

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ανθρώπινο ανάστημα: κληρονομικότητα και φαινοτυπική ποικιλότητα

Ν. Βλάσσης, Α. Σ. Πρωτόπαπα, Κ. Μερδενισιάνος, Κ. Ευαγγέλου, Ν. Βλαχάδης

Ανθρωπολογικό Μουσείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ανάστημα είναι ένα κλασικό ανθρώπινο ποσοτικό φαινοτυπικό γνώρισμα με προφανές ιατρικό και εξελικτικό ενδιαφέρον και είναι το αποτέλεσμα των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων πολλαπλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Μια σειρά οικογενειακών μελετών, ιδίως σε δίδυμους, έδειξαν ότι η κληρονομικότητα του ανθρώπινου αναστήματος είναι υψηλή, περίπου 80%, με σημαντική διακύμανση μεταξύ των πληθυσμών, υψηλότερη στις ανεπτυγμένες περιοχές όπου οι ευνοϊκές περιβαλλοντικές συνθήκες επιτρέπουν την πληρέστερη έκφραση του γενετικού αναπτυξιακού δυναμικού, καθώς και με την ηλικία, μικρότερη προγεννητικά και εντονότερη στην εφηβεία, και πιο έντονη στους άνδρες εκφράζοντας φυλετικό διμορφισμό. Τα δεδομένα δείχνουν μια αξιοληπτωτή παγκόσμια ποικιλομορφία, με διαφορές άνω των 20 cm στις μέσες τιμές, και μια σημαντική ανοδική τάση τον τελευταίο αιώνα που συνδέεται με την βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών και υγειονομικών συνθηκών, με αποτέλεσμα περισσότεροι πληθυσμοί να φτάνουν στο αναπτυξιακό τους δυναμικό. Στον ελληνικό πληθυσμό, η αυξητική τάση του ύψους είναι εμφανής και στα δύο φύλα, ωστόσο, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η αύξηση συνεχίζεται μόνο στους άνδρες. Οι σύγχρονοι άνθρωποι είναι ψηλότεροι από εκείνους των προηγούμενων εποχών και των προϊστορικών χρόνων, αν και οι πιο μακρινοί πρόγονοί μας είχαν παρόμοιο ύψος με τους σύγχρονους ανθρώπους. Η γενετική συνιστώσα του ανθρώπινου αναστήματος παρέμεινε επί δεκαετίες ουσιαστικά ασαφής, εκτός από μερικές μονογονιδιακές διαταραχές οι οποίες συνδέονταν κυρίως με ακραίες αποκλίσεις ύψους στο πλαίσιο ορισμένων γενετικών συνδρόμων. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 15 ετών, η εφαρμογή γονιδιωματικών μελετών σε μεγάλους πληθυσμούς κατάφερε να αναδείξει την πολυγονιδιακή βάση της φαινοτυπικής διακύμανσης του αναστήματος. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον εντοπισμό συγκεκριμένων αιτιολογικών αλληλόμορφων που συμβάλλουν στη μεταβλητότητα του ύψους, τη διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων-περιβάλλοντος και τη βελτίωση της ακρίβειας της πρόβλεψης του ύψους ενός ατόμου με βάση το γενετικό του προφίλ, στο πλαίσιο της εξατομικευμένης ιατρικής.

Λέξεις ευρετηρίου: ανθρώπινο ανάστημα, φυσική ανθρωπολογία, κληρονομικότητα, γενετική, φαινοτυπική ποικιλότητα

Ν. Βλάσσης, Α. Σ. Πρωτόπαπα, Κ. Μερδενισιάνος, Κ. Ευαγγέλου, Ν. Βλαχάδης. Ανθρώπινο ανάστημα: κληρονομικότητα και φαινοτυπική ποικιλότητα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2024; 29(2): 203-221

Η ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ανάστημα αποτελεί το πιο κλασικό ποσοτικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό, το οποίο μελετάται εδώ και αιώνες λόγω της ευκολίας μέτρησης. Το ύψος στους ανθρώπινους πληθυσμούς, ως μια κλασική πολυπαραγοντική παράμετρος ακολουθεί κανονική κατανομή και περιγράφεται με την μέση τιμή \pm μία τυπική απόκλιση (στο διάστημα αυτό εμπεριέχονται περίπου τα 2/3 των ατόμων του πληθυσμού, για την ακρίβεια το 68,2%). Περαιτέρω, στο διάστημα μέση τιμή \pm δύο τυπικές αποκλίσεις περιλαμβάνεται το 95% (για την ακρίβεια το 95,4%) των ατόμων του πληθυσμού που μπορούν να θεωρηθούν ότι βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων (95% όρια αξιοπιστίας, 95% Confidence Interval, 95% CI) [1, 2].

Το ανθρώπινο ανάστημα είναι ένα φαινοτυπικό χαρακτηριστικό με πολύ ισχυρό γενετικό καθορισμό που διαμορφώνεται τελικά με την επίδραση των περιβαλλοντικών συνθηκών. Ο Galton το 1886 ανέδειξε την συσχέτιση του ύψους 930 παιδιών κατά την ενηλικίωσή τους με την μέση τιμή του ύψους των γονέων τους και διαπίστωσε την ισχυρή κληρονομικότητα του αναστήματος. Περαιτέρω, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα παιδιά των ψηλών γονέων τείνουν, κατά μέσο όρο, να είναι ψηλότερα από τον μέσο όρο αλλά κοντύτερα των γονιών τους, ενώ τα παιδιά των κοντών γονέων τείνουν, κατά μέσο όρο, να είναι κοντύτερα από το μέσο όρο αλλά να γίνονται ψηλότερα των γονιών τους. Η απόκλιση αυτή έχει φαίνεται να λειτουργεί «διορθωτικά», τείνοντας προς το μέσο όρο του αναστήματος στον ευρύτερο πληθυσμό, όταν το

ανάστημα των γονιών λόγω ευνοϊκού γενετικού και περιβαλλοντικού καθορισμού τείνει σε ακραίες υψηλές τιμές ή αντίθετα λόγω δυσμενούς τυχαιότητας σε ακραίες χαμηλές τιμές. Αυτό το στατιστικό φαινόμενο είναι γνωστό ως παλινδρόμηση προς την μέση τιμή (regression to the mean), ενώ ο Galton το ονόμασε παλινδρόμηση προς την μετριότητα (regression towards mediocrity), και συμβαίνει όταν γίνονται επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, όπου γενικά οι σχετικά υψηλές (ή σχετικά χαμηλές) παρατηρήσεις τείνουν να ακολουθούνται από λιγότερο ακραίες που βρίσκονται πιο κοντά στην πραγματική μέση τιμή [3-5]. Το 1918 ο Fisher θεμελίωσε την στατιστική συσχέτιση μεταξύ της φαινοτυπικής ομοιότητας και της γενετικής σύμπτωσης μεταξύ συγγενών, και ανέδειξε το ανάστημα ως μια ποσοτική παράμετρο με κανονική διακύμανση στον πληθυσμό η οποία καθορίζεται από πολλαπλές γενετικές (Μενδελιανές) συνιστώσες, η καθεμιά εκ των οποίων συνεισφέρει μόνο ένα μικρό μέρος, εισάγοντας την έννοια της πολυγονιδιακής κληρονομικότητας [2, 6].

