner S, Wijmenga C, Collier DA (2007) Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 15(9):2263-75.
369. Scarborough P, Burg MR, Foster C, Swinburn B, Sacks G, Rayner M, Webster P, Allender S (2011) Increased energy intake entirely accounts for increase in bodyweight in women but not in men in the UK between 1986 and 2000. *Br J Nutr.* 105(9):1399-404. doi: 10.1017/S0007114510005076.
370. Schaefer O (1977) Are Eskimos more or less obese than other Canadians? A comparison of skinfold thickness and ponderal index in Canadian Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 30:1623-8.
371. Schneider M, Dunton GF, Cooper DM (2007) Media use and obesity in adolescent females. *Obesity (Silver Spring).* 15(9):2328-35.

372. Schoeller DA (1988) Measurement of energy expenditure in free-living humans by using doubly labeled water. *J Nutr.* 118(11):1278-89.
373. Schousboe K, Visscher PM, Erbas B, Kyvik KO, Hopper JL, Henriksen JE, Heitmann BL, Sørensen TI (2004) Twin study of genetic and environmental influences on adult body size, shape, and composition. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 28(1):39-48.
374. Schreiner PJ, Terry JG, Evans GW, Hinson WH, Crouse JR 3rd, Heiss G (1996) Sex-specific associations of magnetic resonance imaging-derived intra-abdominal and subcutaneous fat areas with conventional anthropometric indices. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol.* 144(4):335-45.
375. Schultz A (1969) *The Life of Primates.* New York:Universe Books.
376. Schultz W (2006) Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu Rev Psychol.* 57:87-115.
377. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, Kidd JR, Kidd KK, Esparza J, Valencia ME (2006) Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care.* 29(8):1866-71.
378. Schwartz J, Byrd-Bredbenner C (2006) Portion distortion: Typical portion sizes selected by young adults. *J Am Diet Assoc.* 106:1412-8.
379. Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, Higgs JB (2000) Parvovirus arthropathy outbreak in southwestern United States. *J Rheumatol.* 27(10):2444-8.
380. Selby JV, Newman B, Quesenberry CP Jr, Fabsitz RR, King MC, Meaney FJ (1989) Evidence of genetic influence on central body fat in middle-aged twins. *Hum Biol.* 61(2):179-94.
381. Sen AK (1981) *Poverty and Famine: An Essay on Entitlement and Deprivation.* Clarendon Press. Oxford
382. Shah NR, Braverman ER (2012) Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One.* 7(4):e33308. doi: 10.1371/journal.pone.0033308

383. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y (2005) Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76(2):260-2.
384. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, Allison DB, Heymsfield SB (2009) Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab (Lond)*. 6:17. doi: 10.1186/1743-7075-6-17.
385. Shephard R (1991) *Body Composition in Biological Anthropology*. Cambridge: Cambridge University Press.
386. Shull AY, Clendenning ML, Ghoshal-Gupta S, Farrell CL, Vangapandu HV, Dudas L, Wilkerson BJ, Buckhaults PJ (2013) Somatic mutations, allele loss, and DNA methylation of the Cub and Sushi Multiple Domains 1 (CSMD1) gene reveals association with early age of diagnosis in colorectal cancer patients. *PLoS One*. 8(3):e58731. doi: 10.1371/journal.pone.0058731.
387. Silva JE (2006) Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev*. 86:435-64.
388. Sinclair D (1985) *Human Growth after Birth*. Oxford: Oxford University Press.
389. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO (2013) Association of Mediterranean Diet with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. Oct 28. [Epub ahead of print]
390. Slawik M, Vidal-Puig AJ (2006) Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev*. 5(2):144-64.
391. Smičiklas-Wright H, Mitchell DC, Mickle SJ, Goldman JD, Cook A (2003) Foods commonly eaten in the United States, 1989–1991 and 1994–1996: Are portion sizes changing? *J Am Diet Assoc*. 103(1):41-7.

392. Smith JC, Shaker SF, Nelson RG (1991) Selected traditional and contemporary foods currently used by the Pima Indians. *J Am Diet Assoc.* 91:338-41.
393. Smoljanović A, Vorko-Jović A, Kolčić I, Bernat R, Stojanović D, Polašek O (2007) Micro-scale socioeconomic inequalities and health indicators in a small isolated community of Vis Island, Croatia. *Croat Med J.* 48(5):734-40.
394. Sobal J, Stunkard AJ (1989) Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull.* 105(2):260-75.
395. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A (2008) Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 337:a1344. doi: 10.1136/bmj.a1344.
396. Sørensen TI, Holst C, Stunkard AJ (1992) Childhood body mass index--genetic and familial environmental influences assessed in a longitudinal adoption study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 16(9):705-14.
397. Sørensen TI, Holst C, Stunkard AJ, Skovgaard LT (1992) Correlations of body mass index of adult adoptees and their biological and adoptive relatives. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 16(3):227-36.
398. Sørensen TIA, Price RA, Stunkard AJ, Schulsinger F (1989) Genetics of obesity in adult adoptees and their biological siblings. *BMJ.* 298:87-90.
399. Speakman JR (2008) Thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis. *Int J Obes (Lond).* 32(11):1611-7. doi: 10.1038/ijo.2008.161.
400. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, Lango Allen H, Lindgren CM, Luan J, Mägi R, Randall JC, Vedantam S, Winkler TW, Qi L, Workalemahu T, Heid IM, Steinthorsdottir V, Stringham HM, Weedon MN, Wheeler E, Wood AR, Ferreira T, Weyant RJ, Segrè AV, Estrada K, Liang L, Nemesh J, Park JH, Gustafsson S, Kilpeläinen TO, Yang J, Bouatia-Naji N, Esko T, Feitosa MF, Kutalik Z, Mangino M, Raychaudhuri S, Scherag A, Smith AV, Welch R, Zhao JH, Aben KK, Absher DM, Amin N, Dixon AL, Fisher E, Glazer NL, Goddard ME, Heard-Costa NL, Hoesel V, Hottenga JJ, Johansson A, Johnson T,

