

---

Rezumatul tezei de doctorat

# Genetica obezității și managementul personalizat al greutateii: o abordare nutrigenetică și nutrigenomică

---

Doctorand: **Maria Vrânceanu**

---

Îndrumător științific: **Prof. dr. Daniela-Saveta Popa**

---

CLUJ-NAPOCA 2024



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	17
<b>1. Obezitatea</b>	19
1.1. Definiție	19
1.2. Prevalență și tendințe viitoare	19
1.3. Etiologie	20
1.3.1. Factori genetici și epigenetici	20
1.3.2. Factori de mediu	20
1.3.3. Factori hormonal și obezitatea	21
1.3.4. Privarea de somn	21
1.3.5. Disfuncțiile microbiotei intestinale	22
1.3.6. Comportamentul alimentar	23
<b>2. Genetica obezității</b>	25
2.1. Aspecte ale obezității genetice	25
2.2. Obezitatea monogenică	25
2.3. Gene implicate în obezitatea monogenică	25
2.3.1. Deficit de melanocortin 4 receptor(MC4R)	25
2.3.2. Deficit de leptină (LEP)	26
2.3.3. Deficit de leptină receptor( LEPR)	26
2.3.4. Mutații ale genei proopiomelanocortin (POMC)	26
2.3.5. Mutații ale genei proprotein convertază subtilizină/kexină de tip 1(PCSK1)	27
2.3.6. Deficit de SH2B adapter proteina1(SH2B1)	27
2.3.7. Deficiența de tirozin kinază 2 a receptorului neurotrofic (NTRK2)	27
2.4. Obezitatea poligenică	28
2.4.1. Studii de asociere la nivelul genomului (GWAS)	28
2.4.2. Polimorfismul unei singure nucleotide (SNP)	29
2.4.3. Cartografiere loci ale trăsăturilor cantitative ale obezității(QTL)	30
2.4.4. Investigații genetice ale trăsăturilor antropometrice (GIANT)	30
2.5. Polimorfisme genetice asociate cu obezitatea poligenică	31
2.5.1. Gena Adiponectina (ADIPOQ)	31
2.5.2. Gena Adrenoreceptor $\beta$ 2 (ADRB2)	31
2.5.3. Gena ciclurile motorii circadiene ale proteinelor Kaput (CLOCK)	31
2.5.4. Gena masa grasă și obezitatea asociată (FTO)	32
2.5.5. Gena Ghrelină și obestatină prepropeptidă (GHRL)	32

2.5.6. Gena Leptină (LEP)	33
2.5.7. Gena Leptină receptor (LEPR)	33
2.5.8. Gena Melanocortin 4 receptor (MC4R)	34
2.6. Comparații între obezitatea monogenică și poligenică	34
<b>3. Riscul de obezitate și rolul nutrigeneticii și nutrigenomicii în managementul greutateii</b>	<b>35</b>
3.1. Obezitatea și bolile non comunicabile	35
3.1.1. Obezitatea și comorbidități cu tulburări psihice	36
3.1.2. Stigmatul obezității	36
3.2. Nutrigenetica și nutrigenomica ca instrumente de prevenție a obezității și bolilor asociate	37
3.2.1. Nutrigenomica	38
3.2.2. Nutrigenetica	39
3.3. Dieta AND noua frontieră a prevenției	39
3.4. Testul de nutrigenetică și recomandări nutriționale personalizate	41
3.4.1. Recomandări nutriționale standard și recomandări personalizate	41
3.4.2. Testele genetice direct la consumator (DTC-GT)	42
3.4.3. DTC-GT: în practica clinică	43
	45
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE</b>	
<b>1. Obiective</b>	47
<b>2. Studiul 1. Comparație între o dietă ketogenică și o dietă bazată pe ADN pe o perioadă de 6 luni pentru pierderea în greutate și o urmărire de 18 luni: rezultatele unei prime evaluări românești</b>	<b>49</b>
2.1. Introducere	49
2.2. Obiective	52
2.3. Materiale și metode	52
2.3.1. Design studiu și pacienți	52
2.3.2. Măsurători antropometrice	53
2.3.3. Testarea subiecților	53
2.3.4. Prezentare generală a dietei	54
2.3.5. Dieta Ketogenică	54
2.3.6. Dieta Nutrigenetică	55
2.3.7. Activitatea fizică și aderența la dietă	57
2.3.8. Analiză statistică	60
2.4. Rezultate	60
2.4.1. Frecvența genotipurilor	60
2.4.2. Fenotipul inițial	60
2.4.3. Aderența la dietă	61
2.4.4. Modificări ale BMI și pierderea în greutate	61

2.5. Discuții	64
2.6. Concluzii	67
<b>3. Studiul 2. Nutri-genetica ca instrument de prevenire și control al bolilor non comunicabile: impactul asupra riscului cardiovasculară</b>	69
3.1. Introducere	69
3.2. Obiective	72
3.3. Materiale si metode	72
3.3.1. Design studiu și pacienți	72
3.3.2. Măsurători antropometrice	73
3.3.3. Testarea subiecților	73
3.3.4. Marcheri biochimici	73
3.3.5. Prezentare generala a dietei	73
3.3.6. Analiza statistica	74
3.4. Rezultate	75
3.4.1. Genotipuri	75
3.4.2. Fenotipul inițial	75
3.4.3. Date de sănătate	75
3.5. Discuții	82
3.6. Concluzii	88
<b>4. Studiul 3. Influența geneticii asupra comportamentului alimentar si asocierea cu obezitatea într-o populație din România</b>	91
4.1. Introducere	91
4.2. Obiective	92
4.3. Materiale si metode	92
4.3.1. Design studiu și pacienți	92
4.3.2. Măsurători antropometrice	92
4.3.3. Evaluarea mâncatului emoțional	92
4.3.4. Analiză genetică	93
4.3.5. Analiză statistică	94
4.4. Rezultate	94
4.5. Discuții	113
4.6. Concluzii	118
<b>5. Concluzii generale</b>	119
<b>6. Originalitate și gradul de noutate al tezei</b>	123
<b>REFERINȚE</b>	126

**Cuvinte cheie:** nutrigenetică, nutrigenomică, obezitate, indice de masă corporală, comportament alimentar, boli noncomunicabile, dieta ketogenică, dieta nutrigenetică, ADN, polimorfism, obezitate poligenică

## Introducere

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit obezitatea drept „epidemia secolului XXI”, având în vedere că prevalența ei a crescut constant în ultimele decenii în întreaga lume, rezultând o morbiditate și mortalitate ridicate.