Προκειμένου να προσδιοριστεί ποσοτικά η συμβολή της κληρονομικότητας έχει προταθεί ο συντελεστής κληρονομικότητας ο οποίος συμβολίζεται ως h^2 , ο οποίος εκφράζει το ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης που αποδίδεται στην γενετική διαφοροποίηση σε έναν πληθυσμό. Η κληρονομικότητα προσδιορίζεται μέσω μελετών σε οικογένειες, με την πιο τυπική μορφή να είναι η μελέτη των διδύμων [7]. Αυτό βασίζεται στη γνώση ότι τα μονοζυγωτικά δίδυμα αδέρφια έχουν πρακτικά 100% ίδιο γενετικό υλικό αφού προέρχονται από το ίδιο γονιμοποιημένο ωάριο (ζυγωτό), ενώ τα διζυγωτικά δίδυμα αδέρφια μοιράζονται

το 50% των γονιδίων, αφού προέρχονται από δύο διαφορετικά ωάρια και διαφορετικά σπερματοζώαρια. Το ενδιαφέρον στην περίπτωση των διδύμων είναι ότι επιπλέον μοιράζονται σε σημαντικό βαθμό τις ίδιες περιβαλλοντικές συνθήκες τόσο ενδομητρίως όσο και μετά τη γέννηση. Η κληρονομικότητα είναι μια πληθυσμιακή παράμετρος και, ως εκ τούτου, εξαρτάται από ειδικούς παράγοντες του κάθε πληθυσμού, όπως οι επιμέρους συχνότητες των αλληλόμορφων, οι επιδράσεις των γονιδιακών παραλλαγών και η διακύμανση λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων, κατά συνέπεια μπορεί να διαφοροποιείται μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Στην πιο απλή προσέγγιση, ο h^2 μπορεί να υπολογιστεί με τον τύπο του Falconer, ως $2(rMZ - rDZ)$, όπου rMZ και rDZ είναι οι συντελεστές συσχέτισης μεταξύ των μονοζυγωτικών και των διζυγωτικών διδύμων, αντίστοιχα [8]. Από την σχέση αυτή είναι προφανές ότι για ένα χαρακτηριστικό με κατεξοχήν γενετικό καθορισμό σε έναν πληθυσμό, θα ισχύει $rMZ = 1$, $rDZ = 0,5$ και αντίστοιχα $h^2 = 1$. Αντίθετα, στην περίπτωση ενός χαρακτηριστικού με ισχυρό περιβαλλοντικό καθορισμό, η συσχέτιση του γνωρίσματος στα μονοζυγωτικά δίδυμα θα είναι ίδια με αυτήν των διζυγωτικών διδύμων ($rMZ = rDZ$) και αντίστοιχα $h^2 = 0$. Ο h^2 παίρνει τιμές από 0 ως 1, και όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του, τόσο μεγαλύτερη είναι η γενετική συνιστώσα του χαρακτηριστικού. Για παράδειγμα, αν οι συσχετίσεις για ένα χαρακτηριστικό μεταξύ μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων είναι περίπου 0,4 και 0,2, αντίστοιχα, η κληρονομικότητα εκτιμάται σε 0,40 ή 40%. Με την εξέλιξη των γενετικών πληθυσμιακών μελετών, ο συντελεστής κληρονομικότητας υπολογίζεται με τη χρήση

στατιστικών μοντέλων γραμμικής παλινδρόμησης [7].

Η σύγκριση μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων έχει δείξει τον υψηλό βαθμό γενετικού ελέγχου του αναστήματος, του οποίου όμως η φαινοτυπική έκφραση επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και το επίπεδο υγείας του πληθυσμού. Το σύνολο των σχετικών επιδημιολογικών μελετών έχει δείξει ότι η κληρονομικότητα του ανθρώπινου αναστήματος είναι περίπου 0,80 (80%), με κάποιες διαφοροποιήσεις σε διαφορετικούς πληθυσμούς, ενώ επίσης είναι υψηλότερη για τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες [9].

Ο συντελεστής κληρονομικότητας είναι μια στατιστική έννοια και πρέπει πάντα να ερμηνεύεται σε επίπεδο πληθυσμού. Για παράδειγμα, ένας πληθυσμός λευκών ανδρών έχει $h^2 = 0,80$ και μέσο ύψος 175 εκατοστά. Αν πάρουμε μια ομάδα ανδρών στον πληθυσμό αυτό με ύψος 180 cm, η κληρονομικότητα μας πληροφορεί ποιο κλάσμα του επιπλέον ύψους τους προκαλείται από τις γενετικές παραλλαγές και ποιο κλάσμα οφείλεται στο περιβάλλον (π.χ. διατροφή και τρόπος ζωής). Οι άνδρες αυτοί είναι 5 cm υψηλότεροι από τον μέσο όρο. Έτσι, το 80% των επιπλέον 5 cm (δηλαδή τα 4 cm) οφείλεται στη γενετική σύσταση των ατόμων αυτών, ενώ το 1 cm οφείλεται σε περιβαλλοντικές επιδράσεις [9].

Η φαινοτυπική διακύμανση των ατόμων ενός πληθυσμού οφείλεται γενετικούς και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθώς και σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων (π.χ. αλληλεπιδράσεις γονιδίων-

περιβάλλοντος και μεταξύ γονιδίων). Ο ποσοτικός προσδιορισμός της γενετικής συνιστώσας των φυσιολογικών φαινοτυπικών χαρακτηριστικών όπως και των νοσημάτων έχει μείζον ιατρικό και εξελικτικό ενδιαφέρον. Έτσι π.χ. έχει υπολογιστεί ο συντελεστής κληρονομικότητας της ηλικίας εμμηνόπαυσης στο 63% [10] και για τον καρκίνο 33% [11].

Ο συντελεστής κληρονομικότητας για το ανάστημα παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των ανθρώπινων πληθυσμών σε διάφορες μελέτες. Στην Αυστραλία σε μελέτη 3.375 ζευγών διδύμων υπολογίστηκε $h^2 = 0,80$ [12], ενώ σε άλλη μελέτη 857 μονοζυγωτικών και 815 διζυγωτικών διδύμων στην Αυστραλία, ο h^2 υπολογίστηκε πάνω από 90% [13].

Στην Ολλανδία μελετήθηκαν 4.649 ζεύγη διδύμων από την γέννηση ως την ηλικία των 2,5 ετών και διαπιστώθηκε ότι ο κύριος καθοριστής του ύψους κατά την γέννηση ήταν η διάρκεια κύησης, η οποία ερμήνευε το 39% της διακύμανσης. Στην ηλικία των 2 ετών ήταν ήδη φανερή η γενετική συνιστώσα, με τον συντελεστή κληρονομικότητας να έχει τιμή 0,52 στα θήλεα, και υψηλότερη 0,58 στα άρρενα [14].

Σε άλλη μελέτη 586 μονοζυγωτικών και 447 διζυγωτικών διδύμων ίδιου φύλου στις Ηνωμένες Πολιτείες, προέκυψε υψηλός συντελεστής $h^2 = 0,89$, με ελαφρά μικρότερη τιμή ($h^2 = 0,87$) στις μεγαλύτερες ηλικίες (> 60 ετών) [15].

Στη Φινλανδία, μελέτη 8,798 ενηλίκων διδύμων το 1981 ανέδειξε $h^2 = 0,78$ για τους άνδρες, και λίγο χαμηλότερο $h^2 = 0,75$ για τις γυναίκες. Την ίδια χρονιά, περαιτέρω, ανάλυση 10.966 διδύμων στη Φινλανδία που γεννήθηκαν

πριν το 1958 (3.466 διζυγωτικά και 7.450 μονοζυγωτικά) έδειξε αύξηση της κληρονομικότητας του αναστήματος με την πάροδο του χρόνου, από 0,76 στους άνδρες και 0,66 στις γυναίκες για τις γεννήσεις πριν το 1929, σε 0,81 στους άνδρες και 0,82 στις γυναίκες για τις γεννήσεις μεταξύ 1947 και 1957. Τέλος, μια άλλη μελέτη δύο κοορτών διδύμων από τη Φινλανδία επιβεβαίωσε την ισχυρότερη γενετική συνιστώσα στον καθορισμό του αναστήματος στους άνδρες, σε σύγκριση με τις γυναίκες. Ο συντελεστής κληρονομικότητας για την κοορτή που γεννήθηκε την περίοδο 1938-1949 (1.074 ζεύγη μονοζυγωτικών και 3.799 ζεύγη διζυγωτικών διδύμων) ήταν $h^2 = 0,87$ στους άνδρες και $h^2 = 0,78$ στις γυναίκες, ενώ για τη νεότερη κοορτή (779 ζεύγη μονοζυγωτικών και 1.595 ζεύγη διζυγωτικών διδύμων που γεννήθηκαν την περίοδο 1975-1979) ήταν $h^2 = 0,82$ για τους άνδρες και $h^2 = 0,67$ για τις γυναίκες [16-18].

Σε μελέτη 30.111 ζευγών διδύμων από 8 χώρες (Αυστραλία, Δανία, Φινλανδία, Ιταλία, Ολλανδία, Νορβηγία, Σουηδία, και Ηνωμένο Βασίλειο) η κληρονομικότητα του ύψους των ανδρών κυμάνθηκε από 0,87 ως 0,93, ενώ στις γυναίκες ήταν χαμηλότερη και με μεγαλύτερη διακύμανση μεταξύ των πληθυσμών (0,68-0,84) [19]. Σε μεταγενέστερη μελέτη, οι Perola και συν. ανέλυσαν τα δεδομένα 3.301 ζευγών διδύμων από τις ίδιες χώρες και κατέληξαν σε συνολική κληρονομικότητα για το ύψος ίση με 0,81 [20].

