

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ  
ΤΜΗΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΝΕΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ  
ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΚΑΙ ΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ**

**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΑΚΗ ΣΤΕΛΛΑ 3112**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:**

**ΤΣΙΓΓΑ ΜΑΡΙΑ**

**ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2014**

**α-MSH:** α-μελανοτροπίνη

**αP2:** fatty-acid-binding protein

**ACTH:** αδενοκορτικοτροπική ορμόνη

**AEE:** Activity Energy Expenditure – Ενεργειακή Δαπάνη Δραστηριότητας

**AGRP:** agouti-related peptide

**ART:** agouti-related transcript

**ASP:** agouti-signaling protein

**BMI:** Δείκτης Μάζας Σώματος

**BRS-3:** bombesin receptor subtype 3

**CART:** cocaine-and-amphetamine-regulated transcript

**CCAAT ή CEBPs:** κυτιδίνη-κυτιδίνη-αδενοσίνη-αδενοσίνη-θυμίνη πρωτεΐνη δέσμησης

**CCK:** χολοκυστοκινίνη

**CCK-A:** υποδοχέας A χολοκυστοκινίνης

**CPE:** καρβοξυπεπτιδάση E

**CRH:** ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης

**DMH:** μεσοραχιαίος υποθαλαμικός πυρήνας

**GLP-1:** glucagon-like peptide 1

**IBAT:** μεσοπλάτιος καφέ λιπώδης ιστός

**LEPR:** υποδοχέας της λεπτίνης

**LIPE:** ορμονοευαίσθητη λιπάση

**LH:** πλευρικός υποθαλαμικός πυρήνας

**LPL:** λιποπρωτεϊνική λιπάση

**MC4R:** υποδοχέας 4 μελανοκορτίνης

**MCH:** ορμόνη μελανίνης

**MSH:** melanocyte-stimulating hormone ή μελανοτροπίνη

**MYO:** μυοστατίνη

**NPY:** νευροπεπτίδιο Y

**POMC:** προοπιομελανοκορτίνη

**PVN:** παρακοιλιακός υποθαλαμικός πυρήνας

**PYY:** πεπτίδιο YY

**REE:** Resting Energy Expenditure – Ενεργειακή Δαπάνη Ηρεμίας

**RYR1:** ryanodine receptor 1 ή οδός απελευθέρωσης ασβεστίου του σκελετικού μυ

**SLC-1:** somatostatic-like receptor 1, υποδοχέας της MCH

**SREBR-1c:** nuclear-sterol-regulatory-element- binding protein 1c

**TEF:** Thermic Effect of Food – Θερμική Τροφογενής επίδραση

**TRH:** ορμόνη απελευθέρωσης θυροτροπίνης

**UCP1:** uncoupling protein 1 – αδέσμευτη πρωτεΐνη 1

**VLCD:** very low calorie diet – πολύ χαμηλή σε θερμίδες διαίτα

**VMH:** κοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου

**WAT:** λευκός λιπώδης ιστός

**5-HT<sub>2c</sub>:** serotonin-receptor subtype 2C

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....σελ.5	
<b>1.1 Παχυσαρκία και δημόσια Υγεία</b> .....σελ.8	
Η σημασία της διατήρησης φυσιολογικού σωματικού βάρους	
<b>2. Συνιστώσες Ενεργειακού Ισοζυγίου</b> .....σελ.13	
<b>2.1</b> Συνιστώσες της πρόσληψης.....σελ.13	
<b>2.2</b> Συνιστώσες της δαπάνης ( $E_o$ ).....σελ.14	
<b>2.3</b> Συνιστώσες αποθήκευσης.....σελ.15	
<b>2.4</b> Αλληλεπιδράσεις των συνιστωσών του Ενεργειακού Ισοζυγίου..σελ.18	
<b>2.5</b> Πρόσληψη τροφής για τη δαπάνη ενέργειας.....σελ.19	
<b>2.6</b> Η επίδραση της άσκησης στην $E_i$ .....σελ.22	
<b>2.7</b> Η επίδραση της άσκησης στο $E_o$ .....σελ.23	
<b>3. Ρύθμιση του σωματικού βάρους</b> .....σελ.24	
<b>3.1</b> Ρύθμιση του σωματικού βάρους από το Μεταβολισμό των σκελετικών μυών.....σελ.27	
<b>3.2</b> Επιπτώσεις του καφέ λιπώδους ιστού στο σωματικό βάρος.....σελ.29	
<b>3.3</b> Ρύθμιση του σωματικού βάρους από το λευκό λιπώδη ιστό.....σελ.32	
<b>3.3.1</b> Ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός του λευκού λιπώδους ιστού.....σελ.32	
<b>3.3.2</b> Έκκριση λεπτίνης από το λευκό λιπώδη ιστό.....σελ. 34	
<b>3.3.3</b> Δευτερεύουσες επιδράσεις στο σωματικό βάρος από τη διακοπή της λιπόλυσης.....σελ.36	
<b>3.4</b> Ρύθμιση του σωματικού βάρους από τον υποθάλαμο.....σελ.38	
<b>3.4.1</b> Διαμεσολάβηση της δράσης της λεπτίνης από τη LEPR.....σελ.38	
<b>3.4.2</b> Η λεπτίνη και το νευρωνικό κύκλωμα της ρύθμισης του σωματικού βάρους.....σελ.42	

<b>3.4.3</b>	Ρύθμιση του συστήματος της μελανοκορτίνης	σελ.44
<b>3.4.4</b>	Χρήση των γενετικών μοντέλων τρωκτικών για να μελετηθεί η λειτουργία των υποδοχέων της μελανοκορτίνης για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους.	σελ.45
<b>3.4.5</b>	Γενετική του ανθρώπου και οι υποδοχείς της μελανοκορτίνης	σελ.48
<b>3.4.6</b>	Υποθαλαμικό NPY και οι υποδοχείς του για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους.	σελ.50
<b>3.4.7</b>	Οι MCH νευρώνες του πλευρικού υποθαλάμου.	σελ.51
<b>3.5</b>	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και ρύθμιση του μεταβολισμού.	σελ.53
<b>3.6</b>	Κεντρικό νευρικό σύστημα ελέγχου της κατανάλωσης.	σελ.55
<b>3.6.1</b>	Ντοπαμινεργική οδός.	σελ.55
<b>3.6.2</b>	Σεροτονινεργικοί οδοί.	σελ.56
<b>3.7</b>	Ρύθμιση του σωματικού βάρους από το έντερο.	σελ.57
<b>3.7.1</b>	Γκρελίνη: ένα πεπτίδιο του εντέρου που διεγείρει την όρεξη.	σελ.58
<b>4.</b>	<b>Η λεπτινή και η παθογένεια της παχυσαρκίας</b>	σελ.60
<b>4.1</b>	Η λεπτινή στη φυσιολογία του ανθρώπου.	σελ.62
<b>4.1.1</b>	Η σχέση της κυκλοφορούσας λεπτινής στην παχυσαρκία και διαφορές μεταξύ των φύλων.	σελ.64
<b>4.2</b>	Ημερήσιο μοτίβο κυκλοφορούσας λεπτινής και οι επιπτώσεις στα μακροθρεπτικά.	σελ.65
<b>5.</b>	<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	σελ.67
<b>6.</b>	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	σελ.70

**Ευχαριστώ θερμά την  
οικογένεια μου, που με τη  
δική της οικονομική αλλά  
και βασικότερα ηθική  
στήριξη κατάφερα να φέρω  
εις πέρας τις  
πανεπιστημιακές μου  
σπουδές.**

**Την επιβλέπουσα  
καθηγήτριά μου Κα Τσίγγα  
Μαρία για τη συμβολή της  
σε αυτή την πτυχιακή  
εραγασία.**

## **1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η υπέρτατη πηγή όλης της ενέργειας στη γη είναι ο ήλιος. Την ηλιακή ενέργεια εκμεταλλεύονται τα φυτά , τα οποία παίρνουν άνθρακα, υδρογόνο, οξυγόνο και άζωτο από το περιβάλλον τους και κατασκευάζουν υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες. Αυτές οι τροφές έχουν αποθηκευμένη ενέργεια. Όταν καταναλώνουμε αυτές τις τροφές, η διεργασία της πέψης τις διασπά σε απλές ενώσεις που απορροφώνται από το σώμα και μεταφέρονται σε διάφορα κύτταρα. Ένας από τους βασικούς σκοπούς των σωματικών κυττάρων είναι να μετατρέψουν τη χημική ενέργεια αυτών των απλών ενώσεων σε μορφές που μπορεί να είναι διαθέσιμες για άμεση χρήση ή άλλες μορφές διαθέσιμες για μελλοντική χρήση.

Οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες, τα λίπη και το αλκοόλ- τα διαιτητικά μακροστοιχεία - είναι οι πηγές ενέργειας στη διαίτα. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, πάνω από το 95% από αυτή την ενέργεια των τροφίμων πέπτεται και απορροφάται από το γαστροοισοφαγικό σωλήνα για να παρέχει τις ενεργειακές ανάγκες του σώματος. Μελέτες φυσιολογικών και υπέρβαρων ατόμων δεν έχουν παρουσιάσει καμία ιδιαίτερη διαφορά στο ποσοστό της ενέργειας των τροφίμων που απορροφάται. Σε κάποια ελλιποβαρή άτομα, ωστόσο, η δυσασπορόφηση των θρεπτικών συστατικών είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Η ενέργεια των τροφίμων χρησιμοποιείται για να καλύψει τις ανάγκες του σώματος, συμπεριλαμβανομένου της πρωτεϊνοσύνθεσης, της διατήρησης της θερμοκρασίας του σώματος, την καρδιακή παροχή, της αναπνοής, και της λειτουργίας των μυών, και αποθήκευση και μεταβολισμό των τροφικών πηγών ενέργειας. Όταν καταναλώνεται περισσότερη ενέργεια από ότι χρειάζεται για το μεταβολισμό και τη φυσική δραστηριότητα, η περίσσεια αποθηκεύεται, πρωτίστως ως λιπώδης ιστός. (Συντώσης Λ., 2004)

Ως ενέργεια ορίζεται «η ικανότητα να παράγουμε εργασία». Στα βιολογικά συστήματα συνήθως μετράται σε χιλιοθερμίδες (kcal) ή kilojoules (kJ). Μια χιλιοθερμίδα (ίση με 4.184 kJ) είναι το ποσό της θερμότητας που απαιτείται για να αυξηθεί η θερμοκρασία ενός κιλού νερό κατά 1°C ( δηλ από 15 στους 16°C) σε πρότυπη ατμοσφαιρική πίεση (760mm Hg). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας/ ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (FAO/WHO) σε μια διαβούλευση των εμπειρογνομένων σχετικά με τις απαιτήσεις σε ενέργεια και πρωτεΐνη ορίζουν τις ενεργειακές απαιτήσεις

ως εξής (WHO, 1985): η ενεργειακή απαίτηση ενός ατόμου είναι το επίπεδο της ενεργειακής πρόσληψης από τη τροφή που θα ισοσταθμίσει την ενεργειακή δαπάνη όταν το άτομο έχει ένα μέγεθος και σύσταση σώματος, και ένα επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, σταθερά με μακρόχρονη καλή υγεία, και ότι θα επιτρέψει τη διατήρηση της οικονομικώς αναγκαία και κοινωνικά επιθυμητής φυσικής δραστηριότητας. Στα παιδιά και στις εγκυμονούσες ή θηλάζουσες γυναίκες οι ενεργειακή απαίτηση συμπεριλαμβάνει τις ενεργειακές ανάγκες που συνδέονται με την εναπόθεση των ιστών ή την έκκριση του γάλακτος σε σταθερά ποσοστά με καλή υγεία. (Mahan K, Escott-Stump, 2004).

Η ενέργεια στο σώμα είναι διαθέσιμη για άμεση χρήση με τη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Είναι ένα πολύπλοκο μόριο, κατασκευασμένο με δεσμούς υψηλής ενέργειας, το οποίο όταν διασπάται από την ενζυμική δράση μπορεί να ελευθερώσει ταχύτατα ενέργεια για ένα αριθμό σωματικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης και της μυϊκής συστολής. Το ATP χαρακτηρίζεται ως ένωση υψηλής ενέργειας και αποθηκεύεται στους ιστούς σε μικρές ποσότητες. Επίσης, το ATP είναι η άμεση πηγή ενέργειας για όλες τις σωματικές λειτουργίες και οι άλλες αποθήκες ενέργειας χρησιμοποιούνται για να επανασχηματισθεί το ATP σε διάφορους ρυθμούς.

Μια άλλη φωσφορική ένωση υψηλής ενέργειας, η φωσφοκρεατίνη (PC), βρίσκεται επίσης στους ιστούς σε μικρές ποσότητες. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παράγει ταχύτατα ATP. Το ATP μπορεί να σχηματισθεί από υδατάνθρακες, λίπη ή πρωτεΐνη, αφού υποστούν ορισμένες περίπλοκες βιοχημικές αλλαγές στο σώμα. Επειδή το ATP και η PC βρίσκονται σε πολύ μικρές ποσότητες στο σώμα και μπορούν να εξαντληθούν μέσα σε δευτερόλεπτα, είναι απαραίτητο να υπάρχουν επαρκή ενεργειακά αποθέματα. Οι αποθήκες υδατανθράκων, λιπών και πρωτεΐνης του σώματος μπορούν να συνθέσουν επαρκείς ποσότητες ATP, ώστε να μπορεί να επιζήσει κανείς για πολλές εβδομάδες, ακόμα κι αν απέχει τελείως από τη τροφή.

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι ένα μέρος από κάθε θρεπτική ουσία μπορεί να μετατραπεί στις άλλες δυο θρεπτικές ουσίες στο σώμα. Για παράδειγμα, η πρωτεΐνη μπορεί να μετατραπεί σε υδατάνθρακες κατά τη παρατεταμένη άσκηση, ενώ οι επιπλέον υδατάνθρακες μπορούν να μετατραπούν σε λίπος στο σώμα κατά τη διάρκεια της ηρεμίας. Οι υδατάνθρακες αποθηκεύονται σε περιορισμένες ποσότητες ως γλυκόζη του αίματος, γλυκογόνο του ήπατος και γλυκογόνο των μυών. Η μεγαλύτερη ποσότητα ενέργειας αποθηκεύεται στο σώμα ως λίπος. Τα λίπη αποθηκεύονται ως τριακυλογλυκερόλες στον μυϊκό και τον λιπώδη



ιστό. Η πρωτεΐνη των ιστών, ιδιαίτερα των μυϊκών ιστών, είναι ένα τεράστιο απόθεμα ενέργειας, αλλά δεν χρησιμοποιείται κάτω από κανονικές συνθήκες. (Συντώσης Λ., 2004)

Σε αντίθεση με άλλες απαιτήσεις σε θρεπτικά συστατικά, το σωματικό βάρος είναι ένας δείκτης επάρκειας ή ανεπάρκειας ενέργειας. Το ανθρώπινο σώμα έχει τη μοναδική ικανότητα να μετατοπίσει το μίγμα καυσίμων (υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών) για να διευκολύνει τις ενεργειακές ανάγκες. Από την άλλη μεριά η κατανάλωση περισσότερης ή λιγότερης ενέργειας με την πάροδο του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο σωματικό βάρος. Ως εκ τούτου, το σωματικό βάρος αντανακλά την επάρκεια ενεργειακής πρόσληψης αλλά δεν είναι ένας αξιόπιστος δείκτης της επάρκειας σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά. (Mahan K, Escott-Stump, 2004).

## **1.1 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ – Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ**

Η αναγνώριση του σωματικού βάρους ως δείκτη υγείας είναι παγκόσμια και τόσο παλαιά όσο και η ίδια η ανθρωπότητα. Σήμερα οι επιστήμονες και οι ειδικοί σε θέματα υγείας αναγνωρίζουν ότι ο κίνδυνος πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων και των καρδιακών παθήσεων, του σακχαρώδη διαβήτη, της υπέρτασης και ορισμένων μορφών καρκίνου αυξάνεται με το υπερβολικά αυξημένο βάρος. Επίσης, το χαμηλό σωματικό βάρος ενδέχεται να αποτελεί ένδειξη υποσιτισμού ή κάποιας διαταραχής στην πρόσληψη τροφής και μπορεί να αποτελεί κίνδυνο άλλων ασθενειών, όπως εκείνων που προσβάλλουν τους πνεύμονες.

Έτσι, λοιπόν, η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους είναι ιδιαίτερα σημαντική. Δυστυχώς, όμως στις μέρες δεν πρόκειται για μια απλή υπόθεση αφού η παχυσαρκία έχει γίνει μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες ασθένειες στις ανεπτυγμένες χώρες. Ακόμα όμως και στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου ο υποσιτισμός θεωρείται το κυριότερο διατροφικό πρόβλημα, το ποσοστό των υπέρβαρων και των παχύσαρκων ατόμων αυξάνεται με γρήγορους ρυθμούς (Popkin Bm, 2001). Αναγνωρίζεται πια ως χρόνια νόσος, αφού σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο θνησιμότητας. Παράλληλα, αποτελεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση των καρδιαγγειακών ασθενειών και του σακχαρώδη διαβήτη.

Η αύξηση του ποσοστού των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια προκαλεί ανησυχία λόγω της σχέσης που υπάρχει μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους και νοσηρότητας. Η σχέση αυτή μεταφράζεται σε αυξημένη ανάγκη για παροχή ιατρικής περίθαλψης, και κατά συνέπεια υψηλό οικονομικό κόστος. Επιπλέον, υπάρχουν και οι έμμεσες δαπάνες, οι οποίες σχετίζονται με την απώλεια πόρων λόγω της αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας, έχοντας απώλειες τόσο σε προσωπικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Οι απώλειες αυτές θεωρούνται συγκρίσιμες με αυτές που οφείλονται στο κάπνισμα. Ωστόσο, η παχυσαρκία φαίνεται να έχει σημαντικότερες επιπτώσεις στην υγεία από ότι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ (Sturn R., 2002).

Η παχυσαρκία θεωρείται ο μοναδικός από τους παράγοντες κινδύνου που για ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων με ψυχοκοινωνικές διαστάσεις. Η βιολογική παράμετρος της νόσου τείνει να αποκτήσει δευτερεύουσα σημασία σε σχέση με τα κοινωνικά και ψυχολογικά προβλήματα που

δημιουργούνται. Κι όλο αυτό εξαιτίας των πολιτισμικών αξιών που συνδέουν το αδύνατο με το όμορφο και αντίστοιχα το παχύσαρκο με το άσχημο κτλ. Στις σύγχρονες κοινωνίες, τα παχύσαρκα άτομα βιώνουν προκατάληψη από τα υπόλοιπα μέλη της κοινωνίας, τόσο στις επαγγελματικό τομέα όσο και στις προσωπικές σχέσεις. Γι'αυτό το λόγο, σε ασθενείς με ήπια ή μέτριου βαθμού παχυσαρκία ακόμα και οι μικρές αλλαγές συμπεριφοράς που οδήγησαν σε απώλεια σωματικού βάρους βελτίωσαν, τουλάχιστον βραχυχρόνια, την ποιότητα ζωής τους (Fontaine KR, Barofsky I., 2001).

Οι έννοιες «ιδανικό βάρος», «υπέρβαρος», «παχύσαρκος» αποκτούν διαφορετικό νόημα στον ιατρικό κόσμο και στο ευρύ κοινό, επειδή είναι διαφορετικά τα κριτήρια. Οι διατροφικές συνήθειες, οι οποίες σχετίζονται με το σωματικό βάρος, καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από το κοινωνικοπολιτισμικό περιβάλλον και καθοδηγούνται σε σημαντικό βαθμό από τη βιομηχανία τροφίμων και τη διαφήμιση, με τέτοιο τρόπο ώστε να αγνοούνται οι συστάσεις από τους φορείς υγείας.

Συμπεραίνοντας, η παχυσαρκία δεν μπορεί να οριστεί μονοδιάστατα ως ένα πρόβλημα υγείας, αλλά ως ένα μείγμα προβλημάτων που αφορούν πολλούς τομείς της καθημερινής ζωής του ανθρώπου. Πολύ θετικό είναι το γεγονός ότι τελευταία αναγνωρίζεται από τους περισσότερους ότι η λύση του προβλήματος δεν πρέπει να περιλαμβάνει μόνο την ιατρική προσέγγιση, αλλά και άλλες παρεμβάσεις, με κύριο στόχο τη βελτίωση της υγείας του ατόμου.

## **1.2 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ**

Η ρύθμιση της θερμιδικής πρόσληψης σε ένα υγιές άτομο είναι πολύπλοκη και ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες: ενζυμικούς, ορμονικούς, υποθαλαμικούς κτλ. Σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της ενέργειας η προσλαμβανόμενη ενέργεια ( $E_{\pi}$ ) πρέπει να ισούται με το άθροισμα της αποβαλλόμενης ενέργειας ( $E_{\alpha}$ ) (στα ούρα και στα κόπρανα) και της ενέργειας της απαραίτητης στον μεταβολισμό ( $E_{\mu}$ ) συμπεριλαμβανομένης της ενέργειας για την παραγωγή θερμότητας και έργου, καθώς επίσης και της ενέργειας που πρέπει να αποθηκευτεί ( $E_{\sigma}$ ). Όλα αυτά συνοψίζονται στην παρακάτω σχέση:

$$E_{\pi} = E_{\alpha} + E_{\mu} + E_{\sigma}$$

Η απεκκρινόμενη ενέργεια μέσω του απεκκριτικού συστήματος και η αποβαλλόμενη στο περιβάλλον θερμότητα είναι ελάχιστες. Η 24ωρη ενεργειακή απώλεια μπορεί να υπολογισθεί ως το άθροισμα του Βασικού Μεταβολισμού που αποτελεί το 60-75% των ενεργειακών δαπανών ενός ατόμου, της θερμογενετικής δράσης της τροφής (10% των ενεργειακών αναγκών) και της φυσικής δραστηριότητας που αποτελεί το 15-30% της ημερήσιας ενεργειακής απώλειας. Στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου, η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και η ενεργειακή δαπάνη ( $E$ ) σχετίζονται με τη σχέση:

$$E_s = E_1 - E_o$$

Η  $E_1$  αποτελείται κυρίως από χημική ενέργεια από τα τρόφιμα και τα υγρά που καταναλώνουμε. Η  $E_o$  συμπεριλαμβάνει την ακτινοβολία, αγωγή και συναγωγή απώλεια θερμότητας για κάθε εργασία που εκτελείται. Η  $E_s$  είναι ο ρυθμός μεταβολής των αποθηκών του σώματος για μακροθρεπτικά συστατικά. Η εξίσωση του ενεργειακού ισοζυγίου ( $E_s = E_1 - E_o$ ) είναι η δήλωση της αρχής της διατήρησης της ενέργειας. Όλοι αυτοί οι όροι εκφράζονται ως ενέργεια μονάδα χρόνου.

Εξαιρετικά υψηλές προσλήψεις ή χαμηλή δαπάνη παράγουν περίσσεια ενέργειας, αυξάνουν τις αποθήκες λίπους και οδηγούν σε αύξηση του σωματικού βάρους. Η  $E_1$  είναι η ενέργεια που είναι διαθέσιμη για το μεταβολισμό των τροφών και η  $E_o$  σχηματίζεται από δυο συστατικά:

$$E_o = E_{\text{exer}} + E_{\text{ther}}$$

όπου η  $E_{\text{exer}}$  είναι η διαθέσιμη ενέργεια για το μεταβολισμό των τροφών που απεκκρίνονται από το σώμα μέσω των ούρων και των κοπράνων, και η  $E_{\text{ther}}$  είναι η παραγωγή θερμότητας (θερμογένεση).

Η θερμική επίδραση της σωματικής άσκησης ποικίλλει σύμφωνα με την ένταση της άσκησης και τη διάρκεια της δραστηριότητας. Ένας άνδρας 70kg που απαιτεί για τη συντήρηση της ενεργειακών του απαιτήσεων 2500kcal/ημέρα, θα απαιτεί 750kcal/ημέρα ή 30% των ενεργειακών του απαιτήσεων για μυϊκή δραστηριότητα. Ξεκάθαρα, η θερμική επίδραση της σωματικής ενέργειας θα είναι η πιο ευμετάβλητη από όλα τα συστατικά της  $E_{\text{ther}}$ . Η μεταβολική αποδοτικότητα της σωματικής εργασίας είναι σχεδόν 30%.

Η προσαρμοστική θερμογένεση πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει όχι περισσότερο από 10-15% της ολικής ενεργειακής δαπάνης, αλλά μπορεί να είναι σημαντική μακροπρόθεσμα. Αυτό μπορεί να γίνει εξαιτίας μιας αλλαγής στο βασικό μεταβολικό ρυθμό εξαιτίας της προσαρμοστικότητας στο περιβαλλοντικό στρες πχ η θερμοκρασία, η πρόσληψη τροφής, το συναισθηματικό στρες, και άλλους παράγοντες. Κατά τη διάρκεια του υποσιτισμού παρατηρείται μια σταδιακή μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Κατά τη διάρκεια του υπερσιτισμού υπάρχει μια αύξηση στο βασικό μεταβολικό ρυθμό της τάξεως του 10-15%. Αυτές οι αλλαγές γίνονται εν μέρει λόγω της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, της αδρεναλίνης, των θυρεοειδών ορμονών και της ινσουλίνης.