Cu efect scăzut până la moderat, obezitatea depinde de numeroase gene de susceptibilitate și este o boală complicată care adesea nu urmează un model de transmitere mendelian standard, din cauza unor factori precum cei care afectează peptidele de semnalizare hormonală, adipogeneza, transducția leptină-insulină, echilibrul energetic și termogeneza.

Nutrigenetica examinează modul în care variațiile genetice ale unei persoane și metabolismul nutrițional interacționează pentru a ajuta la îmbunătățirea sănătății și la reducerea șanselor de a dezvolta tulburări legate de alimentația deficitară. Nutrigenomica studiază efectul alimentelor și al constituenților săi asupra expresiei genelor, de la sinteza sau demolarea proteinelor până la activarea sau inhibarea căilor metabolice.

Intervențiile dietetice bazate pe cunoașterea nevoilor nutriționale, a stării nutriționale și a genotipului pot fi utilizate pentru prevenirea, îmbunătățirea sau tratarea bolilor cronice.

Primul obiectiv principal al tezei a fost acela de a compara o dietă bine cunoscută și eficientă, dieta ketogenică, cu o dietă ADN, dietă nutrigenetică, bazată pe componența genetică individuală, pentru a înțelege care este mai eficientă pe termen lung.

Al doilea obiectiv a fost să se investigheze relația dintre șase gene legate de obezitate, gena ciclurilor locomotorii circadiene ale proteinei kaput (CLOCK), gena asociată masei grase și obezității (FTO), gena grelinei (GHRH), gena leptinei (LEP), gena receptorului leptinei (LEPR) și gena receptorului melanocortinei 4 (MC4R), impactul lor asupra indicatorilor metrici ai obezității, indicelui de masă corporală (IMC), circumferinței taliei (WC), circumferinței șoldurilor (HC), raportului talie: șold (WHR) și comportamentului alimentar emoțional asupra unei populații românești, pentru o mai bună înțelegere a interacțiunii dintre factorii genetici, comportamentul alimentar și obezitate. Din cunoștințele noastre, acestea sunt primele cercetări care investighează profilul genetic individual în asociere cu indicatorii metrici ai obezității pentru a înțelege dacă aceste cunoștințe ar putea îmbunătăți abordarea noastră terapeutică asupra obezității.

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Vulnerabilitatea unui individ la obezitate este determinată în mare parte de predispoziția sa genetică, mai multe gene fiind legate de fenotip, în special în cazurile de obezitate severă cu debut precoce. De asemenea, modificările epigenetice joacă un rol important în obezitate.

Formele de obezitate transmise ereditar sunt foarte rare și reprezintă o mică parte din toate cazurile de obezitate prezente în populație. Obezitatea monogenă este o formă de obezitate rară, severă, cu debut precoce, cu penetranță ridicată, moștenită într-un model mendelian. Formele de obezitate monogenă cunoscute până în prezent sunt atribuite inactivării mutațiilor liniei germinale ale genelor responsabile de sinteza proteinelor implicate în controlul homeostaziei energetice, cum ar fi LEP, LEPR, proprotein convertaza subtilisin/kexin tip 1 (PCSK1), proopiomelanocortina (POMC), MC4R, printre altele.

Obezitatea poligenică sau comună, definită de un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, este o trăsătură cantitativă continuă. Genetica trăsăturilor cantitative la oameni a făcut uz istoric de studii observaționale pe perechi de gemeni.

Cele mai frecvente și mai studiate polimorfisme genetice asociate cu obezitatea poligenică aparțin genelor ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, CLOCK, FTO, IRS1, GHRL, LEP, LEPR, MC4R. Nu există nici o îndoială că starea de obezitate duce la o serie de consecințe îngrijorătoare asupra sănătății, cum ar fi moartea prematură.

Sindromul metabolic, caracterizat prin anomalii endocrine și biochimice, și diabetul zaharat de tip 2 sunt puternic asociate cu obezitatea în toate grupurile etnice. La femei, un IMC de doar 25 este asociat cu o creștere de cinci ori a riscului de diabet de tip 2, iar riscul crește de peste 40 de ori pentru un IMC peste 35.

Datorită aspectului de severitate al obezității este necesar un tratament rapid și practic pentru gestionarea acesteia, iar nutrișetica și nutrișetomica apar ca o abordare valabilă pentru prevenire și terapie. În ultimul deceniu, testele nutrișetice, care oferă recomandări dietetice bazate pe genotip, au devenit din ce în ce mai răspândite. Oferind informații despre principalele SNP corelate cu predispozițiile la obezitate și boli, precum și strategii de îmbunătățire a răspunsului la intervenția alimentară, testele nutrișetice pot fi, prin urmare, un instrument suplimentar în prevenirea și tratamentul obezității.

Nutrișia personalizată sau de precizie are ca scop, pe baza informațiilor genetice, medicale, fenotipale și a altor informații relevante pentru pacient, să ofere recomandări nutrișionale specifice atât pacienților sănătoși, cât și celor cu diverse patologii, indiferent dacă au sau nu susceptibilitate crescută la anumite intoleranțe sau patologii.



## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Studiul 1. Comparație între o dietă ketogenică și o dietă bazată pe ADN pe o perioadă de 6 luni pentru pierderea în greutate și o urmărire de 18 luni: rezultatele unei prime evaluări românești**

#### **Introducere**

Obezitatea și tulburările metabolice asociate acesteia reprezintă o povară imensă pentru sănătate, societate și sistemul public de sănătate. Multe intervenții diferite de scădere în greutate au fost testate cu eficacitate mixtă, așa cum demonstrează numărul mare de indivizi care își recapătă greutatea după finalizarea unor astfel de intervenții. Există dovezi că furnizarea de informații genetice poate îmbunătăți pierderea în greutate pe termen lung, fie prin creșterea aderenței la dietă, fie prin mecanisme biologice subiacente.

#### **Obiective**

Obiectivele acestui studiu au fost: i) evaluarea performanței de scădere în greutate după o intervenție dietetică de 24 de săptămâni, comparând două diete, ketogenică versus o dietă bazată pe ADN (dietă nutrigenetică), și să evalueze menținerea pierderii în greutate pe o perioadă de 18 luni, utilizând ghiduri standard pentru grupul ketogenic față de liniile directoare standard modificate de sfaturi nutrigenetice pentru grupul de dietă nutrigenetică (NG) și ii): pentru a evalua îmbunătățirea valorilor glicemiei în 24 de săptămâni de dietă și 18 luni de urmărire pentru a înțelege dacă dieta nutrigenetică este superioară dietei ketogenice luând în calcul pierderea în greutate pe termen lung. Din câte știm, acesta este primul studiu care investighează eficiența unei diete bazate pe ADN la o populație românească.

#### **Materiale și metode**

Investigatorii au urmărit 114 subiecți supraponderali și obezi dintr-o clinică de slăbire într-un proces în 2 etape. 1) O intervenție dietetică de 24 de săptămâni. Subiecții au selectat singuri dacă să urmeze o dietă ketogenică standardizată (n = 53) sau o dietă nutrigenetică personalizată, utilizând informații din 28 SNPs (n = 61). 2) După perioada de dietă de 24 de săptămâni, subiecții au fost monitorizați timp de încă 18 luni folosind ghiduri standard pentru grupul cu dietă ketogenică vs. ghiduri standard modificate de sfaturi nutrigenetice pentru grupul cu dietă nutrigenetică.

### **Rezultate**

După 24 de săptămâni, grupul keto a pierdut mai mult în greutate comparativ cu grupul nutrigenetic:  $-26,2 \pm 3,1$  kg vs.  $-23,5 \pm 6,4$  kg ( $p = 0,0061$ ). Cu toate acestea, la 18 luni de urmărire, subiecții din dieta nutrigenetică au pierdut semnificativ mai mult în greutate ( $-27,5 \pm 8,9$  kg) decât cei din dieta ketogenică, care au recăpătat o anumită greutate ( $-19,4 \pm 5,0$  kg) ( $p < 0,0001$ ). În plus, după dieta de 24 de săptămâni și 18 luni de urmărire, grupul cu dietă nutrigenetică a avut îmbunătățiri semnificativ mai mari ( $p < 0,0001$ ) pentru glicemie (dietă ketogenică:  $-11,3\%$  vs. dietă nutrigenetică:  $-22,9\%$ ).

### **Concluzii**

Aceste rezultate demonstrează că grupul ketogenic a experimentat o scădere în greutate mai mare în timpul intervenției dietetice de 24 de săptămâni. Cu toate acestea, la 18 luni de urmărire, grupul de nutriție personalizată a pierdut semnificativ mai mult în greutate și a experimentat îmbunătățiri semnificativ mai mari ale valorilor glicemiei. Acest lucru sugerează că personalizarea nutriției are potențialul de a îmbunătăți pierderea în greutate pe termen lung și modificările parametrilor cardiometabolici.

## **Studiul 2. Nutrigenetica ca instrument de prevenire și control al bolilor netransmisibile: impact asupra riscului cardiovascular**

### **Introducere**

Din punct de vedere al datelor, bolile cardiovasculare, care includ insuficiența cardiacă, aritmia cardiacă, boala cerebrovasculară, boala valvulară cardiacă, boala pericardică, stopul cardiac brusc, ateroscleroza, atacurile de cord, accidentele vasculare cerebrale, dislipidemia, hipertensiunea arterială și malformațiile cardiace congenitale, sunt principala cauză de mortalitate la nivel mondial. Dislipidemia este considerată unul dintre factorii de risc primari pentru bolile cardiovasculare. De asemenea, nivelul homocisteinei, un marker adesea trecut cu vederea, este puternic corelat cu evenimentele cardiovasculare. Au fost propuse mai multe modele alimentare pentru prevenirea și tratarea bolilor cardiovasculare. Printre cele mai cunoscute și consacrate se numără dieta mediteraneană, dieta ketogenică și dieta Dash.

Odată cu dezvoltarea nutrigeneticii și nutrigenomicii, cercetătorii s-au întrebat dacă introducerea lor în practica clinică actuală ar putea fi un instrument valoros în prevenirea bolilor netransmisibile.

## Obiective

Primul obiectiv al acestui studiu a fost acela de a evalua îmbunătățirea markerilor biochimici: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, trigliceride și niveluri plasmatiche de homocisteină ca factori de risc pentru boli cardiovasculare, pe parcursul a 24 de săptămâni de dietă și 18 luni de urmărire, pentru a înțelege dacă dieta nutrigenetică ar putea fi un instrument valid pentru prevenirea bolilor netransmisibile. Al doilea scop a fost evaluarea performanței de pierdere în greutate a grupului nutrigenetic prin analiza interacțiunii dintre polimorfismul genelor APOA2, FTO și dietă.

Din câte știm, acesta este primul studiu care investighează eficiența unei diete bazate pe ADN în ceea ce privește prevenirea riscului cardiovascular la o populație românească și, de asemenea, primul care investighează interacțiunea genă-dietă în intervențiile de slăbire.