Η σημασία της κληρονομικότητας βρέθηκε μικρή στον καθορισμό του αναστήματος των γυναικών στην Κίνα (μόλις 19%), αντίθετα από τους άνδρες (72%), σε μελέτη 6.644 μονοζυγωτικών και 5.969

διζυγωτικών ζευγών διδύμων [21], αν και σε προηγούμενη μελέτη οικογενειών είχε προκύψει κληρονομικότητα 64,7% [22].

Η συνολική ανάλυση των δεδομένων 86.037 ζευγών διδύμων από 20 χώρες έδωσε συντελεστές κληρονομικότητας 0,83 και 0,76 για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, ενώ φάνηκε ότι η γενετική αιτιολογία διακύμανση του ύψους ήταν υψηλότερη στη Βόρεια Αμερική και την Αυστραλία, ενδιάμεση στην Ευρώπη και χαμηλότερη στην Ανατολική Ασία [23]. Είναι αξιοσημείωτο ότι αρκετά χαμηλότερη κληρονομικότητα του ύψους έχει αναφερθεί για τους πληθυσμούς της Αφρικής, και συγκεκριμένα $h^2 = 0,6$ σε πληθυσμούς της Δυτικής Αφρικής (~0,6) [24] και $h^2 = 0,62$ στη Νιγηρία [25].

Η κληρονομικότητα του αναστήματος φαίνεται ότι είναι αμελητέα κατά τη γέννηση, ενώ αυξάνεται σημαντικά προοδευτικά ως την ενηλικίωση και την ολοκλήρωση της σωματικής ανάπτυξης. Σε μελέτη > 24.000 διδύμων από 4 χώρες (Καναδάς, Σουηδία, Δανία, και Αυστραλία), ο συντελεστής κληρονομικότητας υπολογίστηκε κατά τη γέννηση σε 6,4% στα αγόρια και 4,8% στα κορίτσια, με προοδευτική αύξηση σε 79,8% για τα αγόρια σε ηλικία 18 ετών και 72,7% στα κορίτσια σε ηλικία 17 ετών [26]. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και από τους Silventoinen και συν. σε μελέτη 231 μονοζυγωτικών και 144 διζυγωτικών ζευγών αρρένων διδύμων στη Σουηδία που γεννήθηκαν μεταξύ 1973 και 1979. Ο συντελεστής κληρονομικότητας του ύψους βρέθηκε 0,16 κατά τη γέννηση, 0,32 σε ηλικία 1 έτους, ενώ ξεπέρασε το 0,90 ήδη από την ηλικία των 2 ετών. Στην ηλικία των 18 ετών, 94% της

διακύμανσης τους αναστήματος ήταν γενετικής αιτιολογίας και το 6% αποδόθηκε σε περιβαλλοντικούς παράγοντες [27].

Τα παγκόσμια βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η κληρονομικότητα του αναστήματος είναι υψηλότερη στις πλουσιότερες χώρες σε σύγκριση με τις λιγότερο αναπτυγμένες. Μια πιθανή εξήγηση για τα ευρήματα αυτά είναι ότι οι διαφορές στους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή και το επίπεδο υγείας ασκούν μεγαλύτερη επιρροή στις διαφορές στο ύψος των ενηλίκων από ό,τι η γενετική σε φτωχά περιβάλλοντα. Αντίθετα, σε πλουσιότερα περιβάλλοντα, οι περιβαλλοντικές διαφορές είναι λιγότερο σοβαρές και, κατά συνέπεια, οι επιπτώσεις τους στην ανάπτυξη αναμένεται να είναι μειωμένες σε σύγκριση με τις γενετικές επιδράσεις. Κατά συνέπεια, στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου η διατροφή και γενικά οι συνθήκες ζωής είναι επαρκείς για την ανάπτυξη των παιδιών, μεγιστοποιείται το γενετικό δυναμικό για το ύψος, κι έτσι οι τιμές του συντελεστή κληρονομικότητας τείνουν να είναι υψηλότερες, δηλαδή να πλησιάζουν ή και να ξεπερνούν το 80%. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες, η έλλειψη σωστής διατροφής και οι κακές συνθήκες παιδικής ανάπτυξης οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές. Η βελτίωση των αναπτυξιακών συνθηκών για τα παιδιά και τους εφήβους μπορεί να έχει παρόμοια οφέλη όσον αφορά το ανάστημα και σε άλλες χώρες [25].

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Τα πρώτα βήματα της διερεύνησης της γενετικής του ανθρώπινου αναστήματος έγινε με την ανακάλυψη μεταλλάξεων συγκεκριμένων μεμονωμένων γονιδίων που συνδέονται με σοβαρή διαταραχή του ύψους, είτε μεμονωμένα είτε στα πλαίσια γενικότερων συνδρόμων. Μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί δεκάδες γονίδια που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με τον καθορισμό του ανθρώπινου αναστήματος. Γονίδια που διαδραματίζουν βασικό ρόλο σε αυτό σχετίζονται με τον ορμονικό άξονα GH-IGF-1 και με τον αυξητικό χόνδρο [28].

Ο άξονας GH-IGF-1 αποτελεί θεμελιώδες μονοπάτι της φυσιολογικής ανάπτυξης. Οι γενετικές ανωμαλίες μπορεί να εντοπίζονται σε οποιοδήποτε επίπεδο στον άξονα, από τον υποθάλαμο έως τους ιστούς-στόχους και οδηγούν συνήθως σε ανεπάρκεια GH ή IGF-1. Το γονίδιο GH1 (Growth Hormone 1) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17 και είναι υπεύθυνο για την σύνθεση της αυξητικής ορμόνης (GH) η οποία εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης και είναι απαραίτητη για την κανονική ανάπτυξη των οστών και των ιστών του σώματος. Τα κύτταρα του ήπατος αποκρίνονται στην GH και ενεργοποιούν την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1) που διεγείρει την κυτταρική ανάπτυξη και την διαφοροποίηση των κυττάρων σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των οστών. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο GH1 προκαλούν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης, κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αργή

ανάπτυξη και ιδιαίτερα χαμηλό ανάστημα. Η μετάλλαξη αυτή εντοπίστηκε το 1981 ως η πρώτη μονογονιδιακή αιτία χαμηλού αναστήματος στον άνθρωπο [1]. Το γονίδιο GHR (Growth Hormone Receptor) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5 και παρέχει οδηγίες για τη δημιουργία του υποδοχέα της GH ο οποίος είναι ενσωματωμένος στην εξωτερική μεμβράνη των κυττάρων και βρίσκεται σε μεγαλύτερη αφθονία στα ηπατικά κύτταρα, και μέσω αυτού εκδηλώνεται η φυσιολογική δράση της GH. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο GHR προκαλούν το σύνδρομο Laron, μια σπάνια μορφή νανισμού που χαρακτηρίζεται από αυξημένη GH και μειωμένα επίπεδα IGF-1 [29]. Τέλος, το χαμηλό ανάστημα συσχετίζεται με τις μεταλλάξεις των γονιδίων των παραγόντων IGF-1 και 2, καθώς και του IGF1R (Insulin-like Growth factor-1 Receptor) που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη-υποδοχέα του IGF-1, ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα κινάσης τυροσίνης [28].