Η θερμική επίδραση των τροφών είναι μια αύξηση των ενεργειακών δαπανών κατά τη διάρκεια του βασικού μεταβολικού ρυθμού μετά από ένα γεύμα. Παράγεται θερμότητα σε απάντηση μιας μεταβολής της μεταβολικής αποδοτικότητας που συνδέεται με αλλαγές στις περιβαλλοντικές συνθήκες. Η επίδραση της διαίτας είναι σύνθετη και δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Όλα τα στοιχεία της διαίτας είναι θερμογενετικά. Αυτό ισχύει εν μέρει εξαιτίας της ενέργειας που απαιτείται για την πέψη, την απορρόφηση, τη μεταφορά, το μεταβολισμό και την αποθήκευση των τροφών που καταναλώνονται. Μπορεί να υπάρχουν άλλες επιρροές στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα από τους διαιτητικούς υδατάνθρακες. Η θερμική επίδραση των τροφών υπολογίζεται σχεδόν στο 10% της θερμιδικής πρόσληψης, αν και οι επιδράσεις συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών μπορεί να ποικίλλουν.

Για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στα τρόφιμα, η θερμική επίδραση της τροφής είναι πολύπλοκη και καθόλου σταθερή πχ μεταξύ παχύσαρκων και ελλειποβαρών ατόμων. Μπορεί μέρος της διαφοράς να συμβαίνει εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη που είναι συνδεδεμένη με τη παχυσαρκία. Έχει διαπιστωθεί ότι η άσκηση παίζει ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο τόσο με την δαπάνη ενέργειας όσο και με τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Η αεροβική γυμναστική και ο χρόνος και το μέγεθος του γεύματος είναι καθοριστικοί παράγοντες της μεταβολικής απόκρισης στην άσκηση, και θεωρούνται υπεύθυνοι για κάποιες διαφορές μεταξύ ελλειποβαρών και παχύσαρκων ατόμων.

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και τα έμμεσα αποτελέσματα της αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο σε κάποιες από τις αλλαγές. Έτσι, ο τύπος των θρεπτικών συστατικών στα τρόφιμα, τα υποστρώματα που προκύπτουν από την κατάποση αυτής της τροφής, και το σήμα που προκαλείται από το τρόφιμο, όλα παίζουν κάποιο ρόλο στη θερμογένεση. Αναμφίβολα, η σουκρόζη διεγείρει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Εκτός από τη μεσολάβηση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης, οι ορμόνες του θυροειδή είναι σημαντικές.

Η επίδραση στον ενεργειακό μεταβολισμό μετά από υπερσίτιση με υδατάνθρακες μπορεί να προκύψει από τις διαδικασίες που απαιτούν ενέργεια που είναι εντελώς διαφορετικές από εκείνες που προκαλούνται από ένα μικτό γεύμα. Αυτό προκύπτει από διαφορές στη μεταβολική «μοίρα» των υδατανθράκων. Ένα ποσοστό της προσλαμβανόμενης γλυκόζης, αν είναι σε περίσσεια, μετατρέπεται σε λιπίδια από ότι να οξειδωθεί ή να μετατραπεί σε γλυκογόνο.

Είναι πιθανό οι πρωτεΐνες να παράγουν μια μεγαλύτερη και περισσότερο παρατεταμένη θερμική απόκριση από ότι οι υδατάνθρακες ή τα λίπη. Αυτό μπορεί να αντανakλά το ενεργειακό κόστος της σύνθεσης των πρωτεϊνών των ιστών. Ο σκελετικός μυς συμμετέχει για περισσότερο από το μισό του κύκλου εργασιών των πρωτεϊνών, και σε κατάσταση νηστείας όπου υπάρχει πτώση στη σύνθεση των μυών μπορούν να ληφθούν υπόψη για τις περισσότερες αλλαγές σε ολόκληρο τον κύκλο των μεταβολικών διεργασιών του σώματος. Αυτό έχει επιπτώσεις στην ενεργειακή δαπάνη και στο μεταβολικό ρυθμό, που μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στη σύνθεση των πρωτεϊνών. (Keith N.F., 2005).

## **2. ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ**

### **2.1 ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ**

Η ενεργειακή πρόσληψη συμπεριλαμβάνει 3 κύριες ομάδες μακροθρεπτικών - υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη, και μια μικρότερη συνιστώσα το αλκόολ. Μόλις γίνει η κατάποση, η καθαρή απορρόφηση των κύριων ομάδων των μακροθρεπτικών είναι μεταβλητή και ατελής, με απώλειες κοπράνων που φτάνουν το 2-10% του ακαθάριστου  $E_1$ . Η καθαρή απορρόφηση των συστατικών της διατροφικής ενέργειας ποικίλει μεταξύ ατόμων και εξαρτάται από τα συγκεκριμένα τρόφιμα που καταναλώνονται, από το πώς έχουν προετοιμαστεί και από εντερικούς παράγοντες. Η μεταβολιζόμενη ενέργεια (αναφερόμενη ως  $E_1$ ) της δίαιτας αντιπροσωπεύει τη διαφορά μεταξύ της απόλυτης ενέργειας των τροφών που καταναλώνονται και των ενεργειακών απωλειών που απαντώνται στα κόπρανα και στα ούρα.

Οι συνήθεις χρησιμοποιούμενες πυκνότητες ενέργειας για υδατάνθρακες είναι 4kcal/g ή 17kJ/g, για πρωτεΐνες είναι 4kcal/g ή 17kJ/g και για τα λίπη 9kcal/g ή 38kJ/g αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο του πληθυσμού για μεταβολίσιμη ενέργεια, η οποία στην ουσία είναι η ποσότητα καυσίμου που είναι διαθέσιμη στα κύτταρα για την διεξαγωγή βιολογικών διαδικασιών.

Η ευπεψία εξαρτάται από τη σύσταση του τροφίμου και από τη σύστασή του σε φυτική ίνα και άλλα εύπεπτα συστατικά. Τέτοια συστατικά μπορούν μηχανικά να περιορίσουν την πρόσβαση των πεπτικών ενζύμων στα τρόφιμα που θα μπορούσαν πιθανά να είναι ευκολοχώνευτα. Για παράδειγμα, τα καρύδια και άλλα φυτικά υλικά έχουν κυτταρικά τοιχώματα που δεν μπορούν να χωνευτούν από γαστρεντερικά ένζυμα, και εκ τούτου προστατεύουν τα κυτταρικά περιεχόμενα από την πέψη. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην απορρόφηση των μακροθρεπτικών που έχουν υποστεί πέψη. Η μεταβλητότητα στην απορροφητική απόδοση εξαρτάται από πολλούς επιπρόσθετους παράγοντες ( πχ εντερική χλωρίδα, προετοιμασία φαγητού, σύνθεση της δίαιτας), οι οποίοι μπορούν να εξηγήσουν τις ατομικές διαφορές στην μεταβολιζόμενη  $E_1$ . (Hall et al., 2012)

## **2.2 ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΤΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ (E<sub>0</sub>)**

Οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη που απορροφούνται μετατρέπονται σε υποστρώματα τα οποία μπορούν είτε να οξειδωθούν ολοκληρωτικά για να παράγουν μεταβολικά χρήσιμη ενέργεια που οδηγεί σε βιολογικές διαδικασίες ή μπορούν να αποθηκευτούν. Το ποσοστό της ενεργειακής δαπάνης σε ολόκληρο το σώμα, ή E<sub>0</sub>, ποικίλλει μεταξύ μιας 24ωρης περιόδου και ολόκληρης της ζωής. Η ενέργεια που δαπανάται αντανακλάται στις καύσεις που γίνονται για τις ανάγκες της συντήρησης του σώματος, τη φυσική δραστηριότητα, την εγκυμοσύνη και το θηλασμό, και πολλές άλλες διαδικασίες.

Οι βασικοί όροι για την ενεργειακή δαπάνη είναι η ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (Resting Energy Expenditure, REE), η θερμική τροφογενής επίδραση (Thermic Effect of Food, TEF) και η ενεργειακή δαπάνη δραστηριότητας (Activity Energy Expenditure, AEE). Ο REE είναι το ποσοστό της ενεργειακής δαπάνης σε κατάσταση ηρεμίας και περιλαμβάνει σχεδόν τα δυο τρίτα του E<sub>0</sub>. Ο REE ποικίλλει μεταξύ των ατόμων και εξαρτάται από το σωματικό μέγεθος, τη σύσταση του σώματος, και από κάποια πρόσφατη ενεργειακή ανισορροπία. Μεγαλύτερη συνολική μάζα ιστού αυξάνει το REE, και η συνεισφορά του άλιπου ιστού είναι μεγαλύτερη από αυτή του λιπώδους ιστού. Επιπροσθέτως, εντός του άλιπου ιστού, υψηλά μεταβολικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, η καρδιά, το νεφρό και το ήπαρ συνεισφέρουν δυσανάλογα στο REE. Υπάρχει, επίσης, μια μεγάλη μεταβλητότητα στο REE (~250 kcal/d, ~1000kJ/d) η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορές στη σύνθεση του σώματος. (Hall et al., 2012)

Το TEF είναι η υποχρεωτική ενεργειακή δαπάνη η οποία είναι συνδεδεμένη με την πέψη και τη διαδικασία λήψης τροφής. Η σύνθεση της διαίτας έχει ένα ισχυρό αντίκτυπο στο TEF. Υπάρχει μια ιεραρχία μακροθρεπτικών συστατικών που έχουν συνέπειες στο μέγεθος του TEF, με ισοθερμιδικά ποσά πρωτεϊνών >υδατανθράκων> λιπών. Φυσιολογικά, η TEF θεωρείται ότι είναι ένα σταθερό ποσοστό της E<sub>1</sub>, αλλά υπάρχει ποικιλία μεταξύ των ατόμων. Η AEE είναι το ποσοστό της ενεργειακής δαπάνης κατά τη διάρκεια κάποιας δραστηριότητας και μπορεί να κατανεμηθεί περαιτέρω σε ενεργειακή δαπάνη άσκησης και σε θερμογένεση.



## **2.3 ΣΥΝΙΣΤΩΣΕΣ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗΣ**

Τα τριγλυκερίδια, τα οποία υπάρχουν στο λιπώδη ιστό, είναι η μεγαλύτερη εφεδρεία καυσίμου του σώματος. Ένας αδύνατος ενήλικας έχει ~35 δισεκατομμύρια λιποκύτταρα, το καθένα περιέχει ~0,4-0,6μg τριγλυκερίδια και φτάνει συνολικά στα 130,000kcal αποθηκευμένης ενέργειας. Ένας εξαιρετικά παχύσαρκος ενήλικας μπορεί να έχει 4 φορές περισσότερα λιποκύτταρα (140 δις), το καθένα περιέχει δυο φορές περισσότερο λιπίδια (0,8-1,2μg τριγλυκερίδια) και φτάνουν συνολικά στο 1 εκατομμύριο kcal αποθηκευμένης ενέργειας.

Η  $E_s$ , η οποία είναι ο ρυθμός μεταβολής των αποθηκών του σώματος για μακροθρεπτικά συστατικά, αντανακλά τις καθαρές αλλαγές στη μάζα σώματος των υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών. Οι υδατάνθρακες αποθηκεύονται κυρίως με τη μορφή ενδοκυτταρικού γλυκογόνου στους σκελετικούς μύες και στο ήπαρ. Η ολική μάζα του γλυκογόνου είναι σχετικά μικρή, αρκετές εκατοντάδες γραμμάρια, και ο μεταβολισμός των υδατανθράκων είναι γρήγορος οπότε παρατηρούνται μέγιστες ποσότητες μετά το γεύμα. Το νερό είναι ασθενώς συνδεδεμένο με το γλυκογόνο έτσι ώστε η σύνθεση και ο καταβολισμός του γλυκογόνου συνεπάγονται επίσης μετατροπές στην ισορροπία των υγρών. Οι πρωτεΐνες του σώματος παίρνουν πολλές ειδικές μορφές, όπως το γλυκογόνο, και είναι συνδεδεμένες με το νερό. Τα λιπίδια με τη μορφή των τριγλυκεριδίων είναι η μεγαλύτερη πηγή αποθηκευμένης ενέργειας στους περισσότερους ενήλικες και δεν έχουν νερό συνδεδεμένο μαζί τους. (Hall et al., 2012)

Κάθε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης και της χρήσης των μακροθρεπτικών οδηγούν σε μεταβολή της σύστασης του σώματος. Η ενέργεια που αποθηκεύεται ανά μονάδα σωματικού βάρους των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών ποικίλει σημαντικά, ειδικά όταν λαμβάνεται υπόψη για το συσχετιζόμενο ενδοκυτταρικό νερό. Επίσης, η διαιτητική πρόσληψη υδατανθράκων έχει αντίκτυπο στη νεφρική απέκκριση του νατρίου, η οποία οδηγεί σε αλλαγές στο εξωκυτταρικό νερό. Ως εκ τούτου, μεταβολές στο σωματικό βάρος αναμένονται όταν η μακροθρεπτική σύσταση της διαίτας μεταβάλλεται, ακόμα και όταν το ενεργειακό περιεχόμενο κρατείται σταθερό.

Η μακροπρόθεσμη σταθερότητα του σωματικού βάρους συχνά θεωρείται ένας δείκτης της μηδενικής  $E_s$ , και έτσι του ενεργειακού ισοζυγίου. Εν τούτοις, όπως περιγράφηκε παραπάνω, μεταβολές στο σωματικό βάρος περιλαμβάνουν και μεταβολές στο νερό του σώματος, οι οποίες μπορεί να είναι μεταβλητές, και ως εκ τούτου μεταβολές στο βάρος μπορεί να

μην παρουσιάζουν απευθείας ενεργειακές ανισορροπίες, ιδιαίτερα βραχυπρόθεσμα. (Hall et al., 2012)

## **2.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΣΥΝΙΣΩΣΤΩΝ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ**

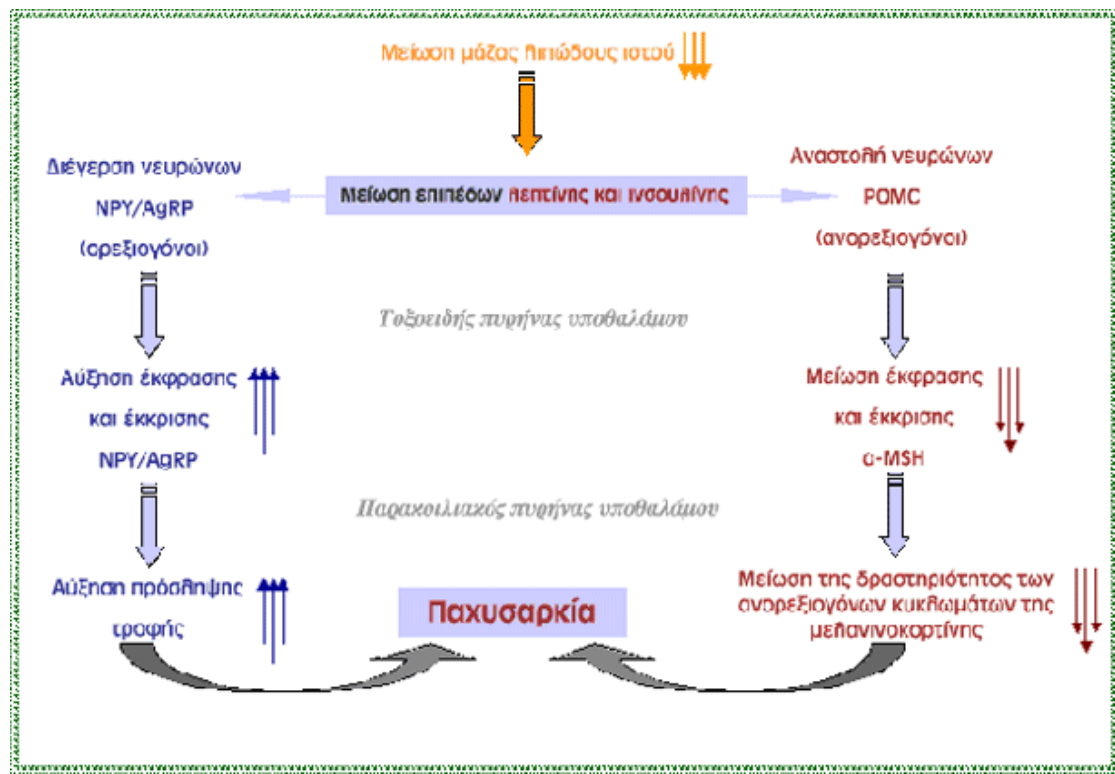
Οι τρεις βασικοί όροι της εξίσωσης του ενεργειακού ισοζυγίου συνεχώς μεταβάλλονται στην πάροδο του χρόνου. Το  $E_s$  παραμένει θετικό, κατά μέσο όρο, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Αυτή η θετική ανισορροπία ενέργειας αντανakλάται από την αύξηση του σωματικού βάρους. Αν το βάρος του ενήλικα διατηρείται μακροπρόθεσμα, ο μέσος όρος του  $E_s$  προσεγγίζει το μηδέν, και κατά προσέγγιση μια μέση κατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου είναι παρούσα. Εντούτοις, οι περισσότεροι ενήλικες κερδίζουν λίπος σε όλη τους τη ζωή και αργότερα χάνουν σκελετικό μυ. Το ενεργειακό περιεχόμενο της αλλαγής του λιπώδους ιστού είναι αρκετά υψηλότερο από τη μεταβολή του άλιπου ιστού. Όμως, ακόμα και με σταθερότητα του βάρους, «τέλειο» ενεργειακό ισοζύγιο μακροπρόθεσμα δεν συμβαίνει στους μεγαλύτερους ενήλικες.

Σε μια περίοδο 24ώρου, ένα τυπικό άτομο τρώει πολλά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας, και το ενεργειακό ισοζύγιο είναι θετικό κατά τη διάρκεια της ημέρας και μετά από κάθε γεύμα. Η παραγωγή ενέργειας είναι συνεχής αλλά με αυξήσεις λόγω της σωματικής δραστηριότητας και μείωση κατά τη διάρκεια του ύπνου. Το ενεργειακό ισοζύγιο είναι επομένως πολύ μεταβλητό μέσα σε μια ημέρα, και αυτή η μεταβλητότητα παρουσιάζεται με δυναμικές αλλαγές στην  $E_s$ . Στους περισσότερους ενήλικες ποικίλλουν τα διατροφικά πρότυπα και πρότυπα δραστηριότητας, ενώ η  $E_s$  επίσης ποικίλλει από μέρα σε μέρα. (Flatt J.P., 2011)

Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας απαιτεί θετική ενεργειακή ανισορροπία πάνω από αυτή που απαιτείται για τη φυσιολογική ανάπτυξη. Όπως και σε αδύνατα άτομα, μια κατάσταση ενεργειακής ισορροπίας μακροπρόθεσμα με παρόμοιες βραχυπρόθεσμες διακυμάνσεις στην πρόσληψη και στις δαπάνες είναι επίσης κατά προσέγγιση σε παχύσαρκα άτομα, αλλά και σε παχύσαρκα άτομα αυτό επιτυγχάνεται με μια υψηλότερη ποσότητα σωματικού λίπους.

Το αντίστοιχο του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους είναι ένα αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που οδηγεί σε απώλεια βάρους στην πάροδο του χρόνου. Για παράδειγμα, αν διατηρηθεί μια οξεία μείωση του  $E_1$  στην πάροδο του χρόνου, τότε, γίνονται αλλαγές στις 3 διαδικασίες-μειωμένη REE, AEE, και TEF- σταδιακά επίσης θα μειωθεί η  $E_o$  όσο το βάρος χάνεται. Τελικά, αυτά τα παθητικά αντισταθμιστικά αποτελέσματα θα οδηγήσουν σε μειωμένη ενεργειακή ανισορροπία με απόλυτη

αποκατάσταση μιας σταθερής κατάστασης χαμηλότερου σωματικού βάρους. (Klaus S., 1998)



**Σχήμα 1:** Τα νευρο-ενδοκρινικά κυκλώματα που ενεργοποιούνται προκειμένου να αυξηθούν οι ποσότητες της προσλαμβανόμενης τροφής σε περιπτώσεις μείωσης του σωματικού λίπους

## **4.5 ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΡΟΦΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΑΠΑΝΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ**

Η πρόσληψη τροφής είναι προσωρινά μεταβλητή. Τρώμε γεύματα που αντανakλούν το κορεσμό που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια ενός γεύματος και του κορεσμού μεταξύ των γευμάτων. Το ενεργειακό περιεχόμενο ενός συγκεκριμένου γεύματος είναι εξαιρετικά μεταβλητό μεταξύ των ατόμων και εξαιρετικά μεταβλητό μεταξύ των γευμάτων σε ένα άτομο. Ωστόσο, η αλλαγή στη συνολική θερμιδική πρόσληψη που αθροίζεται σε όλα τα γεύματα κατά τη διάρκεια μιας ημέρας είναι πολύ λιγότερο μεταβλητή. Αν υπερ- ή υπόκαταναλώσουμε ενέργεια σε ένα γεύμα, θα αντισταθμίσουμε εν μέρει τη πρόσληψη στα επόμενα γεύματα κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας. Επιπροσθέτως στη διακύμανση της λήψης μεταξύ των γευμάτων σε μια δεδομένη ημέρα, θα διαφέρουν επίσης το ποσό των τροφίμων που καταναλώνονται κάθε μέρα. Η ενεργειακή δαπάνη δείχνει σπάνια ίδιο βαθμό μεταβλητότητας μεταξύ των ημερών. Ως εκ τούτου, είμαστε σχεδόν μονίμως σε ενεργειακή ανισορροπία μεταξύ ωρών ή ημερών. Για μικρές χρονικές περιόδους (ημέρες) υπάρχει μικρή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης και των δαπανών. Μόνο για πολύ μεγαλύτερες χρονικές περιόδους (εβδομάδες) αρχίζει να υπάρχει μια ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης και των δαπανών. Αυτό είναι ένα βασικό σημείο που μερικές φορές παραβλέπεται: το ενεργειακό ισοζύγιο ως έννοια εξαρτάται από το πεδίο του χρόνου κατά την οποία θεωρείται. Είμαστε πάντα σε ανισορροπία ενέργειας, αλλά η σχετική ανισορροπία είναι μεγαλύτερη βραχυπρόθεσμα από ό, τι μακροπρόθεσμα. (Hall et al., 2012)

Η σύνθεση των τροφίμων έχει μεγάλο αντίκτυπο στον κορεσμό. Πιστεύεται γενικά ότι τα κύρια μακροθρεπτικά διαφέρουν στις επιδράσεις τους, με τις πρωτεΐνες να έχουν μεγαλύτερη επίδραση από τους υδατάνθρακες, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη επίδραση από τα λίπη. Ωστόσο, τα στοιχεία δεν είναι συνεπή μεταξύ όλων των μελετών. Επιπλέον, πολλοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κοινωνικό πλαίσιο, καθώς και στοιχεία αρεσκείας και ζήτησης τροφίμων, παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ενέργεια που καταναλώνεται σε ένα γεύμα.

Ο κορεσμός εξαρτάται από διάφορους φυσιολογικούς και μοριακούς μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί κορεσμού περιλαμβάνουν τη διάταση του γαστρεντερικού σωλήνα που επικοινωνεί με τον εγκέφαλο και την έκκριση ενός αριθμού πεπτιδίων του εντέρου που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς κυρίως στο οπίσθιο μέρος του εγκεφάλου. Ένας παράγοντας που ενδεχομένως συνδέεται με τον κορεσμό είναι η γκρελίνη, η οποία παράγεται από το στομάχι. Η γκρελίνη είναι μοναδική

μεταξύ των γνωστών πεπτιδίων του εντέρου η οποία προκαλεί ορεξιογόνο σήμα από το γαστρεντερικό σύστημα προς τον εγκέφαλο, δρώντας στους NPY και AGRP νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Η παραγωγή της αυξάνεται με το χρόνο από το τελευταίο γεύμα και εγχύσεις γκρελίνης προωθούν την πρόσληψη τροφής.

Επιπλέον, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός αισθητηριακών και γνωστικών ερεθισμάτων που επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής και τη φυσιολογία. Για παράδειγμα η αρέσκεια και ζήτηση τροφής μπορούν να ξεπεράσουν τα αισθήματα κορεσμού και να οδηγήσει σε πρόσληψη τροφής, παρά την αίσθηση πληρότητας ή το ότι δεν είναι πεινασμένοι. Επίσης, ειδικά αισθητηριακά ερεθίσματα κορεσμού μπορεί να επηρεάσουν την πρόσληψη τροφής -αν και οι άνθρωποι μπορεί να αισθάνονται πλήρεις μετά από ένα μεγάλο κυρίως πιάτο γευστικών τροφίμων, εξακολουθούν να είναι σε θέση να φάνε ένα γλυκό επιδόρπιο.

Μετά την υπερκατανάλωση ενέργειας υπάρχει μια αύξηση στο μέγεθος του σώματος που οδηγεί σε μια παθητική αύξηση της  $E_o$ . Αυτό οφείλεται στους ακόλουθους παράγοντες: αύξηση της REE, κυρίως ως αποτέλεσμα της αύξησης της άλιπης μάζα και σε μικρότερο βαθμό, στην αύξηση της λιπώδους μάζας, αύξηση της AEE που συνδέεται με το αυξημένο κόστος μετακίνησης μια μεγαλύτερης μάζας σώματος, και αυξημένη TEF λόγω της μεγαλύτερης  $E_i$ . Τέλος, υπάρχει ένα πρόσθετο κόστος ενέργειας για την εναπόθεση των ιστών και αύξηση του κύκλου εργασιών των πρωτεϊνών.