Ketkar S, Lamina C, Li S, Moffatt MF, Myers RH, Narisu N, Perry JR, Peters MJ, Preuss M, Ripatti S, Rivadeneira F, Sandholt C, Scott LJ, Timpson NJ, Tyrer JP, van Wingerden S, Watanabe RM, White CC, Wiklund F, Barlassina C, Chasman DI, Cooper MN, Jansson JO, Lawrence RW, Pellikka N, Prokopenko I, Shi J, Thiering E, Alavere H, Alibrandi MT, Almgren P, Arnold AM, Aspelund T, Atwood LD, Balkau B, Balmforth AJ, Bennett AJ, Ben-Shlomo Y, Bergman RN, Bergmann S, Biebermann H, Blakemore AI, Boes T, Bonnycastle LL, Bornstein SR, Brown MJ, Buchanan TA, Busonero F, Campbell H, Cappuccio FP, Cavalcanti-Proença C, Chen YD, Chen CM, Chines PS, Clarke R, Coin L, Connell J, Day IN, den Heijer M, Duan J, Ebrahim S, Elliott P, Elosua R, Eiriksdottir G, Erdos MR, Eriksson JG, Facheris MF, Felix SB, Fischer-Posovszky P, Folsom AR, Friedrich N, Freimer NB, Fu M, Gaget S, Gejman PV, Geus EJ, Gieger C, Gjesing AP, Goel A, Goyette P, Grallert H, Grässler J, Greenawalt DM, Groves CJ, Gudnason V, Guiducci C, Hartikainen AL, Hassanali N, Hall AS, Havulinna AS, Hayward C, Heath AC, Hengstenberg C, Hicks AA, Hinney A, Hofman A, Homuth G, Hui J, Igl W, Iribarren C, Isomaa B, Jacobs KB, Jarick I, Jewell E, John U, Jørgensen T, Jousilahti P, Jula A, Kaakinen M, Kajantie E, Kaplan LM, Kathiresan S, Kettunen J, Kinnunen L, Knowles JW, Kolčić I, König IR, Koskinen S, Kovacs P, Kuusisto J, Kraft P, Kvaløy K, Laitinen J, Lantieri O, Lanzani C, Launer LJ, Lecoeur C, Lehtimäki T, Lettre G, Liu J, Lokki ML, Lorentzon M, Luben RN, Ludwig B; MAGIC, Manunta P, Marek D, Marre M, Martin NG, McArdle WL, McCarthy A, McKnight B, Meitinger T, Melander O, Meyre D, Midthjell K, Montgomery GW, Morken MA, Morris AP, Mulic R, Ngwa JS, Nelis M, Neville MJ, Nyholt DR, O'Donnell CJ, O'Rahilly S, Ong KK, Oostra B, Paré G, Parker AN, Perola M, Pichler I, Pietiläinen KH, Platou CG, Polašek O, Pouta A, Rafelt S, Raitakari O, Rayner NW, Ridderstråle M, Rief W, Ruukonen A, Robertson NR, Rzehak P, Salomaa V, Sanders AR, Sandhu MS, Sanna S, Saramies J, Savolainen MJ, Scherag S, Schipf S, Schreiber S, Schunkert H, Silander K, Sinisalo J, Siscovick DS, Smit JH, Soranzo N, Sovio U, Stephens J, Surakka I, Swift AJ, Tammesoo ML, Tardif JC, Teder-Laving M, Teslovich TM, Thompson JR, Thomson B, Tönjes A, Tuomi T, van Meurs JB, van Ommen GJ, Vatin V, Viikari J, Visvikis-Siest S, Vitart V, Vogel CI, Voight BF, Waite LL, Wallaschofski H, Walters GB, Widen E, Wiegand S, Wild SH, Willemsen G, Witte DR, Wittteman JC, Xu J, Zhang Q, Zgaga L, Ziegler A, Zitting P, Beilby JP, Farooqi IS, Hebebrand J, Huikuri HV, James AL, Kähönen M, Levinson DF, Macciardi F, Nieminen MS, Ohlsson C, Palmer

LJ, Ridker PM, Stumvoll M, Beckmann JS, Boeing H, Boerwinkle E, Boomsma DI, Caulfield MJ, Chanock SJ, Collins FS, Cupples LA, Smith GD, Erdmann J, Froguel P, Grönberg H, Gyllensten U, Hall P, Hansen T, Harris TB, Hattersley AT, Hayes RB, Heinrich J, Hu FB, Hveem K, Illig T, Jarvelin MR, Kaprio J, Karpe F, Khaw KT, Kiemenev LA, Krude H, Laakso M, Lawlor DA, Metspalu A, Munroe PB, Ouwehand WH, Pedersen O, Penninx BW, Peters A, Pramstaller PP, Quertermous T, Reinehr T, Rissanen A, Rudan I, Samani NJ, Schwarz PE, Shuldiner AR, Spector TD, Tuomilehto J, Uda M, Uitterlinden A, Valle TT, Wabitsch M, Waeber G, Wareham NJ, Watkins H; Procardis Consortium, Wilson JF, Wright AF, Zillikens MC, Chatterjee N, McCarroll SA, Purcell S, Schadt EE, Visscher PM, Assimes TL, Borecki IB, Deloukas P, Fox CS, Groop LC, Haritunians T, Hunter DJ, Kaplan RC, Mohlke KL, O'Connell JR, Peltonen L, Schlessinger D, Strachan DP, van Duijn CM, Wichmann HE, Frayling TM, Thorsteinsdottir U, Abecasis GR, Barroso I, Boehnke M, Stefansson K, North KE, McCarthy MI, Hirschhorn JN, Ingelsson E, Loos RJ (2010) Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 42(11):937-48. doi: 10.1038/ng.686.

401. Stanhope KL, Havel PJ (2008) Endocrine and metabolic effects of consuming beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *Am J Clin Nutr.* 88(6):1733S-1737S. doi: 10.3945/ajcn.2008.25825D.
402. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, Cuthbertson DJ, Didi M, Mallucci C, Javadpour M, Daousi C (2010) Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol.* 163(4):515-22. doi: 10.1530/EJE-10-0519.
403. Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Magunson TH, Lidor AO, Kuwabawa H, Kumar A, Brasic J, Wong DF (2009) Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 20(3):369-74. doi: 10.1007/s11695-009-0015-4.
404. Steenhuis IH, Vermeer WM (2009) Portion size: review and framework for interventions. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 6:58. doi: 10.1186/1479-5868-6-58.