## Metode și materiale

Acest studiu a inclus aceiași 114 pacienți din studiul anterior (Studiul 1). La înscrierea la clinica de management al greutateii, subiecții au auto-selectat fie o dietă ketogenică ( $n = 53$ ), fie o dietă nutrigenetică ( $n = 61$ ). Dieta ketogenică a fost utilizată ca dietă de comparație datorită eficacității raportate nu numai în obezitate, ci și în îmbunătățirea profilului lipidic. Au fost măsurate înălțimea (cm) și greutatea (kg) pacienților și a fost calculat IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Pentru testul ADN s-a folosit proba de salivă, tampon bucal. Au fost prelevate probe de sânge venos *à jeun* la momentul inițial, la 24 de săptămâni și la 104 săptămâni, pentru a determina colesterolul total (TC), colesterolul LDL (LDLc), colesterolul HDL (HDLc), trigliceridele (TG) și homocisteina (Hcys).

## Rezultate

Nivelurile de colesterol total după 6 luni de dietă au prezentat valori mai bune, semnificative statistic, în favoarea grupului ketogenic, dar până la sfârșitul studiului, nivelurile de colesterol total au fost mult mai bune la grupul de nutrigenetică, 189,45 mg/dL (SD 12,43), în comparație cu grupul ketogenic, 210,33 mg/dL (SD 9,51) ( $p < 0,0001$ ). Colesterolul HDL a prezentat valori normale în orice moment, cu un nivel mai ridicat în grupul nutrigenetic la 18 luni de urmărire și diferențe statistice semnificative ( $p < 0,0001$ ). În ce privește valorile LDLc după 2 ani, grupul de nutrigenetică a avut valori mai bune, grupul ketogenic a prezentat o valoare limită, destul de apropiată de valoarea normală, dar au fost diferențe nesemnificative statistic între cele două loturi. Diferențe semnificative statistic ( $p < 0,0001$ ) au fost semnalate după 2 ani în favoarea grupului nutrigenetic privind valorile trigliceridelor plasmatiche și ale homocisteinei.

Pierderea în greutate nu a prezentat diferențe semnificative statistic între genotipurile FTO, dar a arătat diferențe semnificative între genotipuri pentru APOA2.

## **Concluzii**

Atunci când se dezvoltă programe individuale în scopuri preventive, este important să se acorde o atenție deosebită caracteristicilor dietei, care ar trebui adaptate la metabolismul specific și predispozițiile genetice ale unui anumit pacient.

## **Studiul 3. Influențe genetice asupra alimentației emoționale și asocierea cu obezitatea la o populație românească**

### **Introducere**

Epidemia de obezitate a fost atribuită în mare parte schimbărilor în mediile alimentare și de activitate, inclusiv creșterea disponibilității alimentelor bogate în calorii și tendinței mai mari spre stilul de viață sedentar.

Înțelegerea noastră despre cum și de ce mâncăm se îmbunătățește rapid din cauza cercetărilor în curs privind genetica gustului, preferințele alimentare, comportamentele patologice alimentare, dimensiunea mesei și selecția mesei. Scopul studierii comportamentului alimentar este de a oferi strategii pentru schimbarea eficientă a comportamentelor modificabile prin definirea tiparelor alimentare și preferințelor alimentare, explicând de ce sunt preferate anumite comportamente și alegeri alimentare și dezvoltarea strategiilor pentru comportamentul alimentar. Comportamentul alimentar este influențat și de genetică.

În studiul nostru, am decis să analizăm șase dintre cele mai promițătoare situri polimorfe localizate în genele legate de obezitate: CLOCK, FTO, GHRL, LEP, LEPR, MC4R.

### **Obiective**

Scopul acestui studiu a fost de a analiza rolul polimorfismelor acestor gene în mod individual în creșterea riscului de obezitate și a riscului de alimentație emoțională și de a investiga interacțiunea dintre variabilitatea genetică, comportamentul emoțional alimentar și indicatorii fizici legați de obezitate cu scopul de a stabili în viitor strategii care să fie incluse în programele de nutriție de precizie pentru bunăstare și managementul greutateii.

### **Metode și materiale**

A fost realizat un studiu transversal secvențial al asocierii dintre variantele genelor menționate mai sus, comportamentul alimentar și obezitatea la adulți.

Au fost înrolați în studiu 220 de subiecți, bărbați și femei, cu greutate normală, supraponderali și obezi. S-au măsurat înălțimea și greutatea pacienților, iar distribuția grăsimii corporale a fost evaluată prin măsurarea circumferinței taliei la nivelul ombilicului și a circumferinței șoldului peste trohanterele mari. S-au notat următorii parametri: înălțimea (cm), greutatea (kg), IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), circumferința taliei (cm),

circumferința șoldului (cm) și raportul talie: șold (WHR). Măsurarea alimentației emoționale s-a făcut cu ajutorul chestionarului validat.

### **Rezultate**

Setul de date a cuprins măsurători de la 220 de persoane, inclusiv 88 de bărbați și 132 de femei, cu vârstă cuprinsă între 18 și 69 de ani.

Comportamentul alimentar emoțional, așa cum a fost evaluat de chestionar, a relevat un scor mediu de 6,59 (SD = 3,67), indicând variabilitatea tendințelor de alimentație emoțională în rândul participanților.

Analiza a șase gene a relevat o corelație genotip-fenotip.

Subiecții purtători de genotip CLOCK/CC au prezentat cea mai mare greutate medie 95,27 kg, IMC 32,63 kg/m<sup>2</sup>, WC 101,10 cm, HC 108,88 cm și WHR 0,93, greutatea medie a genotipului FTO/AA de 95,44 kg, IMC de 31,8 kg/m<sup>2</sup>, WC5 kg de 102,21 cm, HC 108,76 cm, WHR la 0,94 și greutatea medie a genotipului LEP/AA de 95,13 kg, IMC 32,73 kg/m<sup>2</sup>, WC 101,41 cm, HC 108,95 cm și WHR 0,92, clasificându-le pe toate categoriile obeze.

Cele mai puțin afectate de obezitate au fost genotipul CLOCK/TT și genotipul FTO/TT.

Pentru celelalte trei gene există o corelație cu supraponderalitatea și obezitatea în special pentru genotipurile GHRL/TT, LEPR/GG și MC4R/CC.