Έχει επίσης προταθεί ότι η θερμογενετική δραστηριότητα μπορεί να αυξηθεί για να αντισταθμίσει εν μέρει την επίδραση της υπερκατανάλωσης. Αυτή η επίδραση έχει αναφερθεί να είναι  $\leq 500\text{kcal/d}$  ( $2100\text{ kJ/d}$ ), η οποία θα ήταν ένας σημαντικός αντισταθμιστικός παράγοντας για να αντισταθμίσει στην αύξηση του σωματικού βάρους όταν η θερμιδική κατανάλωση είναι αυξημένη, αλλά άλλες μελέτες έχουν αποτύχει να βρουν αποτελέσματα ενός παρόμοιου μεγέθους. (Frankfield D., 2005)

Κατά τη διάρκεια του περιορισμού της πρόσληψης τροφής υπάρχει μια μείωση στην  $E_o$  ολόκληρου του σώματος, εξαιτίας εν μέρει της μείωσης της μάζας του σώματος που ακολουθεί την μειωμένη πρόσληψη θερμίδων. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί για μειώσεις του REE δευτερεύουσα σε απώλεια μυϊκής και λιπώδους μάζας, μείωση της AEE εξαιτίας των μειωμένων ποσοτήτων, μείωση της TEF λόγω χαμηλότερης  $E_i$ , που προκαλείται κυρίως από τη μείωση του κύκλου εργασιών των πρωτεϊνών και του σχετικού κόστους ενέργειας.

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της διακόσμησης των γευμάτων στο REE κατά τη διάρκεια σταθεροποίησης του βάρους. Κατά μέσο όρο, ο σχεδόν τριπλασιασμός του αριθμού των καθημερινών γευμάτων αλλά που παρέχουν την ίδια συνολική ποσότητα ενέργειας είχε μόλις και μετά βίας κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση επί της REE, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διακόσμηση του γεύματος δεν προκαλεί μεγαλύτερη ή μικρότερη αντιστάθμιση των δαπανών.

## **2.6 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ $E_1$**

Εάν οι απαιτήσεις για ενέργεια καλύπτονται από την πρόσληψη τροφής, τότε υποτίθεται ότι πρέπει να υπάρχει κάποιος μηχανισμός που παρέχει έναν σύνδεσμο μεταξύ των δαπανών και της πρόσληψης. Ωστόσο, μελέτες μικρής διάρκειας στην οποία η  $E_0$  αυξάνεται με την άσκηση δεν έδειξε καμία αντισταθμιστική μεταβολή στην  $E_1$  πάνω από 1 ή 2 μέρες.

Τα δεδομένα από διάφορες μελέτες δεν έδειξαν καμία σχέση μεταξύ της ΑΕΕ και την επακόλουθη αλλαγή βάρους. Ως εκ τούτου, το χαμηλό ΑΕΕ, όπως μετράται με τη μέθοδο του διπλά επισημασμένου νερού σε ένα μόνο χρονικό σημείο δεν έδινε πληροφορίες για αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια μιας παρατεταμένης περιόδου. Στοιχεία διατομής σχετικά με την ΑΕΕ που καλύπτουν την πρόσφατη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας έδειξε ότι κατά τη διάρκεια αυτού του μεγάλου χρονικού διαστήματος, τα επίπεδα της ΑΕΕ δεν έχουν μειωθεί. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι η ελάττωση της επαγγελματικής δραστηριότητας κατά τις τελευταίες 5 δεκαετίες μπορούσε να εξηγήσει τις παρατηρούμενες αυξήσεις του σωματικού βάρους την ίδια περίοδο, αλλά μόνον εφόσον αυτές οι αλλαγές στην δραστηριότητα δεν αντισταθμίζονται από μεταβολές στην πρόσληψη τροφής. (Ekblom B., 2003)

Παρεμβάσεις άσκησης οδηγούν σε μεγάλη ατομική διακύμανση της μεταβολής του σώματος. Μέρος της μεταβολής μπορεί να οφείλεται στην επιμονή του ατόμου για άσκηση. Ωστόσο, ακόμη και όταν γίνεται η άσκηση υπό στενή παρακολούθηση, και ως εκ τούτου, το θέμα της επιμονής εξαλείφεται, εξακολουθεί να υπάρχει μια τεράστια διακύμανση στην ανταπόκριση, με μερικά άτομα να χάνουν σημαντικό μέρος του βάρους και μερικά στην πραγματικότητα να κερδίζουν βάρος. Μετρήσεις της πρόσληψης τροφής πριν και μετά την άσκηση προτείνουν ότι μέρος της μεταβολής του σωματικού βάρους λόγω της άσκησης έγκειται στο πως τα άτομα αναπληρώνουν πλήρως τις ενεργειακές ανάγκες λόγω των καθορισμένων ασκήσεων με υψηλή πρόσληψη τροφής, το οποίο αντιστοιχεί στην πείνα των ατόμων μετά την άσκηση.



## **2.7 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗΝ E<sub>o</sub>**

Ένα σημαντικό όφελος της σωματικής δραστηριότητας δεν έρχεται μόνο από την πραγματική ενέργεια η οποία καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της άσκησης αλλά και από την επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην REE. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν μια θετική επίδραση της έντονης ή μέτριας σωματικής δραστηριότητας στο REE. Αυτό ακολουθεί 2 ξεχωριστές φάσεις: μια μεγάλη επίδραση που διαρκεί ~ 2 ώρες και μια μικρότερη, αλλά πιο παρατεταμένη επίδραση που θα μπορούσε να συνεχίσει έως 48 ώρες μέχρι να επιστρέψει στην αρχική κατάσταση. Αυτό ονομάζεται υπέρβαση κατανάλωσης οξυγόνου μετά την άσκηση και αντιπροσωπεύει ~6-15% της ενέργειας που δαπανάται κατά τη διάρκεια μιας άσκησης, η οποία προσθέτει λίγο στο TEE.

Μια άλλη δημοφιλής πεποίθηση είναι ότι τα αποτελέσματα της άσκησης στις αλλαγές της σύνθεσης του σώματος δημιουργούν ένα πρόσθετο όφελος ενέργειας με τη μεσολάβηση του REE. Αλλά αυτές οι δυνητικές επιπτώσεις της προπόνησης στο REE μπορεί να έχουν επηρεαστεί, επειδή η μετά την άσκηση μέτρηση της REE έγινε αμέσως μετά το τέλος της άσκησης, επηρεάζοντας τη μέτρηση εξαιτίας της παραπάνω κατανάλωσης οξυγόνου μετά την άσκηση. Μετρήσεις που δεν γίνονται αμέσως μετά το τέλος της άσκησης, υποδηλώνουν ότι η επίδραση της άσκησης στην REE είναι αμελητέα. Αν η τακτική άσκηση παράγει μακροπρόθεσμες αλλαγές σε άλλες συνιστώσες της E<sub>o</sub> είναι ασαφές.

### **3. ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ**

Η βιολογία της ρύθμισης του σωματικού βάρους είναι περίπλοκη και λειτουργεί μέσω των επιδράσεων στην ενεργειακή πρόσληψη, στην ενεργειακή δαπάνη και στο θερμοϊδικό διαχωρισμό (πχ η χημική σύνθεση των σωματικών ενεργειακών αποθηκών). Το σωματικό βάρος διατηρείται σταθερό όταν υπάρχει ισορροπία μεταξύ της θερμοϊδικής πρόσληψης και της ενεργειακής δαπάνης. Οι μετατροπές της πρόσληψης ή της δαπάνης συνήθως ακολουθούνται από αλλαγές σε άλλα συστατικά του ενεργειακού ισοζυγίου, τείνοντας ως εκ τούτου να διατηρείται σχετική σταθερότητα της σύνθεσης του σώματος και του σωματικού βάρους.

Οι απόλυτες θερμοϊδικές απαιτήσεις για έναν οργανισμό εξαρτώνται από την πραγματική μεταβολική μάζα παρά από την απόλυτη μάζα του σώματος. Κι αυτό επειδή κάποια διαμερίσματα του σώματος είναι λιγότερο δραστήρια μεταβολικά, όπως ο λιπώδης ιστός και των οστών, τα οποία κυρίως συντίθενται από αδρανή τριγλυκερίδια και μέταλλα, αντίστοιχα. Επιπλέον, οι διάφοροι ιστοί έχουν διαφορετικές ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις. Τα ποσοστά της κατανάλωσης καυσίμου ανά μονάδα μάζας είναι υψηλότερα στον εγκέφαλο και στην καρδιά από ότι, για παράδειγμα στους σκελετικούς μύες σε κατάσταση ηρεμίας.

Η ερώτηση παραμένει: μπορεί το σωματικό βάρος να ρυθμιστεί; Πειράματα σε ζώα και ανθρώπους (Sims et al. 1973) προτείνουν ότι το απόλυτο σωματικό βάρος ρυθμίζεται. Η απώλεια βάρους που προκαλείται από το θερμοϊδικό περιορισμό αντιμετωπίζεται με την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και την επανάκτηση βάρους όταν η τροφή παρουσιάζεται κατά βούληση. Αυτό το φαινόμενο έχει επίσης βρεθεί και σε αναπτυσσόμενους οργανισμούς και είναι μέρος της βιολογικής απάντησης στη στέρηση – που προκαλείται από την αποτυχία της ανάπτυξης. Μακροπρόθεσμος θερμοϊδικός περιορισμός των αναπτυσσόμενων οργανισμών προκαλεί μόνιμο, αν και δεν είναι ισοδύναμο, νανισμό σε όλα τα διαμερίσματα της μάζας του σώματος. Έτσι πρώιμοι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να ασκούν μεγάλες επιρροές στο σωματικό βάρος του ενήλικα.

Αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να προκληθεί με τον υπερσιτισμό που προέρχεται από εξαιρετικά εύγευστες δίαιτες που προκαλούν υπερφαγία. Μετά τη διακοπή του υπερσιτισμού ή των εύγευστων διαιτών, συμβαίνει απώλεια σωματικού βάρους ως αποτέλεσμα μειωμένης πρόσληψης ή αυξημένης ενεργειακής δαπάνης μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό σωματικό βάρος.

Δραματικές αλλαγές στη μάζα του σώματος μπορούν να επιτευχθούν από μηχανικές ή χημικές αλλοιώσεις που είναι επικεντρωμένες στον υποθάλαμο. Η υπερφαγία και η παχυσαρκία προκύπτουν από διμερείς βλάβες του έσω υποθαλάμου, επηρεάζοντας το μεσοκοιλιακό του τοξοειδή πυρήνα. Ένα παρόμοιο σύνδρομο υπερφαγίας και παχυσαρκίας παρατηρήθηκε σε τρωκτικά και ανθρώπους με μεταλλάξεις που αδρανοποιούν γονίδια των οποίων τα προϊόντα λειτουργούν ως ρυθμιστές του ενεργειακού ισοζυγίου. Για παράδειγμα η λεπτίνη, ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR), το νευροπεπτίδιο Y (NPY), η προοπιομελανοκορτίνη (POMC), μελανοκορτίνης 4 υποδοχέας (MC4R), η ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH). Σε αντίθεση, η αφαγία και η σοβαρή απώλεια βάρους προκύπτει ως αποτέλεσμα των διμερών βλαβών των πλευρικών υποθαλαμικών περιοχών. Αυτή η υποθαλαμική περιοχή περιλαμβάνει νευρώνες που εκκρίνουν ορεξιογόνα πεπτιδία: συμπυκνωμένη ορμόνη μελανίνης (MCH) και η ορεξίνη.

Αυτές οι πειραματικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι το σωματικό βάρος ρυθμίζεται από ένα σύστημα που συντονίζεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, η ανάπτυξη συγκεκριμένων ιστών, επίσης, παίζει ρόλο στον έλεγχο της σύνθεσης του σώματος.

<b>Ορεξιογόνα/αναβολικά μόρια</b>	<b>Ανορεκτικά/καταβολικά μόρια</b>
Neuropeptide Y (NPY)	Leptine receptor (LEPR)
Agouti gene-related peptide (AGRP)	Pro-opiomelanocortin (POMC)
Agouti-related transcript (ART)	Melanocortin receptor 4 (MC4R)
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Corticotropin-releasing hormone (CRH)
Dopamine	Serotonin receptor subtype 2C (5-HT2C)
	Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R)

**Πίνακας 1:** Γονίδια που εκφράζονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα που ρυθμίζουν το σωματικό βάρος.

<b>Skeletal muscle</b>	<b>White adipose tissue</b>
Myostatine (MYO)	Leptin
Callipyge	CCAAT enhancer-binding proteins- $\alpha,\beta,\delta$ (CEBP- $\alpha$ ) (CEBP- $\beta$ ) (CEBP- $\delta$ )
Ryanodine receptor 1 (RYR1)	Nuclear sterol regulatory element-binding protein 1c (SREBP-1c)
Myogenin	High-mobility group protein isoform 1-C (HMGIC)
Myogenic differentiation antigen 1	Lipoprotein lipase (LPL)
Myogenic factor 5	Fatty-acid-binding protein 4 (aP2)
Myogenic factor 4	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG)
	<b>Gut</b>
<b>Brown adipose tissue</b>	Cholecystokinin receptor A (CCK-A)
Uncoupling protein 1 (UCP1)	Bombesin receptor subtype 3 (BRS-3)
	Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

**Πίνακας 2:** Γονίδια που εκφράζονται στους περιφερικούς ιστούς που ρυθμίζουν το σωματικό βάρος

Σε μελέτες των αποτελεσμάτων των ακριβών νευροανατομικών βλαβών μέσα στον υποθάλαμο, υπήρξαν μεγάλες αλλαγές στη μάζα του σώματος στα ποντίκια. Οι μεσοκοιλιακές βλάβες προκάλεσαν υπερφαγία και παχυσαρκία ενώ οι βλάβες στον πλευρικό υποθάλαμο προκάλεσαν μεγάλη απώλεια βάρους. Αυτές οι μελέτες οδήγησαν στην υπόθεση ότι υπάρχουν διπλά κέντρα στον υποθάλαμο που ελέγχουν το σωματικό βάρος. Η μεσοκοιλιακή υποθαλαμική περιοχή θεωρήθηκε ως κέντρο κορεσμού, ενώ η πλευρική υποθαλαμική περιοχή προτάθηκε ως διατροφικό κέντρο. Ακολούθησαν συζητήσεις ως προς το αν εγγενείς νευρώνες των δυο περιοχών ή νευρικοί άξονες που διαπερνούν αυτές τις περιοχές ήταν κύριοι μεσολαβητές των προφανών ρυθμιστικών ρόλων που συνδέονται με τις αντίστοιχες ανατομικές περιοχές. Μοριακές γενετικές μελέτες, οι οποίες καταστούν δυνατή τη διακοπή συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών σε συγκεκριμένα σωματικά κύτταρα, υπέδειξαν ότι οι εγγενείς νευρώνες είναι σημαντικοί στη μεσολάβηση των επιπτώσεων αυτών των δυο τύπων βλαβών.

## **5.1 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ**

Ο σκελετικός μυς αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό τμήμα του οξειδωτικού μεταβολισμού, ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας. Η μάζα των σκελετικών μυών μπορεί να αυξηθεί από τα μυοκύτταρα που προκύπτουν από τα μηχανικά φορτία. Από την άλλη μεριά, οι μύες μπορούν να ατροφήσουν κατά τη διάρκεια από την εκφόρτωση. Έτσι, δεν είναι περίεργο ότι έχουν αναγνωριστεί πολλά γονίδια που επηρεάζουν άμεσα τους μύες: η μυοστατίνη (MYO), callipyge και ο ryanodine receptor 1 (RYR1). Αυτά τα γονίδια έχουν προφανή αποτελέσματα σε πολλές μυϊκές ομάδες και φαίνεται να αλλάζουν τη σύνθεση του σώματος αυξάνοντας τη μάζα των μυών και μειώνοντας τη μάζα του λιπώδους ιστού.

Σε έρευνα που έγινε σε ποντίκια και βοοειδή βρέθηκε ότι η μάζα των σκελετικών μυών αυξήθηκε χωρίς τη MYO (Grobet et al., 1997, Mc Pherron & Lee., 1997, Szabo et al., 1998). Η αύξηση της μάζας των μυών φαίνεται να είναι σε βάρος άλλων ιστών, δεδομένου ότι το απόλυτο βάρος του λιπώδους ιστού και όλων των σπλαχνικών οργάνων μειώνεται. Αν και αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε στα ποντίκια, περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι αυτό το φαινόμενο παρατηρήθηκε στα βοοειδή (Jackson, Miller & Green, 1997) και οι RYR1-μεταλλαγμένοι χοίροι (MacLennan, 1992) είχαν μια αύξηση της μυϊκής τους μάζας και μείωση του λίπους. Αλληλόμορφα του RYR1 γονιδίου που προκαλούν κακοήθη φαινότυπο υπερθερμίας σε ανθρώπους και χοίρους επίσης προκαλούν αυξημένη απελευθέρωση ασβεστίου στα μυοκύτταρα (Gallant & Lentz, 1992). Έτσι είναι πιθανό ότι οι άνθρωποι που είναι ευαίσθητοι στην κακοήθη υπερθερμία μπορεί να έχουν αυξήσει τη μυϊκή τους μάζα. Υπάρχει ένα φαινοτυπικό τεστ όπου μπορούν να εντοπιστούν άτομα ευαίσθητα στην κακοήθη υπερθερμία και έχει επαληθευτεί από το συσχετισμό του γονότυπου με το RYR1 γονίδιο. Το τεστ στηρίζεται στην αυξημένη συσταλτικότητα του μυ κατά την έκθεση σε καφεΐνη και 4-χλωρο-μ-κρεσόλη in vitro (Baur et al., 2000). δυστυχώς δεν υπάρχουν αναφορές σχετικά με το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων του RYR1 στην σύνθεση του σώματος του ανθρώπου.

Αναπτυξιακοί παράγοντες συνεισφέρουν στον προσδιορισμό της σκελετικής μυϊκής μάζας. Πολλοί παράγοντες μεταγραφής – για παράδειγμα η μυογενίνη (myogenin), το αντιγόνο μυογόνης διαφοροποίησης 1 (myogenic differentiation antigen 1), ο μυογόνος παράγοντας 4 (myogenic factor 4) και ο μυογόνος παράγοντας 5 (myogenic factor 5), έχουν προσδιοριστεί ότι είναι απαραίτητοι για τη

φυσιολογική ανάπτυξη του σκελετικού μυ (Rawls et al., 1998, Hasty et al., 1993). Αν και γενετικές αφαιρέσεις αυτών των γονιδίων προκαλούν μια βαθιά μείωση του σκελετικού μυ, και συχνά μια πλήρη απουσία σκελετικού μυ, ο φαινότυπος του ενήλικα δεν μπορεί να παρατηρηθεί δεδομένου ότι οι ποντικοί πεθαίνουν μέσα σε λίγα λεπτά μετά τα γέννηση, πιθανά να οφείλεται σε μια ανικανότητα να ξεκινήσει την αναπνοή. Συνολικά, αυτές οι πειραματικές παρατηρήσεις υποδεικνύουν ότι ο σκελετικός μυς παράγει πολλούς παράγοντες που επηρεάζουν τη μυϊκή μάζα όπως επίσης και άλλα τμήματα των ιστών.

### **3.2 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΦΕ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΣΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ**

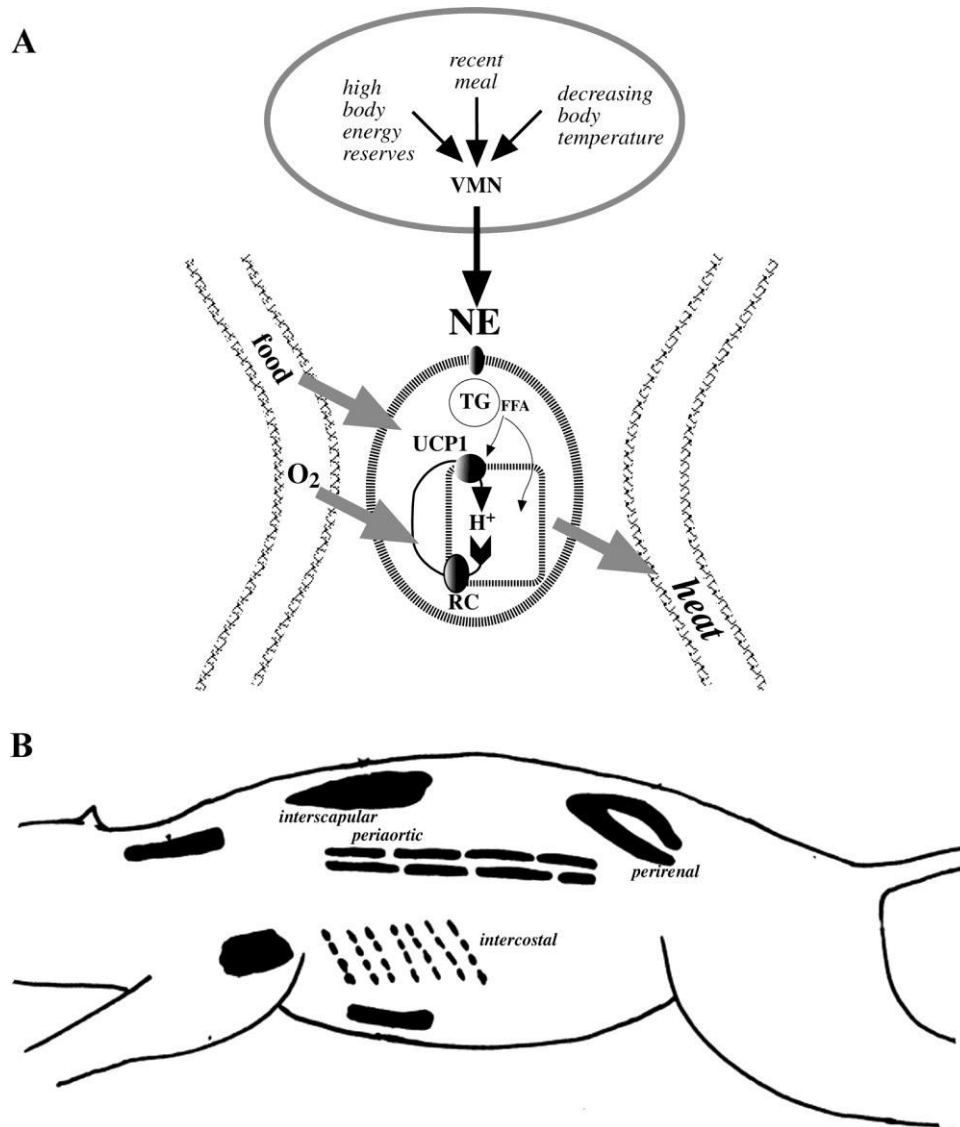
Ο καφέ λιπώδης ιστός (BAT) των μικρών θηλαστικών είναι υπεύθυνος για την παραγωγή πάνω από το 50% της ενέργειας που απαιτείται για να διατηρηθεί ένα σταθερό σωματικό βάρος (Himms-Hagen, 1990). Ο έλεγχος της θερμογένεσης ασκείται διαμέσου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ως εκ τούτου, δεν είναι περίεργο ότι τα ποντίκια με ένα διαγονίδιο που κατακλύζει το BAT γίνονται παχύσαρκα (Lowell et al., 1993). Στα διαγονιδιακά ποντίκια, η απώλεια του BAT είναι μόνο μερική και παροδική, μόλις ο BAT αναγεννιέται μετά από την απενεργοποίηση του τοξικού διαγονιδίου. Με έκπληξη, παρατηρούμε ότι ποντίκια με UCP1 (ο μείζων UCP του BAT) δεν αναπτύσσουν παχυσαρκία ή κάποιες αλλαγές στην πρόσληψη τροφής (Enerback et al., 1997). Είναι πιθανό ότι άλλες πρωτεΐνες αντισταθμίζουν την έλλειψη της UCP1. Δυο πρωτεΐνες, η UCP2 και η UCP3, εμφανίζονται να είναι ομόλογες στην UCP1. Ωστόσο, αποδείξεις υποδεικνύουν ότι αυτό είναι απίθανο. Πρώτον, οι άνθρωποι που είναι ομόζυγοι για μετάλλαξη της UCP3 δεν είναι ομοιόμορφα παχύσαρκοι (Chung et al., 1999).