405. Stein Z, Susser M (1975) Fertility, fecundity, famine: food rations in the dutch famine 1944/5 have a causal relation to fertility, and probably to fecundity. *Hum Biol.* 47(1):131-54.
406. Stein Z, Susser M (1975) The Dutch famine, 1944-1945, and the reproductive process. I. Effects on six indices at birth. *Pediatr Res.* 9(2):70-6.
407. Stevens J, Katz EG, Huxley RR (2010) Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr.* 64(1):6-15. doi: 10.1038/ejcn.2009.101.
408. Stini W (1981) Body composition and nutrient reserves in evolutionary perspective. *World Rev. Nutr. Diet.* 37:55–83.
409. Stöger R (2008) The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *Bioessays.* 30(2):156-66. doi: 10.1002/bies.20700.
410. Stöhr R, Federici M (2013) Insulin resistance and atherosclerosis: convergence between metabolic pathways and inflammatory nodes. *Biochem J.* 454(1):1-11. doi: 10.1042/BJ20130121.
411. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L (2010) Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke.* 2010; 41:e418–26.
412. Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M, Singh-Manoux A (2010) Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA.* 303(12):1159-66. doi: 10.1001/jama.2010.297.
413. Strosberg AD, Issad T (1999) The involvement of leptin in humans revealed by mutations in leptin and leptin receptor genes. *Trends Pharmacol Sci.* 20(6):227-30.
414. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE (1990) The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 322:1483-7.
415. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE (1990) The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med.* 322:1483-7.

416. Svartberg J, Aasebø U, Hjalmsen A, Sundsfjord J, Jorde R (2004) Testosterone treatment improves body composition and sexual function in men with COPD, in a 6-month randomized controlled trial. *Respir Med.* 98(9):906-13.
417. Swaminathan B, Cuapio A, Alloza I, Matesanz F, Alcina A, García-Barcina M, Fedetz M, Fernández O, Lucas M, Orpez T, Pinto-Medel MJ, Otaegui D, Olascoaga J, Urcelay E, Ortiz MA, Arroyo R, Oksenberg JR, Antigüedad A, Tolosa E, Vandembroeck K (2013) Fine mapping and functional analysis of the multiple sclerosis risk gene CD6. *PLoS One.* 8(4):e62376. doi: 10.1371/journal.pone.0062376. Print 2013.
418. Swinburn BA, Egger G (2002) Preventive strategies against weight gain and obesity. *Obes Rev.* 3(4):289-301.
419. Swinburn BA, Sacks G, Ravussin E (2009) Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 90(6):1453-6. doi: 10.3945/ajcn.2009.28595.
420. Swinburn BA, Caterson I, Seidell JC, James WPT (2004) Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutr.* 7(1A):123-46.
421. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 378(9793):804-14. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1.
422. Škarić-Jurić T, Ginsburg E, Kobylansky E, Malkin I, Smolej Narančić N, Rudan P (2003) Complex segregation analysis of body height, weight and BMI in pedigree data from Middle Dalmatia, Croatia. *Coll Antropol.* 27(1):135-49.
423. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Mori K, Komatsu Y, Usui T, Shimatsu A, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Kojima M, Kangawa K, Nakao K (2000) Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(12):4908-11.
424. Tanner JM (1990) *Fetus Into Man.* Cambridge: Harvard.



425. Taylor RW, Grant AM, Williams SM, Goulding A (2009) Sex differences in regional body fat distribution from pre- to postpuberty. *Obesity (Silver Spring)*. 18(7):1410-6. doi: 10.1038/oby.2009.399.
426. Tchernof A, Desmeules A, Richard C, Laberge P, Daris M, Mailloux J, Rhéaume C, Dupont P (2004) Ovarian hormone status and abdominal visceral adipose tissue metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 89(7):3425-30.
427. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Gretarsdóttir S, Thorlacius S, Jonsdóttir I, Jonsdóttir T, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Jonsson T, Jonsson F, Borch-Johnsen K, Hansen T, Andersen G, Jorgensen T, Lauritzen T, Aben KK, Verbeek AL, Roeleveld N, Kampman E, Yanek LR, Becker LC, Tryggvadóttir L, Rafnar T, Becker DM, Gulcher J, Kiemeny LA, Pedersen O, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K (2009) Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 41(1):18-24. doi: 10.1038/ng.274.
428. Tindell AJ, Berridge KC, Zhang J, Peciña S, Aldridge JW (2005) Ventral pallidal neurons code incentive motivation: amplification by mesolimbic sensitization and amphetamine. *Eur J Neurosci*. 22(10):2617-34.
429. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, Covas MI, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Lamuela-Raventós RM, Saez G, Bulló M, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Sorli JV, Martínez-González MA (2013) Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 11:207. doi: 10.1186/1741-7015-11-207.
430. Tolk HV, Peričić M, Barać L, Klarić IM, Jančićević B, Rudan I, Parik J, Villems R, Rudan P (2000) MtDNA haplogroups in the populations of Croatian Adriatic Islands. *Coll Antropol*. 24(2):267-80.
431. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET (2000) Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 24(2):226-31.

432. Trayhurn P (2013) Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev.* 93(1):1-21. doi: 10.1152/physrev.00017.2012.
433. Trayhurn P, Wang B, Wood IS (2008) HIF-1alpha protein rather than mRNA as a marker of hypoxia in adipose tissue in obesity: focus on "inflammation is associated with a decrease of lipogenic factors in omental fat in women," by Poulain-Godefroy et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 295(4):R1097; author reply R1098. doi: 10.1152/ajpregu.90633.2008.
434. Tremblay A, Després JP, Thériault G, Fournier G, Bouchard C (1992) Overfeeding and energy expenditure in humans. *Am J Clin Nutr.* 56(5):857-62.
435. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjønneland A, Halkjaer J, Clavel-Chapelon F, Vercaambre MN, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Rohrmann S, Boeing H, Weikert C, Benetou V, Psaltopoulou T, Orfanos P, Boffetta P, Masala G, Pala V, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MC, Peeters PH, Van der Schouw YT, González C, Sanchez MJ, Chirlaque MD, Moreno C, Larrañaga N, Van Guelpen B, Jansson JH, Bingham S, Khaw KT, Spencer EA, Key T, Riboli E, Trichopoulos D (2007) Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol.* 22(12):871-81.
436. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D (2003) Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 348(26):2599-608.
437. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D (1995) Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 311(7018):1457-60.
438. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martinez-Garcia C, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Dorronsoro M, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I,

- Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Hundborg HH, Riboli E, Trichopoulos D (2005) Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 330(7498):991.
439. Tudor-Locke C, Brashear MM, Johnson WD, Katzmarzyk PT (2010) Accelerometer profiles of physical activity and inactivity in normal weight, overweight, and obese U.S. men and women. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 7:60. doi: 10.1186/1479-5868-7-60.
440. Turner RC II (1983) Dental evidence for the peopling of the Americas. U: *Early Man in the New World*. Shutler R Jr, Ed. Beverly Hills, CA, Sage Publications, , pp. 147—157
441. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P (1998) A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. 20(2):113-4.
442. Van den Bulck J, Van Mierlo J (2004) Energy intake associated with television viewing in adolescents, a cross sectional study. *Appetite*. 43(2):181-4.
443. Van der Ploeg LH, Martin WJ, Howard AD, Nargund RP, Austin CP, Guan X, Drisko J, Cashen D, Sebhat I, Patchett AA, Figueroa DJ, DiLella AG, Connolly BM, Weinberg DH, Tan CP, Palyha OC, Pong SS, MacNeil T, Rosenblum C, Vongs A, Tang R, Yu H, Sailer AW, Fong TM, Huang C, Tota MR, Chang RS, Stearns R, Tamvakopoulos C, Christ G, Drazen DL, Spar BD, Nelson RJ, MacIntyre DE (2002) A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 99(17):11381-6.
444. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL (2009) Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 18(10):2569-78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372.
445. Vattikuti S, Guo J, Chow CC (2012) Heritability and genetic correlations explained by common SNPs for metabolic syndrome traits. *PLoS Genet*. 8(3):e1002637. doi: 10.1371/journal.pgen.1002637.

