



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

# Διατροφή, Τρόπος Ζωής και Γενετική Προδιάθεση Οστικοί Φαινότυποι

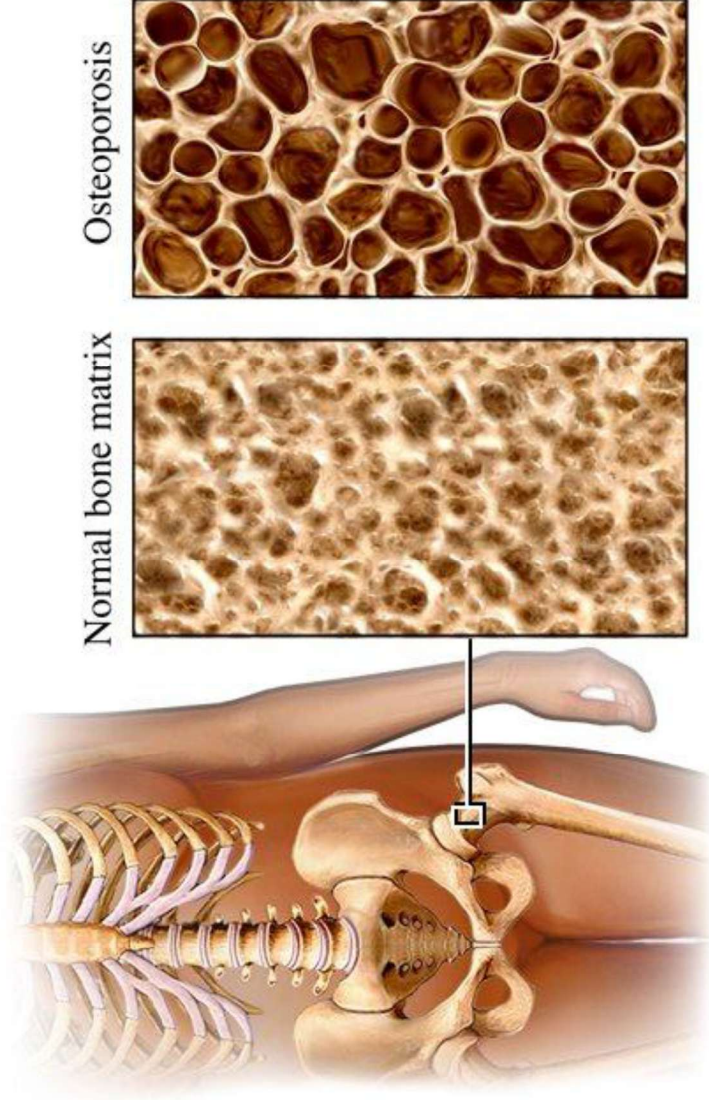
Ευφημία Β. Γρηγορίου, PhD

08.03.2026

# Ορισμός Οστεοπόρωσης

Συστηματική πολυπαραγοντική σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από:

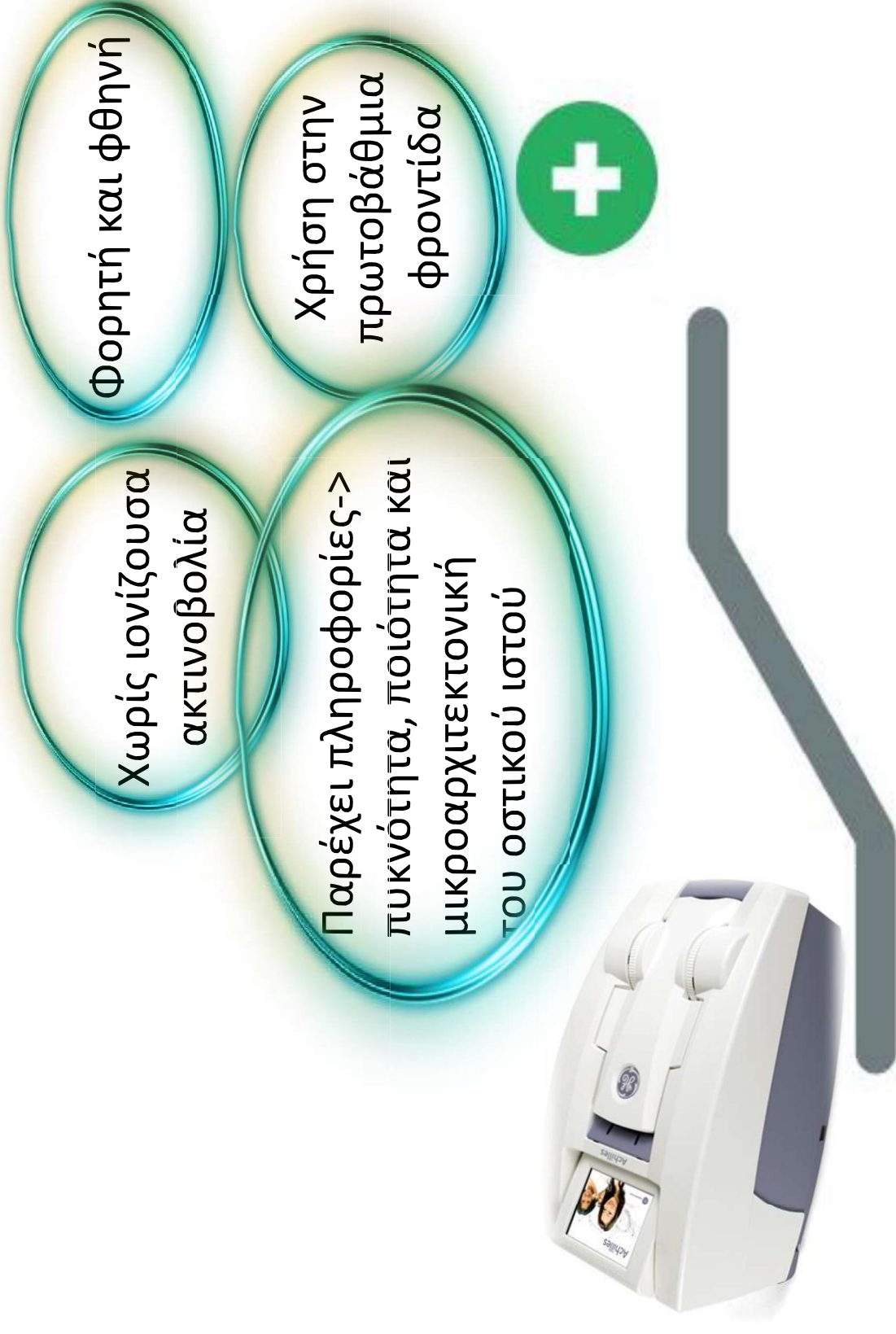
- μείωση της οστικής μάζας
- αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής δομής του οστίτη ιστού
- αυξημένη ευθραυστότητα των οστών
- αυξημένη επιρρέπεια για κατάγματα






Διάγνωση:  $BMD(DXA) < 2.5 SD$  από τη μέση τιμή νεαρών γυναικών (T-score)

# Quantitative ultrasound (QUS)

Εναλλακτική τεχνική που είναι σε θέση να εντοπίσει τον κίνδυνο ευθραυστότητας και κατάγματος των οστών.



# Παράμετροι οστικής δομής και πυκνότητας

-  **BUA** (εξασθένιση της συχνότητας του ηχητικού κύματος **dB/MHz**)  
Επηρεάζεται από τη πυκνότητα του οστού και από τις δομικές του παραμέτρους
-  **SOS** (ταχύτητα του ήχου **m/sec**)  
Επηρεάζεται από την πυκνότητα του οστού και την ελαστικότητα των ιστών
-  **SI** (Δείκτης δυσκαμψίας)  
 $SI = 0.67 * BUA + 0.28 * SOS - 240$

# Επιδημιολογικά Δεδομένα



Η οστεοπόρωση (2010) υπολογίζεται σε  
**27,6 εκατομμύρια (22 εκ. γυναίκες & 5,6 εκ. άνδρες).**

# Επιδημιολογικά Δεδομένα



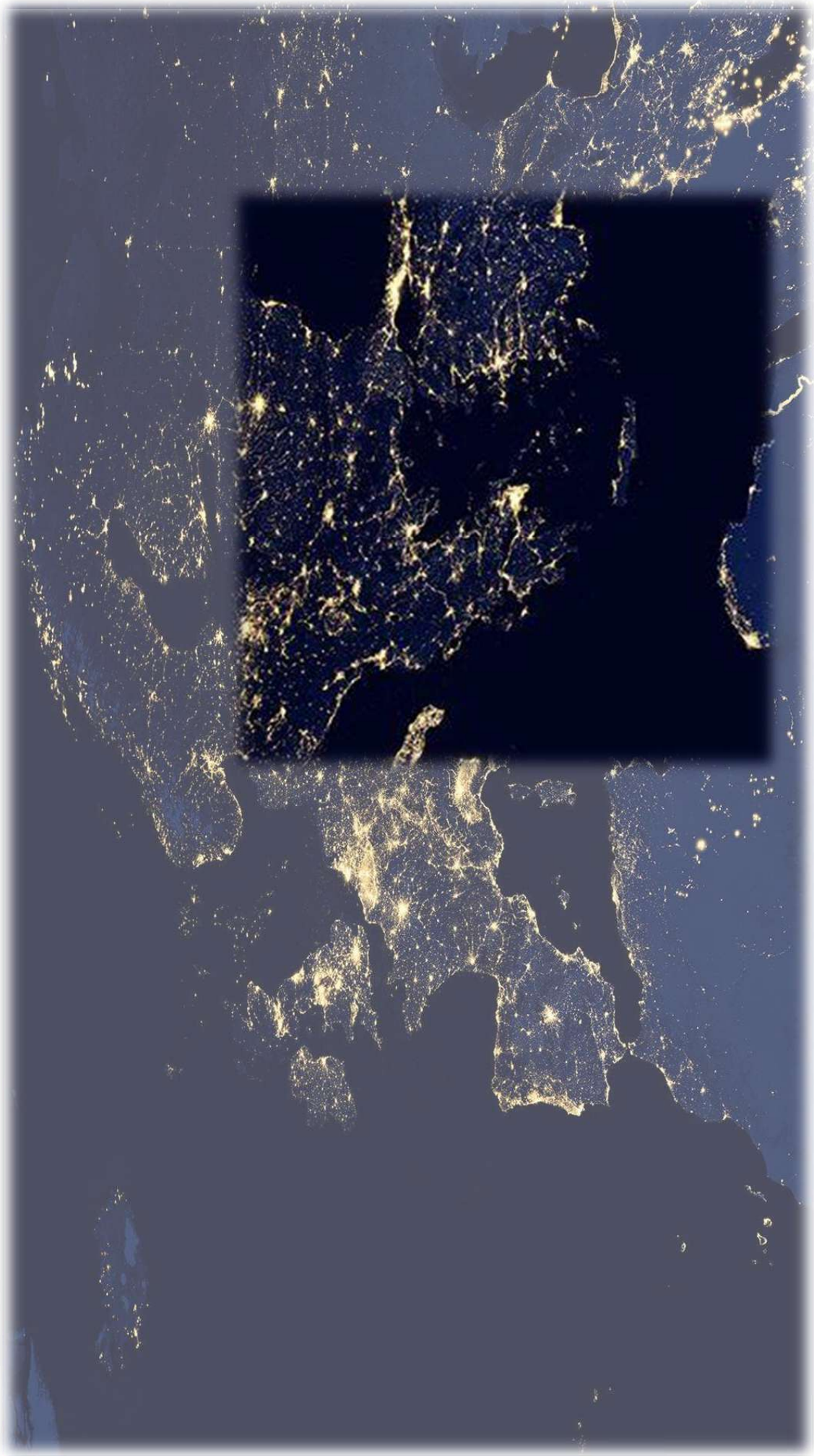
**Κίνδυνος κατάγματος:  
1/3 γυναίκες & 1/5 άνδρες > 50 ετών**

# Επιδημιολογικά Δεδομένα



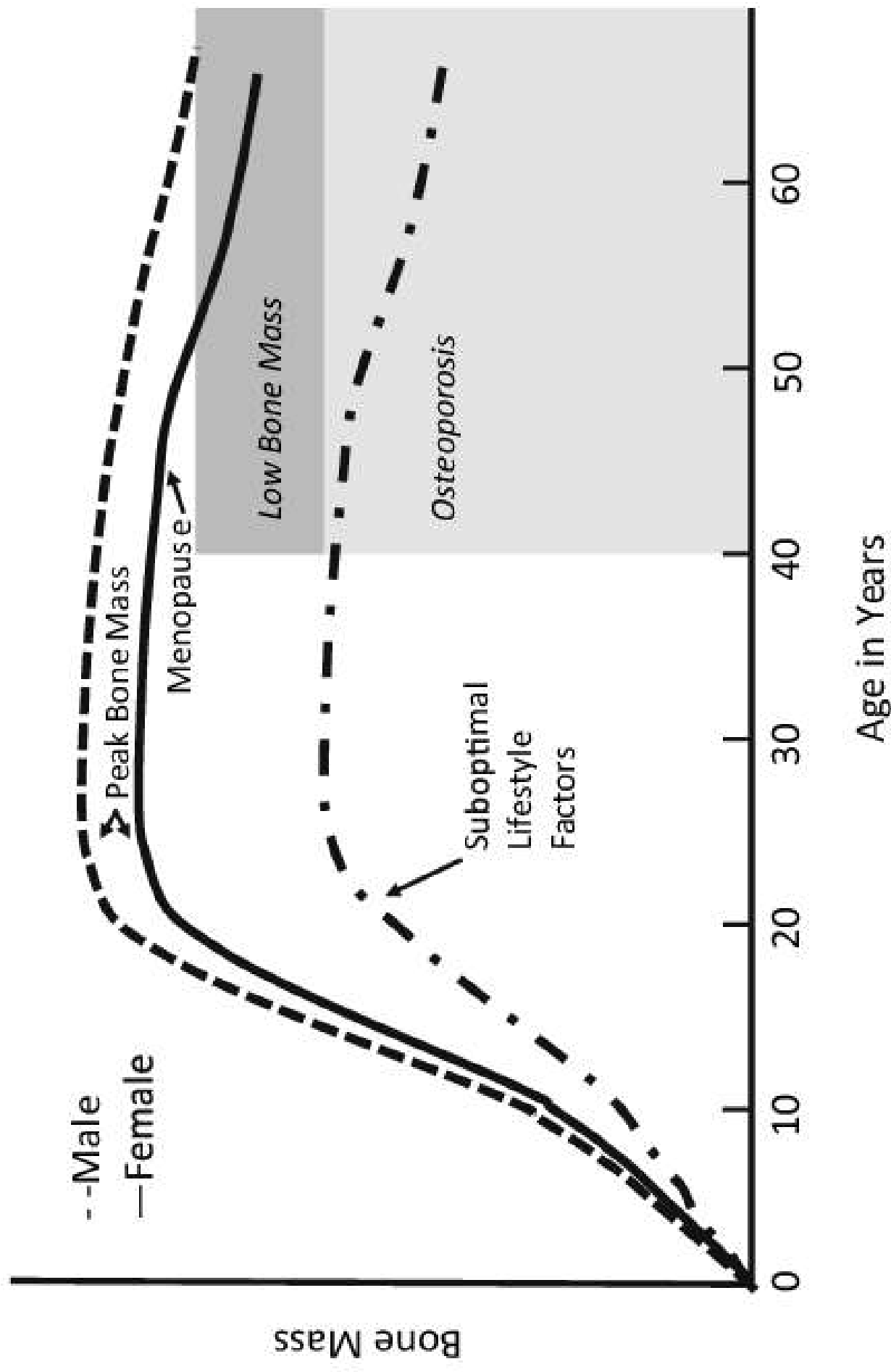
Στα οστεοπορωτικά κατάγματα οφείλονται **5.8 εκ. χαμένα χρόνια υγιούς ζωής** (disability-adjusted life years, DALYs) ετησίως.

# Επιδημιολογικά Δεδομένα



**Ελλάδα:** Τα κατάγματα ισχίου από 1977- 2007 διπλασιάστηκαν σε άτομα ηλικίας  $\geq 50$  ετών, η ομάδα  $>80$  ετών επηρεάστηκε περισσότερο.

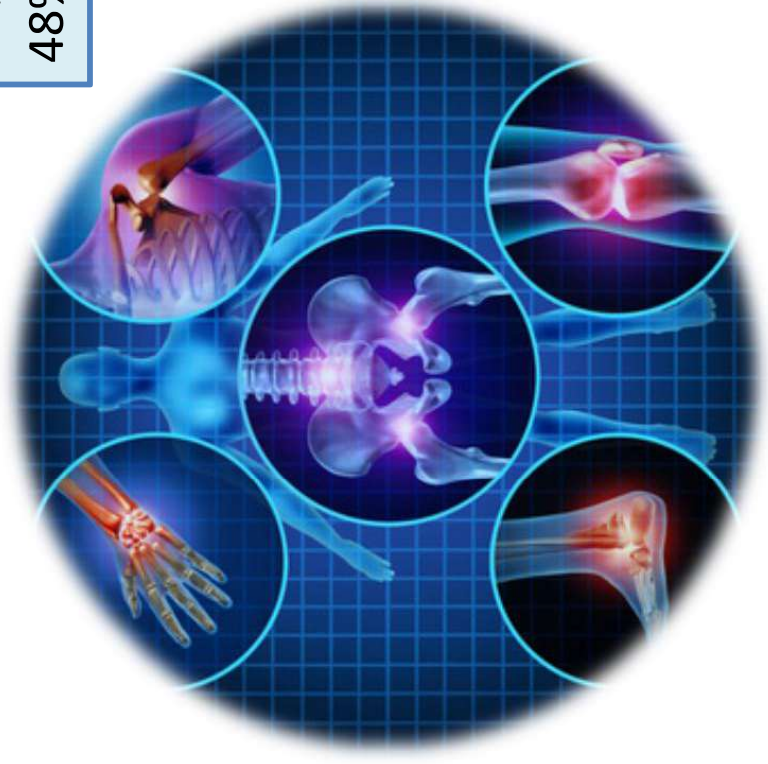
# Οστική πυκνότητα κατά τη διάρκεια της ζωής



# Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

Γενετικοί (πολυμορφισμοί ή μεταλλαγές σε γονίδια -> μονοπάτια οστικού μεταβολισμού)

84% for central BMD  
74% for heel QUS  
47% for bone loss  
48% for hip fracture

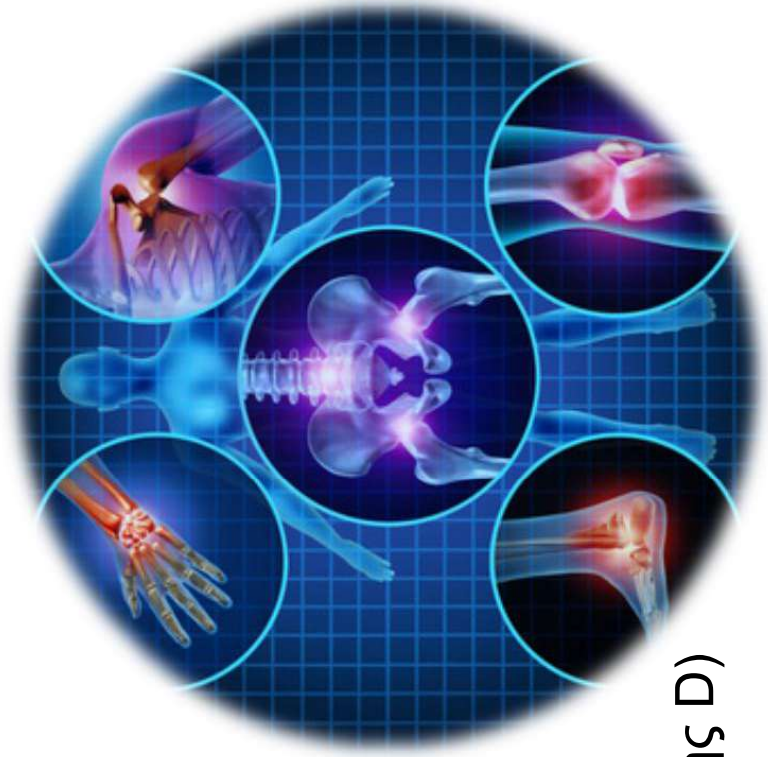


# Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

**Γενετικοί** (πολυμορφισμοί ή μεταλλαγές σε γονίδια -> μονοπάτια οστικού μεταβολισμού)

## **Περιβαλλοντικοί**

- κάπνισμα,
- χαμηλή φυσική δραστηριότητα,
- μακροχρόνια ακινητοποίηση,
- διατροφή (υψηλή πρόσληψη αλκοόλ και καφεΐνης, χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης K, υψηλή πρόσληψη νατρίου, φωσφόρου και βιταμίνης D)



# Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ **θρεπτικών συστατικών και τροφίμων** και σκελετικής υγείας.

- Δεν υπολογίζονται οι αλληλεπιδράσεις και η αθροιστική δράση μεταξύ διαφορετικών θρεπτικών συστατικών και τροφίμων.

## Περιβαλλον

- κάπνισμα,
- χαμηλή φυσ
- μακροχρόνια
- **διατροφή** (υψηλή πρόσ
- καφεΐνης, Χα
- ασβεστίου,
- βιταμίνης Κ,
- νατρίου, φωσ

## Ανάλυση **Διατροφικών προτύπων** (dietary patterns)

- Πολλαπλά συσχετισμένα διατροφικά χαρακτηριστικά υπολογίζονται σαν μεμονωμένη έκθεση για συγκεκριμένο πληθυσμό.

Έχειδειχτεί η σχέση μεταξύ των

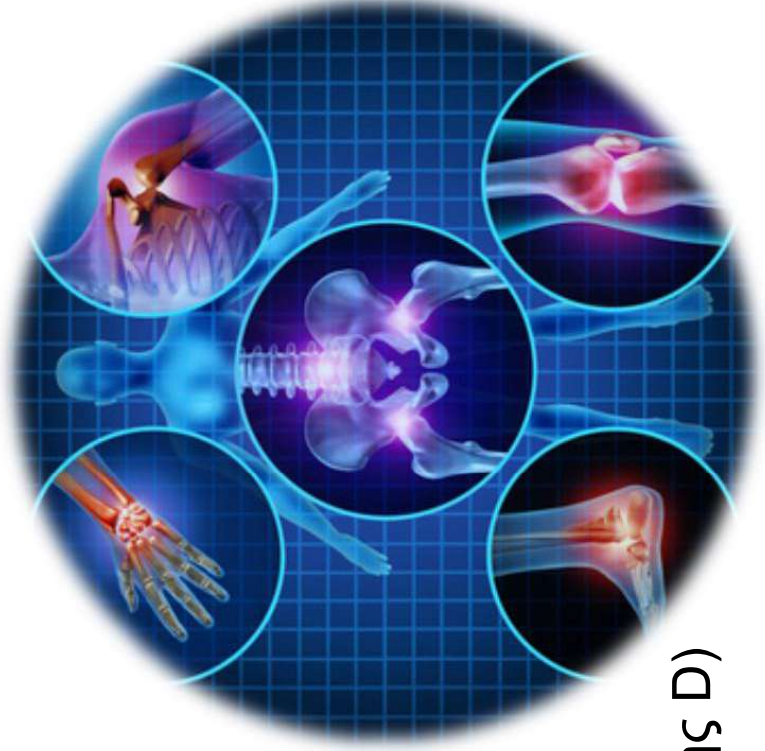
**θρεπτικών συστατικών, μεμονωμένων τροφίμων ή διατροφικών προτύπων** και της σκελετικής υγείας.

# Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση

**Γενετικοί** (πολυμορφισμοί ή μεταλλαγές σε γονίδια -> μονοπάτια οστικού μεταβολισμού)

## Περιβαλλοντικοί

- κάπνισμα,
- χαμηλή φυσική δραστηριότητα,
- μακροχρόνια ακινητοποίηση,
- διατροφή (υψηλή πρόσληψη αλκοόλ και καφεΐνης, χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης K, υψηλή πρόσληψη νατρίου, φωσφόρου και βιταμίνης D)



## Κλινικοί

(μη επίτευξη μέγιστης οστικής πυκνότητας, ηλικία, πρόωρη εμμηνόπαυση, αμηνόρροια, υπογοναδισμός στους άνδρες, χαμηλό βάρος, απώλεια >10% ΣΒ σε ηλικία <25 ετών, **έλλειψη βιταμίνης D**, παθήσεις ή φαρμακευτική αγωγή που σχετίζονται με δευτερογενή οστεοπόρωση)

# ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Beneficial factors	Potentially detrimental dietary factors
Nutrients	Dietary factors/nutrients
Calcium	Excess alcohol
Copper	Excess caffeine
Zinc	Excess sodium
Fluoride	Excess fluoride
Magnesium	Excess/insufficient protein
Phosphorus	Excess phosphorus
Potassium	Excess/insufficient vitamin A
Vitamin C	Excess n-6 PUFA
Vitamin D	
Vitamin K	
B vitamins	
n-3 Fatty acid	
Protein	
Novel bioactive food compounds	
Whey-derived peptides	
Phytoestrogens	
Nondigestible oligosaccharides (especially inulin-type fructans)	

# ΔΙΑΤΡΟΦΗ- Ασβέστιο (Ca)

- Κύριο ανόργανο συστατικό των οστών
- Λειτουργίες: Επιμετάλλωση οστού, μετάδοση νευρικών ώσεων, μυϊκή συστολή, ρύθμιση πίεσης και πήξης του αίματος, διαπερατότητα μεμβρανών, κυτταρικός μεταβολισμός
- Πηγές: Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα, ψάρια (π.χ. σαρδέλα), θαλασσινά (μύδια και στρείδια), λαχανικά (γογγύλι, κράμβη, μπρόκολο, κουνουπίδι, κατσαρό λάχανο), όσπρια, τοφού, αποξηραμένα φρούτα, εμπλουτισμένα προϊόντα)

# ΔΙΑΤΡΟΦΗ- Βιταμίνη D

- Θεωρείται περισσότερο στεροειδής ορμόνη και όχι βιταμίνη.
- Κύριος ρόλος: διατήρηση και ρύθμιση ομοιόστασης ασβεστίου
- Άλλες δράσεις: κυτταρική διαφοροποίηση, ανοσοποιητικό σύστημα, ρύθμιση πίεσης αίματος, παραγωγή ινσουλίνης, νευρικό σύστημα
- Κύρια πηγή: Έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία, διαπερνά το δέρμα και μετατρέπει την 7-δεϋδροχοληστερόλη σε προβιταμίνη D3 και αυτή γρήγορα μετατρέπεται σε βιταμίνη D3(χοληκασιφερόλη)
- Διατροφικές Πηγές: λιπαρά ψάρια, μουρουνέλαιο, συκώτι, μικρότερες συγκεντρώσεις σε βούτυρο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, εμπλουτισμένα τρόφιμα (χυμοί, ψωμί, γαλακτοκομικά προϊόντα)

# Διατροφικά πρότυπα- Οστεοπόρωση

- Αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών (+)
- Διατροφή αυξημένου όξινου φορτίου(-)
- Μεσογειακή διατροφή (+)
- DASH (+)

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Φυσική δραστηριότητα/ άσκηση: 30% BMD variation.
- Νόμος του Wolff 1982: ότι η μηχανική καταπόνηση είναι η κινητήρια δύναμη για την αρχιτεκτονική του οστού
- Harold Frost,τέλη της δεκαετίας του '80: τα οστεοκύτταρα ως μηχανοστάτες του κύκλου οστικής εναλλαγής.
- Τελευταία 10ετία: βιολογικό σύστημα ικανό να ανιχνεύει και να μετατρέπει τα μηχανικά ερεθίσματα σε βιοχημικά σήματα
- Μηχανική φόρτιση: διατήρηση καλής λειτουργίας των ζωντανών ιστών και κυττάρων, ρύθμιση της οστικής εναλλαγής, δύναμης και πυκνότητας

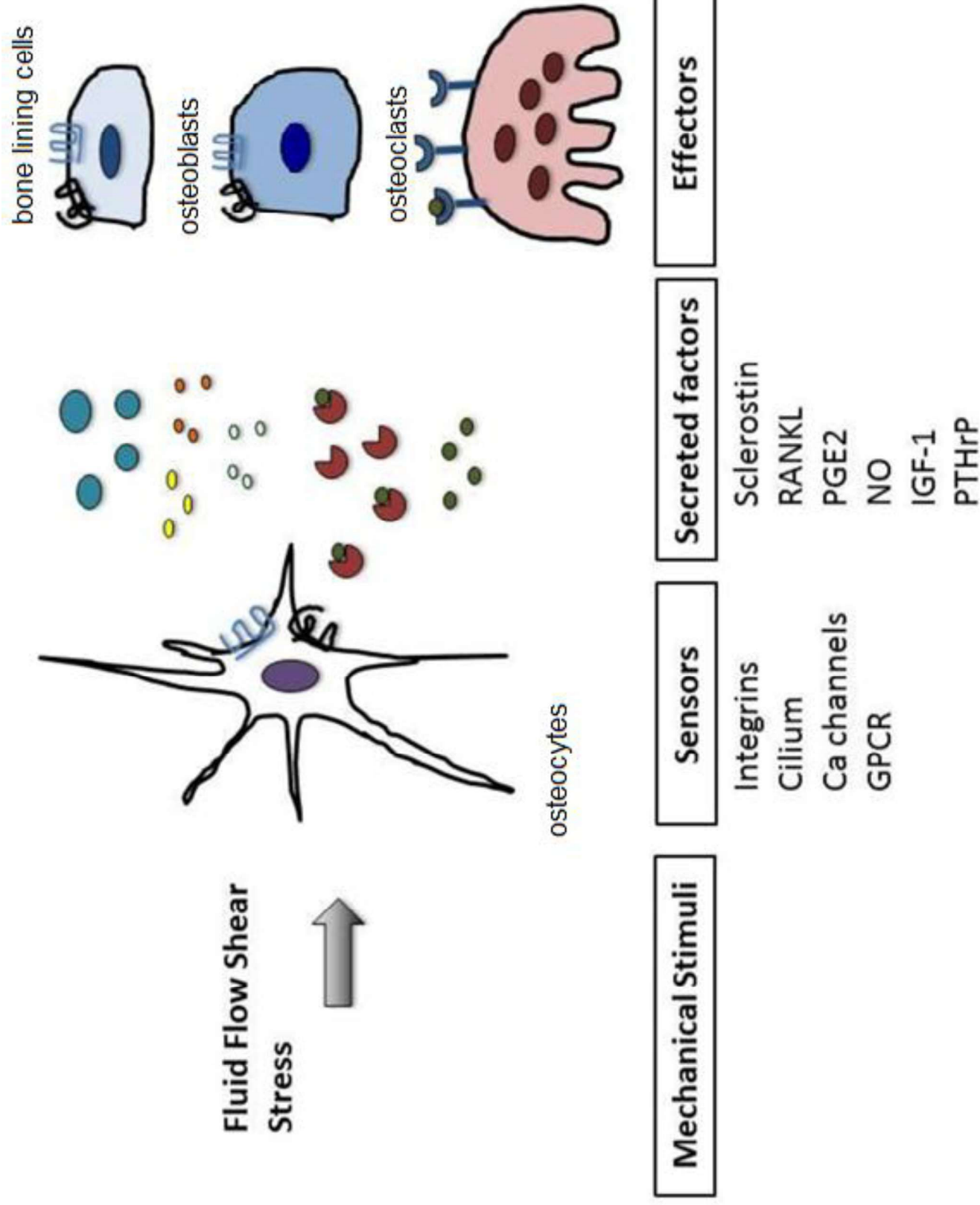
## Παράγοντες που αποτελούν μηχανικό ερέθισμα

- ✓ τάση διάτμησης ροής ρευστού (fluid flow shear stress: FFSS)
- ✓ η υδροστατική πίεση και η άμεση παραμόρφωση του κυττάρου
- ✓ η συχνότητα, το εύρος και η ταχύτητα, αυτών των παραγόντων

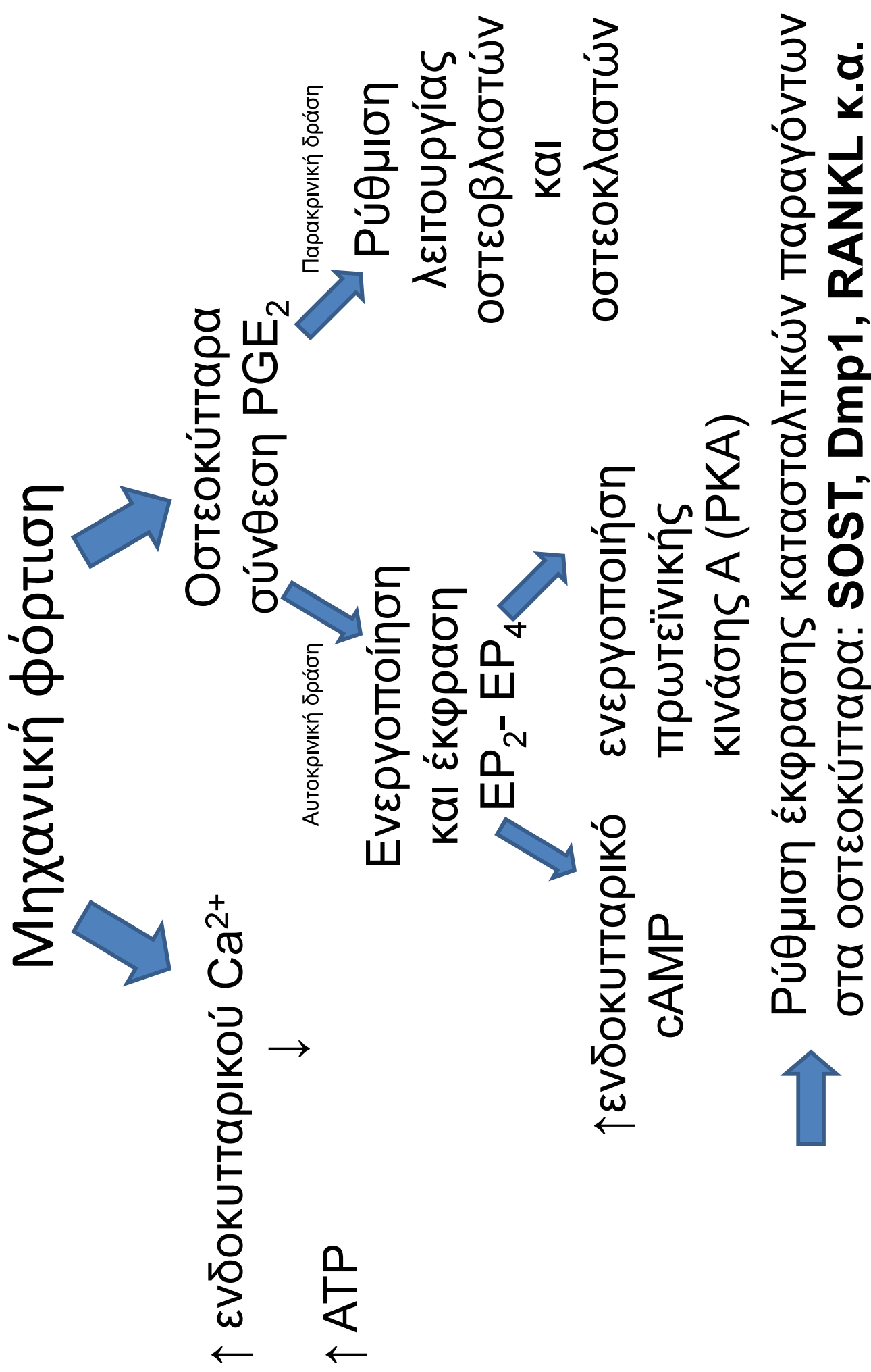
## Πώς το οστεοκύτταρο αντιλαμβάνεται αυτά τα ερεθίσματα;

ιντεγκρίνες, βλεφαρίδες, διάυλοι ασβεστίου και υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (GPCRs)

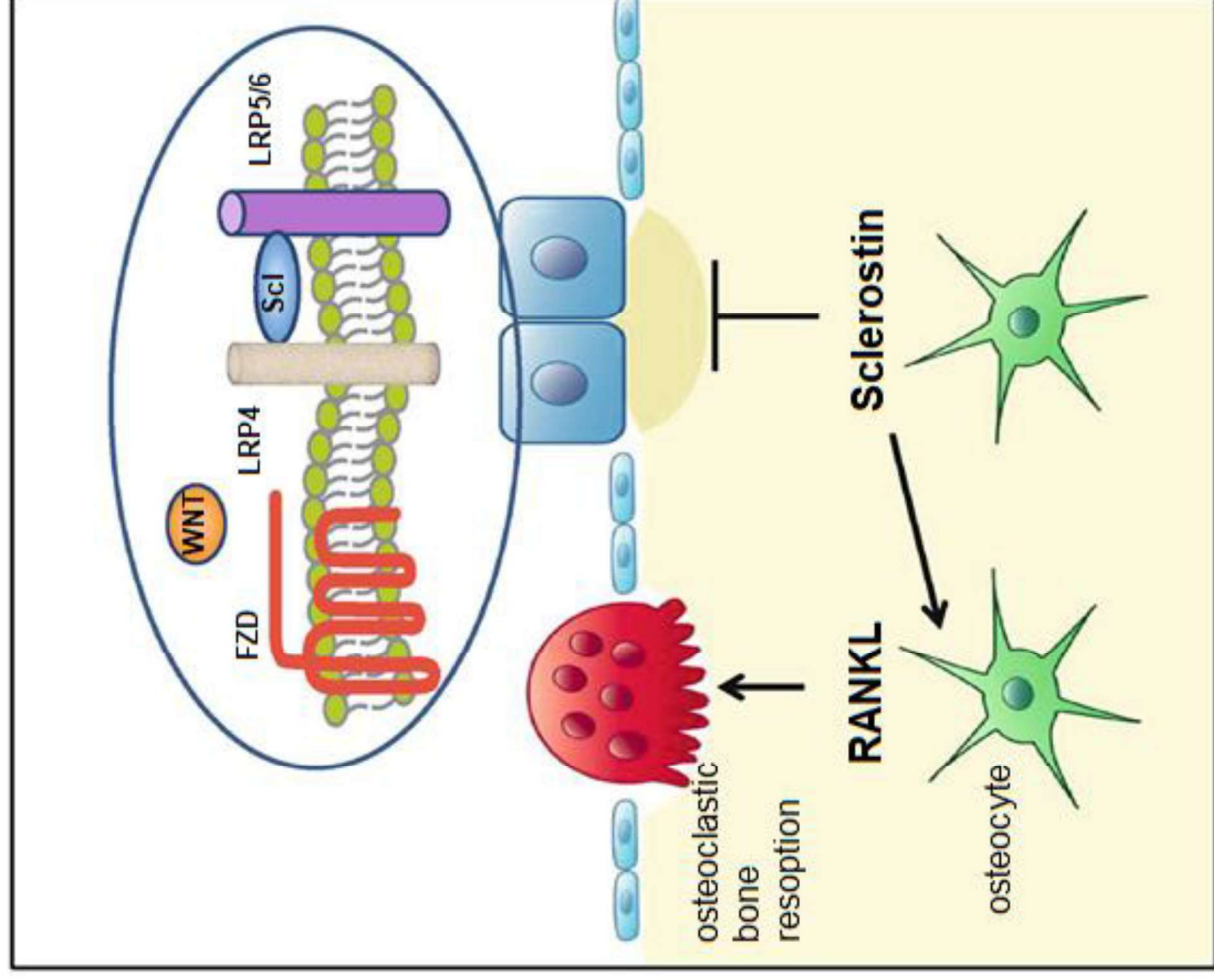
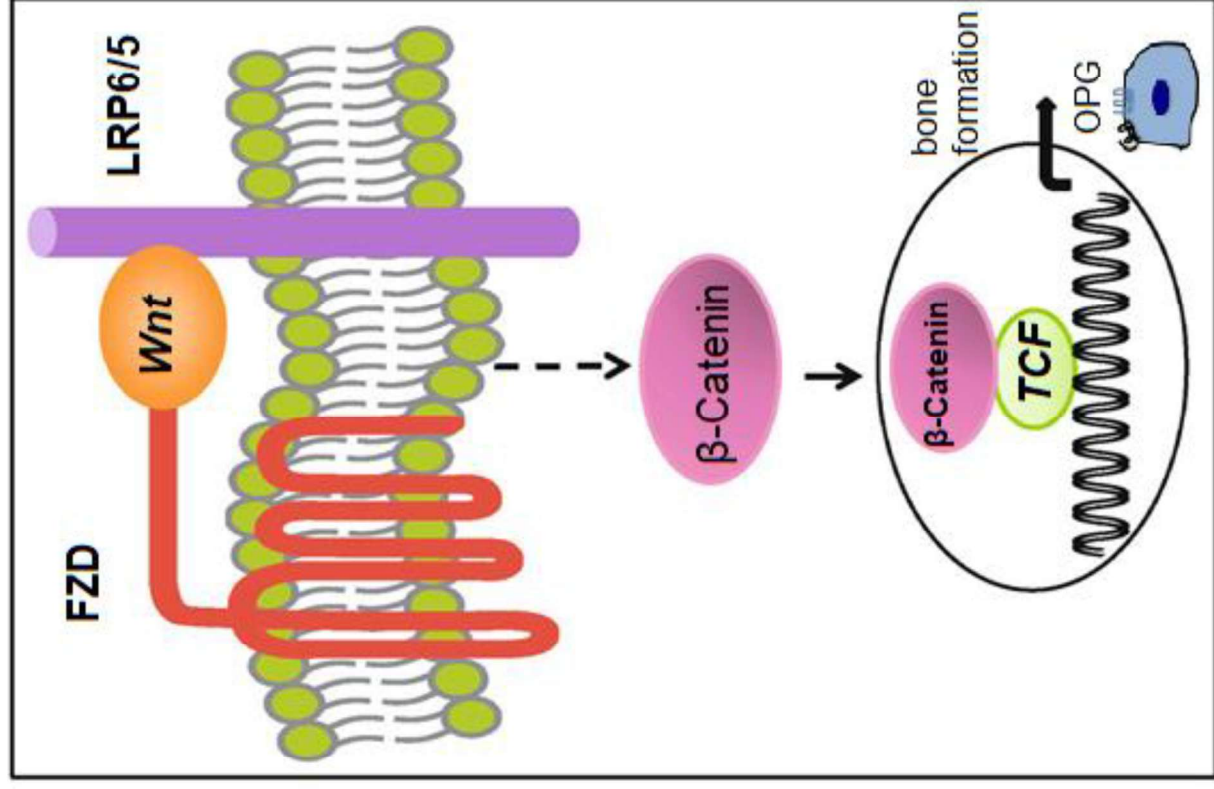
# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



**Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.**

- ✓ Σκληροστίνη (γονίδιο SOST)
- ✓ RANKL
- ✓ FGF23
- ✓ Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)
- ✓ Fos-like 1 (FOSL1)
- ✓ JunB protooncogen (JUNB1)
- ✓ Dmp1
- ✓ Phex
- ✓ Mepe
- ✓ Osteopontin