În ceea ce privește scorul de alimentație emoțională, am constatat că cei care mănâncă emoțional sunt reprezentați de purtătorii de genotip GHRL/TT și CLOCK/CC, cu cele mai mari scoruri dintre genotipuri. Cei mai puțin afectați de problemele de alimentație emoțională au fost indivizii care au genotip FTO/TT și CLOCK/TT.

### **Concluzii**

Acesta este primul și unicul studiu din România până în prezent care analizează relația dintre factorii genetici, obezitate și comportamentul alimentar și primul studiu românesc care analizează împreună șase gene ale obezității. Rezultatele, asocierea cu obezitatea, rolul unor polimorfisme în EES, efectele ambelor genotipuri și EES asupra IMC și valorile WHR evidențiază relația complicată dintre factorii genetici, obezitate, comportamentul alimentar, dezvăluind o interacțiune complexă și necesitatea unor cercetări suplimentare în această zonă.

## CONCLUZII GENERALE

Înțelegerea rolului polimorfismelor genetice în dezvoltarea a numeroase tulburări clinice, inclusiv obezitatea, a fost îmbunătățită ca urmare a cercetării genetice.

Nutrigenetica, care examinează efectele variațiilor dietetice asupra modificărilor metabolice, proteomice, transcripționale și translaționale, are potențialul de a revoluționa modul în care abordăm prevenirea și gestionarea obezității și a comorbidităților asociate acesteia.

Indivizii diferă în percepția lor despre foame și sațietate, anumite predispoziții genetice jucând un rol semnificativ în dezvoltarea obezității. S-a descoperit că variante genetice specifice ale genelor implicate în căile metabolice influențează aportul și utilizarea diversilor micronutrienți, care pot influența ulterior susceptibilitatea unui individ la boli cronice, inclusiv obezitate.

Prin înțelegerea bazelor genetice ale obezității, este posibilă identificarea persoanelor cu risc ridicat, permițând strategii preventive direcționate și intervenții nutriționale personalizate.

## ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATOARE ALE TEZEI

Elemente de originalitate și noutate rezidă în fiecare dintre cele trei studii incluse în această teză și contribuie la corpul de cunoștințe privind nutriția de precizie și rolul acesteia în managementul obezității, starea nutrițională a pacienților români și prevenirea bolilor netransmisibile. Recomandările dietetice și dietele adaptate genetic pot fi utile în tratarea obezității și a indicatorilor modificați ai sănătății metabolice legați de hemoglobină. Nutrigenetica poate fi un instrument util pentru modificări pe termen lung ale stilului de viață care au ca rezultat pierderea în greutate pe termen lung și îmbunătățirea sănătății.

---

Summary of PhD thesis

# Genetics of obesity and personalized weight management: a nutrigenetics and nutrigenomics approach

---

PhD Candidate: **Maria Vrânceanu**

---

Scientific supervisor: **Prof. dr. Daniela-Saveta Popa**

---

CLUJ-NAPOCA 2024



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# Table of Contents

<b>INTRODUCTION</b>	16
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	17
<b>1. Obesity</b>	20
1.1. Definition	20
1.2. Prevalence and future trends	20
1.3. Etiology	21
1.3.1. Genetics and epigenetics factors	21
1.3.2. Environmental factors	21
1.3.3. Hormonal factors and obesity	21
1.3.4. Sleep deprivation	22
1.3.5. Gut microbiome dysfunction	22
1.3.6. Eating behaviour	24
<b>2. The Genetics of Obesity</b>	24
2.1. Aspect of genetic obesity	24
2.2. Monogenic obesity	25
2.3. Genes involved in monogenic obesity	25
2.3.1. Melanocortin 4 Receptor (MC4R) deficiency	25
2.3.2. Leptin (LEP) deficiency	25
2.3.3. Leptin Receptor (LEPR) deficiency	26
2.3.4. Proopiomelanocortin (POMC) gene mutations	26
2.3.5. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1) mutations	26
2.3.6. SH2B Adaptor Protein 1 (SH2B1) deficiency	26
2.3.7. Neurotrophic receptor tyrosine kinase 2 (NTRK2) deficiency	27
2.4. Polygenic obesity	27
2.4.1. Genome-wide association study (GWAS)	28
2.4.2. Single nucleotide polymorphism (SNP)	29
2.4.3. Quantitative trait loci (QTL) mapping of obesity	29
2.4.4. Genetic Investigation for Anthropometric Traits (GIANT)	30
2.5. Genetic polymorphisms associated with polygenic obesity	30
2.5.1. Adiponectin (ADIPOQ) gene	31
2.5.2. Adrenoreceptor $\beta$ 2 (ADRB2) gene	31
2.5.3. Circadian locomotor output cycles protein kaput (CLOCK) gene	31



2.5.4. Fat mass and obesity associated (FTO) gene	32
2.5.5. Ghrelin and obestatin prepropeptide (GHRL) gene	32
2.5.6. Leptin (LEP) gene	32
2.5.7. Leptin receptor (LEPR) gene	33
2.5.8. Melanocortin 4 receptor (MC4R) gene	33
2.6. Comparison between monogenic and polygenic obesity	33
<b>3. Obesity risk and role of nutrigenetic and nutrigenomic in weight management</b>	34
3.1. Obesity and non-communicable diseases	34
3.1.1. Obesity and comorbidity with psychiatric disorders	35
3.1.2. Obesity stigma	36
3.2. Nutrigenetics and nutrigenomics as a prevention tool in obesity and diseases	37
3.2.1. Nutrigenomics	37
3.2.2. Nutrigenetics	38
3.3. DNA diet, the new frontier of prevention	39
3.4. Nutrigenetic test and personalized nutritional recommendations	40
3.4.1. Recommended Dietary Allowances and personalized nutritional recommendations	40
3.4.2. Direct to consumer genetic test (DTC-GT)	41
3.4.3. DTC-GT: in clinical practice	42
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	45
<b>1. Objective</b>	46
<b>2. Study 1. A comparison of a ketogenic diet with a DNA based diet over 6 months for weight loss and 18 month follow up: outcomes of a first Romanian evaluation</b>	48
2.1. Introduction	48
2.2. Objectives	51
2.3. Materials and methods	51
2.3.1. Study design and patients	51
2.3.2. Anthropometric measurement	52
2.3.3. Subject testing	52
2.3.4. Diet overview	53
2.3.5. Ketogenic diet	53
2.3.6. Nutrigenetic Diet	54
2.3.7. Exercises and dietary adherence	56
2.3.8. Statistical analysis	59
2.4. Results	59
2.4.1. Genotype Frequencies	59
2.4.2. Baseline Phenotype	59

