

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Hele Klade

**ADRENERGILISE α_{2A} RETSEPTORI GEENI PROMOOTORPIIRKONNA C-1291G
POLÜMORFISMI SEOS MAGUSA- JA PIIMATOODETE TARBIMISE NING
AKTIIVSUS- JA TÄHELEPANUHÄIRE SÜMPTOMITEGA 25-AASTASTE NOORTE
HULGAS**

Uurimistöö

Juhendaja: Triin Kurrikoff, *PhD*

Läbiv pealkiri: ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

Tartu 2022

Adrenergilise α_{2A} retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi seos magusa- ja piimatoodete tarbimise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomitega 25-aastaste noorte hulgas

Kokkuvõte

Antud uurimistöös uuriti Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuringu (ELIKTU) valimi põhjal, kas esineb seos adrenergilise α_{2A} retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi ning magusa- ja piimatoodete tarbimise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite vahel 25-aastaste noorte hulgas. Leiti, et ADRA2A GG genotüübiga naistel on keskmisest kõrgem tähelepanematus skoori ning GG genotüübiga mehed tarbivad rohkem suhkrut, mett ja/või maiustusi grammides. Samuti ilmnis GG genotüübiga meestel puhul oluline positiivne korrelatsioon tähelepanematus skoori ja magusate piimatoodete tarbimise vahel. GG genotüübiga naiste puhul sarnaseid tulemusi ei leitud. Naiste valimis leidsime korrelatsioonid CC genotüübi kandjatel, tähelepanematus skoori ja küpsetiste ning magusatoodete tarbimissageduse vahel, samuti hüperaktiivsuse skoori ja piimatoodete tarbimise osas grammides vahel. Hüperaktiivsuse/impulsiivsuse ning magusatoodete skooride seosed ei olnud olulised.

Märksõnad: aktiivsus- ja tähelepanuhäire, magusa- ja piimatooted, ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, ELIKTU

Effect of α_{2A} -adrenoceptor C-1291G genotype on consumption of sweet food and dairy products, hyperactivity and inattention in young adults

Abstract

This study examined the association between the C-1291G polymorphism of the adrenergic α_{2A} receptor gene, inattention/hyperactivity and the consumption of dairy and sweet products based on Estonian Children Personality Behaviour and Health Study (ECPBHS) sample in subjects at age 25. Subjects with ADRA2A GG genotype had higher scores of inattention, and men with the GG genotype consumed more sugar, honey, and/or sweets in grams. There was also a significant correlation between the inattention score and the consumption of sweet dairy products in the male sample for carriers of the GG genotype. No similar results were found in women with the GG genotype. In the selection of women, we found correlations between, inattention score and the frequency of consumption of pastries and sweets, as well as the hyperactivity score and the consumption of dairy products in grams in subjects with CC genotype. The relationship between hyperactivity/impulsivity and sweet product scores was not significant.

Keywords: attention deficit and hyperactivity disorder, sweet and dairy products, GG genotype of ADRA2A C-1291G polymorphism, ECPBHS

Sissejuhatus

Aktiivsus-ja tähelepanuhäire (lühend ATH) on lapsepõlves algav neuroarenguline häire, mida iseloomustavad arengule mittevastav tähelepanupuudulikkus, hüperaktiivsus ja impulsiivsus, mis esinevad sageli ka täiskasvanueas (Thapar & Cooper, 2016). ATH esineb umbes 5% -l lastest ning häire levimus on geograafiliselt või kultuuridevaheliselt vähe varieeruv ja esineb sageli koos teiste seisunditega, sealhulgas meeleolu, ärevuse, käitumise, õppimise ja alkoholi (Capusan et al., 2015), tubaka ja narkootikumide (Chang et al., 2011) tarvitamise häiretega. ATH on noorte seas levinud häire kogu maailmas, kuid ATH mõjutab ka täiskasvanuid (Faraone et al., 2015). Neuroarengulistele häiretele omaselt kipuvad ATH põhijooned vanusega vähenema, kuigi tähelepanupuudulikkuse tunnused jäävad tõenäoliselt püsima (Thapar & Cooper, 2016).

Longituuduuringud on näidanud, et koguni kahel kolmandikul ATH noortest on ATH sümptomid ka täiskasvanueas (Faraone & Larsson, 2018) ning et ATH diagnoosiga lastel, võrreldes ATH diagnoosita lastega, oli psühhosotsiaalne, hariduslik ja neuropsühholoogiline toimimine rohkem häiritud ja neil oli täiskasvanuna kõrgenenud antisotsiaalsete häirete, raske depressiooni ja ärevushäirete risk (Xu et al., 2018). Nagu kõik keerukad meditsiinilised ja psühhiaatrilised häired, on ka ATH-l kliinilise, etioloogilise ja patofüsioloogilise taseme puhul märkimisväärne heterogeensus. ATH diagnoosiga isikud erinevad üksteisest nii sümptomite põhikombinatsioonide, kahjustuse taseme ja kaasuvate haiguste, kui ka teiste taustal olevate indiviidi, perekonna ja sotsiaalsete tegurite poolest (Thapar & Cooper, 2016).

Keskkonna riskitegurite ja ATH seose väljaselgitamine on keeruline, kuna keskkonnaga seotud tegurid võivad tuleneda erinevatest allikatest, näiteks lapse või vanema käitumisest, mis kujundavad keskkonda lapse ümber (Faraone et al., 2015). Teised ATH-ga seotud keskkonna riskitegurid hõlmavad sünnieelseid ja -järgseid tegureid, nagu ema suitsetamine ja alkoholi tarvitamine, madal sünnikaal, enneaegne sünnitus ja kokkupuude erinevate keskkonnamürkidega (Banerjee et al., 2007). Keskkonna peamised mõjud koos geenide ja keskkonna (G x E) vastastikmõjudega aitavad kaasa ATH kõrgele päritavusele (Faraone et al., 2015). G x E mõjud on kui geneetiliselt moduleeritud individuaalsed erinevused tundlikkuses, keskkonna riskitegurite suhtes nii, et teatud keskkonnad mõjutavad häire väljakujunemist ainult teatud spetsiifiliste geneetiliste variantidega või genotüüpidega indiviidide puhul (Nikolas et al., 2010).

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

Uuringud on näidanud, et keskkonna riskitegurid mängivad suurimat rolli jagamata perekeskkonnas ja/või toimivad läbi geeniekspressiooni reguleerivate geenide ja DNA variantide – näiteks läbi nende, mis asuvad promootorites, geenide tõlkimata piirkondades või mikroRNA-sid kodeerivates lookustes. ATHd mõjutavad nii stabiilsed geneetilised tegurid kui ka need, mis ilmnevad erinevates arenguetappides lapsepõlvest kuni täiskasvanuks saamiseni (Faraone et al., 2015). Nagu kõigi keeruliste häirete puhul, ei ole ATH selgitamiseks vajalik ega piisav üks riskitegur - paljud geneetilised ja mittegeneetilised või keskkonnaga seotud tegurid aitavad riskile kaasa ning pärilikkuse muster on enamikul mõjutatud isikutel multifaktoriline (Thapar & Cooper, 2016).

Üks paljudest ATH-d mõjutavatest teguritest on toitumine, mille seost ATH-ga on laialdaselt uuritud. Mõnes uuringus on tuvastatud suurema raua (Konofal et al., 2008), tsingi (Arnold et al., 2005), polüküllastumata rasvhapete (Johnson et al., 2009) ja toiduvärvide (Bateman et al., 2004), säilitusainete (McCann et al., 2007) ja suhkru (Lien et al., 2006; Park et al., 2012), suurema tarbimise kahjulikud mõjud. Teised uuringud on leidnud, et ATH diagnoosiga lapsed tarbivad võrreldes teiste samavanuste lastega märgatavalt vähem muna ja liha (Ng et al., 2009) ning ka oluliselt vähem kala kui kontrollgrupp (San Mauro Martín et al. 2018). Muna sisaldab paljusid eluks vajalikke toitaineid, nagu näiteks vitamiinid B2, B12, D ja tsink (FoodData Central, 2019), mille madalad tasemed võivad omada seost ATH diagnoosiga (Elbaz, Zahra & Hanafy, 2017; Landaas et al., 2016).