Ο BAT έχει ενοχοποιηθεί ως ένα σημαντικό μέρος των προαιρετικών ενεργειακών δαπανών. Αυτό έχει οδηγήσει τη θεωρία ότι αυτός ο ιστός φυσιολογικά λειτουργεί για να εμποδίσει την παχυσαρκία. Σε μια μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκαν δυο σειρές από μεταλλαγμένα ποντίκια με πρωτοπαθή ανεπάρκεια στο BAT. Σε 16 ημέρες, και οι δυο σειρές ποντικίων έχουν μειώσει το λίπος και την παχυσαρκία. Στη μια σειρά, το λίπος αναγεννιέται συνεχώς και η παχυσαρκία υποχωρεί. Στην άλλη σειρά, η ανεπάρκεια επιμένει και η παχυσαρκία, με τις νοσηρές της επιπτώσεις, επιμένει. Η παχυσαρκία αναπτύσσεται εν απουσία της υπερφαγίας, αποδεικνύοντας ότι τα ποντίκια τα οποία έχουν ανεπάρκεια στο BAT έχουν αυξημένη μεταβολική αποδοτικότητα. Όσο η παχυσαρκία συνεχίζει, τα μεταλλαγμένα ζώα αναπτύσσουν υπερφαγία. (Lowell B.B. et al., 2003)

Άλλες μελέτες έχουν αποδείξει την επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης στο μεταβολισμό της νορεπινεφρίνης σε διάφορους συμπαθητικούς νευρικούς ιστούς. Συμπληρώματα σακχαρώζης αυξάνουν το μεταβολισμό της νορεπινεφρίνης και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού στην καρδιά, στο πάγκρεας και το ήπαρ. Ο μεταβολισμός της νορεπινεφρίνης στην καρδιά και στο μεσοπλάτιο καφέ λιπώδη ιστό

(IBAT) μετρήθηκαν σε τρεις ομάδες αρουραίων: ζώα που διατρέφονται κατά βούληση, νησικά ζώα που ήταν χωρίς τροφή για 48 ώρες πριν και κατά τη διάρκεια της μελέτης του μεταβολισμού της νορεπινεφρίνης και τα ζώα που τρέφονται με σακχαρόζη στα οποία δόθηκε 10% διάλυμα σακχαρόζης για να το πιούν για 3 ημέρες πριν και κατά τη διάρκεια της μέτρησης. Τα αποτελέσματα αυτών των διαιτητικών αγωγών στο σωματικό βάρος και το βάρος της καρδιάς και του IBAT είναι τα εξής: το σωματικό βάρος και το βάρος της καρδιάς και του IBAT ήταν χαμηλότερα σε νησικά ζώα. Όταν εκφράζεται ως ποσοστό του σωματικού βάρους, το βάρος της καρδιάς σε νηστικούς αρουραίους ήταν συγκρίσιμο με εκείνο των φυσιολογικών, ενώ το βάρος του IBAT στην πραγματικότητα αυξήθηκε ελαφρώς ( $P < 0,05$ ), υποδεικνύοντας μία μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους από ό, τι του IBAT. Τρεις ημέρες με σίτιση σακχαρόζης δεν είχε καμία επίδραση στο σωματικό βάρος ή στο βάρος της καρδιάς, αλλά υπήρξε αύξηση του βάρους του IBAT. (Young et al., 2000)





**Σχήμα 2:** Επισκόπηση του ελέγχου της δραστηριότητας του καφέ λιπώδους ιστού

### **3.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΛΕΥΚΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ**

#### **3.3.1 Ανάπτυξη και πολλαπλασιασμός του λευκού λιπώδη ιστού**

Η λιποδυστροφία, ο φαινότυπος που συνδέεται με την έλλειψη μερικών ή όλων των αποθηκών του λιπώδους ιστού, αποτελείται από πολλά διαφορετικά σύνδρομα στον άνθρωπο. Οι Lamin A/C γονιδιακές μεταλλάξεις έχουν ενοχοποιηθεί σε κάποιους ανθρώπους (Cao & Hegele, 2000, Speckman et al., 2000). Ο μηχανισμός, ωστόσο, σύμφωνα με τον οποίο μια πρωτεΐνη πυρηνικής μεμβράνης μπορεί να προκαλέσει μια ασθένεια συγκεκριμένη στο λευκό λιπώδη ιστό (WAT) μένει να προσδιοριστεί. Μοντέλα ποντικών λιποδυστροφίας έχουν παραχθεί με την έκφραση των κυρίαρχων αρνητικών δράσεων των πρωτεϊνών που αναστέλλουν τις δραστηριότητες των μεταγραφικών παραγόντων που είναι αναγκαίοι για την διαφοροποίηση των λευκών λιποκυττάρων. Ένα από αυτά τα συνθετικά κατασκευάσματα, A-ZIP/F-1, κωδικοποιεί μια λευκίνη τομέα διμερισμού που σχηματίζει ετεροδιμερή με τις CCAAT δεσμευτικές πρωτεΐνες (CEBPs). Τα ετεροδιμερή που περιλαμβάνουν το A-ZIP/F-1 είναι σταθερά και στερούνται τις δραστηριότητες δέσμησης DNA και μεταγραφής.

Το δεύτερο συνθετικό κατασκεύασμα, η nuclear sterol regulatory-element-binding protein 1c (SREBR-1c), δεν δέχεται επίδραση από τη μεμβράνη Golgi και στοχεύει στον πυρήνα (Shimomura et al., 1998). Το πυρηνικό SREBR-1c είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που συνδέει ρυθμιστικά στοιχεία στερολών. Τα ποντίκια που εκφράζουν αυτά τα διαγονίδια έχουν μειώσει σημαντικά τον WAT και τον BAT, την οργανομεγαλία, την υπερινσουλιναίμια και την υπεργλυκαιμία. Λιποδυστροφικά άτομα και τρωκτικά παρουσιάζουν αυξημένο μεταβολικό ρυθμό, σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη, και δυσανεξία γλυκόζης ως αποτέλεσμα της έλλειψης του WAT. Αν και πολλές από τις εκδηλώσεις της λιποδυστροφίας, όπως η υπερφαγία και η μεταβολή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μπορεί να αποδοθεί στην έλλειψη της έκκρισης της λεπτίνης. Έτσι, ο WAT προφανώς παράγει ένα παράγοντα που ρυθμίζει το μεταβολικό ρυθμό, ή η απώλεια του WAT αλλάζει τα μεταβολικά μονοπάτια με τέτοιο τρόπο ώστε να ευνοήσει μια καταβολική κατάσταση.

Μια μελέτη περιελάμβανε μια ομάδα Καυκάσιων παχύσαρκων γυναικών που εμπλέκονταν σε δυο διατροφικές προκλήσεις και μια ομάδα μη-παχύσαρκων ατόμων. Όλες οι γυναίκες βρίσκονταν πριν την εμμηνόπαυση. Κανένα από τα άτομα που μελετήθηκαν δεν είχε οικογενειακό ή προσωπικό ιστορικό διαβήτη ή έπαιρνε κάποιο φάρμακο. Τα άτομα βρίσκονταν στο μέγιστο βάρος τους και διατηρήθηκε σταθερό κατά τη διάρκεια της μελέτης. Καμία από τις γυναίκες δεν ασκούσαν. Στην πρώτη διατροφική πρόκληση, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση μετά από μια πολύ χαμηλή σε θερμίδες διαίτα (VLCD 800kcal/ημέρα) για 28 ημέρες σε παχύσαρκες γυναίκες (28 μέρες VLCD, υποομάδα 1). Ανάλυση DNA διεξήχθη σε 10 από τις 21 παχύσαρκες γυναίκες. Στη δεύτερη διατροφική πρόκληση, αναλύθηκαν οι αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου μετά από 2 ημέρες 650 kcal θερμιδικού περιορισμού σε οκτώ σοβαρά παχύσαρκες γυναίκες (2 ημέρες VLCD, υποομάδα 2). Αυτό αντιστοιχεί σε μείωση 70% της καθημερινής τους ενεργειακής τους πρόσληψης. Επίσης, μελετήθηκε το προφίλ της γονιδιακής έκφρασης του λιπώδους ιστού σε 6 υγιείς γυναίκες με σταθερό βάρος από μια ομάδα 17 ατόμων.

Η VLCD κατά τη διάρκεια 28 ημερών οδήγησε σε σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του BMI, της λιπώδους μάζας και σε μια μείωση στην συγκέντρωση πλάσματος και στα επίπεδα του mRNA της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό. Επίσης οδήγησε και στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, όπως αναμενόταν. Σημειώθηκε, επίσης, βελτίωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων και των επιπέδου της χοληστερόλης. Η βραχυπρόθεσμη μείωση της πρόσληψης τροφής (2 ημέρες VLCD) πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκα άτομα με υψηλότερο BMI οδήγησε σε μικρή μείωση του σωματικού βάρους. Παρατηρήθηκε ταυτόχρονη μείωση στα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα και μία βελτίωση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. (Poitou et al., 2004)

### **3.3.2 Έκκριση λεπτίνης από το λευκό λιπώδη ιστό**

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη των λιποκυττάρων που εκκρίνεται πρωτίστως από τα λιποκύτταρα. Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης στο αίμα είναι ευθέως ανάλογες με τη μάζα του λίπους, και είναι διαμορφωμένες από τη διατροφική κατάσταση (Frederich et al., 1995, Nagy et al., 1997). Ο

περιορισμός της τροφής προκαλεί μια γρήγορη και μεγάλη μείωση (50%) στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις λεπτίνης, ενώ ο υπερσιτισμός οδηγεί σε μια μικρή αύξηση στη συγκέντρωση της λεπτίνης. Άνθρωποι και ζώα που παρουσιάζουν ανεπάρκεια στην λεπτίνη είναι υπερφαγικά και αναπτύσσουν πρόωμης έναρξης παχυσαρκία πριν από την έναρξη της σεξουαλικής ωριμότητας (Ozata, Ozdemir Licinio, 1999). Η απάντηση στην πείνα πιθανότατα διαμεσολαβείται από τη μείωση στις κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις λεπτίνης που συνδέονται με θερμιδική στέρηση. Οι ορμονικές αλλαγές που συνδέονται με την πείνα, όπως μειώσεις στις θυρεοειδείς ορμόνες, στις ορμόνες ανάπτυξης και της ωχρινότροπου ορμόνης, οφείλονται στη μειωμένη δράση της λεπτίνης, δεδομένου ότι η αντικατάσταση της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της νηστείας αντιστρέφει αυτές τις ορμονικές αλλαγές (Anand & Chada, 2000). Ωστόσο, οι μεταβολικές και συμπεριφορικές αποκρίσεις σε υψηλές κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις λεπτίνης είναι λιγότερο δραματικές.

Η υπερλεπτιναιμία, που παράγεται από ενέσεις λεπτίνης ή από μεταφορά γονιδίων λεπτίνης από φορείς αδenoϊού, προκαλεί μια μείωση στη μάζα του σωματικού λίπους σε φυσιολογικά ζώα ( Muoio, Dohm, Tapscott & Coleman, 1999). Ωστόσο, η υπερλεπτιναιμία παρατηρείται σε παχύσαρκα τρωκτικά και ανθρώπους χωρίς ανωμαλίες στη παραγωγή λεπτίνης (Heymsfield et al., 1999, Hinney et al., 1997). Έτσι, η απόκριση στις μειώσεις της λεπτίνης είναι μεγάλη, ενώ η υπερλεπτιναιμία δεν είναι απαραίτητα συνδεδεμένη με τη μειωμένη μάζα λίπους. Για τους οργανισμούς που ζουν σε ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον με κυμαινόμενη πρόσβαση στη τροφή, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι μια απάντηση στην υπερλεπτιναιμία που θα ελάττωνε τη μάζα του λίπους ίσως είναι συνδεδεμένη με μειωμένη φυσική κατάσταση και μειωμένη ικανότητα να επιβιώσει σε περιόδους περιορισμένης θερμιδικής διαθεσιμότητας (Flier, 1998, Rosenbaum & Leibel, 1999). Σε κάποια είδη, υπάρχουν φυσιολογικές περιπτώσεις κατά τις οποίες εξαιρετικά ταχεία συσσώρευση λίπους είναι αναγκαία για την επιβίωση, όπως στις περιόδους πάχυνσης πριν από τη χειμερία νάρκη και σε καταστάσεις μετανάστευσης μεγάλων αποστάσεων. Παύση της συσσώρευσης λίπους, που προκαλείται από την υπερλεπτιναιμία, θα ήταν αντιπαραγωγική

Η παχυσαρκία που παρατηρήθηκε σε τρωκτικά που είχαν έλλειψη λεπτίνης οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αυξημένη θερμιδική πρόσληψη. Ωστόσο, δυο άλλοι παράγοντες είναι ανταποδοτικού χαρακτήρα: μειωμένη θερμογένεση και η κατά προτίμηση απόθεση θερμίδων σαν λίπος. Η μειωμένη θερμογένεση των ποντικών οφείλεται

κυρίως στη συμπαθητική διέγερση του BAT (Olbort & Schmidt, 1997, Blumberg, Deaver & Kirby, 1999). Κατά συνέπεια, τα ποντίκια με ανεπάρκεια λεπτίνης να έχουν ατροφικό BAT. Ωστόσο, παρατεταμένη διέγερση με αδρενεργικούς παράγοντες, ή από την εκτροφή σε μια μειωμένη θερμοκρασία περιβάλλοντος, μπορεί να ενεργοποιήσει τον BAT των ποντικιών με ανεπάρκεια λεπτίνης (Anand & Chada, 2000).

Ο άλλος παράγοντας που συνεισφέρει στην παχυσαρκία των ποντικιών με ανεπάρκεια στη λεπτίνη εκδηλώνεται με την κατά προτίμηση απόθεση των θερμίδων που καταναλώθηκαν σε τριγλυκερίδια στον λιπώδη ιστό (Muoio et al., 1999). Η επίδραση στη σύνθεση του σώματος αποδεικνύεται πιο εύκολα στα ποντίκια που έχουν ανεπάρκεια στη λεπτίνη που έχουν σιτιστεί ανά ζεύγη με γενετικά φυσικούς ελέγχους, εξισώνοντας τη θερμιδική πρόσληψη των δυο γονότυπων. Το παράδειγμα της σίτισης κατά ζεύγη παράγει ποντίκια που έχουν ανεπάρκεια στη λεπτίνη με σωματική μάζα η οποία είναι ελάχιστα μεγαλύτερη από ότι των γενετικά φυσιολογικών ποντικιών. Ωστόσο, η ανάλυση της σύνθεσης του σώματος αποκαλύπτει ότι τα ποντίκια που έχουν σιτιστεί κατά ζεύγη και έχουν ανεπάρκεια στη λεπτίνη έχουν μια μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λίπος (40% λίπος κατά βάρος σε σύγκριση με το 15% στα ζώα). Αυτό αποδεικνύει ότι ανεπάρκεια της λεπτίνης επηρεάζει τη συμπεριφορά σίτισης όπως επίσης και τους μεταβολικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη σύνθεση του σώματος.

Έτσι η λεπτίνη ή ανεπάρκεια του LEPR στα τρωκτικά αναπτύσσει την παχυσαρκία μέσω τριών μηχανισμών:

- Αυξημένη κατανάλωση
- Μειωμένη θερμογένεση
- Κατά προτίμηση εναπόθεση του λίπους

Στους ανθρώπους, οι σπάνιες αδρανείς μεταλλάξεις εκείνων των γονιδίων φαίνεται να αναπτύσσουν παχυσαρκία πρωτίστως μέσω των επιδράσεων της πρόσληψης τροφής (Ozata et al., 1999, Clement et al., 1998). Οι λόγοι για αυτές τις διαφορές δεν είναι γνωστοί, αλλά μπορεί να σχετίζονται με το γεγονός ότι τα ποντίκια που έχουν ανεπάρκεια στη λεπτίνη έχουν υπεργλυκοκορτικοειδεμία, ενώ οι άνθρωποι δεν παρουσιάζουν.

Η παχυσαρκία που οφείλεται στην ανεπάρκεια της λεπτίνης στα ποντίκια συνδέεται με το διαβήτη τύπου II και αλλάζει την έκκριση της ινσουλίνης που προφανώς δεν έχει παρατηρηθεί στους ανθρώπους με ανεπάρκεια στη λεπτίνη. Επιπροσθέτως, η ανεπάρκεια της λεπτίνης στους ανθρώπους και στα ποντίκια έχει σοβαρές συνέπειες στην ορμονολογική κατάσταση

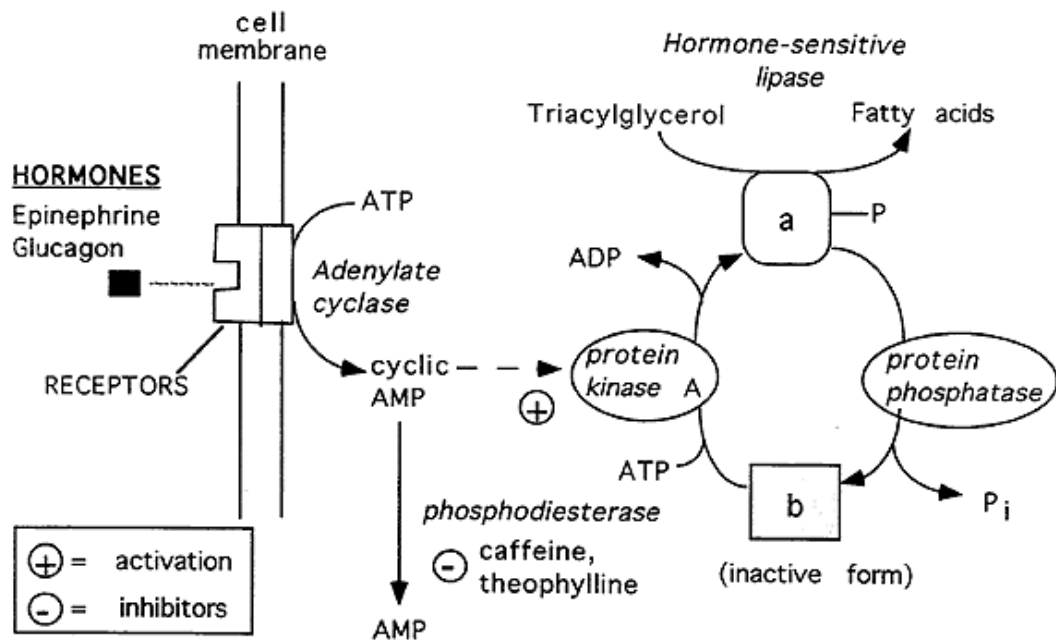
που οδηγεί στον υποθαλαμικό υπογοναδισμό και στην υπογονιμότητα, στον ήπιο υποθυρεοειδισμό και στην ήπια ανάπτυξη ανεπάρκειας ορμονών (Ozata et al., 1999).

### **3.3.3 Δευτερεύουσες επιδράσεις στο σωματικό βάρος από τη διακοπή της λιπόλυσης**

Το λιπολυτικό μονοπάτι για την απελευθέρωση των λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία από τα λιποκύτταρα είναι γνωστό. Μια fatty-acid – binding protein, που εκφράζεται ειδικά στα λιποκύτταρα (aP2), έχει προταθεί ως συνοδός λιπαρών οξέων κατά τη διάρκεια της λιπόλυσης. Τα ποντίκια με γενετικό knockout του aP2 γονιδίου έχουν μειώσει τα ποσοστά λιπόλυσης. Τα aP2-knockout ποντίκια είναι άπαχα με κανονική διαίτα και γίνονται παχύσαρκα με μια διαίτα υψηλή σε λίπος, αλλά δεν γίνονται διαβητικά και δεν παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη όταν είναι παχύσαρκα. Υπάρχει μια μερική αντιστάθμιση της δέσμευσης των λιπαρών οξέων από υπερέκφραση της keratinocyte lipid-binding protein (Coe, Simpson & Bernlohr, 1999). Είναι πιθανό ότι η αποτυχία ενός aP2-knockout ποντικίου να αναπτύξει αντίσταση στην ινσουλίνη με μια διαίτα υψηλή σε λίπος οφείλεται σε μια μεταβολή της σύνθεσης των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων (έμμεσα από μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων που οφείλονται στην ανεπάρκεια της aP2). Αν και υπάρχουν μικρές διαφορές μεταξύ των φυσιολογικών και των knockout ποντικίων στο ολικό πλάσμα ελεύθερων λιπαρών οξέων, όπως επίσης στη σύνθεση των λιπαρών οξέων, η β-αδρενεργική διέγερση *in vivo* προκαλεί σημαντικές αλλαγές στη σύνθεση των λιπαρών οξέων.

Ανεπάρκειες στα δυο λιπολυτικά ένζυμα, η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και η ορμονοευαίσθητη λιπάση (LIPE), προκαλούν υπερλιπιδαιμία και αυξημένη θνησιμότητα. Τα ποντίκια που δεν έχουν την (LIPE) (Osuga et al., 2000) είναι επιφανειακά φυσιολογικά, αν και τα αρσενικά είναι στείρα. Χωρίς τη LIPE, τα ποντίκια έχουν ένα φυσιολογικό ποσό WAT, παρόλο που το μέγεθος των λιποκυττάρων μεγεθύνονται στο διπλάσιο. Η BAT μάζα των ποντικίων που έχουν ανεπάρκεια στη LIPE αυξάνεται στο πενταπλάσιο. Οι άνθρωποι και τα ποντίκια χωρίς LPL υποφέρουν από πρόωρη θνησιμότητα εξαιτίας της υπερχυλομικροναϊμίας. Τα LPL-knockout ποντίκια φαίνεται να έχουν λιγότερες αποθήκες λιπώδους

ιστού. Εν τούτοις, πολλές περιπτώσεις ανθρώπων με μερική ή ολική LPL ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί, και κανένας σαφής συσχετισμός με την παχυσαρκία δεν έχει αναφερθεί.



**Σχήμα 3:** Σχηματική απεικόνιση της ρύθμισης της ορμονοευαίσθητης λιπάσης σε κατάσταση νηστείας.

### 3.4 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ

#### 3.4.1 Διαμεσολάβηση της δράσης της λεπτίνης από τη LEPR

Η LEPR είναι ένα μέλος του υποδοχέα της κυτοκίνης και έχει μια μόνο διαμεμβρανική περιοχή. Η LEPR σχηματίζει ένα ομοδιμερές, και κάθε μονομερές είναι ικανό να προσδένεται σε ένα μόριο λεπτίνης (Devos et al., 1997). Τα τρωκτικά που έχουν ελαττωματικά LEPR γονίδια επιδεικνύουν ένα σύνδρομο παχυσαρκίας-διαβήτη που είναι πανομοιότυπο με αυτό που προκαλείται από την ανεπάρκεια της λεπτίνης. Αυτό συμπεριλαμβάνει:

- Πρώιμη έναρξη παχυσαρκίας που συνδέεται με την υπερφαγία, τη μειωμένη θερμογένεση και την κατά προτίμηση απόθεση του λίπους.
- Νευροενδοκρινικές διαταραχές σε υποθαλαμικό επίπεδο
- Διαβήτη τύπου II που συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και με ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης.

Οι άνθρωποι με ανεπάρκεια της LEPR έχουν υπερφαγική παχυσαρκία και νευροενδοκρινικές διαταραχές παρόμοια με των τρωκτικών που έχουν ανεπάρκεια στη LEPR (αλλά χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη ή διαβήτη) (Clement et al., 1998). Παρόλο που η LEPR εκφράζεται σε πολλούς ιστούς με διαφορετικές επιδράσεις, το πεδίο δράσης της που είναι σχετικό με το ενεργειακό ισοζύγιο είναι ο υποθάλαμος.

Η LEPR εκφράζεται μέσα σε πολλούς νευρικούς κυτταρικούς τύπους οι οποίοι είναι σημαντικοί στη ρύθμιση της κατανάλωσης, και τα γονίδια νευροπεπτιδίων που εκφράζονται σε αυτούς τους νευρικούς τύπους διαμορφώνονται από τη λεπτίνη. Εντός του τοξοειδούς πυρήνα, οι NPY/AGRP νευρώνες (Wilson et al., 1999, Broberger, Johansen, Johanson, Schalling & Hokfelt, 1998) και ο POMC και οι cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) νευρώνες (Ahima et al., 1999, Elias et al., 1999) εκφράζουν τη LEPR. Οι μεταγραφικές δραστηριότητες αυτών των γονιδίων νευροπεπτιδίων φαίνεται να ρυθμίζονται κατά ένα μέρος από τη λεπτίνη. Τα ορεξιογόνα πεπτιδία NPY και AGRP συνεκφράζονται μέσα στους ίδιους νευρώνες, ενώ τα ανορεξιογόνα πεπτιδία POMC και CART συνεκφράζονται. Μέσα στον πλευρικό υποθάλαμο, οι MCH νευρώνες και οι νευρώνες ορεξίνης ρυθμίζονται από τη λεπτίνη (Elias et al., 1998). Παρόμοια, μέσα στον παρακοιλιακό πυρήνα, οι CRH νευρώνες και η ορμόνη απελευθέρωσης θυροτροπίνης (TRH) νευρώνες είναι ευαίσθητοι στη λεπτίνη. Φυσιολογικές καταστάσεις που συνδέονται με μειωμένες κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις λεπτίνης, όπως ο περιορισμός τροφής, συσχετίζονται με αυξημένη έκφραση των ορεξιογόνων πεπτιδίων (NPY, AGRP, ορεξίνη, και MCH) και μειωμένη έκφραση των ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων (POMC, CART και CRH). Μειωμένες συγκεντρώσεις λεπτίνης συνδέονται με μειωμένη TRH mRNA. Η διαχείριση της λεπτίνης κατά τη διάρκεια του



περιορισμού της τροφής εμποδίζει πολλές από αυτές τις αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου σε περίοδο νηστείας, υποδεικνύοντας ότι ο πρωταρχικός ρόλος της λεπτίνης μπορεί να είναι η ρύθμιση της φυσιολογικής απάντησης στη μειωμένη διαθεσιμότητα των θερμίδων και/ή στις μειωμένες αποθήκες τριγλυκεριδίων.

Η σχετική σταθερότητα του βάρους των ενηλίκων υποδεικνύει ότι το ενεργειακό ισοζύγιο ίσως να ελέγχεται από ένα κύκλο ανάδρασης, ο οποίος διατηρεί τη σταθερότητα των ολικών σωματικών ενεργειακών αποθηκών. Έχει προταθεί ότι τα σήματα που αντανακλούν τη θρεπτική κατάσταση εντοπίζονται από τον υποθάλαμο ο οποίος, με τη σειρά του, διαμορφώνει την ενεργειακή πρόσληψη και την ενεργειακή δαπάνη. Η ταυτοποίηση αυτών των σημάτων έχει αποδειχθεί δύσκολη και για πολλές δεκαετίες η ύπαρξή τους ήταν ευρέως αμφισβητούμενη.