446. Visser M, Pahor M, Tylavsky F, Kritchevsky SB, Cauley JA, Newman AB, Blunt BA, Harris TB (2003) One- and two-year change in body composition as measured by DXA in a population-based cohort of older men and women. *J Appl Physiol.* 94:2368–2374.
447. Vogler GP, Sørensen TI, Stunkard AJ, Srinivasan MR, Rao DC (1995) Influences of genes and shared family environment on adult body mass index assessed in an adoption study by a comprehensive path model. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 19(1):40-5.
448. Voight, BF, Kudravalli S, Wen X, Pritchard JK (2006) A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol.* 4(3):e72.
449. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD (2011) Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 15(1):37-46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001.
450. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Franceschi D, Wong C, Gatley SJ, Gifford AN, Ding YS, Pappas N (2002) "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse.* 44(3):175-80.
451. Vuletić S, Polasek O, Kern J, Strnad M, Baklaić Z (2009) Croatian Adult Health Survey - a tool for periodic cardiovascular risk factors surveillance. *Coll Antropol. Suppl* 1:3-9.
452. Wachtel SR, Ortengren A, de Wit H (2002) The effects of acute haloperidol or risperidone on subjective responses to methamphetamine in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 68(1):23-33.
453. Waddle DM, Sokal RR, Rudan P (1998) Factors affecting population variation in eastern Adriatic isolates (Croatia). *Hum Biol.* 70(5):845-64.
454. Wallace DC, Garrison K, Knowler WC (1985) Dramatic founder effects in Amerindian mitochondrial DNAs. *Am J Phys Anthropol.* 68(2):149-55.

455. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS (2001) Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 357(9253):354-7.
456. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS (2004) Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis*. 23(3):39-53.
457. Wang JH, Pappas D, De Jager PL, Pelletier D, de Bakker PI, Kappos L, Polman CH; Australian and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene), Chibnik LB, Hafler DA, Matthews PM, Hauser SL, Baranzini SE, Oksenberg JR (2011) Modeling the cumulative genetic risk for multiple sclerosis from genome-wide association data. *Genome Med*. 3(1):3. doi: 10.1186/gm217.
458. Wang KS, Liu X, Zheng S, Zeng M, Pan Y, Callahan K (2012) A novel locus for body mass index on 5p15.2: a meta-analysis of two genome-wide association studies. *Gene*. 500(1):80-4. doi: 10.1016/j.gene.2012.03.046.
459. Wansink B (1996) Can package size accelerate usage volume? *J Marketing*. 60:1-14.
460. Wardle J, Brodersen NH, Cole TJ, Jarvis MJ, Boniface DR (2006) Development of adiposity in adolescence: five year longitudinal study of an ethnically and socioeconomically diverse sample of young people in Britain. *BMJ*. 332(7550):1130-5.
461. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R (2008) Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 87:398-404.
462. Warner ET, Wolin KY, Duncan DT, Heil DP, Askew S, Bennett GG (2012) Differential accuracy of physical activity self-report by body mass index. *Am J Health Behav*. 36(2):168-78. doi: 10.5993/AJHB.36.2.3.
463. Waterhouse EG, Xu B (2013) The skinny on brain-derived neurotrophic factor: evidence from animal models to GWAS. *J Mol Med (Berl)*. 91(11):1241-7. doi: 10.1007/s00109-013-1071-8.

464. Waterlow J, Payne P (1975) The protein gap. *Nature* 258:113–7.
465. Watts E (1990) Evolutionary trends in primate growth and development. U: DeRousseau C (ur.): *Primate Life History and Evolution*. New York: Wiley-Liss, pp. 89–104.
466. Wei WH, Hemani G, Gyenesei A, Vitart V, Navarro P, Hayward C, Cabrera CP, Huffman JE, Knott SA, Hicks AA, Rudan I, Pramstaller PP, Wild SH, Wilson JF, Campbell H, Hastie ND, Wright AF, Haley CS (2012) Genome-wide analysis of epistasis in body mass index using multiple human populations. *Eur J Hum Genet.* 20(8):857-62. doi: 10.1038/ejhg.2012.17.
467. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 112(12):1796-808.
468. Wells JC (2007) Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 21(3):415-30.
469. Wen W, Cho YS, Zheng W, Dorajoo R, Kato N, Qi L, Chen CH, Delahanty RJ, Okada Y, Tabara Y, Gu D, Zhu D, Haiman CA, Mo Z, Gao YT, Saw SM, Go MJ, Takeuchi F, Chang LC, Kokubo Y, Liang J, Hao M, Le Marchand L, Zhang Y, Hu Y, Wong TY, Long J, Han BG, Kubo M, Yamamoto K, Su MH, Miki T, Henderson BE, Song H, Tan A, He J, Ng DP, Cai Q, Tsunoda T, Tsai FJ, Iwai N, Chen GK, Shi J, Xu J, Sim X, Xiang YB, Maeda S, Ong RT, Li C, Nakamura Y, Aung T, Kamatani N, Liu JJ, Lu W, Yokota M, Seielstad M, Fann CS; Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium, Wu JY, Lee JY, Hu FB, Tanaka T, Tai ES, Shu XO (2012) Meta-analysis identifies common variants associated with body mass index in east Asians. *Nat Genet.* 44(3):307-11. doi: 10.1038/ng.1087.
470. Westerterp KR, Speakman JR (2008) Physical activity energy expenditure has not declined since the 1980s and matches energy expenditures of wild mammals. *Int J Obes.* 32(8):1256-63. doi: 10.1038/ijo.2008.74.

