



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

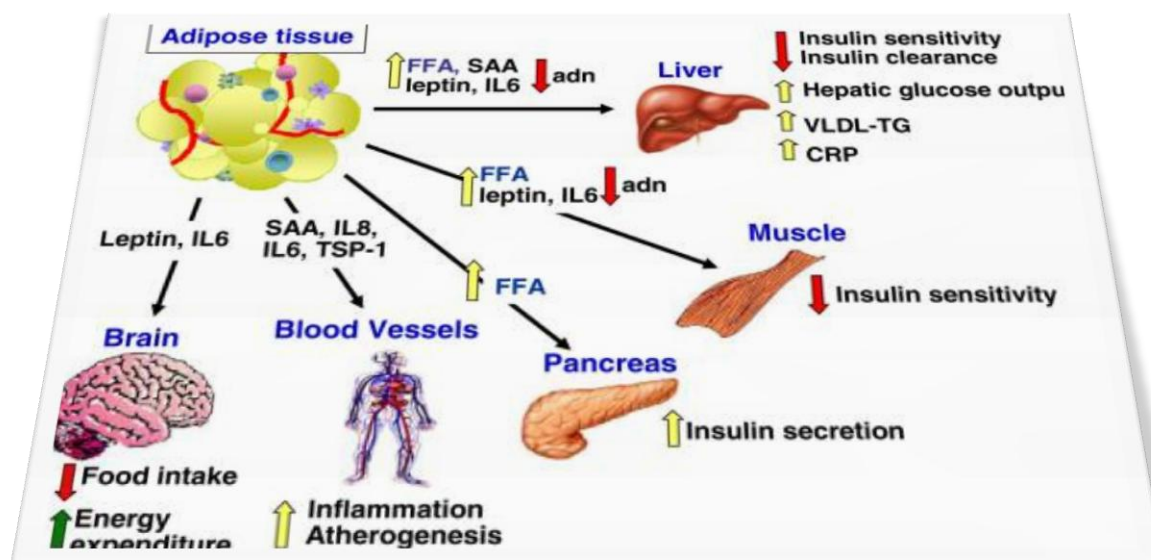
«Φυσιολογία – Παθοφυσιολογία Λιπώδους Ιστού:

Έμφαση στις οδούς μεταγωγής σήματος»

Πτυχιακή εργασία

Βούλγαρη Παρασκευή Αποστολία

AM: 21152



Αθήνα

2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Τέντα Ρωξάνη (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Γιαννακούρης Νικόλαος

Αναπληρωτής Καθηγητής Λειτουργικής Βιολογίας – Ορμονικός

Έλεγχος Μεταβολισμού

Παπανικολάου Γεώργιος

Λέκτορας στη Παθοφυσιολογία – Γενετική του Ανθρώπου

Η Βούλγαρη Παρασκευή Αποστολία

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

- 2)** 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 οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Πρόλογος

Η εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας έλαβε χώρα κατά το χειμερινό εξάμηνο του ακαδημαϊκού έτους 2016-2017 στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο και γνωστικό της αντικείμενο αποτελεί η φυσιολογία και η παθοφυσιολογία του λιπώδους ιστού, λαμβάνοντας υπόψη τις οδούς μεταγωγής σήματος τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Η βιβλιογραφική έρευνα πραγματοποιήθηκε με στόχο την ανασκόπηση αλλά και την παρουσίαση νεότερων δεδομένων που προκύπτουν από την μελέτη και παρατήρηση του λιπώδους ιστού σε συγγενικά λειτουργικούς οργανισμούς και κυρίως στον άνθρωπο. Σκόπιμο θεωρήθηκε η συγκεντρωτική παρουσίαση παλαιότερων και νεότερων δεδομένων για την αποσαφήνιση του ρόλου του λιπώδους ιστού στη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

την κυρία Ρωξάνη Τέντα, Επίκουρη Καθηγήτρια της Φυσιολογίας του Ανθρώπου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε αναθέτοντας μου το συγκεκριμένο θέμα, τις συμβουλές και την συνεργασία της καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής μελέτης.

την οικογένεια μου για την υποστήριξη τους, χωρίς την βοήθεια των οποίων δεν θα είχα καταφέρει να φτάσω σε αυτό το σημείο, για την καθοδήγηση και τις συμβουλές που μου παρείχαν σε όλη την διάρκεια της σταδιοδρομίας μου, καθώς και τα κοντινά μου πρόσωπα για την υπομονή, την υποστήριξη και κατανόηση τους.

Περιεχόμενα

Περίληψη	10
Abstract	12
Κατάλογος Εικόνων	14
Κατάλογος Πινάκων	17
Εισαγωγή	18
Κεφάλαιο 1. Φυσιολογία του λιπώδους ιστού	19
1.1. Λιπώδης ιστός	19
1.2. Η σημασία εναποθήκευσης της ενέργειας με τη μορφή λίπους.....	21
1.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την μάζα λιπώδους ιστού	22
1.4. Διαφορές στο λιπώδη ιστό με βάση το φύλο	26
1.5. Σπλαγχνικός και υποδόριος λιπώδης ιστός	28
1.6. Αλλαγές στο λιπώδη ιστό σε καταστάσεις σίτισης και νηστείας.....	33
1.6.1. Απορροφητική φάση.....	34
1.6.2. Μεταπορροφητική φάση.....	37
1.7. Λιπογένεση κατά την εμβρυική ανάπτυξη.....	38
1.7.1. Λιπογένεση των λευκών λιποκυττάρων	39
1.7.2. Λιπογένεση των φαιών λιποκυττάρων.....	42
1.8. Φαιοποίηση των λευκών λιποκυττάρων	44
1.9. Είδη λιποκυττάρων.....	47
1.9.1. Λευκά λιποκύτταρα	48
1.9.2. Φαιά λιποκύτταρα	48
1.9.3. Μπεζ λιποκύτταρα	49
1.10. Χαρακτηριστικά των λιποκυττάρων.....	49
1.11. Λειτουργίες που επιτελεί κάθε τύπος λιπώδους ιστού	52
1.11.1. Λευκός λιπώδης ιστός.....	52

1.11.2.	Φαίος λιπώδης ιστός.....	53
1.12.	Η σημασία του θερμορυθμιστικού και θερμογενετικού ρόλου του φαίου λιπώδους ιστού.....	56
1.13.	Παράγοντες που επιδρούν στην θερμογένεση του λιπώδους ιστού	60
1.13.1.	Μιτοχόνδρια	60
1.13.2.	Πρωτεΐνη Αποσύζευξης (UCP1).....	61
1.13.3.	Λιπόλυση και Οξείδωση των λιπαρών οξέων.....	62
1.14.	Σωματική άσκηση και η επίδρασή της στην θερμογένεση	64
1.14.1.	Νατριοδιουρητικά πεπτίδια και β-αμινοϊσοβουτυρικό οξύ (BAIBA).....	65
1.14.2.	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF21) και Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	66
1.14.3.	Ιρισίνη	67
	Κεφάλαιο 2. Οδοί μεταγωγής σήματος.....	68
2.1.	Ενδοκρινής λειτουργία του λιπώδους ιστού	68
2.1.1.	Μόρια που παράγονται από το λιπώδη ιστό	68
2.1.2.	Ο φαίος λιπώδης ιστός ως ενδοκρινές όργανο	71
2.2.	Λιποκυτταροκίνες	73
2.2.1.	Αδιπονεκτίνη.....	75
2.2.2.	Αδιπολίνη και Αδιψίνη	78
2.2.3.	Απελίνη	79
2.2.4.	Βισφατίνη.....	79
2.2.5.	Λεπτίνη	81
2.2.6.	Ομεντίνη	84
2.2.7.	Προγρανουλίνη (PGRN).....	85
2.2.8.	Ρεζιστίνη	85
2.2.9.	aP2 (a lipid-activated adipocytokine)	86
2.2.10.	IL-6 (Ιντερλευκίνη-6).....	87
2.2.11.	PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1).....	88

2.2.12.	PEDF (pigment epithelium-derived factor).....	88
2.2.13.	TGF-β (transforming growth beta).....	89
2.2.14.	TNF-α (Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου).....	89
2.3.	Ορμόνες που επιδρούν στον έλεγχο της λιπώδους μάζας.....	90
2.3.1.	Ινσουλίνη	90
2.3.2.	Αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη.....	92
2.3.3.	Αυξητική ορμόνη (GH)	93
2.3.4.	Κορτιζόλη	95
2.4.	Σήματα πείνας και κορεσμού	96
2.4.1.	NPY/AgRP και POMC/CART	101
2.4.2.	Λοιπές ορμόνες	103
2.5.	Γαστρεντερικό και παγκρεατικό σύστημα	104
2.5.1.	Χολοκυστοκινίνη (CKK).....	108
2.5.2.	Γκρελίνη.....	109
2.5.3.	Αμυλίνη και Μοτιλίνη	109
2.5.4.	Απολιποπρωτεΐνη A-IV (apo A-IV) και Εντεροστατίνη	110
2.5.5.	Προγλυκαγόνη και τα προϊόντα της	111
2.5.6.	Οικογένεια πολυπεπτιδίου PP.....	113
2.5.7.	Οικογένεια πεπτιδίων μπομπεσίνης.....	114
2.6.	Ρύθμιση της όρεξης κατά τον καταμήνιο κύκλο.....	114
2.7.	Θυρεοειδικές ορμόνες	116
Κεφάλαιο 3.	Παθοφυσιολογία λιπώδους ιστού	117
3.1.	Λιποτοξικότητα	117
3.2.	Παχυσαρκία.....	119
3.2.1.	Διαφορές της παχυσαρκίας με βάση το φύλο και την ηλικία	121
3.2.2.	Ο ρόλος της λεπτίνης στην εμφάνιση παχυσαρκίας	122

3.2.3.	Γονιδιακοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση παχυσαρκίας	123
3.2.4.	Τα φλεγμονώδη μόρια κατά την ανάπτυξη παχυσαρκίας.....	123
3.3.	Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και παχυσαρκία	127
3.4.	Μεταβολικό σύνδρομο	128
3.5.	Σακχαρώδης διαβήτης	129
3.6.	Καρδιαγγειακές παθήσεις	131
3.6.1.	Δυσλιπιδαιμία	133
3.6.2.	Υπέρταση	134
3.6.3.	Καρδιοπροστατευτική δράση της αδιπονεκτίνης	137
3.7.	Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος.....	138
3.8.	Διαταραχές του θυρεοειδούς	141
3.9.	Νόσος Cushing.....	142
3.10.	Λιποδυστροφία	145
3.11.	Όγκοι προερχόμενοι από το λιπώδη ιστό	148
3.12.	Φαιοχρωμοκύττωμα	150
3.13.	Λιποφαγία.....	152
3.13.1.	Διαδικασία της αυτοφαγίας και λιποφαγίας.....	152
3.13.2.	Επιδράσεις της αυτοφαγίας στους υποθαλαμικούς νευρώνες που ελέγχουν τα συνολικά ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού.....	156
3.13.3.	Λιποφαγία και παθήσεις.....	158
	Συζήτηση.....	160
	Βιβλιογραφία	169

Περίληψη

Ο λιπώδης ιστός διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας και της γλυκόζης τόσο σε κυτταρικό επίπεδο όσο και σε επίπεδο οργανισμού. Μέχρι πρόσφατα υπήρχε η αντίληψη πως αποτελεί μία παθητική αποθήκη ενέργειας, το μέγεθος του οποίου τροποποιούνταν για την κάλυψη των απαιτήσεων του οργανισμού. Για αυτή την λειτουργία του δέχεται πλήθος σημάτων από πολλά όργανα, η δράση των οποίων μπορεί να είναι διαφορετικές ή ακόμη και αντίθετες. Επομένως, ανάλογα με το τελικό ερέθισμα που δέχεται, διαθέτει την ικανότητα να κινητοποιεί και να αποθηκεύει λιπίδια, από και προς τη μάζα του, ώστε να μπορεί να εξασφαλίσει την φυσιολογική λειτουργία των ατόμων. Η ραγδαία πρόοδος της επιστήμης και της τεχνολογίας τις τελευταίες δεκαετίες συνέβαλε στην ταυτοποίηση ακόμη μίας λειτουργίας του λιπώδους ιστού, αυτή του ενδοκρινικού οργάνου. Πλέον έχουν αναγνωριστεί και ταυτοποιηθεί μία πληθώρα βιοδραστικών παραγόντων όπως οι λιποκυτταροκίνες οι οποίες παράγονται από τα κύτταρα του. Τα μόρια αυτά έχουν την ικανότητα να επικοινωνούν με άλλα όργανα μέσω πολλών διαφορετικών μεταβολικών οδών και να προκαλούν πληθώρα επιδράσεων. Με αυτό τον τρόπο επηρεάζουν την συνολική ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού και συμβάλουν στον έλεγχό του. Επιπλέον, η διαπίστωση της ύπαρξης φαιού λιπώδους ιστού στους ενήλικες, δηλαδή των φαιών λιποκυττάρων τα οποία έχουν την ικανότητα να παράγουν θερμότητα, δημιούργησε νέες προοπτικές στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Τέλος, μία ποικιλία ασθενειών έχει εντοπιστεί ή συσχετισθεί με την δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. Η ανάπτυξη λιποτοξικότητας, παχυσαρκίας και άλλων σχετικών διαταραχών, η αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλες ασθένειες εμφανίζονται λόγω παθολογικών καταστάσεων του λιπώδους ιστού. Τα αποτελέσματα αυτών των δυσλειτουργιών μπορεί να διαφαίνονται επί της φυσιολογικής δράσης του λιπώδους ιστού είτε μπορεί να προκαλούνται λόγω της παθοφυσιολογικής λειτουργίας των λιποκυττάρων που χαρακτηρίζουν συγκεκριμένες ασθένειες. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη πως η εμφάνιση μίας ασθένειας αποτελεί πολυπαραγοντική μεταβλητή, η διερεύνηση της ατομικής δράσης όλων αυτών των μορίων σε παθοφυσιολογικό

επίπεδο συνεχίζεται και καινούρια δεδομένα προκύπτουν συνεχώς. Όλα αυτά τα θέματα αναλύονται στην ακόλουθη πτυχιακή εργασία για την αποσαφήνιση των φυσιολογικών αλλά και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν την λειτουργία του λιπώδους ιστού.

Λέξεις Κλειδιά: Φυσιολογία, Παθοφυσιολογία, Λιποκυτταροκίνες, Σηματοδότηση,

Abstract

Adipose tissue is of determining importance to the regulation of whole-body energy and glucose homeostasis due to its subtle functions at both organ and systemic levels. Until recently the dominant perception regarding its workings was that adipose tissue constitutes an inactive storage of energy, the size of which is modified to meet the body's requirements. For this function it receives numerous signals from different organs, the function of which might be different or even opposite. Therefore, depending on the final impulse it receives, it has the ability to mobilize and store lipids to and from its mass, in order to ensure individuals' normal body functioning. The rapid progress of science and technology in recent decades has contributed to the identification of one more function of adipose tissue, that of an endocrine organ. Recently however, a plurality of bioactive factors such as adipokines which are produced by its cells, have been recognized and identified. These molecules have the ability to communicate with other organs through many different metabolic pathways, bringing about a series of effects. In this way it can affect the energy homeostasis of the body in its entirety, and thus contribute to its control. Furthermore, the finding of the existence of brown adipose tissue in adults, namely brown or beige fat cells which have the ability to produce heat, have been considered as a new way to counteract obesity. New scientific data shows the effect of even larger number of molecules via the browning of adipose tissue, which are still under examination. Finally, a variety of diseases have been identified or associated with the dysfunction of adipose tissue. The development of lipotoxicity, obesity and its related disorders, insulin resistance, partly occur due to pathological conditions of adipose tissue and beyond. The results of these malfunctions may emerge on the physiological action of adipose tissue or may be caused due to pathophysiological function of adipose cells which is typical of certain diseases. However, considering that the occurrence of a disease is a multifactorial variable, investigation of individual action of all these molecules at a pathophysiological level continues and new data is constantly being generated. All these issues are being

analyzed in the following thesis for the elucidation of the physiological and the pathophysiological mechanisms underlying the function of adipose tissue.

Keywords: Physiology, Physiopathology, Adipokines, Signaling

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Σχηματικό διάγραμμα όπου απεικονίζονται οι παράγοντες που καθορίζουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ισορροπία σε περιοριστικές περιβαλλοντικές συνθήκες και στο σύγχρονο περιβάλλον.....	25
Εικόνα 2: Ο σπλαγγνικός λιπώδης ιστός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πολλών μεταβολικών διαταραχών, ασθενειών, και θνησιμότητας.	32
Εικόνα 3: Γενική ανασκόπηση του μηχανισμού της ενεργειακής ισορροπίας και παχυσαρκίας.	34
Εικόνα 4: Ο μεταβολισμός και η κινητοποίηση των λιπών ελέγχεται από το λιπώδη ιστό.....	36
Εικόνα 5: Οι ιεραρχικές αναπτυξιακές σχέσεις: Α) στο φαιό λιπώδη ιστό και Β) στο λευκό λιπώδη ιστό, έχουν διαφορετικές αναπτυξιακές προελεύσεις στο έμβρυο. ...	42
Εικόνα 6: Ο μηχανισμός επαγωγής της προσαρμοστικής θερμογένεσης	46
Εικόνα 7: Ιστολογικές απεικονίσεις του λευκού λιπώδους ιστού, των μπεζ λιποκυττάρων και του φαιού λιπώδους ιστού, χρωματισμένα για την ανίχνευση της UCP1.....	47
Εικόνα 8: Η ανισορροπία στο μεταβολισμό των λιποειδών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εκροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό	52
Εικόνα 9: Διανομή του φαιού λιπώδους ιστού ύστερα από έκθεση του ατόμου στο κρύο με την χρήση 18F-FDG PET.....	54
Εικόνα 10: Ανίχνευση φαιού λιπώδους ιστού στον άνθρωπο, με την μέθοδο εκπομπής ποζιτρονίων FDG-PET.....	56
Εικόνα 11: FDG - PET απεικόνιση σε: Α) κρύο και Β) θερμό περιβάλλον	58
Εικόνα 12: Επίδραση της εποχής στην πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT.....	59
Εικόνα 13: Η εξάρτηση της θερμογένεσης από την παρουσία της UCP1	62
Εικόνα 14: Διέγερση της θερμογένεσης μέσω της νορεπινεφρίνης και της λιπόλυσης	63
Εικόνα 15: Ο πιθανός μηχανισμός ενεργοποίησης του φαιού λιπώδους ιστού μέσω της άσκησης.	65

Εικόνα 16: Σχηματική αναπαράσταση του προτεινόμενου μηχανισμού παραγωγής και δράσης της ιρισίνης	68
Εικόνα 17: Τα μόρια τα οποία παράγει λιπώδης ιστός στον άνθρωπο	69
Εικόνα 18: Αυτοκρινείς, Παρακρινείς και Ενδοκρινείς λειτουργίες των φαιών λιποκυττάρων	73
Εικόνα 19: Οι φυσιολογικές λειτουργίες κάποιων λιποκυτταροκινών	75
Εικόνα 20: Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και λεπτίνης: Α) σε άνδρες και γυναίκες, και Β) σε προεμμηνοπαυσιακές και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	78
Εικόνα 21: Τα αυξημένα επίπεδα βισφατίνης κατά την παρουσία παχυσαρκίας και ποιοι οι μηχανισμοί που τα συνδέουν με καρκινικές καταστάσεις	80
Εικόνα 22: Σχηματική απεικόνιση της δράσης της λεπτίνης κατά την διέγερση της όρεξης μέσω κεντρικών νευροενδοκρινικών οδών του υποθαλάμου	83
Εικόνα 23: Η αP2 εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα μέσω μιας διαδικασίας που ρυθμίζεται από τη νηστεία και τη λιπόλυση	87
Εικόνα 24: Σύνοψη των επιπέδων ελέγχου της ενεργειακής ομοιόστασης	97
Εικόνα 25: Σχηματικό διάγραμμα στο οποίο απεικονίζονται τα νευροπεπτιδικά μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση	100
Εικόνα 26: Τα προϊόντα διάσπασης της προγλυκαγόνης	111
Εικόνα 27: Η πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου σε πρωτεύον θηλυκό πίθηκο ρέζους	115
Εικόνα 28: Έκτοπη συσσώρευση λίπους και οι επιδράσεις του φαινομένου λιποτοξικότητας	119
Εικόνα 29: Η ομοιόσταση του λιπώδους ιστού σε σταθερές συνθήκες παχυσαρκίας	125
Εικόνα 30: Η έκκριση φλεγμονωδών λιποκυτταροκινών από το λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων	126
Εικόνα 31: Ο πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιομυοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια	132
Εικόνα 32: Η παχυσαρκία συμβάλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης μέσω διαφόρων αλληλεπιδράσεων των διαιτητικών, γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων	136

<i>Εικόνα 33: Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την θετική ρύθμιση των μορίων προσκόλλησης, τη δέσμευση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων.....</i>	<i>138</i>
<i>Εικόνα 34: Σχηματική απεικόνιση της παθογένειας του NAFLD</i>	<i>141</i>
<i>Εικόνα 35: Η ανακατανομή του λίπους στο σύνδρομο Cushing οδηγεί στην εμφάνιση κεντρικού τύπου παχυσαρκίας.....</i>	<i>144</i>
<i>Εικόνα 36: Μαγνητική τομογραφία που δείχνει στην περιοχή της μασχάλης έναν όγκο μεγάλου μεγέθους υποδεικνύοντας την εμφάνιση λιπώματος</i>	<i>150</i>
<i>Εικόνα 37: Η ανίχνευση φαιού λιπώδους ιστού με τη χρήση PET/CT σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύττωμα που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών</i>	<i>151</i>
<i>Εικόνα 38: Η διαδικασία λιποφαγία των LDS.....</i>	<i>154</i>
<i>Εικόνα 39: Η αυτοφαγία και η υποθαλαμική σηματοδότηση σε Α) οξεία πείνα και Β) σε χρόνια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά</i>	<i>157</i>

Κατάλογος Πινάκων

<i>Πίνακας 1: Οι κλινικές επιδράσεις της ενεργοποίησης του θερμογενετικού μηχανισμού των φαιών λιποκυττάρων</i>	<i>55</i>
<i>Πίνακας 2: Επισκόπηση των κύριων ορμονών του εντέρου</i>	<i>108</i>
<i>Πίνακας 3: Τα είδη λιποδυστροφίας και οι επιδράσεις τους στον λιπώδη ιστό</i>	<i>146</i>
<i>Πίνακας 4: Η αυτοφαγία σε διάφορους ιστούς και ποιες οι φαινοτυπικές της επιδράσεις</i>	<i>154</i>

Εισαγωγή

Η πρόσληψη τροφής είναι σημαντική για την πραγματοποίηση των απαραίτητων λειτουργιών που εξασφαλίζουν την επιβίωση των κυττάρων αλλά και για να φέρει εις πέρας διάφορες εξειδικευμένες λειτουργίες με τις οποίες επιτυγχάνεται η ομοιόσταση του οργανισμού. Το θερμιδικό περιεχόμενο της τροφής που καταναλώνεται θα πρέπει να είναι ίσο με τις συνολικές ενεργειακές δαπάνες ώστε να μπορέσει να διατηρηθεί το σωματικό βάρος του οργανισμού σε σταθερά επίπεδα. Επομένως το ισοζύγιο ενέργειας, κατ' επέκταση το σωματικό βάρος και τα αποθέματα λιπώδους ιστού που διαθέτει κάθε ζωντανός οργανισμός, καθορίζονται πρωτίστως από τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Η ενέργεια που περιέχουν τα θρεπτικά συστατικά της τροφής βρίσκεται εγκλωβισμένη στους χημικούς δεσμούς των ενώσεων και απελευθερώνεται όταν υπόκεινται αποικοδόμηση από τους διαθέσιμους μηχανισμούς του οργανισμού. Ένα μέρος της δεσμεύεται από τα κύτταρα με τη μορφή φωσφορικών δεσμών υψηλής ενέργειας της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP), ένωση η οποία αποτελεί το ενεργειακό νόμισμα των κυττάρων. Η υπόλοιπη ποσότητα της διαθέσιμης ενέργειας απελευθερώνεται είτε για την άμεση χρησιμοποίησή της με σκοπό την πραγματοποίηση κάποιου βιολογικού έργου, είτε αποθηκεύεται στο σώμα για την μετέπειτα χρησιμοποίησή της σε συνθήκες ανεπαρκούς πρόσληψης τροφής ή ασιτίας. (1)

Οι κύριες μορφές αποθήκευσης της περίσσειας ενέργειας που προσλήφθηκε διαμέσου της τροφής, είναι το γλυκογόνο και τα λιποκύτταρα. Το γλυκογόνο αποτελεί την αποταμιευτική μορφή των υδατανθράκων στον οργανισμό, με την μεγαλύτερη ποσότητα του να εντοπίζεται στα ηπατικά και μυϊκά κύτταρα. Ωστόσο η ποσότητα ενέργειας που μπορεί να αποταμιευθεί με αυτή τη μορφή δεν επαρκεί για την διασφάλιση της επιβίωσης των οργανισμών για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό το ρόλο έχει αναλάβει ο λιπώδης ιστός ο οποίος απαρτίζεται από πολλά σωματίδια λίπους ικανά να καταλαμβάνουν σχεδόν όλο το κυτταροδιάλυμα του. (2) Το πλεόνασμα της ενέργειας που καταναλώνεται μετατρέπεται σε τριγλυκερίδια τα

οποία μπορούν να αποθηκευτούν στα κύτταρα του. Σε καταστάσεις νηστείας ή αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων, τα λιποκύτταρα είναι που θα αποτελέσουν την κύρια πηγή ενέργειας, τα οποία διαμέσου της λιπολυτικής οδού θα μετατραπούν σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα με σκοπό την εκμετάλλευσή τους. (3)

Η μορφολογία του λιπώδους ιστού χαρακτηρίζεται από λευκά λιποκύτταρα για την αποθήκευση ενέργειας και φαιά λιποκύτταρα τα οποία διαθέτουν θερμογενετικές ιδιότητες. Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, το μέγεθος του οποίου μπορεί να κυμαίνεται, σε ελλιποβαρή άτομα από 3.5 kg με 4.5 kg λίπους, ενώ σε παχύσαρκα άτομα από 45.5 kg ή και περισσότερο. Ο λιπώδης ιστός εμφανίζει ακόμη ενδοκρινική λειτουργία και εμπλέκεται στην τοπική αρχιτεκτονική του ιστού. (4) Αντίθετα, ο φαιός λιπώδης ιστός καταναλώνει τη χημική ενέργεια για την παραγωγή θερμότητας ως απάντηση αμυντικού μηχανισμού κατά την έκθεση του οργανισμού σε χαμηλές περιβαλλοντικές θερμοκρασίες. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη και τη ρύθμιση του φαιού λιπώδους ιστού έχει αυξηθεί κατακόρυφα, λόγω του ρόλου του ενάντια στην υποθερμία και την παχυσαρκία. (2) Ο ρόλος του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινές όργανο, οδήγησε στην ταυτοποίηση περισσότερων από 20 ορμονών που παράγονται από το λιπώδη ιστό, οι οποίες υπό φυσιολογικές συνθήκες ρυθμίζουν πολλές φυσιολογικές διεργασίες όπως η συνολική όρεξη, το ενεργειακό ισοζύγιο, ο μεταβολισμός των λιπών και η ομοιόσταση της γλυκόζης. (5)

Κεφάλαιο 1. Φυσιολογία του λιπώδους ιστού

1.1. Λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός χαρακτηρίζεται από πολλές αποθήκες λίπους, κάποιες εκ των οποίων μπορεί να εντοπιστούν μεταξύ των διαμερισμάτων του σώματος ή κάτω από το δέρμα. Ο ρόλος του σε πολλές διεργασίες όπως είναι η ενεργειακή ομοιόσταση, η θερμογένεση, η γαλουχία και η ανοσολογική απάντηση είναι σημαντικός για την επιβίωση του οργανισμού. (6) Σχεδόν στο 80% της μάζας του

απαρτίζεται από τριακυλογλυκερόλες, δηλαδή μόρια τα οποία αποτελούνται από τρία ελεύθερα λιπαρά οξέα και ένα μόριο γλυκερόλης, ενώ το υπόλοιπο 20% είναι πρωτεΐνες κυτταρικά οργανίδια και νερό. (7) Σε φυσιολογικά άτομα τα αποθέματα του λιπώδους ιστού θα μπορούσαν να καλύψουν τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού για δύο περίπου μήνες, σε συνθήκες αστίας. (1) Ο χρόνος επιβίωσης του οργανισμού καθορίζεται από την συνολική μάζα αυτού του ιστού, αφού κάθε 1 g λίπους παρέχει ενέργεια ίση με 9.3 Kcal. (8) Η αγγείωση που διαθέτει εξασφαλίζει 2-3 mL αίματος για κάθε 100 g λιπώδους μάζας, σε συνθήκες ηρεμίας, με στόχο τη σωστή διάχυση των θρεπτικών συστατικών στην μάζα του. (9)

Μέχρι πρόσφατα ο λιπώδης ιστός θεωρούταν ως μία παθητική αποθήκη ενέργειας, μία μηχανική και θερμική μόνωση, ο οποίος συμμετείχε στην θερμоруθμιση του οργανισμού. Πλέον μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο το οποίο παράγει ένα μεγάλο αριθμό ενδοκρινικών ουσιών τα οποία χαρακτηρίζονται με την ονομασία λιποκυτταροκίνες. Αυτές οι ορμόνες αλλά και οι συμπαθητικές νευρικές απολήξεις που στελεχώνουν το λιπώδη ιστό, εξασφαλίζουν την επικοινωνία μεταξύ των λιποκυττάρων και των υποθαλαμικών νευρώνων. Η δράση τους μπορεί να επηρεάσει κεντρικά και περιφερικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, το πάγκρεας και οι σκελετικοί μύες. (10)

Ο λιπώδης ιστός μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες, τον λευκό λιπώδη ιστό και τον φαιό λιπώδη ιστό. Οι λειτουργίες τους φαίνεται να είναι αντίθετες, αφού ο πρώτος έχει την ικανότητα να αποθηκεύει την επιπλέον ενέργεια ως τριγλυκερίδια στην μάζα του, ενώ ο δεύτερος χρησιμοποιεί το λίπος για την παραγωγή θερμότητας, μέσω της πρωτεΐνης αποσύνθεσης (UCP1), για την αντιμετώπιση καταστάσεων όπως η υποθερμία ή η παχυσαρκία. Πρόσφατα έχει ταυτοποιηθεί ένα είδος κυττάρων που ονομάζονται μπεζ λιποκύτταρα τα οποία αποτελούν υποκατηγορία του λευκού λιπώδους ιστού, που όμως υπό συνθήκες ψύχους ή αδρενεργικής διέγερσης, εμφανίζουν χαρακτηριστικά φαιού λόγω της έκφρασης της UCP1. (3)

1.2. Η σημασία εναποθήκευσης της ενέργειας με τη μορφή λίπους

Η αποταμίευση της ενέργειας στο λιπώδη ιστό με την μορφή τριγλυκεριδίων αλλά και η βιοσύνθεση λίπους από υδατάνθρακες έχει μεγάλη σημασία διότι, η ικανότητα των κυττάρων του οργανισμού να αποταμιεύουν υδατάνθρακες με τη μορφή γλυκογόνου είναι γενικά μικρή. Στο ήπαρ, στους σκελετικούς μύες και σε όλους μαζί τους άλλους ιστούς του οργανισμού αποταμιεύονται λίγες μόνο εκατοντάδες γραμμάρια γλυκογόνου. Αντίθετα, η ενέργεια που αποθηκεύει το μέσο άτομο με τη μορφή λίπους είναι περίπου 200 φορές περισσότερη από όση αποθηκεύει με τη μορφή υδατανθράκων. Εκτός αυτού, η ενέργεια που περιέχει κάθε γραμμάριο λίπους είναι περίπου $2\frac{1}{4}$ φορές περισσότερη από όση ένα γραμμάριο γλυκογόνου. Κατά συνέπεια, για μια συγκεκριμένη αύξηση βάρους, το άτομο μπορεί να αποθηκεύσει με τη μορφή λίπους πολύ περισσότερη ενέργεια από όση με τη μορφή υδατανθράκων, γεγονός πολύ σημαντικό για την επιβίωση των ζώων αλλά παλαιότερα και για τον άνθρωπο. (8)

Η θερμομονωτική ικανότητα που προσδίδει σε όλους τους έμβιους οργανισμούς η αποταμίευση ενέργειας με τη μορφή λίπους, είναι εξίσου εξαιρετικής σημασίας. Το δέρμα και το υποδόριο λίπος, αποτελούν το σύστημα θερμικής μόνωσης των ιστών και του οργανισμού. Το λίπος διαθέτει αυτή την ιδιότητα διότι άγει τη θερμότητα με το $\frac{1}{3}$ μόνο της ταχύτητας με την οποία άγεται διαμέσου άλλων ιστών. (8) Αυτό το είδος μόνωσης κάτω από το δέρμα, είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος διατήρησης της θερμοκρασίας του εσωτερικού πυρήνα του σώματος, δηλαδή των ενδοκοιλιακών και ενδοθωρακικών οργάνων, του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και των σκελετικών μυών, σταθερά περίπου στους $37,8^{\circ}\text{C}$ για τον άνθρωπο. Σε ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες, η θερμοκρασία του πυρήνα μπορεί να εμφανίσει ένα εύρος θερμοκρασιών που κυμαίνεται από $35,5^{\circ}\text{C}$ σε ψυχρό περιβάλλον και 40°C σε θερμό περιβάλλον. Σε αντίθεση με τη θερμοκρασία του πυρήνα, η θερμοκρασία στο εξωτερικό κέλυφος του οργανισμού παρουσιάζει ένα εύρος θερμοκρασιών το οποίο κυμαίνεται από

τους 20°C έως και τους 40°C. (1) Αυτή η θερμομονωτική ικανότητα είναι που εξασφαλίζει την σταθερότητα της θερμοκρασίας στον εσωτερικό πυρήνα, για την ομαλή και εύρυθμη λειτουργία όλων των κυττάρων, ακόμη και όταν η θερμοκρασία του δέρματος προσεγγίζει ή πέφτει πολύ χαμηλότερα από τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. (8)

Εκτός από την προστασία ενάντια στην ασιτία και τις ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες, ο λιπώδης ιστός αποτελεί στην κυριολεξία ένα προστατευτικό ιστό. Κατά την εμβρυογένεση, ένας μέρος των αναπτυσσόμενων μεσεγχυματικών κυττάρων, διαφοροποιούνται προς σχηματισμό ινοβλαστών, χονδροκυττάρων, οστεοκυττάρων και κάποια προς σχηματισμό λιποκυττάρων. Το μεσέγχυμα είναι εμβρυϊκός ιστός που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ατρακτοειδών κυττάρων με μεγάλους πυρήνες, τα οποία εξελίσσονται κατά την εμβρυϊκή ζωή σε μία ποικιλία κυτταρικών τύπων που ανήκουν στην οικογένεια των στηρικτικών κυττάρων. Αυτές οι ινοκολλαγονώδεις στοιβάδες που απαντώνται ειδικά στα πέλματα των ποδιών, στους γλουτούς, γύρω από τους νεφρούς και τον οφθαλμικό κόγχο, έχουν την ικανότητα να αποσβένουν τις δονήσεις και τις δυνάμεις που ασκούνται στο σώμα, εμποδίζοντας την παραμόρφωση των ιστών. (11)

1.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την μάζα λιπώδους ιστού

Οι διατροφικές μας συνήθειες και επομένως τα αποθέματα λιπώδους ιστού κάθε ατόμου, επηρεάζονται από διάφορους κοινωνικούς, ατομικούς, γονιδιακούς, ορμονικούς, ψυχολογικούς, περιβαλλοντικούς ή και άλλους παράγοντες. (1) Αυτοί μπορεί να διακριθούν σε μη τροποποιήσιμους, όπως το φύλο και τα γονίδια και σε τροποποιήσιμους, όπως η διατροφή και η οικονομική κατάσταση. Λόγω της ατομικής και εξατομικευμένης επίδρασης σε κάθε άτομο, η επιρροή τους μπορεί να διαφέρει και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την ακόλουθη συνοπτική ανάλυση τους.

Στο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ζωής ενός ατόμου, η ηλικία επηρεάζει τη λιπώδη μάζα με ανάλογη σχέση. Διαφοροποίηση παρατηρείται επίσης ανάμεσα και στα δύο φύλα, με τις γυναίκες να χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο ποσοστό σωματικού λίπους σε σχέση με τους άνδρες, μία ιδιότητα που όπως θα αναλυθεί παρακάτω, απαιτείται για την εξασφάλιση της αναπαραγωγικής ικανότητας της γυναίκας. (9)

Συμπεριφοριστικές συνήθειες, όπως η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ, η διακοπή του καπνίσματος, η αναγκαιότητα φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση παθοφυσιολογικών καταστάσεων, καθώς και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού παχυσαρκίας, μπορεί να συνυπάρχουν και να δρουν συνεργικά προς αύξηση της λιπώδους μάζας. (9) Ακόμη ψυχολογικοί παράγοντες, όπως το άγχος και η κατάθλιψη επιδρούν στην ποσότητα τροφής που καταναλώνεται επηρεάζοντας τα αποθέματα λίπους και την διατροφική συμπεριφορά του ατόμου, με τρόπους που δεν σχετίζονται με τις ενεργειακές του ανάγκες. Σε τέτοιες περιπτώσεις παρατηρείται πως η κατανάλωση τροφής συχνά συνοδεύεται με την ανάγκη ικανοποίησης ψυχολογικών αναγκών, παρά για την ικανοποίηση του αισθήματος της πείνας. Ωστόσο στο αίσθημα της πείνας δεν επιδρούν μόνο αυτοί οι παράγοντες. Πολλές ορμόνες οι οποίες παράγονται είτε από το λιπώδη ιστό είτε από άλλους ιστούς, επιδρούν λιγότερο ή περισσότερο στο αίσθημα ανάγκης για κατανάλωση τροφής. (1)

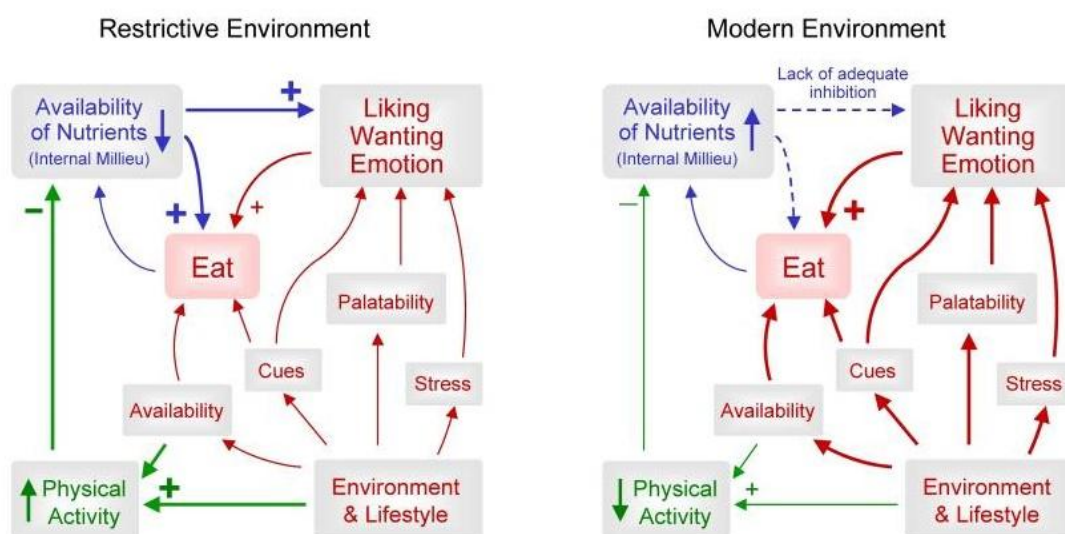
Εκτός από το σήματα πείνας και κορεσμού που μπορεί να αντιληφθεί το άτομο ως αποτέλεσμα της φυσιολογικής ή παθοφυσιολογικής δράσης μίας πληθώρας ουσιών, συχνά η απόφαση της συνέχισης κατανάλωσης τροφής ή η διακοπή της επηρεάζεται και από άλλους ατομικούς παράγοντες. Σε αυτούς περιλαμβάνονται και οι διατροφικές συνήθειες που ακολουθεί το άτομο στην καθημερινότητά του. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ή κατανάλωση τριών γευμάτων την ημέρα ανεξάρτητα από το αίσθημα πείνας ή πληρότητας που αντιλαμβάνεται το ίδιο το άτομο. Ακόμη ως μέσο κοινωνικής συνήθειας, η κατανάλωση φαγητού διαδραματίζει πρωτεύοντα ρόλο στη διασκέδαση, στον ελεύθερο χρόνο και στις επαγγελματικές δραστηριότητες. (1) (12) Τέλος, ακόμη και

ο βαθμός ευχαρίστησης που αντιλαμβάνεται το άτομο μέσω της φυσιολογικής λειτουργίας μάσησης και κατάποσης του οργανισμού, μπορεί να επηρεάσει τη διατροφική του συμπεριφορά. Η ευχάριστη γεύση, μυρωδιά και υφή που μπορεί να συνοδεύει την κατανάλωση μιας συγκεκριμένης τροφής, μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της όρεξης και της ποσότητας καταναλισκόμενης τροφής. (1) (13)

Πολυπαραγοντική μεταβλητή επίδρασης στην μάζα του λιπώδους ιστού αποτελεί και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, αποτελούμενη από το εισόδημα, το επάγγελμα, την εκπαίδευση και τον τρόπο διαμονής του ατόμου. Περιβαλλοντικές και οικονομικές μεταβλητές, όπως η ποσότητα του διαθέσιμου φαγητού, επιδρούν στην ποσότητα τροφής που καταναλώνεται. (9) Στις αστικές περιοχές οι διατροφικές συνήθειες των κατοίκων, φαίνεται να απομακρύνονται από τα πλαίσια υγιεινής διατροφής και τρόπου ζωής, διότι η αφθονία πρόχειρου, εύγευστου, ενεργειακά πλούσιου, σχετικά φθηνού φαγητού, με ταυτόχρονη ευκολία πρόσβασης κάνει την υπερφαγία ευκολότερη από ποτέ. (1) (14) Εκτός όμως από την ποσότητα και τη διαθεσιμότητα των γευμάτων και η ίδια η σύσταση τους έχει παρεκκλίνει, αφού παρατηρείται στροφή προς αυξημένη κατανάλωση λιπών και ζωικών προϊόντων, επεξεργασμένων τροφίμων και κορεσμένων λιπαρών εις βάρος των μερίδων σύνθετων υδατανθράκων και φυτικών ινών. (Εικόνα 1) (9) (12)

Εκτός από τη διατροφή και η φυσική δραστηριότητα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους ρυθμιστικούς παράγοντες της λιπώδους μάζας, επιδρώντας στον αριθμό και στο μέγεθος των λιποκυττάρων ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. (5) Συχνά, μειωμένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας τα οποία δεν συνοδεύονται με ταυτόχρονη χαμηλή ενεργειακή πρόσληψη έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της λιπώδους μάζας σε επίπεδα που αγγίζουν το υπέρβαρο και την παχυσαρκία. Η σχέση αυτή ενισχύεται τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της τεχνολογίας, καθώς ευνοείται η καθιστική ζωή λόγω της χρήσης νέων εξελιγμένων τεχνικών μέσων, που έχουν αντικαταστήσει πολλές από τις χειρονακτικές δουλειές, οι οποίες οδηγούσαν παλαιότερα στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Ακόμη και η αξιοποίηση του ελεύθερου χρόνου από το ίδιο το άτομο, στρέφεται προς τις τεχνολογικές δραστηριότητες, οι οποίες συνήθως χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα

σωματικής άσκησης συμβάλλοντας στην αύξηση της λιπώδους μάζας του οργανισμού. (1) (15)



Εικόνα 1: Σχηματικό διάγραμμα όπου απεικονίζονται οι παράγοντες που καθορίζουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ισορροπία σε περιοριστικές περιβαλλοντικές συνθήκες (*restrictive environment*) και στο σύγχρονο περιβάλλον (*modern environment*). Η διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών (*internal milieu*) ανιχνεύεται από αισθητήρες οι οποίοι ελέγχουν την πρόσληψη τροφής είτε άμεσα μέσω της οδού υποθαλάμου-στελέχους, είτε έμμεσα μέσω της διαφοροποίησης των διαδικασιών ανταμοιβής (μπλε βέλη). Στην αριστερή εικόνα η χαμηλή διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών σηματοδοτείται από τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης με αποτέλεσμα την ευαισθητοποίηση των γνωστικών και επιθυμητών μηχανισμών που προάγουν την κατανάλωση τροφής και τελικά το αίσθημα ικανοποίησης και ανταμοιβής. Αυτό το σύστημα εξασφάλιζε την επαρκή παροχή θρεπτικών συστατικών σε περιοριστικά περιβάλλοντα όπου ταυτόχρονα παρατηρούνταν και αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση λόγω υψηλού επιπέδου φυσικής δραστηριότητας για την εύρεση τροφής. Στο σύγχρονο περιβάλλον, η υψηλή διαθεσιμότητα των θρεπτικών συστατικών που απαντάται, τα άφθονα ερεθίσματα και η υψηλή γευστικότητα που χαρακτηρίζει τα τρόφιμα οδηγούν στην ενίσχυση της πρόσληψης τροφής είτε άμεσα είτε μέσω των φλοιό-μεταιχμιακών συστημάτων τα οποία ευαισθητοποιούνται από την εξάντληση των θρεπτικών

συστατικών. Ταυτόχρονα, ο αστικός και καθιστικός τρόπος ζωής αλλά και το χαμηλό κόστος των προμηθειών οδήγησε σε μείωση της φυσικής δραστηριότητας με αποτέλεσμα την αύξηση των διαθέσιμων αποθεμάτων θρεπτικών συστατικών του οργανισμού (πράσινα βέλη). Η παχυσαρκία εμφανίζεται σε επιρρεπή άτομα είτε λόγω υπερβολικής γνωστικής, ηδονικής και συναισθηματικής πίεσης από το σύγχρονο περιβάλλον και τον τρόπο ζωής, είτε λόγω αδυναμίας καταστολής της πρόσληψης τροφής μέσω των σηματοδοτικών οδών κορεσμού είτε λόγω και των δύο. (12)

1.4. Διαφορές στο λιπώδη ιστό με βάση το φύλο

Οι ορμόνες του φύλου φαίνεται να διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στον προσδιορισμό του λιπώδους ιστού, την κατανομή του, την μάζα και την λειτουργία του και για τα δύο φύλα. Η δράση των στεροειδών του φύλου έχουν μελετηθεί εκτενέστερα στα πλαίσια του λευκού λιπώδους ιστού και στο ενεργειακό ισοζύγιο του. (16) Το ποσοστό σωματικού λίπους σε μία μέση γυναίκα, μη αθλούμενη, θα κυμαινόταν περίπου στο 20%, ενώ σε έναν μη αθλούμενο άνδρα το ποσοστό αυτό είναι αντίστοιχα περίπου 15%. Η διαφορά αυτή στο ποσοστό σωματικού λίπους φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με την αναπαραγωγική ικανότητα της γυναίκας. Υπό την επίδραση των οιστρογόνων, ορμονών του γυναικείου φύλου η αποθήκευση της ενέργειας γίνεται με την μορφή λίπους ενώ υπό την επίδραση των ανδρογόνων, ορμονών του ανδρικού φύλου, η εναποθήκευση της περίσσειας ενέργειας γίνεται κυρίως με την μορφή μυϊκής μάζας. (9)

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι ορμόνες του φύλου ρυθμίζουν το ενεργειακό ισοζύγιο και την ποσότητα λιπώδους μάζας δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Γενικότερα όμως τα οιστρογόνα, φαίνεται να αποτελούν το κλειδί αυτής της διαφοροποίησης μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις δράσεις τους περιλαμβάνεται όχι μόνο η εναπόθεση λίπους στους μαστούς και στον υποδόριο ιστό, αλλά και στην περιοχή των γλουτών και των μηρών, αυξάνοντας έτσι την

απόσταση μεταξύ λεκάνης και ισχίων, κατάσταση η οποία χαρακτηρίζει το γυναικείο σώμα. (8) Ένας πιθανός λόγος αυτής της διαφοροποίησης αποτελεί η παρουσία υποδοχέων οιστρογόνων στον υποδόριο λιπώδη ιστό, προάγοντας έτσι την αποθήκευση λίπους στην συγκεκριμένη περιοχή για τις γυναίκες, ενώ στον λιπώδη ιστό των σπλάγχχνων απαντώνται υποδοχείς ανδρογόνων, οι οποίοι με την σειρά τους σηματοδοτούν την αποθήκευση λίπους στην περιοχή των σπλάγχχνων για τους άνδρες. (17) Η επίδραση των οιστρογόνων στην αποθήκευση του λίπους κυρίως υποδόρια, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης μίας σειράς μεταβολικών διαταραχών. Αυτή η ευεργετική δράση παύει να υπάρχει στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με αποτέλεσμα την αύξηση της λιπώδους μάζας στην περιοχή των σπλάγχχνων. (16)

Άλλος πιθανός μηχανισμός αιτιολόγησης της διαφοροποίησης στην κατανομή του λιπώδους ιστού, αποτελεί η επίδραση της νοραδρεναλίνης και η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Υπό την επίδραση της πρώτης, ο λιπώδης ιστός παχύσαρκων γυναικών κινητοποιείται πιο εύκολα σε σχέση με των ανδρών, λόγω της μεγαλύτερης λιπολυτικής της δράσης. Ταυτόχρονα, η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, είναι χαμηλότερη στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό γυναικών σε σχέση με των ανδρών, αφού στο γυναικείο φύλο η κύρια περιοχή εναποθήκευσης και κινητοποίησης λίπους βρίσκεται υποδόρια. Οι δράσεις αυτών των μορίων οδηγούν στην αποθήκευση μικρότερης ποσότητας λιπώδους μάζας στην περιοχή των σπλάγχχνων στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. (16)

Η ανακάλυψη των λιποκυτταροκινών και η ταυτοποίηση των δράσεών τους, οδήγησε στην διαπίστωση της σχέσης μεταξύ των ορμονών του φύλου και της λεπτίνης. Η λεπτίνη, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές ορμόνες που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, η ποσότητα της οποίας, υπό φυσιολογικές συνθήκες, σχετίζεται αναλογικά με τη μάζα του λιπώδους ιστού και την κατανομή του. Ο υποδόριος λιπώδης ιστός εκκρίνει μεγαλύτερες ποσότητες αυτής της ορμόνης σε σχέση με το σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα τα επίπεδά της να είναι πιο υψηλά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, λόγω της μεγαλύτερης ικανότητας αποθήκευσης λίπους υποδόρια σε σχέση με τους άνδρες.

(16) Η επίδρασή της κατά την έναρξη της ήβης, κρίνεται απαραίτητη και στα δύο φύλα, διότι σηματοδοτεί την ύπαρξη επαρκών ενεργειακών αποθεμάτων λίπους για την έναρξη της αναπαραγωγικής διαδικασίας και ειδικά για τις γυναίκες, η αυξημένη τιμή της διασφαλίζει την ύπαρξη κατάλληλης ποσότητας λίπους για μία επιτυχημένη κύηση. (1) Ωστόσο, μετά την εφηβεία, τα οιστρογόνα και η τεστοστερόνη ρυθμίζουν την έκκριση λεπτίνης από τα λιποκύτταρα επιδρώντας μέσω μεταγραφικών μηχανισμών, τα οποία εξαρτώνται από τα στεροειδή του φύλου. (18)

Λιγότερα είναι γνωστά για την επίδραση των ορμονών του φύλου στο φαιό λιπώδη ιστό μιας και η επιβεβαίωση ύπαρξής του στους ενήλικες ανθρώπους έγινε τις τελευταίες δεκαετίες. Μεγαλύτερο ποσοστό ενεργών φαιοκυττάρων εντοπίζονται στο γυναικείο φύλο σε σχέση με το ανδρικό. (19) Σε συγκεκριμένες όμως συνθήκες όπου η φυσιολογική ποσότητα των οιστρογόνων έχει μεταβληθεί, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, το ποσοστό ενεργούς λιπώδους ιστού δεν φαίνεται να παρουσιάζει διαφοροποίηση ανάμεσα στα δύο φύλα. Οι αλλαγές που παρατηρούνται στις ορμόνες της μέλλουσας μητέρας, αποτελούν έναν ομοιοστατικό μηχανισμό μέσω του οποίου, ο οργανισμός παρουσιάζει μειωμένη ενεργοποίηση των φαιών λιποκυττάρων και της θερμογενετικής τους ικανότητας, με σκοπό την εξοικονόμηση ενέργειας και την εξασφάλιση της φυσιολογικής ανάπτυξης του νέου οργανισμού. (20)

1.5. Σπλαγχνικός και υποδόριος λιπώδης ιστός

Ο λευκός λιπώδης ιστός, αποτελεί το όργανο εναποθήκευσης της ενέργειας στον οργανισμό με την μορφή λίπους. Οι αποθήκες των λευκών λιποκυττάρων κατανέμονται σε όλο το σώμα και οι δύο μεγαλύτερες εντοπίζονται υποδόρια και σπλαγχνικά. (4) Η σπλαγχνική αποθήκη, αποτελεί το εν τω βάθει λίπος που περιβάλλει τα ενδοκοιλιακά όργανα. Αντίθετα, η υποδόρια αποθήκευση λίπους, περιλαμβάνει την αποταμίευση λιποκυττάρων στην υποδερμίδα του σώματος,

δηλαδή στη χαλαρή στιβάδα συνδετικού ιστού, μέσω του οποίου το δέρμα μπορεί να προσαρτήσει στους επικείμενους ιστούς. (1)

Τα λιποκύτταρα που εντοπίζονται στην περιοχή της κοιλιάς και περιβάλλουν όργανα όπως η καρδιά και τα νεφρά, εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, διαθέτουν πλούσια αγγείωση και παροχή αίματος και είναι πιο ευαίσθητα στη λιπόλυση. (21) (7) Σε σύγκριση με τον υποδόριο λιπώδη ιστό, η ποσότητα λεπτίνης που παράγουν είναι χαμηλότερη με αποτέλεσμα τη μικρότερη επιρροή του σπλαγχνικού λίπους, στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης. (7) Η αρτηριακή πίεση είναι πιο υψηλή όπως και η ποσότητα γλυκόζης και ινσουλίνης, οδηγώντας σε ένα περισσότερο αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ. (9) Αντίθετα, η παραγωγή βισφατίνης, προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και το αγγειοτενσινογόνο είναι υψηλότερη. (22) (7) Όταν η αύξηση της λιπώδους μάζας στην περιοχή των σπλάγχχνων είναι τόσο μεγάλη που αγγίζει τα όρια της παχυσαρκίας, η λεγόμενη «κεντρικού τύπου παχυσαρκία», μπορεί να αποτελέσει εστία χρόνιας φλεγμονής αλλά και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση πληθώρας μεταβολικών διαταραχών, όπως η καρδιακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, η αθηροσκλήρωση οδηγώντας και στην αύξηση της θνησιμότητας. (10) (23)

Το λίπος που εναποτίθεται κάτω από το δέρμα, ο υποδόριος δηλαδή λιπώδης ιστός, αποτελείται ως επί το πλείστον από λιποκύτταρα που χωρίζονται από ινοκολλαγονώδη διαφράγματα τα οποία περιέχουν αιμοφόρα αγγεία με τα οποία ανεφοδιάζεται. Εκτός από αποθήκη των λιποκυττάρων, λειτουργεί επίσης ως θερμομονωτικό μέσο του οργανισμού αλλά και ως και αποσβεστικό μέσο των δονήσεων στους οποίους μπορεί να υποβληθεί ο οργανισμός. (11) Η μάζα του χαρακτηρίζεται από λιποκύτταρα τα οποία έχουν μεγαλύτερη ικανότητα αποθήκευσης λίπους από εκείνα που εντοπίζονται στα σπλάγχνα. Τα λιποκύτταρα που εντοπίζονται υποδόρια εμφανίζουν μεγαλύτερη έκκριση για τα μόρια λεπτίνης και αδιπονεκτίνης ενώ αντίθετα είναι χαμηλότερη για την IL-6. Η υπερβολική αύξηση υποδόριου λίπους, η λεγόμενη «περιφερική παχυσαρκία», που συνήθως

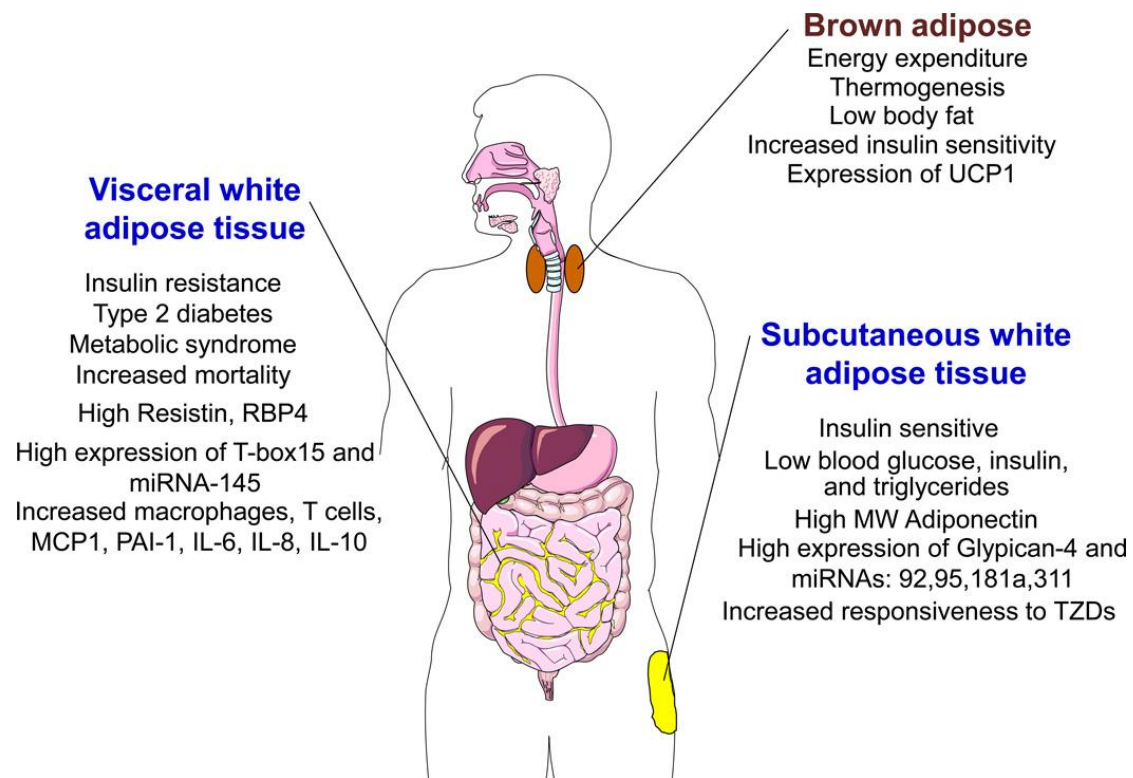
εντοπίζεται στην περιοχή των γλουτών, έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζει τα κύτταρά του. (10)