Tehtud on mitmeid uuringuid, mis keskenduvad suhkru tarbimise seostele tähelepanupuudulikkuse ja/või hüperaktiivsusega, kus on leitud vastuolulisi tulemusi: mõned leidsid, et palju suhkrut sisaldavate toitumise ning ATH vahel võib olla positiivne seos (Lien et al., 2006; Park et al., 2012; Wiles et al., 2007; Howard et al., 2010), teised aga ei leidnud seda seost (Peacock et al., 2011; Kim & Chang, 2011). Uuring 6-11 aastaste laste seas leidis, et seost sahharoosi tarbimise ja ATH esinemissageduse vahel ei ole (Del-Ponte et al., 2019).

Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuring edaspidi ELIKTU) valimi põhjal läbiviidud uuring otsis seoseid 15-aastaste koolilaste toitumise ja ATH skoori ja puu- ja juurviljade, kala-, muna-, kiirtoidu- ning magusatarbimise vahel. Uuringus selgus, et kala ja muna, samuti puu- ja juurviljade suurem tarbimine ei mõjutanud ATH skoori, küll aga oli kiirtoidu, soolaste näkside ja karastusjookide sagedasema tarbimise seotud suurema ATH skooriga (Huul, 2021), mis ühtib

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

kiirtoidu tarbimise ja ATH seose varasemate uuringutega (Azadbakht & Esmailzadeh, 2012). Samuti leiti seos kõrge suhkrusisaldusega toodete, näiteks küpsiste (kuid mitte šokolaadi ja kompvekkide) suurema tarbimise ja ATH suurema skoori vahel (Huul, 2021).

Kuigi ATH etioloogiat hästi ei mõisteta, viitavad perekondade, kaksikute ja lapsendamise uuringute tulemused ATH perekondlikkusele ja tugevale pärilikkusele (Roman, et al., 2003).

ATH molekulaargeneetilises lähenemisviisis on kõige ilmsem siht olnud katehoolamiini rajal osaliselt seetõttu, et see on ATH raviks kasutatavate psühhostimulantide toimimiskiirkond. Arvatakse, et nii dopaminergilised (DA) kui ka noradrenergilised (NE) süsteemid, mis moduleerivad üksteist, mängivad ATH patofüsioloogia kujundamisel rolli (Park et al., 2004).

Noradrenergiline süsteem kasutab norepinefriini (NE) oma peamise keemilise sõnumitoojana ja mõjutab mitmeid ajufunktsioone, sealhulgas erutust, tähelepanu, meeleolu, õppimist, mälu ja stressile reageerimist. NE toimet vahendavad kolm adrenergiliste retseptorite perekonda: $\alpha 1$, $\alpha 2$ ja β . NE-relevantseid geene on siiki veel vähe uuritud (Cinnamon Bidwell et al., 2010).

$\alpha 2$ retseptorid on presünaptilised ja inhibeerivad ning koosnevad kolmest alamtüübist: A, B ja C (Cinnamon Bidwell et al., 2010). Kõige lootustandvam kandidaat uuringuks on $\alpha 2A$ adrenergiline retseptor (ADRA2A). Seda retseptorit ekspresseeritakse paljudes ajupiirkondades, kuid see on kõige levinum NE retseptori tüüp prefrontaalses ajukoos (Park et al., 2004). Adrenergiliste retseptorite alatüübid on seotud ka lipiidide mobilisatsiooni reguleerimisega. Inimese rasvkoos stimuleerivad $\beta 1$ -, $\beta 2$ - ja $\beta 3$ -adrenergilised retseptorid lipolüüsi e. rasvarakkude lahustamist, samal ajal kui $\alpha 2$ -adrenergilised retseptorid pärsvad lipolüüsi G-alkude kaudu (Garenc et al., 2002).

Inimese ADRA2A geen asub kromosoomis 10q23-25. Ühe nukleotiidi polümorfismi (SNP) ADRA2A promootorpiirkonnas, kus C \rightarrow G asenduse tulemuseks positsioonis -1291 on MspI restriksioonisaat tuvastasid Lario et al. (1997). Uuringud on näidanud, et ADRA2A C-1291G polümorfism on seotud ATH sümptomite tõsidusega ATH diagnoosiga patsientide valimites. ATH diagnoosiga inimeste seas on GG genotüübiga isikutel sagedamini tähelepanupuudulikkuse ja kombineeritud (tähelepanupuudulikkus + hüperaktiivsus ja impulsiivsus) sümptomid (Roman, et al., 2003). On leidnud kinnitust, et ADRA2A C-1291G polümorfismi G alleeli homosügootsus suurendab tähelepanupuudulikkuse riski võrreldes teiste genotüüpidega ning et ADRA2A geen on seotud just ATH tähelepanupuudulikkuse sümptomitega, toetades noradrenergilise süsteemi olulisust ATH patofüsioloogias (Schmitz, et al., 2006).

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

ADRA2A C-1291G polümorfismi funktsionaalne mõju on ilmnenu ka mitmetes füsioloogilistes uuringutes, millest mõned viitavad sellele, et GG homosügoidid võivad CG genotüübiga isikutest erineda süsivesikute ainevahetuse näitajate osas. Uuringud on näidanud, et C alleeli kandjatel oli märgatavalt kõrgem kortisooli tase süljes ja kõrgem glükoositase tühja kõhu korral ning märkimisväärselt kõrgem diastoolne vererõhk võrreldes G alleeli kandjatega (Rosmond et al., 2002). Samuti on leitud, et GG genotüübiga isikutel on visuaalse diskrimineerimise ülesandes oluliselt aeglasem reaktsiooniaeg (Harro et al., 2007), mis tähendab, et sellel genotüübil võib olla spetsiifiline mõju noradrenaliini vahendatud tähelepanumehhanismidele (Kiive et al., 2010).

Uurides ADRA2A C-1291G polümorfismi ja peresuhete interaktsiooni ATH sümptomitele leiti, et GG genotüübiga tüdrukutel, kel puudus väärkohtlemise kogemus, esines tunduvalt rohkem agressiivse käitumise ja tähelepanupuudulikkuse sümptomeid kui sama genotüübiga, ent füüsiliselt ja emotsionaalselt väärkoheldud tüdrukutel. Uuringus toodi välja, et perekonnas esinev väärkohtlemine oli CC genotüübiga tüdrukute seas oluliselt suurendanud agressiivsust ja tähelepanupuudulikkust (Kiive et al., 2010). Uuringud on näidanud, et ADRA2A genotüübil on mõju ka noorukite isiksuseomadustele, kusjuures GG genotüübil on kõrgem depressiivsus ning madalam moraali ja korralikkuse skoor (Mäestu et al., 2008).

Lisaks ATH-le on ADRA2A C-1291G polümorfismil seoseid ka toitumise ja glükoosi ning triglütseriidide tasemega. Inimeste puhul on näidatud, et C-1291G polümorfismi G alleeli kandmine on madalamate glükoositasemete ja diastoolse vererõhu ja kõrgemate triglütseriidide tasemete põhjuseks keskealiste meeste seas. Transgeensetel hiirtel aga võib α_2 -adrenergiliste retseptorite otsene suurenenud ekspressioon põhjustada muutusi insuliini ja glükoosi sekretsiooni regulatsioonis (Rosmond et al., 2002). On leitud, et magusate toiduainete tarbimise määravad osaliselt geenid. Täpsemalt, et C-1291G polümorfismil oli märkimisväärne mõju valmis magusate toidutoodete tarbimisele, kusjuures magusate toitute (nt šokolaad, kommid) ja hapupiimatoodete (hapukoor, keefir, hapupiim, jogurtid) tarbimine oli suurem just GG genotüübiga uuritavatel (Mäestu et al. 2007).