Τη δεκαετία του 1990 ανακαλύφθηκαν μια σειρά από γονιδιακές διαταραχές που συνδέονται με τον αυξητικό χόνδρο και οδηγούν σε ανωμαλία του φαινότυπου του αναστήματος. Το 1992 ανακοινώθηκαν οι μεταλλάξεις του γονιδίου FBN1 (Fibrillin 1) στο χρωμόσωμα 15 για το σύνδρομο Marfan όπου το ανάστημα είναι υψηλό, και αργότερα συνδέθηκαν και με σύνδρομα χαμηλού αναστήματος (ακρομελική δυσπλασία) [1]. Τα γονίδια του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR, Fibroblast Growth Factor Receptor), ιδιαίτερα του FGFR3 συνδέονται με δύο κλασσικά σύνδρομα χαμηλού αναστήματος, την αχονδροπλασία και την υποχονδροπλασία. Οι πρώτες δύο μεταλλάξεις που συνέδεσαν το γονίδιο FGFR3

με την αχονδροπλασία, την πιο συχνή μορφή νανισμού γενετικής αιτιολογίας ανακοινώθηκαν το 1994. Επιπλέον, μεταλλάξεις που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας του FGFR3 προκαλούν υπερανάπτυξη και υψηλό ανάστημα στα πλαίσια του συνδρόμου CATSHL (Camptodactyly, Tall Stature and Hearing Loss) (καμπτοδακτυλία, υψηλό ανάστημα και απώλεια ακοής) [1]. Το γονίδιο της ACAN εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 15 και κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη αγκρεκάνη, μια σημαντική πρωτεογλυκάνη του χόνδρινου ιστού. Οι παραλλαγές του γονιδίου συσχετίζονται με ιδιοπαθές χαμηλό ανάστημα [30]. Τέλος, Το γονίδιο SHOX (Short-stature Homeobox) εντοπίζεται στα φυλετικά χρωμοσώματα, και συγκεκριμένα στην λεγόμενη "ψευδοαυτοσωματική" περιοχή των Χ και Υ χρωμοσωμάτων. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου εντοπίστηκαν την διετία 1997-1998 και συνδέονται με ως και το 12% των περιπτώσεων "ιδιοπαθούς" κοντού αναστήματος, αλλά και με σύνδρομα με χαμηλό ανάστημα, όπως η μεσομελική δυσπλασία Langer σε ομόζυγη κατάσταση και η δυσχονδροστέωση Leri-Weill σε ετεροζυγωτία, επίσης ενοχοποιείται για το κοντό ύψος των κοριτσιών με σύνδρομο Turner (46, X0), ενώ η αυξημένη δραστηριότητά του οδηγεί σε αυξημένο ανάστημα στα σύνδρομα Klinefelter (47, XYY), τρισωμίας Χ (47, XXX) και 47, XYY [1, 28].

Αν και ένας μικρός αριθμός μεμονωμένων γονιδίων ευθύνονται για τις «παθολογικές» τιμές αναστήματος, το ύψος των περισσότερων ανθρώπων που βρίσκεται εντός των «φυσιολογικών ορίων» (± 2 τυπικές αποκλίσεις από την μέση τιμή) καθορίζεται από έναν πολύ μεγάλο αριθμό γονιδίων που είναι

διασπαρμένα στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Οι γενετικές παραλλαγές με τη μεγαλύτερη επίδραση στο ύψους τείνουν να είναι ποσάνιες. Αυτό σημαίνει ότι η εμφάνιση ακραίων τιμών αναστήματος στα άτομα ενός πληθυσμού ενδέχεται να οφείλεται στο γεγονός ότι τα συγκεκριμένα άτομα φέρουν λίγα σπάνια και όχι πολλά κοινά αλληλόμορφα του ύψους [1, 3].

Τα πιο κοινά ανθρώπινα χαρακτηριστικά και ασθένειες ακολουθούν ένα πολυγονιδιακό μοτίβο κληρονομικότητας, πράγμα που σημαίνει ότι διάφορες παραλλαγές αλληλουχιών DNA σε πολλές γενετικές θέσεις επηρεάζουν τον φαινότυπο. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες οι μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWAS) έχουν εντοπίσει πλήθος παραλλαγών, κυρίως μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) που συνδέονται με ανθρώπινα φυσιολογικά και παθολογικά χαρακτηριστικά, που η καθεμιά συνήθως ερμηνεύει μικρό ποσοστό της φαινοτυπικής διακύμανσης [3, 9].

Η πρώτη GWAS για το ανθρώπινο ανάστημα δημοσιεύτηκε το 2007 και ανέδειξε τον ρόλο του ογκογονιδίου HMGA2 (High Mobility Group A2) που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 12. Ο γενετικός πολυμορφισμός rs1042725 του γονιδίου εξηγεί το 0,3% της συνολικής πληθυσμιακής διακύμανσης του ύψους και κάθε αλληλόμορφο C συνεισφέρει ~0,4 cm [31]. Την επόμενη χρονιά, δημοσιεύθηκαν τρεις μεγάλες μελέτες που εντόπισαν > 50 γενετικές θέσεις σχετιζόμενες με το ύψος μετά από ανάλυση συνολικά 60.000

ατόμων από διάφορες χώρες [1]. Συγκεκριμένα, η GWAS των Lettre και συν. μετά από ανάλυση σε 15.821 άτομα οδήγησε στην ταυτοποίηση 12 γενετικών θέσεων που ευθύνονται για ~2% της πληθυσμιακής ποικιλομορφίας στο ανάστημα. Κατά μέσο όρο, τα αρσενικά και τα θηλυκά άτομα με ≤ 8 ψηλά αλληλόμορφα είναι αντίστοιχα 3,5 cm και 3,6 cm κοντότερα από τα αρσενικά και τα θηλυκά με ≥ 16 αλληλόμορφα [32]. Επιπλέον, στην GWAS των Gudbjartsson και συν. εντοπίστηκαν 27 περιοχές του γονιδιώματος που παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με το ύψος, με εκτιμώμενες επιδράσεις ανά αλληλόμορφο μεταξύ 0,3 και 0,6 cm, που συνολικά εξηγούν το 3,7% της πληθυσμιακής διακύμανσης του ύψους [33]. Τέλος, στην GWAS των Weedon και συν. συνδυαστικά SNPs εξηγούν ~3% της διακύμανσης του ύψους, με ~5 cm διαφορά μεταξύ των ατόμων με ≤ 17 σε σύγκριση με αυτά με ≥ 27 "ψηλά" αλληλόμορφα [34].

Το 2010 η GWAS των Lango Allen και συν. ανακάλυψε εκατοντάδες γονίδια που επηρεάζουν το ανθρώπινο ύψος. Πιο συγκεκριμένα, με συνολικό δείγμα 183.727 άτομα, έδειξαν ότι εκατοντάδες γενετικές παραλλαγές σε τουλάχιστον 180 γενετικές θέσεις, επηρεάζουν το ύψος των ενηλίκων. Τα δεδομένα της έρευνας αυτής εξηγούν το ~10% της φαινοτυπικής διακύμανσης στο ύψος [35].

Στην GWAS των Wood και συν. αναλύθηκαν τα δεδομένα του γονιδιώματος 253.288 ατόμων Ευρωπαϊκής καταγωγής και εντοπίστηκαν 697 γενετικές παραλλαγές σε 423 γενετικές θέσεις οι οποίες μαζί εξηγούν το ένα πέμπτο της διακύμανσης του ύψους. Οι παραλλαγές αυτές φανερώνουν την εμπλοκή

γονιδίων που ρυθμίζουν την έκφραση της β-κατενίνης, και σηματοδοτικών μονοπατιών όπως το mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) που είναι κεντρικός ρυθμιστής του μεταβολισμού, ενώ πολλές από τις παραλλαγές βρίσκονται σε γονίδια που συνδέονται με μονοπάτια που σχετίζονται με την ανάπτυξη του χόνδρου, του οστού, και του κολλαγόνου, και τελικά με την σκελετική ανάπτυξη. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι 9.500 SNPs, τα οποία αντιστοιχούν σε ~1% του συνόλου των γνωστών γενετικών παραλλαγών, είναι υπεύθυνα για το 29% της φαινοτυπικής ποικιλότητας του ανθρώπινου αναστήματος, καλύπτοντας το μεγαλύτερο μέρος (60%) της γενετικής συνεισφοράς στη διακύμανση του ύψους [36].

Στη μελέτη των Marouli et al. (2017) αναφέρονται 83 γενετικές παραλλαγές σχετιζόμενες με το ύψος με συχνότητες εμφάνισης στον πληθυσμό η καθεμία από 0,1% ως 4,8% με σημαντική επίδραση έως 2 cm/αλληλόμορφο, δηλαδή 10 φορές μεγαλύτερη επίδραση από το μέσο όρο των κοινών παραλλαγών. Αυτές οι 83 γενετικές παραλλαγές ερμηνεύουν το 1,7% της συνολικής κληρονομικότητας του ανθρώπινου αναστήματος. Από τις 83 παραλλαγές, το 48% συσχετίζονται με αύξηση και το 52% με μείωση του ύψους. Τα SNPs με τη μεγαλύτερη επίδραση στο ύψος εντοπίστηκαν στο γονίδιο του υποδοχέα ανδρογόνων AR (Androgen Receptor) (rs137852591), στο γονίδιο CRISPLD2 (Cysteine Rich Secretory Protein LCCL Domain containing 2) (rs148934412), στο γονίδιο IHH (Indian Hedgehog Signaling molecule) (rs142036701) και στο γονίδιο STC2 (Stanniocalcin 2) (rs148833559). Οι φορείς πολυμορφικού αλληλόμορφου του γονιδίου

STC2 είναι ~2,1 cm ψηλότεροι από τους μη φορείς, ενώ οι φορείς των τριών άλλων παραλλαγών είναι ~2 cm κοντότεροι από τους μη φορείς. Σε βιοχημικό επίπεδο, το πολυμορφικό SCT2 εμπλέκεται στην ελάττωση των επιπέδων των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων [37].