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση  
μηχανική φόρτιση

✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)

✓ RANKL

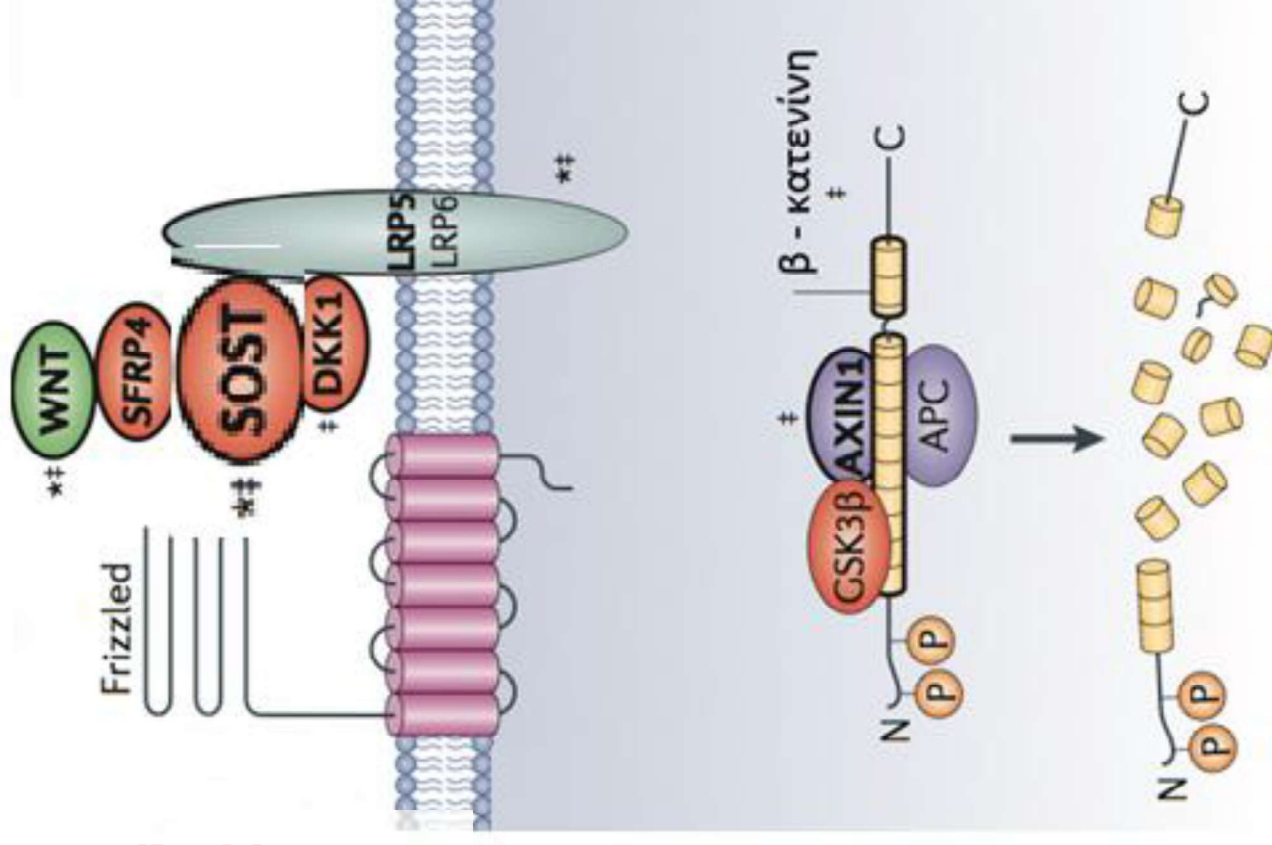
✓ FGF23

✓ Dmp1

✓ Phex

✓ Mepe

✓ Osteopontin



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροστίνη

✓ **RANKL**

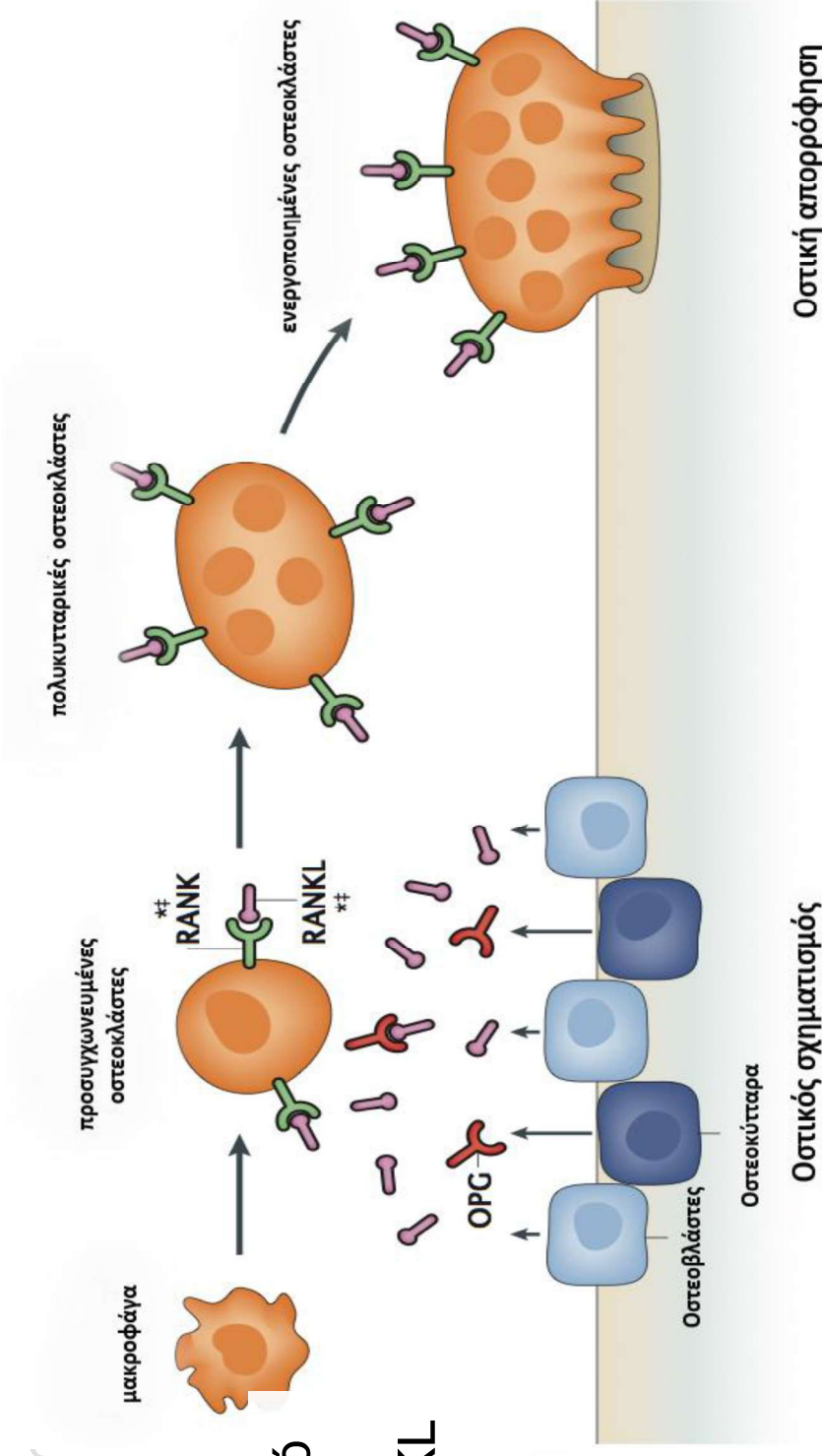
✓ FGF23

FFSS (πίεση υγρών από μηχανική φόρτιση)

→ Καταστέλει τον RANKL

Σε ελλειψη βαρύτητας

→ ↑ RANKL



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροστίνη (γονίδιο SOST)

✓ FGF23 αντικρουόμενες μελέτες

✓ για τη ρύθμιση του από μηχανικές δυνάμεις

✓ Dhan

FGF23 & PTH δεσμεύονται στον υποδοχέα FGFR1 και στον συνυποδοχέα Klotho στα νεφρά και στον παραθυρεοειδή → ρύθμιση ομοιοστασίας φωσφόρου

✓ Osteopontin

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροστίνη (γονίδιο SOST)

✓ RANKL

✓ FGF23

✓ Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)

✓ **Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)**

✓ JunB protooncogen (JUNB1)

✓ Τροποποιείται η έκφραση κατά τη φάση του οστικού σχηματισμού

✓ Phex

✓ Mepe

✓ Osteopontin

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

- ✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)
- ✓ RANKL
- ✓ FGF23
- ✓ Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)
- ✓ **FOSL1** (FOSL1)
- ✓ **JUNB**otooncogen (JUNB1)
- ✓ Dmp1
- ✓ Αυξάνεται η έκφραση τους 4 ώρες μετά τη μηχανική φόρτιση
- ✓ Mepe
- ✓ Osteopontin

## Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)

✓ RANKL

✓ FGF23

✓ Dmp1

✓ Phex

✓ Mepe

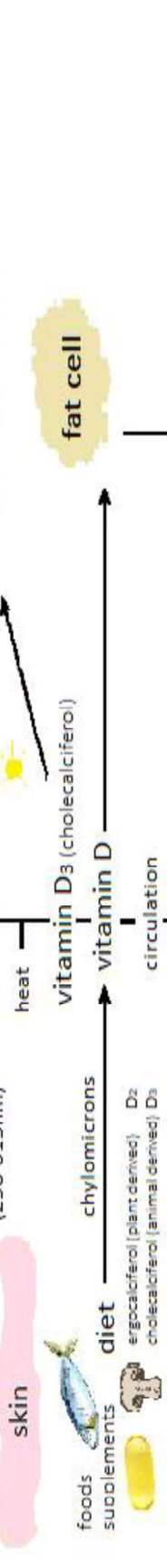
✓ Osteopontin

# Έλλειψη Βιταμίνης D

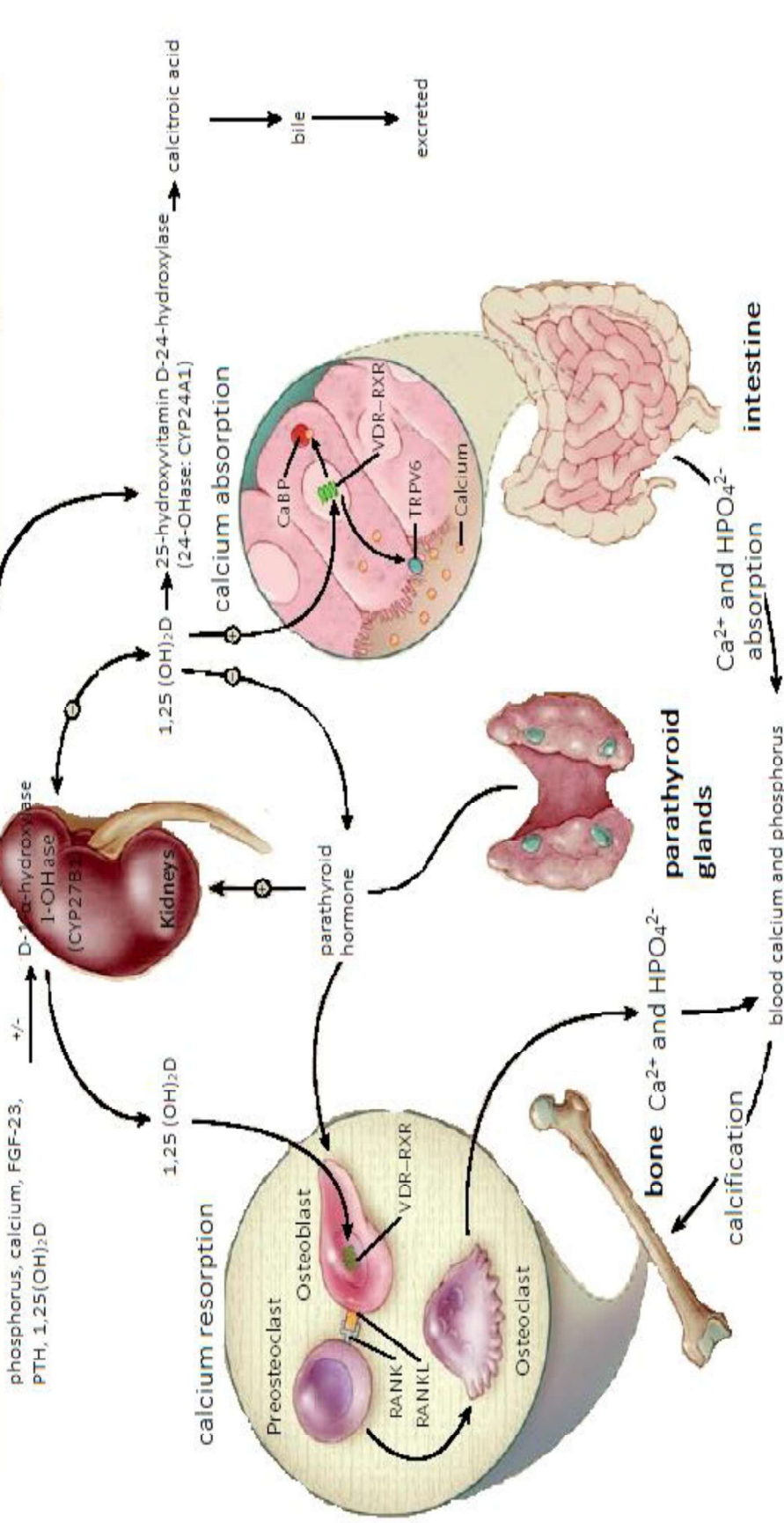
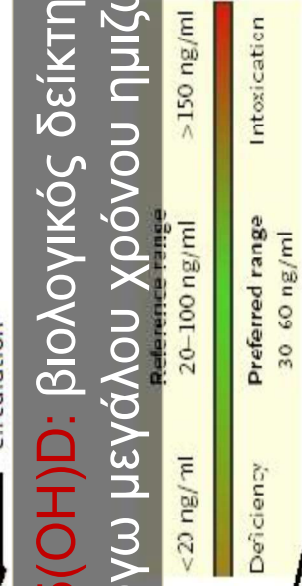
- Σοβαρή έλλειψη (12ng/mL):
  - **Ενήλικες:** οστεομαλακία, επιτάχυνση οστικής απώλειας, μυϊκή αδυναμία, αστάθεια, αυξημένος κίνδυνος πτώσης.
  - **Παιδιά:** ραχίτιδα και καθυστέρηση στην ανάπτυξη.
- Λιγότερο σοβαρή έλλειψη:
  - ↑PTH → οστική απορρόφηση, οστεοπόρωση, κάταγμα

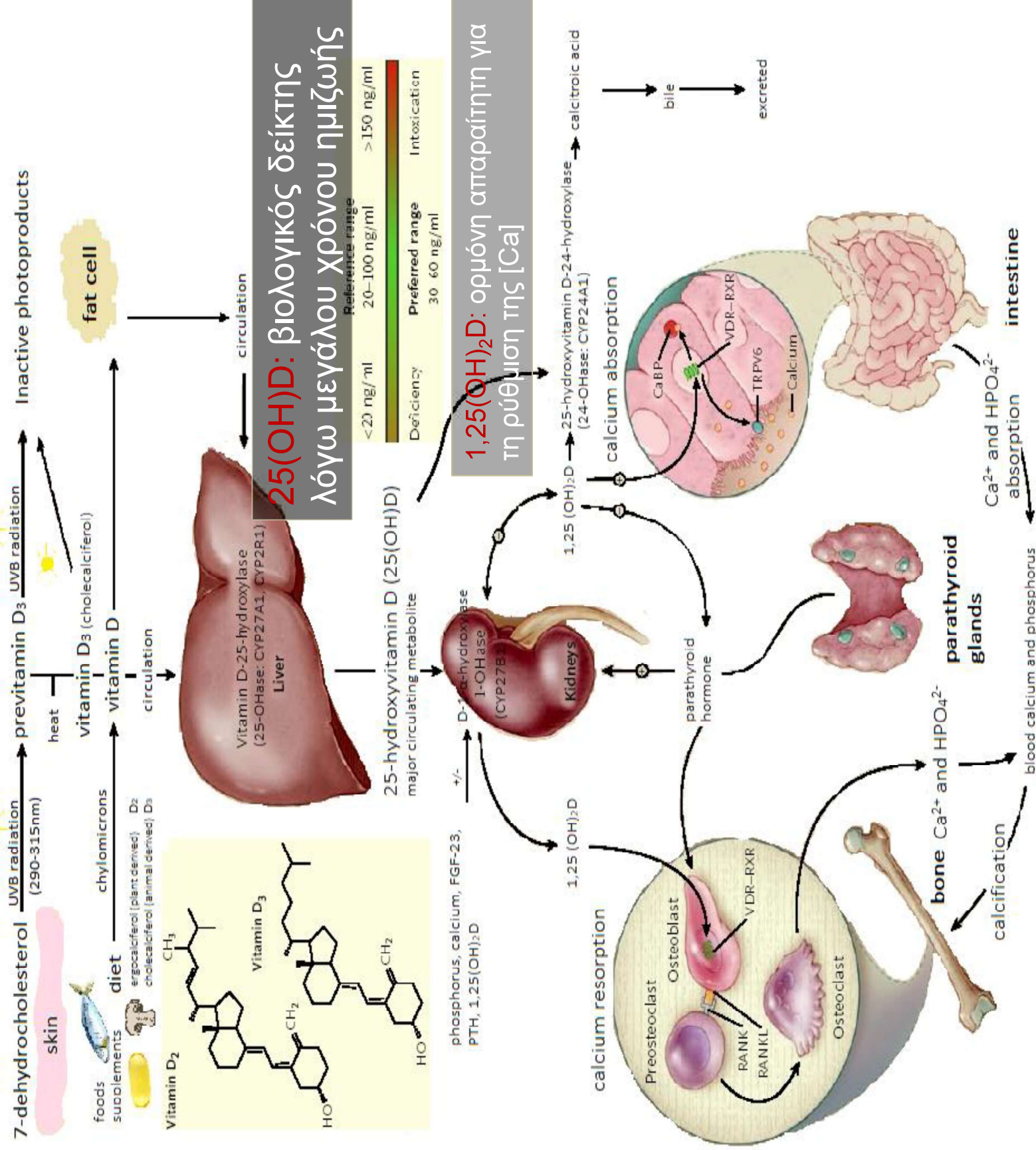


7-dehydrocholesterol  $\xrightarrow{\text{UVB radiation (290-315nm)}}$  previtamin D<sub>3</sub>  $\xrightarrow{\text{heat}}$  vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol)  $\xrightarrow{\text{circulation}}$  vitamin D  $\xrightarrow{\text{circulation}}$  25-hydroxyvitamin D (25(OH)D)  $\xrightarrow{\text{circulation}}$  1,25(OH)<sub>2</sub>D  $\xrightarrow{\text{circulation}}$  calcitriol acid  $\rightarrow$  excreted



**25(OH)D: βιολογικός δείκτης**  
**λόγω μεγάλου χρόνου ημιζωής**







# Καθορισμός φυσιολογικών ορίων

- **Institute of Medicine (2011):**

Καλύπτονται οι ανάγκες του 97.5% του πληθυσμού:

25(OH)D: 50 nmol/l (20 ng/mL)

- **Endocrine Society (2011):**

Έλλειψη: 25(OH)D <50 nmol/L (20 ng/mL)

Ανεπάρκεια: 25(OH)D 52.5 nmol/L (21 ng/mL) - 72.5 nmol/L (29ng/mL)

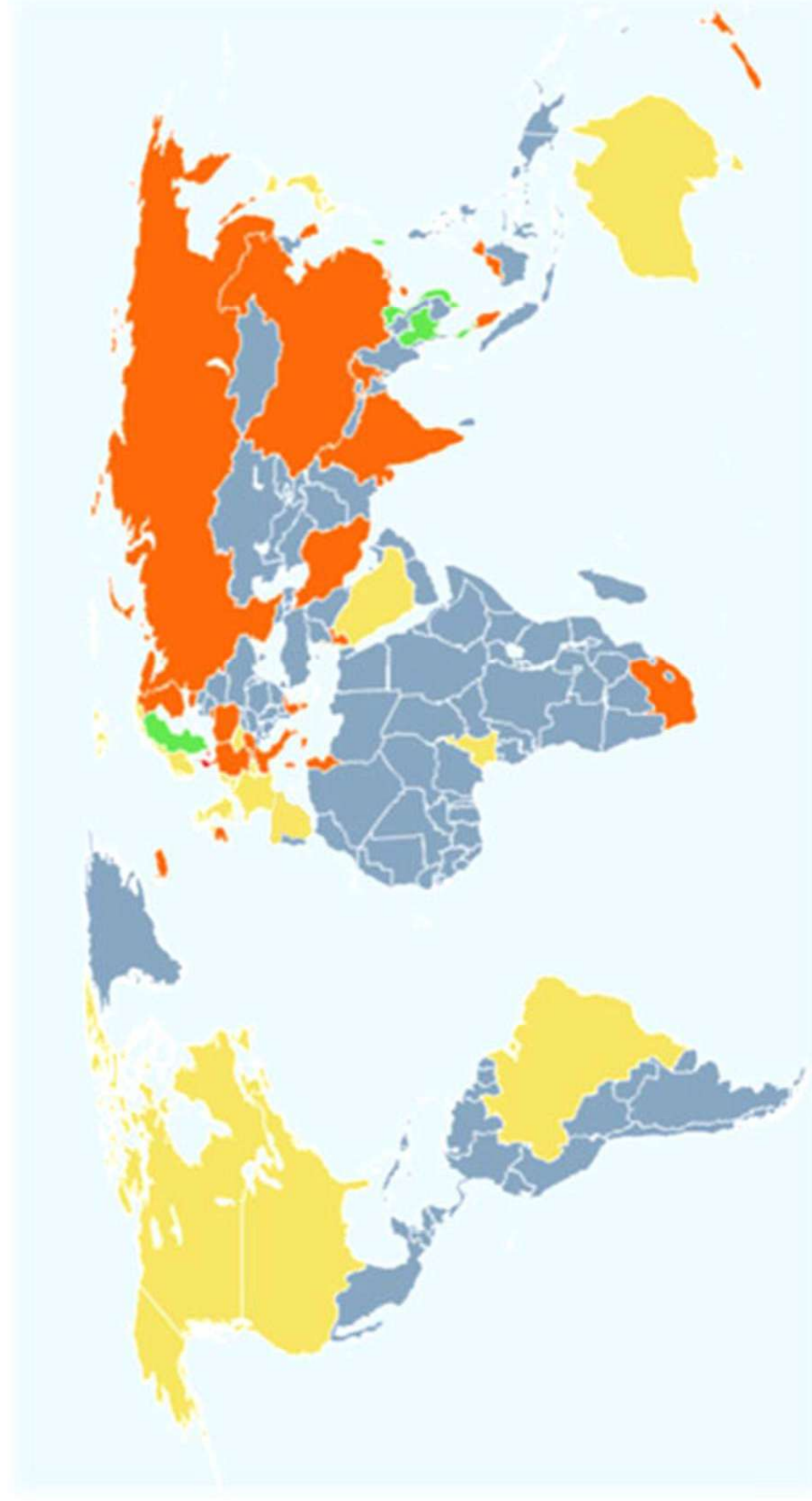
Βέλτιστή: 25(OH)D >72.5 nmol/L (≥30 ng/mL).

- **1st International Conference on Controversies in Vitamin D:**

Κίνδυνος για ραχίτιδα και οστεομαλακία: 25(OH)D < 12 ng/mL (<25 nmol/L)

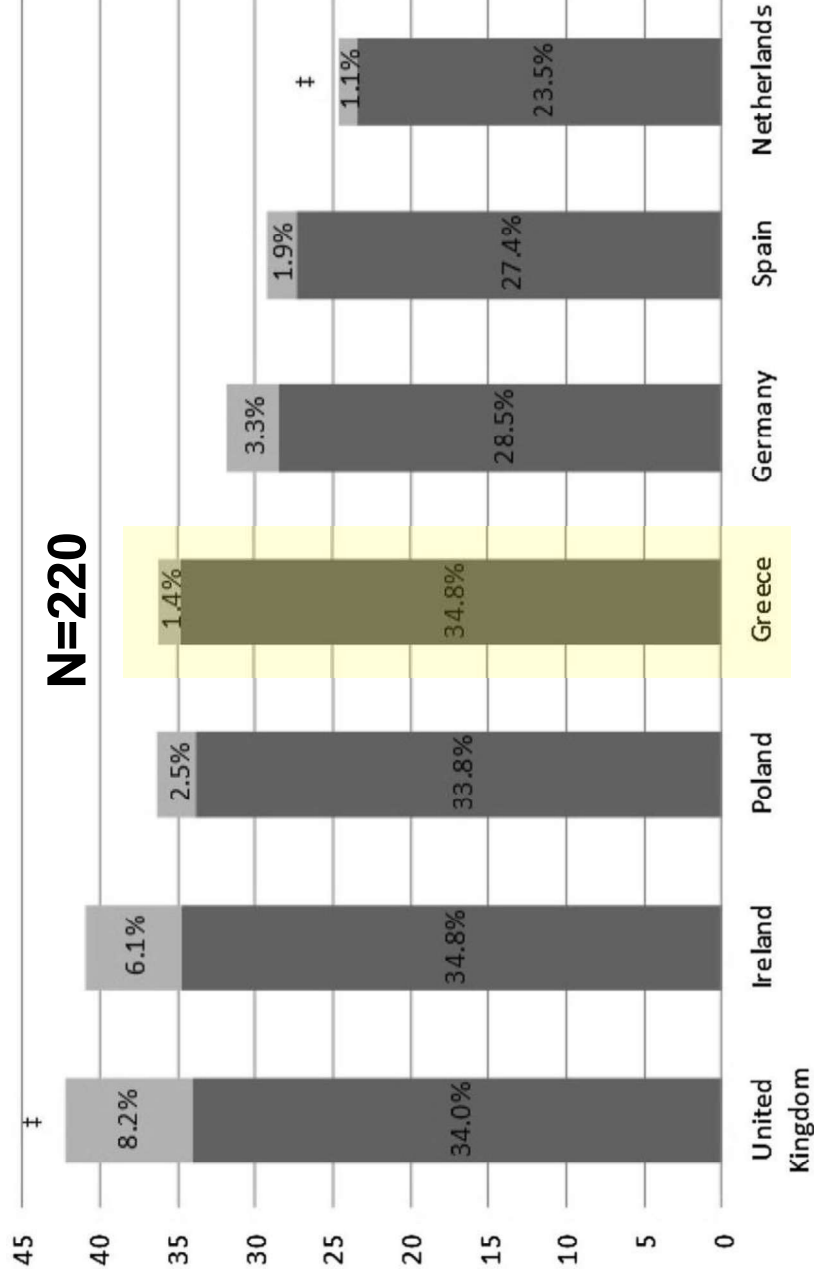
Επαρκή & ασφαλή επίπεδα για τη σκελετική υγεία για το γενικό πληθυσμό:  
25(OH)D: 20-50ng/mL (50-125nmol/L)

# Επίπεδα Βιταμίνης D



# Δεδομένα Βιταμίνης D στον Ελληνικό πληθυσμό

- Χαμηλά επίπεδα Βιταμίνης D για τον Ελληνικό πληθυσμό παρατηρούνται: σε ηλικιωμένους, παιδιά, εφήβους και ενήλικες κυρίως από αστικές περιοχές της Ελλάδας.



## Food4Me Study :

7 ευρωπαϊκές χώρες (N= 1075)

## 25(OH)D

Σοβαρή έλλειψη (<12ng/mL):  
3%

Έλλειψη(12-20ng/mL):  
30.6%

Paparetrou et al. *J. Bone Miner Metab* 2007  
Lapatsanis et al. *Calcif Tissue Int* 2005  
Pazaitou-Panayiotou K, et al  
*Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012  
Katriniaki et al. *Hormones* 2016  
Manios Y et al. *Eur J Nutr* 2018

# Γενετικοί Παράγοντες Από το DNA στην παραγωγή πρωτεΐνης

## Από το DNA στην παραγωγή πρωτεΐνης

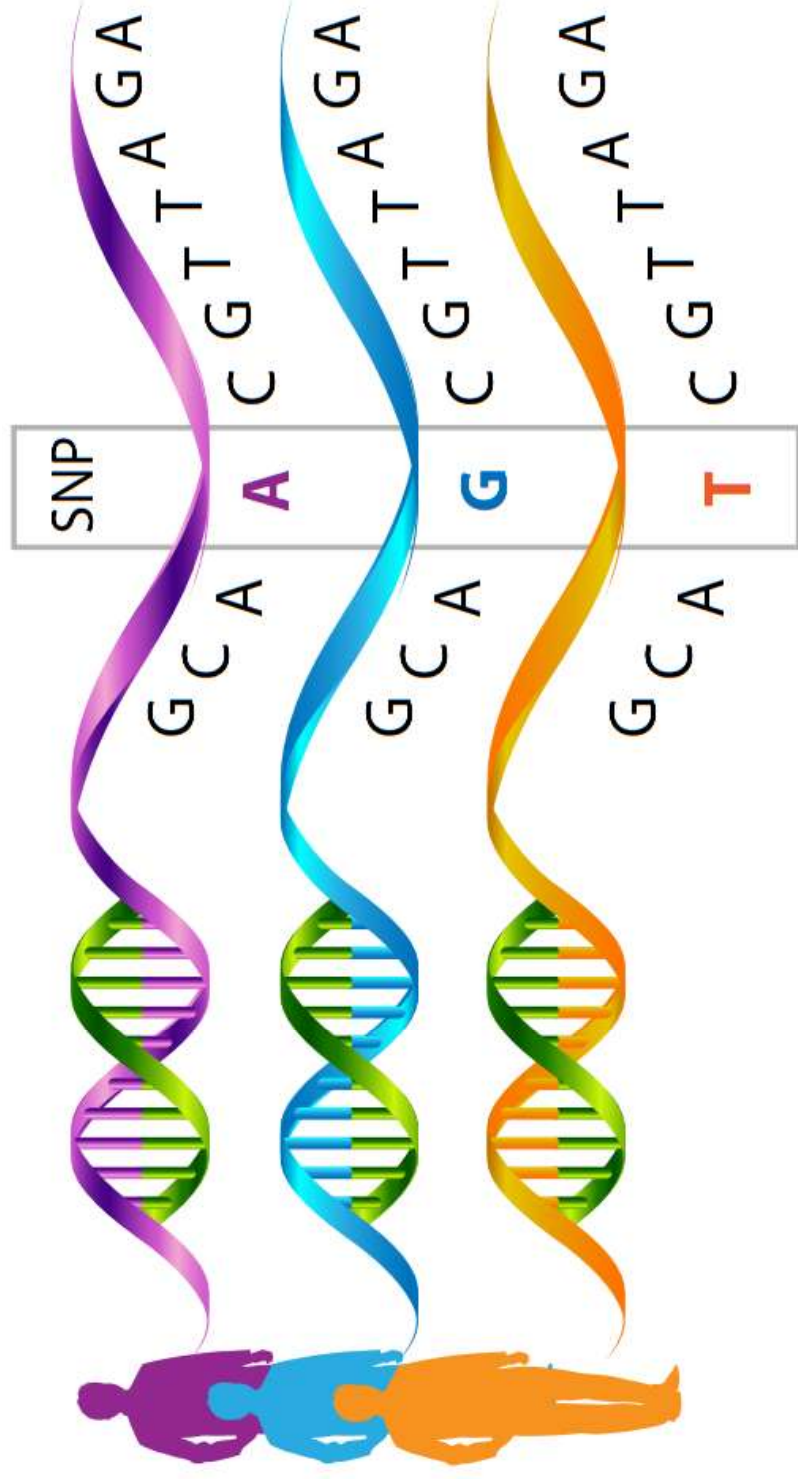
<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA&t=18s>

## Πολυμορφισμός και Μεταλλαγή

Οι γενετικές μεταλλάξεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα χωρίζονται σε 2 κύριες κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητα τους στον πληθυσμό και τα λειτουργικά αποτελέσματα που έχουν στο γονίδιο στόχο.

# Γενετικοί Παράγοντες Πολυμορφισμός και Μεταλλαγή

**A) Πολυμορφισμός      B) Μεταλλαγή.**



# Γενετικοί Παράγοντες Πολυμορφισμός και Μεταλλαγή

Οι γενετικές μεταλλάξεις στο ανθρώπινο γονιδίωμα χωρίζονται σε 2 κύριες κατηγορίες ανάλογα με τη συχνότητα τους στον πληθυσμό και τα λειτουργικά αποτελέσματα που έχουν στο γονίδιο στόχο.

**A) Πολυμορφισμός      B) Μεταλλαγή.**

# Γενετικοί Παράγοντες Πολυμορφισμός και Μεταλλαγή

## A) Πολυμορφισμός.

- **συμβαίνουν συχνά στο πληθυσμό (>1%)**
- Ο πιο κοινός τύπος πολυμορφισμού είναι ο πολυμορφισμός ενός μόνο νουκλεοτιδίου (**SNP**) στον οποίο ένα νουκλεοτίδιο στο DNA υποκαθίσταται από ένα άλλο, συμβαίνουν επίσης διαγραφές ή διπλασιασμοί.
- ήπιες δράσεις στη λειτουργία του γονιδίου
- **κοινές παθήσεις όπως η οστεοπόρωση, μπορούν να αποδοθούν στο συνδυασμό εκατοντάδων από αυτούς τους πολυμορφισμούς.**

# Γενετικοί Παράγοντες Πολυμορφισμός και Μεταλλαγή

## B) Μεταλλαγή.

- **ΣΠΑΝΙΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ** (πολύ μικρότερης συχνότητας <1%)
- τροποποιούν τη λειτουργία του γονιδίου
- **προκαλούν μονογονιδιακές μενδελιανές διαταραχές** οι οποίες κληρονομούνται στις οικογένειες με προβλέψιμο μοντέλο όπως:
  - ατελής οστεογένεση: COL1A1, COL1A2 και CRTAP, LEPRE, PPIB (σύμπλεγμα πρωτεϊνών για την προπυλ-3-υδροξυλίωση του κολλαγόνου)
  - σύνδρομα μενδελιανής οστεοπόρωσης: LRP5 (σύνδρομο οστεοπόρωσης-ψευδογλειώματος), CYP17 και ESR1 (σοβαρή οστεοπόρωση στους άνδρες/ ρόλος οιστρογόνων στην ρύθμιση της BMD στους άνδρες)
  - σύνδρομα υψηλής οστικής μάζας: LRP5, SOST (νόσος Van Buchem και σε εταιροζυγοτία → ↑ BMD σε φυσιολογικό πληθυσμό)
  - Οστεοπέτρωση (ελαττωματική λειτουργία ή διαταραχή στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών): TNFRSF11A (RANK), TNFSF11(RANKL)
  - νόσος Camurati-Engelman: TGFβ1( αυξάνονται τα επίπεδα της ενεργού μορφής του → ↑ οστικό μεταβολισμό).

# Ταυτοποίηση πολυμορφισμών

Ρύθμιση οστικής πυκνότητας και άλλων σχετικών με την οστεοπόρωση φαινοτύπων:

- πολυμορφισμούς σε πολλά γονίδια
- ο κάθε ένας έχει σχετικά μικρή έκφραση

Ταυτοποίηση πολυμορφισμών:

- ανάλυση σύνδεσης
- συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων
- μελέτες συσχέτισης σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS)
- μετααναλύσεις των GWAS μελετών.
- Τεχνολογίες “omics” (transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics)

# Ταυτοποίηση πολυμορφισμών

Ρύθμιση οστικής πυκνότητας και άλλων σχετικών με την οστεοπόρωση φαινοτύπων:

- πολυμορφισμούς σε πολλά γονίδια
- ο κάθε ένας έχει σχετικά μικρή έκφραση

Ταυτοποίηση πολυμορφισμών:

- **ανάλυση σύνδεσης**
- **συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων**

Μικρά σε μέγεθος και ανομοιογενή δείγματα περιορισμένος αριθμός πολυμορφισμών που μελετούνται  
→ Ευρήματα περιορισμένης ισχύος

- μελέτες συσχέτισης σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS)
- μετααναλύσεις των GWAS μελετών.
- Τεχνολογίες “omics” (transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics)

# Ταυτοποίηση πολυμορφισμών

Ρύθμιση οστικής πυκνότητας και άλλων σχετικών με την οστεοπόρωση φαινοτύπων:

- πολυμορφισμούς σε πολλά γονίδια
- ο κάθε ένας έχει σχετικά μικρή έκφραση

Ταυτοποίηση πολυμορφισμών:

- ανάλυση σύνδεσης
  - συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων
- μικρά σε μέγεθος και ανομοιογενή δείγματα περιορισμένος αριθμός πολυμορφισμών που μελετούνται  
→ Ευρήματα περιορισμένης ισχύος

– **μελέτες συσχέτισης σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS)**

– **μετααναλύσεις των GWAS μελετών.**

– Τεχνολογίες “omics” (transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics)

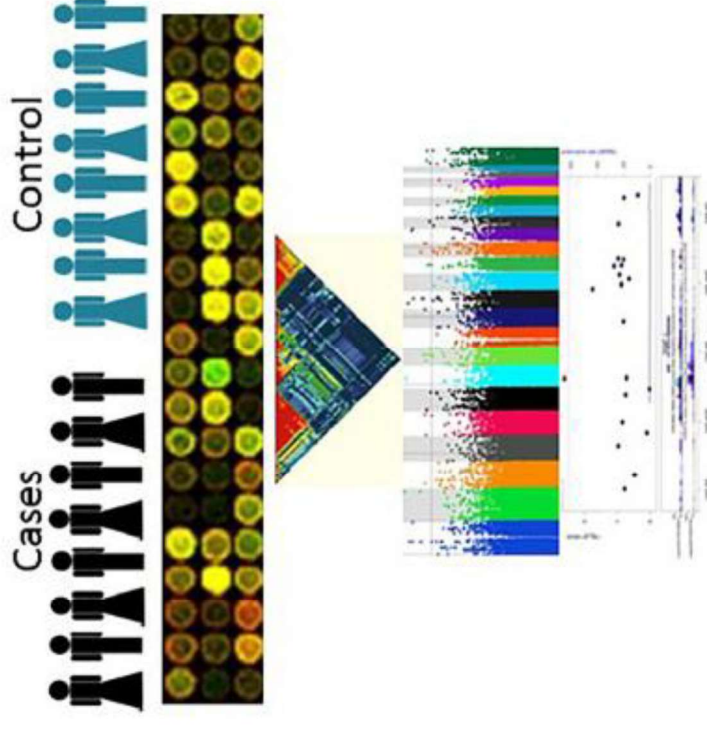
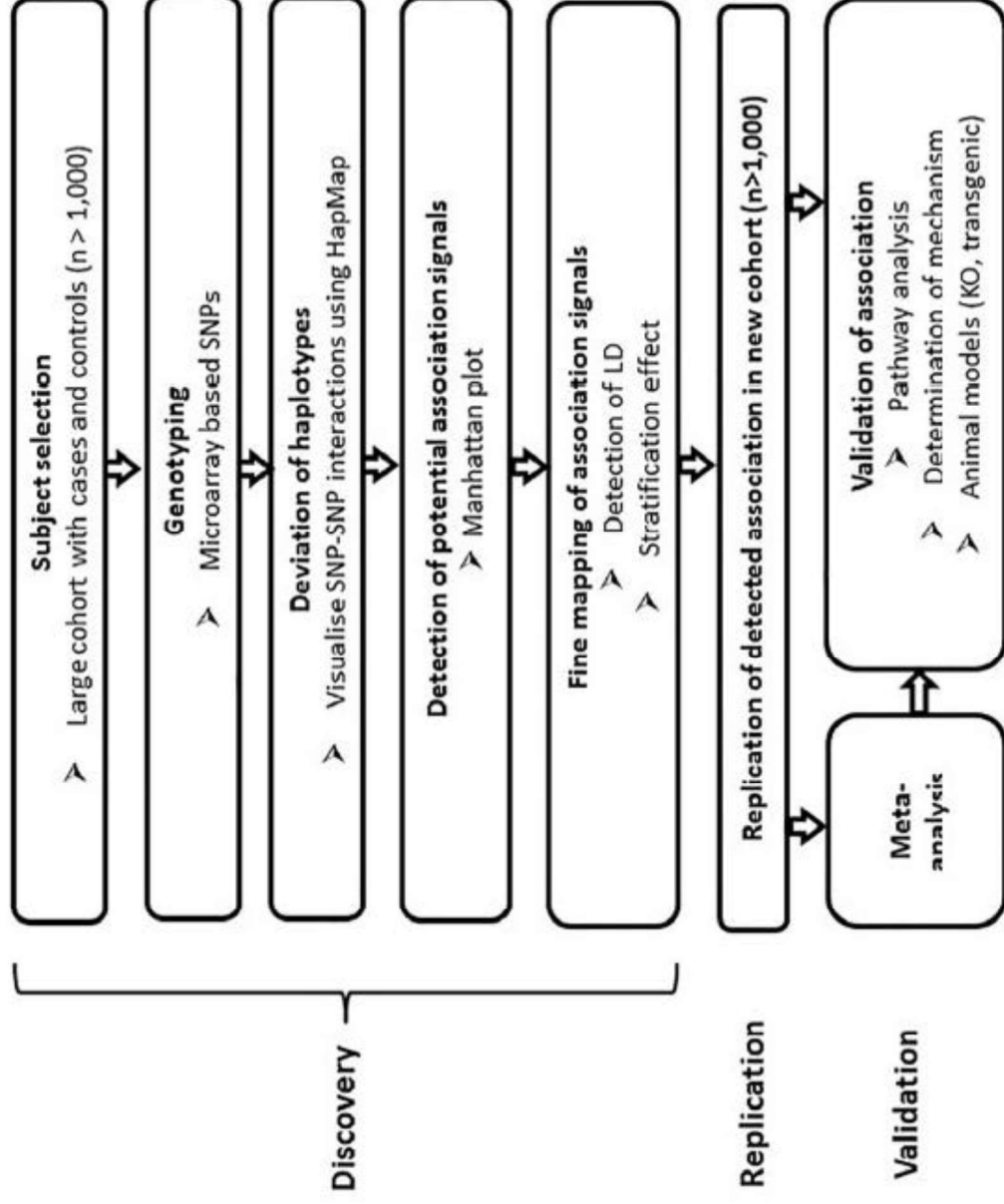
# Ταυτοποίηση πολυμορφισμών - GWAS

## GWAS

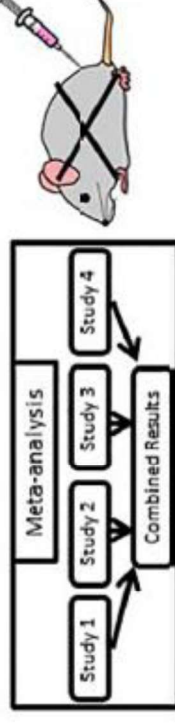
Μελέτες που χρησιμοποιούν «hypothesis – free» μέθοδο για τη διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ γενετικών παραλλαγών και χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενειών.