Ένας συνδυασμός περιφερικής και κεντρικού τύπου παχυσαρκίας οδηγεί στον εντοπισμό χαμηλότερων επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων αλλά και αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης από τους ιστούς σε σύγκριση με τα επίπεδα που εντοπίζονται μόνο στην σπλαγχνική παχυσαρκία. Ακόμη και ο βαθμός αθηροσκλήρωσης της αορτής είναι μικρότερος. (24) Αυτή η προστατευτική επίδραση του υποδόριου λιπώδους ιστού μπορεί να αιτιολογηθεί από τα διαφορετικά επίπεδα λιποκυτταροκινών και απάντησης στα ινσουλινοευαίσθητα μόρια, την διαφορική έκφραση της ανάπτυξης, από τα μεταβολικά μόρια σηματοδότησης, τα microRNAs (miRNAs) και από την ένταση της φλεγμονώδους απάντησης. (Εικόνα 2) Η λιποκυτταροκίνη αδιπονεκτίνη και ιδιαίτερα η υψηλού μοριακού βάρους, η οποία εκκρίνεται σε μεγαλύτερη ποσότητα από τον υποδόριο λιπώδη ιστό, χαρακτηρίζεται από αντιαθηροσκληρωτικές, αντιφλεγμονώδεις και ινσουλινοευαίσθητες ιδιότητες. (4) Αντιθέτως, οι λιποκυτταροκίνες ρεζιστίνη και πρωτεΐνη σύνδεσης της ρετινόλης (RBP4), οι οποίες εκκρίνονται σε αφθονία από το σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. (25)

Η ετερογένεια των λιποκυττάρων που παρατηρείται στις διάφορες αποθήκες του λιπώδους ιστού αλλά και οι ιδιότητες τους μπορεί να ρυθμίζονται από θεμελιώδη αναπτυξιακά γονίδια. Το T-box αποτελεί ένα τέτοιο παράδειγμα αναπτυξιακού γονιδίου, το οποίο εκφράζεται σε αδύνατα άτομα υψηλότερα στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό σε σχέση με τον υποδόριο. Όταν όμως πρόκειται για παχύσαρκα άτομα η έκφρασή του είναι μικρότερη στα σπλαγχνικά λιποκύτταρα. Αντίθετα, έκφραση της πρωτεΐνης γλυπικάνης-4 (glypican-4), αυξάνεται στον υποδόριο λιπώδη ιστό, με την δράση της να εντοπίζεται ακόμη και στις πρόδρομες μορφές λιποκυττάρων. (26) Ειδική έκφραση έχουν στα λιποκύτταρα τα μικρά μη κωδικοποιητικά RNAs (miRNAs), ρυθμίζοντας σημαντικές βιολογικές διαδικασίες. Τα miRNA-92, miRNA-95, miRNA-181α και miRNA-311, εκφράζονται στον υποδόριο

λιπώδη ιστό και εμφανίζουν αρνητική σχέση με τον όγκο των λιποκυττάρων. Αντίθετα το miRNA-145 εκφράζεται έντονα στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. (27) Ως απάντηση στη φλεγμονώδη διαδικασία λόγω υπερβολικής εναπόθεσης λίπους στην σπλαγχνική περιοχή, εντοπίζονται υψηλότερα επίπεδα μακροφάγων, T κυττάρων και κύτταρα φυσικών φονέων, με αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης περισσότερων φλεγμονωδών κυτταροκινών από την υποδόρια λιπώδη μάζα. Τέτοιες κυτταροκίνες είναι η μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 (MCP1, monocyte chemotactic protein-1), ο αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου 1 (PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1), η IL-6, η IL-8 και η IL-10. Αυτοί οι αυξημένοι φλεγμονώδεις δείκτες αυξάνουν τον κίνδυνο για ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία. (4) (28) (29) (30) (31) (32)

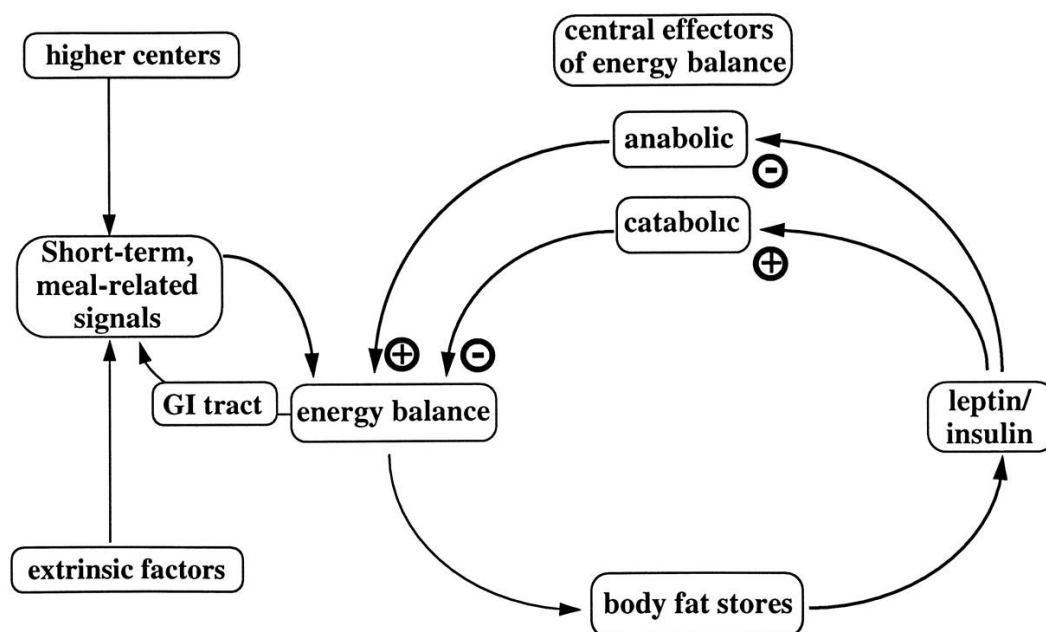
Τέλος, η απόκριση των αποθηκών του λίπους στα φάρμακα, όπως οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs, thiazolidinediones) είναι διαφορετικές λόγω της πρόσδεσης τους στον υποδοχέα PPARγ ο οποίος εμπλέκεται στην διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Το υποδόριο λίπος ανταποκρίνεται περισσότερο στον PPARγ επομένως και στις TZDs. Αντιθέτως, το σπλαγχνικό λίπος φαίνεται να παραμένει αμετάβλητο στην δράση τους ή και να μειώνεται. Μέσω της στόχευσης στο λιπώδη ιστό αυτά τα φάρμακα βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η φαρμακευτική χορήγησή τους οδηγεί σε αύξηση της μάζας του υποδόριου λιπώδους ιστού και σε διέγερση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. (33) Εκτός αυτού, μεταβάλλει την έκκριση των λιποκυτταροκινών μέσω αύξησης της έκκρισης αλλά και του περιεχομένου της αδιπονεκτίνης υποδόρια και μειώνει την έκκριση των προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως ο TNF-α και η ρεζιστίνη. (32) (33)



Εικόνα 2: Ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πολλών μεταβολικών διαταραχών, ασθενειών, και θνησιμότητας. Εκκρίνει μεγαλύτερες ποσότητες λιποκυτταροκινών, ρεζιστίνης και RBP4, τα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Το αναπτυξιακό γονίδιο *T-box15* εκφράζεται ιδιαίτερα από το σπλαγχνικό λίπος αδύνατων ατόμων και τα επίπεδα των διάφορων *miRNAs* είναι υψηλά σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Επίσης, υψηλά είναι και τα επίπεδα φλεγμονωδών κυττάρων και κυτταροκινών. Αντίθετα το υποδόριο λίπος, σχετίζεται με βελτιωμένο μεταβολισμό λόγω της μεγαλύτερης έκκρισης αδιπονεκτίνης υψηλού μοριακού βάρους (MW). Τα λιποκύτταρα που εντοπίζονται σε αυτή την περιοχή, προάγουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη αφού σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος, ινσουλίνης και τριγλυκεριδίων. Έντονη είναι η έκφραση της *glypican-4* και τα συγκεκριμένα *miRNAs* σχετίζονται με την εμφάνιση μικρότερου μέγεθος λιποκυττάρων. Τέλος, τα λιποκύτταρα του ανταποκρίνονται καλύτερα σε ινσουλινοευαίσθητα φάρμακα όπως οι TZDs. Ο φαιός λιπώδης ιστός σχετίζεται επίσης με βελτιωμένο μεταβολικό προφίλ, λόγω της θερμογενετικής του ικανότητας και της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Σε αυτόν παρατηρείται αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης αποσύνθεσης UCP1. (4)

1.6. Αλλαγές στο λιπώδη ιστό σε καταστάσεις σίτισης και νηστείας

Ως αποθήκη ενέργειας, ο λιπώδης ιστός αποταμιεύει τριγλυκερίδια στα λιποκύτταρα του κατά την πρόσληψη τροφής ή αλλιώς κατά την απορροφητική φάση, ενώ απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα από τη λιπώδη μάζα του κατά την νηστεία ή μεταπορροφητική φάση ή σε περιπτώσεις αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων. Ωστόσο, αυτή η διαδικασία αποτελεί μια πολυπαραγοντική συνιστώσα η οποία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες. Όπως φαίνεται και στην *Εικόνα 3* το ποια διαδικασία θα ακολουθηθεί εξαρτάται από τα σηματοδοτικά μόρια τα οποία σχετίζονται με την ενεργειακή ομοιόσταση και από άλλους παράγοντες που μπορούν να επιδράσουν στα ανώτερα επίπεδα που επιδρούν στην πρόσληψη τροφής. Παρόλα αυτά αν εστιάσουμε μόνο στο επίπεδο του λιπώδους ιστού, η διαδικασία που αυξάνει την μάζα του περιλαμβάνει την *de novo* βιοσύνθεση λιπαρών οξέων και απαντάται ως λιπογένεση ενώ αυτή που μειώνει την μάζα του απαντάται ως λιπόλυση. (3) (34)



Εικόνα 3: Γενική ανασκόπηση του μηχανισμού της ενεργειακής ισορροπίας και παχυσαρκίας. Τα νευρωνικά κυκλώματα έχουν ονομαστεί ως κεντρικοί τελεστές της ενεργειακής ισορροπίας (*central effectors of energy balance*) και αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της πρόσληψης τροφής και της αυτόνομης σηματοδότησης που επηρεάζουν την κινητοποίηση και αποθήκευση της ενέργειας. Τα αναβολικά μονοπάτια προωθούν την σίτιση και την καταστολή της ενεργειακής δαπάνης ενώ τα καταβολικά εμφανίζουν αντίθετες επιδράσεις. Τα βραχυπρόθεσμα μόρια και σήματα που σχετίζονται με την σίτιση μπορεί να προέρχονται από διάφορους μηχανισμούς όπως η χολοκυστοκίνη από το γαστρεντερικό σύστημα (GI tract), από το περιβάλλον αλλά και από ανώτερα κέντρα (*higher centers*) όπως οι συναισθηματικοί παράγοντες. Αν και τα βραχυπρόθεσμα σήματα αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για το μέγεθος και το χρονοδιάγραμμα των επιμέρους γευμάτων, η επίδρασή τους στα ενεργειακά αποθέματα λίπους περιορίζεται από τη μακροχρόνια ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Αυτό συμβαίνει, διότι τα μακροχρόνια σήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη ρυθμίζουν και διαμορφώνουν τις σηματοδοτικές οδούς που θα πραγματοποιηθούν. Αυτές διαμορφώνονται ανάλογα με την απόκριση του κεντρικού νευρικού συστήματος στα βραχυπρόθεσμα σήματα λαμβάνοντας υπόψη και το ποσοστό λίπους του οργανισμού. Με αυτό τον τρόπο, οι αλλαγές αυτές οι οποίες επιδρούν στα αποθέματα λίπους προκαλούν αντισταθμιστικές αποκρίσεις στις κεντρικές οδούς ώστε να διατηρηθεί η ενεργειακή ομοιόσταση. (34)

1.6.1. Απορροφητική φάση

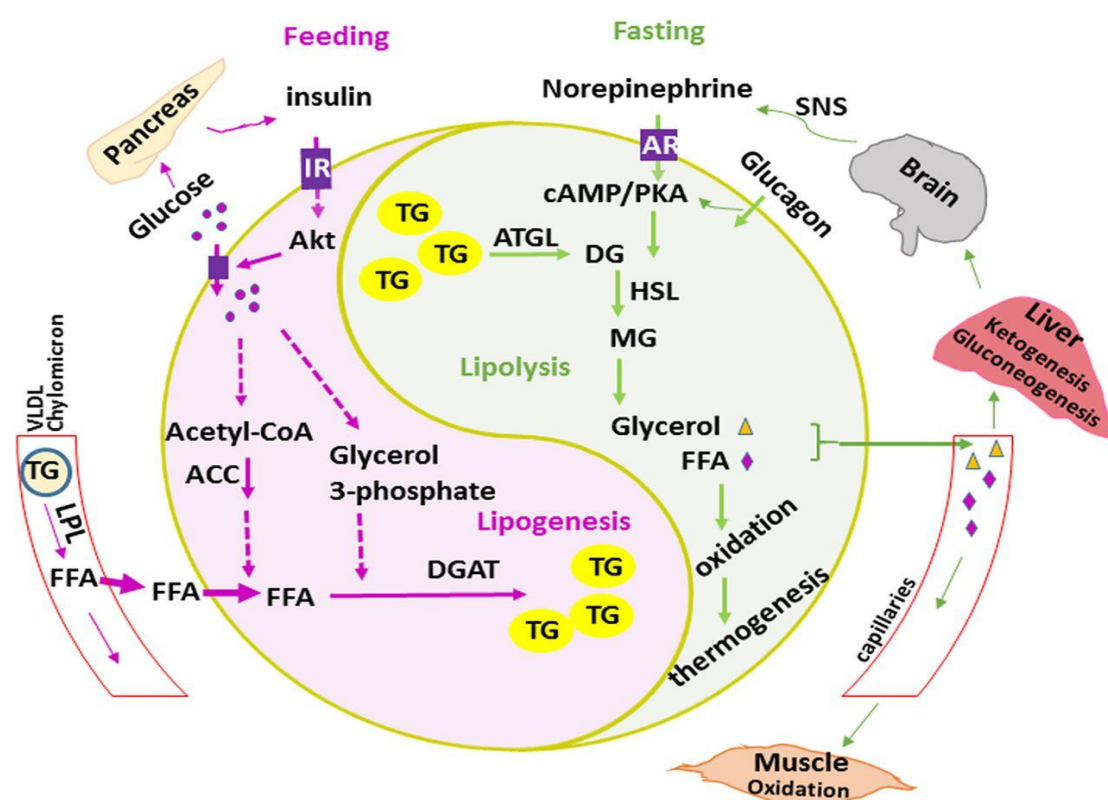
Μετά από την κατανάλωση γεύματος, τα θρεπτικά συστατικά της τροφής απορροφώνται και εισέρχονται στο αίμα, με αποτέλεσμα τα κυκλοφορούντα επίπεδα γλυκόζης να αυξάνονται και να αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας για τον οργανισμό. Μικρό ποσοστό των απορροφούμενων λιπών και αμινοξέων χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας κατά την απορροφητική φάση, αφού τα περισσότερα κύτταρα προτιμούν την γλυκόζη όταν αυτή βρίσκεται σε αφθονία. (1)

Σε αυτό το στάδιο, επειδή η κύρια πηγή ενέργειας που χρησιμοποιείται είναι η γλυκόζη, η ποσότητα λιπώδους μάζας, παραμένει σχετικά σταθερή ή μπορεί και να αυξάνεται. Το πλεόνασμα των θρεπτικών συστατικών και ενέργειας που δεν χρειάζεται άμεσα για την ενεργειακή κάλυψη των αναγκών αποθηκεύεται για την μετέπειτα χρησιμοποίησή τους, όπου η κατανάλωση τροφής μπορεί να μην είναι διαθέσιμη. (8)

Η αποταμίευση των τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό σηματοδοτείται από τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Η γλυκόζη παρέχει το μεταβολίτη ακέτυλο-συνένζυμο Α (ακέτυλο-CoA) ως υπόστρωμα και σχηματισμό της γλυκερόλης ενώ επάγει την έκφραση την καρβοξυλάσης του ακέτυλο-CoA (ACC). (Εικόνα 4) Το ACC αποτελεί περιοριστικό ένζυμο της λιπόλυσης και διεγείρει την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα παγκρεατικά κύτταρα ενεργοποιώντας την διαδικασία της λιπογένεσης. Η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης στα λιποκύτταρα και ενεργοποιεί την έκφραση του SREBP1, ενός γονιδίου που απαιτείται για την έκφραση των γονιδίων σύνθεσης της χοληστερόλης, των λιπαρών οξέων και των φωσφολιποειδών. (3) Υπό κανονικές συνθήκες, η λιπογένεση πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ το οποίο αποτελεί το όργανο που ελέγχει τις ποσότητες των θρεπτικών συστατικών που πρέπει να κυκλοφορούν στην περιφερική κυκλοφορία ανάλογα με τις απαιτήσεις του οργανισμού. (7) Παρόλα αυτά, μπορεί να εντοπισθεί σε μικρότερο βαθμό στο φαιό λιπώδη ιστό και ακόμη λιγότερο στο λευκό. (3) Τα λιπαρά οξέα που χρησιμοποιούνται αποτελούν προϊόντα της πέψης των διαιτητικών λιποειδών που με τη μορφή χυλομικρών, μεταφέρονται μέσω του λεμφικού συστήματος στο θωρακικό πόρο και στη συνέχεια στο φλεβικό αίμα στη θέση συμβολής της σφαγίτιδας και της υποκλείδιας φλέβας. (8)

Στη συνέχεια, αφού τα λιπαρά οξέα και η γλυκερόλη εστεροποιηθούν σε τριακυλογλυκερόλες μεταφέρονται στο λιπώδη ιστό με σκοπό την αποθήκευσή τους. Η είσοδος των λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα πραγματοποιείται με την δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Η LPL εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα μετατοπίζεται στα τριχοειδή αγγεία του λευκού λιπώδους ιστού και δρα απελευθερώνοντας τα λιπαρά οξέα από τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια. Η

ινσουλίνη η οποία βρίσκεται σε αφθονία στο απορροφητικό στάδιο ενεργοποιεί την δράση της LPL προάγοντας με αυτό τον τρόπο την πρόσληψη των λιπαρών οξέων και την εστεροποίησή τους. (1) (3) Στο τελικό στάδιο της εστεροποίησης, η ακυλοτρανσφεράση της διακυλογλυκερόλης (DGAT), καταλύει το τελικό στάδιο της σύνθεσης των τριακυλογλυκερολών και επιδρά στην εναπόθεση των λιπιδίων στα λιποκύτταρα. Στη ρύθμιση της λιπογένεσης επιδρούν ακόμη δύο μόρια τα οποία παράγονται από το λιπώδη ιστό, η αυξητική ορμόνη (GH) και η πρωτεΐνη διέγερσης της ακυλίωσης (ASP). Η πρώτη αναστέλλει την λιπογένεση ενώ η δεύτερη αυξάνει την σύνθεση τριγλυκεριδίων μέσω ενεργοποίησης της DGAT και επάγει την υποδόρια αποθήκευση λίπους στις γυναίκες. (3)



Εικόνα 4: Ο μεταβολισμός και η κινητοποίηση των λιπών ελέγχεται από το λιπώδη ιστό. Με την διαδικασία της λιπογένεσης οι υδατάνθρακες μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα προάγοντας την βιοσύνθεση των τριακυλογλυκερολών (TG) και την επέκταση των σταγονιδίων λίπους στα λιποκύτταρα. Με την διαδικασία της λιπόλυσης, τα τριγλυκερίδια μετατρέπονται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και γλυκερόλη (glycerol), τα οποία μπορούν είτε να απελευθερωθούν στην κυκλοφορία είτε να

οξειδωθούν. Και οι δύο οδοί είναι ρυθμίζονται από την διατροφή, αλλά και από τις ορμόνες ινσουλίνη, νοραδρεναλίνη (*norepinephrine*) και γλυκαγόνη (*glucagon*). AR: αδρενεργικοί υποδοχείς, cAMP: κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, IR: υποδοχέας ινσουλίνης, PKA: πρωτεϊνική κινάση A. (3)

1.6.2. Μεταπορροφητική φάση

Κατά την μεταπορροφητική φάση ή αλλιώς σε κατάσταση νηστείας, τα διαθέσιμα ενεργειακά αποθέματα δεν επαρκούν για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών, με αποτέλεσμα την έναρξη ενός λιπολυτικού καταρράκτη. Τα αποθέματα τριακυλογλυκερολών και γλυκογόνου κινητοποιούνται προς χρήση, ενώ η γλυκόζη που είναι τώρα σπάνια, εξοικονομείται για την ενεργειακή τροφοδότηση του εγκεφάλου. (7) Τα αποθέματα υδατανθράκων στον οργανισμό, δηλαδή η διαθέσιμη ποσότητα γλυκογόνου, είναι λίγα μόνο εκατοντάδες γραμμάρια, τα οποία εντοπίζονται στο ήπαρ και στους μύες και μπορούν να καλύψουν τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού για λίγες μόνο ώρες. Με εξαίρεση τις πρώτες ώρες, η κυριότερη επίδραση της στέρησης τροφής είναι η προοδευτική εξάντληση του λίπους, λόγω της λιπόλυσης και πολύ αργότερα των πρωτεϊνών των ιστών, τα οποία οδηγούνται στο ήπαρ όπου λαμβάνει χώρα η γλυκονεογένεση, δηλαδή η μετατροπή τους σε υδατάνθρακες ενώ η σύνθεση πρωτεϊνών και λιπών περιορίζεται. (8) Ο μηχανισμός της γλυκονεογένεσης αποτελεί μία εναλλακτική μέθοδο αναπλήρωσης των αποθεμάτων γλυκογόνου στο ήπαρ και διατήρησης των επιπέδων θρεπτικών συστατικών στο αίμα σε φυσιολογικά επίπεδα, ανάμεσα στα γεύματα. Η σημασία της είναι ζωτικού επιπέδου, αφού ο εγκέφαλος δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει άλλη πηγή ενέργειας εκτός από τη γλυκόζη. (1) Για την αποφυγή σύγχυσης πρέπει να διευκρινιστεί πως μόνο γλυκερόλη των τριγλυκεριδίων και όχι τα λιπαρά οξέα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υπόστρωμα για την γλυκονεογένεση. Μόνο στην περίπτωση μειωμένη διαθεσιμότητας υδατανθράκων τα λιπαρά οξέα μπορούν να διασπαστούν σε κετονικά σώματα τα οποία μπορούν να τροφοδοτήσουν με

ενέργεια τον εγκέφαλο. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως κετογένεση και πραγματοποιείται στο ήπαρ. (3)

Η πυροδότηση και η διεξαγωγή της λιπόλυσης επάγεται και ρυθμίζεται από μία πληθώρα ορμονών. Η έναρξή της πραγματοποιείται λόγω των μειωμένων επίπεδων ινσουλίνης ως απάντηση στην ανεσταλμένη λιπογένεση. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης είναι επίσης υπεύθυνα για την ενεργοποίηση της PKA, η οποία επάγει την διάσπαση τριακυλογλυκερολών από τα λιποκύτταρα. Ταυτόχρονα, οι κατεχολαμίνες οι οποίες απελευθερώνονται λόγω της συμπαθητικής δράσης του νευρικού συστήματος, συνδέονται με β-αδρενεργικούς υποδοχείς ενεργοποιώντας τελικά την PKA. (Εικόνα 4) Η λιπάση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού (ATGL) και η ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL) δρουν ατομικά για την διάσπαση των τριγλυκεριδίων (TGs) σε διγλυκερίδια (DGs), και την υδρόλυση των τελευταίων σε μονογλυκερίδια (MGs). Ως τελικό αποτέλεσμα τα TGs, DGs και MGs μετατρέπονται σε λιπαρά οξέα για την συνέχιση της διαδικασίας. Ύστερα τα σταγονίδια λίπους συνδέονται με πρωτεΐνες όπως η περιλιπίνη και πολυφωσφορυλιώνονται από την PKA τα οποία μετατοπίζονται με την δράση της HSL στα λιποκύτταρα για τη λιπόλυση τους και την απελευθέρωση της ενέργειας που περικλείουν. Η λιπόλυση όπως θα αναφερθεί παρακάτω αποτελεί μία διαδικασία που είναι στενά συνδεδεμένη με τη θερμογένεση και την β-οξείδωση των λιπαρών οξέων. (Εικόνα 4)

(3)

1.7. Λιπογένεση κατά την εμβρυική ανάπτυξη

Από τα πρώτα στάδια δημιουργίας της ανθρώπινης ζωής, ο λιπώδης ιστός εντοπίζεται σε έξι κύρια σημεία, κατά τη διάρκεια του δεύτερου τρίμηνου κύησης. Η δημιουργία λιποκυττάρων στην 14^η εβδομάδα εντοπίζεται στην περιοχή του κεφαλιού και του λαιμού, στην 15^η στο οπίσθιο τοίχωμα του θώρακα και στην κοιλιακή περιοχή ενώ στην 16^η, στο πρόσθιο τοίχωμα του θώρακα και στην μαστική περιοχή. Μέχρι την 21^η εβδομάδα η λιπογένεση κατά μήκος της αορτής έχει ολοκληρωθεί και στα άκρα μέχρι το τέλος της 23^{ης}. Να επισημανθεί πως η έναρξη

δημιουργίας φαιών λιποκυττάρων λαμβάνει χώρα νωρίτερα από αυτή των λευκών λιποκυττάρων και η κορύφωσή της παρουσιάζεται κοντά στη γέννηση. Ο φαιός λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει σχεδόν το 5% του σωματικού βάρους του βρέφους διότι διαδραματίζει καίριο ρόλο στην διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος του νεογνού. (35)

Η διατροφή της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης είναι υψίστης σημασίας για την ανάπτυξη φυσιολογικής ποσότητας λιπώδους μάζας, τόσο κατά την γέννηση όσο και κατά την πρώιμη μεταγεννητική περίοδο. Η ανάπτυξη του λευκού λιπώδους ιστού του νεογνού μπορεί να είναι πιο αργή στη μήτρα, σε σύγκριση με μετά τη γέννηση. Ειδικά αν παρατηρείται περιορισμός των θρεπτικών ουσιών που διοχετεύονται διαμέσου του πλακούντα, η ανάπτυξη του λιπώδους ιστού σε αυτά τα βρέφη περιορίζεται προκειμένου να επιτευχθεί η φυσιολογική ανάπτυξη των ζωτικών οργάνων. Μια τέτοια κατάσταση οδηγεί στην ευαισθητοποίηση του λιπώδους ιστού προς εναποθήκευση λιποκυττάρων σε πρώιμη μεταγεννητική περίοδο, με αποτέλεσμα τη μεγάλη αύξηση της σπλαγχνικής λιπώδους μάζας που παρατηρείται λόγω της αυξημένης λιπογενετικής ικανότητας και χωρητικότητας των συγκεκριμένων λιποκυττάρων. Το εύρος του ποσοστού σωματικού λίπους στα νεογνά μπορεί να κυμαίνεται από 2-3% έως και 60-70% του συνολικού σωματικού βάρους. Οι σπλαγχνικές και υποδόριες αποθήκες του λιπώδους ιστού έχουν αναπτυχθεί καλά κατά τη γέννηση και συνεχίζουν να αναπτύσσονται σε όλη την διάρκεια της ζωής. (35)

1.7.1. Λιπογένεση των λευκών λιποκυττάρων

Η διαδικασία δημιουργίας νέων αποταμιευτικών λιποκυττάρων χαρακτηρίζεται από δύο φάσεις. Αρχικά πραγματοποιείται η δημιουργία των πρόδρομων λιποκυττάρων, τα οποία δεν διαφέρουν μορφολογικά από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα αλλά έχουν χάσει την ικανότητα τους να μετατρέπονται σε άλλα είδη κυττάρων. Στη συνέχεια λαμβάνει χώρα η τελική διαφοροποίηση αυτών

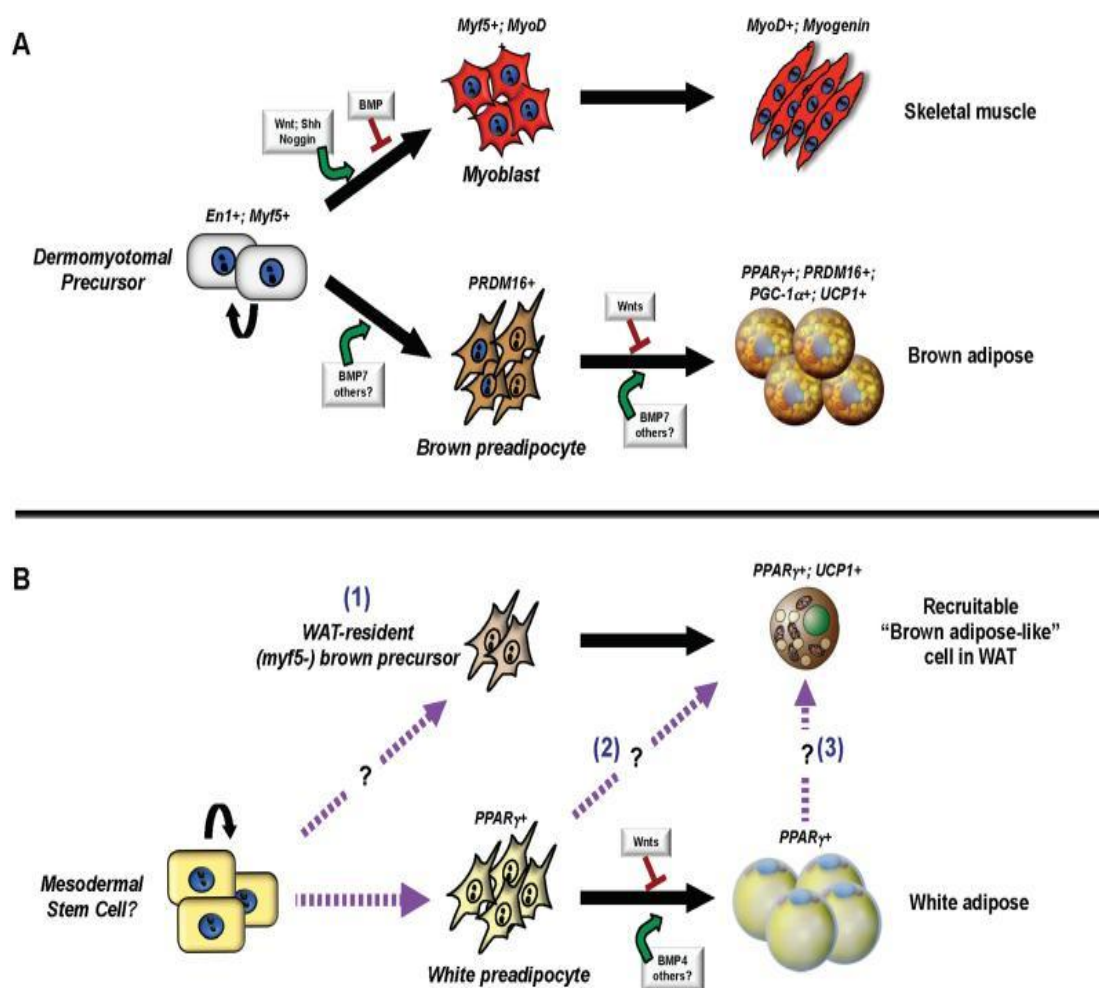
των πρόδρομων κυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα, τα οποία καταλαμβάνουν και το 1/3 της μάζας του λιπώδους ιστού. (36)

Η λιπογένεση νέων λευκών λιποκυττάρων ξεκινά με την συσσώρευση μίας πυκνής μάζας μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων του πλευρικού μεσοδέρματος (lateral mesoderm) σε διάφορα σημεία. Από αυτό το είδος αρχέγονων κυττάρων αποτελούνται τα λευκά λιποκύτταρα που απαντώνται στην περιοχή του κορμού, ενώ αυτά που απαντώνται στην περιοχή του κεφαλιού προέρχονται από τον νευρικό φλοιό. (35) Στη συνέχεια παρατηρείται συσσώρευση λίπους στο κυτταρόπλασμα αυτών των κυττάρων, με τη μορφή πολυάριθμων μικρών κενотоπίων, τα οποία ενώνονται, σχηματίζοντας ένα μεγαλύτερο περιπυρηνικό κενοτόπιο. (11)

Στη φάση της διαφοροποίησης, ενεργοποιούνται μηχανισμοί που οδηγούν στην αυξημένη δραστηριότητα και ποσότητα ποικίλων πρωτεϊνικών μορίων που εμπλέκονται στην σύνθεση των τριακυλογλυκερολών και στην μετατροπή των πρόδρομων σε ώριμα πλέον λιποκύτταρα. (36) Η αυξημένη αποθήκευση λίπους ωθεί το κυτταρόπλασμα προς τη επιφάνεια, ο πυρήνας ωθείται στη μία πλευρά του κυττάρου και γύρω από το κύτταρο σχηματίζεται βασική μεμβράνη. Το κύτταρο χάνοντας το ατρακτοειδές σχήμα του, αναγνωρίζεται σαν ώριμο λιποκύτταρο. (11) Με την ολοκλήρωση όλων των διαδικασιών το ώριμο πλέον λιποκύτταρο ξεκινά να εμφανίζει τις δράσεις και τα χαρακτηριστικά που το διέπουν. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη, ο αριθμός των μεταφορέων και υποδοχέων γλυκόζης αυξάνεται και η σύνθεση των μορίων που παράγονται από το λιπώδη ιστό, όπως η λεπτίνη, η αδιψίνη, και η ρεζιστίνη, ξεκινά. (36)

Πιο αναλυτικά ο μεταγραφικός καταρράκτης του σταδίου της διαφοροποίησης των λευκών λιποκυττάρων περιλαμβάνει τον PPARγ (υποδοχέας ενεργοποίησης πολλαπλασιασμού του περοξυσώματος, (peroxisome proliferator activated receptor-γ), και τα C/EBPs (πρωτεΐνες ενίσχυσης δέσμευσης του CCAAT, CCAAT/enhancer-binding proteins). (Εικόνα 5B) Οι δύο αυτοί μεταγραφικοί παράγοντες δρουν συνεργικά για την προαγωγή και διατήρηση της σταθερής

διαφοροποιημένης κατάστασης των λιποκυττάρων. Οι C/EBPα είναι απαραίτητοι για την ευαισθησία στην ινσουλίνη των ώριμων λευκών λιποκυττάρων. Η έκτοπη έκφραση του PGC-1α (PPAR-γ-co-activator) και του PRDM16 (PRD1-BF-1-RIZ1 homologous domain containing protein-16) στο συγκεκριμένο είδος λιποκυττάρων, επάγει έναν αριθμό μιτοχονδριακών και θερμογόνων γονιδίων, όπως η UCP1. (2) Ο μεταγραφικός παράγοντας FOXC2 (Forkhead box C2), δρα έμμεσα σε λευκά λιποκύτταρα με σκοπό την εμφάνιση χαρακτηριστικών του φαιού λιπώδους ιστού (Brown adipose- like cell in WAT), μέσω της σηματοδότησης cAMP μετά από β-αδρενεργική ενεργοποίηση. Από τις μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMP), τα μέλη των εκκρινόμενων παραγόντων της υπερικογένειας TGF-β, η BMP3 ρυθμίζει αρνητικά τα γονίδια που επάγουν την εμφάνιση θερμογενετικών χαρακτηριστικών στα λευκά λιποκύτταρα. (3) (37)



Εικόνα 5: Οι ιεραρχικές αναπτυξιακές σχέσεις: Α) στο φαιό λιπώδη ιστό και Β) στο λευκό λιπώδη ιστό, έχουν διαφορετικές αναπτυξιακές προελεύσεις στο έμβρυο. Α) Ο φαιός λιπώδης και οι σκελετικοί μύες προέρχονται από αρχέγονα προδρομικά κύτταρα της δερμομυοτομής, τα οποία εκφράζουν τα γονίδια *EN1* (*Engrailed-1*) και *Myf5*. Η φαιώδης λιπώδης μοίρα μπορεί να ελέγχεται από μέλη του αυξητικού παράγοντα μεταμόρφωσης *TGF-β* που αποτελεί την υπεροικογένεια των εκκρινόμενων παραγόντων όπως η *BMP-7*. Η σηματοδότηση *Wnt* αναστέλλει την διαφοροποίηση των φαιών προλιποκυττάρων σε ώριμα καφέ λιπώδη κύτταρα, ενώ οι *BMP*, την διεγείρουν. Η παρουσία *PRDM16*, *PPARγ*, *PGC-1* και *UCP1* αποτελούν λειτουργικούς δείκτες των ώριμων πλέον φαιών λιποκυττάρων. Η έκφραση *MyoD* και η διαφοροποίηση προς σχηματισμό σκελετικών μυών ρυθμίζεται θετικά από *Wnts*, *Shh* και *Noggin*, ενώ η *BMP* αναστέλλει αυτή τη διαδικασία. Η παρουσία *MyoD* αλλά και μυογενίνης (*myogenin*) αποτελούν χαρακτηριστικά των τελικών διαφοροποιημένων σκελετικών μυών. Β) Η γενεαλογία των εμβρυικών βλαστικών κυττάρων του λευκού λιπώδους ιστού είναι καλά καθορισμένη. Τα λευκά πρόδρομα λιποκύτταρα εκφράζουν *PPARγ* και διαφοροποιούνται σε ώριμα λευκά λιπώδη κύτταρα μέσω μιας διαδικασίας η οποία διεγείρεται επίσης από τα *BMPs*. Η προσαρμοστική έκφραση της *UCP1* στα μπεζ λιπώδη κύτταρα (*brown-like adipose cells in WAT*), ως απόκριση στο κρύο ή β-αδρενεργική διέγερση, δεν παρατηρείται σε κύτταρα που εκφράζουν το γονίδιο *Myf5*. Τα μπεζ λιποκύτταρα μπορεί να προέρχονται, 1) από εξειδικευμένα στελέχη φαιών προδρομικών κυττάρων αρνητικών για την έκφραση *Myf5*, 2) από κατευθυνόμενη διαφοροποίηση λευκών πρόδρομων λιποκυττάρων, 3) από πιθανή διαφοροποίηση από ώριμα λευκά λιποκύτταρα. Οι διακεκομμένες μωβ γραμμές απεικονίζουν υποθετικές σχέσεις μεταξύ προδρόμου και προϊόντος. Η έκφραση των *PPARγ* και *UCP1* αποτελούν γνώρισμα των μπεζ λιποκυττάρων, ενώ η παρουσία μόνο του *PPARγ* είναι γνώρισμα των λευκών ώριμων λιποκυττάρων. (2)

1.7.2. Λιπογένεση των φαιών λιποκυττάρων

Από πρόσφατες έρευνες έχει προκύψει πως τα φαιά λιποκύτταρα είναι εξελικτικά πιο κοντά στο σκελετικό μυ, προέρχονται από το μεσόδερμα και στον άνθρωπο έχουν ταυτοποιηθεί δύο είδη. (Εικόνα 5A) Στο πρώτο είδος ανήκουν τα κλασικά μεσοπλάτια φαιά λιποκύτταρα τα οποία προέρχονται από το παραξονικό μεσόδερμα (paraxial mesoderm) και συγκεκριμένα από τη δερμομυοτομή, μία δομή που περιέχει αρχέγονα προγονικά κύτταρα. Στο δεύτερο είδος ανήκουν τα διεγερμένα φαιά λιποκύτταρα ή αλλιώς μπεζ λιποκύτταρα (brite), τα οποία προέρχονται από μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα του πλευρικού μεσοδέρματος (lateral mesoderm). Αυτές οι δομές, εντοπίζονται διάσπαρτα μεταξύ των λευκών λιποκυττάρων ως απόκριση του οργανισμού σε ψυχρότερες περιβαλλοντικές συνθήκες ή σε αυξημένες συγκεντρώσεις κατεχολαμινών. (35)

Η παραγωγή φαιών λιποκυττάρων ρυθμίζεται από διάφορα αναπτυξιακά σήματα πρωτεϊνών τα οποία είναι γνωστά ως μορφογόνα. Η σηματοδότηση των Sonic Hedgehog (Shh), Wingless (Wnt), του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (FGF, Fibroblast growth factor) και των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (BMPs, Bone morphogenic proteins) αποτελούν παραδείγματα τέτοιων αναπτυξιακών σημάτων. Οι BMP αποτελούν μέλη των εκκρινόμενων παραγόντων της υπεροικογένειας TGF- β και φαίνεται να διευκολύνουν την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Η BMP7 ενεργοποιεί ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα φαιάς λιπογένεσης μέσω των επαγωγικών παραγόντων PRDM16 και PGC-1 α . Τα βρέφη που έχουν έλλειψη BMP7 κατέχουν σημαντικά μειωμένες ποσότητες φαιού λιπώδους ιστού και έλλειψη της έκφρασης της UCP1. (37) Η πρόσφατη ανακάλυψη του PRDM16, ενός σημαντικού ρυθμιστή της μεταγραφής του φαιού λιπώδους ιστού, αποτελεί σημαντική και απαραίτητη συνιστώσα για την ανάπτυξη των φαιών λιποκυττάρων. Δρα ως συνενεργοποιητής των PGC-1 α και του PGC-1 β , ο πρώτος εκ των οποίων δρα ως συνενεργοποιητής του PPAR γ για την έναρξη της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών κυττάρων σε φαιά λιποκύτταρα. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια Wnts, Noggin και Shh ευνοούν την μυϊκή διαφοροποίηση των αρχέγονων προγονικών κυττάρων εις βάρος της λιπογένεσης ενώ οι παράγοντες FGF -16, -19 και -21 εμπλέκονται στην ρύθμιση της λιπογένεσης των φαιών λιποκυττάρων και της θερμογενετικής του ικανότητας. (2) (3)

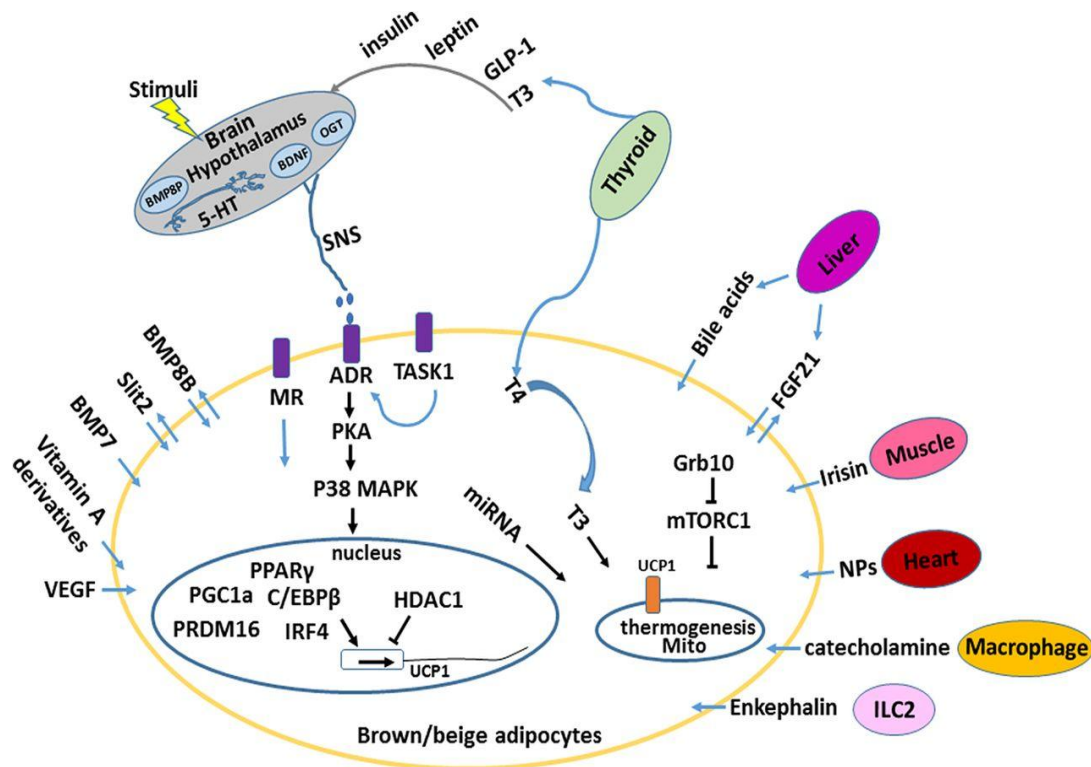
1.8. Φαιοποίηση των λευκών λιποκυττάρων

Το είδος λιποκυττάρων που ταυτοποιήθηκε πρόσφατα και είναι γνωστό ως μπεζ λιποκύτταρα (BRITE, brown-like thermogenic adipocytes), προέρχεται από προγονικά μεσεγχυματικά κύτταρα όπως και τα λευκά λιποκύτταρα. Όπως παρουσιάζεται στην *Εικόνα 5B*, το πρώτο και πιο συχνά απαντώμενο μεταβολικό μονοπάτι είναι η παραγωγή τους *de novo* από Myf5- προγονικά κύτταρα στο λιπώδη ιστό. Στο λιπώδη ιστό απαντώνται ωστόσο και λευκά προλιποκύτταρα PDGFRα+, τα οποία μπορεί να μετατραπούν είτε σε λευκά ώριμα λιποκύτταρα είτε σε μπεζ λιποκύτταρα διαμέσου της σηματοδότησης του υποδοχέα ιντερλευκίνης-4 (IL4Rα). Αυτό αποτελεί και το δεύτερο μεταβολικό μονοπάτι. Το τρίτο μονοπάτι υποστηρίζει πως τα μπεζ λιποκύτταρα προέρχονται από αλληλομετατροπή των λευκών λιποκυττάρων ή trans-διαφοροποίηση των ώριμων λιποκυττάρων του λευκού λιπώδους ιστού. Τέλος, μια εναλλακτική οδός που δεν απεικονίζεται στην *Εικόνα 5*, είναι η παραγωγή μπεζ λιποκυττάρων από τον υποπληθυσμό Sca1+ των προγονικών κυττάρων. Στην προκειμένη περίπτωση, αυτά τα προδρομικά κύτταρα μπορεί να διαφοροποιηθούν σε μπεζ λιποκύτταρα με την επίδραση της BMP7 σε κύτταρα του σκελετικού μυός ή του υποδόριου λιπώδους ιστού. Όλη αυτή η διαδικασία που περιγράφηκε είναι γνωστή ως φαιοποίηση των λευκών λιποκυττάρων (beiging of WAT). (2) (3) Αυτό το είδος λιποκυττάρων απαντάται συνήθως ως απόκριση σε συγκεκριμένες συνθήκες, όπως η έκθεση του οργανισμού σε ψυχρό περιβάλλον αλλά και η αδρενεργική διέγερση. Η εμφάνισή τους συγκαταλέγεται και την εμφάνιση του θερμογενετικού τους ρόλου ως αποτέλεσμα της έκφρασης της UCP1. (3) (38)

Η έκφραση της UCP1 από τα λευκά λιποκύτταρα είναι που χαρακτηρίζει την διαδικασία της φαιοποίησης των λευκών λιποκυττάρων. Πολλοί μεταγραφικοί παράγοντες όπως ο PRDM16, PGC1α, PPARγ, C/EBPβ και ο ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης-4 (IRF4) φαίνεται να προωθούν την έκφρασή της. Πιο συγκεκριμένα η δημιουργία της ομάδας PRDM16/C/EBPβ είναι απαραίτητη για την επαγωγή του

RRARγ, PGC1α και της έκφρασης της UCP1. Ταυτόχρονα, ο PGC1α επάγεται από την έκθεση στο ψύχος και ρυθμίζει την έκφραση θερμογόνων δεικτών όπως η UCP1. Η έκφραση της διεγείρεται επίσης από την IRF4 καθώς και από τα μεταβολικά μονοπάτια p38MAPK, mTORC1, Grb10, τους υποδοχείς αλατοκορτικοειδών (MR) και από το K (+) κανάλι TASK1. (3)

Επιπλέον, αρκετοί παράγοντες όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη και η GLP-1 προωθούν την θερμογένεση μέσω ρύθμισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η υποθαλαμική BDNF αυξάνει τις δαπάνες της θερμογένεσης ενεργώντας στους παρακοιλιακούς (PVN) και μεσοκοιλιακούς (VMH) νευρώνες, ενώ το NPY των μεσοκοιλιακών νευρώνων προωθεί την φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού και την αύξηση της θερμογενετικής ικανότητας των λιποκυττάρων. (Εικόνα 6) Το BMP8B εμφανίζει επίσης ίδια επίδραση στο λευκό λιπώδη ιστό και ενισχύει και την δράση της νοραδρεναλίνης ρυθμίζοντας το p38MAPK/CREB μονοπάτι. Η ιρισίνη, η οποία είναι μία μυοκίνη που αποτελεί προϊόν του γονιδίου *fnDC5*, αυξάνεται κατά την άσκηση και προάγει την διαφοροποίηση των λευκών λιποκυττάρων σε μπεζ. Και άλλοι παράγοντες όπως ο Slit2, ο BMP7, τα παράγωγα της βιταμίνης A, ο VEGF, οι προσταγλαδίνες, τα χολικά οξέα, ο FGF21, τα νατριοδιουρητικά πεπτίδια, οι κατεχολαμίνες, η εγκεφαλίνη, η θυρεοειδική ορμόνη T3, ο HDC1 και τα miRNAs φαίνεται να επιδρούν στην ρύθμιση αυτή. (3)

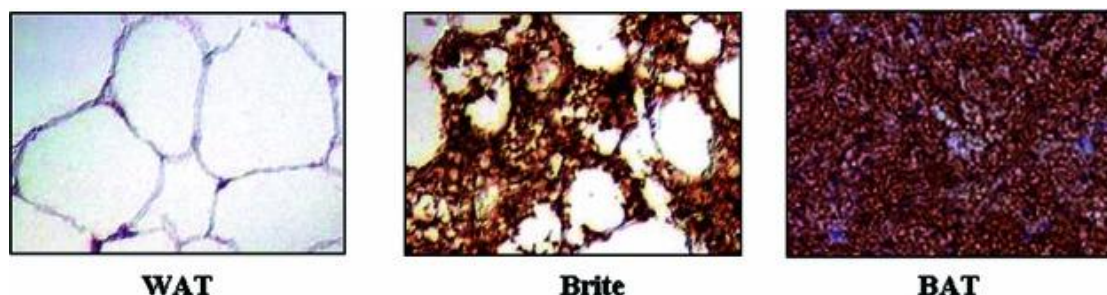


Εικόνα 6: Ο μηχανισμός επαγωγής της προσαρμοστικής θερμογένεσης. Η φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού πραγματοποιείται με την επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ως απάντηση στο κρύο, τη διατροφή και το άγχος. Αρκετές ορμόνες όπως η ινσουλίνη, η λεπτίνη, η BMP8B, η GLP-1 και η T₃ επάγουν την θερμογένεση διαμέσου αυτής της οδού. Οι βασικοί παράγοντες μεταγραφής όπως ο PRDM16, ο PGC1 α , ο PPAR γ , ο C/EBP β και ο IRF4 συμβάλουν στο μεταδοτικό μονοπάτι διέγερσης της UCP1. Ωστόσο, και άλλοι παράγοντες όπως ο BMP8B, ο Slit2, ο BMP7, τα παράγωγα της βιταμίνης A, ο VEGF, τα χολικά οξέα, ο FGF21, η ιρισίνη, τα NPs, η εγκεφαλίνη και οι κατεχολαμίνες από τα μακροφάγα φαίνεται να επιδρούν επίσης σε αυτό το μηχανισμό. Κυτταρικά σήματα όπως το HDAC1 και τα miRNAs, αλλά και τα μονοπάτια p38MAPK, mTORC1, Grb10, MR και TASK1 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Με διπλό βέλος επισημαίνεται η έκκριση ουσιών οι οποίες παράγονται και επιδρούν στα ίδια τα λιποκύτταρα. ADR: αδρενεργικοί υποδοχείς. MR: υποδοχείς αλατοκορτικοειδών, NPs: νατριοδιουρητικά πεπτίδια, 5-HT: νευρώνες 5'-υδροξυτρυπταμίνης ή σεροτονίνης. (3)

1.9. Είδη λιποκυττάρων

Ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί απλά ένα όργανο το οποίο περιέχει μεγάλα σταγονίδια λίπους, ως ένδειξη του ρόλου του ως αποθήκη ενέργειας. Αντίθετα, απαρτίζεται από μία ποικιλία κυττάρων τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις λειτουργίες του. (35) Εκτός από λιποκύτταρα αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα, πρόδρομα λιποκύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ειδικά μονοκύτταρα και μακροφάγα που απαντώνται σε αφθονία, Β και Τ λεμφοκύτταρα, από κύτταρα φυσικών φονιάδων, δενδριτικά κύτταρα, μαστοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, ινοβλάστες, μυοκύτταρα και βλαστικά κύτταρα προερχόμενα από το λιπώδη ιστό. Αυτοί οι κυτταρικοί τύποι συνολικά ονομάζονται στρώμα-αγγειακό κλάσμα (stroma vascular fraction, SVF). (6) (10)

Τα είδη των λιποκυττάρων τα οποία απαρτίζουν την μάζα του λιπώδους ιστού είναι τρία, τα λευκά (WAT), τα φαιά (BAT) και τα μπεζ (BRITE). Αυτά διαφέρουν ως προς την καταγωγή, τη μορφολογία και την έκφραση των μιτοχονδριακών και θερμογενετικών γονιδίων. (Εικόνα 7) (3)



Εικόνα 7: Ιστολογικές απεικονίσεις του λευκού λιπώδους ιστού (WAT), των μπεζ λιποκυττάρων (brite) και του φαιού λιπώδους ιστού (BAT), χρωματισμένα για την ανίχνευση της UCP1. Ο λευκός λιπώδης ιστός και τα μπεζ λιποκύτταρα προέρχονται από ανθρώπινο δείγμα ενώ ο φαιός από ποντίκια. (35)

1.9.1. Λευκά λιποκύτταρα

Τα λευκά λιποκύτταρα είναι διαφοροποιημένες ινοβλάστες ικανές να αποθηκεύουν τριγλυκερίδια σε σχεδόν καθαρή μορφή και σε ποσότητες ίσες με το 80-95% του όγκου τους. (8) Έχουν σφαιρικό σχήμα, μεγέθους 25 μm έως 200 μm , λίγα μόνο μιτοχόνδρια, εμφανίζουν χαμηλό ρυθμό οξειδωσης και μεγάλη αποταμιευτική ικανότητα. (3) Το κυτταρόπλασμα και ο πυρήνας των λευκών λιποκυττάρων εντοπίζονται στην περιφέρεια ενώ κάθε κύτταρο περιβάλλεται από ένα εξωτερικό υμένα και από εξωκυττάρια θεμέλια ουσία αποτελούμενη από δικτυωτές ίνες κολλαγόνου τύπου III. (Εικόνα 7) (36) Από τη δομή τους δεν λείπουν τα νεύρα, τα οποία είναι συμπαθητικού τόνου ενώ διαθέτει και πλούσια αγγείωση. Τέλος, η επιφάνειά τους χαρακτηρίζεται από τη παρουσία πολλών διαφορετικών υποδοχέων, όπως για την αυξητική ορμόνη (GH), την ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, τις θυρεοειδικές ορμόνες και την αδρεναλίνη, οι οποίοι συμβάλουν στην ρύθμιση της πρόσληψης ή της απελευθέρωσης λίπους από την μάζα τους. (11) Επομένως, μπορεί να γίνει κατανοητό πως για την ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού απαιτείται η ομαλή λειτουργία και συνεργασία όλων αυτών των κυττάρων. (21)

1.9.2. Φαία λιποκύτταρα

Αρχικά πίστευαν πως τα φαία λιποκύτταρα ήταν σκελετικοί μύες, λόγω της προέλευσης τους από Myf5+ κύτταρα. Ωστόσο, με την πρόσφατη αναθεώρηση της προέλευσής τους διαπιστώθηκε πως μπορεί να προέρχονται και από Myf5- κύτταρα. Για παράδειγμα, από το πρώτο είδος προέρχονται τα φαία λιποκύτταρα που απαντώνται μεσοπλάτια και στην ωμοπλάτη, ενώ από το δεύτερο είδος προέρχονται τα φαία κύτταρα που απαντώνται στην περινεφρική και περιαορτική περιοχή αλλά και στον τράχηλο της μήτρας. (3)

Τα κύρια κυτταρικά συστατικά του φαιού λιπώδους ιστού είναι τα ώριμα φαία λιποκύτταρα, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και τα

ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχουν πολυγωνικό σχήμα, με ένα σφαιροειδές πυρήνα και πολλά διαφορετικά κυτταροπλασματικά σταγονίδια λιπιδίων. Τα κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού χαρακτηρίζονται από υψηλό μιτοχονδριακό περιεχόμενο τα οποία επισημαίνονται λόγω της έκφρασης της πρωτεΐνης αποσύνθεσης (UCP1) η οποία είναι απαραίτητη για την παραγωγή θερμότητας. (6) Η αφθονία του σιδήρου στα μιτοχόνδρια, είναι υπεύθυνη για την παρατηρούμενη ηωσινοφιλία, αλλά και για το μακροσκοπικό ορατό καφέ-κόκκινο ή αλλιώς φαιό χρώμα στο οποίο οφείλεται και η ονομασία τους. (Εικόνα 7) (11) Τα φαιά λιποκύτταρα διαθέτουν υψηλή αγγείωση για την επαρκή παροχή οξυγόνου, θρεπτικών συστατικών αλλά και την απαγωγή της θερμότητας. Τα υποστρώματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πραγματοποίηση της θερμογένεσης είναι είτε λιπαρά οξέα είτε γλυκόζη. Τέλος, η νεύρωσή του φαιού λιπώδους ιστού είναι συμπαθητικού τόνου και είναι απαραίτητη για την γρήγορη ενεργοποίηση του ιστού. (36) (38)

1.9.3. Μπεζ λιποκύτταρα

Τα μπεζ λιποκύτταρα προέρχονται κυρίως από Myf5- προγονικά κύτταρα όπως και τα λευκά λιποκύτταρα και χαρακτηρίζονται από την έκφραση της UCP1. Πιο απλά αποτελούν λευκά λιποκύτταρα τα οποία εμφανίζουν χαρακτηριστικά φαιών ως απόκριση σε κάποιο ερέθισμα. Οι άλλες δυνατές προελεύσεις τους έχουν αναλυθεί στην Εικόνα 5. (2) Έχουν ανιχνευθεί στο υποδόριο λίπος και σε μικρό ποσοστό στο σπλαγχνικό. Φαίνεται πως η ενεργοποίηση της δράσης τους επάγεται από το κρύο ή την αδρενεργική διέγερση και αποτελεί μία διαδικασία που είναι γνωστή ως φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού (beiging of WAT). (39) (3) Ωστόσο, σε ουδέτερες συνθήκες η θερμογενετική τους ικανότητα είναι χαμηλή πιθανά λόγω της μειωμένης έκφρασης της UCP1 ή λόγω του μικρού αριθμού των μπεζ λιποκυττάρων. (3) (35)

1.10. Χαρακτηριστικά των λιποκυττάρων

Ο λιπώδης ιστός ως συστάδα ομάδων λιποκυττάρων και όχι μόνο, εμφανίζει κάποια χαρακτηριστικά τα οποία έχουν μελετηθεί εκτενώς. Η ηλικία των λιποκυττάρων και ο φυλετικός διαχωρισμός δεν φαίνονται να σχετίζονται με το μέγεθος των ανθρώπινων λιποκυττάρων. (40) Αυτό που επιδρά στο μέγεθός τους είναι το αρνητικό ή θετικό ενεργειακό πλεόνασμα που χαρακτηρίζει τον οργανισμό. Στην πρώτη περίπτωση το μέγεθός του μικραίνει ως αποτέλεσμα της λιπόλυσης για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Στη δεύτερη περίπτωση το μέγεθός τους αυξάνεται λόγω της σύνθεσης νέων τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό. Ωστόσο, τα λιπαρά οξέα που παράγονται στο ήπαρ περιέχουν ακόρεστους δεσμούς, μια λειτουργικά σημαντική ιδιότητα, εάν ληφθεί υπόψη ότι πολλά από τα δομικά συστατικά των κυττάρων περιέχουν αξιόλογες ποσότητες ακόρεστων λιπαρών οξέων. (8) Τέλος, φαίνεται πως το μέγεθος των λιποκυττάρων σχετίζεται θετικά με την έκκριση προφλεγμονωδών λιποκυτταροκινών, όπως η IL-6 και η MCP-1. (23)