Käesoleva uurimistöö eesmärk on leida, kas esineb seos adrenergilise α_2A retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi, magusa- ja piimatoodete tarbimise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite vahel 25-aastaste noorte hulgas.

Hüpoteesid

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga uuritavatel on kõrgem ATH skoor.

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga inimesed tarvivad rohkem ja sagedamini magusa-ja piimatooteid.

25-aastaste noore hulgas on magusa-ja piimatoodete suurem tarbimine seotud suurema ATH skooriga.

Autori panus oli uurida teemakohast teaduskirjandust, need läbi töötada ja kokkuvõttes teha. Teha olemasolevate andmete põhjal andmeanalüüs ja koostada käesolev uurimistöök.

Meetod

Valim

Käesolevas uurimistöös kasutati longituuduuringu „Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise uuring“ (edaspidi ELIKTU) vanema ja noorema sünnikohordi (25-aastaste) andmeid, mis olid kogutud aastatel 2008 ja 2014. 2008 a. vanem kohort koosnes 541 noorest ja 2014 a. noorem kohort 440 noorest inimesest. Info valimi ja uurimisprotseduuri kohta pärineb ELIKTU andmestiku raamatust, pikem ülevaade: Harro et al., 2015.

Küsimustikud

Täiskasvanute hüperaktiivsuse ja tähelepanuhäirete hindamiseks kasutati Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) poolt välja töötatud enesekohast skaalat ASRS (Aktiivsus- ja tähelepanuhäire skaala; *ingl.k. Adult ADHD Self-Report Scale*), mis on viiepalline mõõtevahend aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite kontrollimiseks/hindamiseks. Skaala koosneb A- ja B-osa küsimustest, mille kombineerival summeerimisel kujuneb tähelepanuhäirete ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skoor. Skaala mõlema osa minimaalne skoor on 0 ja maksimaalne 36 punkti. Skaala A-osa kuue küsimuse vastuste alusel kujunenud skoor arvatakse olevat häire ennustamisel tõhusaim ja seda kasutatakse tihti täiskasvanute hüperaktiivsus- tähelepanuhäire väljaselgitamise töövahendina.

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

Toitumisandmeid on ELIKTU raames kogutud toitumispäeviku ja 72-tunni-toiduintervjuu ning toitumise sagedusküsimustiku abil. Toitumispäevikusse paluti märkida kahe tööpäeva ja ühe nädalavahetuse tarbitud söögid ja joogid. Toidupäevikut täites pidid uuritavad toiduaineid võimalikult konkreetsetl kirjeldama (nt lisatud toidurasvad, lihatoodete või leiva tüüp, piima rasvasisaldus, toiduvalmistamise viis) ning määrama ka toidu koguse grammides. 72-tunni toitumisandmetest võeti käesolevasse uuringusse piimatoodete, magusatoodete (suhkur, mesi, maiustused) ning pagari-ja kondiitritoodete grupid. Toiduintervjuu käigus küsiti üle, mida vaatlusalune oli eelnevalt söönud ning võrreldi andmeid kodus täidetud küsimustikega. Toidukoguste täpsustamise hõlbustamiseks kasutati raamatut (Haapa, Toponen, Pietinen & Räsänen, 1985), milles kujutatavaid toidukoguste suurusi näidati vaatlusalusele, kes selle alusel otsustas tarbitud toidu/joogi koguse. Vajadusel täiendati intervjuuga kogutud andmeid kodus täidetud toidupäeviku andmetega. Toitumisintervjuude abil kogutud andmete sisestamiseks ja esmaseks analüüsiks on kasutatud spetsiaalset toitumisprogrammi NutriData versiooni 4.

Toitumise sagedusküsimustiku täitsid uuritavad eelnevalt kodus ja võtsid selle uuringupäeval kaasa. Küsimustik käsitles teatud toidugruppide ja toiduainete tarbimise sagedust ja uuringupäeval täiendavaid küsimusi selles osas enam ei esitatud. Toitumise sagedusküsimustikus oli 13 toiduainete gruppi (Lisa 1), mille söömissagedusi hinnati 7-palli skaalal (1- mitte kunagi, 2 – 1...2 päeval kuus, 3 – 1 päeval nädalas, 4 – 2...4 päeval nädalas, 5 – 5...6 päeval nädalas, 6 – iga päev 1 kord päevas, 7 – iga päev rohkem kui kord päevas). Hüpotheside kontrollimiseks valiti toitumissageduste andmestikust olulised muutujad. Magusatooted olid jagatud järgmistesse gruppidesse: küpsetised (saiakesed, pirukad, koogid, küpsised, muffinid), mahl (puuviljamahlad ja mahlajoogid), magus (suhkur kohvi või tee sees, kommid, šokolaad, mesi, moos) ning karastusjook (limonaad, Coca-Cola, Fanta, Sprite). Piimatoodete grupe oli kaks – piimatooded (piim, hapupiim, juust, kohupiim, jogurt, koor) ning magusad piimatooded (kohuke, magusad kohupiimakreemid, maitsestatud jogurtid, jäätis).

Kõik uuringulained on saanud heakskiidu Tartu Ülikooli Inimuuringute Eetikakomiteelt.

Andmeanalüüs

Andmeid analüüsiti statistikaprogrammi JASP 0.16.1 abil. Tähelepanematus ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skoori, genotüübigrupi ning toitumisnäitajate keskmiste erinevuste võrdlemiseks kasutati ühesuunalise ANOVA mitteparameetrilist Kruskal-Wallis Test'i ning

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

statistiliselt oluliste tulemuste korral Dunn'i *post-hoc* analüüsi. Magusa -ja piimatoodete suurema tarbimise ning tähelepanematuse ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skoori omavaheliste seoste leidmiseks kasutati korrelatsioonikordajana Spearman'i rood. Mann - Whitney U testiga võrreldi omavahel kahe grupi keskmisi. Statistilise olulisuse nivooks on võetud p -väärtus ≤ 0.05 .

Tulemused

Vastanuid oli kokku 1238, neist 569 meest ja 669 naist. Selgus, et vastanutest enim oli CC genotüübi kandjaid, jaotudes protsentuaalselt vastavalt 60,8 % meestest ja 57,5 % naistest. 33,2 % meestest ning 38,1 % naistest olid CG genotüübi kandjad. Vastanutest oli GG genotüüp vaid 4,9 % meestel ja 3,7 % naistel. ATH skoori sai määrata 971-le vastanule, kellest 416 olid mehed ning 555 naised. Meeste keskmine tähelepanematuse skoor oli 12.66 ($SD = 4.66$) ja naistel 12.95 ($SD = 4.83$) ning hüperaktiivsuse keskmine skoor meestel oli 11.06 ($SD = 4.78$) ja naistel 10.8 ($SD = 5.24$).

Toiduainete tarbimissageduste osas soolisi erinevusi polnud: nii mehed kui ka naised tarbisid piima keskmiselt 5...6 päeval nädalas, küpsetisi, magusat, magusaid piimatooteid ja mahla tarbiti keskmiselt 2...4 päeval nädalas ning karastusjookide tarbimissagedus oli keskmiselt 1...2 päeval kuus.

Toiduainete keskmised tarbimiskogused grammides erinesid sugude lõikes oluliselt: mehed tarbisid oluliselt rohkem piimatooteid ($p < 0.001$). Naised tarbisid oluliselt rohkem suhkrut, mett ja/või maiustusi ($p = 0.003$) ning pagari-ja kondiitritooteid ($p < 0.001$).