- Δυνατότητα διερεύνησης χιλιάδων πολυμορφικών θέσεων σε σύντομο χρονικό διάστημα.
- Ποσοτικοποίηση της γενετικής ποικιλομορφίας ενός πληθυσμού
- Συσχέτιση γενετικών δεικτών με συγκεκριμένους φαινοτύπους
- Έχουν ταυτοποιηθεί >500 γενετικοί τόποι
- Άγνωστη σε μεγάλο βαθμό: αιτιολογική και λειτουργική σχέση γενετικών τόπων και βιολογικοί και ρυθιστικοί μηχανισμοί

# Στάδια διεξαγωγής GWAS



Genotypes	AG	AT	Total
Case observed	45	55	100
Control observed	60	75	135
Totals	105	130	235



# Ταυτοποίηση πολυμορφισμών

Ρύθμιση οστικής πυκνότητας και άλλων σχετικών με την οστεοπόρωση φαινοτύπων:

- πολυμορφισμούς σε πολλά γονίδια
- ο κάθε ένας έχει σχετικά μικρή έκφραση

Ταυτοποίηση πολυμορφισμών:

- ανάλυση σύνδεσης
- συσχέτισης υποψηφίων γονιδίων
- μελέτες συσχέτισης σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS)
- μετααναλύσεις των GWAS μελετών.

μικρά σε μέγεθος και ανομοιογενή δείγματα  
περιορισμένος αριθμός πολυμορφισμών που  
μελετούνται → Ευρήματα περιορισμένης  
ισχύος

- **Τεχνολογίες “omics” (transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics)**

# Ταυτοποίηση πολυμορφισμών – “omics”

## Τεχνολογίες “omics”

“Ome”: Τα αντικείμενα ενός πεδίου σπουδών στη βιολογία, π.χ. genome, proteome ή metabolome.

### Transcriptomics

Η μελέτη του πλήρους συνόλου μεταγραφών RNA (συμπεριλαμβανομένων των αγγελιοφόρων, μεταφοράς, ριβοσωματικών και μη κωδικοποιητικών ρυθμιστικών RNA) που παράγεται από ένα κύτταρο ή ιστό υπό συγκεκριμένες συνθήκες.

### Epigenomics

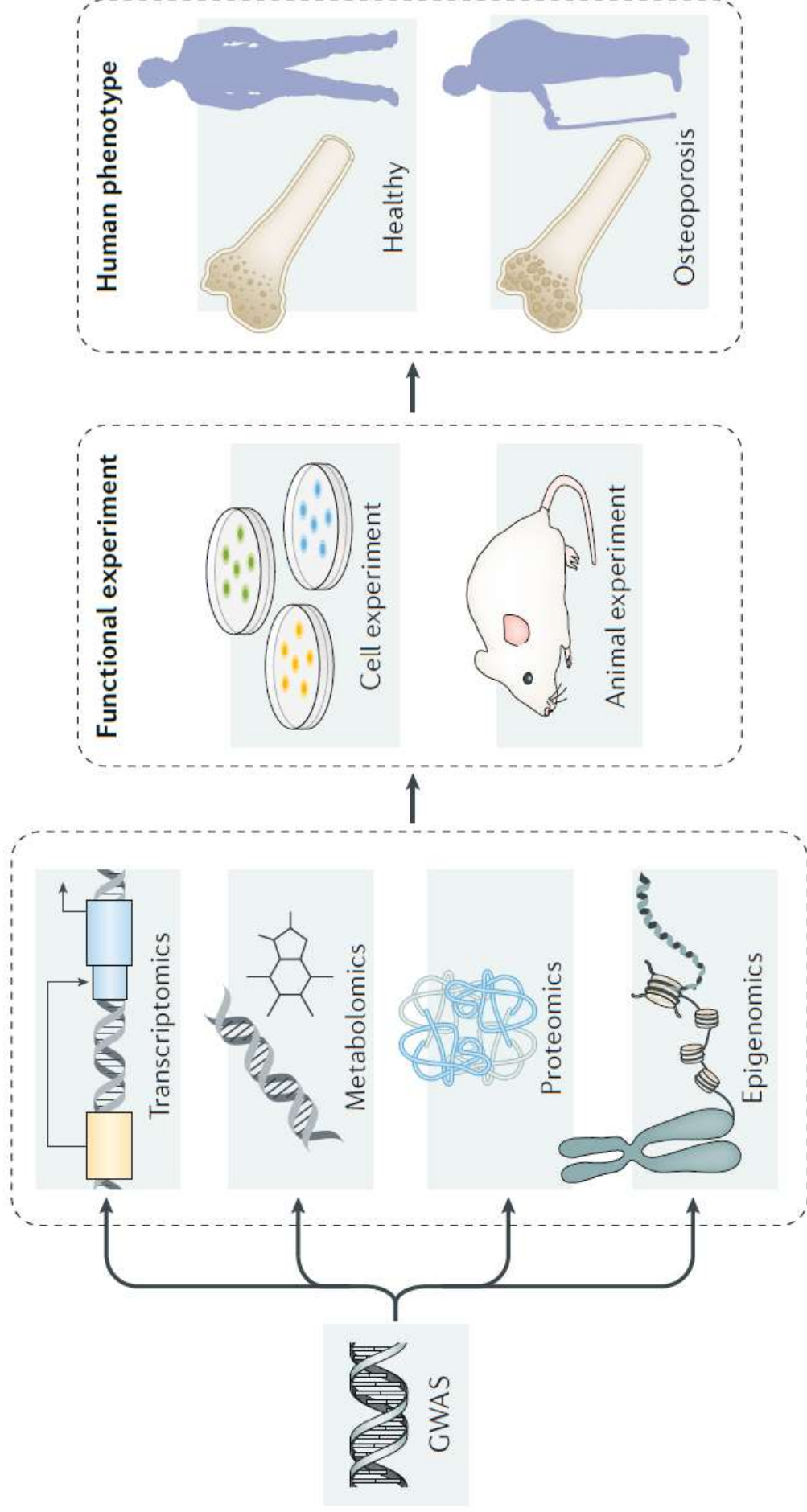
Η μελέτη των αναστρέψιμων τροποποιήσεων ευρέος γονιδιώματος των πρωτεϊνών που σχετίζονται με το DNA ή το DNA όπως η μεθυλίωση του DNA, η ακετυλίωση της ιστόνης και η οργάνωση της χρωματίνης.

### Proteomics

Η ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση ολόκληρου του πρωτεϊνικού συμπληρώματος ενός κυττάρου, ιστού ή οργανισμού υπό ένα συγκεκριμένο, καθορισμένο σύνολο συνθηκών.

### Metabolomics

Ένα πεδίο της επιστήμης της omics για τη συστηματική μέτρηση μικρών μορίων, κοινώς γνωστών ως μεταβολιτών, εντός κυττάρων, βιορευστών, ιστών ή οργανισμών.



## Genetic determinants of heel bone properties: genome-wide association meta-analysis and replication in the GEFOS/GENOMOS consortium

Alireza Moayyeri<sup>1,2,†</sup>, Yi-Hsiang Hsu<sup>3,4,†</sup>, David Karasik<sup>3,4,†</sup>, Karol Estrada<sup>5,6,7,8,9,†</sup>, Su-Mei Xiao<sup>10,11,†</sup>, Carrie Nielson<sup>14</sup>, Priya Srikanth<sup>14</sup>, Sylvie Giroux<sup>16</sup>, Scott G. Wilson<sup>2,17,18</sup>, Hou-Feng Zheng<sup>19</sup>, Albert V. Smith<sup>20,21</sup>, Stephen R. Pye<sup>22</sup>, Paul J. Leo<sup>24</sup>, Alexander Teumer<sup>25</sup>, Joo-Yeon Hwang<sup>26</sup>, Claes Ohlsson<sup>29</sup>, Fiona McGuigan<sup>30</sup>, Ryan L. Minster<sup>32</sup>, Caroline Hayward<sup>34</sup>, José M. Olmos<sup>35,36</sup>, Leo-Pekka Lyytikäinen<sup>37,38</sup>, Joshua R. Lewis<sup>17,18</sup>, Karin M.A. Swart<sup>40</sup>, Laura Masi<sup>43</sup>, Chris Oldmeadow<sup>45</sup>, Elizabeth G. Holliday<sup>45</sup>, Sulin Cheng<sup>46</sup>, Natasja M. van Schoor<sup>40</sup>, Nicholas C. Harvey<sup>47</sup>, Marcin Kruk<sup>48</sup>, Fabiola del Greco M<sup>49</sup>, Wilmar Igl<sup>50</sup>, Olivia Trummer<sup>52</sup>, Efi Grigoriou<sup>53</sup>, Robert Luben<sup>1</sup>, Ching-Ti Liu<sup>54</sup>, Yanhua Zhou<sup>54</sup>, Ling Oei<sup>5,6,9</sup>, Carolina Medina-Gomez<sup>5,6,9</sup>, Joseph Zmuda<sup>33</sup>, Greg Tranah<sup>55,56</sup>, Suzanne J. Brown<sup>18</sup>, Frances M. Williams<sup>2</sup>, Nicole Soranzo<sup>57</sup>, Johanna Jakobsdottir<sup>20</sup>, Kristin Siggeirsdottir<sup>20,21</sup>, Kate L. Holliday<sup>22</sup>, Anke Hannemann<sup>26</sup>, Min Jin Go<sup>28</sup>,

Η συγκεκριμένη μελέτη αφορά την ταυτοποίηση νέων γενετικών δεικτών που συσχετίζονται με τις παραμέτρους των υπερήχων BUA, SOS και SI και προέκυψαν από τη συνεργασία μας με τη σύμπραξη GEFOS/ GENOMOS

# GEFOS/GENOMOS Consortium Studies

...στα πλαίσια της οποίας έγινε ανάλυση σάρωσης γονιδιόματος και από συνολικό δείγμα 50.000 ατόμων προέκυψαν...

GWAS discovery		<i>In silico</i> replication		<i>De novo</i> replication	
EPIC	UK	AOGC	Australia/UK	AUSTRIOS-B	Austria
FHS	USA	B-PROOF	Netherlands	CABRIO-C	Spain
HKOS	China	HABC	USA	CAIFOS	Australia
NSPHS06	Sweden	MICROS	Italy	CALEX-FAM	Finland
RSI	Netherlands	MrOS-USA	USA	EMAS	Europe
SHIP	Germany	SOF	USA	EPICNOR	UK
SHIP-TREND	Germany	YFS	Finland	EPOLOS	Poland
TWINSUK1	UK	HCS-AUS	Australia	FLOS	Italy
TWINSUK23	UK			GEOS	Canada
H2SS	Korea			LASA	Netherlands
AGES	Iceland			MrOS-SWE	Sweden
CroatiaKorcula	Croatia			OPRA	Sweden
CroatiaSplit	Croatia			OSTEOSII	Greece
				PEAK25	Sweden
				SWS	UK

N= 50.000

13 discovery cohorts

15 SNPs BUA SOS

# Αποτελέσματα GWAS μετα-ανάλυσης

Locus	SNP	Closest gene	Genetic function	Discovery $P$ -values <sup>b</sup>			Replication $P$ -values <sup>b</sup>			Combined $P$ -values <sup>b</sup>								
				BUA	VOS	DXA	BUA	VOS	DXA	BUA	VOS	DXA						
Combined $P < 5 \times 10^{-8}$																		
				9 cohorts, 14 258 participants									21 cohorts, 35 082 participants			30 cohorts, 49 335 participants		
2p16.2	rs11898505	<i>SPTBN1</i>	Intronic, regulatory region	7.78 × 10 <sup>-8</sup>	2.92 × 10 <sup>-8</sup>	7.68 × 10 <sup>-1</sup>	6.66 × 10 <sup>-12</sup>	1.10 × 10 <sup>-4</sup>	9.63 × 10 <sup>-2</sup>	4.24 × 10 <sup>-13</sup>	6.25 × 10 <sup>-6</sup>	2.65 × 10 <sup>-1</sup>						
6q22.33	rs7741021	<i>RSPO3</i>	Intronic, regulatory region	8.52 × 10 <sup>-7</sup>	1.72 × 10 <sup>-7</sup>	7.69 × 10 <sup>-6</sup>	1.19 × 10 <sup>-18</sup>	2.54 × 10 <sup>-21</sup>	1.49 × 10 <sup>-3</sup>	9.26 × 10 <sup>-21</sup>	9.58 × 10 <sup>-20</sup>	4.11 × 10 <sup>-8</sup>						
6q25.1	rs4869739	<i>CCDC170</i>	Intronic	5.25 × 10 <sup>-10</sup>	4.75 × 10 <sup>-11</sup>	7.73 × 10 <sup>-10</sup>	1.02 × 10 <sup>-3</sup>	3.92 × 10 <sup>-8</sup>	3.82 × 10 <sup>-1</sup>	1.93 × 10 <sup>-9</sup>	2.64 × 10 <sup>-18</sup>	1.21 × 10 <sup>-2</sup>						
6q25.1	rs3020331 <sup>c</sup>	<i>ESR1</i>	Intronic	1.27 × 10 <sup>-2</sup>	7.94 × 10 <sup>-6</sup>	2.01 × 10 <sup>-4</sup>	3.04 × 10 <sup>-10</sup>	3.79 × 10 <sup>-17</sup>	1.95 × 10 <sup>-1</sup>	2.91 × 10 <sup>-9</sup>	6.64 × 10 <sup>-15</sup>	1.26 × 10 <sup>-3</sup>						
6q25.1	rs2982552	<i>ESR1</i>	Intronic, regulatory region	2.87 × 10 <sup>-2</sup>	3.31 × 10 <sup>-6</sup>	3.83 × 10 <sup>-4</sup>	6.16 × 10 <sup>-17</sup>	1.14 × 10 <sup>-18</sup>	1.00 × 10 <sup>-1</sup>	1.70 × 10 <sup>-10</sup>	7.32 × 10 <sup>-16</sup>	1.21 × 10 <sup>-4</sup>						
7q31.31	rs2908007	<i>WNT16</i>	Upstream	8.59 × 10 <sup>-21</sup>	5.02 × 10 <sup>-23</sup>	4.31 × 10 <sup>-11</sup>	1.31 × 10 <sup>-22</sup>	2.06 × 10 <sup>-30</sup>	3.47 × 10 <sup>-2</sup>	4.32 × 10 <sup>-35</sup>	1.62 × 10 <sup>-59</sup>	1.34 × 10 <sup>-9</sup>						
10q21.1	rs7902708	<i>MBL2/DKK1</i>	Intronic	8.23 × 10 <sup>-3</sup>	1.46 × 10 <sup>-7</sup>	9.51 × 10 <sup>-1</sup>	1.02 × 10 <sup>-8</sup>	6.99 × 10 <sup>-9</sup>	2.60 × 10 <sup>-3</sup>	1.30 × 10 <sup>-8</sup>	5.29 × 10 <sup>-15</sup>	2.47 × 10 <sup>-1</sup>						
11q14.2	rs597319	<i>TMEM135</i>	Intronic	2.62 × 10 <sup>-4</sup>	1.18 × 10 <sup>-8</sup>	5.05 × 10 <sup>-3</sup>	2.01 × 10 <sup>-12</sup>	2.70 × 10 <sup>-17</sup>	2.20 × 10 <sup>-2</sup>	8.23 × 10 <sup>-14</sup>	4.86 × 10 <sup>-26</sup>	3.05 × 10 <sup>-4</sup>						
19q13.11	rs10416265	<i>GPATCH1</i>	Non-synonymous coding	8.30 × 10 <sup>-7</sup>	2.99 × 10 <sup>-8</sup>	1.15 × 10 <sup>-1</sup>	5.84 × 10 <sup>-8</sup>	2.92 × 10 <sup>-5</sup>	3.45 × 10 <sup>-1</sup>	2.37 × 10 <sup>-13</sup>	4.08 × 10 <sup>-12</sup>	6.72 × 10 <sup>-2</sup>						
Combined $P \geq 5 \times 10^{-8}$																		
				9 cohorts, 14 258 participants									21 cohorts, 35 082 participants			30 cohorts, 49 335 participants		
5p13.3	rs9292469	<i>NPR3</i>	Upstream	3.09 × 10 <sup>-6</sup>	6.01 × 10 <sup>-3</sup>	9.27 × 10 <sup>-1</sup>	5.95 × 10 <sup>-1</sup>	1.69 × 10 <sup>-1</sup>	9.96 × 10 <sup>-1</sup>	1.43 × 10 <sup>-1</sup>	6.12 × 10 <sup>-1</sup>	9.42 × 10 <sup>-1</sup>						
7p15.2	rs11520772	<i>TAX1BP1</i>	Intronic	9.71 × 10 <sup>-7</sup>	4.84 × 10 <sup>-4</sup>	6.24 × 10 <sup>-1</sup>	8.43 × 10 <sup>-2</sup>	1.32 × 10 <sup>-1</sup>	5.48 × 10 <sup>-1</sup>	2.86 × 10 <sup>-4</sup>	7.07 × 10 <sup>-3</sup>	8.79 × 10 <sup>-1</sup>						
7p14.1	rs6974574 <sup>c</sup>	<i>EPDR1</i>	Upstream	5.81 × 10 <sup>-3</sup>	1.34 × 10 <sup>-5</sup>	2.56 × 10 <sup>-4</sup>	2.51 × 10 <sup>-4</sup>	4.84 × 10 <sup>-3</sup>	7.31 × 10 <sup>-1</sup>	8.25 × 10 <sup>-5</sup>	3.89 × 10 <sup>-5</sup>	9.25 × 10 <sup>-3</sup>						
7q11.23	rs38664	<i>UPK3B</i>	Intronic	9.10 × 10 <sup>-4</sup>	1.52 × 10 <sup>-6</sup>	6.60 × 10 <sup>-1</sup>	4.39 × 10 <sup>-2</sup>	1.58 × 10 <sup>-2</sup>	5.35 × 10 <sup>-1</sup>	3.25 × 10 <sup>-4</sup>	1.02 × 10 <sup>-7</sup>	8.79 × 10 <sup>-1</sup>						
13q12.3	rs3000634	<i>USPL1</i>	Upstream	2.10 × 10 <sup>-5</sup>	1.27 × 10 <sup>-7</sup>	2.18 × 10 <sup>-1</sup>	6.80 × 10 <sup>-3</sup>	1.91 × 10 <sup>-1</sup>	5.38 × 10 <sup>-1</sup>	8.12 × 10 <sup>-1</sup>	8.00 × 10 <sup>-2</sup>	1.70 × 10 <sup>-1</sup>						
13q14.11	rs9533090	<i>AKAP11</i>	Upstream	3.78 × 10 <sup>-2</sup>	5.04 × 10 <sup>-3</sup>	5.05 × 10 <sup>-10</sup>	7.60 × 10 <sup>-3</sup>	2.44 × 10 <sup>-4</sup>	6.44 × 10 <sup>-1</sup>	1.02 × 10 <sup>-3</sup>	1.40 × 10 <sup>-3</sup>	6.97 × 10 <sup>-3</sup>						
16q24.1	rs7188801	<i>FOXL1</i>	Upstream	3.32 × 10 <sup>-4</sup>	3.09 × 10 <sup>-6</sup>	2.16 × 10 <sup>-2</sup>	3.91 × 10 <sup>-1</sup>	1.66 × 10 <sup>-2</sup>	5.48 × 10 <sup>-1</sup>	9.70 × 10 <sup>-3</sup>	7.62 × 10 <sup>-6</sup>	2.90 × 10 <sup>-2</sup>						

# Αποτελέσματα GWAS μετα-ανάλυσης

Locus	SNP	Closest gene	Combined <i>P</i> -values <sup>b</sup>		DXA
			BUA	VOS	
<b>Combined <math>P &lt; 5 \times 10^{-8}</math></b>					
2p16.2	rs11898505	<i>SPTBN1</i>	$4.24 \times 10^{-13}$	30 cohorts, 49 335 participants $6.25 \times 10^{-6}$	2.65 × 10 <sup>-1</sup>
6q22.33	rs7741021	<i>RSPO3</i>	$9.26 \times 10^{-21}$	$9.58 \times 10^{-20}$	<b>4.11 × 10<sup>-8</sup></b>
6q25.1	rs4869739	<i>CCDC170</i>	$1.93 \times 10^{-9}$	$2.64 \times 10^{-18}$	1.21 × 10 <sup>-2</sup>
6q25.1	rs3020331 <sup>c</sup>	<i>ESR1</i>	$2.91 \times 10^{-9}$	$6.64 \times 10^{-15}$	1.26 × 10 <sup>-3</sup>
6q25.1	rs2982552	<i>ESR1</i>	$1.70 \times 10^{-10}$	$7.32 \times 10^{-16}$	1.21 × 10 <sup>-4</sup>
7q31.31	rs2908007	<i>WNT16</i>	$4.32 \times 10^{-35}$	$1.62 \times 10^{-59}$	<b>1.34 × 10<sup>-9</sup></b>
10q21.1	rs7902708	<i>MBL2/DKK1</i>	$1.30 \times 10^{-8}$	$5.29 \times 10^{-15}$	2.47 × 10 <sup>-1</sup>
11q14.2	rs597319	<i>TMEM135</i>	$8.23 \times 10^{-14}$	$4.86 \times 10^{-26}$	<b>3.05 × 10<sup>-4</sup></b>
19q13.11	rs10416265	<i>GPATCH1</i>	$2.37 \times 10^{-13}$	$4.08 \times 10^{-12}$	<b>6.72 × 10<sup>-2</sup></b>
<b>Combined <math>P \geq 5 \times 10^{-8}</math></b>					
5p13.3	rs9292469	<i>NPR3</i>	$1.43 \times 10^{-1}$	30 cohorts, 49 335 participants $6.12 \times 10^{-1}$	9.42 × 10 <sup>-1</sup>
7p15.2	rs11520772	<i>TAX1BP1</i>	$2.86 \times 10^{-4}$	$7.07 \times 10^{-3}$	8.79 × 10 <sup>-1</sup>
7p14.1	rs6974574 <sup>c</sup>	<i>EPDR1</i>	$8.25 \times 10^{-5}$	$3.89 \times 10^{-5}$	9.25 × 10 <sup>-5</sup>
7q11.23	rs38664	<i>UPK3B</i>	$3.25 \times 10^{-4}$	$1.02 \times 10^{-7}$	8.79 × 10 <sup>-1</sup>
13q12.3	rs3000634	<i>USPL1</i>	$8.12 \times 10^{-1}$	$8.00 \times 10^{-2}$	1.70 × 10 <sup>-1</sup>
13q14.11	rs9533090	<i>AKAP11</i>	$1.02 \times 10^{-3}$	$1.40 \times 10^{-5}$	6.97 × 10 <sup>-3</sup>
16q24.1	rs7188801	<i>FOXL1</i>	$9.70 \times 10^{-3}$	$7.62 \times 10^{-6}$	2.90 × 10 <sup>-2</sup>

<sup>a</sup> LocusZoom plot showing the -log<sub>10</sub>(*P*-value) for each SNP. The y-axis represents the -log<sub>10</sub>(*P*-value) and the x-axis represents the genomic position in Mb. The lead SNP is highlighted in red. <sup>b</sup> *P*-values for the lead SNP in each locus. <sup>c</sup> SNPs that are also associated with osteoporosis in the VOS meta-analysis.



## HHS Public Access

Author manuscript

*Nat Genet.* Author manuscript; available in PMC 2019 June 30.

Published in final edited form as:

*Nat Genet.* 2019 February ; 51(2): 258–266. doi:10.1038/s41588-018-0302-x.

## An atlas of genetic influences on osteoporosis in humans and mice

*A full list of authors and affiliations appears at the end of the article.*

# These authors contributed equally to this work.

Αυτή είναι μια άλλη μεγάλη GWAS μελέτη για την οστική πυκνότητα στην φτέρνα όπου μαζί με την GEFOS αποτελούν τις 2 μεγαλύτερες συλλογές δειγμάτων GWAS που υπάρχουν.

## UK Biobank

- eBMD GWAS (N= 426,000)
- 1103 signals in 515 eBMD genetic loci (301 novel)
- 20.3% eBMD variance
- 13 fracture loci
- Mapping SNPs to osteocyte-signature genes

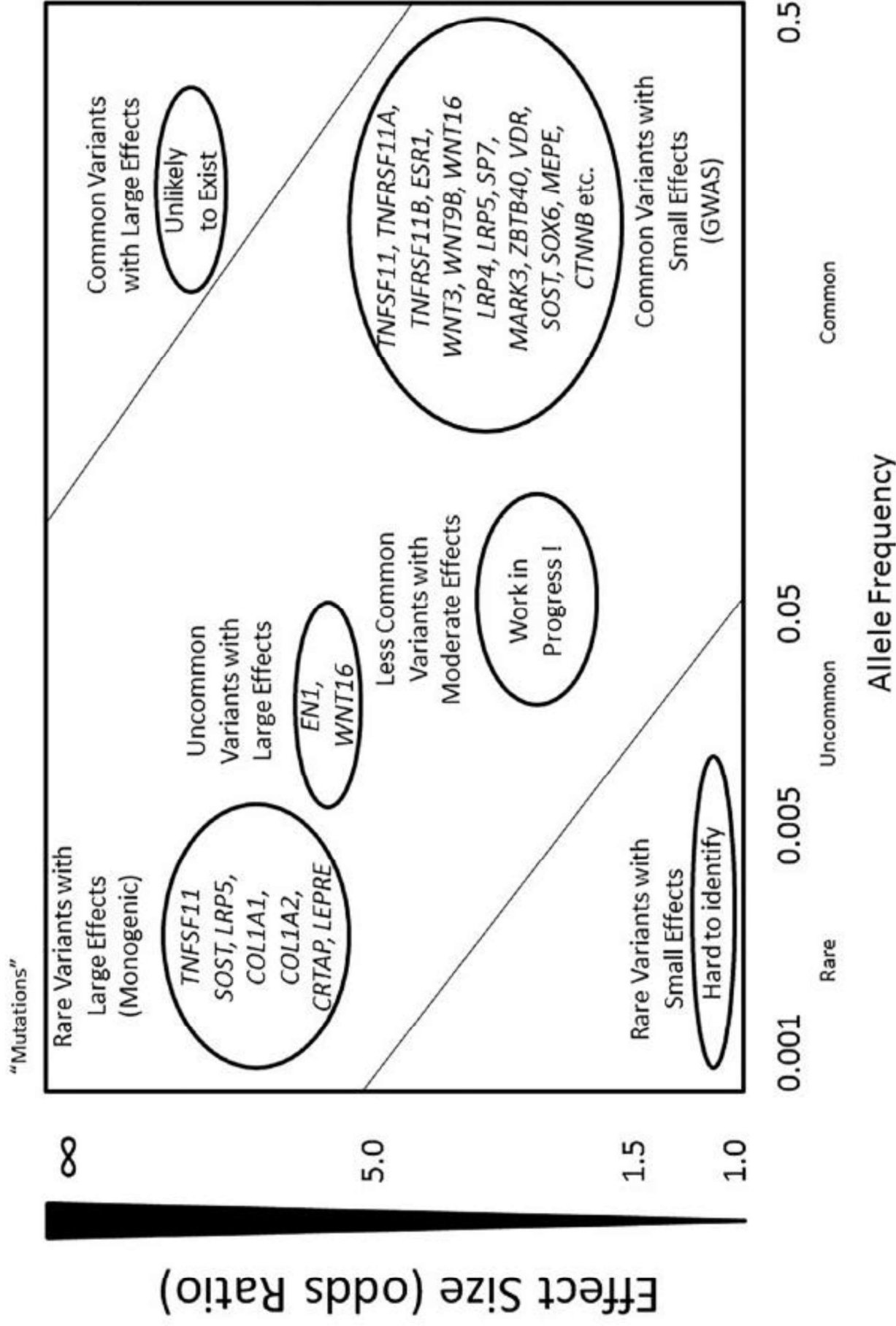


## eBMD GWAS

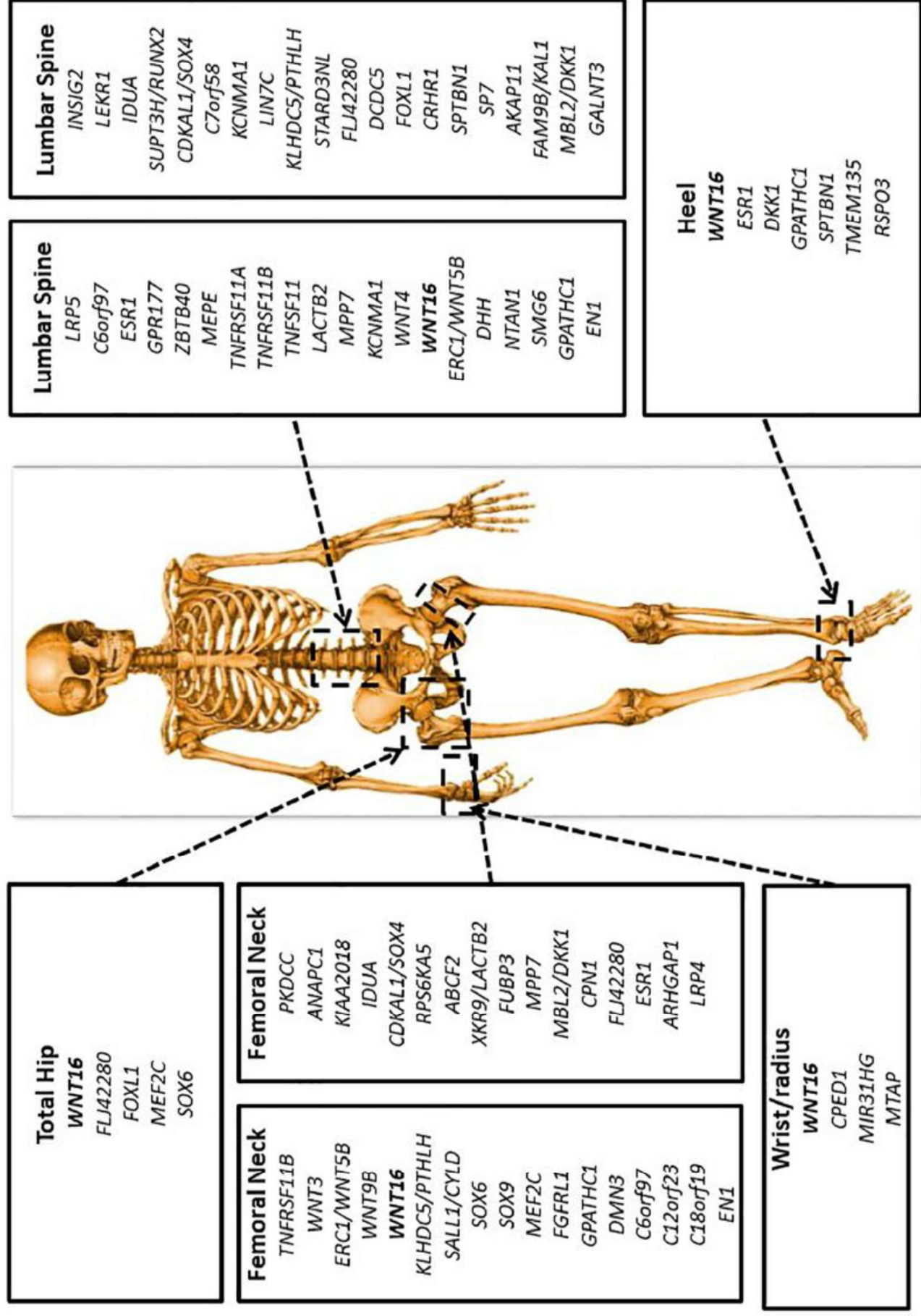
- Πρόγραμμα υψηλής απόδοσης και μεγάλης κλίμακας για ανεύρεση ακραίων σκελετικών φαινότυπων σε knockout ποντίκια (CBX1, WAC, DSCC1, RGCC1, RGCC, YWHAΕ, DAAM1)
- Novel gene for osteoporosis *DAAM2* (rs2504101, rs201229313, rs61748650, rs772843886), important for further functional investigation.
- Ρόλο στην κανονική μεταγωγή σήματος Wnt.
- Λειτουργικές μελέτες σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές οστεοβλαστών και σε ποντίκια
  - Επηρεάζει την δυνατότητα επιμετάλλωσης του οστού σε ανθρώπινους οστεοβλάστες
  - Αυξάνει την πάρωση του φλοιώδους οστού σε ποντίκια.
  - Ελλατώνει το BMC στο μηριαίο και στην ΣΣ σε ποντίκια.
  - Ελλατώνει την οστική αντοχή.

# Γενετική προδιάθεση και αρχιτεκτονική στην

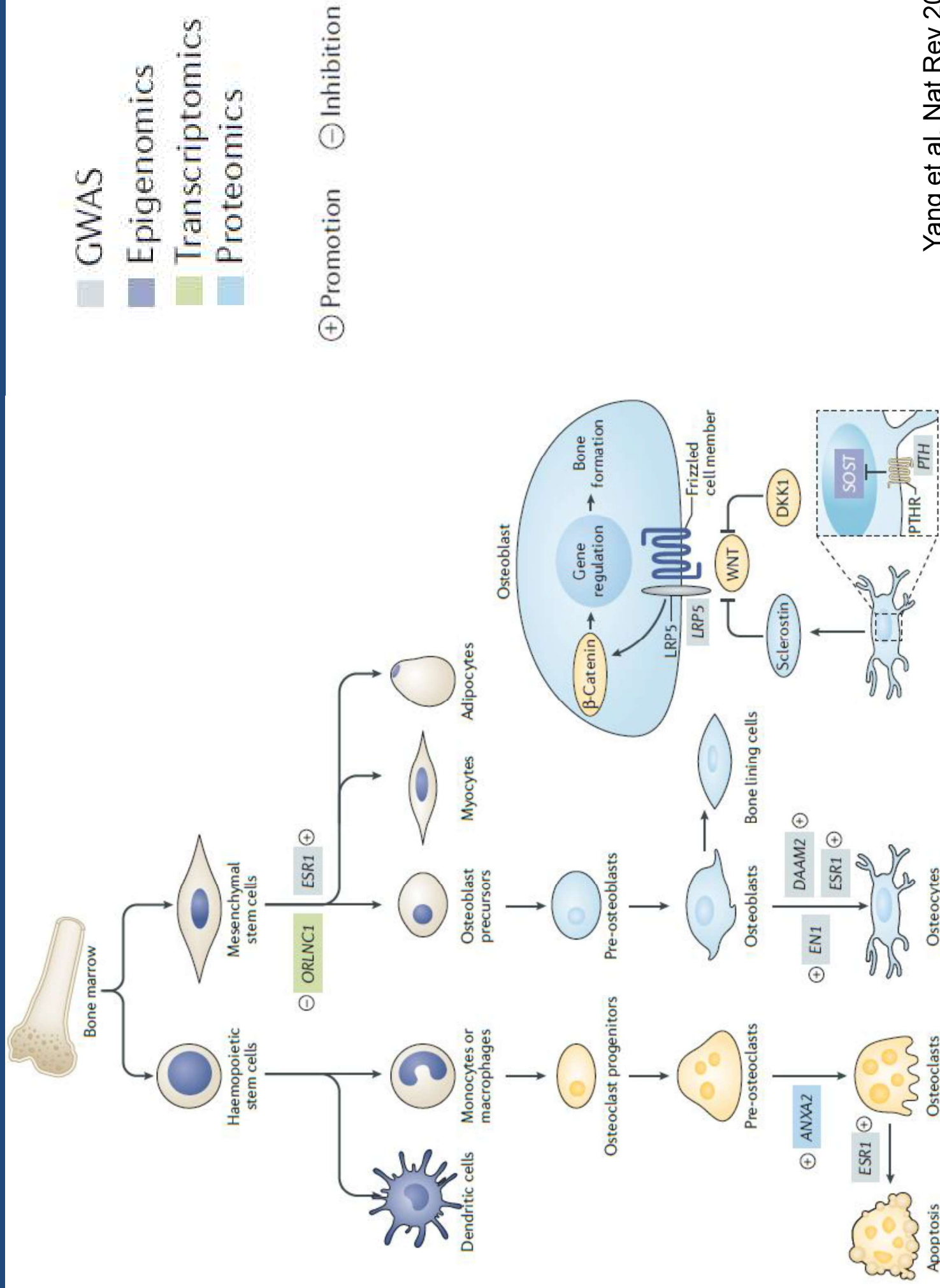
## οστεοπόρωση



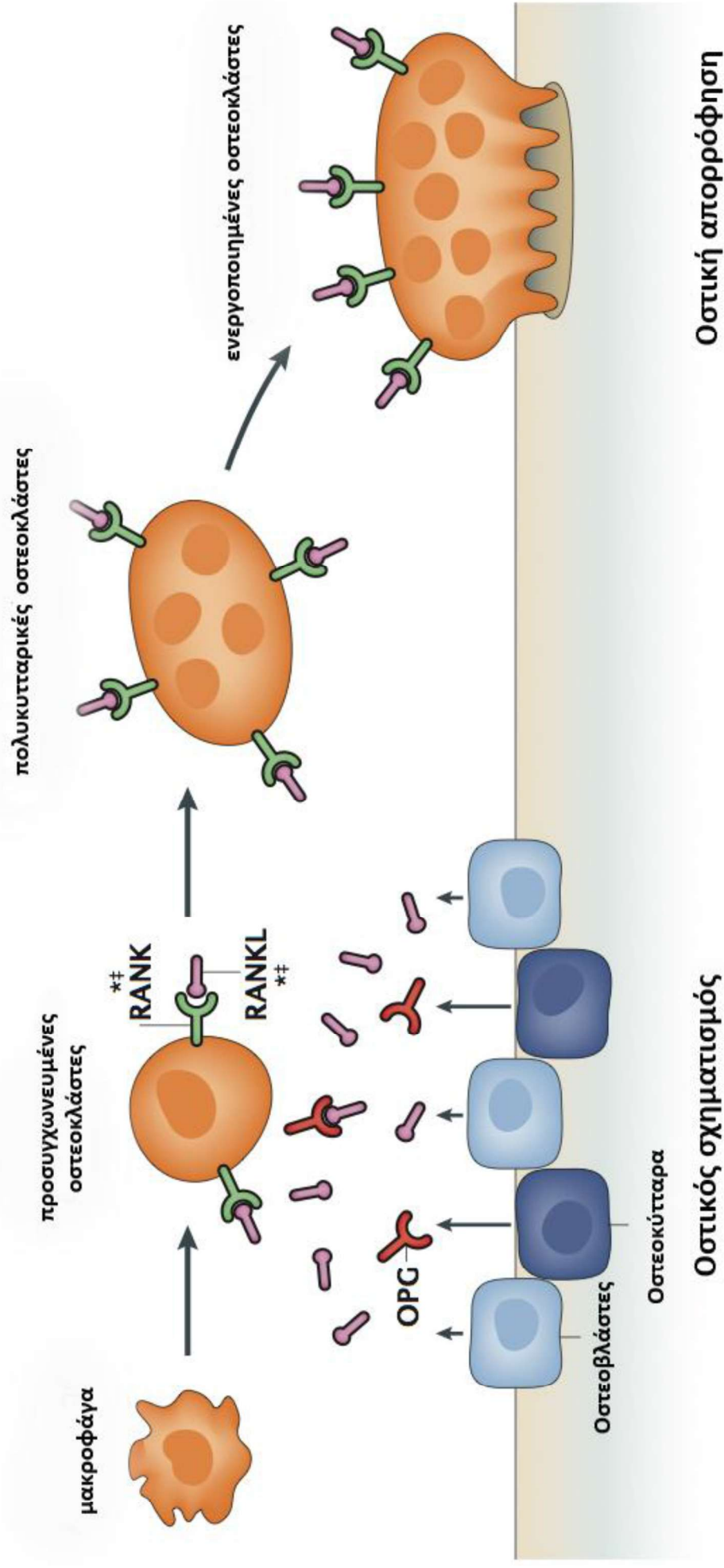
# Γενετικοί τόποι που συσχετίζονται με την BMD



# Γονίδια και οστικός μεταβολισμός



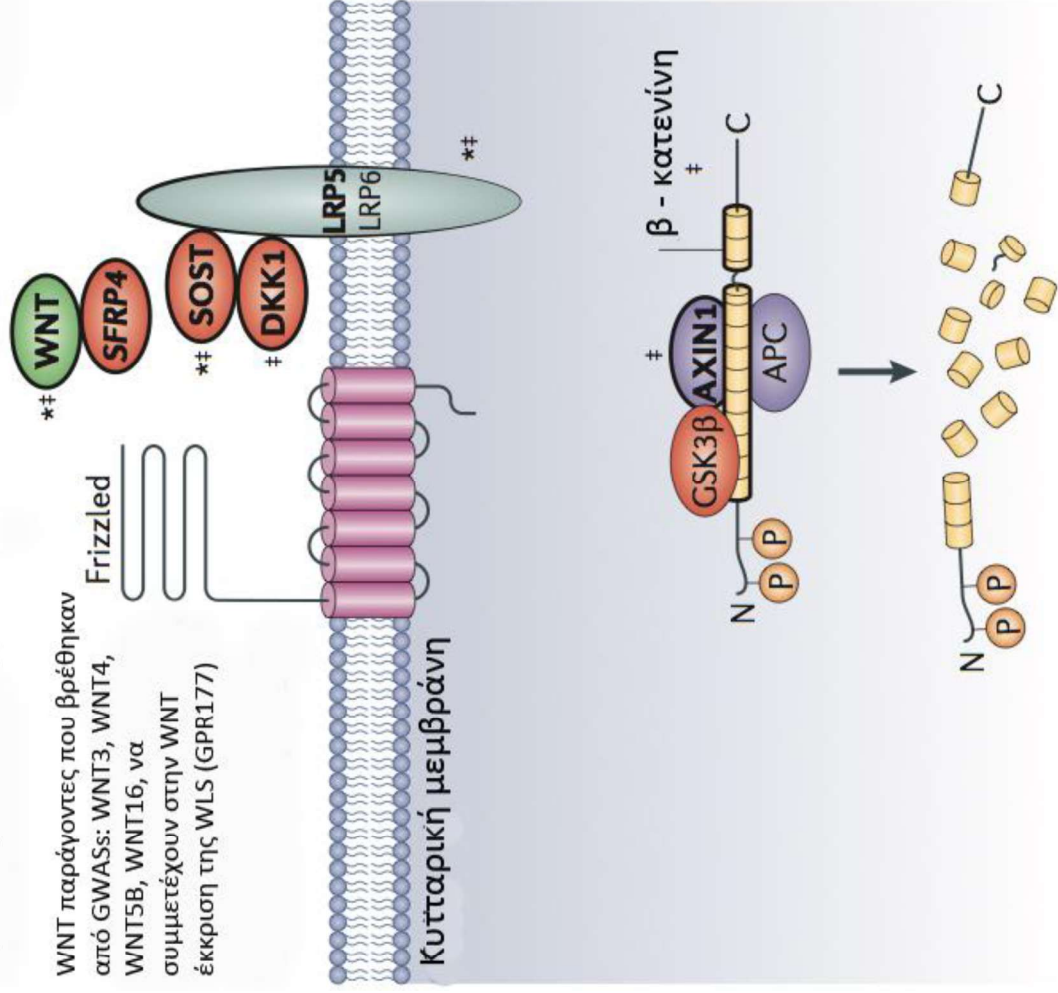
# Ρύθμιση οστικής απορρόφησης RANK-RANKL-OPG