471. WHO Expert Committee (1995) Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Technical report Series No. 854. World Health Organization. Ženeva, Švicarska
472. Wiecha JL, Peterson KE, Ludwig DS, Kim J, Sobol A, Gortmaker SL (2006) When children eat what they watch: impact of television viewing on dietary intake in youth. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 160(4):436-42.
473. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, Berndt SI, Elliott AL, Jackson AU, Lamina C, Lettre G, Lim N, Lyon HN, McCarroll SA, Papadakis K, Qi L, Randall JC, Roccascocca RM, Sanna S, Scheet P, Weedon MN, Wheeler E, Zhao JH, Jacobs LC, Prokopenko I, Soranzo N, Tanaka T, Timpson NJ, Almgren P, Bennett A, Bergman RN, Bingham SA, Bonnycastle LL, Brown M, Burt NP, Chines P, Coin L, Collins FS, Connell JM, Cooper C, Smith GD, Dennison EM, Deodhar P, Elliott P, Erdos MR, Estrada K, Evans DM, Gianniny L, Gieger C, Gillson CJ, Guiducci C, Hackett R, Hadley D, Hall AS, Havulinna AS, Hebebrand J, Hofman A, Isomaa B, Jacobs KB, Johnson T, Jousilahti P, Jovanović Z, Khaw KT, Kraft P, Kuokkanen M, Kuusisto J, Laitinen J, Lakatta EG, Luan J, Luben RN, Mangino M, McArdle WL, Meitinger T, Mulas A, Munroe PB, Narisu N, Ness AR, Northstone K, O'Rahilly S, Purmann C, Rees MG, Ridderstråle M, Ring SM, Rivadeneira F, Ruukonen A, Sandhu MS, Saramies J, Scott LJ, Scuteri A, Silander K, Sims MA, Song K, Stephens J, Stevens S, Stringham HM, Tung YC, Valle TT, Van Duijn CM, Vimalaswaran KS, Vollenweider P, Waeber G, Wallace C, Watanabe RM, Waterworth DM, Watkins N; Wellcome Trust Case Control Consortium, Witteman JC, Zeggini E, Zhai G, Zillikens MC, Altshuler D, Caulfield MJ, Chanock SJ, Farooqi IS, Ferrucci L, Guralnik JM, Hattersley AT, Hu FB, Jarvelin MR, Laakso M, Mooser V, Ong KK, Ouwehand WH, Salomaa V, Samani NJ, Spector TD, Tuomi T, Tuomilehto J, Uda M, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Deloukas P, Frayling TM, Groop LC, Hayes RB, Hunter DJ, Mohlke KL, Peltonen L, Schlessinger D, Strachan DP, Wichmann HE, McCarthy MI, Boehnke M, Barroso I, Abecasis GR, Hirschhorn JN; Genetic Investigation of ANthropometric Traits Consortium (2009) Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 41(1):25-34. doi: 10.1038/ng.287.

474. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D (1995) Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 61(6 Suppl):1402S-1406S.
475. Williams RC, Steinberg AG, Gershowitz H, Bennett PH, Knowler WC, Pettitt DJ, Butler W, Baird R, Dowda-Rea L, Burch TA (1985) GM allotypes in Native Americans: evidence for three distinct migrations across the Bering land bridge. *Am J Phys Anthropol.* 66(1):1-19.
476. Williamson DA, Ravussin E, Wong ML, Wagner A, Dipaoli A, Caglayan S, Ozata M, Martin C, Walden H, Arnett C, Licinio J (2005) Microanalysis of eating behavior of three leptin deficient adults treated with leptin therapy. *Appetite.* 45(1):75-80.
477. Wise RA, Bozarth MA (1985) Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatr Med.* 3(4):445-60.
478. Wolin KY, Colangelo LA, Chiu BC, Gapstur SM (2009) Obesity and immigration among Latina women. *J Immigr Minor Health.* 11(5):428-31. doi: 10.1007/s10903-007-9115-1
479. Womersley J, Durnin JVGA (1977) A comparison of the skinfold method with extent of overweight and various weight–height relationships in the assessment of obesity. *Br J Nutr.* 38:271–84.
480. Wray NR, Purcell SM, Visscher PM (2011) Synthetic associations created by rare variants do not explain most GWAS results. *PLoS Biol.* 9(1):e1000579. doi: 10.1371/journal.pbio.1000579.
481. Wu H, Ghosh S, Perrard XD, Feng L, Garcia GE, Perrard JL, Sweeney JF, Peterson LE, Chan L, Smith CW, Ballantyne CM (2007) T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation.* 115(8):1029-38.
482. Wyvell CL, Berridge KC (2000) Intra-accumbens amphetamine increases the conditioned incentive salience of sucrose reward: enhancement of reward "wanting" without enhanced "liking" or response reinforcement. *J Neurosci.* 20(21):8122-30.



483. Xia Q, Grant SF (2013) The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 1281:178-90. doi: 10.1111/nyas.12020.
484. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 112(12):1821-30.
485. Yamaoka K, Tango T (2012) Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 10:138. doi: 10.1186/1741-7015-10-138.
486. Yang J, Loos RJ, Powell JE, Medland SE, Speliotes EK, Chasman DI, Rose LM, Thorleifsson G, Steinthorsdottir V, Mägi R, Waite L, Smith AV, Yerges-Armstrong LM, Monda KL, Hadley D, Mahajan A, Li G, Kapur K, Vitart V, Huffman JE, Wang SR, Palmer C, Esko T, Fischer K, Zhao JH, Demirkan A, Isaacs A, Feitosa MF, Luan J, Heard-Costa NL, White C, Jackson AU, Preuss M, Ziegler A, Eriksson J, Kutalik Z, Frau F, Nolte IM, Van Vliet-Ostaptchouk JV, Hottenga JJ, Jacobs KB, Verweij N, Goel A, Medina-Gomez C, Estrada K, Bragg-Gresham JL, Sanna S, Sidore C, Tyrer J, Teumer A, Prokopenko I, Mangino M, Lindgren CM, Assimes TL, Shuldiner AR, Hui J, Beilby JP, McArdle WL, Hall P, Haritunians T, Zgaga L, Kolčič I, Polašek O, Zemunik T, Oostra BA, Junttila MJ, Grönberg H, Schreiber S, Peters A, Hicks AA, Stephens J, Foad NS, Laitinen J, Pouta A, Kaakinen M, Willemsen G, Vink JM, Wild SH, Navis G, Asselbergs FW, Homuth G, John U, Iribarren C, Harris T, Launer L, Gudnason V, O'Connell JR, Boerwinkle E, Cadby G, Palmer LJ, James AL, Musk AW, Ingelsson E, Psaty BM, Beckmann JS, Waeber G, Vollenweider P, Hayward C, Wright AF, Rudan I, Groop LC, Metspalu A, Khaw KT, van Duijn CM, Borecki IB, Province MA, Wareham NJ, Tardif JC, Huikuri HV, Cupples LA, Atwood LD, Fox CS, Boehnke M, Collins FS, Mohlke KL, Erdmann J, Schunkert H, Hengstenberg C, Stark K, Lorentzon M, Ohlsson C, Cusi D, Staessen JA, Van der Klauw MM, Pramstaller PP, Kathiresan S, Jolley JD, Ripatti S, Jarvelin MR, de Geus EJ, Boomsma DI, Penninx B, Wilson JF, Campbell H, Chanock SJ, van der Harst P, Hamsten A, Watkins H, Hofman A, Witteman JC, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Zillikens MC, Kiemeny LA, Vermeulen SH, Abecasis GR, Schlessinger D, Schipf S, Stumvoll M, Tönjes A, Spector TD, North KE, Lettre G, McCarthy MI, Berndt SI, Heath AC, Madden PA, Nyholt DR, Montgomery GW,

