



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής Τμήμα

Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Γενετικές Παραλλαγές και Συνήθειες Ύπνου σε υπέρβαρους /παχύσαρκους

εθελοντές σε σχέση με το ποσοστό λίπους

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΥΘΥΜΙΟΠΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ (ΑΜ:251016)



ΑΘΗΝΑ, 2021



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων : Δεδούσης Γεώργιος Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μέλος : Παπανικολάου Γεώργιος Καθηγητής Επίκουρος Καθηγητής στην Παθοφυσιολογία – Γενετική του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μέλος : Τσίγκος Κωνσταντίνος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Διατροφής & Μεταβολισμού, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Δηλώνω υπεύθυνα ότι:

1. Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δεν συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει πνευματικά δικαιώματα τρίτων
1. Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιαδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας
2. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου.

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της πτυχιακής μου εργασίας κύριο Δεδούση Γεώργιο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνεργαστούμε και να λάβω μέρος σε αυτό το ιδιαίτερα ενδιαφέρον ερευνητικό θέμα και την άμεση ανταπόκρισή του σε ότι χρειάστηκα.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω στην μεταδιδακτορική ερευνήτρια του τμήματος Καλαφάτη Ιωάννα-Παναγιώτα και την διδακτορική φοιτήτρια Καφύρα Μαρία για την πολύτιμη βοήθεια και την άριστη συνεργασία που είχαμε καθ'όλη τη διάρκεια της εργασίας μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστώ στην οικογένεια μου, τους φίλους και τους συμφοιτητές μου για την στήριξη και την βοήθεια που μου δόθηκε όποτε την χρειάστηκα ακόμα κι αν ήταν από το παρασκήνιο.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	8
Abstract.....	9
Abbreviations.....	12
ΜΕΡΟΣ Α΄: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	17
1.1 Ορισμός Παχυσαρκίας και Υπέρβαρου.....	17
1.2 Επιπολασμός παχυσαρκίας.....	17
1.3 Κατηγοριοποίηση Παχυσαρκίας.....	18
1.4 Μορφές Παχυσαρκίας.....	19
1.5 Ενεργειακή Ομοιόσταση.....	20
1.5.1 Υποθάλαμος : Κεντρικός έλεγχος της ομοιόστασης της ενέργειας.....	20
1.5.2 Εξω-υποθαλαμικά νευρικά κυκλώματα.....	22
1.6 Λιπώδης Ιστός : Περιφερειακή ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας.....	22
1.6.1 Λευκός λιπώδης ιστός.....	23
1.6.2 Καφέ λιπώδης ιστός.....	23
1.6.3 Μπεζ (Brite or beige) Λιπώδης Ιστός.....	24
1.7 Η λεπτίνη και η ινσουλίνη ως ρυθμιστές του κεντρικού ελέγχου της σίτισης, της ομοιόστασης της γλυκόζης και της ενέργειας.....	25
1.8 Ορμόνες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα.....	27
1.9 Υποθαλαμική φλεγμονή και επαγωγή της παχυσαρκίας.....	27
1.10 Η γενετική της παχυσαρκίας.....	29
1.10.1 Εισαγωγή.....	29
1.10.2 Μονογονιδιακή Παχυσαρκία.....	29
1.10.3 Πολυγονιδιακή (Κοινή) παχυσαρκία.....	32
1.11.1 FTO.....	33
1.11.2 TMEM18.....	34
1.11.3 MCR4.....	35
1.11.4 COBLL1/ GRB14.....	36
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΚΑΙ ΥΠΝΟΣ.....	37
2.1 Εισαγωγή.....	37
2.2 Κιρκάδιοι ρυθμοί.....	37
2.3 Η γενετική του κιρκάδιου ρολογιού.....	39
2.3.1 Γονίδια «ρολογιού» (Clock genes).....	39
2.4 Γενετικές παραλλαγές στα γονίδια του ρολογιού και η επίδραση τους στο σωματικό βάρος.....	41

2.4.1 Εισαγωγή.....	41
2.4.2 Γενετικές παραλλαγές στο CLOCK γονίδιο.....	42
2.4.3 Γενετικές παραλλαγές σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με το κirkάδιο ρολόι.....	44
2.5 Ύπνος.....	45
2.5.1 Ρύθμιση του ύπνου.....	46
2.7 Γονίδια και πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την διάρκεια ύπνου.....	48
2.7.1 VRK serine/threonine kinase 2.....	48
2.7.2 IER3 FLOT1/LINC00243.....	49
2.8 Επίδραση της Μειωμένης Διάρκειας Ύπνου στο Σωματικό Βάρος.....	49
2.9 Επίδραση της Μειωμένης Διάρκειας Ύπνου στο Συμπαθητικό νευρικό Σύστημα.....	50
2.10 Επίδραση της Μειωμένης Διάρκειας Ύπνου στο Νευροενδοκρινικό Σύστημα.....	51
2.10.1 Λεπτίνη και Γκρελίνη.....	52
2.10.2 Η Κορτισόλη.....	53
2.10.3 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα.....	53
2.10.4 Μελατονίνη.....	54
2.10.5 Οδοί ευχαρίστησης.....	55
2.11 Επίδραση της Παχυσαρκίας στον Ύπνο.....	57
2.11.1 Κυτοκίνες και ο ρόλος τους στην ρύθμιση του ύπνου.....	59
2.12 Επίδραση της Δυσλειτουργίας του Λιπώδους Ιστού στην Ρύθμιση του Ύπνου.....	61
3.3 Η Ποιότητα διατροφής και χαρακτηριστικά του ύπνου.....	62
3.3.1 Σίδηρος (Fe).....	63
3.3.2 Ψευδάργυρος και χαλκός (Zn and Cu).....	63
3.3.3 Μαγνήσιο.....	64
3.4 Χρονοδιατροφή Διατροφή ,κirkάδιοι ρυθμοί και μεταβολικές συνέπειες.....	64
3.5 Kirkάδιοι ρυθμοί στους περιφερειακούς ιστούς.....	65
3.5.1 Το κirkαδικό ρολόι και μεταβολισμός.....	65
3.5.2 Kirkάδιο ρολόι λιπώδους ιστού.....	67
ΜΕΡΟΣ Β΄: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ.....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	69
2.1 Επιλογή δείγματος.....	69
2.2 Διατροφική Παρέμβαση.....	70
2.3 Χρονοδιάγραμμα.....	71
2.4 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις.....	71
2.5 Παρακολούθηση και επικοινωνία με τους εθελοντές.....	72

2.6 Λήψη δείγματος κι επεξεργασία DNA.....	73
2.7 Έλεγχος ποιότητας ύπνου.....	74
2.8 Στατιστική ανάλυση.....	76
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	79
3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά.....	79
3.2 Λιπώδης μάζα και χαρακτηριστικά του ύπνου.....	81
3.2 Συσχέτιση Δεδομένων βάρους και λιπώδους μάζας έναρξης με το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου.....	83
3.3 Γενετικό υπόβαθρο, λιπώδης μάζα και χαρακτηριστικά ύπνου.....	86
COBLL1.....	86
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	91
4.1 Περιορισμοί Μελέτης.....	93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	95

.Περίληψη

Η παχυσαρκία είναι ένα μεγάλο πρόβλημα υγείας που παίρνει διαστάσεις πανδημίας. Έχει σαν αποτέλεσμα μείωση του προσδόκιμου, αλλά και της ποιότητας ζωής, αφού τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν συχνότερα πολλές και σημαντικές επιπλοκές υγείας, συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Η παχυσαρκία συνιστά μια πολυπαραγοντική διαταραχή. Είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ενός γενετικά προκαθορισμένου προφίλ κινδύνου, περιβαλλοντικών παραγόντων και τρόπου ζωής που επηρεάζουν την πρόσληψη και κατανάλωση ενέργειας. Η αντιμετώπιση αυτής της απειλής για την ανθρώπινη υγεία προϋποθέτει την κατανόηση του ελέγχου της ομοιόστασης της ενέργειας από το κεντρικό νευρικό σύστημα και συγκεκριμένα υποθαλαμικά και εξω-υποθαλαμικά κέντρα, της αλληλεπίδρασης και αμφίδρομης επικοινωνίας μεταξύ του λιπώδους ιστού και του νευρικού συστήματος, την αναγνώριση των μορίων που εμπλέκονται σε αυτή την επικοινωνία και τους μηχανισμούς δράσης τους, του ρόλου του ανοσοποιητικού συστήματος, την αναγνώριση των γονιδίων που προδιαθέτουν ή προκαλούν παχυσαρκία. Είναι σημαντικό επίσης να διερευνηθεί ο ρόλος του τρόπου ζωής καθώς η τροποποίηση του μπορεί να έχει μια σημαντική επίδραση χωρίς να χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή. Μεταξύ των παραγόντων που συνιστούν τον τρόπο ζωής η στέρηση ύπνου ή και ο διαταραγμένος ύπνος συμβάλλουν στην εκδήλωση της παχυσαρκίας. Ο κύκλος εγρήγορσης-ύπνου είναι ένας κιρκάδιος ρυθμός που συγχρονίζεται με τον κύκλο φως-σκοτάδι και επηρεάζει άλλα ιστο-ειδικά και κύτταρο-ειδικά βιολογικά ρολόγια. Με βάσει αυτά τα δεδομένα αναδεικνύεται και η σημασία της χρονο-διατροφής που σέβεται τα ιστο-ειδικά ρολόγια που είναι σημαντικά για τον μεταβολισμό αλλά και την ημερήσια διακύμανση σημαντικών βιοχημικών παραγόντων ελέγχου του μεταβολισμού όπως για παράδειγμα οι ορμόνες. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το υπέρβαρο και η παχυσαρκία οφείλονται σε αυξημένη πρόσληψη τροφής ιδιαίτερα πλούσιας σε λιπαρά και στην μειωμένη κατανάλωση ενέργειας. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι διαταραχές στα κιρκάδια ρολόγια ως αποτέλεσμα γονιδιακών παραλλαγών αλλά και του τρόπου ζωής επηρεάζουν το μεταβολισμό αλλά ακόμα και τις διατροφικές μας επιλογές. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι γονιδιακές παραλλαγές σε γονίδια που εμπλέκονται στον έλεγχο της πρόσληψης της τροφής επίσης επηρεάζουν την διάρκεια και την ποιότητα του ύπνου. Παρομοίως, πολλές μελέτες δείχνουν επίσης ότι η διατροφή αλλά και η ποιότητα της διατροφής επηρεάζει τα χαρακτηριστικά του ύπνου. Κατά συνέπεια φαίνεται να αναπτύσσεται ένας αυτοτροφοδοτούμενος φαύλος κύκλος που οδηγεί στην παχυσαρκία και

στην μείωση του προσδόκιμου και της ποιότητας της ζωής, αλλά και στην αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης διαφόρων ασθενειών

Λέξεις κλειδιά : κερκάδιοι ρυθμοί, ύπνος, παχυσαρκία, γονίδια, πολυμορφισμοί

.Abstract

Obesity is a major pandemic health problem. It results in a reduction in life expectancy and quality of life, since obese people show many important health complications much more frequently compared to people of normal weight. Obesity is a multifactorial disorder. It is the result of the interaction of genetic, environmental and lifestyle factors that affect energy intake and expenditure. Facing the “obesity” challenge, requires understanding of the control of energy homeostasis, as orchestrated by the central nervous system and in particular hypothalamic and extra-hypothalamic centers, the interaction and the reciprocal communication between adipose tissue and the nervous system, the recognition of molecules involved in this communication and their mechanisms of action, the role of the immune system and the identification of genes that predispose or cause obesity. It is also important to explore the role of lifestyle as a modifying factor, which can have significant contributing effects, even without the need for medication. Among the factors that comprise lifestyle, sleep deprivation or even disturbed sleep appear to contribute to obesity. The wake-sleep cycle constitutes a circadian clock-regulated system, which is entrained to the light-dark cycle and affects other tissue-specific and cell-specific biological clocks. Based on this information, the importance of chrononutrition that affects tissue-specific clocks that are important for metabolism and the daily variation of important biochemical factors that control metabolism, such as hormones, is highlighted. There is no doubt that overweight and obesity are significantly attributed to the increased intake of high-density foods, such as high-fat foods, in combination with reduced energy expenditure. Many studies have shown that disturbance of circadian clocks as a result of genetic variants and lifestyle affect metabolism and even our dietary choices. In addition, various gene variants involved in controlling food intake have also been shown to affect the duration and quality of sleep. Similarly, many studies have also shown that diet and food quality also affect sleep characteristics. Consequently, a self-sustaining vicious cycle seems to be developing, leading to obesity and a reduction in life expectancy and quality of life, as well as an increase in the risk for multiple diseases.

Key words: Circadian rhythms, sleep, obesity, genes, polymorphisms

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας1.....	13
Πίνακας2.....	19
Πίνακας3.....	20
Πίνακας4.....	21
Πίνακας5.....	33
Πίνακας6.....	46
Πίνακας7.....	48
Πίνακας8.....	78
Πίνακας9.....	84
Πίνακας10.....	84
Πίνακας11.....	85
Πίνακας12.....	88
Πίνακας13.....	89
Πίνακας14.....	90
Πίνακας15.....	91
Πίνακας16.....	92
Πίνακας17.....	93
Πίνακας18.....	94

Πίνακας εικόνων

Εικόνα1.....	1
Εικόνα2.....	1
Εικόνα4.....	2
Εικόνα3.....	43

.Ακρωνύμια

Πίνακας 1. Ακρωνύμια

ADCY3	Adenylyl Cyclase type 3
AgRP	Agouti Related Peptide
AMPK	AMP-activated protein kinase
ARC	Arcuate Nucleus of the Hypothalamus
ATP	Adenosine Triphosphate
AIS	Athens insomnia scale
BAT	Brown Adipose Tissue
BBB	Brain Blood Barrier
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BMAL1	Brain and Muscle ARNT-like protein 1
BMI	Body Mass Index
BNST	Bed Nucleus of the Stria Terminalis
cAMP	cyclic Monophosphate
CART	Cocaine-Amphetamine Regulated Transcript
CLOCK	Clock gene
CRH	Corticotropin Releasing Factor
CKK	Χολοκυστοκίνη
CRY	Cryptochrome gene
CSNK2A2	Casein Kinase 2 Alpha 2
DMH	Dorsomedial
E-box	Enhancer box
EEG	Electroencephalogram
EMG	Electromyography

EOG	Electroocoulogram
FFAs	Free Fatty Acids
FTO	Fat mass Obesity associated gene
GHSR1a	Growth hormone secretagogue receptor type 1a
GLP-1	Glucagon Like Peptide 1
GNAS1	guanine nucleotide binding protein
GWAS	Genome-Wide-Association Studies
GWLS	Genome-Wide-Linkage Studies
HGP	Hepatic Glucose Production
HFD	High Fat Diet
HPA	Hypothalamic–Pituitary–Adrenal axis
kg	Kilogram
LEP	Leptin
LEPR	Leptin Receptor
LH	Lateral Hypothalamus
IL	Interleukine
IRS1	Insulin Receptor Substrate 1
m	meter
MAP2K5	Mitogen-Activated protein kinase kinase 5
MCR	Melanocortin receptors
ME	Median Eminence
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone
MT	Melatonin receptors
mTOR	mechanistic Target Of Rapamycin
Myf5	Myogenic Factor 5

MYRIP	Myosin VIIA and Rab Interacting Protein
NAc	Nucleus Accumbens
NEGR	Neuronal Growth Regulator 1
NDMA	N-methyl-D-Aspartate Glutamate
NPAS2	Neuronal PAS Domain Protein 2
NPY	Neuropeptide Y
N-REM	Non- Rapid Eye Movement
NTRK2	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2
NTS	Nucleus of the Solitary Tract
OSA	Obstructive Sleep Apnea
PARP-1	Poly [ADP-ribose] polymerase 1
PaX 7	paired box 7
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1
PC1	Proprotein Convertase 1
PER	Period gene
PGD2	Prostaglandin D2
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acid
POMC	Proopiomelanocortin
PYY3-36	YY3-36 Peptide
PVN	Paraventricular Hypothalamic Nucleus
QR2	Quinone reductase 2
REM	Rapid Eye Movement
REV-ERB	nuclear receptor subfamily 1 group D member 1
ROR	Retinoic acid receptor-related Orphan Receptors

RORE	ROR response elements
RPTOR	Regulatory Associated Protein Of MTOR Complex 1
SD	Sleep Disturbance
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
SF-1	Specific Steroidogenic-Factor-1
SIM1	Single-minded homolog 1
SIRT1	Sirtuin 1
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
STAT3 / SOCS3	signal transducer and activator of transcription 3/suppressor of cytokine signaling 3
SQ	Sleep quality
SWS	Slow Wave Sleep
TAGs	Triacylglyceride
TCF7L2	Transcription Factor 7 Like 2
TNF- α	Tumor Necrosis Factor - α
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus
TRH	Thyrotropin Releasing Hormone
Trp	Tryptophan
UCP1	Uncoupling Protein-1
VMH	Ventromedial Hypothalamus
VTA	Ventral Tegmental Area
WAGR	Wilms-Tumor-Aniridia-Syndrom
WAT	White Adipose Tissue
WC	Waist Circumference
WHO	World Health Organization

WHR	Waist to Hip Ratio
α-MSH	α-Melanocyte-stimulating hormone
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
2-AG	2-Arachidonoylglycerol

.ΜΕΡΟΣ Α΄: ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

.

.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

.

.1.1 Ορισμός Παχυσαρκίας και Υπέρβαρου

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO) το υπέρβαρο και η παχυσαρκία ορίζονται ως η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που παρουσιάζει κίνδυνο για την υγεία (1) (2). Η παχυσαρκία είναι μια κατάσταση η οποία έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις, και πάνω από 4 εκατομμύρια άτομα πεθαίνουν κάθε χρόνο ως αποτέλεσμα του υπερβολικού βάρους ή της παχυσαρκίας (WHO). Από το 1948 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει εντάξει την παχυσαρκία στον κατάλογο των non-communicable παθήσεων (1, 2). Ως νόσος ορίζεται κάθε κατάσταση που μειώνει την ποιότητα και την διάρκεια της ζωής. Για τους παχύσαρκους, η ποιότητα ζωής είναι σαφώς μειωμένη αλλά και συντομότερη, αφού εμφανίζουν συχνότερα πολλές και σημαντικές επιπλοκές υγείας, συγκρινόμενοι με άτομα φυσιολογικού βάρους. Φυσιολογικά το συνολικό ποσοστό λίπους στους άνδρες αποτελεί το 15-20% του σωματικού βάρους και για τις γυναίκες το 20-25%. Στην παχυσαρκία το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει το 40%, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις και το 70% (κακοήθης παχυσαρκία). Η κατανομή αυτού του λίπους είναι γενετικά καθορισμένη (δομικό λίπος) και εξαρτάται από το φύλο (2). Η υπερβολική συσσώρευση λίπους – και κατ' επέκταση η παχυσαρκία- οφείλονται σε ανισορροπία μεταξύ της ενέργειας που προσλαμβάνεται (πάρα πολύ) και της ενέργειας που καταναλώνεται (πολύ λίγη) (WHO). Εκτός από το θετικό ισοζύγιο ενέργειας, η παχυσαρκία προκύπτει και από την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός γενετικά προκαθορισμένου προφίλ κινδύνου (η κληρονομικότητα του δείκτη μάζας σώματος εκτιμάται ότι είναι 40-70%) και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, όπως η σωματική αδράνεια, η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων, το ενδομήτριο περιβάλλον, η λήψη φαρμάκων, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και πιθανώς πρόσφατα αναγνωρισμένοι παράγοντες όπως ο ανεπαρκής ύπνος, ενδοκρινικές διαταραχές και το γαστρεντερικό μικροβίωμα (1).

.1.2 Επιπολασμός παχυσαρκίας

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ολοένα και αυξάνεται παγκοσμίως. Σε όλο τον κόσμο, σχεδόν το 40% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι και 10-15% είναι παχύσαρκοι (5). Σύμφωνα με την μελέτη που πραγματοποίησαν ο Margiulis και οι συνεργάτες του το 2019, το 32% του γενικού πληθυσμού στην Ελλάδα είναι υπέρβαροι και το 15,5% είναι παχύσαρκοι (5). Μεταξύ αυτών που έχουν ηλικία 20-39 έτη το 35,8% των ανδρών και το 15,4% των γυναικών είναι υπέρβαροι και το 10% των ανδρών και το 6,6% των γυναικών είναι παχύσαρκοι. Μεταξύ αυτών που έχουν ηλικία 40-64 έτη το 46% των ανδρών και το 31,9% των γυναικών είναι υπέρβαροι και το 22,8% των ανδρών και το 21,1% των γυναικών είναι παχύσαρκοι (5). Μεταξύ αυτών που έχουν ηλικία 65 ετών και άνω το 49,2% των ανδρών και το 40,6% των γυναικών είναι υπέρβαροι και το 26,4% των ανδρών και το 24,8% των γυναικών είναι παχύσαρκοι (Πίνακας 2). Αυτή η μελέτη δείχνει ότι ένα μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών σε σχέση με τις γυναίκες είναι υπέρβαροι και παχύσαρκοι. Επιπλέον, το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων αυξάνει με την ηλικία και στα δύο φύλα (5).

Πίνακας 2. Η κατάσταση βάρους του πληθυσμού συνολικά ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο με βάση την κατηγοριοποίηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) από την έρευνα των Magriplis *et al.* (5)

Κατηγοριοποίηση βάρους	20-39 ετών		40-64 ετών		65 ετών και άνω	
	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες	Άνδρες	Γυναίκες
Λιποβαρής	1,5%	8,5%	1,1%	3,3%	3,1%	9,8%
Νορμοβαρής	52,7%	69,5%	30,2%	43,8%	23,3%	24,8%
Υπέρβαρος	35,8%	15,4%	46,0%	31,9%	49,2%	40,6%
Παχύσαρκος	10,0%	6,6%	22,8%	21,1%	24,4%	24,8%

.1.3 Κατηγοριοποίηση Παχυσαρκίας

Ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας γίνεται μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ/BMI), ο οποίος προκύπτει αν διαιρέσουμε το σωματικό βάρος (σε κιλά) με το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα) (2, 3). Ωστόσο αν και ο ΔΜΣ είναι ένα εύχρηστο εργαλείο, δεν μπορεί να θεωρηθεί

διαγνωστικό εργαλείο καθώς κατά την μέτρηση δεν λαμβάνονται υπόψη η ηλικία, το φύλο, η μυϊκή ή οστική μάζα, ενώ δεν κάνει διάκριση μεταξύ μυϊκής και λιπώδους μάζας. Για όλους τα παραπάνω λόγους στην κλινική πράξη η αξιολόγηση της ύπαρξης και της βαρύτητας του υπερβάρου και της παχυσαρκίας θα πρέπει να συνδυάζει μέτρηση του ΔΜΣ, αλλά και μετρήσεις του ποσοστού λίπους και της οστικής πυκνότητας. Επιπλέον, η εν λόγω αξιολόγηση μπορεί να περιλαμβάνει λήψη ιστορικού διατροφής, δραστηριότητας, και ασθενειών αλλά και του οικογενειακού ιστορικού. Στην κατηγορία του υπέρβαρου κατατάσσεται ένα άτομο όταν έχει δείκτη μάζας σώματος $25\text{kg/m}^2 \leq \Delta\text{Μ.Σ.} \leq 29.99\text{kg/m}^2$, ενώ στην κατηγορία της παχυσαρκίας εντάσσονται τα άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{ kg/m}^2$ (Πίνακας 3.) (WHO) (2, 4).

Πίνακας 3. Συσχέτιση του Δείκτη Μάζας Σώματος με την κατάσταση θρέψης σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (4)

Δείκτης Μάζας Σώματος	Κατάσταση θρέψης
$<18.5\text{ kg/m}^2$	Λιποβαρής
$18.5\text{-}24.9\text{ kg/m}^2$	Νορμοβαρής
$25\text{-}29.9\text{ kg/m}^2$	Υπέρβαρος
$30\text{-}34.9\text{ kg/m}^2$	Παχυσαρκία σταδίου I
$35\text{-}39.9\text{ kg/m}^2$	Παχυσαρκία σταδίου II
$\geq 40\text{ kg/m}^2$	Παχυσαρκία σταδίου III

Εκτός από το ΔΜΣ, στην ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται και η περίμετρος μέσης (Waist Circumfrence- WC) ή η σχέση της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων (Hip)(Waist-to-Hip Ratio- WHR) (Πίνακας 4.) (2, 4).

Πίνακας 4. Τα παρακάτω όρια υποδηλώνουν το επίπεδο κινδύνου ανάλογα με την περιφέρεια μέσης και το λόγο της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς την μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων (WHR) σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO) (4)

Επίπεδο κινδύνου			
Περιφέρεια Μέσης			WHR
Φύλο	Αυξημένος	Πολύ αυξημένος	Αυξημένος
Άνδρας	>94 cm	>102 cm	≥0,9
Γυναίκα	>80 cm	>88 cm	≥0,85

.1.4 Μορφές Παχυσαρκίας

Με κριτήριο την κατανομή της παχυσαρκίας, δηλαδή τα σημεία στα οποία συσσωρεύεται το λίπος, η παχυσαρκία χωρίζεται σε 3 τύπους (2). Στην πρώτη περίπτωση ανήκει η αυξημένη εναπόθεση λίπους στο άνω τμήμα του σώματος, επονομαζόμενη ως κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία. Στην δεύτερη περίπτωση, κατά την οποία η εναπόθεση λίπους γίνεται στους μηρούς και στους γλουτούς, έχουμε την περιφερική παχυσαρκία. Τέλος, ο τρίτος τύπος παχυσαρκίας αποτελεί το συνδυασμό των ανωτέρω. Από τους τύπους της παχυσαρκίας που προαναφέρθηκαν, η κεντρική παχυσαρκία είναι αυτή που επιβαρύνει την υγεία περισσότερο συγκριτικά με τους άλλους δύο τύπους, καθώς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την νοσηρότητα και τη θνησιμότητα, υποδεικνύοντας ότι τελικά δεν είναι από μόνη της η αύξηση του σωματικού βάρους νοσογόνος αλλά σημασία έχει και η κατανομή του λίπους (2)

.1.5 Ενεργειακή Ομοιόσταση

.1.5.1 Υποθάλαμος : Κεντρικός έλεγχος της ομοιόστασης της ενέργειας

Η παχυσαρκία δεν είναι μόνο το αποτέλεσμα ενός θετικού ενεργειακού ισοζυγίου, καθώς εκτεταμένες έρευνες των τελευταίων δεκαετιών αποκαλύπτουν ότι μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων επηρεάζουν τον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής ομοιόστασης από το κεντρικό νευρικό σύστημα και οδηγούν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας (2, 6-9). Το ΚΝΣ παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση

της ομοιόστασης της ενέργειας και της γλυκόζης. Συγκεκριμένοι πληθυσμοί νευρικών κυττάρων, ιδιαίτερα εντός του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου (ARC), λαμβάνουν πληροφορίες για τη θρεπτική κατάσταση του οργανισμού καθώς και σήματα από περιφερικές ορμόνες συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης που προέρχεται από το πάγκρεας και της λεπτίνης που προέρχεται από τα λιποκύτταρα, για τη ρύθμιση της πρόσληψης θερμίδων, του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ενεργειακής δαπάνης. Οι νευρώνες του ARC συνδέονται στενά με άλλους εξειδικευμένους υποπληθυσμούς νευρώνων εντός του υποθαλάμου, αλλά και με διάφορες εξωυποθαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου, επιτρέποντας μια συντονισμένη συμπεριφορική απόκριση (6-9). Υπάρχουν δύο διακριτοί, λειτουργικά ανταγωνιστικοί τύποι νευρώνων στον ARC: οι ορεξιόγονοι νευρώνες που εκφράζουν το νεύρο-πεπτίδιο Y (NPY) και το πεπτίδιο σχετιζόμενο με agouti (AgRP) και οι ανορεξιόγονοι νευρώνες εκφράζουν το πεπτίδιο προοπιωμελανοκορτίνης (POMC) και ένα πεπτίδιο του οποίου η μεταγραφή ρυθμίζεται από την κοκαΐνη και την αμφεταμίνη (CART) (6, 7). Οι νευρώνες POMC προβάλλουν κυρίως σε δευτεροταγείς νευρώνες στον παρακοιλιακό υποθαλαμικό πυρήνα (PVN), στον μεσοραχιαίο υποθάλαμο (DMH), στον πλευρικό υποθάλαμο (LH) και στον μεσοκοιλιακό υποθάλαμο (VMH) (6, 9). Αυτοί οι δευτεροταγείς νευρώνες επεξεργάζονται περαιτέρω τις λαμβανόμενες πληροφορίες και προβάλλουν σε πολλαπλά νευρικά κυκλώματα έξω από τον υποθάλαμο (extrahypothalamic), οδηγώντας σε μια ολοκληρωμένη απόκριση αναφορικά με την πρόσληψη και τις δαπάνες ενέργειας (6, 10). Οι νευρώνες στον PVN ελέγχουν τη συμπαθητική εκροή (outflow) στα περιφερικά όργανα και εκκρίνουν μια ποικιλία ρυθμιστικών νευροπεπτιδίων (6, 9, 10). Η καταστροφή του PVN οδηγεί σε υπερκατανάλωση τροφής και παχυσαρκία, επισημαίνοντας τον σημαντικό ρόλο των νευρώνων PVN για τον ανασταλτικό έλεγχο της πρόσληψης τροφής (6). Επιπλέον, η καταστροφή του VMH οδηγεί σε υπερφαγία και παχυσαρκία, ενώ η καταστροφή του DMH και του LH προκαλεί υποφαγικό, άπαχο φαινότυπο (6). Κατά την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών, το POMC διασπάται σε ορμόνη διέγερσης α-μελανοκυττάρων (α-MSH) η οποία απελευθερώνεται από τους άξονες των POMC νευρώνων και ενεργοποιεί τους υποδοχείς μελανοκορτίνης 3 και 4 (MC3 / 4R) σε κατωρροϊκούς (downstream) νευρώνες, συμπεριλαμβανομένων νευρώνων στο PVN, με αποτέλεσμα μείωση στην πρόσληψη τροφής και αύξηση των ενεργειακών δαπανών (6, 8-11). Επιγενόμενοι διαμεσολαβητές που ενδέχεται να εμπλέκονται στη μετάδοση των επιδράσεων της ενεργοποίησης των MC4R στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής είναι ο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), η ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRH) και η ορμόνη

απελευθέρωσης θυροτροπίνης (TRH). Ενώ η πρόσληψη τροφής πιστεύεται ότι αναστέλλεται μέσω υποθαλαμικών μελανοκορτικονεργικών νευρώνων με σταθερό τρόπο, η ενεργειακή δαπάνη αυξάνεται κατά την ενεργοποίηση του MC4R λόγω αυξημένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που οδηγεί σε μεταβολική διάσπαση του φαιού λιπώδους ιστού (BAT) (6, 8, 11). Η νηστεία, από την άλλη πλευρά, προκαλεί την ενεργοποίηση των νευρώνων AgRP / NPY που προβάλλουν επίσης στον PVN και στον LH. Οι νευρώνες AgRP / NPY συν-απελευθερώνουν τα πεπτίδια NPY και AgRP (6, 8, 11). Το NPY διεγείρει άμεσα την πρόσληψη τροφής μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων NPY Y1 και Y5 (6, 8, 11). Η ενεργοποίηση του υποδοχέα Y1 μειώνει την έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης στον PVN και στο εγκεφαλικό στέλεχος, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη συμπαθητική δραστηριότητα στον BAT, σε μειωμένη δραστηριότητα του BAT και κατά συνέπεια σε μείωση της ενεργειακής δαπάνης (6). Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι ενδοϋποθαλαμικές προβολές από τους νευρώνες ARC στο PVN παίζουν ρόλο όχι μόνο στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, αλλά και στις δαπάνες ενέργειας: Οι νευρώνες POMC αυξάνουν ενώ οι νευρώνες AgRP / NPY μειώνουν τη μεταβολική δραστηριότητα του BAT (6). Έτσι, σε κατάσταση νηστείας, οι ενεργειακές δαπάνες μειώνονται ενώ μετά την πρόσληψη τροφής, οι ενεργειακές δαπάνες αυξάνονται. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των νευρώνων AgRP / NPY ρυθμίζει την πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT μέσω συγκεκριμένων προβολών στον βασικό πυρήνα (BNST), μια δομή του προσθίου εγκεφάλου που εμπλέκεται στον έλεγχο των νευροενδοκρινών και αυτόνομων αποκρίσεων, καθώς και στον έλεγχο της συμπεριφοράς σίτισης και ανταμοιβής (6). Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, εκτός από την σημαντική συμβολή του υποθαλάμου στην κεντρική ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας οι λαμβανόμενες πληροφορίες επεξεργάζονται περαιτέρω από πολλαπλά νευρικά κυκλώματα έξω από τον υποθάλαμο, οδηγώντας σε μια ολοκληρωμένη απόκριση αναφορικά με την πρόσληψη και τις δαπάνες ενέργειας, αντίστοιχα.

.