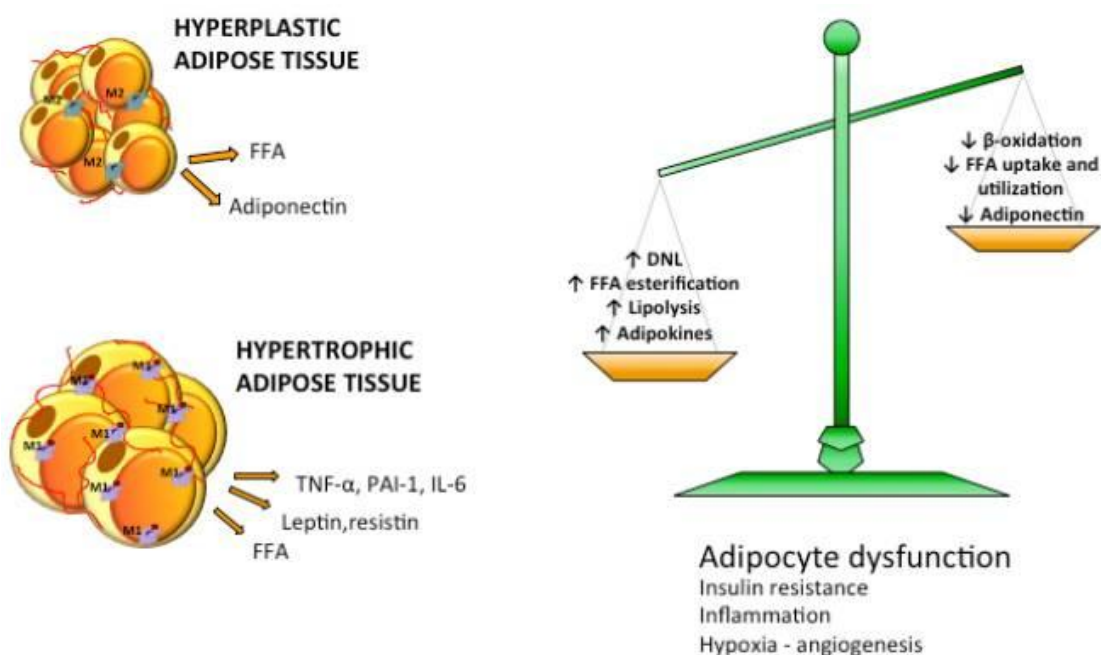
Κατά την περίοδο της ανάπτυξης, ο οργανισμός έχει αυξημένες ανάγκες σε πολλά θρεπτικά συστατικά αλλά και σε ενέργεια. Η αυξημένη ανάγκη για κατανάλωση τροφής σε εκείνη την περίοδο είναι φυσιολογική, διότι κατά αυτό τον τρόπο εξασφαλίζεται επαρκής πρόσληψη των ουσιών που θα μπορέσουν να οδηγήσουν σε μία φυσιολογική ανάπτυξη του νέου οργανισμού. Όταν όμως η πρόσληψη τροφής υπερβαίνει τις φυσιολογικές ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού λαμβάνει χώρα η διαδικασία παραγωγής νέων λιποκυττάρων που είτε προέρχονται από αδιαφοροποίητα αρχέγονα κύτταρα, είτε από την διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα λιποκύτταρα. (36) Ιδιαίτερα σε παχύσαρκα παιδιά ο ρυθμός παραγωγής τους είναι αρκετά υψηλός κατά την μετάβαση από την παιδική στην εφηβική ηλικία. (8) Ουσιαστικά οι περίοδοι ραγδαίας ανάπτυξης του ατόμου, μετά την γέννηση και κατά την εφηβεία, είναι που καθορίζουν τον αριθμό λιποκυττάρων που θα έχει ως μελλοντικός ενήλικας, αφού η ανάπτυξη του ανθρώπου σταματά λίγα χρόνια μετά την εφηβεία. (1) (8) (41)

Ύστερα από αυτό το στάδιο ζωής, ο ρυθμός παραγωγής τους παραμένει σχετικά σταθερός. Αν ληφθεί υπόψη πως ο χρόνος ημιζωής των ανθρώπινων λιποκυττάρων είναι σχεδόν 8.3 έτη, είναι κατανοητό για ποιο λόγο μόνο σχεδόν το

10% των διαθέσιμων λιποκυττάρων ανακυκλώνονται και ανανεώνονται κάθε χρόνο. (8) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο αριθμός λιποκυττάρων ενός ενήλικα παραμένει θεωρητικά σταθερός και για την κάλυψη των ενεργειακών διακυμάνσεων πραγματοποιούνται κυρίως τροποποιήσεις στο μέγεθος των λιποκυττάρων. (36) Ο αριθμός τους κυμαίνεται από 40 με 50 δισεκατομμύρια λιποκύτταρα με ικανότητα αποθήκευσης περίπου 1,2 g τριγλυκεριδίων το καθένα. (1) Η χωρητικότητα του λιπώδους ιστού σε κάθε άνθρωπο είναι σημαντική διότι αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της συστηματικής αντοχής στην ινσουλίνη και της διείσδυσης των λιπών σε άλλους ιστούς. (3)

Στην περίπτωση που εμφανίζεται μακροχρόνια αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη ο αριθμός των λιποκυττάρων αυξάνεται και αυτή η περίοδος ενεργειακού πλεονάσματος αποτελεί καθοριστικό παράγοντα του συνολικού αριθμού τους. Από την στιγμή που θα δημιουργηθούν νέα λιποκύτταρα αυτά δεν μπορούν να μειωθούν ακόμη και ύστερα από απώλεια βάρους. Από την στιγμή δημιουργίας τους τα λιποκύτταρα διατηρούν την δομή τους ακόμη και αν είναι τελείως άδεια από τριγλυκερίδια ως αποτέλεσμα κάποιας απώλειας βάρους. Αυτό αιτιολογεί και το φαινόμενο επαναπρόσληψης βάρους που δεν μπορεί να αποφευχθεί ύστερα από κάποια απώλεια. Επομένως, ο αριθμός των λιποκυττάρων που έχει ένας άνθρωπος, και πιθανά χαρακτηρίζει και το βάρος του ως ενήλικας, καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την συνολική λιπώδη μάζα που διέθετε, κατά τη διάρκεια των νεαρών χρόνων ζωής του. (8) (1)

Όταν η εμφάνιση της παχυσαρκίας συμβεί κατά τη μέση ή μεγαλύτερη ηλικία παρατηρείται αρχικά υπερτροφία των λιποκυττάρων, δηλαδή αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων που υπάρχουν ήδη. (8) Αν όμως εξακολουθεί να παρατηρείται θετικό ενεργειακό ισοζύγιο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μία φάση κατά την οποία τα ήδη υπάρχοντα λιποκύτταρα είναι πλήρη με τριγλυκερίδια. Σε εκείνο το κρίσιμο σημείο, ο οργανισμός για να καλύψει την αυξημένη ανάγκη αποθήκευσης της περίσσειας ενέργειας δημιουργεί νέα, περισσότερα λιποκύτταρα, μια διαδικασία που απαντάται και ως υπερπλασία του λιπώδους ιστού. (Εικόνα 8) (23) (1) (41)



Εικόνα 8: Η ανισορροπία στο μεταβολισμό των λιπιδίων μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη εκροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό. Η μείωση της χρήσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και η β-οξείδωσή τους, αλλά και η ταυτόχρονα αυξημένη λιπογενετική και λιπολυτική διαδικασία, οδηγούν στην αυξημένη συγκέντρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος. Για το λόγο αυτό, ο λιπώδης ιστός ενεργοποιεί την διαδικασία της λιπογένεσης και αυξάνει τον αριθμό των λιποκυττάρων, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως υπερπλασία (*hyperplastic*), ή αυξάνει το μέγεθος τους, που απαντάται ως υπερτροφία (*hypertrophic*). Η πρώτη οδός αποτελεί μία μεταβολικά υγιή διαδικασία ενώ η δεύτερη χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργικά λιποκύτταρα τα οποία εμφανίζουν δυσλειτουργία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υποξία και φλεγμονή. (23)

1.11. Λειτουργίες που επιτελεί κάθε τύπος λιπώδους ιστού

1.11.1. Λευκός λιπώδης ιστός

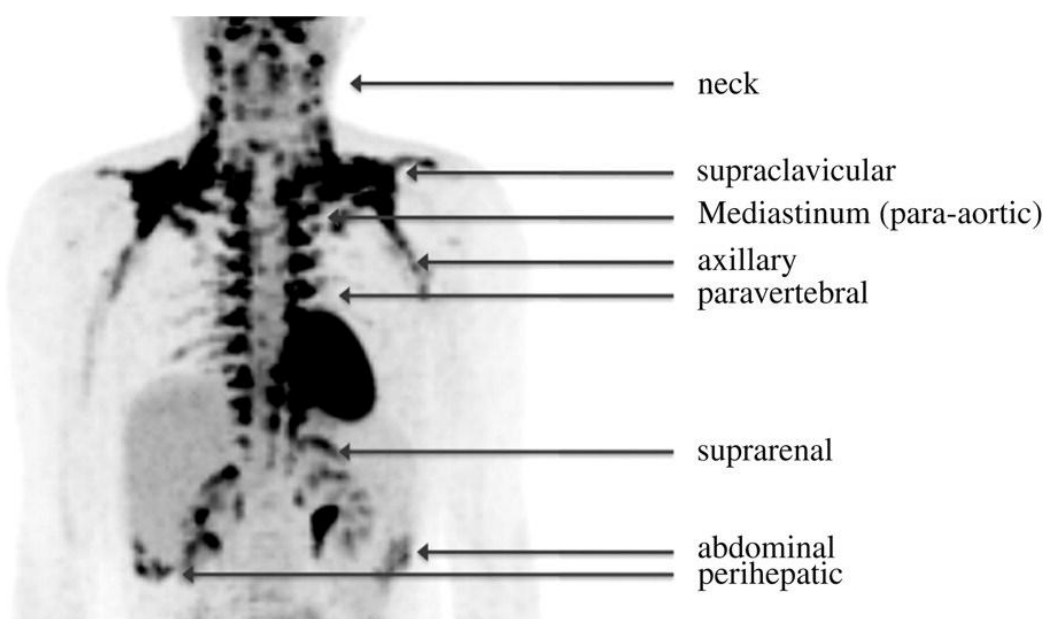
Τα κύρια παρεγχυματικά κύτταρα του λιπώδους ιστού είναι τα λιποκύτταρα, με λευκά και φαιά λιποκύτταρα να συνυπάρχουν στις αποθήκες του παρόλο τις διαφορετικές-αντίθετες λειτουργίες τους. (6) Για παράδειγμα, μίγμα φαιού και λευκού λιπώδους ιστού περιέχεται στον υποδόριο ιστό της ράχης και των ώμων. Όπως ήδη αναφέρθηκε κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη η προέλευση και η διαδικασία διαφοροποίησης προς σχηματισμό φαιού λιπώδους ιστού είναι διαφορετική από αυτή του λευκού, προσδίδοντάς του διαφορετικά χαρακτηριστικά τα οποία οδηγούν και στην εμφάνιση των διαφορετικών λειτουργιών του. (11)

Ο λευκός λιπώδης ιστός διαθέτει ένα κύριο και πολύ σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ζωής αφού συμβάλλει στην ομοιόσταση της ενέργειας σε ολόκληρο το σώμα. Για την πραγματοποίηση αυτής της λειτουργίας εκκρίνει ένα πλήθος ορμονών που είναι γνωστές και ως λιποκυτταροκίνες. Λόγω της ενδοκρινούς απόκρισης μπορεί να θεωρηθεί και ως ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο που συμβάλλει στην επίτευξη της ενεργειακής ομοιόστασης. (35) Ιδανικά το μέγεθος του πρέπει να διατηρείται σχετικά σταθερό, διότι δραματική αύξηση του μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας και άλλων απειλητικών για την ζωή ασθενειών. (35) Τα ώριμα λευκά λιποκύτταρα υφίστανται αναγέννηση και αύξηση του αριθμού τους ανάλογα με την αυτό-ανανέωση των δεξαμενών των πρόδρομων λιποκυττάρων, τα οποία υπάρχουν κατά την ενήλικη ζωή και μπορούν να δρομολογηθούν για να δημιουργήσουν νέα λιποκύτταρα. (36)

1.11.2. Φαιός λιπώδης ιστός

Μέχρι πρόσφατα υπήρχε η άποψη ότι ο φαιός λιπώδης ιστός, αποστρέφει μετά τη βρεφική ηλικία, εξαφανίζεται μετά από δύο χρόνια, αντικαθίσταται από λευκό λιπώδη ιστό, και ότι οι άνθρωποι στη μετέπειτα ζωή τους δεν διαθέτουν σχεδόν καθόλου φαιό λίπος. (42) (43) Με τη βοήθεια νέων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η τεχνική της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ιχνηθετημένης γλυκόζης (^{18}F -φθόριο-δεόξυ-γλυκόζη, ^{18}F -fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography, 18F-FDG PET) και της αξονικής τομογραφίας

(Computer - assisted tomography, CT), διαφαίνονται εναπομείναντα αποθέματα φαιού λίπους. (44) Η ποσότητα που εντοπίζεται στην περιοχή του αυχένα, πάνω από την κλείδα και στο λαιμό, αποτελεί τη μεγαλύτερη που μπορεί να ανιχνευθεί στον άνθρωπο. Μικρότερα είναι τα αποθέματα γύρω και κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης, στο μεσοθωράκιο και γύρω από την καρδιά (παρά-αορτική). Στις περινεφρικές αλλά και στις παραορτικές περιοχές, έχει περιορισμένη κατανομή και αναπτύσσεται σχηματίζοντας ομάδες στρογγυλών ηωσινοφιλικών κυττάρων που διαφοροποιούνται από το εμβρυϊκό μεσέγχυμα. (Εικόνα 10) (11) (45)



Εικόνα 9: Διανομή του φαιού λιπώδους ιστού ύστερα από έκθεση του ατόμου στο κρύο με την χρήση 18F-FDG PET. Η υψηλότερη αφθονία φαιού λίπους εντοπίζεται στην υπερκλείδια περιοχή. (45)

Η φυσιολογική σημασία του για τους ενήλικες είναι η λειτουργία του ως θερμογόνο όργανο, η μάζα του οποίου σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και την ηλικία, δηλαδή απαντάται σε μεγαλύτερες ποσότητες σε λεπτούς ανθρώπους και μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Μέσω του θερμογενετικού αυτού μηχανισμού συμβάλει στην ενεργειακή δαπάνη του ανθρώπου, καθώς κάποιες θερμίδες που προέρχονται από τη διατροφή,

χρησιμοποιούνται ως ενεργειακό υπόστρωμα θερμογένεσης από το φαιό λιπώδη ιστό. Συγκεκριμένα 50 g φαιού λίπους αυξάνουν κατά 20% την ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας (BMR), ποσότητα ίση με όση καταναλώνεται ύστερα από μία ώρα περίπου αερόβιας άσκησης. (1) (4) Αυτή η ιδιότητα μπορεί να είναι αρκετή για να αποτρέψει την επαναπρόσληψη βάρους ύστερα από δίαιτα ή άσκηση ή ακόμη και για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. (4) (35) (38)

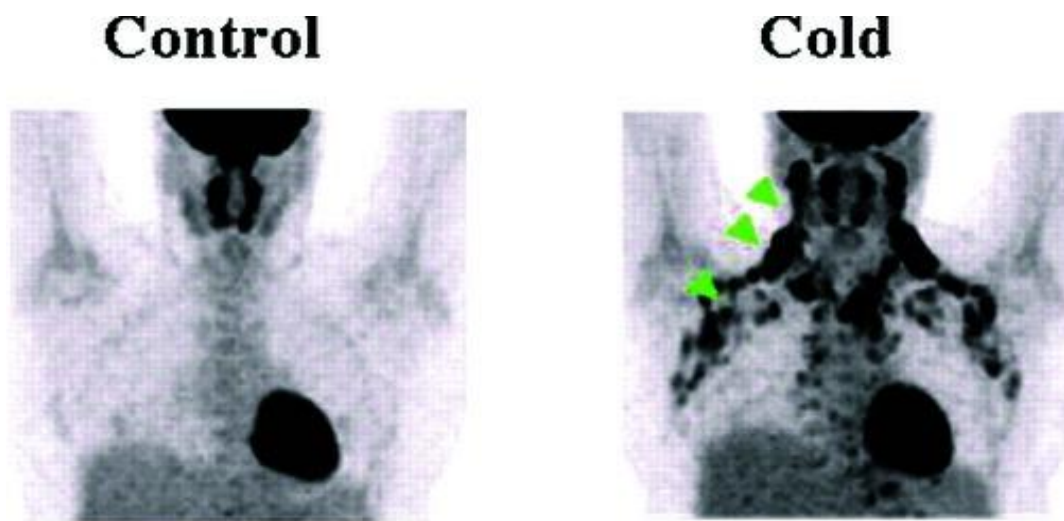
Εκτός από τον έλεγχο των αποθεμάτων λίπους και του σωματικού βάρους, ο φαιός λιπώδης ιστός θα μπορούσε να εμπλέκεται στον έλεγχο της περιεκτικότητας των λιπιδίων του σώματος αλλά και στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Όπως παρουσιάζεται και στον *Πίνακα 1* η ενεργοποίηση του θερμογενετικού μηχανισμού των φαιών λιποκυττάρων αυξάνει την μεταγευματική θερμογένεση, βελτιώνει τον μεταβολισμό της χοληστερόλης και σχετίζεται θετικά με την οστική πυκνότητα στις γυναίκες. Η υψηλή κάθαρση μεγάλων ποσοτήτων λιπιδίων και γλυκόζης από το αίμα, όταν ο φαιός λιπώδης ιστός είναι ενεργός, θα μπορούσε να συμβάλει στην αποκατάσταση της υπερλιπιδαιμίας αλλά και στην καθυστέρηση της εξέλιξης της περιφερικής αντίστασης στην ινσουλίνη. Ωστόσο αυτό το εύρημα αναμένεται να αποδειχθεί στον άνθρωπο. (46) (38)

Stimulates basal metabolic rate
Stimulates meal-induced thermogenesis
Stimulates cold-induced thermogenesis
Increases the clearance of glucose and blood lipids
Improves cholesterol metabolism
Is positively associated with bone mineral density in women

Πίνακας 1: Οι κλινικές επιδράσεις της ενεργοποίησης του θερμογενετικού μηχανισμού των φαιών λιποκυττάρων. (38)

Υπό ορισμένες προϋποθέσεις, όπως η έκθεση στο ψύχος και τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα κατεχολαμινών (όπως η κορτιζόλη) μπορεί να βοηθήσουν στην ευκολότερη και μεγαλύτερη παρατήρηση του φαιού λιπώδους ιστού. (Εικόνα 10) Όπως θα αναφερθεί ακολούθως, άτομα τα οποία εκτίθενται σε χαμηλότερες

περιβαλλοντικές συνθήκες έχουν μεγαλύτερη ποσότητα φαιού λιπώδους ιστού σε σχέση με άτομα τα οποία εκτίθενται σε ουδέτερες θερμοκρασίες. (35)



Εικόνα 10: Ανίχνευση φαιού λιπώδους ιστού στον άνθρωπο, με την μέθοδο εκπομπής ποζιτρονίων FDG-PET. Αριστερά σε φυσιολογικές περιβαλλοντικές θερμοκρασίες και δεξιά ύστερα από έκθεση του ατόμου στο κρύο. (35)

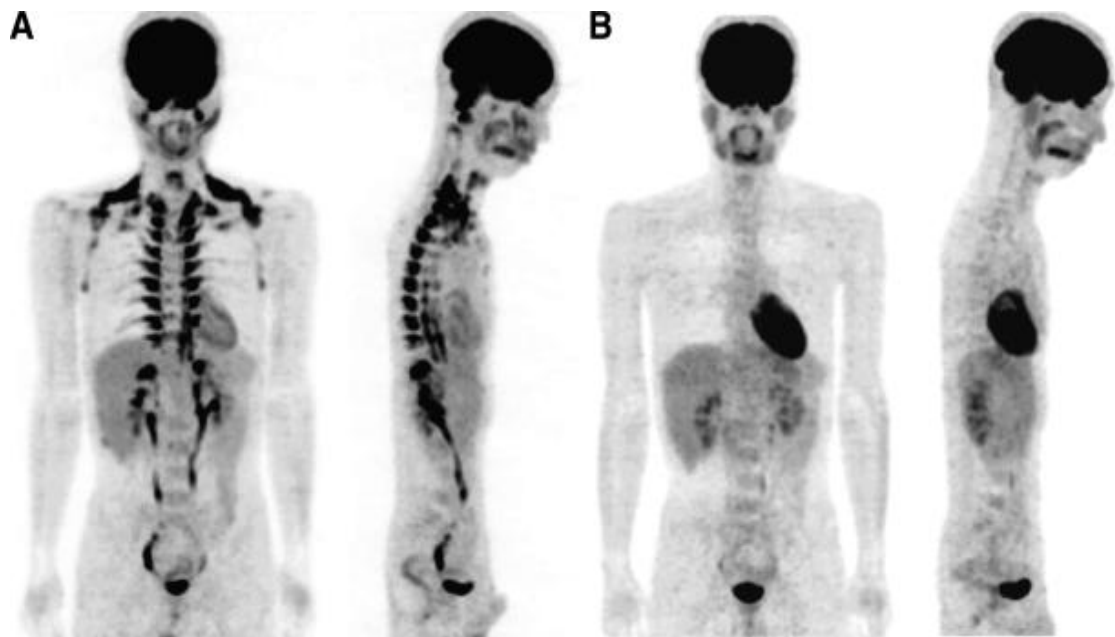
1.12. Η σημασία του θερμορυθμιστικού και θερμογενετικού ρόλου του φαιού λιπώδους ιστού

Οι ζωντανοί οργανισμοί, επειδή εκτίθενται συνήθως σε ψυχρότερες περιβαλλοντικές συνθήκες, είναι αναγκασμένοι να παράγουν συνεχώς θερμότητα για να μπορούν να διατηρούν της θερμοκρασία του σώματός τους σταθερή. (1) Συνήθως σε μία ζώνη θερμοκρασίας περίπου των 30°C, η θερμότητα που παράγεται από τις μεταβολικές δραστηριότητες των ενδοκοιλιακών και ενδοθωρακικών οργάνων ως αποτέλεσμα του βασικού μεταβολισμού, είναι επαρκής για την διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν όμως ο οργανισμός εκτεθεί σε χαμηλότερες θερμοκρασίες, τότε ο ρυθμός απώλειας θερμότητας είναι μεγαλύτερος και απαιτείται η ενεργοποίηση πληθώρας

θερμογενετικών και θερμομονωτικών μηχανισμών για την διατήρηση της θερμικής ισορροπίας. (36)

Στους μηχανισμούς θερμογένεσης του οργανισμού που μπορούν να ενεργοποιηθούν σε αυτή τη περίπτωση, ανήκουν αυτοί στους οποίους εμπλέκεται το ρίγος και σε αυτούς που δεν εμπλέκεται. Επί της παρούσης, θα αναφερθεί μόνον η δεύτερη κατηγορία θερμογένεσης, στην οποία ανήκει και ο φαιός λιπώδης ιστός, ένα μοναδικό θερμογόνο όργανο των θηλαστικών, που έχει την ικανότητα να μετατρέπει τη χημική ενέργεια των τροφών σε θερμότητα. (36)

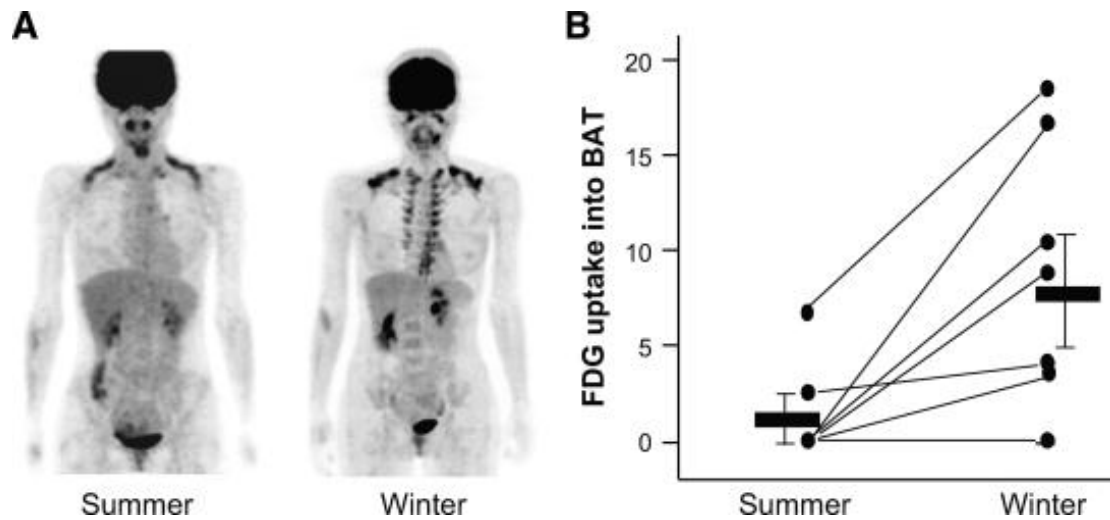
Η παραγωγή θερμότητας διαμέσου αυτού του μηχανισμού για τα ζώα είναι κύριας σημασίας σε περιπτώσεις όπου εκτίθενται σε θερμοκρασίες κάτω από την φυσιολογική θερμοκρασία του οργανισμού. Ιδιαίτερα για τα νεογνά η θερμογένεση του φαιού λιπώδους ιστού, ο οποίος απαντάται σε μεγάλες ποσότητες στην υποδόρια περιοχή της ράχης του νεογνού, είναι ζωτικής σημασίας καθώς τις πρώτες μέρες ζωής του αντιμετωπίζει μία ξαφνική αλλαγή στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος, από τους 37°C του ενδομητρίου σε μία χαμηλότερη περιβαλλοντική θερμοκρασία. (1) Η σημασία αυτού του είδους θερμογένεσης στους ενήλικες φανερώνεται κατά την έκθεσή τους σε ψυχρό περιβάλλον και αναδεικνύεται από έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 56 υγιείς εθελοντές, ηλικίας 23-65 ετών. Σύμφωνα με αυτή, η έκθεση των ενηλίκων σε χαμηλότερες περιβαλλοντικές θερμοκρασίες μπορεί να επάγει την ενεργοποίηση του φαιού λιπώδους ιστού. Συγκεκριμένα, η έκθεσή τους στους 28°C δεν είχε κάποια επίδραση αλλά ύστερα από έκθεση τους στους 19°C, μία αυξημένη πρόσληψη FDG παρατηρήθηκε στις υπερκλείδιες και παρασπονδυλικές περιοχές, υποδεικνύοντας την αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης από το φαιό λιπώδη ιστό για την κάλυψη των αυξημένων θερμογενετικών αναγκών του. (Εικόνα 11) (47)



Εικόνα 11: FDG - PET απεικόνιση σε: Α) κρύο (19°C) και Β) θερμό (27°C) περιβάλλον ενός άνδρα εθελοντή, ηλικίας 25 χρονών. Διακρίνεται η ανίχνευση του BAT στην υπερκλείδια και παρασπονδυλική περιοχή κατά την έκθεση του ατόμου στην χαμηλότερη θερμοκρασία. (47)

Η ρύθμιση του θερμογενετικού αυτού μηχανισμού πραγματοποιείται μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των μηχανισμών δράσης της νοραδρεναλίνης. Στην ρύθμιση αυτή όμως εμπλέκεται και η θερμοκρασία που βρίσκεται εκτεθειμένος ο οργανισμός διότι ακόμη και αν ο φαιός λιπώδης ιστός είναι παρόν και καλά διαφοροποιημένος, ακόμη και με υψηλά επίπεδα UCP1, θα παραμείνει ανενεργός όταν το άτομο βρίσκεται σε θερμό περιβάλλον, ενώ ενεργοποιείται ύστερα από την έκθεσή του σε πιο ψυχρό περιβάλλον. Εκτός από την προσωρινή και η χρόνια θερμοκρασία περιβαλλοντικής έκθεσης του ατόμου επιδρά στην θερμογενετική ικανότητα του οργανισμού η οποία δεν ευθύνεται στο ρίγος. Σύμφωνα με έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε 6 υγιείς εθελοντές η πρόσληψη ^{18}F -fluoro-2-deoxyglucose (FDG) από ενεργό φαιό λιπώδη ιστό κατά τους θερινούς μήνες ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την πρόσληψη που παρατηρήθηκε κατά τους χειμερινούς μήνες. Επομένως όταν το άτομο βρίσκεται εκτεθειμένο σε υψηλότερες περιβαλλοντικές θερμοκρασίες η παρουσία φαιών

λιποκυττάρων είναι χαμηλότερη σε σύγκριση με ψυχρότερες συνθήκες. (Εικόνα 12) (47)



Εικόνα 12: Επίδραση της εποχής στην πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT. Α) Γυναίκα εθελόντρια, 30 ετών, στην οποία πραγματοποιήθηκαν 2 FDG – PET/CT μετρήσεις σε κρύο περιβάλλον, μια το χειμώνα και μια το καλοκαίρι. Β) Οχτώ εθελοντές υποβλήθηκαν σε δύο FDG–PET/CT μετρήσεις σε κρύο περιβάλλον, το καλοκαίρι και τον χειμώνα. Στο διάγραμμα αναπαριστάται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (πυκνές μαύρες μπάρες) και η πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT των εθελοντών ανά εποχή. (47)

Η εκμετάλλευση της ενέργειας στα φαιά λιποκύτταρα περιλαμβάνει σε μικρότερο βαθμό την φωσφορυλίωση του ADP σε ATP και σε μεγαλύτερο βαθμό την παραγωγή θερμότητας. Σημαντικός μεσολαβητής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελεί η παρουσία του β 3-αδρενεργικού υποδοχέα στα φαιά λιποκύτταρα ο οποίος επάγει τη θερμογένεση και την οξείδωση του λίπους. Αυτή η β -αδρενεργική διαμεσολαβούμενη ενεργοποίηση της λιπόλυσης και η ακόλουθη αποδόμηση των λιπαρών οξέων πραγματοποιείται υπό την επίδραση της UCP1. (47)

1.13. Παράγοντες που επιδρούν στην θερμογένεση του λιπώδους ιστού

1.13.1. Μιτοχόνδρια

Καθώς ο φαιός λιπώδης ιστός συμβάλει με ποικίλους μηχανισμούς στην ομοιόσταση του οργανισμού, τα μιτοχόνδρια τα οποία βρίσκονται σε αφθονία στα κύτταρά του, διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο για τις λειτουργίες του που ήδη έχουν αναφερθεί. Ο μεγάλος αριθμός τους στα φαιά λιποκύτταρα συμβάλουν στην αποτελεσματική παραγωγή θερμότητας και την επίτευξη της θερμικής ισορροπίας του οργανισμού. (36) Η πρωτεΐνη αποσύζευξης UCP1 που απαντάται άφθονη στα μιτοχόνδριά του, όπως περιγράφεται ακολούθως, συμβάλει στην στροφή του ρόλου τους, που από εργοστάσια παραγωγής ενέργειας μετατρέπονται σε εστίες παραγωγής θερμότητας.

Τα μιτοχόνδρια είναι ενδοκυτταρικά οργανίδια, μήκους 0.5 μm έως 2 μm , που αποτελούν τους ενεργειακούς σταθμούς του κυττάρου. (11) Η δομή ενός μιτοχονδρίου χαρακτηρίζεται από δύο μεμβράνες, μία εξωτερική και μία εσωτερική, με την δεύτερη να παρουσιάζει πολλές πτυχώσεις προς το εσωτερικό, τις λεγόμενες μιτοχονδριακές ακρολοφίες πάνω στις οποίες βρίσκονται προσκολλημένα τα οξειδωτικά ένζυμα του κυττάρου. (8) Ο αριθμός τους ποικίλει ανάλογα το είδος του κυττάρου, από μερικές δεκάδες έως και πολλές χιλιάδες. Διαθέτουν αυτόνομους μηχανισμούς πολλαπλασιασμού και για αυτό το λόγο έχουν την ικανότητα να αυτοδιπλασιάζονται όταν το κύτταρο έχει μεγάλες ενεργειακές απαιτήσεις, ανεξάρτητα από τον υπόλοιπο οργανισμό. (8) Η μάζα των μιτοχονδρίων μπορεί να αυξηθεί, άρα και η παραγόμενη ποσότητα UCP1 ύστερα από τακτική σωματική άσκηση. (9)

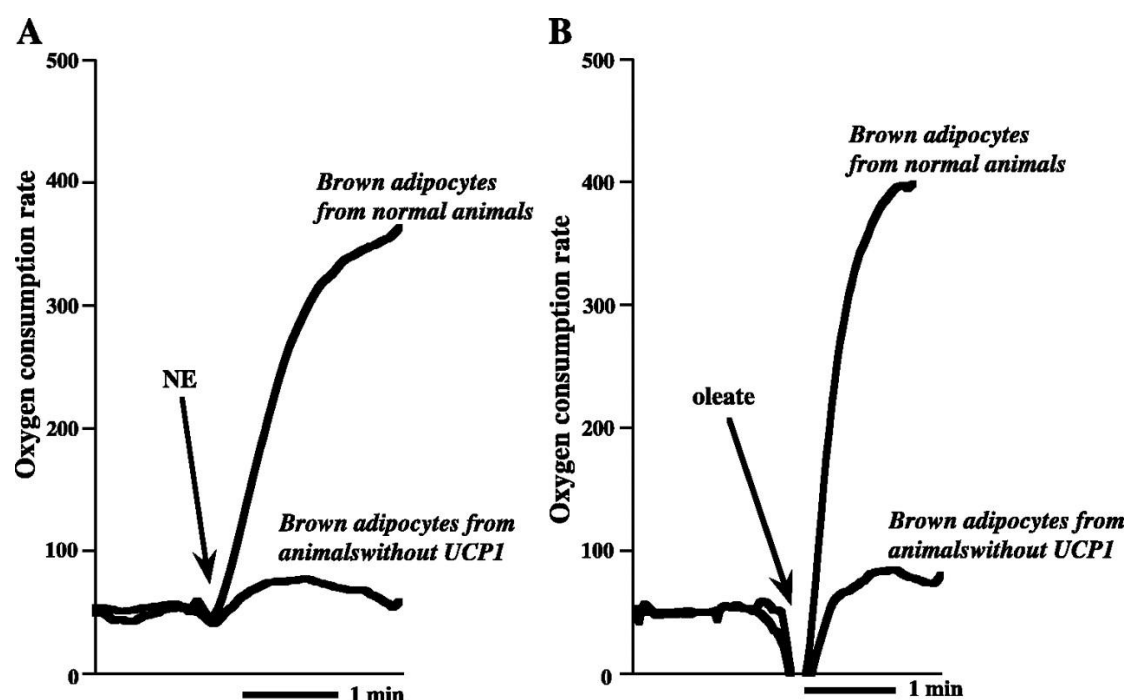
Και στα μιτοχόνδρια των φαιών λιποκυττάρων η κύρια μορφή ενέργειας που προτιμάται είναι η γλυκόζη, όμως σε συνθήκες έλλειψης της, η διάσπαση των λιπών από τον λιπώδη ιστό και η εισαγωγή των υδρολυμένων λιπαρών οξέων στο

μιτοχόνδριο αποτελεί την κυριότερη εναλλακτική για την ενεργειακή τροφοδότηση των κυττάρων. (1) Τα λιπαρά οξέα τα οποία έχουν μετατραπεί σε συνένζυμο A, μετατρέπονται σε άκυλο-συνένζυμο A (άκυλο-CoA) καθώς εισέρχονται στο μιτοχόνδριο και για να βρεθούν στο σημείο της β-οξειδωσης. (7) Η ευαισθησία των μιτοχονδρίων στα λιπαρά οξέα μπορεί να αυξηθεί έως και 10 φορές υπό την επίδραση της UCP1, (Εικόνα 13) συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην αύξηση της ικανότητας θερμογένεσης που παρατηρείται στα μιτοχόνδρια των φαιών λιποκυττάρων. (20) Μέσω αυτής της μεταβολικής διαδικασίας διασπώνται στη μιτοχονδριακή θεμέλια ουσία, που στη συνέχεια είτε απελευθερώνεται με τη μορφή ενέργειας είτε ως θερμότητα. (1)

1.13.2. Πρωτεΐνη Αποσύζευξης (UCP1)

Η UCP1 (uncoupling protein-1) ήταν παλαιότερα γνωστή και με την απλή ονομασία UCP ή ως την πρωτεΐνη αποσύζευξης ή θερμογενίνη ή αλλιώς ως το πολυπεπτίδιο 32 kDa. Στην ίδια φυλογενετική οικογένεια UCP, ως πρωτεΐνες αποσύζευξης δηλαδή, ανήκουν η UCP2 και η UCP3 οι οποίες απαντώνται επίσης στο φαιό λιπώδη ιστό χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν παρόμοιο ρόλο με την UCP1. (20) (45) Η UCP1 αποτελεί χαρακτηριστικό αναγνωρίσεως της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων που εντοπίζονται κυρίως στο φαιό λιπώδη ιστό. (3) (42) Κύρια επίδρασή της στα μιτοχόνδρια είναι η δημιουργία ενός καναλιού πρωτονίων που αποσυνδέει την οξειδωτική φωσφορυλίωση, οδηγώντας στην μη αποδοτική αποθήκευση της ενέργειας ως ATP και απελευθέρωση της ως θερμότητα, συμβάλλοντας κατά αυτό τον τρόπο στην θερμογένεση του οργανισμού που δεν οφείλεται στο ρίγος. (4) (45) Σύμφωνα με την επικρατέστερη άποψη, η ενεργοποίηση της δράσης της πραγματοποιείται σε συγκεκριμένες συνθήκες, όπου και η άφθονη κατανάλωση λιπαρών οξέων ή των παραγώγων τους σηματοδοτεί την έναρξη του θερμογενετικού μηχανισμού. Ύστερα από την ανακάλυψη του ρόλου της UCP1 στην διαδικασία της θερμογένεσης, δείχτηκε από πειράματα σε ποντίκια πως η απουσία της οδηγεί στην αναστολή αυτού του θερμογενετικού μονοπατιού,

φανερώνοντας ταυτόχρονα πως αποτελεί και την μοναδική οδό διέγερσής του.
(Εικόνα 13) (20)

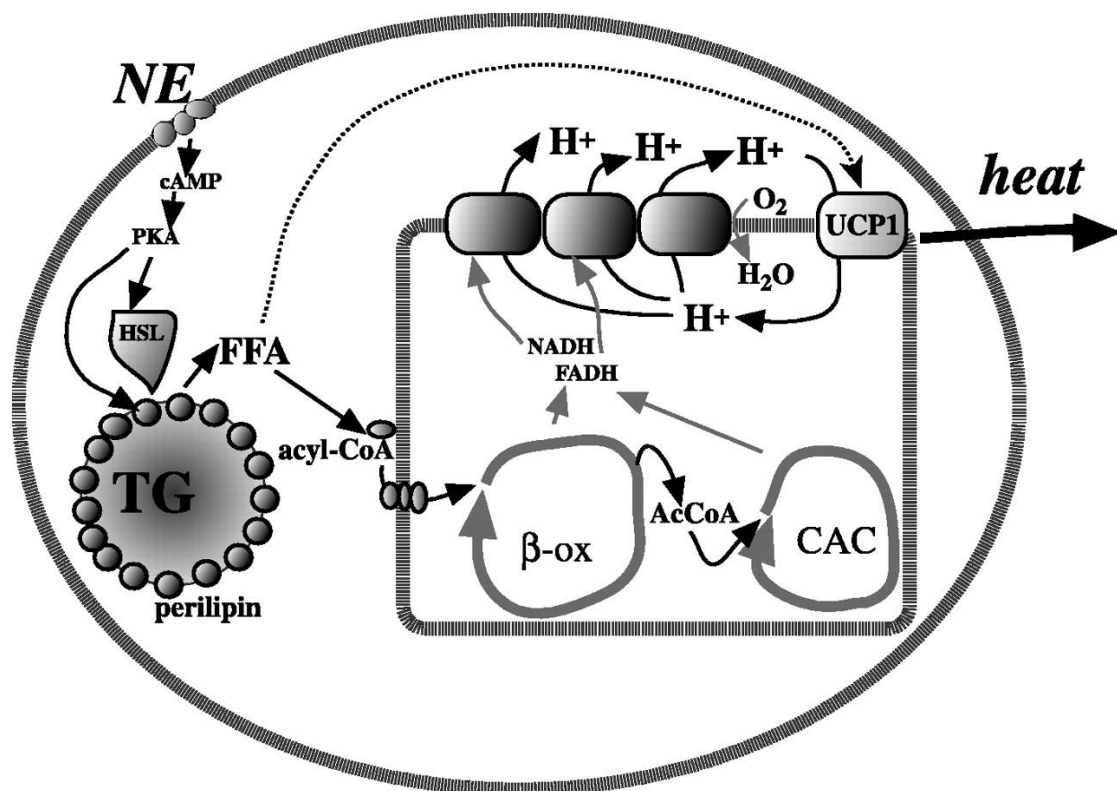


Εικόνα 13: Η εξάρτηση της θερμογένεσης από την παρουσία της UCP1. Η μοναδική ικανότητα των φαίων λιποκυττάρων να ανταποκρίνονται στο ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου (θερμογένεση), είναι έως και 10 φορές μεγαλύτερη από τη θερμογένεση που είναι επαγόμενη από Α) την νοραδρεναλίνη χωρίς την παρουσία της UCP1 ή Β) τα λιπαρά οξέα χωρίς την παρουσία της UCP1. Η κατανάλωση οξυγόνου είναι σε $\text{fmol O}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{κύτταρο}^{-1}$. (20)

1.13.3. Λιπόλυση και Οξείδωση των λιπαρών οξέων

Η λιπόλυση και η οξείδωση των λιπαρών οξέων μπορεί να εμφανίσουν θερμογενετικά χαρακτηριστικά τα οποία επάγονται από την δράση της UCP1. Ακόμη και μία φυσιολογική ενεργοποίηση της λιπόλυσης μπορεί να σηματοδοτήσει την έναρξη της θερμογένεσης. Μια αρχική διέγερση της νοραδρεναλίνης ή αλλιώς νορεπινεφρίνης (NE), επάγει τη λιπόλυση, την διάσπαση δηλαδή των τριγλυκεριδίων σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα, στα φαία λιποκύτταρα μέσω της

πρόσδεσής της στο β_3 αδρενεργικό υποδοχέα. Αμφότερες διαδικασίες παρατηρούνται προς σχηματισμό cAMP και η συγκεκριμένη διαδικασία λιπόλυσης προχωρά προς σχηματισμό πρωτεϊνικής κινάσης-A (PKA). Στη συνέχεια η έναρξη της λιπόλυσης μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε από την ενεργοποίηση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HSL), είτε μέσω φωσφορύλωσης και απενεργοποίησης της περιλιπίνης (perilipin). Η περιλιπίνη αποτελεί την πρωτεΐνη που καλύπτει κατά κύριο λόγο την επιφάνεια των τριγλυκεριδίων μέσα στο κύτταρο. Ύστερα από την είσοδο των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο με τον κύκλο καρνιτίνης, ακολουθεί η β -οξείδωση τους και ο κύκλος του κιτρικού οξέος με αποτέλεσμα την δημιουργία ενός καναλιού πρωτονίων που τελικά ενεργοποιούν την δράση της UCP1. Η δράση της εντοπίζεται αφού ένα μέρος της διαθέσιμης ενέργειας καταναλώνεται για την παραγωγή θερμότητας. (Εικόνα 14) (3) (20)



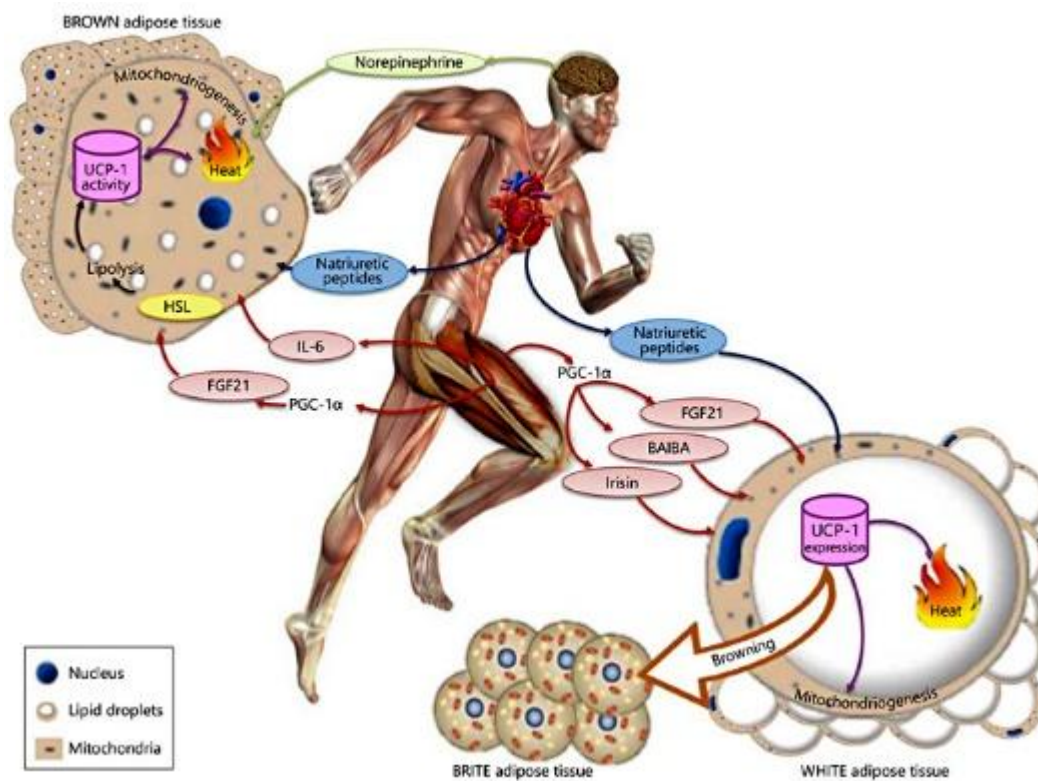
Εικόνα 14: Διέγερση της θερμογένεσης μέσω της νορεπινεφρίνης (NE) και της λιπόλυσης. Η NE προσδένεται στο β_3 αδρενεργικό υποδοχέα οδηγώντας στο σχηματισμό του cAMP και τελικά στην παραγωγή του PKA. Η διέγερση της λιπόλυσης των τριγλυκεριδίων (TG) πραγματοποιείται μέσω της HSL ή μέσω της

απενεργοποίησης της περιλιπίνης, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων τα οποία μετατρέπονται σε άκυλο-CoA μέσω της συνθετάσης του άκυλο-CoA. Με τον κύκλο καρνιτίνης, μεταφέρεται το άκυλο-CoA στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων και μέσω της β-οξειδωσης (β-ox) των λιπαρών οξέων και του κύκλου του κιτρικού οξέος (CAC), μετατρέπονται στα αναγωγικά ισοδύναμα NADH (νικοτινάμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο) και FADH (φλάβινο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο). Αυτά τα αναγωγικά ισοδύναμα οξειδώνονται με ταυτόχρονη κατανάλωση οξυγόνου (O_2) διαμέσου της αναπνευστικής αλυσίδας (γκρι κουτάκια), με αποτέλεσμα την άντληση πρωτονίων από τα μιτοχόνδρια και το σχηματισμό της κινητήριας δύναμης των πρωτονίων που οδηγεί τελικά αυτά τα πρωτόνια πίσω στη μιτοχονδριακή μήτρα διαμέσου της UCP1. Αυτή η επαγόμενη κατανάλωση των πρωτονίων από την UCP1 είναι που απελευθερώνεται ως θερμότητα. (20)

1.14. Σωματική άσκηση και η επίδρασή της στην θερμογένεση

Κατά την διάρκεια της σωματικής άσκησης το συμπαθητικό νευρικό σύστημα διεγείρεται και απελευθερώνει στην κυκλοφορία κατεχολαμίνες, αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη, οι οποίες είναι ανάλογες της έντασης αλλά και της διάρκειας της άσκησης. Ταυτόχρονα, πραγματοποιείται και οξεία διέγερση των αδρενεργικών υποδοχέων οι οποίοι συνδέονται με διεγερτικές G-πρωτεΐνες και στην συνέχεια ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση. (Εικόνα 15) Αυτό προκαλεί με την σειρά του ενεργοποίηση του cAMP, της πρωτεϊνικής κινάσης και του p38MAPK το οποίο ενεργοποιεί τα ένζυμα που διεγείρουν την λιπόλυση όπως είναι η ορμονοευαίσθητη λιπάση. Αυτή η αύξηση στα κυκλοφορούντα επίπεδα λιπαρών οξέων αλλά και η νοραδρεναλίνη ενεργοποιούν την UCP-1. Ωστόσο, η χρόνια ενεργοποίηση αυτού του μηχανισμού μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μεταγραφή του γονιδίου UCP-1, στη μιτοχονδριακή βιογένεση, στην υπερπλασία των φαιών λιποκυττάρων και στην φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού. Παρόλα αυτά και άλλοι ενεργοποιητές που δρουν μέσω αυτού του μηχανισμού

έχουν ταυτοποιηθεί όπως είναι η ιρισίνη, τα καρδιακά νατριοδιουρητικά πεπτίδια, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF21) και το β-αμινοϊσοβουτυρικό οξύ (BAIBA). (38)



Εικόνα 15: Ο πιθανός μηχανισμός ενεργοποίησης του φαιού λιπώδους ιστού μέσω της άσκησης. (38)

1.14.1. Νατριοδιουρητικά πεπτίδια και β-αμινοϊσοβουτυρικό οξύ (BAIBA)

Τα νατριοδιουρητικά πεπτίδια παράγονται από την καρδιά με σκοπό την προαγωγή της διούρησης, της νατριούρησης και την αγγειοδιαστολή ώστε να αντιμετωπίσει την αυξημένη καταπόνηση του καρδιακού τοιχώματος που παρατηρείται κατά την άσκηση. Οι υποδοχείς όμως αυτών των πεπτιδίων εκτός από τους νεφρούς και το αγγειακό σύστημα εντοπίζονται και στο λιπώδη ιστό. Επειδή τα

νατριοδιουρητικά πεπτίδια αυξάνουν τα επίπεδα του cGMP-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης ενεργοποιεί τελικά το p38MAPK. Στα ανθρώπινα λιποκύτταρα προάγουν την λιπόλυση και την έκφραση της UCP-1. (48)

Η αύξηση των επιπέδων του BAIBA στα μυϊκά κύτταρα, που ρυθμίζονται από το PGC-1α, φαίνεται να προάγει την διέγερση της έκφρασης των γονιδίων που διέπουν τα φαιά λιποκύτταρα, αλλά και την διαφοροποίηση των ανθρώπινων πολυδύναμων βλαστοκυττάρων σε μπεζ λιποκύτταρα. Φαίνεται πως ο προτεινόμενος ρόλος του PGC1-α είναι η σύνδεση του με την παραγωγή BAIBA από το μόριο της βαλίνης. Ο σκελετικός μυς ο οποίος είναι πλούσιος από αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου προάγει τον καταβολισμό τους. (49) Ωστόσο ο μηχανισμός αυτός δεν αποτελεί το μοναδικό μονοπάτι πιθανής δράσης του BAIBA επί του λιπώδους ιστού καθώς και το ενδεχόμενο να προέρχονται από την αποικοδόμηση μορίων θυμίνης δεν μπορεί να αποκλειστεί. (38)

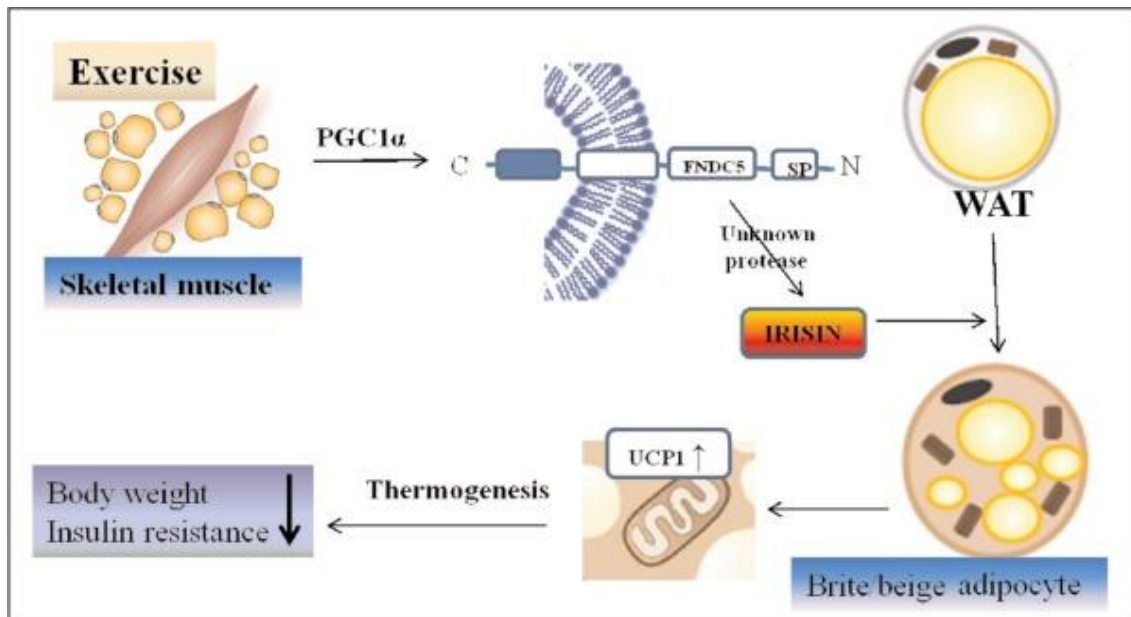
1.14.2. Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (FGF21) και Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-21 (FGF21), δρα ως ηπατοκίνη, λιποκυτταροκίνη και μυοκίνη ασκώντας ποικίλες μεταβολικές λειτουργίες στο μεταβολισμό. Εκφράζεται από το ήπαρ, τον θύμο αδέννα, από το λευκό λιπώδη ιστό και από το σκελετικό μυ. Η διέγερση της παραγωγής της από το λιπώδη ιστό οφείλεται συνήθως στην έκθεση του οργανισμού σε καταστάσεις ψύχους, ή κατά την άσκηση με αποτέλεσμα την αυξητική της επίδραση επί της θερμογενετικής ικανότητας του φαιού λιπώδους ιστού. Συμβάλει κατά αυτό τον τρόπο και στην αμαύρωση του λευκού λιπώδους ιστού μέσω της επίδρασής της στο PGC-1α. Τα επίπεδα του FGF21 φαίνεται να αυξάνονται σε παχύσαρκα άτομα και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ως αντισταθμιστική απόκριση ή ως αντίσταση στον FGF21. (3) (38)

Η IL-6 είναι μια κυτταροκίνη που παράγεται κυρίως από το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και από το λιπώδη και μυϊκό ιστό. Μπορεί να δράσει τόσο επί της κυτταρικής ανάπτυξης όσο και επί του σταδίου της διαφοροποίησης. (50) Η ένταση και διάρκεια της άσκησης, η μορφή της μυϊκής συστολής αλλά και ο τραυματισμός του μυός μπορεί να οδηγήσουν σε οξεία αύξηση των επιπέδων της. Σε ποντίκια έχει αποδειχθεί πως αυτή η αύξηση των επιπέδων της μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση της έκφρασης της UCP-1, με ταυτόχρονη απώλεια βάρους. Ωστόσο αναμένονται ανθρώπινες μελέτες στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο ώστε να μπορέσει να διεξαχθεί πλήρης συσχέτιση. (38)

1.14.3. Ιρισίνη

Η ιρισίνη έχει αναγνωριστεί ως ένα πεπτιδικό μόριο μεγέθους 22 kDa που απελευθερώνεται μετά την άσκηση. Εκκρίνεται από την 35 kDa πρωτεΐνη FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) ύστερα από τη διάσπαση του μεταγραφικού συνενεργοποιητή του πολλαπλασιασμού του γ-υποδοχέα του περοξυσώματος (PGC1-α). Το FNDC5 αποτελεί μία από τις πρωτεΐνες στις οποίες δρα ο PPARγ. (51) (52) Η ιρισίνη επομένως που απελευθερώνεται από τους σκελετικούς μύες, μπορεί να δράσει επί των λευκών λιποκυττάρων και να διεγείρει την έκφραση της UCP-1 προκαλώντας την φαιοποίηση των λευκών λιποκυττάρων. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των ενεργειακών δαπανών, σε μέτρια απώλεια βάρους και σε βελτιωμένη ανοχή στη γλυκόζη. (Εικόνα 16) (38) Τα επίπεδά της μπορεί να αυξηθούν κατά τη σωματική άσκηση και σύμφωνα με την Lee, et al να αυξηθούν έως και 3 φορές ύστερα από 60 min μέτριας έντασης ποδηλασίας. (53) Όμως εκτός από την άσκηση και η παρουσία παχυσαρκίας, η μυϊκή μάζα και η γλυκόζη νηστείας φαίνεται να επιδρούν στη συγκέντρωσή της. (38) Τέλος, η ιρισίνη εκτός από μυοκίνη μπορεί να θεωρηθεί και ως λιποκυτταροκίνη αφού προσδιορίστηκε και στα κύτταρα του ανθρώπινου λιπώδους ιστού. (54) Ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός και οι επιδράσεις της στον ανθρώπινο οργανισμό παραμένουν ακόμη υπό διερεύνηση. (52)



Εικόνα 16: Σχηματική αναπαράσταση του προτεινόμενου μηχανισμού παραγωγής και δράσης της ιρισίνης. Η άσκηση προκαλεί την απελευθέρωση του PGC1α από τους σκελετικούς μύες με αποτέλεσμα τη διέγερση της έκφρασης του FND5. Στην συνέχεια η διάσπαση του FND5 από την δράση μίας πρωτεάσης που δεν είναι ακόμη γνωστή, απελευθερώνεται ως ιρισίνη. Η επίδραση της ιρισίνης επί των λευκών λιποκυττάρων, τους προσδίδει χαρακτηριστικά φαιών, δηλαδή απαντώνται ως μπεζ λιποκύτταρα. Αυτό πραγματοποιείται διότι στις δράσεις της ιρισίνης συμπεριλαμβάνεται και η αύξηση της έκφρασης της UCP-1 από την εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Τελικά, παρατηρείται αύξηση της θερμογένεσης από τον φαιό λιπώδη ιστό με πιθανά οφέλη την μείωση του σωματικού βάρους και την μείωση της παρατηρούμενης ινσουλινοαντίστασης. (51)