- Martin NG, McKnight B, Strachan DP, Hill WG, Snieder H, Ridker PM, Thorsteinsdottir U, Stefansson K, Frayling TM, Hirschhorn JN, Goddard ME, Visscher PM (2012) FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 490(7419):267-72. doi: 10.1038/nature11401.
487. Ye J (2009) Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 33(1):54-66. doi: 10.1038/ijo.2008.229.
488. Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S (1998) A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet*. 20(2):111-2.
489. Young LR, Nestle M (2007) Portion sizes and obesity: responses of fast-food companies. *J Public Health Pol*. 28:238-48.
490. Young LR, Nestle M: The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health*. 92(2):246-9.
491. Zamboni M, Armellini F, Milani MP, De Marchi M, Todesco T, Robbi R, Bergamo-Andreis IA, Bosello O (1992) Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 16(7):495-504.
492. Zarkesh M, Daneshpour MS, Faam B, Fallah MS, Hosseinzadeh N, Guity K, Hosseinpanah F, Momenan AA, Azizi F (2012) Heritability of the metabolic syndrome and its components in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Genet Res (Camb)*. 94(6):331-7. doi: 10.1017/S001667231200050X.
493. Zeljko HM, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Barešić A, Tomas Z, Zajc Petranović M, Miličić J, Peričić Salihović M, Jančićjević B (2012) Age trends in prevalence of cardiovascular risk factors in Roma minority population of Croatia. *Econ Hum Biol*. 11(3):326-36. doi: 10.1016/j.ehb.2012.02.007. .
494. Zigman JM, Elmquist JK (2003) Minireview: From anorexia to obesity-the yin and yang of body weight control. *Endocrinology*. 144(9):3749-56.

495. Zillikens MC, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Berends AL, Henneman P, van Dijk KW, Oostra BA, van Duijn CM, Pols HA, Rivadeneira F (2010) The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcif Tissue Int.* 86(2):116-25.doi: 10.1007/s00223-009-9319-6.

## 8. ŽIVOTOPIS

Željka Tomas rođena je u Pakracu 1984. godine. Diplomirala je molekularnu biologiju na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2007. godine s temom diplomskog rada „Povezanost pretilosti s polimorfizmom G-2548A gena za leptin“, a 2008. godine na istom je fakultetu upisala doktorski studij biologije. Od 2008. godine zaposlena je kao znanstvena novakinja na Institutu za antropologiju u Zagrebu gdje sudjeluje u radu nekoliko domaćih i međunarodnih projekata. Znanstveno se usavršavala na brojnim specijalističkim tečajevima i radionicama u zemlji i inozemstvu. Sudjeluje u izvođenju nastave na kolegijima dodiplomskog studija antropologije Filozofskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu: „Auksologija čovjeka“ voditeljice prof. dr. sc. Nine Smolej Narančić, „Uvod u populacijsku genetiku“ voditeljice dr. sc. Tatjane Škarić-Jurić i „Interakcija čovjek-okoliš“ voditeljice prof. dr. sc. Jasne Miličić, te u izvođenju vježbi na kolegijima „Genom čovjeka“ voditeljice dr. sc. Marijane Peričić Salihović i „Metode istraživanja u molekularnoj biologiji“ voditeljice doc. dr. sc. Inge Marijanović u sklopu diplomskog studija biologije na Biološkom odsjeku PMF-a u Zagrebu. Sudjelovala je na 14 međunarodnih znanstvenih skupova s više od 20 izlaganja, a do sada je objavila 9 znanstvenih radova u međunarodnim znanstvenim časopisima, kao i dva poglavlja u knjizi. Dobitnica je stipendije Sveučilišta u Zagrebu najboljim redovitim studentima dodiplomskih studija te znanstvenih stipendija CBM Summer School Fellowship i 2012 Human Science Summer School Fellowship, stipendije udruge European Society for Human Genetics te zaklade British Scholarship Trust. Članica je Hrvatskog društva za humanu genetiku, European Society of Human Genetics te European Anthropological Association.

### POPIS PUBLIKACIJA

Poglavlja u knjizi (2)

Izvorni znanstveni i pregledni radovi u CC časopisima (5)

Radovi prihvaćeni za objavljivanje u CC časopisima (1)

Znanstveni radovi u drugim časopisima (3)

Radovi u postupku objavljivanja (1)

Kongresno priopćenje (sažeci) u CC časopisu (9)

Kongresno priopćenje (sažeci) u ostalim časopisima (2)

Sažeci u zbornicima skupova (13)

Smolej Narančić N, Tomek-Roksandić S, Miličić J, Škarić-Jurić T, Zajc Petranović M, Tomas Ž (2012) Antropometrija u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba. U: Tomek-Roksandić S, Šostar Z, Fortuna V (ur.) Četiri stupnja gerijatrijske zdravstvene njege sa sestrinskom dokumentacijom i postupnikom opće/obiteljske medicine u domu za starije osobe, 2. Dopunjeno izdanje. Zagreb: Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za zaštitu zdravlja starijih osoba, str. 299-311. ([poglavlje u knjizi](#))

Smolej Narančić N, Tomek-Roksandić S, Miličić J, Škarić-Jurić T, Zajc Petranović M, Tomas Ž (2011) Antropometrija u procjeni stanja uhranjenosti starijih osoba. U: Tomek-Roksandić S, Šostar Z, Fortuna V (ur.) Četiri stupnja gerijatrijske zdravstvene njege sa sestrinskom dokumentacijom i postupnikom opće/obiteljske medicine u domu za starije osobe Centar za gerontologiju Zavoda za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, Zagreb, str. 290-302. ([poglavlje u knjizi](#))