.1.5.2 Εξω-υποθαλαμικά νευρικά κυκλώματα

Οι υποθαλαμικοί πυρήνες προβάλλουν επίσης και λαμβάνουν πληροφορίες από άλλες εξωϋποθαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο πυρήνας μονήρους δεσμίδας (NTS), για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας (6, 9, 10). Επιπλέον, τα υποθαλαμικά νευρικά κυκλώματα συνδέονται άμεσα με το μεσο-μεταιχμιακό σύστημα

ανταμοιβής (mesolimbic reward system), που περιλαμβάνει την καλυπτρική περιοχή (VTA) και τον επικλινή πυρήνα (NAc), που ελέγχουν τις «ηδονικές» πτυχές της πρόσληψης τροφής (6, 9). Τα μειωμένα επίπεδα γλυκόζης, όπως συμβαίνει στην κατάσταση νηστείας, ενεργοποιούν τους γλουταμινικούς και ορεξινογόνους νευρώνες που συνυπάρχουν στον πλάγιο υποθάλαμο (LH) και οι οποίοι προβάλλουν και διεγείρουν ντοπαμινεργικούς νευρώνες στην VTA. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των ανασταλτικών GABAεργικών LH νευρώνων που προβάλλουν στην VTA, οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη τροφής και συγκεκριμένα σε καταναλωτική συμπεριφορά, η οποία αναφέρεται στην επιθυμία για λήψη θερμιδικής ανταμοιβής (6). Έτσι, πληροφορίες σχετικά με την ομοιόσταση από τον υποθάλαμο ενσωματώνονται με ηδονικά σήματα σίτισης από μεσο-μεταιχμιακά μονοπάτια και με σήματα από υπερκείμενα κέντρα λήψης αποφάσεων όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος και ο προμετωπιαίος φλοιός για τη δημιουργία μιας ενορχηστρωμένης απόκρισης στη σίτιση, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Συνοπτικά, ο υποθάλαμος παίζει βασικό ρόλο στην ρύθμιση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής, ενώ περιοχές του εγκεφάλου όπως η αμυγδαλή και το ραβδωτό σώμα, καθώς και η VTA, με τις ντοπαμινεργικές προβολές τους, εμπλέκονται στην συμπεριφορά σίτισης που σχετίζεται με την ανταμοιβή (6).

.

.1.6 Λιπώδης Ιστός : Περιφερική ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας.

Ο λιπώδης ιστός έχει θεωρηθεί ως παθητική δεξαμενή αποθήκευσης ενέργειας, αλλά αυτή η παραδοσιακή άποψη δεν ισχύει πλέον (12, 13). Το 1987, ο λιπώδης ιστός αναγνωρίστηκε ως ο κύριος τόπος μεταβολισμού των στεροειδών ορμονών του φύλου (12, 13). Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1994, η ανακάλυψη της λεπτίνης άλλαξε εντελώς την οπτική μας για τον λιπώδη ιστό. Για πρώτη φορά αποδείχθηκε ότι ο λιπώδης ιστός ήταν σε θέση να εκκρίνει ορμόνες ή «λιποκίνες» ικανές να μεταδώσουν πληροφορίες από την περιφέρεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα (12). Ο λιπώδης ιστός δεν θεωρείται πλέον παθητική δεξαμενή ενέργειας αλλά ένα ενδοκρινικό όργανο (12-14). Οι αδιποκίνες ή οι λιποκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη, η ρεσιιστίνη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF α), η IL-6, η βισφατίνη, και η οβεστατίνη (obestatin) έχουν αυτοενδοκρινικές, παρακρινικές και ενδοκρινικές λειτουργίες (12, 13). Έτσι, ο λιπώδης ιστός ρυθμίζει την αποθήκευση ενέργειας και τις δαπάνες ενέργειας και επηρεάζει τη συστηματική μεταβολική ομοιόσταση μέσω της παραγωγής λιποκινών. Στα θηλαστικά, έχουν περιγραφεί τουλάχιστον δύο τύποι λιπώδους ιστού, ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) και ο καφέ λιπώδης

ιστός (BAT) (12-14). Ο WAT και ο BAT προέρχονται από διαφορετικά βλαστοκύτταρα και έχουν διαφορετική κατανομή, έκφραση γονιδίων και λειτουργία. Τα λιποκύτταρα με χαρακτηριστικά παρόμοια με του BAT που βρίσκονται σε αποθήκες λευκού λιπώδους ανήκουν στον μπεζ ή brite λιπώδη ιστό (καφέ σε λευκό). Σήμερα, είναι γνωστό ότι η ανάπτυξη της παχυσαρκίας εξαρτάται όχι μόνο από την ισορροπία μεταξύ της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης, αλλά και από την ισορροπία μεταξύ του WAT, του BAT και του brite λιπώδους ιστού (12-14).

.1.6.1 Λευκός λιπώδης ιστός

Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι ο πιο άφθονος τύπος λιπώδους ιστού στα θηλαστικά και η κύρια δεξαμενή ενέργειας, αποθηκεύει τη διαιτητική ενέργεια ως τριακυλογλυκερίδια (TAGs) σε μοναδικά (unilocular) σταγονίδια λιπιδίων (Εικόνα 1) και εκκρίνει τεράστιο αριθμό ορμονών και κυτοκινών που ρυθμίζουν το μεταβολισμό και την αντίσταση στην ινσουλίνη (12-15). Μετά τα γεύματα, ο WAT απορροφά τα διαιτητικά λίπη και τους υδατάνθρακες από την κυκλοφορία και μέσω της λιπογένεσης τα μετατρέπει σε TAG. Κατά τη διάρκεια της νηστείας ή της σωματικής δραστηριότητας, ακολουθεί η λιπόλυση και τα TAG διασπώνται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) και γλυκερόλη που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία για να καλύψουν τις ανάγκες σε ενέργεια των άλλων ιστών (12, 13).

.1.6.2 Καφέ λιπώδης ιστός

Αυτός ο ιστός περιέχει multilocular σταγονίδια λιπιδίων και υψηλή μιτοχονδριακή πυκνότητα και είναι σε θέση να μετατρέπει τη χημική ενέργεια σε θερμότητα (Εικόνα 1) (12-15). Η διέγερση από το κρύο οδηγεί στην απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από νευρικές απολήξεις εντός του BAT, η οποία οδηγεί σε λιπόλυση των TAG και αύξηση των κυτταρικών FFAs. Τα FFAs μεταφέρονται στη συνέχεια στα μιτοχόνδρια και χρησιμεύουν ως υποστρώματα για β-οξείδωση. Η θερμότητα παράγεται χρησιμοποιώντας την UCP1, μια πρωτεΐνη που εντοπίζεται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και αποσυνδέει (Uncouples) τη μεταφορά ηλεκτρονίων από την παραγωγή ATP. Η προκύπτουσα ενέργεια που προέρχεται από την οξείδωση του υποστρώματος απελευθερώνεται ως θερμότητα (12, 13, 15). Εκτός από τον βασικό ρόλο του στη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος κάτω από συνθήκες κρύου, η

μεταβολική λειτουργία του BAT είναι σημαντική για την συνολική ενεργειακή ισορροπία, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τον μεταβολισμό των λιπιδίων (12).

.1.6.3 Μπεζ (Brite or beige) Λιπώδης Ιστός

Σε αντίθεση με τον WAT, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παρουσία λίγων μιτοχονδρίων που στερούνται της UCP1, τα μπεζ λιποκύτταρα που βρίσκονται στον WAT εκφράζουν την UCP1 και είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια (Εικόνα 1). Αυτά τα λιποκύτταρα διαφέρουν από αυτά του BAT, αλλά εξακολουθούν να έχουν θερμογόνο ικανότητα ανταποκρινόμενα στην έκθεση στο κρύο και παράγοντας θερμότητα μέσω της UCP1 (12) (14) (15).

.1.7 Η λεπτίνη και η ινσουλίνη ως ρυθμιστές του κεντρικού ελέγχου της σίτισης, της ομοιόστασης της γλυκόζης και της ενέργειας

Η πρόσληψη της τροφής ελέγχεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα το οποίο με τη σειρά του ελέγχεται από το ενδοκρινικό σύστημα. Στους μακροπρόθεσμους ρυθμιστές της πρόσληψης της τροφής είναι η ινσουλίνη και η λεπτίνη (51, 53). Τόσο οι POMC όσο και οι AgRP / NPY νευρώνες εκφράζουν υποδοχείς για περιφερικές μεταβολικές ορμόνες όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη (2, 6, 8, 11). Η ινσουλίνη εκκρίνεται από τα παγκρεατικά β-κύτταρα κατά την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών και παίζει σημαντικό ρόλο στην περιφερική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης και της ενέργειας (2, 6, 16). Ελέγχει ειδικά τον μεταβολισμό της περιφερικής γλυκόζης καταστέλλοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης (HGP) μέσω άμεσης δράσης στους ηπατικούς υποδοχείς ινσουλίνης (6, 16). Ωστόσο, η ινσουλίνη είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας στη ρύθμιση της γλυκόζης και της ενεργειακής ομοιόστασης σε επίπεδο υποθαλάμου. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων ινσουλίνης που βρίσκονται σε νευρώνες POMC μειώνει την πυροδότηση αυτών των νευρώνων, ενώ αυξάνει την έκφραση του mRNA POMC (6, 8, 11). Η ταυτόχρονη δράση της ινσουλίνης και της λεπτίνης στους νευρώνες POMC διεγείρει επίσης την μετατροπή του λευκού λιπώδους ιστού σε καφέ, μια διαδικασία που ευνοεί την αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας (6). Επιπλέον, έχει πρόσφαταδειχθεί ότι η δράση της ινσουλίνης στους νευρώνες POMC ελέγχει τη λιπόλυση του λιπώδους ιστού και αποτρέπει τη στεάτωση του ήπατος που προκαλείται από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (6). Η ινσουλίνη μειώνει επίσης το ρυθμό πυροδότησης των νευρώνων AgRP, μειώνοντας έτσι την απελευθέρωση του AgRP και άλλων νευροδιαβιβαστών, επηρεάζοντας την περιφερική ηπατική

νεύρωση και τελικά οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση ιντερλευκίνης (IL)-6 στα ηπατικά παρεγχυματικά κύτταρα (6). Στο ήπαρ, η δράση της IL-6 οδηγεί σε μειωμένη έκφραση γλυκόζης-6-φωσφατάσης και ακολούθως σε μειωμένη γλυκονεογένεση, καθώς το ένζυμο αυτό είναι κρίσιμο για την σύνθεση της γλυκόζης. Η λεπτίνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό κωδικοποιείται από το γονίδιο LEP (2, 6, 17). Η ορμόνη αυτή απελευθερώνεται στο πλάσμα σε επίπεδα ανάλογα με τα αποθέματα λίπους σε ολόκληρο το σώμα και επάγεται από την ινσουλίνη (17). Η λεπτίνη παίζει καθοριστικό ρόλο στην κεντρική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ομοιόστασης ενέργειας σε πολλαπλά επίπεδα: διεγείρει άμεσα τους νευρώνες POMC και επάγει την έκφραση του πεπτιδίου POMC, ενώ ασκεί ανασταλτική επίδραση στους νευρώνες AgRP / NPY και στην έκφραση του πεπτιδίου AGRP (6, 8). Επομένως, η δράση της λεπτίνης στον υποθάλαμο είναι η αναστολή της σίτισης και η αύξηση της ενεργειακής δαπάνης (6, 8, 17). Αξίζει να σημειωθεί ότι, αν και οι δράσεις της ινσουλίνης και της λεπτίνης αλληλοσυνδέονται σε επίπεδο υποθαλάμου και αμφότερες απαιτούνται για μια πλήρη ανορεξιογόνο και γλυκορυθμιστική δράση, η λεπτίνη και η ινσουλίνη δρουν σε διαφορετικούς υποπληθυσμούς νευρώνων POMC (6, 7, 11). Εκτός από τον ARC, ο VMH αντιπροσωπεύει μια άλλη θέση δράσης της λεπτίνης και της ινσουλίνης στον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης. Έρευνες που έχουν γίνει σε ποντίκια υποδεικνύουν ότι η εξάλειψη των υποδοχέων της ινσουλίνης στους VMH-specific steroidogenic-factor-1 (SF-1) νευρώνες προστατεύει τα ποντίκια από παχυσαρκία που επάγεται από την διατροφή και από διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης ενώ εμφανίζουν αυξημένη δραστηριότητα των POMC νευρώνων κατά την κατανάλωση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (6). Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργοποίηση των VMH νευρώνων που επάγεται από δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και εξαρτάται από την ινσουλίνη συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Από την άλλη πλευρά, η ενισχυμένη σηματοδότηση του υποδοχέα λεπτίνης στους νευρώνες SF-1 εντός του VMH έχει ως αποτέλεσμα βελτιωμένη ομοιόσταση γλυκόζης χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά το σωματικό βάρος (6). Στην DMH, η δράση της λεπτίνης οδηγεί σε αυξημένη ενεργειακή δαπάνη μέσω ενισχυμένης συμπαθητικής ενεργοποίησης του BAT, επηρεάζοντας έτσι τον έλεγχο του σωματικού βάρους ανεξάρτητα από την πρόσληψη τροφής. Η ινσουλίνη δρα επίσης στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες του μεσο-μεταχιακού συστήματος ανταμοιβής (6, 18). Εδώ, η ινσουλίνη ρυθμίζει αρνητικά τη συμπεριφορά που σχετίζεται με την ανταμοιβή, όπως η επιθυμία για τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ή με υψηλή περιεκτικότητα σε σάκχαρα, και μειώνει την ηδονική σίτιση (6, 18). Ομοίως, η λεπτίνη όταν χορηγείται

(injection) στον VMH μειώνει την πρόσληψη τροφής, και η εξάλειψη των υποδοχέων λεπτίνης σε αυτή την περιοχή αυξάνει το αίσθημα της ευχαρίστησης κατά την κατανάλωση εύγευστων τροφίμων. Είναι ενδιαφέρον ότι μια πρόσφατη μελέτη αποκάλυψε ότι η ινσουλίνη προωθεί την απελευθέρωση ντοπαμίνης σε κέντρα ανταμοιβής με δυναμικό τρόπο. Ενώ η ινσουλίνη ενισχύει την απελευθέρωση ντοπαμίνης κατά τον περιορισμό των τροφίμων, αυτό το αποτέλεσμα χάνεται με μια παχυσαρκική δίαιτα, υποδεικνύοντας ότι η ινσουλίνη τροποποιεί τις επιλογές τροφής ανάλογα με τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού (6, 19). Συνοπτικά, η λεπτίνη και η ινσουλίνη είναι σημαντικοί παράγοντες στην κεντρική ρύθμιση της ομοιόστασης ενέργειας και γλυκόζης σε διάφορα επίπεδα εντός και εκτός του υποθαλάμου (6).

.

.1.8 Ορμόνες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα

Οι γαστρεντερικές ορμόνες έχουν επίσης αναδειχθεί ως σημαντικοί ρυθμιστές του ενεργειακού ελέγχου που εξαρτάται από το ΚΝΣ (6). Η γκρελίνη, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το στομάχι κατά τη διάρκεια της νηστείας, διεγείρει έντονα τη σίτιση ενεργοποιώντας τους υποδοχείς GHSR1a στον ARC του υποθαλάμου επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο την δραστηριότητα των νευρώνων AgRP / NPY, και προωθεί την αύξηση του σωματικού βάρους και του λιπώδους ιστού (8, 20). Άλλες ορμόνες, όπως το GLP-1, το πεπτίδιο YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆) και η χολοκυστοκίνη (CCK), απελευθερώνονται από το έντερο κατά την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών και ασκούν ανορεξιογόνες επιδράσεις σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (όπως στον ARC, στον NTS, στην DMH, στον VMH και στον PVN) (6, 8, 20). Ωστόσο, το GLP-1 δρα επίσης ως νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο. Αυτή η ορμόνη παράγεται σε διακριτούς πληθυσμούς νευρώνων εντός του NTS και επηρεάζει κεντρικά όχι μόνο την πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος και την ομοιόσταση γλυκόζης στο επίπεδο του ARC και του PBN, αλλά φαίνεται επίσης να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συμπεριφορά ανταμοιβής-σίτισης ενεργώντας άμεσα στην VTA και τον επικλινή πυρήνα (NAc) (6, 8, 20). Με αυτόν τον τρόπο, το GLP-1 μειώνει τη συμπεριφορά σίτισης-επιβράβευσης και, εάν παρέχεται επιλογή φαγητού, μειώνει επιλεκτικά την πρόσληψη τροφής με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ενώ αυξάνει την πρόσληψη τροφής με χαμηλά λιπαρά (6).

.1.9 Υποθαλαμική φλεγμονή και επαγωγή της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού και αντίσταση στη δράση της λεπτίνης και της ινσουλίνης όχι μόνο στην περιφέρεια αλλά και στο ΚΝΣ (6, 21, 22). Ως πρώιμο συμβάν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και ακόμη και μέσα σε λίγες ημέρες ύστερα από την πρόσληψη δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και θερμίδες, μια αυξημένη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων (FAs) από την περιφέρεια διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) και μπορεί να συμβάλλει στην εκκίνηση φλεγμονώδους απόκρισης στους νευρώνες του υποθαλάμου (6). Αυτό περιλαμβάνει ενεργοποίηση της μικρογλοίας (microglia), δηλαδή των μακροφάγων του ΚΝΣ (6, 21, 22). Η τοπική φλεγμονή στον μεσοβασικό υποθάλαμο (mediobasal hypothalamus) (που περιλαμβάνει τον ARC, το πρόσθιο τμήμα του PVN και τη ME) οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη και στη λεπτίνη (6, 23, 24). Έτσι, η υποθαλαμική φλεγμονή μειώνει τις επιδράσεις της ινσουλίνης και της λεπτίνης, συμβάλλοντας όχι μόνο στην υπερφαγία και στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, αλλά και στη σχετική απορρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Παρόλο που οι νευρώνες POMC και AgRP στο ARC αναπτύσσουν αντίσταση στην ινσουλίνη ως απόκριση σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, οι νευρώνες που εκφράζουν SF-1 στον VMH αυξάνουν την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε εξασθένηση της γλουταματεργικής νεύρωσης των νευρώνων SF-1 στους ανορεξιόγονους POMC νευρώνες, με αποτέλεσμα μειωμένη ενεργοποίηση POMC (6). Σε συμφωνία με αυτό, η αναστολή της σηματοδότησης του υποδοχέα ινσουλίνης στους νευρώνες SF-1 αποκαθιστά τη δραστηριότητα του POMC και οδηγεί σε προστασία από την παχυσαρκία που προκαλείται από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και τη σχετική επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη (6). Η αντίσταση στη λεπτίνη και την ινσουλίνη στο ΚΝΣ μπορεί επίσης να προκύψει από την υπερβολική ενεργοποίηση του STAT3 / SOCS3, μιας ενδοκυτταρικής οδού που ενεργοποιείται από τη λεπτίνη. Έτσι, η παχυσαρκία σχετίζεται με επιλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη και στη λεπτίνη στο επίπεδο του ΚΝΣ, όπου η δράση της λεπτίνης και της ινσουλίνης εξασθενεί σε ορισμένους πληθυσμούς νευρώνων ενώ άλλοι γίνονται πιο ευαίσθητοι σε αυτές, προάγοντας έτσι περαιτέρω την υπερφαγία, την αύξηση βάρους και μια απορρύθμιση στην ομοιόσταση της γλυκόζης (6, 23, 24). Αυτά τα ευρήματα δημιούργησαν την έννοια της διαφορικής αντίστασης και ευαισθησίας των νευρώνων - που ονομάζεται «επιλεκτική ορμονική αντίσταση».

Για την αντιμετώπιση της αυξανόμενης επιδημίας της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών, υπάρχει επείγουσα ανάγκη να αποκρυπτογραφηθεί περαιτέρω ο μοριακός μηχανισμός σε επίπεδο ΚΝΣ που οδηγεί στην απορρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Είναι προφανές ότι η απορρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού στα πλαίσια της νόσου απέχει πολύ από το να είναι μία μονόδρομη διαδικασία που επιτρέπει εύκολη και απλή προσέγγιση λύσεων. Ως εκ τούτου, η ενσωμάτωση των διαφόρων πτυχών της ανάπτυξης της παχυσαρκίας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχημένη καταπολέμηση της παχυσαρκίας στο μέλλον.

.

.1.10 Η γενετική της παχυσαρκίας

.

.1.10.1 Εισαγωγή

Όπως προαναφέρθηκε μεταξύ άλλων, το γενετικό προφίλ του κάθε ανθρώπου συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας (25, 26). Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι για τον προσδιορισμό των γενετικών παραγόντων που καθορίζουν την παχυσαρκία (25). Περιλαμβάνουν μελέτες σοβαρών μορφών παχυσαρκίας, αναλύσεις υποψήφιων γονιδίων και GWLS/ GWAS μελέτες, δηλαδή μελέτες που ερευνούν γενετικούς δείκτες σε ολόκληρο το γονιδίωμα μεγάλου αριθμού ατόμων και προβλέπουν συσχετίσεις γονότυπου-φαινοτύπου με στατιστική ανάλυση σε επίπεδο πληθυσμού. Βάσει πρόσφατων GWAS, περίπου 127 γενετικοί τόποι στο ανθρώπινο γονιδίωμα έχουν αναφερθεί ότι συνδέονται με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας (25). Ο πρώτος γενετικός τόπος που σχετίστηκε με προδιάθεση για παχυσαρκία μέσω GWAS ήταν το γονίδιο FTO. Αυτό το γονίδιο έχειδειχθεί ότι έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στον κίνδυνο παχυσαρκίας μέχρι σήμερα. Κάθε αλληλόμορφο του FTO έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αύξηση κατά 1,5 kg στο σωματικό βάρος και κατά 20-30% στον κίνδυνο παχυσαρκίας (25). Η αποσαφήνιση του ρόλου των γονιδίων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μεθόδων παρέμβασης και αντιμετώπισης του παγκοσμίου αυτού προβλήματος. Με βάση τη γενετική η παχυσαρκία διακρίνεται σε δύο μορφές, την μονογονιδιακή και την πολυγονιδιακή (κοινή παχυσαρκία). Η μονογονιδιακή παχυσαρκία μπορεί περαιτέρω να διακριθεί σε συνδρομική ή μη-συνδρομική (25, 26).

.1.10.2 Μονογονιδιακή Παχυσαρκία

Η μονογονιδιακή παχυσαρκία προκύπτει από μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο. Οι περιπτώσεις μονογονιδιακής παχυσαρκίας είναι σπάνιες, πολύ σοβαρές, πρώιμης έναρξης και διαγιγνώσκονται στην παιδική ηλικία (25). Αυτή η μορφή της παχυσαρκίας μπορεί να είναι συνδρομική ή μη συνδρομική (26). Παρά τον Μεντελικό τρόπο κληρονομής, η συνδρομική μονογενής παχυσαρκία παρουσιάζεται μαζί με άλλα παθολογικά χαρακτηριστικά, όπως γνωστική καθυστέρηση, δυσμορφικά χαρακτηριστικά και όργανο-ειδικές ανωμαλίες. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί 79 διαφορετικά σύνδρομα, μεταξύ αυτών 19 έχουν χαρακτηριστεί πλήρως γενετικά, 11 έχουν διασαφηνιστεί εν μέρει, 27 έχουν χαρτογραφηθεί σε μια χρωμοσωμική περιοχή και τα υπόλοιπα 22 παραμένουν αόριστα, χωρίς να έχει αναγνωρισθεί ούτε το γονίδιο (τα γονίδια) ούτε οι χρωμοσωμικές θέσεις (26). Τα καλύτερα χαρακτηρισμένα σύνδρομα με παχυσαρκία είναι το σύνδρομο Prader-Willi (ελάττωμα εντύπωσης (imprinting) στην περιοχή στο χρωμόσωμα 15q11-13), το σύνδρομο τύπου Prader-Willi (αρκετές διαγραφές στο χρωμόσωμα 16, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου SIM1), το σύνδρομο Fragile X (με χαρακτηριστικά του Prader-Willi συνδρόμου), το σύνδρομο Bardet-Biedl (έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα 19 γονίδια), η κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright (μετάλλαξη στο γονίδιο GNAS1) και το σύνδρομο WAGR (διαγραφές στο 11p14) (26-28). Όσον αφορά τη μη συνδρομική μονογονιδιακή παχυσαρκία, υπάρχουν καλώς αναγνωρισμένα γονίδια καθένα από τα οποία παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας που διαμεσολαβείται από την οδό λεπτίνης-μελανοκορτίνης (25-27). Αν και είναι εξαιρετικά σπάνιες, ομόζυγες μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας σε γονίδια όπως τα MC4R/3R, LEP, LEPR, PCSK1, ADCY3 και POMC έχουν ως αποτέλεσμα πλήρως διεισδυτική μονογονιδιακή παχυσαρκία (Πίνακας 6) (26). Αντιθέτως, το 2-3% της κοινής (ολιγογονιδιακής) παχυσαρκίας σε ενήλικες και παιδιά αποδίδεται κυρίως σε ετερόζυγες μεταλλάξεις στην κωδικοποιούσα αλληλουχία αυτών των γονιδίων και χαρακτηρίζεται από μία μεταβλητή σοβαρότητα της παχυσαρκίας που εξαρτάται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (26). Είναι αξιοσημείωτο ότι μεταλλάξεις που οδηγούν στην ανάπτυξη μονογονιδιακής παχυσαρκίας στον άνθρωπο έχουν αναγνωρισθεί όχι μόνο στα γονίδια POMC / MC4R, αλλά και σε παράγοντες μεταγραφής και νευροδιαβιβαστές που διαμορφώνουν τη δραστηριότητα του ομοιοστατικού κυκλώματος της μελανοκορτίνης, όπως στην SIM1 πρωτεΐνη, το νευροτροφικό παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) και τον υποδοχέα κινάση τυροσίνης B (ο οποίος κωδικοποιείται από το γονίδιο NTRK2),

τονίζοντας τον σημαντικό ρόλο τους στη φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης ενέργειας (6). Είναι ενδιαφέρον ότι GWA μελέτες σε ανθρώπους αποκάλυψαν μια ισχυρή συσχέτιση πολυμορφισμών (SNPs) με υπερβολικό βάρος και παχυσαρκία, όχι μόνο μέσα ή κοντά στο γονίδιο BDNF αλλά και στο ιντρόνιο 1 του γονιδίου FTO (6). Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η διαγραφή του FTO στα τρωκτικά επηρεάζει αρνητικά τον ντοπαμινεργικό έλεγχο των συμπεριφορικών και νευρικών αποκρίσεων και μεταβάλλει τη μεθυλίωση αρκετών νευρικών mRNA, οδηγώντας σε ένα αλλοιωμένο επίπεδο έκφρασης πρωτεϊνών και μια γενικά αλλαγμένη απόκριση του ντοπαμινεργικού κυκλώματος του μέσου εγκεφάλου, που δείχνει ότι το γονίδιο FTO παίζει ρόλο σε σύνθετες συμπεριφορές όπως η λήψη αποφάσεων βάσει ανταμοιβής (6). Οι μεταλλάξεις στη λεπτίνη έχουν ως αποτέλεσμα υπερφαγία, χαμηλότερη κινητική δραστηριότητα, μειωμένο συμπαθητικό τόνο, ήπιο υποθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό και εξασθενημένη ανοσία που μεσολαβεί από T-κύτταρα (26). Σε μοριακό επίπεδο, η λεπτίνη διεγείρει νευρώνες που εκφράζουν POMC (6, 8, 9, 11, 25, 27). Το POMC παρέχει οδηγίες για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται proopiomelanocortin (POMC), η οποία διασπάται σε μικρότερα πεπτίδια τα οποία έχουν διαφορετικές λειτουργίες στο σώμα (11, 27, 29). Τρία παρόμοια πεπτίδια που ονομάζονται ορμόνες διέγερσης α , β και γ -μελανοκυττάρων (α -, β - και γ -MSH) προκύπτουν επίσης από την πρωτεόλυση της πρωτεΐνης POMC (29). Η β -MSH δεσμεύεται στον υποδοχέα μελανοκορτίνης MC4R και παίζει ρόλο στη ρύθμιση του βάρους. Η σηματοδότηση μέσω αυτού του υποδοχέα στον εγκέφαλο βοηθά στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της ενέργειας που λαμβάνονται και της ενέργειας που καταναλώνεται από το σώμα. Το πεπτίδιο α -MSH μπορεί επίσης να συνδεθεί με το MC4R και να βοηθήσει στη διατήρηση της σωστής ενεργειακής ισορροπίας (29). Δεδομένης της φυσιολογικής τους σημασίας στην ενεργειακή ομοιόσταση, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις στο POMC και τον MC4R οδηγούν επίσης σε σοβαρή παχυσαρκία (26). Οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας του ανθρώπινου MC4R έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη πρόσληψη τροφής, αυξημένη άπαχη μάζα και γραμμωτή ανάπτυξη. Σημειώνεται ότι ετερόζυγες μεταλλάξεις στον MC4R παρατηρούνται σε έως και το 5% των ατόμων με παιδική παχυσαρκία, καθιστώντας αυτό το γονίδιο το πιο κοινό στη μονογονιδιακή παχυσαρκία. Τα πεπτίδια μελανοκορτίνης υποβάλλονται σε επεξεργασία από ένζυμα όπως η προορμόνη κονβερτάση 1 (PCSK1). Ασθενείς με ομόζυγες και σύνθετες ετερόζυγες μεταλλάξεις στο PCSK1 παρουσιάζουν αλλαγές στην πρωτεόλυση του POMC και παχυσαρκία συνοδευόμενη από ανεπάρκεια γλυκοκορτικοειδών, υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και μεταγευματική υπογλυκαιμία (26).

Πίνακας 5. Γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις οδηγούν σε μονογονιδιακή παχυσαρκία

POMC	Η β-MSH δεσμεύεται στον υποδοχέα MC4R και παίζει ρόλο στη ρύθμιση του βάρους. Η σηματοδότηση μέσω αυτού του υποδοχέα στον εγκέφαλο βοηθά στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ της ενέργειας που λαμβάνονται και της ενέργειας που καταναλώνεται από το σώμα. Το πεπτίδιο α-MSH μπορεί επίσης να συνδεθεί με το MC4R και να βοηθήσει στη διατήρηση της σωστής ενεργειακής ισορροπίας. (25) (29)
PC1	Συμμετέχει στην μετα-μεταφραστική επεξεργασία του POMC και σχετίζεται με εμφάνιση σοβαρής παχυσαρκίας πρώιμης έναρξης με μεταγευματική υπογλυκαιμία, υπογοναδισμό, υποκορτιζολαιμία και, σε μικρότερο βαθμό, μικρής έντασης εντερικής δυσλειτουργίας (25)
LEP/LEPR	Εκφράζεται κυρίως στο λευκό λιπώδη ιστό και συμμετέχει στην ρύθμιση του μεταβολισμού του λίπους και της πρόσληψης ενέργειας (25)
NPY	Είναι ένα διεγερτικό της όρεξης, ένας νευροδιαβιβαστής που παίζει καθοριστικό ρόλο στον υποθαλαμικό έλεγχο της ενεργειακής ισορροπίας (25)
Ghrelin receptor	Ο υποδοχέας γκρελίνης είναι ένα λιπόφιλο πεπτίδιο που βρίσκεται στον βλεννογόνο του στομάχου. Το μεταβολικό του αποτέλεσμα είναι αντίθετο με αυτό της λεπτίνης. Ο υποδοχέας γκρελίνης ρυθμίζει διάφορες φυσιολογικές διεργασίες, όπως πρόσληψη τροφής και δαπάνη ενέργειας, μεταβολισμό γλυκόζης, καρδιαγγειακές λειτουργίες, έκκριση του γαστρικού οξέος και την ανοσοποιητική λειτουργία (25)
MC3R	Αυτό το γονίδιο έχει ένα μόνο εξόνιο και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20 (20q13.2 – q13.3). Εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο, εγκέφαλο, πλακούντα, στομάχι, δωδεκαδάκτυλο, πάγκρεας, νεφρό καθώς και μακροφάγα. Το MC3R παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση και στη συμπεριφορά πρόσληψης τροφής (25)
MC4R	Εκφράζεται στον υποθάλαμο, στον εγκέφαλο, στους μύες, στα λιποκύτταρα, στα αστροκύτταρα και συμμετέχει στην ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, στην πρόσληψη τροφής και έχει αντιφλεγμονώδη δράση (25)
FTO	Είναι ένα μεγάλο γονίδιο με περισσότερες από 400 kb που περιέχει εννέα εξόνια. Αυτό το γονίδιο εκφράζεται ευρέως σε εμβρυϊκούς και ενήλικους ιστούς σε ανθρώπους, με την υψηλότερη έκφραση στον εγκέφαλο. Στον εγκέφαλο, η έκφραση του γονιδίου FTO είναι σχετικά υψηλή στους υποθαλαμικούς πυρήνες, όπου διαμεσολαβείται ο έλεγχος της ομοιόστασης ενέργειας. Μελέτες GWAS έχουν δείξει ότι το γονίδιο FTO είναι το πιο σημαντικό υποψήφιο γονίδιο που συμβάλλει (25) στην παχυσαρκία τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες
PCSK1	Prader willi syndrome (26)
ADCY3	Είναι σημαντικός διαμεσολαβητής στην ομοιόσταση της ενέργειας (30)

.1.10.3 Πολυγονιδιακή (Κοινή) παχυσαρκία

Παρά τη σημαντική συμβολή της μονογονιδιακής παχυσαρκίας στις γενικές μας γνώσεις σχετικά με τη γενετική και την φυσιολογία ρύθμισης του σωματικού βάρους, η πλειοψηφία των ατόμων με παχυσαρκία αναπτύσσουν την λεγόμενη κοινή παχυσαρκία (πολυπαραγοντική), η οποία αποδίδεται στην αλληλεπίδραση πολλών γενετικών τόπων (πολυγονιδιακή) και στο παθογόνο περιβάλλον (π.χ. καθιστική ζωή, ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα, διαταραγμένο ύπνο, κ.α.) (obesogenic environment) (26, 31). Ευρήματα από μελέτες GWAS υποδεικνύουν ότι, παρά τον εντοπισμό εκατοντάδων γενετικών τόπων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, το γενετικό υπόβαθρο φαίνεται να σχετίζεται μόνο με το 5% της διακύμανσης του ΔΜΣ (26). Ωστόσο, οι πρόσφατες εξελίξεις στις τεχνικές αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος έχουν σαφώς καταδείξει ότι οι γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την παχυσαρκία φέρουν γονίδια που εμπλέκονται σε μονοπάτια που επηρεάζουν τα νευρικά κυκλώματα ρύθμισης της όρεξης και του κορεσμού (BDNF, MC4R και NEGR1), την έκκριση και την δράση ινσουλίνης (TCF7L2, IRS1), τη λιπογένεση, την ενέργεια και τον μεταβολισμό των λιπιδίων (FTO, RPTOR, MAP2K5) (26).