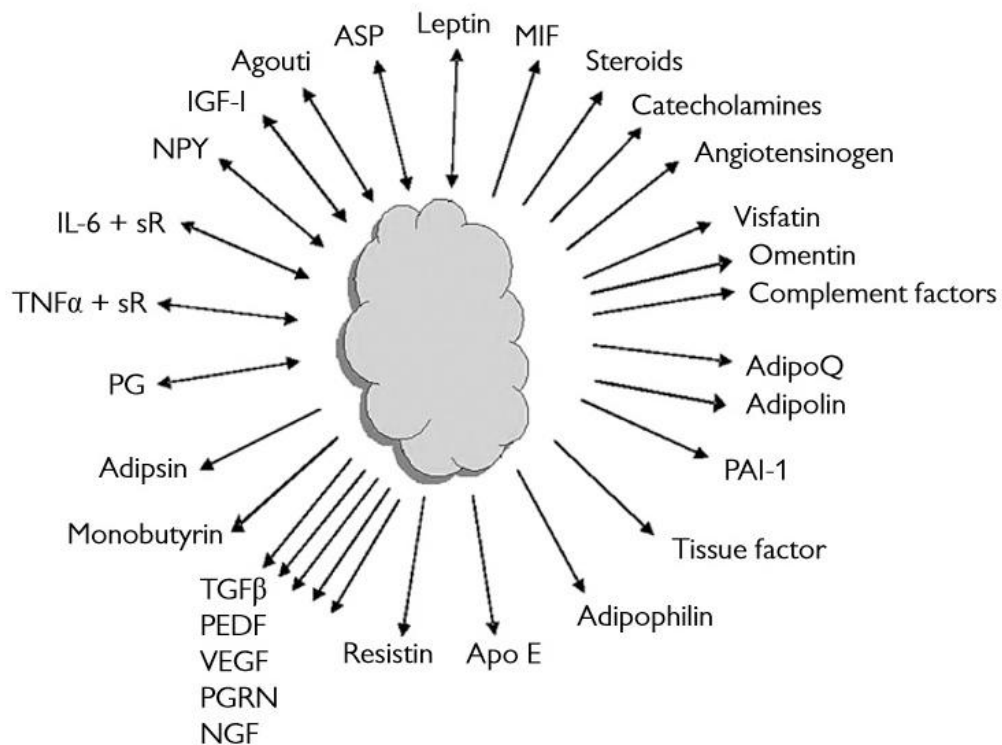
Κεφάλαιο 2. Οδοί μεταγωγής σήματος

2.1. Ενδοκρινής λειτουργία του λιπώδους ιστού

2.1.1. Μόρια που παράγονται από το λιπώδη ιστό

Τα λιπαρά οξέα είναι ποσοτικά το σημαντικότερο εκκριτικό προϊόν που απελευθερώνεται από τα λιποκύτταρα. Ωστόσο και άλλες ομάδες λιπιδίων όπως η

χοληστερόλη, η ρετινόλη και οι στεροειδείς ορμόνες διοχετεύονται στην κυκλοφορία από τα λιποκύτταρα. (55) Με την ανακάλυψη της παραγωγής λεπτίνης από το λιπώδη ιστό και με την ταυτοποίηση των δράσεών της, ως ρυθμιστής της όρεξης και των αποθεμάτων λίπους στον οργανισμό, ο ρόλος του λιπώδους ιστού αναθεωρήθηκε. (56) Όντας πλέον ενδοκρινές όργανο, ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης, το μεταβολισμό των λιπιδίων, την ενεργειακή ομοιόσταση, την αντιφλεγμονώδη και την προαντιφλεγμονώδη απάντηση και επιτρέπει στον οργανισμό να προσαρμοστεί σε ένα πλήθος μεταβολικών παραγόντων όπως η πείνα, το στρες και η μόλυνση. Τα μόρια που παράγει ο λιπώδης ιστός και οι κυριότερες δράσεις τους αναφέρονται στην *Εικόνα 17*. (10)



Εικόνα 17: Τα μόρια τα οποία παράγει ο λιπώδης ιστός στον άνθρωπο. Η Αδιπονεκτίνη (AdipoQ), ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης, την ομοιόσταση των λιπιδίων και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η Αδιπολίνη (Adipolin), αποτελεί μία ινσουλινοευαίσθητη ορμόνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό. Η Βισφατίνη (Visfatin), εμπλέκεται στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και σχετίζεται με τον παθογενετικό μηχανισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η Ομεντίνη

(Omentin), διαθέτει ινσουλινοευαίσθητες και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Ο Μετατρεπτικός Αυξητικός Παράγοντας-β (TGF-β), ρυθμίζει μία ποικιλία βιολογικών αποκρίσεων όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η απόπτωση των κυττάρων. Ο Αγγειακός Ενδοθηλιακός Αυξητικός Παράγοντας (VEGF), αποτελεί ρυθμιστή της αγγειογένεσης. Η Προγρανουλίνη (Progranulin), σχετίζεται με την συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία. Ο Παράγοντας Ανάπτυξης Νεύρων (NGF), εκκρίνεται από λευκά λιποκύτταρα και εμπλέκεται στην φλεγμονώδη απάντηση. Η Αδιποφιλίνη (Adipophilin), μπορεί να αποτελεί ειδικό δείκτη για τη συσσώρευση των λιπιδίων στα κύτταρα. Η Απολιποπρωτεΐνη E (Apo E), αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Ο Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας-I (IGF-I), διεγείρει το πολλαπλασιασμό των κυττάρων και μεσολαβεί σε πολλές από τις επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης. Η Πρωτεΐνη Διέγερσης της Ακυλίωσης (ASP), επηρεάζει το ρυθμό σύνθεσης των τριακυλογλυκερολών στο λιπώδη ιστό. Η Σχετιζόμενη με το Αγκούτι Πρωτεΐνη (Agouti-related protein), ρυθμίζει τη λειτουργία του λιπώδους ιστού. Το Νευροπεπτίδιο Υ (NPY), έχει ορεξιογόνο δράση, παράγεται επίσης από τα λιποκύτταρα και μεσολαβεί στη μείωση των επιπέδων λεπτίνης. Οι Προσταγλαδίνες (PG), εμπλέκονται σε ρυθμιστικές λειτουργίες όπως η φλεγμονή και η πήξη του αίματος. Οι Κατεχολαμίνες (Catecholamines), συντίθενται από το λιπώδη ιστό. Το Αγγειοτενσινογόνο (Angiotensinogen), αποτελεί πρόδρομο μόριο της αγγειοτενσίνης II η οποία ρυθμίζει την πίεση του αίματος και την ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών. Η Λεπτίνη (Leptin), στέλνει σήματα στον εγκέφαλο για την κατάσταση των σωματικών αποθεμάτων λίπους και επιδρά στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης. Ο Παράγοντας Αναστολής Μετανάστευσης των Μακροφάγων (MIF), εμπλέκεται σε προφλεγμονώδεις διεργασίες και στην ανοσορύθμιση. Η Αδιψίνη (Adipsin), συνδέεται ενδεχομένως με την ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και στο μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Η Μονοβουτυρίνη, 1-βουτυρο-γλυκερόλη (Monobutylin, 1-butyryl-glycerol), αποτελεί αγγειοδραστικό παράγοντα που εκκρίνεται από διαφοροποιημένα λιποκύτταρα. Η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), εμπλέκεται στην άμυνα του οργανισμού και στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιποειδών. Ο Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου (TNF-α), αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ινσουλίνης και συμβάλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη κατά

την παχυσαρκία. Ο Αναστολέας του Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου (PAI-1), αποτελεί αναστολέα του ινωδολυτικού συστήματος. Ο Ιστικός Παράγοντας (Tissue factor), αποτελεί κυτταρικό εκκινητή του καταρράκτη πήξεως. Η Ρεζιστίνη (Resistin), σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη κατά την παχυσαρκία. (10)

2.1.2. Ο φαιός λιπώδης ιστός ως ενδοκρινές όργανο

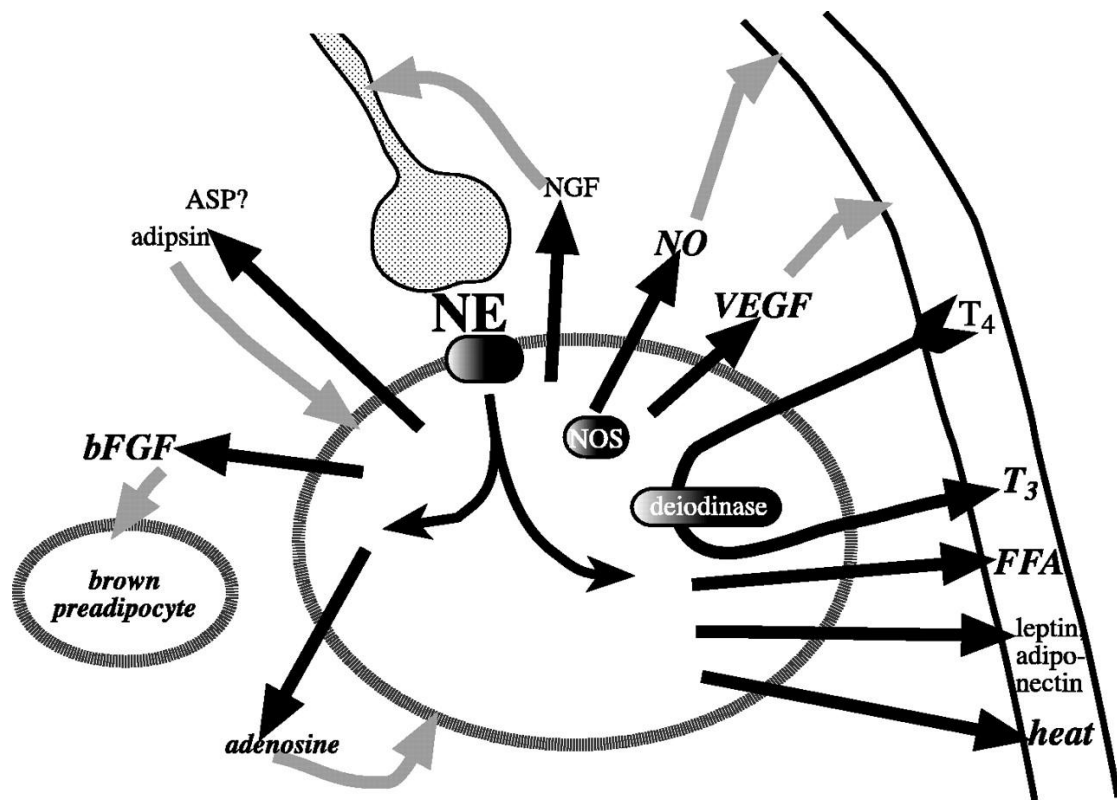
Ο λιπώδης ιστός γενικότερα έχει αναγνωρισθεί ως ένα ενδοκρινές όργανο, όμως ο φαιός λιπώδης ιστός λόγω του μικρού του μεγέθους μπορεί να θεωρηθεί πως έχει κάποιο ενδοκρινές ρόλο μόνο για τις ουσίες που παράγονται σε αξιόλογες ποσότητες. Το πλήθος ουσιών που παράγει μπορεί να εμφανίζουν αυτοκρινή, παρακρινή ή ενδοκρινή δράση. (20) Τα είδη των δράσεων εξηγούνται στην επόμενη ενότητα ενώ ακολούθως περιγράφονται συνοπτικά τα μόρια που παράγονται από το φαιό λιπώδη ιστό ανάλογα με την δράση τους. (Εικόνα 18)

Τα μόρια που παράγονται από το φαιό λιπώδη ιστό και εμφανίζουν αυτοκρινή λειτουργία είναι η αδιψίνη (adipsin), ο βασικός παράγοντας ινοβλαστών (bFGF ή FGF-2) και η αδενοσίνη (adenosine). Η αδιψίνη είναι επίσης γνωστή και ως πρωτεΐνη διέγερσης της ακυλίωσης (ASP). Τα επίπεδα έκφρασης του bFGF από το φαιό λιπώδη ιστό μπορεί να αυξηθούν ύστερα από οξεία και χρόνια έκθεση του ατόμου σε χαμηλές θερμοκρασίες. Τέλος, όπως πολλά είδη κυττάρων έτσι και τα φαιά λιποκύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν αδενοσίνη σε συνθήκες χαμηλού ενεργειακού φορτίου που παρατηρούνται στα κύτταρα (υψηλό AMP). (20)

Τα μόρια με παρακρινή δράση που απελευθερώνονται από τα φαιά λιποκύτταρα είναι ο αυξητικός παράγοντας νεύρων (nerve growth factor, NGF), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF, vascular endothelial growth factor) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Ο NGF ή αλλιώς νευροτροφίνη είναι απαραίτητη για τη διατήρηση και συντήρηση των συμπαθητικών νεύρων. Συγκεκριμένα, η έκφραση του VEGF-A διεγείρεται από την δράση της

νοραδρεναλίνης και κατά την έκθεση του οργανισμού σε χαμηλές θερμοκρασίες. Τέλος, το NO αποτελεί κυτταρικό σηματοδοτικό μόριο και ισομορφές του (NOS) έχουν ταυτοποιηθεί στα φαιά λιποκύτταρα με τόσο αυτοκρινή όσο και παρακρινή δράση. (20)

Στα μόρια με ενδοκρινή λειτουργία που απελευθερώνονται από το φαιό λιπώδη ιστό συγκαταλέγονται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η T_3 και τα λιπαρά οξέα. Η λεπτίνη παράγεται από το φαιό λιπώδη ιστό σε καταστάσεις αδράνειας και ατροφίας. Στην περίπτωση όμως που ανασταλεί αυτό το είδος αδράνειας και ενεργοποιηθεί ο φαιός λιπώδης ιστός, η έκφρασή της μειώνεται. Η έκφραση της αδιπονεκτίνης που λαμβάνει χώρα στο φαιό λιπώδη ιστό μπορεί να μειωθεί ύστερα από αδρενεργική διέγερση. Η T_3 όπως θα αναλυθεί παρακάτω αποτελεί τη δραστική μορφή της θυρεοειδικής ορμόνης που σχηματίζεται με αποϊδίωση της T_4 . Μία μορφή δειωδιάσης εντοπίζεται και στο φαιό λιπώδη ιστό, η δραστηριότητα της οποίας αυξάνεται στο κρύο. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις υπερβολικής διέγερσης των φαιών λιποκυττάρων λόγω της επίδρασης της νορεπινεφρίνης (NE), παρατηρείται απελευθέρωση λιπαρών οξέων λόγω του αυξημένου ρυθμού λιπόλυσης που δεν συμβαδίζει με τον ρυθμό χρησιμοποίησής τους από αυτά. (20)



Εικόνα 18: Αυτοκρινείς (αριστερά), Παρακρινείς (κορυφή) και Ενδοκρινείς (δεξιά) λειτουργίες των φαιών λιποκυττάρων. Η έκκριση των στοιχείων που διεγείρεται με την συμπαθητική διέγερση εμφανίζονται με πλάγιους χαρακτήρες. Τα γκρι βέλη δείχνουν τους στόχους δράσης. NE: νορεπινεφρίνη, NGF: αυξητικός παράγοντας νεύρων, VEGF: αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, FFA: ελεύθερα λιπαρά οξέα, bFGF: βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, ASP: πρωτεΐνη διέγερσης ακυλίωσης, NOS: ισομορφή του NO. (20)

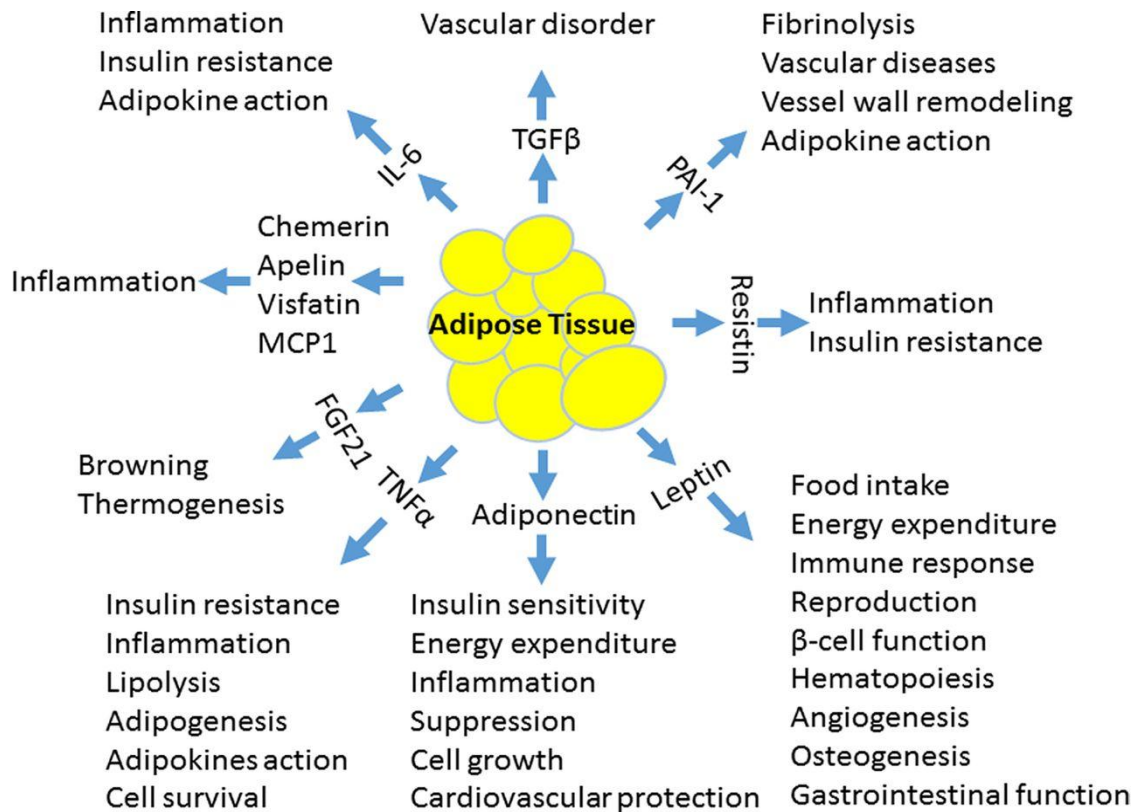
2.2. Λιποκυτταροκίνες

Η ανακάλυψη του ενεργού ρόλου των λιποκυττάρων στην ενεργειακή ομοιόσταση οδήγησε στην ταυτοποίηση ενός πλήθους ορμονών, οι οποίες εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό και ονομάζονται λιποκυτταροκίνες (adipokines). (1) Οι βιοδραστικοί αυτοί παράγοντες, κυκλοφορούν και μεταδίδουν πληροφορίες σε άλλα μεταβολικά ενεργά όργανα όπως οι μύες, το ήπαρ, το πάγκρεας και ο εγκέφαλος, ρυθμίζοντας έτσι το συστηματικό μεταβολισμό. (3) Πιο συγκεκριμένα,

μπορεί να δρουν στο περιφερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα επιδρώντας στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσουν άμεσα την αντίσταση στην ινσουλίνη στα μυϊκά και ηπατικά κύτταρα αλλά και στα λιποκύτταρα. Μπορεί να συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, στην ομοιόσταση της ενέργειας, στην διατροφική συμπεριφορά, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στη φλεγμονή, στην ανοσία, στη λιπογένεση, την αγγειακή λειτουργία και την πήξη. (10)

Οι κύριες λιποκυτταροκίνες είναι η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη, η ρεζιστίνη, η βισφατίνη, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). (1) Στην ίδια κατηγορία ανήκουν η αδιπολίνη, η ομεντίνη, ο PEDF (pigment epithelium-derived factor) και η προοργανουλίνη (PGRN). (10) Κάποιες από αυτές απελευθερώνονται αποκλειστικά από το λιπώδη ιστό, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της λεπτίνης, ενώ κάποιες άλλες, όπως ο TNF-α και η IL-6 απελευθερώνονται τόσο από το λιπώδη ιστό όσο και από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. (1)

Η κακή ρύθμιση της παραγωγής ή της έκκρισης των λιποκυτταροκινών μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων με αυτή διαταραχών. (3) (10) Ωστόσο, υπάρχουν και κάποιες λιποκυτταροκίνες οι οποίες φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις όπως η αδιπονεκτίνη η οποία αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. (Εικόνα 19) (3)



Εικόνα 19: Οι φυσιολογικές λειτουργίες κάποιων λιποκυτταροκινών. Αυτές οι κυτταροκίνες που προέρχονται από το λιπώδη ιστό ρυθμίζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τη φλεγμονώδη απάντηση, την καρδιαγγειακή λειτουργία, τη συμπεριφορά και την ανάπτυξη των κυττάρων. ASP: πρωτεΐνη διέγερσης της ακυλίωσης, FGF21: αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών, IL-6: ιντερλευκίνη-6, MCP1: μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1, PAI-1: αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1, TNF- α : παράγοντας νέκρωσης όγκου- α . (3)

2.2.1. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη προσδιορίστηκε για πρώτη φορά από τέσσερα διαφορετικά εργαστήρια και για το λόγο αυτό μπορεί να απαντηθεί με τέσσερις διαφορετικές ονομασίες. Αρχικά προσδιορίστηκε ως μία πρωτεΐνη που παράγεται από διαφοροποιημένα λιποκύτταρα ποντικού, μεγέθους 30 kDa, και ονομάστηκε ACRP30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa). Η ίδια πρωτεΐνη ταυτοποιήθηκε ανεξάρτητα από άλλο εργαστήριο, και η ονομασία που της έδωσαν

ήταν *adipoQ*. Ταυτόχρονα διαπιστώθηκε πως εκφράζεται στον ανθρώπινο λιπώδη ιστό και για αυτό το λόγο της δόθηκε το όνομα *APM1* (*adipose most abundant gene transcript 1*). (10) (35) Τέλος, αποδείχθηκε πως έχει υψηλή συγγένεια με τις ρητίνες-κυτταρίνες ζελατίνης και για αυτό και ονομάστηκε «πρωτεΐνη δέσμευσης ζελατίνης των 28 kDa» (*gelatin-binding protein of 28 kDa, GBP28*). (10)

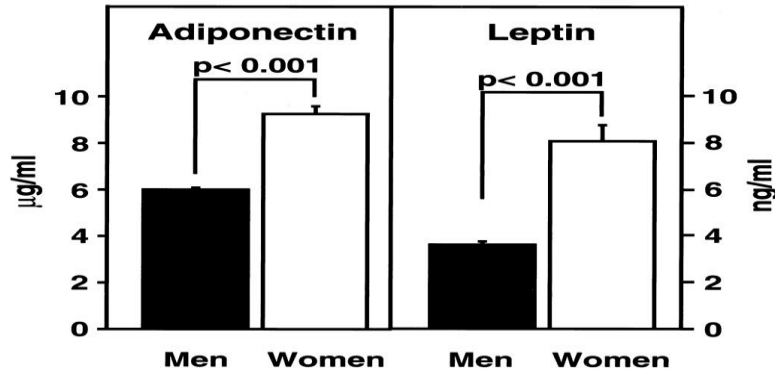
Το μέγεθος του μορίου της αδιπονεκτίνης είναι μόλις 244 αμινοξέα και παράγεται αποκλειστικά από ώριμα κυρίως λευκά λιποκύτταρα αποτελώντας την μοναδική λιποκυτταροκίνη με αντίστροφη επίδραση στο λιπώδη ιστό. (5) (57) Αποτελεί μία από τις πιο άφθονες κυκλοφορούντες ορμόνες του πλάσματος, με το εύρος τιμών της να κυμαίνεται από 5 $\mu\text{g/mL}$ έως 30 $\mu\text{g/mL}$. Τα επίπεδά της αυξάνονται στην περίπτωση που μειωθεί το βάρος του ατόμου. (10) (58) Το C/EBP α φαίνεται να αποτελεί το παράγοντα που την ενεργοποιεί πλήρως ενώ αύξηση στην έκφραση της αδιπονεκτίνης προκαλεί ο PPAR- γ . (57) Η μέγιστη τιμή της παρατηρείται κατά τις πρώτες πρωινές ώρες ενώ μειώνεται κατά την νύχτα. (36) (58) Μεγάλης σημαντικότητας κρίνεται η συμμετοχή της στην ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων. (5) Πιο ειδικά, μειώνει τα επίπεδα γλυκόζης, των λιπιδίων καθώς και των τριγλυκεριδίων λόγω της αναστολής στην ηπατική γλυκονεογένεση στην λιπογένεση. (5) (10) (58) Αυτά τα ευρήματα παρατηρούνται διότι η αδιπονεκτίνη, αυξάνει ισχυρά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει το σωματικό βάρος αυξάνοντας την κατανάλωση ενέργειας και έχει και αντιφλεγμονώδη δράση. (1) (3) Επίσης πρόσφατες έρευνες φανέρωσαν την δράση της στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης διαμέσου της IL-6. (59) Επιπροσθέτως αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μειώνοντας την ικανότητά τους να ενεργοποιούνται ως απόκριση σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις. (60) Τέλος, αυξάνει την έκφραση της UCP1 στο φαιό λιπώδη ιστό αφού διεγείρει τη συμπαθητική δραστηριότητα αυξάνοντας κατά αυτό τον τρόπο την παρατηρούμενη θερμογένεση. (58)

Η εμφάνιση της δράσης της προϋποθέτει την πρόσδεσή της στους διαμεμβρανικούς υποδοχείς *AdipoR1* και *AdipoR2* ενεργοποιώντας έτσι έναν

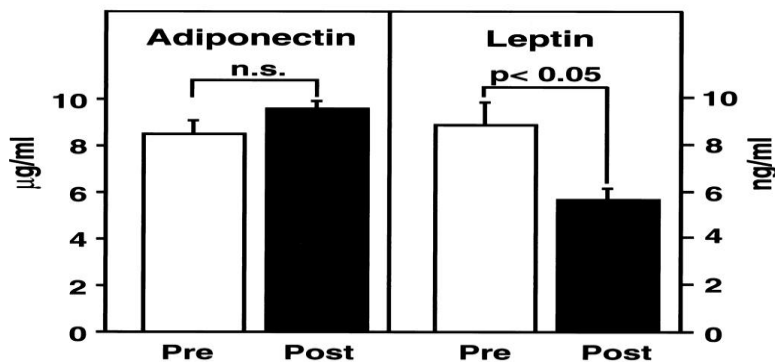
καταρράκτη σηματοδότησης. Ο πρώτος υποδοχέας απαντάται κυρίως στους σκελετικούς μύες, στον υποθάλαμο και το ήπαρ, ενώ ο δεύτερος στα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού και του αγγειακού συστήματος. (5) Η ενεργοποίηση του πρώτου υποδοχέα αυξάνει την AMPK (επαγόμενη από το AMP πρωτεϊνική κινάση), η οποία μεσολαβεί στην αύξηση της ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη και ενισχύει την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η πρόσδεση της αδιπονεκτίνης στο δεύτερο υποδοχέα της προάγει την αυξημένη έκφραση του PPARα, αυξάνοντας έτσι την οξείδωση των λιπαρών οξέων. (56)

Η αδιπονεκτίνη μπορεί να στοχεύει και να επιδρά στη ρύθμιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην ενεργειακή ομοιόσταση σε πολλούς ιστούς. Για το λόγο αυτό, το ήπαρ αποτελεί το πρωταρχικό στόχο δράσης της όπου ενεργοποιεί την AMPK και μειώνει την έκφραση των γλυκονεογενετικών ενζύμων. Άλλο πιθανό μεταβολικό μονοπάτι που προάγει την ινσουλινοευαίσθητη ιδιότητα της, είναι η διαμόρφωση των βιολογικών δράσεων των αυξητικών παραγόντων, όπως ο FGF. (3) Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης σχετίζονται αντίστροφα με το δείκτη μάζας σώματος και την λιπώδη μάζα σε ασθενείς με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακές παθήσεις. (61) (62) (36) Δηλαδή αντίθετα από την λεπτίνη, τα επίπεδα της είναι αυξημένα στα αδύνατα άτομα και μειωμένα σε άτομα με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. (10) Επίσης στις γυναίκες παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό μορίων αδιπονεκτίνης με υψηλό μοριακό βάρος σε σχέση με τους άνδρες γεγονός που ενισχύει τις αντιφλεγμονώδεις και ινσουλινοευαίσθητες ιδιότητες που παρατηρούνται στο γυναικείο φύλο. (4) . (Εικόνα 20) (63)

A Men and Women



B Pre- and Post-menopause (Women)



Εικόνα 20: Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης και λεπτίνης: Α) σε άνδρες και γυναίκες, και Β) σε προεμμηνοπαυσιακές και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα επίπεδα και των δύο ορμονών απαντώνται χαμηλότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες πιθανόν ως αποτέλεσμα της καταστολής της από τα ανδρογόνα. Μετά την εμμηνοπάυση τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξάνονται ενώ τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται. (63)

2.2.2. Αδιπολίνη και Αδιψίνη

Η αδιπολίνη είναι μία ινσουλινοευαίσθητη ορμόνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό και οι μορφές που μπορεί να απαντηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα είναι δύο, η πλήρους μήκους των 40 kDa και η μικρότερου των 25 kDa. Εμφανίζεται αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αδιπολίνης και της προφλεγμονώδους ορμόνης ρεζιστίνης. (10)

Η αδιψίνη παράγεται από το λιπώδη ιστό και ρυθμίζει την σύνθεση της πρωτεΐνης τόνωσης της ακυλίωσης μέσω του συστήματος του συμπληρώματος, το οποίο έχει συσχετισθεί με την διαταραχή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και την δυσλιπιδαιμία. (58) Επίσης εμφανίζει πιθανή σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού. (10) Η έκφρασή της εμφανίζει κιρκάδιο ρυθμό. (36)

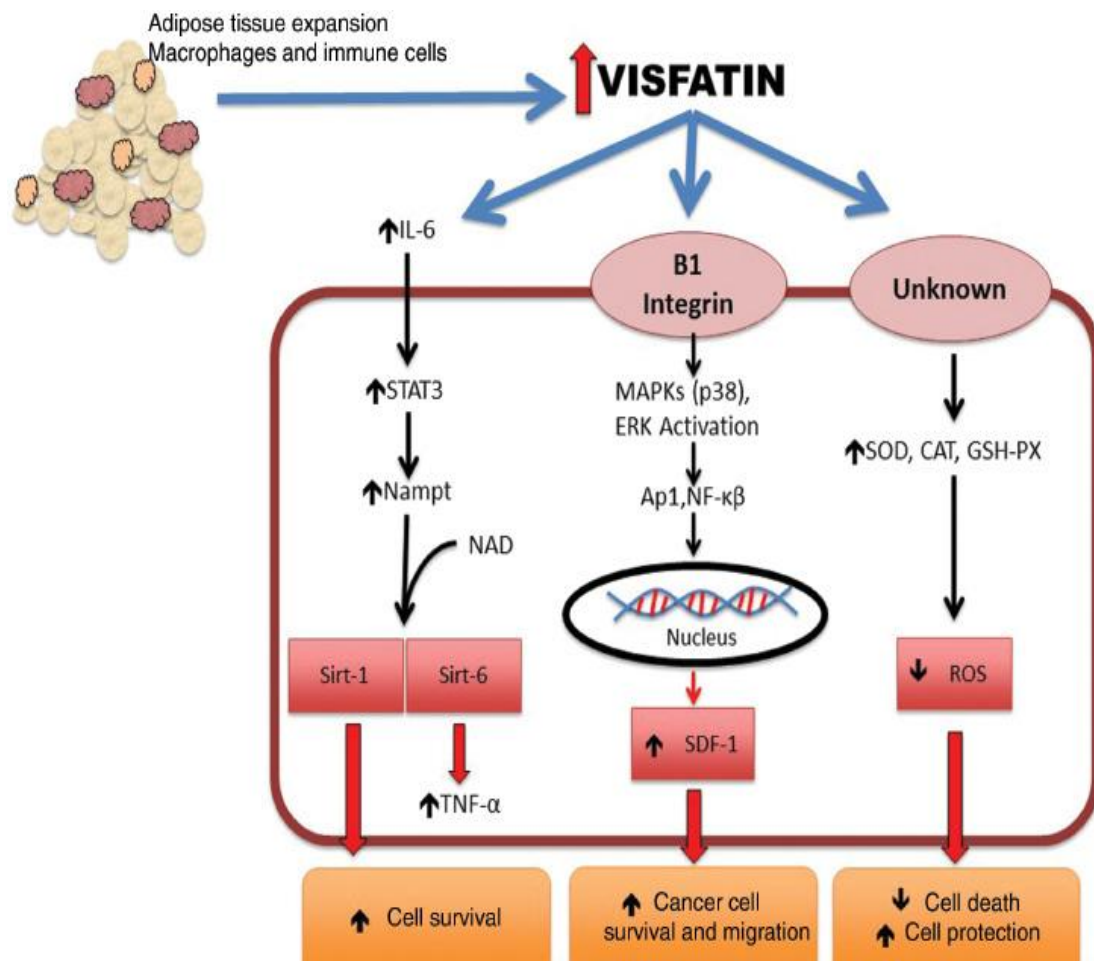
2.2.3. Απελίνη

Η απελίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη μεγέθους 13 έως και 36 αμινοξέων η οποία εκφράζεται σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η ποσότητα της είναι ανάλογη του ποσοστού λιπώδους μάζας στον οργανισμό και η παραγωγή αλλά και η έκκρισή της από τα λιποκύτταρα επιδρά στην ομοιόσταση των υγρών, στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ρύθμιση των κυτταροκινών. Η απελίνη φαίνεται να διέπεται από ανορεξιογόνες ιδιότητες αλλά ο πραγματικός ρόλος της δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός λόγω των αντιφατικών αποτελεσμάτων που απαντώνται στον σπλαγχνικό και τον υποδόριο λιπώδη ιστό. Στην παχυσαρκία τα επίπεδα της αυξάνονται και σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση υπερινσουλιναϊμίας. (5) (64)

2.2.4. Βισφατίνη

Η βισφατίνη αποτελεί ένα πρωτεϊνικό μόριο μεγέθους 52 kDa, η έκκριση της οποίας εμφανίζει κιρκάδιο ρυθμό και πραγματοποιείται ανάλογα με την μάζα του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού. (10) (36) Ο ρόλος της βισφατίνης στις βιολογικές λειτουργίες είναι σημαντικός αφού επιδρά στην ανοσοποιητική κυτταρική σηματοδότηση, χαρακτηρίζεται από ινσουλινομιμητική δράση και ρυθμίζει την οδό βιοσύνθεσης του νικοτιναμίδικού δινουκλεοτιδίου αδεΐνης (NAD). (5) Ρυθμίζει την ενδοκυττάρια δραστηριότητα των NADH εξαρτώμενων ενζύμων, τα οποία είναι κρίσιμα για την έκκριση ινσουλίνης από τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Η βισφατίνη

εμπλέκεται επίσης στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και σχετίζεται με την παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη. (10) Η αντίσταση αυτή δικαιολογείται λόγω της ιδιότητας της βισφατίνης να διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης και λόγω της δέσμευσης της στους υποδοχείς της ινσουλίνης σε θέση διαφορετική από το σημείο πρόσδεσης της ινσουλίνης. Τα επίπεδά της σχετίζονται θετικά με την μάζα του λιπώδους ιστού και παρατηρούνται να είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΔΙΙ. (64) (10) (1) Ο ρόλος της στην εμφάνιση της παχυσαρκίας παραμένει ακόμη άγνωστος, όμως η ίδια η παχυσαρκία συμβάλει στην αύξηση των επιπέδων της. Αυτή η ενισχυμένη απάντηση σε συνθήκες αυξημένης λιπώδους μάζας, μπορεί να οδηγήσει στην ύπαρξη ευνοϊκών συνθηκών για την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. (Εικόνα 21) (5)



Εικόνα 21: Τα αυξημένα επίπεδα βισφατίνης κατά την παρουσία παχυσαρκίας και ποιοι οι μηχανισμοί που τα συνδέουν με καρκινικές καταστάσεις. Διακρίνονται τρεις

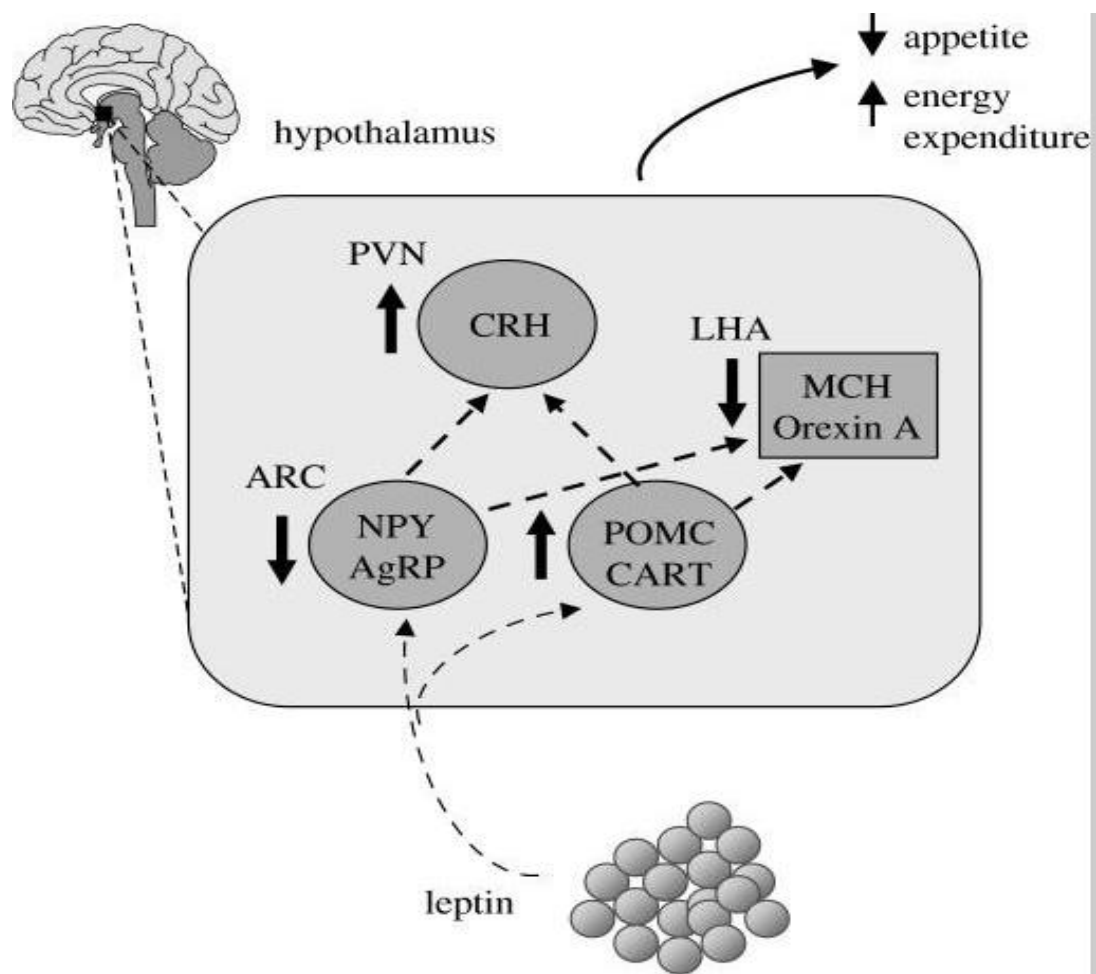
διαφορετικοί μηχανισμοί. Αριστερά η βισφατίνη μπορεί να διεγείρει τα μονοκύτταρα να απελευθερώσουν IL-6, η οποία στη συνέχεια δρα σε ενδοκυτταρικό επίπεδο με σκοπό να αυξήσει τα επίπεδα έκφρασης του STAT3. Το STAT3 επιδρά θετικά προς την ενεργή μορφή της βισφατίνης (Nampt). Το Nampt οδηγεί τελικά σε αυξημένη επιβίωση των κυττάρων μέσω του Sirt-1 και του Sirt-6, το οποίο διεγείρει την απελευθέρωση του TNF-α, μία φλεγμονώδη κυτταροκίνη που συνδέεται με την καρκινογένεση σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Στην μεσαία οδό, η βισφατίνη δρα μέσω την πρόσδεσης της στην ιντεργκρίνη, τον B1 επιφανειακό κυτταρικό υποδοχέα της. Αυτή η πρόσδεση σηματοδοτεί την θετική επίδραση και ενεργοποίηση των MAPKs (p38) και ERK. Ο καταρράκτης σηματοδότησης MAPK αυξάνει την έκκριση του Ap1 και τους μεταγραφικούς παράγοντες NF-κΒ οι οποίοι στη συνέχεια επιδρούν θετικά στην SDF-1. Η αυξημένη επιβίωση και μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων αποτελεί το αποτέλεσμα της δράσης της SDF-1. Η δεξιά οδός αποδείχθηκε μέσω της δράσης της βισφατίνης σε καρκινικά κύτταρα. Η θεραπεία με βισφατίνη προκάλεσε αύξηση των αντιοξειδωτικών ενζύμων SOD, CAT, και GSH-PX μέσω της πρόσδεσής της σε άγνωστο ακόμη υποδοχέα που μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κυτταρικού θανάτου των καρκινικών κυττάρων λόγω οξειδωτικού στρες (ROS) ασκώντας ακόμη και προστατευτικό ρόλο σε αυτά. (5)

2.2.5. Λεπτίνη

Το ανθρώπινο γονίδιο της λεπτίνης (LEP), γνωστό και ως ob γονίδιο, κωδικοποιεί την πρωτεϊνική ορμόνη κορεσμού λεπτίνη, μεγέθους 16 kDa, που παράγεται κυρίως από τα λευκά λιποκύτταρα. (10) Προσδιορίστηκε για πρώτη φορά ως προϊόν ενός γονιδίου εντοπιζόμενο σε ομόζυγα ob/ob παχύσαρκα ποντίκια, στα οποία η ανεπάρκειά της, στα συγκεκριμένα ποντίκια τα οδήγησε να γίνουν υπερφαγικά ή παχύσαρκα υποδεικνύοντας αυξημένη πρόσληψη ενέργειας και μειωμένη ενεργειακή δαπάνη. (65)

Η έκκριση της λεπτίνης από τα ώριμα λιποκύτταρα εμφανίζει κιρκάδιο ρυθμό με αύξηση των επιπέδων της κατά την νύχτα, ως απάντηση των αυξημένων επιπέδων γλυκοκορτικοειδών ορμονών που απαντώνται κατά αυτές τις ώρες. (7) Η αύξηση της συγκέντρωσής της στην κυκλοφορία, ως αποτέλεσμα της αύξησης των αποθηκών του λίπους στο σώμα, λειτουργεί δια μέσου μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης ως σήμα για τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης. (1) Τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα αποτελούν ένα εξαιρετικό δείκτη της συνολικής ποσότητας αποθηκευμένου λίπους, με τη μορφή τριγλυκεριδίων, στο λιπώδη ιστό αλλά και της κατανομής τους σε ολόκληρο το σώμα. (16) Οι φυσιολογικές τιμές της στο αίμα κυμαίνονται από 5 ng/mL έως 15 ng/mL, και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μπορεί να επιδράσει σε μία πληθώρα οργάνων. (5)

Στις δράσεις της λεπτίνης συμπεριλαμβάνονται νευρωνικά κυκλώματα που ελέγχουν τις ορμόνες, την αναπαραγωγή, την δραστηριότητα, τη θερμορύθμιση και το άγχος. (65) Επίσης, ασκεί την δράση της στον υποθάλαμο αφού περάσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. (3) Στέλνοντας σήματα στο τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, για την κατάσταση των σωματικών αποθεμάτων, η λεπτίνη συμβάλλει στη ρύθμιση της όρεξης καταστέλλοντας την πρόσληψη τροφής και ασκώντας θετική επίδραση στην ενεργειακή δαπάνη. (10) (3) Αυτό παρατηρείται διότι επιδρά αναστέλλοντας τα ορεξιγόνα πεπτίδια όπως το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) και η ορεξίνη Α και διεγείρει τα ανορεξιγόνα, όπως τα πεπτίδια της προοπιομελανοκορτίνης (POMC). (Εικόνα 22) (55) (1) (3) (7) (9) Η λεπτίνη ελέγχει την πρόσληψη τροφής όχι μόνο διαμέσου αυτής της οδού αλλά επιδρώντας και στη ρύθμιση πολλών νευροπεπτιδίων όπως η MCH, η γαλανίνη και οι ορεξίνες. (3) Δρα επί των κεντρικών και περιφερικών ιστών μέσω της σύνδεσης της με τους υποδοχείς της (Ob-R). Ο συγκεκριμένος υποδοχέας εντοπίστηκε στους μεσοραχιαίους και μεσοκοιλιακούς πυρήνες του υποθαλάμου, στον λιπώδη ιστό, στους σκελετικούς μύες, στα ηπατικά κύτταρα, στα β-παγκρεατικά κύτταρα, στα μονοκύτταρα του αίματος, στα λεμφοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Με αυτό το τρόπο η λεπτίνη μπορεί να δρα και επί του ανοσοποιητικού συστήματος και στα ενδοθηλιακά κύτταρα με σκοπό την τόνωση της παραγωγής κάποιων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. (56)



Εικόνα 22: Σχηματική απεικόνιση της δράσης της λεπτίνης κατά την διέγερση της όρεξης μέσω κεντρικών νευροενδοκρινικών οδών του υποθαλάμου. PVN: παρακουλιακός πυρήνας, LHA: πλάγια υποθαλαμική περιοχή, MCH: ορμόνη συγκέντρωσης μελανίνης. (55)

Επιπροσθέτως, η λεπτίνη διεγείρει την ενεργειακή δαπάνη του οργανισμού λόγω διέγερσης της έκκρισης της πρωτεΐνης UCP1 στο λιπώδη ιστό και στους μύες. Αυτό οδηγεί στην σχετική ανεξέλεγκτη οξείδωση των μεταβολικών καυσίμων που όμως δεν σχετίζονται με τις απαιτήσεις για τις διεργασίες του οργανισμού. Τα ενεργειακά αποθέματα που απαιτούνται σε αυτή τη περίπτωση γίνονται άφθονα λόγω της αυξημένης δραστηριότητας της λιπάσης του λιπώδους ιστού που παρατηρείται σε αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης. (7) Τέλος, συμβάλει στην ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης ανεξάρτητα από τις δράσεις της επί της

πρόσληψης τροφής, της ενεργειακής δαπάνης και του σωματικού βάρους. Η λεπτίνη βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες και ρυθμίζει την λειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων. (41)

Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή όταν παρατηρείται μείωση της έκκρισης της λεπτίνης παρατηρείται μείωση των αποθηκών του λίπους, προκαλείται αύξηση της όρεξης, μειωμένη ενεργειακή δαπάνη και τελικά αύξηση του σωματικού βάρους. Γίνεται κατανοητό επομένως, για ποιο λόγο θεωρείται ως ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για τη μακροπρόθεσμη εναρμόνιση της πρόσληψης τροφής με την κατανάλωση ενέργειας, με στόχο το συνολικό ενεργειακό περιεχόμενο του σώματος να παραμένει ισορροπημένο και το σωματικό βάρος σταθερό. (1)

Η ανεπάρκεια λεπτίνης στον άνθρωπο, σχετίζεται με την εμφάνιση παχυσαρκίας, δυσανεξία στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη και η οποία μπορεί να αντιστραφεί με θεραπεία αντικατάστασης λεπτίνης. Τα επίπεδά της σχετίζονται θετικά με το σωματικό λίπος σε παχύσαρκα άτομα και μειώνεται σε αδύνατα άτομα. (10)

2.2.6. Ομεντίνη

Αποτελεί μία λιποκυτταροκίνη μεγέθους 38-40 kDa, που παράγεται και εκφράζεται κυρίως στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό. Ενισχύει την πρόσληψη της γλυκόζης που διεγείρεται από την ινσουλίνη στα ανθρώπινα λιποκύτταρα και για αυτό διότι αποτελεί μία ειδική αποθήκη αδιπνονεκτίνης με ινσουλινοευαίσθητες και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Σε άτομα που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και παχυσαρκία η έκφρασή της είναι μειωμένη. Τα επίπεδα της στον ορό σχετίζονται αρνητικά με το ΔΜΣ και τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού. (10)

Η ομεντίνη φαίνεται να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο σε πολλές μεταβολικές διαταραχές όπως η αθηροσκλήρωση, οι σχετιζόμενες με την παχυσαρκίας καρδιακές διαταραχές και η υπέρταση λόγω της αγγειοδιασταλτικής

της δράσης στα αιμοφόρα αγγεία. (10) Από έρευνες σε ποντίκια διαπιστώθηκε πως η ομεντίνη οδήγησε στη μείωση της μεταγραφής CART αλλά και στην έκφραση της CRH (ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης). Η οποιομελανοκορτίνη (POMC), η AgRP, το NPY και η έκφραση της ορεξίνης-A δεν τροποποιήθηκε. Συμπερασματικά, οι ορεξιογόνες δράσεις της ομεντίνης-1 θα μπορούσαν να συνδέονται με την μειωμένη έκφραση των γονιδίων του CART και CRH και λόγω της αυξημένης σύνθεσης NE η οποία απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο. (66)

2.2.7. Προγρανουλίνη (PGRN)

Η προγρανουλίνη εκφράζεται στα λιποκύτταρα και στα μακροφάγα του λιπώδους ιστού και συμμετέχει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στην εμφάνιση παχυσαρκίας. (67) Έχει μέγεθος 66 με 68 kDa και φαίνεται να παίζει ρόλο και σε άλλες λειτουργίες όπως ο κυτταρικός κύκλος, η εξέλιξη, η αγγειογένεση, η επούλωση των τραυμάτων, ο καρκίνος και οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες. (68) Η προγρανουλίνη είναι γνωστή και ως προεπιθυλίνη που προέρχεται από κύτταρα του αυξητικού παράγοντα (PCDGF). (68) Φαίνεται πως θα μπορούσε να λειτουργήσει ως μία κυτταροκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και στην ενεργειακή ισορροπία. Προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας τα επίπεδα της IL-6 και αναστέλλοντας τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης. (67) Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο φάνηκε πως τα επίπεδά της προγρανουλίνης στον ορό σχετίζονται θετικά με το ΔΜΣ, την ινσουλίνη νηστείας, τη γλυκόζη νηστείας, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, τα τριγλυκερίδια καθώς και αρνητικά με την HDL χοληστερόλη. (69)

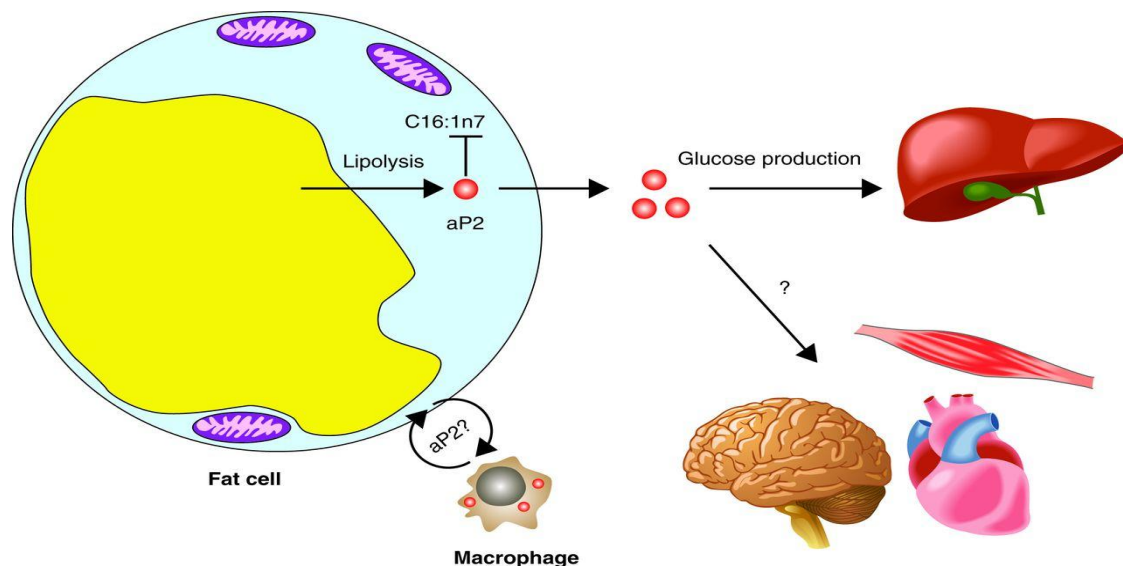
2.2.8. Ρεζιστίνη

Η ρεζιστίνη αποτελεί ένα πεπτιδικό μορίου μεγέθους 12.5 kDa που κωδικοποιείται από το ανθρώπινο γονίδιο RETN. (5) Στα τρωκτικά εκφράζεται από τα ώριμα αλλά και από τα πρόδρομα λιποκύτταρα. (10) (26) Στους ανθρώπους

εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα περιφερικά μονοκύρηννα κύτταρα και σε λιγότερο βαθμό στα λιποκύτταρα και στα πρόδρομα λιποκύτταρα κυρίως της περιοχής των σπλάγχνων. (5) (26) Διαφοροποίηση στην ποσότητα έκφρασης της ρεζιστίνης παρατηρείται μόνο κατά την λιπογένεση, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται κατά την πρόδρομη μορφή των κυττάρων του λιπώδους ιστού. (36) Λόγω της παραγωγής της κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα στον άνθρωπο, η δράση της ως λιποκυτταροκίνη έχει αμφισβητηθεί. (3) Η ρεζιστίνη απελευθερώνεται κυρίως σε καταστάσεις παχυσαρκίας, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας επομένως το κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. (10) Τα υψηλά επίπεδά της στο πλάσμα αποτελούν προγνωστικό δείκτη για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία αθηροσκλήρωση. (70) Η κύρια σημασία της έκφρασής της ρεζιστίνης στον άνθρωπο είναι η ρύθμιση της φλεγμονώδους διεργασίας με ανοσοϊκά κύτταρα και λιποκύτταρα που επηρεάζουν άμεσα την ευαισθησία στην ινσουλίνη. (10)

2.2.9. aP2 (a lipid-activated adipocytokine)

Το aP2 έχει μελετηθεί εκτενώς ως βασικός ενδοκυτταρικός ρυθμιστής του μεταβολισμού των λιπιδίων και της φλεγμονής στη μεταβολική νόσο. Παρόλα αυτά, η πρόσφατη ανακάλυψη της ως την πρώτη λιποκυτταροκίνη που η έκκριση της ρυθμίζεται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τη λιπόλυση, υποδηλώνει πως θα μπορούσε να λειτουργήσει και ως αισθητήρας λιπιδίων στα λιποκύτταρα. Ακόμη μπορεί να μεταφέρει συγκεκριμένα λιπίδια διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος σε συγκεκριμένα όργανα, αλλά και να δρα δυνητικά από αυτά. (Εικόνα 23) (56)



Εικόνα 23: Η aP2 εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα μέσω μιας διαδικασίας που ρυθμίζεται από τη νηστεία και τη λιπόλυση. Λόγω της μεταφοράς της στο πλάσμα, μπορεί να δράσει σε απομακρυσμένους ιστούς όπως στο ήπαρ όπου ενισχύει την οδό της γλυκονεογένεσης. Επίσης μπορεί να αλληλεπιδρά τοπικά με τα μακροφάγα των λιποκυττάρων ενώ σε άλλα όργανα η δράση της διερευνάται. (56)

2.2.10. IL-6 (Ιντερλευκίνη-6)

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), μπορεί να απελευθερωθεί από μία μεγάλη ποικιλία κυττάρων όπως τα λιποκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα β-παγκρεατικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα. Στις κύριες δράσεις της περιλαμβάνονται η ομοιόσταση της ενέργειας και η φλεγμονώδη απάντηση. Αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προφλεγμονώδης κυτταροκίνες, η έκφραση της οποίας αυξάνεται από το λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων. (64) (56) Η έκκριση της IL-6 πραγματοποιείται σε μεγάλο ποσοστό και από τον ανθρώπινο λιπώδη ιστό. (71) Η ποσότητα αυτή αγγίζει έως και το 1/3 των κυκλοφορούντων ποσοτήτων IL-6 και η έκκριση της από το σπλαγχνικό ιστό είναι 2 έως και 3 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον υποδόριο. (22) Κυκλοφορεί με πολλές γλυκοζυλιωμένες μορφές μεταξύ των οποίων η 22 kDa και η 27 kDa. Τέλος, εμπλέκεται στην άμυνα του ξενιστή αλλά και στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων. (10)

Επίσης η IL-6 διεγείρει την λιπόλυση στον λιπώδη ιστό, αυξάνει τη γλυκόλυση στους μύες και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. (50) Ακόμη αναστέλλει την πρόσληψη τροφής, αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη και οδηγεί τελικά στη μείωση του σωματικού βάρους. (58) Τέλος, η ιντερλευκίνη-6 αυξάνει την έκκριση των ηπατικών τριγλυκεριδίων και μπορεί ως εκ τούτου να συμβάλει στη υπερτριγλυκεριδαμία που απαντάται κατά την σπλαγχνική παχυσαρκία. (71) Αυξημένα επίπεδα της στο πλάσμα εντοπίζονται σε ασθενείς με παχυσαρκία ενώ φαίνεται επίσης να συμμετέχουν στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. (72) (73) Ακόμη η IL-6 μπορεί να αναστείλει τον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης και να οδηγήσει σε δυσλειτουργία του υποδοχέα της. (74)

2.2.11. PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)

Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) συντίθεται κυρίως από το ανθρώπινο λιπώδη ιστό και ειδικά από το σπλαγχνικό λίπος. Ως κυρίαρχος αναστολέας του ινωδολυτικού συστήματος συμβάλει στην διαδικασία της θρομβογένεσης αλλά επιδρά και στη ρύθμιση του λιπώδους ιστού, αυξάνοντας τη ροή του αίματος και το κίνδυνο εμφάνισης αντίστασης στην ινσουλίνη. (64) Τα επίπεδά του στο πλάσμα είναι αυξημένα κατά την παχυσαρκία και κατά την ινσουλινοαντίσταση. (41)

2.2.12. PEDF (pigment epithelium-derived factor)

Ο PEDF (pigment epithelium-derived factor) έχει μέγεθος 50 kDa και προσδιορίστηκε για πρώτη φορά στα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου αμφιβληστροειδούς. Αποδείχθηκε πως η έκφραση της σε λιποκύτταρα ποντικών σχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. (10) Αποτελεί μία από τις λιποκυτταροκίνες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της

αντίστασης στην ινσουλίνη, στον διαβήτη και στις διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία. (75)

2.2.13. TGF-β (transforming growth beta)

Ο TGF-β (transforming growth beta) έχει ποικίλες βιολογικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένου τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση πολλών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων και των λιποκυττάρων. (10) Σε εργαστηριακές μελέτες διαπιστώθηκε πως διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων λιποκυττάρων και αναστέλλει την λιπογένεση. Η υπερέκφραση του TGF-β επιδεινώνει την ανάπτυξη της λιπώδους μάζας και φαίνεται να εμπλέκεται στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. (3) (36)

2.2.14. TNF-α (Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου)

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) συντίθεται ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη μεγέθους 26 kDa αλλά η τελική της μορφή είναι μια μεταλλοπρωτεΐνωση μεγέθους 17 kDa. Παρεμβαίνει μέσω του υποδοχέα της ινσουλίνης στην ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη κατά την παχυσαρκία. (10) Ο TNF-α επηρεάζει όχι μόνο τη φλεγμονώδη απόκριση και το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού αλλά εμπλέκεται και στην κυτταρική απόπτωση και τον μεταβολισμό των λιπιδίων αυξάνοντας την ηπατική λιπογένεση. (64) Σύμφωνα με τον Kern et al., 2001 η αυξημένη παραγωγή TNF-α στα ανθρώπινα λιποκύτταρα σχετίζεται θετικά με το βαθμό της παχυσαρκίας, τα επίπεδα ινσουλίνης καθώς και την ινσουλινοαντίσταση. (76) Ωστόσο, φαίνεται πως τα αυξημένα επίπεδα του TNF-α που παρατηρούνται στην παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα της αυξημένης διήθησης του λιπώδους ιστού από τα M1 μακροφάγα. (10)

Ο TNF-α διεγείρει άμεσα την ηπατική λιπογένεση, αναστέλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, μειώνει τη δραστηριότητα της κινάσης της τυροσίνης του

υποδοχέα της ινσουλίνης και διεγείρει τη λιπόλυση. (55) (56) Αναστέλλει την πρόσληψη τροφής και διεγείρει την λιπόλυση με αποτέλεσμα την αύξηση της απελευθέρωσης των λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα αλλά και των πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL). (73) (58) Αυτή η παρατηρούμενη αύξηση της απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία οδηγεί στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες. (10) Εκτός αυτού ο TNF-α αποτελεί παράγοντα του πολύπλοκου δικτύου φλεγμονής. (41) Τέλος, η διαχείριση του TNF-α καταστέλλει την ινσουλινοευαίσθητη επίδραση της αδιπονεκίνης και ταυτόχρονα αυξάνει την δράση του υποδοχέα λεπτίνης ενώ η χορήγηση αδιπονεκίνης αποδυναμώνει την ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται από τη χορήγηση του TNF-α. (77)

2.3. Ορμόνες που επιδρούν στον έλεγχο της λιπώδους μάζας

2.3.1. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί ένα ακόμη αγγελιοφόρο μόριο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιπών, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών αλλά και στον μακροπρόθεσμο έλεγχο του σωματικού βάρους, διότι επάγει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα για την ενεργειακή εκμετάλλευσή της ή για την μετατροπή της στις αντίστοιχες αποθηκευτικές δομές της. (1) Εκτός αυτού η ποσότητα ινσουλίνης που απελευθερώνεται εμφανίζει αναλογική σχέση με το ποσοστό του σωματικού λίπους του οργανισμού. Διαμέσου της κυκλοφορίας του αίματος διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δρα επί των νευρώνων του υποθαλάμου που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση μέσω αναστολής της έκκρισης του NPY, καταστέλλοντας έτσι 9την περαιτέρω πρόσληψη τροφής. Για το λόγο αυτό συμπεριλαμβάνεται στα μόρια που σηματοδοτούν την λιπαρότητα του σώματος μαζί με την λεπτίνη. (15) (78) (1)

Το πρωτεϊνικό μόριο της ινσουλίνης έχει μοριακό βάρος 5,808 kDa, αποτελείται από δύο αλυσίδες αμινοξέων και παράγεται από τα β-παγκρεατικά

κύτταρα. Μόρια ήδη σχηματισμένης ινσουλίνης βρίσκονται αποθηκευμένα στα κύτταρα των β-νησιδίων του Langerhans, τα οποία σε μία απότομη αύξηση της γλυκόζης και άλλων συστατικών του αίματος οδηγούνται στην απελευθέρωση τους στο πλάσμα. (8) Ύστερα από την πρόσδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της, οι μεμβράνες των μυϊκών κυττάρων, των λιποκυττάρων και άλλων τύπων κυττάρων του σώματος γίνονται πολύ διαπερατές στη γλυκόζη με αποτέλεσμα τη γρήγορη είσοδό της στα κύτταρα. Λόγω του γεγονότος ότι αυξάνει το ρυθμό χρησιμοποίησης της γλυκόζης από πολλούς ιστούς για την ενεργειακή τους κάλυψη, οδηγεί στην «εξοικονόμηση» του λιπώδους ιστού. (8) Επίσης, διεγείρει την αποθήκευση των θρεπτικών συστατικών, μέσω της σύνθεσης λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό, της ενεργοποίησης του ακέτυλο-CoA αλλά και με παράλληλη απενεργοποίηση της ορμονοευαίσθητης λιπάσης, ιδιαίτερα σε μεταγευματική φάση. (7)

Ύστερα από την κατανάλωση φαγητού, η ινσουλίνη επιδρά στο λιπώδη ιστό μέσω διαφορετικών δράσεων. Αρχικά διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης στα λιποκύτταρα μέσω των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-4 (glucose transporter). (7) Σε επίπεδο λιπώδους ιστού, η ινσουλίνη ενισχύει την είσοδο των λιπαρών οξέων από το αίμα στα λιποκύτταρα. (1) Προωθεί τη διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε λιποκύτταρα αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης και λιπαρών οξέων που προέρχονται από τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος με αποτέλεσμα την αύξηση της λιπογένεσης στα ώριμα λιποκύτταρα. (41) Ακόμη η ινσουλίνη μειώνει την λιπόλυση μέσω αναστολής της LPL, με αποτέλεσμα τη μείωση της υδρόλυσης των αποθεμάτων τριακυλογλυκερολών και της απελευθέρωσης μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος. (7) Εκτός αυτού σχηματίζει μεγάλες ποσότητες α-γλυκεροφωσφατάσης, μίας ουσίας που προμηθεύει τη γλυκερόλη για τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Επομένως, εάν δεν υπάρχει ινσουλίνη για να διευκολύνει την είσοδο της γλυκόζης στα λιποκύτταρα, η εναποθήκευση των λιπαρών οξέων που μεταφέρονται από το ήπαρ στις λιποπρωτεΐνες παρεμποδίζονται πλήρως. (8) Ωστόσο σε φάση νηστείας, όπου η έκκριση ινσουλίνης είναι χαμηλή, λίγη ή καθόλου, ο ρυθμός εισόδου γλυκόζης στα κύτταρα μειώνεται και επικρατούν αντίθετες καταστάσεις από αυτές που ήδη αναφέρθηκαν. (7)

Από όσα προαναφέρθηκαν, γίνεται κατανοητό πως η ινσουλίνη προάγει την σύνθεση λιπαρών οξέων αλλά και τη χρησιμοποίηση των υδατανθράκων ενώ μειώνει την β-οξείδωση των λιπών. (7) Αυτός ο μηχανισμός ελέγχεται κατά κύριο λόγο από τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, που χαρακτηρίζεται από ανάλογη σχέση. Επομένως, ο έλεγχος, λεπτό προς λεπτό, ποια από τις δύο ουσίες, η γλυκόζη ή το λίπος, θα χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή ενέργειας, αποτελεί μία από τις πιο σημαντικές λειτουργίες της ινσουλίνης. (8) Ωστόσο δρώντας όπως και η λεπτίνη στο μεταβολισμό των περιφερειακών πηγών ενέργειας και της κεντρικής επίδρασης τους, αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση. (79) (80)

2.3.2. Αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη.