Η συνεχής πρόοδος των GWAS σε όλο και μεγαλύτερα δείγματα οδήγησε στον εντοπισμό όλων και περισσότερων γενετικών παραλλαγών που συντελούν στην ερμηνεία όλο και μεγαλύτερου ποσοστού της φαινοτυπικής ποικιλότητας του ύψους. Εν τούτοις, υπήρχε πάντοτε ένα έλλειμμα σε σύγκριση με τις προβλέψεις από τις μελέτες οικογενειών που χαρακτηρίστηκε στη βιβλιογραφία ως “missing heritability”. Η περαιτέρω αύξηση του δείγματος στις GWAS θα μπορούσε να αυξήσει την ισχύ για την ανακάλυψη νέων γενετικών τόπων μέχρι την πλήρη κάλυψη της γενετικής ποικιλότητας. Έτσι, σε μια πρόσφατη ανάλυση των γενετικών δεδομένων 5,4 εκατομμυρίων ατόμων με διαφορετικές φυλετικές καταγωγές, το μεγαλύτερο δείγμα στην ιστορία των GWAS, εντοπίστηκαν 12.111 SNPs οι οποίοι συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με το ανθρώπινο ανάστημα και ερμηνεύουν σχεδόν εξολοκλήρου την κληρονομικότητα (100% για τους Ευρωπαίους και 90% για τους μη Ευρωπαίους). Οι γενετικοί αυτοί πολυμορφισμοί εντοπίζονται σε 7.209 γενετικές θέσεις που καλύπτουν το 21% του ανθρώπινου γονιδιώματος [38, 39].

Η ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΠΟΙΚΙΛΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΑΝΑΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το ανθρώπινο ανάστημα χαρακτηρίζεται από μεγάλη φαινοτυπική μεταβλητότητα με υψηλό γενετικό καθορισμό. Το 2011, ο βραχυτέρος ζωντανός άνθρωπος ήταν η Jyoti Amge από την Ινδία με ύψος 63 cm, ενώ ο ψηλότερος ο Sultan Kösen από την Τουρκία με ύψος 251 cm [1]. Σε μελέτη δεδομένων από 105 χώρες περιγράφεται χαρακτηριστικά η ευρεία διακύμανση του ύψους των νέων ενήλικων ανδρών παγκοσμίως. Το εύρος των τιμών του ύψους εκτείνεται από ελάχιστο 161,6 cm στο Ανατολικό Τιμόρ (Τιμόρ-Λέστε) έως το μέγιστο 183,8 cm στην Ολλανδία (διαφορά 22,2 cm). Ύψη άνω των 180 cm είναι συχνά μόνο στην Ευρώπη. Οι χαμηλότερες τιμές (< 165 cm) βρίσκονται σε Ασιατικές χώρες, όπως η Υεμένη, η Καμπότζη και το Μπαγκλαντές. Οι ανεπτυγμένες χώρες στην Ανατολική Ασία (Ιαπωνία, Σιγκαπούρη, Νότια Κορέα), η Κίνα και οι μουσουλμανικές χώρες στη Βόρεια Αφρική και την Μέση Ανατολή τοποθετούνται περίπου στο μέσο, με ύψη που κυμαίνονται γύρω στα 170 cm.

Έντονες γεωγραφικές διαφορές στο ανδρικό ανάστημα αναδεικνύονται στους τεράστιους πληθυσμούς των δύο πολυπληθέστερων χωρών, της Κίνας και της Ινδίας. Έτσι, διαπιστώθηκε ότι το μέσο ύψος σε 30 κινεζικές επαρχίες κυμαινόταν από 165,6 cm για τους άνδρες στις αγροτικές περιοχές της επαρχίας Guizhou έως 175,4 cm για τους άνδρες στις αστικές περιοχές της επαρχίας Liaoning. Στην Ινδία οι γεωγραφικές διακυμάνσεις του ανδρικού αναστήματος είναι επίσης σημαντικές, με τα μεγαλύτερα ύψη να έχουν καταγραφεί σε βορειοδυτικές πολιτείες (168-

168,4 cm) και τα μικρότερα ύψη στις βορειοανατολικές πολιτείες (157,5-161 cm).

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση του αναστήματος με τον δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (Human Development Index, HDI) ο οποίος αποτελεί ένα σύνθετο μέτρο που κατασκευάζεται με βάση τρεις επιμέρους δείκτες που σχετίζονται με το προσδόκιμο ζωής, το επίπεδο εκπαίδευσης και την ποιότητα ζωής ($r = 0,80$, $p < 0,001$, 100 χώρες), την ολική ποσότητα διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών στις μη Ευρωπαϊκές χώρες ($r = 0,74$, $p < 0,001$) τον βαθμό αστικοποίησης (% αστικού πληθυσμού) ($r = 0,58$, $p < 0,001$, 105 χώρες), και το κατά κεφαλήν ακαθάριστο εθνικό προϊόν ($r = 0,30$, $p = 0,003$, 96 χώρες). Αντίθετα, το ανάστημα φάνηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την παιδική θνησιμότητα < 5 ετών ($r = -0,78$, $p < 0,001$, 72 χώρες), τον δείκτη γονιμότητας ($r = -0,64$, $p < 0,001$, 102 χώρες), και τον δείκτη κοινωνικής ανισότητας Gini στην Ευρώπη ($r = -0,36$, $p = 0,017$) [40].

Σε πιο πρόσφατη ανάλυση δεδομένων σε 65 εκατομμύρια συμμετέχοντες σε 200 χώρες το 2019, διαπιστώθηκε διαφορά ≥ 20 cm στο μέσο ύψος των 19χρονων εφήβων μεταξύ των χωρών με τους ψηλότερους πληθυσμούς (Ολλανδία, Εσθονία, Μαυροβούνιο, και Βοσνία-Ερζεγοβίνη για τα αγόρια, και Ολλανδία, Μαυροβούνιο, Δανία και Ισλανδία για τα κορίτσια) και εκείνων με τους πιο κοντούς πληθυσμούς (Ανατολικό Τιμόρ, Λάος, Νήσοι Σολομώντα και Παπούα Νέα Γουινέα για τα αγόρια και Ανατολικό Τιμόρ, Γουατεμάλα, Μπαγκλαντές, και Νεπάλ για τα κορίτσια). Η διαφορά αυτή αντιστοιχεί σε 8 και 6 έτη

ανάπτυξης για τα κορίτσια και τα αγόρια, αντίστοιχα. Το υψηλότερο μέσο ανάστημα σε άνδρες και γυναίκες καταγράφηκε στην Ολλανδία (183,8 cm και 170,4 cm, αντίστοιχα), και το χαμηλότερο στους άνδρες στο Τιμόρ (160,1 cm) και στις γυναίκες στη Γουατεμάλα (150,9 cm) [41]. Οι πιο κοντοί άνθρωποι πληθυσμοί είναι οι Πυγμαίοι στην Κεντρική Αφρική. Σε μελέτη 482 ανδρών και 435 γυναικών το μέσο ύψος τους βρέθηκε 155,8 cm και 146,8 cm, αντίστοιχα. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν το χαμηλό τους ανάστημα, που πιθανώς είναι αποτέλεσμα εξελικτικής προσαρμογής στο περιβάλλον των τροπικών δασών (χαμηλά επίπεδα υπερϊώδους ακτινοβολίας, θερμορύθμιση, ευκινησία κλπ) ενώ επίσης εντοπίζονται χαμηλά επίπεδα έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν για την GH και τον υποδοχέα της, που συνεπάγονται χαμηλά επίπεδα IGF-1 [3, 42, 43].