1.11 Γονίδια και Πολυμορφισμοί που σχετίζονται με χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας

.1.11.1 FTO

Το FTO (γονίδιο που σχετίζεται με τη μάζα του λίπους και την παχυσαρκία) ήταν το πρώτο γονίδιο ευαισθησίας στην παχυσαρκία που αναγνωρίστηκε μέσω GWA μελετών και συνεχίζει να είναι ο τόπος με τη μεγαλύτερη επίδραση στον δείκτη μάζας σώματος και τον κίνδυνο παχυσαρκίας (78). Το 2007, εντός χρονικού διαστήματος τριών μηνών, δύο μελέτες ισχυρίστηκαν την ανακάλυψη του FTO ως το πρώτο αναγνωρισμένο γονίδιο ευαισθησίας στην παχυσαρκία (78). Το FTO ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά μέσω μιας GWAS μελέτης που αφορούσε τον διαβήτη τύπου 2 στους Ευρωπαίους, συγκρίνοντας 1.924 περιπτώσεις ατόμων με ΣΔτ2 και 2.938 υγιή άτομα (controls). Ένα σύμπλεγμα μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου έδειξε εξαιρετικά σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΣΔτ2. Ωστόσο, αφού διόρθωσαν για τον ΔΜΣ, η συσχέτιση με τον διαβήτη τύπου

2 καταργήθηκε εντελώς, υποδηλώνοντας ότι η συσχέτιση του ΣΔτ2 με το FTO οφειλόταν στην επίδραση του FTO στον ΔΜΣ (78). Οι αναλύσεις παρακολούθησης σε 38.759 άτομα επιβεβαίωσαν τη σχέση του με τον ΔΜΣ και τον κίνδυνο παχυσαρκίας. Οκτώ εβδομάδες μετά την πρώτη ανακάλυψη, μια άλλη GWAS μελέτη για το ΔΜΣ σε 4.741 Σαρδηνούς παρουσίασε πολύ σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των SNP που βρίσκονται στο ίδιο ιντρόνιο του FTO και παχυσαρκίας, η οποία στη συνέχεια επαναλήφθηκε σε 2.335 Ευρωπαίους και Ισπανόφωνους Αμερικανούς και έδωσε τα ίδια αποτελέσματα (78). Οι δύο GWAS μελέτες που ανέφεραν για πρώτη φορά το FTO ως γονίδιο ευαισθησίας στην παχυσαρκία, αναγνώρισαν ένα διαφορετικό SNP στο πρώτο ιντρόνιο ως το πιο σημαντικό που σχετίζεται με τον ΔΜΣ (rs9939609, rs99305069) (78). Μεταγενέστερες GWAS μελέτες επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής, αλλά ανέφεραν και έναν αριθμό άλλων FTO SNPs που βρίσκονται στην ίδια χρωμοσωμική περιοχή (78). Για παράδειγμα, μια άλλη GWAS μελέτη για το ΔΜΣ, η οποία περιελάμβανε δεδομένα από 247.796 άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, βρήκε το rs1558902 ως το πιο σημαντικό SNP. Αλλά και τα γειτονικά SNP δείχνουν πολύ σημαντικές συσχετίσεις με το ΔΜΣ. Όλα αυτά τα αναγνωρισμένα από GWAS μελέτες FTO SNPs βρίσκονται πολύ κοντά στο χρωμόσωμα και συν-κληρονομούνται (linkage disequilibrium $r^2 > 0,80$) και, κατά συνέπεια, όλα σχετίζονται ισχυρά με τον ΔΜΣ και με άλλα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Στους πληθυσμούς ευρωπαϊκών προγόνων, αυτό το σύμπλεγμα SNP εκτείνεται σε μήκος ~ 46.000 ζευγών βάσεων στο πρώτο ιντρόνιο του FTO που πιθανώς φιλοξενεί την αιτιώδη παραλλαγή (εξ) (78). Σε μια άλλη μελέτη οι Peng *et al.* αναγνώρισαν 59 μελέτες ελέγχου (case-control) σε 27 άρθρα που διερευνούσαν 41.734 περιπτώσεις παχυσαρκίας και 69.837 υγιή άτομα (healthy controls) και εντόπισαν σημαντικούς συσχετισμούς μεταξύ του κινδύνου παχυσαρκίας και πέντε πολυμορφισμών: rs9939609, rs1421085, rs8050136, rs17817449 και rs1121980 (79). Τέλος σε μία πιο πρόσφατη ανασκόπηση οι Yang *et al.* επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα ότι ορισμένες παραλλαγές στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου FTO όπως οι rs9926289 (G/A), rs9939609, rs8050136, rs9930501 (A/G), rs9930506 (A/G), rs17817449, rs9940646 (C/G), rs9940128 (G/A), rs1421085 και rs8043757 (A/T) σχετίζονται με αυξημένο σωματικό βάρος, σωματικό λίπος, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίου και πρόσληψη ενέργειας (80).

.1.11.2 TMEM18

Μια γονιδιακή περιοχή του ανθρώπινου χρωμοσώματος 2 (2p25.3) φιλοξενεί γενετικές παραλλαγές που συγκαταλέγονται μεταξύ αυτών που σχετίζονται ισχυρότερα με την παχυσαρκία (73). Το γονίδιο που βρίσκεται πλησιέστερα σε αυτές τις παραλλαγές είναι το TMEM18 (transmembrane 18) και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον εγκέφαλο και τον υποθάλαμο (73 ,76). Το γονίδιο αυτό εμπλέκεται στην ανάπτυξη νευρώνων και μπορεί με τη σειρά του να συμμετέχει στην λειτουργία περιοχών του εγκεφάλου που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και έχει παρουσιάσει σημαντικές ενδείξεις συσχέτισης με την παχυσαρκία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (73 ,76). Σε μια μελέτη οι Larder *et al.* έδειξαν ότι η έκφραση του TMEM18 στον PVN των ποντικών επηρεαζόταν από αλλαγές στη διατροφή και η απώλεια του οδηγούσε σε αυξημένο σωματικό βάρος, το οποίο επιδεινωνόταν από δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και οδηγούσε σε αυξημένη πρόσληψη τροφής (73). Στον αντίποδα η επιλεκτική υπερέκφραση του TMEM18 στον PVN ποντικών φυσικού τύπου μείωσε την πρόσληψη τροφής και αύξησε τις ενεργειακές δαπάνες (73). Οι ίδιοι υποστηρίζουν την υπόθεση ότι το ίδιο το TMEM18, που ενεργεί εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, είναι ένας πιθανός μεσολαβητής της επίδρασης των παρακείμενων γενετικών παραλλαγών στον ανθρώπινο λιπώδη ιστό (73). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη οι Landgraf *et al.* έδειξαν ότι το γονίδιο TMEM18 είναι απαραίτητο για το σχηματισμό λιποκυττάρων και εμπλέκεται στη ρύθμιση της έκφρασης του PPARG1 (74). Φλεγμονώδη ερεθίσματα μειώνουν την ρύθμιση των TMEM18 και PPARG1 υποδεικνύοντας ότι το TMEM18 μεσολαβεί τη δυσλειτουργία του PPARG1 που επάγεται από την φλεγμονή και σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και με μεταβολικές αλλαγές σε παχύσαρκα άτομα (74). Σε μια μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν οι Yingchang Lu *et al.*, συνδύασαν τα αποτελέσματα γενετικών συσχετίσεων με το ποσοστό (%) σωματικού λίπους για έως και 100.716 άτομα από 43 GWAS μελέτες (η έως 76.137) και 13 MetaboChip (η έως 24.582) μελέτες, κυρίως ευρωπαϊκής καταγωγής (η έως 89.297), αλλά και πληθυσμών μη ευρωπαϊκής καταγωγής (έως 11.419) και βρήκαν στατιστικά σημαντικά ευρήματα για 10 SNPs (75). Μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών ήταν και ο rs6755502 με το C αλληλόμορφο να σχετίζεται θετικά με το ποσοστό σωματικού λίπους (75). Τέλος οι Karlsson *et al.* χρησιμοποιώντας την UK cohort Biobank, πραγματοποίησαν μια μελέτη συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα για την προβλεπόμενη μάζα του σπλαχνικού λιπώδους

ιστού και εντόπισαν 102 νέους τόπους που σχετίζονται με τον λιπώδη ιστό μεταξύ των οποίων και ο rs13393304-A (77).

.1.11.3 MCR4

Ο MC4R είναι μέλος μιας οικογένειας συζευγμένων με G-πρωτεΐνης υποδοχέων μελανοκορτίνης (GPCRs) που κλωνοποιήθηκαν το 1992 και περιλαμβάνουν επίσης τους MC1R, MC2R, MC3R και MC5R (11, 81). Ο υποδοχέας αυτός είναι κρίσιμος στην οδό λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Η πρωτεΐνη MC4R εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο και εμπλέκεται στη ρύθμιση του κορεσμού, της διατροφικής συμπεριφοράς και της ενεργειακής ομοιόστασης (11, 81). Τα ποντίκια με MC4R νοκ-άουτ είναι υπερφαγικά με μειωμένο μεταβολικό ρυθμό και αυξημένο σωματικό βάρος με τους ετερόζυγους και τους ομόζυγους να έχουν σωματική μάζα αυξημένη κατά 7-45% και 50-100% αντίστοιχα σε σύγκριση με φυσικού τύπου ποντίκια (81). Στους ανθρώπους, περισσότερες από 170 ξεχωριστές σπάνιες παραλλαγές σχετίζονται με την παχυσαρκία πρώιμης εμφάνισης και την υπερφαγία (81). Η παχυσαρκία που σχετίζεται με τον MC4R είναι η πιο κοινή μονογενής μορφή παχυσαρκίας με αναφερόμενο επιπολασμό έως και 6% (81). Οι Bo Xi *et al.* σε μια μετα-ανάλυση συνολικά 61 μελετών (80.957 περιπτώσεις / 220.223 μάρτυρες) έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός rs17782313 συσχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο παχυσαρκίας (82). Παρόμοια ευρήματα βρήκαν οι Sigri Beckers *et al.*, οι οποίοι μελέτησαν 4 πολυμορφισμούς (rs8087522, rs11872992, rs1943226 και rs17782313) (84). Αναλυτικότερα επιβεβαίωσαν ότι το rs17782313 σχετίζεται ιδιαίτερα με την παχυσαρκία στον πληθυσμό τους. Ωστόσο δεν βρέθηκαν συσχετίσεις με την παχυσαρκία για τους rs8087522 και rs1943226 (84). Αν και στην πλειοψηφία οι γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο αυτό σχετίζονται θετικά με την παχυσαρκία, υπάρχει ένας πολυμορφισμός, ο rs2229616, ο οποίος έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα διάφορα χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας. Το εύρημα αυτό επιβεβαίωσαν και οι M.Heid *et al.*, όπου οι φορείς του MC4R V103I (rs2229616) παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη περιφέρεια μέσης, μειωμένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και αυξημένη HDL-χοληστερόλη (83). Οι πιθανότητες ύπαρξης τριών ή περισσότερων παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου μειώθηκαν σημαντικά μεταξύ των φορέων του MC4R V103I, αλλά ο έλεγχος για BMI μείωσε τη συσχέτιση με την HbA (1c) και την HDL-C (83).

.1.11.4 COBLL1/ GRB14

Στο χρωμόσωμα 2 κοντά στο γονίδιο COBLL1 (cordon-bleu WH2 repeat protein like 1) και στο GRB14 (growth factor receptor-bound protein 14) βρίσκεται ο πολυμορφισμός rs10195252. Το γονίδιο COBLL1 εκφράζεται ευρέως στα νεφρά και στα επινεφρίδια. Ο Shungin *et al.* πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση και έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός rs10195252 σχετίζεται θετικά με λόγο της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς την μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων, διορθωμένη ως προς τον ΔΜΣ (85). Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από μια μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν οι M. Heid *et al.* (86).

.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΚΙΡΚΑΔΙΟΙ ΡΥΘΜΟΙ ΚΑΙ ΥΠΝΟΣ

.2.1 Εισαγωγή

Εκτός από το θετικό ισοζύγιο ενέργειας, η παχυσαρκία προκύπτει και από την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός γενετικά προκαθορισμένου προφίλ κινδύνου και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου, όπως η σωματική αδράνεια, η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων, το ενδομήτριο περιβάλλον, η λήψη φαρμάκων, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και πιθανώς πρόσφατα αναγνωρισμένοι παράγοντες όπως ο ανεπαρκής ύπνος, ενδοκρινικές διαταραχές και το γαστρεντερικό μικροβίωμα.

.2.2 Κιρκάδιοι ρυθμοί-Κεντρικά και περιφερικά “ρολόγια”

Ως συνέπεια της περιστροφής της Γης γύρω από τον άξονά της περίπου κάθε 24 ώρες, οι περισσότεροι οργανισμοί υπόκεινται σε προβλέψιμες διακυμάνσεις του φωτός και της θερμοκρασίας (32, 33). Πολλά είδη οργανισμών, μεταξύ των οποίων και ο άνθρωπος, ανέπτυξαν ενδογενή βιολογικά ρολόγια που τους επιτρέπουν να προβλέπουν αυτές τις καθημερινές διακυμάνσεις σε βιοτικούς (διαθεσιμότητα τροφής) και αβιοτικούς παράγοντες (θερμοκρασία, φως) (32, 33). Ο άνθρωπος, έχει αναπτύξει μια ενεργή φάση φωτός και μια ανενεργή σκοτεινή φάση. Η φωτεινή φάση είναι σχεδιασμένη κυρίως για αναπλήρωση ενέργειας, αναπαραγωγή και δραστηριότητα. Η ανενεργή φάση είναι σχεδιασμένη για ύπνο, ανάκαμψη και αποκατάσταση (33, 34). Για την επίτευξη αυτών των ημερήσιων κύκλων, απαιτούνται τα κατάλληλα ερεθίσματα (input) για την ενημέρωση του οργανισμού για την ώρα της ημέρας, και αποκρίσεις (outputs) για τη μετάδοση αυτών των πληροφοριών μεταξύ κεντρικών και περιφερειακών ιστών (34). Έτσι γίνεται αντιληπτό ότι η φυσιολογία και λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού είναι στενά συνυφασμένη με τον γεωφυσικό κύκλο (32, 33). Ο Franz Halberg το 1959 επινόησε τον όρο «circadian» (Λατινικά: circa = about; dies = day) για να περιγράψει ημερήσιους ρυθμούς που δημιουργούνται αμιγώς ενδογενώς, δηλαδή, ρυθμούς που έχουν περίοδο περίπου 24 ωρών και που συνεχίζουν να ταλαντεύονται εν απουσία οποιουδήποτε περιβαλλοντικού ερεθίσματος (32). Η γέννηση ρυθμού θεωρείται μία εγγενής ιδιότητα μεμονωμένων κυττάρων, που καθοδηγείται από έναν ενδοκυττάριο μοριακό

ταλαντωτή και βασίζεται σε μεταγραφικούς / μετα-μεταφραστικούς βρόχους αρνητικής ανάδρασης (32, 33, 35). Υπό κανονικές συνθήκες, αυτές οι ενδογενείς ταλαντώσεις συγχρονίζονται με το περιβάλλον και θεωρείται ότι τα βιολογικά ρολόγια του κάθε οργανισμού παρέχουν ένα προσαρμοστικό πλεονέκτημα διασφαλίζοντας ότι οι εσωτερικές βιοχημικές και φυσιολογικές διαδικασίες ενός οργανισμού, μαζί με την συμπεριφορά, προσαρμόζονται βέλτιστα στο τοπικό περιβάλλον (32, 33, 35). Ύστερα από πολλές μελέτες είναι πλέον γνωστό ότι οι περισσότεροι οργανισμοί κληρονομούν την έμφυτη αυτή ικανότητα να παρακολουθούν τον χρόνο σε μία κλίμακα 24 ωρών (κατά προσέγγιση) (32). Όπως προαναφέρθηκε, ένας ρυθμός θεωρείται «κιρκαδικός» εάν η ταλάντωση έχει περίοδο περίπου 24 ωρών και συνεχίζεται σε σταθερές συνθήκες, όπως σταθερό φως ή σταθερό σκοτάδι (32, 36). Η αδυναμία ενός ρυθμού να παραμένει υπό σταθερές συνθήκες υποδηλώνει ότι ο ρυθμός καθοδηγείται από αποκρίσεις σε περιοδικά εξωτερικά χρονικά μηνύματα (χρονιστές) (ή «zeitgeber», Γερμανική λέξη time giver) ή σε περιοδικές αλλαγές συμπεριφοράς, αντί να δημιουργείται από μια εσωτερική περιοδική διαδικασία. Το κιρκάδιο ρολόι δίνει χρονικό πλαίσιο στις περισσότερες εσωτερικές φυσιολογικές διαδικασίες συμπεριλαμβανομένου και του ύπνου και διασφαλίζει τον κατάλληλο συγχρονισμό των εσωτερικών ρυθμών με τον κύκλο ημέρας-νύχτας (36). Συνήθως οι κιρκαδικές ταλαντώσεις (circadian oscillations) που υπάρχουν εντός ενός οργανισμού είναι ιεραρχικά διευθετημένες και ρυθμισμένες από έναν διακριτό και αναγνωρίσιμο ιστό ή μία μικρή ομάδα κυττάρων που δρουν ως “κεντρικός βηματοδότης” ο οποίος είναι ικανός να διατηρεί τον συγχρονισμό μεταξύ των διαφόρων ρολογιών (περιφερικών που βρίσκονται στους διάφορους ιστούς ενός οργανισμού) (32-34, 37). Ο κεντρικός βηματοδότης για τον άνθρωπο είναι ο υπερχιασματικός πυρήνας (SCN) και βρίσκεται στον πρόσθιο υποθάλαμο και ενορχηστρώνει κιρκαδικούς ρυθμούς σε όλους τους ιστούς του σώματος. Ο SCN ενεργοποιείται (entrained) κυρίως από το φως μέσω μονοσυναπτικής οδού από τα εγγενώς φωτοευαίσθητα γαγγλιακά κύτταρα αμφιβληστροειδούς. Με τη σειρά του, ένα πολυσυναπτικό μονοπάτι από τον SCN προς την επίφυση είναι μια σημαντική οδός με την οποία διαδίδονται οι φωτοπεριοδικές πληροφορίες. Κατά την διάρκεια της νύχτας (όσο επικρατεί σκοτάδι) η επίφυση συνθέτει μελατονίνη, μία ορμόνη η οποία αυξάνει την τάση για ύπνο και δρα στους ευρέως εκφρασμένους υποδοχείς της για να παρέχει φωτοπεριοδικές πληροφορίες και συμβάλλει στο συγχρονισμό των κιρκαδικών ρυθμών σε άλλους ιστούς (33, 35, 37). Εκτός από τη λήψη πληροφοριών χρονισμού από ένα κεντρικό βηματοδότη, περιφερειακά ρολόγια συχνά λαμβάνουν πληροφορίες χρονισμού από άλλα περιοδικά

σήματα, όπως το επίπεδο φωτεινότητας, η πρόσληψη τροφής ή κινητική δραστηριότητα. Έτσι, αν και υπάρχουν κεντρικοί βηματοδότες, σπάνια έχουν τον αποκλειστικό έλεγχο των πολλών ρολογιών που βρίσκονται στο σώμα ενός πολυκύτταρου οργανισμού (32, 38). Ενώ ο συγχρονισμός της δραστηριότητας μπορεί να προκαλέσει μετατόπιση φάσης στο κύριο ρολόι, ο χρόνος σίτισης επηρεάζει κυρίως το χρονισμό των περιφερειακών ρολογιών με μικρή έως καθόλου επίδραση στον SCN. Επομένως, σε έναν διαδραστικό βρόγχο, οι κιρκαδικοί ρυθμοί μπορούν να προωθήσουν την ενεργειακή πρόσληψη και να ρυθμίσουν τον ενεργειακό μεταβολισμό, ωστόσο η ενεργειακή πρόσληψη και η φυσική δραστηριότητα μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον χρονισμό των γονιδίων του ρολογιού και την τοπική δραστηριότητα των ιστών τους (34, 38). Συνεπώς, παρόλο που ο SCN χρησιμεύει στο συγχρονισμό αυτών των «περιφερειακών» ρολογιών, δεν απαιτούνται ερεθίσματα χρονισμού (inputs) από τον SCN για τη διατήρηση του κιρκαδικού χρονισμού στους περιφερικούς ιστούς (38). Αυτό αποδεικνύεται από το κιρκαδικό ρολόι του ήπατος το οποίο μπορεί να συγχρονιστεί με το χρονισμό σίτισης ανεξάρτητα από το κεντρικό ρολόι του SCN. Ωστόσο αυτό που είναι σαφές είναι ότι ο συγχρονισμός των κεντρικών και περιφερειακών ρολογιών είναι σημαντικός για τη γενική υγεία (38). Τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι διαταραχή των κιρκαδικών ρυθμών και ρολογιών αλλά και αποσυντονισμός του κεντρικού ρολογιού μπορεί να έχουν σημαντικές αρνητικές συνέπειες για την υγεία συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας. Είναι σημαντικό κατά συνέπεια να κατανοήσουμε την γενετική και μοριακή βάση των βιολογικών ρολογιών αλλά και τους ενδογενείς και εξωγενείς τρόπους ρύθμισής τους.

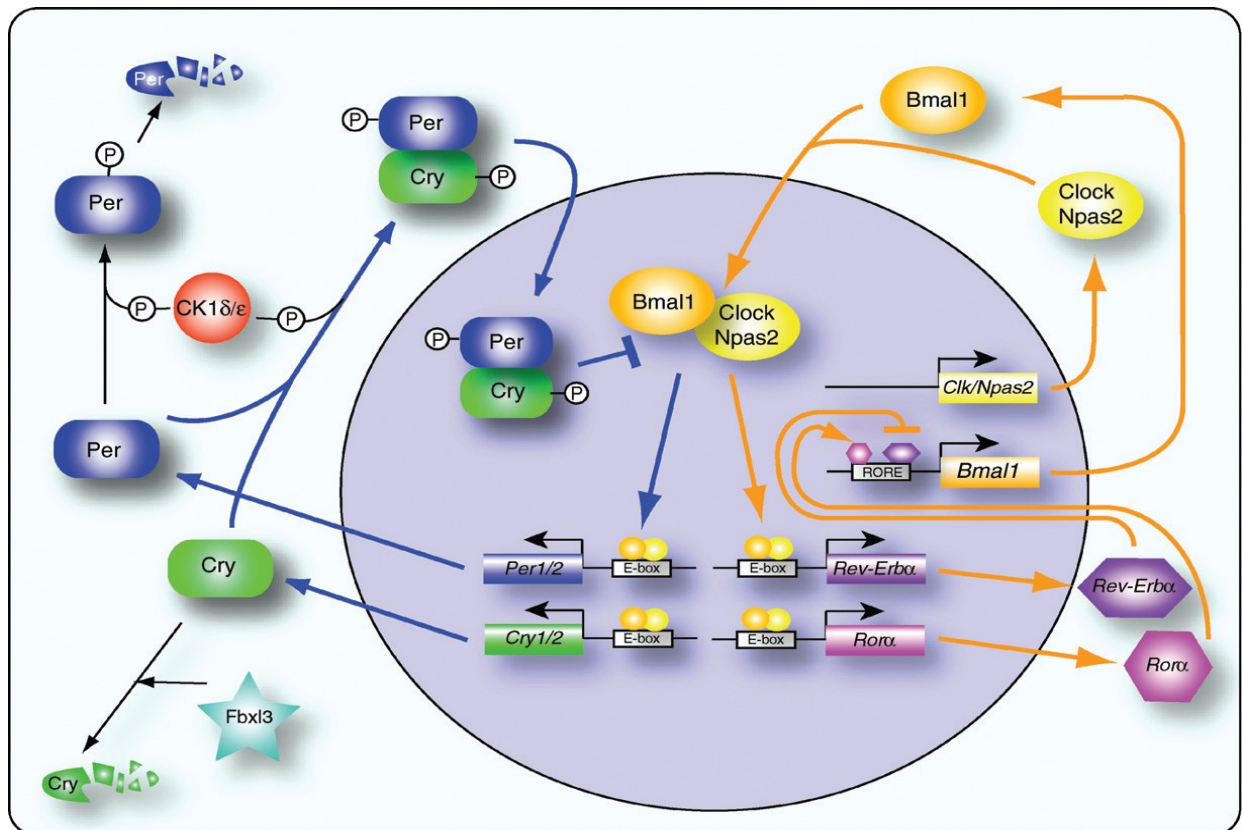
2.3 Η γενετική του κιρκάδιου ρολογιού

Ο ύπνος είναι ένα πολύ περίπλοκο χαρακτηριστικό που βασίζεται όπως αναφέραμε ήδη σε πολλά γονίδια και τις αλληλεπιδράσεις τους με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τόσο οι αυτοαναφερόμενες τιμές όσον αφορά τα διάφορα χαρακτηριστικά του ύπνου, όσο και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) δείχνουν σημαντική κληρονομικότητα (39). Επιπλέον, οι υγιείς ενήλικες παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορές στην κιρκάδια περίοδο ελεύθερης λειτουργίας, στο κιρκαδικό πλάτος (amplitude) και στην κιρκαδική φάση (circadian phase), εν μέρει λόγω γενετικών επιδράσεων. Όπως αναλύεται παρακάτω διάφορα γονίδια που ονομάζονται γονίδια ρολογιού εμπλέκονται στον έλεγχο και την ρύθμιση των κιρκαδικών ρυθμών (39).

.2.3.1 Γονίδια «ρολογιού» (Clock genes)

Στην κατηγορία των γονιδίων ρολογιού ανήκουν τα γονίδια που αλληλοεπιδρούν το ένα με το άλλο για να δημιουργήσουν έναν αυτορυθμιζόμενο βρόγχο ανατροφοδότησης, στον οποίο ο κύκλος ενεργοποίησης και καταστολής του διαρκεί περίπου μία ημέρα (40). Αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους με έναν περίπλοκο τρόπο δημιουργώντας ταλαντώσεις γονιδιακής έκφρασης. Η βασική αρχή των κερκαδικών ρολογιών είναι η διαδοχική ενεργοποίηση γονιδίων με τη μορφή ενός κύκλου: η αρχική ενεργοποίηση ενός γονιδίου ρυθμίζεται από το τελευταίο στη σειρά, δημιουργώντας έναν βρόγχο αυτόματης ρυθμιστικής ανάδρασης για τον οποίο ένας κύκλος διαρκεί περίπου 24 ώρες (40). Στα θηλαστικά ο μηχανισμός του κερκαδικού ρολογιού αποτελείται από δύο αλληλοσυνδεόμενους, ρυθμιστικούς βρόγχους ανατροφοδότησης (Εικόνα 2). Στον πρώτο βρόγχο, δύο ενεργοποιητές της μεταγραφής, το BMAL1 και το CLOCK (ή το ορθόλογο του CLOCK, Npas2 στους νευρικούς ιστούς) δημιουργούν ένα ετεροδιμερές στο κυτόπλασμα και στην συνέχεια εισέρχονται στον πυρήνα όπου συνδέονται σε E-box αλληλουχίες στους υποκινητές των PER γονιδίων (PER1, 2) και των Cryptochrome γονιδίων (Cry1, 2) συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση της γονιδιακής τους έκφρασης (Εικόνα 2) (35, 38, 40). Εδώ να σημειωθεί ότι σε ιστούς εκτός του SCN (extra-SCN), η πρωτεΐνη NPAS2 λειτουργεί ως ορθόλογο του CLOCK γονιδίου και το BMAL1 διμερίζεται με την πρωτεΐνη αυτή, για να ενεργοποιήσει τη μεταγραφή και να διατηρήσει τη ρυθμικότητα. Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών (PER & Cry πρωτεΐνες) μεταφέρονται στο κυτόπλασμα όπου αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους, δημιουργούν διάφορους συνδυασμούς και στην συνέχεια μεταφέρονται στο εσωτερικό του πυρήνα όπου αναστέλλουν την δραστηριότητα των συμπλόκων Bmal1/Clock ή Bmal1/Npas2 (Εικόνα 2) (35, 38, 40). Χωρίς τα σύμπλοκα αυτά, τα οποία ενεργοποιούν την μεταγραφή των PER και Cry γονιδίων, τα επίπεδα της μεταγραφής τους μειώνονται καθώς και τα επίπεδα των πρωτεϊνών τους, ως εκ τούτου μέσω αυτού του μηχανισμού τα ίδια αυτά τα γονίδια σταματούν την μεταγραφή τους. Ένας δεύτερος βρόγχος ρυθμίζει την έκφραση του Bmal1 γονιδίου. Στον πυρήνα, τα Bmal1/Clock ή τα Bmal1/Npas2 ετεροδιμερίζονται και συνδέονται σε E-box αλληλουχίες που υπάρχουν στους υποκινητές των γονιδίων που κωδικοποιούν την έκφραση των retinoic acid-related orphan nuclear receptors REV-ERB α and ROR α , οι οποίοι ανταγωνίζονται για τις θέσεις πρόσδεσης ROR (ROR α) που εντοπίζονται στον

υποκινητή του Bmal1 (Εικόνα 2). Το RORα ενεργοποιεί την έκφραση Bmal1, ενώ το REV-ERBa την καταστέλλει (35, 38, 40-42). Στην ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών σημαντικό ρόλο παίζει η φωσφορυλίωση των PER & Cry πρωτεϊνών από την καζεϊνική κινάση Ιε/δ, ελέγχοντας με αυτό τον τρόπο την σταθερότητά τους και τον εντοπισμό τους (Εικόνα 2) (38, 40-42).



Εικόνα 2: Ο μηχανισμός κιρκάδικου ρολογιού στα θηλαστικά (40)

Καθίσταται σαφές, λοιπόν, ότι πολλές βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού μας βρίσκονται υπό κιρκάδιο έλεγχο και ο ύπνος είναι μία από αυτές. Ωστόσο πέρα από τον κιρκάδιο έλεγχο και η ομοιόσταση του ύπνου είναι ένας δεύτερος μηχανισμός που συμβάλλει σημαντικά στη ρύθμιση και την αρχιτεκτονική του ύπνου.

.2.4 Γενετικές παραλλαγές στα γονίδια του ρολογιού και η επίδραση τους στο σωματικό βάρος

.

.2.4.1 Εισαγωγή

Ορισμένες γονιδιακές παραλλαγές μπορούν να προδιαθέτουν άτομα σε διαφορετικές ασθένειες. Δεδομένου του ρόλου που παίζει η χρονοβιολογία στην ανθρώπινη υγεία και δεδομένου ότι το κίρκαδικό σύστημα αποτελείται από ένα περίπλοκο γονιδιακό δίκτυο που ελέγχει την ταλάντωση της γονιδιακής έκφρασης, έχει υποτεθεί ότι οι παραλλαγές γονιδίων που σχετίζονται με το κίρκαδικό ρολόι θα μπορούσαν να σχετίζονται με διαφορετικές ασθένειες. Η εφαρμογή της διατροφικής γονιδιωματικής σε χρονοβιολογικές μελέτες μάς διδάσκει πώς οι γονιδιακές παραλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με το κίρκαδιο ρολόι μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών και σχετικών ασθενειών όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II ή οι καρδιαγγειακές ασθένειες (65).

.