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga uuritavatel on kõrgem ATH skoor

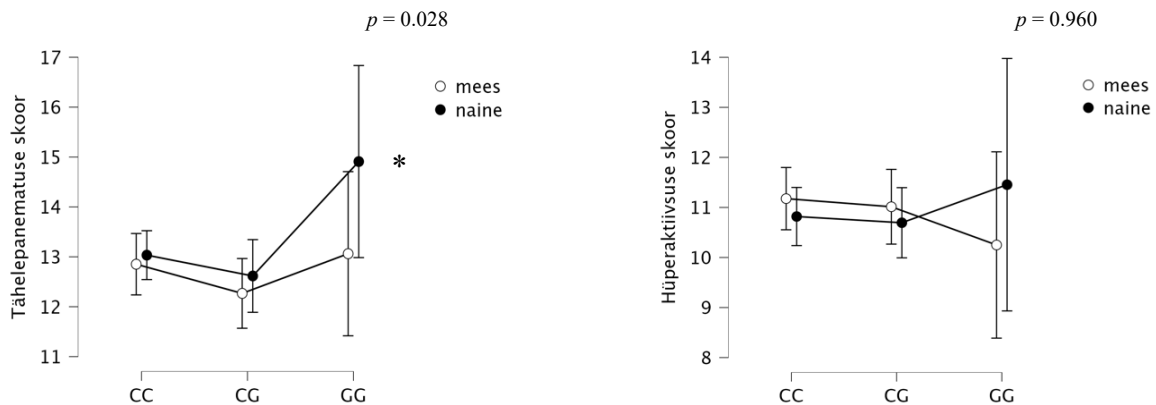
Võrreldes erineva ADRA2A genotüübiga uuritavate gruppe leidsime olulise erinevuse tähelepanematuse skooris ($p = 0.028$). Dunn'i *post-hoc* tulemus näitas, et GG genotüübiga inimestel oli oluliselt kõrgem tähelepanematuse skoor kui CG genotüübiga inimestel ($p = 0.019$) ning kõrgem tähelepanematuse skoor kui CC genotüübiga inimestel ($p = 0.056$).

Naiste valimis esines sarnane gruppide vaheline erinevus ($p = 0.028$): GG genotüübiga uuritavatel olid keskmiselt oluliselt kõrgemad tähelepanematuse skoorid kui CC genotüübiga ($p = 0.032$) ning

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

CG genotüübiga uuritavatel ($p = 0.014$). Meeste valimis olid keskmised tähelepanematus skoorid igas genotüübigrupis sarnased.

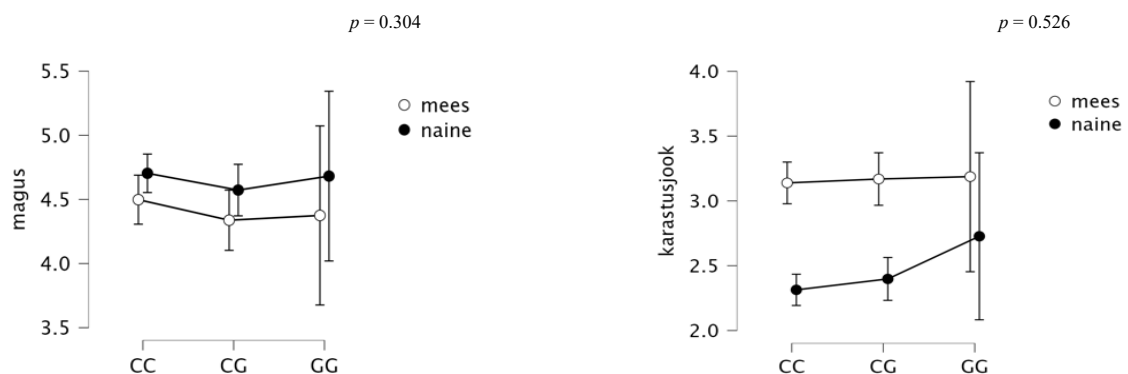
Hüperaktiivsuse skooride osas erinevate genotüüpide lõikes statistiliselt olulisi erinevusi polnud ei kogu grupis ($p = 0.960$) ega mehi ($p = 0.724$) ja naisi ($p = 0.779$) eraldi analüüsid (Joonis 1).



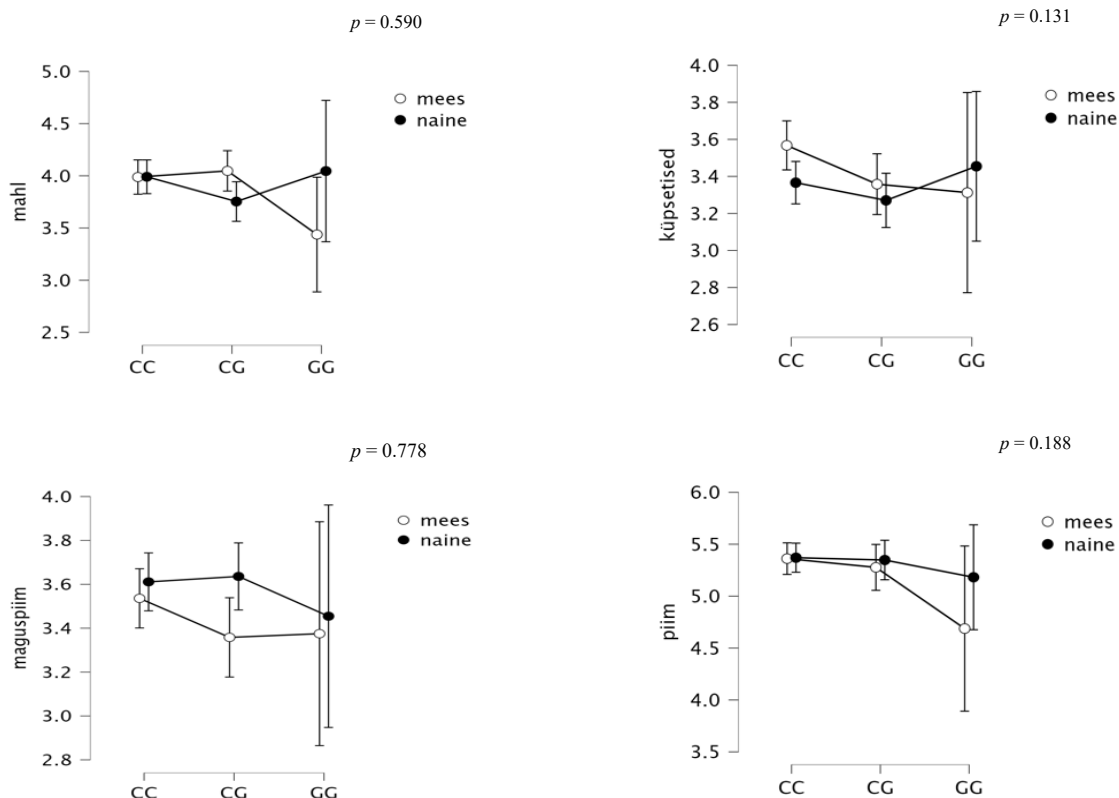
Joonis 1. Tähelepanematus ja hüperaktiivsuse keskmised skoorid ADRA2A genotüüpide lõikes koos 95% usalduspiiridega ning nende statistiline olulisus (ühele joonisele on lisatud ruumi kokkuhoiu mõttes nii meeste kui naiste tulemused). * $p < 0.05$ GG genotüübiga naiste keskmiste tähelepanematus skooride erinevus CC ja CG genotüübiga naiste keskmistest skooridest.