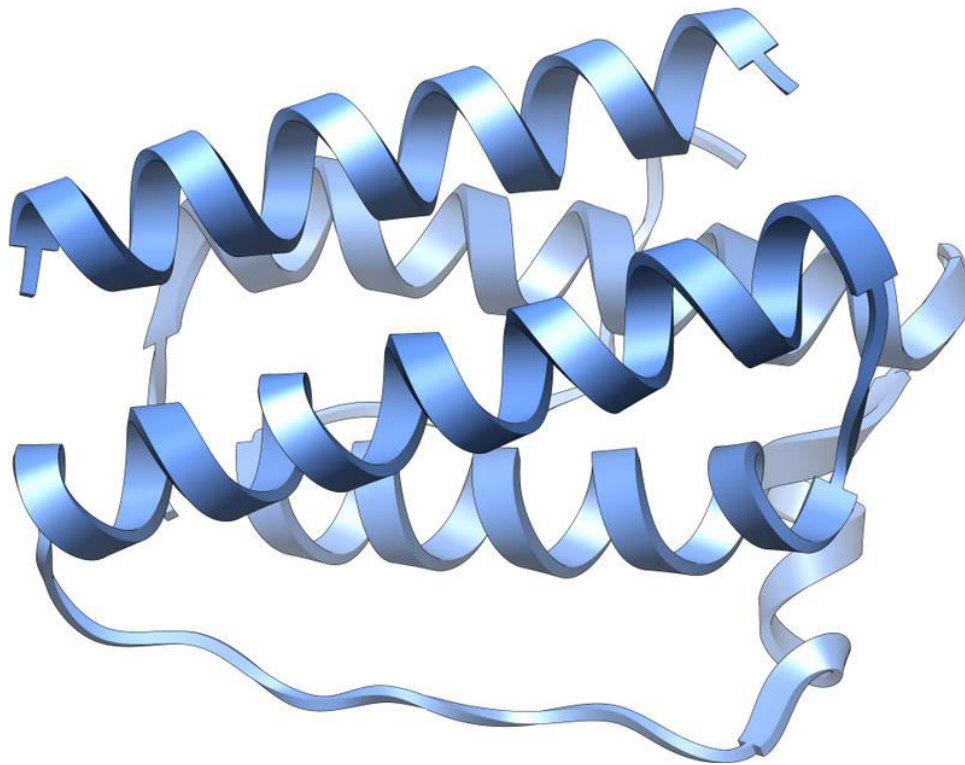
Υπολειπόμενες μεταλλάξεις σε γονίδια που οφείλονται για τη παχυσαρκία (ob) και το διαβήτη (db) στα ποντίκια οδηγούν σε ένα σύνδρομο που μοιάζει με την ανθρώπινη νοσηρή παχυσαρκία. Τα ob/ob ποντίκια και τα db/db ποντίκια έχουν πανομοιότυπους φαινότυπους. Το καθένα ζυγίζει τρεις φορές περισσότερο από ένα φυσιολογικό ποντίκι (ακόμα κι όταν έχει τραφεί με την ίδια διαίτα) και παρουσιάζει μια πενταπλάσια αύξηση του σωματικού λίπους. Δεδομένα από πειράματα προτείνουν ότι το γονίδιο που οφείλεται για την παχυσαρκία (ob) κωδικοποιείται, ή είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία ενός παράγοντα που ρυθμίζει το ενεργειακό ισοζύγιο, και ότι το γονίδιο που οφείλεται στη παχυσαρκία (db) κωδικοποιεί τον υποδοχέα αυτού του παράγοντα. Ωστόσο, αυτά τα συμπεράσματα δεν είναι αποδεκτά από πολλούς και η επιβεβαίωσή τους είχε σαν αποτέλεσμα την ταυτοποίηση των ob και db γονιδίων.

Η κλωνοποίηση και ο χαρακτηρισμός του ob γονιδίου δείχνει ότι κωδικοποιεί μια ορμόνη, την λεπτίνη, η οποία εκφράζεται στον λιπώδη ιστό και, σε χαμηλότερα επίπεδα, στο γαστρικό επιθήλιο και στο πλακούντα. Το ob γονίδιο απομονώνεται με κλωνοποίηση και βρέθηκε ότι κωδικοποιεί μια νέα, με 167-αμινοξέα πρωτεΐνη. Δεδομένα υπέδειξαν ότι η λεπτίνη μπορεί να είναι ένα προσαγωγό σήμα που ρυθμίζει το μέγεθος της μάζας του λιπώδη ιστού. Αν ισχύει κάτι τέτοιο, η λεπτίνη RNA θα πρέπει να εκφραστεί στα λιποκύτταρα, η λεπτίνη πρέπει να κυκλοφορεί στο πλάσμα του αίματος, τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα θα πρέπει να συσχετίζονται με τη μάζα του λιπώδους ιστού, και η ανασυνδιασμένη λεπτίνη πρέπει να μειώσει το λίπος του σώματος όταν εγχέεται σε ob/ob ποντίκια αλλά όχι σε db/db ποντίκια. (Zhang et al., 2000)

Φαίνεται να υπάρχει ένα βραχυπρόθεσμο και ένα μακροπρόθεσμο σύστημα για τον έλεγχο της διατροφικής συμπεριφοράς και του ενεργειακού ισοζυγίου. Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα, η θερμοκρασία του σώματος, τα αμινοξέα του πλάσματος, η χολοκυστοκινίνη (CCK) και άλλες ορμόνες μπορούν όλες να διαμορφώσουν τις διατροφικές συνήθειες και είναι συστατικά του βραχυπρόθεσμου συστήματος. Η λεπτίνη δεν αυξάνεται σημαντικά μετά από ένα γεύμα και δεν οδηγεί από μόνη της στον τερματισμό του γεύματος. Η λεπτίνη φαίνεται να λειτουργεί περισσότερο στο μακροπρόθεσμο σύστημα και επηρεάζει την ποσότητα της τροφής που καταναλώνεται που είναι σχετική με το ποσό της ενέργειας που δαπανάται. Τα ob/ob ποντίκια παρουσιάζουν πολλές ανωμαλίες που υπάρχουν στα πεινασμένα ζώα όπως η μειωμένη θερμοκρασία σώματος, η υπερφαγία, η μειωμένη ενεργειακή δαπάνη, η μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού και η υπογονιμότητα. Η αντικατάσταση της λεπτίνης διορθώνει όλες αυτές τις ανωμαλίες, υπονοώντας ότι τα ob ποντίκια υπάρχουν σε μια κατάσταση «αντιληπτής πείνας» και ότι η προκύπτουσα βιολογική απόκριση παρουσία τροφής οδηγεί στην παχυσαρκία. (Friedman, 2000)

Παίρνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα db ποντίκια και τα ποντίκια που έχουν βλάβες στον υποθάλαμο είναι ανθεκτικά στη λεπτίνη, τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι ο υποθάλαμος αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της δράσης της λεπτίνης. Αυτό το συμπέρασμα υποστηρίζεται περαιτέρω από την παρατήρηση ότι μια μόνο η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή ένεση λεπτίνης μειώνει την πρόσληψη τροφής, σε δόσεις που δεν παρουσιάζουν καμία επίδραση όταν μεταφέρονται περιφερειακά. Χρόνια ενδοεγκεφαλοκοιλιακή ένεση λεπτίνης 3ng ανά ώρα οδηγεί σε ολική μείωση των αποθηκών λίπους του σώματος, ενώ η περιφερειακή χορήγηση απαιτεί δόση  $>500\text{ng h}^{-1}$  για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Τα αποτελέσματα της λεπτίνης στον ενεργειακό μεταβολισμό είναι τα ίδια ανεξαρτήτως της διαδρομής που ακολουθείται για τη χορήγηση. (Friedman J.M., 2000)

Χαμηλές ενδοεγκεφαλοκοιλιακές δόσεις λεπτίνης οδηγούν σε παροδική μείωση της πρόσληψης τροφής η οποία εξακολουθεί να υφίσταται μόνο μέχρι η μάζα του λιπώδους ιστού να μειωθεί σημαντικά. Η εξασθένιση της απόκρισης της λεπτίνης μπορεί να εξηγηθεί από την παρουσία άλλων ανεξερεύνητων σημάτων, που απαντώνται στο σκελετικό μυ. Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν, επίσης, ότι τα αποτελέσματα της ανασυνδιασμένης λεπτίνης είναι ποιοτικά διαφορετικά.



**Σχήμα 4:** Σχηματική απεικόνιση λεπτίνης

#### **3.4.2. Η λεπτίνη και το νευρωνικό κύκλωμα της ρύθμισης του σωματικού βάρους.**

Οι υποδοχείς της λεπτίνης βρίσκονται σε πολλούς υποθαλαμικούς πυρήνες, συμπεριλαμβανομένου του τοξοειδή πυρήνα, του κοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου (VMH), του πλευρικού υποθαλαμικού πυρήνα (LH), του μεσοραχιαίου υποθαλαμικού πυρήνα (DMH) και του

παρακοιλιακού πυρήνα (PVN). Ο LH και ο VMH διαμορφώνουν τη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού και συμπαθητικού νευρικού συστήματος αντίστοιχα. Ο DMH ,επίσης, έχει εισόδους στο παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και εμπλέκεται στην ενσωμάτωση πληροφοριών μεταξύ του VMH, του LH και του PVN. Ο PVN ελέγχει την έκκριση των πεπτιδίων τόσο στην οπίσθια όσο και στην πρόσθια υπόφυση. Αυτοί οι υποθαλαμικοί πυρήνες εκφράζουν ένα ή περισσότερα νευροπεπτίδια και νευροδιαβιβαστές οι οποίοι ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος (Friedman J.M.,2001). Γενετικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και ένας ή περισσότεροι υποδοχείς του δρουν σε απάντηση της απουσίας της λεπτίνης, ενώ η melanocyte-stimulating ορμόνη (MSH), ο υποδοχέας της, ο μελανοκορτίνη-4 υποδοχέας, και πιθανόν ο agouti-related transcript (AGRP, ο οποίος είναι άλλος ένας υποδοχέας της μελανοκορτίνης-4), απαιτούνται για την απάντηση στην αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης στο πλάσμα.

Ένα σύνολο νευρώνων εκφράζει την προοπιομελανοκορτίνη (POMC). Η λεπτίνη διαμορφώνει την έκφραση του γονιδίου του POMC ( η POMC είναι ο πρόδρομος της MSH). Αγωνιστές του α-MSH και του MSH μειώνουν την πρόσληψη τροφής και η προεπεξεργασία των ζώων με ένα α-MSH αγωνιστή μεγαλώνει την ανορεκτική επίδραση της λεπτίνης που εγχέεται. Η agouti-related transcript (ART), ένας ενδογενής ανταγωνιστής της μελανοκορτίνης signaling, εμπλέκεται επίσης στη ρύθμιση του βάρους, αφού τα διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν την ART είναι σημαντικά παχύσαρκα. Τα επίπεδα του mRNA που κωδικοποιούν αυτό το υποθαλαμικό πεπτίδιο είναι 8 φορές παραπάνω αυξημένα στα ob/ob ποντίκια. (Ollmann et al., 2003)

Άλλοι νευροδιαβιβαστές και νευροπεπτίδια λειτουργούν σε αυτό το ομοιοστατικό σύστημα. Η λεπτίνη μπορεί να διεγείρει τη δράση των ανορεξογόνων παραγόντων και ανταγωνίζεται τις ορεξογόνες επιδράσεις άλλων παραγόντων. Η χολοκυστοκινίνη (CCK) ενισχύει την ανορεκτική δράση της λεπτίνης. Επιπροσθέτως, η CCK-8 μειώνει τις αποθήκες της λεπτίνης στο στομάχι. Το CART (cocaine – and amphetamine-regulated transcript), ένα υποθαλαμικό πεπτίδιο, μειώνει την πρόσληψη τροφής. Η μπομπεσίνη μειώνει την πρόσληψη τροφής και κάποιες μεταλλάξεις του υποδοχέα της μπομπεσίνης-3 οδηγούν σε μέτρια παχυσαρκία. Η ινσουλίνη δρα στον υποθάλαμο και μειώνει την πρόσληψη τροφής. Τα επίπεδα της melanin-concentrating hormone (MCH), η οποία είναι ένα νευροπεπτίδιο που εκφράζεται στον πλευρικό υποθάλαμο, είναι αυξημένα στα ob/ob ποντίκια και ενέσεις αυτού του νευροπεπτιδίου αυξάνουν την πρόσληψη τροφής στα ποντίκια. Η ορεξίνη-α και ορεξίνη-β

επίσης εκφραζονται στον πλευρικό υποθάλαμο και αυξάνουν την πρόσληψη τροφής. Η λεπτίνη είναι υπεύθυνη για τα αυξημένα επίπεδα της corticotropin-releasing hormone (CRH) στον παρακοιλιακό πυρήνα (PVN) και διεγείρει την απελευθέρωση της CRH από τον παρακοιλιακό πυρήνα. Παράδοση της CRH στον παρακοιλιακό πυρήνα οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και αυξημένη ενεργειακή δαπάνη σε αδύνατα και παχύσαρκα ποντίκια. Επεξεργασία με anti-CRH αντισώματα μειώνει την ανορεκτική δράση μιας και μόνο ενδοεγκεφαλοκοιλιακής δόσης λεπτίνης.

Υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών έχουν παρατηρηθεί στα περισσότερα στελέχη των γενετικά παχύσαρκων ποντικών και γλυκοκορτικοειδή ανταγωνιστές αυξάνουν την παχυσαρκία στα ob/ob, db/db και άλλα παχύσαρκα ποντίκια. Χαμηλή δόση γλυκοκορτικοειδών επαναφέρει τον φαινότυπο της παχυσαρκίας, αποδεικνύοντας ότι τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Είναι άγνωστο αν η απαίτηση για γλυκοκορτικοειδή για την ανάπτυξη του ob/ob φαινότυπου εξαρτάται από την καταστολή της CRH από άλλες γνωστές δράσεις των γλυκοκορτικοειδών, είτε αν εμπλέκεται κάποιος άλλος μηχανισμός. (Friedman J.M., 2000)

Συνοψίζοντας, οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης ανιχνεύονται σε ομάδες νευρώνων στον υποθάλαμο. Κατά τη διάρκεια της πείνας, τα επίπεδα της λεπτίνης πέφτουν, κι έτσι ενεργοποιείται μια συμπεριφορική, ορμονική και μεταβολική απάντηση η οποία προσαρμόζεται όταν η τροφή δεν είναι διαθέσιμη. Η απόκτηση βάρους αυξάνει τη συγκέντρωση της λεπτίνης στο πλάσμα και καταλήγει σε μια διαφορετική απάντηση, που οδηγεί σε κατάσταση αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου. Δεν είναι ακόμα γνωστό αν οι ίδιοι ( ή διαφορετικοί) νευρώνες απαντώνται σε μειωμένες ή αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης.

### **3.4.3 Ρύθμιση του συστήματος της μελανοκορτίνης.**

Ο POM/CART νευρώνας παράγει την α-μελανοτροπίνη (α-melanocyte-stimulating hormone) (α-MSH) από τη διεργασία της προ-ορμόνης

POMC. Η μεταγραφή της POMC και η έκκριση των πεπτιδίων της [ $\gamma$ -MSH,  $\alpha$ -MSH, αδενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH) και  $\beta$ -ενδορφίνη] είναι ευαίσθητα στη διατροφική κατάσταση, και μειώνονται κάτω από καταστάσεις αρνητικού θερμιδικού ισοζυγίου (Elias et al., 1999, Korner, Chua, Williams, Leibel & Wardlaw, 1999). Η αδρανοποίηση του γονιδίου του POMC στα ποντίκια και στους ανθρώπους (με αυθόρμητες μεταλλάξεις, Krude et al., 1998) οδηγεί σε ένα παχύσαρκο φαινότυπο που συνδέεται με ανεπάρκεια των επινεφριδίων και με αλλοιωμένη χρώση. Κατά την απουσία της MSH, η σύνθεση της μελανίνης διοχετεύεται για να παράγει φαιομελανίνη, μια κίτρινη σε κόκκινη χρωστική. Η ανορεκτική δράση της  $\alpha$ -MSH παράγεται κατά τη δέσμευση και διέγερση της MC4R, ένας τυπικός G-protein-coupled receptor (Cone et al., 1996). Η απώλεια της MC4R στα ποντίκια αναπτύσσει παχυσαρκία, όπως επίσης και αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία (Huszar et al., 1997). Εντούτοις, η επινεφριδιακή στεροειδής έκκριση στα ποντίκια που έχουν έλλειψη της MC4R είναι αμετάβλητη εξαιτίας της παρουσίας άλλων μελανοκορτινικών υποδοχέων στα μελανοκύτταρα (MC1R, MSH υποδοχέας) και στα κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων (MC2R, ACTH υποδοχέας). Εξαιτίας της κυρίαρχης εντόπισής τους στον τοξοειδή πυρήνα, οι POMC/CART νευρώνες είναι πιθανοί υποψήφιοι για τους νευρώνες κορεσμού.

Δυο ενδογενείς ανταγωνιστές της  $\alpha$ -MSH έχουν προσδιοριστεί ως σχετικές πρωτεΐνες: agouti-signaling protein (ASP) και AGRP/agouti-related transcript (ART) (Ollmann et al., 1997, Shutter et al., 1997). Μεταλλάξεις της agouti παράγουν υπερφαγία, παχυσαρκία, μέτρια αντίσταση στην ινσουλίνη και ένα κίτρινο χρώμα του οποίου η ένταση είναι ανάλογη με το βαθμό της έκφρασης της ASP (Miltenberger, Mynatt, Wilkinson & Woychik, 1997). Μεταβολές στη θερμοκρασία του σώματος και στη θερμογένεση δεν συνεισφέρουν σημαντικά στον παχύσαρκο φαινότυπο στα κίτρινα ποντίκια με αυτή τη μετάλλαξη. Επιπλέον, η παχυσαρκία που παράγεται από την υπερέκφραση του agouti είναι αργή στην έναρξή της και συνοδεύεται από αυξημένη ηπατική ανάπτυξη, σε αντίθεση με την παχυσαρκία που δημιουργείται από την ανεπάρκεια της λεπτίνης και της LEPR. Αυτό επίσης ισχύει και για τα παιδιά που έχουν ανεπάρκεια στην MC4R: είναι παχύσαρκα και ψηλά, έχουν προχωρημένη ηλικία οστών και με αυξημένη οστική πυκνότητα (Ho & MacKenzie, 1999, Yeo et al., 1998).

Έτσι η παχυσαρκία που παράγεται από την αναστολή της MC4R φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα της υπερφαγίας. Το AGRP είναι ένα νευροπεπτίδιο που συνεντοπίζεται με NPY μέσα στα νευρικά σωματικά κύτταρα στον τοξοειδή πυρήνα (Broberger et al., 1998). Το AGRP είναι

ένας ανταγωνιστής του MSH και η υπερέκφρασή του παράγει υπερφαγία και παχυσαρκία.

#### **3.4.4 Χρήση των γενετικών μοντέλων τρωκτικών για να μελετηθεί η λειτουργία των υποδοχέων της μελανοκορτίνης στη ρύθμιση του σωματικού βάρους.**

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990, μια σειρά από φαρμακολογικά και γενετικά πειράματα απέδειξαν ότι οι μελανοκορτίνες ρυθμίζουν το σωματικό βάρος με επιπτώσεις στην πρόσληψη τροφής και στην κατανάλωση ενέργειας (Cowley et al., 2003). Τα αρχικά δεδομένα που προτείνουν ένα ρόλο των μελανοκορτινών στη ρύθμιση του σωματικού βάρους προήλθαν από την ανάλυση των παχύσαρκων agouti ποντικών. Η agouti πρωτεΐνη (που είναι επίσης γνωστή ως agouti signaling protein (ASP) στους ανθρώπους) είναι ένα πεπτιδίο 131-αμινοξέων και η οποία είναι ένας ανταγωνιστής του MC1 υποδοχέα μελανοκορτίνης. Στα θηλαστικά, το agouti εκφράζεται κυρίως στο δέρμα όπου δρα με έναν παρακρινή τρόπο. Ωστόσο, ορισμένα agouti ποντίκια, τα οποία περιέχουν μεταλλάξεις που οδηγούν σε έκτοπη έκφραση της agouti στον εγκέφαλο, αναπτύσσουν παχυσαρκία, προφανώς από τον ανταγωνισμό του υποδοχέα μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> και ενδεχομένως του υποδοχέα μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub>. (Chen et al., 2000) Προτείνεται από μελέτες, επομένως, ότι ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> και, ενδεχομένως, ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> να είναι πιθανοί υποψήφιοι για τον ανταγωνισμό από την agouti σε αυτούς τους ποντικούς. (Klebig et al., 2000)

Μετά την ανακάλυψη του γονιδίου agouti, ένα ομόλογο γονίδιο αναγνωρίστηκε με αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων το οποίο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται agouti-related πρωτεΐνη (AGRP). Η AGRP εκφράζεται στα επινεφρίδια, στον υποθαλαμικό πυρήνα και στον υποθάλαμο (Bicknell et al., 2001). Η AGRP είναι ένας ενδογενής ανταγωνιστής του υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> και πιθανώς ένας αντίστροφος αγωνιστής στους υποδοχείς μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub>. (Nijenhuis et al., 2003)

Ενδοεγκεφαλοκοιλιακές ενέσεις AGRP σε τρωκτικά αύξησαν την πρόσληψη τροφής για ένα εκπληκτικά μεγάλο χρονικό διάστημα. Όπως είχε προβλεφθεί από την AGRP φαρμακολογία, τα διαγονιδιακά ποντίκια που υπερεκφράζουν την AGRP είναι παχύσαρκα. Πρόσθετη επιβεβαίωση για τη σημασία των μελανοκορτινών στη διαμόρφωση του σωματικού

βάρους ήρθε με την κατασκευή των POMC knock-out ποντικών, των οποίων η παχυσαρκία μπορεί να αντιστραφεί με κατεργασία ενός μεταβολικά σταθερού παράγωγου του  $\alpha$ -MSH (Lu et al., 2001, Hagan et al., 2000). Τέλος, με βάση την επιλογή του χρώματος του τριχώματος, αρκετά γονίδια έχουν εντοπιστεί τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργία της *agouti* πρωτεΐνης.

Η επιβεβαίωση του ρόλου του υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> στην παχυσαρκία προήλθε από την ανάλυση των Mc4r knock-out ποντίκια. Δεν ήταν μόνο τα Mc4r -/- ποντίκια εξαιρετικά παχύσαρκα, αλλά και τα ετερόζυγα Mc4r +/- ποντίκια εμφάνισαν μια πιο ήπια παχυσαρκία, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο υποδοχέας MC<sub>4</sub> της μελανοκορτίνης είναι σημαντικός για τη διατήρηση του φυσιολογικού σωματικού βάρους (Mac Neil et al., 2004). Τα Mc4r -/- ποντίκια ήταν υπερφαγικά, και εμφάνισαν μειωμένη κατανάλωση οξυγόνου. Δεν είναι έκπληξη, εξαιτίας της σοβαρής παχυσαρκίας τους, τα Mc4r -/- ποντίκια ανέπτυξαν υπερινσουλιναίμια και υπερλεπτιναίμια, οι οποίες είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου, ή μια πιθανή συνέπεια της παχυσαρκίας. Τα Mc4r -/- ποντίκια δεν είναι πλέον ευαίσθητα στην αύξηση του μεταβολικού ρυθμού που προκαλείται από τη θεραπεία από τους ισχυρούς μη-εκλεκτικούς υποδοχείς αγωνιστές της μελανοκορτίνης MC<sub>1</sub>, MC<sub>3</sub>, MC<sub>4</sub> και MC<sub>5</sub>, MTII (Butler et al., 2001). Τα Mc4r -/- ποντίκια επίσης έχουν μια μειωμένη απόκριση προς τις δράσεις του MTII, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι περισσότερες από τις δράσεις μελανοκορτινών οι οποίες ρυθμίζουν το σωματικό βάρος διαμεσολαβούνται από τους υποδοχείς της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub>. Είναι ενδιαφέρον ότι, τόσο τα Mc4r και τα POMC knock-out ποντίκια παρουσιάζουν σημαντικές αυξήσεις στο μήκος του σώματός τους.

Ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο ο οποίος βρίσκεται σε μεγαλύτερη ποσότητα από τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub>, καθώς και μια ανάλυση των Mc3r -/- ποντικών υποδηλώνει ότι ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> παίζει συμπληρωματικό ρόλο στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> στη διαμεσολάβηση των επιδράσεων της μελανοκορτίνης στο σωματικό βάρος. Τα νεαρά Mc3r -/- ποντίκια δεν είναι υπερφαγικά ή ιδιαίτερος υπέρβαρα, αλλά έχουν αυξημένο βάρος. Μια ικανοποιητική εξήγηση για αυτό το φαινόμενο δεν έχει βρεθεί ακόμα, αν και δεν φαίνεται ότι η μεταβαλλόμενη λειτουργία του θυρεοειδούς ή άλλες ενδοκρινικές ανωμαλίες παρέχουν κάποια εξήγηση για τα Mc3r -/- ποντίκια (Chen et al., 2000). Εν κατακλείδι, φαίνεται ότι ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας, ενώ ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> ρυθμίζει την αποδοτικότητα των



τροφών και τον διαχωρισμό των θρεπτικών συστατικών σε λίπος. Σε μελέτες που έγιναν περιγράφηκε ο ρόλος του υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> και του υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> στην ρύθμιση της καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-θυρεοειδούς άξονα (Kim et al., 2004). Επιπλέον, οι κεντρικοί υποδοχείς της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> και MC<sub>4</sub> μελανοκορτίνης μπορούν να ρυθμίσουν τη δράση της ινσουλίνης.