.2.4.2 Γενετικές παραλλαγές στο CLOCK γονίδιο

Αρχικά δείχθηκε ότι αρκετές παραλλαγές στο CLOCK συσχετίζονται με την παχυσαρκία, ιδιαίτερα την κοιλιακή παχυσαρκία. Αργότερα, επιβεβαιώθηκε ότι το CLOCK γονίδιο θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου (MetS), του διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων (12). Οι περισσότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε SNPs στο γονίδιο CLOCK. Τα SNPs rs3749474 και rs1801260 που εντοπίζονται στην 3'-αμετάφραστη περιοχή συσχετίστηκαν με το βάρος και τον ΔΜΣ, καθώς οι φορείς των υπολειπόμενων αλληλομόρφων έδειξαν υψηλότερο ΔΜΣ και βάρος συγκριτικά με τους μη φορείς (Πίνακας 7). Η αναφερόμενη συσχέτιση μεταξύ rs3749474 και γνωρισμάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας που παρατηρείται σε φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου (Πίνακας 7). Το SNP rs1801260 συσχετίστηκε επίσης με την ατομική ανταπόκριση σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους, καθώς τα παχύσαρκα άτομα με το υπολειπόμενο αλληλόμορφο είχαν λιγότερο επιτυχημένη απώλεια βάρους από τους παχύσαρκους ασθενείς ομόζυγους για το κοινό αλληλόμορφο, ειδικά εάν είχαν ταξινομηθεί ως «emotional eaters» (Πίνακας 7). Αυτή η διαφορά στην απόκριση σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους θα μπορούσε να οφείλεται σε διαφορές στη διάρκεια του ύπνου των ασθενών, καθώς τα άτομα που έφεραν το

υπολειπόμενο αλληλόμορφο ήταν πιο επιρρεπή σε διάρκεια ύπνου ≤ 6 ώρες / ημέρα συγκριτικά με τους μη φορείς (Πίνακας 7). Αυτό το SNP συσχετίστηκε επίσης με υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος και με κιρκαδικές ανωμαλίες που εξηγούνται από έναν πιο βραδινό χρονότυπο και λιγότερο σταθερούς κιρκαδικούς ρυθμούς. Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου έδειξαν επίσης μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης. Αυτή η συσχέτιση όμως εξαρτάται από την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (saturated fatty acids- SFA), καθώς όταν η πρόσληψη SFA ήταν χαμηλή, αυτή η συσχέτιση έπαυε να ισχύει. Έχουν περιγραφεί και άλλες αλληλεπιδράσεις του CLOCK rs1801260 SNP-δίαιτας (Πίνακας 7) . Για παράδειγμα, μελέτη CORDIOPREV έδειξε ότι σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (metabolic syndrome-MetS) τα ομόζυγα άτομα για το επικρατές αλληλόμορφο εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος, χαμηλότερα HOMA-IR (homesotatic model assesment-insulin resistance) και υψηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε απόκριση σε χαμηλή σε λιπαρά διατροφή συγκριτικά με τους φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου (Πίνακας 7). Επιπλέον αναλύσεις αλληλεπίδρασης σε 722 συμμετέχοντες στη Μελέτη Boston-Puerto Rican έδειξαν ότι το υπολειπόμενο αλληλόμορφο C ήταν προστατευτικό έναντι των υψηλών επιπέδων LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα στην ομάδα που χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη SFA (Πίνακας 7) (65). Μία άλλη μετα-ανάλυση από τους Allebrandt *et al.* έδειξε ότι η διάρκεια του ύπνου ήταν χαμηλότερη σε άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο A του rs12649507 SNP (Πίνακας 7). Μια επιπλέον σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε μεταξύ της διάρκειας του ύπνου και του πολυμορφισμού rs12649507 CLOCK στην πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) (Πίνακας 7). Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου με αυξημένη πρόσληψη PUFA (Πίνακας 7). Οι φορείς με το υπολειπόμενο αλληλόμορφο (G) είχαν μικρότερη διάρκεια ύπνου. Επιπλέον, η διάρκεια του ύπνου και το rs6858749 σχετίζονται με την πρόσληψη πρωτεΐνης, με τους φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου (T) να αναφέρουν χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης με κάθε επιπλέον ώρα ύπνου (Πίνακας 7) (66). Και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι περισσότερες ώρες ύπνου μπορεί να λειτουργήσουν ως προστατευτικός παράγοντας έναντι της γενετικής προδιάθεσης για την ανάπτυξη παχυσαρκίας από τον πολυμορφισμό του CLOCK. Επίσης η μελέτη του Allebrandt έδειξε ότι τα άτομα που ήταν ομόζυγα για το AA στην παραλλαγή rs11932595 είχαν μειωμένη διάρκεια ύπνου (Πίνακας 7). Επιπλέον, οι πολυμορφισμοί CLOCK rs1554483, rs6843722, rs6850524 και rs4864548 έχουν συσχετιστεί με υπέρβαρο και παχυσαρκία σε έναν ενήλικο πληθυσμό, δείχνοντας ότι οι φορείς απλοτύπων rs1554483-G και

rs4864548-A έχουν 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γίνουν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (Πίνακας 7) (66, 67).

Πίνακας 7. Παραλλαγές στο CLOCK γονίδιο

Clock gene	rs3749474	- Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου έδειξαν υψηλότερο δείκτη βάρους και μάζας σώματος (ΔΜΣ) - Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου έδειξαν υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας - οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου T ανέφεραν σημαντικά υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας από τους μη φορείς	(65) (66)
Clock gene	rs1801260	- Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου έδειξαν υψηλότερο βάρος και ΔΜΣ, μικρότερης διάρκειας ύπνο και χαμηλότερη απόκριση σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους ιδίως μεταξύ των ατόμων που χαρακτηρίστηκαν ως «emotional eaters» - Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου είχαν υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος και έδειξαν βραδινό χρονότυπο - Οι γυναίκες που έφεραν το αλληλόμορφο C έδειξαν μια τάση για βραδινή προτίμηση και λιγότερο σταθερούς ρυθμούς - Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου έδειξαν υψηλότερη περιφέρεια μέσης όταν η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) ήταν $\geq 11,8\%$ - Τα ομόζυγα άτομα για το επικρατές αλληλόμορφο εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, χαμηλότερα HOMA-IR και υψηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά από 12 μήνες δίαιτας χαμηλής σε λιπαρά - Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο C ήταν προστατευτικό έναντι των επιπέδων LDL- Cholesterol στο πλάσμα στην ομάδα με υψηλή πρόσληψη SFA	(66)
Clock gene	rs6858749	Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου (T) να αναφέρουν χαμηλότερη πρόσληψη πρωτεΐνης με κάθε επιπλέον ώρα ύπνου.	(66)
Clock gene	rs1554483	- έχει συσχετιστεί με υπέρβαρο και παχυσαρκία σε έναν ενήλικο πληθυσμό - οι φορείς του απλοτύπου rs1554483-G έχουν 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γίνουν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι	(66)
Clock gene	rs6843722	έχει συσχετιστεί με υπέρβαρο και παχυσαρκία σε έναν ενήλικο πληθυσμό	(66)
Clock gene	rs6850524	έχει συσχετιστεί με υπέρβαρο και παχυσαρκία σε έναν ενήλικο πληθυσμό	(66)
	rs4864548	- έχει συσχετιστεί με υπέρβαρο και παχυσαρκία σε έναν ενήλικο πληθυσμό - οι φορείς του απλοτύπου rs4864548-A έχουν 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γίνουν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι	(66)
Clock gene	rs1193259 5	τα άτομα που ήταν ομόζυγα για το AA στην παραλλαγή rs11932595 είχαν μειωμένη διάρκεια ύπνου	(66)

Clock gene	rs12649507	• η διάρκεια του ύπνου ήταν χαμηλότερη σε άτομα που έφεραν το αλληλόμορφο A του rs12649507 SNP. • οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου είχαν μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου με αυξημένη πρόσληψη PUFA. Οι φορείς με το υπολειπόμενο αλληλόμορφο (G) είχαν μικρότερη διάρκεια ύπνου.	(66)
------------	------------	---	------

.2.6.3 Γενετικές παραλλαγές σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με το κirkάδιο ρολόι

Τα γονίδια Cryptochrome και Period, καθώς και το REV-ERBa1, αποτελούν τα δεύτερα βασικά συστατικά του κirkαδικού συστήματος, υπεύθυνα για τον βρόχο αρνητικής ανάδρασης που ελέγχει την έκφραση των CLOCK / BMAL1 και έχουν επίσης συσχετιστεί με μεταβολικά και γλυκαιμικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παχυσαρκία και το T2DM. Οι πολυμορφισμοί στα Period γονίδια έχουν συσχετιστεί με μεταβολές στην συμπεριφορά και στο κirkάδιο ρολόι. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να παίζουν ρόλο στην παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των κοινών παραλλαγών στο γονίδιο PER1 και της σοβαρής παχυσαρκίας και μεταξύ των rs2304672 και rs4663302 SNPs που εντοπίζονται στο PER2 και της σπλαχνικής παχυσαρκίας (Πίνακας 8) (65). Αναλυτικότερα τα PER2 SNPs (rs2304672C>G και rs4663302C>T) έχουν συσχετιστεί με την σπλαχνική παχυσαρκία. Συγκεκριμένα, οι PER2 rs2304672C>G φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου (6% του πληθυσμού) εμφάνισαν αρκετές συμπεριφορές που ευνοούν την ανάπτυξη παχυσαρκίας, όπως αυξημένη συχνότητα κατανάλωσης σνακ, άγχος κατά τη δίαιτα, κατανάλωση φαγητού όταν βαριούνται και παράλειψη πρωινού, σε σύγκριση με τους μη φορείς (Πίνακας 8) (12). Τρεις μελέτες έδειξαν συσχέτιση μεταξύ παραλλαγών στο γονίδιο REV-ERBa1 και της παχυσαρκίας. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Garaulet *et al.* το 2014 έδειξε ότι ο πολυμορφισμός rs2314339 στο REV-ERBa1 σχετίζεται με την σπλαχνική παχυσαρκία σε δύο πληθυσμούς ευρωπαϊκής προέλευσης (Μεσογειακή και Βόρεια Αμερική) (Πίνακας 8). Οι φορείς των υπολειπόμενων αλληλομόρφων είχαν χαμηλότερη περιφέρεια μέσης και ΔΜΣ και ήταν λιγότερο επιρρεπείς στην σπλαχνική παχυσαρκία. Οι συσχετίσεις αυτές εξαρτώνται από την πρόσληψη MUFA στον μεσογειακό πληθυσμό (ο οποίος έδειξε υψηλότερη πρόσληψη MUFA) καθώς ο χαμηλότερος ΔΜΣ που σχετίζεται με το υπολειπόμενο αλληλόμορφο ήταν σημαντικός μόνο όταν η πρόσληψη MUFA ήταν ≥55% του συνολικού προσλαμβανόμενου λίπους (Πίνακας 8). Οι Ruano *et al.* έδειξαν ότι οι ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο A του rs939347 ήταν επιρρεπείς στην ανάπτυξη παχυσαρκίας (Πίνακας 8). Ωστόσο, αυτή η σχέση ήταν σημαντική μόνο στους άνδρες. Τέλος, οι

Goumidi *et al.* έδειξαν ότι το υπολειπόμενο αλληλόμορφο T του rs2071427 συσχετίστηκε με υψηλότερο ΔΜΣ σε ενήλικες και εφήβους (Πίνακας 8) (65).

Πίνακας 8. Παραλλαγές στο REV-ERB1 γονίδιο

REV- ERB1	rs2314339	Οι φορείς του υπολειπόμενου αλληλομόρφου έδειξαν χαμηλότερη περιφέρεια μέσης, ΔΜΣ και σπλαχνική παχυσαρκία. Βρέθηκε αλληλεπίδραση με την πρόσληψη MUFA για ΔΜΣ	(65)
REV- ERB1	rs939347	Ο γονότυπος AA ήταν πιο συχνός στους άνδρες που ήταν παχύσαρκοι	(65)
REV- ERB1	rs2071427	Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο T σχετίζεται με υψηλότερο ΔΜΣ σε ενήλικες και εφήβους	(65)

.2.3. Το κερκαδικό ρολόι και μεταβολισμός

Πέρα από το κεντρικό ρολόι, περιφερικοί ιστοί όπως ο λιπώδης ιστός διαθέτουν περιφερικά ρολόγια. Η ισχυρή και συντονισμένη έκφραση των γονιδίων του ρολογιού σε περιφερειακούς ιστούς, όπως το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός, επηρεάζει τη δραστηριότητα πυρηνικών υποδοχέων, ενζύμων, ορμονών και μεταφορέων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών (12). Τρεις σημαντικές οικογένειες πυρηνικών υποδοχέων, οι REV-ERBs, οι RORs και οι PPARs συνδέουν τον πυρήνα του μηχανισμού του ρολογιού με την μεταβολική λειτουργία του λιπώδους ιστού (12). Οι πυρηνικοί υποδοχείς REV-ERBs και RORs είναι σημαντικοί παράγοντες για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, την λιπογένεση και την αποθήκευση των λιπιδίων και εμφανίζουν εντυπωσιακούς κερκαδικούς ρυθμούς (12). Εκτός από τον μεταβολικό τους ρόλο, οι REV-ERBs ανήκουν στους αρνητικούς και οι RORs στους θετικούς ρυθμιστές της έκφρασης του Bmal1 (12, 35, 38, 40-42). Με τη σειρά του, το ετεροδιμερές CLOCK:BMAL1 ρυθμίζει την έκφραση των REV-ERBs και RORs. Παχύσαρκοι ποντικοί (diet-induced) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με REV-ERB αγωνιστή έδειξαν μειωμένη λιπώδη μάζα και βελτιωμένη δυσλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία. Επιπλέον, ένας REV-ERB αγωνιστής κατέστειλε την έκφραση των ορεξινεργικών γονιδίων του ποντικού, ενώ τα ποντίκια με REV-ERBβ ανεπάρκεια είχαν αυξημένα ορεξινεργικά μετάγραφα. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, τα ποντίκια με REV-ERB ανεπάρκεια αναπτύσσουν υψηλότερη λιπογένεση και στην κανονική δίαιτα και σε HFD, που πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη λίπους από τον λιπώδη ιστό. Καθώς το REV-ERB ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση του BMAL1, ο ρόλος του BMAL1 στη λειτουργία WAT και BAT αξίζει περαιτέρω μελέτη (12). Τα PPARs είναι μια οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων που αποτελείται από 3 ισομορφές στα θηλαστικά, α, β / δ

και γ, οι οποίες εκφράζονται διαφορετικά μεταξύ των ιστών και διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Ο PPARα είναι άφθονος στο ήπαρ, στον BAT, στην καρδιά και στα νεφρά. Ο PPARγ εκφράζεται στον λιπώδη ιστό και ο PPARβ / δ σε όλο το σώμα. Οι αγωνιστές PPARα, όπως οι fibrates, είναι κλινικά αποδεδειγμένα φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων. Οι προσδέτες των PPARγ όπως οι θιαζολιδινοδιόνες (thiazolidinediones-TZDs), βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Οι PPAR συνδέονται με τον πυρήνα του μηχανισμού ρολογιού, καθώς η έκφρασή τους διαμεσολαβείται από το ετεροδιμερές CLOCK: BMAL. Με τη σειρά του, ο PPARα ενεργοποιεί την έκφραση του Bmal1 μέσω δέσμευσης peroxisome-proliferator response element (PPRE). Ο ρόλος των PPARs στον ρύθμιση των κirkάδιων ρυθμών έχει αποδειχθεί μέσω πειραμάτων που διεξήχθησαν με αγωνιστές PPARα, τα οποία έδειξαν αυξημένη κινητική δραστηριότητα και ρυθμούς σίτισης σε ποντίκια, ενώ τα πειράματα διαγραφής PPARγ έδειξαν εξασθενημένους συμπεριφορικούς και κυτταρικούς κirkαδικούς ρυθμούς (12).

.2.4 Kirkάδιο ρολόι λιπώδους ιστού

Kirkάδια ρολόγια υπάρχουν και στα λιποκύτταρα και ρυθμίζουν πολλές βασικές διαδικασίες του λιπώδους ιστού. Η λιπόλυση, η λιπογένεση, η φλεγμονή, η θερμογένεση του φαιού λιπώδους ιστού (BAT), καθώς και η έκφραση και η έκκριση πολλών ορμονών από τον λιπώδη ιστό είναι υπό κirkαδικό έλεγχο (12, 64). Οι διαταραχές του κirkάδιου ρυθμού μεταβάλλουν τη φυσιολογία του λιπώδους ιστού και μπορεί να επηρεάσουν την ομοιόσταση ολόκληρου του σώματος. Ο ρόλος του κirkάδιου ρολογιού στη φυσιολογία των λιποκυττάρων έχει περιγραφεί τόσο σε in vitro όσο και σε in vivo μελέτες σε ζώα. Μεταλλάξεις των γονιδίων του ρολογιού, είτε του BMAL1 είτε του REV-ERBa, αναστέλλει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων ενώ μεταλλάξεις δύο άλλων συστατικών του ρολογιού, PER2 ή RORa, αυξάνουν την λιπογένεση. Και τα δύο αποτελέσματα προκαλούνται από τον PPARγ. Ο PPARγ είναι γονίδιο του λιπώδους ιστού που η έκφραση του ελέγχεται άμεσα από τα γονίδια του ρολογιού και είναι ζωτικής σημασίας μεταγραφικός παράγοντας για την τελική διαφοροποίηση των λιποκυττάρων (64). Είναι ενδιαφέρον ότι οι ρυθμοί έκφρασης του PPARγ μειώνονται σε συνθήκες κατανάλωσης HFD σε αρσενικά ποντίκια. Αυτό το φαινόμενο δεν παρατηρήθηκε σε θηλυκά ζώα που τρέφονταν σύμφωνα με έναν συστηματικό φυσιολογικό ημερήσιο ρυθμό ο οποίος συνήθως

διαταράσσεται υπό συνθήκες HFD σε αρσενικά ποντίκια. Αυτό το παράδειγμα υπογραμμίζει την περίπλοκη αλληλεπίδραση των κυτταρικών ρολογιών του λιπώδους ιστού με εξωτερικά σήματα (π.χ. σύνθεση τροφίμων και το φύλο) στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Τα βασικά ποσοστά λιπόλυσης αυξάνονται κατά τη φάση ανάπαυσης του ζώου. Αυτός ο κιρκαδικός ρυθμός επιμένει *ex vivo*. Σε απομονωμένα λιποκύτταρα, η επαγόμενη από αδρεναλίνη λιπόλυση εμφανίζει ημερήσιες διαφορές. Στα ποντίκια, η λιπόλυση ελέγχεται από τα Atgl (adipose triglyceride lipase) και HsL γονίδια (hormone sensitive lipase) των οποίων τα προϊόντα είναι δυο *rate-limiting* λιπολυτικά ένζυμα. Η έκφραση των γονιδίων αυτών μεσολαβείται από τα CLOCK: BMAL1. Επιπλέον, η έκφραση ορισμένων ενζύμων που ρυθμίζουν την πρόσληψη και την ενεργοποίηση λιπαρών οξέων παρουσιάζουν ημερήσια ταλάντωση στον λευκό λιπώδη ιστό των ποντικών με μέγιστο κατά την πρωινή σκοτεινή φάση. Αυτό συμβαδίζει με την αυξημένη λιπογένεση κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης. Κατά συνέπεια, τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι συγκεντρώσεις χοληστερόλης εμφανίζουν ημερήσιες ταλαντώσεις που παραμένουν ακόμη και κατά τη διάρκεια της νηστείας. Συνεχείς μελέτες ρουτίνας δείχνουν ότι αυτοί οι αυτοσυντηρούμενοι ρυθμοί διατηρούνται και στον άνθρωπο. Είναι ενδιαφέρον ότι τα προϊόντα της διάσπασης των λιπιδίων (γλυκερόλη και FA) αποτελούν πάνω από το 75% όλων των μεταβολιτών που μεταβάλλονται ρυθμικά στο αίμα και κορυφώνονται αργά το πρωί. Ένας σημαντικός μεσολαβητής της κιρκάδιας ρύθμισης του μεταβολισμού του λίπους είναι ο PPARα, ένας πυρηνικός υποδοχέας που εμπλέκεται στην μεταφορά, στην ενεργοποίηση, και στην αποθήκευση των λιπαρών οξέων καθώς και στην θερμογένεση του BAT. Ο PPARα του BAT επάγει την έκφραση της πρωτεΐνης UCP1. Δεδομένου ότι το PER2 δρα ως συνενεργοποιητής για την διαμεσολαβούμενη από τον PPARα έκφραση της UCP1 και ταυτόχρονα επάγει την έκφραση του Fabp3 του φαιού λιπώδους ιστού -το οποίο με την σειρά του ενισχύει την δραστηριότητα της UCP1- η θερμογένεση παρουσιάζει κιρκάδιο ρυθμό. Η διαγραφή του PER2 οδηγεί σε φαινότυπο ευαίσθητο στο κρύο. Επιπλέον, τα απομονωμένα λιποκύτταρα του BAT που στερούνται REV-ERBa δείχνουν αυξημένη έκφραση της UCP1 η οποία ομαλοποιείται με την υπερέκφραση του REV-ERBa σε αυτά τα λιποκύτταρα. Κατά τη διάρκεια της ενεργού φάσης, τα ποντίκια φυσικού τύπου εμφανίζουν μειωμένη θερμορυθμιστική ικανότητα που σχετίζεται με υψηλή έκφραση του REV-ERBa στον BAT. Η διαγραφή του REV-ERBa οδηγεί σε ανεξάρτητη από την ώρα της μέρας θερμορύθμιση. Κατά συνέπεια, οι κιρκαδικές διαταραχές

συχνά σχετίζονται με μειωμένη λιπόλυση και θερμογένεση και οδηγούν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας (64).

.2.7 Ύπνος

Ο ιδανικός ύπνος ορίζεται ως η βέλτιστη ποσότητα ύπνου που απαιτείται για ένα άτομο να παραμένει σε εγρήγορση και να είναι πλήρως ξύπνιο, ώστε να μπορεί να λειτουργεί επαρκώς καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας (93). Η διαφορά μεταξύ της ιδανικής διάρκειας ύπνου και της πραγματικής διάρκειας του ύπνου ονομάζεται χρέος ύπνου (93). Η βιολογική λειτουργία του ύπνου παραμένει ένα από τα μεγαλύτερα μυστήρια, αν και είναι γνωστό ότι ο ύπνος είναι απαραίτητος και ότι η στέρηση ύπνου, είτε προκύπτει από τον τρόπο ζωής είτε από διαταραχές (π.χ. άπνοια ύπνου, αϋπνία, ιατρική, ψυχολογική, ψυχιατρική, που σχετίζεται με φάρμακα ή νευρολογικές ασθένειες) μπορεί να έχει αρνητικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες (43, 44). Από επιστημονική άποψη, ο ύπνος ορίζεται με βάση τόσο τη συμπεριφορά του ατόμου όσο κοιμάται και όσο και με σχετικές φυσιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στους ρυθμούς του εγκεφαλογραφήματος κατά την διάρκεια του ύπνου (43). Τα συμπεριφορικά χαρακτηριστικά του ύπνου συνίστανται σε έλλειψη κινητικότητας ή μικρή κινητικότητα, χαρακτηριστική συγκεκριμένη στάση ύπνου, μειωμένη ανταπόκριση σε εξωτερική διέγερση, αυξημένο χρόνο αντίδρασης, αυξημένο όριο διέγερσης (αφύπνισης), μειωμένη γνωστική λειτουργία και αναστρέψιμη ασυνείδητη κατάσταση (reversible unconscious state). Τα φυσιολογικά χαρακτηριστικά αποτελούν τα ευρήματα του EEG, της ηλεκτρο-οφθαλμογραφίας (EOG) και της ηλεκτρομυογραφίας (EMG) (43, 44). Με βάση τις τρεις αυτές φυσιολογικές μετρήσεις (EEG, EOG και EMG), ο ύπνος χωρίζεται σε δύο καταστάσεις με ανεξάρτητες λειτουργίες και ελέγχους: ύπνος με μη ταχεία κίνηση των ματιών (NREM) και ύπνος με ταχεία κίνηση των ματιών (REM). Αυτές οι δύο καταστάσεις ύπνου εναλλάσσονται με κυκλικό τρόπο (συνολικά 4 έως 6 κύκλοι σημειώνονται κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ενήλικες), κάθε κύκλος διαρκεί κατά μέσο όρο από 90 έως 110 λεπτά (43, 45). Στον ενήλικο άνθρωπο, το πρώτο τρίτο του ύπνου κυριαρχείται από τον ύπνο αργών κυμάτων (SWS, slow wave sleep) και το τελευταίο τρίτο κυριαρχείται από τον ύπνο REM. Ο ύπνος NREM αντιπροσωπεύει το 75 έως 80% του χρόνου ύπνου σε ενήλικες ανθρώπους και υποδιαιρείται σε 4 στάδια (στάδια NREM 1 έως 4) σύμφωνα με το παραδοσιακό εγχειρίδιο βαθμολογίας Rechtschaffen and Kales (R-K)². Αλλά σύμφωνα με το εγχειρίδιο βαθμολογίας της Αμερικανικής Ακαδημίας Ύπνου (AASM), αυτό υποδιαιρείται σε 3 στάδια (N1, N2, N3) κυρίως βάσει των κριτηρίων EEG. Ο ύπνος REM

αντιπροσωπεύει το 20 έως 25% του συνολικού χρόνου ύπνου (43, 44). Η σημασία του “καλού” ύπνου για την σωματική και ψυχολογική υγεία του ανθρώπου έχει γίνει αντιληπτή από την αρχαιότητα. Όμως ο σύγχρονος τρόπος ζωής συνεχώς υπονομεύει την ποιότητα και την διάρκεια του ύπνου. Πλέον κρίνεται πιο απαραίτητο από ποτέ η αποσαφήνιση της επίδρασης διάφορων παραγόντων στα χαρακτηριστικά του ύπνου, καθώς η βελτίωση των προτύπων του ύπνου μπορεί να δώσει λύση σε αρκετά προβλήματα αναφορικά με την σωματική αλλά και ψυχολογική υγεία του ανθρώπου.

.2.7.1 Ρύθμιση του ύπνου

Η ρύθμιση του ύπνου-αφύπνισης διαμορφώνεται από δύο αντίθετους παράγοντες, την ομοιοστατική ώθηση για ύπνο και τον κερκαδικό ρυθμό που προάγει την διεγερση – αφύπνιση (καθορίζει την ώρα της ημέρας κατά την οποία συμβαίνει ο ύπνος) (36, 38, 39). Το κερκαδικό σύστημα προωθεί ενεργά την εγρήγορση/αφύπνιση περισσότερο από ότι προωθεί τον ύπνο (39). Η έννοια της ομοιόστασης παρουσιάστηκε για πρώτη φορά από τον Claude Bernard το 1926 και αναπτύχθηκε περαιτέρω από τον Walter Cannon, ως η ιδιότητα ενός συστήματος να διατηρεί το εσωτερικό περιβάλλον ενός οργανισμού σταθερό, επιτρέποντας παράλληλα την βέλτιστη λειτουργία του σε ένα ευρύ φάσμα περιβαλλοντικών συνθηκών (36). Η ομοιοστατική ρύθμιση περιλαμβάνει τρία βασικά μέρη: έναν αισθητήρα που μετρά την ελεγχόμενη μεταβλητή, έναν ολοκληρωτή που επεξεργάζεται πληροφορίες και συγκρίνει τη μεταβλητή με ένα καθορισμένο σημείο (ή ένα βέλτιστο εύρος εντός του οποίου η ελεγχόμενη μεταβλητή μπορεί να ποικίλει) και τελεστές που ανταποκρίνονται στις εντολές του ολοκληρωτή όταν το επίπεδο της μεταβλητής αποκλίνει από το καθορισμένο σημείο (ή βέλτιστο εύρος) (36). Η ομοιοστατική ώθηση αναφέρεται σε αυξημένο αίσθημα υπνηλίας και τάση για ύπνο για μεγαλύτερες περιόδους προηγούμενης εγρήγορσης, ενώ ο κερκαδικός παράγοντας αναφέρεται σε μεταβολές στη φυσιολογική εγρήγορση και υπνηλία (χρονισμός, διάρκεια και άλλα χαρακτηριστικά) που ποικίλλουν κυκλικά ανάλογα με την ώρα της ημέρας (36, 43). Το πρωί μετά το ξύπνημα, η ομοιοστατική ώθηση για ύπνο είναι ουσιαστικά μηδενική και η δραστηριότητα του υπερχιασματικού πυρήνα (SCN) είναι χαμηλή όπως φαίνεται από την ενδοεγκεφαλική καταγραφή του ρυθμού πυροδότησης νευρώνων. Καθώς η ημέρα εξελίσσεται η ομοιοστατική ώθηση για ύπνο αυξάνεται σταδιακά και συνοδεύεται από μια αυξανόμενη δραστηριότητα του υπερχιασματικού πυρήνα SCN. Στο τέλος της ημέρας, ωστόσο, η δραστηριότητα του SCN μειώνεται ενώ παράλληλα η ομοιοστατική ώθηση για ύπνο οδηγεί

στην έναρξη του ύπνου. Νωρίς το πρωί, η ομοιοστατική ώθηση μειώνεται και οι κιρκαδικές επιδράσεις διέγερσης οδηγούν σε αφύπνιση (36, 43). Η αλληλεπίδραση μεταξύ της ομοιόστασης του ύπνου και της κιρκάδιας διαδικασίας περιεγράφηκε πρώτα στο μοντέλο δύο διαδικασιών ρύθμισης του ύπνου (two processes model of sleep regulation). Τώρα έχει αποδειχθεί ότι η στενή τους αλληλεπίδραση καθορίζει τη διάρκεια, την ποιότητα και την ποσότητα του ύπνου και ότι μας επιτρέπει να παραμένουμε ξύπνιοι και σε εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας παρά την αυξανόμενη ανάγκη για ύπνο καθώς εξελίσσεται η ημέρα, και μας επιτρέπει να παραμένουμε κοιμισμένοι όλη τη νύχτα παρά τη μειούμενη ανάγκη για ύπνο καθώς εξελίσσεται η νύχτα (36). Εκτός από τους κιρκάδιους ρυθμούς και την ομοιοστατική ώθηση για ύπνο, διάφοροι νευροδιαβιβαστές και ορμόνες συμμετέχουν στην ρύθμιση του ύπνου (92). Το GABA είναι ένας νευροδιαβιβαστής που μειώνει τη δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων, παίζοντας σημαντικό ρόλο στο να αφήσει το σώμα να κοιμηθεί. Η αδενোসίνη είναι ένας άλλος νευροδιαβιβαστής που συσσωρεύεται σταδιακά στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια της ημέρας και σε υψηλές συγκεντρώσεις ενισχύει το αίσθημα της υπνηλίας τη νύχτα. Η καφεΐνη στον καφέ και σε άλλα ποτά μπορεί να μας κρατήσει σε εγρήγορση καθώς εμποδίζει τους εγκεφαλικούς υποδοχείς αδενোসίνης (92). Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που απελευθερώνεται από τον εγκέφαλο όταν υπάρχει σκοτάδι. Ταξιδεύει στα διάφορα κύτταρα του οργανισμού και δίνει την εντολή για ύπνο. Το φως του ήλιου ή η έκθεση στο φως αναστέλλει την παραγωγή μελατονίνης και αυξάνει την απελευθέρωση της κορτιζόλης, η οποία μας ξυπνά. Η σεροτονίνη, είναι ένας νευροδιαβιβαστής που σχετίζεται τόσο με τον ύπνο όσο και με την αφύπνιση (92). Ο εγκέφαλος απελευθερώνει αυτήν τη χημική ουσία κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά επίσης τη χρησιμοποιεί για να σχηματίσει μελατονίνη τη νύχτα. Στις ορμόνες που προωθούν την αφύπνιση ανήκουν η νορεπινεφρίνη, η αδρεναλίνη, η ισταμίνη και η κορτιζόλη. Αυτές εκκρίνονται ως απάντηση στο στρες και προκαλούν το σώμα να είναι ξύπνιο και σε εγρήγορση. Εάν κάποιος βιώνει παρατεταμένο ή χρόνιο στρες, το σώμα απελευθερώνει αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη (ACTH), η οποία με τη σειρά της απελευθερώνει κορτιζόλη. Κατά συνέπεια είναι λογικό τα επίπεδα ACTH να τείνουν να είναι υψηλότερα σε άτομα που έχουν αϋπνία (92). Με δεδομένο ότι παρατηρείται μια συνεχής μείωση της διάρκειας του ύπνου και πιθανά της ποιότητας του, το ερώτημα που προκύπτει είναι πως ο ύπνος και οι διαταραχές του ύπνου επηρεάζουν την πρόσληψη της τροφής και εξ αυτού την παχυσαρκία.

Οι παραπάνω μηχανισμοί που κατά κύριο λόγο ρυθμίζουν την έναρξη και τη λήξη του ύπνου εμπλέκονται επίσης και στην ρύθμιση της διάρκειας του. Επιπλέον, υπάρχουν συγκεκριμένα γονίδια που συμμετέχουν στην ρύθμιση της διάρκειας του ύπνου.

.2.8 Γονίδια και πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την διάρκεια ύπνου

.2.8.1 VRK serine/threonine kinase 2

Το συγκεκριμένο γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ανήκει στην vaccinia-related kinase (VRK) οικογένεια κινασών σερίνης/θρεονίνης και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2. Η πρωτεΐνη που παράγεται συμμετέχει στην ρύθμιση της απόπτωσης και της ανάπτυξης καρκινικών κυττάρων. Επιπρόσθετα ορισμένες παραλλαγές αυτού του γονιδίου έχουν συσχετιστεί μεταξύ άλλων και με χαρακτηριστικά του ύπνου. Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά του ύπνου, οι Jones et al. προσδιόρισαν δύο νέους πολυμορφισμούς που βρίσκονταν σε απόσταση ~ 900 kb. Ο ένας βρίσκεται αναρροϊκά και ο άλλος καταρροϊκά του VRK2 γονιδίου. Η παραλλαγή που βρίσκεται καταρροϊκά, rs17190618, δείχθηκε ότι είχε επίδραση, κατά μέσο όρο, 2,0 λεπτών στη διάρκεια του ύπνου. Η παραλλαγή rs1380703 (η οποία δεν βρίσκεται σε Linkage Disequilibrium με την rs17190618, $r^2 = 0,002$), έχει μέση επίδραση ανά αλληλόμορφο 1,6 λεπτών στη διάρκεια του ύπνου (87). Σε συμφωνία με την παραπάνω έρευνα, οι Lane et al. σε μια άλλη GWA μελέτη έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός rs1380703 σχετίζεται με την διάρκεια ύπνου, με συμπτώματα αϋπνίας και με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής (88).

.2.8.2 IER3 FLOT1/LINC00243

Ο πολυμορφισμός rs4587207 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 σε μια διαγονιδιακή περιοχή περίπου 50 kb αναρροϊκά των γονιδίων IER3 και FLOT1, η οποία περιέχει επίσης ένα μακρύ διαγονιδιακό RNA (LINC00243) αβέβαιης λειτουργίας (89). Οι Gottlieb et al. σε μια genome-wide μελέτη έδειξαν ότι ο πολυμορφισμός αυτός σχετίζεται με μικρότερη διάρκεια ύπνου (89). Μια άλλη μελέτη GWAS που πραγματοποιήθηκε από τους Parsons et al. και διερεύνησε τη

διάρκεια του ύπνου σε ένα μεγάλο ευρωπαϊκό δείγμα (n=47.180) επιβεβαίωσε την συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού αυτού και της διάρκειας του ύπνου (89, 90).