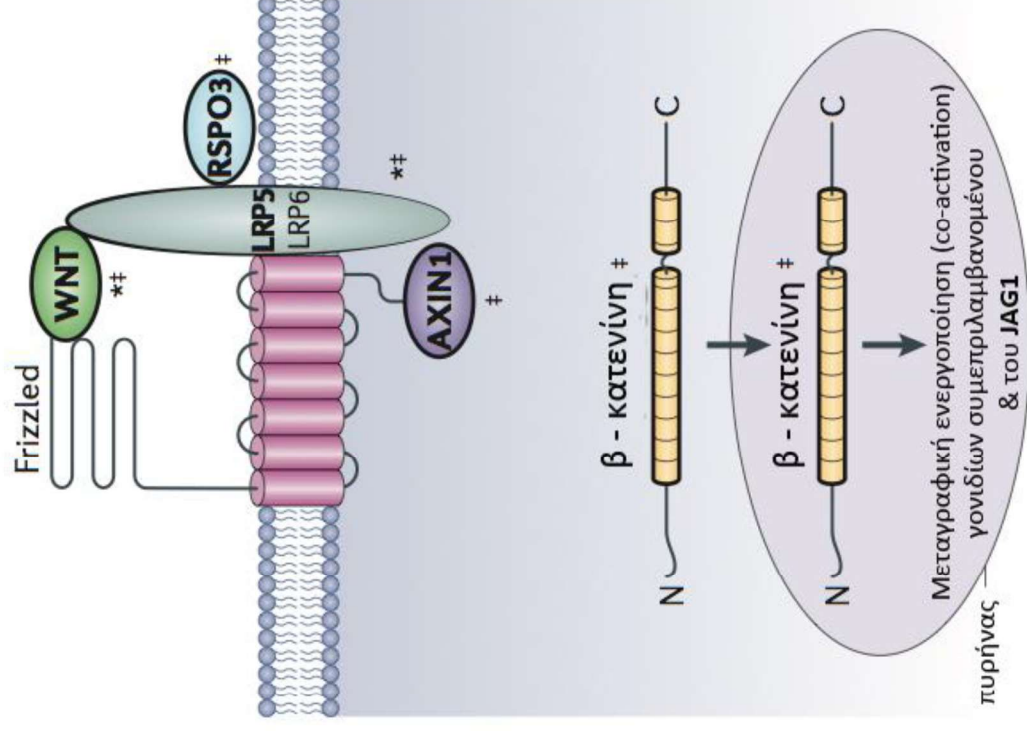
# Ρύθμιση οστικής πυκνότητας Μεταγωγή σήματος WNT

α) Φάση καταστολής

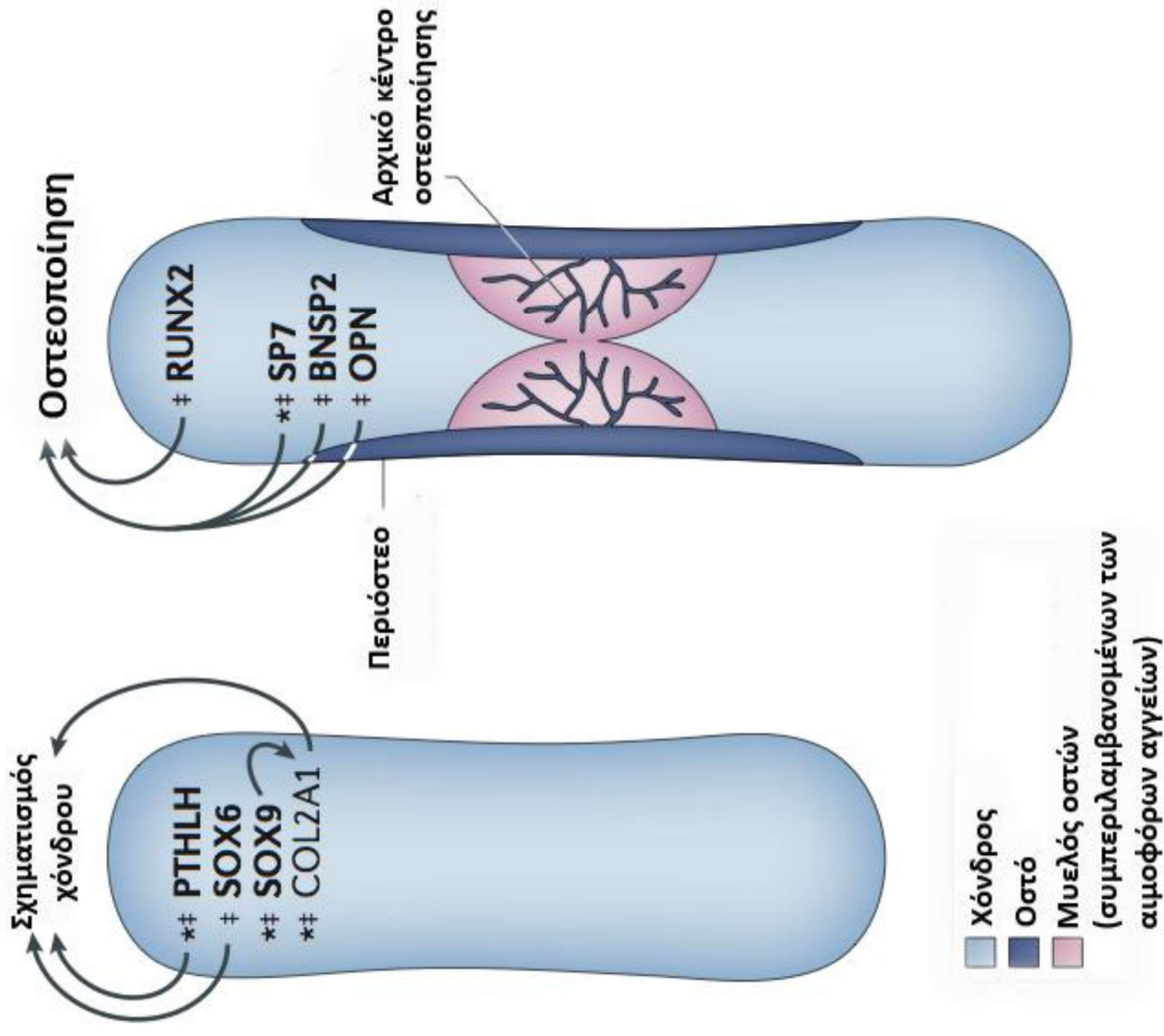
WNT παράγοντες που βρέθηκαν από GWASs: WNT3, WNT4, WNT5B, WNT16, να συμμετέχουν στην WNT έκκριση της WLS (GPR177)



β) Φάση ενεργοποίησης



# Ρύθμιση οστικού σχηματισμού Ένδοχονδρική οστεοποίηση



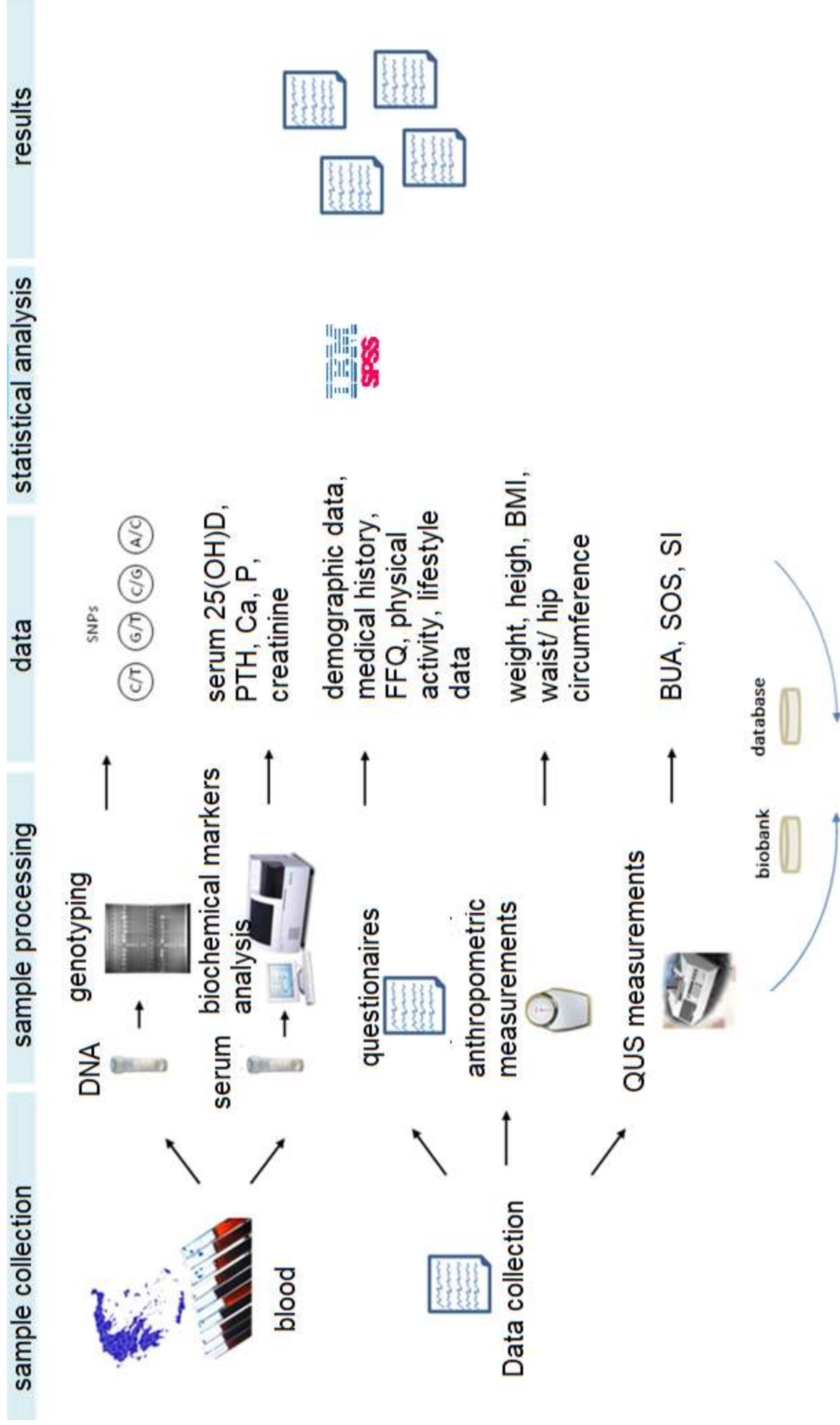


# Σκοποί της Μελέτης OSTEOS

- 🎯 να αξιολογήσει την έλλειψη βιταμίνης D σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού,
- 🎯 να αξιολογήσει τις τιμές των παραμέτρων QUS,
- 🎯 να προσδιορίσει την επίδραση των παραγόντων του τρόπου ζωής στα επίπεδα της βιταμίνης D και τις τιμές QUS,
- 🎯 να ταυτοποιήσει διατροφικά πρότυπα και πως αυτά επηρεάζουν τα επίπεδα βιταμίνης D και τις παραμέτρους QUS και
- 🎯 να αξιολογήσει την επίδραση μίας σειράς γενετικών δεικτών στις παραπάνω παραμέτρους

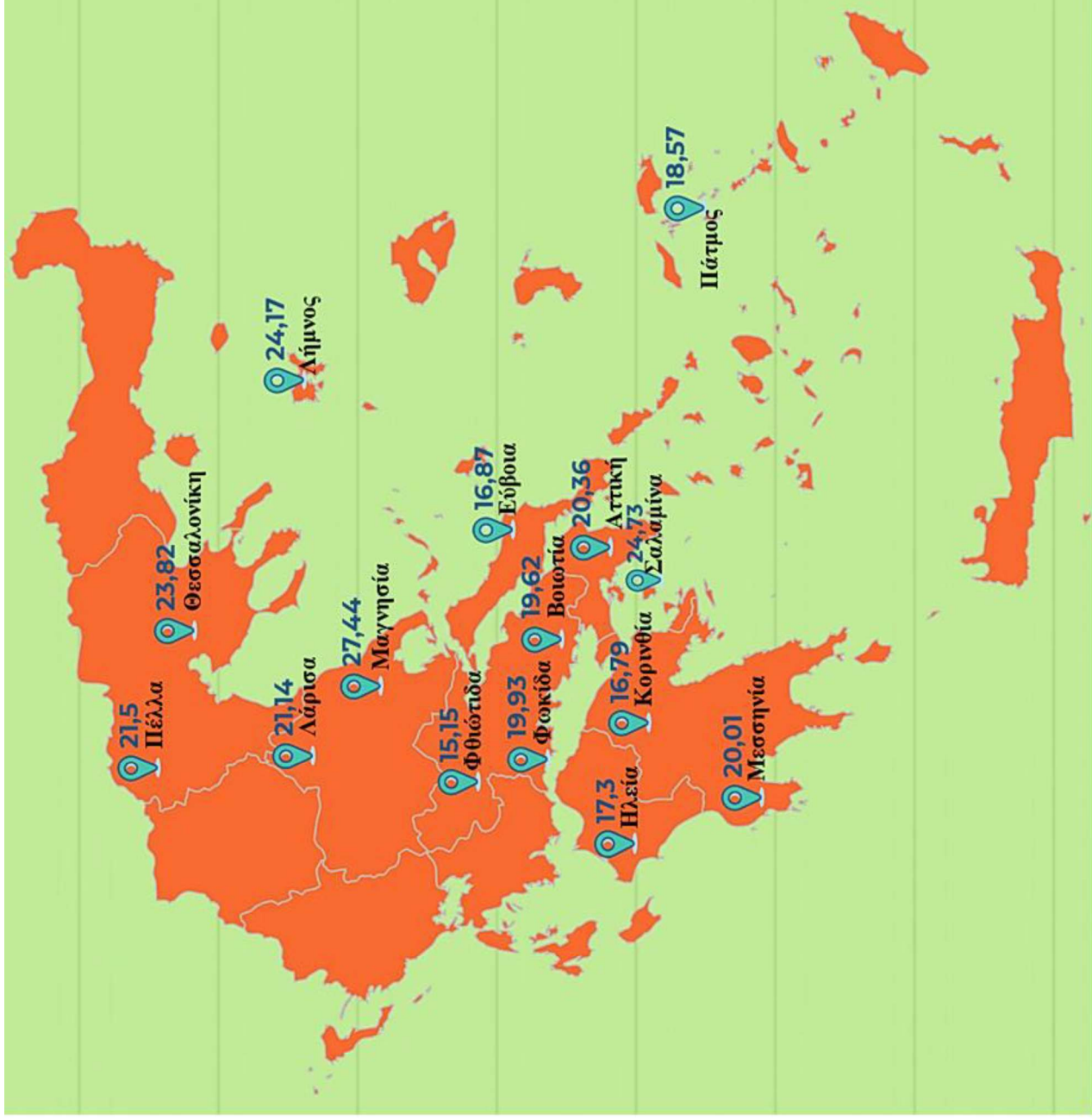
# OSTEOS STUDY

(σχηματική απεικόνιση πρωτοκόλλου)



# OSTEOS

(Γεωγραφική απεικόνιση)



Archives of Osteoporosis (2018) 13:111  
<https://doi.org/10.1007/s11657-018-0526-5>

ORIGINAL ARTICLE



CrossMark

## Serum 25-hydroxyvitamin D status, quantitative ultrasound parameters, and their determinants in Greek population

Effimia V. Grigoriou<sup>1</sup> · George Trovas<sup>2</sup> · Nikolaos Papaioannou<sup>2</sup> · Polyzois Makras<sup>3,4</sup> · Panagiotis Kokkoris<sup>3,4</sup> ·  
Ismene Dontas<sup>2</sup> · Konstantinos Makris<sup>5</sup> · Symeon Tournis<sup>2</sup> · George V. Dedoussis<sup>1</sup>

Received: 18 April 2018 / Accepted: 27 September 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

# Περιγραφικά Χαρακτηριστικά ΟΣΤΕΟΣ

	Total (mean ± SD)	Severe deficiency (mean ± SD)	Deficiency (mean ± SD)	Insufficiency (mean ± SD)	Adequacy (mean ± SD)	p value
N (number of subjects)	970	78	440	333	119	
Age (years)	49.58 ± 13.54	51.01 ± 15.12	50.81 ± 13.50	47.97 ± 13.17	48.59 ± 13.37	0.21
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.53 ± 5.6	28.56 ± 7.21	28.14 ± 5.67	27.07 ± 5.18	25.79 ± 4.78	0.00
PTH (pg/mL)	40.4 ± 15.6	47.8 ± 19.1	41.1 ± 15.2	38.8 ± 14.5	37.7 ± 15.8	0.00
BUA (dB/MHz)	115.1 ± 16.31	111.7 ± 17.62	114.12 ± 16.36	116.38 ± 16.06	115.4 ± 16.29	0.377
SOS (m/s)	1553.3 ± 85.73	1550.6 ± 42.78	1544.94 ± 120.24	1562.22 ± 35.76	1558.16 ± 40.22	0.098
SI	91.31 ± 19.68	90.24 ± 23.67	90.97 ± 19.20	91.68 ± 18.96	92.48 ± 20.74	0.917
Sun exposure winter (hours/day)	5.09 ± 5.5	4.14 ± 4.96	5.0 ± 5.48	5.65 ± 5.8	4.86 ± 5.0	0.195
Sun exposure summer (hours/day)	12.61 ± 11.02	10.75 ± 11.36	11.93 ± 10.46	13.52 ± 11.54	13.7 ± 11.27	0.084
TV watching or PC activity (hours/day)	3.09 ± 2.24	3.22 ± 1.94	3.15 ± 2.31	2.95 ± 2.06	3.18 ± 2.63	0.609
Organized physical activity moderate and/or vigorous (minutes/day)	13.46 ± 32.33	7.09 ± 15.68	10.16 ± 26.84	14.92 ± 37.46	24.84 ± 39.24	0.00

Severe deficiency < 10 ng/mL, deficiency 10–19.9 ng/mL, insufficiency 20–29.9 ng/mL, adequacy ≥ 30 ng/mL

✓ N=970: 134 άνδρες & 836 γυναίκες

✓ 25(OH)D: 20.00 ± 8ng/mL

✓ Έλλειψη Βιταμίνης D: 54%

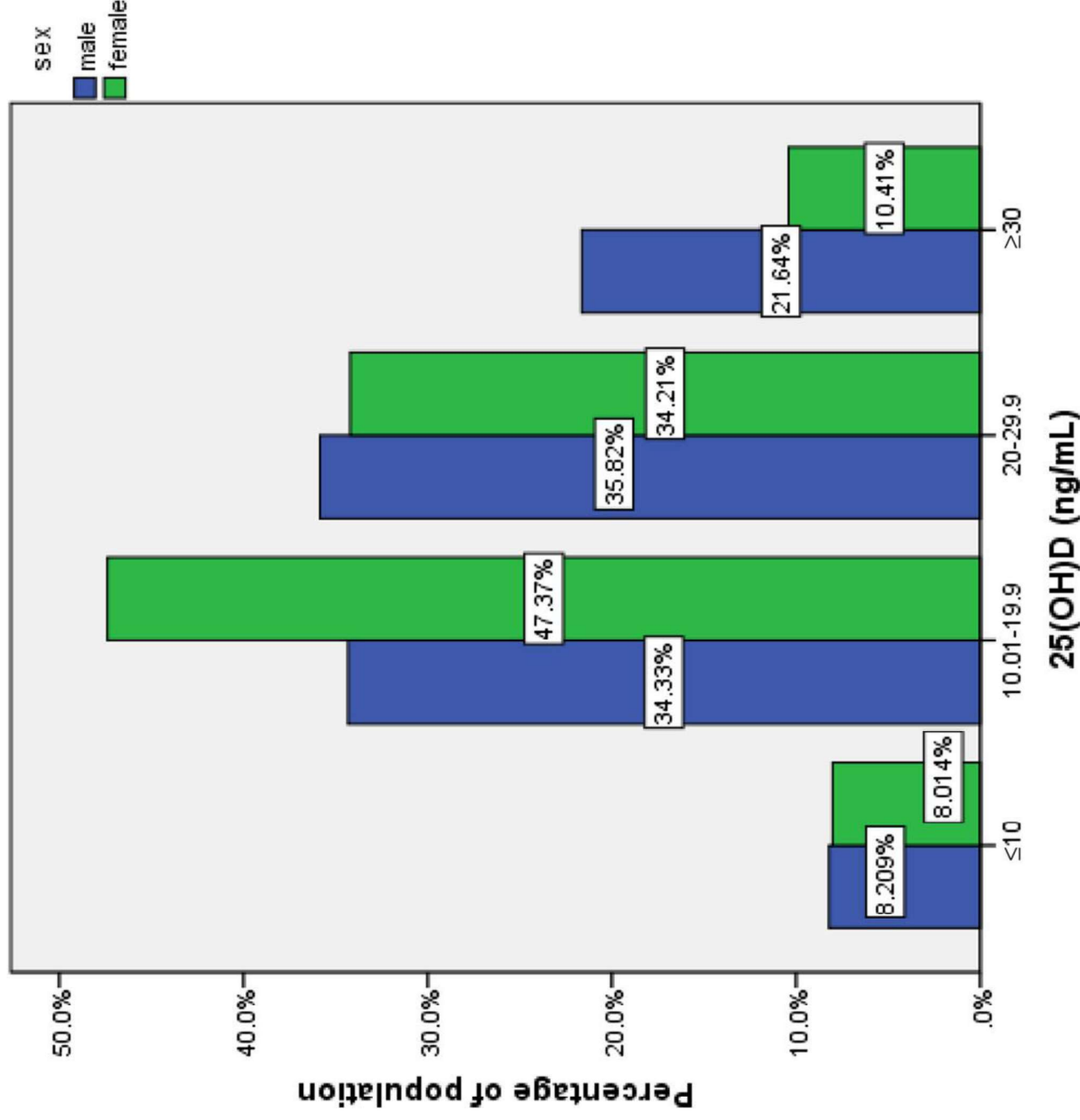
✓ Επάρκεια Βιταμίνης D: 12.3%

✓ Βάρος: 73.07 ± 14.7 kg

✓ Ύψος: 1.63 ± 0.08 m

✓ Ηλικία: 49.58 ± 13.54 (18-86) έτη

# Επίπεδα 25(OH)D ανά φύλο



➤ Σοβαρή έλλειψη

≤10 g/mL

➤ Έλλειψη

10–19.9 ng/mL

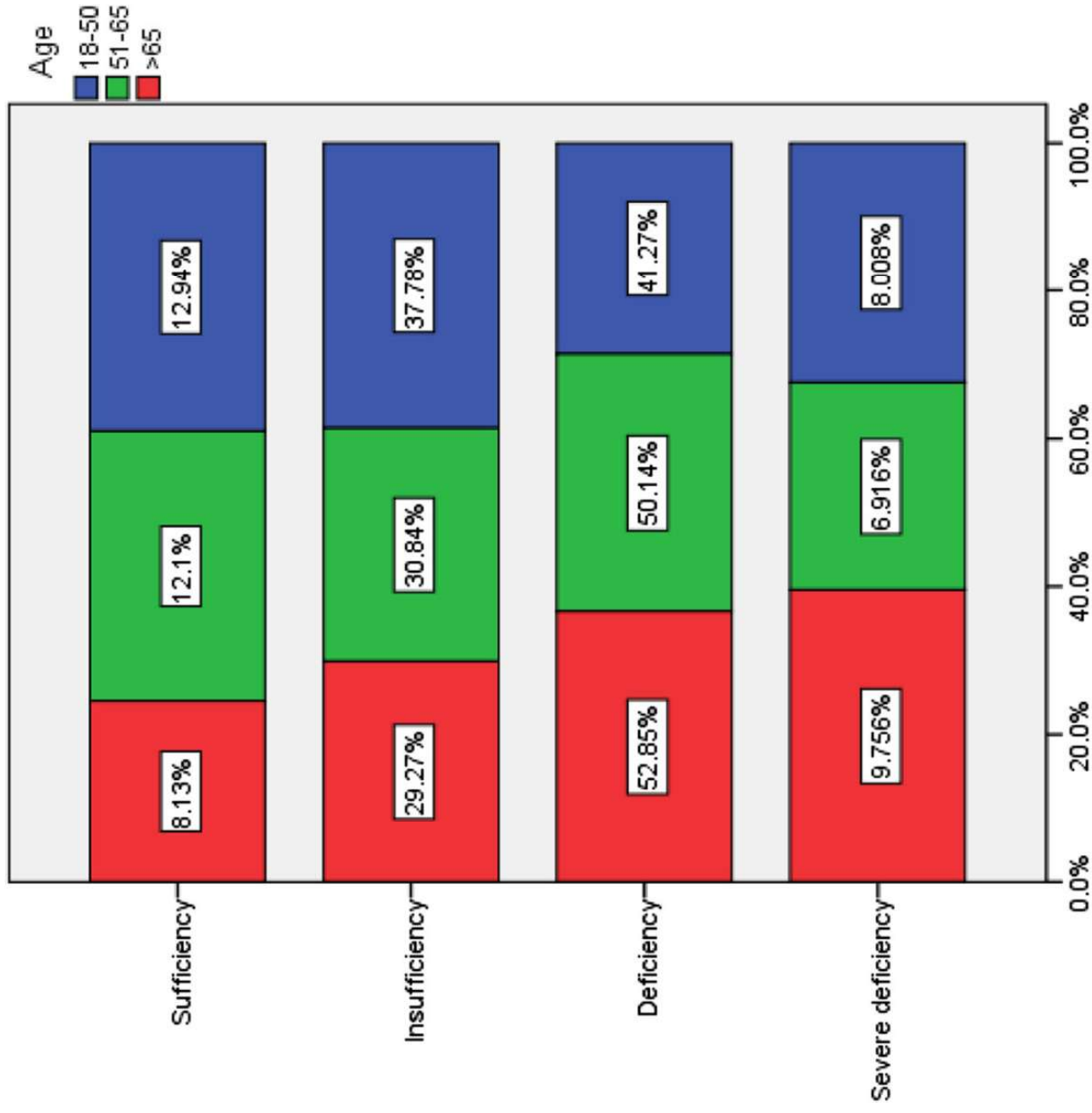
➤ Ανεπάρκεια

20–29.9 ng/mL

➤ Επαρκή επίπεδα

≥30ng/mL

# Επίπεδα 25(OH)D ανά ηλικιακή ομάδα



# Επίπεδα παραμέτρων

	25(OH)D (ng/mL)	PTH(pg/mL)	BUA (dB/MHz)	SOS (m/s)	SI
<b>Age group (years) (%population)</b>					
18-50 (50.9%)	20.5 ± 8.1*	36.0 ± 14.3*	119.68 ± 15.56*	1565.46 ± 80.98*	98.78 ± 18.49*
51-65 (36.3%)	19.7 ± 7.8	43.6 ± 14.9*	110.26 ± 14.71*	1537.22 ± 101.1*	85.03 ± 17.55*
> 65 (12.8%)	18.5 ± 7.9*	47.9 ± 15.9*	104.76 ± 16.14*	1533.95 ± 32.9*	76.85 ± 16.8*
<b>BMI category (kg/m<sup>2</sup>) (%population)</b>					
Underweight (<18.5) (1.2%)	21.8 ± 8.2	30.4 ± 10.5*	109.49 ± 12.81	1555.06 ± 25.9	93.83 ± 12.69
Normal weight (18.5-24.9) (35.3%)	20.9 ± 8.6*	35.9 ± 14.1*	113.33 ± 16.18	1558 ± 35.4	90.13 ± 18.71
Overweight (25-29.9) (37.1%)	20.1 ± 7.5	41.3 ± 16.0*	115.05 ± 16.8	1557.37 ± 37.8	90.46 ± 20.25
Obesity (≥30) (26.3%)	18.6 ± 7.0*	44.6 ± 14.9*	117.3 ± 16.06	1541 ± 155.6	94.09 ± 20.3
<b>Season of examination (%population)</b>					
Winter-spring (43%)	19.2 ± 7.7*	42.7 ± 15.1*	114.69 ± 17.02	1553.66 ± 94.06	90.39 ± 19.68
Summer-autumn (57%)	20.6 ± 8.1*	38.6 ± 15.7*	115.36 ± 15.84	1553.01 ± 79.5	92.18 ± 19.66
<b>Area of residence</b>					
Urban (72.5%)	20.4 ± 8.4*	39.3 ± 15.9*	115.23 ± 16.31	1549.14 ± 97.33*	90.37 ± 20*
Rural (27.5%)	19.0 ± 6.5*	43.1 ± 14.4*	114.7 ± 16.35	1564.51 ± 37.8*	94.32 ± 18.4*

\*p value < 0.05 from one-way ANOVA or independent-samples T test

# Επίπεδα παραμέτρων

	25(OH)D (ng/mL)	PTH(pg/mL)	BUA (dB/MHz)	SOS (m/s)	SI
<b>Age group (years) (%population)</b>					
18-50 (50.9%)	20.5 ± 8.1*	36.0 ± 14.3*	119.68 ± 15.56*	1565.46 ± 80.98*	98.78 ± 18.49*
51-65 (36.3%)	19.7 ± 7.8	43.6 ± 14.9*	110.26 ± 14.71*	1537.22 ± 101.1*	85.03 ± 17.55*
>65 (12.8%)	18.5 ± 7.9*	47.9 ± 15.9*	104.76 ± 16.14*	1533.95 ± 32.9*	76.85 ± 16.8*
<b>BMI category (kg/m<sup>2</sup>) (%population)</b>					
Underweight (<18.5) (1.2%)	21.8 ± 8.2	30.4 ± 10.5*	109.49 ± 12.81	1555.06 ± 25.9	93.83 ± 12.69
Normal weight (18.5-24.9) (35.3%)	20.9 ± 8.6*	35.9 ± 14.1*	113.33		90.13 ± 18.71
Overweight (25-29.9) (37.1%)	20.1 ± 7.5	41.3 ± 16.0*	115.05		90.46 ± 20.25
Obesity (≥30) (26.3%)	18.6 ± 7.0*	44.6 ± 14.9*	117.3		94.09 ± 20.3
<b>Season of examination (%population)</b>					
Winter-spring (43%)	19.2 ± 7.7*	42.7 ± 15.1*	114.69 ± 17.02	1553.66 ± 94.06	90.39 ± 19.68
Summer-autumn (57%)	20.6 ± 8.1*	38.6 ± 15.7*	115.36 ± 15.84	1553.01 ± 79.5	92.18 ± 19.66
<b>Area of residence</b>					
Urban (72.5%)	20.4 ± 8.4*	39.3 ± 15.9*	115.23 ± 16.31	1549.14 ± 97.33*	90.37 ± 20*
Rural (27.5%)	19.0 ± 6.5*	43.1 ± 14.4*	114.7 ± 16.35	1564.51 ± 37.8*	94.32 ± 18.4*

**Urban SOS < rural SOS μετά από έλεγχο για ηλικία, φύλο, PTH, οργανωμένη ΦΔ (B=17.88, p=0.016)**



\*p value < 0.05 from one-way ANOVA or independent-samples T test

## Σχέση ηλικίας και παχυσαρκίας με 25(OH)D < ή ≥ 20 ng/mL

- Οι **παχύσαρκοι** είχαν **1.458** φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν **25(OH)D < 20 ng/mL** από τους μη παχύσαρκους σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.
- Τα μεγαλύτερα άτομα (51–65 ετών ) είχαν **1.75** φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν **25(OH)D < 20 ng/mL** , σε σχέση με τα άτομα μικρότερης ηλικίας (18–50 ετών).  
(p = 0.006)

## Σχέση SOS με 25(OH)D < ή ≥ 20 ng/mL

SOS εθελοντών με 25(OH)D ≥ 20 ng/mL > SOS

εθελοντών με 25(OH)D < 20 ng/mL.

(1561.5 ± 37 & 1553.2 ± 46.6, p = 0.008)

Μετά από έλεγχο για την ηλικία ισχύει η σχέση  
(B = 13.04, p = 0.04)

# Έλεγχος συσχετίσεων

Continuous variables	25(OH)D <i>r</i> ( <i>p</i> value)	PTH <i>r</i> ( <i>p</i> value)	BUA <i>r</i> ( <i>p</i> value)	SOS <i>r</i> ( <i>p</i> value)	SI <i>r</i> ( <i>p</i> value)
Age (years)	0.086 (0.008)	0.321 (0.00)	-0.359 (0.00)	-0.359 (0.00)	0.437 (0.00)
25(OH)D (ng/mL)		-0.162 (0.00)	0.042 (0.252)	0.073 (0.051)	0.029 (0.483)
PTH (pg/mL)	-0.162 (0.001)		-0.125 (0.001)	-0.135 (0.00)	-0.170 (0.00)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.141 (0.00)	0.244 (0.00)	0.120 (0.001)	0.001 (0.980)	0.071 (0.081)
BUA dB/MHz	0.042 (0.252)	-0.125 (0.00)		0.595 (0.00)	0.896 (0.00)
SOS m/s	0.073 (0.051)	-0.135 (0.00)	0.595 (0.00)		0.71 (0.00)
SI	0.029 (0.483)	-0.170 (0.00)	0.896 (0.00)	0.711 (0.00)	
Sun exposure winter (hours/day)	0.043 (0.191)	0.021 (0.531)	-0.002 (0.955)	-0.014 (0.707)	0.041 (0.321)
Sun exposure summer (hours/day)	0.122 (0.00)	-0.014 (0.679)	0.009 (0.811)	0.036 (0.341)	0.054 (0.199)
TV watching or PC activity (hours/day)	-0.009 (0.800)	0.034 (0.324)	0.006 (0.867)	-0.018 (0.633)	-0.001 (0.972)
Organized physical activity moderate and/or vigorous (minutes/day)	-0.170 (0.00)	-0.58 (0.086)	0.100 (0.007)	0.093 (0.013)	0.090 (0.029)

# Καθοριστές 25(OH)D ορού

Variable	B (standard errors)
Intercept	20.384 (1.136)***
Sex (ref. female)	
Male	1.796 (0.805)*
Season (ref. summer-autumn)	
Winter-spring	-1.530 (0.566)**
Age × subjects BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	-0.019 (0.021)
Age × obese subjects (BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	-0.043 (0.021)*
Summer sun exposure (hours/day)	0.063 (0.025)***
Organized physical activity moderate and/or vigorous (minutes/day)	0.037 (0.008)*
Adjusted R squared	0.053

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$



*nutrients*



Article

# Dietary patterns of Greek adults and their associations on serum Vitamin D levels and heel Quantitative Ultrasound parameters for bone health

Effimia V Grigoriou MSc<sup>1</sup>, George Trovas MD<sup>2</sup>, Nikolaos Papaioannou Ph.D<sup>2</sup>,  
Ismene Dontas Ph.D<sup>2</sup>, Konstantinos Makris MSc<sup>3</sup>, Konstantinos Apostolou-  
Karampelis Ph.D<sup>1</sup> and George V Dedouss Ph.D<sup>1\*</sup>

Ταυτοποίηση των διατροφικών προτύπων για τον ελληνικό πληθυσμό ανίχνευση της επίδρασης τους στα επίπεδα βιταμίνης D και στις παραμέτρους των υπερήχων.

# Περιγραφικά Χαρακτηριστικά

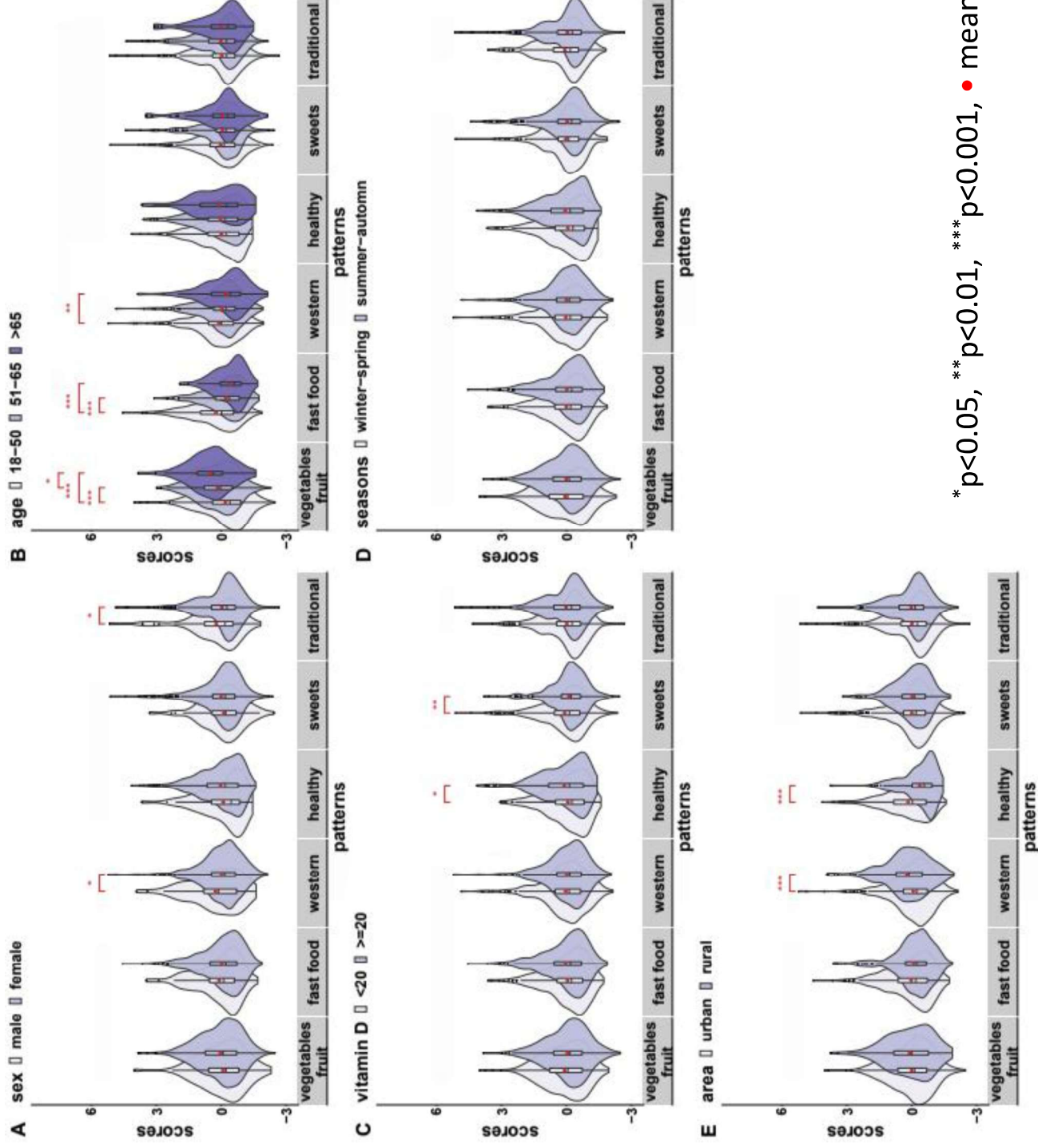
	Total (mean±SD)	Males (mean±SD)	Females (mean±SD)	P- value
<b>N</b>	<b>741</b>	<b>79</b>	<b>662</b>	
<b>Age (years)</b>	49.8±13.36	45.26±16.07	50.40±12.85	<b>0.003</b>
<b>25(OH)D (ng/mL)</b>	20.01±7.98	22.66±8.95	19.63±7.76	<b>0.002</b>
<b>PTH (pg/mL)</b>	40.19±15.57	39.67	40.16±15.42	0.772
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.58±5.53	27.98±5.21	27.52±5.57	0.451
<b>BUA dB/MHz</b>	114.53±16.32	118.73±19.35	113.81±15.65	<b>0.023</b>
<b>SOS m/s</b>	1552.49±87.92	1555.29±159.71	1551.98±70.61	0.849
<b>SI</b>	90.94±19.62	97.5±25.7	89.96±18.32	<b>0.019</b>
<b>Sun exposure summer (hours/day)</b>	12.48±10.93	17.87±13.86	11.81±10.33	<b>0.00</b>
<b>TV watching or PC activity (hours/day)</b>	3.02±2.14	3.19±2.39	3±2.11	0.404
<b>Organized physical activity (minutes/day)</b>	12.55±27.68	16.51±30.70	12.03±27.29	0.137

# Διατροφικά πρότυπα (PCA)

20 τρόφιμα και διατροφικές ομάδες → 6 διατροφικά πρότυπα (ερμηνεύουν 52.2 % της μεταβλητότητας).