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga inimesed tarbivad rohkem ja sagedamini magusa-ja piimatooteid

Magusa-ja piimatoodete tarbimissagedus erinevate genotüüpidega inimeste gruppides kogu valimis ega sugude lõikes statistiliselt olulisi erinevusi ($p > 0.05$) ei näidanud (Joonis 2)



ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

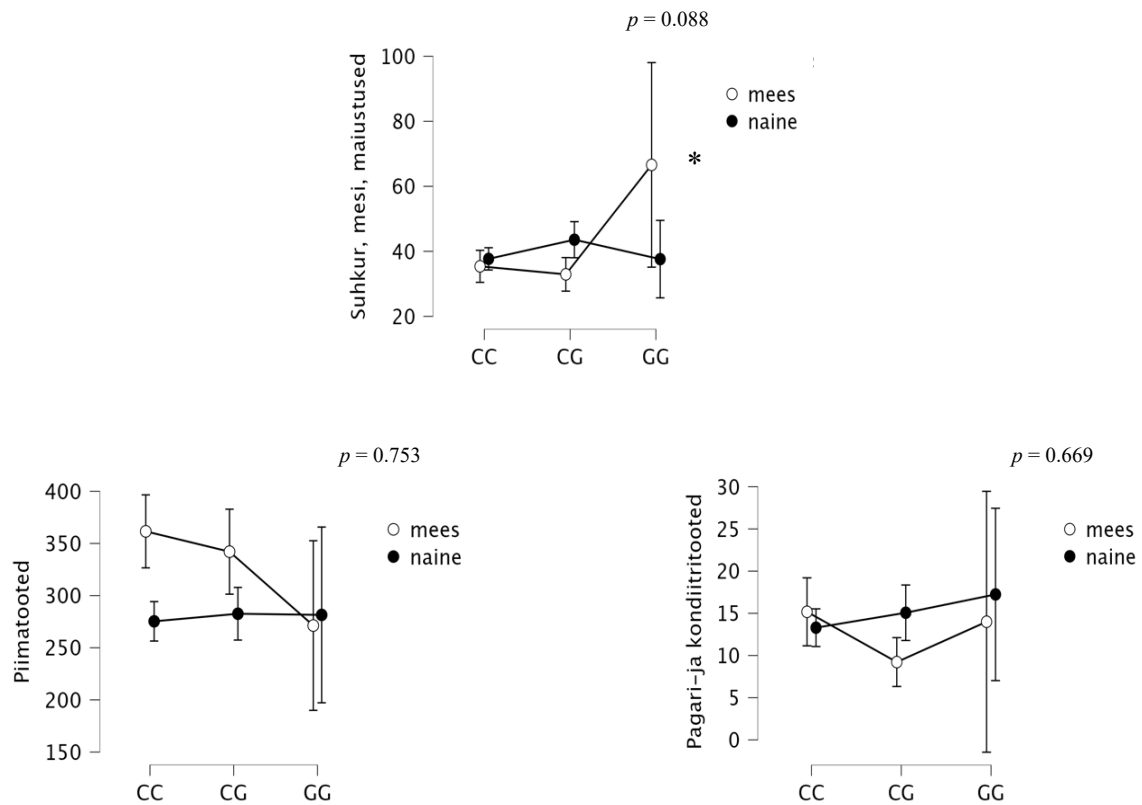


Joonis 2. Magusa- ja piimatoodete tarbimissagedus genotüüpide lõikes kogu grupis koos 95% usalduspiiridega. Jooniste kohal olevad p -väärtused näitavad erinevate toiduainete tarbimissagedust erinevate genotüüpidega inimeste gruppides kogu valimis

72-tunni toitumisküsimustiku andmestiku, hüpoteesi seisukohalt oluliste toiduainegruppide, analüüs erinevate genotüüpidega inimeste gruppides kogu valimis ja naistel statistiliselt olulisi erinevusi ei näidanud ($p > 0.05$).

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga mehed tarbisid kolme päeva toitumisküsimustiku tulemuste põhjal oluliselt rohkem suhkrut, mett ja/või maiustusi kui CC genotüübiga ($p = 0.009$) ning CG genotüübiga mehed ($p = 0.013$) (Joonis 3; Kruskal-Wallis test: 0.023).

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH



Joonis 3. Magusa-ja piimatoodete tarbimine grammides genotüüpide lõikes kogu grupis koos 95% usalduspiiridega ning nende statistiline olulisus. Jooniste kohal olevad p -väärtused näitavad erinevate toiduainete tarbimist grammides erinevate genotüüpidega inimeste gruppides kogu valimis. * $p < 0.05$ GG genotüübiga meeste suhkru, mee ja/või maiustuste tarbimise grammides erinevus CC ja CG genotüübiga meeste tarbimisest.

25-aastaste noorte hulgas on magusa-ja piimatoodete suurem tarbimine seotud suurema ATH skooriga

Kolmanda hüpoteesi uurimiseks viidi läbi korrelatsioonianalüüs. Analüüsi valiti nii tarbimissageduse kui ka 72-tunni toitumisküsimustiku andmestikust hüpoteesi seisukohalt olulised toiduainete grupid. Tulemused näitavad väga nõrkasid positiivsed korrelatsioone tähelepanematuse skoori ja küpsetiste suurema tarbimise vahel kogu grupis ja naiste valimis ning tähelepanematuse skoori ja magusa suurema tarbimise vahel naiste valimis. Nõrk negatiivne seos tuli välja tähelepanematuse skoori ja mahla tarbimise vahel naiste valimis. Meeste valimis korrelatsioonid puudusid. Statistiliselt olulisi seoseid hüperaktiivsuse skoori ning magusa-ja piimatoodete tarbimise vahel erinevate genotüüpide lõikes ei ilmnenud (Tabel 1).

Tabel 1. Korrelatsioonikordaja Spearman'i ρ väärtused

Tähelepanematuse ja hüperaktiivsuse skoori ja erinevate toiduaine gruppide tarbimissageduse ning tarbimise koguse (grammides) vahelised seosed

ATH skoor – toiduaine grupp	Kogu grupp	Meeste valim	Naiste valim
	Spearmani ρ väärtus		
Tähelepanematuse skoor - magus	0.058	-0.011	0.107*
Tähelepanematuse skoor – suhkur, mesi, maiustused, g	0.004	0.006	-0.004
Tähelepanematuse skoor - mahl	-0.087**	-0.087	-0.085*
Tähelepanematuse skoor - karastusjook	-0.032	-0.048	-0.002
Tähelepanematuse skoor - küpsetised	0.067*	0.036	0.095*
Tähelepanematuse skoor – pagari-ja kondiitritooted, g	0.005	0.006	n/a
Tähelepanematuse skoor - maguspiim	0.009	n/a	0.010
Tähelepanematuse skoor - piim	0.018	0.068	-0.019
Tähelepanematuse skoor – piimatooted, g	-0.046	-0.001	-0.069
Hüperaktiivsuse skoor - magus	-0.004	-0.033	0.021
Hüperaktiivsuse skoor – suhkur, mesi, maiustused, g	0.032	0.019	0.049
Hüperaktiivsuse skoor - mahl	-0.004	-0.002	-0.010
Hüperaktiivsuse skoor - karastusjook	0.040	0.030	0.020
Hüperaktiivsuse skoor - küpsetised	0.021	-0.035	0.055
Hüperaktiivsuse skoor – pagari-ja kondiitritooted, g	-0.034	-0.014	-0.040
Hüperaktiivsuse skoor - maguspiim	0.025	0.057	0.014
Hüperaktiivsuse skoor - piim	0.034	0.085	0.003
Hüperaktiivsuse skoor – piimatooted, g	-0.029	0.008	-0.060

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Uurides korrelatsioone erineva genotüübiga inimeste gruppides kogu valimis ning eraldi meestel ja naistel leidsime mõned olulised seosed. GG genotüübiga meeste grupis ilmnes statistiliselt oluline keskmise tugevusega positiivne korrelatsioon ($\rho = 0.541$; $p = 0.031$, $N = 16$) tähelepanematuse skoori ja magusate piimatoodete tarbimise vahel. Kogu grupis CC genotüübiga uuritavatel nägime nõrka negatiivset korrelatsiooni mahla tarbimise ja tähelepanematuse skoori vahel ($\rho = -0.099$; $p = 0.018$, $N = 570$).

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

CC genotüübiga naiste puhul leidsime positiivsed korrelatsioonid küpsetiste tarbimise ja tähelepanematus skoori ($\rho = 0.125$; $p = 0.025$, $N = 324$) ning magusa tarbimise ja tähelepanematus skoori vahel ($\rho = 0.112$; $p = 0.044$, $N = 323$). Lisaks nägime CC genotüübiga naiste valimis nõrka negatiivset korrelatsioon hüperaktiivsuse skoori ja piimatoodete tarbimise osas grammides vahel ($\rho = -0.121$; $p = 0.032$, $N = 313$).

Arutelu

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli leida, kas esineb seos adrenergilise α_{2A} retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi ning magusa- ja piimatoodete tarbimise ning aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite vahel 25-aastaste noorte hulgas. Analüüsis uuringus osalenute magusa- ja piimatoodete tarbimist ning seoseid aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite vahel leidsime mõned huvitavad tulemused.

Esimese hüpotees, millega soovisime teada, kas ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga uuritavatel on kõrgem ATH skoor, leidis osaliselt kinnitust. Tulemused näitasid, et GG genotüübiga naistel oli kõrgem tähelepanematus skoor ning meeste valimis oli tähelepanematus skoor iga genotüübi grupis sarnane. Hüperaktiivsuse/impulsiivsuse suurema skoori ja GG genotüüpi vaheline seos oli statistiliselt mitteoluline. Uurides C alleeli ja GG genotüübi kandjate grupe tähelepanematus skooride osas saime kinnitust, et GG genotüübi kandjate skoor kogu valimis oli kõrgem. Saadud tulemusi toetab varasem uuring 4-17 aastaste lastega kus leiti, et ATH diagnoosiga inimeste seas on GG genotüübiga isikutel sagedamini tähelepanematus ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse sümptomid (Roman, et al., 2003). Analoogne uuring 6-18 aastaste seas kinnitas samuti, et ADRA2A C-1291G polümorfismi G alleeli homosügootsus suurendab tähelepanematus riski võrreldes teiste genotüüpidega (Schmitz, et al., 2006). ELIKTU noorema kohordi (2004) andmete põhjal tehtud uuring leidis, et ADRA2A C-1291G polümorfismi erinevate genotüüpidega poistel olid kõrgemad tähelepanematus ja hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skoorid võrreldes tüdrukutega (Kiive et al., 2010). Erinevad uuringud on näidanud, et ATH sümptomid muutuvad kogu lapse/nooruki arengu vältel. Väga väikestel lastel esineb tõenäolisemalt hüperaktiivne/impulsiivne käitumine, samas kui 6-8 aastasel lastel ilmnevad tähelepanematus sümptomid ning 18-21 aastaste ja täiskasvanute seas kipub

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

tähelepanematus püsima jääma, samal ajal hüperaktiivsuse tunnused vähenevad (Francx et al., 2015b). See võib selgitada, miks käesoleva uuringu käigus ei leitud olulist seost hüperaktiivsuse/impulsiivsuse suurema skoori ja erinevate genotüüpide vahel 25-aastaste täiskasvanute seas. Naiste valimis nähtud kõrgem tähelepanematus skoor võib olla tingitud ka ATH skoori leidmise metodoloogilisest erinevusest. ELIKTU 2004 a. uuringus kasutati ATH skooriks seitsmepallist Likerti tüüpi skaalat, mille alusel hindasid laste ATH sümptomeid nende õpetajad. 25-aastaste puhul täitsid osalejad ise ASRS küsimustiku ning hindasid ise oma käitumist. Uuringud on näidanud, et vanemate ja/või õpetajate hinnangud on subjektiivsed, omistades poistele kõrgemaid skooore ning tüdrukute tähelepanematus võib tihtilugu jääda märkamatuks (Young et al., 2020; Hinshaw et al., 2021). Ent, enesearuande küsimustikes on täiskasvanud naised julgemad tunnistama ja avalikustama oma probleeme andes nii usaldusväärsemad skoorid (Hinshaw et al., 2021).

Teine hüpotees, mis keskendus ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüübiga uuritavate suuremale ja sagedasemale magusa-ja piimatoodete tarbimisele leidis osaliselt kinnitust. Analüüsides magusa-ja piimatoodete tarbimissageduse ning ADRA2A C-1291G polümorfismi seoseid, statistiliselt olulisi erinevusi välja ei tulnud. Ent uurides magusa-ja piimatoodete tarbimist grammides saime teada, et GG genotüübiga uuritavatel on võrreldes teiste genotüüpidega osalejatega kalduvus tarbida rohkem magusatooteid, seda eriti 25-aastaste meeste hulgas. Kuna eelnev ELIKTU uuring sama valimi 9-16 aastaste seas leidis, et C-1291G polümorfismil oli märkimisväärne mõju valmis magusate toidutoodete tarbimisele grammides, kusjuures magusate toitute (nt šokolaad, kommid) ja hapupiimatoodete (hapupiim, keefir, hapukoor, jogurtid) tarbimine grammides oli GG genotüübiga uuritavatel suurem (Mäestu et al. 2007) saame öelda, et vanuse lisandudes jäi tulemus samaks. Kuigi 9-16 aastaste laste uuringus kasutatud 24-tunni toitumisintervjuu ei pruugi oma lühikese kestvuse tõttu peegeldada laste tegelikke toitumisharjumusi ja võis anda ühekülgset informatsiooni on erinevad uuringud näidanud, et paljud lapsed eelistavad rasvarikkaid ja magusaid toite. Inglismaal 4-16 aastaste seas läbi viidud toidueelistuste uuring näitas, et uuritavate arvates kümne parima toidu hulka kuulusid friikartulid, šokolaad, pitsa, kook ja jäätis pasta, maasikad, šokolaadiküpsised, jääpulgad, viinamarjad, koogid ja puuviljakommid (Cooke & Wardle, 2005). Isegi puu- ja köögiviljade hulgas, mis on kõik suhteliselt madala energiasaldusega, näivad lapsed eelistavat puu- ja köögivilju, mis annavad kõige rohkem kaloreid grammi kohta, näiteks banaane (Scaglioni et al., 2011). Teaduskirjanduses

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

leiab viiteid aktiivsus-ja tähelepanuhäirega täiskasvanute ülekaalususele. On leitud, et tähelepanematus ja impulsiivsus võivad põhjustada düsregulatsiooni toitumisharjumustes ja seeläbi põhjustada kaalutõusu (Cortese et al., 2016). Sellised viited võivad mõneti selgitada ka meie leidu, kuid vajaks kindlasti edasisi uuringuid, mis keskenduksid just selle vanusrühma esindajate magusatoodete tarbimisele.