.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Σύμφωνα με το Εθνικό Ίδρυμα Ύπνου των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής, για ενήλικες ηλικίας 26-64 ετών η απαιτούμενη διάρκεια ύπνου είναι 7-9 ώρες ενώ για ηλικιωμένους ηλικίας 65 ετών και άνω είναι 7-8 ώρες για την βέλτιστη υγεία, ενώ διάρκεια ύπνου μικρότερη από 6 ώρες για ενήλικες και 5-6 ώρες για ηλικιωμένους θεωρείται ανεπαρκής (46). Τόσο η μικρή διάρκεια όσο και η μεγάλη διάρκεια ύπνου σχετίζονται με ένα δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ, πιθανώς μέσω διαφορετικών βιολογικών οδών (47). Σύγχρονες μελέτες έχουν διαπιστώσει σχέση μεταξύ της μικρής διάρκειας ύπνου και υψηλότερου επιπολασμού υπέρβαρου ή παχυσαρκίας τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, με υψηλότερη περιφέρεια μέσης και ποσοστό σωματικού λίπους. Υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και χαμηλότερες συγκεντρώσεις χοληστερόλης HDL στον ορό, έχουν επίσης συσχετιστεί με μικρή διάρκεια ύπνο. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες συνάδουν με αυτά των πειραματικών μελετών, και υποδηλώνουν ότι η απώλεια ύπνου προάγει την αύξηση της καθημερινής πρόσληψης θερμίδων (48) (49). Παρόλο που τα αποτελέσματα από μελέτες που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ της απόλυτης πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και της διάρκειας ύπνου είναι ασυνεπή τα τρέχοντα ευρήματα με συνέπεια υποστηρίζουν τον αντίκτυπο της στέρησης ύπνου και των διαταραχών του ύπνου στη διατροφική πρόσληψη και στο σύνολο των μεταβολικών λειτουργιών (47-50). Ο παρατεταμένος περιορισμός του ύπνου ή διάρκεια ύπνου κάτω των 6,5 ωρών έχει συσχετιστεί με ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα, που χαρακτηρίζονται κυρίως από την αυξημένη κατανάλωση τροφίμων και ποτών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (51). Οι προτιμήσεις ανθυγιεινών τροφίμων θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αύξηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε περιοχές που σχετίζονται με την ανταμοιβή, συμπεριλαμβανομένων του κελύφους (putamen), του επικλινή πυρήνα (NAc), του θαλάμου (thalamus), της νήσου (insula) και του προμετωπιαίου φλοιού (prefrontal cortex) σε απόκριση στα ερεθίσματα των τροφίμων ως συνέπεια της στέρησης ύπνου (51). Η στέρηση ύπνου δεν επηρεάζει μόνο τις προτιμήσεις για τρόφιμα, αλλά επίσης σχετίζεται με την αυξημένη πρόσληψη τροφής. Ο περιορισμός του

ύπνου φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένη ενεργειακή δαπάνη που με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της ημέρας, πιθανώς ως αντισταθμιστικός μηχανισμός (51). Μεταξύ των διατροφικών παραγόντων που θα μπορούσαν να βελτιώσουν τις διαταραχές του ύπνου, η τρυπτοφάνη (Trp) έχει εξέχοντα ρόλο. Η τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ στους ανθρώπους που απορροφάται στο λεπτό έντερο από πλούσιες σε πρωτεΐνες τροφές (για παράδειγμα γάλα, αυγά, κρέας και φασόλια). Καθώς η Trp μεταβολίζεται σε μελατονίνη μέσω της οδού σεροτονίνης, αρκετές προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε τρυπτοφάνη το βράδυ θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα του νυχτερινού ύπνου στους ανθρώπους. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι η τρυπτοφάνη είναι ο πρόδρομος της μελατονίνης, μια ορμόνη που παράγεται από την επίφυση και ρυθμίζει τον ύπνο και την εγρήγορση (51).

Διάφοροι εξωγενείς παράγοντες όπως το ωράριο εργασίας επηρεάζουν την ώρα που κοιμόμαστε και την διάρκεια του ύπνου. Εκτός όμως από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες η σύγχρονη βιβλιογραφία φέρνει στο φως διάφορους πολυμορφισμούς γονιδίων του ρολογιού και άλλων οι οποίοι φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην διακύμανση της διάρκειας του ύπνου που παρατηρείται μεταξύ των ατόμων.

.3.1 Επίδραση της Μειωμένης Διάρκειας Ύπνου στο Συμπαθητικό νευρικό Σύστημα

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ελέγχει πτυχές της ακούσιας φυσιολογίας, όπως ο καρδιακός ρυθμός και η αναπνοή, καθώς και σήματα προς άλλα περιφερειακά όργανα (55). Το αυτόνομο νευρικό σύστημα μπορεί να χωριστεί σε παρασυμπαθητικό και συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το τελευταίο ενεργοποιείται σε περιόδους στρες. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ρυθμίζεται επίσης από τους κύκλους ύπνου-αφύπνισης και η δραστηριότητά του μειώνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια των σταδίων του βαθύ ύπνου N-REM ενώ κατά τη διάρκεια του ύπνου REM και της εγρήγορσης, αυξάνεται η συμπαθητική νευρική δραστηριότητα (55). Η ίδια η έναρξη του ύπνου συνδέεται με μια σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών, επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, οι συγκεντρώσεις των οποίων χρησιμεύουν ως άμεσοι δείκτες της συμπαθητικής δραστηριότητας. Από την άλλη πλευρά, οι νυχτερινές και πρωινές αφυπνίσεις, σχετίζονται με αύξηση και στις δύο ορμόνες (55). Η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχει συνδεθεί με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που συνδέουν αυτές τις καταστάσεις χρόνιας νόσου με

την συμπαθητική υπερδραστηριότητα είναι πολύπλοκοι και δεν είναι πλήρως κατανοητοί (55). Μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας και της παχυσαρκίας στην αποφρακτική άπνοια ύπνου, στην υπέρταση και στην αντίσταση στη λεπτίνη. Επιπλέον, η συμπαθητική ενεργοποίηση, συγκεκριμένα του λιπώδους ιστού, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων λόγω διέγερσης της λιπόλυσης (55). Όσον αφορά τις επιδράσεις του ΣΝΣ στη ρύθμιση της λεπτίνης και της διατροφής, οι κατεχολαμίνες αυξάνουν την ενδοκυτταρική συγκέντρωση του cAMP αναστέλλοντας έτσι την έκφραση του mRNA λεπτίνης και κατ' επέκταση την παραγωγή λεπτίνης. Η αναστολή της σηματοδότησης λεπτίνης θα οδηγήσει στη συνέχεια σε αύξηση της συμπεριφοράς σίτισης. Εάν η συμπαθητική ενεργοποίηση παραμένει ασυνήθιστα αυξημένη, το αίσθημα της πείνας θα παραμείνει επίσης υψηλό. Η συμπαθητική εκροή έχει επίσης αποδειχθεί ότι επηρεάζεται αρνητικά από τις διαταραχές του ύπνου. Σε μια μελέτη που συνέκρινε 5,5 με 8,5 ώρες διάρκειας ύπνου σε 11 υγιείς μεσήλικες εθελοντές, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην επινεφρίνη 24 ωρών, καθώς και μια νυχτερινή αύξηση στη νορεπινεφρίνη σε συνθήκες μικρής διάρκειας ύπνου (δηλ. σε αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας)(55). Με αυτόν τον τρόπο, η δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που σχετίζεται με την έλλειψη ύπνου είναι ένας πιθανός μεσολαβητής μεταξύ πολλών από τις επιπτώσεις της απώλειας ύπνου και των διαταραχών ύπνου, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της παραγωγής και της σηματοδότησης της λεπτίνης και της μείωσης της συστηματικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Συνεπώς, όλα αυτά προδιαθέτουν ένα άτομο στην παχυσαρκία (55).

.3.2 Επίδραση της Μειωμένης Διάρκειας Ύπνου στο Νευροενδοκρινικό Σύστημα

Γνωρίζοντας ότι τα επίπεδα των περισσότερων ορμονών υπόκειται σε κιρκάδιο έλεγχο και παρουσιάζουν ημερήσιες κιρκάδιες διακυμάνσεις, είναι φυσικό να αναρωτηθούμε εάν η μειωμένη διάρκεια του ύπνου διαταράσσει τον νευροενδοκρινικό έλεγχο του οργανισμού. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ενδιαφέρουσες συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας ύπνου και ορμονικής κατάστασης (51). Συγκεκριμένα, ο περιορισμός του ύπνου φαίνεται να επηρεάζει το ορμονικό σύστημα που ρυθμίζει την ενεργειακή ισορροπία σε επίπεδο εγκεφάλου και το οποίο περιλαμβάνει όπως αναφέρθηκε παραπάνω διάφορες ορμόνες, όπως η κορτιζόλη, η ινσουλίνη,

η γκρελίνη, η λεπτίνη και η μελατονίνη (51). Οι ενδοκρινικοί παράγοντες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ οργάνων (π.χ. μεταξύ του ΚΝΣ και των περιφερειακών ιστών) και παρέχουν μια θεμελιώδη οδό επικοινωνίας που εμπλέκεται στον συγχρονισμό του ρολογιού καθώς και στη ρύθμιση του ισοζυγίου ενέργειας. Πολλοί από τους ενδοκρινικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού και της ενεργειακής ισορροπίας εμφανίζουν επίσης ημερήσιες διακυμάνσεις (diurnal oscillations). Ωστόσο, πολλοί έχουν υψηλή ανταπόκριση στην πρόσληψη τροφής και σε άλλους παράγοντες συμπεριφοράς, όπως η δραστηριότητα και ο ύπνος (51). Τα γονίδια ρολογιού και τα διατροφικά σήματα ρυθμίζουν τη σύνθεση και την έκκριση ενδοκρινικών παραγόντων, την αφθονία / διαθεσιμότητα και / ή την ευαισθησία των υποδοχέων, καθώς και τη δραστηριότητα ύστερα από σηματοδότηση του υποδοχέα (51). Η ρύθμιση των ενεργειακών δαπανών απαιτεί πολύπλοκο συντονισμό πολλαπλών ορμονών που δρουν με συνεργιστικό και προσθετικό τρόπο, καθώς και συγχρονισμένη ρύθμιση της έκφρασης και της ευαισθησίας των υποδοχέων. Αυτό απαιτεί χρονικό συγχρονισμό μεταξύ όλων των ιστών που εμπλέκονται στη νευροενδοκρινική ρύθμιση του μεταβολισμού και του ενεργειακού ισοζυγίου και συντονισμένα χρονικά ερεθίσματα (input) από το κεντρικό ρολόι και τους παράγοντες που προέρχονται από τρόφιμα. Ωστόσο, τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν εξηγούν πλήρως την επίδραση της κιρκαδικής διαταραχής στην έκφραση των ενδοκρινικών σημάτων (34). Η περικοπή του ύπνου σχετίζεται με δύο παράλληλες ενδοκρινικές τροποποιήσεις που μπορούν να αλλάξουν σημαντικά την πρόσληψη τροφής: μειωμένη έκκριση της ανορεξιογόνου ορμόνης λεπτίνης και αυξημένη έκκριση της ορεξιογόνου ορμόνης γκρελίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της πείνας και της πρόσληψης τροφής (52). Εκτός από την λεπτίνη και την γκρελίνη η διάρκεια του ύπνου φαίνεται να επηρεάζει την κορτιζόλη, το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, τις οδούς ευχαρίστησης και τη μελατονίνη (52) .

.

.3.2.1 Λεπτίνη και Γκρελίνη

Η διάρκεια του ύπνου παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων λεπτίνης και γκρελίνης στους ανθρώπους: αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η επαναλαμβανόμενη μερική στέρηση ύπνου και ο χρόνιος ύπνος μικρής διάρκειας σχετίζονται με σημαντική μείωση των επιπέδων λεπτίνης και αύξηση των επιπέδων γκρελίνης. Σε σύγκριση με την παράταση του ύπνου, ο περιορισμός του ύπνου συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο αίσθημα πείνας και

αυξημένη όρεξη. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αυξημένη πείνα και όρεξη αφορούσαν ειδικά τρόφιμα με μεγάλη περιεκτικότητα υδατανθράκων, που σχετίζεται στενά με την αυξημένη αναλογία γκρελίνης/λεπτίνης (46, 51-54).

.

.3.2.2 Η Κορτιζόλη

Σε διάφορες μελέτες η στέρηση ύπνου ή/και η μειωμένη ποιότητα ύπνου συνηθέστερα σχετίζεται με μια μέτρια αλλά λειτουργικά σημαντική ενεργοποίηση της δραστηριότητας του υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδιακού άξονα (HPA) ως συνέπεια ενός χρόνιου στρες που προκαλείται από τον μακροχρόνια αλλοιωμένο ύπνο (51) (55). Τα επίπεδα κορτιζόλης κυμαίνονται με κιρκαδικό ρυθμό 24 ωρών. Το ναδίρ εμφανίζεται συνήθως αργά το βράδυ λίγο μετά τα μεσάνυχτα, και ακολουθείται από μια σταθερή άνοδο καθώς εξελίσσεται η νύχτα, φτάνοντας στο αποκορύφωμά τις πρωινές ώρες για να πέσει ξανά κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η έναρξη του ύπνου, όποτε συμβαίνει, σχετίζεται με μια αρχική αναστολή της έκκρισης κορτιζόλης, ενώ το πρωινό ξύπνημα αυξάνει περαιτέρω τα ήδη υψηλά επίπεδα κορτιζόλης το πρωί (55). Τα γλυκοκορτικοειδή (όπως η κορτιζόλη) διευκολύνουν τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένη λιπόλυση στα λιποκύτταρα. Το σύνδρομο Cushing χαρακτηρίζεται από χρόνια αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης τα οποία οδηγούν σε σπλαχνική παχυσαρκία και σε μεγάλη αύξηση του κινδύνου αντίστασης στην ινσουλίνη. Το χρόνιο στρες και τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών συνδέονται έτσι με την αύξηση βάρους, τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και την αντίσταση στη λεπτίνη, όλοι δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου (55). Σε αρκετές μελέτες όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα κορτιζόλης σε συνθήκες κανονικής και μικρής διάρκειας ύπνου, παρατηρήθηκε αύξηση της κορτιζόλης το απόγευμα και νωρίς το βράδυ στα άτομα με μικρή διάρκεια ύπνου σε σύγκριση με τα άτομα με κανονική διάρκεια ύπνου. Ως εκ τούτου τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης που προκαλούνται από την στέρηση ύπνου, προτείνονται ως ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί τη σχέση μεταξύ της συστηματικής περικοπής ύπνου και του αυξημένου κινδύνου για παχυσαρκία (55). Επιπλέον, η λειτουργική υπερδραστηριότητα του HPA άξονα σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης προτείνεται ως μία από τις κύριες αιτίες της υπερκατανάλωσης εύγευστων τροφίμων (51).

.3.2.3 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Η στέρηση ύπνου θα μπορούσε να επηρεάσει επίσης το ενδοκανναβινοειδές σύστημα το οποίο, με τη σειρά του, ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής όσο και το μεταβολισμό (51). Σε μια καλά σχεδιασμένη κλινική μελέτη, ο Hanlon και οι συνεργάτες του (2015) έδειξαν ότι η 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (2-AG), ένας από τους πιο άφθονους προσδέτες των ενδοκανναβινοειδών υποδοχέων, ακολουθεί μια κερκαδική έκκριση, με αιχμή νωρίς το απόγευμα και ναδίρ στα μέσα του ύπνου (56). Σύμφωνα με αυτούς τους συγγραφείς, τα κερκαδιανά επίπεδα του 2-AG ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια της ημέρας, καταστέλλοντας την πείνα κατά τη διάρκεια του ύπνου και ενισχύοντας τη κατά το μεσημέρι. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ίδιοι συγγραφείς, σε μια άλλη μελέτη, έδειξαν ότι ο περιορισμένος ύπνος προκαλεί αύξηση των ημερήσιων επιπέδων κυκλοφορίας 2-AG. Κατά τον περιορισμό του ύπνου ο ρυθμός 2-AG ενισχύεται και η αιχμή καθυστερεί και παρατείνεται ενώ αναφέρθηκε αυξημένη πείνα και όρεξη σε συνδυασμό με την απογευματινή κορυφή της 2-AG και αδυναμία αναστολής της κατανάλωσης εύγευστων τροφών (51, 57).

.

.3.2.4 Μελατονίνη

Η μελατονίνη (N-ακετυλο-5-μεθοξυτρυπταμίνη) είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από την επίφυση κατά κερκαδικό τρόπο και συγχρονίζεται στενά με τον κύκλο ημέρας-νύχτας (58). Η υψηλή παραγωγή μελατονίνης διατηρείται κατά τη διάρκεια της σκοτεινής φάσης, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει φως στο περιβάλλον. Η μελατονίνη που συντίθεται στην επίφυση βρίσκεται υπό τον έλεγχο του SCN, το οποίο καθιστά τη μελατονίνη σημαντικό χρονοβιοτικό που συμμετέχει στην οργάνωση και ρύθμιση εποχιακών και κερκαδικών ρυθμών. Επιπλέον, εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα άλλων φυσιολογικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιδιεγερτικών, ανοσορρυθμιστικών και αγγειοκινητικών επιδράσεων (58, 93). Η μελατονίνη ασκεί πολλές από τις φυσιολογικές της δράσεις μέσω των μεμβρανικών υποδοχέων που εκφράζονται ευρέως σε πολλούς ιστούς του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένου του ΚΝΣ, του αμφιβληστροειδούς, του καρδιαγγειακού συστήματος, του ήπατος, του εντέρου, των νεφρών, των ανοσοκυττάρων, του προστάτη, των ωοθηκών, των όρχεων, του μαστικού αδένος, του δέρματος και των λιποκυττάρων. Κατά συνέπεια επηρεάζει ευρέως την φυσιολογία του Ανθρώπου.

Μειωμένα νυκτερινά επίπεδα μελατονίνης έχουν συσχετιστεί με διαταραχές του ύπνου. Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι η μελατονίνη εμπλέκεται στο χρονοδιάγραμμα του ύπνου και χρησιμοποιείται εμπειρικά στη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου (51). Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η μελατονίνη εμπλέκεται επίσης στον έλεγχο του σωματικού βάρους και του μεταβολισμού της ενέργειας σε ορισμένα τρωκτικά. Συγκεκριμένα, η χορήγηση μελατονίνης σε ένα μοντέλο διαβήτη τύπου 2 που σχετίζεται με την παχυσαρκία, όπως οι διαβητικοί παχύσαρκοι αρουραίοι Zucker, έχειδειχθεί ότι μειώνει την παχυσαρκία, βελτιώνει τη φλεγμονή χαμηλού βαθμού, το οξειδωτικό στρες και το μεταβολικό προφίλ σε αυτό το στέλεχος αρουραίων, χωρίς να επηρεάζεται η πρόσληψη τροφής και η δραστηριότητα. Η μη ευθυγράμμιση με τον κίρκαδικό ρυθμό και η ανεπάρκεια της μελατονίνης, ως συνέπειες της στέρησης ύπνου, περιλαμβάνονται σε έναν από τους μηχανισμούς που εξηγούν γιατί οι εργαζόμενοι με βάρδιες τείνουν να αυξάνουν το σωματικό τους βάρος. Ωστόσο, παρά το αυξανόμενο πλήθος στοιχείων που δείχνουν τη συσχέτιση της μελατονίνης με την παχυσαρκία, οι μηχανισμοί δράσης της μελατονίνης δεν είναι πλήρως κατανοητοί (51).

.

.3.2.5 Οδοί ευχαρίστησης

Τα μονοπάτια ευχαρίστησης παρέχουν έναν πρόσθετο πιθανό μηχανισμό μέσω του οποίου η απώλεια ύπνου οδηγεί σε αλλαγές στη διατροφική λήψη (46). Οι St-Onge *et al.* παρατήρησαν ενισχυμένη δραστηριότητα των κέντρων ανταμοιβής του εγκεφάλου και των κέντρων που αποκρίνονται σε ανθυγιεινά τρόφιμα σε 25 ενήλικες φυσιολογικού βάρους μετά από ένα πρωτόκολλο περιορισμού ύπνου 4 ωρών διάρκειας 5 ημερών σε σύγκριση με αυτούς που κοιμούνται 9 ώρες (59). Επιπλέον, πειράματα νευροαπεικόνισης έδειξαν ότι ο περιορισμός του ύπνου αυξάνει την ένταση των ηδονικών σημάτων που σχετίζονται με την λήψη τροφής. Ταυτόχρονα η περικοπή του ύπνου αμβλύνει την δραστηριότητα των εγκεφαλικών περιοχών αξιολόγησης της όρεξης επηρεάζοντας τις αποφάσεις σίτισης (46). Η ενισχυμένη αυτή «ανταμοιβή» προωθεί την κατανάλωση εύγευστων, ενεργειακά πυκνών τροφίμων και ως εκ τούτου αυξάνει την ενεργειακή πρόσληψη (46) Η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη με την σειρά της αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας.

Σύμφωνα λοιπόν με όλα τα παραπάνω παρατηρούμε ότι η μειωμένη διάρκεια ύπνου προκαλεί διάφορες νευροενδοκρινικές αλλαγές οι οποίες με την σειρά τους διαταράσσουν τον

μεταβολισμό και μπορούν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Εκτός από την επίδραση της διάρκειας του ύπνου στην νευροενδοκρινική ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας, η διάρκεια του ύπνου φαίνεται επίσης να επηρεάζει την λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Ωστόσο η λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος φαίνεται να είναι στενά συνυφασμένη και με την λειτουργία του λιπώδους ιστού. Η σχέση αυτή μπορεί να αποτελεί έναν επιπρόσθετο μηχανισμό μέσω του οποίου η μειωμένη διάρκεια του ύπνου μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας.

.3.3 Επίδραση της Παχυσαρκίας στον Ύπνο

Πρόσφατα οι διαταραχές του ύπνου ήρθαν στο προσκήνιο ως μία από τις επιπλοκές που σχετίζονται με την παχυσαρκία και θεωρείται πλέον ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου όσον αφορά τις διαταραχές ύπνου (51). Συγκεκριμένα, η παχυσαρκία θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αποφρακτικής άπνοιας ύπνου (OSA -obstructive sleep apnea), μια κατάσταση που φαίνεται να ενισχύει ανεξάρτητα τη μεταβολική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της δυσλιπιδαιμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπέρτασης τόσο σε ενήλικες όσο και σε εφήβους. Μια αύξηση 6 μονάδων στο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για OSA έως 4 φορές. Το υπερβολικό μέγεθος του σώματος θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει ένα μηχανικό εμπόδιο στην κανονική αναπνοή οδηγώντας σε OSA η οποία σχετίζεται με συχνές νυχτερινές αφυπνίσεις, με μειωμένη ποιότητα και διάρκεια ύπνου. Ωστόσο, τόσο η ποιότητα του ύπνου όσο και η διάρκεια του ύπνου μπορεί να επηρεαστούν σε παχύσαρκα άτομα και χωρίς αποφρακτική άπνοια ύπνου. Αν και η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με διαταραχές του ύπνου, αρκετές μελέτες προσπαθούν να διερευνήσουν εάν ήταν απλώς η παχυσαρκία ή αντίθετα η σύνθεση του σώματος που θα μπορούσε να έχει ρόλο στην εξήγηση της επίδρασης της περίσσειας βάρους στον ύπνο. Σε μια έρευνα οι Davidson και Patel έδειξαν ότι και στους άνδρες και στις γυναίκες, η περίμετρος της μέσης (WC) είναι ο πιο προγνωστικός παράγοντας των διαταραχών του ύπνου (98). Δεδομένου ότι η περίμετρος της μέσης είναι ένα έμμεσο μέτρο του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, τα αποτελέσματα μελετών οδηγούν στην υπόθεση ότι ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός θα μπορούσε να παίζει έναν επιπλέον ρόλο στην παθογένεια των διαταραχών του ύπνου. Η ποιότητα ύπνου (SQ) έχει αναφερθεί ότι αμβλύνεται από αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, τα οποία συχνά σχετίζονται με την

παχυσαρκία. Είναι γνωστό ότι ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι ο κύριος ιστός παραγωγής και έκκρισης προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως οι IL-1, IL-6 και TNF-α που προκαλούν χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες θα μπορούσαν να συμμετέχουν στη ρύθμιση του ύπνου και να ταξινομηθούν ως «ουσίες που ρυθμίζουν τον ύπνο». Οι TNF-α και IL-1β, των οποίων η έκκριση ακολουθεί έναν κιρκαδικό ρυθμό, με την υψηλότερη έκκριση TNF-α και IL-6 κατά τη διάρκεια της νύχτας (μεταξύ 01:00 και 02:00 h), εμπλέκονται στη φυσιολογική ρύθμιση του ύπνου τόσο σε ζώα όσο και ανθρώπους, παίζοντας σημαντικό ρόλο στον ύπνο αργών κυμάτων (SWS) (60). Έτσι, ένας πιθανός φαύλος κύκλος που λειτουργεί μέσω των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της παχυσαρκίας, των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και των ανωμαλιών του ύπνου, θα μπορούσε να υποτεθεί (51).

.3.3.1 Κυτοκίνες και ο ρόλος τους στην ρύθμιση του ύπνου

Οι κυτοκίνες είναι πολυπεπίδια που απελευθερώνονται ουσιαστικά από όλους τους τύπους κυττάρων. Υπάρχουν πέντε διαφορετικοί τύποι κυτοκινών που περιγράφονται στη βιβλιογραφία (61). Αυτές οι πρωτεΐνες μπορεί να δρουν με πλειοτροπικό τρόπο ή σε συνεργασία με άλλες ουσίες και να ρυθμίζουν την παραγωγή άλλων κυτοκινών (61). Οι κυτοκίνες μπορεί να επηρεάσουν πολύπλοκες νευρωνικές δράσεις και μπορεί να επηρεάσουν τη θερμορύθμιση, την πρόσληψη τροφής, τον ύπνο και τα πρότυπα συμπεριφοράς. Αυτή η επίδραση λαμβάνει χώρα τόσο υπό κανονικές όσο και παθολογικές συνθήκες (61). Τα φυσιολογικά, βιοχημικά και κυτταρικά δεδομένα υποδεικνύουν την επίδραση τουλάχιστον τριών κυτοκινών στη συμπεριφορά και στην ρύθμιση του ύπνου: IL-1, IL-6 και TNF-α (61). Η ρύθμιση του ύπνου που προκαλείται από κυτοκίνες έχει προταθεί ότι είναι δοσοεξαρτώμενη. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ειδικά η IL-1 και ο TNF-α, μπορούν να επηρεάσουν τον ύπνο ελέγχοντας τη θερμοκρασία του σώματος αλλά και μέσω άλλων μηχανισμών. Αυτή η επίδραση των κυτοκινών στον ύπνο μπορεί να εμφανιστεί άμεσα ή έμμεσα. Τα επίπεδα της IL-1 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο πλάσμα καθώς και η έκφραση mRNA στον εγκέφαλο ποικίλλουν και εμφανίζουν κιρκαδικούς ρυθμούς. Στους ανθρώπους, τα επίπεδα της IL-1 στο πλάσμα κορυφώνονται κατά την έναρξη του ύπνου. Η εξωγενής χορήγηση IL-1 φαίνεται να αυξάνει τον ύπνο NREM σε πολλά είδη θηλαστικών και συνδέεται με αύξηση στα πλάτη των αργών κυμάτων σύμφωνα με το EEG και με supra-normal κύματα EEG που αντανakλούν την ένταση του ύπνου NREM. Από την άλλη πλευρά, η αναστολή της IL-1 μπορεί να μειώσει τον

αυθόρμητο ύπνο και να αναστείλει την αναπλήρωση του ύπνου μετά από στέρηση. Η IL-1 μπορεί να αυξήσει τον ύπνο NREM με μερική εξασθένηση της δραστηριότητας νευρώνων που σχετίζονται με την αφύπνιση/εγρήγορση και ενεργοποιώντας τουλάχιστον ένα υποσύνολο νευρώνων που σχετίζονται με τον ύπνο στην προοπτική περιοχή / βασικό πρόσθιο εγκέφαλο (61). Μια άλλη σημαντική προφλεγμονώδης κυτοκίνη στη ρύθμιση του ύπνου είναι ο TNF-α. Υπάρχει ένας ημερήσιος ρυθμός TNF-α στο πλάσμα και η ικανότητα των μονοκυττάρων να παράγουν TNF-α συνδυάζεται με τη συμπεριφορά ύπνου-αφύπνισης και αυξάνεται κατά τη διάρκεια της στέρησης ύπνου. Παρόμοια με το IL-1, η δράση του TNF-α σχετίζεται με τη ρύθμιση του ύπνου NREM (61). Όπως η IL-1, εξωγενής χορήγηση του TNF-α αυξάνει τη διάρκεια του NREM ύπνου. Επιπλέον, η χορήγηση TNF-α στον σωματοαισθητηριακό φλοιό έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη διάρκεια των αργών κυμάτων κατά τη διάρκεια του ύπνου NREM, αλλά το γεγονός ότι αυτό δεν ακολουθείται από μεταβαλλόμενη διάρκεια εγρήγορσης δείχνει ότι η δράση του TNF-α στους νευρώνες του φλοιού είναι ανεξάρτητη από επίδραση σε άλλες εγκεφαλικές δομές όπως ο υποθάλαμος. Η IL-6 μπορεί να σχετίζεται με μεταβολές στον ύπνο κατά τη διάρκεια παθολογικών καταστάσεων ή όταν τα επίπεδα IL-6 είναι αυξημένα. Η συγκέντρωση της IL-6 στο πλάσμα εμφανίζει ημερήσιο ρυθμό, με μέγιστα επίπεδα κατά τη διάρκεια του ύπνου και ναδίρ κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης. Αυτά και άλλα ευρήματα υποδηλώνουν πιθανό ρόλο της στην ρύθμιση του ύπνου (61). Η IL-6 μπορεί να συμμετέχει έμμεσα στη ρύθμιση του ύπνου. Στην πραγματικότητα, πολλές από τις αποκρίσεις που ξεκινούν από την IL-1 και τον TNF-α μεσολαβούνται από την IL-6 καθώς, η IL-6 είναι καταρροϊκά της σηματοδότησης της IL-1 και του TNF-α. Οι συγκεντρώσεις της IL-6 και του TNF-α στο πλάσμα αυξάνονται σε ανθρώπους με διαταραχές ύπνου που συνδέονται με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας (61). Επιπλέον, η εξωγενής χορήγηση IL-6 σε ανθρώπους το βράδυ σχετίζεται με αίσθημα κόπωσης και διαταραχή του ύπνου κατά το πρώτο μισό της νύχτας. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να προκαλείται από την ενεργοποίηση του άξονα HPA λόγω της αύξησης της IL-6. Η μεγαλύτερη ενεργοποίηση HPA που προκαλείται από την IL-6 σχετίζεται με αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος, μείωση της διάρκειας του ύπνου NREM και αύξηση της εγρήγορσης, επιβεβαιώνοντας ότι η αϋπνία σχετίζεται με υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-6 στο πλάσμα. Επιπλέον, η άπνοια ύπνου συσχετίστηκε με αύξηση στις συγκεντρώσεις των IL-6 και TNF-α στο πλάσμα ανεξάρτητα από την παχυσαρκία. Στους παχύσαρκους ανθρώπους, το σπλαχνικό λίπος προδιαθέτει στην ανάπτυξη άπνοιας ύπνου, καθώς οι παχύσαρκοι άνθρωποι με άπνοια παρουσιάζουν υψηλότερα αποθέματα σπλαχνικού

λίπους που συνδέονται στενά με αύξηση στην IL-6 και στα επίπεδα πλάσματος του TNF-α. Η μείωση της διάρκειας του ύπνου σχετίζεται με αύξηση της υπνηλίας, μείωση της ψυχοκινητικής απόδοσης και αύξηση κυρίως στις εκκρίσεις των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών IL-6 και TNF-α δείχνοντας ξανά τη σημασία αυτών των κυτοκινών στην ανάπτυξη διαταραχών ύπνου (61). Επιπροσθέτως οι κυτοκίνες ρυθμίζουν έμμεσα τον ύπνο, μεσολαβώντας στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών όπως η σεροτονίνη. Η σεροτονίνη ρυθμίζει μεταξύ άλλων και τη συμπεριφορά ύπνου-αφύπνισης. Η απελευθέρωση σεροτονίνης κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης προάγει την αφύπνιση, αλλά ενεργοποιεί τον επόμενο ύπνο μέσω της δράσης της σε άλλα συστήματα προώθησης του ύπνου (61). Υπάρχει μια ισχυρή αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ της IL-1 και του συστήματος σεροτονίνης σε διάφορα επίπεδα, με σημαντικές συνέπειες στη συμπεριφορά ύπνου-αφύπνισης.

Καθώς η παχυσαρκία εξ ορισμού είναι η αυξημένη συσσώρευση λίπους είναι λογικό να υποτεθεί ότι ο ίδιος ο αυξημένος λιπώδης ιστός επιδρά αρνητικά και επηρεάζει την ρύθμιση του ύπνου.