Σε μη-παχύσαρκους αρουραίους, για 7 ημέρες τους χορηγήθηκε α-MSH σε ενέσιμη μορφή με αποτέλεσμα να ενισχυθεί η δράση της ινσουλίνης στην πρόσληψη της γλυκόζης και να μειωθεί το ενδοκοιλιακό λίπος, ενώ ο ανταγωνιστής υποδοχέας της μελανοκορτίνης MC<sub>3</sub> / MC<sub>4</sub> είχε το αντίθετο αποτέλεσμα. Αυτά τα δεδομένα είναι συνδεδεμένα με ένα μοντέλο στο οποίο οι κεντρικοί υποδοχείς της μελανοκορτίνης ρυθμίζουν την πρόσληψη και την κατανάλωση ενέργειας και αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Αν και οι υποδοχείς της μελανοκορτίνης MC<sub>1</sub> και MC<sub>5</sub> εκφράζονται σε χαμηλά επίπεδα στον εγκέφαλο, δεν υπάρχει καμία απόδειξη ότι αυτοί οι υποδοχείς παίζουν κανένα ρόλο στη διαμεσολάβηση των επιπτώσεων των μελανοκορτινών για την ενεργειακή ομοιόσταση (Obici et al., 2002). Πράγματι, τα κίτρινα μεταλλαγμένα agouti ποντίκια παρουσιάζουν έλλειψη του υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>1</sub> και έχουν ένα διαφορετικό χρώμα τριχώματος, αλλά κανένα δεν παρουσίασε κάποια μεταβολή στο σωματικό του βάρος. Ομοίως, τα Mc5r -/- ποντίκια έχουν μεταβάλει την παραγωγή λιπιδίων στους διάφορους εξωκρινείς ιστούς με αποτέλεσμα να οδηγούνται σε ανωμαλίες στη διατήρηση της θερμορύθμισης όταν είναι υγρά, αλλά δεν σημειώθηκαν αξιοσημείωτες επιπτώσεις στο σωματικό βάρος.

#### **3.4.5 Γενετική του ανθρώπου και οι υποδοχείς της μελανοκορτίνης**

Μια ποικιλία από μοντέλα παχύσαρκων τρωκτικών δείχνουν ότι οι μελανοκορτίνες μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του

σωματικού βάρους σε ανθρώπους. Έτσι, αυτό σημαίνει ότι οι αγωνιστές της δράσης της μελανοκορτινής θα μπορούσε να παρέχει μία αποτελεσματική θεραπεία κατά της παχυσαρκίας. Πράγματι, τα γενετικά δεδομένα παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία για την αντίληψη ότι η οδός του υποδοχέα του POMC/ μελανοκορτινής MC<sub>4</sub> είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής του σωματικού βάρους.

Μια μελέτη από 87 πρώιμα παχύσαρκα παιδιά από την Ιταλία απέδειξε ότι 3 παιδιά είχαν μεταλλάξεις σε ένα από τα POMC αλληλόμορφα γονίδια, υποδηλώνοντας ότι οι ατέλειες στο POMC μπορεί να συμβάλλουν στην παχυσαρκία (Del Giudice, 2003). Σε αντίθεση, μία μελέτη από 264 συγγενικά-ζεύγη από τη Γαλλία, 379 παχύσαρκοι ασθενείς και 370 μη παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και τις μεταλλάξεις του POMC (Delplanque, 2002). Επιπλέον, η ανάλυση της POMC για την παχυσαρκία σε 212 ασθενείς απέτυχε στο να βρεθούν ετερόζυγες μεταλλάξεις οι οποίες αποτελούν μια σημαντική αιτία της πρώιμης εμφάνισης της παχυσαρκίας. Ωστόσο, τα πεπτίδια που προέρχονται από το POMC εμπλέκονται στη ρύθμιση του ανθρώπινου σωματικού βάρους αφού έχουν ταυτοποιηθεί δύο σοβαρά παχύσαρκοι ασθενείς οι οποίοι είναι ομόζυγοι στην αδρανοποίηση του POMC (Echwald et al, 2000). Όπως ήταν αναμενόμενο, ο φαινότυπος αυτών των ασθενών περιλαμβάνει την ανεπάρκεια της ACTH (χωρίς τον ορό ACTH για να ενεργοποιηθεί ο υποδοχέας της μελανοκορτινής MC<sub>2</sub>), κόκκινα μαλλιά (δεν υπάρχει η α-MSH για την παραγωγή ευμελανίνης η οποία είναι υπεύθυνη για την εξάλειψη των σκούρων μαλλιών μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα της μελανοκορτινής MC<sub>1</sub>) και παχυσαρκία (έλλειψη της α-MSH) (Farooqi et al., 2000).

Πολλοί μελετητές βρήκαν ότι πάνω από το 4% των σοβαρά παχύσαρκων ανθρώπων παρουσιάζουν το ελαττωματικό MC<sub>4</sub>R γονίδιο. Σε μια μελέτη με 190 παχύσαρκους ασθενείς οι ερευνητές περιέγραψαν τρεις παραλλαγές στα αλληλόμορφα. Μια από τις νέες παραλλαγές αλληλομόρφων ήταν λειτουργικά ανεπαρκή όταν εκφράστηκε στα κύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η βλάβη του θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη για την ύπαρξη σοβαρής παχυσαρκίας (ΔΜΣ> 57) που παρατηρούνται σε αυτόν τον ασθενή ( Vaisse et al., 2003). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μετάλλαξη του υποδοχέα της μελανοκορτινής MC<sub>4</sub> σε ανθρώπους μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία. Η σαφέστερη απόδειξη που υποδεικνύει ότι ο υποδοχέας της μελανοκορτινής MC<sub>4</sub> παίζει σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία ήταν ότι χρησιμοποιούνται οικογένειες στις οποίες οι μεταλλάξεις του MC<sub>4</sub>R οδηγούν σε κυρίαρχα κληρονομούμενη παχυσαρκία (Sina et al., 2000).

Άλλοι ερευνητές πρότειναν ότι η μετάλλαξη του MC4R οδηγεί σε παχυσαρκία αφού παρατήρησε ότι σε 19 μέλη της οικογένειας, τα 4 άτομα που ήταν ετερόζυγα στις μεταλλάξεις του MC4R ήταν παχύσαρκα. Ωστόσο, μια ομάδα ερευνητών σε μια άλλη μελέτη δεν βρήκαν κανένα αποδεικτικό στοιχείο για μετάλλαξη σε μια ανάλυση με ασθενείς οι οποίοι είχαν υποστεί εξάλειψη του MC4R. Αυτή η ομάδα σημείωσε ότι 10 άτομα που είχαν έλλειψη του MC4R δεν κατένεμαν διαφορετικά το σωματικό τους βάρος σε σχέση με 17 άτομα που είχαν παρόμοιες ελλείψεις στο χρωμόσωμα 18 οι οποίες τελικά δεν είχαν επεκταθεί στο MC4R (Hani et al., 2001). Μια μελέτη στην Ιαπωνία (N = 50) απέτυχε να βρει οποιαδήποτε συσχέτιση με τις μεταλλάξεις του υποδοχέα της μελανοκορτίνης MC<sub>4</sub> και την παχυσαρκία. (Oshiro et al., 2000)

Σε άλλες εκθέσεις, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και των γονιδίων που κωδικοποιούν τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της MC, της AGRP ή της ASIP. Επιπλέον, η μελέτη 124 εξαιρετικά παχύσαρκων ( $\Delta\text{M}\Sigma > 40$ ) γυναικών και 85 γυναικών με φυσιολογικό βάρος, απέτυχε να βρει οποιαδήποτε MC3R αλληλόμορφα που σχετίζονται με την παχυσαρκία, ούτε βρέθηκε κάποια σύνδεση που μεταξύ του MC3R και του διαβητικού φαινότυπου σε δύο γαλλικές οικογένειες (Dubern et al., 2001). Υπάρχει μία έκθεση που συνδέει τις μεταλλάξεις του MC5R με την παχυσαρκία, αλλά δεν υπάρχουν αναφορές για τις MC1R, MC2r, MC3R, ASP ή AGRP μεταλλάξεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

#### **3.4.6 Υποθαλαμικό NPY και οι υποδοχείς του**

Ενδοεγκεφαλικές ενέσεις NPY διεγείρουν έντονα την κατανάλωση τροφής σε πολλά είδη. Χρόνια θεραπεία προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους και σχετική έλλειψη ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Broberger et al., 1998). Οι συγκεντρώσεις του NPY mRNA διεγείρονται κατά την διάρκεια συνθηκών αρνητικού θερμιδικού ισοζυγίου όπως η νηστεία και ο διαβήτης (Kowalski et al., 1999). Το NPY είναι ένας μεσολαβητής των δραστηριοτήτων της λεπτίνης στον υποθάλαμο. Τα τρωκτικά με ανεπάρκεια στην λεπτίνη και στην LEPR έχουν αυξησει το υποθαλαμικό NPY, ενώ ανεπάρκεια στο NPY κάνει τα ποντίκια που έχουν ανεπάρκεια στη λεπτίνη λιγότερο παχύσαρκα. Τα Y1-receptor-knockout ζώα γίνονται ελαφρώς παχύσαρκα και υπερινσουλιναίμικα (Kanatani et al., 2000, Kushi et al., 1998).

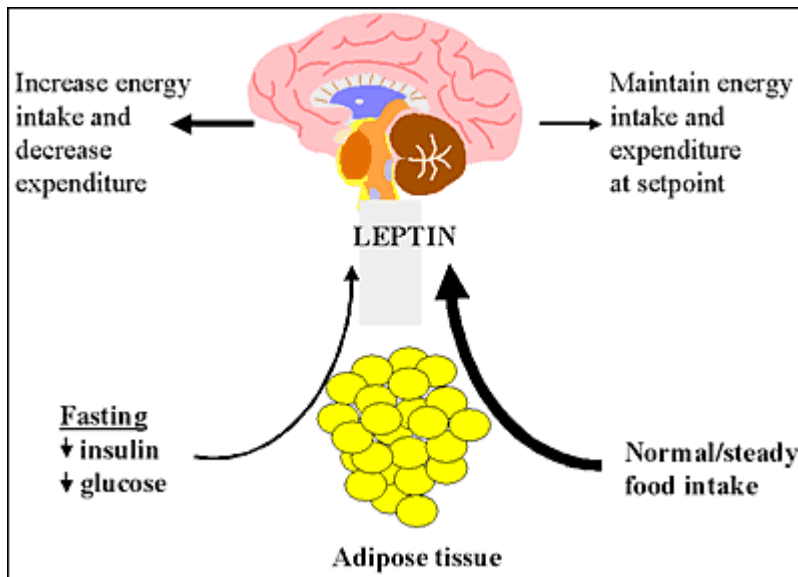
Οι μακροχρόνιες δίαιτες που η περιεκτικότητά τους είναι υψηλή σε πρωτεΐνη μειώνουν την αύξηση του σωματικού βάρους ενισχύουν τη σύνθεση και την έκκριση του πεπτιδίου YY (PYY) σε ποντίκια. Τα ποντίκια χωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες, η κάθε μία με ελεύθερη πρόσβαση σε μία από τις δίαιτες για 16 εβδομάδες. Σε συνδυασμό είτε με υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος ή χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, η αυξημένη διατροφική πρωτεΐνη οδήγησε σε σημαντικά μικρότερη αύξηση του σωματικού βάρους, λιγότερο λευκό λιπώδη ιστό και χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ισοθερμιδικές δίαιτες οι οποίες έχουν κανονική περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη. Αντιθέτως, ενώ η δραστική γκρελίνη πλάσματος και το mRNA της γκρελίνης στο στομάχι ήταν χαμηλότερα σε κατάσταση κορεσμού σε όλες τις ομάδες, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των διαιτών υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη και των διαιτών φυσιολογικής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη.

Στον τοξοειδή υποθαλαμικό πυρήνα, το ορεξιγόνο νευροπεπτίδιο Y το NPY, το AGRP και οι ανορεξιγόνοι νευρώνες προοπιομελανοκορτίνης (POMC) ανταποκρίνονται στις εντερικές ορμόνες και στην παχυσαρκία (Barsh και Schwartz, 2002). Ως εκ τούτου, καθορίζονται οι επιδράσεις των διαφορετικών διαιτών στην υποθαλαμική έκφραση του NPY, του AGRP και του POMC. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη οδήγησαν σε αυξημένη μείωση του υποθαλαμικού NPY και AGRP mRNA από τη μετάβαση από την κατάσταση νηστείας στην κατάσταση κορεσμού. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα του υποθαλαμικού POMC mRNA μεταξύ των 4 διαιτών, αν και ενδεδειγμένες αλλαγές ήταν εμφανείς από την μετάβαση από την κατάσταση νηστείας στην κατάσταση σίτισης (Filler, 2004). Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υψηλής πρωτεΐνης δίαιτες μειώνουν την παχυσαρκία, δημιουργούν αυξημένη σύνθεση και έκκριση του PYY, και προκαλούν μεγαλύτερη

μείωση της υποθαλαμικής έκφρασης του NPY και του AGRP mRNA. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η PYY θα μπορούσε να μεσολαβήσει τόσο στις επιδράσεις κορεσμού της πρωτεΐνης και στην συσχετιζόμενη μείωση της μακροχρόνιας παχυσαρκίας (Acuna-Goycolea and van den Pol., 2005)

### **3.4.7 Οι MCH νευρώνες του πλευρικού υποθαλάμου**

Το MCH έχει αναγνωρισθεί ως ένα πιθανό νευροπεπτίδιο που ρυθμίζει την κατανάλωση τροφής εξαιτίας της αυξημένης του έκφρασης όπως βρέθηκε στον υποθάλαμο των ποντικών που έχουν ανεπάρκεια στη λεπτίνη (Kanatani et al., 2000, Kushi et al., 1998). Αρχικά προσδιορίζεται από τις δραστηριότητες του στα μελανινοσφαίρια των μελανοκυττάρων των αμφίβιων, οι ορεξιογόνες ιδιότητες του MCH επιβεβαιώθηκαν από την ένεση που έγινε στα τρωκτικά (Kanatani et al., 2000, Kushi et al., 1998). Τα ποντίκια που είχαν έλλειμμα στη MCH παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος και υποφαγία, που οδηγεί σε μειωμένη μάζα λιπώδους ιστού. Δεν υπάρχει καμία μεταβολή στη θερμοκρασία του σώματος σε αυτά τα ζώα, υποδεικνύοντας ότι η θερμογένεση είναι ελάχιστα επηρεασμένη. Ο υποδοχέας του MCH, ο somatostatic like receptor 1 (SLC-1), είναι ένα μέλος της οικογένειας των G-protein-coupled receptors (Chambers et al., 1999, Lembo et al., 1999). Η ευρεία διανομή του mRNA και της πρωτεΐνης για το SLC-1 παρέχει υποστήριξη για τις επιδράσεις του MCH στην κατανάλωση, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη μάθηση και στη διαχείριση του στρες.



**Σχήμα 5:** Η λεπτίνη και η δράση της

### **3.5 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ**

Η απόδειξη ότι η λεπτίνη επιδρά στη μείωση του βάρους θέτει το ερώτημα για το πώς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ρυθμίζει το περιφερικό μεταβολισμό σε σχέση με τις διαφορές των συγκεντρώσεων της λεπτίνης. Η αύξηση της λεπτίνης οδηγεί στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και στη μείωση της μάζας του λιπώδους ιστού, ενώ έλλειψη της λεπτίνης, που έχει βρεθεί στα ob/ob ποντίκια ή στα ποντίκια που έχουν λάβει κάποιον ανταγωνιστή της λεπτίνης, είναι συνδεδεμένη με αύξηση της εναπόθεσης του λίπους. Είναι ασαφές αν οι μεταβολικές διαταραχές των ob ποντικών είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης τροφής.

Επίσης, ο μηχανισμός, με τον οποίο η κεντρική διαχείριση της λεπτίνης οδηγεί στη λιπόλυση και στη μείωση της μάζας του λιπώδους ιστού, είναι άγνωστος. Η μεταβολική απάντηση στη λεπτίνη είναι διαφορετική από την απάντηση στη μειωμένη πρόσληψη τροφής. Ενώ ο περιορισμός της τροφής οδηγεί σε απώλεια τόσο της άλιπης μάζας σώματος όσο και της μάζας του λιπώδους ιστού, η απώλεια βάρους που προκαλείται από τη λεπτίνη είναι ειδική για τη μάζα του λιπώδους ιστού. Η λεπτίνη επίσης, εμποδίζει τη μειωμένη ενεργειακή δαπάνη να συνδεθεί με τη μειωμένη πρόσληψη τροφής.

Επιπροσθέτως, η λεπτίνη παρουσιάζει νέες επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Τα ob/ob ποντίκια είναι διαβητικά και η σοβαρότητα του διαβήτη εξαρτάται από το υπόβαθρο που έχει η μετάλλαξη. Η λεπτίνη διορθώνει την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναίμία που έχει βρεθεί στα ob/ob ποντίκια που σε δόσεις οι οποίες δεν μειώνουν το σωματικό βάρος. Θεραπεία των αδύνατων ζώων με λεπτίνη οδηγεί σε μια μείωση των επιπέδων της γλυκόζης, χωρίς να υπάρξει διαφοροποίηση του επιπέδου της ινσουλίνης. Αυτές οι επιδράσεις έχουν βρεθεί, επίσης, μετά από οξεία ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση λεπτίνης, η οποία οδηγεί σε μια σημαντική αύξηση του μεταβολισμού της γλυκόζης χωρίς να αλλάξει τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα (Verploegen S. et al., 2002). Παλιότερα δεδομένα έχουν δείξει ότι το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση της ινσουλίνης και στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Αν η λεπτίνη αυξήσει την πρόσληψη της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς των ανθρώπων ανεξαρτήτως της απώλειας βάρους, θα ήταν ωφέλιμο για κάποιους ασθενείς που υποφέρουν από μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. (Flier J.S., 1998)

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα ρυθμίζει το μεταβολισμό του λίπους και της γλυκόζης σε απάντηση της λεπτίνης είναι άγνωστοι. Μετρήσεις της δραστηριότητας των νεύρων υποδεικνύουν ότι έγχυση λεπτίνης αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού στο καφέ λιπώδη ιστό, στο νεφρό και στα επινεφρίδια. Δεν είναι ακόμα γνωστό αν ο αποκλεισμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων μειώνει ή σταματάει την απώλεια βάρους που επάγεται από τη λεπτίνη. Έτσι ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο μειριασμό της επίδρασης της λεπτίνης στη μείωση του βάρους δεν έχει ακόμα καθιερωθεί.

Μια αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού στο καφέ λιπώδη ιστό έχει επίσης παρατηρηθεί στα ob/ob ποντίκια. Αυτή η αύξηση είναι συνδεδεμένη με μια αύξηση στα επίπεδα της αδέσμευτης πρωτεΐνης (uncoupling protein, UCP-1) mRNA. Οι αδέσμευτες πρωτεΐνες διακόπτουν τη μιτοχονδριακή μεταφορά πρωτονίων στο καφέ λιπώδη ιστό, και οδηγούν σε παραγωγή θερμότητας και όχι ATP. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι τα ζώα που τους εγχέεται λεπτίνη αυξάνουν την δραστηριότητα της UCP-1. Τα επίπεδα της UCP-2 μπορεί να αυξηθούν στα ποντίκια που κάνουν αγωγή με λεπτίνη, αλλά οι επιπτώσεις αυτής της αλλαγής είναι άγνωστη. Η αγωγή με λεπτίνη δεν δημιουργεί μια καθαρή αύξηση της ενεργειακής δαπάνης σε 24 ώρες αλλά αντίθετα αμβλύνει τη μείωση των ενεργειακών δαπανών που συνοδεύει γενικά τον περιορισμό της τροφής. Έτσι είναι αβέβαιο αν η λεπτίνη αυξάνει τις ενεργειακές δαπάνες ή ενεργοποιεί τις αδέσμευτες πρωτεΐνες. (Friedman J.M., 2000)



## **3.6 ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ**

### **3.6.1 Ντοπαμινεργική οδός**

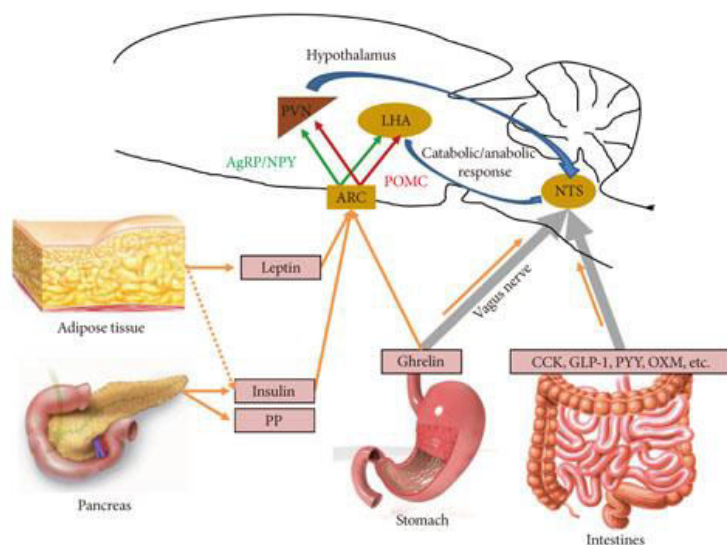
Σε μια έρευνα σχετικά με το ρόλο των εγγενών νευρώνων για την ανάπτυξη της αφαγίας και της αδιψίας στα τρωκτικά με αμφίπλευρες πλευρικές υποθαλαμικές βλάβες μπορεί να έχουν επιλυθεί από διαγονιδιακές τεχνικές. Όπως τα MCH-ποντίκια είναι υποφαγικά, έτσι είναι και τα ποντίκια που έχουν έλλειψη ντοπαμίνης (Kanatani et al., 2000, Kushi et al., 1998). Η παραγωγή των ποντικών με μεμονωμένη ανεπάρκεια ντοπαμίνης απαιτούν εξελιγμένου γενετικούς χειρισμούς, δεδομένου ότι η ντοπαμίνη είναι η μεταβολική πρόδρομος της νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης. Μια διαδικασία δυο βημάτων είναι αναγκαία:

- Η υδροξυλάση της τυροσίνης είναι ανενεργή, εμποδίζοντας έτσι τη σύνθεση όλων των κατεχολαμινών
- Εισαγωγή στην υδροξυλάση της τυροσίνης συμπληρωματικού DNA κάτω από τον έλεγχο της ντοπαμίνης-β-υδροξυλάσης επιτρέπει τη σύνθεση των κατεχολαμινών (άλλων εκτός από τη ντοπαμίνη) στα κύτταρα που φυσιολογικά παράγουν νορεπινεφρίνη και επινεφρίνη.

Επιπλέον, θεραπεία με levodopa (μεταβολικός πρόδρομος της ντοπαμίνης, L-dopa) διορθώνει μερικώς την υποφαγία και τη κακή αύξηση του σωματικού βάρους σε αυτά τα ζώα. Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν μια παρκινσονική διαταραχή κίνησης προκαλείται από γενετικό χειρισμό. Απώλεια της ντοπαμινεργικής μετάδοσης από τις πλευρικές υποθαλαμικές βλάβες ή από χημικά που διακόπτουν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, μπορεί να επιφέρουν κάποια διαταραχή κίνησης αντί μια συγκεκριμένη επίπτωση στη συμπεριφορά όρεξης. Πολλά από αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν τη μεγάλη οικογένεια των υποδοχέων ντοπαμίνης. Τα ποντίκια με knockout επιμερούς υποδοχών ντοπαμίνης δεν εκδηλώνουν υποφαγία ή υποδιψία. (Kanatani et al., 2000, Kushi et al., 1998). Έτσι, μένει να αποδειχθεί αδιαμφισβήτητα ότι η απώλεια της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας και μετάδοσης έχει μια ειδική επίδραση στην συμπεριφορά κατανάλωσης.

### 3.6.2 Σεροτονινεργικοί οδοί

Η σεροτονίνη έχει ενοχοποιηθεί για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Επιπλέον, η απόκτηση βάρους κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικαταθληπτικά που εμπλέκονται με τη δραστηριότητα της σεροτονίνης έχει ευρέως παρατηρηθεί (Vickers, Clifton, Dourish & Tecott, 1999). Τα τρικυκλικά αντικαταθληπτικά ενισχύουν την ευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων, ενώ εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως η σιμπουτραμίνη, ανταγωνίζονται την αρνητική επίδραση ανάδρασης της σεροτονίνης. Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των υποδοχέων της σεροτονίνης, οι υποδοχείς που είναι υπεύθυνοι για τις επιδράσεις της σεροτονίνης στη συμπεριφορά κατανάλωσης είναι δύσκολο να προσδιορισθούν από φαρμακολογικούς παράγοντες. Μοριακή γενετική εκτομή ενός υποδοχέα υποτύπου, του serotonin receptor subtype 2C (5-HT<sub>2C</sub>), οδηγεί σε παχύσαρκα ποντίκια (Tecott, Logue, Wehner & Kauer, 1998). Η παχυσαρκία παράγεται πρωταρχικά από την υπερφαγία, δεδομένου ότι τα μεταλλαγμένα ποντίκια που τρέφονται κατά ζεύγη με φυσιολογικά ποντίκια οδηγούν σε μεταλλαγμένα ποντίκια με φυσιολογικό σωματικό βάρος και φυσιολογική σύνθεση σώματος. Έτσι. Οι φαρμακολογικοί παράγοντες που δεν παρεμβαίνουν με τον 5-HT<sub>2C</sub> υποδοχέα ίσως να έχουν μικρές επιδράσεις στην απόκτηση σωματικού βάρους. Από την άλλη μεριά, οι παράγοντες που επιλεκτικά ενεργοποιούν τον 5-HT<sub>2C</sub> ίσως είναι αποτελεσματικές ενώσεις που καταστέλλουν την όρεξη και προκαλούν απώλεια βάρους.



**Σχήμα 6:** Σχηματική παρουσίαση των πολλαπλών συστημάτων που ρυθμίζουν την όρεξη

### **3.7 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΑΠΟ ΤΟ ΕΝΤΕΡΟ**

Το έντερο είναι ικανό να αισθανθεί την παρουσία των θερμίδων που καταναλώνονται και να παράγει σήματα που οδηγούν στον τερματισμό του γεύματος. Έτσι, δεν είναι περίεργο ότι η απελευθέρωση των ενδογενών εντερικών παραγόντων μπορεί να διαμορφώσει το μέγεθος του γεύματος. Η ανάλυση μοριακών γενετικών δεδομένων έχουν προσδιορίσει δυο υποδοχείς που μεσολαβούν τα σήματα κορεσμού:

- τον A υποδοχέα της χολοκυστοκινίνης (CCK-A)
- και ο bombesin receptor subtype 3 (BRS-3)

Το Otsuka-Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) ποντίκι, χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία που συνδέεται με μεγάλα γεύματα και αντίσταση στις επιδράσεις κορεσμού της CCK-A (Moran, Katz, Plata-Salaman & Schartz, 1998). Τα ποντίκια αυτά έχουν μια ανενεργή μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της CCK-A (Moran et al., 1998). Ο φαινότυπος του καθυστερημένου κορεσμού είναι ανάλογος με την αξιωματική λειτουργία του υποδοχέα της CCK-A. Εντούτοις, άλλες συναφείς γενετικές αλλαγές στο OLETF ποντίκι ίσως αλληλεπιδρούν με τη μετάλλαξη του υποδοχέα της CCK-A και παράγουν παχυσαρκία, δεδομένου ότι ανενεργές μεταλλάξεις του υποδοχέα της CCK-A στους ανθρώπους και στα ποντίκια δεν σχετίζονται με την παχυσαρκία (Korin et al., 1999).

Γενετική αφαίρεση του BRS-3 γονιδίου παράγει υπερφαγικά ποντίκια που δεν παρουσιάζουν καμία άλλη μεταβολή σε άλλα συστατικά της ομοιόστασης της ενέργειας (Moran et al., 1998). Η σίτηση κατά ζεύγη των μεταλλαγμένων ποντικίων τυποποίησε πλήρως τη σύνθεση του σώματος των ποντικίων με έλλειψη στον BRS-3. Ωστόσο, το ενδογενές πρόσδεμα για τον BRS-3 μένει να προσδιοριστεί, όπως τα ποντίκια με γενετικές αφαιρέσεις των θηλαστικών ομολόγων που μοιάζουν με προσδέματα και υποδοχείς μπομπεσίνης- η γαστρίνη, ο υποδοχέας της γαστρίνης (Hampton et al., 1998) και ο neuromedin B receptor (Ohki-Hamazaki et al., 1999)- δεν αναπτύσσουν παχυσαρκία.4

Το γονίδιο της γλυκαγόνης κωδικοποιεί τη γλυκαγόνη, το glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Ο υποδοχέας του GLP-1 (GLP-1R) αναστέλλει τη σίτηση, ενώ η εξεντίνη, ένα μακριάς δράσης αντίστροφος ανταγωνιστής του GLP-1R, διεγείρει τη σίτηση (Ohki-Hamazaki et al., 1999). Παρά αυτές τις παρατηρήσεις, τα ποντίκια με ένα στοχευμένο knockout του

GLP-1R, δεν παρουσιάζουν παχυσαρκία ή υπερφαγία, ακόμα και όταν τρέφονται με δίαιτα πολύ υψηλή σε λίπος (Wang & Dockray, 1999). Τα GLP-1R knockout ποντίκια παρουσιάζουν δυσανεξία στη γλυκόζη και σε *in vitro* πειράματα υποστηρίζει την απαίτηση της GLP-1 και της GLP-1R για τη διέγερση της απελευθέρωσης της ινσουλίνης από πειραματικά κύτταρα που εκτίθενται στη γλυκόζη.

### **3.7.1 Γκρελίνη: ένα πεπτίδιο του εντέρου που διεγείρει την όρεξη**

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 28 αμινοξέα που παράγεται κυρίως στο στόμαχο. Είναι ισχυρότατος διεγέρτης για την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, αλλά και ορεξιογόνο σήμα από το γαστρεντερικό σύστημα προς τον εγκέφαλο, δρώντας στους NPY και AGRP νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Η παραγωγή της διεγείρεται από την φτωχή σε λίπος δίαιτα και καταστέλλεται από τη λεπτίνη, την αυξητική ορμόνη, την ιντερλευκίνη-1b και την πλούσια σε λίπος δίαιτα. Τα επίπεδα γκρελίνης βρίσκονται μειωμένα σε παχύσαρκα άτομα και αυξάνονται με την απώλεια βάρους (Α. Κόκκινος, Ν. Κατσιλάμπρος, 2002). Τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα του αίματος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας και αμέσως πριν το γεύμα και μειώνεται μόλις μια ώρα μετά την πρόσληψη τροφής. Δεδομένου ότι η ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης αυξάνει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής σε εθελοντές φυσιολογικού σωματικού βάρους και αυξάνει την πρόσληψη τροφής σε ασθενείς με ανορεξία κατά 30%, η γκρελίνη ή η ενεργοποίηση του υποδοχέα της ίσως χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της ανορεξίας (Badman M.K. & Flier J.S., 2005). Τα πράγματα είναι περισσότερο ενθαρρυντικά αφού η χορήγηση γκρελίνης σε τέτοιους ασθενείς ή σε πειραματόζωα προκάλεσε αύξηση της πρόσληψης της τροφής και βελτίωση του σωματικού βάρους. Είναι βέβαιο όμως ότι μια τέτοια εφαρμογή θα χρειαστεί περαιτέρω ερευνητική απόδειξη και χρόνο (Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu et al., 2001)

Απώλεια όρεξης και καχεξία συμβαίνουν σε πολλές γαστρεντερικές διαταραχές όπως στην κοιλιοκάκη, γαστρεντερικές μολύνσεις και παρασιτώσεις, στις εντερίτιδες και στις εντερικές χειρουργικές επεμβάσεις. Αλλαγές στο ενδοκρινικό περιβάλλον έχουν αναφερθεί σε καταστάσεις κακής θρέψης (Badman M.K. & Flier J.S., 2005).

Μείζων ερώτημα, λοιπόν είναι κατά πόσο η υπερπαραγωγή ή έστω η διαταραγμένη παραγωγή γκρελίνης θα μπορούσε να προκαλεί την παχυσαρκία. Στην περίπτωση αυτή ανταγωνιστές της θα ήταν δυνατό να έχουν θέση στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Η γκρελίνη όμως βρίσκεται ελαττωμένη στους παχύσαρκους, ως φυσιολογική απάντηση στην περίσσεια ενεργειακών αποθεμάτων (Pinkney J, Williams G, 2001). Έτσι εφόσον η παραγωγή της ορμόνης είναι ήδη κατασταλμένη στους παχύσαρκους, δυνητικά θα είχε περιορισμένο όφελος η περαιτέρω καταστολή της. Άλλωστε οι πιθανές μεταλλάξεις του γονιδίου της γκρελίνης και οι επιπτώσεις τους δεν έχουν ακόμη επαρκώς διερευνηθεί (Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, 2003).

Ο οργανισμός έχει μια εντυπωσιακή ικανότητα να ξεπερνά ελαττώματα που αφορούν στην ομοιόσταση της ενέργειας. Φαίνεται ότι οι μηχανισμοί που εξελίχθηκαν για την προστασία του οργανισμού από το θάνατο λόγω ενεργειακής ανεπάρκειας μάλλον δεν έχουν και πολύ σχέση με τον ευκαιριακό μηρυκασμό εύγευστων τροφών που χαρακτηρίζει τη λεγόμενη «lifestyle-related» παχυσαρκία. Η καταστολή της γκρελίνης μπορεί να βοηθήσει στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας, θα επηρεάσει όμως πιθανότατα και τις ποικίλες δράσεις της, με ενδεχόμενες αρνητικές συνέπειες. Ειδικά η μειωμένη έκκριση αυξητικής ορμόνης μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις, όπως διαταραχές στη μυϊκή ισχύ και διαταραχές της λιπόλυσης. Η επιτυχία μιας τέτοιας παρέμβασης θα κριθεί από τη δυνατότητα διατήρησης ισορροπίας ανάμεσα στις ευνοϊκές και επιβλαβείς της επιδράσεις. (Badman M.K. & Flier J.S., 2005).

#### **4. Η ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

Ο ρόλος της λεπτίνης στην παθογένεια της παχυσαρκίας μπορεί να συναχθεί με τη μέτρηση της λεπτίνης στο πλάσμα. Μια αύξηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο πλάσμα υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της αντίστασης στη λεπτίνη. Μια χαμηλή ή φυσιολογική συγκέντρωση λεπτίνης στο πλάσμα στο πλαίσιο της παχυσαρκίας υποδηλώνει μειωμένη παραγωγή λεπτίνης. Η λεπτίνη του πλάσματος έχει μετρηθεί στα τρωκτικά και στους ανθρώπους. Γενικά τα παχύσαρκα ζώα έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης ( με εξαίρεση τα ob/ob ποντίκια) υποδεικνύοντας ότι αυτές οι μορφές των παχύσαρκων ζώων είναι συνδεδεμένες με την αντίσταση στη λεπτίνη. Η διαχείριση της λεπτίνης σε παχύσαρκα ποντίκια από τη Νέα Ζηλανδία (NZO) και σε παχύσαρκα ποντίκια που υποβάλλονται σε δίαιτα (DIO) επιβεβαίωσε ότι είναι ανθεκτικά στη λεπτίνη. Τα DIO ποντίκια είναι μόνο μερικώς ανθεκτικά στη λεπτίνη και χάνουν λίγο βάρος σε υψηλές ενδοπεριτοναϊκές δόσεις λεπτίνης. Τα NZO ποντίκια είναι ανθεκτικά στην περιφερειακά διαχειριζόμενη λεπτίνη αλλά ανταποκρίνονται κανονικά στην κεντρικά διαχειριζόμενη λεπτίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μειωμένη μεταφορά της λεπτίνης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα προκαλεί την παχυσαρκία. (Frederich R.C. et al., 2000)

Η κυτταρική βάση για την αντίσταση στη λεπτίνη σε άλλα παχύσαρκα ζώα δεν είναι γνωστή. Μεταλλάξεις στη PC-1, το οποίο είναι άλλο ένα ένζυμο, είναι επίσης συνδεδεμένες με την παχυσαρκία και τις αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης. Τα υποστρώματα της καρβοξυπεπτιδάσης E (CPE) και του PC-1 τα οποία ρυθμίζουν το βάρος και οδηγούν στην παχυσαρκία όταν αυτά τα ένζυμα είναι ελαττωματικά είναι άγνωστα.

Η αντίσταση στην λεπτίνη που εντοπίζεται στα παχύσαρκα ποντίκια που υποβάλλονται σε δίαιτα υπογραμμίζει το γεγονός ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να διαμορφώσουν την ευαισθησία στη λεπτίνη. Αυτά τα ποντίκια παραμένουν αδύνατα όταν τρέφονται με πρότυπη διατροφή αλλά γίνονται παχύσαρκα όταν τρέφονται με δίαιτα υψηλή σε λίπη. Άλλα στελέχη ποντικών δεν γίνονται παχύσαρκα όταν τρέφονται με μια ιδανική δίαιτα. Αυτό υποδεικνύει ότι η παθογένεια της παχυσαρκίας είναι το αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους η περιεκτικότητα της διαίτας σε λίπος διαμορφώνει το βάρος είναι πιθανόν να είναι σχετικοί με την παχυσαρκία στον άνθρωπο καθώς η συχνότητα της παχυσαρκίας αυξάνεται σε πολλούς πληθυσμούς.

Μια εξαιρετικά εύγευστη διατροφή συχνά οδηγεί σε παροδική αύξηση του σωματικού βάρους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, το βάρος που αποκτήθηκε χάνεται σχετικά γρήγορα. Ωστόσο, είναι πιθανό σε μερικές περιπτώσεις, η συνεπαγόμενη αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης (η οποία συνοδεύει την απόκτηση σωματικού βάρους) οδηγεί στη μειорύθμιση της απάντησης στη λεπτίνη και στην αποτυχία να επιστρέψει στο αρχικό σωματικό βάρος (Friedman J.M., 2001) Αν η μειорύθμιση στην απάντηση της λεπτίνης είναι μεταβλητή και επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες, θα μπορούσε κανείς να προβλέψει ότι ένα υποσύνολο των ατόμων θα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην παχυσαρκία λόγω διαίτας.

Η βάση για την αντίσταση της λεπτίνης σε παχύσαρκους, υπερλεπτιναιμικούς ανθρώπους είναι άγνωστη. Δεδομένα από μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι αυτή η κατάσταση είναι πιθανό να είναι ετερογενής και ότι πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του νευρικού κυκλώματος το οποίο ρυθμίζει το σωματικό βάρος. Η εισαγωγή της λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μπορεί να περιοριστεί σε ορισμένα παχύσαρκα άτομα και μπορεί να οδηγήσει σε νοσογόνο παχυσαρκία, όταν τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα υπερβαίνουν την ικανότητα του συστήματος μεταφοράς. Οι παράγοντες που διαμορφώνουν άμεσα τις ενεργειακές δαπάνες ή να ενεργοποιήσουν τη λιπογένεση μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε φαινομενική αντίσταση στη λεπτίνη. Τέλος, οι δράσεις της λεπτίνης είναι πιθανό να επηρεάζονται από ψυχολογικούς παράγοντες μέσω των συνδέσεων μεταξύ των υψηλότερων φλοιωδών κέντρων του, οι οποίοι διαμορφώνουν τον υποθάλαμο.

## **4.1 Η ΛΕΠΤΙΝΗ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

Η συγκέντρωση της λεπτίνης στο πλάσμα συσχετίζεται με την περιεκτικότητα σε σωματικό λίπος και είναι συνήθως αυξημένη στα παχύσαρκα άτομα. Αυτό υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία δεν είναι γενικά συνδεδεμένη με ύπαρξη μεγάλης ποσότητας λεπτίνης στον οργανισμό. Ωστόσο, 5-10% των παχύσαρκων ατόμων έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, ενδεικτικό του μειωμένου συντελεστή παραγωγής της λεπτίνης σε αυτή την υποομάδα. Χαμηλά επίπεδα λεπτίνης επίσης προδιαθέτουν τους Pima Ινδιάνους με φυσιολογικό βάρος να πάρουν παραπάνω βάρος (Ravussin E. Et al., 2002)

Στους ανθρώπους, η απώλεια βάρους που προκαλείται από δίαιτα οδηγεί στη μείωση της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο πλάσμα. Οι ασθενείς με νευρική ανορεξία επίσης έχουν εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα λεπτίνης. Η επανασίτιση αυτών των ασθενών οδηγεί σε μια γρήγορη αύξηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο πλάσμα σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα προτού επιτευχθεί το φυσιολογικό σωματικό βάρος. Έτσι, η υπερβολική παραγωγή λεπτίνης θα μπορούσε να παίξει ρόλο στην παθογένεια αυτής της κατάστασης.

Σε σχεδόν όλες τις περιπτώσεις, τα παχύσαρκα άτομα εκφράζουν τουλάχιστον μερική λεπτίνη, υποδεικνύοντας ότι οι ob μεταλλάξεις του ανθρώπου πιθανόν να είναι σπάνιες. Πράγματι, δεν υπήρχε ob μεταλλάξεις σε μια μελέτη στην οποία ~500 άτομα μελετήθηκαν. Παρ'όλα αυτά, περιγράφηκαν λίγες ob μεταλλάξεις. Τρία μέλη με τούρκικη συγγένεια με μια παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη στο γονίδιο της λεπτίνης είναι εξαιρετικά παχύσαρκα και αμνηorroϊκα, υποδηλώνοντας ότι η λεπτίνη είναι σημαντική στη διαμόρφωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας του ανθρώπου. Τρία εξαιρετικά παχύσαρκα μέλη μιας γαλλικής οικογένειας είχαν μεταλλάξεις στον υποδοχέα της λεπτίνης και παρουσίασαν αναπαραγωγικές ανωμαλίες. Δυσανεξία στο κρύο και σοβαρός σακχαρώδης διαβήτης, ανωμαλίες στα ob/ob ποντίκια, δεν έχουν βρεθεί σε ανθρώπους με έλλειψη λεπτίνης. (Maffei M. et al., 2001)

Η σύνδεση των μεταλλάξεων στη λεπτίνη και στους υποδοχείς της με μαζική παχυσαρκία επιβεβαιώνει τη σπουδαιότητα της ρύθμισης του σωματικού βάρους του ανθρώπου. Ωστόσο, αυτά τα σύνδρομα είναι σπάνια. Η παθογένεια της παχυσαρκίας του ανθρώπου είναι άγνωστη και πιθανόν να είναι αποτέλεσμα των διαφορών που υπάρχουν στην έκκριση της λεπτίνης και/ή στην ευαισθησία στη λεπτίνη. Οι γενετικές και



φυσιολογικές μελέτες απαιτούνται για την επιβεβαίωση αυτής της πρόβλεψης.

#### **4.1.1 Η σχέση της κυκλοφορούσας λεπτίνης στην παχυσαρκία και διαφορές μεταξύ των φύλων**

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας λεπτίνης έχουν υψηλό βαθμό συσχέτισης με τους δείκτες της παχυσαρκίας, όπως ο BMI, το ποσοστό σωματικού λίπους και η συνολική μάζα του λίπους σε ανθρώπους και σε ζώα. Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων λεπτίνης στα περισσότερα παχύσαρκα άτομα υποδηλώνει ότι η ανθρώπινη παχυσαρκία είναι πιο συχνά συνδεδεμένη με αντίσταση στις δράσεις της λεπτίνης. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της λεπτίνης είναι υψηλότερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ακόμη και μετά τη διόρθωση του μεγαλύτερου βαθμού της παχυσαρκίας σε γυναίκες. Επιπλέον, σε μια μελέτη που χρησιμοποιεί συχνή δειγματοληψία αίματος και ανάλυση του παλμού, αναφέρθηκε ότι το εύρος της λεπτίνης είναι μεγαλύτερο στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες. Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι παρόμοια σε προ και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες είτε λάμβαναν είτε δεν λάμβαναν σε ορμονοθεραπεία, υποδεικνύοντας έτσι ότι είναι απίθανο ότι η διαφορά μεταξύ των δυο φύλων οφείλεται στις γυναικείες αναπαραγωγικές ορμόνες. Είναι πιθανό ότι η διαφορά του φύλου είναι αποτέλεσμα μιας ανασταλτικής δράσης των ανδρογόνων ή/και διαφορές στην κατανομή του σωματικού λίπους μεταξύ ανδρών και γυναικών. Η διαφορά μεταξύ των φύλων αντιστρέφεται σε αρουραίους, με τους αρσενικούς αρουραίους να έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης από τους θηλυκούς αρουραίους. Η διαφορά αυτή είναι πιθανό να οφείλεται στην μεγαλύτερη ποσότητα του σωματικού λίπους σε αρσενικούς αρουραίους.

## **4.2 ΗΜΕΡΗΣΙΟ ΜΟΤΙΒΟ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΣΑΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΟΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΜΑΚΡΟΘΡΕΠΤΙΚΑ**

Οι κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις λεπτίνης δεν είναι σταθερές κατά τη διάρκεια μιας ημέρας, και σε ανθρώπους παρουσιάζουν ένα ημερήσιο μοτίβο όπου φτάνουν στο μέγιστο βαθμό τη νύχτα και συνήθως εμφανίζεται μετά τα μεσάνυχτα. Αυτή η νυκτερινή αιχμή δεν συμβαίνει όταν τα άτομα βρίσκονται σε νηστεία και σχετίζεται με την επαγόμενη από το γεύμα έκκριση ινσουλίνης. Το ημερήσιο μοτίβο μπορεί να παρασυρθεί από το χρονοδιάγραμμα του γεύματος, έτσι ώστε μετατοπίζοντας το χρόνο, 5-6 ώρες πιο μετά, κατά τον οποίο τα γεύματα καταναλώνονται καθυστερείται με τη σειρά της η νυκτερινή αιχμή με ένα παρόμοιο χρονικό διάστημα.

Σε ορισμένες μελέτες που εξέτασαν τις συγκεντρώσεις λεπτίνης νηστείας το πρωί δεν βρέθηκε καμία επίδραση στα κυκλοφορούντα επίπεδα της λεπτίνης να αλλοιώνουν την περιεκτικότητα της διαίτας σε μακροθρεπτικά συστατικά σε σχέση με το λίπος: αναλογία υδατανθράκων. Ωστόσο, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι οι άνθρωποι που κατανάλωσαν χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες γεύματα, τα οποία δημιουργούν μεγάλες διακυμάνσεις στην ινσουλίνη και στη γλυκόζη, παράγουν μεταγευματικές αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης και συμβαίνουν 4-6 ώρες μετά τα γεύματα και δημιουργείται ένα 24ώρο προφίλ λεπτίνης το οποίο ήταν 40% μεγαλύτερο από ό, τι όταν τα ίδια άτομα που κατανάλωναν γεύματα υψηλά σε λιπαρά και χαμηλά σε υδατάνθρακες. Έτσι, η λεπτίνη είναι έντονα ρυθμιζόμενη από την περιεκτικότητα των γευμάτων σε μακροθρεπτικά συστατικά σε αναλογία προς την ικανότητά τους να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης. Κατά συνέπεια, η ενέργεια που καταναλώνεται ως λίπος, το οποίο δεν διεγείρει άμεσα την έκκριση ινσουλίνης, και ως εκ τούτου, δεν διεγείρει έμμεσα την παραγωγή λεπτίνης, δεν σηματοδοτεί το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα μέσω αυτών των μακροπρόθεσμων ορμονικών ρυθμιστών του ενεργειακού ισοζυγίου. Η μειωμένη παραγωγή λεπτίνης μπορεί να συνεισφέρει στις επιπτώσεις της διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά για την προώθηση της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης, αυξημένου σωματικού βάρους και της παχυσαρκίας σε ανθρώπους και ζώα (Friedman J.M., 2000).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το επίπεδο της παχυσαρκίας επηρεάζεται από την περιεκτικότητα της διαίτας σε μακροθρεπτικά συστατικά. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη, τα άτομα έπρεπε να σιτιστούν με ένα μέσο όρο 502 kJ/ημέρα (120 kcal / ημέρα) περισσότερο, προκειμένου να διατηρήσουν το σωματικό τους βάρος, όταν το ποσοστό της ενέργειας που παρέχεται ως λίπος μειώνεται από περίπου 30% σε 15%. Είναι πιθανό ότι η αύξηση της 24ωρης παραγωγής λεπτίνης που διεγείρεται από την κατανάλωση των υδατανθράκων μπορεί να έχει αυξήσει τις ενεργειακές απαιτήσεις για τη διατήρηση του σωματικού βάρους με την αυξάνοντας τις ενεργειακές δαπάνες.

## **5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Σε γενικές γραμμές, το αυξημένο βάρος προκαλείται από αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, σε συνδυασμό με λίγη ή καθόλου άσκηση, ενώ τα γονίδια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο. Είναι αξιοσημείωτο το ότι ο κίνδυνος να γίνει ένα άτομο παχύσαρκο είναι κατά 50% αυξημένος αν ο ένας γονέας του είναι παχύσαρκος και κατά 80% αν και οι δύο γονείς του είναι παχύσαρκοι. Η παχυσαρκία προκαλείται όταν, για μεγάλο χρονικό διάστημα, το σώμα παίρνει περισσότερες θερμίδες από όσες χρησιμοποιεί. Οι ορμόνες παίζουν βασικό ρόλο στον ρυθμό αύξησης του βάρους και στη ρύθμιση της όρεξης και του αισθήματος κορεσμού αλλά και στην γενετική προδιάθεση κάποιων ανθρώπων να παχαίνουν πιο εύκολα από άλλους και να χάνουν βάρος πιο δύσκολα.

Η εξέλιξη της επιστημονικής δραστηριότητας άρχισε με την πάροδο των χρόνων να συμπληρώνει επιπρόσθετους παράγοντες στο σύνθετο πάζλ του ελέγχου του σωματικού βάρους.

Έτσι, φαίνεται πως η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής είναι το σύνθετο αποτέλεσμα μιας αλληλεπίδρασης χημικών και νευρικών σημάτων μεταξύ εγκέφαλου, πεπτικού συστήματος και λιπώδους ιστού. Οι περιφερικοί ιστοί (λιπώδης ιστός και πεπτικό σύστημα) του σώματος στέλνουν συνεχώς μηνύματα πίσω στον εγκέφαλο για να τον ενημερώσουν για την κατάσταση της τροφής που έχει εισέλθει και για το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η πέψη.

Τα σήματα αυτά δρουν ουσιαστικά ως ορμόνες αφού η πληροφορία που μεταφέρουν επηρεάζει έμμεσα τη λειτουργία άλλων οργάνων.