Στις ΗΠΑ ονομάζονται εναλλακτικά επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη αντίστοιχα ή συνολικά κατεχολαμίνες. Παράγονται ως αποτέλεσμα της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως σε περιπτώσεις έντονου stress, αλλά και κατά την έντονη σωματική άσκηση. Από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων εκλύεται σχεδόν 80% αδρεναλίνη και το υπόλοιπο 20% νοραδρεναλίνη. (1)

Η αδρεναλίνη προκαλεί την κινητοποίηση των αποθηκευμένων υδατανθράκων και λιπών με σκοπό την άμεση διαθεσιμότητα τους ως πηγές ενέργειας για την τέλεση μυϊκού έργου. Επίσης αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης και διεγείρει την έκκριση γλυκαγόνης αλλά και την γλυκογονόλυση οδηγώντας στην επιθυμητή αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και λιπαρών οξέων στο αίμα. (1) Το cAMP που παράγεται ως αποτέλεσμα της δράσης της αδρεναλίνης διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση με αποτέλεσμα να δρα με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς. Επιδρά στα επίπεδα της LPL μειώνοντας τα, και ενεργοποιεί την ενδοκυτταρική ορμονοευαίσθητη λιπάση η οποία βρίσκεται σε αφθονία στα λιποκύτταρα. Με αυτό τον τρόπο καταλύεται η γρήγορη υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών που βρίσκονται αποθηκευμένα στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία του αίματος. (7) Η συγκέντρωση των ελεύθερων

λιπαρών οξέων μπορεί να αυξηθεί 5 με 8 φορές και ο ρυθμός χρησιμοποίησης του λίπους αυξάνεται εντυπωσιακά. (8) Λόγω των εκτεταμένων δράσεων της η αδρεναλίνη αυξάνει τελικά το μεταβολικό ρυθμό του οργανισμού, διότι ο μεταβολισμός πολλών ιστών είναι γρηγορότερος. (1)

Στα φαιά λιποκύτταρα η νοραδρεναλίνη μπορεί να συνδεθεί και με τους τρεις τύπους αδρενεργικών υποδοχέων, β , α_2 και α_1 , σηματοδοτώντας την έναρξη σηματοδοτικών μονοπατιών, το πιο γνωστό το οποίο είναι η διέγερση της θερμογένεσης. Η σειρά επιδράσεων της ξεκινά σε επίπεδο πρόδρομων λιποκυττάρων, όπου η διεγερτική δράση της νοραδρεναλίνης οδηγεί στην αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων μέσω μίας διαδικασίας που περιλαμβάνει τον β_1 αδρενεργικό υποδοχέα και το cAMP. Εκτός αυτού μειώνει την έκφραση του C/EBP α και του PPAR γ γεγονός το οποίο αποτελεί απαραίτητη διαδικασία για την συνέχιση του πολλαπλασιασμού. Η δράση της στα πρόδρομα λιποκύτταρα δεν επάγει την έκφραση της UCP1 και επομένως δεν μπορεί να διεγείρει την θερμογενετική ικανότητα που απαντάται μόνο στα ώριμα φαιά λιποκύτταρα. Η νοραδρεναλίνη προωθεί την διαφοροποίηση των φαιών πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα κατά την οποία αλλάζει η μορφολογία των κυττάρων με αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης γονιδίων τα οποία παρέμεναν ανενεργά μέχρι αυτή τη στιγμή. (20) (42) Αυτή η διαμεσολαβούμενη ενεργοποίηση της θερμογένεσης, προωθεί την μετατροπή της ενέργειας που περιέχεται στα υποστρώματα, όπως τα τριγλυκερίδια, σε θερμότητα. (18)

2.3.3. Αυξητική ορμόνη (GH)

Η αυξητική ορμόνη (GH) ή αλλιώς σωματοτρόπος ορμόνη (SH), είναι μία πρωτεΐνη μήκους 191 αμινοξέων και μοριακού βάρους 22,005 kDa. Η έκκρισή της διεγείρεται από την GHRH (εκλυτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης, growth hormone releasing hormone) ενώ αναστέλλεται με την δράση της GHIH (ανασταλτική ορμόνη της αυξητικής ορμόνης, growth hormone inhibiting hormone), γνωστή και ως σωματοστατίνη. Κύρια λειτουργία της αποτελεί τόσο η αύξηση του

μεγέθους των κυττάρων αλλά και του αριθμού τους με τις διαδικασίες της υπερτροφίας και υπερπλασίας. (1) Επιπροσθέτως, η δράση της στο λιπώδη ιστό, η οποία έχει μικρή σημασία για τη συνολική ρύθμιση του μεταβολισμού των ενεργειακών πηγών, παρατηρείται κατά την άσκηση, το στρες, την σοβαρή υπογλυκαιμία και κυρίως κατά το βαθύ ύπνο. Η αυξητική ορμόνη επάγει την αποδόμηση των αποθηκευμένων στο λιπώδη ιστό τριγλυκεριδίων και κατά συνέπεια αυξάνει τη συγκέντρωση τους στα υγρά του οργανισμού. Επιπλέον αυξάνει τη μετατροπή των λιπαρών οξέων σε ακέτυλο-συνένζυμο Α το οποίο στη συνέχεια χρησιμοποιείται ως ενέργεια. Έτσι κάτω από την επίδραση της αυξητικής ορμόνης χρησιμοποιείται κατά προτίμηση λίπος και όχι υδατάνθρακες, με αποτέλεσμα την αλλαγή της σύνθεσης του σώματος, μειώνοντας την εναπόθεση λίπους και προάγοντας την πρωτεϊνοσύνθεση σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού. (8)

Ο πυρήνας του υποθαλάμου που προκαλεί την έκκριση αυξητικής ορμόνης είναι ο έσω κοιλιακός πυρήνας, ο ίδιος δηλαδή που βοηθά στον έλεγχο και άλλων τομέων του μεταβολισμού όπως είναι η πείνα και η πρόσληψη τροφής. Το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της ημέρας, τα επίπεδά της τείνουν να είναι χαμηλά και σχετικά σταθερά. Ωστόσο μία ώρα μετά την έναρξη του βαθέους ύπνου η έκκριση της αυξάνεται έως και πέντε φορές περισσότερο. (1) Η φυσιολογική συγκέντρωση αυξητικής ορμόνης στο πλάσμα ενός ενήλικου ανθρώπου είναι περίπου 3 ng/mL και στο πλάσμα παιδιού περίπου 5 ng/mL. Συχνά οι τιμές αυτές αυξάνουν μέχρι και 50 ng/mL σε περιπτώσεις εξάντλησης των αποθεμάτων πρωτεϊνών ή υδατανθράκων του οργανισμού. (8) Οι αυξημένες τιμές της που παρατηρούνται κατά την άσκηση μπορεί εν μέρει να ευθύνονται για τις επιδράσεις της άσκησης στη σύσταση του σώματος κατά την οποία παρατηρείται μείωση του ποσοστού σωματικού λίπους και αύξηση της ισχνής μάζας του σώματος. Η έκκρισή της τυπικά κορυφώνεται κατά την τρίτη δεκαετία της ζωής ενός ατόμου, γεγονός που μπορεί να συμβάλει και στην ανάπτυξη πολλών από τα χαρακτηριστικά της γήρανσης, όπως είναι η αύξηση της εναπόθεσης λίπους και η μειωμένη μυϊκή μάζα. Η GH επιτελεί τις δράσεις της μέσω των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (IGF, insulin growth factor), οι οποίοι παράγονται από πολλούς ιστούς. (1)

Συγκεκριμένα η μεγαλύτερη ποσότητα IGF-1 προέρχεται από το ήπαρ και η σύνθεση της διεγείρεται από την αυξητική ορμόνη. (1) Ο IGF-1 στην συνέχεια διεγείρει τον πολλαπλασιασμό μίας ποικιλίας κυττάρων και τα επίπεδα της αυξάνονται εντυπωσιακά κατά τη διάρκεια της εφηβείας ως απάντηση στη μέτρια αύξηση της αυξητικής ορμόνης. (10)

2.3.4. Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη ανήκει στην ομάδα των γλυκοκορτικοειδών που μαζί με τα αλατοκορτικοειδή και κάποιες φυλετικές ορμόνες, εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων, ο οποίος νευρώνεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. (8) Τα γλυκοκορτικοειδή γενικότερα φαίνεται να αυξάνουν την όρεξη. (81) Η έκκριση της κορτιζόλης ρυθμίζεται από ένα σύστημα αρνητικής ανάδρασης το οποίο περιλαμβάνει τον υποθάλαμο και τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης, και συγκεκριμένα την απελευθέρωση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH, corticotrophin releasing hormone), διατηρώντας τα επίπεδα της σταθερά, κοντά σε ένα καθορισμένο επίπεδο. Ωστόσο, η έκκρισή της δεν καθορίζει το μεταβολισμό των ενεργειακών αποθεμάτων αλλά ο ημερήσιος ρυθμός απελευθέρωσής της, σχετίζεται με τον κύκλο ύπνου-εγρήγορσης αλλά και το στρες επιδρώντας στις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισής της κατά τη διάρκεια της νύχτας, με κορύφωση των τιμών της πριν από το πρωινό ξύπνημα και στη συνέχεια μετά την πάροδο της ημέρας η έκκριση της μειώνεται, για να φτάσει στα χαμηλότερα επίπεδά της την ώρα της κατάκλισης. (1)

Η κορτιζόλη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του μεταβολισμού σε στρεσογόνες καταστάσεις, με κύρια δράση της την αύξηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα εις βάρος των αποθηκών του λίπους και των πρωτεϊνών. (1) Στις δράσεις της περιλαμβάνονται επίσης η διευκόλυνση της λιπόλυσης μέσω διέγερσης της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης ιδιαίτερα από τις σπλαγχνικές λιποαποθήκες. (81) Ακόμη η κορτιζόλη διεγείρει τη γλυκονεογένεση που λαμβάνει χώρα στο ήπαρ με σκοπό την διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σταθερά.

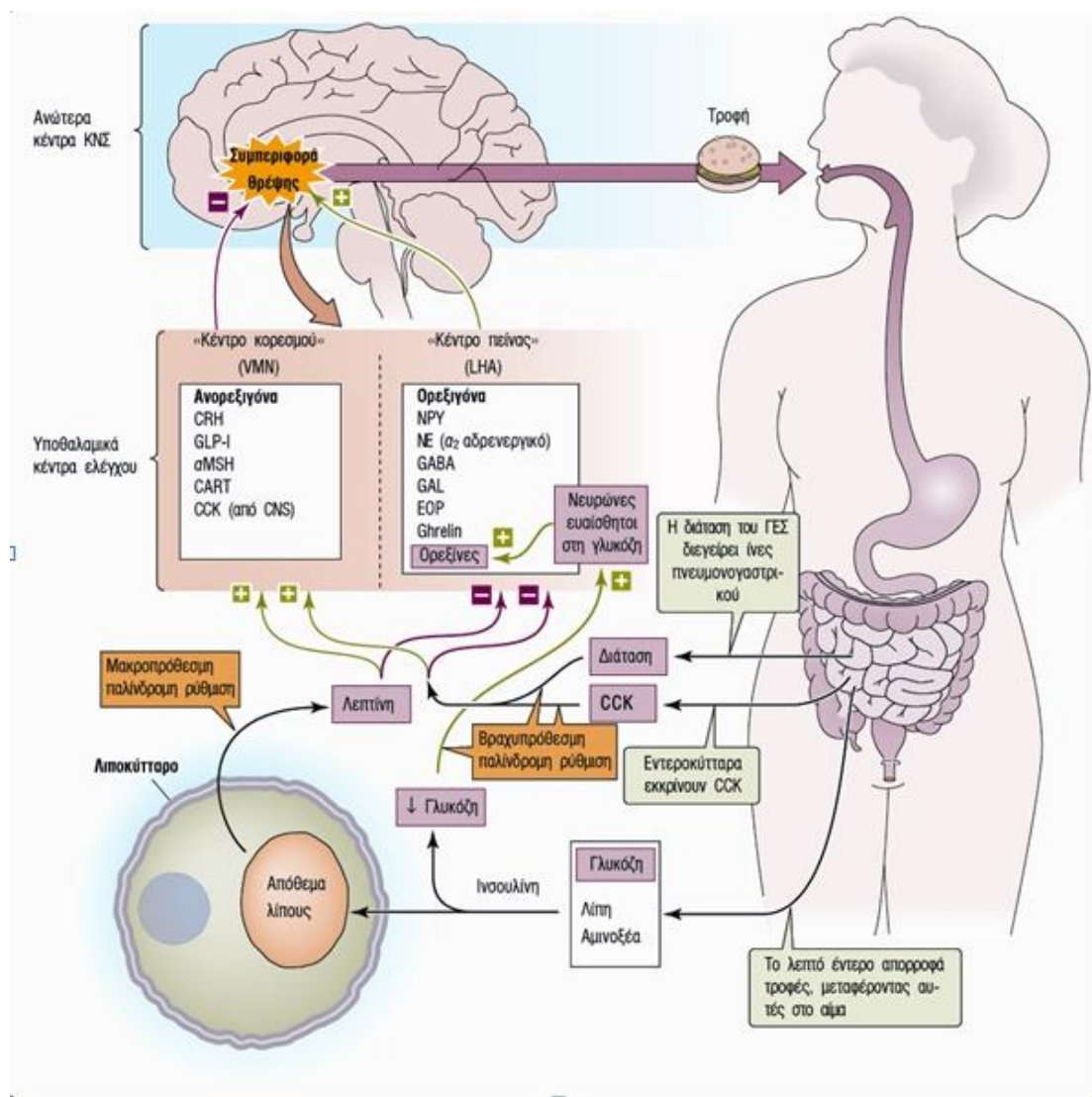
Ταυτόχρονα αναστέλλει την πρόσληψη και τη χρήση γλυκόζης από πολλούς ιστούς, με σκοπό την εξολοκλήρου εκμετάλλευση της ως μεταβολική πηγή ενέργειας από τον εγκέφαλο, προστατεύοντας τον από τον υποσιτισμό σε περιόδους νηστείας. (1)

2.4. Σήματα πείνας και κορεσμού

Η ενεργειακή ομοιόσταση του οργανισμού περιλαμβάνει ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων μεταξύ του κεντρικού νευρικού συστήματος και άλλων οργάνων που επιδρούν στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις συντονίζονται και ολοκληρώνονται στον εγκέφαλο με σκοπό την διατήρηση των ενεργειακών αποθεμάτων σε κατάλληλα επίπεδα σε συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες. Για παράδειγμα περιλαμβάνονται η ρύθμιση των επιπέδων λίπους στο λιπώδη ιστό, του γλυκογόνου στο ήπαρ ή αλλού και της γλυκόζης στο αίμα. Για να επιτευχθεί αυτό ο εγκέφαλος λαμβάνει πληθώρα μηνυμάτων από τα διάφορα όργανα που σχετίζονται με την ενεργειακή ομοιόσταση και στη συνέχεια μπορεί να ασκεί επιδράσεις πάνω σε αυτά. (78) Δύο περιοχές του υποθαλάμου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της θρέψης. Το κέντρο του κορεσμού το οποίο εδράζεται στον έσω κοιλιακό πυρήνα και το κέντρο της πείνας που εντοπίζεται στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή. (Εικόνα 24) (82)

Αντίστοιχα η λήψη τροφής ρυθμίζεται από μια πληθώρα νευροδιαβιβαστών που κατατάσσονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους ορεξιόγονους και ανορεξιόγονους παράγοντες. Στην πρώτη περιλαμβάνονται τα μόρια τα οποία διεγείρουν την πρόσληψη τροφής. Τέτοια παραδείγματα είναι το νευροπεπτίδιο Υ, οι ορεξίνες και η ρηλαξίνη-3 (relaxin-3) τα οποία αποτελούν και τους βραχυπρόθεσμους παράγοντες που αντικατοπτρίζουν τα ημερήσια γεύματα. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα σήματα τα οποία παράγονται κατά τη διάρκεια του γεύματος και προκαλούν το αίσθημα πληρότητας-κορεσμού, οδηγώντας το άτομο να σταματήσει την πρόσληψη τροφής. Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας αποτελούν επίσης η ινσουλίνη και η λεπτίνη που εκκρίνονται ανάλογα με την κατάσταση των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού και αποτελούν τους

μακροπρόθεσμους παράγοντες που αντικατοπτρίζουν τις ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού. Εκτός αυτών των σηματοδοτικών μορίων ακόμη και η μη ύπαρξη σηματοδοτικών μορίων κορεσμού μπορεί να είναι αρκετά για την πρόσληψη τροφής. (78) (83) (82)



Εικόνα 24: Σύνοψη των επιπέδων ελέγχου της ενεργειακής ομοιόστασης. Κατά την πρόσληψη τροφής σήματα όπως η CCK, η GLP-1 ασκούν ανορεξιογόνο δράση και επιδρούν στο κέντρο κορεσμού του εγκεφάλου. Αντίθετα ορεξιογόνα μόρια όπως το NPY και η γκρελίνη αναστέλλονται από τη λεπτίνη η οποία ταυτόχρονα ασκεί διεγερτική δράση στα ανορεξιογόνα μόρια. Τα σήματα που προέρχονται από τα αποθέματα του λιπώδους ιστού σε συνδυασμό με αυτά από το γαστρεντερικό

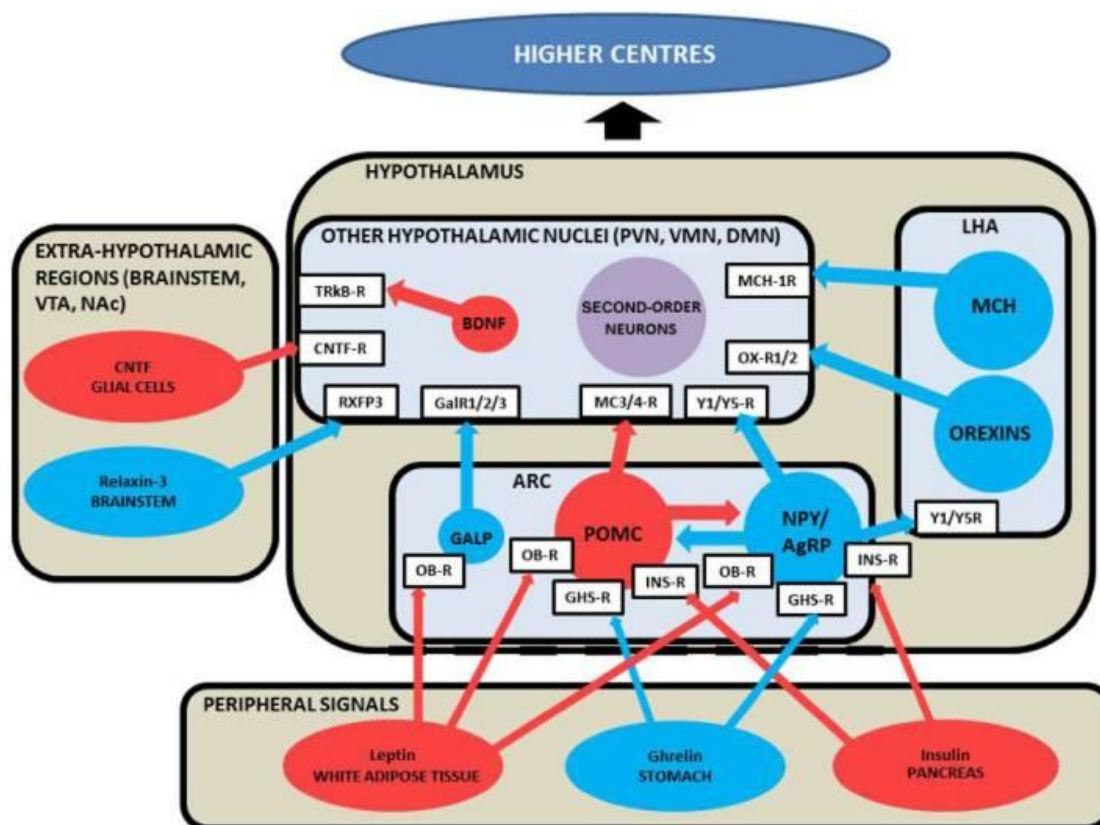
σύστημα οδηγούν τελικά στην εμφάνιση του αισθήματος κορεσμού και πληρότητας που χαρακτηρίζει την διαδικασία κατανάλωσης τροφής. (82)

Τα περισσότερα σήματα κορεσμού προέρχονται από τα κύτταρα του γαστρεντερικού τοιχώματος ως απόκριση στην πρόσληψη και πέψη της τροφής. Αυτά στη συνέχεια δρουν μέσω πρόσδεσής τους σε νευρωνικούς υποδοχείς έτσι ώστε ο εγκέφαλος να ελέγχει διαρκώς τα επίπεδα ορμονών που εκκρίνονται κατά την κατανάλωση του γεύματος. Η γκρελίνη που παράγεται από το στομάχι διεγείρει άμεσα τους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα (ARC). Η λεπτίνη και η ινσουλίνη εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος, διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αλληλεπιδρούν με τους νευρώνες NPY/AgRP και POMC/CART στον τοξοειδή πυρήνα. Οι νευρώνες του ARC επιδρούν και σε άλλες περιοχές όπως ο παρακουιλιακός πυρήνας (PVN) και η πλάγια υποθαλαμική περιοχή (LHA). Η τελική σηματοδότηση του PVN είναι καταβολική, ενισχύοντας τα σήματα κορεσμού στον οπίσθιο εγκέφαλο. Αντίθετα, τελική σηματοδότηση του LHA είναι αναβολική με αποτέλεσμα να αναστέλλει τα σήματα κορεσμού. Ένα βασικό χαρακτηριστικό του συστήματος είναι πως τα περισσότερα από αυτά τα πεπτίδια τα οποία εκκρίνονται από τη γαστρεντερική οδό και επιδρούν στην ενεργειακή ομοιόσταση, συντίθενται επίσης και από τον εγκέφαλο. Τέτοια παραδείγματα είναι η CCK, η GLP-1, η GLP-2, η οξυντομοδουλίνη, η αro A-IV, το PYY και η γκρελίνη. Εξαίρεση σε αυτό αποτελούν οι παγκρεατικές ορμόνες, η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και η αμυλίνη καθώς και η λιποκυτταροκίνη λεπτίνη. (78) (82)

Αυτός ο ομοιοστατικός μηχανισμός που διαθέτει ο οργανισμός μπορεί να συμβάλει στην διατήρηση ενός σταθερού σωματικού βάρους παρά την ευρεία διακύμανση της ημερήσιας ενεργειακής ισορροπίας. (83) Αυτό συμβαίνει διότι σε καταστάσεις αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου όπου παρατηρείται απώλεια βάρους, η ποσότητα λεπτίνης και ινσουλίνης που φθάνει στο τοξοειδή πυρήνα είναι μειωμένη. Αυτομάτως αυτό σηματοδοτεί πως οι ενεργειακές αποθήκες του οργανισμού μειώνονται με αποτέλεσμα η απάντηση του οργανισμού στα σήματα κορεσμού όπως η CCK να μειώνεται. Αυτή η αλυσιδωτή αντίδραση που προκαλείται

οδηγεί τελικά στην αύξηση της ποσότητας καταναλισκόμενης τροφής που παρατηρείται, πριν να επέλθει το αίσθημα της πληρότητας. Αντίστροφα, σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας με παρατηρούμενη αύξηση του σωματικού βάρους, εντοπίζονται αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης. Η αυξημένη αυτή σηματοδότηση πραγματοποιείται με σκοπό την αναστολή της περαιτέρω αύξησης του σωματικού βάρους, αλλά ακόμη και την επαγωγή μίας απώλειας. Στην περίπτωση της παχυσαρκίας για παράδειγμα, ο τελευταίος αυτός μηχανισμός που υπό φυσιολογικές συνθήκες θα έπρεπε να ενεργοποιηθεί, δεν εμφανίζει τις αναμενόμενες επιδράσεις πιθανά λόγω μειωμένης αποτελεσματικότητας των σηματοδοτικών μορίων προάγοντας κατά αυτό τον τρόπο την αύξηση του σωματικού βάρους. (78) (55)

Αυτή η ρύθμιση επιτυγχάνεται από τα υποθαλαμικά κέντρα του εγκεφάλου τα οποία λαμβάνουν σήματα και από άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά και από την περιφέρεια, τα οποία συνοψίζονται με την βοήθεια της Εικόνα 25. (83)



Εικόνα 25: Σχηματικό διάγραμμα στο οποίο απεικονίζονται τα νευροπεπτιδικά μονοπάτια σηματοδότησης που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση. Οι πυρήνες του υποθαλάμου δέχονται σήματα από την περιφέρεια και από άλλες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος τα οποία επιδρούν στην ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης. Τα πεπτίδια χρώματος μπλε έχουν ορεξιογόνο δράση που προάγουν την πρόσληψη τροφής, ενώ αυτά χρώματος κόκκινο έχουν ανορεξιογόνο δράση που προωθούν το αίσθημα του κορεσμού. Με μωβ χρώμα απεικονίζονται οι νευρώνες που έχουν είτε ορεξιογόνο είτε ανορεξιογόνο δράση. Μέσα στα άσπρα κουτιά αναφέρονται οι υποδοχείς στους οποίους επιδρούν. Μη-πεπτιδικοί νευροδιαβιβαστές δεν περιλαμβάνονται στο διάγραμμα για λόγους σαφήνειας. *CNTF-R: ciliary neurotrophic factor receptor, GalR1/2/3: galanin receptors 1,2 and 3, GHS-R: growth hormone secretagogue receptor, INS-R: υποδοχέας ινσουλίνης, MC3/4-R: υποδοχείς 3/4 μελανοκορτίνης, Nac: nucleus accumbens, OB-R: υποδοχείς λεπτίνης, RXFP3: relaxin/insulin-like family peptide receptor 3, TRkB-R: tyrosine-related kinase B receptor, VTA: ventral tegmental area, Y1/Y5-R: νευροπεπτιδικοί Y₁/Y₅ υποδοχείς.* (83)

Ο υποθάλαμος περιλαμβάνει διάφορους διακριτούς πυρήνες οι οποίοι επικοινωνούν μεταξύ τους και με άλλα μέρη του εγκεφάλου μέσω απελευθέρωσης συγκεκριμένων νευροπεπτιδίων. Οι υποθαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου οι οποίες περιλαμβάνουν το εγκεφαλικό στέλεχος και την κοιλιακή καλυπττήρια περιοχή, είναι εξίσου σημαντικές για την ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης και φαίνεται να εμπλέκονται και στην μη ομοιοστατική ρύθμιση της ενεργειακής συμπεριφοράς αλλά και σε άλλες διατροφικές συμπεριφορές όπως ο εθισμός και η ανταμοιβή. Το εγκεφαλικό στέλεχος λαμβάνει σήματα από το λεπτό έντερο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και διαμέσου ορμονών. (83)

Ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου είναι ζωτικής σημασίας για την ενσωμάτωση και την ερμηνεία των σημάτων της ενεργειακής ισορροπίας. Βρίσκεται στη βάση του υποθαλάμου και είναι σε θέση να ανταποκριθεί στη δράση πολλών

ορμονών όπως η λεπτίνη, η ινσουλίνη και η γκρελίνη. (83) Οι δύο πληθυσμοί νευρώνων που απαντώνται σε αυτόν είναι οι NPY/AgRP και POMC/CART. Ο πρώτος πληθυσμός περιλαμβάνει το νευροπεπτίδιο Υ και την agouti-related protein (AgRP), η έκφραση των οποίων διεγείρεται κατά την νηστεία και αναστέλλεται από την δράση της λεπτίνης και της ινσουλίνης. Ο δεύτερος περιλαμβάνει τα ανορεξιογόνα πεπτίδια διέγερσης μελανοκορτινών που διασπώνται από το πρόδρομο μόριο της προ-οποιομελανοκορτίνης (POMC) και το μετάγραφο κοκαΐνης και αμφεταμίνης (CART), οι οποίοι ρυθμίζονται επίσης από την λεπτίνη και την ινσουλίνη προκαλώντας μείωση της πρόσληψης τροφής. (1)

2.4.1. NPY/AgRP και POMC/CART

Οι νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα POMC/CART και NPY/AgRP εμφανίζουν πολλά σημαντικά χαρακτηριστικά. Καταρχάς, η προέλευση των οδών τους προεξέχουν και σε άλλες υποθαλαμικές περιοχές του εγκεφάλου και εμφανίζονται να έχουν παράλληλη διάταξη η μία προς την άλλη. Η πρώτη οδός έχει συνολικά καταβολική δράση η οποία παρατηρείται κατά την νηστεία, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και την απώλεια σωματικού λίπους. Αντίθετα, η οδός NPY/AgRP εμφανίζει αναβολική δράση η οποία παρατηρείται κατά την πρόσληψη τροφής επάγοντας την αποθήκευση ενέργειας και την αύξηση της λιπώδους μάζας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες και τα δύο κυκλώματα είναι ενεργά έτσι ώστε οποιαδήποτε αλλαγή είτε ανασταλτική είτε διεγερτική σε κάθε είδος νευρώνα να προκαλεί την ταχεία αλλαγή σε πολλές ενεργητικές παραμέτρους. (55) (78)

Στην περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα εντοπίζονται υποδοχείς πολλών σηματοδοτικών μορίων κορεσμού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση μεγάλης ευαισθησίας στα σηματοδοτικά μόρια που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση. Ιδιαίτερα μεγάλη είναι η ευαισθησία στη λεπτίνη και την ινσουλίνη αλλά και στα μόρια που παράγονται κατά την πρόσληψη τροφής. Οι πολυάριθμοι νευρώνες που συνδέουν τον υποθάλαμο με τον τοξοειδή πυρήνα και τις γειτονικές περιοχές

διευκολύνουν την υποθαλαμική ομοιοστατική οδό και εξασφαλίζουν την συνεχή ενημέρωσή του για την δραστηριότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Επίσης, αυτόνομες νευρικές απολήξεις του υποθαλάμου καταλήγουν στο στομάχι, στο έντερο, στο ήπαρ, στο πάγκρεας αλλά και σε άλλους ιστούς, αποτελώντας μία περιοχή προσαγωγών αλλά και απαγωγών νευρώνων που συμβάλουν στην ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. (78)

Ο πληθυσμός NPY/AgRP της υποομάδας νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα είναι πολύ σημαντικός για την ενεργειακή ομοιόσταση. Τα μόρια που απελευθερώνονται από αυτούς τους νευρώνες είναι το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και το AgRP. Το NPY είναι ένα νευροπεπτίδιο μήκους 36 αμινοξέων το οποίο ανήκει στην οικογένεια των παγκρεατικών πολυπεπτιδίων (PP) και δρα μέσω της πρόσδεσης του σε πέντε διαφορετικούς υποδοχείς (Y1-Y5). (83) (84) Ανήκει στις ουσίες που διεγείρουν την όρεξη, ασκώντας βραχυπρόθεσμη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από γεύμα σε γεύμα, με θετικές επιδράσεις. (9) Το NPY παράγεται επίσης από τα λιποκύτταρα μεσολαβώντας τη μείωση της λεπτίνης και την κεντρική ανατροφοδότηση της παχυσαρκίας. (10)

Το νευροπεπτίδιο Y δεν αποτελεί το τελικό τελεστή για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, αλλά επηρεάζει την απελευθέρωση νευροπεπτιδίων από άλλες περιοχές του εγκεφάλου που ασκούν πιο άμεσο ρόλο στη ρύθμιση της κατανάλωσης τροφής, διεγείροντας την όρεξη. (1) Η υποθαλαμική σύνθεσή του αλλά και η έκκρισή του αυξάνεται κατά την μεταπορροφητική φάση και η ρύθμιση των επιπέδων του επηρεάζεται επίσης από τα περιφερικά σήματα που απεικονίζουν την σωματική ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. (83) Το AgRP επιτελεί λειτουργίες παρόμοιες με το νευροπεπτίδιο Y επιδρώντας και στη ρύθμιση του λιπώδους ιστού. (10) Εμφανίζει ανταγωνιστική δράση εναντίον των MC3R και MR4C που μπορεί ακόμη και να καταπολεμήσει τη δραστικότητα των POMC νευρώνων που παρατηρείται ιδιαίτερα επί της σίτισης. (78) (84)

Οι νευρώνες POMC διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση. Αποτελούν μαζί με το CART τον πληθυσμό POMC/CART της υποομάδας

νευρώνων της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής. (1) Συγκεκριμένα, τα πεπτιδικά προϊόντα που μπορούν να προκύψουν περιλαμβάνουν την ορμόνη ACTH αλλά και την α -, β -, γ -MSH. Η έκφραση του mRNA της POMC εντοπίζεται στην ARC και στο εγκεφαλικό στέλεχος, ενώ μειώνεται σε καταστάσεις νηστείας. Τα πεπτιδικά μόρια ACTH και MSH δρουν μέσω της πρόσδεσής τους στους υποδοχείς MC₃ και MC₄. (83) (84) Οι μελανοκορτίνες, και κυρίως η α -μελανοτρόπος ορμόνη (α -MSH, α -melanocyte stimulating hormone), παράγεται από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου και καταστέλλει την όρεξη επιτείνοντας τη μειωμένη πρόσληψη τροφής και την απώλεια βάρους. Επίσης, οι νευρώνες της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής εκκρίνουν ορεξίνες, δηλαδή μόρια που αποτελούν ισχυρούς διεγέρτες πρόσληψης τροφής, με τις μελανοκορτίνες να ασκούν ανασταλτική δράση στην έκκρισή τους, ενώ το NPY διεγερτική. Συγκεκριμένα οι ορεξίνες A και B ασκούν την διεγερτική τους δράση επί της πρόσληψης τροφής μέσω της πρόσδεσης τους στους υποδοχείς OX1 και OX2. (83) Το CART εμφανίζει παρόμοιες δράσεις όπως και η MSH. (1) (78)

2.4.2. Λοιπές ορμόνες

Υπάρχουν πολλά συστήματα νευροπεπτιδίων τα οποία μπορούν να επηρεάσουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιόσταση. Η επέμβαση σε αρκετά από αυτά δείχνει ότι μπορεί να συμβάλουν στην μείωση της πρόσληψης τροφής αλλά και του σωματικού βάρους. (83) Η ορμόνη συγκέντρωσης μελανίνης (MCH, melanin concentrating hormone) παράγεται από τους νευρώνες της κεντρικής υποθαλαμικής περιοχής του εγκεφάλου, οι οποίοι προεξέχουν προς άλλους πυρήνες του υποθαλάμου αλλά και σε άλλες περιοχές. Η έκφρασή της είναι αυξημένη κατά την νηστεία. (83) (84)

Το GALP αποτελεί μέρος της υπεροικογένειας του πεπτιδίου γαλανίνης. Η κατανομή της γαλανίνης περιορίζεται στο ΚΝΣ και στο ARC. Η ρηλαξίνη-3 (INSL-7) αποτελεί μέλος της υπεροικογένειας της ινσουλίνης και εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο ρυθμίζοντας έτσι την ενεργειακή ομοιόσταση. Εκφράζεται επίσης στο

PVN. (83) Ο ακτινωτός νευροτροφικός παράγοντας (CNTF) αποτελεί πρωτεϊνικό μόριο μεγέθους 22 kDa και εκφράζεται στα κύτταρα Schwann και στα αστροκύτταρα. Εκφράζεται επίσης στους πυρήνες του υποθαλάμου οι οποίοι εμπλέκονται στην ρύθμιση της όρεξης. (83) Ο νευροτροφικός παράγοντας εγκεφάλου (BDNF) αποτελεί μέλος της οικογένειας της νευροτροφίνης και των παραγόντων ανάπτυξης, ενώ ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιόσταση και ενδέχεται να έχει νευροτροποποιητικές ιδιότητες. Η ενεργή μορφή της δρα επί των υποδοχέων της κινάσης της τροπομυοσίνης (TrKB) ενώ εκφράζεται ευρέως σε όλο το ΚΝΣ συμπεριλαμβανομένων και των πυρήνων που εμπλέκονται στην ενεργειακή ομοιόσταση. Στους ανθρώπους, η απώλεια λειτουργικότητας του υποδοχέα TrKB λόγω μετάλλαξης, μπορεί να οδηγήσει σε υπερφαγία και τελικά παχυσαρκία. Ακόμη η ύπαρξη πολυμορφισμού του γονιδίου του σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ΔΜΣ. (83) Τέλος, η ορμόνη που απελευθερώνεται από την υπόφυση ως απάντηση του υποθαλάμου σε καταστάσεις στρες είναι η CRH. Συγκεκριμένα, απελευθερώνεται από το PVN στην πρόσθια υπόφυση και χαρακτηρίζεται από ανορεξιογόνο δράση. (85)

2.5. Γαστρεντερικό και παγκρεατικό σύστημα

Το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί το μεγαλύτερο όργανο με ενδοκρινή λειτουργία στον οργανισμό. Οι ορμόνες που παράγονται κυρίως από αυτό, παρέχουν πληροφορίες για την διαδικασία της πέψης και της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών από το έντερο. Οι πιο καλά μελετημένες ορμόνες που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία είναι η χολοκυστοκινίνη (CCK), το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, το πεπτίδιο ΥΥ, η GLP-1, η οξυντομοδουλίνη και η γκρελίνη. Η CCK και η GLP-1 ως ορμόνες και νευροδιαβιβαστές ασκούν σημαντική επίδραση στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου. Με εξαίρεση την τελευταία ορμόνη, όλες δρουν αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού και μειώνοντας την πρόσληψη τροφής. (86) (13)

Ο μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την αναστολή της γαστρικής κένωσης και της γαστρικής διάτασης, επιδράσεις που μπορούν να μειώσουν την πρόσληψη τροφής. Επίσης η απευθείας δράση τους στις εγκεφαλικές και υποθαλαμικές περιοχές επηρεάζει το κέντρο ελέγχου της όρεξης με αποτέλεσμα το αίσθημα του κορεσμού. Στο Πίνακα 2 παρατίθενται οι κυριότερες ορμόνες που περιλαμβάνονται στο σύστημα αυτό καθώς και οι δράσεις τους. (86)

Peptide	Actions	Primary sites of synthesis	Major actions
CCK	Increases secretion of pancreatic enzymes and bicarbonate Inhibits gastric acid secretion Slows gastric emptying Reduces food intake	I-cells of duodenum, jejunum; widespread CNS expression	Promotes gallbladder contraction
Gastrin	Promotes gastric epithelial cell proliferation No known effect on food intake	G-cells of gastric antrum	Increases gastric acid
Ghrelin	Increases food intake Promotes gastric motility Promotes PP release Inotropic effect on heart Vasodilatation	A-cells of gastric fundus; small and large intestine; hypothalamic nuclei	Promotes release of GH and other pituitary hormones
GIP	Increases fatty acid synthesis in adipose tissue Enterogastrone effect Diminishes intestinal motility Increases mesenteric	K-cells of duodenum and jejunum	Incretin effect on insulin secretion

	blood flow Effects on food intake unknown-fourth ventricle administration has no effect		
GLP-1	Suppresses glucagon release Promotes pancreatic β -cell growth Inhibits gastric emptying Inhibits gastric secretion Inhibits energy intake Effects on cardiovascular system	L-cells of distal small and large intestine; immunoreactivity in hypothalamus, dorsovagal complex, pituitary	Incretin effect on insulin secretion
GLP-2	Enhances digestive and absorptive capacities of intestine Inhibits gastric secretion Inhibits feeding when administered centrally; no effect of peripheral administration	L-cells of distal small and large intestine; immunoreactivity in hypothalamus, dorsovagal complex, pituitary	Inhibits gastric acid production
Motilin	Stimulates gallbladder contraction Promotes enzyme secretion in stomach and pancreas Stimulates PP release Effects on food intake equivocal	Proximal small intestine; some reports of immunoreactivity in CNS	Prokinetic action on gut, mediates migrating motor complexes
Oxyntomodulin	Reduces gastric motility	L-cells of distal	Inhibits gastric

	Role as incretin equivocal Inhibits food intake	small and large intestine; immunoreactivity in hypothalamus, dorsovagal complex, pituitary	acid production
PHI/PHV	PHI-injected ICV inhibits feeding	Gastrointestinal tract; heart; lungs; kidney; central and peripheral nervous system	Main physiological effects unclear
PP	Inhibition of pancreatic exocrine secretion Equivocal effect on gastric emptying Inhibits food intake	Pancreatic islets of Langerhans; some reports of expression in hypothalamus, pineal gland, pituitary, substantia nigra, hippocampus	Relaxation of gallbladder
PYY3-36	Inhibits gallbladder secretion Reduces gut motility Inhibits pancreatic secretion Enterogastrone effect	L-cells of distal small and large intestine; immunoreactivity in hypothalamus, medulla, pons	Inhibits food intake
Secretin	Inhibits gastric secretion Promotes PP secretion No known effect on food	S-cells of the duodenum	Stimulates pancreatic exocrine

	intake	secretions
	Inhibits gastric secretions	
	Reduces gut motility	
	Inhibits release of numerous other gut hormones, including insulin, glucagon, CCK, gastrin, OXM, PP	Multiple organ systems, notably the D-cells of the gut and pancreas;
Somatostatin	Reduces food intake when administered peripherally-physiological importance of this effect unclear	Multiple actions across numerous organ systems

Πίνακας 2: Επισκόπηση των κύριων ορμονών του εντέρου. CCK: χολοκυστοκινίνη, CNS: κεντρικό νευρικό σύστημα, GH: αυξητική ορμόνη, GIP: ινσουλινοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πολυπεπτίδιο, GLP-1 & GLP-2: γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο, GRP: πολυπεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης, ICV: ενδοεγκεφαλοκοιλιακό, PHI: πεπτίδιο ιστιδίνης ισολευκίνης, PHV: πεπτίδιο ιστιδίνης βαλίνης, PP: παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, PYY: πεπτίδιο YY, OXM: οξυτομοδουλίνη. (86)

2.5.1. Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Η χολοκυστοκινίνη (CCK) αποτελεί το κυριότερο εκπρόσωπο των σηματοδοτικών μορίων κορεσμού. Η χολοκυστοκινίνη συντίθεται από διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένου και του λεπτού εντέρου από όπου απελευθερώνεται ως απόκριση στο γεύμα. Ύστερα από την κατανάλωση γεύματος το οποίο περιέχει λίπος ή πρωτεΐνες τα επίπεδα CCK αυξάνονται στο αίμα και μπορεί να παραμείνουν αυξημένα έως και 5 ώρες ύστερα από αυτό. Η ορμονική της δράση επιδρά στην κινητικότητα του εντέρου, στην συστολή της χοληδόχου κύστης, στην έκκριση των παγκρεατικών ενζύμων, στην γαστρική κένωση και στην έκκριση του γαστρικού οξέος. Η CCK στην πραγματικότητα δρα μειώνοντας το μέγεθος του γεύματος αφού

αυτό έχει ξεκινήσει ήδη. Ωστόσο μπορεί να δράσει σε τοπικό επίπεδο μέσω της πρόσδεσής της στον υποδοχέα CCK-1. Μέσω αυτών των μηχανισμών τα μηνύματα μεταφέρονται από τους ιστούς στην οπίσθια περιοχή του εγκεφάλου από όπου αναμεταδίδονται στον υποθάλαμο με σκοπό την ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Στην περίπτωση της παχυσαρκίας, η συνύπαρξη των χαμηλών επιπέδων λεπτίνης και ινσουλίνης και χαμηλής δραστηριότητας της CCK οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του περιορισμού του μεγέθους του γεύματος και τελικά στον εντοπισμό αυξημένου σωματικού βάρους. (86) (78)

2.5.2. Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι ο πιο ισχυρός ορεξιογόνος παράγοντας, μεγέθους 28 αμινοξέων, ο οποίος παράγεται από τα κύτταρα του δωδεκαδαχτύλου και του στομάχου. Συγκεκριμένα εκκρίνεται από τον θόλο του στομάχου και δρα απευθείας στους υποθαλαμικούς υποδοχείς. Η έκκριση της γκρελίνης είναι υψηλή κατά την νηστεία με αποτέλεσμα την διέγερση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης από την πρόσθια υπόφυση, την αύξηση της γαστρικής κινητικότητας και τέλος την ινοτροπική επίδραση της στην καρδιά, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. (86) (13) Τα επίπεδά της σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος των ανθρώπων και αυξάνονται ύστερα από την απώλεια κάποιους βάρους. (87) Αυξημένες τιμές γκρελίνης έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση υπερφαγίας και παχυσαρκίας σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi. (78) (88)

2.5.3. Αμυλίνη και Μοτιλίνη

Η αμυλίνη αποτελεί μία πεπτιδική ορμόνη, μεγέθους 37 αμινοξέων η οποία εκκρίνεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, αναστέλλει την γαστρική κένωση και την έκκριση γαστρικού οξέος, μειώνει τις συγκεντρώσεις γλυκαγόνης και επομένως και την πρόσληψη τροφής. (88) Η σηματοδότηση της ως ορμόνη στην περιοχή της παρεγκεφαλίτιδας διεγείρεται μόλις το μόριο της αμυλίνης προσδεθεί στον

υποδοχέα της καλσιτονίνης. Η ικανότητα της αμυλίνης να μειώσει το μέγεθος του γεύματος αυξάνεται με την αυξημένη δραστηριότητα της ινσουλίνης στον εγκέφαλο, ενώ σε καταστάσεις έλλειψης αμυλίνης η δράση της CCK και της μπομπεσίνης υπόκεινται σίγαση. (78)

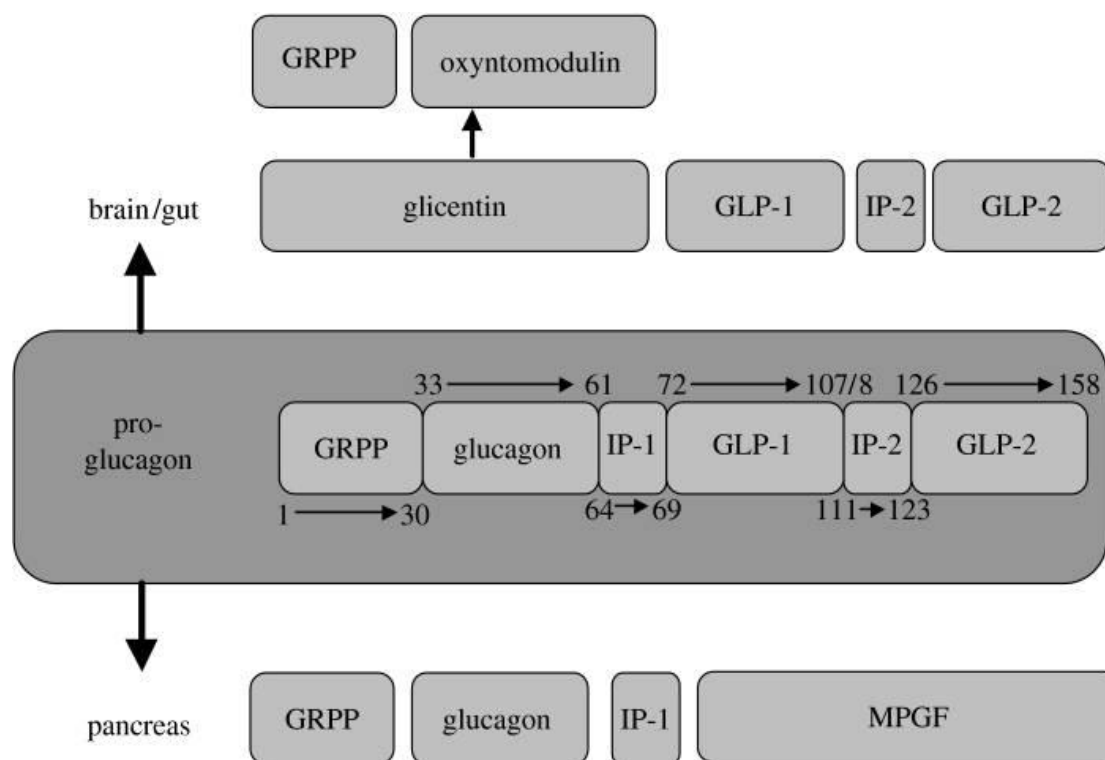
Η μοτιλίνη απελευθερώνεται από τα κύτταρα του άνω τμήματος του δωδεκαδαχτύλου με την κορύφωση των επιπέδων της κάθε 100 min σε κατάσταση νηστείας. Στις δράσεις της συγκαταλέγονται η ρύθμιση της κινητικότητας του εντέρου, η συστολή της χοληδόχου κύστης και η διέγερση της έκκρισης ενζύμων από το στομάχι και το πάγκρεας. Ωστόσο η λειτουργία της μοτιλίνης στη φυσιολογική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση. (86)

2.5.4. Απολιποπρωτεΐνη A-IV (apo A-IV) και Εντεροστατίνη

Η απολιποπρωτεΐνη A-IV (apo A-IV) και η εντεροστατίνη αποτελούν δύο πεπτίδια τα οποία εκκρίνονται από το έντερο κατά τη διάρκεια της πέψης και απορρόφησης των λιπιδίων. Η apo A-IV είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο μεγέθους 46 kDa και συντίθεται από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου κατά τη διάρκεια δημιουργίας των χυλομικρών, τα οποία στη συνέχεια θα εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος δια του λεμφικού συστήματος. Εκτός αυτού συντίθεται και στα κύτταρα του τοξοειδούς πυρήνα, με την έκφρασή της να μειώνεται σε καταστάσεις νηστείας λειτουργώντας μέσω αλληλεπίδρασης με την σηματοδότηση της CCK. Η apo A-IV αναστέλλει τις γαστρικές εκκρίσεις αλλά και την κινητικότητα του εντέρου. Αντίθετα, η εντεροστατίνη είναι ένα πενταπεπτίδιο το οποίο αποτελεί προϊόν διάσπασης της συνλিপάσης του εντερικού αυλού. Η συνλιπάση εκκρίνεται από το πάγκρεας μαζί με την λιπάση με σκοπό την υποστήριξη της διαδικασίας πέψης των διαιτητικών λιποειδών. Ωστόσο και η λιπάση αλλά και η συνλιπάση δρουν ως σηματοδοτικά μόρια αναστολής της πρόσληψης τροφής. (78) (86)

2.5.5. Προγλυκαγόνη και τα προϊόντα της

Η προγλυκαγόνη είναι μία προορμόνη μεγέθους 160 αμινοξέων που συντίθεται από τα α-κύτταρα των παγκρεατικών κυττάρων, τα L-κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου αλλά και εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Μετά την διάσπαση του μορίου της προκύπτει ένας αριθμός ενεργών βιολογικών θραυσμάτων όπως η GLP-1, η GLP-2, η οξυντομοδουλίνη, η γλυκαγόνη και η γλυσεντίνη. (Εικόνα 26) (86) Η κυριότερη επίδραση των τριών αυτών πρώτων ορμονών εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης, η γλυκαγόνη δρα συνεργικά και με άλλα μόρια όπως η CCK επιδρώντας στο τερματισμό του γεύματος ενώ η τελευταία, επιδρά στην πρόσληψη τροφής. (86)



Εικόνα 26: Τα προϊόντα διάσπασης της προγλυκαγόνης. Οι αριθμοί υποδηλώνουν τα υπολείμματα αμινοξέων στα οποία πραγματοποιείται η διάσπαση και παράγονται τα ανάλογα βιολογικά ενεργά προϊόντα. GRPP: πολυπεπτίδιο που σχετίζεται με την

γλυσεντίνη, IP-1 και IP-2: μεσολαβούντα πεπτίδια, MRGF: μεγάλο θραύσμα του προγλυκαγόνου. (86)

Η GLP-1 διασπάται από το μόριο της προγλυκαγόνης στα κύτταρα του εντέρου και στην συνέχεια εντοπίζεται και στα ενδοκρινικά L-κύτταρα του περιφερικού εντέρου. Στη συνέχεια το μόριο της μπορεί να διασπαστεί και σε άλλες μορφές όπως το GLP-1_{7-36amide}. (86) Επιδρά μέσω πολλών μηχανισμών στο μεταβολισμό της γλυκόζης αφού ο υποδοχέας της απαντάται στο περιφερικό και κεντρικό νευρικό σύστημα, στα παγκρεατικά κύτταρα και στην γαστρεντερική οδό. Η πιο γνωστή επίδρασή της GLP-1 είναι η διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης και η αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης. Οι δράσεις της είναι αποτέλεσμα του ενδοκρινικού της ρόλου σύμφωνα με τον οποίο δρα απευθείας στα κύτταρα-στόχους. Ωστόσο, λόγω του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής του μορίου της GLP-1, ο οποίος είναι περίπου 1 με 2 min, οι άμεσες επιδράσεις της είναι παροδικές και τελικά η μείωση της πρόσληψης τροφής προκύπτει λόγω των ανασταλτικών της επιδράσεων στο γαστρεντερικό σύστημα. (78)

Η GLP-2 απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως απάντηση στην κατανάλωση τροφής με ισχυρούς διεγέρτες της απελευθέρωσής της, τους υδατάνθρακες και το λίπος της τροφής. Επιδρά στην ανάπτυξη του εντερικού βλεννογόνου μέσω της πρόσδεσής της στον ειδικό υποδοχέα της και όπως και η GLP-1 έχει μικρό χρόνο ημιζωής. (86) Εμφανίζει σχεδόν 50% ομολογία με την GLP-1 και φαίνεται να μην επιδρά στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Η γλυσεντίνη αναστέλλει την έκκριση του γαστρικού οξέος στους αρουραίους, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει την πρόσληψη τροφής. (78)

Η οξυνομοδουλίνη αποτελεί επίσης προϊόν της διάσπασης του μορίου της προγλυκαγόνης. Η ποσότητα που απελευθερώνεται στο αίμα είναι ανάλογη των θερμίδων που καταναλώνονται. (86) Η οξυνομοδουλίνη αποτελεί πτητικό συστατικό του γλυκογόνου και ασκεί την δράση της μέσω του υποδοχέα GLP-1R, ωστόσο δρα μέσω διαφορετικής οδού από την GLP-1. (87) (86) Επειδή οι

συγκεκριμένοι υποδοχείς εντοπίζονται στους νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα φαίνεται πως η οξυντομοδουλίνη περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και δρα επί αυτών ρυθμίζοντας έτσι την ενεργειακή ομοιόσταση. (78) Στο μηχανισμό δράσης της εμπλέκεται και η καταστολή της ορεξιόγону ορμόνης γκρελίνης. Ωστόσο μπορεί να δράσει και επί της γαστρικής κινητικότητας και της έκκρισης. (86)