.3.4 Επίδραση της Δυσλειτουργίας του Λιπώδους Ιστού στην Ρύθμιση του Ύπνου

Οι αυξημένες αποκρίσεις στο stress μέσω της συντονισμένης ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων είναι αμφότεροι πιθανοί συντελεστές στην παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου της παχυσαρκίας σε περιπτώσεις οξείας και χρόνιας μείωσης της διάρκειας ύπνου ή / και της ποιότητας ύπνου (55). Οι μηχανισμοί με τους οποίους αυτές οι διεργασίες μπορούν να επηρεάσουν την παχυσαρκία μπορεί να συνδέονται με μια δυσλειτουργία σε κυτταρικό επίπεδο των λιποκυττάρων (55). Ωστόσο πρέπει να αναρωτηθούμε εάν ισχύει το αντίστροφο: εάν οι μεταβολές στη λειτουργία των λιποκυττάρων θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αλλοιώσεις και / ή διαταραχές στον ύπνο. Εάν ο ύπνος και η λειτουργική ακεραιότητα των λιποκυττάρων σχετίζονται, έστω και έμμεσα, ίσως αλλαγές στην κυτταρική λειτουργία των λιποκυττάρων θα μπορούσαν να εκδηλωθούν ως αλλαγές στη φυσιολογία του ύπνου (55). Για να προσδιοριστεί εάν ο ύπνος επηρεάζεται από αλλαγές στην έκκριση λεπτίνης, οι παράμετροι ύπνου καταγράφηκαν και ποσοτικοποιήθηκαν σε φυσιολογικούς αρουραίους που υποβλήθηκαν σε εξωγενή χορήγηση λεπτίνης σε διάστημα 9 ωρών. Σε αρουραίους που τρέφονταν κανονικά, η χορήγηση λεπτίνης συσχετίστηκε με μείωση κατά 30% στη διάρκεια του

ύπνου REM ($p < 0,005$) και με αύξηση κατά 13% στη διάρκεια του ύπνου αργών κυμάτων (SWS) ($p < 0,03$) (55). Ο ρόλος της σηματοδότησης λεπτίνης στις διαταραχές ρύθμισης ύπνου-αφύπνισης έχει εξεταστεί περαιτέρω σε μια μελέτη ποντικών που στερούνται του πεπτιδίου λεπτίνης. Σε αυτήν τη μελέτη, αρσενικά ποντίκια ob / ob που παράγουν λεπτίνη είχαν σοβαρά διαταραγμένη αρχιτεκτονική ύπνου και σημαντική αύξηση στον αριθμό των αφυπνίσεων συγκριτικά με τα ποντίκια άγριου τύπου ($p < 0,001$), καθώς και συχνές βραχύτερες περιόδους ύπνου, που υποδηλώνουν αδυναμία επιτυχούς σταθεροποίησης των κύκλων ύπνου (55). Όταν γίνεται εξωγενής χορήγηση λεπτίνης σε αυτά τα ποντίκια, ο συνολικός χρόνος ύπνου αυξάνεται και οι αφυπνίσεις μειώνονται, υποδηλώνοντας ότι η λεπτίνη μπορεί επίσης να παίξει ρόλο στη ρύθμιση και τη διατήρηση του φυσιολογικού ύπνου (55). Ένα άλλο μοντέλο μειωμένης σηματοδότησης λεπτίνης είναι το μοντέλο ποντικού db / db, στο οποίο υπάρχει μια μετάλλαξη στον υποδοχέα λεπτίνης, αν και το ίδιο το πεπτίδιο υπάρχει στην κυκλοφορία. Τα πρότυπα ύπνου που καταγράφηκαν σε αυτό το μοντέλο έδειξαν ότι ο κατακερματισμός του ύπνου αυξήθηκε σε σύγκριση με τα ποντίκια άγριου τύπου. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η μειωμένη σηματοδότηση λεπτίνης με οποιοδήποτε τρόπο και αν προκύπτει συμβάλλει στην ανάπτυξη διαταραχών του ύπνου (55). Ένας επιπλέον παράγοντας της κυκλοφορίας που εκκρίνεται από λιποκύτταρα και έχει εμπλακεί σε διαταραχές του κιρκαδικού ρυθμού είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (55). Σε ένα μοντέλο ποντικού που χορηγήθηκε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, οι συμπεριφορικοί και μοριακοί κιρκαδικοί ρυθμοί διαταράχθηκαν. Σε αυτήν τη μελέτη, τα ποντίκια που έτρωγαν μια κανονική δίαιτα (chow diet) σε συνθήκες συνεχούς σκοταδιού για 2 εβδομάδες έδειξαν έναν φυσιολογικό ρυθμό ελεύθερης λειτουργίας (free running period of activity) κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην ίδια μελέτη τα ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητας σε λιπαρά εμφάνισαν αύξηση στην περίοδο ελεύθερης λειτουργίας, καθώς και διαταραγμένο ρυθμό δραστηριότητας και σίτισης, υποδηλώνοντας μια δυσλειτουργία της κιρκαδικής ρυθμικότητας όταν κατανάλωναν διατροφή με 45% περιεκτικότητα διαιτητικού λίπους σε σύγκριση με τη 16% που κατανάλωναν στην κανονική δίαιτα (55). Το πιο ενδιαφέρον αποτέλεσμα αυτής της μελέτης ήταν το εύρημα ότι η σίτιση με διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα συστατικά του μοριακού κιρκάδιου ρολογιού στα περιφερειακά όργανα. Τα αντίγραφα των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τα γονίδια CLOCK, BMAL1 και PER2 μετρήθηκαν σε ιστούς υποθαλάμου, ήπατος και λιπώδους. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ημερήσια ρυθμική έκφραση αυτών των γονιδίων στον υποθάλαμο μεταξύ των δύο διαιτών, ωστόσο, οι

ημερήσιοι ρυθμοί της έκφρασης του Clock και Per2 μειώθηκαν σοβαρά στον λιπώδη ιστό μετά από κατανάλωση δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε μικρότερο βαθμό στο ήπαρ. Αποδεικνύεται λοιπόν ότι η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δημιουργεί τόσο ειδικές για ιστό όσο και ειδικές για γονίδια του κινκάρδιου ρολογιού αλλαγές (55). Όλα αυτά μαζί υποδεικνύουν ότι πέρα από την επίδραση του ύπνου στον μεταβολισμό και στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, τόσο ή διαταραγμένη λειτουργία των λιποκυττάρων όσο και η σύσταση της διατροφής επηρεάζει το κινκάρδιο ρολόι, υποστηρίζοντας την περίπλοκη σχέση που συνδέει τους κινκάρδιους ρυθμούς με το μεταβολισμό.

Εκτός από την διάρκεια του ύπνου ένα από τα άλλα χαρακτηριστικά που χρήζει αξιολόγησης είναι και η ποιότητα του ύπνου, καθώς η διάρκεια του ύπνου από μόνη της δεν φαίνεται να είναι αρκετή για να αξιολογήσουμε την συμβολή του ύπνου στα διάφορα μεταβολικά προβλήματα και στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας.

3.5 Η Ποιότητα διατροφής και χαρακτηριστικά του ύπνου

Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι ένας ακόμη σημαντικός μηχανισμός που συνδέει την παχυσαρκία με τις διαταραχές του ύπνου (SD) είναι η ποιότητα της διατροφής, πιθανώς μέσω των επιδράσεων των θρεπτικών ουσιών που δρουν στη φλεγμονή και / ή στις ορμονικές αποκρίσεις που εμπλέκονται στον μηχανισμό κορεσμού της πείνας, στον ενεργειακό μεταβολισμό και στον κινκάρδιο ρυθμό (51). Φαίνεται ότι μία δίαιτα χαμηλή σε διατροφική αξία/ ποιότητα σχετίζεται με διαταραχές ύπνου. Η υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, σακχάρων και όχι φυτικών ινών έχει σχετιστεί με μικρότερη διάρκεια ύπνου βραδέων κυμάτων (SWS), με μεγαλύτερη καθυστέρηση έναρξης ύπνου (sleep onset latency) και με κακή ποιότητα ύπνου. Σε αντίθεση τα πολυακόρεστα και τα n-3 λιπαρά οξέα έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζονται θετικά με παραμέτρους ποιότητας του ύπνου. Τα λιπαρά οξέα (συγκεκριμένα τα n-3 και τα n-6) συμβάλλουν στη σύνθεση της προσταγλαδίνης D2 (PGD2), ενός μορίου φλεγμονώδους σηματοδότησης που έχει ρόλο στη ρύθμιση του ύπνου και εμπλέκεται στη διατήρηση του φυσιολογικού ύπνου. Επιπλέον, τα n-3 λιπαρά οξέα σχετίζονται με τη ρύθμιση της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης συμβάλλοντας στην ρύθμιση του ύπνου, καθώς η σεροτονίνη είναι μια πολύ γνωστή ουσία η οποία προάγει τον κανονικό ύπνο και συμβάλλει στην παραγωγή της μελατονίνης. Εκτός από το λίπος, ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες το βράδυ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη θερμοκρασία του πυρήνα του σώματος και τον καρδιακό

ρυθμό και μειώνει την νυκτερινή έκκριση μελατονίνης για τις επόμενες οκτώ ώρες μετά το τέλος της κατανάλωσης γεύματος σε υγιή άτομα με φυσιολογικό βάρος. Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση φυτικών ινών συνδέεται με περισσότερο αποκαταστατικό (SWS) και βαθύτερο ύπνο. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι εκτός από τα μακροθρεπτικά συστατικά, τα μικροθρεπτικά συστατικά μπορούν επίσης να επηρεάσουν σημαντικές χημικές ουσίες σηματοδότησης νευρώνων ή νευροδιαβιβαστών της ρύθμισης του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των σεροτονίνης, του NDMA και έκκρισης μελατονίνης (50). Παρακάτω αναφέρονται ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά και η σχέση τους με τα διάφορα χαρακτηριστικά του ύπνου.

.3.5.1 Σίδηρος (Fe)

Η συσχέτιση μεταξύ Fe και της διάρκειας ύπνου έχει συστηματικά αναφερθεί στον γενικό πληθυσμό ενηλίκων. Μια μελέτη παρατήρησης σε ενήλικες, έδειξε συσχέτιση μεταξύ μειωμένης πρόσληψης Fe και πολύ μικρής διάρκειας ύπνου (<5 ώρες) ύστερα από έλεγχο για τη συνολική διατροφή. Επιπλέον, η ανεπάρκεια Fe σχετίστηκε επίσης με αλλοιωμένα χαρακτηριστικά των σταδίων ύπνου (50).

.3.5.2 Ψευδάργυρος και χαλκός (Zn and Cu)

Μικρότερη διάρκεια ύπνου ή αυξημένες πιθανότητες ανεπάρκειας ύπνου έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα ψευδαργύρου στον ορό στις γυναίκες. Τα επίπεδα Cu έχουν δείξει ανάμεικτα αποτελέσματα. Ενώ οι ερευνητές ανέφεραν μια αρνητική σχέση μεταξύ των επιπέδων Cu των μαλλιών και της διάρκειας του ύπνου σε 126 γυναίκες ηλικίας 21-72 ετών, μια μελέτη 2570 ανδρών ηλικίας 42-60 ετών έδειξε τα υψηλότερα μέσα επίπεδα Cu ορού στην ομάδα με τη μεγαλύτερη διάρκεια ύπνου (50).

.3.5.3 Μαγνήσιο

Σε ηλικιωμένους ενήλικες, μια κλινική δοκιμή έδειξε ότι η από του στόματος συμπλήρωση Mg μπορεί να αυξήσει την ισχύ του SWS δέλτα και σίγμα που μετράται με polysomnography (50).

Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ποιότητα της διατροφής μπορεί να έχει μεγάλη επίδραση στην ποιότητα ύπνου η οποία με τη σειρά της, όπως δείξαμε παραπάνω, δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο τις μεταβολικές λειτουργίες. Στην συνέχεια οι διαταραγμένες

συνήθειες ύπνου όπως η μειωμένη διάρκεια ύπνου ή ύπνος σε ακατάλληλες ώρες οδηγεί σε διαταραγμένα γευματικά πρότυπα. Τα διαταραγμένα γευματικά πρότυπα και η κατανάλωση τροφής σε ακατάλληλες ώρες επηρεάζουν τον συγχρονισμό του κεντρικού βηματοδότη με τα περιφερειακά ρολόγια, επιβαρύνοντας περαιτέρω τις μεταβολικές λειτουργίες και τις συνήθειες ύπνου. Όλα αυτά επιβεβαιώνουν την αμφίδρομη σχέση μεταξύ ύπνου και διατροφής, και εφιστούν την προσοχή στο σεβασμό που απαιτείται να δείχνουμε στις βιολογικές αυτές διαδικασίες για την διατήρηση της συνολικής υγείας.

.3.6 Χρονοδιατροφή Διατροφή ,κirkάδιοι ρυθμοί και μεταβολικές συνέπειες

Αν και ο SCN συγχρονίζεται κυρίως με τον 24ωρο κύκλο ημέρας νύχτας, οι κύκλοι σίτισης νηστείας αποτελούν πρωταρχικά χρονικά ερεθίσματα για τον συγχρονισμό των περιφερικών “ρολογιών”. Ο συγχρονισμός των κύκλων σίτισης / νηστείας με μεταβολικές αλλαγές που ρυθμίζονται από το ρολόι βελτιστοποιεί το μεταβολισμό. Μελέτες σε ζώα υποδηλώνουν ότι η σίτιση σε ακατάλληλες στιγμές διαταράσσει την οργάνωση του κirkαδικού συστήματος και συμβάλλει σε δυσμενείς μεταβολικές συνέπειες και ανάπτυξη χρόνιας νόσου. Το κirkαδικό σύστημα επομένως σπρώχνει τους οργανισμούς να τρέφονται σε συγκεκριμένες ώρες (33). Αν και οι κirkαδικοί ρυθμοί είναι αυτόνομοι, αυτοσυντηρούμενοι και αντισταθμίζονται από τη θερμοκρασία, το κirkαδικό σύστημα έχει αξιοσημείωτη πλαστικότητα και η σίτιση μπορεί να τροποποιήσει τους κirkαδικούς ρυθμούς από το μοριακό έως το επίπεδο συμπεριφοράς (33). Πολλές από τις λειτουργίες που εμπλέκονται στον ενεργειακό μεταβολισμό και τη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας βρίσκονται υπό ισχυρό κirkαδικό έλεγχο (34). Για παράδειγμα, η οξείδωση των θρεπτικών ουσιών φαίνεται επίσης να βρίσκεται υπό κirkάδιο έλεγχο με υψηλότερη οξείδωση υδατανθράκων το πρωί και μεγαλύτερη οξείδωση λίπους το βράδυ. Ο χρόνος του γεύματος (ώρα της ημέρας) είναι ένας ισχυρός χρονιστής για τα περιφερειακά ρολόγια. Αυτό βασίζεται όχι μόνο στην ώρα του φαγητού αλλά και στα θρεπτικά στοιχεία (34). Τα μακροθρεπτικά συστατικά και τα ένζυμα ανίχνευσης ενέργειας (συμπεριλαμβανομένων των PARP-1, SIRT1, AMPK, mTOR), μπορούν να χρησιμεύσουν ως σήματα για να παρασύρουν τα περιφερειακά ρολόγια στο χρονοδιάγραμμα γεύματος. Επιπλέον, η έκκριση ορμονών από το έντερο που εξαρτώνται από την πρόσληψη τροφής (π.χ. το PYY, οξυτομοντουλίνη, η CCK, η γαστρική λεπτίνη και γκρελίνη), από περιφερειακούς ιστούς (π.χ. ινσουλίνη, γλυκαγόνη) καθώς και παράγωγα του μικροβιώματος του εντέρου, συμπεριλαμβανομένου του σουλφιδίου του

υδρογόνου, ορισμένων βιταμινών και τρυπτοφάνης, λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας και χολικών οξέων, όλα λειτουργούν ως σήματα για τον συγχρονισμό των περιφερειακών ρολογιών (34). Η στέρηση της τροφής κατά τη φωτεινή φάση, έχει ως αποτέλεσμα διάφορες ιστοειδικές αλλαγές όσον αφορά την έκφραση των clock γονιδίων, με πλήρη αντιστροφή της έκφρασης τους στο ήπαρ, με μερική αλλαγή στον φαιό λιπώδη ιστό και αρρυθμική έκφραση στους σκελετικούς μύες (34). Ενώ ο SCN ανιχνεύει την πρόσληψη τροφής, παραμένει κατά κύριο λόγο συγχρονισμένος με τον κύκλο φωτός-σκοταδιού (33). Ως εκ τούτου η επίδραση των θερμίδων στο μεταβολισμό και την υγεία εξαρτάται από το χρονοδιάγραμμα πρόσληψης της τροφής. Η κατανάλωση τροφής αργά, ιδίως μεταξύ 22:00 έως 05:00 (μετά το δείπνο και πριν από το πρωινό), είναι συχνή στα άτομα με μικρή διάρκεια ύπνου, ως αποτέλεσμα των μη συμβατικών ωρών εγρήγορσης- ύπνου (46). Η κατανάλωση θερμίδων μετά τις 20:00 προβλέπει σημαντικά υψηλότερο ΔΜΣ, ανεξάρτητα από την ηλικία, τον χρόνο ύπνου και τη διάρκεια του ύπνου (46, 62). Οι Garaulet *et al.* παρατήρησαν, μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων, σε μια παρέμβαση απώλειας βάρους 20 εβδομάδων, ότι αυτοί που τρώγανε αργά το βράδυ έχασαν λιγότερο βάρος συγκριτικά με αυτούς που τρώγανε νωρίτερα, ανεξάρτητα από την 24ωρη πρόσληψη θερμίδων, υποδηλώνοντας ότι ο συγχρονισμός της πρόσληψης τροφής είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της επιτυχίας απώλειας βάρους (46, 63). Παρατηρούμε λοιπόν ότι είναι σημαντικό να υπάρχουν σαφείς κύκλοι σίτισης/νηστείας και αυτοί να συγχρονίζονται με τις μεταβολικές αλλαγές που ρυθμίζονται από το κερκάδιο ρολόι, για την διατήρηση ισχυρών συμπεριφορικών και φυσιολογικών κερκάδιων ρυθμών και της υγείας (33).

.ΜΕΡΟΣ Β΄: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΣΚΟΠΟΣ

Διάφορες μελέτες στο παρελθόν έχουν εξετάσει τόσο το γενετικό υπόβαθρο της παχυσαρκίας όσο και της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Ωστόσο η μεταξύ τους αλληλεπίδραση σε γενετική βάση απέχει πολύ από το να γίνει πλήρως κατανοητή. Σκοπός της παρούσας πτυχιακής μελέτης ήταν η εύρεση συσχετίσεων μεταξύ του σωματικού βάρους και του ύπνου, σε μια ομάδα 203 υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων εθελοντών, και στην συνέχεια η διερεύνηση του ρόλου ορισμένων μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών στην σχέση αυτή.

.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Τα παραπάνω κεφάλαια αποτελούν μία σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, όπου ευρήματα από παλαιότερες μελέτες υποστηρίζουν ισχυρά την πιθανή αλληλεπίδραση της διάρκειας ύπνου και του σωματικού βάρους καθώς και τον ρόλο των γονιδίων στην σχέση αυτή. Η παρούσα πτυχιακή μελέτη συμβάλλει στην προσπάθεια περαιτέρω αποσαφήνισης της προαναφερθείσας αλληλεπίδρασης και εξετάζει την ανταπόκριση των εθελοντών σε δύο υποθερμικά διατροφικά σχήματα με στόχο την απώλεια βάρους, στοχεύοντας στη συσχέτιση των αποτελεσμάτων με ορισμένα γονίδια – στόχους. Να σημειωθεί πως η μελέτη έχει εγκριθεί από την Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας, με αριθμό πρωτοκόλλου: 1800/13-06-2019.

.2.1 Επιλογή δείγματος

Η επιλογή των συμμετεχόντων έγινε μεταξύ εθελοντών που είχαν συμμετάσχει στο παρελθόν σε προηγούμενες μελέτες της ερευνητικής ομάδας και για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα σάρωσης γονιδιώματος. Επιπλέον, η ερευνητική μας ομάδα δημιούργησε έντυπο εύρεσης εθελοντών το οποίο αναρτήθηκε στο χώρο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου καθώς επίσης και σε άλλους δημοσίους χώρους. Στην παρούσα έρευνα ωστόσο υπήρχαν συγκεκριμένα κριτήρια συμμετοχής που έπρεπε να πληρούν οι εθελοντές. Αναλυτικότερα οι εθελοντές θα έπρεπε :

1. να είναι ενήλικες (ηλικία άνω των 18 ετών)

1. να ανήκουν στην κατηγορία του υπέρβαρου ή παχύσαρκου, δηλαδή να έχουν δείκτη μάζας σώματος μεγαλύτερο ή ίσο του 25 kg/m^2
2. να μην συμμετέχουν παράλληλα σε κάποια άλλη ερευνητική μελέτη

Ενώ στην έρευνα δεν μπορούσαν να συμμετάσχουν :

1. εγκυμονούσες γυναίκες ή θηλάζουσες ή με σκοπό να τεκνοποιήσουν τους επόμενους μήνες
1. άτομα με συνοσηρότητες οι οποίες απαγορεύουν αλλαγές στην διατροφή , όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I ή II, καρδιαγγειακών παθήσεων, διαφόρων ψυχικών ασθενειών ή διατροφικών διαταραχών.
2. Άτομα που λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής με σκοπό την απώλεια βάρους όπως για παράδειγμα πρωτεϊνούχα συμπληρώματα ή συμπληρώματα συζευγμένου λινολεϊκού οξέος (Conjugated Linoleic Acid, CLA)
3. άτομα που έχουν ασταθές σωματικό βάρος και στους τελευταίους τρεις μήνες παρουσίασαν μεγάλες διακυμάνσεις στο σωματικό τους βάρος

Μετά τον έλεγχο των ανωτέρω κριτηρίων ο τελικός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν 203. Η συμμετοχή των ενδιαφερόμενων ατόμων στη μελέτη ήταν εθελοντική, καθώς επίσης συμπλήρωσαν και υπέγραψαν ένα έντυπο συγκατάθεσης για την ένταξή τους στο πρόγραμμα, το οποίο έχει εγκριθεί και αυτό από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας της έρευνας του πανεπιστημίου.

.

.2.2 Διατροφική Παρέμβαση

Αναφορικά με την διατροφική παρέμβαση εξετάστηκαν δύο διατροφικά πρότυπα τα οποία διέφεραν μεταξύ τους στην ποσοστιαία συμμετοχή των μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, πρωτεΐνη, λιπαρά). Στο πρώτο διατροφικό σχήμα το 60% της προσλαμβανόμενης ενέργειας προβλεπόταν να καλύπτεται από υδατάνθρακες, το 18% από πρωτεΐνες και το 22% από λιπαρά. Κατά συνέπεια το πρώτο διατροφικό πρότυπο χαρακτηριζόταν ως υψηλό σε υδατάνθρακες. Στον αντίποδα το δεύτερο διατροφικό πρότυπο χαρακτηριζόταν ως υψηλό σε πρωτεΐνη. Αναλυτικότερα το 40% της προσλαμβανόμενης ενέργειας προβλεπόταν να καλύπτεται από υδατάνθρακες, το 30% από πρωτεΐνες και το υπόλοιπο 30% από λιπαρά. Επιπλέον τα διατροφικά σχήματα σχεδιάστηκαν έτσι ώστε η

πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων να μην ξεπερνά το 8% της προσλαμβανόμενης ενέργειας, να προσδίδουν 20 gr διαιτητικών ινών/ ημέρα και η προσλαμβανόμενη χοληστερόλη να μην ξεπερνά τα 150 gr/ 1000 kcal. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία στις δύο κατηγορίες ώστε να είναι ισάριθμες. Ωστόσο τα εβδομαδιαία διατροφικά πλάνα που δίδονταν στους εθελοντές ήταν ειδικά προσαρμοσμένα στις ενεργειακές ανάγκες του καθενός με σκοπό την απώλεια βάρους ακολουθώντας όμως τις προαναφερθείσες αναλογίες ανάλογα με το πιο διατροφικό πλάνο επρόκειτο να ακολουθήσει ο εκάστοτε εθελοντής. Αναλυτικότερα δημιουργήθηκαν τρεις διαφορετικές ομάδες ενεργειακής πρόσληψης. Η κατώτερη προτεινόμενη πρόσληψη ήταν 1500 Kcal/day, η αμέσως επόμενη ήταν 1800 kcal/day ενώ η υψηλότερη ήταν 2000 kcal/day.

.2.3 Χρονοδιάγραμμα

Το πρόγραμμα της διατροφικής παρέμβασης της παρούσας μελέτης σχεδιάστηκε ώστε να έχει διάρκεια έξι μηνών. Στο χρονικό αυτό διάστημα κάθε εθελοντής έπρεπε να πραγματοποιήσει τρεις διαπροσωπικές συνεδρίες, ή πρώτη κατά την έναρξη, η δεύτερη στην μέση της μελέτης δηλαδή στους 3 μήνες και η τρίτη στη λήξη του προγράμματος δηλαδή στους έξι μήνες από την έναρξη. Αναλυτικότερα ύστερα από την εκδήλωση ενδιαφέροντος για συμμετοχή στην μελέτη, οι ενδιαφερόμενοι καλούνταν σε προγραμματισμένο ραντεβού στον χώρο του Πανεπιστημίου. Στην πρώτη συνάντηση οι εθελοντές παρείχαν υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στη μελέτη, γινόταν λήψη δείγματος αίματος, μέτρηση αρτηριακής πίεσης καθώς και ανθρωπομετρικές μετρήσεις.

.

.2.4 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις περιελάμβαναν:

- μέτρηση ύψους
- μέτρηση σωματικού βάρους και του ποσοστού του λιπώδους ιστού. Για τις μετρήσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε ο αναλυτής ο αναλυτής BC-418 Segmental Body Composition Analyzer της TANITA. Ο αναλυτής αυτός χρησιμοποιεί την μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης (BIA). Το ανθρώπινο σώμα απαρτίζεται από τη λιπώδη και την άλιπη μάζα σώματος. Η άλιπη μάζα σώματος περιέχει σε μεγάλο ποσοστό νερό, σε αντίθεση με το

σωματικό λίπος. Όπως γνωρίζουμε το νερό είναι καλός αγωγός του ηλεκτρικού ρεύματος κατά συνέπεια κατά την διέλευση μικρής ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος ο λιπώδης ιστός παρουσιάζει μεγάλη αντίσταση εξαιτίας της μικρής περιεκτικότητας σε νερό, συγκριτικά με την άλιπη μάζα. Βάσει λοιπόν και διαφόρων προγνωστικών εξισώσεων μπορεί να γίνει μία εκτίμηση της σύστασης του σώματος ύστερα από διέλευση ρεύματος μικρής έντασης. Για την επίτευξη υψηλής εγκυρότητας αποτελεσμάτων απαραίτητες προϋποθέσεις για την μέτρηση αυτή ήταν οι εθελοντές να :

- ✓ είναι επαρκώς ενυδατωμένοι,
- ✓ να μην έχουν καταναλώσει τροφή ή υγρά
- ✓ και να μην έχουν ασκηθεί 4 ώρες πριν από την αξιολόγηση.

Αντένδειξη, για προληπτικούς λόγους, υπήρχε σε ανθρώπους που έφεραν βηματοδότη στην καρδιά τους ή άλλα μεταλλικά εμφυτεύματα στο σώμα τους. Επιπρόσθετα κατά την μέτρηση οι εθελοντές έπρεπε να αφαιρέσουν τον βαρύ ρουχισμό, αν υπήρχε, οτιδήποτε μεταλλικό φορούσαν πάνω τους, παπούτσια και κάλτσες. Στη συνέχεια ο ερευνητής ρύθμιζε την συσκευή ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, το ύψος και σωματική δραστηριότητα του εθελοντή. Μετά την λιπομέτρηση ακολουθούσε επεξήγηση στους εθελοντές για τα αποτελέσματα που περιλάμβαναν το ποσοστό λιπώδους και άλιπης μάζας σώματος, αλλά και την κατανομή τους στις διάφορες περιφέρειες του σώματος, το σπλαχνικό λίπος, και το ποσοστό ενυδάτωσης.

- μέτρηση περιφέρειας μέσης και ισχίων με χρήση μη εκτατής ταινίας (μεζούρα seca) στο στενότερο σημείο της μέσης και στο φαρδύτερο των ισχίων. Στην συνέχεια έγινε η απαραίτητη επεξήγηση στους εθελοντές για το πώς να πραγματοποιούν οι ίδιοι την μέτρηση αυτή, αφού στο τέλος κάθε μήνα καλούνταν να κάνουν αυτές τις μετρήσεις μόνοι τους και να συμπληρώνουν τις μετρήσεις τους στα ερωτηματολόγια της ηλεκτρονικής μας πλατφόρμας.

.

.2.5 Παρακολούθηση και επικοινωνία με τους εθελοντές

Εκτός από τις διαπροσωπικές συνεδρίες τα μέλη της ερευνητικής μας ομάδας διατηρούσαν εξ αποστάσεως επικοινωνία με τους εθελοντές μέσω τηλεφωνικών συνεδριών και μέσω μιας ηλεκτρονικής πλατφόρμας ειδικά σχεδιασμένης για την μελέτη. Κάθε δικαιτολόγος της

ερευνητικής ομάδας ανέλαβε ορισμένους εθελοντές με τους οποίους επικοινωνούσε ανά δεκαπέντε μέρες. Τέλος αναφορικά με την ηλεκτρονική πλατφόρμα κάθε εθελοντής λάμβανε ξεχωριστούς κωδικούς για την πρόσβασης και δημιουργούσε το δικό του προσωπικό προφίλ. Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν, μέσω της πλατφόρμας, τα ερωτηματολόγια έναρξης, τα οποία περιελάμβαναν τις εξής κατηγορίες: ιατρικό ιστορικό, δημογραφικά στοιχεία, αξιολόγηση συνηθειών μεσογειακής διατροφής (MedDiet Score) (Panagiotakos et al., 2006), αξιολόγηση κορεσμού (αναλογική κλίμακα), κατάθλιψης (CESD-R10) (Radloff, 1977), κατάστασης υγείας (SF-12) (Ware et al., 1996), ποιότητας ύπνου (Athens Insomnia Scale) (Soldatos et al., 2000), συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) και φυσικής δραστηριότητας (Short IPac) (Craig et al., 2003). Από τις μετρήσεις της πρώτης συνάντησης, προσδιορίζονταν οι ενεργειακές ανάγκες από τον υπολογισμό του μεταβολισμού ηρεμίας (Resting Energy Expenditure, REE) βάσει των εξισώσεων Mifflin για προσαρμοσμένο βάρος κι ενώ επαληθεύονταν από τα αποτελέσματα του λιπομετρητή, και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, μειωμένες κατά 500 kcal ημερησίως, με σκοπό την απώλεια σωματικού βάρους. Στηριζόμενοι σε αυτόν τον υπολογισμό, δινόταν διατροφή είτε με 1500, με 1800 ή με 2000 θερμίδες/ημέρα, ενώ συνίστατο στους εθελοντές να μην αλλάξουν το επίπεδο της φυσικής τους δραστηριότητας ώστε να μην επηρεαστεί η τελική έκβαση της μελέτης. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η επικοινωνία με τους εθελοντές πραγματοποιούνταν ανά 15 ημέρες. Με το πέρας κάθε μήνα, γινόταν ανάκληση 24ώρου, κατά την οποία ο εθελοντής καλούταν να αναφέρει όλα τα τρόφιμα και ποτά που κατανάλωσε την προηγούμενη ημέρα με όση περισσότερη ακρίβεια γινόταν αναφορικά με την ποιότητα και την ποσότητα των τροφίμων. Επιπλέον, ζητούταν η συμπλήρωση των μηνιαίων ερωτηματολογίων, τα οποία περιλάμβαναν ερωτηματολόγια ανθρωπομετρίας (καταγραφή βάρους, περιφέρειας μέσης κι ισχίων), κατάστασης υγείας, κορεσμού, ποιότητας ύπνου, φυσικής δραστηριότητας και προσκόλλησης στο διατροφικό πλάνο. Τα νέα δεδομένα που προέκυπταν από την συλλογή αυτών των πληροφοριών καθόριζαν και τις θερμίδες της διατροφής που θα δινόταν για τον επόμενο μήνα. Με τη συμπλήρωση του 3ου και του 6ου μήνα, οι συμμετέχοντες καλούνταν να προσέλθουν στο Πανεπιστήμιο, ώστε να επαναληφθούν οι μετρήσεις που είχαν γίνει κατά την έναρξη. Να σημειωθεί πως πριν από κάθε δια ζώσης συνεδρία (έναρξη, τριμήνου κι εξαμήνου), δίνονταν στους εθελοντές οι απαραίτητες οδηγίες για τη σωστή πραγματοποίηση των μετρήσεων. Συγκεκριμένα, ζητούνταν 8 ώρες νηστεία και 2 ώρες αποχή από λήψη υγρών πριν την πραγματοποίηση των μετρήσεων.

.2.6 Λήψη δείγματος κι επεξεργασία DNA

Στις συνεδρίες που πραγματοποιήθηκαν δια ζώσης (αρχή, μέση και τέλος του προγράμματος) πραγματοποιείτο λήψη δείγματος αίματος (23 ml) μετά από 12ωρη νηστεία. Μέρος του δείγματος αυτού χρησιμοποιούταν για την αξιολόγηση του βιοχημικού προφίλ των εθελοντών, η οποία περιλάμβανε τη μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων ορού, της γλυκόζης, της ινσουλίνης, της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και ηπατικών ενζύμων. Στην συνέχεια το δείγμα του αίματος χωριζόταν σε τρία διαφορετικά σωληνάκια, δύο από τα οποία είχαν EDTA ως αντιπηκτικό μέσο (των 10 και 5 ml) και ένα χωρίς (των 10 ml). Για αιματολογικές εξετάσεις χρησιμοποιούταν το σωληνάριο των 5 ml τα αποτελέσματα των οποίων γίνονταν διαθέσιμα και στους εθελοντές.