2.4.3. Diet and nutrition adherence	60
2.4.4. Changes in BMI and weight loss	60
2.5. Discussion	63
2.6. Conclusions	66
<b>3. Study 2. Nutrigenetics as a tool for prevention and control of non-communicable diseases: impact on cardiovascular risk</b>	68
3.1. Introduction	68
3.2. Objectives	71
3.3. Materials and methods	71
3.3.1. Study design and patients	71
3.3.2. Anthropometric measurements	72
3.3.3. Subject DNA testing	72
3.3.4. Biochemical markers	72
3.3.5. Diet overview	72
3.3.6. Statistical analysis	73
3.4. Results	74
3.4.1. Genotypes	74
3.4.2. Baseline Phenotype	74
3.4.3. Health Data	74
3.5. Discussion	81
3.6. Conclusions	87
<b>4. Study 3. Genetic influences on emotional eating and association with obesity in a Romanian population</b>	90
4.1. Introduction	90
4.3. Methods and materials	91
4.3.1. Study design and samples	91
4.3.2. Anthropometric measurements	91
4.3.3. Emotional eating measurement	91
4.3.4. Genetic analysis	92
4.3.5. Statistical analysis	93
4.4. Results	93
4.5. Discussions	112
4.6. Conclusions	116
<b>5. General Conclusions</b>	117
<b>6. Originality And Innovative Contributions of The Thesis</b>	121
<b>References</b>	126

**Keywords:** nutrigenetics, nutrigenomics, obesity, body mass index, eating behavior, non-communicable diseases, ketogenic diet, nutrigenetic diet, DNA, polymorphism, polygenic obesity

## Introduction

The World Health Organization (WHO) has defined obesity as the "epidemic of the 21st century", given that its prevalence has steadily increased in recent decades worldwide, resulting in high morbidity and mortality.

Of low to moderate effect, obesity depends on numerous susceptibility genes and is a complicated disease that often does not follow a standard Mendelian pattern of transmission due to factors such as those affecting hormone signaling peptides, adipogenesis, leptin-insulin transduction, energy balance and thermogenesis.

Nutrigenetics examines how a person's genetic variations and nutritional metabolism interact to help improve health and reduce the chance of developing nutritional disorders.

Nutrigenomics studies the effect of food and its constituents on gene expression, from the synthesis or breakdown of proteins to the activation or inhibition of metabolic pathways.

Dietary interventions based on knowledge of nutritional needs, nutritional status and genotype can be used to prevent, improve or treat chronic diseases.

The first main goal of the thesis was to compare a well-known and effective diet, the ketogenic diet, with a DNA diet, the nutrigenetic diet, based on individual genetic makeup, to understand which is more effective in the long term.

The second objective was to investigate the relationship between six obesity-related genes, kaput protein circadian locomotor cycles gene (CLOCK, fat mass and obesity-associated gene (FTO), ghrelin gene (GHRL), leptin gene (LEP), leptin receptor gene (LEPR) and the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene, their impact on obesity metrics, body mass index (BMI), waist circumferences (WC), hip circumferences (HC), waist: hip ratio (WHR) and eating behavior emotional on a Romanian population, to understand the interaction between genetic factors, eating behavior and obesity. To the best of our knowledge, these are the first studies investigating the individual genetic profile in association with obesity metrics to understand whether this knowledge could improve the approach our therapeutic on obesity.

## **CURRENT STATE OF KNOWLEDGE**

An individual's vulnerability to obesity is largely determined by their genetic predisposition, with several genes linked to the phenotype, particularly in cases of severe early-onset obesity. Epigenetic changes also play an important role in obesity.

Hereditary forms of obesity are very rare and represent a small part of all obesity cases present in the population. Monogenic obesity is a rare, severe, early-onset, high-penetrance form of obesity inherited in a Mendelian pattern. The forms of monogenic obesity known to date are attributed to the inactivation of germline mutations of genes responsible for the synthesis of proteins involved in the control of energy homeostasis such as LEP, LEPR, PCSK1, POMC, MC4R, among others.

Polygenic or common obesity, defined by a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, is a continuous quantitative trait. The genetics of quantitative traits in humans has historically made use of observational studies of twin pairs.

The most common and most studied genetic polymorphisms associated with polygenic obesity belong to the ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, CLOCK, FTO, IRS1, GHRL, LEP, LEPR, MC4R genes. There is no doubt that obesity leads to a number of worrying health consequences, such as premature death.

Metabolic syndrome, characterized by endocrine and biochemical abnormalities, type 2 diabetes are strongly associated with obesity in all ethnic groups. More than 80% of cases of type 2 diabetes in women, with a BMI of just 25 being associated with a fivefold increase in the risk of type 2 diabetes, and the risk increases by more than 40 times for a BMI over 35.

Due to the severity aspect of obesity, rapid and practical treatment is required for its management, and nutrigenetics and nutrigenomics are emerging as a valid approach for prevention and therapy. In the past decade, nutrigenetic tests, which provide dietary recommendations based on genotype, have become increasingly widespread. By providing information on the main SNPs correlated with predispositions to obesity and disease, as well as strategies to improve the response to dietary intervention, nutrigenetic tests can therefore be an additional tool in the prevention and treatment of obesity.

Personalized or precision nutrition aims, based on genetic, medical, phenotypic and other patient-relevant information, to provide specific nutritional recommendations to both healthy patients and those with various pathologies, regardless of whether they have increased susceptibility to certain intolerances or pathologies.