Τέλος, η γλυκαγόνη αποτελεί το πιο ευρέως μελετημένο πεπτίδιο αυτής της ομάδας. Επηρεάζει πολλές από τις μεταβολικές διεργασίες τις οποίες επηρεάζει η ινσουλίνη αλλά με αντίθετο τρόπο. Η γλυκαγόνη είναι μία ορμόνη με μοριακό βάρος 3,485 kDa και μήκος 29 αμινοξέα. Εκκρίνεται κυρίως από τα α-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans και το κύριο πεδίο δράσης της είναι το ήπαρ. Κύρια λειτουργία της γλυκαγόνης είναι ο καταβολισμός των αποθηκευμένων θρεπτικών συστατικών για την διατήρηση των επιπέδων τους σε σταθερά επίπεδα στο αίμα, ανάμεσα από τα γεύματα. Η πιο σημαντική επίδρασή της είναι η αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης μέσω της διέγερσης της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης. (8) (78) Τέλος η γλυκαγόνη αναστέλλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων και αυξάνει την λιπόλυση, μία κατάσταση που παρατηρείται κυρίως κατά την φάση νηστείας, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. (7)

2.5.6. Οικογένεια πολυπεπτιδίου PP

Οι οικογένεια των πρωτεϊνών του πολυπεπτιδίου (PP) αποτελείται από το NPY και δύο πεπτίδια του ενδοκρινικού, γαστρεντερικού και παγκρεατικού συστήματος, το παγκρεατικό PP και το πεπτίδιο YY (PYY). Το PP είναι ένα πεπτίδιο 36 αμινοξέων που διαθέτει κirkάδιο ρυθμό με τα μέγιστα επίπεδά της να παρατηρούνται στις 9 μμ. Ωστόσο, η πρόσληψη τροφής αποτελεί το κυριότερο έναυσμα για την απελευθέρωσή του PP στο αίμα. Η ποσότητα αυτή σχετίζεται με το θερμιδικό περιεχόμενο του γεύματος και τα επίπεδά του παραμένουν αυξημένα έως και 6 ώρες μετά το γεύμα. (86) (87) Ο πιθανός μηχανισμός της ανορεξιόγону επίδρασης του PP είναι ακόμη υπό διερεύνηση αλλά φαίνεται να επιδρά στην

μακροπρόθεσμη καταστολή της όρεξης. (87) Το PYY είναι ένα πεπτιδικό μόριο μεγέθους 36 αμινοξέων και δρα επίσης ως σημαντικό σήμα ανάδρασης από το έντερο προς τον υποθάλαμο. (13) (87) Το PYY εκκρίνεται με την μορφή PYY (1-36) και στην συνέχεια μεταβολίζεται σε PYY (3-36) το οποίο συμβάλει στην μείωση της πρόσληψης τροφής μέσω επίδρασης στην κινητικότητα του γαστρεντερικού συστήματος. Η ποσότητα του PYY που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία ως απόκριση ύστερα από την κατανάλωση ενός γεύματος είναι ανάλογη των θερμίδων και της σύστασης του γεύματος, διότι διεγείρεται κυρίως από την παρουσία λίπους και υδατανθράκων στον αυλό του άνω ειλεού και του παχέος εντέρου. (13) (86) Επομένως τα επίπεδά του είναι χαμηλότερα κατά την νηστεία και σε περιπτώσεις παχύσαρκων ατόμων. Η αιτιολόγηση των χαμηλών επιπέδων του PYY σε καταστάσεις υπερβολικής αύξησης της λιπώδους μάζας πιθανά να οφείλεται σε πολυμορφισμό του γονιδίου του. (86) (78)

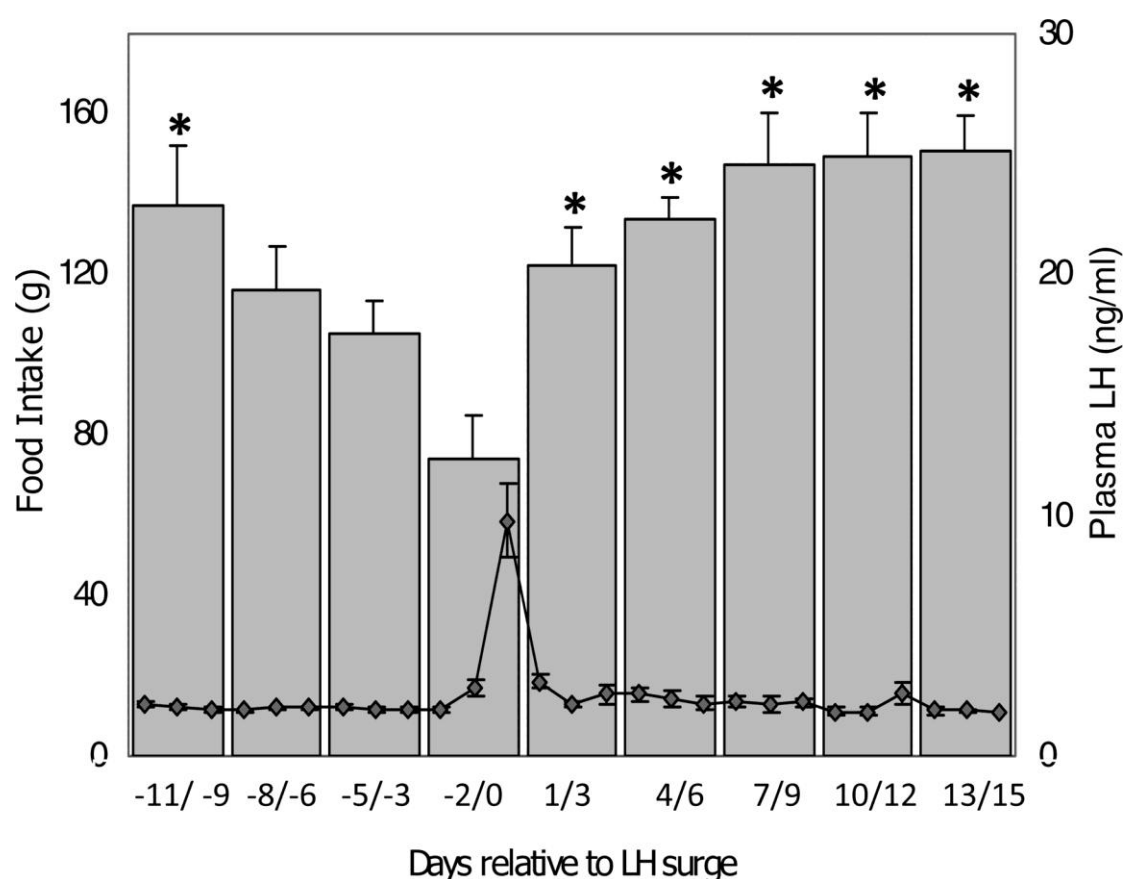
2.5.7. Οικογένεια πεπτιδίων μπομπεσίνης

Τα πεπτιδικά ανάλογα της οικογένειας μπομπεσίνης που απαντώνται στα θηλαστικά είναι το πεπτίδιο απελευθέρωσης γαστρίνης (GRP) και η νευρομεδίνη Β (NMB). Σε αντίθεση με την δράση των περισσότερων σηματοδοτικών μορίων κορεσμού, αυτά τα πεπτίδια έχουν την ικανότητα να αυξάνουν το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο γευμάτων. Με αυτό τον τρόπο, μειώνουν την πρόσληψη τροφής αποτελώντας ένα φυσιολογικό μεσολαβητή του αισθήματος του κορεσμού. (78)

2.6. Ρύθμιση της όρεξης κατά τον καταμήνιο κύκλο

Εκτός από τις φυλετικές ορμόνες που συμβάλουν στην διαφοροποίηση του ποσοστού σωματικού λίπους ανάμεσα στα δύο φύλα και οι διάφορες διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου της γυναίκας προκαλούν αλλαγές στην όρεξή της. Οι παρατηρούμενες αλλαγές στην όρεξη έχουν τεκμηριωθεί τόσο σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα όσο και στον άνθρωπο. Κατά την ωχρινική φάση η όρεξη

και η πρόσληψη τροφής αυξάνεται και η πρόσληψη τροφής ρυθμίζεται σύμφωνα με την ημέρα που θα παρατηρηθεί η απότομη αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης. (Εικόνα 27) (88) Αυτές οι αλλαγές στην πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου οφείλονται στις στεροειδείς ορμόνες του φύλου οι οποίες με την σειρά τους επιδρούν και στα σηματοδοτικά μόρια της ενεργειακής ομοιόστασης. Επίσης παρατηρούνται αλλαγές στις ποσότητες της λεπτίνης, η οποία αυξάνεται κατά την ωχρινική φάση σε σχέση με την ωοθυλακική. Αυτή η αυξημένη ποσότητα μπορεί να οδηγήσει σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο με αποτέλεσμα την αλλαγή στην ποσότητα των ενεργειακών αποθεμάτων του οργανισμού. (89)



Εικόνα 27: Η πρόσληψη τροφής κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου σε πρωτεύον θηλυκό πίθηκο ρέζους. Η τιμή της πρόσληψη τροφής είναι ο μέσος όρος των τριών διαδοχικών ημερών κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου ($n=7$) σε σχέση με την ημέρα της απότομης αύξησης της LH. Η πρόσληψη τροφής μειώθηκε σταδιακά μέχρι την ανάκαμψη της μετά την ωορρηξία (* $P < 0.05$ σε σύγκριση με τις ημέρες -2/0). Εκεί η πρόσληψη τροφής φτάνει στο μέγιστο λόγω του γεγονότος ότι τα επίπεδα των

οιστρογόνων είναι αυξημένα ενώ της προγεστερόνης είναι χαμηλά. Επομένως οι αλλαγές των ποσοτήτων των ορμονών του γυναικείου φύλου επιδρούν στην ποσότητα της καταναλισκόμενης τροφής και στην ποσότητα λιπώδους μάζας. (88)

2.7. Θυρεοειδικές ορμόνες

Η θυροξίνη ή αλλιώς τετραϊωδοθυρονίνη (T4) και η τριιωδοθυρονίνη (T3) είναι ορμόνες που αποτελούν ιωδωμένα παράγωγα της τυροσίνης και εκκρίνονται από τα θυλακικά κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα. (8) Το φυσιολογικό του βάρος κυμαίνεται από 14 g έως 20 g, με το μεγαλύτερο βάρος να εντοπίζεται στο ανδρικό φύλο. (11) Το μεγαλύτερο μέρος της δραστηκής T3 παράγεται με την απομάκρυνση ενός μορίου ιωδίου από την τετραϊωδοθυρονίνη (T4). Η θυροξίνη εκκρίνεται σε μεγαλύτερες ποσότητες συγκριτικά με την τριιωδοθυρονίνη, οι δράσεις τους είναι ίδιες και η διαφορά τους εντοπίζεται στην ταχύτητα και την ένταση της δράσης τους, με την T3 να είναι τέσσερις φορές ισχυρότερη, αλλά η ποσότητα και η διάρκεια παραμονής της στο αίμα είναι μικρότερη. (8)

Η υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TRH, thyrotropin releasing hormone), δρα ενεργοποιώντας την έκκριση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), η οποία με τη σειρά της ελέγχει την έκκριση του θυρεοειδούς αδένα. Η ίδια ορμόνη συμβάλλει και στη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του θυρεοειδούς αδένα, διότι εν απουσία της ατροφεί και εκκρίνει τις θυρεοειδικές ορμόνες του με χαμηλότερο ρυθμό. Σε αντίθετη περίπτωση, ο αδένας μπορεί να γίνει υπερτροφικός και να παρουσιάσει υπερπλασία. (1) Τα επίπεδα της TSH ποικίλουν μέσα στην ημέρα και φαίνεται να είναι υψηλότερα κατά τη διάρκεια της νύχτας, ενώ επηρεάζονται και από παράγοντες όπως η έλλειψη ύπνου και η άσκηση. Επίσης σχετίζονται θετικά με την ηλικία ακόμη και με την μακροζωία. (90)

Οι θυρεοειδικές ορμόνες αποτελούν κύριο παράγοντα που ρυθμίζει το βασικό μεταβολικό ρυθμό, τον ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου και ενέργειας σε

συνθήκες ηρεμίας. Η συμπαθομιμητική τους δράση, οδηγεί στην αύξηση της απόκρισης των κυττάρων στόχων στις κατεχολαμίνες, επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη. Λόγω αυτού, πολλές από τις επιδράσεις τους μοιάζουν με αυτές του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Επίσης, οι θυρεοειδικές ορμόνες διεγείρουν την έκκριση της GH και αυξάνουν την παραγωγή του IGF-1 από το ήπαρ. Ωστόσο, πρέπει να διευκρινιστεί πως ο έλεγχος της έκκρισής τους δε στοχεύει στη διατήρηση των επιπέδων θρεπτικών συστατικών σταθερών στο αίμα, αφού η έναρξη της δράσης τους είναι πολύ αργή για να συμβάλει στις απαιτούμενες ταχείες προσαρμογές των επιπέδων των ουσιών που κυκλοφορούν στο αίμα. (1)

Κεφάλαιο 3. Παθοφυσιολογία λιπώδους ιστού

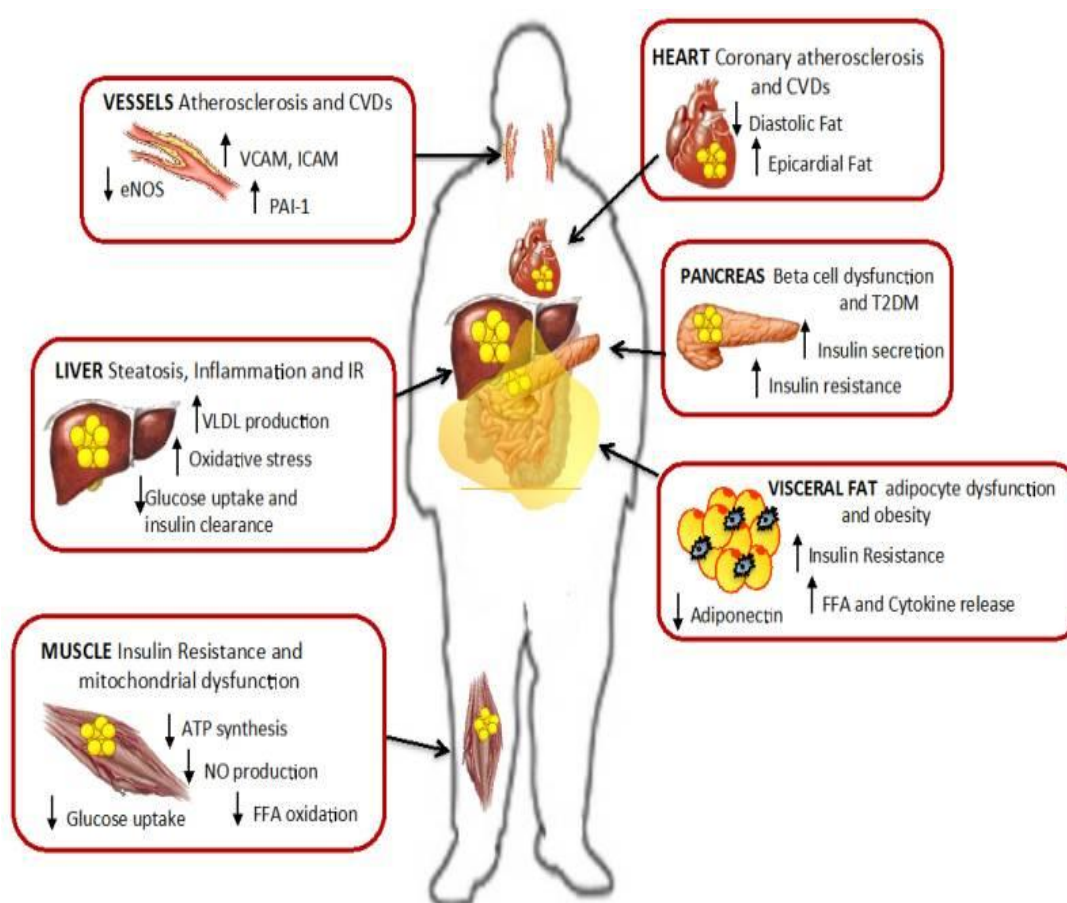
3.1. Λιποτοξικότητα

Η υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση λιποτοξικότητας, σε δυσλειτουργία των κυττάρων και σε μεταβολές στις μεταβολικές οδούς τόσο στο λιπώδη ιστό όσο και σε άλλα περιφερικά όργανα, όπως το ήπαρ, η καρδιά, οι μύες και το πάγκρεας. Αυτό αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το λιπώδες ήπαρ και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. (23) Επομένως ως λιποτοξικότητα μπορεί να οριστεί το σύνολο των παθολογικών αλλαγών που απαντώνται σε επίπεδο κυττάρων ή οργάνων και είναι αποτέλεσμα της περίσσειας λιπιδίων τόσο στην κυκλοφορία του αίματος όσο και στους ιστούς. (91)

Οι αιτίες εμφάνισης της λιποτοξικότητας δεν είναι μόνο η κατανάλωση μία πλούσιας σε λιπαρά διατροφής αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα υπερβολικής λιπόλυσης, λιπογένεσης και παρατηρούμενης ινσουλινοαντίστασης στα λιποκύτταρα. Ωστόσο, η μορφολογία του λιπώδους ιστού και όχι η συνολική του μάζα φαίνεται να έχει τον πρωτεύοντα ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό συμβαίνει διότι σε παχύσαρκα άτομα που παρουσίασαν το φαινόμενο της

υπερπλασίας, τα λιποκύτταρά τους διατήρησαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την φυσιολογική ομοιόσταση των λιπιδίων, σε σχέση με τα άτομα που παρατηρήθηκε υπερτροφία, γεγονός που όπως έχει αναφερθεί συνοδεύεται με υποξία, υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, κυτταρική ίνωση και διήθηση των μακροφάγων. (23)

Η ανισορροπία της ομοιόστασης των λιπιδίων οδηγεί σε περίσσεια ελεύθερων λιπαρών οξέων με ένα μόνο μέρος τους να λαμβάνονται από το λιπώδη ιστό και το υπόλοιπο να προσλαμβάνεται από άλλους ιστούς όπως το ήπαρ, η καρδιά και το πάγκρεας. Κατά την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης, η ικανότητα του λιπώδους ιστού να μεταβολίζει τα λιπαρά οξέα είναι περιορισμένη, με αποτέλεσμα την έκτοπη εναποθήκευση του λίπους και την εμφάνιση λιποτοξικότητας. (Εικόνα 28) (23)



Εικόνα 28: Έκτοπη συσσώρευση λίπους και οι επιδράσεις του φαινομένου λιποτοξικότητας. Η συσσώρευση του λίπους σε άλλους ιστούς εκτός του λιπώδους, προάγει την κυτταρική δυσλειτουργία, την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και την φλεγμονώδη απάντηση σε πολλούς ιστούς όπως το ήπαρ, το πάγκρεας και το σπλαγχνικό λίπος. Επίσης η έκτοπη αποθήκευση λίπους στα αγγεία και στην καρδιά οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και αθηροσκλήρωσης. (23)

3.2. Παχυσαρκία

Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί να προκαλέσει διάφορες μεταβολικές διαταραχές, με την παχυσαρκία να αποτελεί την πιο κοινά απαντώμενη. (35) Ως παχυσαρκία ορίζεται η κατάσταση υπέρμετρης συσσώρευσης λίπους στις αποθήκες του σώματος, με την μορφή τριγλυκεριδίων. Αυτή η διαταραχή αντανakλά μία μακροχρόνια περίοδο θετικής ενεργειακής ισορροπίας και σημαντικής αύξησης του βάρους. Αναλογικά, το σωματικό βάρος είναι μία αντανάκλαση του συνολικού ενεργειακού περιεχομένου του σώματος και μία αλλαγή στην τιμή του αποτελεί ένα μέτρο εκτίμησης της ενεργειακής ισορροπίας. (9)

Ιστορικά, ένας μέτριος βαθμού υπέρβαρου θεωρούνταν επιθυμητός, ιδιαίτερα σε κοινωνίες όπου η τροφή ήταν σπάνια. Επομένως, το να έχει κάποιος παραπάνω κιλά ήταν ένδειξη ευημερίας η οποία μπορεί να υπερείχε ακόμη και του πλούτου. Καθώς η τροφή έγινε πιο βέβαιη, αυτή η αντίληψη άλλαξε. (7) Η παχυσαρκία αποτελεί πια μία ασθένεια που αγγίζει τα όρια επιδημίας, αυξάνοντας τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ασθενειών που μπορεί να απειλήσουν την ανθρώπινη ζωή. (40) Τα υπερτροφικά λιποκύτταρα που παρατηρούνται αποτυγχάνουν να αποθηκεύσουν αποτελεσματικά το πλεόνασμα της ενέργειας με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και την εμφάνιση ποικίλων παθοφυσιολογικών καταστάσεων όπως η δυσλιπιδαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. (21) Τα λιπαρά

οξέα που απελευθερώνεται από τα υπερτροφικά λιποκύτταρα μπορεί να εισέλθουν απευθείας στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας με αποτέλεσμα την αυξημένη γλυκονεογένεση και την αυξημένη σύνθεση των λιπιδίων. Ακόμη αυτός ο αυξημένος αριθμός κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη μαζί με όλους τους κινδύνους που συνοδεύονται με αυτό. (41)

Η σύσταση του σώματος, μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο εκτίμησης της κατάστασης υγείας ενός ατόμου. Μία αδρή εκτίμηση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στους ενήλικους ανθρώπους αποτελεί ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Χρησιμοποιείται συνήθως για να κατατάξει τα άτομα σε ομάδες ανάλογα με το σωματικό τους βάρος, παρέχοντας ταυτόχρονα μία γενική εικόνα της κατάστασης θρέψης τους. Τα άτομα μπορεί να χαρακτηριστούν ως λιποβαρείς ($\Delta\text{ΜΣ} < 18,5 \text{ kg/m}^2$), κανονικού βάρους ($18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 24,9 \text{ kg/m}^2$), υπέρβαροι ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \Delta\text{ΜΣ} < 29,9 \text{ kg/m}^2$) ή παχύσαρκοι ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Σε αυτή τη διαβαθμισμένη ταξινόμηση από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας (WHO), ένας ΔΜΣ μεγαλύτερος ή ίσος των 30 kg/m^2 υποδηλώνει παχυσαρκία, με πιθανή ταυτόχρονη παρουσία υπερβολικού σωματικού λίπους. Ωστόσο οι κίνδυνοι για την υγεία φαίνεται να αυξάνονται προοδευτικά για τιμές ΔΜΣ άνω των 25 kg/m^2 . Ωστόσο απαιτείται προσοχή στην ερμηνεία των μετρήσεων του ΔΜΣ σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμών, όπως οι αθλητές διότι το αυξημένο σωματικό βάρος σε αυτή την περίπτωση αιτιολογείται από την ύπαρξη υψηλής μυϊκής μάζας. (9)

Από τις πρώτες μεθόδους εκτίμησης του σωματικού λίπους ήταν η υποβρύχια ζύγιση και οι μετρήσεις δερματικών πτυχών του σώματος. Πολλές ακόμη μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό του ολικού σωματικού λίπους όπως ο υπολογισμός του καλίου ή απεικονιστικές τεχνικές όπως η απορροφησιομετρία διπλής ενέργειας X-ray (DEXA), η αξονική τομογραφία (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Οι νέες αυτές τεχνολογικές μέθοδοι παρέχουν ακριβείς πληροφορίες για την σύσταση του σώματος με πολύ μεγάλο βαθμό αξιοπιστίας. (9)

3.2.1. Διαφορές της παχυσαρκίας με βάση το φύλο και την ηλικία

Οι δυσμενείς επιδράσεις της παχυσαρκίας δεν οφείλονται μόνο στην αυξημένη ποσότητα του λιπώδους ιστού αλλά και στην κατανομή του. Η αναλογία μέσης προς ισχία παρέχει ένα κατάλληλο τρόπο για την εκτίμηση της κατανομής της λιπώδους μάζας. Όταν η αναλογία είναι μεγάλη, δηλαδή όταν η περιφέρεια μέσης είναι πολύ μεγαλύτερη από την περιφέρεια ισχίων τότε μιλάμε για την αυξημένη σπλαγχνική μάζα του λιπώδους ιστού. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, σχετίζεται με την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και τον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (τύπου II). (7) Απαντάται κυρίως στο ανδρικό φύλο ή και σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και για το λόγο αυτό είναι γνωστή και ως ανδρικού τύπου παχυσαρκία (android obesity). (7) (9) Αντίθετα όταν η μάζα του λιπώδους ιστού είναι επικεντρωμένη στην περιοχή των ισχίων και της λεκάνης, μία κατανομή που απαντάται κυρίως σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η παχυσαρκία αυτή είναι γνωστή ως γυναικείου τύπου παχυσαρκία (gynoid obesity). (7)

Η αύξηση της λιπώδους μάζας στα παιδιά και στους εφήβους είναι πιο έκδηλη τις τελευταίες δεκαετίες με την εμφάνιση της ασθένειας σε όλο και μικρότερες ηλικιακές ομάδες. Όσον αφορά την ενήλικη ζωή, το ποσοστό λιπώδους μάζας στον ανθρώπινο οργανισμό φαίνεται να αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 60 ετών και μετά το πέρας αυτής της ηλικίας φαίνεται να μειώνεται σταθερά. Ωστόσο, αυτό το εύρημα περιπλέκεται λόγω του γεγονότος πως ο ΔΜΣ που χρησιμοποιείται τις περισσότερες φορές ως μέθοδο εκτίμησης, δεν είναι αξιόπιστος για τη μέτρηση του λιπώδους ιστού σε αυτό το ηλικιακό εύρος λόγω της μείωσης της ισχνής μάζας σώματος παρά λόγω της αύξησης του σωματικού λίπους. Επομένως, δεν μπορεί να ειπωθεί με σιγουριά αν μετά το πέρας της 7^{ης} δεκαετίας ζωής ενός ανθρώπου παρατηρείται αύξηση της εναπόθεσης λίπους στον οργανισμό. Για τη διερεύνηση αυτή απαιτούνται πιο αξιόπιστες μέθοδοι εκτίμησης της λιπώδους μάζας για να μπορέσει να βρεθεί η σχέση που συνδέει την ηλικία με παχυσαρκία. (9)

3.2.2. Ο ρόλος της λεπτίνης στην εμφάνιση παχυσαρκίας

Η αντίσταση στη λεπτίνη αποτελεί μία μεταβολική μη φυσιολογική κατάσταση που έχει συνδεθεί με αρκετές περιπτώσεις εμφάνισης παχυσαρκίας, σύμφωνα με την οποία τα υποθαλαμικά κέντρα που εμπλέκονται στην ενεργειακή ομοιόσταση είναι “ρυθμισμένα σε υψηλότερα επίπεδα” σε αυτά τα άτομα. (78) Επειδή στην πλειοψηφία τους τα παχύσαρκα άτομα χαρακτηρίζονται ήδη από αυξημένα επίπεδα λεπτίνης οι καταστάσεις που χαρακτηρίζουν αυτή την κατάσταση είναι η απορρυθμισμένη σηματοδότηση των κυτταροκινών, η μειωμένη καταστολή της όρεξης άρα και της πρόσληψης ενέργειας, γεγονός που διαιωνίζει την φλεγμονώδη απάντηση αυξάνοντας ακόμη περισσότερο την παχυσαρκία. (88) (5) Η εξήγηση σε αυτή τη παρατήρηση μπορεί να εντοπίζεται σε βλάβη των υποδοχέων λεπτίνης στον εγκέφαλο, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται κατάλληλα παρά τις αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης στην κυκλοφορία. Οι τιμές της ορμόνης σε αυτή την περίπτωση μπορεί να φτάσουν τα 100 ng/mL ή ακόμη και να ξεπεράσουν τα 250 ng/mL, γεγονός που είναι απόρροια των μεγάλων και άφθονων αποθηκών λίπους. (5) Εν συνεχεία, ο εγκέφαλος δεν ανιχνεύει τη λεπτίνη ως ερέθισμα για να μειώσει την όρεξη παρά μόνο όταν οι συγκεντρώσεις της αυξηθούν ακόμη περισσότερο, δηλαδή όταν μεγαλώσουν και άλλο οι αποθήκες λίπους στον οργανισμό. (1) Επομένως τα χαμηλά ανιχνεύσιμα επίπεδα λεπτίνης από τον εγκέφαλο σηματοδοτούν την εξάντληση των αποθεμάτων του λίπους με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των προσαρμοστικών μηχανισμών όπως η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και τη μείωση των ενεργειακών δαπανών. (12)

Άλλες πιθανές αιτιολογικές σχέσεις που θα μπορούσαν να συσχετίσουν την λεπτίνη με την εμφάνιση παχυσαρκίας είναι οι γονιδιακές μεταλλάξεις, όπως συμβαίνει και στους ασθενείς με ανεπάρκεια λεπτίνης λόγω ομόζυγης μετατόπισης του πλαισίου ή κατά την παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη του γονιδίου της λεπτίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τα επίπεδα της λεπτίνης να μην είναι ανιχνεύσιμα στην κυκλοφορία δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί τελικά στην αύξηση του σωματικού βάρους. (35) Άλλος πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός αποτελεί η

ελαττωματική μεταφορά της λεπτίνης, δια μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή κάποια διαταραχή σε άλλα αγγελιοφόρα μόρια στην οδό μεταγωγής του σήματος της. (1)

3.2.3. Γονιδιακοί παράγοντες που σχετίζονται με την εμφάνιση παχυσαρκίας

Κάποιες γενετικές διαταραχές μπορεί να αποτελούν την αιτία συγκεκριμένων περιπτώσεων παχυσαρκίας. (13) Μεταλλάξεις του υποδοχέα μελανοκορτίνης-4 (MC4R) στην επιφάνεια του κυττάρου μπορεί να αιτιολογήσει το 6% των περιπτώσεων σοβαρού βαθμού παχυσαρκίας. (92) Ακόμη ομόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο POMC μπορεί να οδηγήσουν σε πρώιμη έναρξη της παχυσαρκίας και επινεφριδιακή ανεπάρκεια. (93) Πολυγονιδιακές μεταλλάξεις μπορούν επίσης να προκαλέσουν παχυσαρκία στους ανθρώπους. (35) Για παράδειγμα το σύνδρομο Bardet-Biedl, αποτελεί μία αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια με μεταλλάξεις να εντοπίζονται σε περισσότερα από 14 γονίδια. Χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία και διάφορες άλλες ανωμαλίες όπως η νεφρική δυσλειτουργία, ο υπογοναδισμός και μαθησιακές δυσκολίες. (94) Η παχυσαρκία που απαντάται σε άτομα με σύνδρομο Prader-Willi απαντάται εξαιτίας έλλειψης της γονιδιακής έκφρασης λόγω αποτύπωσης πάνω στο χρωμόσωμα 15q11-13. (95) Η διαγραφή ενός θραύσματος 220 kb από το χρωμόσωμα 16p11.2 στο οποίο εντοπίζεται και το γονίδιο SH2B1 βρέθηκε να συνδέεται με σοβαρούς μορφή πρώιμης έναρξης της παχυσαρκίας. (96) (80)

3.2.4. Τα φλεγμονώδη μόρια κατά την ανάπτυξη παχυσαρκίας

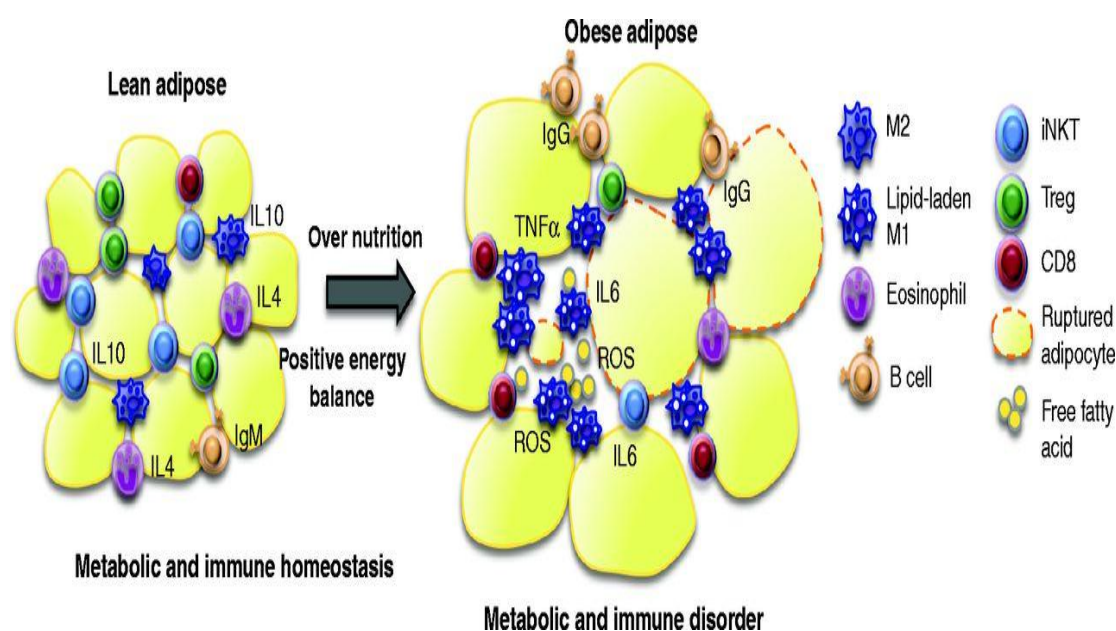
Αρκετές έρευνες έχουν φανερώσει την συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονώδους κατάστασης και πολλών χρόνιων νοσημάτων, όπως αποτελεί και η παχυσαρκία. (35) Σε φυσιολογικές καταστάσεις η φλεγμονή αποτελεί μία προστατευτική αντίδραση

του οργανισμού για τον έλεγχο των επιβλαβών προσβολών και την εκκίνηση της διαδικασίας της κυτταρικής αναδόμησης. (97) Σε συνθήκες υπερβολικής εναπόθεσης λιπώδους μάζας στον οργανισμό, η οποία φτάνει τα όρια της νόσου, παρατηρείται μία χρόνια φλεγμονή χαμηλού τόνου όπου ο λιπώδης ιστός παρουσιάζει υπερτροφία των λιποκυττάρων του, διείσδυση των ανοσοκυττάρων και αγγειογένεση. (35) (98)

Η ενεργοποίηση των μακροφάγων και η συσσώρευση τους στο λιπώδη ιστό που παρατηρείται ως απάντηση στη φλεγμονώδη κατάσταση, οδηγούν στην έκκριση μιας ποικιλίας προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών που συμβάλλουν στην εμφάνιση παχυσαρκίας αλλά και αντίστασης στην ινσουλίνη. Το λιποκύτταρο όντας πλέον γεμάτο με λίπος εμφανίζει κάποιες διαφορές σε σχέση με ένα φυσιολογικό λιποκύτταρο. Αρχικά παρατηρείται μετατροπή του τύπου μακροφάγων που απαντώνται καθώς από M2 μετατρέπονται σε M1. Τα φλεγμονώδη κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα ουδετερόφιλα, τα T λεμφοκύτταρα αλλά και το οξειδωτικό στρες (ROS), παρατηρούνται να είναι αυξημένα στον λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων. Αντίθετα, μειώνονται τα αντιφλεγμονώδη κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα ηωσινόφιλα και οι φυσικοί φονείς, διότι παράγονται από την ισχνή μάζα του σώματος η οποία βρίσκεται σε έλλειμμα. (Εικόνα 29) (35) (56) Μία απώλεια βάρους στα παχύσαρκα άτομα μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη διήθηση των μακροφάγων και γονιδιακή έκφραση των φλεγμονωδών μορίων στο λιπώδη ιστό μειώνοντας κατά αυτό τον τρόπο την ένταση της φλεγμονής. (99)

Σε καταστάσεις υπερβολικής αύξησης της λιπώδους μάζας ένας παράγοντας ακόμη που θα μπορούσε να επάγει την φλεγμονώδη απάντηση είναι η κακή οξυγόνωση των λιποκυττάρων. Η ταχεία επέκταση του λιπώδους ιστού μπορεί να συνδεθεί με ανεπαρκή αγγειογένεση, που φυσιολογικά πραγματοποιείται κατά την αύξηση της μάζας του λιπώδους ιστού. Επομένως, η μειωμένη τριχοειδική πυκνότητα και ροή του αίματος μπορεί να επάγει την υποξία, γεγονός το οποίο οδηγεί στην αυξημένη φλεγμονώδη δραστηριότητα στο λιπώδη ιστό και αποτελεί

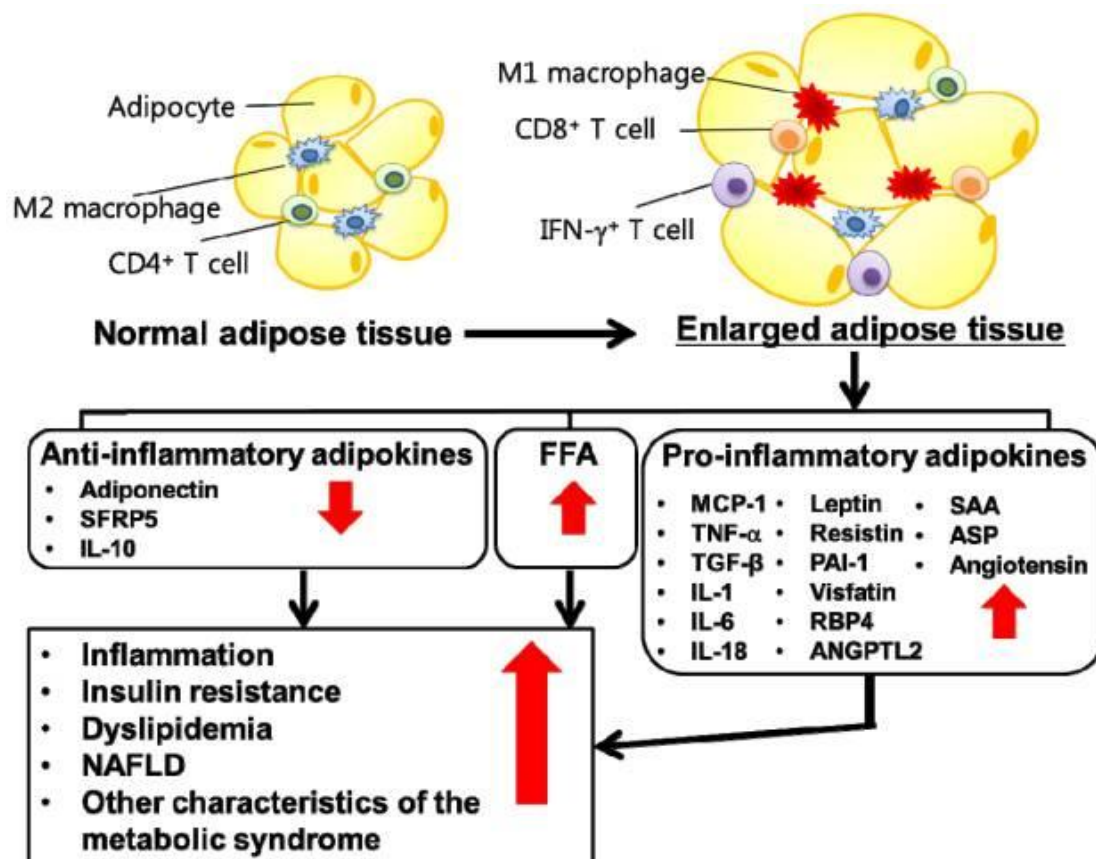
τον κοινό υπαίτιο όλων των παραγόντων που μπορεί να πυροδοτήσουν την φλεγμονώδη απάντηση στην παχυσαρκία. (100) (97)



Εικόνα 29: Η ομοιόσταση του λιπώδους ιστού σε σταθερές συνθήκες παχυσαρκίας. Αριστερά, παρατηρείται πως στον άπαχο λιπώδη ιστό τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος βρίσκονται γειτονικά με τα λιποκύτταρα και αλληλεπιδρούν με σκοπό την ρύθμιση της διακίνησης και αποθήκευσης των λιποκυττάρων του λιπώδους ιστού. Τα κύρια κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι οι φυσικοί φονείς (iNKT), τα T ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (Tregs), τα ηωσινόφιλα (Eosinophil), τα IgM που παράγουν B κύτταρα και τα ενεργοποιημένα μακροφάγα M2. Η παραγωγή IL-10 από τα iNKT, τα Tregs και τα M2 μακροφάγα, καθώς και η παραγωγή IL-4 από τα ηωσινόφιλα είναι πολύ σημαντικές για την διατήρηση ενός ισορροπημένου περιβάλλοντος. Δεξιά, κατά την διάρκεια της αύξησης του λιπώδους ιστού παρατηρείται απώλεια των κυττάρων iNKT και Tregs καθώς και μία φαινοτυπική αλλαγή των μακροφάγων από M2 σε M1, τα οποία συσσωρεύονται γύρω από τα γεμάτα με λίπος κύτταρα. (21)

Ωστόσο, επειδή ο αριθμός των μακροφάγων στο λιπώδη ιστό σχετίζεται θετικά με το μέγεθος των λιποκυττάρων αλλά και τη συνολική μάζα του λιπώδους ιστού, η έκφραση πολλών προφλεγμονωδών μορίων όπως ο TNF-α, εκκρίνονται από

αυτά και όχι από τα λιποκύτταρα. (41) Επομένως εκτός από την αλλαγή στη δομή των κυττάρων, η πληθώρα των λιποκυτταροκινών που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό επηρεάζονται, γεγονός που περιγράφεται καλύτερα και στην *Εικόνα 30*. (41)



Εικόνα 30: Η έκκριση φλεγμονωδών λιποκυτταροκινών από το λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων. Σε καταστάσεις υπερβολικής εναπόθεσης λιπώδους μάζας στον οργανισμό, τα διευρυμένα λιποκύτταρα οδηγούνται σε απορρυθμισμένη έκκριση λιποκυτταροκινών και αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Στην συνέχεια τα ελεύθερα λιπαρά οξέα σε συνδυασμό με τις προφλεγμονώδεις λιποκυτταροκίνες επιδρούν σε διάφορους μεταβολικούς ιστούς όπως οι σκελετικοί μύες και το ήπαρ. Κατά αυτό τον τρόπο τροποποιούν την φλεγμονώδη απόκριση και το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης συμβάλλοντας στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Όπως φαίνεται οι αντιφλεγμονώδεις λιποκυτταροκίνες μειώνονται ενώ οι προφλεγμονώδεις αυξάνονται. ANGPTL: angiotensin-like protein συνδέεται με την φλεγμονή, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και την παχυσαρκία στον άνθρωπο, ASP: πρωτεΐνη

διέγερσης της ακυλίωσης, IL: ιντερλευκίνη, MCP-1: μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη, NAFLD: μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος, PAI-1: αναστολέας ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, RBP4: πρωτεΐνη σύνδεσης της ρετινόλης η οποία εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, SAA: αμυλοειδές ορού Α, SFRP5: secreted frizzled-related protein 5 εμφανίζει ευεργετικές επιδράσεις στην μεταβολική δυσλειτουργία, TGF-β: μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας-β. (41)

3.3. Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και παχυσαρκία

Η συχνότητα εμφάνισης διάφορων επιπλοκών στο γυναικείο φύλο που οφείλονται στην ύπαρξη παχυσαρκίας είναι πολλές. Καταρχήν η ύπαρξη παχυσαρκίας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας συμβάλει στην μείωση της γονιμότητας και συγκεκριμένα μειώνεται κατά 4% για κάθε τιμή ΔΜΣ άνω του 29 kg/m². Επίσης οι επιπλοκές κατά την διάρκεια μίας κύησης όπως η προεκλαμψία, ο διαβήτης κύησης και η υπέρταση αυξάνονται από 2 έως 5 φορές στις παχύσαρκες γυναίκες. (88)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί την πιο κοινή ενδοκρινοπάθεια που συνδέεται με αυξημένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και απαντάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η παχυσαρκία και ειδικά η σπλαγχνική παχυσαρκία εμπλέκεται στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό του συνδρόμου. (101) Πάνω από το 50% των γυναικών με το σύνδρομο αυτό, έχουν ΔΜΣ άνω του 25 kg/m², παρουσιάζουν χρόνια ανωορρηξία και εμφανίζουν συμπτώματα υπερανδρογοναιμίας όπως ακμή, υπερβολική τριχοφυΐα και ανδρογονοεξαρτώμενη αλωπεκία. Τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα αυτών των γυναικών, εμφανίζουν μη φυσιολογική συμπεριφορά, που σχετίζεται με ελαττωματική δραστηριότητα ινσουλίνης, οδηγώντας σε εξασθενημένη ανοχή γλυκόζης, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη, τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά. (8) Η ινσουλίνη, εκτός από τις δράσεις που έχουν ήδη

αναφερθεί, διεγείρει την παραγωγή των ανδρογόνων των ωοθηκών, ρυθμίζει το μεταβολισμό των ανδρογόνων και επηρεάζει την ανάπτυξη των ωοθυλακίων. Φαίνεται πως ο λόγος αυτής της μη φυσιολογικής συμπεριφοράς των λιποκυττάρων εντοπίζεται στην ελαττωματική ενδοκυτταρική σηματοδότηση της ινσουλίνης αλλά και στην αυξημένη ευαισθησία στην λιπόλυση το οποίο διατηρεί την ινσουλινοαντίσταση. (101) Σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αυτού του συνδρόμου βρίσκονται γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα αδιπονεκτίνης από τα φυσιολογικά. (57)

3.4. Μεταβολικό σύνδρομο

Η παχυσαρκία αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά. Η μεγάλη περιφέρεια μέσης (κεντρικού τύπου παχυσαρκία), τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα χαμηλά επίπεδα HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, high density lipoproteins), τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη και η υπέρταση αποτελούν τα κριτήρια με την βοήθεια των οποίων μπορεί να γίνει η ανίχνευση του μεταβολικού συνδρόμου. (102) Έχει υποτεθεί πως η διαταραγμένη παραγωγή λιποκυτταροκινών όπως η PAI-1, η λεπτίνη, η ρεζιστίνη, η βισφατίνη, η αδιπονεκτίνη, ο TNF-α και ο IL-6 που παράγονται από την αυξημένη λιπώδη μάζα, εμπλέκονται στο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου. Συγκεκριμένα τα επίπεδα της βισφατίνης σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων και την φλεγμονώδη απόκριση ενώ συμβάλουν στην μειωμένη λειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων, καταστάσεις που συνδέονται με την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Η αδιπονεκτίνη διαδραματίζει σημαντικό προστατευτικό ρόλο στη παθογένειά του μεταβολικού συνδρόμου και αυτό διότι αναστέλλει τη δραστηριότητα και την απελευθέρωση της IL-6 και του TNF-α. Στην συνέχεια ακολουθεί ξεχωριστή αναφορά για κάθε ένα από τους παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. (64) (57)

3.5. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα ως αποτέλεσμα του αποτυχημένου ελέγχου της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα άτομα με αυτή την διαταραχή εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και αδυνατούν να επιτύχουν μία μέγιστη απόκριση της λόγω διαταραχών στην έκκριση αλλά και στην δράση του μορίου της. Υπάρχουν δύο κύρια είδη σακχαρώδους διαβήτη, ο τύπου I (ινσουλινοεξαρτώμενος) και ο τύπου II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι πιο κοινός σε παχύσαρκα ενήλικα άτομα και ιδιαίτερα σε εκείνους με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, με περίπου 90% των περιπτώσεων αυτού του τύπου να οφείλονται στην ύπαρξη παχυσαρκίας. (7) Αυτό παρατηρείται διότι η υπερτροφία του λιπώδους ιστού αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. (36) Ωστόσο, η εμφάνιση αυτού του είδους διαβήτη σε νεαρά άτομα έχει αυξηθεί και πλέον μπορεί να απαντηθεί ακόμη και στο 1/3 των παιδιών με σακχαρώδη διαβήτη. (88) Κατά τα πρώτα στάδια εμφάνισης της νόσου η μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη αντισταθμίζεται από την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης. Όμως η παρατεταμένη υπερδιέγερση των β-παγκρεατικών κυττάρων δεν επαρκεί και τα συμπτώματα της ανεπάρκειας ινσουλίνης αναπτύσσονται λόγω της ανεπαρκούς ποσότητας ινσουλίνης που απαιτείται για την αποτροπή της υπεργλυκαιμίας. (1) Σε αυτή τη περίπτωση η αιτιολόγηση βρίσκεται στο γεγονός ότι η ανταπόκριση των κυττάρων των β-νησιδίων του Langerhans, στην αύξηση της γλυκόζης του αίματος ελαττώνεται και συνεπώς τα επίπεδα ινσουλίνης που απαιτούνται δεν μπορούν να επιτευχθούν. Αυτό συνδυάζεται με τα ιδιαίτερα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης, τα οποία απαντώνται λόγω της ανεπαρκούς κάλυψης των ενεργειακών αναγκών διαμέσου των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, με αποτέλεσμα να επιτείνεται η υπεργλυκαιμία. Ακόμη, στη παχυσαρκία ο αριθμός των υποδοχέων της ινσουλίνης στα κύτταρα-στόχους στο σώμα είναι μειωμένος, με αποτέλεσμα η

διαθέσιμη ινσουλίνη να πραγματοποιεί λιγότερο αποτελεσματικά τις συνηθισμένες μεταβολικές επιδράσεις της. (8)

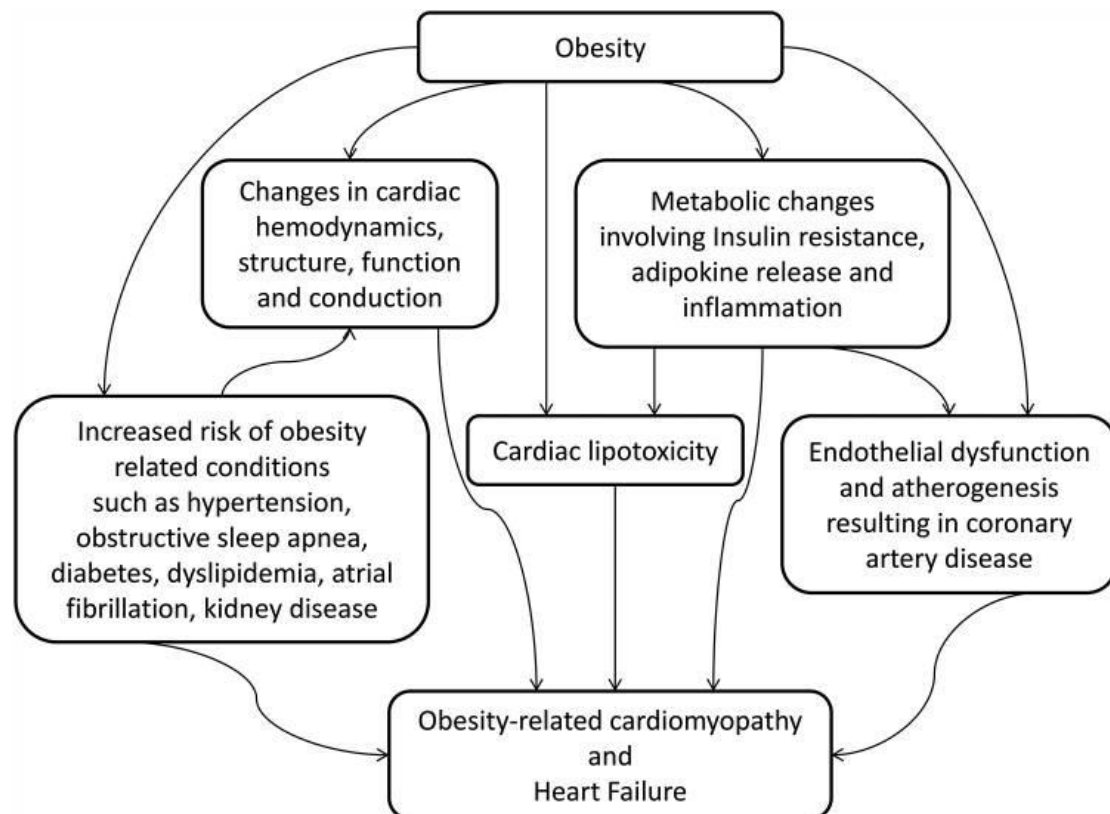
Αφού παρακαμφθούν οι αρχικοί πιθανοί ομοιοστατικοί μηχανισμοί του οργανισμού για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, τα συμπτώματα της νόσου είναι εμφανή και μπορεί να σχετίζονται με την ιδιαίτερα υψηλή ποσότητα λιπώδους μάζας. Αρχικά η απόκριση των σκελετικών μυών και του ήπατος στην ινσουλίνη είναι πιθανόν να τροποποιείται από τα επίπεδα λιποκυτταροκινών που κυκλοφορούν στο αίμα. Συγκεκριμένα ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός, όταν βρίσκεται σε κατάσταση φλεγμονής εκκρίνει την ορμόνη ρεζιστίνη η οποία προάγει την ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη παρεμβαίνοντας στην δράση της. Η αδιπονεκτίνη, η οποία έχει αντίθετη δράση και ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, είναι χαμηλότερη στην προκειμένη περίπτωση. (57) Η όλη διαδικασία περιπλέκεται λόγω του μεγάλου αριθμού μακροφάγων που κινητοποιούνται στον φλεγμένω λιπώδη ιστό και ενισχύουν ακόμη περισσότερο την φλεγμονή λόγω των σηματοδοτικών μορίων που απελευθερώνουν. Ταυτόχρονα, η σύνθεση τριγλυκεριδίων μειώνεται ενώ η λιπόλυση αυξάνεται. Έτσι ο υπερφορτωμένος λιπώδης ιστός απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα, η περίσσεια των οποίων συγκεντρώνονται στους μύες εμποδίζοντας την δράση της ινσουλίνης σε αυτούς. Εκτός αυτού η περίσσεια των ελεύθερων λιπαρών οξέων που αποθηκεύονται στο ήπαρ, διεγείρει την παραγωγή γλυκόζης από αυτό, συμβάλλοντας έτσι στην παρουσία ακόμη μεγαλύτερης υπεργλυκαιμίας και κέτωσης. Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων προάγουν την φλεγμονή και την σταδιακή ανεπάρκεια των β-νησιδίων των παγκρεατικών κυττάρων πυροδοτώντας έμμεσα ακόμη και την απόπτωσή τους. (1)

Οι μεταβολικές συνέπειες του σακχαρώδους διαβήτη οφείλονται στην αδυναμία της ινσουλίνης να δράσει φυσιολογικά, με ποικίλα αίτια να οδηγούν σε αυτή την κατάσταση. Ωστόσο, η μη ύπαρξη κάποιου εναλλακτικού ελεγκτικού μηχανισμού που θα δρούσε συνεργικά με την δράση της ινσουλίνης και θα αναλάμβανε τις αναβολικές πορείες στον οργανισμό, οδηγούν στην επιδείνωση των συμπτωμάτων του παθοφυσιολογικού αυτού μηχανισμού. (1)

3.6. Καρδιαγγειακές παθήσεις

Η παχυσαρκία αποτελεί μία παθοφυσιολογική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει και σε καρδιακή ανεπάρκεια μέσω της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, της απορρύθμισης της αυτόνομης ρύθμισης και μέσω επίδρασης της στις εκκρινόμενες ορμόνες. (91) Εκτός από το γεγονός ότι η καρδιά επιβαρύνεται σημαντικά στην προσπάθεια να προωθήσει περισσότερο αίμα προς τον πλεονάζοντα λιπώδη ιστό, η ίδια η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα προδιάθεσης για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και πρόκληση εμφραγμάτων του μυοκαρδίου. (1) Η υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων στα καρδιομυοκύτταρα ή η δυσλιπιδαιμία οδηγούν σε αυξημένο κυτταρικό θάνατο και οξειδωτικό στρες, σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα μυοκύτταρα και τον εναλλακτικό μεταβολισμό τους ως υπόστρωμα. (91) Η σχέση που διέπει την παχυσαρκία με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παραγόντων όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία είναι μόνο εν μέρει κατανοητή. Ωστόσο, πρόσφατες εξελίξεις στη μοριακή γενετική βοήθησαν στην κατανόηση της σχέσης αυτής. (103)

Όσον αφορά στο φυλετικό διαχωρισμό, φανερώνεται μία προστατευτική σχέση των οιστρογόνων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Πιο συγκεκριμένα, οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προστατεύονται λόγω της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων, γνώρισμα το οποίο χάνουν ύστερα την εμμηνόπαυση. Επίσης σε καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η παχυσαρκία, το όφελος αυτό δεν παρατηρείται λόγω της αυξημένης εναπόθεσης λιπώδους μάζας στην σπλαχνική περιοχή. (14) Στη σχηματική απεικόνιση παρουσιάζονται οι τρόποι με τους οποίους η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια. (Εικόνα 31) (104)



Εικόνα 31: Ο πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιομυοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια. Οι αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις που προκύπτουν από την περίσσεια του λιπώδους ιστού μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του όγκου του αίματος και της καρδιακής παροχής. Το καρδιακό και το σωματικό βάρος παρουσιάζουν μια γραμμική σχέση και η παρουσία μακροχρόνιας παχυσαρκίας συνοδεύεται από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την εμφάνιση της συστημικής υπέρτασης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή των αγγειακών τοιχωμάτων συμβάλουν στην αθηρογένεση και τη δημιουργία προθρομβωτικών και προφλεγμονωδών καταστάσεων. Η λιποτοξικότητα δρα είτε ανεξάρτητα είτε συνεργατικά με την υπεργλυκαιμία, το οξειδωτικό στρες αλλά και με προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που προκαλούν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην παχυσαρκία. Οι λιποκυτταροκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην λειτουργία του μυοκαρδίου μέσω της συμμετοχής τους στο μηχανισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου, τον κυτταρικό θάνατο αλλά και στις αλλαγές στη δομή και τη σύνθεση της εξωκυττάριας μήτρας. (104)

3.6.1. Δυσλιπιδαιμία

Τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και άλλων προβλημάτων υγείας αυξάνει η παρουσία δυσλιπιδαιμίας, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα σε συνδυασμό με την αυξημένη ποσότητα λιπώδους μάζας. Επίσης τα μειωμένα επίπεδα HDL (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης), σε συνδυασμό με τις αυξημένες μεταγευματικές ποσότητες τριγλυκεριδίων, προάγουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών που μπορούν να συμβάλουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. (64) Η παχυσαρκία σχετίζεται με την δυσλιπιδαιμία αφού χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, μειωμένα επίπεδα HDL και μη φυσιολογικές ποσότητες LDL (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης). Ο πιο καθοριστικός παράγοντας που μπορεί να συνδέσει αυτές τις δύο παθολογικές καταστάσεις είναι η ανεξέλεγκτη απελευθέρωση λιπαρών οξέων από την υπερβολικά αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού, μέσω της λιπόλυσης. Τα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων συμβάλουν στην αύξηση της σύνθεσης των VLDL, στην μείωση της έκφρασης του mRNA ή της δράσης της LPL στο λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μύες με αποτέλεσμα την αναστολή της λιπόλυσης των χυλομικρών, γεγονός που προωθεί την υπερτριγλυκεριδαιμία. Εν συνεχεία αυτή η παρατηρούμενη υπερτριγλυκεριδαιμία προκαλεί μία περαιτέρω πρωτεϊνική μεσολαβούμενη ανταλλαγή των τριγλυκεριδίων για εστέρες χοληστερόλης, μεταξύ των VLDL (πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης) και των λιποπρωτεϊνών που είναι πιο πλούσιοι σε εστέρες χοληστερόλης, δηλαδή την LDL και την HDL. Αυτό τελικά οδηγεί στην μείωση των επιπέδων HDL αλλά και στην μειωμένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων. (41)

Το μέγεθος των λιποκυττάρων αποτελεί σημαντικό παράγοντα για το βαθμό που η παρατηρούμενη παχυσαρκία μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση της δυσλιπιδαιμίας. (41) Τα υπερτροφικά λιποκύτταρα σχετίζονται με την αυξημένη λιπόλυση που όπως εξηγήθηκε οδηγεί στην αύξηση των κυκλοφορούντων επιπέδων λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων. Η αυξημένη παραγωγή τριγλυκεριδίων που

πραγματοποιείται στο ήπαρ, επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη γεγονός που προάγει την ίδια την δυσλιπιδαιμία. Επομένως στα παχύσαρκα άτομα παρατηρείται μεγαλύτερη απελευθέρωση λιπαρών οξέων σε σχέση με τα αδύνατα. (105) Επίσης σε άτομα με παχυσαρκία το μέγεθος των σωματιδίων VLDL είναι μεγαλύτερο ενώ ταυτόχρονα τα σωματίδια HDL και LDL είναι μικρότερου μεγέθους με αποτέλεσμα την μειωμένη συμβολή στην πρόληψη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. (106) Επίσης το ποσοστό των λιπαρών οξέων που απελευθερώνεται από την σπλαγχνική περιοχή είναι μεγαλύτερο σε σχέση με την υποδόρια λόγω της άμεσης απελευθέρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων απευθείας στο ήπαρ διαμέσου της πυλαίας φλέβας. (107)

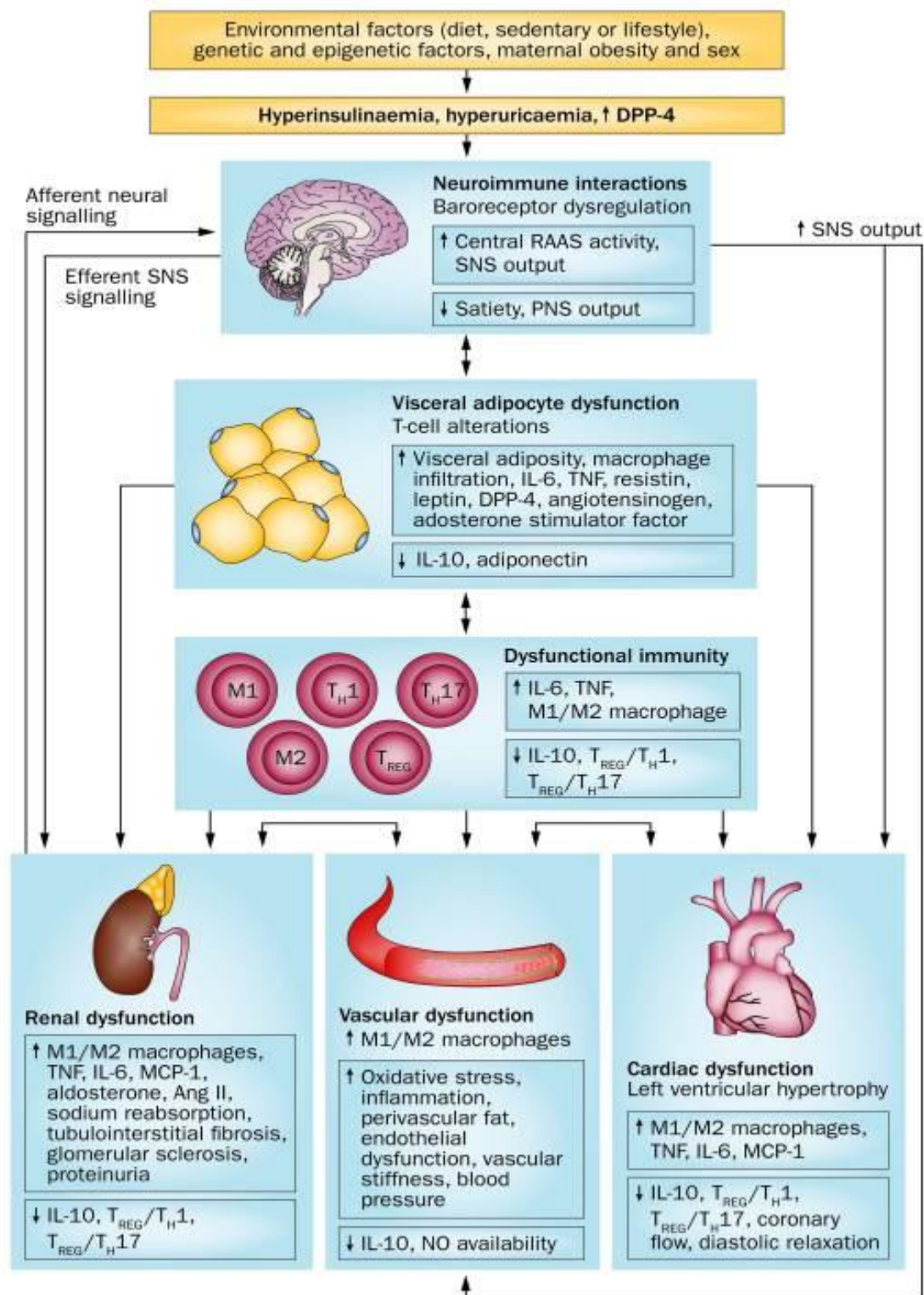
Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών μορίων συμβάλουν στην ανάπτυξη της δυσλιπιδαιμίας. Η διήθηση των μακροφάγων στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων και LDL, αλλά και με τα μειωμένα επίπεδα HDL στα παχύσαρκα άτομα. Επίσης αρκετές λιποκυτταροκίνες διεγείρουν την λιπόλυση στα λιποκύτταρα όπως για παράδειγμα ο IL-6 και ο TNF- α , τα οποία μειώνουν την δραστηριότητα της LPL γεγονός που μειώνει την κάθαρση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών που απαντώνται στα λιποκύτταρα. (41) Αντιθέτως τα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και θετικά με την HDL χοληστερόλη. (108)

3.6.2. Υπέρταση

Η παχυσαρκία μπορεί να συσχετισθεί με την εμφάνιση της υπέρτασης καθώς είναι μία χρόνια, αργά αναπτυσσόμενη ασθένεια, η παθολογία της οποίας διέπεται από πολλούς πιθανούς μηχανισμούς. (109) Αποτελεί μία πολυπαραγοντική και πολυγονιδιακή κατάσταση στην εμφάνιση της οποίας μπορεί να συμβάλουν διάφοροι διατροφικοί παράγοντες, μεταβολικές, ενδοθηλιακές και αγγειακές δυσλειτουργίες, νευροενδοκρινείς ανισορροπίες, η κατακράτηση νατρίου, η σπειραματική υπερδιήθηση, η πρωτεϊνουρία, και οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις. (14) Ωστόσο, δεν είναι πλήρως διευκρινισμένο αν η ανάπτυξη και η συντήρηση της

παχυσαρκίας μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση της υπέρτασης ή αν ισχύει το αντίθετο. (109)

Συνήθως σε παχύσαρκα άτομα, ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι αυξημένος και η διαταραγμένη έκκριση διαφόρων μορίων μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων όπως και η υπέρταση. Η δυσλειτουργία των λιποκυττάρων μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση αγγειακής και συστημικής αντίστασης στην ινσουλίνη, στην δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αλλά και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ωστόσο τα αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση της υπέρτασης σε παχύσαρκα άτομα είναι διαφορετικά από αυτά των αδύνατων ατόμων. Στην πρώτη ομάδα η εμφάνιση της νόσου είναι αποτέλεσμα της αύξησης του ενδοαγγειακού όγκου, της καρδιακής παροχής αίματος αλλά και της αυξημένης απορρόφησης στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών. Αντίθετα, σε άτομα φυσιολογικού βάρους η εμφάνιση υπέρτασης είναι αποτέλεσμα αύξησης της περιφερικής αγγειακής αντίστασης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, δηλαδή η επιγενετική, θα μπορούσε επίσης να συμβάλει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου. Σε αυτή λαμβάνονται υπόψη γονιδιακοί παράγοντες όπως τα miRNA και περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλουν στην συσχέτιση αυτών των δύο καταστάσεων, της παχυσαρκίας με την υπέρταση. Ο συνολικός μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία προάγει την εμφάνιση της υπέρτασης παρουσιάζεται στην *Εικόνα 32*. (14) (110)



Εικόνα 32: Η παχυσαρκία συμβάλλει στην ανάπτυξη της υπέρτασης μέσω διαφόρων αλληλεπιδράσεων των διαιτητικών, γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η μη φυσιολογική λειτουργία των σπλαχνικών λιποκυττάρων οδηγεί σε νεφρική, καρδιακή και αγγειακή δυσλειτουργία, μέσω της μειωμένης

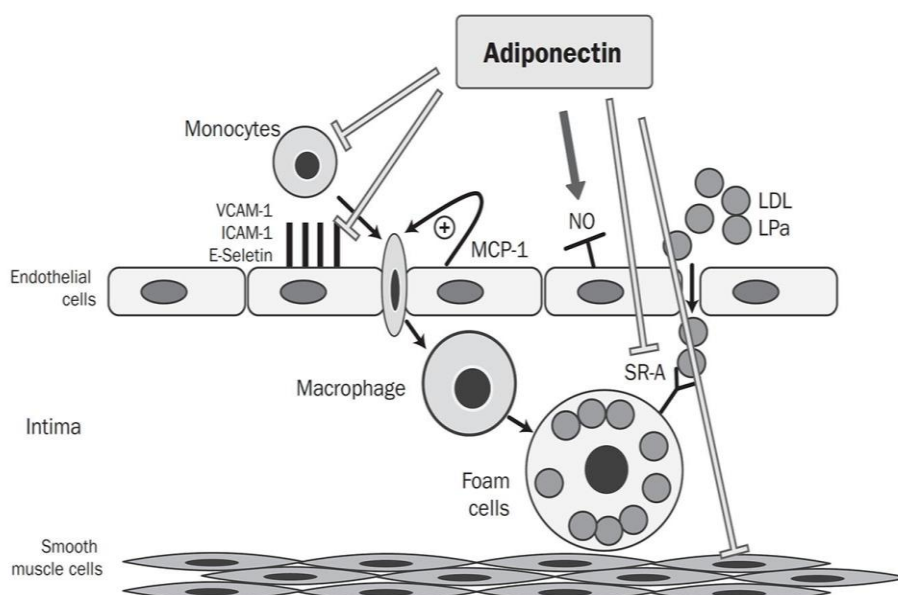
ανοσολογικής ή φλεγμονώδους απόκρισης. Η υπέρταση που σχετίζεται με την παχυσαρκία σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές αλλαγές στα κύτταρα των νεφρών, της καρδιάς και των αγγείων. *Ang II*: αγγειοτενσίνη II, *DPP-4*: διπεπτιδυλο-πεπτιδάση 4, *PNS*: παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, *RAAS*: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, *SNS*: συμπαθητικό νευρικό σύστημα, *TH*: Τ βοηθητικά κύτταρα, *TREG*: Τ ρυθμιστικά κύτταρα. (14)

3.6.3. Καρδιοπροστατευτική δράση της αδιπονεκτίνης

Οι λιποκυτταροκίνες μαζί με την οξειδωμένη χοληστερόλη, τις ελεύθερες ρίζες, την ομοκυστεΐνη και την αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελούν κάποιους από τους παράγοντες που εμπλέκονται στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. (1) Στα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, διάφορες λιποπρωτεΐνες όπως οι LDL, αποτίθενται στον έσω κοιλιακό χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες είναι συνδεδεμένες με την οξείδωση και επάγουν την προσκόλληση πολλών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα όπως το μόριο προσκόλλησης του αγγειακού κυττάρου (VCAM)-1, το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης (ICAM)-1 και την E-σελεκτίνη. Στην συνέχεια, τα μονοπύρρηνα κύτταρα συνδέονται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω αυτών των μορίων και εισέρχονται στον υποενδοθηλιακό χώρο. Αυτό διαμεσολαβείται από βιοαντιδραστικούς μεσολαβητές όπως η MCP-1 (μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη). Εφόσον βρίσκονται στο αγγειακό τοίχωμα, τα μονοκύτταρα στη συνέχεια αναπτύσσονται σε μακροφάγα και ενώ η LDL οξειδώνεται, αυτά διαφοροποιούνται σε αφρώδη κύτταρα. (60)

Η προστατευτική δράση της αδιπονεκτίνης απαντάται διότι εμποδίζει το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα, αλλά και εμποδίζει την έκφραση των μορίων που βοηθούν στην προσκόλληση των μακροφάγων πάνω στο ενδοθήλιο. (Εικόνα 33) Όσα από τα αφρώδη κύτταρα καταφέρουν να διαφύγουν της δράσης της, σηματοδοτούν την προσέλευση και άλλων μακροφάγων στην περιοχή, τα οποία τελικά συσσωρεύονται κάτω από το ενδοθήλιο σχηματίζοντας

μία ορατή λιπώδη ταινία. (10) (57) Αντίθετα, ο TNF-α, φαίνεται να έχει άμεσο ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης αφού επάγει την έκφραση διαφόρων μορίων προσκόλλησης, όπως η MCP-1 στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα με αποτέλεσμα την πρόκληση απόπτωσης. (10)



Εικόνα 33: Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την θετική ρύθμιση των μορίων προσκόλλησης, τη δέσμευση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, το μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Ωστόσο, η παραγωγή νιτρικού οξειδίου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρεται με την παρουσία αδιπονεκτίνης. VCAM-1: αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης, ICAM-1: ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης, NO: νιτρικό οξύ, LPA: lipoprotein, SR-A: υποδοχείς αναγνώρισης. (60)

3.7. Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος

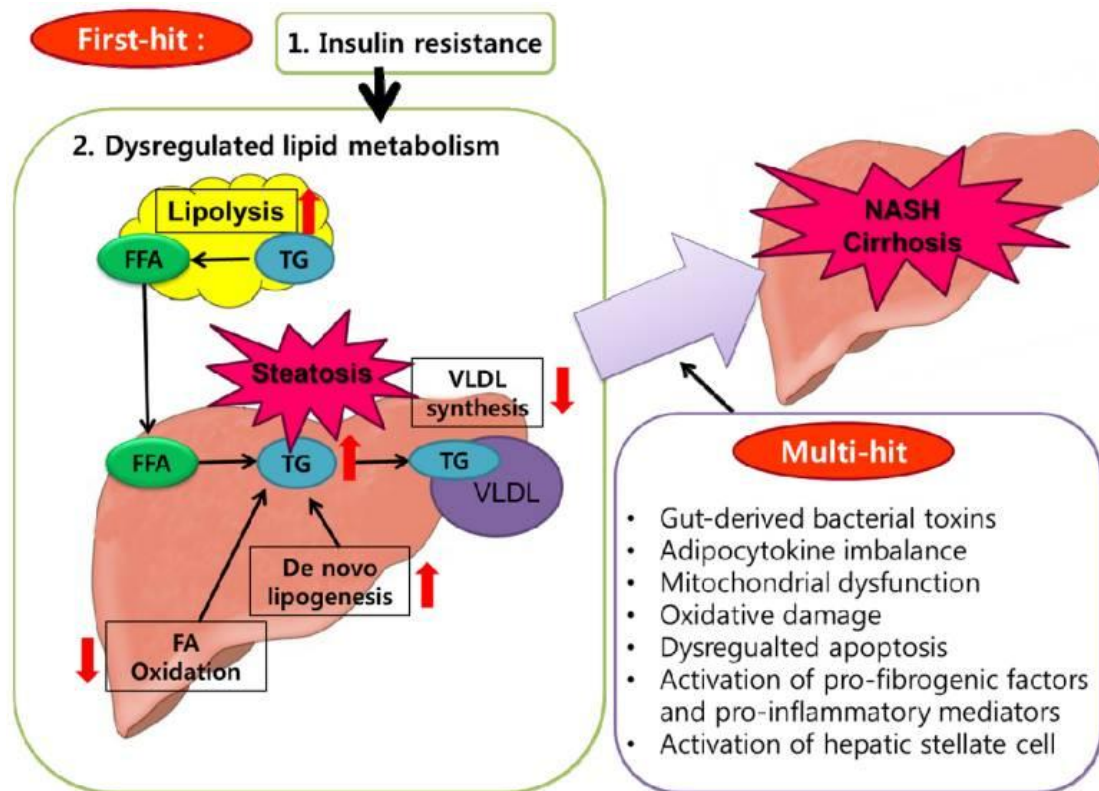
Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (NAFLD) αποτελεί διαφορετική ιστολογική και κλινική οντότητα από το λιπώδες ήπαρ (NAFL) και από την

στεατοηπατίτιδα (NASH) με ή χωρίς ίνωση που μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση και σε μερικές περιπτώσεις ακόμη και σε καρκίνο. (111) Ως NAFLD ορίζεται η συσσώρευση λίπους σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5% του βάρους του ήπατος, αποτελώντας και αίτιο της χρόνιας ηπατικής νόσου. Η παθογένειά του περιλαμβάνει την αυξημένη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη που παρατηρείται λόγω φλεγμονωδών νοσημάτων. Αυτές οι φλεγμονώδεις απαντήσεις προκαλούνται από την αυξημένη έκφραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και λιποκυτταροκινών χωρίς να αποτελεί το μοναδικό μονοπάτι που καθορίζει την εμφάνιση της ασθένειας. Ο φαινότυπος και η σοβαρότητα της ασθένειας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεταβολικών και γενετικών παραγόντων. (112) Ωστόσο η πλειοψηφία των ασθενών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και συνήθως μία απώλεια βάρους της τάξεως του 5-10% βελτιώνει πολλά από τα κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την νόσο, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία. (113)

Στο πρώτο στάδιο της νόσου παρατηρείται συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα που προέρχονται από την εστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης ή λόγω παρατηρούμενης αντίστασης στην ινσουλίνη (first hit). (Εικόνα 34) Αυτή η υπερβολική συσσώρευση των λιπιδίων στο ήπαρ εμφανίζεται όταν η εισροή των λιπιδίων και η *de novo* βιοσύνθεσή τους υπερβαίνει την ικανότητα ηπατικής κάθαρσης τους μέσω της οξείδωσης των λιπαρών οξέων ή μέσω της εξαγωγής των τριγλυκεριδίων. (41) Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μπορεί να διατίθενται διαμέσου της διατροφής σε ποσοστό 15%, να αποτελούν προϊόν της λιπόλυσης του λιπώδους ιστού κατά 59% ή ακόμη και να συντίθενται *de novo* έως και 26%. (112) (111) Ωστόσο και η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό λόγω αδυναμίας καταστολής της λιπόλυσης. (41)

Αφού πραγματοποιηθεί αυτό το στάδιο της νόσου κατά την οποία τα τριγλυκερίδια συσσωρεύονται στα ηπατοκύτταρα, ακολουθεί το δεύτερο στάδιο (multi hit). Σε αυτό, παρατηρείται αυξημένη ευπάθεια του ήπατος σε φλεγμονώδη

τραυματισμό, μία κατάσταση που μπορεί να προκληθεί από πολλούς παράγοντες. Η βλάβη που προκαλείται μπορεί να αποτελεί αποτέλεσμα αυξημένης έκφρασης φλεγμονωδών κυτταροκινών, λιποκυτταροκινών, ως απάντηση στο οξειδωτικό στρες και τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αλλά και στο άγχος. Κατά την φλεγμονώδη αυτή κατάσταση, εμπλέκονται μόρια όπως ο TNF-α και η IL-6 που σχετίζονται με την αυξημένη σοβαρότητα της νόσου και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι λιποκυτταροκίνες λεπτίνη και αδιπονεκτίνη δρουν με αντίθετο τρόπο με την πρώτη να προάγει την φλεγμονή ενώ τη δεύτερη να την αναστέλλει. Στο τρίτο στάδιο της νόσου που είναι και το τελικό (δεν εμφανίζεται στην *Εικόνα 34*), εμφανίζεται η ίνωση του ήπατος λόγω ανισορροπίας μεταξύ της αναγέννησης και της καταστροφής των ηπατοκυττάρων. Η αλλαγμένη αρχιτεκτονική των ηπατοκυττάρων χαρακτηρίζεται πλέον από αναγεννητικά οζίδια και φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση. Η εξέλιξη της νόσου περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των μεταβολικών και γενετικών παραγόντων που καθορίζουν αν ο ασθενής θα εμφανίσει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ή κίρρωση του ήπατος. (112) (41)



Εικόνα 34: Σχηματική απεικόνιση της παθογένειας του NAFLD. Αρχικά λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη ή λόγω διαταραγμένου μεταβολισμού των λιποειδών παρατηρείται ηπατική στεάτωση. Αυτό καθιστά τα ηπατοκύτταρα ιδιαίτερα ευπαθή σε διάφορους παράγοντες όπως οι βακτηριακές τοξίνες που προέρχονται από το έντερο, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οξειδωτική βλάβη, η ανισορροπία του λιπώδους ιστού, η απορρυθμισμένη απόπτωση των ηπατοκυττάρων, η ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών αλλά και την ενεργοποίηση των ηπατικών αστεροειδών κυττάρων, οδηγώντας τελικά σε NASH και κίρρωση του ήπατος. (41)

3.8. Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα μπορούν να καταταγούν σε δύο κατηγορίες: τον υποθυρεοειδισμό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από ανεπαρκή έκκριση θυρεοειδικών ορμονών και τον υπερθυρεοειδισμό, στον οποίο αντίθετα απαντάται υπερβολική έκκριση τους. Η ανεπαρκής έκκριση των θυρεοειδικών ορμονών μπορεί να οφείλεται σε πρωτογενή ανεπάρκεια του θυρεοειδούς αδένος όπως η νόσος Hashimoto, είτε σε δευτερογενής ανεπάρκεια της TRH ή της TSH ή και των δύο, είτε τέλος σε ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη ιωδίου. Τα συμπτώματα του στο λιπώδη ιστό, κατά κύριο λόγο προκαλούνται λόγω της γενικής μείωσης της μεταβολικής δραστηριότητας. (114) (1) Παρατηρείται μειωμένος BMR έως και 50%, και ταυτόχρονα παρουσιάζεται αύξηση της λιπώδους μάζας λόγω του μειωμένου ρυθμού ενεργειακής κατανάλωσης. (1) (45) Επίσης στα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται εκτός από την αύξηση του σωματικού βάρους, η κόπωση, η δυσκολία συγκέντρωσης, η κατάθλιψη, ο διάχυτος πόνος των μυών καθώς και οι διαταραχές του καταμήνιου κύκλου. (114) Η ελάττωση της έκκρισης των T3 και T4 συνεπάγεται μεγάλη αύξηση των συγκεντρώσεων χοληστερόλης, των φωσfolιποειδών και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα, οδηγώντας, τις περισσότερες φορές, σε υπέρμετρη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ. (8) Επομένως η

μη αντιμετώπισή του υποθυρεοειδισμού μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, στειρότητας και νευρομυϊκών διαταραχών. (114)

Ο υπερθυρεοειδισμός αποτελεί μία ενδοκρινική διαταραχή με σοβαρότερη περίπτωση την νόσο Graves, μία αυτοάνοση κατάσταση που χαρακτηρίζεται από παραγωγή ενός θυρεοειδοδιεγερτικού αντισώματος (TSI, thyroid stimulating immunoglobulin), δρώντας με ανάλογο τρόπο όπως η TSH. Ωστόσο, μπορεί να οφείλεται και σε υπερβολική υπερέκκριση TRH ή TSH ή σε όγκο του θυρεοειδούς. Οι επιδράσεις του υπερθυρεοειδισμού στον λιπώδη ιστό είναι αντίθετες από αυτές που απαντώνται στον υποθυρεοειδισμό. Συγκεκριμένα, εντοπίζεται αύξηση του BMR και λόγω του υπερβολικά αυξημένου ρυθμού ενεργειακής κατανάλωσης παρατηρείται αρνητικό ισοζύγιο στα αποθέματα υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην μυϊκή αδυναμία. (1) (115) Η επιτάχυνση του μεταβολισμού, η αυξημένη αποικοδόμηση της ινσουλίνης και η αντίσταση των μυών στην ινσουλίνη είναι μερικά από τα χαρακτηριστικά της νόσου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να εξηγηθεί και από την αυξημένη ποσότητα εκκρινόμενων λιποκυτταροκινών όπως ο TNF-α, η IL-6 από τα λιποκύτταρα. Επίσης προάγεται η λιπόλυση με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία. (115)

3.9. Νόσος Cushing

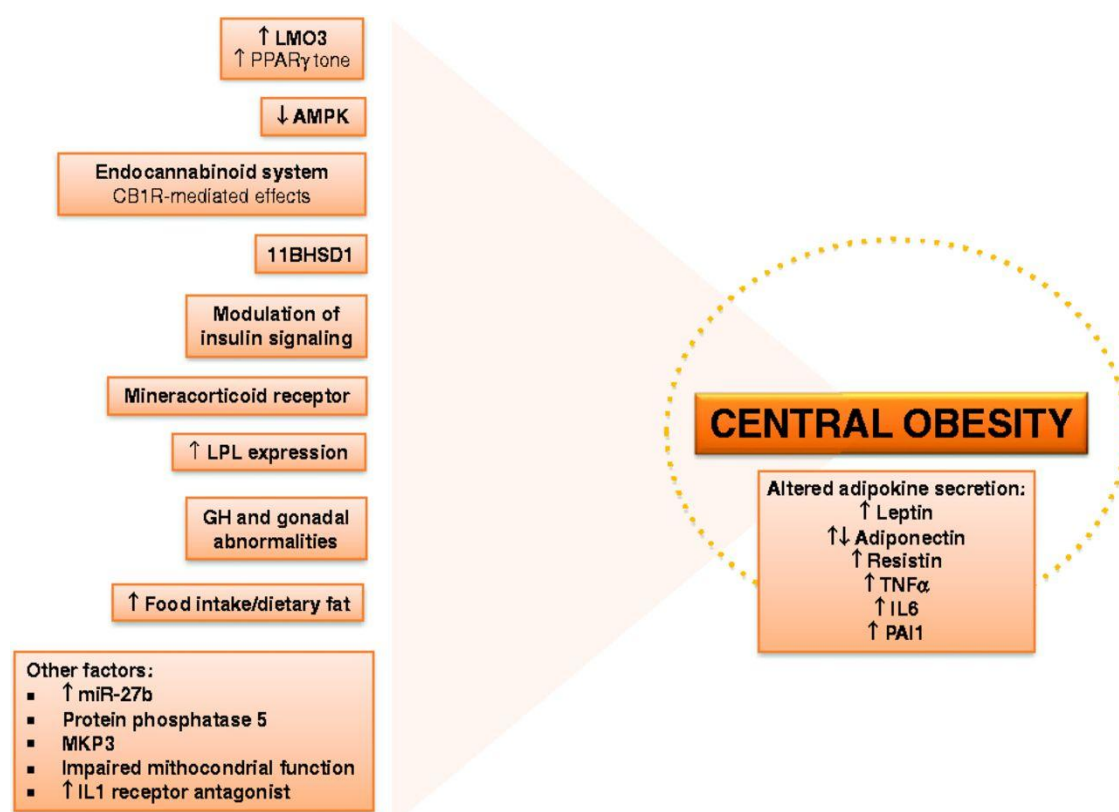
Η νόσος Cushing χαρακτηρίζεται από υπερέκκριση κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων λόγω της υπερδιέγερσης του φλοιού των επινεφριδίων ή λόγω της ύπαρξης επινεφριδιακού όγκου. Παρόλα αυτά μπορεί να οφείλεται και σε αυξημένη εξωγενή χορήγηση κορτιζόλης ή σε έκτοπη έκκριση ACTH (κορτικοτροπίνης, adrenocorticotrophic hormone), που αποτελεί ορμόνη του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης και προκαλεί ένα σύνολο ορμονικών επιδράσεων. (1) Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα γλυκοκορτικοειδή ευαισθητοποιούν την διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων μέσω της δράσης της ινσουλίνης, μεταβάλλουν το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ευαισθησία των λιποκυττάρων

στην ινσουλίνη. Με αυτό τον τρόπο ρυθμίζεται η έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην αποθήκευση και κινητοποίηση των λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό. (116)

Σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπου τα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών είναι αυξημένα, η μειωμένη λιπόλυση που πραγματοποιείται στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό αλλά και η αυξημένη πρόσληψη τριγλυκεριδίων από την συγκεκριμένη περιοχή λόγω ενισχυμένης δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης οδηγεί σε κεντρικού τύπου παχυσαρκία. (116) (81) Αυτή η κεντρικού τύπου παχυσαρκίας που παρατηρείται οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και μειωμένα επίπεδα απελίνης που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίθετα τα άκρα παραμένουν λεπτά ως αποτέλεσμα της αποδόμησης των μυϊκών ιστών. (1) (116) Ωστόσο παρατηρείται εναποθήκευση λίπους και σε άλλες χαρακτηριστικές για τη νόσο περιοχές, όπως πάνω από τις ωμοπλάτες, τη γνωστή και ως «ύβος βουβαλιού», αλλά και στο πρόσωπο, γνωστό επίσης και ως «πανσεληνοειδές προσωπίο». (1) Επίσης στα χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου συγκαταλέγονται τα υπερβολικά αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ως αποτέλεσμα αποικοδόμησης των αποθεμάτων λίπους και πρωτεϊνών του οργανισμού. Αυτή η υπεργλυκαιμία λόγω γλυκονογένεσης αλλά και η γλυκοζουρία που παρατηρείται, καταστάσεις που μιμούνται το σακχαρώδη διαβήτη, οδήγησε στην αναγνώριση της νόσου και ως επινεφριδιακό διαβήτη. (1)

Ένας πιθανός μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει την θετική επίδραση στην προώθηση του κεντρικού τύπου παχυσαρκίας αποτελεί η δραστηριότητα της AMPK (5'-μονοφωσφορική αδενοσίνη-ενεργοποιημένης πρωτεϊνικής κινάσης, adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase). Η AMPK η οποία φυσιολογικά καταστέλλει τη σύνθεση των λιπιδίων, μειώνεται έως και 70% στις σπλαγχνικές αποθήκες ασθενών με σύνδρομο Cushing. (117) Ωστόσο το σύνδρομο Cushing αποτελεί μία νόσο που επηρεάζει τη βιολογία αλλά και την ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού με πολλούς πιθανούς μηχανισμούς. (Εικόνα 35) Τα επίπεδα λεπτίνης και PAI-1 είναι αυξημένα λόγω της παρουσίας κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Ωστόσο, ύστερα από μακροχρόνια ύφεση της νόσου η οποία

ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για την αυξημένη σπλαγχνική λιπώδη μάζα, δεν φαίνεται να μειώνονται τα επίπεδα της. Οι επιδράσεις της περίσσειας γλυκοκορτικοειδών για τα επίπεδα αδιπονεκτίνης δεν είναι πλήρως εξακριβωμένες, ενώ για την γκρελίνη φαίνεται πως τα επίπεδα κορτιζόλης διαφοροποιούν την μεταβολική οδό σηματοδότησής της. Τα επίπεδα ρεζιστίνης είναι αυξημένα ιδιαίτερα σε ασθενείς γυναικείου φύλου σε σχέση με το ανδρικό και δεν φαίνονται να επιστρέφουν σε φυσιολογικά επίπεδα ύστερα από τη θεραπεία της νόσου. (116)



Εικόνα 35: Η ανακατανομή του λίπους στο σύνδρομο Cushing οδηγεί στην εμφάνιση κεντρικού τύπου παχυσαρκίας. Η σπλαγχνική παχυσαρκία συνδέεται με τροποποιημένη έκκριση λιποκυτταροκινών, γεγονός που συμβάλλει στην περαιτέρω αντίσταση στην ινσουλίνη, τη φλεγμονώδη απάντηση και τη συσσώρευση του λίπους. Τα γλυκοκορτικοειδή διεγείρουν την έκφραση του MKP3 με αποτέλεσμα την αύξηση της μεταγραφής του PPARγ. Επιδρούν επίσης στην οδό σηματοδότησης της γλυκόζης και διεγείρει την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) με αποτέλεσμα την αύξηση λιπόλυσης και της ποσότητας των ελεύθερων λιπαρών οξέων. LMO3: LIM domain only 3 αποτελεί ένα προλιποκυτταρικό παράγοντα που

εκφράζεται περισσότερο στο σπλαγχνικό λιπώδη ιστό από ότι στον υποδόριο, *CB1R*: υποδοχέας κανναβιδοειδών, *AMPK*: AMP-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση, *miR27b*: *microRNA 27b*, *MKP3*: *MAP kinase phosphatase 3*. (116)

3.10. Λιποδυστροφία

Για την μεταβολική υγεία του οργανισμού είναι απαραίτητη η ύπαρξη μίας ελάχιστης ποσότητας λιπώδους ιστού. Η μη φυσιολογική ανακατανομή του λευκού λιπώδους ιστού ή η απουσία του μπορεί να οδηγήσει σε λιποδυστροφία, μία κατάσταση που μπορεί να συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης, η υπερλιπιδιμία και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). (35) (65)

Στο Πίνακα 3 παρουσιάζονται πιθανά αίτια, επίκτητα και γενετικά τα οποία σχετίζονται με την εμφάνιση της ασθένειας. Ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροπρόθεσμη πολύ δραστική αντί-ιϊκή θεραπεία για την αντιμετώπιση του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας AIDs εμφανίζουν επίκτητη λιποδυστροφία (HARS, HIV adipose tissue redistribution syndrome). Συγκεκριμένα, οι αποθήκες που απαντώνται στην περιοχή της κοιλιάς και του λαιμού αυξάνονται εις βάρος των αποθηκών του προσώπου και των άκρων, εμφανίζοντας και το χαρακτηριστικό σχήμα του μήλου πάνω σε λεπτά άκρα. Το HARS απαντάται σε ποσοστό 50% στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν επίσης ινσουλινοαντίσταση και δυσλιπιδαιμία. Στον λιποατροφικό υποδόριο ιστό αυτών των ατόμων παρατηρείται μειωμένο μέγεθος λιποκυττάρων και αυξημένη απόπτωση τους το οποίο συνδυάζεται και με την χαμηλή έκφραση των γονιδίων του λιπώδους ιστού όπως το PPAR γ και το C/EBP α . (35) Τα επίπεδα έκφρασης λεπτίνης και αδιπονεκτίνης μειώνονται συμβάλλοντας επίσης στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Τόσο ο λιποατροφικός υποδόριος λιπώδης ιστός όσο και ο αυξημένος σπλαγχνικός εμφανίζουν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τοπική φλεγμονή. (118)

	Type	Gene	Clinical features of adipose tissue
Acquired lipodystrophies	HIV adipose tissue redistribution syndrome	N/A	Depletion of subcutaneous fat from face and extremities; enlargement of fat depots in abdominal and neck areas
	Lawrence syndrome (acquired generalized lipodystrophy)	N/A	Generalized loss of subcutaneous fat from the face, trunk, abdomen, and extremities; preserved bone marrow and retroorbital fat
	Barraquer-Simons syndrome (acquired partial lipodystrophy)	N/A	Gradual and symmetrical loss of subcutaneous fat from the face, neck, upper extremities and abdomen; preserved fat in lower extremities
Genetic lipodystrophies	Berardinelli-Seip syndrome (congenital generalized lipodystrophy)	AGPAT2	Generalized fat loss in subcutaneous, intraabdominal, intermuscular and intrathoracic regions; preserved fat in palms, soles, periarticular and retroorbital regions
		BSCL2	No body fat at birth
		Caveolin 1	Similar to AGPAT2 deficiency but has preserved bone marrow fat.
		PTRF	Similar to AGPAT2 deficiency but has preserved bone marrow fat
	Familial partial lipodystrophy	LMNA	Loss of subcutaneous fat in both extremities and the trunk
		PPAR γ	Loss of subcutaneous fat in the extremities
		AKT2	Loss of subcutaneous fat in the extremities
		PLIN1	Loss of subcutaneous fat in the extremities
		CIDEA	Loss of subcutaneous fat in the extremities

Πίνακας 3: Τα είδη λιποδυστροφίας και οι επιδράσεις τους στον λιπώδη ιστό. (35)

Το σύνδρομο Lawrence (AGL, acquired generalized lipodystrophy) χαρακτηρίζεται από γενικευμένη λιποδυστροφία ενώ το σύνδρομο Barraquer-Simons (APL, acquired partial lipodystrophy), χαρακτηρίζεται από βαθμιαία λιποδυστροφία. Ο επιπολασμός και των δύο όμως είναι περισσότερο αυξημένος στο γυναικείο φύλο από ότι στο αντρικό. Πιο ειδικά, στο AGL παρατηρείται γενικευμένη απώλεια του υποδόριου λιπώδους ιστού στην περιοχή του προσώπου, του κορμού, των άκρων και της κοιλιάς. Στο APL παρατηρείται σταδιακή απώλεια υποδόριου λίπους ξεκινώντας από το πρόσωπο με χαρακτηριστικά συμμετρικής εξάπλωσης προς το λαιμό, την κοιλιά και στα άνω άκρα χωρίς να επηρεάζει όμως τα κάτω άκρα. (119)

Η εμφάνιση της λιποδυστροφίας που σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες είναι πιο σπάνια με συχνότητα εμφάνισης μεγαλύτερη στις γυναίκες από τους

άνδρες. Το σύνδρομο Berardinelli-Seip (CGL, congenital generalized lipodystrophy), αποτελεί μία αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή με συγγενή γενικευμένη μορφή λιποδυστροφίας. Βρέφη με αυτού του είδους λιποδυστροφία είναι εύκολα αναγνωρίσιμα λόγω της πλήρης απουσίας σωματικού λίπους και της επιταχυμένης ανάπτυξης. (119) Τέσσερα είναι τα γονίδια που εμπλέκονται στην εμφάνιση του CGL. Το AGPAT2 (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2), το οποίο εκφράζεται στο λιπώδη ιστό και καταλύει την σύνθεση τριγλυκεριδίων και φωσφολιποειδών. Το BSCL2 (Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy), κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη την σεπιΐνη (seipin), η οποία είναι απαραίτητη για την σωστή διαμόρφωση των σταγονιδίων λίπους αλλά και για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων μέσω της διατήρησης της έκφρασης του PPARγ και του C-EBPα τα οποία είναι απαραίτητα για την έκφραση των γονιδίων σύνθεσης τριγλυκεριδίων. Το γονιδίωμα ασθενών που εμφανίζουν μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο οδηγεί σε φαινοτυπική πλήρη έλλειψη λίπους. Το CAV1 (caveolin 1), μεσολαβεί στην μεταφορά λιπαρών οξέων από την κυτταρική επιφάνεια, μέσω της μετακίνησης και σύμπτυξης των κυστιδίων καβεολίνης με σταγονίδια λίπους. Τέλος το PTRF (polymerase I and transcript release factor), είναι απαραίτητο για την ρύθμιση της σωστής θέσης καβεολίνης. Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ατόμων με μεταλλάξεις στα AGPAT2, CAV1 και PTRF παρουσιάζουν εξάντληση των αποθηκών λίπους υποδόρια, ενδομυϊκά, ενδοκοιλιακά, και ενδοθωρακικά με καλά όμως διατηρημένο λιπώδη ιστό στις παλάμες, στα πέλματα, στις περιαρθρικές και οπισθοκογχικές περιοχές. Οι μεταλλάξεις που απαντώνται μόνο στα δύο τελευταία γονίδια, οδηγούν σε καλή διατήρηση του λίπους ακόμη και στον μυελό των οστών. (120) (121) (122)

Μίας λιγότερους σοβαρής μορφής γενετική λιποδυστροφία αποτελεί η οικογενής μερική λιποδυστροφία (FPL, familial partial lipodystrophy). Η απώλεια λίπους που χαρακτηρίζει αυτή την ασθένεια μπορεί να παρατηρηθεί κατά την παιδική ηλικία, την εφηβεία ή και σε μετέπειτα στάδιο ζωής με πέντε γονίδια να ευθύνονται για την εμφάνιση της. Το LMNA το οποίο χαρακτηρίζει το σύνδρομο Dunnigan, οδηγεί στην κωδικοποίηση πρωτεϊνών που εντοπίζονται στον πυρηνικό φάκελο του κυττάρου. Η δυσλειτουργία αυτών των πρωτεϊνών οδηγεί στην πρόωρη

απόπτωση λιποκυττάρων, με απώλεια υποδόριου λίπους στα άκρα και στο κορμό. Το PPARγ αποτελεί παράγοντα μεταγραφής και διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Το AKT2 αποτελεί σημαντικό μόριο για την οδό σηματοδότησης της ινσουλίνης. Αδρή ανάπτυξη λιποκυττάρων εντοπίζεται στην περίπτωση απουσίας του PPARγ ή του AKT2. Το PLIN1 κωδικοποιεί την περιλιπίνη 1 και μαζί με το CIDEC συμμετέχουν στην διαμόρφωση της ηπατικής στεάτωσης. Όλοι οι υπότυποι FPL, εκτός του LMNA, χαρακτηρίζονται μόνο από υποδόρια απώλεια λίπους στα άκρα, με μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη και μεταβολικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή. (35) (123)

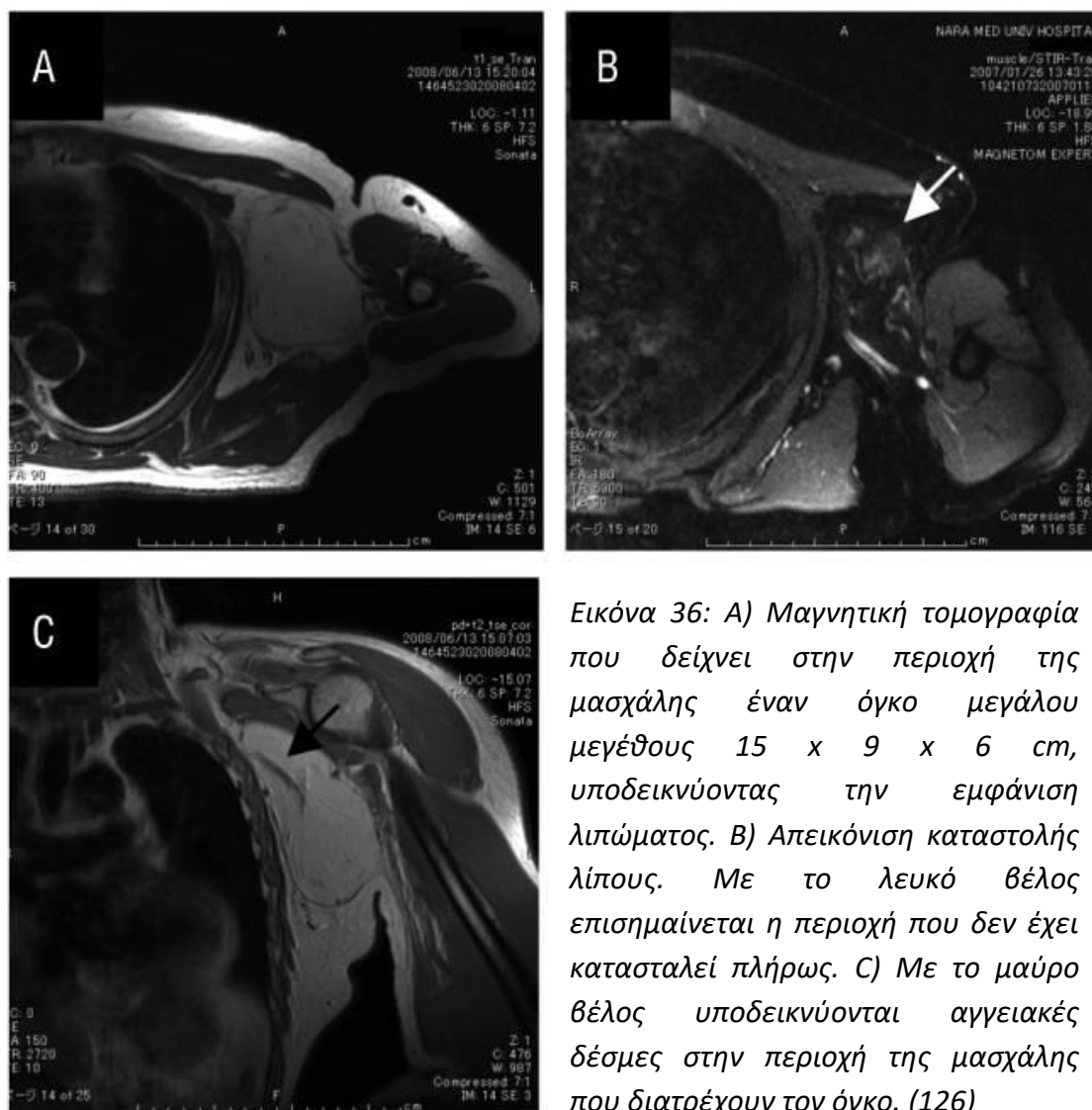
3.11. Όγκοι προερχόμενοι από το λιπώδη ιστό

Η κατάσταση της μη φυσιολογικής ανάπτυξης του λιπώδους ιστού μπορεί να επάγει τη δημιουργία όγκων. Για τον λευκό λιπώδη ιστό η πιο κοινή περίπτωση όγκου είναι το λίπωμα, το οποίο αποτελεί ένα κινητό, μαλακό, καλοήγη όγκο που επηρεάζει περίπου το 1% του πληθυσμού. Η ηλικία εμφάνισης συνήθως είναι τα 40-60 έτη, χωρίς να αποκλείεται η εμφάνισή της ακόμη και σε πιο νεαρές ηλικίες. (124) Η περιοχή που εντοπίζεται κυρίως είναι ο υποδόριος ιστός, αλλά μπορεί να απαντηθεί και σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Συνήθως δεν παρατηρούνται συμπτώματα και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην χρειαστούν ούτε καν θεραπεία. Εάν όμως το μέγεθος και η θέση που εντοπίζεται προκαλεί πόνο ή άλλα προβλήματα τότε η χειρουργική αφαίρεση του όγκου αποτελεί την μοναδική λύση. (125) Ο φαιός λιπώδης ιστός στην περίπτωση του λιπώματος είναι ενεργός, γεγονός που αιτιολογείται λόγω της παρουσίας όγκων, συνήθως καλοήθων, σε μη αναμενόμενες θέσεις όπως στο μηρό, οι οποίοι φέρουν χαρακτηριστικά των φαιών λιποκυττάρων. (42)

Στο λευκό λιπώδη ιστό μπορεί επίσης να αναπτυχθεί κακοήγης όγκος, γνωστό ως λιποσάρκωμα το οποίο απαντάται στο βαθύ μαλακό ιστό και υπολογίζεται ότι αποτελεί το 20% όλων των μεσεγχυματικών κακοηθειών. Κατηγοριοποιείται εξίσου ανάλογα με την έκταση της διαφοροποίησής των

κυττάρων και την μορφολογία τους. Μία καλά διαφοροποιημένης μορφής λιποσαρκώματος απαντάται σχεδόν στις μισές περιπτώσεις των ασθενών, με εμφάνιση στα άκρα και στην οπισθοπεριτοναϊκή περιοχή, χωρίς όμως την εμφάνιση μεταστάσεων. Το αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα χαρακτηρίζεται από απώλεια της λιπογενετικής μορφολογίας που συμβαίνει κατά την περίοδο που απαντάται ο πρωτογενής όγκος. Τα μυξοειδή και στρογγυλά παρατηρούνται κυρίως στα άκρα και απαντώνται σε ποσοστό 30-35% των συνολικών περιστατικών λιποσαρκώματος. Τέλος το πλειομορφικό λιποσάρκωμα παρατηρείται κυρίως στα άκρα, εμφανίζει επιθετικό υπότυπο και η πιθανότητα μετάστασης ανέρχεται στο 30%. (124)

Το hibernoma είναι ένας καλοήθης όγκος μαλακών μορίων που χαρακτηρίζεται από μίγμα φαιών και λευκών λιποκυττάρων. Η εμφάνιση του όγκου είναι σπάνια και συνήθως ασυμπτωματική. (126) Εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό στα γυναικείο φύλο από ότι στο αντρικό, με μέση ηλικία εμφάνισης τα σαράντα έτη. Το μέγεθος του όγκου μπορεί να είναι από 5 έως 10 cm σε διάμετρο αλλά έχει παρατηρηθεί έως και 20 cm. (127) Μπορεί να εντοπιστούν τέτοιοι όγκοι στην περιοχή του μηρού, του λαιμού, της μασχάλης, της κοιλιάς του οπισθοπεριτόναιου και μεσοπλάτια, δηλαδή σε περιοχές που απαντάται κατά κύριο λόγο ο φαιός λιπώδης ιστός. (Εικόνα 36) Οι όγκοι αυτού του είδους είναι μαλακοί, κινητοί και εμφανίζουν υψηλή αγγείωση. Ένας τυπικός όγκος έχει κατά 70% φαιά λιποκύτταρα και για αυτό το λόγο η μακροσκοπική εικόνα του είναι φαιά. (126)

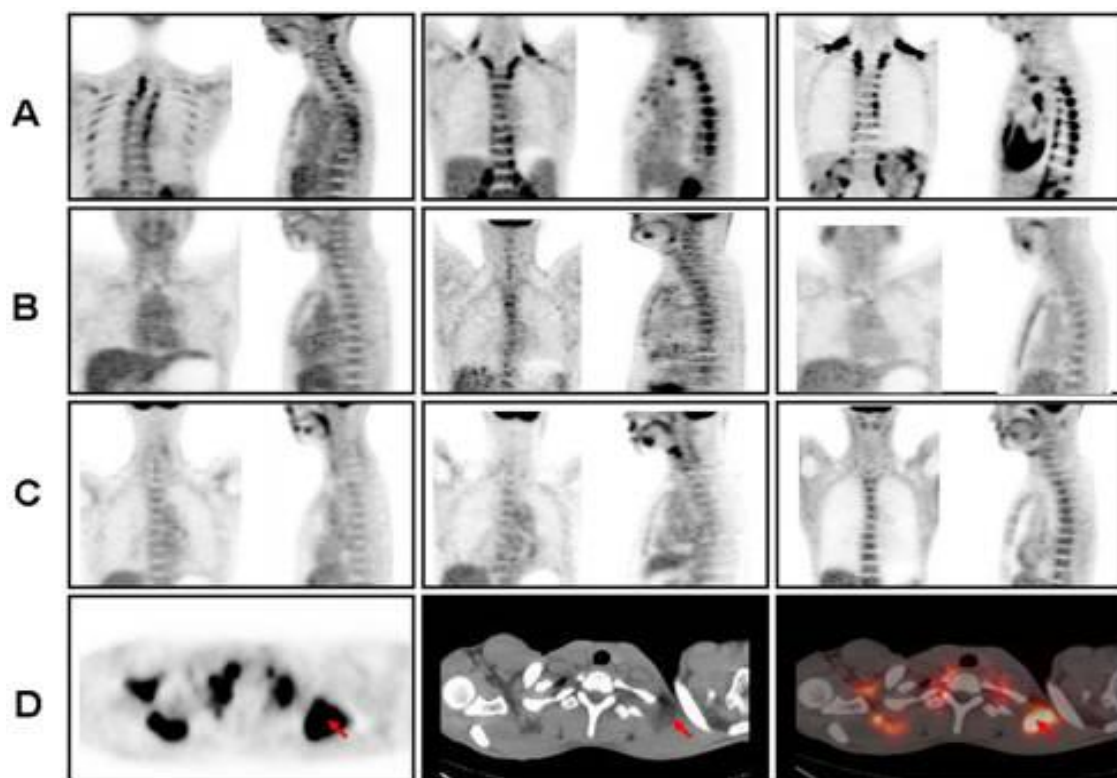


Εικόνα 36: Α) Μαγνητική τομογραφία που δείχνει στην περιοχή της μασχάλης έναν όγκο μεγάλου μεγέθους 15 x 9 x 6 cm, υποδεικνύοντας την εμφάνιση λιπώματος. Β) Απεικόνιση καταστολής λίπους. Με το λευκό βέλος επισημαίνεται η περιοχή που δεν έχει κατασταλεί πλήρως. Γ) Με το μαύρο βέλος υποδεικνύονται αγγειακές δέσμες στην περιοχή της μασχάλης που διατρέχουν τον όγκο. (126)

3.12. Φαιοχρωμοκύττωμα

Οι ασθενείς που πάσχουν από φαιοχρωμοκύττωμα, δηλαδή από νευροενδοκρινικό όγκο που οδηγεί στην υπερβολική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης από τη μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων, έχουν αυξημένη παρουσία φαιού λιπώδους ιστού. (6) Οι κατεχολαμίνες διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων λιποκυττάρων αλλά και στην διαφοροποίηση τους σε ώριμα φαιά λιποκύτταρα. (20) Επομένως η κλινική εικόνα και η παρουσία του φαιού λιπώδους ιστού των ασθενών, ποικίλει ανάλογα με την ικανότητα τους να συνθέτουν νοραδρεναλίνη και αδρεναλίνη αλλά και από την περιοχή της αδρενεργικής διέγερσης. (128) Λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων

κατεχολαμινών στην κυκλοφορία, οι φυσιολογικές δραστηριότητες των φαιών λιποκυττάρων μπορεί να ανιχνευθούν και κάτω από θερμοκρασιακά ουδέτερες συνθήκες. (Εικόνα 37) (35) Σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη σε συνολικά 14 ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα, με χρήση (^{18}F -FDG) PET/CT, οι 6 από αυτούς εμφάνισαν σημαντική πρόσληψη FDG στις υπερκλείδιες και παρασπονδυλικές περιοχές, ενώ δεν παρουσιάστηκε ανάλογο εύρημα στους μάρτυρες. Αυτοί οι ασθενείς με θετικά ευρήματα παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών, γεγονός που υποδεικνύει ότι η δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα των ορμονών. (129) Η παρουσία αυτής της ιδιότητας του φαιού λιπώδους ιστού μειώνεται ύστερα από την αφαίρεση του όγκου, μειώνοντας ταυτόχρονα και τα επίπεδα των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών σε φυσιολογικά επίπεδα. (42)



Εικόνα 37: Η ανίχνευση φαιού λιπώδους ιστού με τη χρήση PET/CT σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με υγιή άτομα. Στις Α) Β) και Γ) παρουσιάζονται εικόνες του αυχένα και της άνω θωρακικής περιοχής των ατόμων με διαφορετική

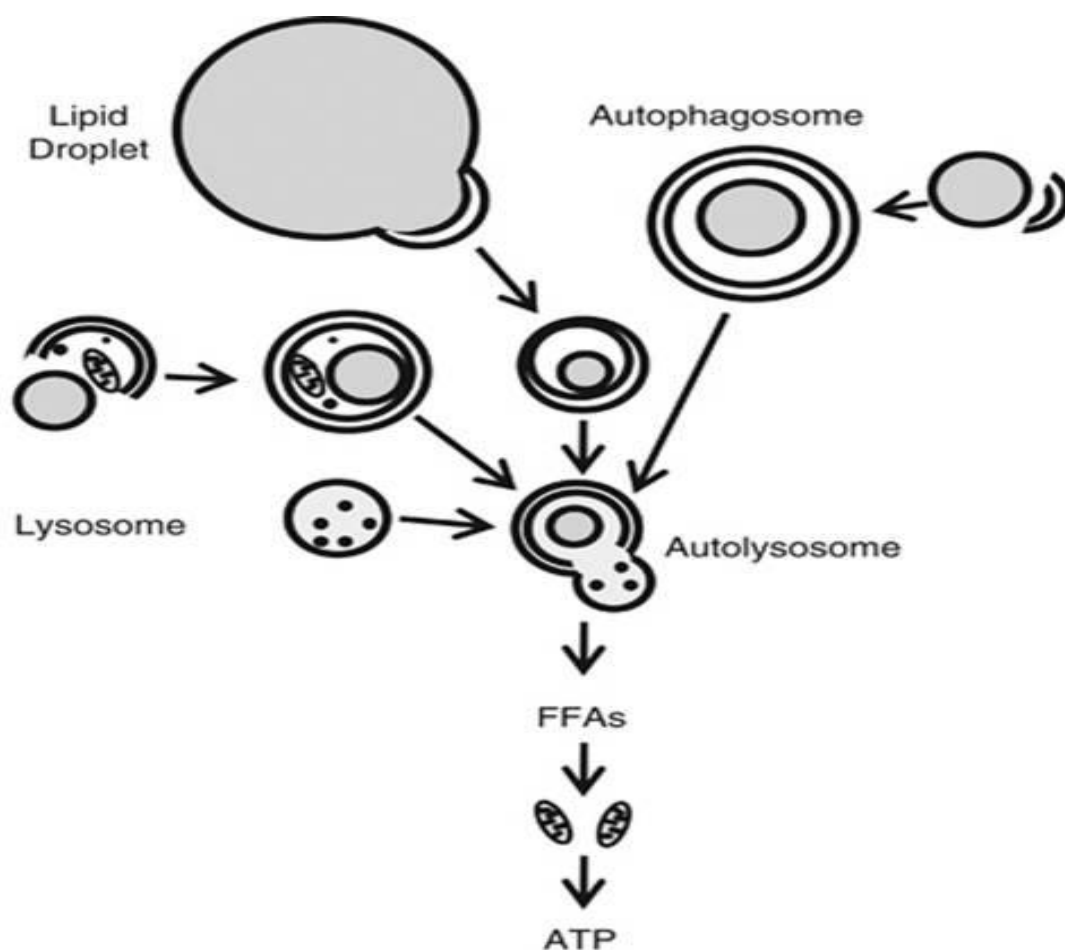
πρόσληψη και κατανομή του ^{18}F -FDG στο λιπώδη ιστό. Οι απεικονίσεις στην Α) είναι ασθενών με υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών, στην Β) είναι ασθενών με φυσιολογικές συγκεντρώσεις και στην Γ) είναι υγιών ατόμων. Στην Δ) αριστερά εικόνα παρουσιάζονται απεικονίσεις σε εγκάρσιο επίπεδο όπου με το βέλος επισημαίνονται οι περιοχές του φαιού λιπώδους ιστού. Στην μέση εικόνα μία αξονική τομογραφία επιβεβαιώνει το εύρημα (βέλος), ενώ στην αριστερή παρουσιάζεται η αυξημένη πρόσληψη ^{18}F -FDG στο λιπώδη ιστό. (129)

3.13. Λιποφαγία

3.13.1. Διαδικασία της αυτοφαγίας και λιποφαγίας

Η αυτοφαγία είναι ένας μηχανισμός που χρησιμοποιείται για την ανακύκλωση περιττών ή δυσλειτουργικών κυτταρικών συστατικών με σκοπό την εξασφάλιση της επιβίωσης κατά την διάρκεια λιμού μέσω διατήρησης των κυτταρικών ενεργειακών επιπέδων. (130) Μπορούν να απαντηθούν τρία διαφορετικά είδη λιποφαγίας, η μακροαυτοφαγία, η μικροαυτοφαγία και η μεσολαβούμενη αυτοφαγία (CMA). Το δεύτερο μονοπάτι είναι και το πιο καλά μελετημένο μέχρι στιγμής. Η διαδικασία της αυτοφαγίας ξεκινά με τη δημιουργία μίας μεμβράνης απομόνωσης γύρω από το κυτταρικό στόχο που επρόκειτο να αποικοδομηθεί. Αυτή η μεμβράνη έχει προταθεί ότι μπορεί να προέρχεται από διάφορες πηγές όπως από τη μεμβράνη του πλάσματος ή του ενδοπλασματικού δικτύου. Στην συνέχεια, η μεμβράνη αυτή διαστέλλεται και δημιουργείται μία δομή που ονομάζεται αυτοφαγόσωμα. Αυτά ενώνονται με τα ενδοσώματα και με τα λυσοσώματα και προκύπτουν τελικά τα αυτολυσοσώματα. Αυτές οι μορφές πλέον περιέχουν τα υδρολυτικά ένζυμα που αποικοδομούν τα μόρια που έχουν εγκλειστεί μέσα τους και στην συνέχεια απελευθερώνουν τα περιεχόμενα τους στο κυτταρόπλασμα. Μέσω αυτής της διαδικασίας ο οργανισμός μπορεί να καταστρέφει επιλεκτικά διάφορα μόρια όπως οι οξειδωμένες πρωτεΐνες, οργάνιδια μεγάλης ηλικίας ακόμη και τμήματα του κυτταροπλάσματος. (131) (132)

Η ικανότητα της αυτοφαγίας να υποβαθμίζει επιλεκτικά τα λιπίδια ονομάζεται λιποφαγία. (Εικόνα 38) Αυτός ο μηχανισμός έχει εντοπιστεί σε πολλά είδη κυττάρων, όπως τα ηπατικά, τα υποθαλαμικά, τα νευρογλοιακά, τα αφρώδη κύτταρα ακόμη και σε είδη μυκήτων όπως ο *Saccharomyces cerevisiae*. Οι λόγοι για τους οποίους μπορεί να απαντηθεί η λιποφαγία στα διάφορα είδη κυττάρων ποικίλουν όπως για παράδειγμα στα ηπατοκύτταρα ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια της νηστείας ενώ τα λεμφοκύτταρα εφαρμόζουν αυτή τη διαδικασία για την σηματοδότηση της ανοσολογικής απάντησης σε κάποιο αντιγόνο. (Πίνακας 4) Έτσι η φύση της λιποφαγίας φανερώνει το γεγονός ότι η μέθοδος αυτή δημιουργήθηκε σαν εξελικτικός μηχανισμός για την αντιστάθμιση των υπερβολικών ποσοτήτων λιπιδίων που συσσωρεύονται ή χρησιμοποιούνται ταχέως για την κάλυψη των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων του οργανισμού. (131) (133)



Εικόνα 38: Η διαδικασία λιποφαγία των LDS. Τα τμήματα των μεγάλων LDS ή τμήμα ενός μικρού, απορροφήθηκαν από την αυτοσωμική διπλή μεμβράνη. Τα λιπίδια μπορούν να βρίσκονται σε αυτοφαγοσώματα σε συνδυασμό με άλλα κυτταρικά συστατικά ή μόνα τους. Τα αυτοφαγοσώματα ενώνονται με τα λυσοσώματα για να σχηματίσουν τα αυτολυσοσώματα στα οποία το υπόστρωμα των αυτοφαγοσωμάτων και τα υδρολυτικά ένζυμα των λυσοσωμάτων αναμιγνύονται και αποικοδομούν το περιεχόμενο φορτίο. Αυτή η διαδικασία οδηγεί στην απελευθέρωση στο κυτταρόπλασμα των προϊόντων αποικοδόμησης όπως είναι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Αυτά στην συνέχεια θα χρησιμοποιηθούν για να διατηρήσουν την ενεργειακή ομοιόσταση μέσω της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης τους για την παραγωγή ATP. (133)

Target tissue	Pathologies	Impaired autophagy type	Phenotype
Pancreatic β -cells, whole body (global haploinsufficiency)	Diabetes	Lipophagy, glycophagy, aggrephagy	Impaired insulin secretion, hyperglycaemia and accumulation of protein aggregates
Liver	Obesity	Lipophagy*, glycophagy	Insulin resistance, low blood glucose levels
Liver	Hepatic steatosis	Lipophagy	Increased lipid accumulation
Hypothalamus	Obesity	Hypothalamic lipophagy	Increased food intake, reduced energy expenditure
Skeletal, respiratory and cardiac muscle	Glycogen storage disease type II (Pompe disease)	Glycophagy	Accumulation of glycogen-filled lysosomes
Skeletal and cardiac muscle	Inherited myopathies	Glycophagy, aggrephagy	Accumulation of autophagosomes and glycogen
Liver	Deficiency in α 1-antitrypsin	Aggrephagy	Accumulation of inclusions of insoluble enzyme α 1-antitrypsin
Brain	Static encephalopathy in childhood with neurodegeneration in adulthood (SENDA)	Ferritinophagy	Iron accumulation in the globus pallidus and substantia nigra of the brain

Πίνακας 4: Η αυτοφαγία σε διάφορους ιστούς και ποιες οι φαινοτυπικές της επιδράσεις. Η αναγραφόμενη τύπου αυτοφαγία είναι μειωμένη αλλά δεν έχει πλήρως αποδειχθεί. (132)

Όλα τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν λιπίδια με την μορφή σταγονιδίων λίπους (LDS). Τα LDS ουσιαστικά είναι οργανίδια που αποτελούνται από ένα ουδέτερο λιπιδαιμικό πυρήνα τριγλυκεριδίων και χολυστερολικών εστέρων που περιορίζονται από μία φωσφολιπιδαιμική λιποστιβάδα που κατατάσσεται στην ομάδα της περιλιπίνης. Κάθε ένα LD μπορεί να έχει μέγεθος από 0.1 μm έως 10 μm και εξειδικεύονται στην αποθήκευση λιπιδίων. Όταν τα θρεπτικά συστατικά βρίσκονται σε έλλειμμα τα κύτταρα καταστρέφουν γρήγορα τα ενεργειακά τους αποθέματα, συμπεριλαμβανομένου και των LDS, με σκοπό να καλύψουν τις αυξημένες ενεργειακές τους ανάγκες. Οι διάφορες λιπάσες όπως η ATGL (λιπάση των τριγλυκεριδίων), η HSL (ορμονοευαίσθητη λιπάση), η MGL (λιπάση της μονό-ακυλογλυκερόλης), δρουν συνεργικά για την κινητοποίηση των σταγονιδίων λίπους κατά την νηστεία. Κατά τη διάρκεια της λιπόλυσης, η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A οδηγεί στη φωσφορυλίωση και αποικοδόμηση της περιλιπίνης (PLIN1). Αυτό τελικά έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση του συγκριτικού γονιδίου ταυτοποίησης-58 (CGI-58), η οποία ενεργοποιεί την ATGL και την διάσπαση των τριγλυκεριδίων. Αυτή η διαδικασία επιτρέπει στις λιπάσες να χρησιμοποιήσουν ως υπόστρωμα τον εκτεθειμένο πυρήνα. (131) (134) Η ποσότητα των λιπιδίων που μπορεί να μεταβολιστεί διαμέσου αυτής της οδού ποικίλει και διαμορφώνεται ανάλογα με τις ανάγκες για την παροχή θρεπτικών συστατικών. (133) Σε καταστάσεις πείνας τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες αποικοδομούνται για την διατήρηση της ενεργειακής ομοιόστασης. Στην προκειμένη περίπτωση τα λιπίδια μπορεί να διασπαστούν όχι μόνο διαμέσου της λιπόλυσης αλλά και της αυτοφαγίας. (134)

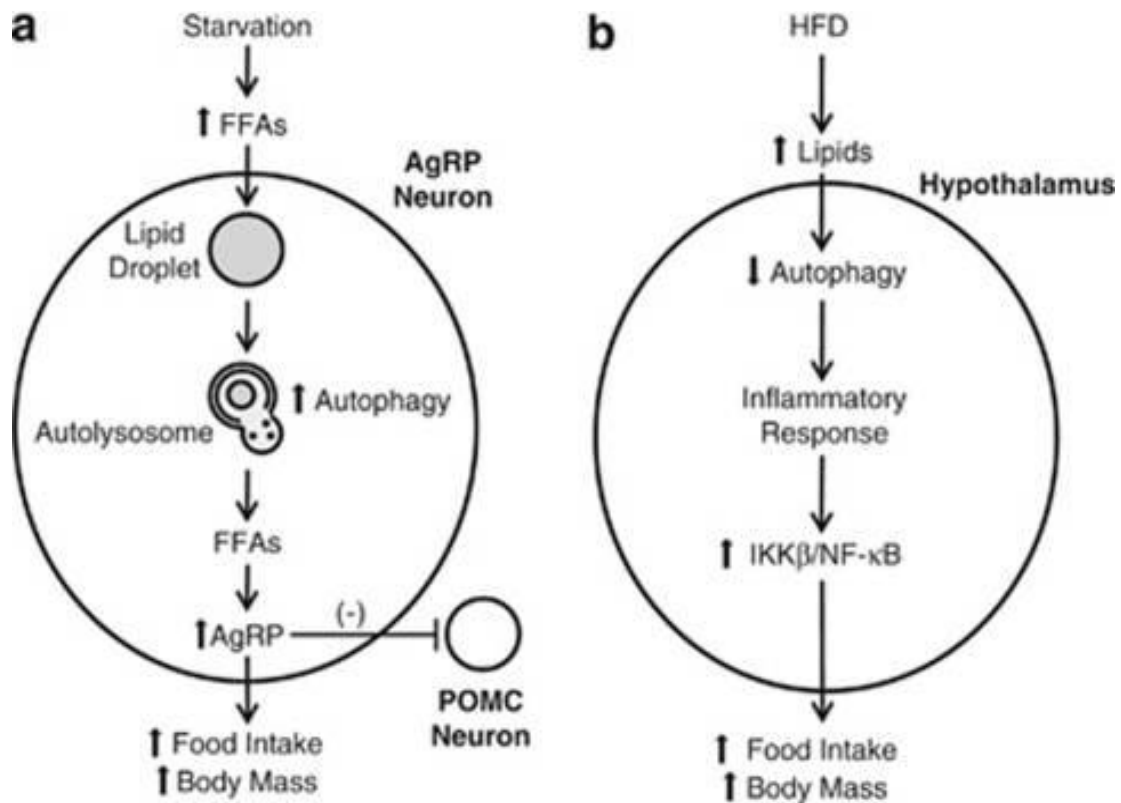
Αυτή η διαδικασία της λιποφαγίας φαίνεται πως εκτός από την ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων εμπλέκεται και στην διαμόρφωση των αποθηκών του λίπους στο σώμα. Τα δύο είδη διαφοροποιημένων λιποκυττάρων, τα λευκά και τα φαιά φαίνεται να έχουν συμπληρωματικούς ρόλους. Τα πρώτα λειτουργούν κυρίως ως αποθήκη ενέργειας για τον κατακερματισμό των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε LDS και την πρόληψη της λιποτοξικότητας, αποτελώντας ταυτόχρονα και αποθήκη λιπιδίων άμεσα εκμεταλλεύσιμη από άλλα κύτταρα σε περιόδους έλλειψης ενέργειας. Αντιθέτως τα φαιά λιποκύτταρα έχουν μειωμένη ικανότητα να

αποθηκεύουν λιπίδια αλλά διέπονται από υψηλή ικανότητα β-οξειδωσης. Εξίσου εξαιρετης σημασίας είναι και η συμβολή της λιποφαγίας στην διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Αυτό διαπιστώθηκε διότι σε περιπτώσεις αναστολής της λιποφαγίας παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση κύριων ρυθμιστών της λιπογένεσης όπως ο PPAR γ . Ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί που πραγματοποιούνται σε αυτή την περίπτωση δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. (133)

Ακόμη ένας καθοριστικός ρόλος της λιποφαγίας έχει προσδιοριστεί αυτή τη φορά όμως στα ηπατικά αστεροειδή κύτταρα τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες χαρακτηρίζονται από την αποθήκευση λιπιδίων με τη μορφή ρετινοϊκών εστέρων, TGs και LDS. Ύστερα όμως από ινογονικό ερέθισμα αυτά τα κύτταρα χάνουν τα αποθέματα λιποειδών τους και διαφοροποιούνται σε πολλαπλασιαστικούς μυοϊνοβλάστες προάγοντας την κίρρωση του ήπατος. Ωστόσο ακόμη η ταυτοποίηση αυτού του μηχανισμού είναι ακόμη ημιτελής. (133)

3.13.2. Επιδράσεις της αυτοφαγίας στους υποθαλαμικούς νευρώνες που ελέγχουν τα συνολικά ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού

Όπως περιγράφηκε στο 2^ο κεφάλαιο ο υποθάλαμος είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της ομοιόστασης της ενέργειας και των λιπιδίων μέσω της πληθώρας θρεπτικών σημάτων που δέχεται για την διεξαγωγή αυτής της λειτουργίας. Η λιποφαγία φαίνεται να επιδρά και στους υποθαλαμικούς νευρώνες και στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής χωρίς όμως να είναι πλήρως γνωστή η οδός σηματοδότησής της. (Εικόνα 39) (133)



Εικόνα 39: Η αυτοφαγία και η υποθαλαμική σηματοδότηση σε Α) οξεία πείνα και Β) σε χρόνια δίαιτα πλούσια σε λιπαρά (HFD). Στην Α) τα αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) τα οποία απελευθερώνονται από τις λιποαποθήκες οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα FFA στους νευρώνες AgRP και την ενσωμάτωση των FFA σε LDS. Η λιποφαγία που είναι αποτέλεσμα πείνας διασπά τα LDS σε FFA που επάγουν την παραγωγή των AgRP. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι AgRP να αυξάνουν την πρόσληψη τροφής τόσο άμεσα όσο και έμμεσα μέσω ανασταλτικών επιδράσεων στους POMC νευρώνες. Επομένως η αύξηση της αυτοφαγίας στους υποθαλαμικούς νευρώνες AgRP σηματοδοτεί την αυξημένη πρόσληψη τροφής και μάζας σώματος. Στην Β) οι υποθαλαμικές επιδράσεις της λιποφαγίας μειώθηκαν, οδηγώντας σε μία φλεγμονώδη απόκριση που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού της κινάσης IκB (IKKβ)/NF-κB που αυξάνει την πρόσληψη τροφής. Σε αυτή τη περίπτωση η μείωση των υποθαλαμικών νευρώνων αυτοφαγίας αυξάνει την πρόσληψη τροφής και την μάζα του σώματος. (133)

3.13.3. Λιποφαγία και παθήσεις

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία πάθηση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε στεφανιαία νόσο και σε εγκεφαλική αγγειακή δυσλειτουργία. Από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που καθορίζουν την εμφάνιση της νόσου είναι ο απορρυθμισμένος μεταβολισμός των λιπιδίων από τα μακροφάγα και η μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα τα οποία συμβάλλουν στην εμφάνιση της αθηρωματικής πλάκας. Κυρίαρχο ρόλο σε αυτή τη διαδικασία διαδραματίζει η χοληστερόλη απαντώμενη είτε στην ελεύθερη είτε στην εστεροποιημένη της μορφή. Ζωτικής σημασίας για την κινητοποίηση των εστέρων χοληστερόλης από τα μακροφάγα είναι η διάσπαση τους από LDS με την δράση ουδέτερων υδρολασών. Ακόμη ένας πιθανός ρόλος της λιποφαγίας είναι η συμβολή της σε αυτή την εκροή χοληστερόλης από τα μακροφάγα. Ωστόσο εκτός από την κινητοποίηση των εστέρων χοληστερόλης από τις ουδέτερες υδρολάσες, οι εστέρες χοληστερόλης μπορεί να αποικοδομηθούν από τα λυσοσώματα. Για την επιβεβαίωση αυτής της σχέσης όμως απαιτείται περαιτέρω έρευνα. (133)

Ο κυτταρικός θάνατος μπορεί να προκύψει από την υπερβολική συσσώρευση λιπιδίων σε κάποιο όργανο όπως συμβαίνει στην περίπτωση και της παχυσαρκίας. Ένας πιθανός μηχανισμός της κυτταρικής βλάβης μπορεί να προέρχεται από την υπερφόρτωση των κορεσμένων FFA ή λόγω της λιποτοξικότητας. Η NAFLD και η αλκοολική ηπατοπάθεια συνδέονται με την αυξημένη συσσώρευση ηπατικού λίπους και στεάτωσης. Αυτά τα υπερβολικά ενδοκυτταρικά λιπίδια μπορεί να αποτελέσουν πηγή οξειδωτικού στρες ή τοξικών FFA προκαλώντας βλάβη στα ηπατοκύτταρα και κυτταρικό θάνατο. Η λιποφαγία στην προκειμένη περίπτωση μπορεί να αποτρέψει την ηπατική βλάβη μέσω περιορισμού της στεάτωσης, του μεταβολισμού των τοξικών FFA αλλά και μέσω διατήρησης της ενεργειακής ομοιόστασης. Με αυτό τον τρόπο προλαμβάνεται η καταστροφή του ATP που οδηγεί σε νέκρωση ή απόπτωση από μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αλλά και προωθείται η δυνατότητα μεταβολισμού δυνητικά τοξικών λιπιδαιμικών μορίων. Έτσι η ελαττωματική αυτοφαγία κατά την ηπατική στεάτωση

θα μπορούσε να συμβάλει προληπτικά στο δεύτερο χτύπημα του παθολογικού μηχανισμού που περιγράφηκε παραπάνω. (133) (131) (132)

Συζήτηση

Η επίτευξη ισορροπίας μεταξύ της προσλαμβανόμενης και της καταναλισκόμενης ενέργειας είναι απαραίτητη για την φυσιολογική λειτουργία κάθε έμβιου όντος. Στην περίπτωση ανισορροπίας ενεργοποιούνται οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί που διέπουν κάθε ζωντανό οργανισμό με σκοπό την εξασφάλιση της εύρυθμης λειτουργίας του. Σε αυτούς τους μηχανισμούς εντάσσεται και η λειτουργία του λιπώδους ιστού αφού διαθέτει την ικανότητα να μεταβάλλει την μάζα του ανάλογα με τις ενεργειακές απαιτήσεις. Λόγω του λιπόφιλου χαρακτήρα μπορεί να αποθηκεύει μεγάλες ποσότητες τριγλυκεριδίων στην μάζα του και αποτελεί μία θερμική ασπίδα που περιβάλλει και προστατεύει σημαντικά όργανα αλλά και ολόκληρο τον οργανισμό.

Ο λιπώδης ιστός μπορεί να διακριθεί σε λευκό και φαιό, οι λειτουργίες των οποίων μοιάζουν να είναι αντίθετες. Η κύρια λειτουργία του λευκού λιπώδους ιστού είναι η αποταμίευση της περίσσειας ενέργειας με την μορφή λιποκυττάρων. Ωστόσο η πρόσφατη ανακάλυψη της λειτουργίας του ως ενδοκρινές όργανο αλλά και λόγω της συμπαθητικής νεύρωσής του, μπορεί να επιδρά επί των οδών σηματοδότησης που εμπλέκονται στα σήματα πείνας και κορεσμού. Ο φαιός λιπώδης ιστός αποτελεί ένα θερμογόνο όργανο τόσο για τα βρέφη όσο και για τους ενήλικες. Το τελευταίο εύρημα αποδείχθηκε ύστερα από την ανακάλυψη των μπεζ λιποκυττάρων με την χρήση νέων απεικονιστικών μεθόδων. Το ποσό της ενέργειας που μπορεί να καταναλωθεί διαμέσου της θερμογένεσης των φαιών λιποκυττάρων έχει προταθεί πως μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ωστόσο πολλοί είναι οι παράγοντες που επιδρούν στο μηχανισμό της θερμογένεσης όπως η λιπόλυση και η β-οξειδωση, ο αριθμός των μιτοχονδρίων, η ποσότητα της UCP1 αλλά και η σωματική άσκηση. Ο τελευταίος παράγοντας αποτελεί ένα καινούριο εύρημα κατά την οποία μόρια όπως η ιρισίνη, η IL-6, ο FGF21, το BAIBA και τα νατριοδιουρητικά πεπτίδια τα οποία παράγονται ως απόκριση στην σωματική άσκηση, επιδρούν στην φαιοποίηση του λιπώδους ιστού. Επομένως όλο και περισσότερα μόρια ταυτοποιούνται συνεχώς τα οποία φαίνεται να εμπλέκονται σε αυτή τη σηματοδοτική οδό.

Ήδη από τα πρώτα στάδια ζωής ενός οργανισμού, παράλληλα με την δημιουργία των απαραίτητων ιστών λαμβάνει χώρα και η γένεση των λιποκυττάρων. Η ευελιξία του μεγέθους του λιπώδους ιστού δίνει την ικανότητα φυσιολογικής ανάπτυξης του νέου οργανισμού ακόμη και κατά την εμβρυϊκή ζωή. Ωστόσο τα χαρακτηριστικά και οι προελεύσεις των ειδών του λιπώδους ιστού είναι διαφορετικές, με τα λευκά και τα μπεζ λιποκύτταρα να προέρχονται από μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα του πλευρικού μεσοδέρματος, ενώ τα φαιά από το παραξονικό μεσόδερμα και συγκεκριμένα από τη δερμομυστομή. Στη συνέχεια τα διαφορετικά αναπτυξιακά μονοπάτια που μπορούν να ακολουθηθούν οδηγούν στην εμφάνιση των τριών διαφορετικών ειδών λιποκυττάρων.

Το μέγεθος της λιπώδους μάζας εμφανίζει μεγάλο εύρος τιμών, το οποίο επηρεάζεται από μία μεγάλη ποικιλία παραγόντων. Η ηλικία, το φύλο, το γενετικό υλικό, οι συμπεριφοριστικές συνήθειες, ορμονικοί, ατομικοί και διάφοροι ψυχολογικοί παράγοντες, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού παχυσαρκίας, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, η σύσταση των γευμάτων και το επίπεδο σωματικής άσκησης είναι μερικοί μόνο από αυτούς τους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την τιμή της λιπώδους μάζας που απαντάται σε ένα οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα, η φυλετική διαφοροποίηση στο ποσοστό και στην κατανομή του λίπους στο σώμα, είναι αποτέλεσμα της δράσης των οιστρογόνων που χαρακτηρίζουν κυρίως το γυναικείο φύλο.

Παρόλο που το μέγεθος των λιποκυττάρων μπορεί να αυξομειώνεται με τις διαδικασίες *de novo* βιοσύνθεσης λιπαρών οξέων και της λιπόλυσης, ο αριθμός των λιποκυττάρων φαίνεται να είναι σχετικά σταθερός κατά την ενήλικη ζωή. Ωστόσο κατά την ανάπτυξη είναι φυσιολογικό να απαιτείται αύξηση του αριθμού τους για την κάλυψη των αυξημένων απαιτήσεων του οργανισμού. Για την κάλυψη των αυξημένων αναγκών αποθήκευσης της ενέργειας μπορεί να παρατηρηθεί είτε υπερτροφία των λιποκυττάρων, είτε υπερπλασία για την αποθήκευση ακόμη μεγαλύτερης ποσότητας τριγλυκεριδίων στην μάζα τους. Η πρώτη περίπτωση είναι μία μεταβολικά υγιής διαδικασία σε αντίθεση με την δεύτερη που χαρακτηρίζεται

από λιποκύτταρα τα οποία εμφανίζουν δυσλειτουργία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υποξία και επομένως μία γενικευμένη φλεγμονή.

Οι δύο μεγαλύτερες αποθήκες λίπους εντοπίζονται στην περιοχή των σπλάγχνων αλλά και κάτω από το δέρμα, οι οποίες απαντώνται ως σπλαχνικός και υποδόριος λιπώδης ιστός αντίστοιχα. Τα είδη λιποκυττάρων που χαρακτηρίζουν αυτές τις περιοχές εμφανίζουν κάποιες διαφορές στα χαρακτηριστικά τους με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη ή μικρότερη συσχέτιση τους με την εμφάνιση διάφορων παθήσεων. Στην περίπτωση παχυσαρκίας ένας συνδυασμός αυξημένης λιπώδους μάζας και στις δύο περιοχές φαίνεται να σχετίζεται με ένα λιγότερο αθηρογόνο προφίλ σε σχέση με την εναπόθεση λίπους κυρίως σπλαχνικά. Σε αυτό το μηχανισμό φαίνεται να εμπλέκονται διάφορα μόρια όπως τα miRNA και οι λιποκυτταροκίνες αλλά και γονίδια όπως το T-box, τα οποία είναι υπεύθυνα για την πιθανή προστατευτική δράση του υποδόριου λιπώδους ιστού.

Στο δεύτερο μέρος της παρούσας πτυχιακής εργασίας αναλύεται ο ενδοκρινής ρόλος του λιπώδους ιστού. Εκτός από τα λιπαρά οξέα, τη χοληστερόλη, τη ρετινόλη και τις στεροειδείς ορμόνες απελευθερώνονται από τη μάζα του λιπώδους ιστού και πλήθος σηματοδοτικών μορίων τα οποία ανήκουν στην ομάδα των λιποκυτταροκινών. Οι λιποκυτταροκίνες εκκρίνονται σε μεγαλύτερη ποσότητα από την μάζα του λευκού λιπώδους ιστού λόγω του υψηλότερου ποσοστού που απαντάται στον οργανισμό σε σχέση με την μάζα του φαιού λιπώδους ιστού. Ωστόσο και ο φαιός λιπώδης ιστός μπορεί να χαρακτηριστεί ως ενδοκρινές όργανο μόνο για τις ουσίες που εκκρίνει σε αξιόλογες ποσότητες. Η πληθώρα των επιδράσεων τους επί πολλών σηματοδοτικών οδών και οργάνων εμφανίζει το σημαντικό ρόλο αυτών των ορμονών. Γενικότερα επιδρούν επί της ομοιόστασης της ενέργειας, στην διατροφική συμπεριφορά, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην φλεγμονή, στην ανοσία, στην λιπογένεση, στην αγγειακή λειτουργία και στην διαδικασία της πήξης διαμέσου πολλών οργάνων-στόχων όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, το πάγκρεας και οι μύες.

Η λεπτίνη αποτελεί την πρώτη ορμόνη που ταυτοποιήθηκε πως εκκρίνεται από την μάζα του λιπώδους ιστού και επιδρά στην διατροφική συμπεριφορά. Επιδρά στη σηματοδότηση του αισθήματος της πείνας και υπό φυσιολογικές συνθήκες τα επίπεδά της είναι ανάλογα της λιπώδους μάζας που απαντάται στον οργανισμό. Επίσης διεγείρει την έκκριση της UCP1 αυξάνοντας το καταναλισκόμενο ποσό ενέργειας λόγω της θερμογενετικής ικανότητας του φαιού λιπώδους ιστού. Ωστόσο στις δράσεις της συγκαταλέγονται επίσης τα συστήματα που ελέγχουν την αναπαραγωγή, την θερμορύθμιση, την έκκριση των ορμονών αλλά και το άγχος.

Η αδιψίνη, η απελίνη και η βισφατίνη φαίνεται να εμπλέκονται στο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ινσουλινοαντίστασης και τα επίπεδά τους σχετίζονται ανάλογα με την μάζα του λιπώδους ιστού. Ειδικά τα επίπεδα της βισφατίνης σχετίζονται ανάλογα με την ποσότητα λίπους που απαντάται στην περιοχή των σπλάγχχνων και έχουν ενοχοποιηθεί με διάφορους πιθανούς μηχανισμούς πως επάγουν την αυξημένη επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Η προγρανουλίνη εκτός από το ότι συμμετέχει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που χαρακτηρίζει την αντίσταση στην ινσουλίνη επιδρά και επί του κυτταρικού κύκλου, της αγγειογένεσης, της επούλωσης τραυμάτων και διαφόρων ασθενειών. Η ρεζιστίνη ρυθμίζει κυρίως την φλεγμονώδη διεργασία που επηρεάζει άμεσα την ευαισθησία στην ινσουλίνη αλλά αποτελεί επίσης προγνωστικό δείκτη για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο.

Η αP2 θα μπορούσε να αποτελέσει έναν αισθητήρα των λιπιδίων στα λιποκύτταρα διότι αποτελεί την πρώτη λιποκυτταροκίνη που η έκκριση της ρυθμίζεται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που προκύπτουν διαμέσου της λιπόλυσης. Η IL-6 εκτός από το ότι συμμετέχει στην άμυνα του οργανισμού, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και εμπλέκεται και στην ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού. Ο TNF-α εμπλέκεται στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, στην ανοσοποιητική απάντηση του οργανισμού, αλλά και στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Το PAI-1 και ο PEDF περιλαμβάνονται στους παράγοντες που σχετίζονται θετικά με την

ινσουλινοαντίσταση και με τις διάφορες παθήσεις που σχετίζονται με την ύπαρξη παχυσαρκίας.

Η αδιπονεκτίνη σε αντίθεση με τις υπόλοιπες λιποκυτταροκίνες προάγει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, έχει αντιφλεγμονώδη δράση και αντίστροφη επίδραση στο λιπώδη ιστό λόγω της επαγωγής της ενεργειακής κατανάλωσης που παρατηρείται κατά την δράση της. Επίσης αποτελεί ένα από τα μόρια που διεγείρουν την έκφραση της UCP1 αυξάνοντας την παρατηρούμενη θερμογένεση και επομένως και τις ενεργειακές δαπάνες του οργανισμού. Ωστόσο εκτός από την αδιπονεκτίνη και η ομεντίνη φαίνεται να εμφανίζει προστατευτικό ρόλο σε πολλές μεταβολικές διαταραχές, όπως η αθηροσκλήρωση και η υπέρταση.

Στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού επιδρούν πλήθος ορμονών όπως η ινσουλίνη η οποία αποτελεί το κλειδί της επίτευξης της ενεργειακής ομοιόστασης στον οργανισμό. Εκτός αυτού όμως δρα στους υποθαλαμικούς νευρώνες με αποτέλεσμα την τροποποίηση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού. Η αδρεναλίνη μέσω από μία σειρά επιδράσεων αυξάνει τελικά το μεταβολικό ρυθμό του οργανισμού ενώ η νοραδρεναλίνη διεγείρει την θερμογένεση μέσω επαγωγής της ωρίμανσης των πρόδρομων μορίων σε ώριμα φαιά λιποκύτταρα. Η αυξητική ορμόνη επιδρά αρνητικά επί των αποθεμάτων του λίπους διότι επάγει την χρησιμοποίησή τους ως κύρια πηγή ενέργειας τροποποιώντας κατά αυτό τον τρόπο και τη σύσταση του σώματος. Τέλος η κορτιζόλη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση σε καταστάσεις έντονου στρες όπου και κινητοποιεί τις αποθήκες λίπους και πρωτεϊνών για την κάλυψη των αυξημένων ενεργειακών αναγκών.

Την αποδοχή όλων των σηματοδοτικών μορίων και την ρύθμιση της τελικής απόκρισης έχει αναλάβει ο εγκέφαλος με σκοπό την εξασφάλιση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού. Τα κέντρα πείνας και κορεσμού που εντοπίζονται στον υποθάλαμο λαμβάνουν πληθώρα ερεθισμάτων με ορεξιογόνο όπως το NPY, η γκρελίνη, οι ορεξίνες και η ρηλαξίνη-3 ή ανορεξιογόνο δράση όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη. Αυτά συμβάλουν στον έλεγχο της όρεξης και του σωματικού βάρους

ανάλογα με το ποιο από τα δύο σηματοδοτικά μονοπάτια θα υπερισχύσει. Ωστόσο και ο ίδιος ο υποθάλαμος εκκρίνει διάφορα ορμονικά μόρια που συμβάλουν στην ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Ιδιαίτερα για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας όλη αυτή η υποθαλαμική ρύθμιση μπορεί να επηρεαστεί είτε θετικά είτε αρνητικά ανάλογα με την φάση του έμμηνου κύκλου.

Ως επί το πλείστον τα σήματα κορεσμού προέρχονται από τα κύτταρα του γαστρεντερικού τοιχώματος που εκκρίνονται ως απάντηση στην πρόσληψη και πέψη της τροφής. Τέτοια μόρια είναι η χολοκυστοκίνη, το πεπτίδιο ΥΥ, η γκρελίνη και η οξυτομοδουλίνη τα οποία είτε αυξάνουν είτε μειώνουν την πρόσληψη τροφής. Συγκεκριμένα, η CKK ανήκει στα σηματοδοτικά μόρια κορεσμού διότι επιδρά στην μείωση του μεγέθους του γεύματος αφού έχει όμως ξεκινήσει. Η αμυλίνη, η αρσ A-IV και η εντεροστατίνη αναστέλλουν επίσης την πρόσληψη τροφής με διαφορετικά μονοπάτια η κάθε μία. Η γκρελίνη αντίθετα οδηγεί στην διέγερση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης, στην αγγειοδιαστολή και στην αύξηση της γαστρικής κινητικότητας με αποτέλεσμα την προαγωγή της κατανάλωσης τροφής. Η GLP-1, η GLP-2 και η οξυτομοδουλίνη επιδρούν στην ρύθμιση του αισθήματος της όρεξης, η γλυσεντίνη επιδρά στην πρόσληψη τροφής. Η γλυκαγόνη δρα συνεργικά με άλλα μόρια ασκώντας κατά αυτό τον τρόπο την ανορεξιογόνο δράση της αλλά και διεγείροντας την αποικοδόμηση των αποθηκευμένων θρεπτικών συστατικών με σκοπό την διατήρηση των επιπέδων τους σταθερά στην κυκλοφορία του αίματος. Το PP και το PYY εντάσσονται στις ανορεξιογόνες ουσίες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα και συμβάλουν στην καταστολή της όρεξης. Τέλος, τα πεπτίδια της οικογένειας μπομπεσίνης καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής μέσω αύξησης του χρόνου που μεσολαβεί ανάμεσα στα γεύματα.

Ακόμη, δεν θα πρέπει να παραληφθεί η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών επί της μάζας του λιπώδους ιστού. Οι T_3 και T_4 επιδρούν στην ρύθμιση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, στον ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου και ενέργειας είτε με άμεση είτε με έμμεση σηματοδότηση που περιλαμβάνει και άλλα μόρια όπως οι κατεχολαμίνες.

Στο τελευταίο μέρος του κεφαλαίου παρουσιάζονται διάφορες παθοφυσιολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με την λιπώδη μάζα. Η εμφάνιση λιποτοξικότητας αποτελεί το πρώτο στάδιο εμφάνισης μίας πληθώρας παθήσεων που σχετίζονται με την υπερβολική συσσώρευση των λιπιδίων σε διάφορους ιστούς. Η πιο κοινά απαντώμενη δυσλειτουργία που σχετίζεται με το λιπώδη ιστό είναι η εμφάνιση παχυσαρκίας. Για τον προσδιορισμό της έχουν βρεθεί διάφοροι τρόποι μέσω των οποίων μπορεί να εκτιμηθεί και η κατάσταση υγείας ενός ατόμου. Ωστόσο και η κατανομή του λίπους διαδραματίζει σημαντικό ρόλο καθώς η υπερβολική συσσώρευση λίπους σπλαγχνικά έγκειται μεγαλύτερους κινδύνους από την υποδόρια. Επομένως οι άνδρες και οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίοι ανήκουν στην πρώτη κατηγορία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων σε σχέση με προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες παρατηρείται κυρίως αύξηση της υποδόριας λιπώδους μάζας. Τις τελευταίες δεκαετίες η μάστιγα της παχυσαρκίας παρατηρήθηκε ακόμη και σε παιδικές και εφηβικές ηλικίες, γεγονός που σήμανε τον κώδωνα του κινδύνου για την εξάπλωση του φαινομένου της παχυσαρκίας. Ωστόσο ύστερα από την εμφάνιση της παχυσαρκίας μία ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών παρατηρούνται οι οποίες φαίνεται να επάγουν ακόμη περισσότερο το φαινόμενο της παχυσαρκίας. Η διαμόρφωση των λιποκυττάρων σε αυτή τη περίπτωση παρουσιάζει διάφορες μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές. Η παρατηρούμενη υπερτροφία των λιποκυττάρων επάγει μία χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή με αποτέλεσμα την τροποποίηση των εκκρινόμενων μορίων.

Μία πιο γενικευμένη κατάσταση αποτελεί το μεταβολικό σύνδρομο. Στην πραγματικότητα αποτελεί μία συνιστώσα πολλών παθολογικών καταστάσεων οι οποίες αναλύονται ξεχωριστά. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία κατάσταση υπερβολικά αυξημένων επιπέδων γλυκόζης λόγω αποτυχημένου ελέγχου της ινσουλίνης. Λόγω της μεγάλης ευαισθησίας των λιποκυττάρων στην δράση της ινσουλίνης, η υπερβολική συσσώρευση λιπώδους μάζας μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και λιποκυτταροκινών τα οποία μπορεί να οδηγήσουν τελικά στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη.

Παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων αποτελεί η παρουσία παχυσαρκίας. Η εμφάνιση καρδιομυοπάθειας και καρδιακής ανεπάρκειας δεν απέχουν πολύ λόγω του ήδη αυξημένου καρδιακού έργου με σκοπό την επαρκή παροχή αίματος στην υπερβολικά αυξημένη λιπώδη μάζα. Επίσης η παρουσία δυσλιπιδαιμίας επιδεινώνει ακόμη περισσότερο το ήδη επιβαρυνόμενο καρδιακό προφίλ του παχύσαρκου ατόμου. Ωστόσο και τα ίδια υπερτροφικά κύτταρα επάγουν την εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας αφού συνδέονται με αυξημένα επίπεδα λιπόλυσης. Ακόμη η μη φυσιολογική έκκριση των λιποκυτταροκινών μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση υπέρτασης και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων. Σε αντίθεση με όσα αναφέρθηκαν προληπτική δράση έναντι της εμφάνισης αθηροσκλήρωσης εμφανίζει η αδιπονεκτίνη η οποία επιδρά στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου.

Η εμφάνιση μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης ήπατος αποτελεί μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από σταδιακή τροποποίηση των φυσιολογικών λειτουργιών και της δομής των ηπατοκυττάρων. Η έναρξη της ασθένειας πραγματοποιείται με την εμφάνιση λιποτοξικότητας στα ηπατικά κύτταρα που αν δεν αντιμετωπιστεί μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε ίνωση. Η νόσος Cushing επηρεάζει την βιολογία και την ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού με διάφορους μηχανισμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν και την τροποποιημένη έκκριση των λιποκυτταροκινών γεγονός που επιδεινώνει την φλεγμονώδη απάντηση και την συσσώρευση λίπους στις χαρακτηριστικές για την ασθένεια περιοχές του σώματος. Ακόμη και η δημιουργία όγκων μπορεί να οφείλεται στην μη φυσιολογική ανάπτυξη του λιπώδους ιστού η οποία απαντάται κυρίως στο λευκό λιπώδη ιστό και λιγότερο στο φαιό.

Στο φαιοχρωμοκύττωμα, ο όγκος στην μυελώδη μοίρα των επινεφριδίων οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού λόγω αδρενεργικής διέγερσης, μία κατάσταση η οποία μπορεί να αντιστραφεί ύστερα από την αφαίρεση του όγκου. Σε αντίθεση με όσες παθολογικές καταστάσεις έχουν ήδη αναφερθεί ακόμη και η μη φυσιολογική ανακατανομή του λιπώδους ιστού ή η

απουσία του μπορεί να οδηγήσουν σε λιποδυστροφία η οποία συνδέεται και αυτή με την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπερλιπιδιμία και την στεατοηπατίτιδα.

Τέλος, ένας νέος μηχανισμός έχει προταθεί πως αποτελεί φυσιολογική απάντηση σε πληθώρα σημάτων με σκοπό την κάλυψη όλων των απαραίτητων απαιτήσεων του οργανισμού. Ο μηχανισμός της αυτοφαγίας και της λιποφαγίας περιλαμβάνει την επιλεκτική αποικοδόμηση των λιπιδίων με σκοπό την κάλυψη των απαιτήσεων του οργανισμού. Αυτή η διαδικασία δεν επιδρά μόνο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων, στην διαμόρφωση των αποθηκών του λίπους στο σώμα αλλά και στους ίδιους τους υποθαλαμικούς νευρώνες. Επίσης λόγω της συμβολής του απορρυθμισμένου μεταβολισμού των λιπιδίων που παρατηρείται κατά την αθηροσκλήρωση, η λιποφαγία φαίνεται να συμβάλει στον παθογενετικό μηχανισμό της νόσου.

Ύστερα από όσα περιγράφηκαν είναι κατανοητό για ποιο λόγο η φυσιολογία και παθοφυσιολογία του λιπώδους ιστού αποτελεί μία πολυπαραγοντική συνιστώσα. Όλο και περισσότερες έρευνες έχουν θέμα την εξακρίβωση και διαπίστωση των μηχανισμών που χαρακτηρίζουν την λειτουργία του λιπώδους ιστού η οποία διέπεται από τον έλεγχο και συντονισμό πολλών σηματοδοτικών οδών. Τα νέα επιστημονικά δεδομένα που προκύπτουν βοηθούν στην ολοκλήρωση αυτού του πολύπλοκου σηματοδοτικού μονοπατιού είτε συμβάλουν στην εύρεση νέων πιθανών μηχανισμών που διέπουν την λειτουργία του λιπώδους ιστού.

Βιβλιογραφία

1. **Lauralee, Sherwood.** *Εισαγωγή στη φυσιολογία του ανθρώπου-Από τα κύτταρα στα συστήματα.* 8η Έκδοση. σ.λ. : Ακαδημαϊκές εκδόσεις Ι.Μπάσδρα και ΣΙΑ Ο.Ε, 2016. σσ. 47, 423-6, 569, 802-904, 942. ISBN: 978-618-5135-02-7.
2. **Kajimura S, et al.** Transcriptional control of brown fat development. *Cell Metab.* 2010 Apr 7;11(4):257-62. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.005.
3. **Luo L, et al.** Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol.* 2016 Dec;231(3):R77-R99. doi: 10.1530/JOE-16-0211 .
4. **Tran TT, et al.** Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 Apr;6(4):195-213. doi: 10.1038/nrendo.2010.20.
5. **Booth A, et al.** Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 Jan;21(1):57-74. doi: 10.1515/hmbci-2014-0037.
6. **S, Cinti.** The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012 Sep;5(5):588-94. doi: 10.1242/dmm.009662..
7. **Bender, David A.** *Introduction to nutrition and metabolism.* 3η Έκδοση. σ.λ. : Taylor & Francis Inc, 2002. σσ. p. 182-4, 287-8, 302-4, 310-2. ISBN: 0-415-25799-0.
8. **Guyton.** *Φυσιολογία του ανθρώπου.* σ.λ. : Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 2009. σσ. 18, 821-7, 845, 862-4, 883-7, 924-934, 983-4, 1021-2. ISBN: 960-372-012-7.
9. **P, Björntorp.** *International textbook of obesity.* σ.λ. : Willey, 2001. σσ. p. 3, 10-5, 51-5, 101-2, 150-7, 365-6, 427-8. ISBN: 0-471-98870-7.
10. **Smitka K, et al.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep.* 2015;116(2):87-111. doi: 10.14712/23362936.2015.49.
11. **Lowe, Alan Stevens-James.** *Ιστολογία του ανθρώπου.* [επιμ.] Μετάφραση Χρίστος Κίττας. 2η Έκδοση. σ.λ. : Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 1998. σσ. 17, 49, 57, 62-5, 251-2, 258-9, 267-8, 368. ISBN: 960-7398-62-9.
12. **Zheng H, et al.** Appetite control and energy balance regulation in the modern world: reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond).* 2009 Jun;33 Suppl 2:S8-13. doi: 10.1038/ijo.2009.65.

13. **C, Broberger.** Brain regulation of food intake and appetite: molecules and networks. *J Intern Med.* 2005 Oct;258(4):301-27. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01553.x.
14. **DeMarco VG, et al.** The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jun;10(6):364-76. doi: 10.1038/nrendo.2014.44.
15. **Druce M, et al.** The regulation of appetite. *Arch Dis Child.* 2006 Feb;91(2):183-7. doi: 10.1136/adc.2005.073759 .
16. **Shi H, et al.** Sexual differences in the control of energy homeostasis. *Front Neuroendocrinol.* 2009 Aug;30(3):396-404. doi: 10.1016/j.yfrne.2009.03.004.
17. **P, Björntorp.** Hormonal control of regional fat distribution. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12 Suppl 1:21-5.
18. **Quarta C, et al.** Role of sex hormones in modulation of brown adipose tissue activity. *J Mol Endocrinol.* 2012 May 29;49(1):R1-7. doi: 10.1530/JME-12-0043.
19. **Pfannenberger C, et al.** Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes.* 2010 Jul;59(7):1789-93. doi: 10.2337/db10-0004.
20. **Cannon B, et al.** Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004 Jan;84(1):277-359. doi: 10.1152/physrev.00015.2003.
21. **Exley MA, et al.** Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol.* 2014 Nov;223(2):R41-8. doi: 10.1530/JOE-13-0516.
22. **Fontana L, et al.** Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007 Apr;56(4):1010-3. doi: 10.2337/db06-1656.
23. **Saponaro C, et al.** The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients.* 2015 Nov 13;7(11):9453-74. doi: 10.3390/nu7115475.
24. **Tankó LB, et al.** Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation.* 2003 Apr 1;107(12):1626-31. doi: 10.1161/01.CIR.0000057974.74060.68.
25. **Klötting N, et al.** Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell Metab.* 2007 Jul;6(1):79-87. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.002.

26. **McTernan PG, et al.** Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2407. doi: 10.1210/jcem.87.5.8627.
27. **Gesta S, et al.** Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Apr 25;103(17):6676-81. doi: 10.1073/pnas.0601752103.
28. **Klötting N, et al.** MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue. *PLoS One.* 2009;4(3):e4699. doi: 10.1371/journal.pone.0004699.
29. **O'Rourke RW, et al.** Depot-specific differences in inflammatory mediators and a role for NK cells and IFN-gamma in inflammation in human adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2009 Sep;33(9):978-90. doi: 10.1038/ijo.2009.
30. **Bruun JM, et al.** Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Apr;90(4):2282-9. doi: 10.1210/jc.2004-1696.
31. —. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Jan;286(1):E8-13. doi: 10.1152/ajpendo.00269.2003.
32. **Alessi MC, et al.** Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes.* 2000 Aug;49(8):1374-80.
33. **Phillips SA, et al.** Adiponectin secretion and response to pioglitazone is depot dependent in cultured human adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Oct;295(4):E842-50. doi: 10.1152/ajpendo.90359.2008.
34. **Schwartz MW, et al.** Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr.* 1999 Apr;69(4):584-96.
35. **B.Feng, et al.** Human adipose dynamics and metabolic health. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Apr;1281:160-77. doi: 10.1111/nyas.
36. **E.Symonds, Michael.** *Adipose tissue biology.* s.l. : Springer Science + Business Media, LLC, 2012. σσ. 2-3, 18-9, 22, 29, 32, 39-44. ISBN: 978-1-4614-0964-9.

37. **Tseng YH, et al.** New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*. 2008 Aug 21;454(7207):1000-4. doi: 10.1038/nature07221.
38. **Sanchez-Delgado G, et al.** Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Ann Nutr Metab*. 2015;67(1):21-32. doi: 10.1159/000437173.
39. **Wu J, et al.** Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012 Jul 20;150(2):366-76. doi: 10.1016/j.cell.2012.05.016.
40. **Arner P, et al.** Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2011 Sep 25;478(7367):110-3. doi: 10.1038/nature10426.
41. **Jung UJ, et al.** Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014 Apr 11;15(4):6184-223. doi: 10.3390/ijms15046184.
42. **Nedergaard J, et al.** Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Aug;293(2):E444-52. doi: 10.1152/ajpendo.00691.2006.
43. **Lean ME, et al.** Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci (Lond)*. 1986 Sep;71(3):291-7.
44. **Nedergaard J, et al.** Three years with adult human brown adipose tissue. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Nov;1212:E20-36. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05905.x.
45. **van Marken Lichtenbelt WD, et al.** Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Aug;301(2):R285-96. doi: 10.1152/ajpregu.00652.2010.
46. **Bartelt A, et al.** Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):200-5. doi: 10.1038/nm.2297.
47. **Saito M, et al.** High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009 Jul;58(7):1526-31. doi: 10.2337/db09-0530.
48. **Bordicchia M, et al.** Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *J Clin Invest*. 2012 Mar;122(3):1022-36. doi: 10.1172/JCI59701.

49. **Roberts LD, et al.** β -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic β -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab.* 2014 Jan 7;19(1):96-108. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.003.
50. **Pedersen BK, et al.** Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008 Oct;88(4):1379-406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007.
51. **Panati K, et al.** Irisin/FNDC5--An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(4):689-97.
52. **Gamas L, et al.** Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle: Implications to Adipose Tissue: Muscle Crosstalk. *J Diabetes Res.* 2015;2015:359159. doi: 10.1155/2015/359159.
53. **Lee P, et al.** Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab.* 2014 Feb 4;19(2):302-9. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
54. **Roca-Rivada A, et al.** FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013 Apr 11;8(4):e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563.
55. **Trayhurn P, et al.** Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006 Jul 29;361(1471):1237-49. doi: 10.1098/rstb.2006.1859 .
56. **H, Cao.** Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014 Jan 8;220(2):T47-59. doi: 10.1530/JOE-13-0339. Print 2014 Feb.
57. **Shehzad A, et al.** Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones (Athens).* 2012 Jan-Mar;11(1):8-20.
58. **RS, Ahima.** Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Feb;14 Suppl 1:9S-15S. doi: 10.1038/oby.2006.276.
59. **Miller RA, et al.** Adiponectin suppresses gluconeogenic gene expression in mouse hepatocytes independent of LKB1-AMPK signaling. *J Clin Invest.* 2011 Jun;121(6):2518-28. doi: 10.1172/JCI45942.
60. **Balsan GA, et al.** Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2015 Jan-Feb;61(1):72-80. doi: 10.1590/1806-9282.61.01.072.

61. **Weyer C, et al.** Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 May;86(5):1930-5. doi: 10.1210/jcem.86.5.7463.
62. **Gavrila A, et al.** Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4823-31. doi: 10.1210/jc.2003-030214.
63. **Nishizawa H, et al.** Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2002 Sep;51(9):2734-41.
64. **Marseglia L, et al.** Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2014 Dec 26;16(1):378-400. doi: 10.3390/ijms16010378.
65. **J, Friedman.** 20 years of leptin: leptin at 20: an overview. *J Endocrinol.* 2014 Oct;223(1):T1-8. doi: 10.1530/JOE-14-0405.
66. **Brunetti L, et al.** Orexigenic effects of omentin-1 related to decreased CART and CRH gene expression and increased norepinephrine synthesis and release in the hypothalamus. *Peptides.* 2013 Jun;44:66-74. doi: 10.1016/j.peptides.2013.03.019.
67. **Matsubara T, et al.** PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab.* 2012 Jan 4;15(1):38-50. doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.002.
68. **Feng JQ, et al.** Granulin epithelin precursor: a bone morphogenic protein 2-inducible growth factor that activates Erk1/2 signaling and JunB transcription factor in chondrogenesis. *FASEB J.* 2010 Jun;24(6):1879-92. doi: 10.1096/fj.09-144659.
69. **Li H, et al.** Circulating PGRN is significantly associated with systemic insulin sensitivity and autophagic activity in metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2014 Sep;155(9):3493-507. doi: 10.1210/en.2014-1058.
70. **Reilly MP, et al.** Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation.* 2005 Feb 22;111(7):932-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43.
71. **Fried SK, et al.** Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Mar;83(3):847-50. doi: 10.1210/jcem.83.3.4660.

72. **Klover PJ, et al.** Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology*. 2005 Aug;146(8):3417-27. doi: 10.1210/en.2004-1468.
73. **Rotter V, et al.** Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*. 2003 Nov 14;278(46):45777-84. doi: 10.1074/jbc.M301977200.
74. **Senn JJ, et al.** Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem*. 2003 Apr 18;278(16):13740-6. doi: 10.1074/jbc.M210689200.
75. **Famulla S, et al.** Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Jun;35(6):762-72. doi: 10.1038/ijo.2010.212.
76. **Kern PA, et al.** Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 May;280(5):E745-51.
77. **Gan L, et al.** TNF- α up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism. *Endocrinology*. 2012 Dec;153(12):5821-33. doi: 10.1210/en.2012-1510.
78. **Woods SC, et al.** Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S37-50. doi: 10.1210/jc.2008-1630.
79. **Pocai A, et al.** A brain-liver circuit regulates glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2005 Jan;1(1):53-61. doi: 10.1016/j.cmet.2004.11.001 .
80. **Zhang Y, et al.** Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients*. 2014 Nov 18;6(11):5153-83. doi: 10.3390/nu6115153.
81. **Chanson P, et al.** Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:96-101. doi: 10.1159/000314272.
82. **Walter F.Boron, Emile L.Boulpaep.** *Ιατρική φυσιολογία*. [επιμ.] Κουτσιλιέρης Μιχαήλ. s.l. : Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2006. σσ. 1567-1592. Τόμ. Τόμος III, ISBN:960-339-410-3.

83. **Boughton CK, et al.** Can neuropeptides treat obesity? A review of neuropeptides and their potential role in the treatment of obesity. *Br J Pharmacol.* 2013 Dec;170(7):1333-48. doi: 10.1111/bph.12037.
84. **Simpson KA, et al.** Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Mar;53(2):120-8.
85. **C, Contoreggi.** Corticotropin releasing hormone and imaging, rethinking the stress axis. *Nucl Med Biol.* 2015 Apr;42(4):323-39. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2014.11.008.
86. **Chaudhri O, et al.** Gastrointestinal hormones regulating appetite. 2006 Jul 29;361(1471):1187-209. doi: 10.1098/rstb.2006.1856.
87. **Murphy KG, et al.** Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev.* 2006 Dec;27(7):719-27. doi: 10.1210/er.2006-0028 .
88. **DA, Van Vugt.** Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. *Hum Reprod Update.* 2010 May-Jun;16(3):276-92. doi: 10.1093/humupd/dmp051.
89. **Asimakopoulos B, et al.** Serum pattern of circulating adipokines throughout the physiological menstrual cycle. *Endocr J.* 2009;56(3):425-33.
90. **Baumgartner C, et al.** Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med Wkly.* 2014 Dec 23;144:w14058. doi: 10.4414/smw.2014.14058.
91. **Kim JA, et al.** Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail Clin.* 2012 Oct;8(4):589-607. doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012.
92. **Farooqi IS, et al.** Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20;348(12):1085-95. doi: 10.1056/NEJMoa022050 .
93. **Krude H, et al.** Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998 Jun;19(2):155-7. doi: 10.1038/509 .
94. **Tobin JL, et al.** Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr Nephrol.* 2007 Jul;22(7):926-36. doi: 10.1007/s00467-007-0435-0.
95. **de Smith AJ, et al.** A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Hum Mol Genet.* 2009 Sep 1;18(17):3257-65. doi: 10.1093/hmg/ddp263.

96. **Bochukova EG, et al.** Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*. 2010 Feb 4;463(7281):666-70. doi: 10.1038/nature08689.
97. **J, Ye.** Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013 Mar;7(1):14-24. doi: 10.1007/s11684-013-0262-6.
98. **Suganami T, et al.** Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation. *Endocr J*. 2012;59(10):849-57.
99. **Cancello R, et al.** Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8):2277-86.
100. **Pasarica M, et al.** Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes*. 2009 Mar;58(3):718-25. doi: 10.2337/db08-1098.
101. **E, Diamanti-Kandarakis.** Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Nov;31 Suppl 2:S8-13; discussion S31-2. doi: 10.1038/sj.ijo.0803730.
102. **Grundy SM, Brewer HB Jr, et al.** Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Feb;24(2):e13-8. doi: 10.1161/01.ATV.0000111245.75752.C6.
103. **Martin KA, et al.** New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 15;763(Pt A):64-74. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.03.093.
104. **Ebong IA, et al.** Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014 Nov-Dec;8(6):e540-8. doi: 10.1016/j.orcp.2013.12.005.
105. **Horowitz JF, et al.** Effect of short-term fasting on lipid kinetics in lean and obese women. *Am J Physiol*. 1999 Feb;276(2 Pt 1):E278-84.
106. **Sam S, et al.** Relationship of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue with lipoprotein particle number and size in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 Aug;57(8):2022-7. doi: 10.2337/db08-0157.
107. **Johnson JA, et al.** Impaired insulin action in subcutaneous adipocytes from women with visceral obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Jan;280(1):E40-9.

108. **Kanda H, et al.** MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest.* 2006 Jun;116(6):1494-505. doi: 10.1172/JCI26498.
109. **Vaněčková I, et al.** Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. *J Endocrinol.* 2014 Dec;223(3):R63-78. doi: 10.1530/JOE-14-0368.
110. **K, Rahmouni.** Obesity-associated hypertension: recent progress in deciphering the pathogenesis. *Hypertension.* 2014 Aug;64(2):215-21. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.00920.
111. **G, Firneisz.** Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):9072-89. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9072.
112. **Onyekwere CA, et al.** Nonalcoholic fatty liver disease: Synopsis of current developments. *Niger J Clin Pract.* 2015 Nov-Dec;18(6):703-12. doi:10.4103/1119-3077.163288.
113. **Del Ben M, et al.** Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 14;20(26):8341-50. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8341.
114. **Gaitonde DY, et al.** Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician.* 2012 Aug 1;86(3):244-51.
115. **Gierach M, et al.** Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol.* 2014;65(1):70-6. doi: 10.5603/EP.2014.0010.
116. **Ferraù F, et al.** Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015 Oct;173(4):M133-57. doi: 10.1530/EJE-15-0354.
117. **Kola B, et al.** Changes in adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase as a mechanism of visceral obesity in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4969-73. doi: 10.1210/jc.2008-1297.
118. **Grinspoon S, et al.** Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2005 Jan 6;352(1):48-62. doi: 10.1056/NEJMra041811.
119. **A, Garg.** Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov;96(11):3313-25. doi: 10.1210/jc.2011-1159.

120. **Simha V, et al.** Novel subtype of congenital generalized lipodystrophy associated with muscular weakness and cervical spine instability. *Am J Med Genet A*. 2008 Sep 15;146A(18):2318-26. doi: 10.1002/ajmg.a.32457.
121. **Shastri S, et al.** Congenital generalized lipodystrophy, type 4 (CGL4) associated with myopathy due to novel PTRF mutations. *Am J Med Genet A*. 2010 Sep;152A(9):2245-53. doi: 10.1002/ajmg.a.33578.
122. **Kim CA, et al.** Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1129-34. doi: 10.1210/jc.2007-1328.
123. **Xu L, et al.** CIDE proteins and lipid metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 May;32(5):1094-8. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241489.
124. **Arlotta P, et al.** Transgenic mice expressing a truncated form of the high mobility group I-C protein develop adiposity and an abnormally high prevalence of lipomas. *J Biol Chem*. 2000 May 12;275(19):14394-400.
125. **GA, Salam.** Lipoma excision. *Am Fam Physician*. 2002 Mar 1;65(5):901-4.
126. **Honoki K, et al.** Hibernoma of the axillary region: a rare benign adipocytic tumor. *Rare Tumors*. 2010 Mar 31;2(1):e7. doi: 10.4081/rt.2010.e7.
127. **Gavrilidis P, et al.** Hibernoma of the thigh: a lipoma-like variant rare tumour mimicking soft tissue sarcoma. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012: bcr2012007315. doi: 10.1136/bcr-2012-007315.
128. **Mannelli M, et al.** Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;26(4):507-15. doi: 10.1016/j.beem.2011.10.008.
129. **Wang Q, et al.** Brown Adipose Tissue in Humans Is Activated by Elevated Plasma Catecholamines Levels and Is Inversely Related to Central Obesity. *PLoS One*. 2011;6(6):e21006. doi: 10.1371/journal.pone.0021006.
130. **Sharma RB, et al.** Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr Diab Rep*. 2014 Jun;14(6):492. doi: 10.1007/s11892-014-0492-2.
131. **Ward C, et al.** Autophagy, lipophagy and lysosomal lipid storage disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Apr;1861(4):269-84. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.01.006.
132. **Kaur J, et al.** Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015 Aug;16(8):461-72. doi: 10.1038/nrm4024.

133. **Liu K, et al.** Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. *Cell Death Differ.* 2013 Jan;20(1):3-11. doi: 10.1038/cdd.2012.63.
134. **Settembre C, et al.** Lysosome: regulator of lipid degradation pathways. *Trends Cell Biol.* 2014 Dec;24(12):743-50. doi: 10.1016/j.tcb.2014.06.006.
135. Η εικόνα του εξωφύλου είναι από: **Lee MJ, et al.** Adipose Tissue Heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for Obesity Complications. *Mol Aspects Med.* 2013 Feb;34(1):1-11. doi: 10.1016/j.mam.2012.10.001.