Τα εναπομείναντα 2 σωληνάκια των 10 ml φυγοκεντρούνταν στις 1500 rpm (rounds per minute), για 10 λεπτά στους 4°C. Μετά το πέρας της φυγοκέντρωσης, στο σωληνάριο που δεν περιείχε EDTA γινόταν απομόνωση του ορού και χρήση του για βιοχημική ανάλυση. Στο σωληνάριο με το αντιπηκτικό μέσο γινόταν διαχωρισμός του πλάσματος, των λευκών και των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σωληνάκια eppendorfs. Από την λευκή στιβάδα γινόταν η απομόνωση του DNA ενώ μετά από μια ημέρα πραγματοποιούταν φωτομέτρηση των δειγμάτων για την εκτίμηση της ποσότητας και της καθαρότητάς του απομονωμένου γενετικού υλικού. Για την απομόνωση του DNA, χρησιμοποιήθηκε η συσκευή iPrep Purification Instrument της invitrogen και το αντίστοιχο kit της invitrogen, iPrep PureLink gDNA Blood Kit. Για τη φωτομέτρηση χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο μικρού όγκου. Κατά τη φωτομέτρηση, τα δείγματα φωτομετρούνταν στα 260 και 280 nm, καθώς τα νουκλεϊκά οξέα εμφανίζουν μέγιστη απορρόφηση στα 260 nm κι οι πρωτεΐνες, συγκεκριμένα τα αρωματικά αμινοξέα, στα 280nm. Στο φωτόμετρο τοποθετούνταν ποσότητα δείγματος ίση με 1 μ L και με την ολοκλήρωση της ανάλυσης εμφανιζόταν ο λόγος της απορρόφησης A 260/280. Οι αποδεκτές τιμές του λόγου είναι μεταξύ 1,8 και 2, με την τιμή 1,8 να θεωρείται ενδεικτική διαλύματος καθαρού DNA, και για τιμές μεγαλύτερες του 1,8, να υπάρχει πρόσμιξη με RNA χωρίς όμως να επιφέρει πρόβλημα στις αναλύσεις. Τέλος το δείγμα αποθηκευόταν σε θερμοκρασία -20°C και ακολουθούσε γονοτύπηση ευρέως φάσματος με το Axiom Precision Medicine Diversity Research Array (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific), το οποίο

περιέχει πάνω από 850.000 πολυμορφισμούς (SNPs), ενθέσεις, διαγραφές κι αντιγραφές γενετικού υλικού

.

.2.7 Έλεγχος ποιότητας ύπνου

Για τον έλεγχο της ποιότητας ύπνου οι εθελοντές κλήθηκαν να συμπληρώσουν κατά την έναρξη της έρευνας ένα ερωτηματολόγιο ποιότητας ύπνου. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιελάμβανε ελάχιστο αριθμό ερωτήσεων 12 και μέγιστο αριθμό ερωτήσεων 16, καθώς σε δύο ερωτήσεις εάν η απάντηση ήταν “ναι” άνοιγαν περισσότερες ερωτήσεις προς απάντηση. Το ερωτηματολόγιο αυτό προέκυψε από τον συνδυασμό ερωτήσεων που σύνταξε η ερευνητική μας ομάδα και από τις ερωτήσεις του Athens insomnia scale (70). Συγκεκριμένα το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε τις ερωτήσεις που περιλαμβάνονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου όπως αυτό δινόταν στην ηλεκτρονική πλατφόρμα

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ	ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ
1.Ροχαλίζετε συχνά;	Ναι
	Όχι
2.Η ένταση του ροχαλητού σας είναι	Πολύ δυνατή (ακούγεται σε διπλανό δωμάτιο)
	Δυνατή (ενοχλεί παρακοιμώμενο άτομο)
	Μέτρια (γίνεται σαφώς αισθητή από άτομο που βρίσκεται στο ίδιο δωμάτιο)
	Ελαφρά (γίνεται μόλις αντιληπτή από άτομο που βρίσκεται στο ίδιο δωμάτιο)
	Άλλο
3.Διακόπτεται η αναπνοή σας για αρκετά δευτερόλεπτα ενώ ροχαλίζετε;	Ναι
	Όχι
	Δεν γνωρίζω
4.Νιώθετε πονοκέφαλο μετά το πρωινό ξύπνημα;	Ναι
	Όχι

	Δεν γνωρίζω
5.Εργάζεστε	Ναι
	Όχι
6.Η εργασία σας είναι	Πρωινή εργασία
	Νυχτερινή εργασία
	Εργασία με βάρδιες (εναλλαγή πρωινού, απογευματινού, βραδινού ωραρίου)
7.Θεωρείτε ότι υποφέρετε από αϋπνία;	Ναι
	Όχι
8.Επέλευση ύπνου	Πολύ γρήγορη (0)
	Ελαφρώς αργοπορημένη (1)
	Καθυστερημένη (2)
	Πολύ καθυστερημένη ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
9.Αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας.	Κανένα πρόβλημα (0)
	Μικρό πρόβλημα (1)
	Μέτριο πρόβλημα (2)
	Έντονο πρόβλημα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
10.Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο.	Στον επιθυμητό χρόνο (0)
	λίγο νωρίτερα (1)
	Αρκετά νωρίτερα (2)
	Πολύ νωρίτερα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)
12.Συνολική διάρκεια ύπνου	Επαρκής (0)
	Μάλλον ανεπαρκής (1)
	Ανεπαρκής (2)
	Πολύ ανεπαρκής ή δεν κοιμήθηκα καθόλου (3)

13.Ποιότητα ύπνου	Ικανοποιητική (0)							
	Μέτρια (1)							
	Μη ικανοποιητική (2)							
	Κακή (3)							
14.Ευεξία κατά την επόμενη ημέρα	Πλήρης (0)							
	Ελαφρώς μειωμένη (1)							
	Αρκετά μειωμένη (2)							
	Πολύ μειωμένη ή απύσασ (3)							
15.Λειτουργικότητα κατά την επόμενη ημέρα	Πλήρης (0)							
	Ελαφρώς μειωμένη (1)							
	Αρκετά μειωμένη (2)							
	Πολύ μειωμένη ή απύσασ (3)							
16.Υπνηλία κατά την επόμενη ημέρα	Καμία (0)							
	Ελαφρά (1)							
	Μέτρια (2)							
	Έντονη (3)							
17.Πόσες φορές την εβδομάδα συμβαίνουν τα παραπάνω;	1	2	3	4	5	6	7	άλλο

Οι ερωτήσεις 2, 3 & 4 άνοιγαν εφόσον η απάντηση στην ερώτηση 1 ήταν “ναι”. Ομοίως η ερώτηση 6 άνοιγε εφόσον η απάντηση στην ερώτηση 5 ήταν “ναι”. Οι ερωτήσεις 8-15 ανήκουν στο Athens insomnia scale. Η κλίμακα αξιολογεί τη σοβαρότητα της αϋπνίας χρησιμοποιώντας διαγνωστικά κριτήρια που καθορίζονται από τη Διεθνή Ταξινόμηση Ασθενειών (ICD-10). Το ερωτηματολόγιο οκτώ τεκμηρίων αξιολογεί την έναρξη του ύπνου, την αφύπνιση κατά τη νύκτα και νωρίς το πρωί, την διάρκεια του ύπνου, την ποιότητα του ύπνου, τη συχνότητα και τη διάρκεια των παραπόνων, την δυσφορία που προκαλείται από τις αϋπνίες και την επίδραση τους στην καθημερινή λειτουργικότητα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί μια πιο σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου, που αποτελείται από τις πέντε πρώτες ερωτήσεις (70). Κάθε

απάντηση της κλίμακας αυτής αντιστοιχεί σε ένα σκορ από το 0 έως το 3. Με το μηδέν να δηλώνει ότι δεν αντιμετωπίζουν κάποιο πρόβλημα ενώ το τρία δηλώνει έντονη δυσκολία αναφορικά με τον ύπνο. Το σκορ αυτό φαίνεται και στο ερωτηματολόγιο όπου δίπλα από κάθε απάντηση από τις αντίστοιχες ερωτήσεις αναγράφεται και ο αντίστοιχος αριθμός. Οι δημιουργοί του ερωτηματολογίου ύστερα από εκτεταμένη έρευνα όρισαν ως κατώφλι το άθροισμα σκορ ≥ 6 για τον ασφαλή διαχωρισμό των ατόμων που υποφέρουν από αϋπνία από αυτούς που δεν παρουσιάζουν κάποιο πρόβλημα (70).

.2.8 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics Subscription 27.0.1.0. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν είναι από την έναρξη της έρευνας (baseline quality data). Αναλυτικότερα περιελάμβαναν δεδομένα για το φύλο, το ύψος, την ηλικία, τις καπνιστικές συνήθειες, το βάρος έναρξης, τον ΔΜΣ έναρξης, το ποσοστό λίπους έναρξης, την μάζα του λιπώδη ιστού (kg) έναρξης, το βαθμό του σπλαχνικού λίπους έναρξης καθώς και τις απαντήσεις των εθελοντών στο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου έναρξης όπως αυτό διδόταν μέσα από την ηλεκτρονική πλατφόρμα. Ο έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών έγινε βάσει του τεστ Shapiro-Wilk. Για τα περιγραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού, οι ποσοτικές μεταβλητές που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ όσες δεν την ακολουθούν ως διάμεσος [ενδοτεταρτημοριακό εύρος].

Στην συνέχεια αξιοποιώντας τα baseline δεδομένα που έχουμε για το βάρος και την λιπώδη μάζα των εθελοντών, διερευνήσαμε την πιθανή σχέση που μπορεί να έχουν με τις απαντήσεις που δώσανε οι εθελοντές στο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου. Να σημειωθεί ότι από το ερωτηματολόγιο για την διερεύνηση της πιθανής σχέσης, αξιοποιήθηκαν ξεχωριστά κάθε φορά οι ερωτήσεις-απαντήσεις που ανήκουν στο Athens insomnia scale και το τελικό σκορ του κάθε εθελοντή σύμφωνα με την κλίμακα αυτή. Συνεπώς διερευνήσαμε την συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών μας. Συσχέτιση είναι η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του βαθμού συμμεταβλητότητας των μεταβλητών. Η μέθοδος μέτρησης του βαθμού συσχέτισης δυο μεταβλητών καθώς και οι κατάλληλοι έλεγχοι υποθέσεων προσδιορίζονται από το είδος των μεταβλητών και συγκεκριμένα από την κλίμακα μέτρησής τους. Το βάρος, ο ΔΜΣ, το % λίπους, η λιπώδης μάζα και ο βαθμός σπλαχνικού λίπους ανήκουν στις ποσοτικές

μεταβλητές φυσικής κλίμακας (scale variables). Οι απαντήσεις στις ερωτήσεις της κλίμακας της αϋπνίας αρχικά είναι ποιοτικές, ωστόσο μετά το σκοράρισμά τους όπως αυτό υποδεικνύεται από το Athens insomnia scale μετατρέπονται σε ποσοτικές μεταβλητές κλίμακας διάταξης (ordinal variables). Βάσει λοιπόν της κλίμακας μέτρησης των μεταβλητών μας η κατάλληλη στατιστική για την εκτίμηση και τον έλεγχο των υποθέσεων σχετικά με το βαθμό συσχέτισης δυο μεταβλητών είναι ο συντελεστής Spearman.

Στην συνέχεια πραγματοποιήσαμε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (Multiple linear regression) για να ελέγξουμε εάν περισσότερες από μία ανεξάρτητες μεταβλητές προβλέπουν καλώς (good predictors) την εκάστοτε εξαρτημένη μεταβλητή. Μεταβλητές που δεν προσέγγιζαν την κανονική κατανομή μετατράπηκαν σε λογαρίθμους.

Αρχικά στην θέση της εξαρτημένης μεταβλητής βάλαμε τις παραμέτρους που αφορούν τον λιπώδη ιστό, ενώ έπειτα βάλαμε κάποιες από τις μεταβλητές που αφορούν την ποιότητα του ύπνου. Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών που αφορούν την ποιότητα του ύπνου με πολυμορφισμούς που έχουν συσχετιστεί με την διάρκεια ύπνου, καθώς επίσης πραγματοποιήθηκε διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών που αφορούν τον λιπώδη ιστό με πολυμορφισμούς που έχουν συσχετιστεί με το σωματικό βάρος, όπως τους βρήκαμε από την βιβλιογραφία αντίστοιχα. Επιλέχθηκαν οι πολυμορφισμοί για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα γονοτυπημένα δεδομένα για τους εθελοντές της μελέτης μας. Τελικώς επιλέχθηκαν 14 πολυμορφισμοί, 2 αφορούσαν την διάρκεια του ύπνου (rs1380703/VRK2 και rs4587207/IER3 FLOT1/LINC00243) ενώ οι υπόλοιποι 12 αφορούσαν χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας (rs6755502,rs13393304/TMEM18, rs10195252/COBLL1, rs1121980, rs9939609, rs8050136, rs9930506, rs9940128, rs1421085, rs8043757, rs55872725/FTO και rs2229616/MC4R). Για τους πολυμορφισμούς που αφορούσαν την διάρκεια του ύπνου πραγματοποιήσαμε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με σκοπό να εξετάσουμε εάν και στο δικό μας πληθυσμό οι πολυμορφισμοί αυτοί σχετίζονται με την συνολική διάρκεια ύπνου και το AIS-score, αφού διορθώσαμε ως προς την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ έναρξης και τις καπνιστικές συνήθειες. Για τους πολυμορφισμούς που σχετίζονται με το σωματικό βάρος πραγματοποιήσαμε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για να εξετάσουμε αν και στο δικό μας πληθυσμό σχετίζονται με τις παραμέτρους που αφορούν τον λιπώδη ιστό αφού διορθώσαμε ως προς ηλικία, φύλο, ΔΜΣ έναρξης, καπνιστικές συνήθειες, συνολική

διάρκεια ύπνου και AIS-score. Να σημειωθεί ότι πριν την πραγματοποίηση της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης έγινε έλεγχος για Linkage disequilibrium (LD) για τους πολυμορφισμούς που ανήκουν στο FTO γονίδιο. Η ανισορροπία σύνδεσης αναφέρεται στη μη τυχαία συσχέτιση αλληλομόρφων σε δύο ή περισσότερους γενετικούς τόπους σε έναν γενικό πληθυσμό. Όταν τα αλληλόμορφα βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης, οι απλότυποι δεν εμφανίζονται στις αναμενόμενες συχνότητες. Η ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ δύο αλληλόμορφων σχετίζεται με την ώρα των γεγονότων μετάλλαξης, τη γενετική απόσταση και το ιστορικό του πληθυσμού. Τα αλληλόμορφα είναι σε ανισορροπία σύνδεσης όταν δεν εμφανίζονται τυχαία το ένα σε σχέση με το άλλο. Πιο συγκεκριμένα δυο γενετικές παραλλαγές ενός γονιδίου που βρίσκονται πολύ κοντά μεταξύ τους μπορεί να μην κληρονομούνται ανεξάρτητα αλλά μαζί, όταν αυτό συμβαίνει τότε οι παραλλαγές αυτές βρίσκονται σε LD.

. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

.3.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Το σύνολο των ατόμων που έλαβαν μέρος στην έρευνα κατά την έναρξη της παρέμβασης ήταν 203 άτομα. Στον παρακάτω **Πίνακα 9** φαίνεται πώς χωρίστηκε ο πληθυσμός ανάλογα με το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και τον τύπο διαίτας. Όπως παρατηρούμε από τον πίνακα οι άνδρες ήταν 61 (το 30,05% του δείγματος) ενώ οι γυναίκες ήταν 142 (το 69,95% του δείγματος). Αναφορικά με τις καπνιστικές συνήθειες το 24,88% (50 άτομα) των συμμετεχόντων δήλωσαν ότι καπνίζουν ενώ το 75,12% (151 άτομα) δήλωσαν ότι δεν καπνίζουν. Παρατηρούμε όμως ότι 201 άτομα απάντησαν στην ερώτηση αυτή ενώ λείπει η απάντηση αυτή από δύο άτομα. Τέλος 95 άτομα (46,8%) κλήθηκαν να ακολουθήσουν την διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες ενώ 108 άτομα (53,2%) κλήθηκαν να ακολουθήσουν την διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη.

Πίνακας 9: Στατιστικά στοιχεία του δείγματος αναφορικά με το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και τον τύπο διαίτας

Μεταβλητή	Αριθμός Ατόμων	% επί του Δείγματος
Φύλο		
Άνδρες	61	30,05
Γυναίκες	142	69,95
Καπνιστικές συνήθειες		
Καπνίζοντες	50	24,88
Μη Καπνίζοντες	151	75,12
Τύπος Δίαιτας		
CHO	95	46,8
Pr	108	53,2

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται τα στατιστικά στοιχεία του δείγματος αναφορικά με την ηλικία, το ύψος, το βάρος έναρξης, τον ΔΜΣ έναρξης, το ποσοστό λιπώδους μάζας έναρξης, τη λιπώδη μάζα (kg) έναρξης και το βαθμό σπλαχνικού λίπους έναρξης, χωρισμένα ανά φύλο (Πίνακας 10).

Πίνακας 10: Διακύμανση ηλικίας, ύψους, βάρους έναρξης, ΔΜΣ έναρξης, % Λίπους έναρξης, λιπώδους μάζα (kg) έναρξης και βαθμού σπλαχνικού λίπους έναρξης, χωρισμένα ανά φύλο αντίστοιχα.

Φύλο	Βαθμός σημαντικότητας (Shapiro Wilk)	Μέσος / [Διάμεσος]	Μέγιστο	Ελάχιστο	Τυπική απόκλιση/ [ενδοτεταρτημοριακό εύρος]
Ηλικία					
Άνδρες	0,088 (>0,05)	45,31	63	23	10,6
Γυναίκες	0,01 (<0,05)	[48,0]	65	19	[13]
Ύψος					
Άνδρες	0,387 (>0,05)	1,78	1,97	1,54	0,74
Γυναίκες	0,01 (<0,05)	[1,6200]	1,88	1,49	[0,09]
Βάρος Έναρξης					
Άνδρες	0,01 (<0,05)	[96,90]	178	68	[30]
Γυναίκες	0,01 (<0,05)	[83,35]	140	57	[19]

ΔΜΣ Έναρξης					
Άνδρες	0,01 (<0,05)	[31,125]	54,3	25,2	[7,1]
Γυναίκες	0,01 (<0,05)	[31,434]	48,4	25	[6,8]
% Λίπους Έναρξης					
Άνδρες	0,276 (>0,05)	29,88	43,8	16,4	6,07
Γυναίκες	0,144 (>0,05)	41,45	52,7	28,8	5,54
Λιπώδης Μάζα (kg) Έναρξης					
Άνδρες	0,01 (<0,05)	[28,800]	77,9	13,6	[14,7]
Γυναίκες	0,01 (<0,05)	[35,150]	71,7	17,8	[12,3]
Βαθμός Σπλαχνικού Λίπους Έναρξης					
Άνδρες	0,02 (<0,05)	[14,000]	36	4	[6,5]
Γυναίκες	0,02 (<0,05)	[9,000]	18	3	[4,0]

Όπως βλέπουμε από τα δεδομένα του **Πίνακα 10** οι ηλικίες των εθελοντών κυμαινόταν από 19 ετών έως 65 ετών και ο ΔΜΣ κυμαινόταν από 25 kg/m² έως 54,3 kg/m², ήταν δηλαδή ≥ 25 kg/m². Κατά συνέπεια όλοι οι συμμετέχοντες ήταν υπέρβαροι-παχύσαρκοι και ενήλικες όπως προϋπέθετε και η έρευνα.

3.2 Λιπώδης μάζα και χαρακτηριστικά του ύπνου

Στον **Πίνακα 11** βλέπουμε τις απαντήσεις των εθελοντών στο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου. Αναλυτικότερα βλέπουμε τον αριθμό των ατόμων που απάντησαν την κάθε ερώτηση καθώς και το ποσοστό επί του συνόλου των ατόμων που απάντησαν την εκάστοτε ερώτηση.

Πίνακας 11: Στατιστικά στοιχεία του δείγματος αναφορικά με τις απαντήσεις τους στο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου έναρξης

Απαντήσεις	Αριθμός Ατόμων	% επί του συνόλου
1.Ροχαλίζετε συχνά ;		
Ναι	85	41,9
Όχι	94	46,3
Δεν γνωρίζω	21	10,3

2.Η ένταση του ροχαλητού σας είναι; *		
Πολύ δυνατή (ακούγεται σε διπλανό δωμάτιο)	10	4,9
Δυνατή (γίνεται αντιληπτή από παρακοιμώμενο άτομο)	29	14,3
Μέτρια (γίνεται σαφώς αισθητή από άτομο που βρίσκεται στο ίδιο δωμάτιο)	39	19,2
Ελαφρά (γίνεται μόλις αντιληπτή από άτομο που βρίσκεται στο ίδιο δωμάτιο)	9	4,4
Άλλο	0	0
3.Διακόπτεται η αναπνοή σας για δευτερόλεπτα όταν ροχαλίζετε;*		
Ναι	18	8,9
Όχι	32	15,8
Δεν γνωρίζω	35	17,2
4.Νιώθετε πονοκέφαλο μετά το πρωινό ξύπνημα;*		
Ναι	14	6,9
Όχι	70	34,5
Δεν γνωρίζω	1	0,5
5.Εργάζεστε;		
Ναι	165	81,3
Όχι	35	17,2
6.Η εργασία σας είναι;*		
Πρωινή εργασία	139	68,5
Νυχτερινή εργασία	2	1
Εργασία με βάρδιες (εναλλαγή πρωινού, απογευματινού, βραδινού ωραρίου)	22	10,8
7.Θεωρείτε ότι υποφέρετε από αϋπνία;		
Ναι	29	14,3
Όχι	171	84,2
8.Επέλευση ύπνου		
Πολύ γρήγορη	113	55,7
Ελαφρώς Αργοπορημένη	60	29,6
Καθυστερημένη	26	12,8
Πολύ καθυστερημένη ή δεν κοιμήθηκα καθόλου	1	0,5
9.Αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας ;		
Κανένα πρόβλημα	76	37,4
Μικρό πρόβλημα	87	42,9
Μέτριο Πρόβλημα	33	16,3
Έντονο πρόβλημα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου	4	2
10.Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο;		
Στον επιθυμητό χρόνο	122	60,1

Λίγο νωρίτερα	55	27,1
Αρκετά νωρίτερα	20	9,9
Πολύ νωρίτερα ή δεν κοιμήθηκα καθόλου	3	1,5
11.Συνολική διάρκεια ύπνου		
Επαρκής	94	46,3
Μάλλον ανεπαρκής	82	40,4
Ανεπαρκής	23	11,3
Πολύ ανεπαρκής ή δεν κοιμήθηκα καθόλου	1	0,5
12.Ποιότητα ύπνου		
Ικανοποιητική	98	48,3
Μέτρια	87	42,9
Μη ικανοποιητική	13	6,4
Κακή	2	1
13.Ευεξία κατά την επόμενη μέρα		
Πλήρης	77	37,9
Ελαφρώς μειωμένη	106	52,2
Αρκετά μειωμένη	14	6,9
Πολύ μειωμένη ή απύουσα	3	1,5
14.Λειτουργικότητα την επόμενη μέρα		
Πλήρης	116	57,1
Ελαφρώς μειωμένη	79	38,9
Αρκετά μειωμένη	5	2,5
Πολύ μειωμένη ή απύουσα	0	0
15.Υπνηλία κατά την επόμενη μέρα		
Καμία	83	40,9
Ελαφριά	88	43,3
Μέτρια	27	13,3
Έντονη	2	1
16.Πόσες φορές την εβδομάδα συμβαίνουν τα παραπάνω		
1	15	7,4
2	32	15,8
3	32	15,8
4	24	11,8
5	18	8,9
6	20	9,9
7	46	22,7

Άλλο	13	6,4
------	----	-----

* οι ερωτήσεις αυτές άνοιγαν προς απάντηση αν και εφόσον η απάντηση στις ερωτήσεις 1 και 5 ήταν “ναι”

3.2 Συσχέτιση Δεδομένων βάρους και λιπώδους μάζας έναρξης με το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης ποιότητας ύπνου

Στον παρακάτω **Πίνακα 12** φαίνονται τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις Spearman όπου διερευνάται η συσχέτιση μεταξύ βάρους, ΔΜΣ, %λίπους, λιπώδους μάζας και βαθμού σπλαχνικού λίπους έναρξης με την επέλευση ύπνου και με την τελική αφύπνιση σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο, με την συνολική διάρκεια ύπνου, με την συνολική ποιότητα ύπνου, και με το Athens insomnia scale score (Πίνακας 12). Το επίπεδο συσχέτισης φαίνεται στην πρώτη γραμμή (correlation coefficient) της εκάστοτε μεταβλητής και μπορεί να πάρει τιμές από -1 έως +1. Τιμές κοντά στο -1 υποδεικνύουν αρνητική συσχέτιση ενώ τιμές κοντά στο +1 υποδεικνύουν θετική συσχέτιση. Στην συνέχεια αφού ελέγξουμε το είδος της συσχέτισης ελέγχουμε το επίπεδο σημαντικότητας το οποίο αναγράφεται στην δεύτερη γραμμή (sig. (2-tailed)) της εκάστοτε μεταβλητής. Βάσει όλων αυτών παρατηρούμε ότι μεταξύ του βαθμού σπλαχνικού λίπους και της τελικής αφύπνισης προκύπτει μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση, η οποία όμως δεν είναι ισχυρή αφού το correlation coefficient είναι 0,15 (κοντά στο μηδέν).

Πίνακας 12: Συσχετίσεις μεταξύ % λίπους , βάρους, ΔΜΣ, λιπώδους μάζας και βαθμού σπλαχνικού έναρξης με την επέλευση ύπνου, την τελική αφύπνιση, την συνολική διάρκεια ύπνου, την συνολική ποιότητα ύπνου και το AIS-score

			% Λίπους Έναρξης	Βάρος Έναρξης	ΔΜΣ Έναρξης	Λιπώδης Μάζα έναρξης	Βαθμός Σπλαχνικού Λίπους Έναρξης
Spearman's rho	Επέλευση ύπνου	Correlation Coefficient	-0,02	-0,06	-0,1	-0,09	0
		Sig.(2-tailed)	0,78	0,42	0,16	0,23	0,96
		N	200	200	200	200	200
Spearman's rho	Τελική αφύπνιση σε σχέση με τον	Correlation Coefficient	0,02	-0,02	-0,01	0,01	0,15
		Sig.(2-tailed)	0,84	0,81	0,88	0,94	0,04

	επιθυμητό χρόνο	N	200	200	200	200	200
Spearman's rho	Συνολική διάρκεια ύπνου	Correlation Coefficient	0,47	-0,06	-0,03	0,01	-0,01
		Sig.(2-tailed)	0,51	0,39	0,65	0,92	0,85
		N	200	200	200	200	200
Spearman's rho	Ποιότητα ύπνου	Correlation Coefficient	0,06	0	-0,02	0,03	-0,02
		Sig.(2-tailed)	0,43	0,98	0,8	0,66	0,74
		N	200	200	200	200	200
Spearman's rho	AIS-score	Correlation Coefficient	0,13	-0,01	0,02	0,08	0,01
		Sig.(2-tailed)	0,13	0,91	0,85	0,33	0,92
		N	140	140	140	140	140
* επίπεδο σημαντικότητας .05							

Στον Πίνακα 13 και στον Πίνακα 14 φαίνονται τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης που πραγματοποιήσαμε. Βάσει των αποτελεσμάτων των δύο πινάκων παρατηρούμε ότι οι μεταβλητές που αφορούν την ποιότητα του ύπνου δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική επίδραση στην διακύμανση των μεταβλητών που αφορούν τον λιπώδη ιστό. Το ίδιο ισχύει και για την αντίστροφη σχέση.

Πίνακας 13: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τις παραμέτρους του λιπώδους ιστού

Models	Model 1			Model 2		
	B ^a	Beta ^a	p-value ^a	B ^b	Beta ^b	p-value ^b
Ποσοστό Λίπους Έναρξης						
Total sleep duration	0,027	0,002	0,940	0,024	0,002	0,946
Early final awakening	0,215	0,020	0,537	0,345	0,032	0,348
AIS-score	0,026	0,013	0,733	0,027	0,014	0,721
Λιπώδης Μάζα Έναρξης						
Total sleep duration	0,002	0,012	0,688	0,002	0,011	0,708

Early final awakening	0,004	0,022	0,476	0,008	0,040	0,205
AIS-score	0,001	0,032	0,386	0,001	0,033	0,362
Βαθμός σπλαχνικού λίπους Έναρξης						
Total sleep duration	0,002	0,010	0,704	0,003	0,010	0,692
Early final awakening	0,008	0,033	0,204	0,011	0,046	0,085
AIS-score	0,002	0,55	0,078	0,002	0,055	0,078
a. adjusted for sex, age, BMI baseline						
b. adjusted for sex, age, BMI baseline, smoking						

Πίνακας 14: Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τις παραμέτρους της ποιότητας ύπνου

Models	Model 1			Model 2		
	B ^a	Beta ^a	p-value ^a	B ^b	Beta ^b	p-value ^b
Total sleep duration						
Ποσοστό λίπους έναρξης	0,001	0,014	0,931	0,001	0,012	0,941
Λιπώδης μάζα έναρξης	0,340	0,067	0,692	0,318	0,063	0,715
Βαθμός σπλαχνικού λίπους έναρξης	0,299	0,074	0,708	0,294	0,073	0,715
0Early final awakening						
Ποσοστό λίπους έναρξης	0,010	0,104	0,504	0,012	0,130	0,397
Βαθμός σπλαχνικού λίπους έναρξης	0,656	0,123	0,460	1,037	0,194	0,238
Λιπώδης μάζα έναρξης	1,045	0,247	0,206	1,119	0,264	0,168
AIS-score						
Ποσοστό λίπους έναρξης	0,034	0,065	0,733	0,036	0,068	0,721

Βαθμός σπλαχνικού λίπους έναρξης	5,146	0,175	0,386	5,508	0,187	0,362
Λιπώδης μάζα έναρξης	9,715	0,416	0,078	9,776	0,418	0,078
a. adjusted for sex, age, BMI baseline						
b. adjusted for sex, age, BMI baseline, smoking						

.3.3 Γενετικό υπόβαθρο, λιπώδης μάζα και χαρακτηριστικά ύπνου

Στον **Πίνακα 15** βλέπουμε τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς που έχουν επιλεγεί από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, τα γονίδια στα οποία ανήκουν, τον αριθμό των ατόμων στους οποίους βρέθηκαν, το αλληλόμορφο κινδύνου, την συχνότητα του αλληλομόρφου κινδύνου και τις συχνότητες των γονοτύπων.

Πίνακας 15: Συχνότητες Μονονουκλεοτιδικών Πολυμορφισμών (SNPs)

Μνονουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός (SNP)	Χρωμόσωμα	Γονίδιο	N ατόμων	Effect Allele	MAF (Ensembl)	Συχνότητα Γονοτύπων		
rs1380703	2	VRK2	81	A	G:35%	A/A 38,27%	A/G 44,4%	G/G 17,28%
rs6755502	2	TMEM18	81	C	T:12%	C/C 67,90%	T/C 30,86%	T/T 1,23%
rs13393304	2	TMEM18	81	A	A:12%	A/A 1,23%	A/G 30,86%	G/G 67,90%
rs10195252	2	COBLL1	81	T	C:40%	T/T 33,33%	T/C 45,67%	C/C 28,39%
rs4587207	6	IER3 FLOT1/ LINC00243	81	G	G:28%	G/G 3,70%	A/G 44,44%	A/A 51,85%
rs1121980	16	FTO	81	A	A:37%	A/A 27,16%	A/G 45,67%	G/G 27,16%

rs9939609	16	FTO	81	A	A:34%	A/A 22,22%	A/T 49,38%	T/T 28,39%
rs8050136	16	FTO	81	A	A:32%	A/A 22,22%	A/C 49,38%	C/C 28,39%
rs9930506	16	FTO	81	G	G:29%	G/G 22,22%	G/A 51,85%	A/A 25,92%
rs9940128	16	FTO	81	A	A:36%	A/A 27,16%	A/G 44,44%	G/G 28,39%
rs1421085	16	FTO	81	C	C:23%	C/C 25,92%	C/T 45,67%	T/ T28,39%
rs8043757	16	FTO	81	T	T:32%	T/T 22,22%	T/A 49,38%	A/A 28,39%
rs55872725	16	FTO	81	T	T:23%	T/T 25,92%	T/C 45,67%	C/C 28,39%
rs2229616	18	MC4R	81	T	T:2%	T/T 0%	T/C 3,70%	C/C 96,29%

Στον **Πίνακα 16** βλέπουμε τα αποτελέσματα από τον έλεγχο για Linkage disequilibrium που έγινε για τους πολυμορφισμούς που ανήκουν στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου του FTO (rs1121980, rs9939609, rs8050136, rs9940128, rs1421085, rs8043757, rs55872725). Από τις τιμές του r^2 και του D' βλέπουμε ότι όλοι αυτοί οι πολυμορφισμοί βρίσκονται σε LD και δηλαδή συν-κληρονομούνται.

Πίνακας 16. Πίνακας Διερεύνησης Ανισσοροπίας Σύνδεσης (Linkage Disequilibrium-LD) για τους Μονονουκλεοτιδικούς Πολυμορφισμούς του Γονιδίου FTO

Ζευγάρι Πολυμορφισμών		r^2	D'
rs9940128	rs8043757	0.845850	0.977572
rs9940128	rs1421085	0.921982	0.999998
rs1421085	rs55872725	1.000.000	1.000.000
rs55872725	rs9930506	0.822929	0.935231
rs9940128	rs1121980	1.000.000	1.000.000
rs1121980	rs8050136	0.845850	0.977572
rs9939609	rs9930506	0.863759	0.977908
rs1421085	rs9939609	0.919811	0.978845
rs8043757	rs9930506	0.863759	0.977908

rs8050136	rs9930506	0.863759	0.977908
rs55872725	rs8043757	0.919811	0.978845
rs9940128	rs9930506	0.900192	0.958447
rs1121980	rs9939609	0.845850	0.977572
rs1421085	rs8050136	0.919811	0.978845
rs55872725	rs1121980	0.921982	0.999998
rs9940128	rs9939609	0.845850	0.977572
rs1421085	rs1121980	0.921982	0.999998
rs55872725	rs8050136	0.919811	0.978845
rs9940128	rs55872725	0.921982	0.999998
rs1121980	rs9930506	0.900192	0.958447
rs8043757	rs8050136	1.000.000	1.000.000
rs1421085	rs8043757	0.919811	0.978845
rs9940128	rs8050136	0.845850	0.977572
rs55872725	rs9939609	0.919811	0.978845
rs1421085	rs9930506	0.822929	0.935231
rs1121980	rs8043757	0.845850	0.977572
rs8043757	rs9939609	1.000.000	1.000.000
rs8050136	rs9939609	1.000.000	1.000.000

Στον **Πίνακα 17** βλέπουμε τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης που έγινε για τους πολυμορφισμούς rs1380703 και rs4587207. Ως εξαρτημένες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν η συνολική διάρκεια ύπνου και το AIS-score. Ελέγξαμε εάν ο κάθε πολυμορφισμός ξεχωριστά μπορεί να προβλέψει την διακύμανση των εξαρτημένων μεταβλητών αφού διορθώσουμε για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ έναρξης και τις καπνιστικές συνήθειες. Βλέποντας τα αποτελέσματα του πίνακα 17 παρατηρούμε ότι δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Να σημειωθεί ότι για το σκορ του AIS συμπεριλήφθηκαν όλες οι απαντήσεις όλων των εθελοντών και όχι μόνο αυτών που είχαν άθροισμα σκορ μεγαλύτερο του 6 και συχνότητα συμπτωμάτων μεγαλύτερη από 3 φορές την εβδομάδα.

Πίνακας 17: Πολλαπλές γραμμικές παλινδρομήσεις μεταξύ επιλεγμένων πολυμορφισμών και παραμέτρων ύπνου

Models	Model 1			Model 2		
	B ^a	SE ^a	p-value ^a	B ^b	SE ^b	p-value ^b
Total sleep duration						

rs1380703	0,108	0,103	0,299	0,117	0,104	0,264
rs4587207	0,120	0,133	0,370	0,120	0,178	0,377
AIS-score						
rs1380703	-0,018	0,570	0,974	-0,006	0,575	0,9911
rs4587207	0,811	0,728	0,269	0,810	0,733	0,272
a. adjusted for sex, age, BMI baseline						
b. adjusted for sex, age, BMI baseline, smoking						

Στον **Πίνακα 18** βλέπουμε τα αποτελέσματα της γραμμικής παλινδρόμησης που έγινε για τους επιλεγμένους πολυμορφισμούς rs2229616, rs6755502, rs1339304, rs1121980, rs9939609, rs8050136, rs9930506, rs9940128, rs1421085, rs8043757, rs55872725 και rs10195252. Ως εξαρτημένες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν το ποσοστό λίπους έναρξης, η λιπώδης μάζα έναρξης (log-transformed) και ο βαθμός σπλαχνικού λίπους (Log-transformed). Ελέγξαμε εάν ο κάθε πολυμορφισμός ξεχωριστά μπορεί να προβλέψει τη διακύμανση των εξαρτημένων μεταβλητών αφού διορθώσουμε για την ηλικία, το φύλο, τον ΔΜΣ έναρξης, τις καπνιστικές συνήθειες, την συνολική διάρκεια ύπνου και το AIS-score. Βλέποντας τα αποτελέσματα του Πίνακα 18 παρατηρούμε ότι ο πολυμορφισμός rs2229616 που ανήκει στο γονίδιο MC4R σχετίστηκε θετικά με την λιπώδη μάζα (Log-transformed) και στα 4 μοντέλα ανεξάρτητων μεταβλητών που ελέγξαμε. Να σημειωθεί ότι για το σκορ του AIS συμπεριλήφθηκαν όλες οι απαντήσεις όλων των εθελοντών και όχι μόνο αυτών που είχαν άθροισμα σκορ μεγαλύτερο του 6 και συχνότητα συμπτωμάτων μεγαλύτερη από 3 φορές την εβδομάδα.

Πίνακας 18: Πολλαπλές γραμμικές παλινδρομήσεις μεταξύ επιλεγμένων πολυμορφισμών και παραμέτρων λίπους

Models	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4		
	B ^a	SE ^a	p-value ^a	B ^b	SE ^b	p-value ^b	B ^c	SE ^c	p-value ^c	B ^c	SE ^c	p-value ^c
Ποσοστό Λίπους Έναρξης												
rs2229616	1,982	2,076	0,343	2,203	2,100	0,298	2,180	2,103	-0,303	2,331	2,109	0,273
rs6755502	-0,673	,786	,394	-0,637	0,791	0,423	-0,555	0,799	0,489	-0,709	0,797	0,376
rs13393304	0,673	0,786	0,394	0,637	0,791	0,423	0,555	0,799	0,489	0,709	0,797	0,376
rs1121980	0,096	0,526	0,856	0,089	0,529	0,867	0,115	0,530	0,829	0,051	0,532	0,925

rs9939609	0,267	0,544	0,626	0,247	0,547	0,653	0,287	0,549	0,602	0,218	0,550	0,694
rs8050136	02,67	0,544	0,626	0,247	0,547	0,653	0,287	0,549	0,602	0,218	0,550	0,694
rs9930506	0,614	0,554	0,271	0,599	0,557	0,285	0,657	0,559	0,244	0,563	0,561	0,319
rs9940128	0,165	0,522	0,753	0,153	0,525	0,771	0,188	0,526	0,722	0,119	0,528	0,822
rs1421085	0,178	0,528	0,738	0,163	0,531	0,760	0,201	0,533	0,707	0,126	0,534	0,814
rs8043757	0,267	0,544	0,626	0,247	0,547	0,653	0,287	0,549	0,602	0,218	0,550	0,694
rs55872725	0,178	0,528	0,738	0,163	0,531	0,760	0,201	0,533	0,707	0,126	0,534	0,814
rs10195252	-0,401	0,571	0,485	-0,366	0,577	0,528	-0,246	0,598	0,681	-0,256	0,606	0,674
Λιπώδης Μάζα Έναρξης (Log-transformed)												
rs2229616	0,085	0,034	0,016	0,092	0,035	0,010	0,091	0,035	0,010	0,094	0,035	0,008
rs6755502	-0,003	0,014	0,852	-0,001	0,014	0,916	0,000	0,014	0,976	-0,003	0,014	0,846
rs13393304	0,003	0,014	0,852	0,001	0,014	0,916	0,000	0,014	0,976	0,003	0,014	0,846
rs1121980	0,005	0,009	0,600	0,005	0,009	0,615	0,005	0,009	0,593	0,004	0,009	0,671
rs9939609	0,008	0,009	0,372	0,008	0,009	0,405	0,008	0,009	0,379	0,007	0,009	0,439
rs8050136	0,008	0,009	0,372	0,008	0,009	0,405	0,008	0,009	0,379	0,007	0,009	0,439
rs9930506	0,014	0,009	0,133	0,014	0,009	0,145	0,015	0,010	0,128	0,013	0,010	0,167
rs9940128	0,007	0,009	0,417	0,007	0,009	0,438	0,007	0,009	0,414	0,006	0,009	0,481
rs1421085	0,008	0,009	0,388	0,007	0,009	0,413	0,008	0,009	0,388	0,008	0,009	0,457
rs8043757	0,008	0,009	0,372	0,008	0,009	0,405	0,008	0,009	0,379	0,007	0,009	0,439
rs55872725	0,008	0,009	0,388	0,007	0,009	0,413	0,008	0,009	0,388	0,007	0,009	0,457
rs10195252	0,007	0,010	0,450	0,009	0,010	0,384	0,011	0,010	0,290	0,012	0,010	0,243
Βαθμός σπλαχνικού λίπους Έναρξης (Log-transformed)												
rs2229616	0,032	0,033	0,340	0,031	0,034	0,366	0,031	0,034	0,371	0,033	0,034	0,341
rs6755502	-0,020	0,013	0,121	-0,020	0,013	0,115	-0,020	0,013	-0,128	-0,021	0,013	0,098
rs13393304	0,020	0,013	0,121	0,020	0,013	0,115	0,020	0,013	0,128	0,021	0,013	0,098
rs1121980	-0,003	0,008	0,717	-0,003	0,009	0,724	-0,003	0,009	0,743	-0,004	0,009	0,676
rs9939609	0,005	0,009	0,569	0,008	0,009	0,555	0,006	0,009	0,533	0,005	0,009	0,589
rs8050136	0,005	0,009	0,569	0,008	0,009	0,550	0,006	0,009	0,533	0,005	0,009	0,589
rs9933506	0,014	0,009	0,123	0,014	0,009	0,120	0,015	0,009	0,110	0,014	0,009	0,137

<i>rs9940128</i>	0,000	0,008	0,969	0,000	0,008	0,980	0,000	0,009	0,995	-0,001	0,009	0,933
<i>rs1421085</i>	0,000	0,009	0,974	0,000	0,009	0,961	0,001	0,009	0,934	0,000	0,009	0,989
<i>rs8043757</i>	0,005	0,009	0,569	0,005	0,009	0,555	0,006	0,009	0,533	0,005	0,009	0,589
<i>rs55872725</i>	0,000	0,009	0,974	0,000	0,009	0,961	0,001	0,009	0,934	0,000	0,009	0,989
<i>rs10195252</i>	-0,006	0,009	0,523				-0,006	0,010	0,562	-0,005	0,010	0,620
a. adjusted for sex, age, BMI baseline b. adjusted for sex, age, BMI baseline, smoking c. adjusted for sex, age, BMI baseline, smoking, AIS score d. adjusted for sex, age, BMI baseline, smoking, total sleep duration												

.

.ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πτυχιακή μελέτη διερευνάται η σχέση μεταξύ της λιπώδους μάζας υπέρβαρων/παχύσαρκων ενηλίκων με χαρακτηριστικά ύπνου όπως η συνολική διάρκεια του ύπνου. Βάσει των αποτελεσμάτων της στατιστικής ανάλυσης βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τελικής αφύπνισης σε σχέση με τον επιθυμητό χρόνο και του βαθμού σπλαχνικού λίπους έναρξης (Πίνακας 8, p-value 0.04).

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ώστε να διορθώσουμε ως προς την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και τον ΔΜΣ έναρξης. Στην πρώτη περίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή η συνολική διάρκεια ύπνου, η τελική αφύπνιση και το AIS-score και ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, η ηλικία, οι καπνιστικές συνήθειες, ο ΔΜΣ έναρξης και οι μεταβλητές που αφορούσαν τον λιπώδη ιστό. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης δεν έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Στην δεύτερη περίπτωση ελέγξαμε την αντίστροφη σχέση. Ως εξαρτημένες μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβλητές που αφορούσαν τον λιπώδη ιστό και ως ανεξάρτητες το φύλο, η ηλικία, οι καπνιστικές συνήθειες, ο ΔΜΣ έναρξης, η συνολική διάρκεια ύπνου, η τελική αφύπνιση και το AIS-score. Ομοίως τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης δεν έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Για τους επιλεγμένους από την βιβλιογραφία πολυμορφισμούς που σχετίζονται είτε με την διάρκεια του ύπνου είτε με χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας, και για τους οποίους είχαμε διαθέσιμα γονοτυπημένα δεδομένα, πραγματοποιήσαμε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση. Για τους πολυμορφισμούς που αφορούν την διάρκεια του ύπνου δεν βρέθηκε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα όταν διορθώσαμε ως προς το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ έναρξης και τις καπνιστικές συνήθειες (Πίνακας 13). Σχετικά με τους πολυμορφισμούς που αφορούν χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας, ο πολυμορφισμός rs2229616 σχετίστηκε θετικά με την λιπώδη μάζα έναρξης (log-transformed) και στα 4 μοντέλα ανεξάρτητων μεταβλητών που χρησιμοποιήσαμε (Πίνακας 19) Ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες. Ειδικότερα σε μια μετανάλυση που συμπεριελήφθησαν 7.713 άτομα κυρίως ευρωπαϊκής καταγωγής, οι Geller *et al.* έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του rs2229616 πολυμορφισμού και της παχυσαρκίας (102). Αντίστοιχα σε μια άλλη έρευνα οι

Young *et al.* έδειξαν ότι τα άτομα που ήταν φορείς του αλληλομόρφου αυτού είχαν κατά 18% λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν παχυσαρκία (103).

Η σύνδεση της παχυσαρκίας με την μειωμένη διάρκεια ύπνου είναι ένα θέμα που έχει βαθιά τις ρίζες του στην βιβλιογραφία και όλο και περισσότερες μελέτες έρχονται να υποστηρίξουν την αμφίδρομη αυτή αλληλεπίδραση. Μεμονωμένα το καθένα ξεχωριστά, η παχυσαρκία και η διάρκεια ύπνου επηρεάζονται ή και καθορίζονται από το γενετικό προφίλ του κάθε ανθρώπου. Σε μια έρευνα οι Kaneko *et al.* (71) αναλύσανε τα επίπεδα έκφρασης mRNA γονιδίων του πυρήνα του ρολογιού στον NTS του εγκεφαλικού στελέχους παχύσαρκων και φυσιολογικού βάρους αρουραίων σε καθημερινή βάση, και έδειξαν ότι η παχυσαρκία διαταράσσει τις κirkαδικές εκφράσεις των κύριων γονιδίων του ρολογιού στο ΚΝΣ. Συμπερασματικά σε αυτή την έρευνα οι Kaneko *et al.* (71) έδειξαν πως η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει τους κύκλους ύπνου-αφύπνισης, αφού επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων του ρολογιού τα οποία με τη σειρά τους παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση του ύπνου. Σε μια άλλη έρευνα που μελέτησε την σχέση αυτή αντιστρόφως, οι Prats-Puig *et al.* (72) έδειξαν ότι η μειωμένη διάρκεια ύπνου συσχετίστηκε με ένα λιγότερο ευνοϊκό μεταβολικό προφίλ στους ομοζυγώτες ΤΤ, αλλά όχι στους φορείς Α για το rs9939609 SNP στο FTO σε παιδιά. Επιπλέον έδειξαν ότι φορείς αλληλομόρφων κινδύνου για το rs4854344 SNP στο TMEM18 και για το rs10146997 SNP στο NRXN3, αλλά όχι άλλοι γονότυποι σε παιδιά, σχετίστηκαν επίσης με μικρότερης διάρκειας ύπνου και αυξημένο ΔΜΣ, περιφέρειας μέσης, σπλαχνικού λίπους. Οι προαναφερθέντες πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί θετικά στο παρελθόν με χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας. Με λίγα λόγια η έρευνα αυτή αποδεικνύει πως η μειωμένη διάρκεια ύπνου μπορεί να ενισχύσει τον φαινότυπο προς τον οποίο προδιαθέτουν οι πολυμορφισμοί αυτοί για τις διάφορες παραμέτρους της παχυσαρκίας. Το ερώτημα που τίθεται σε αυτή την πτυχιακή μελέτη είναι κατά πόσο η μειωμένη διάρκεια του ύπνου μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στο σωματικό βάρος των ατόμων και αντιστρόφως κατά πόσο η παχυσαρκία μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην αρχιτεκτονική του ύπνου. Αναφορικά με την επίδραση που μπορεί να έχει το σωματικό βάρος, και συγκεκριμένα ο λιπώδης ιστός στον ύπνο, η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη. Το αυξημένο σωματικό βάρος λειτουργώντας ως ένα μηχανικό εμπόδιο δυσκολεύει την αναπνοή και μπορεί τελικά να οδηγήσει σε αποφρακτική άπνοια ύπνου. Οι Quintas-Neves *et al.* έδειξε ότι μια αύξηση 6 μονάδων στο δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) είχε ως αποτέλεσμα τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη OSA το οποίο με τη σειρά του

επιδρά αρνητικά στην ποιότητα και στη διάρκεια του ύπνου (94). Ωστόσο σε μια μελέτη τους, οι Resta *et al.* έδειξαν ότι τόσο η ποιότητα όσο και η διάρκεια του ύπνου μπορούν να μειωθούν σε παχύσαρκα άτομα ανεξάρτητα από την συνύπαρξη της OSA (95). Σε μια προσπάθεια διερεύνησης αν είναι το αυξημένο σωματικό βάρος ή η σύσταση του σώματος είναι αυτή που ευθύνεται για τις διαταραχές στον ύπνο, οι Davidson και Patel έδειξαν ότι και στους άνδρες και στις γυναίκες, η WC είναι πολύ ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τις διαταραχές ύπνου (96). Δεδομένου ότι η περιφέρεια μέσης είναι έμμεσος δείκτης του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, πολλοί ερευνητές διερωτήθηκαν εάν τελικά ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι εκείνος που συμβάλλει στην ανάπτυξη των διαταραχών του ύπνου. Γνωρίζοντας ότι ο λιπώδης ιστός εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF- α , IL-1 και IL-6), οι Gamaldo *et al.* και Perrini *et al.* έδειξαν ότι θα μπορούσαν να συμμετέχουν στη ρύθμιση του ύπνου, προτείνοντας έτσι έναν επαναστατικό μηχανισμό που μπορεί να συνδέει αυτά τα δύο, άξιο προς περαιτέρω διερεύνηση (97)(98). Στον αντίποδα, η επίδραση της διάρκειας του ύπνου στο σωματικό βάρος γίνεται ολοένα και πιο βέβαιη. Σε δύο πρόσφατες μελέτες οι Bacaro *et al.* Και οι Miller *et al.* έδειξαν ότι η μικρή διάρκεια ύπνου είναι παράγοντας κινδύνου ή δείκτης ανάπτυξης της παχυσαρκίας για παιδιά και ενήλικες (99, 100). Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί που μπορεί να ευθύνονται για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας σε άτομα με μικρή διάρκεια ύπνου. Έχειδειχθεί ότι ο περιορισμός του ύπνου μειώνει τα επίπεδα της λεπτίνης, αυξάνει τα επίπεδα της γκρελίνης, αυξάνει το αίσθημα της ικανοποίησης ύστερα από κατανάλωση εύγευστων τροφών και οδηγεί στην κόπωση του ατόμου (4, 101). Όλα αυτά αυξάνουν το αίσθημα της πείνας, αυξάνουν την πρόσληψη θερμίδων ενώ παράλληλα μειώνουν την διάθεση για σωματική άσκηση και κατά συνέπεια το άτομο οδηγείται σε θετικό ισοζύγιο ενεργειακής πρόσληψης. Συμπερασματικά, όπως αυτό αποδεικνύεται από την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση αλληλεπίδρασης μεταξύ του ύπνου και της παχυσαρκίας. Ωστόσο ο μηχανισμός που συνδέει αυτά τα δύο δεν είναι πλήρως κατανοητός ακόμα. Έχουν προταθεί και διερευνηθεί διάφορες υποσχόμενες υποθέσεις, οι οποίες όμως χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

.4.1 Περιορισμοί Μελέτης

Για την σωστή εκτίμηση των αποτελεσμάτων της παρούσας πτυχιακής μελέτης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένοι περιορισμοί της. Πιθανός περιορισμός μπορεί να είναι ο αριθμός των εθελοντών που έλαβαν μέρος στην έρευνα και ειδικότερα ο αριθμός των ατόμων για τους οποίους είχαμε διαθέσιμα γενετικά δεδομένα (81 από τους 201). Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε, οι πολυμορφισμοί, για τους οποίους έγιναν αναλύσεις, είχαν επιλεγεί με βάση αυτούς για τους οποίους είχαμε ήδη διαθέσιμα γενετικά δεδομένα. Για το λόγο του ότι η έρευνα βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη, τα δεδομένα αυτά ήταν περιορισμένα. Άξιο προς αναφορά είναι και το γεγονός ότι οι απαντήσεις του ερωτηματολογίου αξιολόγησης της ποιότητας ύπνου είναι ποιοτικές και όχι ποσοτικές. Αυτό δημιουργεί τον περιορισμό ότι οι απαντήσεις βασίζονται στην υποκειμενική κρίση του ατόμου, δυσκολεύοντας την αντικειμενική αξιολόγηση.

.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mark O Goodarzi. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications.
2. katsikis_paxysarkia_book.pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 26]. Available from: https://www.katsikis.net/images/downloads/katsikis_paxysarkia_book.pdf3. Beechy L, Galpern J, Petrone A, Das SK. Assessment tools in obesity — Psychological measures, diet, activity, and body composition. *Physiol Behav*. 2012 Aug 20;107(1):154–71.
4. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: World Health Organization; 2011.
5. Magriplis E, Dimakopoulos I, Karageorgou D, Mitsopoulou A-V, Bakogianni I, Micha R, et al. Aims, design and preliminary findings of the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *BMC Med Res Methodol*. 2019 Feb 20;19(1):37.
6. Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017 Jun 1;10(6):679–89.
7. Dietrich MO, Horvath TL. Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 2013 Feb;36(2):65–73.
8. Valassi E, Scacchi M, Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008 Feb;18(2):158–68.
9. Waterson MJ, Horvath TL. Neuronal Regulation of Energy Homeostasis: Beyond the Hypothalamus and Feeding. *Cell Metab*. 2015 Dec 1;22(6):962–70.
10. Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Dec;31(4):519–24.
11. Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite- progress and therapeutic implications. *J Endocrinol*. 2019 Apr 1;241(1):R1–33.

12. Froy O, Garaulet M. The Circadian Clock in White and Brown Adipose Tissue: Mechanistic, Endocrine, and Clinical Aspects. *Endocr Rev.* 2018 Feb 27;39(3):261–73.
13. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology.* 2013 Sep;154(9):2992–3000.
14. Lekkas D, Paschos GK. The circadian clock control of adipose tissue physiology and metabolism. *Auton Neurosci.* 2019 Jul;219:66–70.
15. Jung SM, Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;251:3–36.
16. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology.* 2018 Apr 5;217(7):2273–89.
17. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab.* 2019 Aug;1(8):754–64.
18. Vogt MC, Brüning JC. CNS insulin signaling in the control of energy homeostasis and glucose metabolism - from embryo to old age. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Feb;24(2):76–84.
19. Stouffer MA, Woods CA, Patel JC, Lee CR, Witkovsky P, Bao L, et al. Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nat Commun.* 2015 Oct 27;6:8543.
20. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L. An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci.* 2019 Jun;62(6):771–90.
21. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res.* 2019 May;42(5):383–92.
22. Lee CH, Suk K, Yu R, Kim M-S. Cellular Contributors to Hypothalamic Inflammation in Obesity. *Mol Cells.* 2020 May 31;43(5):431–7.
23. de Git KCG, Adan R a. H. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev.* 2015 Mar;16(3):207–24.

24. Ono H. Molecular Mechanisms of Hypothalamic Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 15;20(6).
25. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes Rendus Biologies*. 2017 Feb;340(2):87–108.
26. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:37–50.
27. Campbell LV. Genetics of obesity. *Australian Family Physician* [Internet]. 2017 Jul [cited 2021 Feb 27]; Available from: <https://search.informit.org/doi/abs/10.3316/INFORMIT.919852335863495>
28. Kaur Y, Souza RJ de, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews*. 2017;18(6):603–34.
29. Harno E, Gali Ramamoorthy T, Coll AP, White A. POMC: The Physiological Power of Hormone Processing. *Physiol Rev*. 2018 Oct 1;98(4):2381–430.
30. Saeed S, Bonnefond A, Tamanini F, Mirza MU, Manzoor J, Janjua QM, et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. *Nat Genet*. 2018 Feb;50(2):175–9.
31. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jun 1;130(12):943–86.
32. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Sep 4;10(9).
33. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr*. 2016 Aug;116(3):434–42.
34. Mazri FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 20;17(1).

35. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):453–69.
36. Mang GM, Franken P. Genetic dissection of sleep homeostasis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:25–63.
37. Franken P. A role for clock genes in sleep homeostasis. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Oct;23(5):864–72.
38. Cox KH, Takahashi JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism. *J Mol Endocrinol*. 2019 Nov;63(4):R93–102.
39. Goel N. Genetic Markers of Sleep and Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):289–99.
40. Albrecht U, Ripperger JA. Clock Genes. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U, editors. *Encyclopedia of Neuroscience* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009 [cited 2021 Feb 25]. p. 759–62. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-540-29678-2_1080
41. Marcheva B, Ramsey KM, Affinati A, Bass J. Clock genes and metabolic disease. *Journal of Applied Physiology*. 2009 Aug 6;107(5):1638–46.
42. Engin A. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. In: Engin AB, Engin A, editors. *Obesity and Lipotoxicity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2021 Feb 25]. p. 19–52. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_2
43. Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010 Feb;131:126–40.
44. Dijk D-J, Landolt H-P. Sleep Physiology, Circadian Rhythms, Waking Performance and the Development of Sleep-Wake Therapeutics. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;253:441–81.
45. [sleep-a-basic-introduction.pdf](#) [Internet]. [cited 2021 Mar 1]. Available from: <https://iosh.com/media/4030/sleep-a-basic-introduction.pdf>

46. Dashti HS, Scheer FA, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovás JM. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr.* 2015 Nov;6(6):648–59.
47. Noordam R, Bos MM, Wang H, Winkler TW, Bentley AR, Kilpeläinen TO, et al. Multi-ancestry sleep-by-SNP interaction analysis in 126,926 individuals reveals lipid loci stratified by sleep duration. *Nat Commun.* 2019 Nov 12;10(1):5121.
48. Ding C, Lim LL, Xu L, Kong APS. Sleep and Obesity. *J Obes Metab Syndr.* 2018 Mar 30;27(1):4–24.
49. Noh J. The Effect of Circadian and Sleep Disruptions on Obesity Risk. *J Obes Metab Syndr.* 2018 Jun;27(2):78–83.
50. X J, Ma G, J L. The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2016 Oct 5;20(4):687–701.
51. Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, Di Somma C, Laudisio D, Colao A, et al. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):2158–65.
52. Zimberg I, Dâmaso A, Re M, Millani-Carneiro A, Souza H, Lira F, et al. Short sleep duration and obesity: Mechanisms and future perspectives. *Cell biochemistry and function.* 2012 Aug 1;30:524–9.
53. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med.* 2008 Sep;9(0 1):S23–8.
54. Ashbrook LH, Krystal AD, Fu Y-H, Ptáček LJ. Genetics of the human circadian clock and sleep homeostat. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):45–54.
55. Broussard J, Brady MJ. THE IMPACT OF SLEEP DISTURBANCES ON ADIPOCYTE FUNCTION AND LIPID METABOLISM. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010 Oct;24(5):763–73.
56. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Circadian Rhythm of Circulating Levels of the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):220–6.

57. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Sleep Restriction Enhances the Daily Rhythm of Circulating Levels of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Sleep*. 2016 Mar 1;39(3):653–64.
58. Szewczyk-Golec K, Woźniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015 Oct;59(3):277–91.
59. St-Onge M-P, Wolfe S, Sy M, Shechter A, Hirsch J. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Mar;38(3):411–6.
60. Nicolaides NC, Vgontzas AN, Kritikou I, Chrousos G. HPA Axis and Sleep. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279071/>
61. Santos RVT, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: Is there a relation? *Sleep Medicine Reviews*. 2007 Jun 1;11(3):231–9.
62. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Jul;19(7):1374–81.
63. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Albuquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Scheer F a. JL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Apr;37(4):604–11.
64. Kiehn J-T, Koch CE, Walter M, Brod A, Oster H. Circadian rhythms and clocks in adipose tissues: current insights [Internet]. Vol. 7, *ChronoPhysiology and Therapy*. Dove Press; 2017 [cited 2021 Feb 26]. p. 7–17. Available from: <https://www.dovepress.com/circadian-rhythms-and-clocks-in-adipose-tissues-current-insights-peer-reviewed-fulltext-article-CPT>
65. Micó V, Díez-Ricote L, Daimiel L. Nutrigenetics and Nutrimiromics of the Circadian System: The Time for Human Health. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016 Feb 26 [cited 2021 Feb 26];17(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813163/>

66. Valladares M, Obregón AM, Chaput J-P. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *J Physiol Biochem*. 2015 Dec;71(4):855–60.
67. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Muñoz S, Oyarce S, Muñoz K, et al. Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature [Internet]. Vol. 2016, *International Journal of Endocrinology*. Hindawi; 2016 [cited 2021 Feb 26]. p. e2746909. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2016/2746909/>
68. Shi Y-C, Lau J, Lin Z, Zhang H, Zhai L, Sperk G, et al. Arcuate NPY controls sympathetic output and BAT function via a relay of tyrosine hydroxylase neurons in the PVN. *Cell Metab*. 2013 Feb 5;17(2):236–48.
69. Steculorum SM, Ruud J, Karakasilioti I, Backes H, Engström Ruud L, Timper K, et al. AgRP Neurons Control Systemic Insulin Sensitivity via Myostatin Expression in Brown Adipose Tissue. *Cell*. 2016 Mar 24;165(1):125–38.
70. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000 Jun;48(6):555–60.
71. Kaneko K, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Ishigaki Y, Oka Y, et al. Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. *Brain Res*. 2009 Mar 31;1263:58–68.
72. Prats-Puig A, Grau-Cabrera P, Riera-Pérez E, Cortés-Marina R, Fortea E, Soriano-Rodríguez P, et al. Variations in the obesity genes FTO, TMEM18 and NRXN3 influence the vulnerability of children to weight gain induced by short sleep duration. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb;37(2):182–7.
73. Larder R, Sim MFM, Gulati P, Antrobus R, Tung YCL, Rimmington D, et al. Obesity-associated gene TMEM18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Aug 29;114(35):9421–6.

74. Landgraf K, Klöting N, Gericke M, Maixner N, Guiu-Jurado E, Scholz M, et al. The Obesity-Susceptibility Gene TMEM18 Promotes Adipogenesis through Activation of PPARG. *Cell Rep*. 2020 Oct 20;33(3):108295.
75. Lu Y, Day FR, Gustafsson S, Buchkovich ML, Na J, Bataille V, et al. New loci for body fat percentage reveal link between adiposity and cardiometabolic disease risk. *Nat Commun*. 2016 Feb 1;7:10495.
76. Day FR, Loos RJF. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(4):222–38.
77. Karlsson T, Rask-Andersen M, Pan G, Höglund J, Wadelius C, Ek WE, et al. Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nat Med*. 2019 Sep;25(9):1390–5.
78. Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jan;10(1):51–61.
79. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med*. 2011 Jun 8;9:71.
80. Yang Q, Xiao T, Guo J, Su Z. Complex Relationship between Obesity and the Fat Mass and Obesity Locus. *Int J Biol Sci*. 2017 May 15;13(5):615–29.
81. Evaluation of the MC4R gene across eMERGE network identifies many unreported obesity-associated variants [Internet]. [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7752751/>
82. Xi B, Chandak GR, Shen Y, Wang Q, Zhou D. Association between Common Polymorphism near the MC4R Gene and Obesity Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012 Sep 25;7(9):e45731.
83. Heid IM, Vollmert C, Kronenberg F, Huth C, Ankerst DP, Luchner A, et al. Association of the MC4R V103I polymorphism with the metabolic syndrome: the KORA Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Feb;16(2):369–76.

84. Beckers S, Zegers D, de Freitas F, Mertens IL, Van Gaal LF, Van Hul W. Association study of MC4R with complex obesity and replication of the rs17782313 association signal. *Mol Genet Metab*. 2011 May;103(1):71–5.
85. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):187–96.
86. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):949–60.
87. Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, Beaumont RN, Ruth KS, Tuke MA, et al. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals Identifies New Morningness and Sleep Duration Loci. *PLoS Genet*. 2016 Aug 5;12(8):e1006125.
88. Lane JM, Liang J, Vlasac I, Anderson SG, Bechtold DA, Bowden J, et al. Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits. *Nat Genet*. 2017 Feb;49(2):274–81.
89. Gottlieb DJ, Hek K, Chen T, Watson NF, Eiriksdottir G, Byrne EM, et al. Novel Loci Associated with Usual Sleep Duration: The CHARGE Consortium Genome-Wide Association Study. *Mol Psychiatry*. 2015 Oct;20(10):1232–9.
90. Parsons MJ. On the genetics of sleep disorders: genome-wide association studies and beyond. *AGG*. 2015 Aug 13;5:293–303.
91. Cooper CB, Neufeld EV, Dolezal BA, Martin JL. Sleep deprivation and obesity in adults: a brief narrative review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2018 Oct 4;4(1):e000392.
92. Watson CJ, Baghdoyan HA, Lydic R. Neuropharmacology of Sleep and Wakefulness. *Sleep Med Clin*. 2010 Dec;5(4):513–28.

93. Marks R, L M, aira. Sleep, Disturbances of Sleep, Stress and Obesity: A Narrative Review. *Journal of Obesity & Eating Disorders* [Internet]. 2015 Nov 18 [cited 2021 Jun 24];1(2). Available from: <https://obesity.imedpub.com/abstract/sleep-disturbances-of-sleep-stress-and-obesity-a-narrative-review-7453.html>
94. Quintas-Neves M, Preto J, Drummond M. Assessment of bariatric surgery efficacy on Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2016 Nov 1;22(6):331–6.
95. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Giliberti T, Depalo A, Pannacciulli N, et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med*. 2003 May;253(5):536–43.
96. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope*. 2008 Feb;118(2):339–47.
97. Gamaldo CE, Shaikh AK, McArthur JC. The sleep-immunity relationship. *Neurol Clin*. 2012 Nov;30(4):1313–43.
98. Perrini S, Cignarelli A, Quaranta VN, Falcone VA, Kounaki S, Porro S, et al. Correction of intermittent hypoxia reduces inflammation in obese subjects with obstructive sleep apnea. *JCI Insight* [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2021 Jun 24];2(17). Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/94379>
99. Bacaro V, Ballesio A, Cerolini S, Vacca M, Poggiogalle E, Donini LM, et al. Sleep duration and obesity in adulthood: An updated systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2020 Aug;14(4):301–9.
100. Miller MA, Bates S, Ji C, Cappuccio FP. Systematic review and meta-analyses of the relationship between short sleep and incidence of obesity and effectiveness of sleep interventions on weight gain in preschool children. *Obes Rev*. 2021 Feb;22(2):e13113.
101. Lin J, Jiang Y, Wang G, Meng M, Zhu Q, Mei H, et al. Associations of short sleep duration with appetite-regulating hormones and adipokines: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020 Nov;21(11):e13051.

102. Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, et al. Melanocortin-4 Receptor Gene Variant I103 Is Negatively Associated with Obesity. *Am J Hum Genet.* 2004 Mar;74(3):572–81.
103. Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, Hinney A, Hebebrand J, Scherag A, et al. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int J Obes (Lond).* 2007 Sep;31(9):1437–41.