Μια άλλη ανασκόπηση 1.472 πληθυσμιακών μελετών με στοιχεία για το ύψος συνολικά σε περισσότερα από 18,6 εκατομμύρια άτομα για την περίοδο από το 1896 ως το 1996 σε 200 χώρες αναδεικνύει την διαχρονική αυξητική τάση του ύψους σε διαφορετικούς πληθυσμούς που αποδίδεται κυρίως στη βελτίωση των περιβαλλοντικών συνθηκών, όπως η διατροφή, η ιατρική περίθαλψη, και η εκπαίδευση, και την άνοδο των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών. Η μεγαλύτερη αύξηση στο ύψος των ενηλίκων τον τελευταίο αιώνα σημειώθηκε στις γυναίκες της Νότιας Κορέας και τους Ιρανούς άνδρες, των οποίων το ύψος αυξήθηκε κατά 20,2 cm και 16,5, αντίστοιχα. Αντίθετα, σε ορισμένες χώρες της υποσαχάριας Αφρικής και στη Νότια Ασία παρατηρήθηκε μικρή αλλαγή στο ύψος των

ενηλίκων κατά τη διάρκεια του τελευταίου αιώνα. Οι ψηλότεροι άνθρωποι αυτά τα 100 χρόνια είναι οι άνδρες που γεννήθηκαν στην Ολλανδία στα τέλη του 20^{ου} αιώνα, των οποίων τα μέσα ύψη ξεπέρασαν τα 182,5 εκατοστά και οι κοντότεροι ήταν οι γυναίκες που γεννήθηκαν στη Γουατεμάλα το 1896 με ύψος 140,3 cm. Η διαφορά ύψους μεταξύ των ψηλότερων και των κοντότερων πληθυσμών ήταν ~20 cm και στα δύο φύλα πριν από έναν αιώνα και παρέμεινε η ίδια για τις γυναίκες, ενώ αυξήθηκε για τους άνδρες [44].

Σε μελέτη 853.645 νέων στρατεύσιμων στην Αυστρία, διαπιστώθηκε αυξητική τάση στο μέσο ανάστημα, από 174,34 ($\pm 6,39$) cm σε 178,59 ($\pm 6,69$) για τους γεννηθέντες το 1951 και το 2002, αντίστοιχα [45].

Στην Ιαπωνία, διερευνήθηκαν 30.656 άτομα, και διαπιστώθηκε αυξητική τάση του μέσου αναστήματος από 161,2 cm σε 165,8 cm στους άνδρες και από 150,2 cm σε 153,6 cm στις γυναίκες, για τις κοορτές που γεννήθηκαν το 1955 και το 1995, αντίστοιχα, που μεταφράζεται σε μέση αύξηση κατά 1,3 (95% CI: 1,1-1,4) cm και 0,9 (95% CI: 0,8-1,0) cm ανά δεκαετία σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα [46].

Στη Γερμανία, εξετάστηκαν οι διαχρονικές τάσεις του αναστήματος των νέων ανδρών σε συνολικό δείγμα 13.857.313 αρρένων ηλικίας 19 ετών, από το 1956 ως το 2010. Το 1956, οι νέοι άνδρες (έτος γέννησης 1937) είχαν μέσο ανάστημα κατά μέσο όρο 173,5 (95% CI: 173,47 ως 173,53) cm, ενώ το μέσο ύψος αυξήθηκε κατά συνολικά 6,48 (95% CI: 6,43 ως 6,53) cm στη χρονική περίοδο 54 ετών ως το 2010. Η μέση ετήσια τάση του αναστήματος ήταν ανοδική μέχρι και την δεκαετία του 1980 (1959-1969: +

1,6 cm, 1969-1979: + 2,3 cm, 1979-1989: + 1,2 cm), αλλά έχει σταθεροποιηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες (1989-1999: 0,0 cm, 1999-2009: + 0,4 cm) [47].

Σε μελέτη νέων στρατεύσιμων ανδρών ηλικίας 19 ετών στη Νορβηγία, φάνηκε επίσης μια σαφή επιβράδυνση ή και σταθεροποίηση τους αναστήματος τις τελευταίες δεκαετίες. Συγκεκριμένα, το μέσο ανάστημα το 1916 (γεννημένοι το 1897) ήταν 171,26 cm, και αυξήθηκε κατά περίπου 8 cm έως τα 179,23 cm το 1976 (γεννημένοι το 1957). Εν τούτοις, την περίοδο των 34 ετών ως το 2010 (γεννημένοι το 1991), η αύξηση του μέσου ύψους ήταν μόλις 0,5 cm, φτάνοντας τα 179,72 cm [48].

Τέλος, το μέσο ανάστημα φαίνεται ότι έχει σταματήσει να αυξάνεται και για το υψηλότερο έθνος στον κόσμο, τους Ολλανδούς, οι οποίοι εμφανίζονται να έχουν επίσης προσεγγίσει το μέγιστο γενετικό τους ύψος. Στην Ολλανδία, οι καταγραφές έδειξαν αύξηση του μέσου ύψους των νέων ανδρών κατά 21 cm σε μια περίοδο 140 ετών, από το 1858 ως το τέλος του 20^{ου} αιώνα. Τα πρόσφατα στοιχεία του 2009 έδειξαν ότι η ανοδική τάση του μέσου τελικού ύψους των νεαρών Ολλανδών ενηλίκων έχει σταματήσει, αφού το μέσο τελικό ύψος ήταν 183,8 cm ($\pm 7,1$ cm) για τους άνδρες και 170,7 cm ($\pm 6,3$ cm) στις γυναίκες. Αυτά τα ύψη δεν διαφέρουν σημαντικά από τα ύψη του 1997 (184,0 cm και 170,6 cm για άρρενες και θήλειες, αντίστοιχα) [49].

Τα παλαιοανθρωπολογικά δεδομένα δείχνουν ότι το ανάστημα των Ευρωπαίων ανδρών ήταν παρόμοιο με το σημερινό (~180 cm) ήδη 20.000-40.000 χρόνια πριν, με έντονη διαφορά με τις γυναίκες που είχαν μέσο ύψος

μόλις 158 cm, ενώ πιθανώς τις ακόμη παλαιότερες περιόδους του ύστερου πλειστόκαινου (140.000-40.000 π.Χ.) οι σωματικές διαστάσεις ήταν ακόμη μεγαλύτερες, φτάνοντας ή και ξεπερνώντας τα 190 cm. Εν τούτοις, οι άνδρες της ύστερης Παλαιολιθικής περιόδου (8000-6600 π.Χ.) ήταν μέτριου αναστήματος (μέσο ύψος 166 cm) και το ανάστημα μειώθηκε περαιτέρω κάτω από τα 165 cm στους νεολιθικούς άνδρες. Το ύψος των Ευρωπαίων ανδρών παρέμεινε στο εύρος των 165-170 cm μέχρι το τέλος του 19^{ου} αιώνα, με έντονη αυξητική τάση ως τις ημέρες μας. Η τάση της αύξησης του ύψους κατά τον τελευταία αιώνα πρέπει να τοποθετηθεί στο πλαίσιο αυτών των ευρύτερων εξελικτικών και ιστορικών προτύπων μεταβολής του ύψους του ανθρώπου. Αν και οι άμεσοι πρόγονοί μας που έζησαν κατά το Μεσαίωνα ήταν πολύ πιο βραχύσωμοι από πολλούς σύγχρονους ανθρώπους, αυτό δεν ισχύει τους πιο μακρινούς προγόνους μας. Το υψηλό ανάστημα που χαρακτηρίζει τους περισσότερους ανθρώπινους πληθυσμούς του σήμερα δεν είναι, επομένως, πρωτοφανές στην ιστορία του είδους μας [50-52].

Το ανθρώπινο ανάστημα είναι ένα φαινοτυπικό χαρακτηριστικό με έντονο σεξουαλικό διμορφισμό, υπό την έννοια ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο ύψος από τις γυναίκες. Αυτό αποδίδεται σε πλήθος παραγόντων, γενετικών (διαφορές στη γενετική σύνθεση μεταξύ ανδρών και γυναικών), ορμονικών (η αυξημένη τεστοστερόνη των ανδρών προάγει την ανάπτυξη της οστικής και μυϊκής μάζας, οδηγώντας σε αυξημένο ύψος σε σύγκριση με τις γυναίκες), αναπτυξιακών (οι γυναίκες φτάνουν στο μέγιστο ύψος τους

νωρίτερα στην εφηβεία, σε άμεση συσχέτιση με την ηλικία εμμηναρχής), περιβαλλοντικών (φυσική δραστηριότητα και τρόπος ζωής), και τέλος εξελικτικών. Σχετικά με το τελευταίο, ο φυλετικός διμορφισμός στο ύψος πιθανώς έχει εξελιχθεί ως αποτέλεσμα φυσικής επιλογής, με τα ψηλότερα αρσενικά να θεωρούνται πιο κυρίαρχα και ελκυστικά για τις πιθανές συντρόφους, ενώ έχουν και υψηλότερο fitness στον ανταγωνισμό τους με τα άλλα αρσενικά. Σε βάθος εξελικτικού χρόνου υπάρχει αξιοσημείωτη μείωση του ανθρώπινου φυλετικού διμορφισμού στο ύψος. Τα αρσενικά άτομα του *Australopithecus afarensis* ήταν περίπου 44% μεγαλύτερα από τα θηλυκά, με το ποσοστό να μειώνεται στο 26% για τον *Homo habilis*, και στο 13% για τον *Homo erectus*, ενώ είναι μόλις 7-9% για τους σύγχρονους ανθρώπους [25].

ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΑΝΑΣΤΗΜΑ: ΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Στον Ελληνικό πληθυσμό, μελέτη σε 3.982 στρατεύσιμους άνδρες ηλικίας 18-26 ετών που πραγματοποιήθηκε τα έτη 2006 και 2007 έδειξε μέσο ύψος 178,06 (\pm 7,05) cm. Τα δεδομένα έδειξαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση του ύψους με το υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο και με την μόνιμη διαμονή στις μεγάλες πόλεις. Το μέσο ύψος το 2006-2007 βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τα δεδομένα 837 νέων Ελλήνων ανδρών προγενέστερης αντίστοιχης μελέτης του 1990, όπου το μέσο ύψος βρέθηκε 175,7 (\pm 4,3) cm ($p < 0,001$). Η αύξηση αντιστοιχεί σε +1,47 cm ανά δεκαετία. Από την σύγκριση με ακόμη

παλαιότερα δεδομένα του 1968, το μέσο ύψος το 1990 αυξήθηκε κατά 8 cm. Τα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει συνεχής αυξητική τάση, αν και με χαμηλότερο ρυθμό, που μεταφράζεται στο ότι ο Ελληνικός πληθυσμός δεν έχει ακόμη εξαντλήσει το γενετικό αναπτυξιακό του δυναμικό [53]. Σε μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2006-2010 μετρήθηκε το ύψος 15.109 Ελλήνων στρατεύσιμων νέων ανδρών με μέση ηλικία 22,4 ($\pm 2,6$) έτη που γεννήθηκαν την περίοδο 1980-1991, και διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διακύμανση ανάλογα με τον μήνα γέννησης, από 178,84 ($\pm 6,58$) cm (μέγιστο) για τον Μάρτιο ως 177,91 ($\pm 6,82$) cm για τον Ιανουάριο [54].

Αντίθετα, διαπιστώθηκε ότι το ύψος των Ελληνίδων γυναικών παρουσίασε αυξητική τάση την τελευταία 20ετία του 20^{ου} αιώνα, αλλά έκτοτε παρουσιάζει τάσεις σταθεροποίησης. Μια εθνική μελέτη που διεξήχθη το 1978-1979 έδειξε ότι το τελικό μέσο ύψος των κοριτσιών ήταν 160,4 cm, με αύξηση ως το 1995 που το τελικό μέσο ύψος ήταν 163,3 cm και είχε επιτευχθεί κατά το 16^ο έτος της ζωής. Εν τούτοις, σε άλλη μελέτη από το 2000-2001, το τελικό μέσο ύψος ήταν 163,1 cm στα 17 έτη της ηλικίας, και σε πιο πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2009-2012 σε 377 μαθήτριες, βρέθηκε ότι το τελικό μέσο ύψος των κοριτσιών ήταν 163,3 cm και επιτεύχθηκε σε μέση ηλικία 16,5 ετών [55].

Σε μια συνολική ανάλυση όλων των διαθέσιμων διαχρονικών δεδομένων για τον Ελληνικό πληθυσμό, το μέσο ανάστημα στην ηλικία των 18 ετών αυξήθηκε από το 1928 ως το 2001, στα αγόρια από 167,8 cm σε 177,4 cm (+

9,6 cm), και στα κορίτσια από 155,7 cm σε 163,0 cm (+ 7,3 cm) [56].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ανάστημα αποτελεί το πιο κλασσικό ποσοτικό φαινοτυπικό χαρακτηριστικό στον άνθρωπο με έκδηλο ιατρικό και εξελικτικό ενδιαφέρον και είναι το αποτέλεσμα της πολύπλοκης αλληλεπίδρασης πολλαπλών γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων κατά την περίοδο της ανάπτυξης. Σειρά από μελέτες μεταξύ συγγενών, ιδίως μεταξύ διδύμων, ανέδειξε ότι η κληρονομικότητα του ανθρώπινου αναστήματος είναι υψηλή, γύρω στο 80%, με σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ πληθυσμών αφού είναι μεγαλύτερη στις αναπτυγμένες περιοχές όπου οι ευνοϊκές περιβαλλοντικές συνθήκες επιτρέπουν την πληρέστερη έκφραση του γονιδιακού αναπτυξιακού δυναμικού. Τα παγκόσμια δεδομένα αναδεικνύουν αφενός μεγάλη ποικιλότητα μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών, και αφετέρου έντονη αυξητική τάση κατά τον τελευταίο αιώνα που συσχετίζεται με την άνοδο των κοινωνικοοικονομικών και υγειονομικών συνθηκών, με αποτέλεσμα όλο και περισσότεροι πληθυσμοί να έχουν εξαντλήσει το αναπτυξιακό τους δυναμικό. Η εκτεταμένη εφαρμογή των GWAS σε μεγάλους πληθυσμούς την τελευταία 15ετία κατάφερε να διευκρινίσει την πολυγονιδιακή βάση της φαινοτυπικής διακύμανσης του αναστήματος. Οι μελλοντικές γενετικές μελέτες θα πρέπει να στοχεύουν στον εντοπισμό και τον χαρακτηρισμό των συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών που συμβάλλουν στις διαφορές στο ύψος μεταξύ των ατόμων, τη βελτίωση της κατανόησης των

βιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη ρύθμιση του ύψους, την ανακάλυψη νέων μοριακών μονοπατιών και την βελτίωση της

ακρίβειας της πρόβλεψης του ύψους ενός ατόμου με βάση το γενετικό του προφίλ, στα πλαίσια της εξατομικευμένης Ιατρικής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Durand C, Rappold GA. Height matters-from monogenic disorders to normal variation. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(3):171-7.
2. Lettre G. Genetic regulation of adult stature. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(4):515-22.
3. Visscher PM, McEvoy B, Yang J. From Galton to GWAS: quantitative genetics of human height. *Genet Res*. 2010;92(5-6):371-9.
4. Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol*. 2005;34(1):215-20.
5. Galton F. Regression towards mediocrity in hereditary stature. *J Anthropol Inst Great Britain Ireland* 1886;15:246-63.
6. Fisher RA. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans R Soc Edinburgh*. 1918;52:399-433.
7. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era-concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9(4):255-66.
8. Arbet J, McGue M, Basu S. A robust and unified framework for estimating heritability in twin studies using generalized estimating equations. *Stat Med*. 2020;39(27):3897-913.
9. Conery M, Grant SFA. Human height: a model common complex trait. *Ann Hum Biol*. 2023;50(1):258-66.
10. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):1875-80.
11. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA*. 2016;315(1):68-76.
12. Visscher PM, Medland SE, Ferreira MA, Morley KI, Zhu G, Cornes BK, et al. Assumption-free estimation of heritability from genome-wide identity-by-descent sharing between full siblings. *PLoS Genet*. 2006;2(3):e41.