## PERSONAL CONTRIBUTION

### **Study 1. Comparison of a ketogenic diet and a DNA-based diet over a 6-month period for weight loss and an 18-month follow-up: results of a first Romanian evaluation**

#### **Introduction**

Obesity and its associated metabolic disorders represent a huge burden for health, society and the public health system. Many different weight loss interventions have been tested with mixed efficacy, as evidenced by the large number of individuals who regain weight after completing such interventions. There is evidence that providing genetic information can improve long-term weight loss, either by increasing diet adherence or through underlying biological mechanisms.

#### **Aims**

The objectives of this study were: i) to evaluate the weight loss performance after a 24-week dietary intervention comparing two diets, ketogenic versus a DNA-based diet (nutrigenetic diet) and to evaluate the maintenance of weight loss over a period of 18 months, using standard guidelines for the ketogenic group versus standard guidelines modified by nutrigenetic advice for the nutrigenetic (NG) diet group, and ii): to assess the improvement in blood glucose values over 24 weeks of the diet and 18 months of follow-up to understand whether the nutrigenetic diet is superior to the ketogenic diet in terms of long-term weight loss. As far as we know, this is the first study investigating the effectiveness of a DNA-based diet in a Romanian population.

#### **Materials and methods**

Investigators followed 114 overweight and obese subjects from a weight loss clinic in a 2-stage trial. 1) A 24-week dietary intervention. Subjects self-selected whether to follow a standardized ketogenic diet (n = 53) or a customized nutrigenetic diet using information from 28 SNPs (n = 61). 2) After the 24-week diet period, subjects were monitored for an additional 18 months using standard guidelines for the Keto group vs standard guidelines modified by nutrigenetic advice for the nutrigenetic diet group.

#### **Result**

After 24 weeks, the keto group lost more weight compared to the nutrigenetic group:  $-26.2 \pm 3.1$  kg vs  $-23.5 \pm 6.4$  kg ( $p = 0.0061$ ). However, at 18-month follow-up, subjects on the nutrigenetic diet lost significantly more weight ( $-27.5 \pm 8.9$  kg) than

those on the ketogenic diet who regained some weight ( $-19.4 \pm 5.0$  kg)  $< 0.0001$ ). In addition, after the 24-week diet and 18-month follow-up, the nutrigenetic diet group had significantly greater ( $p < 0.0001$ ) improvements in blood sugar (ketogenic -11.3% vs. nutrigenetic -22.9%).

### **Conclusions**

These results demonstrate that the ketogenic group experienced greater weight loss during the 24-week dietary intervention. However, at 18 months of follow-up, the personalized nutrition group lost significantly more weight and experienced significantly greater improvements in blood glucose. This suggests that personalization of nutrition has the potential to improve long-term weight loss and changes in metabolic parameters.

## **Study 2. Nutrigenetics as a tool for the prevention and control of non-communicable diseases: impact on cardiovascular risk**

### **Introduction**

Each year, chronic non-communicable diseases are responsible for 74% of deaths globally and millions of people live with at least one non-communicable disease.

In terms of data, cardiovascular diseases including heart failure, cardiac arrhythmia, cerebrovascular disease, valvular heart disease, pericardial disease, sudden cardiac arrest, atherosclerosis, heart attacks, strokes, dyslipidemia, hypertension, and congenital heart defects, are the main cause of mortality worldwide. Around 60% of deaths in our country are caused by diseases. Dyslipidemia is considered one of the primary risk factors for cardiovascular disease. Also, homocysteine level, an often overlooked marker, is strongly correlated with cardiovascular events.

Several dietary patterns have been proposed for the prevention and treatment of cardiovascular disease. Among the most well-known and established are the Mediterranean diet, the ketogenic diet and the Dash diet.

With the development of nutrigenetics and nutrigenomics, researchers have wondered whether their introduction into current clinical practice could be a valuable tool in the prevention of non-communicable diseases.

### **Aims**

The first objective of this study was to evaluate the improvement of biochemical markers: total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and plasma homocysteine levels as risk factors for cardiovascular disease, during 24 weeks of diet and 18 months of follow-up to understand whether the nutrigenetic diet could be a

valid tool for the prevention of non-communicable diseases. The second aim was to evaluate the weight loss performance of the nutrigenetic group by analyzing the interaction between APOA2 gene polymorphism, FTO and diet.

To our knowledge, this is the first study to investigate the effectiveness of a DNA-based diet in preventing cardiovascular risk in a Romanian population and also the first to investigate gene-diet interaction in weight loss interventions.

### **Methods and materials**

This study included the same 114 patients from the previous study (Study 1). At weight management clinic enrollment, subjects self-selected either a ketogenic diet ( $n = 53$ ) or a nutrigenetic diet ( $n = 61$ ). The ketogenic diet was used as a comparison diet due to its reported efficacy not only in obesity but also in improving the lipid profile. Patients' height (cm) and weight (kg) were measured and BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated. For the DNA test, the sample of saliva, buccal swab was used. Fasting venous blood samples were taken at baseline, 24 weeks and 104 weeks to determine total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDLc), HDL cholesterol (HDLc), triglycerides (TG) and homocysteine (Hcys).

### **Result**

The levels of total cholesterol after 6 months of the diet showed better values, statistically significant, in favor of the ketogenic group, but by the end of the study, the levels of total cholesterol were much better in the nutrigenetic group, 189.45 mg/dL (SD 12.43) compared to the ketogenic group, 210.33 mg/dL (SD 9.51) ( $p < 0.0001$ ). HDL cholesterol showed normal values at all time points, with a higher level in the nutrigenetic group at 18 months of follow-up and statistically significant differences ( $p < 0.0001$ ). Regarding the LDLc values after 2 years, the nutrigenetics group has better values, the ketogenic group presents a borderline value, quite close to the normal value, but statistically insignificant differences between the two groups. Statistically significant differences,  $p < 0.0001$ , were reported after two years in favor of the nutrigenetic group regarding plasma triglyceride and homocysteine values.