Zajc Petranović M, Tomas Ž, Škarić-Jurić T, Miličić J, Smolej Narančić N (2013) Are the physically active adolescents belonging to the "at risk of overweight" BMI category really fat? Coll Antropol. 37, Suppl. 2; 131-138. ([izvorni znanstveni rad](#))

Zeljko HM, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Barešić A, Tomas Ž, Zajc Petranović M, Miličić J, Peričić Salihović M, Jančićević B (2013) Age trends in prevalence of cardiovascular risk factors in Roma minority population of Croatia. Econ Hum Biol. 11, 3; 326-336. doi: 10.1016/j.ehb.2012.02.007 ([izvorni znanstveni rad](#))

Temaj G, Škarić-Jurić T, Tomas Ž, Behluli I, Smolej Narančić N, Sopi R, Jakupi M, Miličić J (2012) Qualitative dermatoglyphic traits in monozygotic and dizygotic twins of Albanian population in Kosovo. Homo (Stuttgart). 63, 6: 459-467. ([izvorni znanstveni rad](#))

Veček N, Veček A, Zajc Petranović M, Tomas Ž, Arch-Veček B, Škarić-Jurić T, Miličić J (2012) Secular trend of menarche in Zagreb (Croatia) adolescents. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 160, 1: 51-54. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.029. ([izvorni znanstveni rad](#))

Živičnjak M, Smolej Narančić Nina, Szirovica L, Franke D, Hrenović J, Bišof V, Tomas Ž, Škarić-Jurić T (2008) Gender-Specific Growth Patterns of Transversal Body Dimensions in Croatian Children and Youth (2 to 18 Years of Age). Coll Anropol. 32, 2: 419-431. ([izvorni znanstveni rad](#))

Zajc Petranović M, Tomas Ž, Smolej Narančić N, Škarić-Jurić T, Veček A, Miličić J (2013) A six decades long follow-up on body size in adolescents from Zagreb, Croatia (1951-2010). Econ Hum Biol. (izvorni znanstveni rad prihvaćen za objavljivanje 2013.).

Veček A, Tomas Ž, Zajc Petranović M, Veček N, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Arch-  
Veček B, Miličić J (2012) Secular trend in height mirrors socio-economic changes: a study of  
adolescent population from Zagreb, Croatia. *The Anthropologist* 14(4): 353-358. (izvorni  
znanstveni rad)

Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Tomas Ž, Krajačić P, Miličić J,  
Barbalić M, Tomek-Roksandić S (2012) Angiotensin-converting enzyme deletion allele is  
beneficial for the longevity of Europeans. *AGE (Dordrecht, Netherlands)* 34(3): 583-595. doi  
10.1007/s11357-011-9270-0. (izvorni znanstveni rad)

Zeljko HM, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Tomas Ž, Barešić A, Peričić Salihović M,  
Janićijević B (2011) E2 allele of the Apolipoprotein E gene polymorphism is predictive for  
obesity status in Roma minority population of Croatia. *Lipids Health Dis.* 10: 9. doi:  
10.1186/1476-511X-10-9. (izvorni znanstveni rad)

Smolej Narančić N, Miličić J, Tomas Ž, Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Tomek-  
Roksandić S (2013) Anthropometric indices of nutritional status in Croatian oldest old: new  
equations to predict height and weight. *Period Biol.* (izvorni znanstveni rad prihvaćen za  
objavljivanje 2013.)

Zajc Petranović M, Tomas Ž, Škarić-Jurić T, Miličić J, Tomek-Roksandić S, Smolej  
Narančić N: APOE E4 allele – the negative predictor of longevity. Abstracts of the European  
Human Genetics Conference 2013 in *Eur J Hum Genet.* Nature Publishing Group: 557-557.

Tomas Ž, Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N: Association analysis of the  
leptin receptor gene haplotypes with cardiovascular risk phenotypes. Abstracts of the EHGC  
2012 in *Eur J Hum Genet.* Nature Publishing Group: 214-214.

Krajačić P, Tomas Ž, Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Bišof V, Miličić J, Tomek-  
Roksandić S, Smolej Narančić N: Genotype and haplotype analysis of TP53 and health  
related traits in Croatian senescent population. Abstracts of the EHGC 2011 in *Eur J Hum  
Genet (Vol 19 Suppl 2)* Nature Publishing Group: 341-341.

Tomas Ž, Zajc Petranović M, Krajačić P, Škarić-Jurić T, Miličić J, Tomek-Roksandić S,  
Smolej Narančić N: MTHFR C667T polymorphism, folate level and hypertension in Croatian  
elderlies. Abstracts of the EHGC 2011 in *Eur J Hum Genet (Vol 19 Suppl 2)* Nature  
Publishing Group: 341-341.

Tomas Ž, Krajačić P, Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Bišof V, Miličić J, Tomek-Roksandić S, Smolej Narančić N: The P53 gene polymorphisms and life and family history of cancer in Croatian elderly population. Abstracts of the EHGC 2010 in Eur J Hum Genet (Vol 18 Suppl 1) Nature Publishing Group: 262-262.

Zajc Petranović M, Tomas Ž, Krajačić P, Miličić J, Škarić-Jurić T, Tomek-Roksandić S, Smolej Narančić N: ACE I/D polymorphism and human longevity - Croatian senescence study. Abstracts of the EHGC 2010 in Eur J Hum Genet (Vol 18 Suppl 1) Nature Publishing Group: 252-252.

Tomas Ž, Smolej Narančić N, Barbalić M, Zajc M, Škarić-Jurić T, Rudan P, Rudan I, Campbell H, Wright AF: Leptin and Leptin Receptor Gene Variation and Human Obesity. Abstracts of the EHGC 2009 in Eur J Hum Genet (Vol 17 Suppl 2) Nature Publishing Group: 225-225.

Škarić-Jurić T, Zeljko HM, Tomas Ž, Peričić Salihović M, Smolej Narančić N, Janićijević B: Genetic Risk Factors for Cardiovascular Diseases in the Roma Minority Population of Croatia. Abstracts of the EHGC 2009 in Eur J Hum Genet (Vol 17 Suppl 2) Nature Publishing Group: 262-262.

Tomas Ž, Smolej Narančić N, Barbalić M, Zajc M, Škarić-Jurić T, Rudan P, Campbell H, Wright AF: Association analysis of G-2548A and A19G polymorphisms in the human leptin gene with obesity. Abstracts of the EHGC 2008 in Eur J Hum Genet (Suppl 16) Nature Publishing Group: 381-381.

Škarić-Jurić T, Barešić A, Tomas Ž, Zeljko HM, Peričić Salihović M, Janićijević B, Smolej Narančić N: Apo-E polymorphism in Bayash Roma population living in Croatia // Abstracts of the 8th Balkan Meeting on Human Genetics; u: Paediatrica Croatica (Vol. 53, Suppl. 2) / Barišić, I (ur.). - Zagreb: Klinika za dječje bolesti Zagreb, 2009. 16-16.

Tomas Ž, Zajc M, Barbalić M, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N: Povezanost polimorfizma G2548A gena za leptin s koncentracijom leptina u serumu i pretilošću // Sažeci Četvrtog hrvatskog kongresa iz humane genetike s međunarodnim sudjelovanjem, u: Paediatrica Croatica (Vol. 51, No. 3) / Barišić, I (ur.). - Zagreb: Klinika za dječje bolesti Zagreb, 2007: 149-149.

Peričić Salihović M, Barešić A, Tomas Ž, Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Janićijević B: Genetic structure of Croatian Roma populations – multilocus analysis // 10<sup>th</sup> Balkan Congress of Human Genetics and 2<sup>nd</sup> Alpe Adria Meeting of Human

Genetics, u: AABC\_Book of abstracts / Lovrečić, L; Maver, A (ur.). – Ljubljana: Slovenian Association of Medical Genetics, 2013: 48-48.

Smolej Narančić N, Škarić-Jurić T, Miličić J, Zajc Petranović M, Tomas Ž, Tomek-Roksandić S: Quality of life and longevity: the oldest-olds' views // BSPS Conference 2013, u: British Society for Population Studies: The 2013 Conference / Ludi, S (ur.). - Swansea, UK: British Society for Population Studies, London School of Economics, 2013. 96-97.

Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Janićijević B, Miličić J, Peričić Salihović M, Zajc Petranović M, Tomas Ž, Barešić A: Reproductive and socio-economic profile of urban and rural Roma women living in Croatia // BSPS Conference 2013, u: British Society for Population Studies: The 2013 Conference / Ludi, S (ur.). - Swansea, UK: British Society for Population Studies, London School of Economics, 2013. 96-96.

Veček A, Zajc Petranović M, Tomas Ž, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Miličić J: Growth and development of adolescents from Zagreb, Croatia, over a period of two decades // EUSUHM 2013: Breaking down the barriers, u: Breaking down the barriers / Harrington, R (ur.). - London, Profile Production LTD , 2013. 26-26.

Miličić J, Veček A, Zajc Petranović M, Tomas Ž, Veček N, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N: Secular trend in adolescents` height and weight from Zagreb, Croatia, in the last twenty years // 5. Kongres preventivne medicine: Biological - Medical Anthropology: Anthropology of Future, u: Promotion of anthropological science: biological-medical anthropology-anthropology of future: independent international scientific event - abstracts / Vidovič, M (ur.). - Ljubljana: National Institute of Public Health , 2013. 19-19.

Škarić-Jurić T, Zeljko HM, Smolej Narančić N, Zajc Petranović M, Tomas Ž, Barešić A, Miličić J, Peričić Salihović M, Janićijević B: Comparison of anthropometric indicators of obesity in rural and urban Croatian Roma: a pilot study // 5. Kongres preventivne medicine: Biological - Medical Anthropology: Anthropology of Future, u: Promotion of anthropological science: biological-medical anthropology-anthropology of future: independent international scientific event - abstracts / Vidovič, M (ur.). - Ljubljana: National Institute of Public Health , 2013. 21-21.

Tomas Ž, Zajc Petranović M, Veček A, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Miličić J: Secondary Education, Out-of-school Activities and Obesity: A Study of Adolescent Population From Zagreb, Croatia // 18<sup>th</sup> Congress of the European Anthropological



Association - Human Evolution and Dispersals / Gulec, E (ur.). Ankara: Ankara University, Faculty of Pharmacy, Tandogan, Ankara, 2012. 95-95.

Zajc Petranović M, Tomas Ž, Veček A, Smolej Narančić N, Škarić-Jurić T, Miličić J: The influence of socioeconomic status on menarche and body measures in urban girls from Croatia // 18<sup>th</sup> Congress of the European Anthropological Association - Human Evolution and Dispersals (Abstracts) / Gulec, E (ur.). Ankara: Ankara University, Faculty of Pharmacy, Tandogan, Ankara, 2012. 17-17.

Zajc Petranović M, Tomas Ž, Krajačić P, Škarić-Jurić T, Miličić J, Tomek-Roksandić S, Smolej Narančić N: eNOS VNTR polymorphism and hypertension in oldest-olds (85+ years) // Croatian Genetic Society: 3<sup>rd</sup> Congress of Croatian geneticists with international participation: Book of abstracts / Garaj Vrhovac, V (ur.). - Zagreb: Croatian Genetic Society, 2012. 118-118.

Tomas Ž, Zajc Petranović M, Škarić-Jurić T, Rudan I, Rudan P, Smolej Narančić N: The evidence of proinflammatory and prothrombotic role of leptin receptor gene // Final program and abstracts of the 7<sup>th</sup> ISABS conference in forensic, anthropological and medical genetics and Mayo clinic lectures in translational medicine. Zagreb: ISABS - International Society for Applied Biological Sciences, 2011. 299-299.

Tomek-Roksandić S, Škarić-Jurić T, Smolej Narančić N, Tomas Ž, Krajačić P, Zajc Petranović M, Miličić J: Ultrasonographic assesment of bone mineral density in elderly population of Croatia // The 1<sup>st</sup> International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging (CoLONGY): Program and Abstracts. Barcelona, 2010: 25-25.

Tomek-Roksandić S, Smolej Narančić N, Škarić-Jurić T, Miličić J, Tomas Ž, Zajc Petranović M, Krajačić P: Increased body mass index and muscle mass are related to functional ability in very old age // The 1<sup>st</sup> International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging (CoLONGY): Program and Abstracts. Barcelona, 2010: 25-25.

Barešić A, Tomas Ž, Zajc M, Škarić-Jurić T, Martinović Klarić I, Smolej Narančić N, Peričić Salihović M, Miličić J, Barać Lauc L, Janićijević B: Socio-economic status and reproductive profile of Bayash Roma living in two regions of Croatia // 16<sup>th</sup> Congress of the European Anthropological Association: Book of abstracts / Boldsen, J; Petersen, HC (ur.). - Odense: University of Southern Denmark, 2008. 171-172.