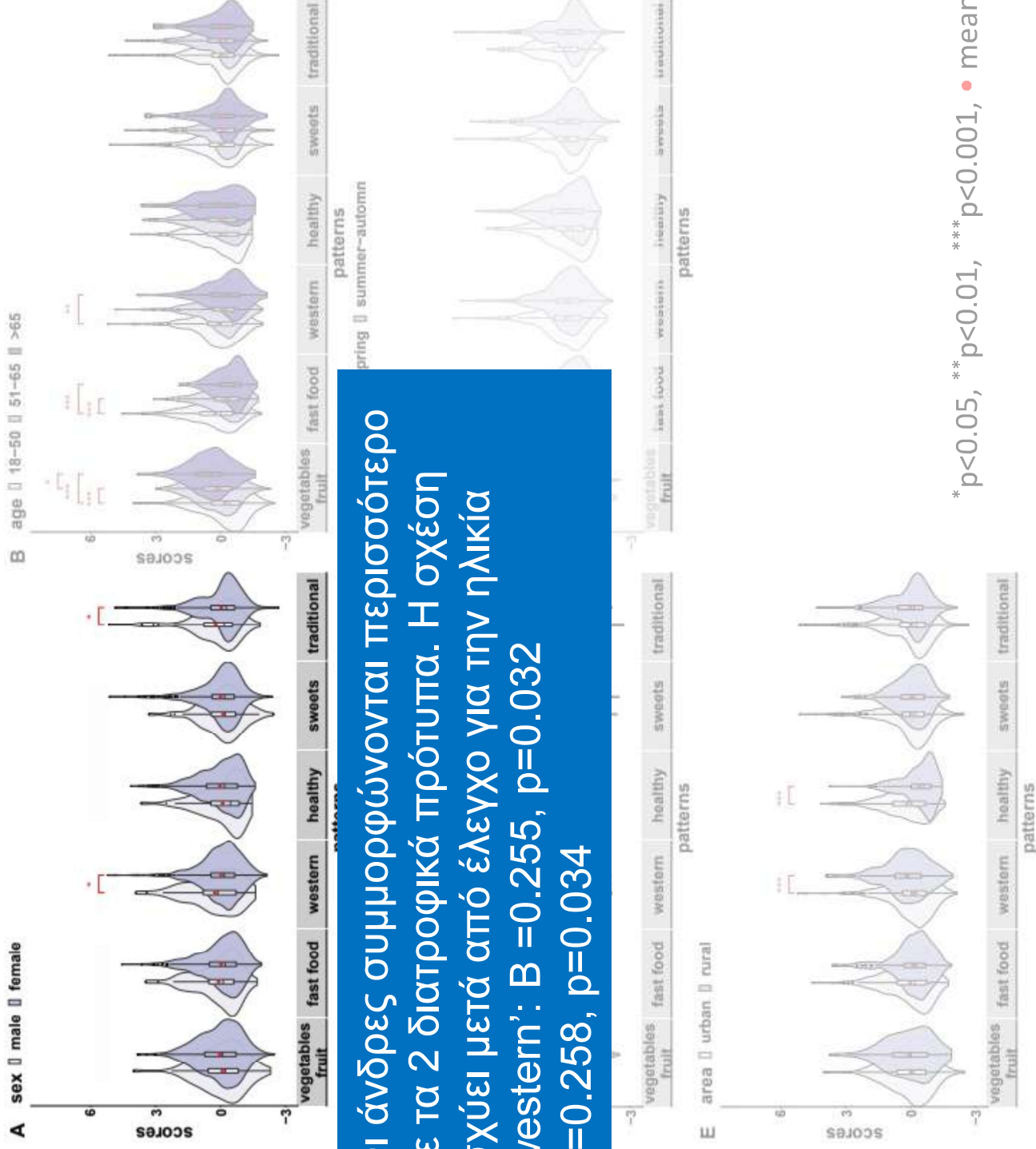
1. **‘vegetables-fruit’**: μαγειρεμένα και ωμά λαχανικά, ρύζι, φρέσκα φρούτα, ψάρι
2. **‘fast-food’**: επεξεργασμένα αρτοσκευάσματα, επεξεργασμένο κρέας, λιπαρά τυριά
3. **‘western’**: κόκκινο κρέας, επεξεργασμένα ζυμαρικά, πατάτες, πουλερικά
4. **‘healthy’**: χαμηλών λιπαρών γάλα και γιαούρτι, δημητριακά πρωινού, ολικής αλέσεως αρτοσκευάσματα, χαμηλά σε λιπαρά τυριά
5. **‘sweets’**: γλυκά με βάση το γάλα, αμυλώδη γλυκά
6. **‘traditional’**: πλήρες γάλα και γιαούρτι, όσπρια

# Κατανομή των scores ανά φύλο, ηλικιακή ομάδα, επίπεδα 25(OH)D (<20ng/mL ή ≥ 20ng/mL), εποχή αιμοληψίας, τόπο διαμονής



\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, ● mean, - median

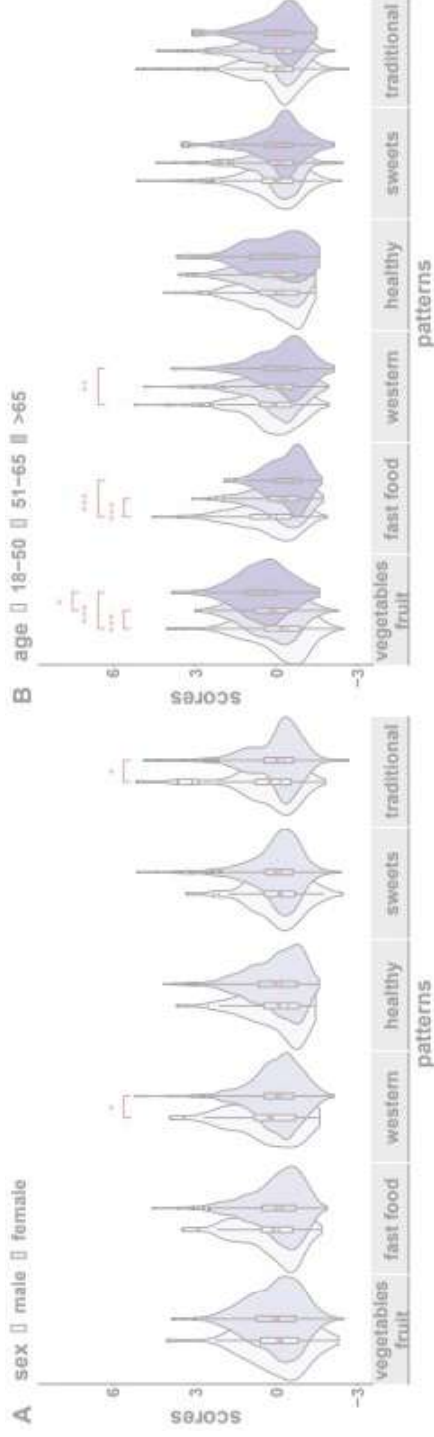
# Κατανομή των scores ανά φύλο, ηλικιακή ομάδα, επίπεδα 25(OH)D (<20ng/mL ή ≥ 20ng/mL), εποχή αιμοληψίας, τόπο διαμονής



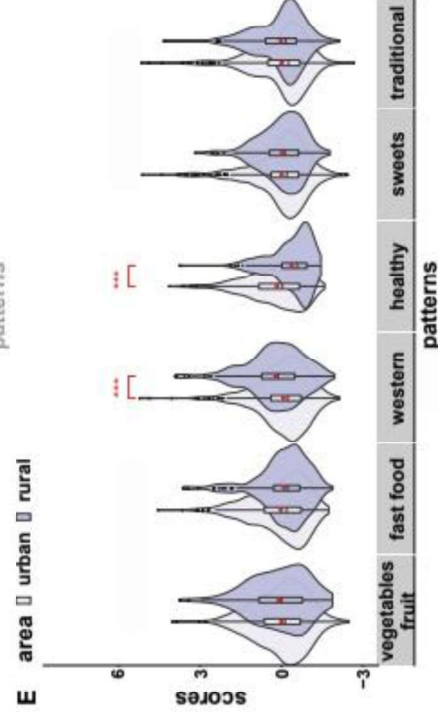
Οι άνδρες συμμορφώνονται περισσότερο με τα 2 διατροφικά πρότυπα. Η σχέση ισχύει μετά από έλεγχο για την ηλικία 'western': B =0.255, p=0.032 B=0.258, p=0.034

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, ● mean, - median

# Κατανομή των scores ανά φύλο, ηλικιακή ομάδα, επίπεδα 25(OH)D (<20ng/mL ή ≥ 20ng/mL), εποχή αιμοληψίας, τόπο διαμονής



Οι κάτοικοι αστικών, σε σχέση με αυτούς των αγροτικών, περιοχών συμφορώνονται λιγότερο με το 'western' και περισσότερο με 'healthy' πρότυπο μετά από έλεγχο για ηλικία, φύλο και ΔΜΣ (B=-0.266, p=0.001 & B=0.562, p=0.000)



\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001, ● mean, - median

# Καθοριστές 25(OH)D ορού

Variable	B (Standard errors)
Intercept	20.993 (1.804) ***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0.157 (0.054) **
Age group (ref. >65 years)	
18-50 years	1.948 (0.959) *
61-65 years	1.847 (0.986)
Summer sun exposure (hours/day)	0.091(0.027) ***
Organized physical activity moderate and/or vigorous (minutes/day)	0.042 (0.011) ***
'Healthy' dietary pattern adherence * Winter	1.058 (0.497) *
'Healthy diet' dietary pattern adherence * Summer	0.441 (0.358)
'Sweets' dietary pattern adherence	-0.911 (0.293) **
Adjusted R Squared	0.081

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

# Καθοριστές BUA

Variable	B (Standard errors)
Intercept	83.906 (3.816) ***
Sex (ref. female)	
Male	5.189 (1.877) **
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.571 (0.112) ***
Age group (ref.>65 years)	
18-50 years	19.310 (2.204) ***
61-65 years	8.662 (2.289) ***
Adherence to 'healthy' food pattern	1.878 (0.615) **
Adjusted R Squared	0.197

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

# Καθοριστές SOS

Variable	B (Standard errors)
Intercept	1614.329 (14.118) ***
Age (years)	-1.086 (0.271) ***
TV watching or PC activity (hours/day) * 25(OH)D < 20ng/mL	-5.348 (1.821) **
TV watching or PC activity (hours/day) * 25(OH)D ≥ 20ng/mL	-0.960(2.130)
Adjusted R Squared	0.041

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

# Καθοριστές SI

Variable	B (Standard errors)
Intercept	75.188 (2.416) ***
Organized physical activity moderate and/or vigorous (minutes/day)	0.065 (0.029) *
Age group (ref. >65 years)	
18-50 years	22.402 (2.638) ***
61-65 years	8.352 (2.728) **
Adjusted R Squared	0.190

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

## Genetic determinants of heel bone properties: genome-wide association meta-analysis and replication in the GEFOS/GENOMOS consortium

Alireza Moayyeri<sup>1,2,‡</sup>, Yi-Hsiang Hsu<sup>3,4,‡</sup>, David Karasik<sup>3,4,‡</sup>, Karol Estrada<sup>5,6,7,8,9,‡</sup>, Su-Mei Xiao<sup>10,11,‡</sup>, Carrie Nielson<sup>14</sup>, Priya Srikanth<sup>14</sup>, Sylvie Giroux<sup>16</sup>, Scott G. Wilson<sup>2,17,18</sup>, Hou-Feng Zheng<sup>19</sup>, Albert V. Smith<sup>20,21</sup>, Stephen R. Pye<sup>22</sup>, Paul J. Leo<sup>24</sup>, Alexander Teumer<sup>25</sup>, Joo-Yeon Hwang<sup>28</sup>, Claes Ohlsson<sup>29</sup>, Fiona McGuigan<sup>30</sup>, Ryan L. Minster<sup>32</sup>, Caroline Hayward<sup>34</sup>, José M. Omos<sup>35,36</sup>, Leo-Pekka Lyytikäinen<sup>37,38</sup>, Joshua R. Lewis<sup>17,18</sup>, Karin M.A. Swart<sup>40</sup>, Laura Masi<sup>43</sup>, Chris Oldmeadow<sup>45</sup>, Elizabeth G. Holliday<sup>45</sup>, Sulin Cheng<sup>46</sup>, Natasja M. van Schoor<sup>40</sup>, Nicholas C. Harvey<sup>47</sup>, Marcin Kruk<sup>48</sup>, Fabiola del Greco M<sup>49</sup>, Wilmar Igl<sup>50</sup>, Olivia Trummer<sup>52</sup>, Efi Grigoriou<sup>53</sup>, Robert Luben<sup>1</sup>, Ching-Ti Liu<sup>54</sup>, Yanhua Zhou<sup>54</sup>, Ling Oei<sup>5,6,9</sup>, Carolina Medina-Gomez<sup>5,6,9</sup>, Joseph Zmuda<sup>33</sup>, Greg Tranah<sup>55,56</sup>, Suzanne J. Brown<sup>18</sup>, Frances M. Williams<sup>2</sup>, Nicole Soranzo<sup>57</sup>, Johanna Jakobsdottir<sup>20</sup>, Kristin Siggeirsdottir<sup>20,21</sup>, Kate L. Holliday<sup>22</sup>, Anke Hannemann<sup>26</sup>, Min Jin Go<sup>28</sup>,

Αφορά στην ταυτοποίηση νέων γενετικών δεικτών που σχετίζονται με τις παραμέτρους των υπερήχων BUA, SOS & SI και προέκυψε από τη συνεργασία μας με την σύμπραξη GEFOS/GENOMOS.

# GEFOS/GENOMOS Consortium Studies

GWAS discovery		<i>In silico</i> replication		<i>De novo</i> replication
EPIC	UK	AOGC	Australia/UK	AUSTRIOS-B Austria
FHS	USA	B-PROOF	Netherlands	CABRIO-C Spain
HKOS	China	HABC	USA	CAIFOS Australia
NSPHS06	Sweden	MICROS	Italy	CALEX-FAM Finland
RSI	Netherlands	MrOS-USA	USA	EMAS Europe
SHIP	Germany	SOF	USA	EPICNOR UK
SHIP-TREND	Germany	YFS	Finland	EPOLOS Poland
TWINSUK1	UK	HCS-AUS	Australia	FLOS Italy
TWINSUK23	UK			GEOS Canada
H2SS	Korea			LASA Netherlands
AGES	Iceland			MrOS-SWE Sweden
CroatiaKorcula	Croatia			OPRA Sweden
CroatiaSplit	Croatia			<b>OSTEOSII</b> <b>Greece</b>
				PEAK25 Sweden
				SWS UK

13 discovery cohorts

15 SNPs BUA SOS

N= 50.000

# Αποτελέσματα GWAS μετα-ανάλυσης

Locus	SNP	Closest gene	Genetic function	Discovery $P$ -values <sup>b</sup>			Replication $P$ -values <sup>b</sup>			Combined $P$ -values <sup>b</sup>								
				BUA	VOS	DXA	BUA	VOS	DXA	BUA	VOS	DXA						
<b>Combined <math>P &lt; 5 \times 10^{-8}</math></b>																		
				9 cohorts, 14 258 participants									21 cohorts, 35 082 participants			30 cohorts, 49 335 participants		
2p16.2	rs11898505	<i>SPTBN1</i>	Intronic, regulatory region	7.78 × 10 <sup>-8</sup>	2.92 × 10 <sup>-8</sup>	7.68 × 10 <sup>-1</sup>	6.66 × 10 <sup>-12</sup>	1.10 × 10 <sup>-4</sup>	9.63 × 10 <sup>-2</sup>	4.24 × 10 <sup>-13</sup>	6.25 × 10 <sup>-6</sup>	2.65 × 10 <sup>-1</sup>						
6q22.33	rs7741021	<i>RSPO3</i>	Intronic, regulatory region	8.52 × 10 <sup>-7</sup>	1.72 × 10 <sup>-7</sup>	7.69 × 10 <sup>-6</sup>	1.19 × 10 <sup>-18</sup>	2.54 × 10 <sup>-21</sup>	1.49 × 10 <sup>-3</sup>	9.26 × 10 <sup>-21</sup>	9.58 × 10 <sup>-20</sup>	4.11 × 10 <sup>-8</sup>						
6q25.1	rs4869739	<i>CCDC170</i>	Intronic	5.25 × 10 <sup>-10</sup>	4.75 × 10 <sup>-11</sup>	7.73 × 10 <sup>-10</sup>	1.02 × 10 <sup>-3</sup>	3.92 × 10 <sup>-8</sup>	3.82 × 10 <sup>-1</sup>	1.93 × 10 <sup>-9</sup>	2.64 × 10 <sup>-18</sup>	1.21 × 10 <sup>-2</sup>						
6q25.1	rs3020331 <sup>c</sup>	<i>ESR1</i>	Intronic	1.27 × 10 <sup>-2</sup>	7.94 × 10 <sup>-6</sup>	2.01 × 10 <sup>-4</sup>	3.04 × 10 <sup>-10</sup>	3.79 × 10 <sup>-17</sup>	1.95 × 10 <sup>-1</sup>	2.91 × 10 <sup>-9</sup>	6.64 × 10 <sup>-15</sup>	1.26 × 10 <sup>-3</sup>						
6q25.1	rs2982552	<i>ESR1</i>	Intronic, regulatory region	2.87 × 10 <sup>-2</sup>	3.31 × 10 <sup>-6</sup>	3.83 × 10 <sup>-4</sup>	6.16 × 10 <sup>-17</sup>	1.14 × 10 <sup>-18</sup>	1.00 × 10 <sup>-1</sup>	1.70 × 10 <sup>-10</sup>	7.32 × 10 <sup>-16</sup>	1.21 × 10 <sup>-4</sup>						
7q31.31	rs2908007	<i>WNT16</i>	Upstream	8.59 × 10 <sup>-21</sup>	5.02 × 10 <sup>-23</sup>	4.31 × 10 <sup>-11</sup>	1.31 × 10 <sup>-22</sup>	2.06 × 10 <sup>-30</sup>	3.47 × 10 <sup>-2</sup>	4.32 × 10 <sup>-35</sup>	1.62 × 10 <sup>-59</sup>	1.34 × 10 <sup>-9</sup>						
10q21.1	rs7902708	<i>MBL2/DKK1</i>	Intronic	8.23 × 10 <sup>-3</sup>	1.46 × 10 <sup>-7</sup>	9.51 × 10 <sup>-1</sup>	1.02 × 10 <sup>-8</sup>	6.99 × 10 <sup>-9</sup>	2.60 × 10 <sup>-3</sup>	1.30 × 10 <sup>-8</sup>	5.29 × 10 <sup>-15</sup>	2.47 × 10 <sup>-1</sup>						
11q14.2	rs597319	<i>TMEM135</i>	Intronic	2.62 × 10 <sup>-4</sup>	1.18 × 10 <sup>-8</sup>	5.05 × 10 <sup>-3</sup>	2.01 × 10 <sup>-12</sup>	2.70 × 10 <sup>-17</sup>	2.20 × 10 <sup>-2</sup>	8.23 × 10 <sup>-14</sup>	4.86 × 10 <sup>-26</sup>	3.05 × 10 <sup>-4</sup>						
19q13.11	rs10416265	<i>GPATCH1</i>	Non-synonymous coding	8.30 × 10 <sup>-7</sup>	2.99 × 10 <sup>-8</sup>	1.15 × 10 <sup>-1</sup>	5.84 × 10 <sup>-8</sup>	2.92 × 10 <sup>-5</sup>	3.45 × 10 <sup>-1</sup>	2.37 × 10 <sup>-13</sup>	4.08 × 10 <sup>-12</sup>	6.72 × 10 <sup>-2</sup>						
<b>Combined <math>P \geq 5 \times 10^{-8}</math></b>																		
				9 cohorts, 14 258 participants									21 cohorts, 35 082 participants			30 cohorts, 49 335 participants		
5p13.3	rs9292469	<i>NPR3</i>	Upstream	3.09 × 10 <sup>-6</sup>	6.01 × 10 <sup>-3</sup>	9.27 × 10 <sup>-1</sup>	5.95 × 10 <sup>-1</sup>	1.69 × 10 <sup>-1</sup>	9.96 × 10 <sup>-1</sup>	1.43 × 10 <sup>-1</sup>	6.12 × 10 <sup>-1</sup>	9.42 × 10 <sup>-1</sup>						
7p15.2	rs11520772	<i>TAX1BP1</i>	Intronic	9.71 × 10 <sup>-7</sup>	4.84 × 10 <sup>-4</sup>	6.24 × 10 <sup>-1</sup>	8.43 × 10 <sup>-2</sup>	1.32 × 10 <sup>-1</sup>	5.48 × 10 <sup>-1</sup>	2.86 × 10 <sup>-4</sup>	7.07 × 10 <sup>-3</sup>	8.79 × 10 <sup>-1</sup>						
7p14.1	rs6974574 <sup>c</sup>	<i>EPDR1</i>	Upstream	5.81 × 10 <sup>-3</sup>	1.34 × 10 <sup>-5</sup>	2.56 × 10 <sup>-4</sup>	2.51 × 10 <sup>-4</sup>	4.84 × 10 <sup>-3</sup>	7.31 × 10 <sup>-1</sup>	8.25 × 10 <sup>-5</sup>	3.89 × 10 <sup>-5</sup>	9.25 × 10 <sup>-3</sup>						
7q11.23	rs38664	<i>UPK3B</i>	Intronic	9.10 × 10 <sup>-4</sup>	1.52 × 10 <sup>-6</sup>	6.60 × 10 <sup>-1</sup>	4.39 × 10 <sup>-2</sup>	1.58 × 10 <sup>-2</sup>	5.35 × 10 <sup>-1</sup>	3.25 × 10 <sup>-4</sup>	1.02 × 10 <sup>-7</sup>	8.79 × 10 <sup>-1</sup>						
13q12.3	rs3000634	<i>USPL1</i>	Upstream	2.10 × 10 <sup>-5</sup>	1.27 × 10 <sup>-7</sup>	2.18 × 10 <sup>-1</sup>	6.80 × 10 <sup>-3</sup>	1.91 × 10 <sup>-1</sup>	5.38 × 10 <sup>-1</sup>	8.12 × 10 <sup>-1</sup>	8.00 × 10 <sup>-2</sup>	1.70 × 10 <sup>-1</sup>						
13q14.11	rs9533090	<i>AKAP11</i>	Upstream	3.78 × 10 <sup>-2</sup>	5.04 × 10 <sup>-3</sup>	5.05 × 10 <sup>-10</sup>	7.60 × 10 <sup>-3</sup>	2.44 × 10 <sup>-4</sup>	6.44 × 10 <sup>-1</sup>	1.02 × 10 <sup>-3</sup>	1.40 × 10 <sup>-3</sup>	6.97 × 10 <sup>-3</sup>						
16q24.1	rs7188801	<i>FOXL1</i>	Upstream	3.32 × 10 <sup>-4</sup>	3.09 × 10 <sup>-6</sup>	2.16 × 10 <sup>-2</sup>	3.91 × 10 <sup>-1</sup>	1.66 × 10 <sup>-2</sup>	5.48 × 10 <sup>-1</sup>	9.70 × 10 <sup>-3</sup>	7.62 × 10 <sup>-6</sup>	2.90 × 10 <sup>-2</sup>						

# Αποτελέσματα GWAS μετα-ανάλυσης

Locus	SNP	Closest gene	Combined <i>P</i> -values <sup>b</sup>		DXA
			BUA	VOS	
<b>Combined <math>P &lt; 5 \times 10^{-8}</math></b>					
2p16.2	rs11898505	<i>SPTBN1</i>	$4.24 \times 10^{-13}$	30 cohorts, 49 335 participants $6.25 \times 10^{-6}$	$2.65 \times 10^{-1}$
6q22.33	rs7741021	<i>RSPO3</i>	$9.26 \times 10^{-21}$	$9.58 \times 10^{-20}$	<b><math>4.11 \times 10^{-8}</math></b>
6q25.1	rs4869739	<i>CCDC170</i>	$1.93 \times 10^{-9}$	$2.64 \times 10^{-18}$	$1.21 \times 10^{-2}$
6q25.1	rs3020331 <sup>c</sup>	<i>ESR1</i>	$2.91 \times 10^{-9}$	$6.64 \times 10^{-15}$	$1.26 \times 10^{-3}$
6q25.1	rs2982552	<i>ESR1</i>	$1.70 \times 10^{-10}$	$7.32 \times 10^{-16}$	$1.21 \times 10^{-4}$
7q31.31	rs2908007	<i>WNT16</i>	$4.32 \times 10^{-35}$	$1.62 \times 10^{-59}$	<b><math>1.34 \times 10^{-9}</math></b>
10q21.1	rs7902708	<i>MBL2/DKK1</i>	$1.30 \times 10^{-8}$	$5.29 \times 10^{-15}$	$2.47 \times 10^{-1}$
11q14.2	rs597319	<i>TMEM135</i>	$8.23 \times 10^{-14}$	$4.86 \times 10^{-26}$	<b><math>3.05 \times 10^{-4}</math></b>
19q13.11	rs10416265	<i>GPATCH1</i>	$2.37 \times 10^{-13}$	$4.08 \times 10^{-12}$	$6.72 \times 10^{-2}$
<b>Combined <math>P \geq 5 \times 10^{-8}</math></b>					
5p13.3	rs9292469	<i>NPR3</i>	$1.43 \times 10^{-1}$	30 cohorts, 49 335 participants $6.12 \times 10^{-1}$	$9.42 \times 10^{-1}$
7p15.2	rs11520772	<i>TAX1BP1</i>	$2.86 \times 10^{-4}$	$7.07 \times 10^{-3}$	$8.79 \times 10^{-1}$
7p14.1	rs6974574 <sup>c</sup>	<i>EPDR1</i>	$8.25 \times 10^{-5}$	$3.89 \times 10^{-5}$	$9.25 \times 10^{-3}$
7q11.23	rs38664	<i>UPK3B</i>	$3.25 \times 10^{-4}$	$1.02 \times 10^{-7}$	$8.79 \times 10^{-1}$
13q12.3	rs3000634	<i>USPL1</i>	$8.12 \times 10^{-1}$	$8.00 \times 10^{-2}$	$1.70 \times 10^{-1}$
13q14.11	rs9533090	<i>AKAP11</i>	$1.02 \times 10^{-3}$	$1.40 \times 10^{-5}$	$6.97 \times 10^{-3}$
16q24.1	rs7188801	<i>FOXL1</i>	$9.70 \times 10^{-3}$	$7.62 \times 10^{-6}$	$2.90 \times 10^{-2}$

Combined  $P < 5 \times 10^{-8}$

Locus SNP

2p16.2 rs11898505  
 6q22.33 rs7741021  
 6q25.1 rs4869739  
 6q25.1 rs3020331<sup>c</sup>  
 6q25.1 rs2982552  
 7q31.31 rs2908007  
 10q21.1 rs7902708  
 11q14.2 rs597319  
 19q13.11 rs10416265  
 5p13.3 rs9292469  
 7p15.2 rs11520772  
 7p14.1 rs6974574<sup>c</sup>  
 7q11.23 rs38664  
 13q12.3 rs3000634  
 13q14.11 rs9533090  
 16q24.1 rs7188801

values<sup>b</sup>

VOS

DXA

rs, 49 335 participants

$6.25 \times 10^{-6}$   $2.65 \times 10^{-1}$   
 $9.58 \times 10^{-20}$   $4.11 \times 10^{-8}$   
 $2.64 \times 10^{-18}$   $1.21 \times 10^{-2}$   
 $6.64 \times 10^{-15}$   $1.26 \times 10^{-3}$   
 $7.32 \times 10^{-16}$   $1.21 \times 10^{-4}$   
 $1.62 \times 10^{-59}$   $1.34 \times 10^{-9}$   
 $5.29 \times 10^{-15}$   $2.47 \times 10^{-1}$   
 $4.86 \times 10^{-26}$   $3.05 \times 10^{-4}$   
 $4.08 \times 10^{-12}$   $6.72 \times 10^{-2}$   
 rs, 49 335 participants  
 $6.12 \times 10^{-1}$   $9.42 \times 10^{-1}$   
 $7.07 \times 10^{-3}$   $8.79 \times 10^{-1}$   
 $3.89 \times 10^{-5}$   $9.25 \times 10^{-3}$   
 $1.02 \times 10^{-7}$   $8.79 \times 10^{-1}$   
 $8.00 \times 10^{-2}$   $1.70 \times 10^{-1}$   
 $1.40 \times 10^{-5}$   $6.97 \times 10^{-3}$   
 $7.62 \times 10^{-6}$   $2.90 \times 10^{-2}$



**The effect of rs11520772 of the TAX1BP1 gene and the rs597319 of the TMEM135 gene polymorphisms on Quantitative Ultrasound (QUS) parameters. The OSTEOS study.**

**Effimia V Grigoriou MSc, George Trovas MD, Nikolaos Papaioannou Ph.D, Ismene Dontas Ph.D, Konstantinos Makris MSc, George V Dedoussis Ph.D**

Διερευνήθηκε η επίδραση που έχουν 8 πολυμορφισμοί που προέκυψαν από το σύμπραξη στους δείκτες σκελετικής υγείας του πληθυσμού της μελέτης OSTEOS.

# Πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν στην OSTEOS

πολυμορφισμός	γονίδιο
rs11520772	TAX1BP1
rs2908007	WNT16
rs2982552	ESR1
rs3000634	USPL1
rs3020331	ESR1
rs597319	TMEM135
rs7741021	RSPO3
rs9292469	NPR3

# Πολυμορφισμοί που συνδέθηκαν με QUS Παραμέτρους

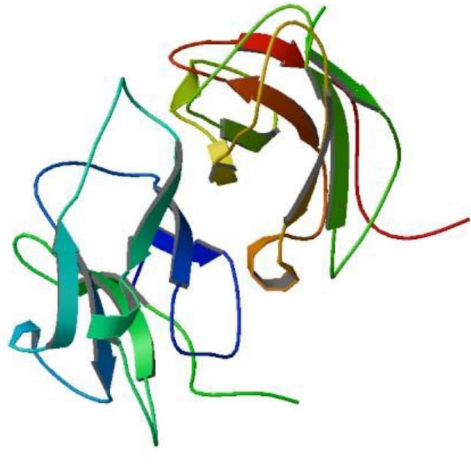
πολυμορφισμός	γονίδιο
rs11520772	TAX1BP1
rs2908007	WNT16
rs2982552	ESR1
rs3000634	USPL1
rs3020331	ESR1
rs597319	TMEM135
rs7741021	RSPO3
rs9292469	NPR3

## • TAX1BP1, HTLV-1 Tax1 binding protein 1 (7p15.2):

– Έκφραση: **επινεφρίδια & θυρεοειδής αδένας**. **Πιθανό ρόλο στην αναστολή της φλεγμονής.**

- **rs11520772: → συσχέτιση με BUA (GEFOS GWAS)**

Καμία κλινική σημασία από άλλες μελέτες.

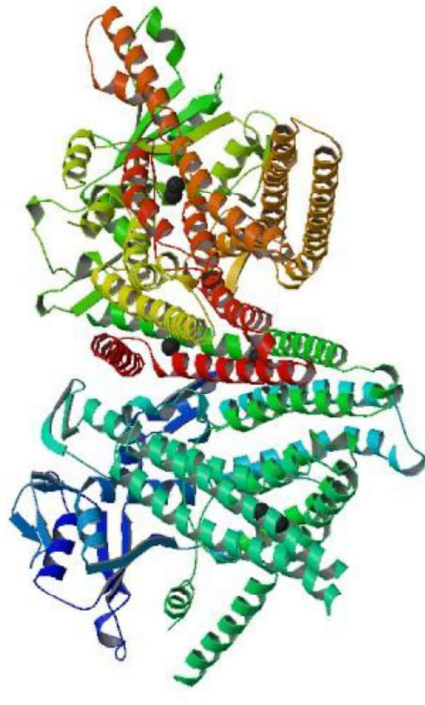


## • TMEM135, transmembrane protein 135 (11q14.2):

– Έκφραση: κυρίως στο **λιπώδη ιστό**, στα **επινεφρίδια**. Συσχέτιση με **μακροζωία και ταχύτητα βάρδισης**.

- **rs597319: Πρώτη φορά συνδέεται με οστικό φαινότυπο (GEFOS, SOS, BUA)**

– Έχει προταθεί ότι εμπλέκεται στη διαδικασία της **οστεοβλαστογένεσης** από ανθρώπινα πολυδύναμα **λιποκύτταρα**.



# Καθοριστές SOS

Variable	B (Standard errors)
Intercept	1563.389 (24.901) ***
rs11520772 (ref. TT-genotype)	
AA	47.368 (18.272) **
AT	34.414 (19.126)
Age (years)	-1.067 (0.368) *
Adjusted R Squared	0.028

\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001

# Καθοριστές SI

Variable	B (Standard errors)
Intercept	109.898 (4.412) ***
rs597319 (ref. GG-genotype)	
AA	11.570 (2.971) ***
AG	7.738 (2.965)*
Age (years)	-0.590 (0.073) **
Sex (ref. female)	
male	5.697 (2.889)
Adjusted R Squared	0.197

\*\*\*p-Value=0.00, \*\*p-Value=0.02, \*p-Value=0.05

# Συμπεράσματα μελέτης OSTEOS

1. Μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων είχε έλλειψη βιταμίνης D (54%).
2. Πρώτη φορά συσχετίζονται διατροφικά πρότυπα με παραμέτρους QUS.
3. Οι ομοζυγώτες για το «T» αλληλόμορφο ενός καινούργιου πολυμορφισμού στο γονίδιο TAX1BP1 είχαν χαμηλότερες τιμές SOS
4. Οι ομοζυγώτες για το «G» αλληλόμορφο του rs597319 στο TMEM135 είχαν χαμηλότερες τιμές SI.
5. Περαιτέρω έρευνα για τους μηχανισμούς δράσης των παραπάνω πολυμορφισμών στη σκελετική υγεία.
6. Τα επίπεδα 25(OH)D και οι παράμετροι των υπερήχων έχουν πολύπαραγοντική αιτιολογία.
7. Περαιτέρω έρευνα για την ανίχνευση περισσότερων βιοχημικών, περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα βιταμίνης D και τη σκελετική υγεία.



## Γενετική Ταυτοποίηση

- ☑ η ανεύρεση ατόμων που λόγω των γονοτύπων τους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης.
  - ☑ θα πρέπει να συνυπολογίζεται και να αθροίζεται η επίδραση του κάθε αλληλομόρφου στην οστική πυκνότητα.
- Για το σκοπό αυτό δημιουργούνται τα γενετικά σκορ.



Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2012 Nov 1.

PMCID: PMC3338864

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS364577

Nat Genet. 2012 May; 44(5): 491–501.

PMID: 22504420

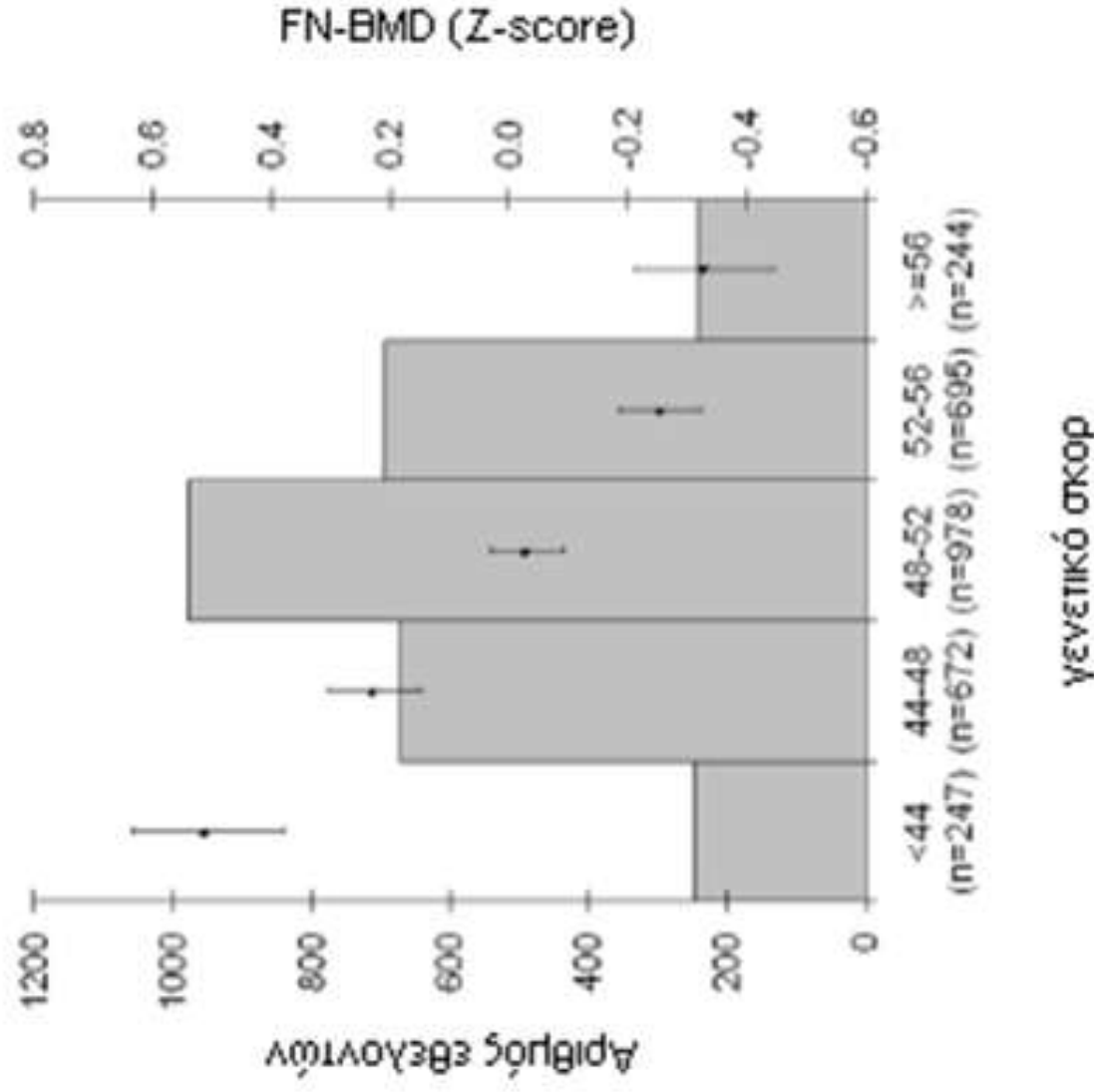
Published online 2012 Apr 15. doi: [10.1038/ng.2249](https://doi.org/10.1038/ng.2249)

## Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture

Karol Estrada,<sup>1,2,3,139</sup> Unnur Styrkarsdottir,<sup>4,139</sup> Evangelos Evangelou,<sup>5,139</sup> Yi-Hsiang Hsu,<sup>6,7,139</sup> Emma L Duncan,<sup>8,9,139</sup> Evangelia E Ntzani,<sup>5,139</sup> Ling Oei,<sup>1,2,3,139</sup> Omar M E Albagha,<sup>10</sup> Najaf Amin,<sup>2</sup> John P Kemp,<sup>11</sup> Daniel L Koller,<sup>12</sup> Guo Li,<sup>13</sup> Ching-Ti Liu,<sup>14</sup> Ryan L Minster,<sup>15</sup> Alireza Moayyeri,<sup>16,17</sup> Liesbeth Vandenput,<sup>18</sup> Dana Willner,<sup>8,19</sup> Su-Mei Xiao,<sup>20,21</sup> Laura M Yerges-Armstrong,<sup>22</sup> Hou-Feng Zheng,<sup>23</sup> Nerea Alonso,<sup>10</sup> Joel Eriksson,<sup>18</sup> Candace M Kammerer,<sup>15</sup> Stephen K Kaptoge,<sup>16</sup> Paul J Leo,<sup>8</sup> Gudmar Thorleifsson,<sup>4</sup> Scott G Wilson,<sup>17,24,25</sup> James F Wilson,<sup>26,27</sup> Ville Aalto,<sup>28,29</sup> Markku Aalen,<sup>30</sup> Aaron K Aragaki,<sup>31</sup> Thor Aspelund,<sup>32,33</sup> Jacqueline R Center,<sup>34,35,36</sup> Zoe Dailiana,<sup>37</sup> David J Duggan,<sup>38</sup> Melissa Garcia,<sup>39</sup> Natalia Garcia-Giralt,<sup>40</sup> Sylvie Giroux,<sup>41</sup> Göran Hallmans,<sup>42</sup> Lynne J Hocking,<sup>43</sup> Lise Bjerre Husted,<sup>44</sup> Karen A Jameson,<sup>45</sup> Rita Khusainova,<sup>46,47</sup> Ghi Su Kim,<sup>48</sup> Charles Kooperberg,<sup>31</sup> Theodora Koromila,<sup>49</sup> Marcin Kruk,<sup>50</sup> Marika Laaksonen,<sup>51</sup> Andrea Z Lacroix,<sup>31</sup> Seung Hun Lee,<sup>48</sup> Ping C Leung,<sup>52</sup> Joshua R Lewis,<sup>24,25</sup> Laura Masi,<sup>53</sup> Simona Mencej-Bedrac,<sup>54</sup> Tuan V Nguyen,<sup>34,35</sup> Xavier Noguees,<sup>40</sup> Millan S Patel,<sup>55</sup> Janez Prezelj,<sup>56</sup> Lynda M Rose,<sup>57</sup> Serena Scollen,<sup>58</sup> Kristin Siggeirsdottir,<sup>32</sup> Albert V Smith,<sup>32,33</sup> Olle Svensson,<sup>59</sup> Stella Trompet,<sup>60,61</sup> Olivia Trummer,<sup>62</sup> Natasja M van Schoor,<sup>63</sup> Jean Woo,<sup>64</sup> Kun Zhu,<sup>24,25</sup> Susana Balcells,<sup>65</sup> Maria Luisa Brandi,<sup>66</sup> Brendan M Buckley,<sup>66</sup> Sulin Cheng,<sup>67,68</sup> Claus Christiansen,<sup>69</sup> Cyrus Cooper,<sup>45</sup> George Dedoussis,<sup>70</sup> Ian Ford,<sup>71</sup> Morten Frost,<sup>72,73</sup> David Goltzman,<sup>74</sup>

# ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΡ

Εικόνα 4Α



Combined effect of BMD-decreasing alleles and fracture risk-increasing risk alleles modelled in the population-based Prospective Epidemiological Risk Factor (PERF) study (n=2,836 women) GRS based on the 63 SNPs displaying genome-wide significant association with BMD

mean FN-BMD standardized levels

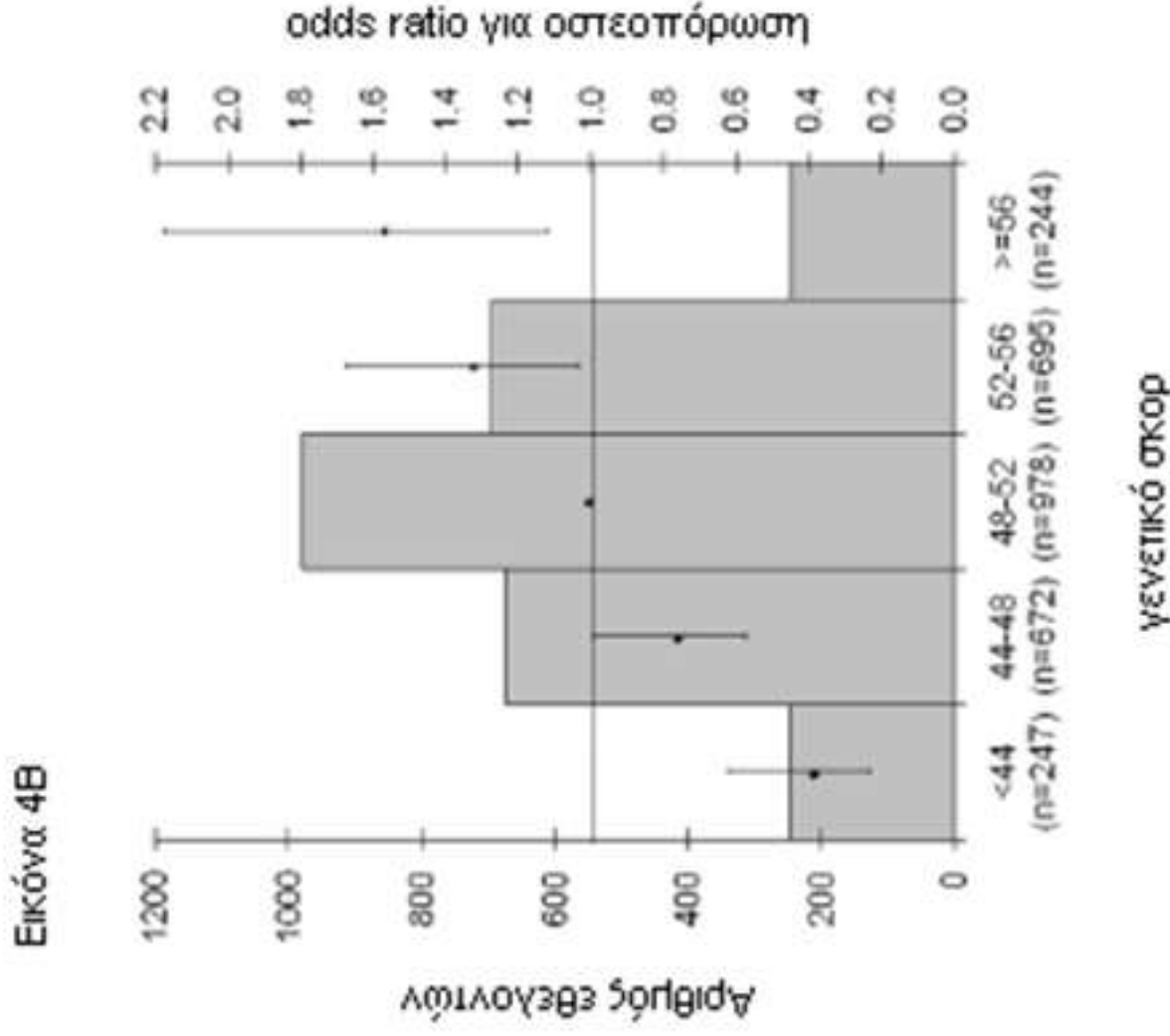
Genetic scores are weighted for relative effect sizes. Weighted allele counts summed for each individual were divided by the mean effect size making them equivalent to the percent of alleles carried by each individual and binned into 5 categories.

# ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΠ

Combined effect of BMD-decreasing alleles and fracture risk-increasing risk alleles modelled in the population-based Prospective Epidemiological Risk Factor (PERF) study (n=2,836 women)

GRS based on the 63 SNPs displaying genome-wide significant association with BMD

risk estimates in the form of odds ratio Osteoporosis (defined as NHANES T-score < -2.5)



# ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΠ

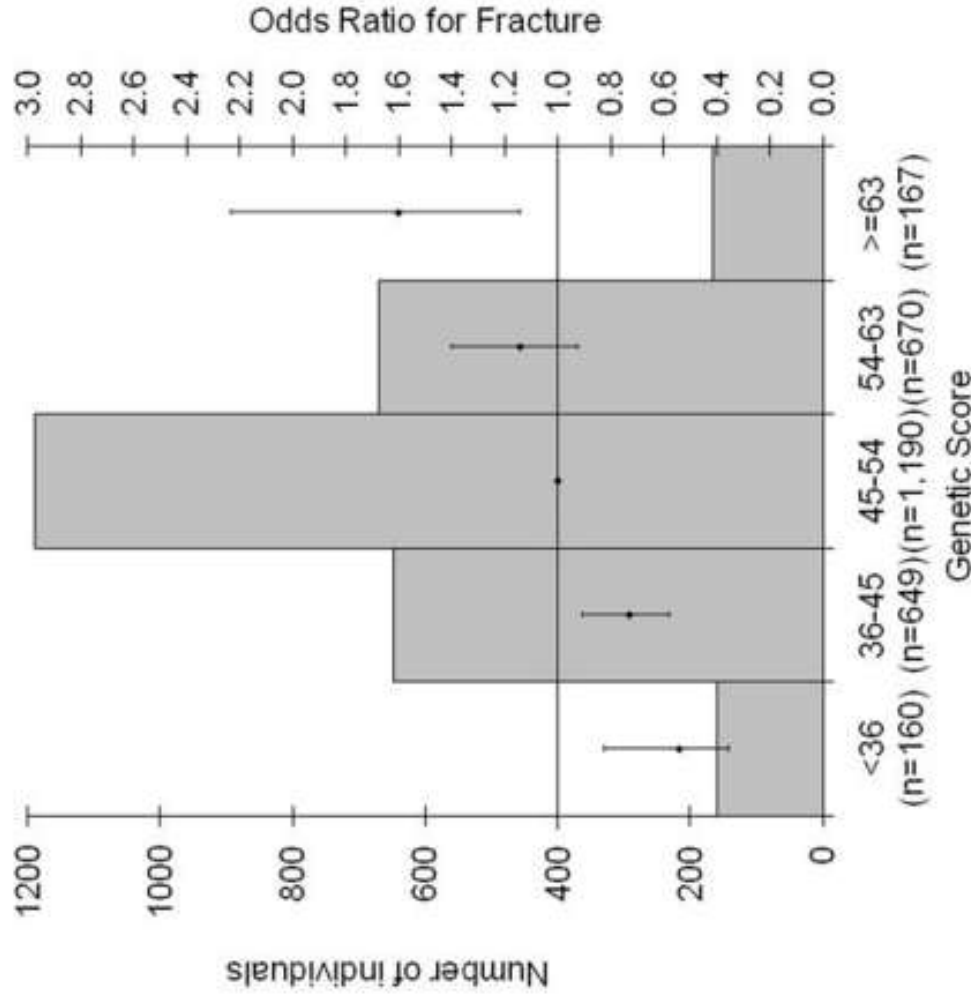
Combined effect of BMD-decreasing alleles and fracture risk-increasing risk alleles modelled in the population-based Prospective Epidemiological Risk Factor (PERF) study (n=2,836 women)

GRS based on the 16 BMD SNPs associated with fracture

Any type of Fracture using the middle category as reference (OR=1)

Genetic scores are weighted for relative effect sizes. Weighted allele counts summed for each individual were divided by the mean effect size making them equivalent to the percent of alleles carried by each individual and binned into 5 categories.

FIGURE 3C



PLOS MEDICINE



[PLOS Med.](#) 2020 Jul; 17(7): e1003152.

PMCID: [PMC7331983](#)

Published online 2020 Jul 2. doi: [10.1371/journal.pmed.1003152](#)

PMID: [32614825](#)

## Development of a polygenic risk score to improve screening for fracture risk: A genetic risk prediction study

[Vincenzo Forgetta](#), [Conceptualization](#), [Data curation](#), [Formal analysis](#), [Investigation](#), [Methodology](#), [Software](#), [Visualization](#), [Writing – review & editing](#),<sup>#1</sup> [Julyan Keller-Baruch](#), [Conceptualization](#), [Data curation](#), [Formal analysis](#), [Investigation](#), [Methodology](#), [Software](#), [Visualization](#), [Writing – review & editing](#),<sup>#2</sup> [Marie Forest](#), [Conceptualization](#), [Data curation](#), [Formal analysis](#), [Methodology](#), [Software](#), [Writing – review & editing](#),<sup>1</sup> [Audrey Durand](#), [Conceptualization](#), [Formal analysis](#), [Methodology](#), [Software](#), [Writing – review & editing](#),<sup>3</sup> [Sahir Bhatnagar](#), [Conceptualization](#), [Formal analysis](#), [Methodology](#), [Software](#), [Writing – review & editing](#),<sup>1</sup> [John P. Kemp](#), [Formal analysis](#), [Resources](#), [Writing – review & editing](#),<sup>4,5</sup> [Maria Nethander](#), [Formal analysis](#), [Validation](#), [Writing – review & editing](#),<sup>6,7</sup> [Daniel Evans](#), [Validation](#), [Writing – review & editing](#),<sup>8</sup> [John A. Morris](#), [Conceptualization](#), [Resources](#), [Writing – review & editing](#),<sup>1</sup> [Douglas P. Kiel](#), [Validation](#), [Writing – review & editing](#),<sup>9</sup> [Fernando Rivadeneira](#),



# ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΠ

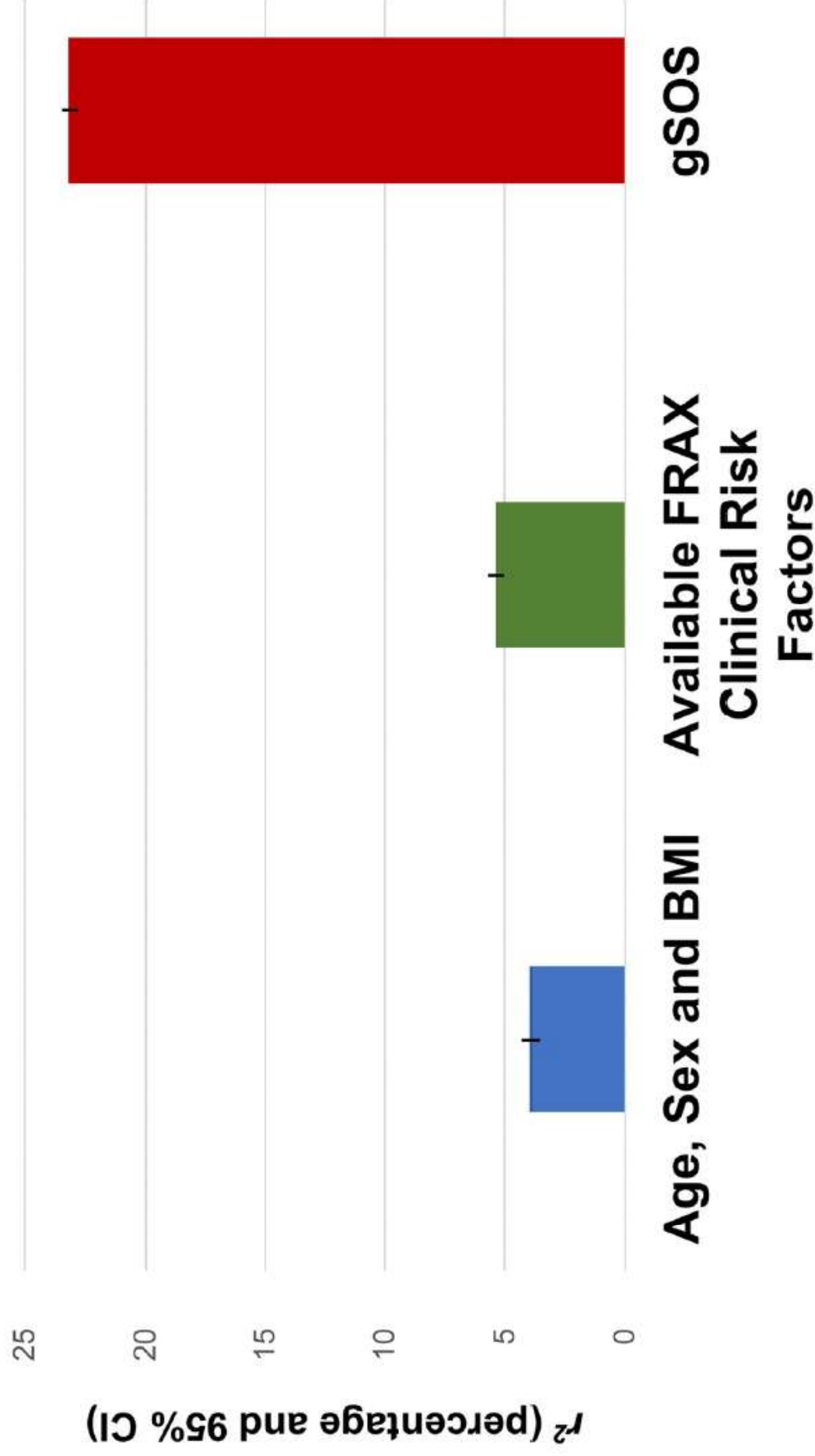


Fig 5. Variance explained in SOS by clinical risk factors and gSOS in the UK Biobank Test Set. Available FRAX clinical risk factors included age, sex, BMI, smoking, previous fracture, use of glucocorticoids, rheumatoid arthritis, and secondary osteoporosis. BMI, body mass index; FRAX, Fracture Risk Assessment Tool; SOS, speed of sound.

# ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΣΚΟΠ

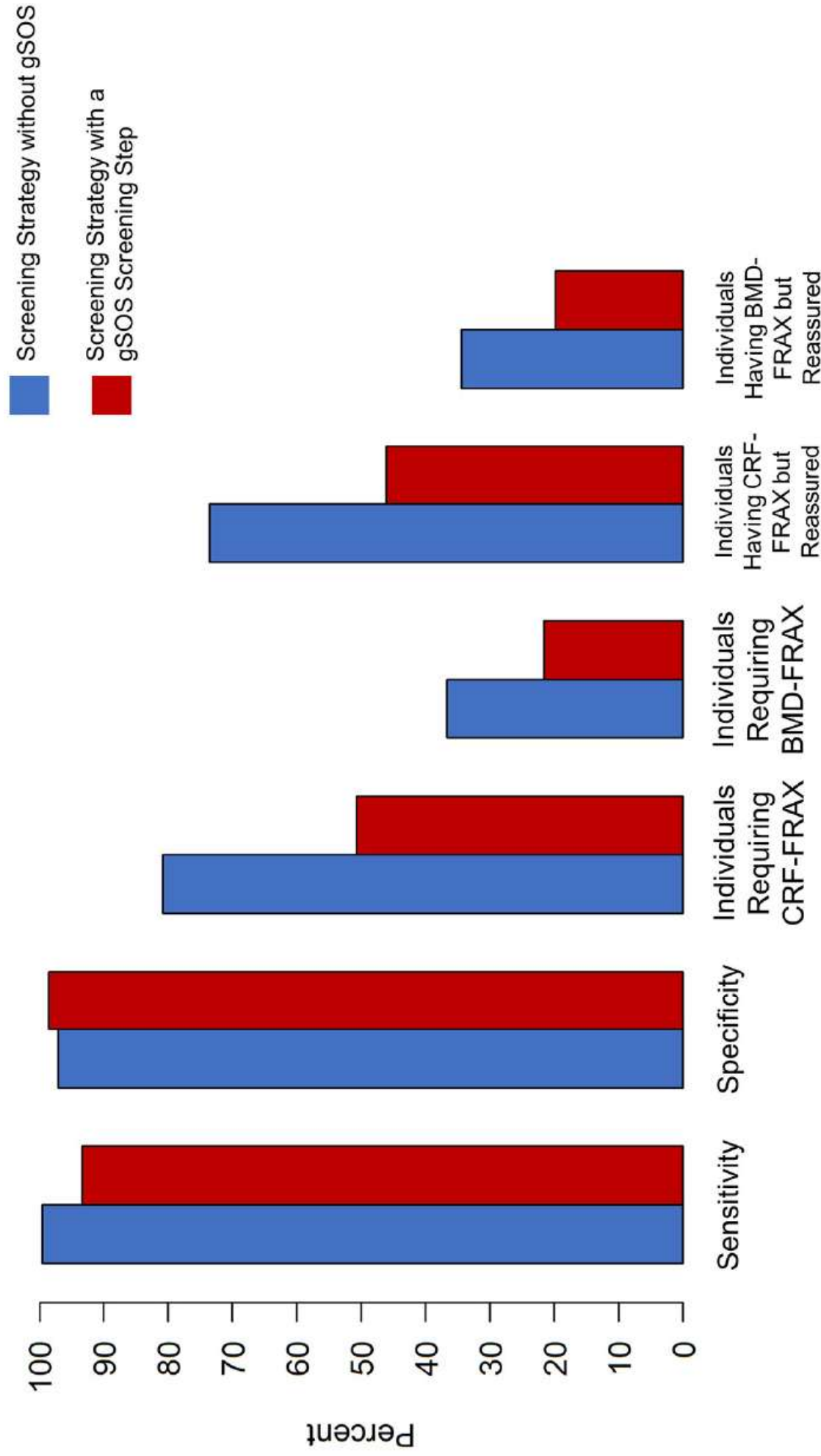
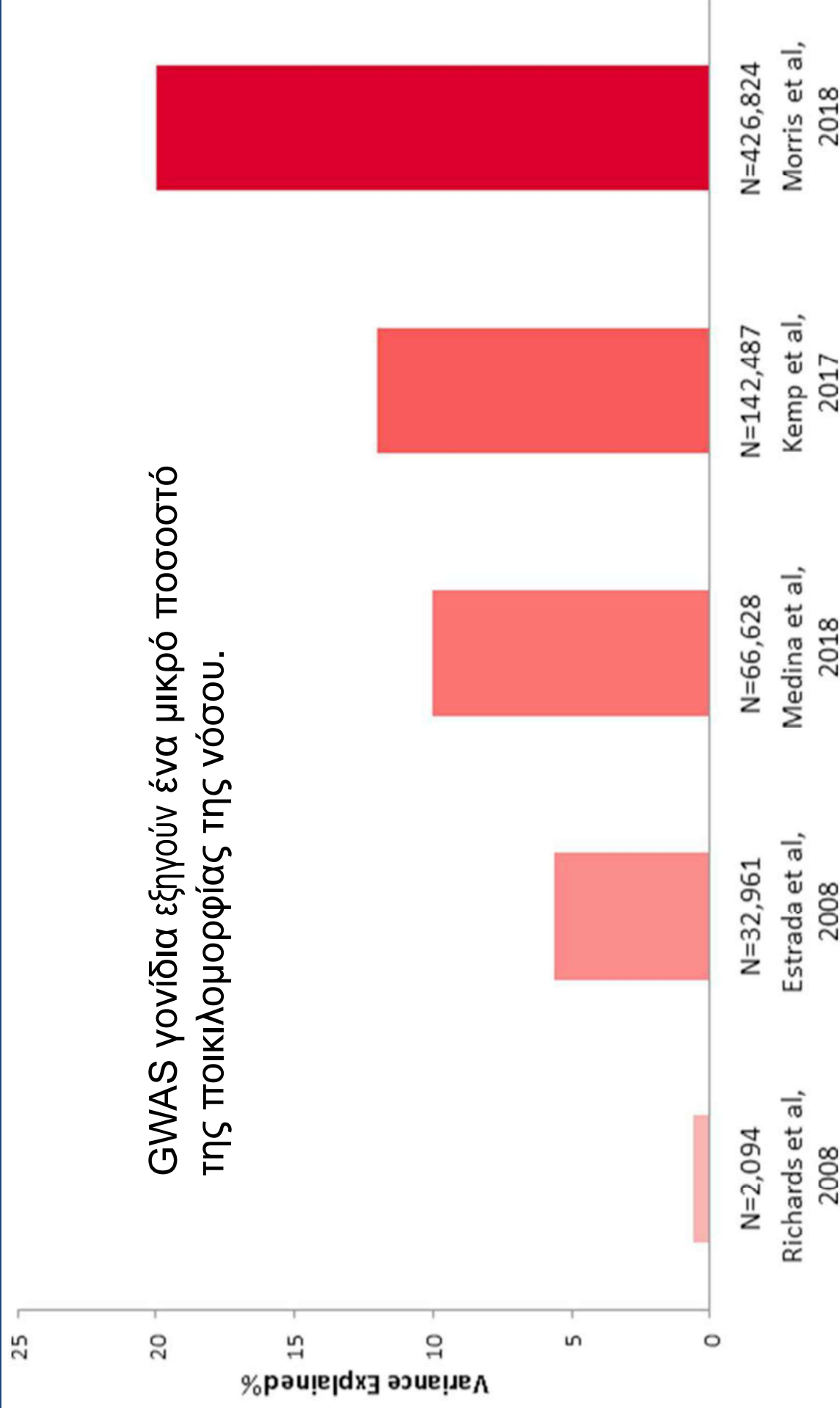


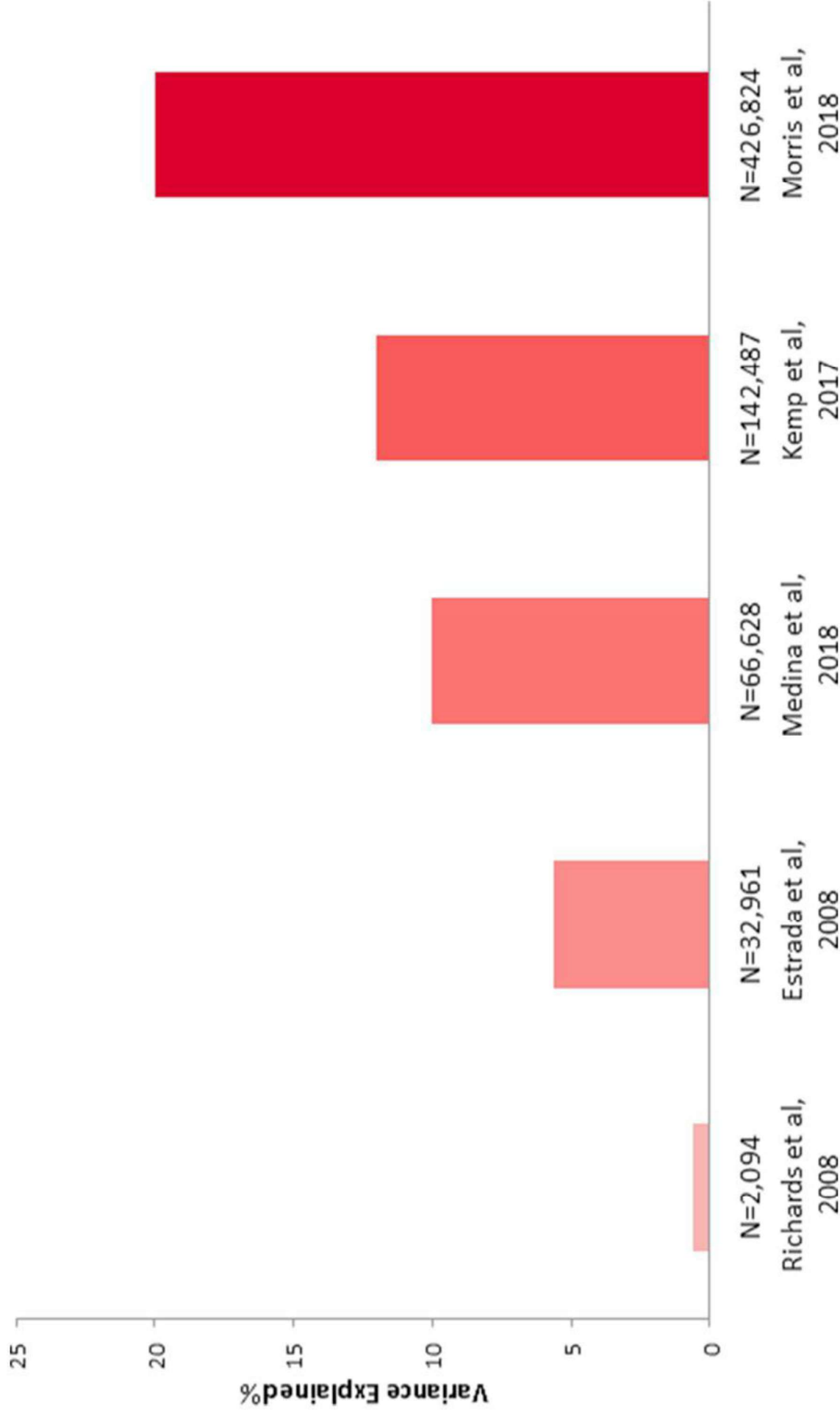
Fig 6. Performance characteristics of screening with and without a gSOS screening step. BMD-FRAX, bone-mineral-density-based Fracture Risk Assessment Tool; CRF-FRAX, clinical-risk-factor-based Fracture Risk Assessment Tool.

# Αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων

GWAS γονίδια εξηγούν ένα μικρό ποσοστό της ποικιλομορφίας της νόσου.

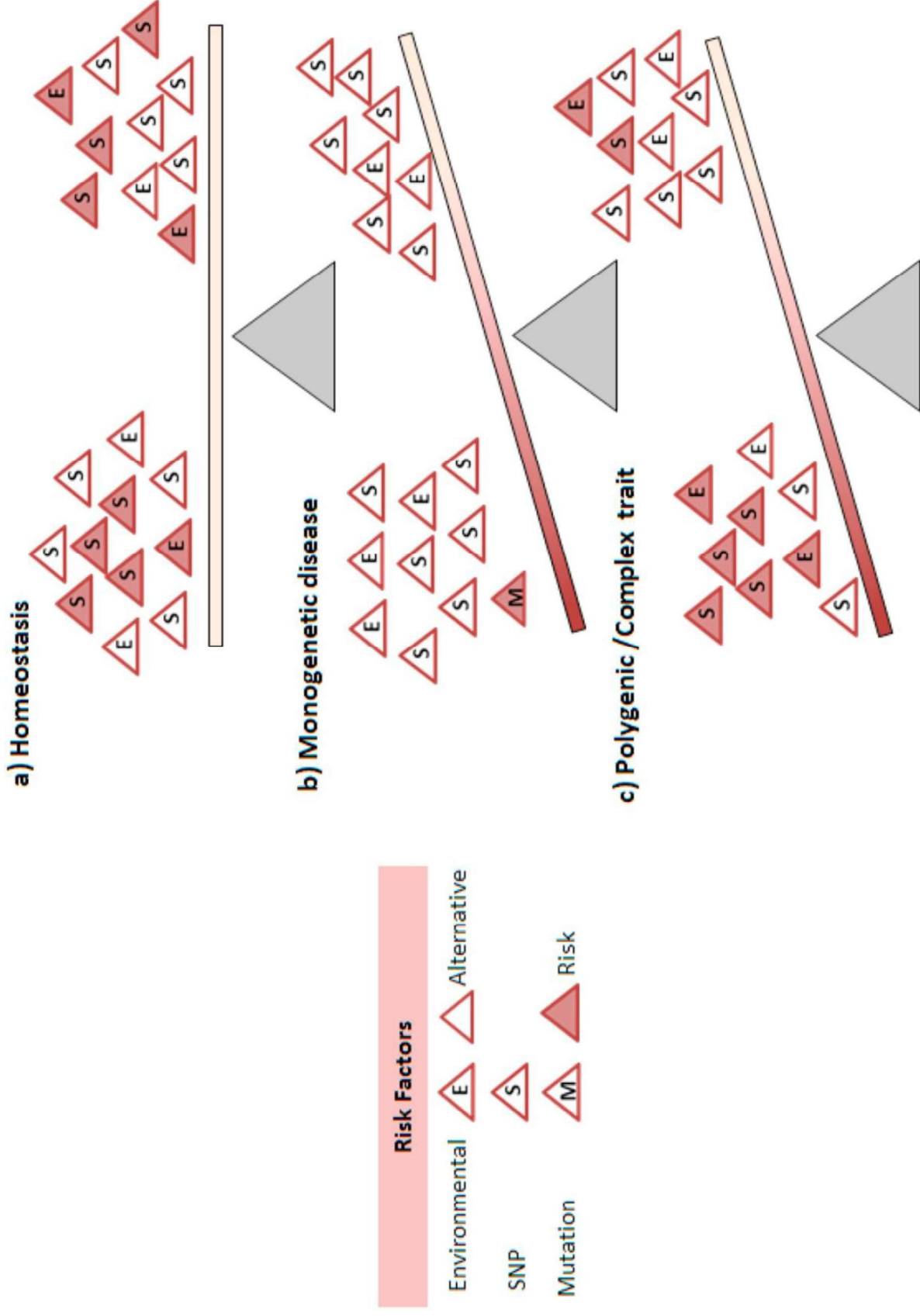


# Αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων



κληρονομικότητα που λείπει → της αδυναμίας να ελεγχθούν οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων περιβάλλοντος (G\*E)

# Αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων





Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2012 Nov 1.

PMCID: PMC3338864

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS364577

Nat Genet. 2012 May; 44(5): 491–501.

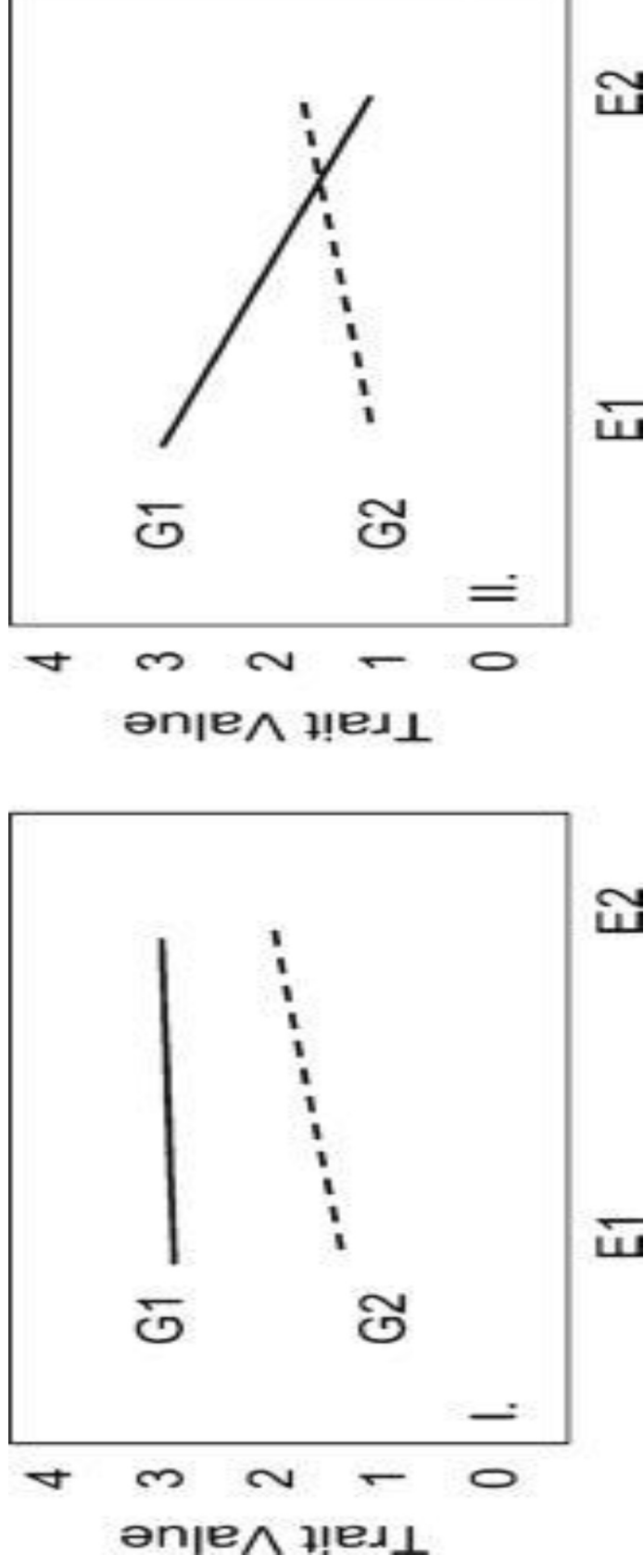
PMID: 22504420

Published online 2012 Apr 15. doi: [10.1038/ng.2249](https://doi.org/10.1038/ng.2249)

## Genome-wide meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture

Karol Estrada,<sup>1,2,3,139</sup> Unnur Styrkarsdottir,<sup>4,139</sup> Evangelos Evangelou,<sup>5,139</sup> Yi-Hsiang Hsu,<sup>6,7,139</sup> Emma L Duncan,<sup>8,9,139</sup> Evangelia E Ntzani,<sup>5,139</sup> Ling Oei,<sup>1,2,3,139</sup> Omar M E Albagha,<sup>10</sup> Najaf Amin,<sup>2</sup> John P Kemp,<sup>11</sup> Daniel L Koller,<sup>12</sup> Guo Li,<sup>13</sup> Ching-Ti Liu,<sup>14</sup> Ryan L Minster,<sup>15</sup> Alireza Moayyeri,<sup>16,17</sup> Liesbeth Vandenput,<sup>18</sup> Dana Willner,<sup>8,19</sup> Su-Mei Xiao,<sup>20,21</sup> Laura M Yerges-Armstrong,<sup>22</sup> Hou-Feng Zheng,<sup>23</sup> Nerea Alonso,<sup>10</sup> Joel Eriksson,<sup>18</sup> Candace M Kammerer,<sup>15</sup> Stephen K Kaptoge,<sup>16</sup> Paul J Leo,<sup>8</sup> Gudmar Thorleifsson,<sup>4</sup> Scott G Wilson,<sup>17,24,25</sup> James F Wilson,<sup>26,27</sup> Ville Aalto,<sup>28,29</sup> Markku Aalen,<sup>30</sup> Aaron K Aragaki,<sup>31</sup> Thor Aspelund,<sup>32,33</sup> Jacqueline R Center,<sup>34,35,36</sup> Zoe Dailiana,<sup>37</sup> David J Duggan,<sup>38</sup> Melissa Garcia,<sup>39</sup> Natalia Garcia-Giralt,<sup>40</sup> Sylvie Giroux,<sup>41</sup> Göran Hallmans,<sup>42</sup> Lynne J Hocking,<sup>43</sup> Lise Bjerre Husted,<sup>44</sup> Karen A Jameson,<sup>45</sup> Rita Khusainova,<sup>46,47</sup> Ghi Su Kim,<sup>48</sup> Charles Kooperberg,<sup>31</sup> Theodora Koromila,<sup>49</sup> Marcin Kruk,<sup>50</sup> Marika Laaksonen,<sup>51</sup> Andrea Z Lacroix,<sup>31</sup> Seung Hun Lee,<sup>48</sup> Ping C Leung,<sup>52</sup> Joshua R Lewis,<sup>24,25</sup> Laura Masi,<sup>53</sup> Simona Mencej-Bedrac,<sup>54</sup> Tuan V Nguyen,<sup>34,35</sup> Xavier Nogues,<sup>40</sup> Millan S Patel,<sup>55</sup> Janez Prezelj,<sup>56</sup> Lynda M Rose,<sup>57</sup> Serena Scollen,<sup>58</sup> Kristin Siggeirsdottir,<sup>32</sup> Albert V Smith,<sup>32,33</sup> Olle Svensson,<sup>59</sup> Stella Trompet,<sup>60,61</sup> Olivia Trummer,<sup>62</sup> Natasja M van Schoor,<sup>63</sup> Jean Woo,<sup>64</sup> Kun Zhu,<sup>24,25</sup> Susana Balcells,<sup>65</sup> Maria Luisa Brandi,<sup>66</sup> Brendan M Buckley,<sup>66</sup> Sulin Cheng,<sup>67,68</sup> Claus Christiansen,<sup>69</sup> Cyrus Cooper,<sup>45</sup> George Dedoussis,<sup>70</sup> Ian Ford,<sup>71</sup> Morten Frost,<sup>72,73</sup> David Goltzman,<sup>74</sup>

# Αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων



**Γραφική αναπαράσταση αλληλεπιδράσεων γονότυπου περιβάλλοντος.**

Άξονας y: η τιμή του γνωρίσματος. Άξονας x: 2 περιβαλλοντολογικές συνθήκες (E1 και E2).

Εικόνα I: καμία αλληλεπίδραση, ο γονότυπος G1 υπερέχει του G2 και στα 2 περιβάλλοντα.

Εικόνα II: σε αλληλεπίδραση γονιδίου περιβάλλοντος, η σχετική θέση των 2 γονότυπων αλλάζει

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων



Research and Professional Briefs

**RESEARCH**

## Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 Polymorphisms Are Associated with Bone Mineral Density in Greek Postmenopausal Women: An Interaction with Calcium Intake

MARIA G. STATHOPOULOU, MSc, RD; GEORGE V. Z. DEDOUSSIS, PhD; GEORGE TROVAS, PhD, MD; AIKATERINI KATSALIRA, PhD, MD; NAOMI HAMMOND, PhD; PANOS DELOUKAS, PhD; GEORGE P. LYRITIS, PhD, MD

**LRP5:** μέλος της οικογένειας των πρωτεϊνών που σχετίζονται με τον υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης. Φαίνεται να έχει μεγάλη επίδραση στο σηματοδοτικό μονοπάτι **Wnt** που σχετίζεται με την οστική πυκνότητα και τον οστικό μτβ ρυθμίζοντας την αύξηση και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών.

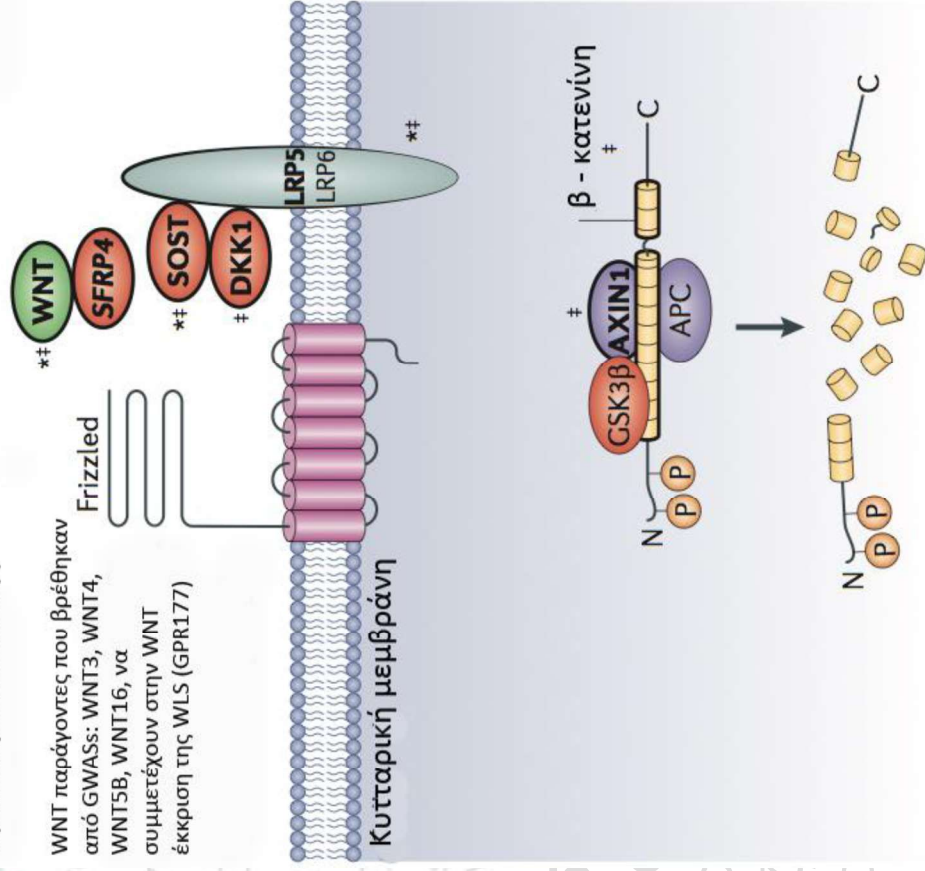
Συσχέτιση με την BMD και πιθανή αλληλεπίδραση με την πρόσληψη Ca σε 578 υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων

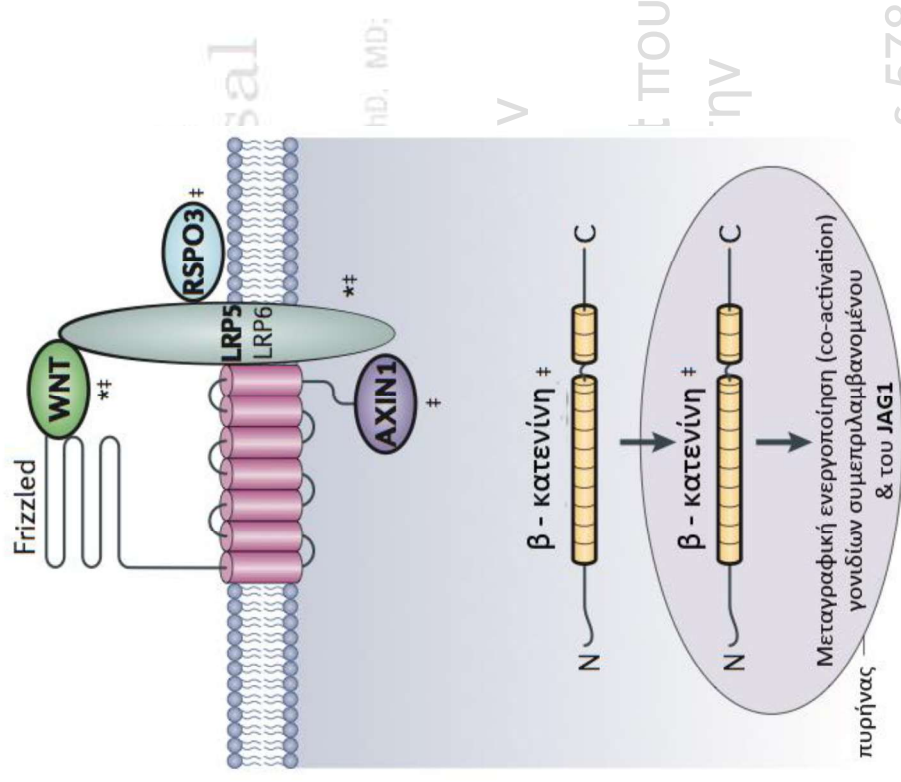
eat right Research Low Prot Bone WOL MARIA G. NAOMI HAI LRP5 ΥΠΟΔΟ ΦΑΙΝΕ ΣΧΕΤΙΣ ΑΥΞΗΣ ΣΥΣΧΕ ΥΓΙΕΙΣ ΜΕΤΕΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.

## α) Φάση καταστολής

WNT παράγοντες που βρέθηκαν από GWASs: WNT3, WNT4, WNT5B, WNT16, να συμμετέχουν στην WNT έκκριση της WLS (GPR177)



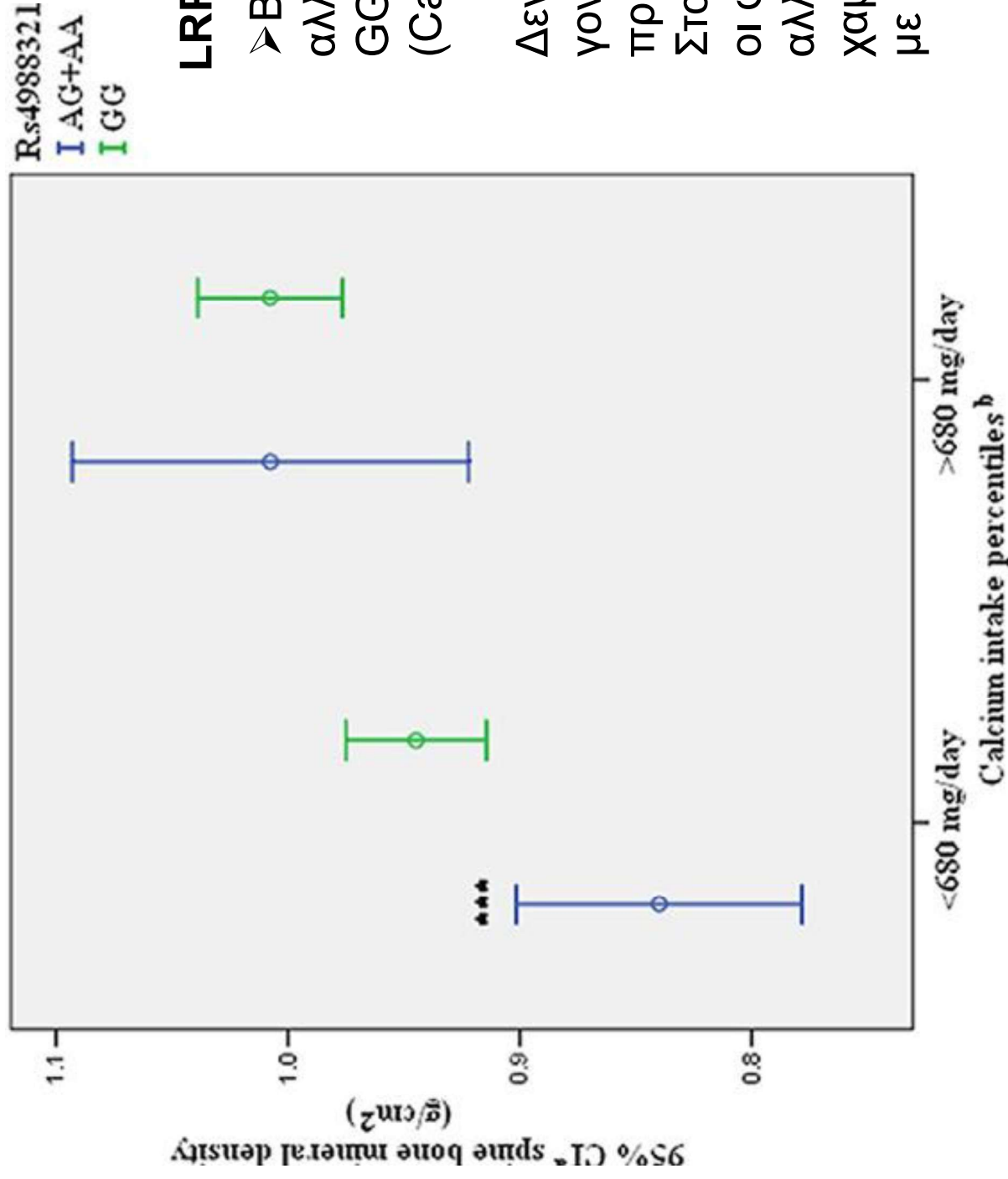
## β) Φάση ενεργοποίησης



ΣΥΣΧΕ

ΥΓΙΕΙΣ ΜΕΤΕΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων



## LRP5 rs4988321 (G/A)

- BMD σε φορείς A αλληλομόρφου < BMD σε GG γονότυπο (Ca <680mg/ημέρα)

Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ γονοτύπων στην μεγαλύτερη πρόσληψη Ca  
Στο σύνολο του πληθυσμού οι φορείς του A αλληλόμορφου έχουν χαμηλότερη BMD σε σχέση με αυτούς που φέρουν GG.