Kolmas hüpotees väitis, et 25-aastaste noorte hulgas on magusa-ja piimatoodete suurem tarbimine seotud suurema ATH skooriga. Hüpotees ei saanud kinnitust, sest korrelatsioonanalüüs näitas väga nõrkasid positiivsed seosed tähelepanematuse skoori ja küpsetiste suurema tarbimise vahel kogu grupis ja naiste valimis ning tähelepanematuse skoori ja magusa suurema tarbimise vahel naiste valimis. Nõrk negatiivne seos tuli välja tähelepanematuse skoori ja mahla tarbimise vahel naiste valimis ja kogu grupis. GG genotüübiga meeste puhul nägime keskmise tugevusega positiivset korrelatsiooni magusate piimatoodete suurema tarbimise ja tähelepanematuse skoori vahel. Kogu grupis CC genotüübiga uuritavatel nägime nõrka negatiivset korrelatsiooni mahla tarbimise ja tähelepanematuse skoori vahel. CC genotüübiga naiste puhul leidsime positiivsed korrelatsioonid küpsetiste ja magusa tarbimise ja tähelepanematuse skoori vahel. Lisaks nägime CC genotüübiga naiste valimis nõrka negatiivset korrelatsioon hüperaktiivsuse skoori ja piimatoodete tarbimise osas grammides vahel. Olgugi, et suurem osa käesolevas uuringus osalenud meestest ja naistest tarbisid piima 5...6 päeval nädalas ei näidanud piimatoodete suurema tarbimise ja tähelepanematuse skooride vaheline analüüs kogu grupis statistiliselt olulisi seoseid. Samuti ei esinenud olulisi seoseid hüperaktiivsuse/impulsiivsuse skooride ja suurema magusa – ja piimatoodete tarbimise vahel. Mitmed uuringud, kus on keskendutud tähelepanematuse ja hüperaktiivsuse seostele suhkru tarbimisega on näidanud vastuolulisi tulemusi: mõned leidsid, et palju suhkrut sisaldavate toitude tarbimise ning ATH vahel võib olla positiivne seos (Lien et al., 2006; Park et al., 2012), teised aga ei leidnud seda seost (Peacock et al., 2011; Kim & Chang, 2011). ELIKTU varasem, 15-aastaste koolilaste toitumise ja ATH skoori vaheline uuring, leidis seose karastusjookide ja kõrge suhkrusisaldusega toodete suurem tarbimise ja kõrgema ATH skoori vahel (Huul, 2021). Käesolevas uuringus välja tulnud huvitavad korrelatsioonid magusa-ja piimatoodete tarbimise ning tähelepanematuse ja hüperaktiivsuse skooride vahel GG ja CC genotüüpidega osalejate seas olid ootamatud. Samuti ei leidnud me teaduskirjandusest toetavaid viiteid selle avastuse kohta, mistõttu võib see olla põnev uuringuteema tulevikuks.

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

Antud uurimistöö piiranguks võib kindlasti pidada genotüübigruppide ebavõrdset osakaalu valimis. Meid huvitava GG genotüübi kandjaid oli uuringus alla 5%, mistõttu ei saa teha väga põhjapanevaid järeldusi adrenergilise α_{2A} retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi ning magusa- ja piimatoodete tarbimise ja aktiivsus- tähelepanuhäire sümptomite vahel. Uuringus kasutatud andmed on kogutud aastatel 2008 ja 2014, mil magusa-ja piimatoodete valik kaubanduskettides erines teatud määral tänapäevasest. Praegu on polettidele müügile ilmunud väga lai sortiment magusa – ja piimatooteid, lisandunud on laktoosi-ja suhkruvabad ning vegan-ja erinevad mahetooted. Kindlasti on nende aastate jooksul 25-aastaste noorte toitumisharjumused muutunud, olles mõjutatud sotsiaalmeediakanalites domineeriva ideaalse kehapildi kuvandist - teave kehakaalu reguleerimise, tervisliku toitumise, dieetide ja treeningu kohta levib laialdaselt. Rääkima on hakatud intuiitivselt söömisest, mis tähendab oma keha soovide ja vajaduste kuulamist ning reageerimist ja toiduvalikuid vastavalt sellele (Marks et al., 2020). Sarnane uuring värskemate andmetega toitumisharjumuste kohta võib leida uusi põnevaid tendentse.

Seoseid adrenergilise α_{2A} retseptori geeni promootorpiirkonna C-1291G polümorfismi ning magusa- ja piimatoodete tarbimise ja aktiivsus- tähelepanuhäire sümptomite vahel 25-aastaste noorte hulgas ei ole Eestis varasemalt uuritud. Leidsime olulised seosed GG genotüübi ja suurema tähelepanematuse skoori vahel ja korrelatsiooni magusate piimatoodete suuremate tarbimiskoguste ja tähelepanematuse skoori vahel GG genotüübiga meestel. Vaatamata asjaolule, et GG genotüübi kandjad oli antud uuringus võrreldes teiste genotüübi gruppidega protsentuaalselt kõige vähem, annavad saadud tulemused siiski ainekult edasisteks uuringuteks. Tulevikus võiks läbi viia uuringu uuemate andmetega ning uurida seoseid GG genotüübi ja lisaks veel teiste toidugruppide vahel ning samuti võiks otsida seoseid näiteks käitumisprobleemide ning mõnuainete tarbimise vahel.

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

Tänuõnad

Soovin südamest tänada oma juhendajat Triinu rõõmsa oleku, alati-abivalmis-olemise, kannatlikkuse ja heade nõuannete ning igakülgse toetuse eest töö kirjutamisel!

Kasutatud kirjandus

- Arnold, L. E., & DiSilvestro, R. A. (2005). Zinc in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 15(4), 619–627. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.619>
- Azadbakht, L., & Esmailzadeh, A. (2012). Dietary patterns and attention deficit hyperactivity disorder among Iranian children. *Nutrition*, 28(3), 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.05.018>
- Banerjee, T. D., Middleton, F., & Faraone, S. V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 96(9), 1269–1274. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00430.x>
- Bateman, B. (2004). The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Archives of Disease in Childhood*, 89(6), 506–511. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.031435>
- Capusan, A. J., Bendtsen, P., Marteinsdottir, I., Kuja-Halkola, R., & Larsson, H. (2015). Genetic and environmental contributions to the association between attention deficit hyperactivity disorder and alcohol dependence in adulthood: A large population-based twin study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 168(6), 414–422. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32300>
- Chang, Z., Lichtenstein, P., & Larsson, H. (2011). The Effects of Childhood ADHD Symptoms on Early-onset Substance Use: A Swedish Twin Study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(3), 425–435. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9575-6>
- Cinnamon Bidwell, L., Dew, R. E., & Kollins, S. H. (2010). Alpha-2 Adrenergic Receptors and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 366–373. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0136-4>
- Cooke, L. J., & Wardle, J. (2005). Age and gender differences in children's food preferences. *British Journal of Nutrition*, 93(5), 741–746. <https://doi.org/10.1079/bjn20051389>
- Cortese, S., Moreira-Maia, C. R., St. Fleur, D., Morcillo-Peñalver, C., Rohde, L. A., & Faraone, S. V. (2016). Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, 173(1), 34–43. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020266>
- Del-Ponte, B., Anselmi, L., Assunção, M. C. F., Tovo-Rodrigues, L., Munhoz, T. N., Matijasevich, A., Rohde, L. A., & Santos, I. S. (2019). Sugar consumption and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): A birth cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 243, 290–296. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.051>

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

- Elbaz, F., Zahra, S., & Hanafy, H. (2017). Magnesium, zinc and copper estimation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 18(2), 153–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2016.04.009>
- Faraone, S. V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J. A., Rohde, L. A., Sonuga-Barke, E. J. S., Tannock, R., & Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>
- Faraone, S. V., & Larsson, H. (2018). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 24(4), 562–575. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0070-0>
- FoodData Central. (2019, January 4). Egg, Whole, Cooked, Hard-Boiled. Kasutatud 26.02.2021, <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/173424/nutrients>
- Franx, W., Zwiers, M. P., Mennes, M., Oosterlaan, J., Heslenfeld, D., Hoekstra, P. J., Hartman, C. A., Franke, B., Faraone, S. V., O'Dwyer, L., & Buitelaar, J. K. (2015). White matter microstructure and developmental improvement of hyperactive/impulsive symptoms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(12), 1289–1297. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12379>
- Garenc, C., Pérusse, L., Chagnon, Y. C., Rankinen, T., Gagnon, J., Borecki, I. B., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C., & Bouchard, C. (2002). The Alpha2-Adrenergic Receptor Gene and Body Fat Content and Distribution: The HERITAGE Family Study. *Molecular Medicine*, 8(2), 88–94. <https://doi.org/10.1007/bf03402078>
- Harro, J.; Paaver, M.; Kiive, E.; Mäestu, J.; Parik, J. (2007). Attention deficit symptoms, visual information processing, and the ADRA2A C-1291C polymorphism in a population derived sample of children and adolescents. *Journal of Neural Transmission*, 114(7): Abstracts of the 1st International Congress on ADHD; Würzburg, Germany; 2-6 June 2007., 7
- Harro, J., Kiive, E., Orav, P. & Veidebaum, T. (Toim)(2015). *Lapsest täiskasvanuks, Eestis. ELITKU 1998-2015*. Tartu: Eesti Ülikoolide Kirjastus.
- Hinshaw, S. P., Nguyen, P. T., O'Grady, S. M., & Rosenthal, E. A. (2021). Annual Research Review: Attention-deficit/hyperactivity disorder in girls and women: underrepresentation, longitudinal processes, and key directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 63(4), 484–496. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13480>
- Howard, A. L., Robinson, M., Smith, G. J., Ambrosini, G. L., Piek, J. P., & Oddy, W. H. (2010). ADHD Is Associated With a “Western” Dietary Pattern in Adolescents. *Journal of Attention Disorders*, 15(5), 403–411. <https://doi.org/10.1177/1087054710365990>
- Huul, K. (2021). 15-aastaste kooliõpilaste aktiivus- ja tähelepanuhäire skoori seos toitumise ja sotsiaalmajanduslike teguritega. *Uurimistöö*. Tartu Ülikool
- Johnson, M., Östlund, S., Fransson, G., Kadesjö, B., & Gillberg, C. (2009). Omega-3/Omega-6 Fatty Acids for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Attention Disorders*, 12(5), 394–401. <https://doi.org/10.1177/1087054708316261>