Weight loss did not show statistically significant differences between FTO genotypes but showed significant differences between genotypes for APOA2.

### **Conclusions**

When developing individual programs for preventive purposes, it is important to pay special attention to the characteristics of the diet, which should be adapted to the specific metabolism and genetic predispositions of a particular patient.



### **Study 3. Genetic influences on emotional eating and the association with obesity in a Romanian population**

#### **Introduction**

The obesity epidemic has been largely attributed to changes in dietary and activity environments, including the increased availability of high-calorie foods and the greater trend toward sedentary lifestyles.

Our understanding of how and why we eat is rapidly improving due to ongoing research into the genetics of taste, food preferences, pathological eating behaviors, meal size, and meal selection. The purpose of studying eating behavior is to provide strategies for effectively changing modifiable behaviors by defining eating patterns and food preferences, explaining why certain behaviors and food choices are preferred, and developing strategies for eating behavior. Eating behavior is also influenced by genetics.

In our study, we decided to analyze six of the most promising polymorphic sites located in obesity-related genes: CLOCK, FTO, GHRL, LEP, LEPR, MC4R.

#### **Aims**

The aim of this study was to analyze the role of polymorphisms of these genes individually in increasing the risk of obesity and the risk of emotional eating and to investigate the interaction between genetic variability, emotional eating behavior and physical indicators related to obesity with the aim of establishing in the future strategies to be included in precision nutrition programs for wellness and weight management.

#### **Methods and materials**

A cross-sectional study of the association between the aforementioned gene variants, eating behavior and obesity in adults was performed.

220 normal weight, overweight and obese male and female subjects were enrolled in the study. The height and weight of the patients were measured according to the procedure described in detail and the distribution of body fat was evaluated by measuring the circumference of the waist at the level of the navel and the circumference of the hip above the greater trochanters. The following parameters were noted: height (cm), weight (kg), BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), waist circumference (cm), hip circumference (cm) and waist:hip ratio (WHR) . The measurement of emotional nutrition was done with the help of the validated questionnaire.

#### **Result**

The data set contained measurements from 220 people, including 88 men and 132 women, aged 18 to 69 years.

Emotional eating behavior, as assessed by the questionnaire, revealed a mean score of 6.59 (SD = 3.67), indicating variability in emotional eating tendencies among participants.

Analysis of six genes revealed a genotype-phenotype correlation.

Subjects carrying the CLOCK/CC genotype had the highest mean weight 95.27 kg, BMI 32.63 kg/m<sup>2</sup>, WC 101.10 cm, HC 108.88 cm and WHR 0.93, the mean weight of the genotype FTO/ AA of 95.44 kg, BMI of 31.8 kg/m<sup>2</sup>, WC5 kg of 102.21 cm, HC of 108.76 cm, WHR at 0.94 and LEP/AA genotype mean weight of 95.13 kg, BMI 32.73 kg/m<sup>2</sup>, WC 101.41 cm, HC 108.95 cm and WHR 0.92, placing them all in the obese category.

The least affected by obesity were the CLOCK/TT genotype and the FTO/TT genotype.

For the other three genes there is a correlation with overweight and obesity especially for the GHRL/TT, LEPR/GG and MC4R/CC genotypes

Regarding the emotional eating score, we found that emotional eaters are represented by GHRL/TT and CLOCK/CC genotype carriers, the highest scores among the genotypes. Individuals with FTO/TT and CLOCK/TT genotypes were the least affected by emotional eating problems.

### **Conclusion**

This is the first and only study in Romania that analyzes the relationship between genetic factors, obesity and eating behavior and the first Romanian study that analyzes together six obesity genes. The results, the association with obesity, the role of some polymorphisms in EES, the effects of both genotype and EES on BMI and WHR ranks highlight the complicated relationship between genetic factors, obesity, eating behavior, revealing a complex interaction and the need for further research in this area.

## **General Conclusions**

Personalized nutrition is a cutting-edge approach to disease management and prevention of non-communicable that takes genetic information into account together with a number of other variables, such as age, ethnicity, physiological and pathological conditions, and environmental influences, particularly lifestyle choices.

Understanding the role of genetic polymorphisms in the development of numerous clinical disorders, including obesity, has been improved as a result of genetic research. Individuals differ in their perception of hunger and satiety, with certain genetic predispositions playing a significant role in the development of obesity. Specific genetic variants in genes involved in metabolic pathways have been found to

influence the intake and utilization of various micronutrients, which can subsequently impact an individual's susceptibility to chronic diseases, including obesity.

By understanding the genetic underpinnings of obesity, it is possible to identify individuals at high risk, allowing for targeted preventive strategies and personalized nutritional interventions.

The integration of -omics data with traditional dietary assessment methods has the potential to provide a more comprehensive understanding of the complex interactions between genetics, diet, and health.

A comprehensive and dynamic approach to creating nutritional recommendations based on individual factors such as genetics, microbiome, metabolic profile, health status, physical activity, dietary pattern, food environment, and socioeconomic and psychosocial characteristics is known as precision nutrition.

The Precision Nutrition (PN) can assist in providing answers to questions such "What should I eat to be healthy?" by acknowledging that each person's health and diet-related reactions are unique.

## **Originality And Innovative Contributions Of The Thesis**

Elements of originality and newness reside in each of the three studies included in this thesis and contribute to the body of knowledge regarding the precision nutrition and its role in the management of obesity, nutritional status of romanian patients and prevention of non-communicable diseases.

At the present, in Romania, there is a dramatic increase in childhood obesity and the use of nutrigenetics testing for the early detection of susceptibility to weight gain, type 2 diabetes predisposition, dyslipidemia predisposition, intolerances, emotional eating and other pathologies can be an important prevention tool.

Dietary recommendations and genetically matched diets may be helpful in treating obesity and changed hemoglobin-related indicators of metabolic health. Nutrigenetics may be a useful tool for long-term lifestyle modifications that result in long-term weight loss and improved health.