13. Macgregor S, Cornes BK, Martin NG, Visscher PM. Bias, precision and heritability of self-reported and clinically measured height in Australian twins. *Hum Genet.* 2006;120(4):571-80.
14. van Dommelen P, de Gunst MC, van der Vaart AW, Boomsma DI. Genetic study of the height and weight process during infancy. *Twin Res.* 2004;7(6):607-16.
15. Carmichael CM, McGue M. A cross-sectional examination of height, weight, and body mass index in adult twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(4):B237-44.
16. Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Koskenvuo M. Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women. *Am J Public Health.* 2000;90(4):627-30.
17. Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E. Genetic and environmental contributions to the association between body height and educational attainment: a study of adult Finnish twins. *Behav Genet.* 2000;30(6):477-85.
18. Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Viken RJ, Rose RJ. Sex differences in genetic and environmental factors contributing to body-height. *Twin Res.* 2001;4(1):25-9.
19. Silventoinen K, Sammalisto S, Perola M, Boomsma DI, Cornes BK, Davis C, et al. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Res.* 2003;6(5):399-408.
20. Perola M, Sammalisto S, Hiekkalinna T, Martin NG, Visscher PM, Montgomery GW, et al. Combined genome scans for body stature in 6,602 European twins: evidence for common Caucasian loci. *PLoS Genet.* 2007;3(6):e97.
21. Liu Q, Yu C, Gao W, Cao W, Lyu J, Wang S, et al. Genetic and environmental effects on weight, height, and BMI under 18 years in a Chinese population-based twin sample. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18(5):571-80.
22. Li MX, Liu PY, Li YM, Qin YJ, Liu YZ, Deng HW. A major gene model of adult height is suggested in Chinese. *J Hum Genet.* 2004;49(3):148-53.
23. Jelenkovic A, Sund R, Hur YM, Yokoyama Y, Hjelmberg JV, Moller S, et al. Genetic and environmental influences on height from infancy to early adulthood: An individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts. *Sci Rep.* 2016;6:28496.
24. Roberts DF, Billewicz WZ, McGregor IA. Heritability of stature in a West African population. *Ann Hum Genet.* 1978;42(1):15-24.
25. Stulp G, Barrett L. Evolutionary perspectives on human height variation. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2016;91:206-34.

26. Dubois L, Ohm Kyvik K, Girard M, Tatone-Tokuda F, Pérusse D, Hjelmberg J, et al. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PLoS One*. 2012;7(2):e30153.
27. Silventoinen K, Pietiläinen KH, Tynelius P, Sørensen TI, Kaprio J, Rasmussen F. Genetic regulation of growth from birth to 18 years of age: the Swedish young male twins study. *Am J Hum Biol*. 2008;20(3):292-8.
28. Mastromauro C, Chiarelli F. Novel insights into the genetic causes of short stature in children. *touchREV Endocrinol*. 2022;18(1):49-57.
29. Alhazidou E, Vlachadis N, Androulaki M, Boudouvas D, Petrakos G. Treatment for infertility in Laron syndrome: a case report. *Cureus*. 2022;14(12):e33090.
30. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep*. 2017;7(1):12225.
31. Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, Lindgren CM, Voight BF, Perry JR, et al. A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet*. 2007;39(10):1245-50.
32. Lettre G, Jackson AU, Gieger C, Schumacher FR, Berndt SI, Sanna S, et al. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. *Nat Genet*. 2008;40(5):584-91.
33. Gudbjartsson DF, Walters GB, Thorleifsson G, Stefansson H, Halldorsson BV, Zusmanovich P, et al. Many sequence variants affecting diversity of adult human height. *Nat Genet*. 2008;40(5):609-15.
34. Weedon MN, Lango H, Lindgren CM, Wallace C, Evans DM, Mangino M, et al. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat Genet*. 2008;40(5):575-83.
35. Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, Berndt SI, Weedon MN, Rivadeneira F, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*. 2010;467(7317):832-8.
36. Wood AR, Esko T, Yang J, Vedantam S, Pers TH, Gustafsson S, et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet*. 2014;46(11):1173-86.
37. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature*. 2017;542(7640):186-90.

38. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature*. 2022;610(7933):704-12.
39. Kuchenbaecker K. Missing heritability found for height. *Nature*. 2022;610(7933):631-2.
40. Grasgruber P, Sebera M, Hrazdíra E, Cacek J, Kalina T. Major correlates of male height: A study of 105 countries. *Econ Hum Biol*. 2016;21:172-95.
41. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: a pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants. *Lancet*. 2020;396(10261):1511-24.
42. Bozzola M, Travaglino P, Marziliano N, Meazza C, Pagani S, Grasso M, et al. The shortness of Pygmies is associated with severe under-expression of the growth hormone receptor. *Mol Genet Metab*. 2009;98(3):310-3.
43. Becker NS, Verdu P, Froment A, Le Bomin S, Pagezy H, Bahuchet S, et al. Indirect evidence for the genetic determination of short stature in African Pygmies. *Am J Phys Anthropol*. 2011;145(3):390-401.
44. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *Elife*. 2016;5:e13410.
45. Kirchengast S, Juan A, Waldhoer T, Yang L. An increase in the developmental tempo affects the secular trend in height in male Austrian conscripts birth cohorts 1951-2002. *Am J Hum Biol*. 2023;35(4):e23848.
46. Moelyo AG, Sitaresmi MN, Julia M. Secular trends in Javanese adult height: the roles of environment and educational attainment. *BMC Public Health*. 2022;22(1):712.
47. Lehmann A, Floris J, Woitek U, Ruhli FJ, Staub K. Temporal trends, regional variation and socio-economic differences in height, BMI and body proportions among German conscripts, 1956-2010. *Public Health Nutr*. 2017;20(3):391-403.
48. Rybak A, Bents D, Kruger J, Groth D. The end of the secular trend in Norway: spatial trends in body height of Norwegian conscripts in the 19th, 20th and 21st century. *Anthropol Anz*. 2020;77(5):415-21.
49. Schonbeck Y, Talma H, van Dommelen P, Bakker B, Buitendijk SE, HiraSing RA, et al. The world's tallest nation has stopped growing taller: the height of Dutch children from 1955 to 2009. *Pediatr Res* 2013;73:371-7.
50. Hermanussen M. Stature of early Europeans. *Hormones*. 2003;2(3):175-8.

51. Gallagher A. Stature, body mass, and brain size: a two-million-year odyssey. *Econ Hum Biol.* 2013;11(4):551-62.
52. Kappelman J. Palaeoanthropology. They might be giants. *Nature.* 1997;387(6629):126-7.
53. Papadimitriou A, Fytanidis G, Douros K, Papadimitriou DT, Nicolaidou P, Fretzayas A. Greek young men grow taller. *Acta Paediatr.* 2008;97(8):1105-7.
54. Douros K, Fytanidis G, Papadimitriou A. Effect of the month of birth on the height of young adult males. *Am J Phys Anthropol.* 2019;170(3):447-50.
55. Kleanthous K, Dermitzaki E, Papadimitriou DT, Papaevangelou V, Papadimitriou A. Secular changes in the final height of Greek girls are levelling off. *Acta Paediatr.* 2017;106(2):341-3.
56. Papadimitriou A, Chiotis D, Tsiftis G, Hatzisimeon M, Maniati M, Krikos X, et al. Secular growth changes in the Hellenic population in the twentieth century. *Hormones.* 2002;1(4):245-50.

REVIEW

Human height: heritability and phenotypic variation

N. Vlassis, A. S. Protopapa, K Merdenisianos, K. Evangelou, N. Vlachadis

Anthropology Museum, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

ABSTRACT

Stature is a classic human quantitative phenotypic trait with obvious medical and evolutionary interest and is the result of the complex interactions of multiple genes and environmental factors during development. A series of family-based studies, especially of twins, have shown that the heritability of human stature is high, around 80%, with significant variation between populations, being higher in developed regions where favorable environmental conditions allow more complete expression of genetic developmental potential, and also with age, being minor prenatally and more pronounced in adolescence, and more marked in males, expressing sexual dimorphism. Data show a notable global diversity, with differences of more than 20 cm in average values, and a substantial upward trend in the last century associated with the improvement of socioeconomic and health conditions, resulting in more populations reaching their development potential. In the Greek population, the upward trend in height has been evident in both sexes, however, over the last three decades the increase has continued only in men. Modern humans are taller than those from previous ages and prehistoric times, although our more distant ancestors were similar in height to contemporary humans. The genetic component of human stature remained essentially unclear for decades, except for a few monogenic disorders which were mainly associated with extreme height deviations in the context of certain genetic syndromes. During the last 15 years, the application of genome-wide studies to large populations has succeeded in highlighting the polygenic basis of phenotypic variation in stature. Further research is required to identify specific causative alleles that contribute to height variability, explore gene-environment interactions, and improve the accuracy of predicting an individual's height based on their genetic profile, in the context of personalized medicine.

Keywords: human height; physical anthropology; heritability; genetics; phenotypic variation

N. Vlassis, A. S. Protopapa, K Merdenisianos, K. Evangelou, N. Vlachadis. *Human height: heritability and phenotypic variation*. *Scientific Chronicles* 2024; 29(2): 203-221