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

- Kiive, E., Kurrikoff, T., Mäestu, J., & Harro, J. (2010). Effect of α 2A-adrenoceptor C-1291G genotype and maltreatment on hyperactivity and inattention in adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(1), 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.11.011>
- Kim, Y., & Chang, H. (2011). Correlation between attention deficit hyperactivity disorder and sugar consumption, quality of diet, and dietary behavior in school children. *Nutrition Research and Practice*, 5(3), 236. <https://doi.org/10.4162/nrp.2011.5.3.236>
- Konofal, E., Lecendreux, M., Deron, J., Marchand, M., Cortese, S., Zaïm, M., Mouren, M. C., & Arnulf, I. (2008). Effects of Iron Supplementation on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *Pediatric Neurology*, 38(1), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.08.014>
- Landaas, E. T., Aarsland, T. I. M., Ulvik, A., Halmøy, A., Ueland, P. M., & Haavik, J. (2016). Vitamin levels in adults with ADHD. *BJPsych Open*, 2(6), 377–384. <https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.003491>
- Lario, S., Calls, J., Cases, A., Oriola, J., Torras, A., & Rivera, F. (2008). Mspl identifies a biallelic polymorphism in the promoter region of the α 2A-adrenergic receptor gene. *Clinical Genetics*, 51(2), 129–130. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1997.tb02436.x>
- Lien, L., Lien, N., Heyerdahl, S., Thoresen, M., & Bjertness, E. (2006). Consumption of Soft Drinks and Hyperactivity, Mental Distress, and Conduct Problems Among Adolescents in Oslo, Norway. *American Journal of Public Health*, 96(10), 1815–1820. <https://doi.org/10.2105/ajph.2004.059477>
- Marks, R. J., de Foe, A., & Collett, J. (2020). The pursuit of wellness: Social media, body image and eating disorders. *Children and Youth Services Review*, 119, 105659. <https://doi.org/10.1016/j.chidyouth.2020.105659>
- Mäestu, J., Villa, I., Parik, J., Paaver, M., Merenäkk, L., Eensoo, D., Harro, M., & Harro, J. (2007). Human adrenergic α 2A receptor C-1291G polymorphism leads to higher consumption of sweet food products. *Molecular Psychiatry*, 12(6), 520–521. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001976>
- McCann, D., Barrett, A., Cooper, A., Crumpler, D., Dalen, L., Grimshaw, K., Kitchin, E., Lok, K., Porteous, L., Prince, E., Sonuga-Barke, E., Warner, J. O., & Stevenson, J. (2007). Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 370(9598), 1560–1567. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61306-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61306-3)
- Ng, K. H., Meyer, B. J., Reece, L., & Sinn, N. (2009). Dietary PUFA intakes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *British Journal of Nutrition*, 102(11), 1635. <https://doi.org/10.1017/s0007114509990821>
- Nikolas, M., Friderici, K., Waldman, I., Jernigan, K., & Nigg, J. T. (2010). Gene \times environment interactions for ADHD: synergistic effect of 5HTTLPR genotype and youth appraisals of

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

- inter-parental conflict. *Behavioral and Brain Functions*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-23>
- Park, L., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Nummy, K. A., Huang-Pollock, C., Rappley, M., & Friderici, K. H. (2004). Association and linkage of α -2A adrenergic receptor gene polymorphisms with childhood ADHD. *Molecular Psychiatry*, 10(6), 572–580. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001605>
- Park, S., Cho, S. C., Hong, Y. C., Oh, S. Y., Kim, J. W., Shin, M. S., Kim, B. N., Yoo, H. J., Cho, I. H., & Bhang, S. Y. (2012). Association between dietary behaviors and attention-deficit/hyperactivity disorder and learning disabilities in school-aged children. *Psychiatry Research*, 198(3), 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.012>
- Peacock, P. J., Lewis, G., Northstone, K., & Wiles, N. J. (2011). Childhood diet and behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*, 65(6), 720–726. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.27>
- Roman, T., Schmitz, M., Polanczyk, G. V., Eizirik, M., Rohde, L. A., & Hutz, M. H. (2003). Is the α -2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) associated with attention-deficit/hyperactivity disorder? *American Journal of Medical Genetics*, 120B(1), 116–120. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20018>
- Rosmond, R., Bouchard, C., & Bjorntorp, P. (2002). A C-1291G polymorphism in the alpha2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) promoter is associated with cortisol escape from dexamethasone and elevated glucose levels. *Journal of Internal Medicine*, 251(3), 252–257. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00961.x>
- San Mauro Martín, I., Blumenfeld Olivares, J. A., Garicano Vilar, E., Echeverry López, M., García Bernat, M., Quevedo Santos, Y., Blanco López, M., Elortegui Pascual, P., Borregon Rivilla, E., & Rincón Barrado, M. (2017). Nutritional and environmental factors in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): A cross-sectional study. *Nutritional Neuroscience*, 21(9), 641–647. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2017.1331952>
- Scaglioni, S., Arrizza, C., Vecchi, F., & Tedeschi, S. (2011). Determinants of children's eating behavior. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(suppl_6), 2006S-2011S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001685>
- Schmitz, M., Denardin, D., Silva, T. L., Pianca, T., Roman, T., Hutz, M. H., Faraone, S. V., & Rohde, L. A. (2006). Association Between Alpha-2a-adrenergic Receptor Gene and ADHD Inattentive Type. *Biological Psychiatry*, 60(10), 1028–1033. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.035>
- Thapar, A., & Cooper, M. (2016). Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, 387(10024), 1240–1250. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00238-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00238-x)
- Wiles, N. J., Northstone, K., Emmett, P., & Lewis, G. (2007). 'Junk food' diet and childhood behavioural problems: results from the ALSPAC cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(4), 491–498. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602967>

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., Yang, B., & Bao, W. (2018). Twenty-Year Trends in Diagnosed Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Among US Children and Adolescents, 1997–2016. *JAMA Network Open*, *1*(4), e181471. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1471>
- Young, S., Adamo, N., Ásgeirsdóttir, B. B., Branney, P., Beckett, M., Colley, W., Cubbin, S., Deeley, Q., Farrag, E., Gudjonsson, G., Hill, P., Hollingdale, J., Kilic, O., Lloyd, T., Mason, P., Paliokosta, E., Perecherla, S., Sedgwick, J., Skirrow, C., Woodhouse, E. (2020). Females with ADHD: An expert consensus statement taking a lifespan approach providing guidance for the identification and treatment of attention-deficit/ hyperactivity disorder in girls and women. *BMC Psychiatry*, *20*(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02707-9>

ADRA2A C-1291G polümorfismi GG genotüüp, toitumine ja ATH

Käesolevaga kinnitan, et olen korrekselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Hele Klade