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων

Journal of Nutritional Biochemistry 22 (2011) 752–757

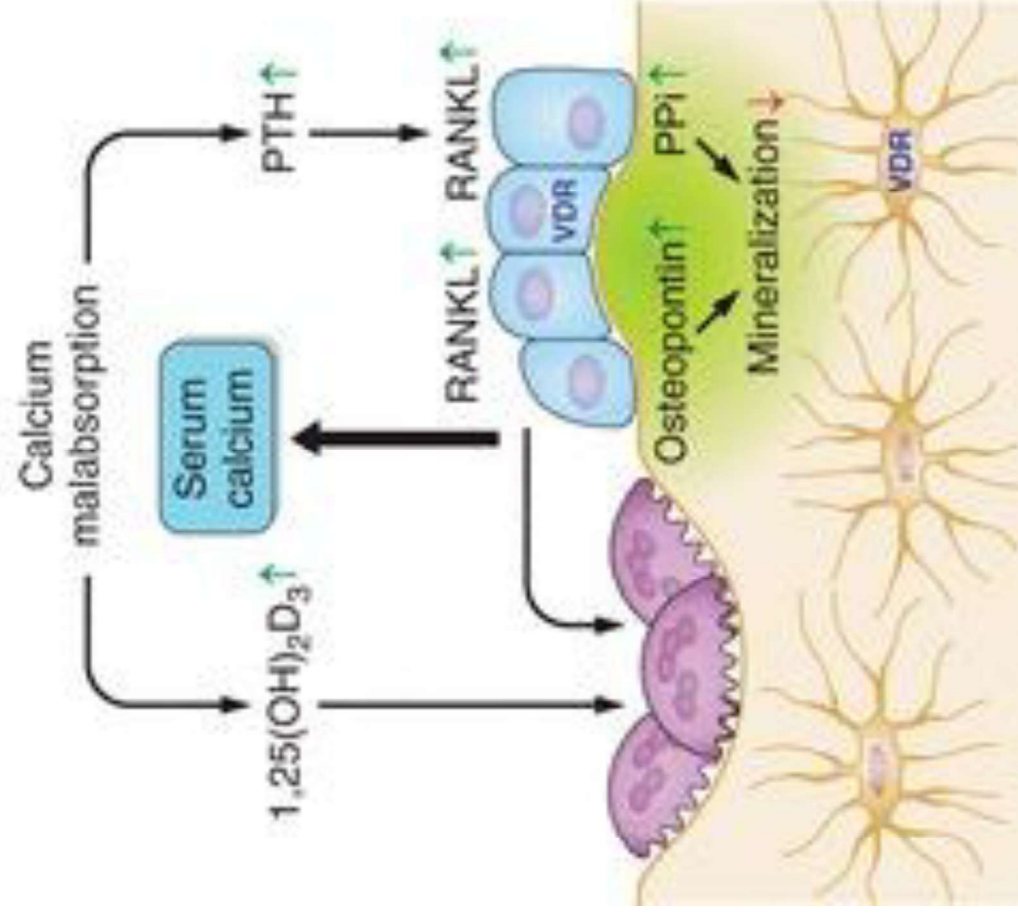
The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in the bone mineral density of Greek postmenopausal women with low calcium intake

Maria G. Stathopoulou<sup>a,b</sup>, George V.Z. Dedoussis<sup>a,\*</sup>, George Trovas<sup>b</sup>, Eirini V. Theodoraki<sup>a</sup>, Aikaterini Katsalira<sup>b</sup>, Ismene A. Dontas<sup>b</sup>, Naomi Hammond<sup>c</sup>, Panos Deloukas<sup>c</sup>, George P. Lyritis<sup>b</sup>

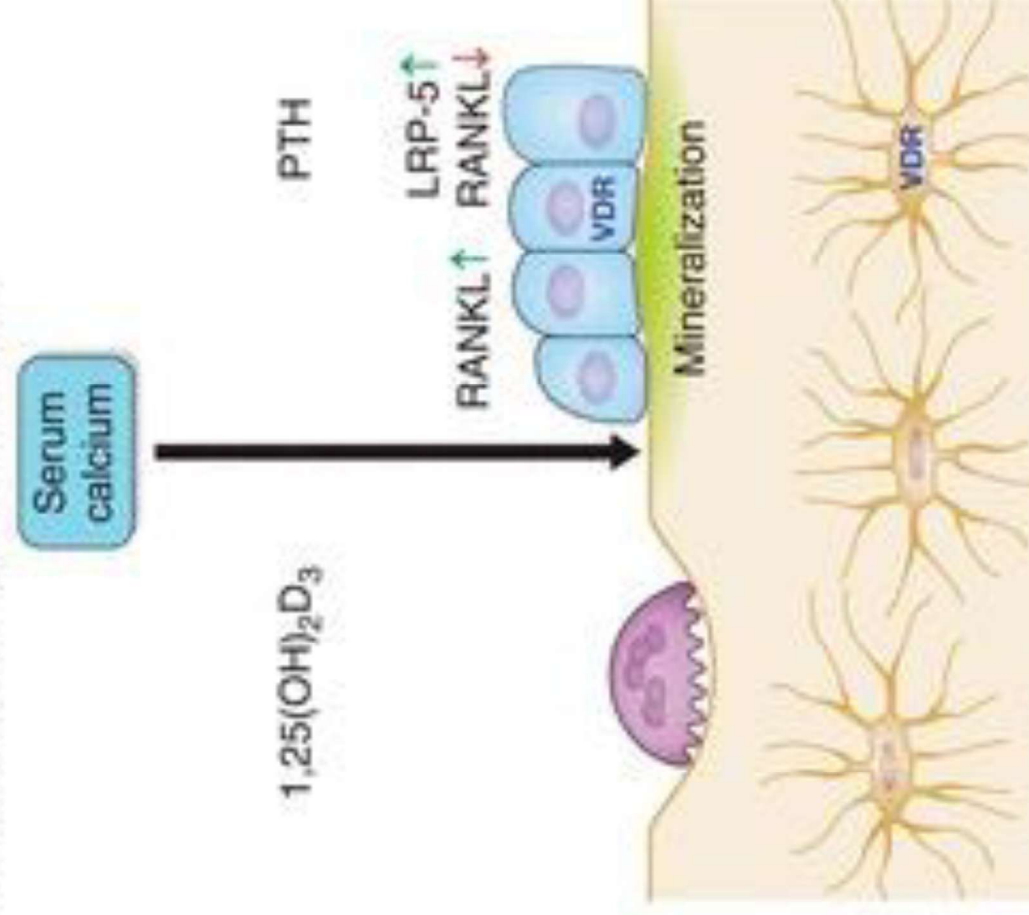
## VDR (BsmI, TaqI, Cdx-2)

**VDR:** κωδικοποιεί ένα πυρηνικό υποδοχέα της οικογένειας των στεροειδών ορμονών. Σωστή επιμετάλλαωση και οστική ανακατασκευή. Υποψήφιο γονίδιο για οστεοπόρωση.

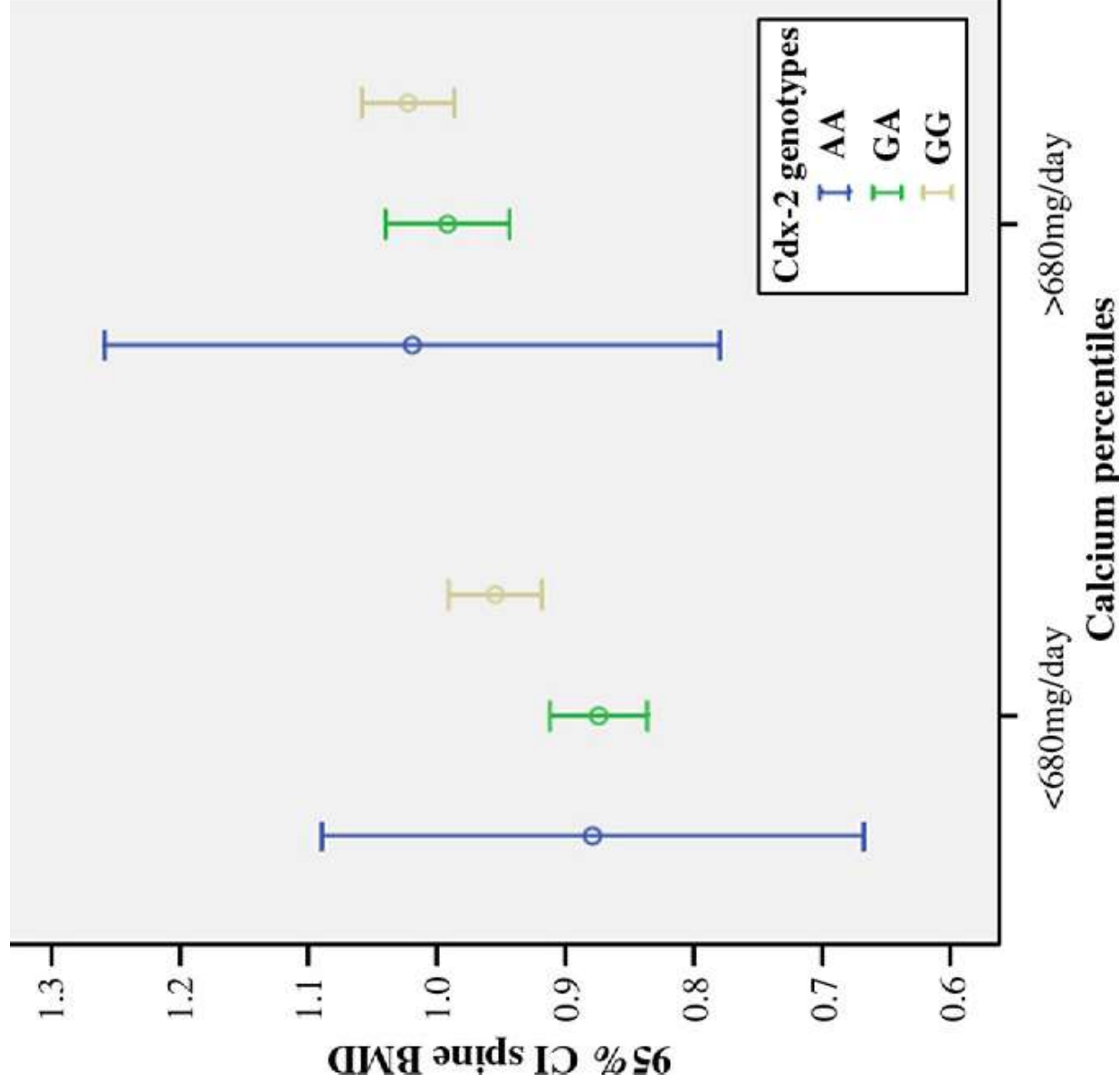
### A Negative calcium balance



### B Positive calcium balance



# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων



**VDR (BsmI, TaqI, Cdx-2)**

➤ **BsmI (A/G) (φορείς A αλληλομόρφου) και TaqI (T/C) (φορείς C αλληλομόρφου) σε χαμηλή πρόσληψη Ca (<680mg/ημέρα)**  
→ ↑ κίνδυνος οστεοπόρωσης

➤ **Cdx-2 (G/A) (φορείς A αλληλομόρφου)**  
→ ↓ BMD

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων

## VDR (BsmI, A/G)

- Συμπληρωματική χορήγηση Ca 500mg/ημέρα σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες
  - μειώθηκε ο ρυθμός οστικής απώλειας σε όλους τους γονότυπους.
- Ομάδα εικονικού φαρμάκου
  - BB αυξημένη οστική απώλεια σε σχέση με bb
- Συμπληρωματική χορήγηση Ca μέσω εμπλουτισμένων τροφίμων σε κορίτσια πριν την ήβη.
  - φορείς B αλληλομόρφου είχαν χαμηλότερη BMD στην αρχή αλλά αυξήθηκε μετά από παρέμβαση 1 έτους.
  - φορείς bb δεν επηρεάστηκε η BMD μετά την παρέμβαση

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων

## **VDR (TaqI)**

- Μετεμμηνοπαυσιακές με την χαμηλότερη πρόσληψη Ca(100-456mg/d)
  - Οστική απώλεια σε φορείς t αλληλομόρφου > Οστική απώλεια σε φορείς του κοινού αλληλομόρφου T
- Δεν ισχύει σε μεγαλύτερη πρόσληψη Ca

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων

## Interleukin 6 (IL6)

Παράγεται από τους οστεοβλάστες και τα μονοκύτταρα στο μυελό και προωθεί την διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.

↓ πρόσληψη Ca και βιταμίνης D → ↑ PTH → ↑ έκφραση IL-6 στα οστά.

Οιστραδιόλη (E<sub>2</sub>) → καταστέλει την μεταγραφή του γονιδίου της IL-6

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Ca) - γενετικών παραγόντων

## **Interleukin 6 (IL6) -634C/G**

- Κορίτσια με πρόσληψη Ca < 460mg/dL: BMC φορείς G αλληλομόρφου < BMC φορείς CC γονότυπου
- Σε μεγαλύτερη πρόσληψη Ca η σχέση δεν ισχύει

## **Interleukin 6 (IL6) -174**

- BMD γυναικών 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση που δεν λαμβάνουν θεραπεία με οιστρογόνα φορείς GG γονότυπου < BMD γυναικών GC και CC γονοτύπων: η διαφορά δεν ισχύει σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα.

- BMD γυναικών 15 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση με πρόσληψη Ca < 941mg/ ημέρα φορείς GG < BMD γυναικών GC και CC γονοτύπων: η διαφορά δεν ισχύει σε γυναίκες που λαμβάνουν >941mg/ημέρα.

- Αθροιστικά αποτελέσματα η φτωχή πρόσληψη Ca χωρίς οιστρογόνα: BMD γυναικών με GG γονότυπο < BMD γυναικών με CC γονότυπο

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Βιταμίνη D) - γενετικών παραγόντων

## **VDR (BsmI)**

- Συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες
  - φορείς B αλληλομόρφου (risk allele) είχαν χαμηλότερη BMD στην αρχή αλλά αυξήθηκε μετά από παρέμβαση 2 έτων.
  - φορείς bb δεν επηρεάστηκε η BMD μετά την παρέμβαση

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Βιταμίνη D) - γενετικών παραγόντων

## **TGF- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ )**

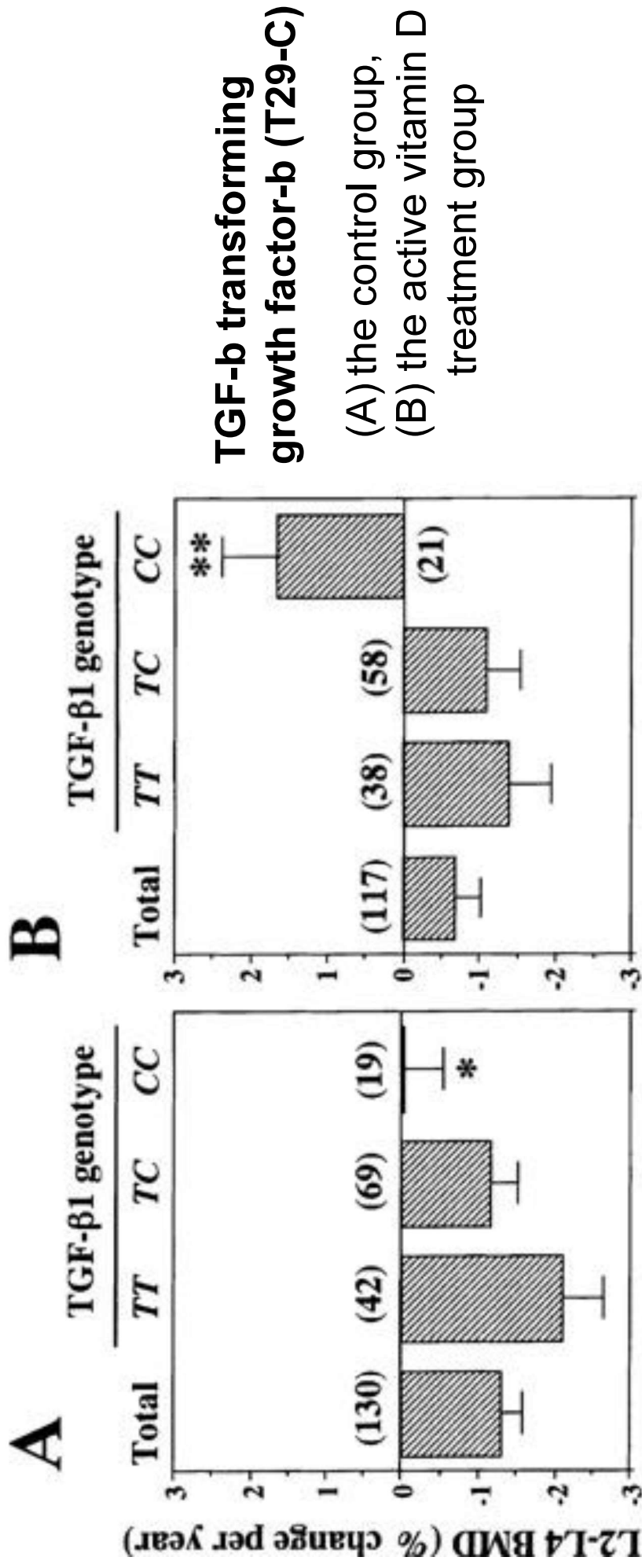
Εμπλέκεται στον οστικό σχηματισμό και απορρόφηση.

Ο πολυμορφισμός T/C στο νουκλεοτίδιο 29 οδηγεί σε αντικατάσταση της λευκίνης σε προλίνης με αποτέλεσμα να επιρεάζει την οστική ανακατασκευή.

## **TGF- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ (T29-C)**

- Συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D σε 362 μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες (Μέση ηλικία 62.2 έτη) και ομάδα ελέγχου.

# Αλληλεπίδραση διατροφής (Βιταμίνη D) - γενετικών παραγόντων



→ φορείς CC είχαν σημαντική αύξηση BMD (1,6% μετά από παρέμβαση 1 έτους) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

→ φορείς T (risk allele) δεν επηρεάστηκε η BMD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

# Αλληλεπίδραση διατροφής (riboflavin-B2)- γενετικών παραγόντων

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH

Volume 23, Number 1, 2008

Published online on August 27, 2007; doi: 10.1359/JBMR.070812

© 2008 American Society for Bone and Mineral Research

## Low Dietary Riboflavin but Not Folate Predicts Increased Fracture Risk in Postmenopausal Women Homozygous for the MTHFR 677 T Allele

Nahid Yazdanpanah,<sup>1,2,3</sup> André G Uitterlinden,<sup>1,2,3</sup> M Carola Zillikens,<sup>1</sup> Mila Jhamai,<sup>1</sup> Fernando Rivadeneira,<sup>1,3</sup> Albert Hofman,<sup>3</sup> Robert de Jonge,<sup>2</sup> Jan Lindemans,<sup>2</sup> Huibert AP Pols,<sup>1,3</sup> and Joyce B van Meurs<sup>1</sup>

N=5035 άνδρες και γυναίκες από την Rotterdam Study >55 ετών

# Αλληλεπίδραση διατροφής (riboflavin-B2)- γενετικών παραγόντων

**MTHFR** → παραγωγή μεθυλοτετραϋδροφυλικού (απαραίτητο για τη μετατροπή: ομοκυστεΐνη → μεθειονίνη)  
**C677T** (→Ala to Val substitution in position 222)  
→ ↓ δραστηριότητα του MTHFR → ↑ ομοκυστεΐνης (Hcy) → παράγοντας κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα.

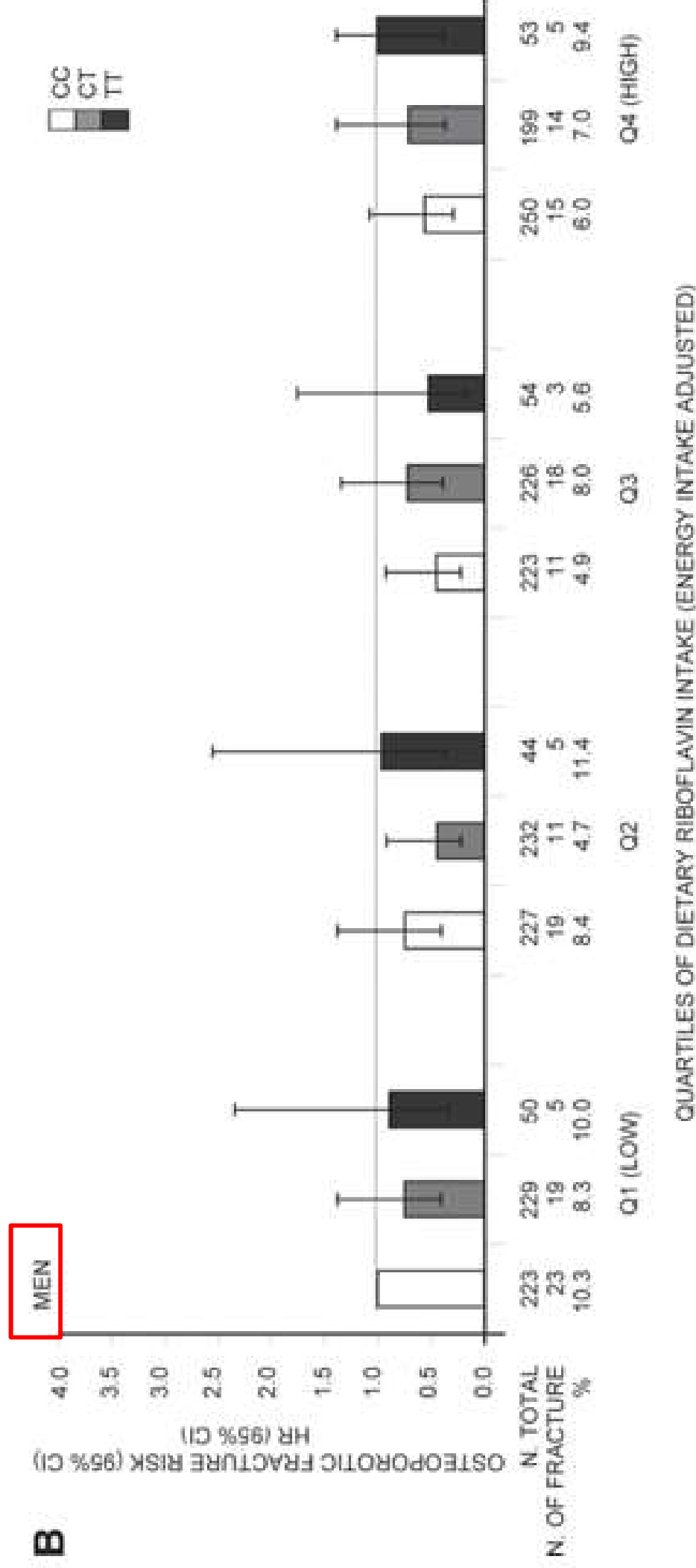
**FAD** (flavine adenine παράγωγο ριβοφλαβίνης): συμπάροντας ενεργοποίησης του MTHFR

Πηγές B2: Μαγιά, προϊόντα ολικής άλεσης, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, εντόσθια, γάλα και αυγά.

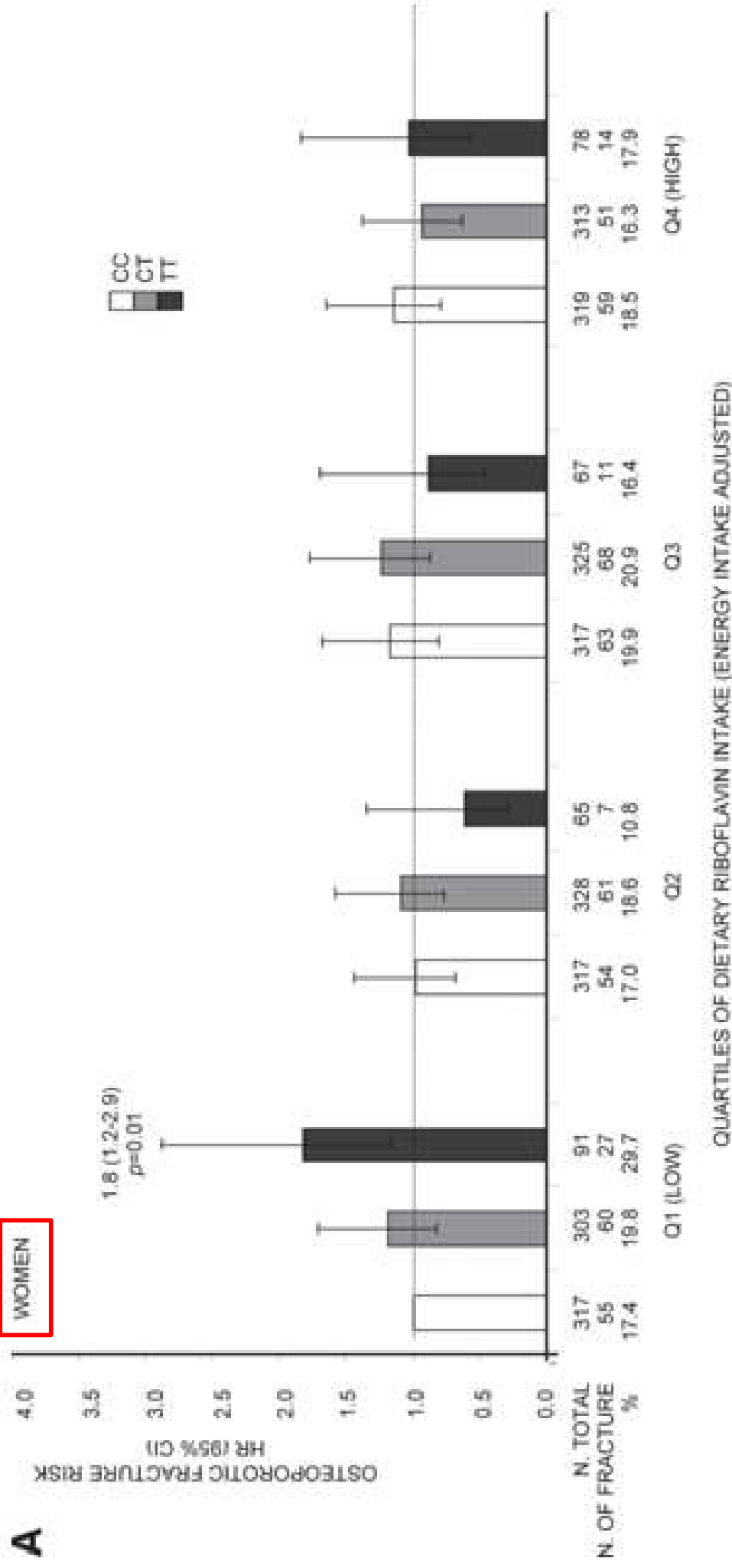
# Αλληλεπίδραση διατροφής (riboflavin-B2)- γενετικών παραγόντων

- γυναίκες με TT γονότυπο την χαμηλότερη πρόσληψη ριβοφλαβίνης  
→ μεγαλύτερο ρυθμό απώλειας BMD σε σχέση με το CC γονότυπο.
- γυναίκες με TT γονότυπο την χαμηλότερη πρόσληψη ριβοφλαβίνης  
→ 1,8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα και 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για κάταγμα ευθραυστότητας σε σχέση με το CC γονότυπο.
- Η σχέση αυτή δεν ισχύει για μεγαλύτερη πρόσληψη ριβοφλαβίνης.
- άνδρες και γυναίκες με TT γονότυπο και πρόσληψη ριβοφλαβίνης στο χαμηλότερο τεταρτημόριο → 22,5% υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε σχέση με το CC γονότυπο.

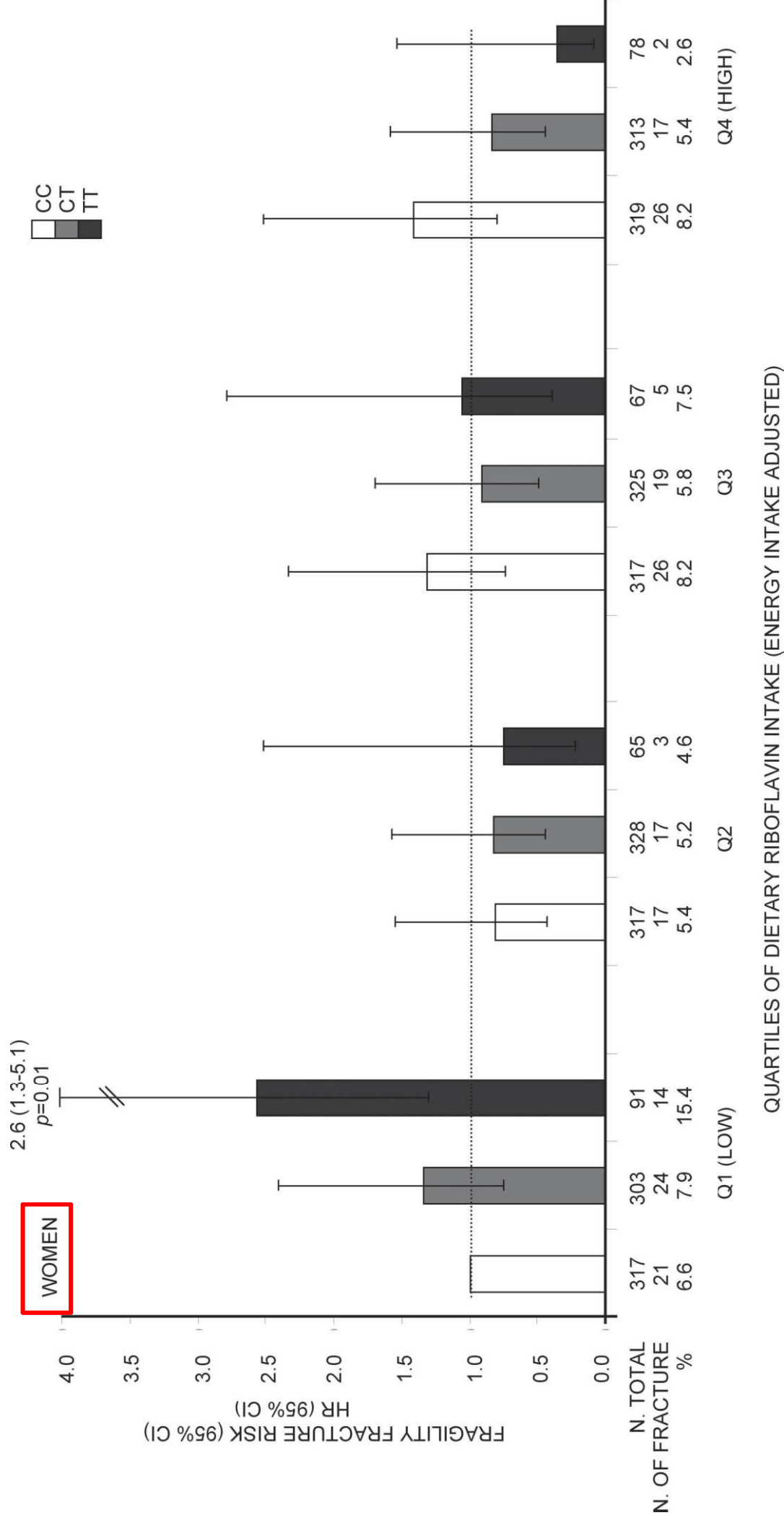
# Αλληλεπίδραση διατροφής (riboflavin-B2)- γενετικών παραγόντων



# Αλληλεπίδραση διατροφής (riboflavin-B2)- γενετικών παραγόντων



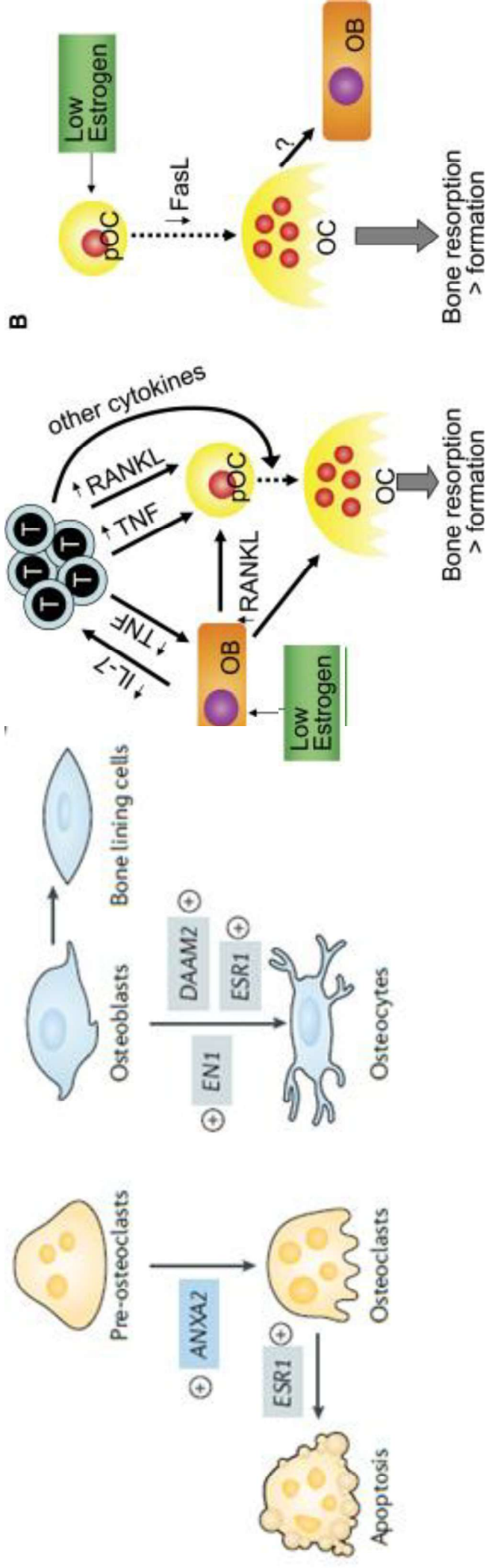
# Αλληλεπίδραση διατροφής (riboflavin-B2)- γενετικών παραγόντων



# Αλληλεπίδραση διατροφής (alcohol) - γενετικών παραγόντων

Προστατευτικός ρόλος πιθανόν μέσω των αποτελεσμάτων του στα επίπεδα ανδρογόνων και οιστρογόνων.

Μετεμμηνοπαισιακές γιαπωνέζες με CC γονότυπο στο rs2077647 στο πρώτο εξόνιο και rs2234693 στο πρώτο εσόνιο του ESRa



# Αλληλεπίδραση διατροφής (alcohol) - γενετικών παραγόντων

- CC γονότυπος → ισχυρή συσχέτιση με οστεοπόρωση (OR = 3.15, 95% confidence interval [CI] = 1.83–5.41)
- CC γονότυπος με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (ποτέ ≠ μερικές φορές /εβδομάδα ή /μήνα) → ↓ κίνδυνος για οστεοπόρωση (OR = 0.22, 95% CI = 0.05–0.83)

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Φυσική δραστηριότητα/ άσκηση: 30% BMD variation.
- Νόμος του Wolff 1982: ότι η μηχανική καταπόνηση είναι η κινητήρια δύναμη για την αρχιτεκτονική του οστού
- Harold Frost,τέλη της δεκαετίας του '80: τα οστεοκύτταρα ως μηχανοστάτες του κύκλου οστικής εναλλαγής.
- Τελευταία 10ετία: βιολογικό σύστημα ικανό να ανιχνεύει και να μετατρέπει τα μηχανικά ερεθίσματα σε βιοχημικά σήματα
- Μηχανική φόρτιση: διατήρηση καλής λειτουργίας των ζωντανών ιστών και κυττάρων, ρύθμιση της οστικής εναλλαγής, δύναμης και πυκνότητας

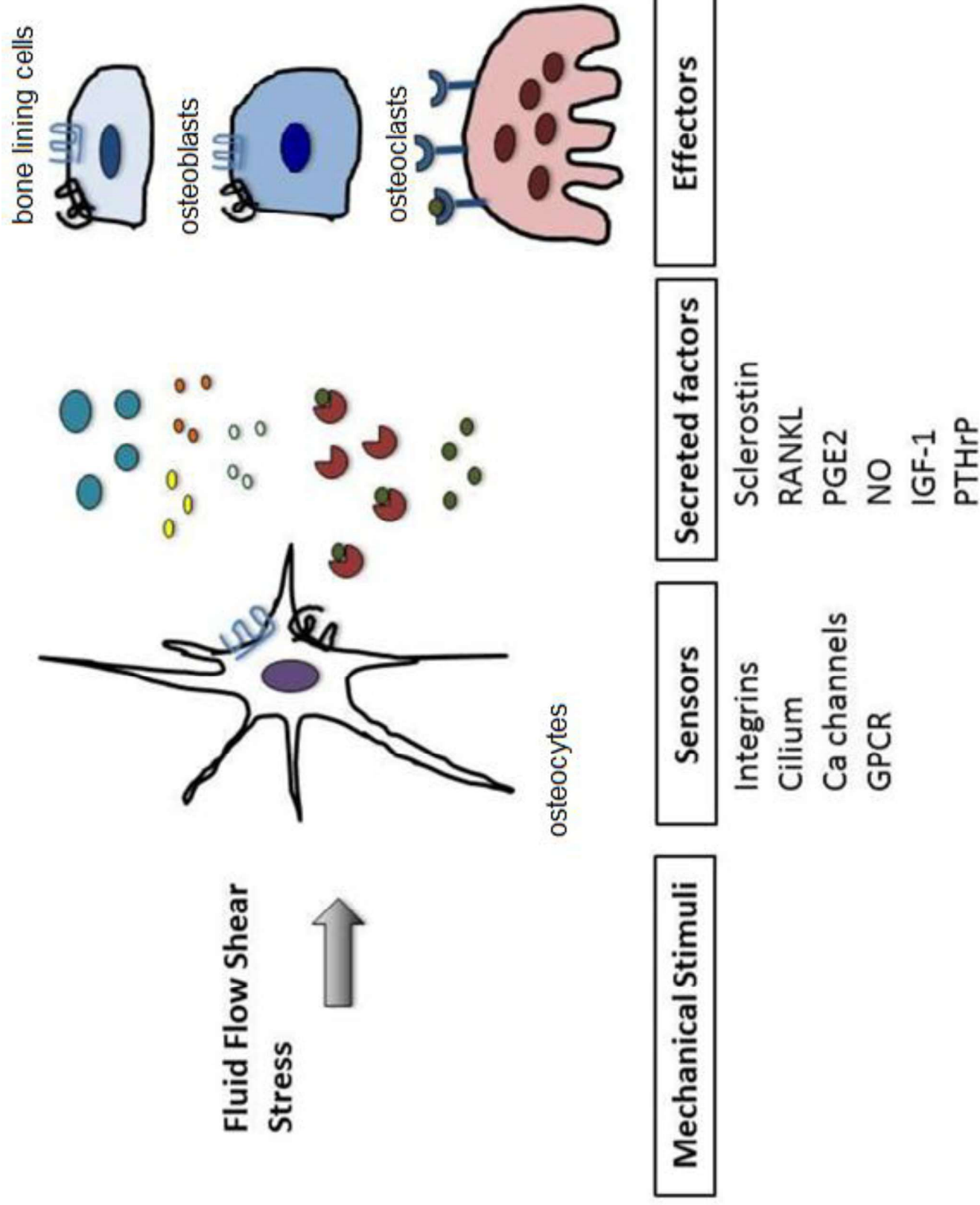
## Παράγοντες που αποτελούν μηχανικό ερέθισμα

- ✓ τάση διάτμησης ροής ρευστού (fluid flow shear stress: FFSS)
- ✓ η υδροστατική πίεση και η άμεση παραμόρφωση του κυττάρου
- ✓ η συχνότητα, το εύρος και η ταχύτητα, αυτών των παραγόντων