Τα οχήματα αυτών των μηνυμάτων δεν είναι άλλα από τα διάφορα νευροπεπτίδια που απαντώνται στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, ο λιπώδης ιστός χρησιμοποιεί νευροπεπτίδια όπως η λεπτίνη, και η ινσουλίνη, ενώ ο γαστρεντερικός σωλήνας έχει ανάλογους 'αγγελιοφόρους', όπως η χολεκυστοκινίνη, το πεπτίδιο ΥΥ και το πεπτίδιο GLP-1.

Η ινσουλίνη και η λεπτίνη (που εκκρίνεται από τα κύτταρα του λίπους) για παράδειγμα, ενεργοποιούν τις βιοχημικές διαδικασίες του εγκεφάλου που οδηγούν το σώμα να χρησιμοποιήσει θρεπτικά συστατικά από τα ήδη αποθηκευμένα (καταβολικές διαδικασίες).

Παράλληλα, αναστέλλουν τις διαδικασίες που έχουν αντίθετη δράση, εκείνες δηλαδή που οδηγούν τον οργανισμό στο να αποθηκεύσει θρεπτικά συστατικά στα αποθέματά του (αναβολικές διαδικασίες).

Από τη στιγμή που τα βιοχημικά σήματα θα φθάσουν στον εγκέφαλο διαχέονται μεταξύ των διαφόρων κέντρων του υποθαλάμου, τα οποία βρίσκονται σε άρρηκτη συσχέτιση μεταξύ τους. Ένας επιπρόσθετος ρυθμιστικός παράγοντας σε αυτή την αέναη μεταφορά σημάτων είναι τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.

Σε όλη την έκταση του υποθαλάμου υπάρχουν νευρώνες που 'καταγράφουν' τη συγκέντρωση της γλυκόζης. Ανάλογα με τα επίπεδά της επηρεάζεται η προαναφερθείσα 'βιοχημική αλληλογραφία'.

Ένα άλλο στοιχείο που έχει ενδιαφέρον είναι η σχέση μεταξύ μακροπρόθεσμης ρύθμισης του σωματικού βάρους και βραχυπρόθεσμου ελέγχου της έναρξης και του τερματισμού των γευμάτων. Κάθε σήμα που ελέγχει μακροπρόθεσμα το βάρος, τελικά φαίνεται πως έχει επίδραση στο μέγεθος και τη συχνότητα των γευμάτων.

Η λεπτίνη, για παράδειγμα, έχει φανεί πως μειώνει την πρόσληψη τροφής μέσα από τη μείωση του μεγέθους των γευμάτων. Ουσιαστικά ενεργοποιεί τους μηχανισμούς που τερματίζουν νωρίτερα το γεύμα.

Ανακεφαλαιώνοντας, η φύση δείχνει να προσπαθεί να βελτιστοποιήσει την ποσότητα του λίπους και καί' επέκταση του βάρους στο σώμα μας. Αυτό άλλωστε δείχνουν μελέτες στις οποίες ο χειρισμός του βάρους είχε ως αποτέλεσμα άμεση προσαρμογή της ενεργειακής πρόσληψης και κατανάλωσης του οργανισμού.

Φυσικά, η όρεξή μας ελέγχεται και από άλλους ενδογενείς παράγοντες, όπως η έκφραση των γονιδίων αλλά και από εξωτερικούς παράγοντες όπως περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί και συμπεριφοριστικοί.

Η γνώση που έχει συγκεντρωθεί ως τώρα δεν φαίνεται να επαρκεί ακόμη για να εμποδίσει τους αυξητικούς ρυθμούς του φαινομένου της παχυσαρκίας. Γι' αυτό ακριβώς, κάθε έρευνα για φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να λαμβάνει υπόψη και τους ποικίλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα την ευρεία χρήση τροφίμων, που εξαιτίας της ελκυστικής γεύσης και της μεγάλης ενεργειακής πυκνότητας τείνουν να παρακάμπτουν τους προαναφερόμενους ρυθμιστικούς μηχανισμούς.

Το εύρος των μορίων και των κυτταρικών τύπων που είναι συνυφασμένο με τη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας είναι μεγάλο και δεν είναι καλά ακόμα γνωστό. Από μια φυσιολογική άποψη, αυτή η πληθώρα παραγόντων και οδών σαφώς αντικατοπτρίζει τη κρισιμότητα αυτής της διαδικασίας για την επιβίωση του ανθρώπινου οργανισμού και για την ποικιλία των συστημάτων που συμμετέχουν με συντονισμένο τρόπο για τον καθορισμό των ενεργειακών αποθηκών (ingestive behavior,

διαχωρισμός θρεπτικών στοιχείων, ενεργειακή δαπάνη). Οι μεταλλάξεις στα τρωκτικά με το πιο εντυπωσιακό αντίκτυπο στο σωματικό λίπος έχει συνέπειες και στα τρία αυτά διαμερίσματα.

Η πληθώρα των μεταβολικών οδών, και η ικανότητα του «limb» ελέγχου να αντισταθμίζει τις αλλαγές στην άλλη (μείωση της ενεργειακής δαπάνης με μειωμένη ροή μεταβολικών καυσίμων), εφιστούν την προσοχή σε εκείνους που προσπαθούν να διακόψουν αυτές τις οδούς για θεραπευτικούς σκοπούς. Καλύτερη κατανόηση της πληθώρας των μορίων και των μεταβολικών οδών, ωστόσο, θα πρέπει να επιτρέπει τελικά πολλούς συγκεκριμένους χειρισμούς της ενεργειακής πρόσληψης και δαπάνης.

## ΕΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) **Acuna-Goycolea C.**, and van den Pol., A.N., 2005 Peptide YY inhibits both anorexigenic proopiomelanocortin and orexigenic neuropeptide Y neurons: implications for hypothalamic regulation of energy homeostasis, 10510-10519
- 2) **Ahima R.S.**, Kelly J., Flier J.S. Distinct physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild hyperleptinemia. *Endocrinology*. 1999;140(11)
- 3) **Anand A.**, Chada K. In vivo modulation of HMGIC reduces obesity. 2000;24(4),377-380
- 4) **Andersen E. R.** Obesity Etiology Assessment and Prevention. John Hopkins School of Medicine, ed. Human Kinetics, 2003 p.( 177-180)
- 5) **Astrup A.** Carbohydrates as macronutrients in relation to protein and fat for body weight control. Department of Human Nutrition, Centre for Advanced Food Studies, The Royal Veterinary and Agricultural University, Frederiksberg, Denmark, 2006
- 6) **Badman M.K.**, Flier J.S.the gut and energy balance: Visceral Allies in the Obesity Wars. Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Beth Israel Deaconess Medical centre, Boston, USA. 2005;VOL 3 (1909-1914)
- 7) **Barroso I.**, Crowley V.E., Agostini M., Soos M.A., Maslen G.L., Williams T.D., Lewis H., Schafer A.J. Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. 1999; 402(6764),880-883
- 8) **Barsh G.S.**, Schwartz M.W., 2002. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat. Rev. Genet.* 3, 589-600
- 9) **Bender A.D.** Introduction to Nutrition and Metabolism. 1999 p.157-163
- 10) **Bicknell A.B.**, Gladwell R.T., Lowry P.J., 2001. Agouti related protein in the rat adrenal cortex: implications for novel autocrine mechanisms modulating the actions of pro-opiomelanocortin peptides, 977-982
- 11) **Blumberg M.S.**, Deaver K., Kirby R.F. Leptin disinhibits nonshivering thermogenesis in infants after maternal separation. *American Journal of Physiology* 1999;276,R606-R610



- 12) Briony T.** Manual of Dietetic Practice 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell Science, 2003 p. 109-110
- 13) Butler A.A.,** Marks D.L., Fan W., Kuhn C.M., Cone R.D., 2001. Melanocortin-4 receptor is required for acute homeostatic responses to increased dietary fat. *Nat.* 4 (6), 605-611.
- 14) Chambers J.,** Ames R.S., Muir A., Fitzgerald L.R., Hervieu G., Dyrko G.M., Foley J.J., Martin J., Liu W.S., Park J., Ellis C., Konchar S., Leslie R, Wilson S., Sarau H.M. Melanin-concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1. 1999;400(6741)
- 15) Chen A.S.,** Trumbauer M.E, Frazier E.G., Guan X.M., Yu H., Rosenblum C.I., Vongs A., Feng Y., Cao L., Metzger J.M., Strack A.M., Camacho R.E., Mellin T.N., Nunes C.N., Min W., Fisher J., Chen H.Y., Van der Ploeg. 2000 Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass.
- 16) Churg W.K.,** Luke A., Cooper R.S., Rotini C., Rosenbaum M., Chua M., Solanes G., Zheng M., Zhao L., LeDuc C., Eisberg A., Chu F., Murphy E., Aronne L., Caprio S., Kahle B., Gordon D., Bruno C., DiMauro S. Genetics and physiologic analysis of the role of the uncoupling protein 3 in human energy homeostasis 1999; 48(9), 1890-1895
- 17) Clement K.,** Vaisse C., Lahlou N., Cabrol S., Pelloux V., Cassuto D., Gormelen M., Dina C., Lacorte J.M., Lebouc Y., Froguel P. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction 1998;392(6674),398-401
- 18) Coe N.R.,** Simpson M.A., Bernlohr D.A., Targeted disruption of the the adipocyte lipid-binding protein (αP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increase cellular fatty acid levels. *Journal of Lipid Research* 1999;40(5),967-972
- 19) Cowley M.A.,** Smith R.G., Diano S., Grove K.L., Strasburger C.J., Esternan M., Heiman M.L., 2003. The distribution and mechanisms of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 37, 649-661
- 20) Danzi S.,** Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(6):513-20
- 21) Del Giudice E.M.,** Cirillo G., Santoro N., D'Urso L., Carbone M.T., Peronne L., 2003. Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Italian obese children: report of three new mutations. *Int. J. Obes.* 25, 61-67
- 22) Delplanque J.,** Dina C., Gallina P., Clement K., GuyGrand B., Vasseur F., Boutin P., 2002. Linkage and

association studies between the proopiomelanocortin (POMC) gene and obesity in Caucasian families, 1554-1557

- 23) **Dubern B.**, Clement K., Pelloux V., Froguel P., GuyGrand B., Tounian P., 2001. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein and alpha-melanocyte-stimulating hormone genes in severely obese children. 204-209
- 24) **Eastwood M.** Principles of Human Nutrition 2<sup>nd</sup> ed. Blackwell Publishing . 2002 p. 125-127
- 25) **Echtay K.S.**, Bienengraeber M., Winkler E., Klinkenberg M. In the uncoupling protein (UCP-1) his-214 is involved in regulation of purine nucleoside triphosphate but not diphosphate binding. Journal of Biological Chemistry. 1998;273(38),24368-24374
- 26) **Echwald S.M.**, Sorensen T.I., Andersen T., Clausen J.O., Pedersen O., 2000. Mutational analysis of the proopiomelanocortin gene in Caucasians with early onset obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 23, 293-298
- 27) **Ekblom B.**, International Textbook of Obesity. Karolinska Institute, Stockholm, Sweden. Willey et Sons LTD. Ed.2003. p. 147-149
- 28) **Elias C.F.**, Saper C.B., Tritos N.A., Lee C., Kelly J., Tatro J.B., Hoffman G.E., Ollmann M.M, Barsh G.S., Yanagisawa M. Chemically defined projections linking the mediobasal hypothalamus and the lateral hypothalamic area. Journal of Comparative Neurology, 1998;402(4)
- 29) **Enerback S.**, Jacobsson A., Simpson E.M., Guerra C., Yamashita H., Harper M.E., Kozak L.P. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. 1997;387,90-94
- 30) **Farooqi I.S.**, Yeo G.S., Keogh J.M., Jebb S.A., Butler G., Cheetham T., 2000. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency J. Clin. Invest. 106, 271-279
- 31) **Filler J.S.**, 2004. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. Cell 116, 337-350
- 32) **Flatt J.P.** Issues and Misconceptions about Obesity. Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA. 2011;19 p. 676-686
- 33) **Flier J.S.** Clinical review 94: In search of leptin's physiologic role. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998;83(5),1407-1413

- 34) Fontain K.R.,** Barofsky I. Obesity and health related quality of life. *Obes Rev* 2001;2:173-82
- 35) Frederich R.C.,** Lollmann B, Hamann A, Kahn B, Lowell B., Flier J.S. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents: Impact of nutrition and obesity. *Journal of Clinical Investigation* 1995;96(3),1658-1663
- 36) Frederich R.C. et al.,** Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Med.* 1, 1311-1314, 2000
- 37) Friedman J.M.,** and Friedman J.L., 2000. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nat.* 395, 763-770
- 38) Friedman J.M.,** The alphabet of weight control. *Nature* 385, 119-120, 2001
- 39) Gallant E.M.,** Lentz L.R. Excitation-contraction coupling in pigs heterozygous for malignant hyperthermia, *American Journal of Physiology*, 1992;262,E249-E258
- 40) Grobet L.,** Martin L., Poncelet D., Pirottin D., Brauwers B., Riquet J, Dunner S., Menissier F., Fries R., Hanset R., Georges M. A deletion in the bovine myostatine gene causes the double-muscled phenotype in cattle. *Nature Genetics*, 1997;(1):71-74
- 41) Hagan M.M.,** Rushing P.A., Schwartz M.W., Strack A.M., Van der Ploeg, L.H.T., Woods, S.C., Seeley R.J., 2000. Long-term orexigenic effects of AgRP involve mechanisms other than melanocortin receptor blockade. *Am. J. Physiol.: Regul., Integr. Comp. Physiol.* 279, R47-R52
- 42) Hall et al.,** Heymsfield S., Kemnitz J., Klein S., Schoeller D., Speakman J. Energy balance and its components: implications for body weight regulation. *American Society for Nutrition. American Journal of Clinical Nutrition*, 2012;95:989
- 43) Hani E.H.,** Dupont S., Durand D., Dina C., Gallina S., Gantz I., Froguel P., 2001. Naturally occurring mutations in the melanocortin receptor 3 gene are not associated with type 2 diabetes mellitus in French Caucasian *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2895-2898
- 44) Hasty P.,** Bradley A., Morris J.H., Edmondson D.G., Venuti J.M., Olson E.N. Muscle deficiency and neonatal death in mice with targeted mutation in the myogenin gene, 1993;364(6437)501-506
- 45) Heymsfield S.B.,** Greenberg A.S., Dixon R.M., Kusher R., Hunt T., Lubina J.A., Self B., Hunt P. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *Journal of the American Medical Association*, 1999;4(11),2890-2898

- 46) Himms-Hagen J.** Brown adipose tissue thermogenesis. Interdisciplinary studies FASEB Journal, 1990;4(11),2890-2898
- 47) Hinney A.,** Depenbusch M., Mierke B., Tolle A., Mayer H., Remschmidt H. Absence of leptin deficiency mutation in extremely obese German children and adolescents. International Journal of Obesity, 1997;21(12),1190
- 48) Ho G.,** MacKenzie R.G. Functional characterization of mutations in melanocortin-4-receptor associated with human obesity. Journal of Biological Chemistry, 1999;274(56)
- 49) Huszar D.,** Lynch C.A., Dunmore J.H., Fang Q, Gu W., Kesterson R.A., Boston B., Cone R.D., Smith F.J., Burn P., Lee F. Targeted disruption of the melanocortin-4-receptor results in obesity in mice, 1997;88(1)
- 50) Jackson S.P.,** Miller M.F., Green R.D. Phenotypic characterization of Rambouillet sheep expressing the callipyge gene II. Journal of Animal Science, 1997;75(1), 125-132
- 51) Klaus S.,** Munzberg H., Truloff C., Heldmaier G. hysiology of transgenic mice with brown fat ablation: Obesity is due to lowered body temperature. American Journal of Physiology, 1998;274,R287-R293
- 52) Klausen B.,** Toubro A., Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. American Journal of Clinical Nutrition, 1996;65:895-907
- 53) Kanatani A.,** Mashiko S., Murai N., Sugimoto N., Ito J., Fukuroda T., Fukami T., Morin N., Saga Y., Nishimura S., Ihara M. Role of the Y1 receptor I the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: Comparison of wild-type, Y1-receptor-deficient and Y5 receptor-deficient mice. Endocrinology. 2000;141(3),1011-1016
- 54) Kim M.S.,** Rossi M., Abusnana S., Sunter D., Morgan D.G., Small C.J., Edwards C.M., Heath M.M., Stanley S.A., Bhatti J.R., Smith D.M., Bloom S.R., 2004. Hypothalamic localization of the feeding effect of agouti-related peptide and alpha-melanocyte-stimulating hormone, 177-182
- 55) Klebig M.L.,** Wilkinson J.E., 2000. Molecular analysis of the mouse agouti gene and the role of dominant agouti-locus mutations in obesity and insulin resistance. Molecular and Genetics Aspects of Obesity. LSU Press, Baton Rouge, LA, pp. 120-158
- 56) Kopin S.A.,** Mathes W.F., McBride E.W., Schmitz F., Bonner-Weir S., Kanarek R. The cholecystokinin-A receptor

mediates inhibition of food intake yet is not essential for the maintenance of body weight. *Journal of Clinical Investigation*, 1999;102(5),759

- 57) **Korner J.**, Chua S.C., Williams J.A., Leibel R.L. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin by leptin in lean and obese rats. *Neuroendocrinology*, 1999;70(6)
- 58) **Kowalski T.J.**, Houtt T.A., Jahng J., Okada N., Liu S.M., Chua S.C., Smith G.P. Neuropeptide Y overexpression in the preweanling Zucker rat. *Physiology and Behavior*, 1999;67(4)
- 59) **Lowell B.B.**, Hamann A., Lawitts J.H., Boyer B.B., Kozak L.P., Flier S. 2003 Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nat. Vol 366* Nature Publishing Group
- 60) **Lu X.Y.**, Nicholson J.R., Akil H., Watson S.J., 2001. Time course of short-term and long-term orexigenic effects of Agouti-related protein (86-132). *NeuroReport* 12 (6)
- 61) **Luke A.**, Schoeller D.A. Basal metabolic rate, fat-free mass, and body cells mass during energy restriction. *Metabolism*. 1992;41(4):450-6
- 62) **MacNeil D.J.**, Howard A.D., Xiaoming G., Tung M., Nargund R.P., Bednarek M.A., Goulet M.T., Weinberg D.H., Strack A.M., Chen H.Y., Chen S.A., Rosenblum C.I., Lex H.T., MacNeil T., Tota M., Van der Ploeg. 2004. The role of melanocortins in body weight regulation: opportunities for the treatment of obesity. *European Journal of Pharmacology* 450, 93-109
- 63) **Maffei M. et al.**, Absence of mutations in the human ob gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 45, 679-682, 2001
- 64) **Mahan L.K.**, Escott-Stump S. Food, Nutrition and diet Therapy. 11<sup>th</sup> ed. Saunders edition. 2004
- 65) **Moran T.H.**, Katz L.F., Plata-Salaman C.R. Disordered food intake and obesity in rats lacking cholecystokinin A receptors. *American Journal of Physiology*, 1998;274,R618-R625
- 66) **Muller J.M.**, Anja Bosity-Westphal, Heymsfield S.B. Use of Balance Methods for Assessment of Short-Term Changes in Body Composition. Institute of Human Nutrition and Food Science, Louisiana, USA. 2011
- 67) **Muoio D.M.**, Dohrn G.L., Tapscott G.B., Colemann R.A. Leptin opposes insulin's effects on fatty acid partitioning in muscles isolated from obese ob/ob mice. *American Journal of Physiology*. 1999;276,E913-E921

- 68) Nagaya N.**, Kojima M., Uematsu M., Yamagishi M., Hosoda H., Oya H. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *American Journal of Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, 280:R1483-R1487
- 69) Nagy et al.** Effects of gender, ethnicity, body composition and fat distribution on serum leptin concentrations in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997;82(7),2148-2152
- 70) Nijenhuis W.A.**, Oosterom J., Adan R.A., 2003. AgRP acts as an inverse agonist on the human-melanocortin-4 receptor. *Mol. Endocrinol.* 15 (1), 164-171
- 71) Obici S.**, Obici Z., Obici F., Obici J., Obici T., Obici L., Obici G., Obici K., Obici R., 2002. Central melanocortin receptors regulate insulin action. *J. Clin. Invest.* 108. 1079-1085
- 72) Ohki-Hamazaki H.**, Sakai Y., Kamata K., Ogura H., Okuyama S., Yamada K., Wada K. Functional properties of two bombesin-like peptide receptors revealed by the analysis of mice lacking neuromedin B receptor. *Journal of Neuroscience*, 1999;19(3)
- 73) Ollman M.M. et al.**, Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278, 135-138, 2003
- 74) Oshiro Y.**, Sanke T., Nakagawa T., Tsunoda K., Nishi M., Sasaki H., Takasu N., Nanjo K., 2000. Molecular scanning for mutations in the melanocortin-4 receptor gene in obese/diabetic Japanese. *Ann. Hum. Genet.* 63, 483-487
- 75) Osuga J.**, Ishibashi S., Oka T., Tozawa R., Yahagi N., Kraemer F.B., Tsutsumi O., Yamada N. Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy but not in obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA.* 2000;97(2)787-792
- 76) Ozata M.**, Ozdemir I.C., Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1999;84(10)3686-3695
- 77) Passmore R.**, Eastwood M.A. *Human Nutrition and Dietetics.* Churchill Livingstone editions. 2001 p. 17-20
- 78) Piers L.S.**, Soares M.J., McCormack L.M. Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate? *Journal Applied Physiology.* 1998;85(6):2196-2204
- 79) Pinkey J.**, Williams G. Ghrelin gets hungry. *Lancet.* 2002;359:1360-1361

- 80) Poitou C.**, Clement K., Viguerie N., Carette C., Pelloux V., Cyrile A.C., Sigard A., Rome S., Benis A., Zucker J.D., Laville M., Barsh G.S., Basdevant A., Stich V., Canello R., Langin D., 2004 Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *The FASEB Journal*, 1657-1669
- 81) Popkin Bm.** The nutrition transition and obesity in the developing world, *Journal of Nutrition*. 2001;131:8715-8735
- 82) Ravussin E.**, Bogardus C. Relationship of genetics, age and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49:968-975
- 83) Ravussin E. et al.**, Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nature Med*. 3, 238-240, 2002
- 84) Rosenbaum M.**, Liebel R.L. The role of leptin in human physiology. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(12),913-915
- 85) Shutter J.R.**, Graham M., Kinsey A.C., Scully S., Luthy R., Stark K.L. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. 1997;11(5)
- 86) Sims E.A.**, Danforth E., Horton E.S., Bray G.A., Glennon J.A., Salans L.B. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Progress in Hormone Research* , 29,457-496
- 87) Soares M.J.**, Shetty P.S. Basal metabolic rates and metabolic economy in chronic undernutrition 1991;45(7):363-73
- 88) Speckman R.A.**, Garg A., Du F., Bennett L., Veile R, Taylor S., Loveff M. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy reveal recurrent missense mutations in the globular G-terminal domain of lamin A/C. *American Journal of Human Genetics*. 2000;66(4)
- 89) Szabo G.**, Dallmann G., Muller G., Patthy I., Soller M. A deletion in the myostatin gene causes the compact hypermuscular mutation in mice. 1998;9(8),671-672
- 90) Ukkola O.**, Ravussin E., Jacobson P., Snyder E.E., Chagnon M., Sjostrom L. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *American Journal of Clinical Endocrinol Metab*. 2001;86:3996-3999
- 91) Vaisse C.**, Clement K., Durand E., Hercberg S., Guy-Grand B., Froguel P., 2003. Melanocortin-4 receptor mutations

- are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity J. Clin. Invest. 106, 253-262
- 92) Verploegen S. et al.**, A human leptin mutant induces weight gain in normal mice, 237-240, 2002
- 93) Vickers S.P.**, Clifton P.G., Dourish C.T., Tecott L.H. Reduced satiating effect of d-fenfluramine in serotonin 5-HT (2c) receptors mutant mice. 1999;143(3)
- 94) Visser M.**, Deurenberg W.A., Van Staveren and J.G., A.J. Hautvast. Resting metabolic rate and diet induced thermogenesis in young and elderly subjects: relationship with body composition, fat distribution and physical activity level. American Journal of Clinical Nutrition. 1995;61:772-778
- 95) Wadden A.T.**, Stukard J.A. Handbook of Obesity Treatment. Guikdford editions. 2002
- 96) Wang J.**, Hawkins M., Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. 1998;393:684-688
- 97) Well S.**, Forbes G.B., Lockwood D.H. Resting metabolic rates of obese women after rapide weight loss. Journal of Clinical Endocrinol Metab. 1984;59(1):41-44
- 98) Wilson B.D.**, Bagnol D, Kaelin C.B., Ollmann M.M., Watson S.J., Barsh G.S. Physiological and anatomical circuitry between agouti-related protein and leptin signaling. Endocrinology. 1999;140(5)
- 99) Yamashita J.**, Hayashi S. Changes in the basal metabolic rate of a normal woman induced by short-term and long-term alterations of energy intake. Tokyo. 1989 Aug;35(4):371-81
- 100) Yeo G.S.**, Aminian S., Halsall D.J., Stanhope R.G. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. Nature Genetics. 1998;20(2),111-112
- 101) Young J.B.**, Saville E., Rothwell N.J., Stock M.J., Landsberg L., 2000. Effect of diet and cold exposure of norepinephrine turnover in brown adipose tissue of the rat. J. Clin. Invest. 106:1-1071

## **ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- 102) Κατσιλάμπρος Ν.**, Κόκκινος Α. «Γκρελίνη – οι έως τώρα γνώσεις και οι ενδιαφέρουσες προοπτικές». Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 2003;20(6):609-616



**103) Συντώσης Λάμπρος.** «Διατροφή και Υγεία, Ευρωστία και Αθλητική Απόδοση». Εκδόσεις Πασχαλίδης. 2004