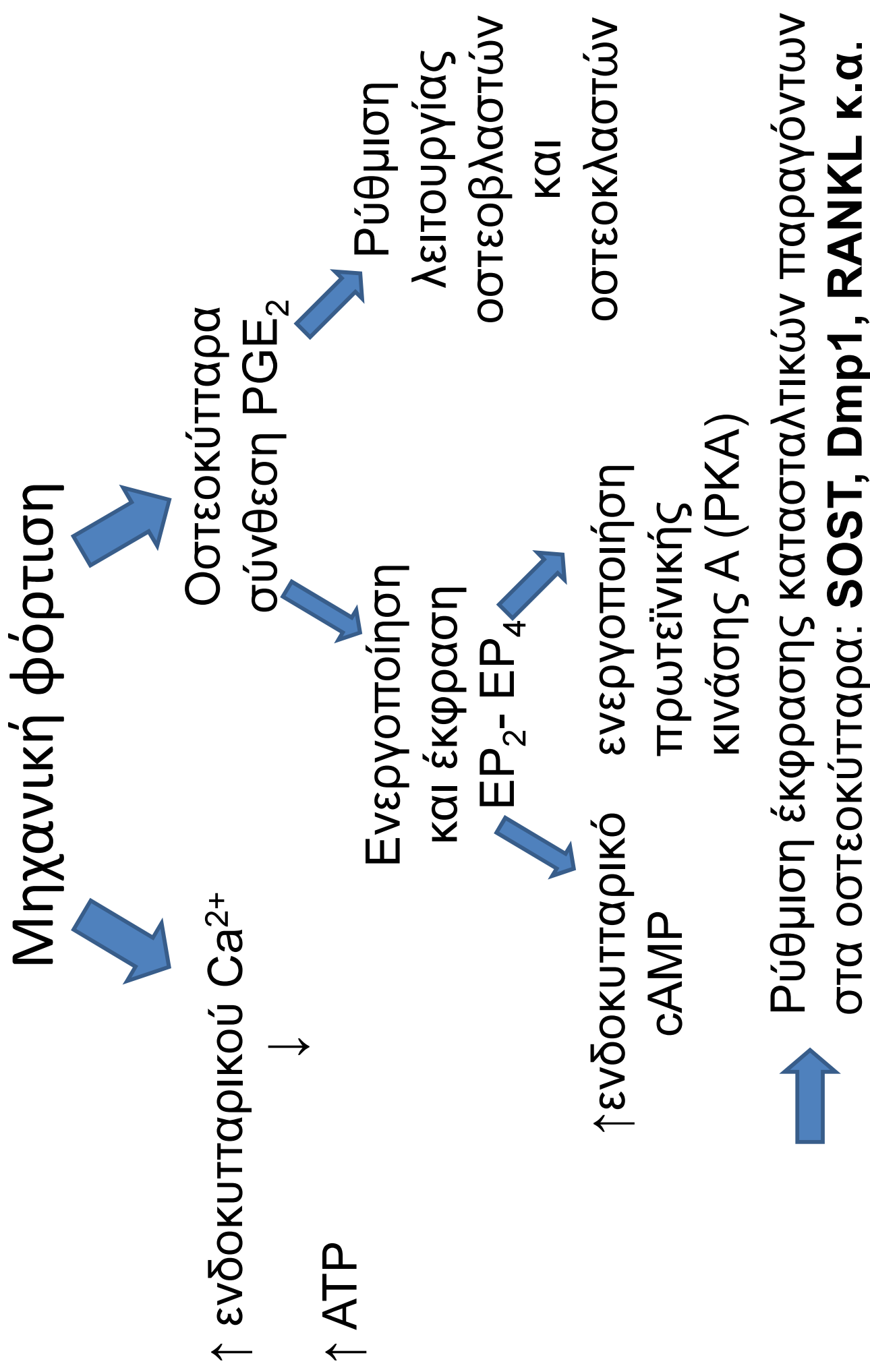
## Πώς το οστεοκύτταρο αντιλαμβάνεται αυτά τα ερεθίσματα;

ιντεγκρίνες, βλεφαρίδες, διάυλοι ασβεστίου και υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (GPCRs)

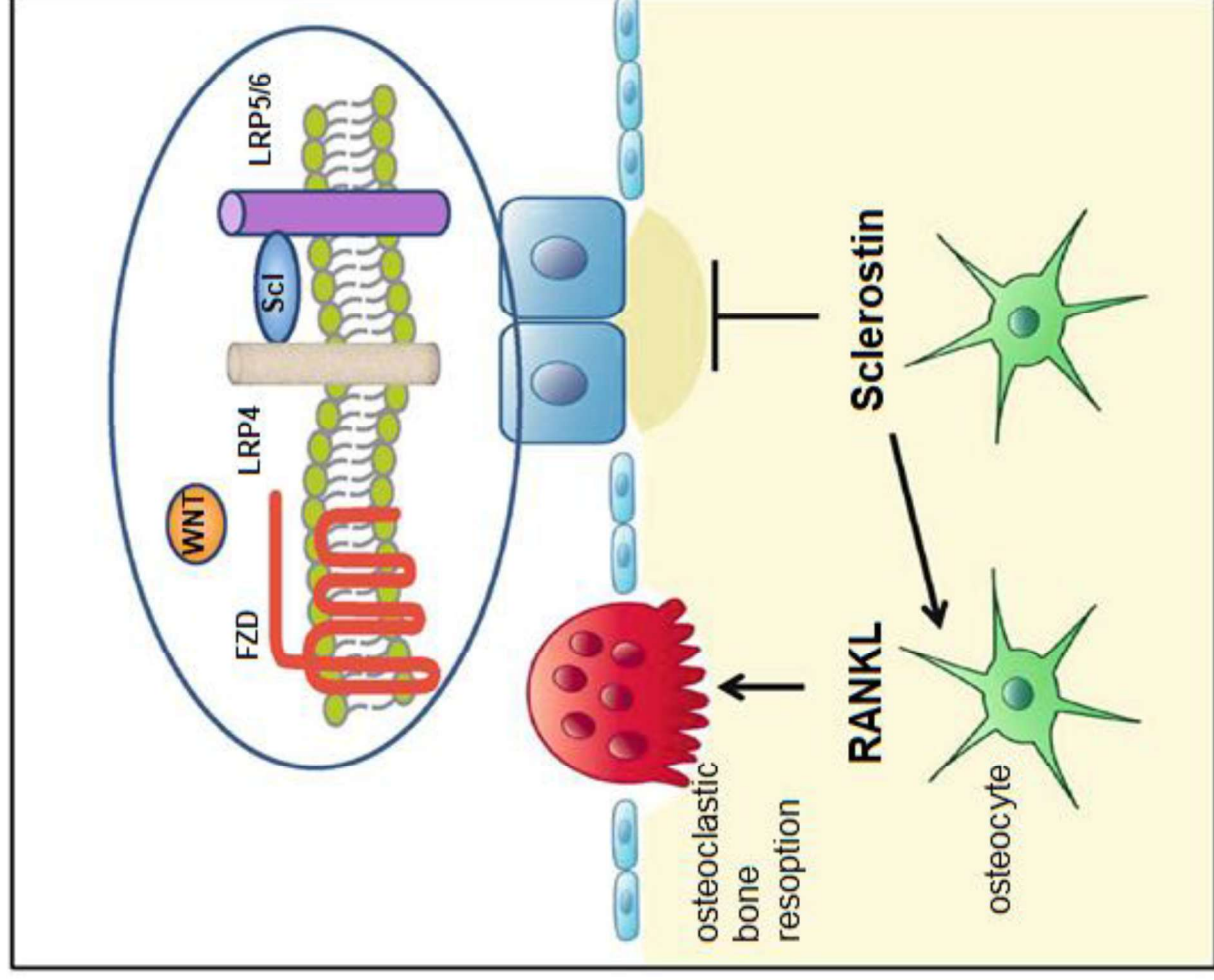
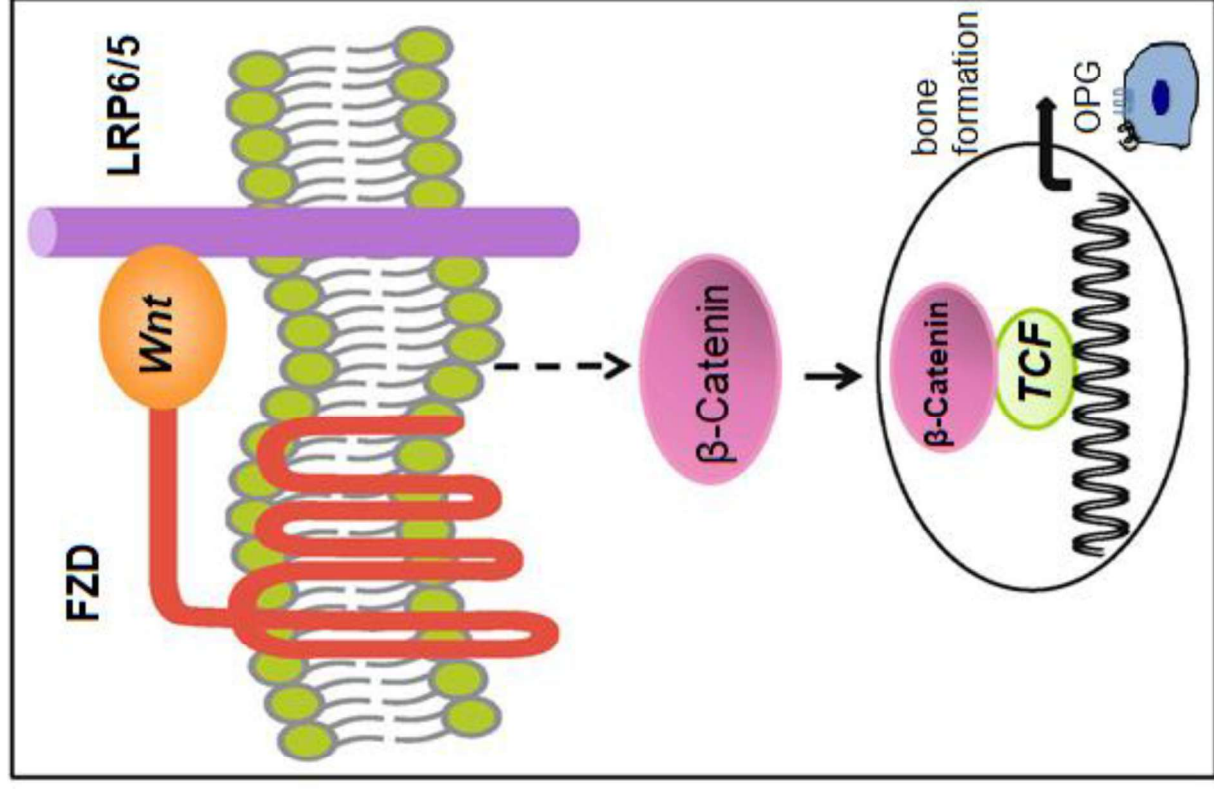
# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ



**Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.**

- ✓ Σκληροστίνη (γονίδιο SOST)
- ✓ RANKL
- ✓ FGF23
- ✓ Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)
- ✓ Fos-like 1 (FOSL1)
- ✓ JunB protooncogen (JUNB1)
- ✓ Dmp1
- ✓ Phex
- ✓ Mepe
- ✓ Osteopontin

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση  
μηχανική φόρτιση

✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)

✓ RANKL

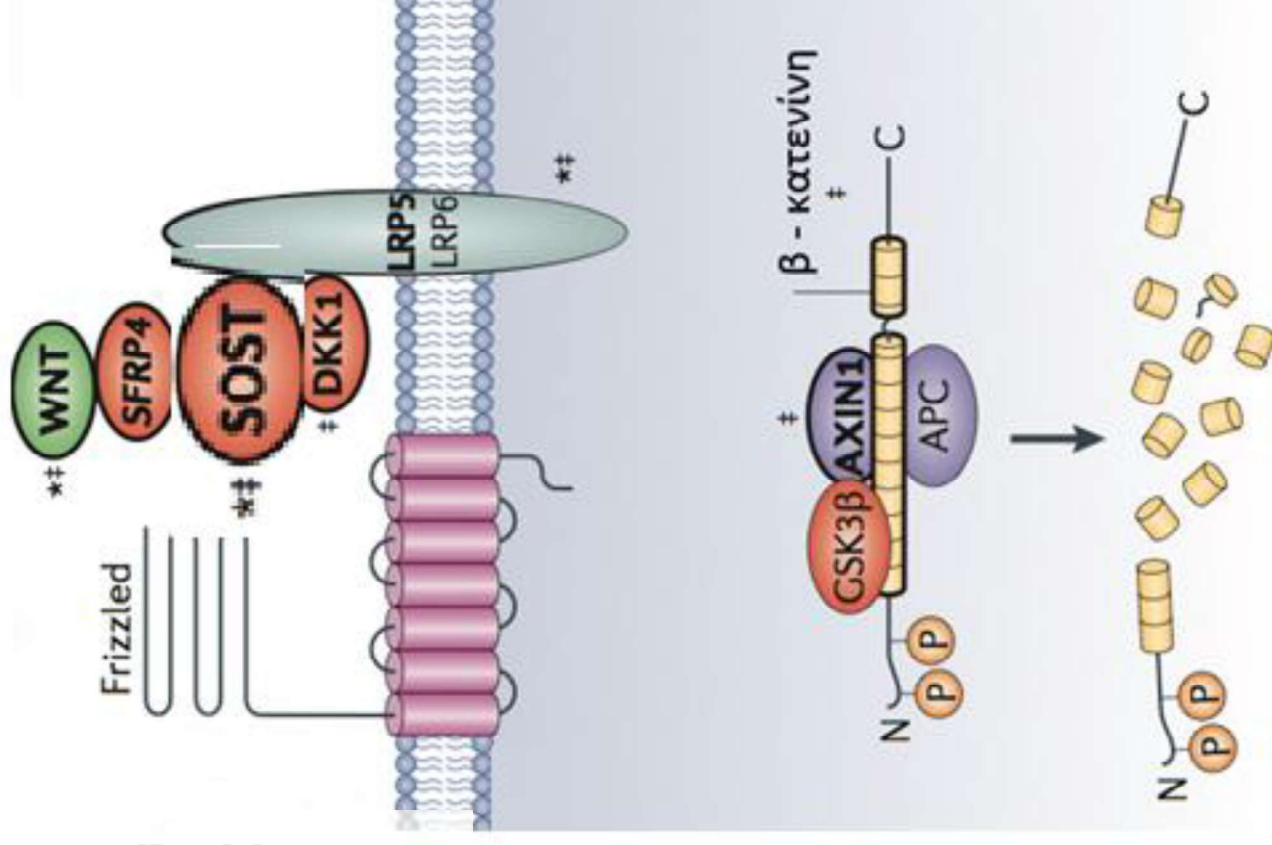
✓ FGF23

✓ Dmp1

✓ Phex

✓ Mepe

✓ Osteopontin



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροστίνη

✓ RANKL

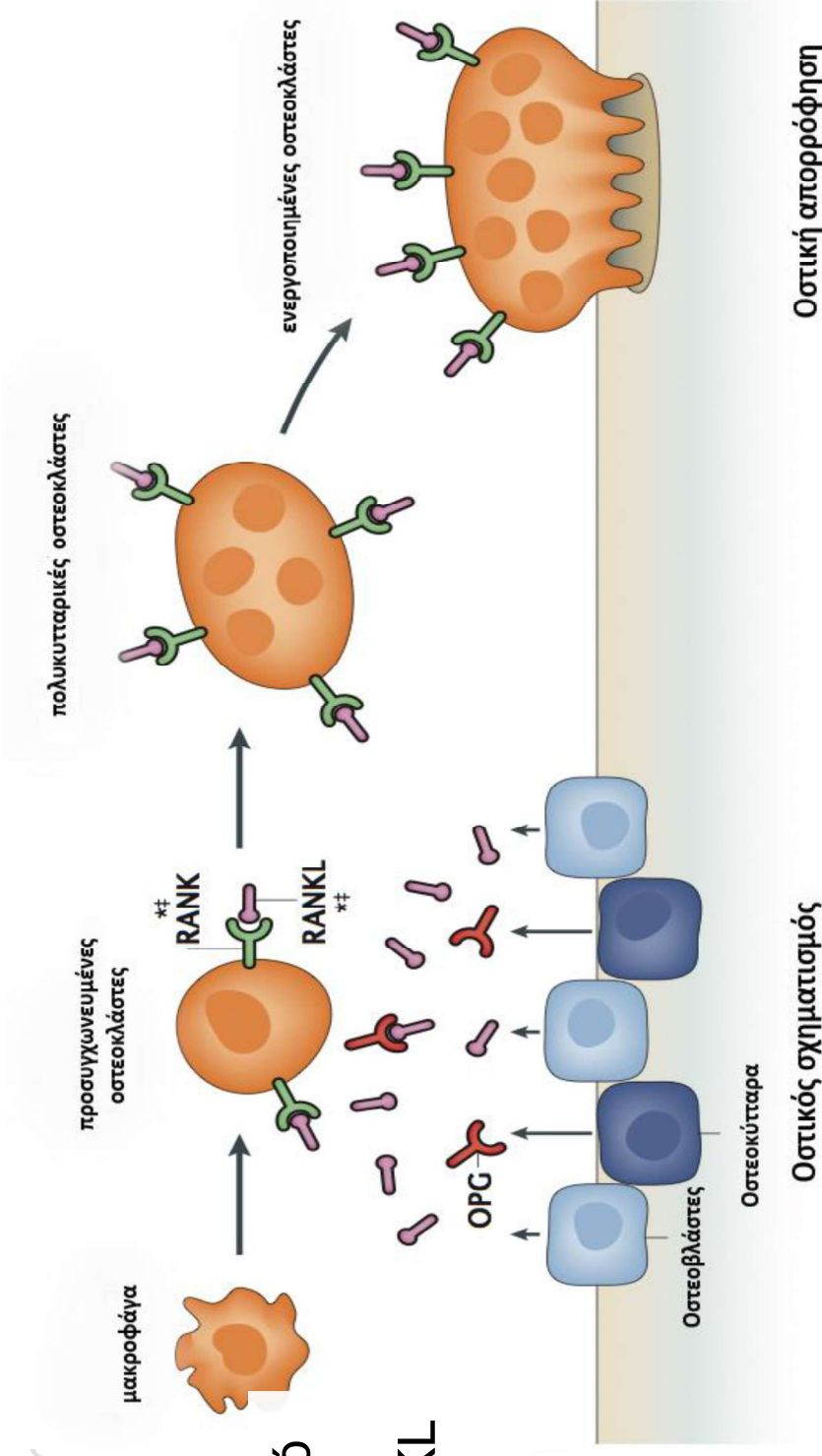
✓ FGF23

FFSS (πίεση υγρών από μηχανική φόρτιση)

→ Καταστέλει τον RANKL

Σε ελλειψη βαρύτητας

→ ↑ RANKL



# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροστίνη (γονίδιο SOST)

✓ FGF23 αντικρουόμενες μελέτες

✓ για τη ρύθμιση του από μηχανικές δυνάμεις

✓ Dhan

FGF23 & PTH δεσμεύονται στον υποδοχέα FGFR1 και στον συνυποδοχέα Klotho στα νεφρά και στον παραθυρεοειδή → ρύθμιση ομοιοστασίας φωσφόρου

✓ Osteopontin

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

- ✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)
- ✓ RANKL
- ✓ FGF23
- ✓ Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)
- ✓ **Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)**
- ✓ JunB protooncogen (JUNB1)
- ✓ Τροποποιείται η έκφραση κατά τη φάση του οστικού σχηματισμού
- ✓ Dmp1
- ✓ Phex
- ✓ Mepe
- ✓ Osteopontin

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

- ✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)
- ✓ RANKL
- ✓ FGF23
- ✓ Secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4)
- ✓ **FOSL1** (FOSL1)
- ✓ **JUNB**otooncogen (JUNB1)
- ✓ Dmp1
- ✓ Αυξάνεται η έκφραση τους 4 ώρες μετά τη μηχανική φόρτιση
- ✓ Mepe
- ✓ Osteopontin

## Γονίδια των οποίων η έκφραση επηρεάζεται από τη μηχανική φόρτιση.

✓ Σκληροσίνη (γονίδιο SOST)

✓ RANKL

✓ FGF23

✓ Dmp1

✓ Phex

✓ Mepe

✓ Osteopontin

Archives of Osteoporosis (2018) 13:111  
<https://doi.org/10.1007/s11657-018-0526-5>

ORIGINAL ARTICLE



## Serum 25-hydroxyvitamin D status, quantitative ultrasound parameters, and their determinants in Greek population

Effimia V. Grigoriou<sup>1</sup> · George Trovas<sup>2</sup> · Nikolaos Papaioannou<sup>2</sup> · Polyzois Makras<sup>3,4</sup> · Panagiotis Kokkoris<sup>3,4</sup> ·  
Ismene Dontas<sup>2</sup> · Konstantinos Makris<sup>5</sup> · Symeon Toumis<sup>2</sup> · George V. Dedoussis<sup>1</sup>

Received: 18 April 2018 / Accepted: 27 September 2018

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2018

# ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ- OSTEOS

- **SOS** συσχετίζετε με

- PTH ( $r=-0.118$ ,  $p=0.003$ )
- minutes per day of participation to organized physical activity ( $r=0.173$ ,  $p=0.01$ )
- hours spending in sedentary activities per day ( $r=-0.093$ ,  $p=0.019$ )

Και μετά από διόρθωση για την ηλικία ( $p=0.049$ ,  $p=0.048$  and  $p=0.032$ , αντίστοιχα)

- **SI** συσχετίζετε με

- age ( $r=-0.435$ ,  $p=0.000$ )
- PTH ( $r=-0.181$ ,  $p=0.000$ )
- minutes per day of participation to organized physical activity ( $r=0.123$ ,  $p=0.004$ ).
- sex (male  $98.31\pm 25.6$ , female  $90.23\pm 18.5$ ,  $p=0.010$ )
- area of residence (urban  $90.32\pm 20.17$ , rural  $94.19\pm 18.47$ ,  $p=0.046$ ).

Και μετά από διόρθωση για την ηλικία και φύλο δεν διέφεραν σημαντικά η PTH ( $p=0.073$ ), η συμμετοχή σε οργανωμένη ΦΔ ( $p=0.073$ ) και η περιοχή διαμονής ( $p=0.159$ ).

# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων



## HHS Public Access

Author manuscript

*J Bone Miner Res.* Author manuscript; available in PMC 2017 August 01.

Published in final edited form as:

*J Bone Miner Res.* 2016 August ; 31(8): 1504–1512. doi:10.1002/jbmr.2872.

## Physical activity benefits the skeleton of children genetically predisposed to lower bone density in adulthood†

Jonathan A. Mitchell, PhD<sup>1,4</sup>, Alessandra Chesi, PhD<sup>2</sup>, Okan Elci, PhD<sup>3</sup>, Shana E. McCormack, MD<sup>4,5</sup>, Sani M. Roy, MD<sup>5</sup>, Heidi J. Kalkwarf, PhD<sup>6</sup>, Joan M. Lappe, PhD<sup>7</sup>, Vicente Gilsanz, MD<sup>8</sup>, Sharon E. Oberfield, MD<sup>9</sup>, John A. Shepherd, PhD<sup>10</sup>, Andrea Kelly, MD<sup>4,5</sup>, Struan F.A. Grant, PhD<sup>2,4,5,\*</sup>, and Babette S. Zemel, PhD<sup>1,4,\*</sup>

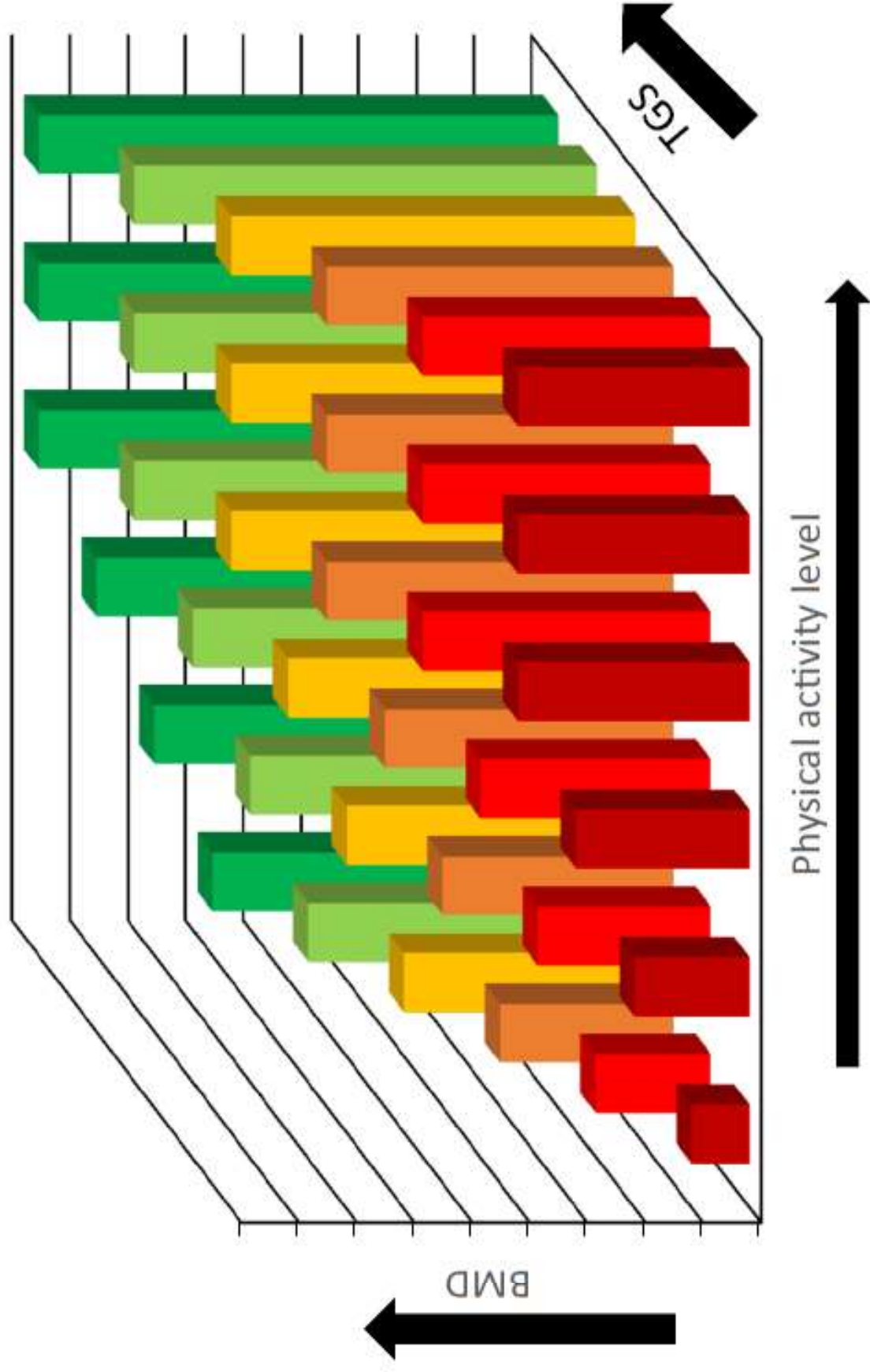
N= 918 5-19 years US children of European ancestry

**GWAS** & replication study: 67 SNPs near known adult bone mass loci

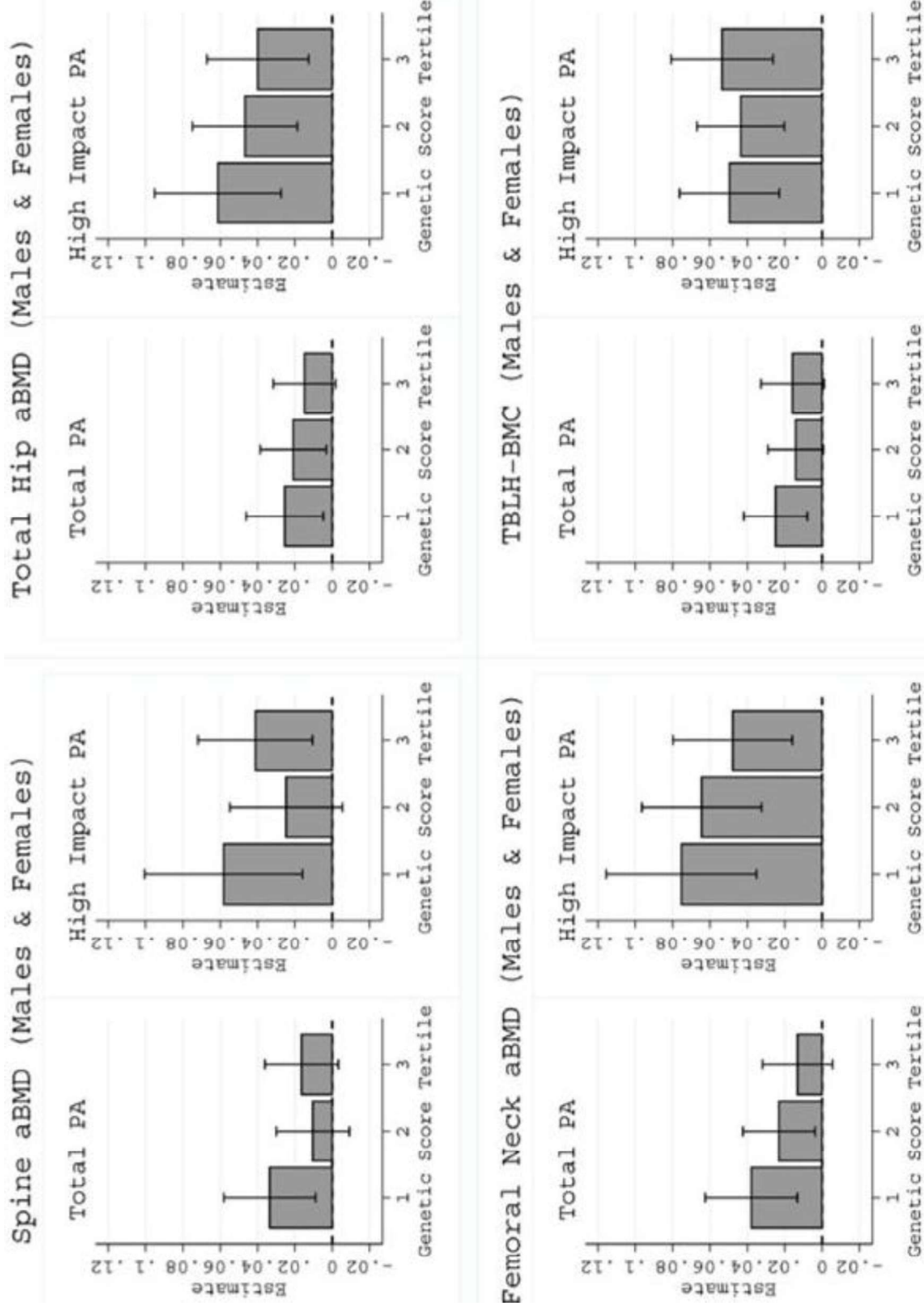
**Genetic Risk Score:** % number of “lowering BMD risk alleles” carried

**Physical activity:** hours per day spent in total, high, and low impact PA

# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων



# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων



# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων

- Genetic Risk Score: συσχετιστικά αρνητικά με τα Z-score για την BMD
- Καμία αλληλεπίδραση του γενετικού σκορ με τη φυσική δραστηριότητα στα επίπεδα BMD

Αλληλεπίδραση μεμονωμένων γενετικών δεικτών με οστικούς  
φαινότυπους

## ***WNT5B rs2887571 (A/G)***

Αγόρια με AA φαινότυπο (ελαττωμένη TBLH-BMC):  
η συνολική φυσική δραστηριότητα συσχετίζεται θετικά  
με το Z-score για την TBLH-BMC (estimate=0.03,  
P=8.2×10<sup>-6</sup>)

# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων

Published in final edited form as:

*Bone*. 2007 March ; 40(3): 587–596.

## **Genetic Variation at the Low Density Lipoprotein Receptor- Related Protein 5 (LRP5) Locus Modulates Wnt Signaling and the Relationship of Physical Activity with Bone Mineral Density in Men**

**Douglas P. Kiel, MD, MPH<sup>1,\*</sup>, Serge L. Ferrari, MD<sup>3,\*</sup>, L. Adrienne Cupples, PhD<sup>4</sup>, David Karasik, PhD<sup>1</sup>, Danielle Manen<sup>3</sup>, Alma Imamovic, MS<sup>2</sup>, Alan G. Herbert, PhD<sup>2</sup>, and Josée Dupuis, PhD<sup>4</sup>**

N= 1797 adults (mean age 62 & 61 years for men & women) from Framingham Offspring cohort

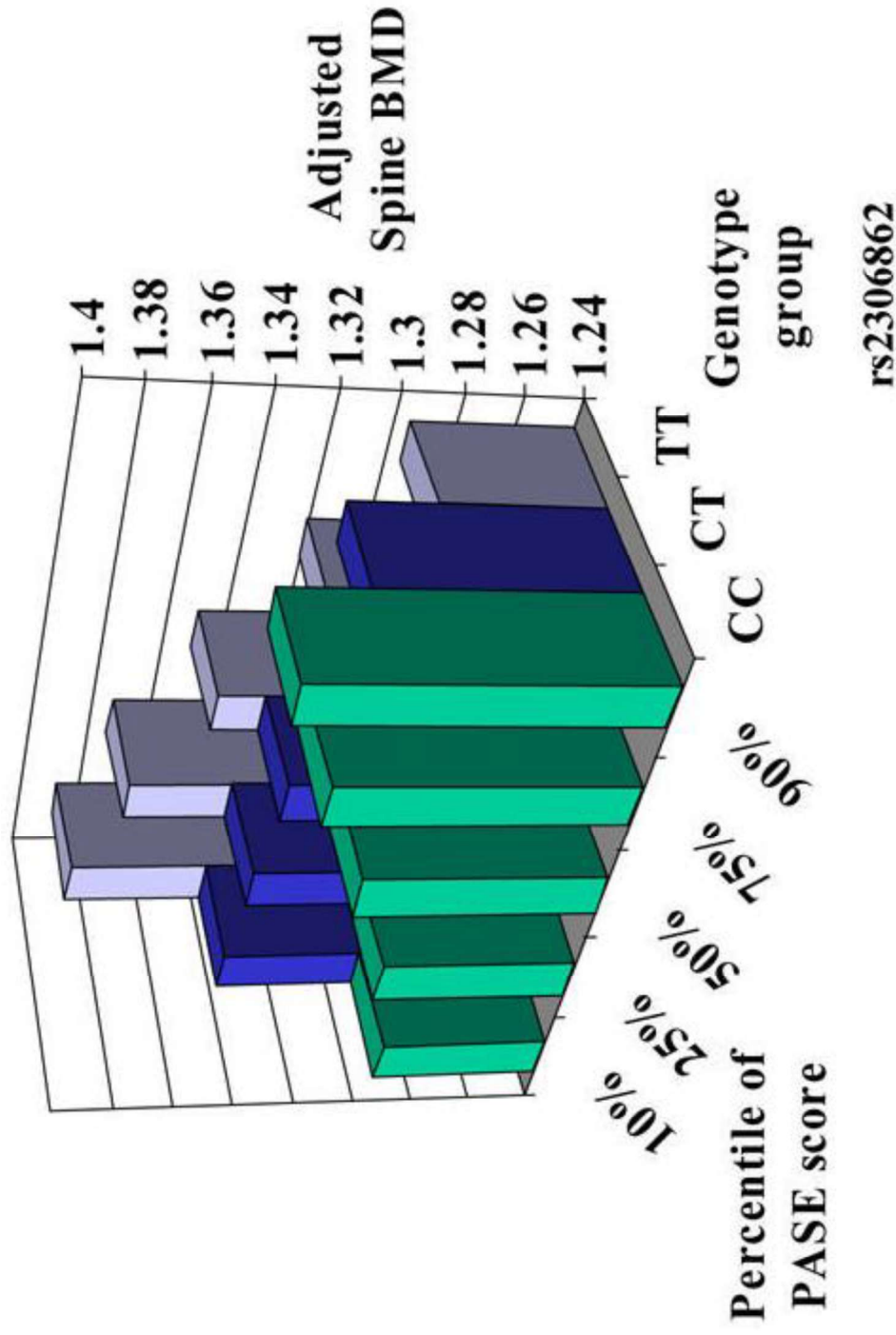
**10 LRP5 snps genotyped  
BMD**

**Physical activity: Physical Activity Scale for Elderly (PASE) questionnaire**

# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων

**LRP5 rs2396862**

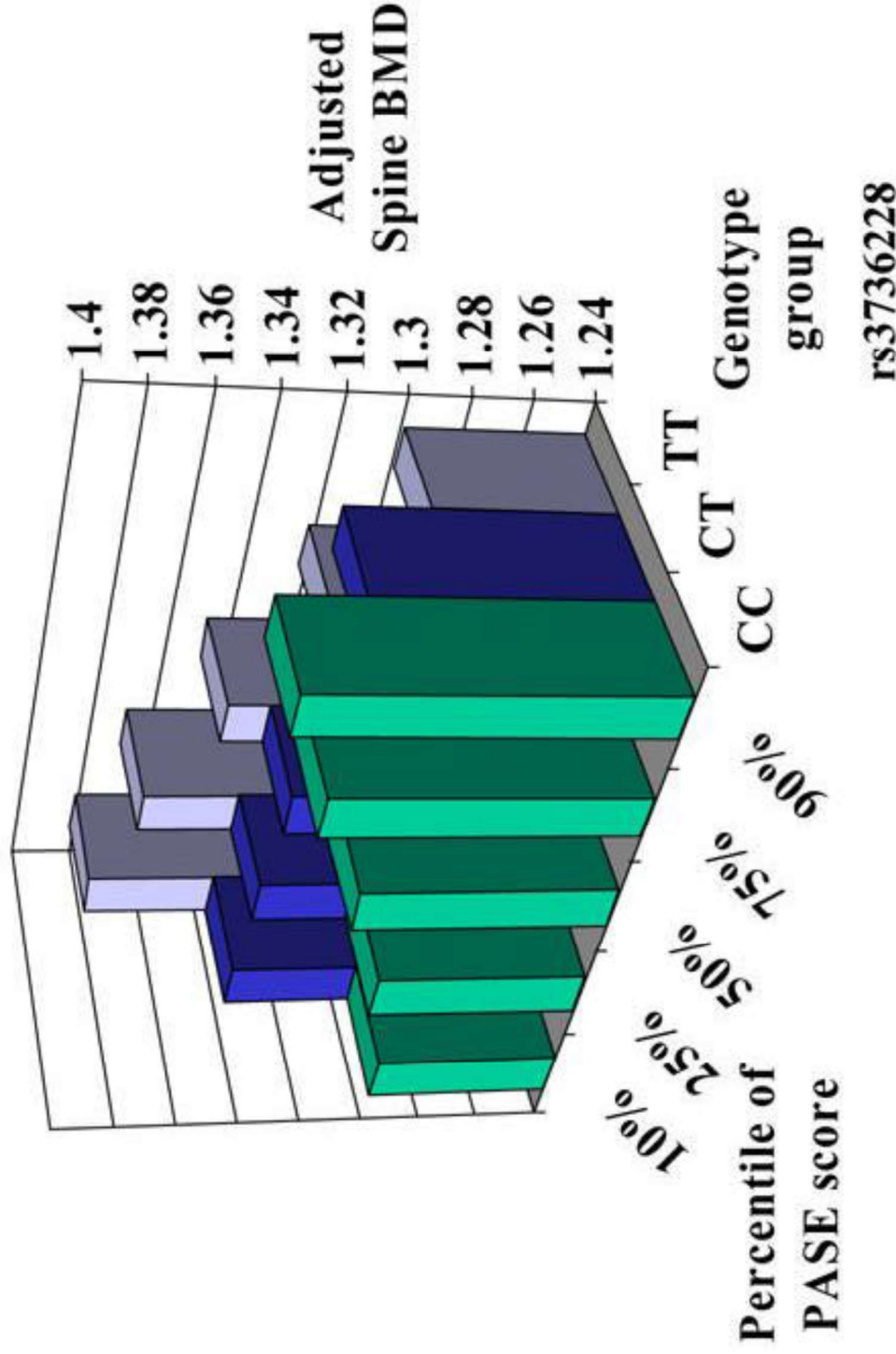
**Άνδρες**



# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων

## LRP5 rs3736228 (Val → Ala)

Άνδρες



Val → Ala (C>T)



Τροποποιεί το Wnt σηματοδοτικό μονοπάτι που διαμεσολαβείτε από την LRP5 (T: ↓ Wnt/β-catenin σε σχέση με το C)



Τα καταβολικά σήματα από την χαμηλή ΦΔ επικρατούν των αναβολικών

➤ Ενεργοποίηση Wnt/β-catenin → ↑ την ευαισθησία των οστεοβλαστών στην μηχανική φόρτιση άρα TT μικρότερη ευαισθησία στη μηχανική φόρτιση

# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων

## **COMT (catechol-O-methyltransferase) rs4680 (val158met)**

COMT: παίρνει μέρος στην διαδικασία αποδόμησης των οιστρογόνων  
Val → Met: 60-70% μεγαλύτερη δραστικότητα του ενζύμου στην  
περίπτωση της Val

- GA και AA (μικρότερη δραστηριότητα ενζύμου → ↑ BMD)  
BMD \* φυσική δραστηριότητα πάνω από 4 ώρες > BMD  
\* φυσική δραστηριότητα κάτω από 4 ώρες
- GG (μεγαλύτερη δραστηριότητα ενζύμου) καμία διαφορά  
στην BMD μεταξύ επιπέδων φυσικής δραστηριότητας

# Αλληλεπίδραση φυσικής δραστηριότητας και γενετικών παραγόντων

## Interleukin 6 (IL6) -634C/G

- Σε υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας (> 379kcal/d, ενεργειακή κατανάλωση ΦΔ):  
BMC και BMD κορίτσιών με CC γονότυπο >  
BMC και BMD φορέων του G αλληλομόρφου
- Σε χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας η σχέση δεν ισχύει.

G αλληλόμορφο → ↑ IL-6 → κεντρικό ρόλο στην οστική απορρόφηση προάγει την διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών

# Συμπεράσματα

1. Η οστεοπόρωση είναι η πιο κοινή οστική διαταραχή παγκοσμίως και οι οστικοί φαινότυποι που σχετίζονται με αυτή έχουν πολύπαραγοντική αιτιολογία και είναι σε μεγάλο βαθμό κληρονομήσιμοι.
2. Λίγοι και σπάνιοι φαινότυποι κληρονομούνται με Μενδελιανό τρόπο.
3. Πάνω από 220 γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί (μέσω GWAS και omics μελετών) ότι συσχετίζονται με την οστική πυκνότητα τις τελευταίες 2 δεκαετίες και εξηγούν το 20% της ποικιλομορφίας της νόσου.
4. Μέρος της «κληρονομικότητας που λείπει» οφείλεται στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος.
5. Η ανακάλυψη των γενετικών τόπων που σχετίζονται με την οστεοπόρωση, εκτός από την χρησιμότητα της στην εύρεση νέων θεραπευτικών στόχων, εξυπηρετεί και στην ανεύρεση των ατόμων που λόγω των γονοτύπων τους διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατάγματος.
6. Η κλινική και προσωπική χρησιμότητα των GRS είναι να ανιχνεύσουν τα άτομα εκείνα που λόγω του γενετικού τους υποβάθρου διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν νόσο. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να επιλεγούν αυτοί που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και να επωφεληθούν μέσω στοχευόμενης παρέμβασης για την πρόληψη της νόσου.
7. Η αλληλεπίδραση γενετικής προδιάθεσης και περιβαλλοντικών παραγόντων στον οστικό φαινότυπο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τον καθορισμό οδηγίων τροποποίησης περιβαλλοντικών παραγόντων.

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ**