



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: Επιστημών Υγείας και Αγωγής

ΤΜΗΜΑ: Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Τίτλος: Επίπεδα κυτταροκινών σε υγιείς μεσήλικες και συσχέτισή τους με την όρεξη και την προτίμηση στη γλυκιά γεύση

Πτυχιακή Μελέτη

Καβαρινού Δήμητρα

Αθήνα, 2022



HAROKOPIO UNIVERSITY

SCHOOL: Health Science and education

Department: Nutrition and Dietetics

Title: Cytokine levels in healthy middle-aged adults and their association with appetite and sweet taste preference

Bachelor Thesis

Kavarinou Dimitra

Athens, 2022



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ: Επιστημών Υγείας και Αγωγής

ΤΜΗΜΑ: Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Κωνσταντίνος Αναστασίου

**Επίκουρος Καθηγητής, τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Τζώρτζης Νομικός

**Αναπληρωτής Καθηγητής, τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Γιώργος Παπανικολάου

**Επίκουρος Καθηγητής, τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Δήμητρα Καβαρινού

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 προσβάλλει 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.
- 3)** Όπου υφίστανται δικαιώματα άλλων δημιουργών έχουν διασφαλιστεί όλες οι αναγκαίες άδειες χρήσης ενώ το αντίστοιχο υλικό είναι ευδιάκριτο στην υποβληθείσα εργασία.

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μελέτης μου θα ήθελα πρώτα απο όλους να ευχαριστήσω τον κύριο Αναστασίου για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την πολύτιμη ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω σε ερευνητικό έργο. Τον ευχαριστώ για την μόνιμη διαθεσιμότητά του και την προθυμία του να με βοηθήσει.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα άλλα δυο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κύριο Παπανικολάου και τον κύριο Νομικό για όλη τους τη βοήθεια στην ακαδημαϊκή μου πορεία και για την συμμετοχή τους στην συγκεκριμένη αξιολόγηση.

Ακόμα, θέλω να ευχαριστήσω την Φυλακτού Ματίνα και τον Σκαρμαλιωράκη Γιάννη για την πολύ καλή μας συνεργασία καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και τους εθελοντές μας για την προθυμία και την καλή τους διάθεση. Σημαντική ήταν και η βοήθεια της κυρίας Τσιαφίτσα και της αγαπημένης μου φίλης και νοσηλεύτριας Αθηνάς Λυκούδη.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που μου έχει σταθεί απο την πρώτη στιγμή και με στηρίζει σε κάθε στόχο που βάζω.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	Σελίδα 7
Abstract.....	Σελίδα 8
Εισαγωγή.....	Σελίδα 9
1.1 Δομή & Τρόπος Λειτουργίας της FGF-21.....	Σελίδα 9-13
1.2 Λειτουργίες FGF-21.....	Σελίδα 13-16
1.3 Η έκφραση της FGF-21 στου ιστούς.....	Σελίδα 16-17
1.4 Αλληλεπίδραση FGF-21 με θρεπτικά συστατικά..	Σελίδα 17-20
1.5 Η FGF-21 ως διαγνωστικός δείκτης.....	Σελίδα 20-22
1.6 Φαρμακευτική χρήση.....	Σελίδα 23-24
1.7 Συσχέτιση με γλυκιά γεύση.....	Σελίδα 24-26
1.8 Άλλες ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη.....	Σελίδα 26-30
2.1 Μεθοδολογία.....	Σελίδα 30-35
2.2 Ανάλυση Αποτελεσμάτων.....	Σελίδα 36-43
3 Συζήτηση και ερμηνεία αποτελεσμάτων.....	Σελίδα 43-53
Παράρτημα-Ερωτηματολόγια.....	Σελίδα 53-71
Βιβλιογραφικές Πηγές.....	Σελίδα 71-80

Περίληψη

Η κυτταροκίνη FGF-21 παράγεται κυρίως από το ήπαρ και ανήκει στην οικογένεια FGFs (αυξητικών παραγόντων ινοβλαστών) με ενδοκρινή ρόλο. Πολυάριθμες μελέτες έχουν συσχετίσει τη δράση της με την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου, την απάντηση στη σύσταση διάφορων διαιτών, την μεταβολική ομοιόσταση και την απώλεια βάρους. Για το λόγο αυτό, εξετάζεται το ενδεχόμενο να αποτελέσει σημαντικό φαρμακευτικό παράγοντα για νοσήματα όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία και διάφορα ηπατικά νοσήματα. Ένα ακόμα ενδιαφέρον που παρουσιάζει η συγκεκριμένη πρωτεΐνη είναι η συσχέτιση που φαίνεται να εμφανίζει με την προτίμηση στη γλυκιά γεύση και την κατανάλωση αλκοολ. Στη μελέτη μας, μπορέσαμε και διερευνήσαμε σε δείγμα εθελοντών ηλικίας 45-65 ετών την συσχέτιση των επιπέδων στο αίμα αυτών της FGF-21 με την προτίμηση στη γλυκιά γεύση και άλλους παράγοντες όπως το φύλο και το σωματικό βάρος. Η δράση που φαίνεται να εμφανίζει ο παράγοντας αυτός στην ενεργειακή ισορροπία και τον μεταβολισμό μας δίνει το έναυσμα για περαιτέρω μελέτη προκειμένου να γίνει πλήρως κατονοητός ο τρόπος δράσης έτσι ώστε εν συνεχεία να εξεταστεί το ενδεχόμενο χρήσης του προς όφελος της υγείας του ανθρώπου.

Λέξεις κλειδιά: Κυτταροκίνες, Όρεξη, γλυκιά, γεύση, αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών

Abstract

FGF-21 cytokine is mainly produced by the liver and belongs to the family of FGFs (fibroblast growth factors) with endocrine role. Numerous studies have related its action to the achievement of glycemic control, the response to variety of macronutrients in diet, metabolic homeostasis and weight loss. For this reason, it is being considered as an important medicinal agent for diseases such as diabetes, obesity and various liver diseases. Another interesting aspect of this particular protein is the correlation it seems to show with sweet taste preference and alcohol consumption. In our study, we were able to investigate in a sample of volunteers aged 45-65 the correlation of FGF-21 blood levels with sweet taste preference and other factors such as gender and body weight. The action that this factor seems to display in the energy balance and metabolism gives us the trigger for further study in order to fully define the mode of action so that the possibility of its use for the benefit of human health can then be considered.

Keywords: Appetite, FGF, flavour, preference, cytokines

Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια, γεγονός που μπορεί να συσχετιστεί με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής τόσο όσον αφορά τη διαθεσιμότητα του φαγητού όσο και την σε μεγάλο βαθμό μεωμένη σωματική δραστηριότητα. Η παχυσαρκία αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ποικιλίας χρόνιων ασθενειών, οι οποίες εντός των άλλων περιλαμβάνουν μεταβολικά νοσήματα όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, η μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του ήπατος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας έχουν συσχετιστεί ακόμα με τη στειρότητα, την κατάθλιψη, πολλές νευρολογικές ασθένειες, ακόμη και με ορισμένους τύπους καρκίνου (Grundy, 2008). Έχοντας αυτά σα δεδομένα, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι η Αμερικανική Ιατρική Ένωση έχει επίσημα αναγνωρίσει την παχυσαρκία ως νόσο. Συγκεκριμένα για τη χώρα μας το ποσοστό υπέρβαρου και παχυσαρκίας αγγίζει το 58% στον ενήλικο πληθυσμό σύμφωνα με δεδομένα που δημοσιεύτηκαν το 2019 από το Global Obesity Observatory (Observatory, 2019). Τα δεδομένα αυτά, βέβαια, οδηγούν και σε αύξηση του επιπολασμού για συνοδά νοσήματα όπως είναι η υπέρταση με το ποσοστό του ελληνικού ενήλικου πληθυσμού να ξεπερνά το 20%, ο Σακχαρώδης Διαβήτης με ποσοστό άνω του 6% του ενήλικου πληθυσμού κ.α. Η επιδημία της παχυσαρκίας και η επείγουσα ανάγκη για αποτελεσματικά φάρμακα με στόχο τη θεραπεία ασθενειών που σχετίζονται με την λειτουργία του μεταβολισμού, έχουν αυξήσει σημαντικά το ερευνητικό ενδιαφέρον για ορισμένες ορμόνες, οι οποίες παίζουν βασικό ρόλο στη λειτουργία του. Ένας από τους μεταβολικούς αυτούς παράγοντες ο οποίος μελετάται ιδιαίτερα τα τελευταία έτη είναι η κυτοκίνη FGF-21 γνωστή ως αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21 και η οποία παράγεται κυρίως –αλλά όχι μόνο- από το ήπαρ. Το ερευνητικό έργο γύρω από τη δράση και το ρόλο της FGF-21 στον μεταβολισμό επεκτείνεται διαρκώς, καθώς αυτή μπορεί να αποτελέσει τον παράγοντα-κλειδί για την θεραπεία χρόνιων νοσημάτων σχετιζόμενων με την παχυσαρκία και τον διαταραγμένο μεταβολισμό. Αυτό, διότι έχει φανεί πως πιθανότατα επηρεάζει την όρεξη και την λήψη τροφής, αλλά και άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με το μεταβολικό προφίλ των ατόμων όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

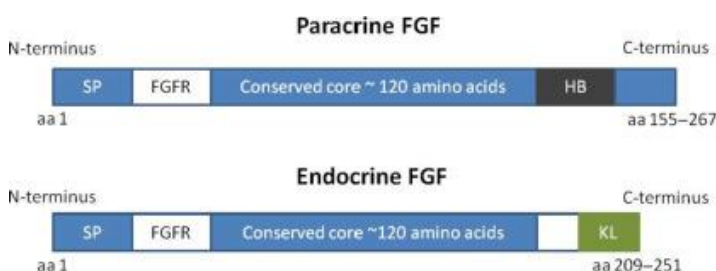
1.1 Δομή και τρόπος λειτουργίας FGF-21

Οι αυξητικοί παράγοντες ινοβλαστών (FGFs), αποτελούν μια οικογένεια πρωτεϊνών η δράση των οποίων σχετίζεται με τη λειτουργία του μεταβολισμού. Είναι συνολικά 22 και μπορεί να έχουν ενδοκρινή παρακρινή ή ενδοκρινή ρόλο. Η πλειοψηφία αυτών εκτός από κάποιες εξαιρέσεις που είναι οι ορμονικές FGF λειτουργούν με υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης της πλασματικής μεμβράνης. Η FGF-21 μαζί με την FGF-19 και FGF-23 αποτελούν τα ορμονικά πεπτίδια σηματοδότησης της οικογένειας και έχουν κυρίως ενδοκρινή ρόλο (Oulion, Bertrand and Escriva, 2012).

Η οικογένεια των FGF περιλαμβάνει πολυπεπτίδια μονής αλυσίδας με μια συντηρημένη περιοχή η οποία πλαισιώνεται από μη συντηρημένες επεκτάσεις. Η πλειονότητα αυτών των προσδεμάτων έχει ένα N-τερματικό πεπτίδιο σηματοδότησης που διευκολύνει την έκκριση μέσω κλασσικών μηχανισμών. Οι πρωτεΐνες FGF εμφανίζουν μια ομόλογη περιοχή πυρήνα που

αποτελείται από 120-130 αμινοξέα ταξινομημένα σε 12 αντιπαράλληλους β-κλώνους (β1-β12) που πλαισιώνονται από αποκλίνουσες N- και O-τελικές ουρές. Γενικά, η παραλλαγή της πρωτογενούς αλληλουχίας αυτών των τερματικών ουρών ευθύνεται για τη ποικίλη συγγένεια υποδοχέα και τη βιολογία των διαφορετικών προσδεμάτων. Μια θέση δέσμευσης ηπαρίνης (HB) σχηματίζεται εντός του πυρήνα του συνδέτη από την περιοχή β1-β2 σε συνδυασμό με ένα τμήμα της περιοχής που εκτείνεται στα β10 και β12 (Beenken and Mohammadi, 2009). Αυτή η περιοχή HB παρέχει μια συνεχόμενη, θετικά φορτισμένη επιφάνεια στις παρακρινείς πρωτεΐνες FGF που προάγει τη σύνδεσή τους με αρνητικά φορτισμένη ηπαρίνη, διατηρώντας έτσι τον συνδέτη εντός

Βασικά Σημεία της δομής παρακρινών και ενδοκρινών FGF-21



των περικυτταρικών περιοχών για την

προώθηση της τοπικής ενεργοποίησης υποδοχέα και σηματοδότησης.

Η FGF-21 είναι μια πρωτεΐνη η οποία έχει λειτουργία ενδοκρινικού αγγελιοφόρου και ρυθμίζει με ποικίλους τρόπους την ενεργειακή ομοιόσταση.

Συντίθεται και εκκρίνεται στην κυκλοφορία του αίματος κυρίως από το ήπαρ σαν απάντηση σε ορισμένες μεταβολικές αρρυθμίες. Στον άνθρωπο, ο FGF-21 είναι στο χρωμόσωμα 19 και περιέχει τρία εξόνια τα οποία κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη αποτελούμενη από 208 αμινοξέα. Έχουν εντοπιστεί πάνω από 40 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για συνώνυμα. Εξαιρέσεις όμοιας λειτουργικότητας γονιδίου αποτελούν το SNP rs838145 που σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα του FGF-21 στο αίμα, και το SNP rs838133 που έχει συσχετιστεί με αυξημένη κατανάλωση πρωτεϊνών (Fisher and Maratos-flier, 2016).

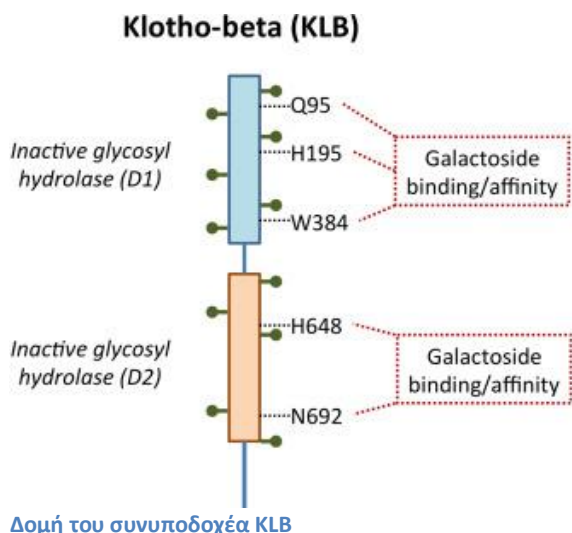
Ο FGF21 είναι μέλος της υποοικογένειας FGF19 στην οικογένεια των FGF και ανήκει στους FGF με ορμονική δράση (Lin, Liu and Hu, 2017). Η οικογένεια των FGF αποτελείται από 22 εκκρινόμενα πολυπεπίδια ταξινομημένα σε 7 υπο-οικογένειες με βάση τη φυλογένεση, την ταυτότητα αλληλουχίας και τη λειτουργία (Kilkenny and Rocheleau, 2016). Η πλειοψηφία αυτών των παραγόντων ρυθμίζει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό. Υπάρχουν τέσσερις κύριοι υποδοχείς κινάσης τυροσίνης FGF (FGFR1 – 4), και ο καθένας περιέχει μια εξωκυτταρική δεσμευτική περιοχή που αποτελείται από τρεις ανοσοσφαιρικού-τύπου τομείς (D1 – D3), μια ενιαία διαμεμβρανική περιοχή, και μια ενδοκυτταρική περιοχή κινάσης τυροσίνης.

Όλοι οι FGF είναι ικανοί να λειτουργούν εξωκυτταρικά και να μεσολαβούν σε βιολογικές αποκρίσεις σηματοδοτώντας μέσω ενός συστήματος συν-υποδοχέα που περιλαμβάνει FGFR κυτταρικής επιφάνειας υψηλής συγγένειας που διαθέτουν εγγενή δραστηριότητα κινάσης τυροσίνης, καθώς και χαμηλής συγγένειας κυτταρική επιφάνεια ή σχετιζόμενα με μήτρα HSPG (Roghani and Moscatelli, 1992). Παρά τον σημαντικό φαινομενικό πλεονασμό στις ισομορφές FGF και FGFR, κάθε ζεύγος εμφανίζει μεταβλητή συγγένεια και επομένως προσφέρει έναν βαθμό ρύθμισης σημάτων όταν/εάν εκφράζεται στα ίδια κύτταρα και/ή ιστούς. Η ενδοκρινική υποοικογένεια των FGFs, η οποία περιλαμβάνει τους FGF19, FGF21 και FGF23, έχει πρόσφατα συσχετισθεί με την παχυσαρκία, την κάθαρση της συστηματικής γλυκόζης και των λιπιδίων, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την ενεργειακή δαπάνη. Αυτή η κατηγορία ενδοκρινικών παραγόντων παρουσιάζει αμελητέα συγγένεια ως προς τους κλασικούς υψηλής χωρητικότητας, χαμηλής συγγένειας συν-υποδοχείς πρωτεογλυκάνης θεϊκής ηπαρίνης (HSPG),

αλλά αυξάνεται σημαντικά η συγγένεια για συγκεκριμένους FGFR μέσω των συν-υποδοχέων Klotho. Σε σύγκριση με άλλα μέλη FGFs, ο FGF21 έχει τρία ειδικά χαρακτηριστικά: 1. Δεν έχει προφανή μιτογόνο δράση ή λειτουργία που προάγει την δημιουργία όγκου. 2. Η διακύμανση της χωρικής διαμόρφωσης της περιοχής που συνδέεται με τα HSGAG την κάνει να έχει ασθενέστερη συγγένεια με το HSGAG, επομένως δεν δεσμεύεται εύκολα στην εξωκυτταρική μήτρα. Ωστόσο, εισέρχεται στην κυκλοφορία με τη μορφή ενδοκρινών ορμονών για να ρυθμίσει το μεταβολισμό και να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω απλής διάχυσης. 3. Δεν συνδέεται άμεσα με τους κυτταρικούς υποδοχείς και χρειάζεται την πρωτεΐνη β-Klotho προκειμένου να σχηματίσει έναν σταθερό συνδυασμό για να διαδραματίσει τον φυσιολογικό της ρόλο (Lin *et al.*, 2021b). Οι FGF19 και FGF21 παίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και των υδατανθράκων ως απόκριση στη διατροφική κατάσταση. Η δέσμευση των FGF19 και FGF21 με τους υποδοχείς FGF (FGFRs) και τον υποχρεωτικό συνυποδοχέα για αυτές τις ορμόνες, τον β-Klotho (βKL), πυροδοτεί την ενεργοποίηση των ενδοκυτταρικών οδών σηματοδότησης για τη μεσολάβηση των μεταβολικών δράσεων αυτών των ορμονών (Fu and Kemper, 2016).

Η πρωτεΐνη- συνυποδοχέας β-Klotho είναι μια μοναδική διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται κατά τη διαφοροποίηση των πρόδρομων λιπιδών κυττάρων σε λιποκύτταρα. Ο FGF21 ενεργοποιεί τη μετάδοση σήματος προς τα κάτω μόνο όταν τα FGFR και το β-Klotho διμερίζονται και αυτοφωσφορυλιώνονται. Ούτε τα β-Klotho ούτε τα FGFR μπορούν να ενεργοποιηθούν μόνο από το FGF21. Ο Klotho είναι ο κύριος υποδοχέας υψηλής συγγένειας και εξειδίκευσης του FGF21, που δίνει τα στοχευμένα σήματα προς τον FGF21. Ταυτόχρονα, ο FGFR καταλύει τον διμερισμό του υποδοχέα και τη μεταγωγή ενδοκυτταρικού σήματος (Lin *et al.*, 2021b). Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι το C-άκρο και το N-άκρο εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των υποδοχέων FGF21 και οποιαδήποτε διαγραφή του άκρου μειώνει σημαντικά την ενεργότητα του FGF-21. Το C-άκρο του FGF21 έχει ένα μοτίβο Ser-pro-Ser που μιμείται τη ζάχαρη, το οποίο μπορεί να αναγνωριστεί και να δεσμευτεί από το β-Klotho. Επιπλέον, η μετάλλαξη του C-τελικού άκρου του FGF21 σχετίζεται με μια μείωση της συγγένειας του β-Klotho, υποδεικνύοντας ότι το C-τελικό μεσολαβεί επίσης στη δέσμευση του FGF21 και του β-Klotho. Αν και η N-τερματική μετάλλαξη του FGF21 σχετίζεται επίσης με μειωμένη δραστηριότητα, μπορεί να συνδεθεί με το β-Klotho, υποδηλώνοντας ότι το N-τερματικό άκρο συμμετέχει μόνο στη διαδικασία ενεργοποίησης του υποδοχέα (Ogawa *et al.*, 2007), (Lee *et al.*, 2018). Επομένως, τα πλήρη C-τερματικά και N-τερματικά άκρα και η ταυτόχρονη σύνδεση με β-Klotho και FGFRs προάγουν τις φυσιολογικές λειτουργίες του FGF21.

Η Klotho ανήκει σε μια οικογένεια πρωτεϊνικών υποδοχέων. Όπως το ανθρώπινο α-Klotho και το γ-Klotho, το KLB εκφράζεται ως μονοπερατή διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου I. Ο



διαμεμβρανικός υποδοχέας KLB έχει πολύ μεγαλύτερη εξωκυτταρική περιοχή (996 aa) σε σύγκριση με την κυτταροπλασματική (27 aa) περιοχή. Η εξωκυτταρική περιοχή περιέχει δύο ανενεργές περιοχές γλυκοζυλο-υδρολάσης (D1, D2) με υπολείμματα που διατηρούνται για τη σύνδεση σακχάρων γαλακτοσίδης. Η εξωκυτταρική περιοχή περιέχει 11 υποτιθέμενες θέσεις N-γλυκοζυλίωσης (που υποδεικνύονται με

σημάδια ραβδιού και μπάλας) καταναμεμένες στις περιοχές D1 και D2. Οι ανενεργές περιοχές β-γλυκοσιδάσης και το πρότυπο εκτεταμένης γλυκοζυλίωσης παρέχουν πολλαπλούς μηχανισμούς για το KLB να συσχετιστεί με σάκχαρα στο ECM και το πλέγμα γαλακτίνης για να ρυθμίσει δυναμικά τη δραστηριότητα στην κυτταρική επιφάνεια. Αντίθετα, η μικρή διακυτταρική αλληλουχία του KLB υποδηλώνει ότι αυτός ο υποδοχέας παίζει περιορισμένο ρόλο στην άμεση ενεργοποίηση της ενδοκυτταρικής σηματοδότησης, αλλά απλώς διευκολύνει την αλληλεπίδραση του FGF21 με τους FGFRs (Kilkenny and Rocheleau, 2016).

Το C-τελικό άκρο του FGF21 απαιτείται για τη δέσμευση στο KLB. Η περικοπή των C-τερματικών υπολειμμάτων μειώνει την αλληλεπίδραση μεταξύ FGF21 και KLB. Κατ' επέκταση, η αντικατάσταση της C-τερματικής περιοχής ενός παρακρινούς FGF με την C-τερματική περιοχή του FGF21 καθιερώνει τη δέσμευση του παρακρινικού παράγοντα στο KLB. Φυσιολογικά, ο FGF19 είναι πιθανό να ανταγωνίζεται τον FGF21 για δέσμευση στον KLB. Ωστόσο, αυτοί οι ενδοκρινικοί παράγοντες δεν συνδέονται με ίση συγγένεια με τον ίδιο FGFR, και επομένως, η ισομορφή FGFR πιθανότατα κατευθύνει την ειδικότητα σε αυτή την περίπτωση.

Η έκφραση KLB περιορίζεται σε έναν μικρό αριθμό ιστών-στόχων τρωκτικών και ενώ εκφράζεται κυρίως σε ιστούς εντεροηπατικής προέλευσης (όπως το ήπαρ και το πάγκρεας), τα επίπεδα έκφρασης είναι επίσης υψηλά τόσο στον καφέ όσο και στον λευκό λιπώδη ιστό (Adams *et al.*, 2012). Τα ποντίκια που έχουν έλλειψη ποσοτήτων KLB είναι βιώσιμα και γόνιμα, αλλά είναι μικρότερα από τα άγριου τύπου, και παρουσιάζουν αυξημένη σύνθεση ηπατικού χολικού οξέος (Ito *et al.*, 2005). Μια εναλλακτική μελέτη έδειξε περαιτέρω ότι οι επιδράσεις του FGF21 στην ανάπτυξη και το μεταβολισμό των ποντικών νοκ-άουτ KLB ήταν αμελητέες, υποδηλώνοντας ότι το KLB ήταν απαραίτητο για *in vivo* δράση του FGF21 (Adams *et al.*, 2012). Ομοίως, ο ειδικός για τον ιστό knock-out του KLB στον λιπώδη ιστό εμπόδισε τις οξείες επιδράσεις ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη του FGF21 (Ding *et al.*, 2012). Η ειδική για τον ιστό έκφραση του KLB, σε συνδυασμό με την κατάλληλη έκφραση FGFR, φαίνεται να καθορίζει τη δραστηριότητα του FGF21 (Ogawa *et al.*, 2007). Επιπλέον, η έκφραση του KLB έχει αποδειχθεί ότι αλλάζει κατά τη διάρκεια της κατάστασης της νόσου τόσο σε επίπεδο μεταγραφής όσο και σε επίπεδο πρωτεΐνης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια της παχυσαρκίας, ενώ τα επίπεδα των FGF21 και FGF19 στον ορό είναι αυξημένα, το KLB mRNA και η πρωτεΐνη μειώνονται τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους (Nygaard *et al.*, 2014; Fisher and Maratos-flier, 2016). Η έκφραση KLB μειώνεται επίσης σε κυτταρικά μοντέλα που εκτίθενται στην προφλεγμονώδη κυτοκίνη TNFα (Díaz-Delfín *et al.*, 2012). Σε συνδυασμό, αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι το KLB απαιτείται ως μέρος του συμπλέγματος σηματοδότησης FGF21 και ότι η απενεργοποίηση του KLB έχει ως αποτέλεσμα μεταβολικές διαταραχές.

Η δέσμευση του FGF21 στο FGFR1c έχει αποδειχθεί ότι εξαρτάται από μια συγκεκριμένη περιοχή στον N-τελικό τομέα του αυξητικού παράγοντα (Gupte *et al.*, 2011), με την αφαίρεση αυτής να οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση του FGFR1c. Αν και αυτές οι μελέτες δεν ήταν σε θέση να αποδείξουν την άμεση δέσμευση μεταξύ του συνδέτη και του υποδοχέα, επιβεβαίωσαν ότι η επίδραση του N-άκρου είναι ειδική για τον υποδοχέα καθώς οι σειριακές διαγραφές του C-άκρου δεν είχαν καμία επίδραση στην ενεργοποίηση του υποδοχέα. Επιβεβαιώθηκε περαιτέρω ότι η τρίτη εξωκυτταρική περιοχή D3 του FGFR1 παίζει συγκεκριμένο ρόλο στη σύνδεση του

FGF21 και στην ενεργοποίηση του υποδοχέα. Συγκεκριμένα, μια αλληλουχία 6 αμινοξέων εντός του D3 του FGFR1c αναγνωρίστηκε ως προϋπόθεση για τη δέσμευση του FGF21 (Gupte *et al.*, 2011). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι το FGF21 απαιτεί το FGFR1 ως μέρος του συμπλέγματος σηματοδότησης του υποδοχέα (Gupte *et al.*, 2011).

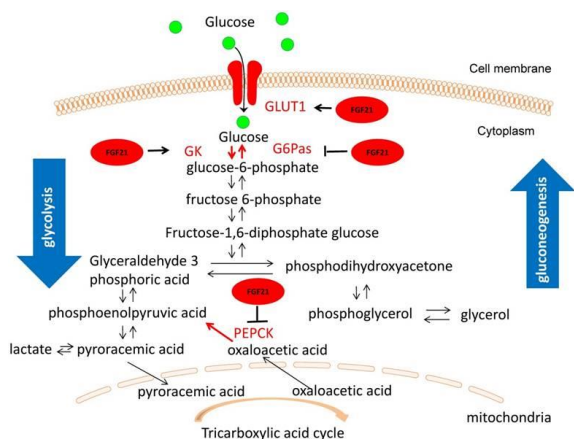
Μελέτες έχουν δείξει ότι ο FGF21 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, τους σκελετικούς μύες, τα νεφρά, την καρδιά, το λίπος και τα αιμοφόρα αγγεία. Στοχεύει στην καρδιά, τα οστά, τα νεφρά, το λεπτό έντερο και τον εγκέφαλο λόγω της ισχυρής του ικανότητας διάχυσης (Kharitononkon and DiMarchi, 2017). Ωστόσο, ο FGF21 που παράγεται στον λιπώδη ιστό δρα ως επί το πλείστον με αυτοκρινικό ή παρακρινικό τρόπο στη μεταβολική ρύθμιση του εαυτού του και των παρακείμενων ιστών (Lin *et al.*, 2013). Επιπλέον, το επίπεδο έκφρασης του FGF21 ποικίλλει πολύ σε διαφορετικούς ιστούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες.

Το επίπεδο έκφρασης του FGF-21 ρυθμίζεται επίσης και από ορισμένους μεταγραφικούς παράγοντες. Επι παραδείγματι, ο PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) έχει τη δυνατότητα ρύθμισης της έκφρασης του FGF21 δεσμεύοντας το μεταγραφικό ρυθμιστικό στοιχείο στην αρχή της περιοχής του προαγωγέα FGF21. Το PPAR περιέχει τρεις υποτύπους: PPARα, PPARβ/δ και PPARγ. Οι PPARα και PPARγ μπορούν να επάγουν την έκφραση του FGF21 (Lin *et al.*, 2021b). Το PPARα μπορεί να προκαλέσει έκφραση FGF21 στο ήπαρ, και σε αντίστοιχη μελέτη το επίπεδο FGF21 στο ήπαρ ποντικών αυξήθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση του PPARα αγωνιστή fenofibrate, υποδεικνύοντας την επίδραση του PPARα στην προώθηση της έκφρασης FGF21 (Michael K. Badman *et al.*, 2007). Ομοίως, το PPARγ μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση και τη λειτουργία του FGF21 στον λιπώδη ιστό. Ο Muise και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι ο αγωνιστής PPARγ ροσιγλιταζόνη μπορεί να ενεργοποιήσει το PPARγ, οδηγώντας τα λιποκύτταρα να παράγουν FGF21 και ρυθμίζοντας συνεργιστικά τον FGF21 για να επιταχύνει την πρόσληψη και τη χρήση γλυκόζης (Muise *et al.*, 2008).

1.2 Λειτουργίες του FGF21

1.2.1 FGF21 και γλυκαιμικός έλεγχος

Πρώτος ο Kharitononkon και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν το ρόλο του FGF21 στη μεταβολική ρύθμιση, καθώς διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης τόσο στα λιποκύτταρα όσο και με τη βοήθεια του μεταφορέα της γλυκόζης 1 GLUT1 (Kharitononkon *et al.*, 2005). Ύστερα από μελέτες σε ποντίκια τύπου ob/ob και db/db έδειξαν πως μετά τη χορήγηση FGF21 εξωγενώς παρατηρείται σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης και τριγλυκεριδίων αλλά και της ινσουλίνης σε περίοδο νηστείας, χωρίς όμως να προκαλέσει υπογλυκαιμία. Στους ενήλικες, ο



Μηχανισμός δράσης της FGF-21 για τον γλυκαιμικό έλεγχο

FGF21 βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία, την ινσουλίνη νηστείας και τα τριγλυκερίδια και αρνητικά με την λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL). Οι μελέτες αυτές αποτέλεσαν και το πρώτο ερέθισμα για εξέταση του FGF21 ως παράγοντα για πιθανή θεραπεία του διαβήτη. Παράλληλα, αποδείχθηκε ότι αποτελεί παράγοντα ικανό να αντιστρέψει την

ηπατική στεάτωση αναστέλλοντας την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ και αυξάνοντας την αποθήκευσή της σε μορφή γλυκογόνου (Xu *et al.*, 2009). Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι ο FGF21 βελτιώνει τη συστηματική ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της υγιούς ανάπτυξης του υποδόριου λιπώδους ιστού (Subcutaneous Adipose Tissue - SAT) (Li *et al.*, 2018). Πιο αναλυτικά, σε παχύσαρκους ανθρώπους που παρουσίαζαν ευαισθησία στην ινσουλίνη, φάνηκε πως υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ της περιοχής που κάλυπτε ο υποδόριος λιπώδης ιστός και των επιπέδων πρωτεΐνης του FGF21 στον ορό του αίματος. Αξίζει να σημειωθεί ότι υψηλότερη συγκέντρωση FGF21 στο αίμα βρέθηκε σε παχύσαρκους και ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η μη φυσιολογική αύξηση των επιπέδων της στη κυκλοφορία στους διαβητικούς ασθενείς θεωρείται ότι έχει προστατευτικό ρόλο αντιστάθμισης (Zhang *et al.*, 2018). Το FGF21 διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης στα ηπατικά κύτταρα HepG2 και διατηρεί τη μακροχρόνια υπογλυκαιμική του δράση με έκφραση GK και GLUT1 και μειωμένη έκφραση G6Pase και PEPCK, υποδηλώνοντας ότι το FGF21 επιταχύνει τη γλυκόλυση, βελτιώνει την πρόσληψη γλυκόζης και αναστέλλει τη γλυκογένεση.

Ο FGF21 διατηρεί τη μακροχρόνια υπογλυκαιμική του δράση επιταχύνοντας τη γλυκόλυση, βελτιώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης και αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση. Ο Wente και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι ο FGF21 βελτίωσε τη λειτουργία και την επιβίωση των β-κυττάρων του παγκρέατος σε ένα μοντέλο *in vitro* (Wang *et al.*, 2017). Επιπλέον, το FGF21 αυξάνει τη χρήση των ηπατικών λιπαρών οξέων και εμπλέκεται στη διέγερση της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων.

1.2.2 FGF21 και ρόλος του στην κετογένεση

Σε κατάσταση μακράς νηστείας, ο οργανισμός χρησιμοποιεί εναλλακτικούς μηχανισμούς για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών του οργανισμού, και ένας από αυτούς είναι η παραγωγή κετονοσωμάτων στο ήπαρ. Αυτά, παράγονται κυρίως στα μιτοχόνδρια των ηπατικών κυττάρων ή ως αποτέλεσμα λιπόλυσης. Η κετογένεση φυσιολογικά ρυθμίζεται από την AMPK. Οι δράσεις του FGF21 στο ήπαρ ενισχύουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων και τη ροή του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος κατά τη διάρκεια παρατεταμένης νηστείας. Αυτές οι δράσεις μπορεί να διαμεσολαβούνται επάγοντας την έκφραση του υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξισώματος (PPAR) γ, με συνένζυμο την πρωτεΐνη-1α (PGC-1α), η οποία είναι ένας μεταγραφικός ρυθμιστής της ενεργειακής ομοιόστασης. Μια ομάδα ερευνητών κατέληξε ότι τα ποντίκια που δεν είχαν FGF21 δεν ήταν σε θέση να αυξήσουν την έκφραση του PGC-1α ως απόκριση σε παρατεταμένη νηστεία και επίσης παρουσίασαν μειωμένη ικανότητα στη γλυκονεογένεση και κετογένεση. Αυτά τα δεδομένα υποστήριζαν τη μεγάλη σημασία που διαδραματίζει ο FGF21 στη δημιουργία κετονικών σωμάτων ύστερα από παρατεταμένη νηστεία (Inagaki *et al.*, 2007). Η επαγωγή της έκφρασης του ηπατικού γονιδίου και η αύξηση των συγκεντρώσεων του FGF21 στον ορό που κυκλοφορούν έχουν παρατηρηθεί με τη διατροφή με κετογονική δίαιτα και τη νηστεία. Σε ποντίκια που κατανάλωναν κετογονική δίαιτα, η καταστροφή του FGF21 οδήγησε σε σημαντική μεταβολική έκπτωση που περιελάμβανε ηπατοστεάτωση δευτερογενή στη συσσώρευση τριγλυκεριδίων. Αυτά τα ποντίκια εμφάνισαν επίσης υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα τριγλυκερίδια του ορού, τη χοληστερόλη και τα μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (Michael K Badman *et al.*, 2007). Επιπλέον, τα ποντίκια με νοκ-άουτ για τον FGF21, όταν τέθηκαν σε κετογονική δίαιτα,

εμφάνισαν άτυπη άπόκριση στη δίαιτα και ήπια αύξηση βάρους αντί για απώλεια βάρους, υψηλού βαθμού ηπατική στεάτωση και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη με μειωμένο σχηματισμό κετόνης (Badman *et al.*, 2009). Ο ηπατικός FGF21 ρυθμίζεται από το PPARα, το οποίο είναι κρίσιμο για τη φυσιολογική ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων. Τα ποντίκια με έλλειψη PPARα εμφάνισαν επίσης σημαντικές βλάβες όταν τέθηκαν σε κετογονική δίαιτα. Έτσι, φαίνεται ότι η παραγωγή και δράση του ηπατικού FGF21 είναι απαραίτητες για τον κατάλληλο μεταβολισμό των λιπιδίων σε καταστάσεις όπου τα λιπαρά οξέα είναι η κύρια πηγή καυσίμου.

1.2.3 Οξείδωση των λιπαρών οξέων

Βασικός ρυθμιστής της οξείδωσης λιπαρών οξέων είναι ο PPARγ και αυτή διαμεσολαβείται από τον FGF21. Η καταστολή της έκφρασης της FGF21 προκαλεί διαταραχή της οξείδωσης των λιπαρών οξέων αλλά και σοβαρή στεάτωση του ήπατος. Αντίθετα, η θεραπεία με χορήγηση FGF21 εξωγενώς είναι ικανή να αντιστρέψει σε μεγάλο βαθμό την παθογένια του λιπώδους ήπατος (Dushay *et al.*, 2010). Η σημασία του FGF21 στην οξείδωση των λιπαρών οξέων αναδείχθηκε ακόμα περισσότερο με πειράματα βουτυρικού νατρίου. Το βουτυρικό νάτριο φυσιολογικά ενισχύει τη β- οξείδωση των λιπαρών οξέων, κάτι που όμως δε λειτουργεί σε περίπτωση απενεργοποίησης του παράγοντα FGF21. Αντίστοιχα, όταν σε παχύσαρκα ποντίκια χορηγήθηκε ενδοφλεβίως βουτυρικό νάτριο παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων FGF21, γεγονός που αποδεικνύει τον ρόλο του στη β οξείδωση λιπαρών οξέων (Li *et al.*, 2012).

1.2.4 Γλυκονεογένεση στο ήπαρ

Ο FGF21 που εκκρίνεται από κύτταρα ιστών μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να δράσει απευθείας στον υποθάλαμο μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, διεγείροντας τη σύνθεση και την απελευθέρωση της επινεφριδιακής κορτικοστερόνης αυξάνοντας τη γλυκόζη στο αίμα μέσω της ηπατικής γλυκονεογένεσης (Lin *et al.*, 2021a). Επιπλέον, ο FGF21 μπορεί να συνδεθεί με τους FGFRs στο ήπαρ για να ενεργοποιήσει μια οδό σηματοδότησης μέσω του β-Klotho, ώστε να προκύπτει τελικά ένας καταρράκτης αντιδράσεων. Στη συνέχεια, ο FGF21 επάγει την έκφραση των πρώιμων ηπατικών γονιδίων, όπως το γονίδιο PGC1α που ενεργοποιείται με τη βοήθεια του PPARγ, το οποίο αυξάνει τη μεταγραφική δραστηριότητα του PPARα. Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η γλυκονεογένεση (Fisher *et al.*, 2011). Σε ποντίκια στα οποία δεν εκφραζόταν ο PPARα παρουσιάστηκε υπογλυκαιμία και έκτοπη αποθήκευση τριγλυκεριδίων κατα τη νηστεία. Ο FGF21 επάγει την ηπατική έκφραση του PGC1α, ενός μεταγραφικού συνενεργοποιητή που ελέγχει την έκφραση των γλυκονεογεννητικών γονιδίων (Rhee *et al.*, 2003).

1.2.5 FGF21 και Ενεργειακός Μεταβολισμός

Ο ενεργειακός ρόλος του FGF21 σχετίζεται κατα βάση με τον λιπώδη ιστό. Οι άνθρωποι και τα ζώα έχουν λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και φαιό λιπώδη ιστό (BAT). Ο WAT αποθηκεύει κυρίως πλεονάζουσα ενέργεια με τη μορφή τριγλυκεριδίων, η οποία προκαλεί αύξηση βάρους (Villarroya *et al.*, 2017). Σε αντίθεση με τον WAT, ο BAT είναι πλούσιος σε μιτοχόνδρια, τα

οποία αποτελούν κύρια πηγή θερμογένεσης. Ο BAT διατηρεί τη θερμοκρασία του σώματος και την ενεργειακή ισορροπία αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκολιπιδίων με τη βοήθεια της πρωτεΐνης UCP1, μετατρέποντας την ενέργεια που απελευθερώνεται μέσω βιολογικής οξείδωσης σε θερμότητα, μειώνοντας τη σύνθεση ATP (Sidossis and Kajimura, 2015). Ο FGF21 μπορεί να ρυθμίσει προς τα πάνω την έκφραση του UCP1 και άλλων γονιδίων θερμογένεσης, ρυθμίζοντας έτσι την ισορροπία μεταξύ της θερμοκρασίας του σώματος και της ενέργειας. Ωστόσο, οι μελετητές βρήκαν επίσης ότι ο FGF21 ρυθμίζει τον ενεργειακό μεταβολισμό μόνο σε ποντίκια με μη φυσιολογικό μεταβολισμό. Ακόμα, η φωσφορυλίωση της ηπατικής κινάσης B1 (LKB1), ενεργοποιεί τον AMPK, αυξάνοντας έτσι την περιεκτικότητα NAD⁺ στα κύτταρα με ενεργοποίηση της SIRT1, προάγοντας με τον τρόπο αυτό το μετασχηματισμό της μιτοχονδριακής ενέργειας στους σκελετικούς μύες (Chau *et al.*, 2010). Συμπερασματικά, οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι ο FGF21 διατηρεί την ενεργειακή ισορροπία του σώματος μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων, ο οποίος δεν επηρεάζει τον φυσιολογικό μεταβολισμό στο σώμα.

1.3 Έκφραση της FGF21 στους ιστούς

Απο την πρώτη απομόνωση του παράγοντα FGF21 στο ήπαρ το 2000 (Nishimura *et al.*, 2000), έχει φανεί πως εκκρίνεται και σε ποικίλους άλλους ιστούς όπως είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας, ο λιπώδης ιστός και το πάγκρεας, με ανάλογους ρόλους στον κάθε έναν. Έτσι, ο μεταβολικός και προσαρμοστικός ρόλος της FGF21 που θα αναλυθεί παρακάτω, μπορεί να γίνει διακριτός και εξετάζοντας τη δράση αυτής σε κάθε ιστό.

1.3.1 Η έκφραση και ο ρόλος της FGF21 στον λιπώδη ιστό

Ήδη απο το 2005 έχει αποδειχθεί η θετική συσχέτιση μεταξύ FGF21 και πρόσληψης γλυκόζης, μια ενέργεια που είναι ανεξάρτητη απο τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, η FGF21 δεν επιδρά καθόλου στον μεταφορέα της γλυκόζης GLUT4 αλλά στον GLUT1. Μάλιστα, η χορήγηση FGF21 σε αρουραίους με παχυσαρκία και με διαβήτη, οδήγησε στην επαναφορά των τιμών τριγλυκεριδίων και γλυκόζης στο πλάσμα (Kharitononkon *et al.*, 2005). Επιπλέον, οι β Klotho και FGFR μεσολαβούν στις επιδράσεις του FGF21 στη ρύθμιση του μεταβολισμού των γλυκολιπιδίων στον λιπώδη ιστό. Αυτό έχει αποδειχθεί μέσω πειραματικών μελετών σε ποντίκια νοκ-αουτ και μη, όπου στα νοκ αουτ φάνηκε οι οξείες επιδράσεις της FGF21 στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και την πρόσληψη στην γλυκόζη, εξαφανίστηκαν απο τους λιπώδεις ιστούς τους, συγκριτικά με εκείνες στα ποντίκια ελέγχου ύστερα απο τη λήψη δίαιτας υψηλής σε λιπαρά (Lin, Liu and Hu, 2017). Στον λευκό λιπώδη ιστό, ο υποδοχέας PPARγ επάγει την έκφραση του FGF21, ο οποίος προάγει την διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και την πρόσληψη γλυκόζης (Kharitononkon *et al.*, 2005). Αρκετές μελέτες έχουν επισημάνει τη θετική συσχέτιση μεταξύ του FGF21 και της αδιπονεκτίνης. Συγκεκριμένα, ποντίκια που είναι είτε παχύσαρκα είτε αδύνατα και παρουσιάζουν ανεπάρκεια στον FGF21 επιδεικνύουν πολύ χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματός τους (Holland *et al.*, 2013). Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη η οποία παράγεται στον λιπώδη ιστό και εμπλέκεται στη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης και στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων και

αποδείχθηκε ότι συμμετέχει στις μεταβολικές επιδράσεις του FGF21. Παράλληλα, ο FGF21 επάγεται από ψυχρά ερεθίσματα στον φαιό λιπώδη ιστό και μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα β3 της αδρεναλίνης βοηθά στη ρύθμιση της θερμογένεσης και κατ' επέκταση του ενεργειακού μεταβολισμού (Fisher *et al.*, 2012). Υποστηρίζεται ακόμη ότι ο FGF21 έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λιπόλυσης, αλλά τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα.

1.3.2 Η έκφραση και ο ρόλος της FGF21 στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)

Η FGF21 αποτελεί ουσία που μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μάλιστα η μακροχρόνια συσσώρευση αυτής στον εγκέφαλο λόγω αυξημένης έγχυσης έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, πρόσληψη τροφής αλλά και αντίσταση στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα ποντίκια (Sarruf *et al.*, 2010). Επιπλέον, η FGF21 αποτελεί ένα μέσο προσαρμοστικότητας και εξοικονόμησης ενέργειας σε περίπτωση μειωμένης θερμοκρασίας σώματος, αφού μεταφέρει το σήμα ενεργοποίησης PPARα από το ήπαρ στον εγκέφαλο (Ishida, 2009). Τέλος, η FGF21 φαίνεται να επηρεάζει την κirkάδια περιοδικότητα καθώς και τη γονιμότητα, γεγονός που αποδεικνύει την άμεση δράση του FGF21 στο ΚΝΣ (Owen *et al.*, 2013).

1.3.3 Ο ρόλος της FGF21 στο πάγκρεας

Η έκφραση της FGF21 στα εξειδικευμένα α και β παγκρεατικά κύτταρα έχει συνδεθεί με παθολογικές καταστάσεις. Τα σενάρια για τον τρόπο δράσης της στο πάγκρεας είναι ακόμα αρκετά και αβέβαια. Σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, η FGF21 αυξάνει τα επίπεδα και τη δράση της ινσουλίνης. Μελέτες έχουν αποδείξει την προστατευτική δράση της FGF21 έναντι της καταστροφής των ιστών του παγκρέατος λόγω παγκρεατίτιδας (Johnson *et al.*, 2009). Παράλληλα, ιστολογική ανάλυση σε φυσιολογικά ποντίκια και ποντίκια knockout για το γονίδιο *Fgf21*, που βρίσκονταν σε νηστεία ή σε περίοδο με κανονική παροχή τροφής, έδειξε ότι τα επίπεδα της αμυλάσης και της λιπάσης ήταν αυξημένα στα knockout ποντίκια. Μάλιστα, αφού χορηγήθηκε ανασυνδυασμένο FGF21, αυτό μείωσε τα επίπεδα συγκέντρωσης των πεπτικών ενζύμων του παγκρέατος και στις δύο ομάδες ποντικών (Coate *et al.*, 2017).

1.3.4 FGF21 και ήπαρ

Ο FGF21 παράγεται κατά κύριο λόγο από τα κύτταρα του ήπατος. Ο FGF21 και η βKlotho εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ. Αυτό υποδεικνύει ότι ο FGF21 ρυθμίζει άμεσα τον ηπατικό μεταβολισμό χρησιμοποιώντας βKlotho / FGFR. Εδώ, η έκφραση του FGF21 ρυθμίζεται από τον PPARα και αυξάνεται σε περιπτώσεις νηστείας και σε καταστάσεις οι οποίες συνοδεύονται από συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ, ενώ πρακτικά αυξάνει την οξειδωση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ (Potthoff *et al.*, 2009). Ο PPARα επάγει μεταγραφή της FGF21 σε ποντικούς μετά από μακρόχρονη νηστεία, κετογόνες δίαιτες και θεραπεία πρωτογενών ηπατοκυττάρων που υποβλήθηκαν σε αγωγή με PPARα με συνδυασμό στοιχείων μεταγραφής αποκρίσεως πολλαπλασιαστική υπεροξειδάσης (PPRE) στον υποκινητή FGF21. Ωστόσο, στο ήπαρ των ποντικών με PPARα, τα ερεθίσματα πείνας προκάλεσαν πενταπλάσια αύξηση του

επιπέδου RNA του FGF21 (Badman et al, 2007; Inagaki et al 2007). Βελτιώνει την ηπατική αντοχή στην ινσουλίνη και τη στεάτωση σε ποντίκια με διατροφική παχυσαρκία και ρυθμίζει τη σύνθεση γλυκογόνου και την παραγωγή κετονών. Στο ήπαρ, ο FGF21 ελέγχει τον IGF-1, τα μονοπάτια mTOR, καθώς και την ομοιόσταση των τριγλυκεριδίων, την πρόσληψη γλυκόζης, την μεταφορά αμινοξέων και την ενεργειακή δαπάνη (Tezze, Romanello and Sandri, 2019). Ο FGF21 αναστέλλει τη δράση της αυξητικής ορμόνης (GH) στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την μειωμένη έκφραση και έκκριση του IGF-I και τη μείωση του μεγέθους του σώματος (Inagaki et al., 2008).

1.4 Αλληλεπίδραση του FGF21 με θρεπτικά συστατικά και μεταβολικούς παράγοντες

1.4.1 Υδατάνθρακες

Η ηπατική έκφραση του FGF21 και τα επίπεδα του στην κυκλοφορία επηρεάζονται από τα διατροφικά μακροθρεπτικά συστατικά. Έχει αποδειχθεί ότι οι δίαιτες πλούσιες σε υδατάνθρακες προκαλούν έκφραση του FGF21. Τα επίπεδα ηπατικού FGF21 αυξήθηκαν σε ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες πλούσια σε δεξτρόζη, αλλά όχι με δίαιτα με υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, παρά το γεγονός ότι και οι δύο δίαιτες προκάλεσαν ηπατοστεάτωση (Hao et al., 2016). Ο διεγερτικός ρόλος της δεξτρόζης στην έκφραση του γονιδίου για την FGF21 είχε αποδειχθεί και νωρίτερα σε απομονωμένα ηπατοκύτταρα αρουραίου (Ma, Robinson and Towle, 2006). Η έκφραση του ηπατικού γονιδίου FGF21 επάγεται όχι μόνο από τη γλυκόζη αλλά και από τη φρουκτόζη, τη σακχαρόζη και σε μικρότερο βαθμό τη σακχαρίνη όταν χορηγήθηκαν σε ποντίκια (Von Holstein-Rathlou et al., 2016). Η γλυκόζη, η φρουκτόζη και η σακχαρόζη, αλλά όχι η σακχαρίνη, αύξησαν τα επίπεδα του FGF21 στο πλάσμα σε αυτά τα ποντίκια. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους στους οποίους έγινε έγχυση δεξτρόζης για την αναπαραγωγή μιας κατάστασης υπεργλυκαιμίας. Έχει προταθεί ένα σήμα αρνητικής ανατροφοδότησης του FGF21 που προέρχεται από το ήπαρ που δρα κεντρικά στον υποθάλαμο για να καταστείλει τη επιθυμία για γλυκό και να μειώσει το μέγεθος του γεύματος (Von Holstein-Rathlou et al., 2016). Αντικρούοντας τη διέγερση από τα σάκχαρα, η προσθήκη ενός γαλακτώματος με βάση το σογιέλαιο σε μια διατροφή πλούσια σε δεξτρόζη με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες οδήγησε στην καταστολή της έκφρασης του γονιδίου FGF21 στους ιστούς του ποντικού και σε μείωση των επιπέδων του FGF21 στο πλάσμα (Hao et al., 2016).

1.4.2 Πρωτεΐνες

Τα επίπεδα της FGF21 στον ορό αυξάνονται ιδιαίτερα σε δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, οι οποίες συνήθως είναι και κατ'επέκταση υψηλές σε υδατάνθρακες. Περιορισμός σε μεμονωμένα αμινοξέα όπως είναι η λευκίνη (De Sousa-Coelho, Marrero and Haro, 2012) και η μεθειονίνη (Ables et al., 2012), έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι αυξάνουν την ηπατική έκφραση και τα επίπεδα της FGF21 στην κυκλοφορία. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η FGF21 ορού αυξάνεται στα πλαίσια κετογονικών διατροφών οι οποίες είναι πολύ υψηλές σε λιπαρά, ιδιαίτερα χαμηλές σε υδατάνθρακες και μέσης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Άρα από το γεγονός ότι η FGF21 μπορεί να αυξάνεται τόσο σε συνθήκες υψηλών όσο και ιδιαίτερα χαμηλών

υδατανθράκων, προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα επίπεδα ορού της FGF21 εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό και από τα επίπεδα των πρωτεϊνών. Η χορήγηση σε αρουραίους δίαιτας χαμηλής σε πρωτεΐνες (5% καζεΐνη έναντι 15-20% καζεΐνης στην ομάδα ελέγχου), τόσο μακροπρόθεσμα όσο και βραχυπρόθεσμα οδήγησε σε ανοδική έκφραση του γονιδίου της FGF21 και στην αύξηση των επιπέδων αυτής στο πλάσμα (Ozaki *et al.*, 2015). Κατ'αντιστοιχία και στους ανθρώπους, ο περιορισμός της πρωτεΐνης από τη διατροφή για 28 ημέρες οδήγησε σε αύξηση της FGF21 πλάσματος (Laeger *et al.*, 2014).

1.4.3 Λιπίδια

Τα επίπεδα της FGF21 στο πλάσμα συγκρίθηκαν πειραματικά ανάμεσα σε ποντίκια που τρέφονταν σε δίαιτα υψηλή σε λίπος, συγκεκριμένα με κύρια πηγή το αραβοσιτέλαιο, και σε ποντίκια ομάδας-ελέγχου τα οποία τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποντίκια που τράφηκαν με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά παρουσίασαν αύξηση στο σωματικό τους βάρος, κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων τροφής και αύξηση των επιπέδων τριακυλογλυκερολών στο αίμα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Παρατεταμένη έκθεση σε δίαιτα υψηλή σε λίπος για 8 εβδομάδες, οδήγησε σε υψηλότερη έκφραση του γονιδίου της έκφρασης της FGF21 τόσο στο ήπαρ όσο και στον λευκό και φαιό λιπώδη ιστό (Villarroya *et al.*, 2014). Η συνολική ανοδική ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου για την FGF21 είναι ένα αποτέλεσμα πολλών συμπαράγοντων στη διατροφή, με έναν από αυτούς να είναι η υπερσίτιση και η παχυσαρκία όπως αποδεικνύεται και από την μελέτη του Dutchak και των συνεργατών του η οποία έδειξε μια εξαρτώμενη από το γεύμα αύξηση των επιπέδων της FGF21 στο λευκό λιπώδη ιστό (Dutchak *et al.*, 2012). Η συμπληρωματική χορήγηση σε δίαιτα υψηλή σε λίπος, μακράς αλύσου λιπαρών οξέων όπως το εικοσαπεντανοϊκό (EPA) και το εικοσιδυαεξανοϊκό (DHA) είχε ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της επαγωγής της έκφρασης του γονιδίου για την FGF21 (Villarroya *et al.*, 2014). Επιπλέον, στα ποντίκια που έλαβαν συμπληρώματα PUFA παράλληλα με τη δίαιτα υψηλή σε λίπος, παρατηρήθηκαν μικρότερου μεγέθους αύξηση του βάρους και μικρότερα επίπεδα τριακυλογλυκερολών στο αίμα. Βέβαια, παρ'ότι φάνηκε αυτή η βελτίωση των τιμών μετά τη χορήγηση PUFA, δε μπόρεσε ο μηχανισμός αυτός να συνδεθεί κάπως με την έκφραση FGF21.

1.4.4 Συσχέτιση έκφρασης FGF21 με ορμόνες

1.4.4.1 Γλυκαγόνη και Ινσουλίνη

Σε ποντίκια με απουσία του υποδοχέα της γλυκαγόνης, η τελευταία απέτυχε να προκαλέσει φωσφορυλίωση της ηπατικής AMPK, καθώς και έκφραση των γονιδίων για την PPARα και την FGF21 (Berglund *et al.*, 2010). Απαιτείται λειτουργική σηματοδότηση γλυκαγόνης για τη μεσολαβούμενη από PPARα ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου για την FGF21. Άλλη μελέτη έδειξε πως ένας αγωνιστής του υποδοχέα της γλυκαγόνης είναι ικανός να αυξήσει την ηπατική έκφραση του FGF21, καθώς και τα επίπεδα αυτής στο αίμα των ποντικών, γεγονός που είναι ένδειξη της σημασίας έκφρασης της FGF21 για τη χρόνια δράση της γλυκαγόνης (Habegger *et al.*, 2013). Σε κατάσταση νηστείας, τα επινεφρίδια εκκρίνουν γλυκοκορτικοστεροειδή, τα οποία συμβάλλουν στην ανοδική ρύθμιση της γλυκονεογένεσης και διεγείρουν την ηπατική παραγωγή

γλυκόζης. Σε ηπατοκύτταρα αρουραίου φάνηκε η γλυκαγόνη σε συνύπαρξη με την ινσουλίνη να επάγουν την έκκριση του mRNA της FGF21, σε αντίθεση με την γλυκαγόνη μόνη της η οποία μειώνει την έκφραση του mRNA της FGF21 (Fisher *et al.*, 2010). Αντίθετα με την μελέτη αυτή, όμως, σε προγενέστερη μελέτη (Uebanso *et al.*, 2009) φάνηκε ότι η γλυκαγόνη και η ινσουλίνη λειτουργούν με αντίθετο τρόπο στα πρωτογενή ηπατοκύτταρα αρουραίου: η γλυκαγόνη επήγαγε το mRNA του FGF21 ενώ η ινσουλίνη αναστέλει τη γονιδιακή έκφραση. Η ινσουλίνη, μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt), φέρεται να επάγει την έκφραση του FGF21.

1.4.4.2 Διέγερση έκφρασης από την θυρεοειδική ορμόνη T3

Χορήγηση θυρεοειδικής ορμόνης τρι-ιωδοθυρονίνης (T3) σε ποντίκια έχει αποδειχθεί ότι επάγει την έκφραση του ηπατικού γονιδίου FGF21 με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Adams *et al.*, 2010). Η επαγωγή καταργήθηκε σε PPARa-null ποντίκια, υποδηλώνοντας ότι το PPARa μεσολαβεί στις επιδράσεις του T3. Προτάθηκε μια άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ των υποδοχέων β, PPARα και ρετινοειδούς X (RXR) στα ηπατοκύτταρα με βάση την ταχεία επαγωγή του γονιδίου FGF21 από τη T3. Η T3 δεν επήγαγε mRNA του FGF21 στον λευκό λιπώδη ιστό ποντικών άγριου τύπου, υποδεικνύοντας ότι η εξειδίκευση του ιστού μπορεί να προκύψει από ένα ξεχωριστό προφίλ έκφρασης των υποτύπων του υποδοχέα της θυρεοειδικής ορμόνης.

1.4.5 Ρύθμιση της έκφρασης από το miRNA

Πρόσφατες μελέτες έχουν βρει στοιχεία που συνδέουν τα microRNA (miRNA) με τη ρύθμιση του μεταβολισμού και των μεταβολικών διαταραχών. Τα miRNA είναι κυκλοφορούντα, μικρά, μη κωδικοποιητικά RNA μήκους περίπου 19-23 νουκλεοτιδίων, τα οποία ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων μετα-μεταγραφικά δεσμευόμενα κυρίως στην 3'-αμετάφραστη περιοχή (3'UTR) των mRNAs και στοχεύοντας τα mRNA για μεταφραστική καταστολή και αποδόμηση. Τα miRNA που κυκλοφορούν στο αίμα λειτουργούν ως μόρια σηματοδότησης αλλάζοντας την έκφραση γονιδίων όχι μόνο στα κύτταρα και τους ιστούς όπου παράγονται αλλά και σε απομακρυσμένα όργανα. Η ανακάλυψη miRNAs ικανών να ρυθμίζουν την έκφραση του FGF21 και να επηρεάζουν τις μεταβολικές επιδράσεις του FGF21 έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Ο FGF21 είναι ένας πολύ γνωστός ρυθμιστής της παγκρεατικής παραγωγής ινσουλίνης. Η θεραπεία διαβητικών ποντικών και αρουραίων με FGF21 αύξησε την έκκριση ινσουλίνης στις παγκρεατικές νησίδες, βελτίωσε την κάθαρση γλυκόζης και προώθησε την επιβίωση των νησίδων και των παγκρεατικών β-κυττάρων (Wente *et al.*, 2006). Μια πρόσφατη μελέτη (Chen *et al.*, 2015) διερεύνησε το miR-577 ως έναν νέο μηχανισμό βελτίωσης της επιβίωσης και της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος σε διαβητικούς ασθενείς, εν μέρει επειδή το miR-577 προβλεπόταν ότι θα στόχευε τον FGF21. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι το αίμα των διαβητικών παιδιών περιείχε αυξημένα επίπεδα miR-577. Έδειξαν ότι ο FGF21 3'UTR ήταν άμεσος στόχος του miR-577 σε εμβρυικά παγκρεατικά β-κύτταρα ποντικού, καθώς η καταστολή του miR-577 με anti-miR-577 αύξησε την έκφραση του mRNA του FGF21 και της πρωτεΐνης σε αυτά τα β-κύτταρα. Η εργασία τους αναδεικνύει το anti-miR-577 ως μέσο προστασίας και αποκατάστασης της ινσουλινotropικής δράσης του FGF21.

1.5 Ο FGF21 ως διαγνωστικός δείκτης

Την τελευταία εικοσαετία, η ανακάλυψη των ενδοκρινικών αυξητικών παραγόντων ινοβλαστών (eFGFs) και των οδών σηματοδότησης αυτών με ρυθμιστικές λειτουργίες στον κυτταρικό μεταβολισμό, αλλά όχι στον πολλαπλασιασμό, είναι μεταξύ των σημαντικότερων ανακαλύψεων στον τομέα της ενδοκρινολογίας και του μεταβολισμού. Ο FGF21 είναι ένας επαγωγίσιμος παράγοντας από διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του ήπατος, του παγκρέατος, του λιπώδους ιστού και της καρδιάς ως απόκριση στο μεταβολικό στρες και δρα στους απομακρυσμένους ιστούς μέσω της κυκλοφορίας ή σε γειτονικά κύτταρα μέσω παρακρινής/αυτοκρινής σηματοδότησης, προκειμένου να ρυθμίσει την ομοιόσταση των λιπιδίων και της γλυκόζης καθώς και του ενεργειακού μεταβολισμού. Ποικίλες μελέτες το διερευνούν τον ρόλο του FGF21 ως διαγνωστικό ή προγνωστικό βιοδείκτη για την ανάπτυξη μεταβολικών ασθενειών όπως η μυϊκή μιτοχονδριακή νόσος, η λιπώδης ηπατική νόσος και ο διαβήτης.

1.5.1 Διάγνωση καρδιαγγειακών νοσημάτων

Απο μελέτες έχει φανεί ότι άτομα με Στεφανιαία Νόσο με επίπεδα FGF ορού υψηλότερα του φυσιολογικού (περίπου 240 pg/mL), παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα όπως μη θανατηφόρο έμφραγμα, νοσηλεία λόγω εμφράγματος ή ακόμα και θάνατο λόγω καρδιάς (Eisen *et al.*, 2016). Πρόσφατες μελέτες από άλλους ερευνητές διαπίστωσαν ότι, εκτός από τον FGF21 στο ήπαρ, το πάγκρεας και τους μύες, ο FGF21 στο καρδιαγγειακό σύστημα, ιδιαίτερα στην καρδιά, είναι και παράγοντας που ανταποκρίνεται στο στρες στοχεύοντας σε μεταβολικές ανωμαλίες (Planavila *et al.*, 2013). Βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα FGF21 σε κλινικούς ασθενείς με διάφορες καρδιομεταβολικές παθήσεις, υποδηλώνοντας μια αντιδραστική αλλαγή του FGF21 σύμφωνα με τις υποκείμενες μεταβολικές διαταραχές. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση εξωγενούς FGF21 ή αναλόγων προκαλεί ένα καρδιακό προστατευτικό αποτέλεσμα μειώνοντας την καρδιακή απόπτωση, την αθηροσκλήρωση, την αναδιαμόρφωση της κοιλίας και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, βελτιώνοντας επίσης τη λειτουργία του μυοκαρδίου.

1.5.2 Διάγνωση Διαβητικής Νεφροπάθειας

Στο πλαίσιο της διαβητικής νεφροπάθειας, τα επίπεδα του FGF21 στον ορό είναι αυξημένα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και τα επίπεδά του φαίνεται να αυξάνονται με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) (Hindricks *et al.*, 2014). Επιπλέον, τα επίπεδα FGF21 συνδέθηκαν, ανεξάρτητα με την απέκκριση λευκοματίνης, στα ούρα σε Κινέζους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με μακρολευκωματινουρία ή μικρολευκωματινουρία (Jian *et al.*, 2012). Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει διάφορες ευεργετικές επιδράσεις στις μεταβολικές παραμέτρους μετά τη θεραπευτική χορήγηση του ανασυνδυασμένου FGF21. Επιπλέον, 3 μήνες θεραπείας με ανασυνδυασμένο FGF21 είχε αποδειχθεί ότι μειώνει τη λευκωματουρία και βελτιώνει την ιστολογία των νεφρών σε διαβητικούς ποντικούς, παρά την παρουσία μειωμένης σηματοδότησης FGF21 στους νεφρούς τους (Kim *et al.*, 2013). Στον διαβήτη τύπου 2, παρά την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη, η ινσουλίνη παραμένει μια αποτελεσματική θεραπεία. Ένα παρόμοιο σενάριο είναι πιθανό σε σχέση με την αντοχή στον FGF21 και την πρόωμη διαβητική νεφροπάθεια. Από την άλλη πλευρά, τα αυξημένα επίπεδα FGF21 στον ορό μπορεί επίσης να αντικατοπτρίζουν μια αντισταθμιστική απόκριση προς την υποκείμενη μεταβολική δυσρύθμιση, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για

προοδευτική νεφρική νόσο. Επομένως, παρά τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντος FGF21 στον ορό, η χορήγηση θεραπείας με ανασυνδυασμένο FGF21 μπορεί να επιφέρει θεραπευτικά οφέλη. Στην πραγματικότητα, μια επαναπροστατευτική δράση του εξωγενούς FGF21 είχε ήδη αποδειχθεί ξεκάθαρα σε ποντίκια db/db, οδηγώντας σε εξασθενημένη νεφρική βλάβη μέσω των ευεργετικών του επιδράσεων στις μεταβολικές παραμέτρους και της αντιϊνωτικής δράσης του (Kim *et al.*, 2013).

1.5.3 Διάγνωση μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD)

Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε πως τα επίπεδα FGF21 στον ορό σε ασθενείς με NAFLD ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα στα άτομα ελέγχου ($p < 0,01$). Στους ανθρώπινους ηπατικούς ιστούς, η έκφραση mRNA του FGF21 αυξήθηκε αναλογικά με τον βαθμό στεάτωσης. Τόσο η έκφραση mRNA του FGF21 όσο και οι συγκεντρώσεις FGF21 στον ορό συσχετίστηκαν θετικά με το ενδοηπατικό τριγλυκερίδιο (TG), ενώ η αυξημένη έκφραση του FGF21 συνοδεύτηκε από αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης στους ιστούς του ήπατος (Li *et al.*, 2010). Τα αποτελέσματα αυτά επισημαίνουν τόσο τον μεταβολικό ρόλο του FGF21 όσο και τη πιθανή χρήση του ως βιοδείκτη για την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.

1.5.4 Ο FGF-21 ως βιοδείκτης για ανεπάρκειες της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας που εκδηλώνονται στους μύες

Σε μελέτη αναλύθηκε ο ορός ή το πλάσμα από 67 ασθενείς (41 ενήλικες και 26 παιδιά) με μιτοχονδριακές διαταραχές, 34 ασθενείς ελέγχου (22 ενήλικες και 12 παιδιά) και 74 υγιείς μάρτυρες. Οι μέσες συγκεντρώσεις FGF-21 στον ορό ήταν 820 pg/mL σε ενήλικες και 1983 pg/mL σε παιδιά ασθενείς με ανεπάρκεια αναπνευστικής αλυσίδας και 76 pg/mL σε υγιείς μάρτυρες. Οι συγκεντρώσεις του FGF-21 ήταν υψηλές σε ασθενείς με μιτοχονδριακές διαταραχές που επηρεάζουν τους σκελετικούς μύες συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ακόμα και με τα άτομα με δυστροφίες. Σε ασθενείς με μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις FGF-21 στον ορό, η αναλογία πιθανοτήτων εμφάνισης μιτοχονδριακής νόσου που εκδηλώνεται στους μύς ήταν 132,0. Η ακρίβεια του FGF-21 για τον σωστό προσδιορισμό των διαταραχών της αναπνευστικής αλυσίδας που εκδηλώνονται στους μύς ήταν καλύτερη από αυτή για όλους τους συμβατικούς βιοδείκτες.

1.6 Φαρμακευτική χρήση του FGF21

1.6.1 FGF21 και θεραπεία του ΣΔ και της παχυσαρκίας

Απο πολυάριθμες μελέτες έχει διατυπωθεί ότι ο FGF21 έχει την ικανότητα να ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και τα επίπεδα αυτής στην κυκλοφορία (Berglund *et al.*, 2009; Matuszek *et al.*, 2010). Έχει τη δυνατότητα μείωσης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς προάγει την εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης. Τα ανάλογα GLP-1 έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Ο FGF21 και ο GLP-1 έχουν αλληλεπιδράσεις στον ηπατικό μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς ανάλογα GLP-1 μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή ηπατικού FGF21. Ενώ ο GLP-1 επιτυγχάνει τη μείωση του σωματικού βάρους μέσω της αναστολής της ενεργειακής

πρόσληψης, ο FGF21 την επιτυγχάνει με διέγερση της ενεργειακής δαπάνης, γεγονός που καθιστά τις δράσεις τους συμπληρωματικές (Yang *et al.*, 2012). Πρώτη φορά ο FGF21 προτάθηκε ως αντιδιαβητικό φάρμακο ήδη από το 2005. Οι Kharitononkon *et al* (2005) έδειξαν ότι η χορήγηση του FGF21 μείωσε τη γλυκόζη και τα τριγλυκερίδια σε ένα σχεδόν φυσιολογικό επίπεδο σε ποντίκια. Αυτές οι επιδράσεις επέμεναν έως και 24 ώρες μετά την ώρα που χορηγήθηκε τελευταία φορά FGF21. Κατά τα επόμενα χρόνια, αρκετοί μελετητές διερεύνησαν τον μεταβολικό ρόλο του FGF21 σε ποντίκια. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι ο FGF21 μεσολαβεί στην προσαρμοστική απάντηση στη νηστεία για την επαγωγή της κετογένεσης, της γλυκονεογένεσης, της λιπόλυσης και της β-οξειδωσης των λιπιδίων (Inagaki *et al.*, 2007). Σε συνάρτηση με τα αποτελέσματα του Kharitononkon, η θεραπεία με FGF21 βελτίωσε τις μεταβολικές λειτουργίες σε παχύσαρκα και διαβητικά μοντέλα (Xu *et al.*, 2009).

Ο FGF21 συνδέεται ειδικά με τους υποδοχείς FGF (FGFR) και χρειάζεται το β-Klotho ως υποχρεωτικό συν-υποδοχέα (Michael K. Badman *et al.*, 2007). Η χορήγηση ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης FGF21 σε ποντίκια ob/ob, db/db ή με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HFD) ή σε παχύσαρκους διαβητικούς λιπαρούς αρουραίους Zucker (ZDF) προάγει μια ισχυρή μείωση της παχυσαρκίας, μειώνει τη γλυκόζη στο αίμα και τα τριγλυκερίδια και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Kharitononkon *et al.*, 2005; Potthoff *et al.*, 2009; Holland *et al.*, 2013). Ομοίως, η ειδική για το ήπαρ υπερέκφραση του FGF21 σε διαγονιδιακά ποντίκια προστατεύει τα ζώα από την επαγόμενη από τη διατροφή παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη (Inagaki *et al.*, 2007). Επιπλέον, η χορήγηση του FGF21 σε παχύσαρκους διαβητικούς πιθήκους rhesus μειώνει σημαντικά τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, τριγλυκεριδίων και ινσουλίνης και προκαλεί μια μικρή αλλά σημαντική απώλεια σωματικού βάρους (Berglund *et al.*, 2009).

Η φυσική πρωτεΐνη FGF21 ωστόσο, έχει φτωχές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, εξαιτίας του μικρού χρόνου ημιζωής (που κυμαίνεται από 0,5 έως 2 ώρες), λόγω της αυξημένης σπειραματικής διήθησης στο νεφρό και της ευαισθησίας της στην *in vivo* πρωτεολυτική αποικοδόμηση και *in vitro* συσσωμάτωση (So and Leung, 2016). Η φαρμακευτική βιομηχανία καταβάλλει σημαντικές προσπάθειες για να ξεπεράσει αυτούς τους περιορισμούς και να βελτιώσει την απόδοση της παραγωγής αναλόγων ή μιμητικών της FGF21 για να επιτρέψει την ανάπτυξη πιθανών φαρμακευτικών προϊόντων. Αυτά τα μόρια έχει αναφερθεί ότι έχουν παρόμοια θεραπευτική αποτελεσματικότητα με την εγγενή πρωτεΐνη FGF21 σε μικρά και μεγάλα ζωικά μοντέλα παχυσαρκίας και ΣΔ2 (Holland *et al.*, 2013; Talukdar, Zhou, *et al.*, 2016; Stanislaus *et al.*, 2017). Πράγματι, τα ανάλογα FGF21 πρώτης γενιάς έχουν ήδη φτάσει στο κλινικό στάδιο και οι αναφορές από δύο κλινικές δοκιμές φάσης I έχουν δείξει σημαντική βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας, ελαφρά απώλεια σωματικού βάρους και μειώσεις της ινσουλιναιμίας νηστείας σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔ2.

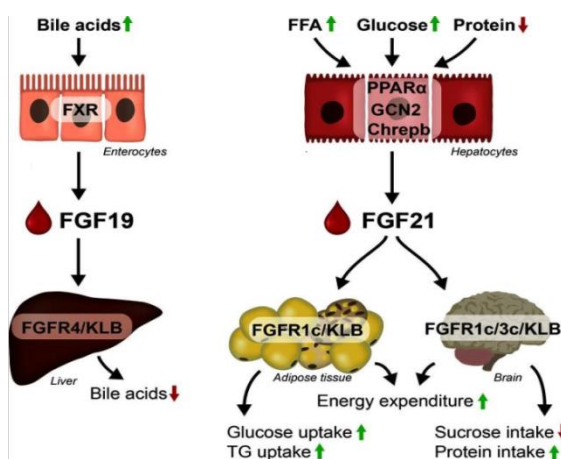
1.6.2 Φαρμακοθεραπεία της Αθηροσκλήρωσης

Ο FGF21 πρόσφατα αποδείχθηκε ότι δρα άμεσα και έμμεσα (μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος) στον λιπώδη ιστό για να προάγει την ενεργοποίηση του φαιού λιπώδους ιστού, αυξάνοντας έτσι την ενεργειακή δαπάνη και προάγοντας την απώλεια βάρους. Οι μελέτες για το ρόλο του FGF21 στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης είναι ακόμη υπο εξέταση, και δείχνουν ότι η ανεπάρκεια FGF21 σε ποντίκια αυξάνει την αθηροσκλήρωση καθώς και ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα του FGF21 στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών μπορεί να μετριάσουν την

εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Πράγματι, τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος FGF21 σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση προτείνεται να είναι ένας αντισταθμιστικός μηχανισμός για την πρόληψη της αγγειακής βλάβης (Jin, Lin and Xu, 2016). Σε άλλη μελέτη, αφού πρώτα αποδείχθηκε ότι η κυκλοφορούσα FGF21 βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, προσδιορίστηκαν η περιοχή της αθηροσκληρωτικής βλάβης και η σοβαρότητα μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας. Η ιστολογική αξιολόγηση έδειξε ότι το FGF21 μείωσε σημαντικά την περιοχή της αθηροσκληρωτικής βλάβης σε όλη την αορτική ρίζα, οδηγώντας σε πολύ χαμηλότερη μέση περιοχή αθηροσκληρωτικής βλάβης. Επιπλέον, ο FGF21 βελτίωσε σημαντικά τη σοβαρότητα της βλάβης (Liu *et al.*, 2022).

1.6.3 Θεραπεία μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας

Η χρόνια συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ αυξάνει τον βασικό ρυθμό β-οξείδωσης των λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα. Οι συνθήκες στις οποίες η παροχή ενέργειας από την οξείδωση του λίπους υπερβαίνει τη ζήτηση ενέργειας οδηγούν στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών οξυγόνου, προκαλώντας με τη σειρά τους οξειδωτικό στρες (VIDELA *et al.*, 2004). Αυτό το στρες, το οποίο βλάπτει τα ηπατοκύτταρα, επάγει επίσης τη μεταγραφή και έκκριση του FGF21, ο οποίος φαίνεται ικανός να δρα απευθείας στα ηπατοκύτταρα ως παρακρινή ή αυτοκρινή ορμόνη (Do *et al.*, 2012). Η συγκέντρωση του ενδογενούς FGF21 στον ορό μπορεί να αυξηθεί έως και 10-20 φορές σε ασθενείς με NAFLD έχοντας προστατευτικό ρόλο (Li *et al.*, 2010).



Η ενδοκρινική δράση της FGF-19 και FGF-21

Ωστόσο, αυτή η αύξηση του FGF21 που παρατηρείται σε χρόνιες, παθολογικές μεταβολικές καταστάσεις στους ανθρώπους δεν φαίνεται επαρκής για τη βελτίωση της νόσου. Έχουν σχεδιαστεί ανάλογα FGF21 που μπορεί να αποκαταστήσουν τη μεταβολική ομοιότητα (Uitte de Willige *et al.*, 2017). Η χορήγηση αναλόγων FGF21 μειώνει την ηπατική στεάτωση σε διαφορετικά μοντέλα τρωκτικών NAFLD και NASH (Xu *et al.*, 2009; Tanaka *et al.*, 2015; Bao *et al.*, 2018; Zarei *et al.*, 2018). Η μείωση του ηπατικού λίπους προκύπτει από τις πλειοτροπικές δράσεις του

FGF21, ιδιαίτερα καταστέλλοντας το θερμιδικό φορτίο στο ήπαρ, μειώνοντας τη de novo

λιπογένεση και αυξάνοντας την οξείδωση του λίπους στο ήπαρ. Σε παχύσαρκα ή μη παχύσαρκα ποντίκια το FGF21 ή ένα ανάλογο του μειώνει την έκφραση λιπογονικών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των SCD1, FASN και/ή SREBF1, ενός κύριου ρυθμιστή του λιπογενούς μεταγραφικού δικτύου που υπερεκφράζεται σε δίαιτα πλούσια σε λιπαρά (Xu *et al.*, 2009). Η μείωση της έκφρασης του λιπογενούς γονιδίου φαίνεται να αποδίδεται τόσο στην απώλεια βάρους όσο και σε μηχανισμούς ανεξάρτητους από την απώλεια βάρους, καθώς ένα παρόμοιο μέγεθος απώλειας βάρους που προκαλείται από μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων προκάλεσε μικρότερη μείωση στην έκφραση λιπογενούς γονιδίου από το FGF21 (Keinicke *et al.*, 2020). Αντίθετα, ένα ανάλογο FGF21 αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στη μιτοχονδριακή β-οξείδωση των λιπαρών οξέων (Lee *et al.*, 2017). Επιπλέον, τα ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με FGF21 είναι υπερφαγικά για να ξεπεράσουν την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και προτιμούν την πρωτεΐνη έναντι των υδατανθράκων (Fisher *et al.*, 2012; Larson *et al.*, 2019). Τα ποντίκια με νοκ αουτ FGF21 έχουν μειωμένη θερμογονική ικανότητα

(μειωμένη δραστηριότητα BAT) και δεν έχουν την ικανότητα να διαστέλλουν το υποδόριο λίπος δυνητικά λόγω της μειωμένης έκφρασης PPAR γ στον λιπώδη ιστό (Dushay *et al.*, 2010; Dutchak *et al.*, 2012; Fletcher *et al.*, 2016).

1.7 Συσχέτιση FGF21 με την προτίμηση στις γεύσεις και ιδιαίτερα στην τάση για προτίμηση της γλυκιάς

Οι ζωντανοί οργανισμοί γενικά έχουν την τάση να αντιστέκονται σε αλλαγές του περιβάλλοντος που μπορεί να είναι επιβαρυντικές για την υγεία τους, ενεργοποιώντας μηχανισμούς που ευνοούν τη διατήρηση της ομοιοστασίας. Βασικό παράδειγμα αποτελεί η διατήρηση των συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα η οποία υπόκειται σε έντονη φυσιολογική ρύθμιση, ιδιαίτερα σε δίαιτες περιορισμού υδατανθράκων. Ωστόσο ο περιορισμός στη πρόσληψη υδατανθράκων δεν αποτελεί σοβαρό μεταβολικό πρόβλημα, αφού το λίπος παρέχει επαρκή ενέργεια και πολλαπλά αμινοξέα χρησιμεύουν ως γλυκονεογόνα υποστρώματα (Steinhauser *et al.*, 2018). Το άκρο αυτής της μεταβολικής μετατόπισης αποτελεί η κετογονική δίαιτα, στην οποία ο περιορισμός των υδατανθράκων προκαλεί μια αλλαγή σε κετονοσώματα που προέρχονται από λίπος ως τα κύρια κυκλοφορούντα πηγή καυσίμου. Οι άνθρωποι μπορούν να επιβιώσουν με ευκολία με κετογονικές δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων (Athinarayanan *et al.*, 2019).

Σε αντίθεση με τους υδατάνθρακες που δεν θεωρούνται γενικά απαραίτητοι σε μεγάλο ποσοστό, υπάρχουν 2 διατροφικά λιπαρά οξέα που θεωρούνται απαραίτητα και συγκεκριμένα το λινολεϊκό οξύ (ωμέγα-6) και α -λιγνελικό οξύ (ωμέγα-3). Σε αυτό το πλαίσιο, τουλάχιστον μία δημοσίευση υποδηλώνει ότι ο περιορισμός των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ενεργοποιεί μια προτίμηση για τροφές πλούσιες σε ωμέγα-3 (Bao *et al.*, 2018).

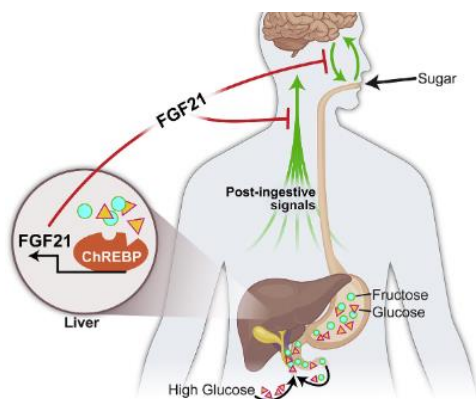
Όσον αφορά τις πρωτεΐνες, η βιβλιογραφία για την τάση πως προτίμηση σε αυτές σε περίπτωση περιορισμού αυτών είναι πολύ μεγαλύτερη συγκριτικά με τα άλλα δύο μακροθρεπτικά συστατικά. Τα θηλαστικά δεν μπορούν να συνθέσουν ένα υποσύνολο αμινοξέων, τα οποία είναι επομένως απαραίτητα στη διατροφή και εύκολα συμπεραίνουμε ότι οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί που υπάρχουν ανιχνεύουν διατροφικές πρωτεΐνες και τα απαραίτητα αμινοξέα και προκαλούν προσαρμοστική αλλαγή του μεταβολισμού σε περίπτωση έλλειψης αυτών. Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες τείνουν να καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής τόσο στους ανθρώπους όσο και στα τρωκτικά (Martens and Westerterp-Plantenga, 2014; Rose, 2019). Αντίστοιχα, μια διατροφική έλλειψη σε πρωτεΐνες έχει συνδεθεί με αυξημένη κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε πρωτεΐνες όταν δίνεται η επιλογή ανάμεσα σε διάφορες δίαιτες, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί ως μια έμφυτη προτίμηση και όρεξη για πρωτεΐνη όταν αυτή είναι αναγκαία (Markison, Gietzen and Spector, 1999; Almada-Pagán *et al.*, 2006; Griffioen-Roose *et al.*, 2012).

Η ικανότητα του FGF21 να μειώνει το σωματικό βάρος και να ρυθμίζει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα έστρεψαν από νωρίς τα βλέμματα των ερευνητών για τα πιθανά ενδεχόμενα συσχετίσης του παράγοντα αυτού και με ορεξιογόνα φαινόμενα. Αν και στην αρχή ο FGF21 θεωρούνταν μια κυτοκίνη νηστείας, στην πορεία διαπιστώθηκε πως η δράση του είναι αρκετά πιο πολύπλοκη. Η επίδραση μιας κετογονικής δίαιτας ή νηστείας στην αύξηση των επιπέδων της FGF21 στην

κυκλοφορία των ανθρώπων δεν είναι τόσο έντονη όσο είναι στα ποντίκια (Christodoulides *et al.*, 2009; Dushay *et al.*, 2010). Επίσης, όπως είδαμε και παραπάνω η FGF21 αυξάνεται σε περίπτωση παχυσαρκίας ή και αυξημένου οξειδωτικού στρες.

Απο διατροφικής απόψεως, η έκκριση της FGF21 έχει συσχετιστεί με δίαιτες υψηλές σε υδατάνθρακες αλλά χαμηλές σε πρωτεΐνες, ακόμα και σε περίπτωση αποκλεισμού μεμονωμένων αμινοξέων. Είναι σημαντικό να τονίσουμε, ότι όσον αφορά στην αντίδραση σε δίαιτα υψηλή σε υδατάνθρακες και σε δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες είναι δύο ερεθίσματα που αντιμετωπίζονται απο ανεξάρτητους μεταξύ τους μηχανισμούς (Lundsgaard *et al.*, 2017). Μάλιστα, απο πειράματα με δίαιτες χαμηλές σε πρωτεΐνες και παράλληλα είτε υψηλές είτε χαμηλές σε υδατάνθρακες, αποδείχθηκε ότι κύριος ρυθμιστής της FGF21 στην κυκλοφορία είναι η πρόσληψη πρωτεϊνών, όμως η μέγιστη έκκριση επιτυγχάνεται σε περίπτωση χαμηλών πρωτεϊνών και παράλληλα υψηλών υδατανθράκων. Τέλος, ένας ακόμα διατροφικός παράγοντας που φάνηκε να επιδρά στα επίπεδα της FGF21 είναι η κατανάλωση αλκοόλ. Πληθώρα μελετών τόσο σε τρωκτικά όσο και σε ανθρώπους αποδεικνύει ότι η αύξηση των επιπέδων αιθανόλης σχετίζεται θετικά με την έκκριση FGF21 απο το ήπαρ (Von Holstein-Rathlou *et al.*, 2016; Søberg *et al.*, 2017). Η FGF21

Απάντηση της FGF-21 στην πρόσληψη σακχάρων



έχει συνδεθεί άμεσα με την ηπατική στεάτωση, και μπορεί η επίδραση του αλκοόλ στο ήπαρ να σχετίζεται με το φαινόμενο αυτό.

Δύο αρχικές μελέτες που ασχολήθηκαν με τη συσχέτιση του FGF21 με την προτίμηση σε μακροθρεπτικά συστατικά, έδειξαν πως έχει την ικανότητα να δρά μέσω του Klb στον εγκέφαλο, προκειμένου να καταστείλει την κατανάλωση τόσο γλυκών όσο και αλκοόλ (Talukdar, Owen, *et al.*, 2016; Von Holstein-Rathlou *et al.*, 2016). Οι μελετητές έδειξαν, ότι ποντίκια με έλλειψη του παράγοντα FGF21 παρουσίασαν αυξημένη κατανάλωση σακχαρώδους, γλυκόζης και

φρουκτόζης. Αντίθετα, ποντίκια που είτε υπερέκφραζαν είτε έλαβαν θεραπεία με FGF21, παρουσίασαν ελαττωμένη κατανάλωση απλών σακχάρων και μη θερμιδικών γλυκαντικών. Η επίδραση αυτή της FGF21 στην προτίμηση στη γλυκιά γεύση, επηρεάστηκε όταν διαγράφηκε ο συνυποδοχέας Klb που είναι ο βασικός σύνδεσμος με τον υποθαλαμικό παρακοιλιακό πυρήνα του εγκεφάλου. Είναι σημαντικό εδώ να σημειωθεί, ότι η παρατήρηση αυτή των μελετητών ίσχυε μόνο για τα γλυκά, και δεν υπήρξε κάποια διαφοροποίηση της προτίμησης για σύνθετους υδατάνθρακες. Για την ώρα, ο μηχανισμός με τον οποίο λαμβάνουν χώρα τα παραπάνω δεν είναι απόλυτα κατανοητός, ενώ πολλοί τον συσχετίζουν με το ΚΝΣ (Talukdar, Owen, *et al.*, 2016; Søberg *et al.*, 2017).

Προηγούμενη έρευνα σε τρωκτικά είχε δείξει ότι ο FGF21 που εκκρίνεται από το συκώτι ρύθμιζε την πρόσληψη γλυκών τροφών. Επιπλέον, τα ευρήματα πρότειναν ότι ο FGF21 κατέστειλε τη γλυκιά προτίμηση στα πρωτεύοντα. «Ωστόσο δεν ήταν σαφές ότι η ορμόνη θα έπαιζε τον ίδιο ρόλο στους ανθρώπους», υποστήριξαν οι Matthew Gillum και Niels Grarup.

Χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό μιας μελέτης γενετικής επιδημιολογίας και μιας κλινικής μελέτης, οι Gillum, Grarup και οι συνεργάτες τους είχαν ως στόχο να προσδιορίσουν εάν ο FGF21 εμπλέκεται στην πρόσληψη γλυκών τροφών στους ανθρώπους. Στο πρώτο μέρος της εργασίας, οι ερευνητές κατέγραψαν παραλλαγές στην έκκριση FGF21 σε περισσότερους από

6.000 συμμετέχοντες. Οι συμμετέχοντες παρείχαν επίσης λεπτομερείς πληροφορίες για τη διατροφή τους χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο 198 σημείων συχνότητας τροφής. Οι ερευνητές δημιούργησαν σκορ προκειμένου να βγάλουν συμπεράσματα για την εβδομαδιαία πρόσληψη γλυκών σνακ μεταξύ των γευμάτων, ομαδοποιώντας τα σε μια κατηγορία καραμέλες (ή γλυκά) και μια κατηγορία κέικ.

Οι φορείς του rs838133 –ενός αλληλομόρφου του FGF21- είχαν αυξημένο κίνδυνο για υψηλή πρόσληψη όλων των τύπων τροφών με γλυκιά γεύση. Όταν αναλύθηκε ανά κατηγορία, η πρόσληψη καραμέλας ήταν υψηλότερη στην ομάδα A-αλληλόμορφων, αλλά η πρόσληψη κέικ ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων. «Τα άτομα με συγκεκριμένες παραλλαγές του γονιδίου FGF21 είχαν περίπου 20% περισσότερες πιθανότητες να είναι κορυφαίοι καταναλωτές γλυκών και καραμέλας», εξηγούν οι Gillum και Grarup.

Η κλινική μελέτη περιελάμβανε 86 συμμετέχοντες που συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο για να καθορίσουν τις προτιμήσεις τους για γλυκά, λιπαρά γλυκά και αλμυρά τρόφιμα. Η ανάλυση επικεντρώθηκε στους 25 συμμετέχοντες με την μεγαλύτερη τάση κατανάλωσης γλυκών («sweet-likeers») και στους 26 συμμετέχοντες με την χαμηλότερη προτίμηση στα γλυκά («sweet-dislikers»). Οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα του FGF21 σε αυτούς τους συμμετέχοντες μετά από νηστεία 12 ωρών και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα ήταν 51% υψηλότερα σε όσους δεν τους αρέσουν τα γλυκά σε σύγκριση με την πρώτη ομάδα. Επιπλέον, μια δοκιμασία σακχαρώξης μετά από νηστεία 12 ωρών έδειξε ότι τα επίπεδα του FGF21 αυξάνονται μετά την κατανάλωση σακχαρώξης και στις δύο ομάδες. «Έτσι, εμπλέκουμε την ορμόνη FGF21 στη ρύθμιση της προτίμησης των τροφίμων και της πρόσληψης ζάχαρης στους ανθρώπους και δείχνουμε ότι τουλάχιστον ένα μικρό μέρος της ατομικής τάσης για γλυκά σνακ καθορίζεται από τη γενετική παραλλαγή του γονιδίου FGF21», καταλήγουν οι Gillum και Grarup (Søberg *et al.*, 2018)

Τέλος, πολύ πρόσφατη μελέτη του 2021 υποδεικνύει συσχέτιση μεταξύ του FGF21 και της προτίμησης στη γλυκιά γεύση ακόμα και σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία (Nielsen *et al.*, 2021). Σε αυτή τη συγχρονική ανάλυση συμμετείχαν ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί για βαριατρική χειρουργική, και φάνηκε ότι οι συμμετέχοντες με υψηλότερα επίπεδα FGF21 στο πλάσμα είχαν χαμηλότερη προτίμηση για ένα δείγμα υψηλής γλυκύτητας χυμού και έτειναν να ανταποκρίνονται περισσότερο στην αναγνώριση της γλυκιάς γεύσης. Η ρυθμιστική επίδραση του FGF21 στην προτίμηση των γλυκών προτείνεται να συμβαίνει μέσω ενός βρόχου αρνητικής ανάδρασης μεταξύ του ήπατος και του εγκεφάλου. Η πρόσληψη απλών σακχάρων προκαλεί μεταγραφή του FGF21 στο ήπαρ και ως εκ τούτου αυξάνει την κυκλοφορία του FGF21, μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα ChREBP. Στη συνέχεια, το FGF21 ενεργοποιεί τη νευρωνίνη στον υποθάλαμο, οδηγώντας σε μειωμένη προτίμηση και πρόσληψη τροφών με γλυκιά γεύση. Ωστόσο, για να κατανοηθεί πλήρως ο ρυθμιστικός ρόλος του FGF21 στους ανθρώπους, υπάρχει ανάγκη για μελέτες σε ανθρώπους που να διερευνούν την επίδραση της χορήγησης FGF21 στην προτίμηση των γλυκών και στους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται.

1.8 Άλλες ορμόνες που έχουν συσχετισθεί με την όρεξη και την προτίμηση στη γλυκιά γεύση

1.8.1 Εντερικό Σύστημα

Σε γενικές γραμμές, το εντερικό σύστημα και οι ορμόνες που παράγει το έντερο έχουν την ικανότητα να ελέγχουν την ενεργειακή ομοιόσταση ελέγχοντας την όρεξη για λήψη τροφής και τον κορεσμό. Πιο συγκεκριμένα, η παρασυμπαθητική νεύρωση διαδραματίζει κυρίως ανασταλτικό ρόλο ενώ η συμπαθητική κυρίως διεγερτικό. Παράλληλα, ένας άλλος τρόπος που το έντερο ελέγχει την ποιότητα και κυρίως το μέγεθος των γευμάτων είναι μέσω της έκκρισης ορμονών και νευροδιαβιβαστών.

Χολοκυστοκυνίνη

Η χολοκυστοκυνίνη (CCK), είναι μία από τις πρώτες ορμόνες που προσδιορίστηκε ότι συμμετέχει στη ρύθμιση της ομοιόστασης της ενέργειας. Με την έκκριση της, μειώνει το μέγεθος και τη διάρκεια του γεύματος τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Ωστόσο, παρά τις ανορεκτικές της δράσεις, επανειλημμένη χορήγηση της CCK δεν επηρεάζει το σωματικό βάρος, καθώς αυξάνεται κυρίως η συχνότητα γευμάτων αλλά όχι η συνολική πρόσληψη τροφής (Helge, 2017). Η CCK μπορεί να διαπερνά τον αίματο-εγκεφαλικό φραγμό και δρα στο νευροπεπτίδιο Y (NPY), στους νωτιαίους πυρήνες του υποθαλάμου (DMH), καθώς και το NTS.

Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι ορμόνη η οποία εκκρίνεται κυρίως στο στομάχι, καθώς και το δωδεκαδάκτυλο, τον ειλεό, το τυφλό και το κόλον. Η γκρελίνη, η οποία είναι γνωστή ως "ορμόνη της πείνας", ανακαλύφθηκε αρχικά ως πεπτίδιο που απελευθερώνει την αυξητική ορμόνη που δρούσε στον υποθάλαμο. Μεταγενέστερες μελέτες απέδειξαν την συσχέτισή της με την αύξηση του σωματικού βάρους, ενώ φάνηκε να έχει και αυξημένα επίπεδα πριν από τα γεύματα. Πιο συγκεκριμένα, η πλευρική περιοχή του υποθαλάμου είναι υπεύθυνη για την πείνα και διεγείρεται από την γκρελίνη (Cummings *et al.*, 2001). Η γκρελίνη έχει συσχετιστεί παράλληλα και με την αίσθηση της γεύσης αλλά και τον μεταβολισμό της γλυκόζης, καθώς μειώνει την απελευθέρωση ινσουλίνης (Poher, Tschöp and Müller, 2018).

Προσδένεται στον υποδοχέα έκλυσης αυξητικής ορμόνης που εκφράζεται στον υποθάλαμο και εκτός από τη ρύθμιση της αυξητικής ορμόνης ρυθμίζει την όρεξη. Τα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνονται κατά τη νηστεία και χορήγηση της προκαλεί παχυσαρκία με ταυτόχρονη ελάττωση του βασικού μεταβολισμού λίπους. Τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα ρυθμίζονται από την πρόσληψη τροφής, αυξάνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας και αμέσως πριν από τα γεύματα, και μειώνεται μετά την πρόσληψη τροφής (Date *et al.*, 2000; López *et al.*, 2007)

1.8.2 Παγκρεατικές Ορμόνες

Ινσουλίνη

Δρα κυρίως στο ήπαρ, τους μύες και τον λιπώδη ιστό. Η έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας αυξάνεται μετά από γεύμα και ασκεί ανορεκτική δράση μέσω του ΚΝΣ. Κατ' αντιστοιχία

αντίσταση στην ινσουλίνη έχει συνδεθεί με την αυξημένη πρόσληψη τροφής και την μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης παχυσαρκίας. Στον υποθάλαμο οι δράσεις της ινσουλίνης στην πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος διαμεσολαβούνται από το NPY και το σύστημα μελανοκορτινής (Schwartz *et al.*, 1992; Obici *et al.*, 2002).

Γλυκαγόνη

Η λήψη πρωτεϊνών είναι ένα ισχυρό ερέθισμα για την παραγωγή γλυκαγόνης. Όταν υπάρχει αύξηση των ενεργειακών αναγκών ενεργοποιείται η παραγωγή της γλυκαγόνης καθώς και των άλλων ορμονών του stress (GH, κορτιζόλη, αδρεναλίνη) με σκοπό να διατηρηθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης σε ικανοποιητικά επίπεδα για την ενεργειακή κάλυψη των ευαίσθητων οργάνων όπως ο εγκέφαλος. Η γλυκαγόνη προκαλεί ενεργοποίηση της γλυκογονόλυσης και διέγερση της νεογλυκογένεσης στο ήπαρ (Ahrén, 2015; Cheng *et al.*, 2018).

1.8.3 Λιπώδης ιστός και έλεγχος της όρεξης

Παρά το ότι αρχικά θεωρούνταν ως ένας αδρανής ιστός ο οποίος εμπλέκεται μόνο στην αποθήκευση ενέργειας, είναι πλέον σαφές ότι ο λιπώδης ιστός είναι ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο. Οι ορμόνες του λιπώδους ιστού ρυθμίζουν την όρεξη, την ομοιόσταση της γλυκόζης, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, την ενδοκρινική λειτουργία κ.α.

Λεπτίνη

Πρόκειται για μια πρωτεΐνη η οποία παράγεται από την έκφραση του γονιδίου Ob στον λιπώδη ιστό. Τα επίπεδα λεπτίνης στον οργανισμό είναι ανάλογα με την ενεργειακή πρόσληψη και την μάζα του λιπώδους ιστού. Ο υποδοχέας μέσω του οποίου δρα η λεπτίνη υπάρχει κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα, όπου παράγεται και το NPY που είναι διεγερτής της όρεξης.

Η λεπτίνη έχει ουσιαστικά αντίθετη δράση από την γκρελίνη, καθώς επιταχύνει το σήμα του κορεσμού με αποτέλεσμα να περιορίζεται η λήψη τροφής. Μάλιστα, η λεπτίνη αναστέλλει τη διέγερση του πλευρικού υποθαλάμου επομένως και την δράση της γκρελίνης. Ως ορμόνη που προέρχεται από λιποκύτταρα, η λεπτίνη στέλνει σήματα στον έσω υποθάλαμο σχετικά με την αποθήκευση ενέργειας μέσα στο σώμα. Ωστόσο, η λεπτίνη έχει επίσης πολλούς άλλους ρόλους μέσα στο σώμα, όπως η αναπαραγωγή, η αρτηριακή πίεση και τεράστιες επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτές οι άλλες λειτουργίες της λεπτίνης έχουν συνολική επίδραση στον ενεργειακό μεταβολισμό και δρουν για να αλλάξουν την ισορροπία μέσα στο σώμα (Zhang *et al.*, 2005; Wabitsch *et al.*, 2015).

1.8.4 Προτίμηση στην γλυκιά γεύση

Οι ορμόνες που συνδέονται με τους υποδοχείς των γευστικών κυττάρων αλλάζουν τη γευστικότητα των τροφίμων και, ως εκ τούτου, την πρόσληψη.

Λεπτίνη

Ενώ η κύρια επίδραση της λεπτίνης στην καταστολή της όρεξης είναι μέσω των κεντρικών υποδοχέων του υποθαλάμου, οι γευστικοί κάλυκες είναι πλέον γνωστό ότι αποτελούν περιφερειακό στόχο της ορμόνης, με αποτέλεσμα την αναστολή της γλυκιάς γεύσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η λεπτίνη αυξάνει την απελευθέρωση καλίου από τα κύτταρα της γεύσης, μειώνοντας τη διεγερσιμότητα των κυττάρων. Η ένεση λεπτίνης σε άπαχα ποντίκια οδήγησε σε κατασταλμένη απόκριση στις γλυκές γεύσεις στα περιφερειακά γευστικά νεύρα χωρίς επίδραση σε άλλες γευστικές ιδιότητες. Σε ανθρώπινες μελέτες, τα κατώφλια αναγνώρισης για τις γλυκές ενώσεις εμφάνισαν μια ημερήσια διακύμανση από τις 8:00 π.μ. έως τις 10:00 μ.μ., η οποία παραλληλίζει τη διακύμανση για τα επίπεδα λεπτίνης, με τα χαμηλότερα όρια το πρωί και τα υψηλότερα κατώφλια τη νύχτα (Kawai *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2008). Μαζί, αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η ενεργοποίηση των γευστικών κυττάρων με λεπτίνη αναστέλλει τη γευστική απόκριση στις γλυκές ενώσεις.

Χολοκυστοκινίνη

Η χολοκυστοκινίνη (CCK) που βρίσκεται κυρίως στα κύτταρα I του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας είναι μια ορμόνη που απελευθερώνεται ως απόκριση στην κατάποση τροφής. Οι φυσιολογικές επιδράσεις της CCK περιλαμβάνουν διέγερση του γαστρικού οξέος, της χοληδόχου κύστης και της παγκρεατικής έκκρισης, μειωμένη γαστρική κινητικότητα και καταστολή της ενεργειακής πρόσληψης. Η CCK εκφράζεται επίσης σε μεγάλο βαθμό στον εγκέφαλο. Οι Herness *et al.* ήταν οι πρώτοι που εντόπισαν το πεπτίδιο CCK και τον υποδοχέα του, CCK-A, σε υποσύνολα κυττάρων υποδοχέα γεύσης. Προσδιορίστηκε ότι ο υποδοχέας CCK συνεκφράζεται πλήρως στα θετικά για CCK γευστικά κύτταρα, υποδηλώνοντας έναν αυτοκρινή μηχανισμό δράσης CCK στα γευστικά κύτταρα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα CCK-A από το CCK οδηγεί σε αναστολή του ρεύματος καλίου προς τα έξω, αναστολή του ρεύματος καλίου που διορθώνει προς τα μέσα και σε αυξημένο ενδοκυτταρικό ασβέστιο (Herness *et al.*, 2002). Αν και ο ακριβής αντίκτυπος της σηματοδότησης CCK στον γευστικό κάλυκα παραμένει άγνωστος, οι Lu *et al.* έδειξαν ότι ένα μεγάλο μέρος των κυττάρων που ανταποκρίνονται στο CCK ανταποκρίνονται επίσης σε πικρά ερεθίσματα, υποδηλώνοντας έναν ρόλο του CCK στη μεταγωγή και την επεξεργασία των προσδεμάτων που δίνουν αυξηθεί σε πικρή γεύση (Lu, Zhao and Herness, 2003)

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη, η οποία είναι μια πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος, είναι ένας υποτιθέμενος ρυθμιστής της ευαισθησίας της γεύσης στο αλάτι. Το κανάλι νατρίου ENaC εκφράζεται σε γευστικά κύτταρα και διοχετεύει την εισροή νατρίου+ στα γευστικά κύτταρα. Μια επίδραση της σηματοδότησης ινσουλίνης στο έντερο είναι η ανοδική ρύθμιση των υποδοχέων ENaC και η αύξηση της διαπερατότητας του ENaC (Blazer-Yost, Liu and Helman, 1998). Τα δεδομένα αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής έχουν αποκαλύψει ότι τα κύτταρα γεύσης εκφράζουν τον υποδοχέα ινσουλίνης. Επιπλέον, μελέτες με έμπλαστρο αποκάλυψαν ότι εισροή νατρίου+ αυξήθηκε σημαντικά κατά τη χορήγηση ινσουλίνης σε γευστικά κύτταρα που ανταποκρίνονται στο ENaC (Baquero and Gilbertson, 2011). Αυτή η απόκριση ανεστάλη παρουσία αμιλορίδης. Η ικανότητα της ινσουλίνης να ρυθμίζει τη λειτουργία του ENaC εξαρτιόταν από τη λειτουργία της φωσφοϊνοσιτιδικής 3-κινάσης αφού η θεραπεία με τον αναστολέα LY294002 κατήργησε τις επαγόμενες από την ινσουλίνη αλλαγές στο ENaC.

Γκρελίνη

Η γκρελίνη παράγεται κυρίως από τα ενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου. Είναι το μόνο ισχυρό ορεξιγονικό πεπτίδιο που βρίσκεται στην κυκλοφορία. Ο συγγενής υποδοχέας γκρελίνης είναι ο συζευγμένος με πρωτεΐνη G υποδοχέα εκκριτικής ορμόνης. Στους γευστικούς κάλυκες, η έκφραση γκρελίνης βρίσκεται σε κύτταρα τύπου I, II και III. Η έκφραση του υποδοχέα εκκριτικής ορμόνης συζευγμένης με πρωτεΐνη G συμπίπτει σε μεγάλο βαθμό με τη γκρελίνη. Τα ποντίκια που συζευγνύονται με την αυξητική ορμόνη εκκριταγωγού υποδοχέα-μηδενικά ανταποκρίνονται λιγότερο στο χλωριούχο νάτριο και το κιτρικό οξύ (αλλά όχι σε γλυκά ή πικρά ερεθίσματα) σε σχέση με μάρτυρες άγριου τύπου (Shin *et al.*, 2010).

GLP-1

Η GLP-1 είναι μια ορμόνη που παράγεται από το εντεροενδοκρινικό κύτταρο L ως απόκριση στην πρόσληψη τροφής. Η GLP-1 ενισχύει τον κορεσμό διεγείροντας την έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης, περιορίζοντας τις μεταγευματικές εκκρίσεις γλυκόζης και μειώνοντας τη γαστρεντερική κινητικότητα (Holst, 2007). Η ανακάλυψη ότι η έκκριση του GLP-1 από τα κύτταρα του εντέρου μεσολαβείται, εν μέρει, από την υπομονάδα T1R383 του υποδοχέα γεύσης έδωσε το έναυσμα για διερεύνηση του ρόλου του GLP-1 ως παρακρινή ορμόνη στη γευστική λειτουργία. Οι Shin *et al.* έδειξαν αρχικά έκφραση GLP-1 σε δύο ομάδες γευστικών κυττάρων στα θηλώματα του ποντικού: κύτταρα που εκφράζουν αγκουστουκίνη/T1R3 και σεροτονινεργικά κύτταρα. Η συνέκφραση των GLP-1 και T1R3 πρότεινε έναν πιθανό ρόλο της σηματοδότησης GLP-1 στη λειτουργία της γλυκιάς και της γεύσης *umami*. Τα ποντίκια νοκ-άουτ GLP1-R εμφάνισαν μειωμένη ευαισθησία τόσο σε θρεπτικά όσο και σε μη θρεπτικά γλυκαντικά, υποδηλώνοντας ότι τα κύτταρα τύπου II και/ή

τύπου III μπορεί να παρέχουν διακριτές θέσεις για τη ρύθμιση της γλυκιάς γεύσης (Shin *et al.*, 2008, 2010).

2.1. Μεθοδολογία

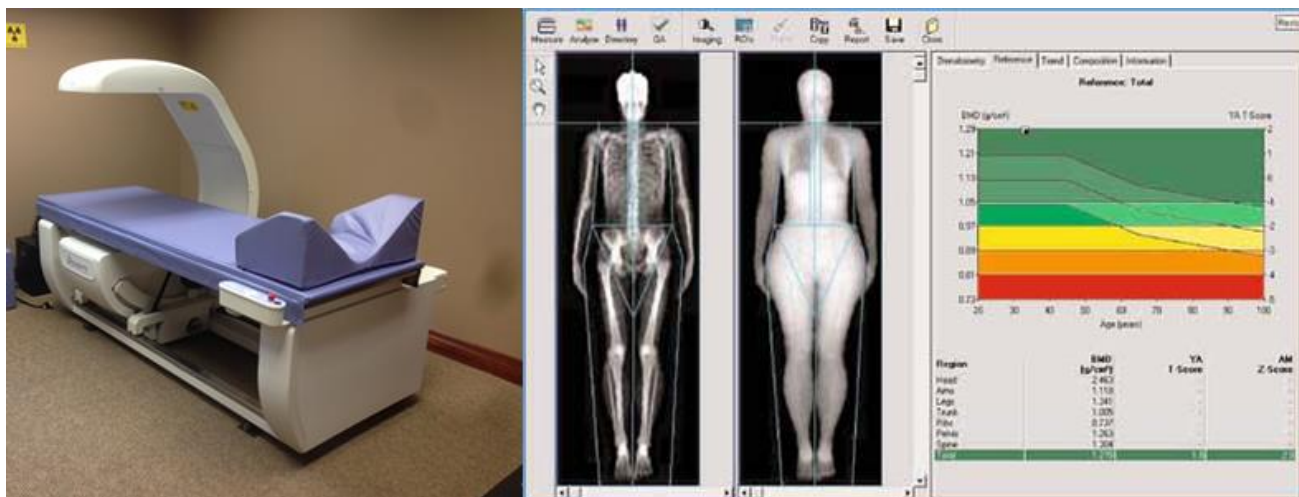
Σκοπός της μελέτης μας ήταν η απόδειξη μιας συσχέτισης μεταξύ ορμονών και συγκεκριμένα της κυτοκίνης FGF-21 με την προτίμηση στη γλυκιά γεύση, την αλλαγή της όρεξης και το μεταβολικό προφίλ των εθελοντών. Για το σκοπό αυτό, κλήθηκαν εθελοντές ηλικίας 45-65 ετών οι οποίοι ήταν φαινομενικά υγιείς με απουσία μεταβολικών νοσημάτων και δεν λάμβαναν κάποια αγωγή η οποία να αφορούσε την καταπολέμηση φλεγμονής, τον γλυκαιμικό έλεγχο ή την ομαλή λειτουργία των θυρεοειδικών αδένων. Η μελέτη έλαβε εξ'ολοκλήρου χώρα στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.

2.1.1 Αξιολόγηση Ιστορικού, Συνηθειών και προτιμήσεων

Οι εθελοντές κλήθηκαν να συμπληρώσουν για αρχή μια σειρά απο ερωτηματολόγια τα οποία αφορούσαν το ιατρικό τους ιστορικό και τη λήψη φαρμάκων, τις διατροφικές τους συνήθειες και προτιμήσεις, το πρόγραμμα ύπνου τους και της σωματικής τους δραστηριότητας. Συμπληρώθηκαν επιπλέον κάποια ερωτηματολόγια με στόχο την αξιολόγηση της συναισθηματικής πείνας των ατόμων, καθώς και της τάσης τους για κατανάλωση γλυκών. (Παράρτημα)

Πιο συγκεκριμένα, για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων FFQ για την εξέταση των επιλογών τον τελευταίο μήνα. Όσον αφορά τα ωράρια ύπνου και τις ώρες καλύτερης ενεργότητας του ατόμου, χρησιμοποιήθηκαν χρονότυποι που συμπληρώθηκαν επίσης απο τα ίδια τα άτομα. Αντίστοιχα, η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με βάση τις ώρες, τις μέρες και την ποιότητα της σωματικής δραστηριότητας των ατόμων την τελευταία εβδομάδα πριν την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου. Τέλος, η προτίμηση στη γλυκιά γεύση και η τάση για συναισθηματική κατανάλωση φαγητού αξιολογήθηκαν απο ερωτηματολόγιο για την κατανάλωση γλυκών και το Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ). Καθ'όλη τη διάρκεια συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων απο τους εθελοντές, ήταν διαθέσιμοι οι ερευνητές για την επίλυση αποριών και την διασφάλιση της ορθής ολοκλήρωσης αυτών.

2.1.2 Αξιολόγηση Σύστασης Σώματος



Απεικόνιση DXA

Εκτός απο τα ερωτηματολόγια οι εθελοντές κλήθηκαν να συνεργαστούν με την ερευνητική ομάδα και για την πραγματοποίηση μετρήσεων μέσω της μεθόδου διπλής ενεργειακής απορρόφησης DXA. Η μέτρηση του βάρους και του ύψους των εθελοντών έγινε με τα ίδια μηχανήματα και κάτω απο αντίστοιχες συνθήκες. Στη συνέχεια έγινε επεξεργασία των αποτελεσμάτων προκειμένου να βγάλουμε συμπεράσματα για το ολικό και κατα μέρος λίπος του σώματος, την άλιπη μάζα σώματος αλλά και την οστική πυκνότητα.

Η DXA χρησιμοποιεί ακτίνες-X δύο διαφορετικών και πολύ χαμηλών ενεργειακών επιπέδων για να προσδιορίσει την οστική μάζα (BMC – Bone Mineral Content). Αυτό επιτυγχάνεται εκμεταλλευόμενη τη διαφορετική απορρόφηση των ακτίνων X μεταξύ των μαλακών ιστών και των οστών. Το πρόγραμμα του μηχανήματος έχει τη δυνατότητα να υπολογίσει αυτόματα την οστική πυκνότητα (BMD), διαιρώντας την οστική μάζα (BMC εκφρασμένη σε g) με το εμβαδό της περιοχής ενδιαφέροντος. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει προσδιορίσει την απεικονιστική διάγνωση της οστεοπόρωσης με βάση την τιμή T-score. Η τιμή T-score δεν είναι απόλυτη τιμή μέτρησης και προκύπτει από τη σύγκριση της τιμής BMD με μια προκαθορισμένη βάση δεδομένων, η οποία βρίσκεται ενσωματωμένη στο μηχανήμα. Εκφράζει τη διαφορά της τιμής BMD του εξεταζόμενου σε σχέση με τη μέση τιμή, ίδιου φύλου και εθνικότητας, εκφρασμένη σε μονάδες απόκλισης (Jacobson, Jamadar and Hayes, 2000), (Lorente-Ramos *et al.*, 2011). Οστεοπενία διαγιγνώσκεται όταν το T-score είναι κάτω απο -1, ενώ οστεοπόρωση όταν είναι μικρότερο απο -2.

Όσον αφορά το ποσοστό λίπος του σώματος τα επιθυμητά όρια για τις γυναίκες είναι 23-33%, ενώ για τους άντρες είναι 11-21%. Σημειώνεται ότι υψηλότερα ποσοστά λίπους είναι ιδιαίτερα επιβαρυντικά για την μεταβολική υγεία του ατόμου, ιδιαίτερα όταν αυτά είναι συγκεντρωμένα στην περιοχή της κοιλιάς γύρω απο τα όργανα (Ratini, 2021).

2.1.3 Ανάλυση δειγμάτων αίματος

Πέραν απο τα παραπάνω, ζητήθηκε απο τους εθελοντές να είναι νηστικοί προκειμένου να γίνει λήψη αίματος για αξιολόγηση ορισμένων μεταβολικών δεικτών όπως η ινσουλίνη, η γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια, η HDL και η LDL χοληστερόλη και η ολική χοληστερόλη. Επιπλέον, απο τα

δείγματα έγινε και εντοπισμός και μέτρηση των επιπέδων στο αίμα της υπο μελέτη κυτοκίνης FGF-21.

Αφού έγινε η λήψη του αίματος, έγινε φυγοκέντρηση και διαχωρισμός του ορού ο οποίος διατηρήθηκε στους -70 °C έως ότου γίνει η λήψη όλων των δειγμάτων προκειμένου να γίνει επεξεργασία αυτών παράλληλα και κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

2.1.3.1 Προσδιορισμός ινσουλίνης



Οι μετρήσεις στα δείγματα για την ινσουλίνη έγιναν μέσω του ανοσοενζυμικού μετρητή AIA 600II. Η συγκεκριμένη ανάλυση έχει αναπτυχθεί για *in vitro* διαγνωστική χρήση μόνο για την ποσοτική μέτρηση ινσουλίνης σε ανθρώπινο ορό. Αυτό που συμβαίνει στην ουσία είναι το δείγμα της ινσουλίνης να συνδέεται με μια αντίδραση με μονοκλωνικό αντίσωμα που βρίσκεται ακινητοποιημένο σε μαγνητική στερεά φάση και

σεσημασμένο. Τα μαγνητικά σφαιρίδια πλένονται για να αφαιρεθούν τα αδέσμευτα σεσημασμένα με ένζυμο μονοκλωνικά αντισώματα και στη συνέχεια επώάζονται με ένα φθορογόνο υπόστρωμα, 4-methylumbelliferyl phosphate (4MUP). Η ποσότητα του επισημασμένου με ένζυμο μονοκλωνικού αντισώματος που συνδέεται με τα σφαιρίδια είναι ευθέως ανάλογη με την συγκέντρωση της ινσουλίνης στο δείγμα δοκιμής. Η διαδικασία γίνεται αυτοματοποιημένα αφού ύστερα από το δείγμα ακολουθούν κωδικοποιημένοι σωλήνες που προσδιορίζουν την μέτρηση που θα ακολουθήσει στο δείγμα.

Η ινσουλίνη είναι αντιδιαβητική ορμόνη και παράγεται στα κύτταρα του παγκρέατος ως προϊνσουλίνη, η οποία περιέχει 109 αμινοξέα με μοριακό βάρος 11.500 περίπου. Αυτό το πεπτίδιο μετατρέπεται ταχέως σε προϊνσουλίνη 9.000 με 86 αμινοξέα και μοριακό βάρος με διάσπαση και αποθηκεύεται στα β κύτταρα.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι τιμές αναφοράς για τις φυσιολογικές τιμές ινσουλίνης στο

Insulin Reference Range $\mu\text{U/mL}$		
	Fasting	120 min
N	44	44
Mean	6	14
Range	1-14	1-35

ορό:

2.3.1.2 Προσδιορισμός Γλυκόζης

Παρουσία του ενζύμου γλυκόζο οξειδάση (GOD), η γλυκόζη οξειδώνεται και δίνει H_2O_2 . Η αντίδραση του H_2O_2 με φαινολικό παράγωγο και 4-αμινοφαιναζόνη καταλύεται από το ένζυμο υπεροξειδάση (POD) και παράγει έγχρωμο προϊόν ερυθρού χρώματος. Η αύξηση της απορρόφησης σε μήκος κύματος $\lambda = 510\text{nm}$ είναι ανάλογη της συγκέντρωσης γλυκόζης στο δείγμα μας.

Φυσιολογικές τιμές: 70-120 mg/dl

	T	Δ	S
Διάλυμα εργασίας	1.0	1.0	1.0
Γλυκόζη 100 mg/dL	-	-	
Απεσταγμένο νερό	0.01	-	-
Δείγμα	-	0.01	-

→ Ανάδευση μέσω vortex και στη συνέχεια επώαση για 10 λεπτά στους 37°C.

Φωτομέτρηση έναντι τυφλού σε μήκος κύματος 510nm.

Υπολογισμοί:

Γλυκόζη (mg/dl) = $A_{\Delta}/A_S \times 100$

(Infirmary, 1969)

2.3.1.3 Προσδιορισμός Τριγλυκεριδίων

Η παρουσία του ενζύμου λιποπρωτεΐνο λιπάση καταλύει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων και η παραγόμενη γλυκερόλη με τη βοήθεια του ενζύμου γλυκερόλο κινάση (GK) φωσφορυλιώνεται. Η 3-φωσφορική γλυκερόλη παρουσία του ενζύμου γλυκερόλο 3-φωσφορική οξειδάση (GPO) οξειδώνεται με ταυτόχρονη παραγωγή H_2O_2 , η αντίδραση του οποίου με φαινολικό παράγωγο και αμινοφαιναζόνη καταλύεται από το ένζυμο υπεροξειδάση (POD) και παράγει έγχρωμο προϊόν ερυθρού χρώματος. Η αύξηση της απορρόφησης στα 510 nm είναι ανάλογη της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων στο δείγμα.

Φυσιολογικές τιμές:

Άντρες: 40-160 mg/dl Γυναίκες: 35-135 mg/dl

Επιθυμητές τιμές σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ένωση Κλινικής Χημείας (AACC).

	T	Δ	S
Δ/μα Εργασίας	0.5	0.5	
Προτ. δ/μα 200mg/dl	0.5		
	-	-	
	0.01		
Απεσταγμένο νερό	0.01	-	-
Δείγμα		0.01	
	Επώαση 5 min στους 37°C		
Σταθεροποιητικό δ/μα	0.5	0.5	
	0.5		

→ Ανάδευση μέσω vortex και φωτομέτρηση έναντι τυφλού σε μήκος κύματος 510nm.

Υπολογισμοί:

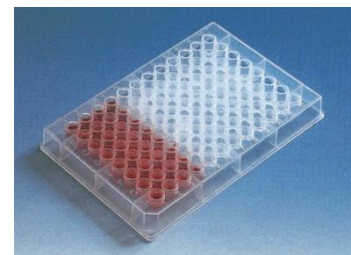
Τριγλυκερίδια (mg/dl) = $A_{\Delta}/A_S \times 200$

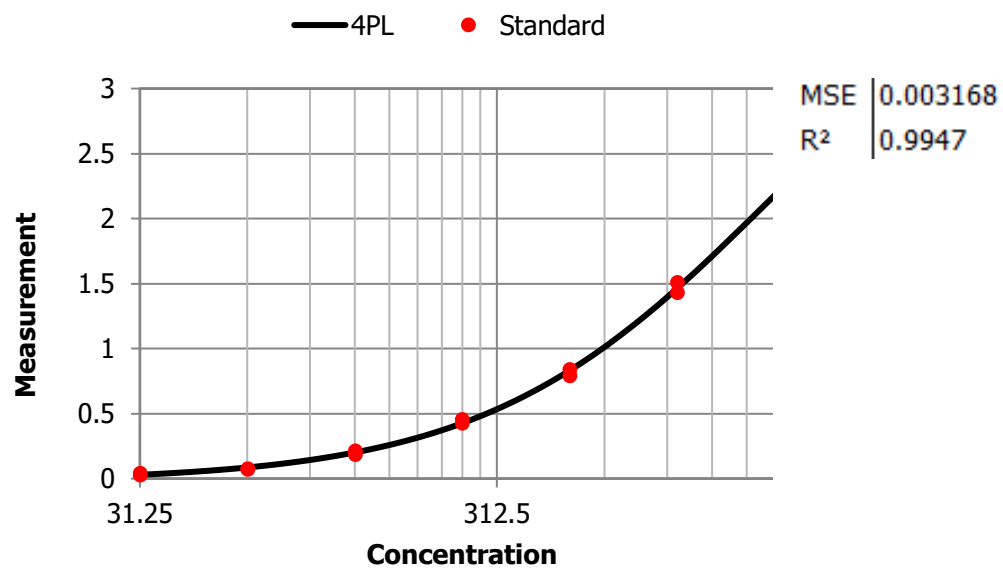
2.3.2 Προσδιορισμός FGF-21

Μέθοδος ELISA: Πρόκειται για μια μέθοδο ανίχνευσης της παρουσίας ενός αντιγόνου ή αντισώματος στο δείγμα. Συγκεκριμένα, ένα αντίσωμα προσκολλάται πάνω σε μια σταθερή επιφάνεια και ύστερα προσθέτουμε το δείγμα μας το οποίο περιέχει το αντίστοιχο αντιγόνο. Έτσι, γίνεται πρόσδεση αντιγόνου-αντισώματος. Στη συνέχεια προσθέτουμε αντίσωμα το οποίο ανιχνεύει το αντιγόνο (ELISA sandwich).

Στη συνέχεια, η ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων γίνεται με την χρήση ενός ενζύμου το οποίο δεσμεύεται στο σύμπλοκο. Προστίθεται υπόστρωμα προκειμένου να γίνει η ενζυμική αντίδραση και να παραλάβουμε έγχρωμο σύμπλοκο ώστε να φωτομετρηθεί.

Τα πρότυπα διαλύματα, τα quality controls και τα δείγματα επώαστηκαν σε ειδικούς δίσκους για ELISA (microtiterate wells), τα οποία έχουν προηγουμένως επικαλυφθεί με πολυκλωνικό αντίσωμα για την FGF-21. Ύστερα από επώαση 60 λεπτών και ξέβγαλμα, προστίθεται αντίσωμα επισημασμένο με βιοτίνη και επώάζεται και με αυτό για ακόμα 60 λεπτά. Ύστερα και από άλλο ξέβγαλμα, προστίθεται το σύμπλεγμα Avidin-Biotin-Peroxidase και ξαναγίνεται επώαση για 30 λεπτά ακολουθούμενη απομια ακόμα πλύση. Τα υπολοίματα του συμπλόκου που έμειναν ύστερα από την πλύση μπορούν να αντιδράσουν με το υπόστρωμα που προστίθεται. Η αντίδραση διακόπτεται από όξινο διάλυμα και μπορεί να μετρηθεί η απορρόφηση των έγχρωμων διαλυμάτων. Η καμπύλη απορρόφησης που προκύπτει μπορεί να μας δώσει αντίστοιχες τιμές για τις συγκεντρώσεις της FGF21





2.2 Ανάλυση Αποτελεσμάτων

2.2.1 Χαρακτηριστικά Πληθυσμού

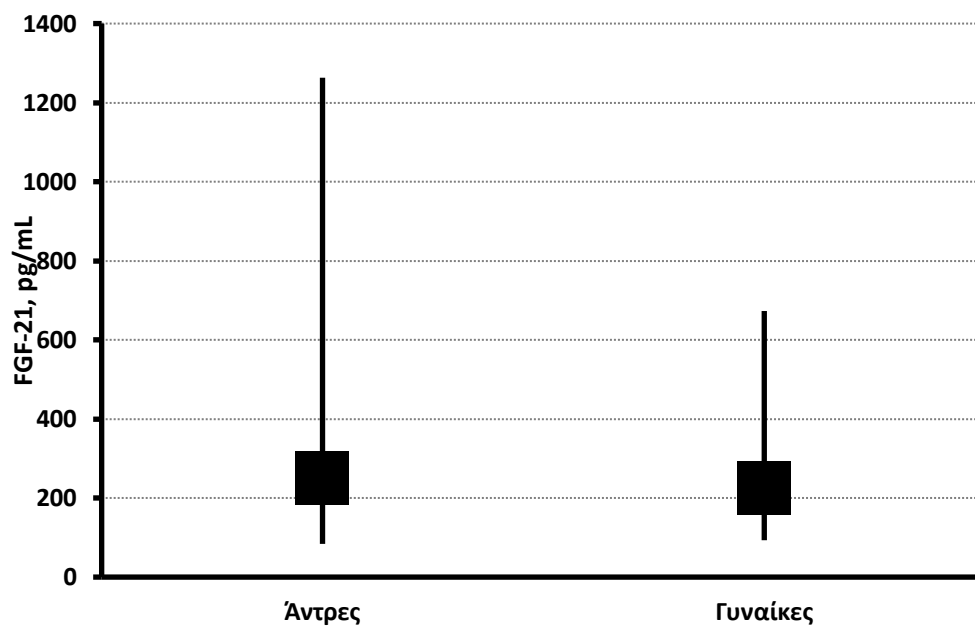
		N	Mean	Std. Error
Age	0 female	21	56.5	1.2
	1 male	20	53.2	.9
	Total	41	54.9	.8
Weight	0 female	21	70.9	2.5
	1 male	20	87.3	2.7
	Total	41	78.9	2.3
Height	0 female	21	161.4	1.3
	1 male	20	174.9	1.2
	Total	41	168.0	1.4
BMI	0 female	21	27.1	.8
	1 male	20	28.4	.7
	Total	41	27.8	.6
Lean total	0 female	21	39046.1	819.4
	1 male	20	60544.4	1560.4
	Total	41	49533.1	1903.4
Fat total	0 female	21	29282.7	2058.5
	1 male	20	22902.0	1811.4
	Total	41	26170.2	1449.1
Body fat%	0 female	21	41.4	1.5
	1 male	20	26.6	1.4
	Total	41	34.2	1.5

Κατα τον προσδιορισμό της FGF-21 λήφθηκαν δεκτά αποτελέσματα για τους 41 εθελοντές. Απο αυτούς, 21 ήταν γυναίκες και 20 άντρες. Ο μέσος όρος ηλικίας των δύο ομάδων ήταν τα 55 έτη περίπου, με τις γυναίκες που συμμετείχαν να ήταν κατα μέσο όρο μεγαλύτερες ηλικιακά. Παρατηρούμε, επίσης, ότι κατα μέσο όρο τόσο οι άντρες όσο και οι γυναίκες χαρακτηρίζονταν απο υπέρβαρο.

2.2.2 Σύγκριση των τιμών της FGF-21

Αρχικά εξετάζουμε την κανονικότητα που εμφανίζει η διακύμανση της FGF-21 μέσω του τεστ κανονικότητας των Kolmogorov-Smirnov (θα έπρεπε η τιμή να είναι ανώτερη απο 0.05). Απο τις τιμές φάνηκε η FGF-21 να μην ακολουθεί κανονική κατανομή όπως επιβεβαιώθηκε και διαγραμματικά με τα αντίστοιχα Q-Q plots.

Στη συνέχεια, με μη παραμετρικά τεστ εξετάσαμε τη διαφορά των επιπέδων της FGF-21 μεταξύ αντρών και γυναικών η οποία δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική. Με διαγραμματική απεικόνιση, όμως, φαίνεται να υπάρχει κάποια μικρή διαφοροποίηση:

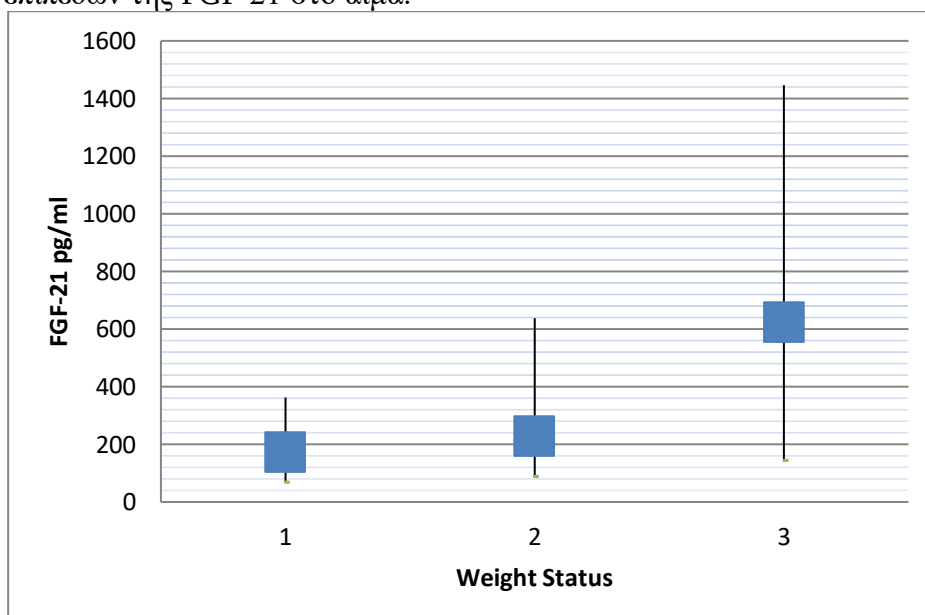


Συσχέτιση με Σωματικό Βάρος

Με αντίστοιχη λογική εξετάζουμε και ενδεχόμενη διαφοροποίηση των τιμών στις διάφορες κατηγορίες σωματικού βάρους. Πιο συγκεκριμένα, ο πληθυσμός χωρίστηκε με βάση το BMI σε 3 κατηγορίες: φυσιολογικοί, υπέρβαροι και παχύσαρκοι.

Απο την μη παραμετρική δοκιμασία ανεξαρτησίας δε φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Απο διαγραμματική απεικόνιση με την βοήθεια των μέσων, ανώτερων και κατώτερων τιμών είναι αρκετά εμφανές ότι με την αύξηση του σωματικού βάρους έχουμε και αύξηση των επιπέδων της FGF-21 στο αίμα.

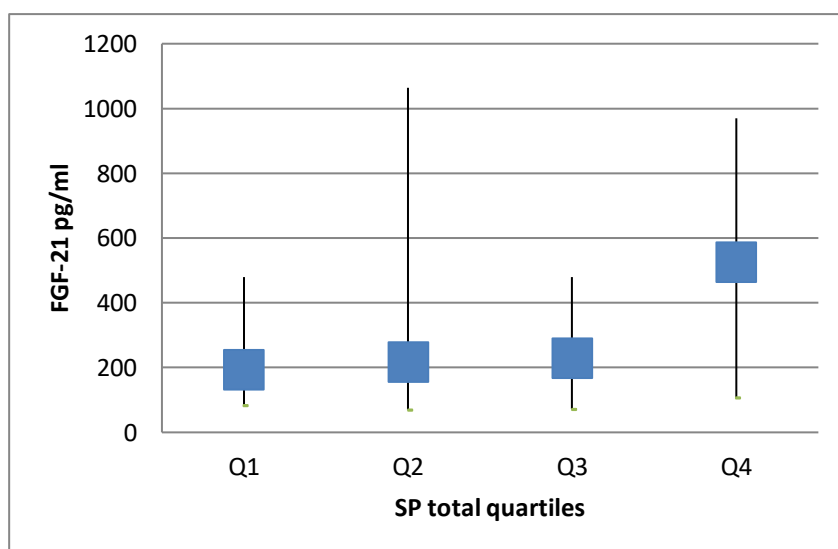


Μετρήσεις που αφορούν την προτίμηση στη γλυκιά γεύση και τους παράγοντες κατανάλωσης φαγητού

Όσον αφορά την προτίμηση στην γλυκιά γεύση, απο τη μη παραμετρική δοκιμασία ανεξαρτησίας φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του ολικού σκορ για την προτίμηση στην γλυκιά γεύση και των επιπέδων της FGF-21. Παρά το γεγονός ότι φάνηκε το SP total απο τα τεστ Kolmogorov-Smirnov να ακολουθεί κανονική κατανομή, ακολουθούμε την λογική των μη παραμετρικών τεστ λόγω της μη κανονικότητας της FGF-21.

Για τη μη κανονική κατανομή χρησιμοποιούμε τεστ Spearman, ενώ για την κανονική τεστ Pearson.

Διαγραμματικά, φαίνεται ότι τα επίπεδα της FGF-21 είναι εμφανώς αυξημένα στο τελευταίο τεταρτημόριο, δηλαδή στην μερίδα εκείνη των εθελοντών που παρουσίαζε την πιο έντονη προτίμηση στα γλυκά:



Βέβαια, εξετάζοντας τους επιμέρους παράγοντες που σχετίζονται με την προτίμηση στη γλυκιά γεύση όπως η συσχέτιση κατανάλωσης γλυκού-αλκοολ, οι αλλαγές στη διάθεση μετά την κατανάλωση γλυκού κ.α. φάνηκε αυτοί να μην ακολουθούν κανονική κατανομή.

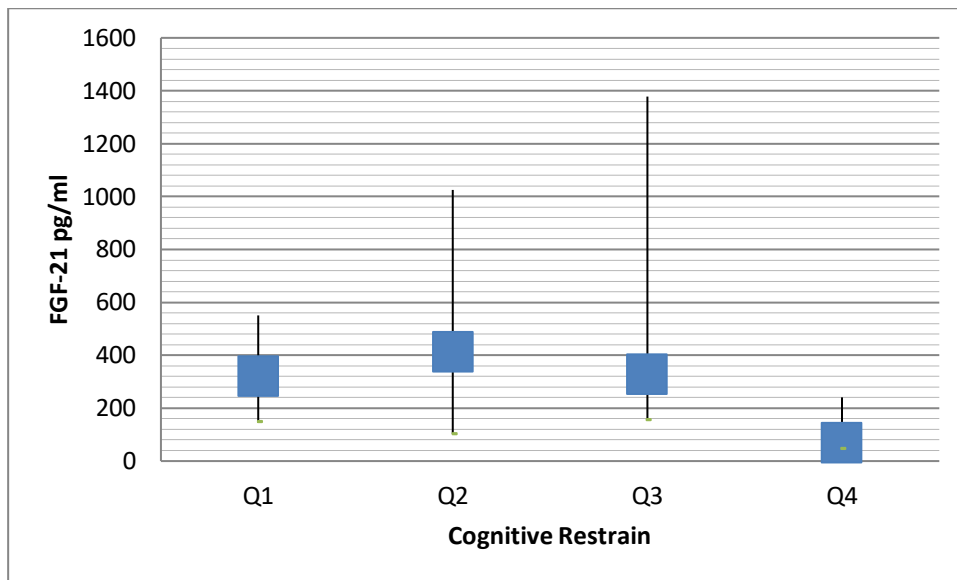
Εφόσον τα επιμέρους εξετάστηκαν μέσω Spearman tests δεν φάνηκε να βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Επομένως, η στατιστικά σημαντική σχέση αφορά την γενικότερη συμπεριφορά της υψηλότερης κατανάλωσης γλυκών χωρίς να διευκρινίζεται ο πιο συγκεκριμένος παράγοντας που οδηγεί στην αυξημένη αυτή κατανάλωση.

		FGF-21 pg/ml	Sp_total	Sp Craving score	Sp mood altering	Sp control	Sp Attitude	Sp alcohol
FGF-21 pg/ml	Correlation Coefficient	1.000	.192	.187	.125	.223	.079	.035
	Sig.(2tailed)	.	.230	.243	.438	.161	.624	.828

3-Factor-Eating Questionnaire

Πέραν από την προτίμηση στην γλυκιά γεύση, εξετάστηκαν και άλλοι παράγοντας που πιθανόν να σχετίζονται με την διατροφική συμπεριφορά των ατόμων.

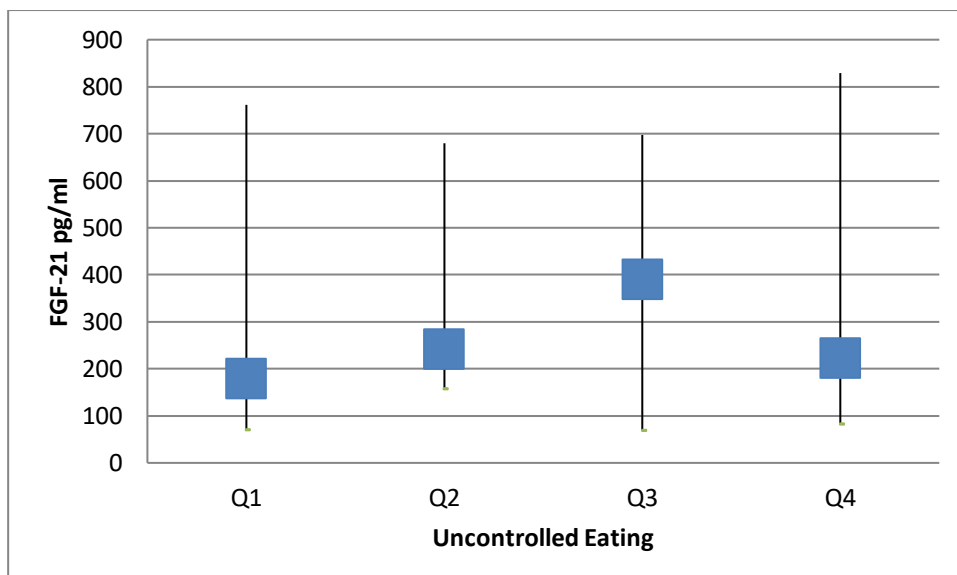
Αρχικά εξετάστηκε η αυτοσυγκράτηση και ο έλεγχος που παρουσίαζαν τα άτομα απέναντι στο φαγητό, ανεξάρτητα με το ποσό της όρεξης. Τα επίπεδα του λεγόμενου cognitive restrain δεν φάνηκε να έχουν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις εναλλαγές των επιπέδων της FGF-21 στο αίμα ύστερα από την διενέργεια non-parametric tests.



Εν συνεχεία, εξετάστηκε η αλλαγή των επιπέδων της FGF-21 στο αίμα ανάλογα με την ένταση των επεισοδίων μη ελεγχόμενης σίτισης (Uncontrolled Eating) στους εθελοντές.

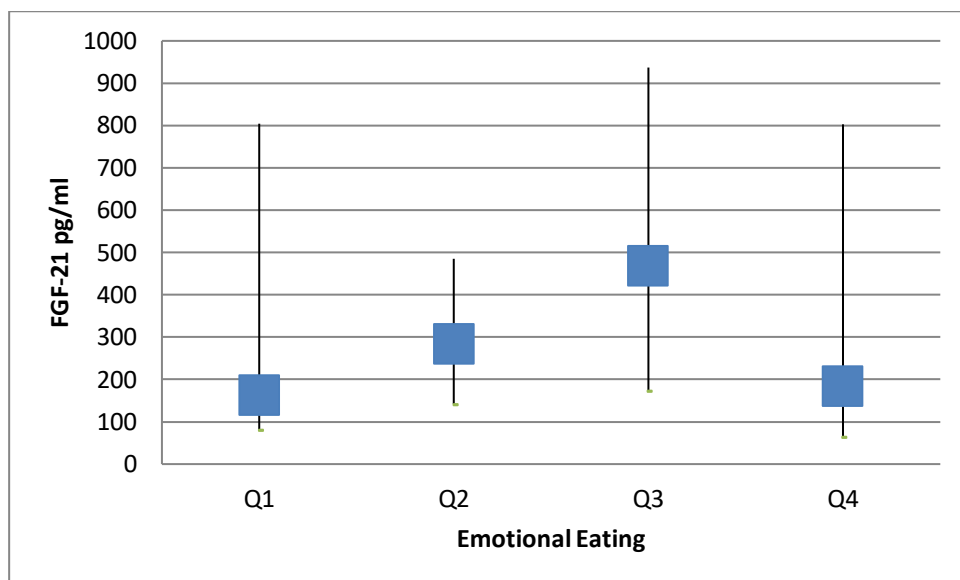
Και πάλι, το μη παραμετρικό test δεν έδειξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δυο παραμέτρων.

Αντίστοιχα και με πριν, με βάση το test Spearman ελέγξαμε και διαγραμματικά πιθανή συσχέτιση χωρίζοντας τα επίπεδα του Uncontrolled Eating σε 4 τεταρτημόρια ανάλογα με την ένταση και την συχνότητα τέτοιων επεισοδίων



Τέλος, εξετάστηκε και το λεγόμενο συναισθηματικό φαγητό, κατά πόσο δηλαδή η ένταση της κατανάλωσης φαγητού λόγω συναισθηματική φόρτισης, μπορεί να επηρεάζει την διακύμανση των επιπέδων της FGF-21 στο αίμα.

Για ακόμα μια φορά, τα μη παραμετρικά τεστ δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δυο παραγόντων. Χωρίζοντας αντίστοιχα και το Emotional Eating σε 4 τεταρτημόρια και βλέποντας τις αλλαγές των επιπέδων της FGF-21 λάβαμε το παρακάτω διάγραμμα:



Συσχέτιση των επιπέδων της FGF-21 με την κατανάλωση θρεπτικών συστατικών

Αρχικά θα περιγράψουμε τις διατροφικές συνήθειες του εξεταζόμενου πληθυσμού όπως προέκυψαν από τα ερωτηματολόγια FFQ που συμπλήρωσαν. Στις μετρήσεις μας συνυπολογίστηκαν οι απαντήσεις των 46 εθελοντών, 24 αντρών και 22 γυναικών.

		N	Mean	Std. Error
Energy(kcal)	Male	22	2042	144.6
	Female	24	2433	318.4
	Total	46	2246	180.4
Protein (gr)	Male	22	81.8	7.6
	Female	24	100.4	17.5
	Total	46	91.5	9.8
Lipids (gr)	Male	22	108.2	8.0
	Female	24	120.1	16.9
	Total	46	114.4	9.5
Carbs excluding dietary fibre (gr)	Male	22	161.0	15.0
	Female	24	203.3	23.6
	Total	46	182.6	14.3
Sugars (gr)	Male	22	71.2	8.4
	Female	24	83.3	7.6

	Total	46	77.5	5.6
Carbs%	Male	22	31.9	1.7
	Female	24	34.2	1.2
	Total	46	33.1	1.0
Protein%	Male	22	15.9	.9
	Female	24	15.5	.5
	Total	46	15.7	.5
Lipids%	Male	22	47.8	1.0
	Female	24	43.8	.9
	Total	46	45.7	.7
Pro/Cho	Male	22	.5	.07
	Female	24	.4	.03
	Total	46	.5	.04

Στη συνέχεια, έγινε προσπάθεια συσχέτισης αυτών των διαιτητικών συνηθειών με την FGF-21. Συγκεκριμένα, μέσω των τεστ Spearman για μη παραμετρικούς παράγοντες (καθώς βρέθηκε ότι μόνο τα επι τοις εκατό ποσοστά και τα σάκχαρα ακολουθούσαν κανονική κατανομή), έγινε προσπάθεια να αποδείξουμε την ενδεχόμενη επιρροή που μπορεί να έχει η πρόσληψη κάθε θρεπτικού συστατικού στα επίπεδα της FGF-21 στο αίμα'.

		FGF-21 (pg/ml)	Energy (kcal)	Protein (gr)	Lipids (gr)	Sugars (gr)	Pro/Cho	Carbs excluding fibre (gr)	Carbs%	Protein%	Lipids%
FGF-21 (pg/ml)	Correlation Coefficient	1.000	-.038	-.115	.034	-.011	-.077	.064	.008	-.173	.160
	Sig.(2tailed)	.	.830	.510	.845	.951	.661	.710	.963	.322	.358
	N	40	35	35	35	36	35	36	35	35	35

Απο τον παραπάνω πίνακα δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κάποιου θρεπτικού συστατικού και των επιπέδων της FGF-21 στο αίμα. Αυτό φαίνεται από τις τιμές των δεικτών Correlation Coefficient ο οποίος θα έπρεπε να είναι κοντά στο 1, και Sig. Που θα έπρεπε να είναι κοντά στο μηδέν.

Από άλλες μελέτες έχει βρεθεί η προσλαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων και ιδιαίτερα σακχάρων να επηρεάζει τα κυκλοφορούντα στο αίμα επίπεδα της FGF-21 στο αίμα όπως θα αναλυθεί στο επόμενο κομμάτι της μελέτης μας.

Παρ'όλα αυτά, στη δική μας περίπτωση ακόμα και μετά από την εξέταση των τιμών της FGF-21 σε τεταρτημόρια για τα διάφορα θρεπτικά συστατικά δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια σημαντική συσχέτιση όσον αφορά την διακύμανση των επιπέδων της.

3.1 Συζήτηση – Σχολιασμός Αποτελεσμάτων

Συσχέτιση σωματικού βάρους με τα επίπεδα της FGF-21 στο αίμα

Στη μελέτη μας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και των επιπέδων της FGF-21, παρ'όλα αυτά φάνηκε αύξηση των τιμών της στο αίμα με την αύξηση του σωματικού βάρους. Μάλιστα, αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον εάν το συνδυάσουμε και με το γεγονός ότι δεν φάνηκε η διαφορά στην ενεργειακή πρόσληψη να επηρεάζει τα επίπεδα της FGF-21.

Σε μελέτη που έλαβε χώρα το 2018 σε μη διαβητικούς πιθήκους, φάνηκε πως η αύξηση των επιπέδων της FGF-21 μπορεί να βοηθήσει στην απώλεια σωματικού βάρους, χωρίς όμως να επηρεάσει την διαιτητική πρόσληψη. Πιο συγκεκριμένα, οι πιθήκοι ακολούθησαν επι 12 εβδομάδες μια δίαιτα υψηλή σε λίπος, λαμβάνοντας ταυτόχρονα θεραπεία με FGF-21. Μετρήθηκαν τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος μέσω DEXA τόσο η σύσταση σώματος όσο και η οστική πυκνότητα. Επιπλέον, μετρήθηκαν η ινσουλίνη και γλυκόζη αίματος, καθώς και τα τριγλυκερίδια. Κατά μέσο όρο, η FGF21 μείωσε το σωματικό βάρος κατά $17,6 \pm 1,6\%$ μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στην πρόσληψη τροφής. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην οστική πυκνότητα. Η συνολική ανοχή στη γλυκόζη βελτιώθηκε με μια μικρή αλλά σημαντική μείωση της HbA1C. Επιπλέον, η FGF21 μείωσε τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. (Andersen *et al.*, 2018)

Πιο πρόσφατη μελέτη του 2022, απέδειξε πως οι νευρώνες που εκφράζουν KLB που είναι ο συνυποδοχέας που απαιτείται για την έκφραση της FGF-21, είναι γλουταμινεργικοί που σημαίνει ότι είναι και ένας παράγοντας που μπορεί να καταστείλει την πρόσληψη σακχαρόζης. Απέδειξε επίσης την εξάρτηση της δράσης της FGF-21 από την δράση της λεπτίνης, καθώς όταν αυτές οι δυο χρηγηθούν μαζί οδηγούν αποτελεσματικά σε απώλεια βάρους μέσω επίδρασης τόσο στην θερμιδική πρόσληψη όσο και την ενεργειακή δαπάνη. (Claflin *et al.*, 2022)

Τέλος, ήδη από το 2008 έχουν γίνει μελέτες που αποδεικνύουν τα αυξημένα επίπεδα της FGF-21 σε άτομα με υπέρβαρο και παχυσαρκία, και υποδεικνύουν την συσχέτιση αυτής με το μεταβολικό σύνδρομο.

Μάλιστα, σε αυτή την μελέτη τα επίπεδα της FGF-21 στο αίμα φάνηκε να σχετίζονται με διάφορες επι μέρους παραμέτρους της παχυσαρκίας όπως ο ΔΜΣ, η περιφέρεια μέσης και το ποσοστό λίπους καθώς και τα επίπεδα ινσουλίνης και το λιπιδαιμικό προφίλ. (Zhang *et al.*, 2008)

Ο τρόπος που μπορούμε να ερμηνεύσουμε την αύξηση αυτή των επιπέδων της FGF-21 στην κυκλοφορία, κατά τις διαταραχές στον μεταβολισμό οφειλόμενος σε αυξημένο βάρος, είναι αυτή

να αποτελεί έναν αμυντικό μηχανισμό του σώματος για την εξουδετέρωση του μεταβολικού στρες.

Ένας ακόμα τρόπος να ερμηνεύσουμε τα επίπεδα της FGF-21, είναι τα άτομα με παχυσαρκία να εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της όπως γίνεται για παράδειγμα στην περίπτωση της λεπτίνης ή της ινσουλίνης, επομένως και να χρειάζονται αυξημένα επίπεδα αυτής για την δράση της. Βέβαια, αυτός ο τρόπος ερμηνείας μας προβληματίζει, καθώς έχει φανεί πως οι θετικές επιδράσεις της FGF-21 που αφορούν τη μείωση της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων στο αίμα, ισχύουν ακόμα και για τα παχύσαρκα ποντίκια, που σημαίνει ότι η παχυσαρκία δεν επηρέασε τη δράση της.

Όσον αφορά τώρα την συσχέτιση της FGF-21 με διάφορα μακροθρεπτικά συστατικά, στην μελέτη μας δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Παρ'όλα αυτά, ανατρέχοντας στην βιβλιογραφία πολλές μελέτες αποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ της FGF-21 με τα διάφορα συστατικά.

Έχει αποδειχθεί ότι οι δίαιτες πλούσιες σε υδατάνθρακες προκαλούν έκφραση του FGF21. Τα επίπεδα ηπατικού FGF21 αυξήθηκαν σε ποντίκια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες πλούσια σε δεξτρόζη, αλλά όχι με δίαιτα με υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, παρά το γεγονός ότι και οι δύο δίαιτες προκάλεσαν ηπατοστεάτωση (Hao *et al.*, 2016).

Η έκφραση του ηπατικού γονιδίου FGF21 επάγεται όχι μόνο από τη γλυκόζη αλλά και από τη φρουκτόζη, τη σακχαρόζη και σε μικρότερο βαθμό τη σακχαρίνη όταν χορηγήθηκαν σε ποντίκια (Von Holstein-Rathlou *et al.*, 2016). Η γλυκόζη, η φρουκτόζη και η σακχαρόζη, αλλά όχι η σακχαρίνη, αύξησαν τα επίπεδα του FGF21 στο πλάσμα σε αυτά τα ποντίκια. Τα επίπεδα της FGF21 στον ορό αυξάνονται ιδιαίτερα σε δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες, οι οποίες συνήθως είναι και κατ'επέκταση υψηλές σε υδατάνθρακες. Περιορισμός σε μεμονωμένα αμινοξέα όπως είναι η λευκίνη (De Sousa-Coelho, Marrero and Haro, 2012) και η μεθειονίνη (Ables *et al.*, 2012), έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι αυξάνουν την ηπατική έκφραση και τα επίπεδα της FGF21 στην κυκλοφορία. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η FGF21 ορού αυξάνεται στα πλαίσια κετογονικών διαιτών οι οποίες είναι πολύ υψηλές σε λιπαρά, ιδιαίτερα χαμηλές σε υδατάνθρακες και μέσης περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες. Άρα απο το γεγονός ότι η FGF21 μπορεί να αυξάνεται τόσο σε συνθήκες υψηλών όσο και ιδιαίτερα χαμηλών υδατανθράκων, προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα επίπεδα ορού της FGF21 εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό και απο τα επίπεδα των πρωτεϊνών.

Δηλαδή, απο τις διάφορες μελέτες φαίνεται η FGF-21 να αυξάνεται με την αύξηση των υδατανθράκων και την μείωση της πρόσληψης πρωτεϊνών. Παρατεταμένη έκθεση σε δίαιτα υψηλή σε λίπος για 8 εβδομάδες, οδήγησε σε υψηλότερη έκφραση του γονιδίου της έκφρασης της FGF21 τόσο στο ήπαρ όσο και στον λευκό και φαιό λιπώδη ιστό (Villarroya *et al.*, 2014). Η συνολική ανοδική ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου για την FGF21 είναι ένα αποτέλεσμα πολλών συμπαραγόντων στη διατροφή, με έναν απο αυτούς να είναι η υπερσίτιση και η παχυσαρκία όπως αποδεικνύεται και απο την μελέτη του Dutchak και των συνεργατών του η οποία έδειξε μια εξαρτώμενη απο το γεύμα αύξηση των επιπέδων της FGF21 στο λευκό λιπώδη ιστό (Dutchak *et al.*, 2012). Η συμπληρωματική χορήγηση σε δίαιτα υψηλή σε λίπος, μακράς αλυσού λιπαρών οξέων όπως το εικοσαπεντανοϊκό (EPA) και το εικοσιδυαεξανοϊκό (DHA) είχε

ως αποτέλεσμα τον περιορισμό της επαγωγής της έκφρασης του γονιδίου για την FGF21 (Villarroya *et al.*, 2014). Επιπλέον, στα ποντίκια που έλαβαν συμπληρώματα PUFA παράλληλα με τη δίαιτα υψηλή σε λίπος, παρατηρήθηκαν μικρότερου μεγέθους αύξηση του βάρους και μικρότερα επίπεδα τριακυλογλυκερολών στο αίμα. Βέβαια, παρ'ότι φάνηκε αυτή η βελτίωση των τιμών μετά τη χορήγηση PUFA, δε μπόρεσε ο μηχανισμός αυτός να συνδεθεί κάπως με την έκφραση FGF21.

Επομένως, τίθεται ο προβληματισμός εάν η FGF-21 επηρεάζεται τόσο άμεσα από τα θρεπτικά συστατικά, ή εάν τα αποτελέσματα της λήψης αυτών για παράδειγμα η αύξηση του βάρους ή των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα οδηγούν τελικά στην αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης.

Συσχέτιση FGF-21 με την προτίμηση στη γλυκιά γεύση

Στην μελέτη μας βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων της FGF-21 στο αίμα και την προτίμηση στη γλυκιά γεύση. Συγκεκριμένα, τα άτομα που εμφάνιζαν έντονη τάση για κατανάλωση γλυκού, φάνηκε να εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα της FGF-21 στο αίμα.

Έχει προταθεί ένα σήμα αρνητικής ανατροφοδότησης του FGF21 που προέρχεται από το ήπαρ που δρα κεντρικά στον υποθάλαμο για να καταστείλει τη επιθυμία για γλυκό και να μειώσει το μέγεθος του γεύματος (Von Holstein-Rathlou *et al.*, 2016).

Σε μελέτη του 2020 (Stevanovic *et al.*, 2020) χρησιμοποιήθηκαν δυο κατηγορίες ποντικών: Ποντίκια που εμφάνιζαν νοκ-αουτ FGF-21 και ποντίκια με υπερέκφραση αυτής. Τα ποντίκια είχαν πρόσβαση σε τυπική εργαστηριακή τροφή και δύο μπουκάλια πόσιμου υγρού – το ένα περιείχε νερό και το άλλο περιείχε το πειραματικό διάλυμα ζάχαρης. Τα γλυκαντικά διαλύματα παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας νερό σε αυτόκλειστο και είτε φρουκτόζη, γλυκόζη, σακχαρόζη ή σακχαρίνη. Τα υγρά περιείχονταν σε αδιάβροχα και ανθεκτικά στις σταγόνες μπουκάλια ποτού και αυτά τα μπουκάλια ήταν τοποθετημένα σε ασφαλή θέση που δεν τους επέτρεπε να ανατραπούν ή να μετακινηθούν μέσα το κλουβί. Η πρόσληψη υγρών μετρήθηκε καθημερινά με επιτραπέζια κλίμακα και μετατράπηκε σε ογκομετρικές μονάδες για ανάλυση με βάση τη μετρούμενη πυκνότητα των μεμονωμένων διαλυμάτων. Οι θέσεις των δύο φιαλών εντός του κλουβιού εναλλάσσονταν καθημερινά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων πρόσληψης υγρών για να αποτραπεί η σύγχυση της προτίμησης θέσης φιάλης από τα αποτελέσματα της προτίμησης ζάχαρης.

Τα ποντίκια είχαν πρόσβαση σε νερό και δύο δίαιτες – μια δίαιτα ελέγχου τροφής και μια πειραματική δίαιτα ζάχαρης – για ενδεικνυόμενες διάρκειες. Οι πειραματικές δίαιτες αποτελούνταν από 60% φρουκτόζη, 60% γλυκόζη, 60% σακχαρόζη ή 45% λίπος/17% σακχαρόζη. Οι δίαιτες παρέχονταν σε ζυγισμένα βάζα με καπάκι, και αυτά τα βάζα τοποθετούνταν σε μεταλλικές θήκες που δεν τους επέτρεπαν να αναποδογυριστούν ή να μετακινηθούν σε όλο το κλουβί. Η πρόσληψη τροφής μετρήθηκε καθημερινά χρησιμοποιώντας μια επιτραπέζια κλίμακα (στο πλησιέστερο 0,1 g) και μετατράπηκε σε θερμιδικές μονάδες για ανάλυση με βάση τη χημική σύνθεση κάθε μεμονωμένης δίαιτας που παρέχεται από τον κατασκευαστή. Οι θέσεις των δύο βάζων μέσα στο κλουβί εναλλάσσονταν καθημερινά κατά τη διάρκεια των μετρήσεων πρόσληψης τροφής για να αποτραπεί η σύγχυση των αποτελεσμάτων της προτίμησης σακχάρου σε μια προτίμηση θέσης βάζου.

Προκειμένου να καθοριστούν τα βασικά επίπεδα προτίμησης σακχάρου σε ποντικούς με φυσιολογική λειτουργία FGF21, πραγματοποιήθηκαν προκαταρκτικές αναλύσεις προτίμησης υγρών σε πειραματικά παρελθούσες κοορτής αρσενικών ποντικών C57BL/6J. Αυτά τα ποντίκια άγριου τύπου (WT) επέδειξαν σημαντική προτίμηση για διαλύματα φρουκτόζης έναντι του νερού, ακόμη και για συγκεντρώσεις τόσο χαμηλές όσο 2,5%. Η συνολική πρόσληψη φρουκτόζης αυξανόταν με τη συγκέντρωση του διαλύματος και η προτίμησή τους γι' αυτήν έναντι του νερού αυξήθηκε επίσης. Χρησιμοποιώντας ένα παρόμοιο πειραματικό παράδειγμα, διερευνήθηκε στη συνέχεια την προτίμηση για γλυκόζη και σακχαρόζη. Και στις δύο περιπτώσεις, τα ποντίκια προτιμούσαν τα διαλύματα σακχάρου από το νερό και αυτή η προτίμηση αυξήθηκε καθώς αυξανόταν η συγκέντρωση σακχάρου. Επιπλέον, τα ποντίκια WT καταναλώνουν περισσότερη σακχαρόζη και γλυκόζη από ό,τι φρουκτόζη σε ισοδύναμες συγκεντρώσεις. Αν και τα ποντίκια WT προτιμούν και τα τρία αυτά διαλύματα ζάχαρης από το νερό, η κατανάλωση των διαλυμάτων τους διαφέρει ανάλογα με τη ζάχαρη που παρέχεται και αυτές οι διαφορές υποδηλώνουν ότι η φυσιολογική απόκριση στα μεμονωμένα σάκχαρα μπορεί επίσης να διαφέρει.

Στη συνέχεια εξετάστηκε η επίδραση του FGF21 στην προτίμηση ζάχαρης χρησιμοποιώντας ποντίκια με υπερέκφραση FGF21. Τα ποντίκια είχαν μια επιλογή μεταξύ νερού και ενός γλυκαντικού διαλύματος είτε 10% φρουκτόζης, 10% γλυκόζης ή 10% σακχαρόζης. Σε αντίθεση με τα ποντίκια WT, τα οποία έδειξαν πενταπλάσια προτίμηση στη φρουκτόζη έναντι του νερού, τα FGF21 OEs προτιμούσαν σημαντικά το νερό, με τη φρουκτόζη να αποτελεί μόνο το 30% της συνολικής πρόσληψης υγρών.

Αντίστοιχα με τα διαλύματα φρουκτόζης, τα ζώα WT είχαν επίσης ισχυρές προτιμήσεις για τα διαλύματα 10% γλυκόζης και 10% σακχαρόζης, καταναλώνοντας περίπου έξι φορές περισσότερα από τα διαλύματα σακχάρου από το νερό. Τα FGF21 OEs προτίμησαν σημαντικά τη γλυκόζη ή τη σακχαρόζη από το νερό, αν και η αναλογία προτίμησης ήταν χαμηλότερη (3:1) από τα αντίστοιχα WT (6:1). Για να προσδιορίσουμε εάν αυτά τα αποτελέσματα είναι αποκλειστικά για θρεπτικά γλυκαντικά, εκθέσαμε επίσης τα ποντίκια σε διάλυμα 0,2% σακχαρίνης. Όταν δίνεται η επιλογή μεταξύ της σακχαρίνης 0,2% και του νερού, τόσο τα ποντίκια WT όσο και τα FGF21 OE καταναλώνουν ισοδύναμες ποσότητες από τα δύο διαλύματα.

Για να εξετάσουν οι ερευνητές την επίδραση της διαγραφής FGF21 σε μια πιθανή ανάλογη αύξηση στην προτίμηση φρουκτόζης, αξιολογήθηκε η προτίμηση υγρού σε ποντικούς FGF21 KO. Μια νέα ομάδα ελέγχων WT είχε σημαντικές προτιμήσεις και για τα τέσσερα γλυκαντικά διαλύματα έναντι του νερού, ενώ τα ποντίκια που δεν είχαν FGF21 εμφάνισαν έναν φαινότυπο προτίμησης που ήταν παρόμοιος με τα ζώα WT. Και οι δύο γονότυποι κατανάλωναν διπλάσια ποσότητα γλυκόζης και σακχαρόζης από τη φρουκτόζη, και αυτή η διαφορά επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο σε μια τριπλάσια αλλαγή στην κατανάλωση με σακχαρίνη που υποδηλώνει μια πιθανή συγγένεια για ορισμένα είδη γλυκύτητας έναντι άλλων. Επιπλέον, οι μάρτυρες FGF21 KO και WT καταναλώνουν σχεδόν ίδιες ποσότητες υγρού σε όλα αυτά τα πειράματα, σε αντίθεση με τους αντίστοιχους FGF21 OE. Για παράδειγμα, τόσο τα FGF21 KOs όσο και τα WTs καταναλώνουν 0,6 mL/g 10% γλυκόζης και 10% σακχαρόζης, ενώ καταναλώνουν μόνο 0,05 mL/g νερού κατά τη διάρκεια κάθε πειράματος. Αυτή η σχέση παραμένει για τη φρουκτόζη και τη σακχαρίνη, αν και η συνολική κατανάλωση υγρών για αυτά τα γλυκαντικά είναι πολύ

χαμηλότερη. Παρά αυτές τις ειδικές για το σάκχαρο διαφορές στη συνολική συμπεριφορά τροφοδοσίας, η προτίμηση για καθένα από τα γλυκαντικά διαλύματα έναντι του νερού παραμένει η ίδια μεταξύ των γονοτύπων, υποδεικνύοντας ότι η απουσία σηματοδότησης FGF21 δεν έχει καμία επίδραση στην προτίμηση του ποντικού για υγρά διαλύματα ζάχαρης.

Η FGF21 ρυθμίζεται από πολλαπλές διατροφικές προκλήσεις, συμπεριλαμβανομένης της φρουκτόζης, η οποία, όταν χορηγείται από το στόμα, προκαλεί μια ισχυρή απόκριση τόσο σε ποντίκια όσο και σε ανθρώπους, υποδηλώνοντας ότι η ορμόνη θα μπορούσε να παίζει βασικό ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Προηγούμενες αναφορές υποδεικνύουν ότι η FGF21 μπορεί επίσης να ρυθμίζει την προτίμηση του σακχάρου και έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα FGF21 συσχετίστηκαν με μια σχετική απέχθεια για τα σάκχαρα, ενώ η διαγραφή του FGF21 οδήγησε σε αυξημένη προτίμηση σε γλυκό.

Παρόμοια με ευρήματα προηγούμενων μελετών, τα ποντίκια που υπερέκφραζαν το FGF21 έδειξαν μια ξεχωριστή προτίμηση στο νερό έναντι της φρουκτόζης. Ωστόσο, διαπιστώσαμε ότι αυτά τα ποντίκια προτιμούν διαλύματα γλυκόζης και σακχαρόζης από το νερό, σε αντίθεση με ό,τι έχει αναφερθεί προηγουμένως. Βρήκαμε επίσης ότι τα ποντίκια FGF21 OE είχαν το ίδιο ενδιαφέρον για πόσιμα διαλύματα με το μη θεραπευτικό γλυκαντικό σακχαρίνη σε σύγκριση με το νερό. Όταν κάναμε θεραπεία σε ποντίκια ελέγχου με εξωγενή FGF21, διαπιστώσαμε ότι η κατανάλωση φρουκτόζης μειώθηκε, ενώ αυτό το αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε σε ποντίκια που δεν είχαν υποδοχείς KLB εγκεφάλου.

Η προτίμηση γεύσης είναι μια πολύπλοκη διαδικασία. Είναι, λοιπόν, λογικό ότι η προτίμηση για στερεές ζαχαρούχες δίαιτες που περιέχουν είτε φρουκτόζη, γλυκόζη ή σακχαρόζη δεν παρομοιάζουν πλήρως τα αποτελέσματα με ζαχαρούχα υγρά διαλύματα. Ενώ τα ζώα άγριου τύπου προτιμούσαν γλυκαντικά διαλύματα σε όλα τα επίπεδα, τα αποτελέσματα με στερεές δίαιτες δεν ήταν τόσο συνεπή. Τα ποντίκια άγριου τύπου δεν είχαν σαφή προτίμηση για δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη, αν και έτειναν να προτιμούν δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη σε σύγκριση με την τροφή. Τα ποντίκια που υπερέκφραζαν το FGF21 είχαν σημαντική απέχθεια για δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη και προτιμούσαν επίσης το φαγητό από τις δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκόζη. Αν και το FGF21 έχει μικρή επίδραση στην προτιμησιακή πρόσληψη σακχάρων εκτός της φρουκτόζης, τα αποτελέσματα εξαρτώνται από το αν προσφέρεται ως διάλυμα ή ως ζαχαρούχο δίαιτα.

Τέλος, θα αναφερθούμε και σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ανθρώπους το 2015 (Dushay *et al.*, 2015). Μετά από 16 ώρες ολονύκτια νηστεία, τα άτομα έλαβαν ένα από τα ακόλουθα τρία ποτά:

75 g φρουκτόζη, 75 g γλυκόζη ή συνδυασμός 37,5 g φρουκτόζη και 37,5 g γλυκόζης διαλυμένα σε 225 ml νερό. Τα δείγματα αίματος συλλέγονταν κάθε 30 λεπτά για 1 ώρα και στη συνέχεια κάθε ώρα για 4 ώρες μετά την πρόκληση. Στην μελέτη συμμετείχαν δέκα άτομα φυσιολογικού βάρους και έντεκα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο.

Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και είχαν αυξημένο ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Τα άτομα με μεταβολικό

σύνδρομο είχαν χαμηλότερη HDL χοληστερόλη, υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση και υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια μιας από του στόματος δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Τα επίπεδα FGF21 φαίνεται γενικά να είναι αυξημένα σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο.

Φάνηκε τα άτομα υψηλότερου βάρους με μεταβολικό σύνδρομο να εμφανίζουν υψηλότερη άνοδο των επιπέδων της FGF-21 ύστερα από την κατάποση φρουκτόζης και λίγο μικρότερη αλλά και πάλι σημαντική διαφορά στα αυξημένα επίπεδα FGF-21 μετά την δοκιμασία με γλυκόζη, συγκριτικά με άτομα υγιά με φυσιολογικό σωματικό βάρος.

Από τα παραπάνω καταλήγουμε πως τα επίπεδα FGF-21 είναι αυξημένα σε υψηλή κατανάλωση γλυκών, ενώ τα αυξημένα επίπεδα της FGF-21 έχουν ως στόχο την μείωση της όρεξης για τρόφιμα γλυκιάς γεύσης και απλά σάκχαρα.

Καταλήγουμε δηλαδή, ότι πιθανότατα τα αυξημένα επίπεδα της FGF-21 στα άτομα που παρουσιάζουν πολύ αυξημένη τάσης κατανάλωσης γλυκών ενδεχομένως έχουν προστατευτικό ρόλο, προκειμένου να μετριάσουν κάπως την προτίμηση αυτή.

Βέβαια, η δυσaráεσκεια πχ για τη γλυκόζη δεν φτάνει σε ακραίο βαθμό και αυτό μπορεί να ερμηνευτεί από την ικανότητα της FGF-21 να αποτελεί ρυθμιστή του γλυκαιμικού ελέγχου, χωρίς όμως να προκαλεί υπογλυκαιμίες. Είναι, επομένως, πολύ ενδιαφέρον να διερευνηθεί περαιτέρω ο ρυθμιστικός ρόλος που μπορεί να έχει η FGF-21 στα επίπεδα γλυκόζης αίματος και στην ρύθμιση της ισορροπίας λήψης απλών σακχάρων.

Συμπεράσματα

Η FGF-21 είναι μια κυτοκίνη η οποία παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον σε ποικίλους τομείς της υγείας του ανθρώπου. Έχει διερευνηθεί τόσο η ενδεχόμενη συσχέτιση αυτής με την πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών, όσο και ο γενικότερος ρόλος της ως μεταβολικός παράγοντας και ρυθμιστής. Από τις διάφορες μελέτες, φαίνεται να υπάρχει ισχυρό ενδεχόμενο αυτή να αποτελέσει σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα για τον γλυκαιμικό έλεγχο οπότε και να χρησιμοποιηθεί σε αντιδιαβητικά φάρμακα. Επιπλέον, τα αυξημένα της επίπεδα στα άτομα με παχυσαρκία, και ο συνεργιστικός ρόλος που εμφανίζει με την λεπτίνη όσον αφορά την ρύθμιση της όρεξης, δίνει το ερέθισμα για διερεύνηση ως παράγοντα για έλεγχο του σωματικού βάρους. Παρ'όλα αυτά, το πλήθος των αντικρουόμενων μελετών, καθώς και ο πολύ περιορισμένος αριθμός στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων, καθιστά επιτακτική την ανάγκη περαιτέρω έρευνας γύρω από την συγκεκριμένη κυτοκίνη ως ενδεχόμενο σημαντικό παράγοντα-κλειδί για το μεταβολικό σύνδρομο και νοσήματα σχετικά με αυτό.

Παράρτημα

Ερωτηματολόγια αξιολόγησης Εθελοντών

Κλινική Μελέτη

**«Επίπεδα κυτταροκινών που σχετίζονται με τη ρύθμιση της όρεξης
και συσχέτιση τους με την τάση/προτίμηση προς τη γλυκιά γεύση σε
υγιείς μεσήλικες»**

Κωδικός Εθελοντή:

Ημερομηνία Εισαγωγής:

Απόρρητο – Εμπιστευτικό Έγγραφο

Στοιχεία συμμετέχοντα (Α)

A1: Κωδικός ατόμου :

A2: Ημερομηνία :

A3: Εξεταστής :

A4: Επώνυμο :

A5: Όνομα :

A6: Ημερομηνία γέννησης :

A7: Ηλικία :

A8: Φύλο :

A9: Διεύθυνση :

A10: Σταθερό Τηλέφωνο :

A11: Κινητό Τηλέφωνο :

A12: E-mail :

A13: Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού από τη μελέτη

A13.1 Ηλικία 45-65 ετών

1.Ναι

2. Όχι

A13.2 Κριτήρια αποκλεισμού

1.Ναι

2. Όχι

A14: Λήψη δειγμάτων αίματος

A15a. Στην αρχή της μελέτης	1. Ναι	2. Όχι
A15b. Στο μεσοδιάστημα της μελέτης	1. Ναι	2. Όχι
A15c. Στο τέλος της μελέτης	1. Ναι	2. Όχι

Παρατηρήσεις

.....

.....

A15: Συμπλήρωση ερωτηματολογίων ή άλλων στοιχείων

A15a. Στην αρχή της μελέτης 1. Ναι 2. Όχι

Παρατηρήσεις

.....

.....

A18b. Στο τέλος της μελέτης 1. Ναι 2. Όχι

Παρατηρήσεις

.....

.....

Συμφωνητικό Εθελοντικής Συμμετοχής

Ο/Η,

με το παρόν έγγραφο δηλώνω την εθελοντική συμμετοχή μου στην Κλινική Μελέτη με τίτλο «Επίπεδα κυτταροκινών που σχετίζονται με τη ρύθμιση της όρεξης και συσχέτιση τους με την τάση/προτίμηση προς τη γλυκιά γεύση σε υγιείς μεσήλικες», η οποία θα διεξαχθεί στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου υπό την επίβλεψη του καθηγητή Κωνσταντίνου Αναστασίου.

Βεβαιώνω ότι έχω ενημερωθεί προφορικά για το πειραματικό πρωτόκολλο, τη φύση και το σκοπό του. Μου έχει γίνει γνωστό ότι η έρευνα περιλαμβάνει την συμπλήρωση ερωτηματολογίων, τα οποία περιλαμβάνουν ερωτήσεις για δημογραφικά στοιχεία, κατάσταση υγείας, διατροφικές συνήθειες και φυσική δραστηριότητα, όπως επίσης και λήψη βιολογικών δειγμάτων.

Έχω ενημερωθεί ότι θα προσέλθω στο χώρο του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου συνολικά μια φορά. Συγκεκριμένα, κατά την επίσκεψη θα γίνει πλήρη ενημέρωση για τους σκοπούς της μελέτης, τις υποχρεώσεις που απορρέουν από τη συμμετοχή μου σε αυτή, θα ληφθούν ιατρικό ιστορικό και άλλα ατομικά μου στοιχεία και θα γίνει αιμοληψία και μέτρηση σύστασης σώματος και σωματικού βάρους.

Κατανοώ ότι:

1. Πιθανά ερωτήματα μου σχετικά με οποιαδήποτε διαδικασία της μελέτης θα απαντηθούν πλήρως από τον υπεύθυνο της μελέτης Καθηγητή Κωνσταντίνο Αναστασίου
2. Διατηρώ το δικαίωμα να αποσύρω την αποδοχή συμμετοχής μου στη μελέτη και να διακόψω τη συμμετοχή μου, χωρίς προκατάληψη ανεξαρτήτως του σταδίου της μελέτης. Επίσης αναγνωρίζω ότι η συμμετοχή μου μπορεί να τερματισθεί σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης από τον Καθηγητή Κωνσταντίνο Αναστασίου
3. Οποιαδήποτε πληροφορία αφορά σε εμένα και τα αποτελέσματα των εξετάσεών μου θα παραμείνουν απόρρητα.

Εγώ ο/η υπογράφων/ουσα δίνω με ελεύθερη βούληση τη συναίνεσή μου για την αυστηρά εθελοντική συμμετοχή μου στη μελέτη αυτή υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ.Κωνσταντίνου Αναστασίου.

Ονοματεπώνυμο Υπευθύνου Κλινικής Μελέτης:

Κωνσταντίνος Αναστασίου

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Ελευθερίου Βενιζέλου 70, 17671, Καλλιθέα
Τηλ. 210-9549181, e-mail: acostas@hua.gr

Ημερομηνία/...../.....

Ο εθελοντής,

Ο Επιστημ. Υπεύθυνος,

Μάρτυρας,

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Όνομα & Υπογραφή)

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B1: Οικογενειακή κατάσταση

- 0. Άγαμος
- 1. Έγγαμος – Συζεί
- 2. Διαζευγμενος
- 3. Χήρος

B2: Επαγγελματική κατάσταση

- 0. Συνταξιούχος
- 1. Δημόσιος υπάλληλος
- 2. Ιδιωτικός υπάλληλος
- 3. Ελεύθερος επαγγελματίας
- 4. Άνεργος
- 5. Οικιακά
- 6. Φοιτητής

B3: Σπουδές

- 0. Δημοτικό
- 1. Γυμνάσιο
- 2. Λύκειο
- 3. ΑΕΙ – ΤΕΙ
- 4. Μεταπτυχιακό

B4: Τόπος διαμονής

- 0. Αστικός
- 1. Ημιαστικός
- 2. Επαρχία

ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

C1a. Βάρος :

C2a. Ύψος :

C3a. Πίεση :

C4a. Σωματική σύσταση:

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Κωδικός αριθμός και Ονοματεπώνυμο			
Ημερομηνία			
ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ			
D1. Σας έχει ενημερώσει ποτέ ο ιατρός σας ότι έχετε αρτηριακή υπέρταση;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ		
D2. Ημερομηνία διάγνωσης	Έτος:..... ΔΕΝ θυμάμαι, αλλά σίγουρα πριν το		
D3. Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τι είδους θεραπεία χρησιμοποιείτε;			
Ειδική δίαιτα;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ		
Φάρμακα;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ		
Είδος φαρμάκων:			
D4. Σας έχει ενημερώσει ποτέ ο ιατρός σας ότι έχετε αυξημένες τιμές λιπιδίων;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ		
D5. Ημερομηνία διάγνωσης	Έτος:..... ΔΕΝ θυμάμαι, αλλά σίγουρα πριν το		
D6. Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τι είδους θεραπεία χρησιμοποιείτε;			
Ειδική δίαιτα;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ		
Φάρμακα;	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ		
Είδος φαρμάκων:			

D7. Σας έχει ενημερώσει ποτέ ο ιατρός σας ότι έχετε σακχαρώδη διαβήτη;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ	
D8. Ημερομηνία διάγνωσης		Έτος:..... ΔΕΝ θυμάμαι, αλλά σίγουρα πριν το	
D9. Αν απαντήσατε ΝΑΙ, τι είδους θεραπεία χρησιμοποιείτε;			
Ειδική δίαιτα;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ	
Φάρμακα;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ	
Είδος φαρμάκων:			
D10-19. Τα τελευταία 10 έτη είχατε άλλα προβλήματα υγείας (συμπληρώστε όσα ταιριάζουν); Εκδήλωση:	1. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9.ΔΓ	
	2. Μικρό εγκεφαλικό ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9.ΔΓ	
	Αν ΝΑΙ στο 1 ή 2, η διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν μεγαλύτερη από 24 ώρες;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ
	Είχες ποτέ μια αιφνίδια παράλυση (αδυναμία) ή αιμωδία (απώλεια της αισθητικότητας) στη μια πλευρά του σώματος αλλά όχι στην άλλη;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ
	Είχες ποτέ μια αιφνίδια απώλεια της ομιλίας (μη δυνάμενος καθόλου να ομιλήσεις) ή αιφνίδια δυσαρθρία χωρίς να μπορείς να προφέρεις καθαρά τις λέξεις;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ
	Είχες ποτέ μια αιφνίδια απώλεια της συνείδησης με έντονη κεφαλαλγία, ναυτία ή έμετο;		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ
	Είχες ποτέ μια αιφνίδια αίσθηση ότι έβλεπες διπλά (διπλωπία);		1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ
	Αν ναι, η διάρκειά των ανωτέρω ήταν:	0: λίγα δευτερόλεπτα	

		1: λεπτά 2: ώρες 3: ημέρες
	3. Στεφανιαία νόσος / Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	4. Άλλη καρδιαγγειακή πάθηση	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	5. Κακοήθεια, από	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	6. Λοίμωξη	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	7. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	8. Πάρκινσον	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	9. Ατύχημα ...	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	10. Πέτρα στους νεφρούς	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	11. Ουρολοίμωξη	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	12. Δυσκοιλιότητα	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9. ΔΓ
	13. Άλλο ...	
Για γυναίκες συμμετέχουσες ... D20. Σε ποια ηλικία είχατε την 1 ^η σας περίοδο;	 ετών	
D21. Υπήρχε κάποιο διάστημα στη ζωή σας που διακόπηκε η περιόδός σας;	1. ΝΑΙ 0. ΌΧΙ D22. Αν ΝΑΙ , για πόσους μήνες; _____ μήνες	
D23. Τώρα έχετε κανονικά περίοδο;	1. ΝΑΙ 0. ΌΧΙ D24. Αν ΟΧΙ , πόσες περιόδους είχατε τον τελευταίο χρόνο; _____ (αριθμός περιόδων)	
D25. Αν δεν είχατε περίοδο τον τελευταίο χρόνο, τότε σταμάτησε η περιόδός σας:	____ ΜΗΝΑΣ ____ ΕΤΟΣ	
D26. Κυήσεις	Αριθμός κυήσεων	
D27. Τοκετοί	Αριθμός τοκετών	
Οικογενειακό ιστορικό:		

D28. Καρδιαγγειακής νόσου	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9.ΔΓ											
D29. Υπέρτασης	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9.ΔΓ											
D30. Δυσλιπιδαιμίας	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9.ΔΓ											
D31. Διαβήτη	1. ΝΑΙ 0. ΟΧΙ 9.ΔΓ											
D32. Γενικά θα λέγατε ότι η κατάσταση της υγείας σας είναι:	<table><tr><td>Εξαιρετική</td><td>1</td></tr><tr><td>Πολύ Καλή</td><td>2</td></tr><tr><td>Καλή</td><td>3</td></tr><tr><td>Μέτρια</td><td>4</td></tr><tr><td>Κακή</td><td>5 (βάλτε έναν κύκλο)</td></tr></table>		Εξαιρετική	1	Πολύ Καλή	2	Καλή	3	Μέτρια	4	Κακή	5 (βάλτε έναν κύκλο)
Εξαιρετική	1											
Πολύ Καλή	2											
Καλή	3											
Μέτρια	4											
Κακή	5 (βάλτε έναν κύκλο)											

Κάπνισμα

D33. Είστε καπνιστής;.....0=όχι, 1=ναι

D34. Καπνίζατε στο παρελθόν.....0=όχι, 1=ναι

D35. Πόσα τσιγάρα καπνίζετε /καπνίζατε καθημερινά:

D36. Ηλικία έναρξης καπνίσματος.....

D35. Ηλικία διακοπής καπνίσματος.....

D36. Έτη καπνίσματος.....

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

(Ε)

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Διατροφικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, από Bountziouka V., et al., NMDV 2011

Είστε σε ειδική διαίτα αυτή την περίοδο;					1.NAI	0.OXI
Αν απαντήσατε ΝΑΙ στην προηγούμενη ερώτηση, η διαίτα είναι για ...	Απώλεια βάρους;				1.NAI	0.OXI
	Ρύθμιση σακχάρου;				1.NAI	0.OXI
	Ρύθμιση λιπιδίων;				1.NAI	0.OXI
	Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης;				1.NAI	0.OXI
	Ακολουθείτε κάποιο είδος διαίτας (προσδιορίστε);					
Σημείωσε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ καταναλώσατε τα παρακάτω τρόφιμα τον <u>τελευταίο μήνα</u> . Προσοχή, θα πρέπει να απαντήσετε έχοντας ως <u>μερίδα αναφοράς την ποσότητα που αναγράφεται</u> στις παρενθέσεις. (Συντμήσεις: φ = φορές, γρ. = γραμμάρια, τμχ. = τεμάχιο, φλ. = φλιτζάνι τσαγιού = 240 ml)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥ 2 φ/ ημέρα
Γάλα/ γιαούρτι πλήρες (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γάλα/ γιαούρτι χαμηλό σε λιπαρά (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γάλα (1 ποτήρι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί κίτρινο, τυρί σε κρέμα (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί φέτα, ανθότυρο (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τυρί άπαχο ή χαμηλό σε λιπαρά (light, κότατζ) (30 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αυγό (βραστό, τηγανιτό, ομελέτα) (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψωμί άσπρο (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψωμί ολικής αλέσεως (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κουλούρι Θεσ/κης, πίτα (σουβλάκι), ψωμάκια μπέργκερ (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κριτσίνια (2 λεπτά), παξιμάδια (1 μέτριο), κουλούρια (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Δημητριακά πρωινού (½ φλ), μπάρες δημητριακών (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ρύζι λευκό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ρύζι καστανό (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μακαρόνια, κριθαράκι, χυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ζυμαρικά ολικής αλέσεως (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατάτες βραστές, φούρνου, πουρές (1 μέτρια/ ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατάτες τηγανιτές (½ μερίδα εστιατορίου)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μοσχάρι (μπριζόλα, κομμάτι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ

Μπιφτέκι (2 τμχ), κεφτεδάκια (4 τμχ), κιμάς (1 κουτάλα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σουβλάκι) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αρνί, κατσίκι, κυνήγι, παϊδάκια (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αλλαντικά (1 φέτα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Λουκάνικα (1 μέτριο), μπέικον (2 φέτες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αλλαντικά/ κρεατοσκευάσματα άπαχα ή light (όπως παραπάνω)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψάρια μικρά (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ψάρια μεγάλα (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρι, γαρίδες) (150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Όσπρια (π.χ. φακές, φασόλια, ρεβίθια) (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σπανακόρυζο/ λαχανόρυζο (1 πιάτο), γεμιστά (2 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παστίτσιο, μουςακάς, παπουτσάκια (1 μερίδα = 150 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αρακάς, φασολάκια, μπάμιες, αγκινάρες (1 πιάτο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σημείωσε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ καταναλώσατε τα παρακάτω τρόφιμα τον <u>τελευταίο μήνα</u>. Προσοχή, θα πρέπει να απαντήσετε έχοντας ως <u>μερίδα αναφοράς την ποσότητα που αναγράφεται</u> στις παρενθέσεις. (Συντμήσεις: φ = φορές, γρ. = γραμμάρια, τμχ. = τεμάχιο, φλ. = φλιτζάνι τσαγιού = 240 ml)	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ.	1 φ/ ημέρα	≥ 2 φ/ ημέρα
Τομάτα, αγγούρι, καρότο, πιπεριά (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαρούλι, λάχανο, σπανάκι, ρόκα (1 φλ. ωμά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπρόκολο, κουνουπίδι, κολοκυθάκια, (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χόρτα, πράσο, σπανάκι, σέλινο (½ φλ. βραστά)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πορτοκάλι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μήλο, αχλάδι (1 μέτριο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα χειμερινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπανάνα (1 μέτρια)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλα καλοκαιρινά φρούτα (1 ολόκληρο ή ½ φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αποξηραμένα φρούτα (¼ φλ.)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλιτζανάκι καφέ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τοστ, σάντουιτς (1 ολόκληρο)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά ταψιού (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ (1 μερίδα)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πάστες, τάρτα (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ

Κρουασάν (1), γκοφρέτες (1 μέτρια), κέικ (1 φέτα), μπισκότα (3-4)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μέτρια ~ 60 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Παγωτό, μιλκ σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~70 γρ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ) (1 κουτ. γλυκού)	α	β	γ	δ	ε	στ
Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	α	β	γ	δ	ε	στ
Κρασί (1 ποτήρι = 125 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μπύρα (1 ποτήρι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Άλλο είδος αλκοόλ (1 ποτό)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Αναψυκτικά light (1 κουτί ~ 330 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	α	β	γ	δ	ε	στ
Συνολικά φλιτζάνια καφέ/ημέρα (1 φλιτζάνι = 240ml)						
Καφές ζεστός, φίλτρου ή τύπου καπουτσίνο (1 φλιτζάνι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές Ελληνικός ή εσπρέσο (1 μικρό φλιτζάνι = 40 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Καφές κρύος, Φραπέ ή Φρέντο (1 ποτήρι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Σοκολάτα ρόφημα, ζεστή ή κρύα (1 φλιτζάνι = 240 ml)	α	β	γ	δ	ε	στ
Τσάι, άλλα αφεψήματα (1 φλ)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαγιόνεζα, σως (1 κουτ. σουπάς)	α	β	γ	δ	ε	στ
Μαγιονέζα/ σως λάιτ (1 κουτ. σουπάς)	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε ελαιόλαδο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε σπορέλαιο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε μαργαρίνη (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσες φορές χρησιμοποιείτε βούτυρο (οπουδήποτε);	α	β	γ	δ	ε	στ
Συνολικά ποτήρια νερό/ημέρα (1 ποτήρι = 240ml)						

Διατροφικές Συμπεριφορές...

Πόσο τρώτε από το ορατό λίπος και την πέτσα στο κρέας;	A. όλο	B. περισσότερο	Γ. μέρος	Δ. καθόλου
Όσον αφορά την κατανάλωση όλων των αλκοολούχων ποτών, πόσες μερίδες ποτών πίνετε το Σαββατοκύριακο (στο σύνολό του);	A. 0-1	B. 2-4	Γ. 5-8	Δ. >8
Όσον αφορά την κατανάλωση όλων των αλκοολούχων ποτών, πόσες μερίδες ποτών πίνετε τις καθημερινές (συνολικά, και τις 5 μέρες);	A. 0-4	B. 5-10	Γ. 11-15	Δ. >16
Όταν πίνετε κρασί, αυτό είναι:	1. Πιο συχνά λευκό	2. Πιο συχνά κόκκινο	3. Κόκκινο και λευκό με την ίδια συχνότητα	

Σημειώστε ΠΟΣΟ ΣΥΧΝΑ τον <u>τελευταίο μήνα...</u>	Ποτέ/ Σπάνια	1-3 φ/ μήνα	1-2 φ/ εβδομ.	3-6 φ/ εβδομ	1 φ/ ημέρα	≥ 2 φ/ ημέρα
Πόσο συχνά παραγγέλλετε από έξω ή τρως εκτός σπιτιού;	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσο συχνά καταναλώνετε πρωινό;	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσο συχνά τρώτε κάποιο γεύμα ή σνακ με την οικογένεια ή άλλη παρέα;	α	β	γ	δ	ε	στ
Πόσα γεύματα κάνετε συνήθως συνολικά την ημέρα μαζί με τα σνακ;				1-3	4-5	>6
Πόσα από αυτά είναι κυρίως γεύματα (πρωινό, μεσ/νό, βρ/νό);				1	2	3
Παίρνετε συμπληρώματα διατροφής (π.χ. βιταμίνες);				1.Ναι	0.Όχι	

Ερωτηματολόγιο για Προτίμηση στη γλυκιά γεύση

1. Όταν έχω κάτι γλυκό να καταναλώσω με κάνει να αισθάνομαι λιγότερο αγγωμένος/η ή μελαγχολικός/η

	1	2	3	4	5	6	7	
Διαφωνώ απόλυτα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Συμφωνώ απόλυτα

2. Συχνά λαχταρώ να καταναλώσω κάτι γλυκό όταν είμαι αγγωμένος/η ή μελαγχολικός/η

	1	2	3	4	5	6	7	
Διαφωνώ απόλυτα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Συμφωνώ απόλυτα

3. Όταν έχω να καταναλώσω κάτι γλυκό με κάνει να αισθάνομαι πιο χαρούμενο/η

	1	2	3	4	5	6	7	
Διαφωνώ απόλυτα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Συμφωνώ απόλυτα

4. Συχνά νιώθω έντονη επιθυμία να καταναλώσω κάτι γλυκό

	1	2	3	4	5	6	7	
Διαφωνώ απόλυτα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Συμφωνώ απόλυτα

5. Νιώθω λιγότερο ευέξαπτος/η όταν έχω κάτι γλυκό να φάω

	1	2	3	4	5	6	7	
Διαφωνώ απόλυτα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Συμφωνώ απόλυτα

6. Έχω προσέξει πως η κατανάλωση γλυκών με βοηθά στο να μειώσω την επιθυμία μου να καταναλώσω αλκοόλ

1 2 3 4 5 6 7

Διαφωνώ απόλυτα ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Συμφωνώ απόλυτα

7. Έχω προσπαθήσει να ελέγξω την κατανάλωση αλκοόλ τρώγοντας γλυκά

1 2 3 4 5 6 7

Διαφωνώ απόλυτα ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Συμφωνώ απόλυτα

8. Μπορώ εύκολα να ελέγξω πόσα γλυκά τρώω

1 2 3 4 5 6 7

Διαφωνώ απόλυτα ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Συμφωνώ απόλυτα

9. Έχω πρόβλημα στο να ελέγξω πόσα γλυκά θα φάω

1 2 3 4 5 6 7

Διαφωνώ απόλυτα ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Συμφωνώ απόλυτα

10. Συχνά νιώθω τύψεις για το πόσα γλυκά έχω καταναλώσει

1 2 3 4 5 6 7

Διαφωνώ απόλυτα ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Συμφωνώ απόλυτα

11. Έχω προσπαθήσει να περιορίσω τα γλυκά που καταναλώνω

1 2 3 4 5 6 7

Διαφωνώ απόλυτα ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Συμφωνώ απόλυτα

12. Θα απολάμβανα να καταναλώσω αυτή την στιγμή κάτι γλυκό

	1	2	3	4	5	6	7	
Διαφωνώ απόλυτα	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	Συμφωνώ απόλυτα

Ερωτηματολόγιο Φαγητού 3 παραγόντων (The Three-factor Eating Questionnaire-Revised 18- Item)

1. Όταν μυρίζω μια μπριζόλα ή ένα ζουμερό κομμάτι κρέας διαπιστώνω ότι μου είναι δύσκολο να αντισταθώ και να μην φάω, ακόμα και αν έχω μόλις τελειώσει ένα άλλο γεύμα

- ☐ Συμφωνώ απολύτως
- ☐ Συμφωνώ μερικώς
- ☐ Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- ☐ Διαφωνώ μερικώς
- ☐ Διαφωνώ απολύτως

2.Καταναλώνω επίτηδες μικρά γεύματα με σκοπό τη καλύτερη διαχείριση του βάρους μου

- ☐ Συμφωνώ απολύτως
- ☐ Συμφωνώ μερικώς
- ☐ Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- ☐ Διαφωνώ μερικώς
- ☐ Διαφωνώ απολύτως

3. Όταν αισθάνομαι άγχος, στρέφομαι στο φαγητό

- ☐ Συμφωνώ απολύτως
- ☐ Συμφωνώ μερικώς
- ☐ Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- ☐ Διαφωνώ μερικώς
- ☐ Διαφωνώ απολύτως

4.Κάποιες φορές όταν τρώω νιώθω ότι δεν μπορώ να ελέγξω πότε θα σταματήσω

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

5.Το να είμαι στον ίδιο χώρο με κάποιον άλλον που τρώει μου ανοίγει την όρεξη τόσο που τελικά τρώω και εγώ

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

6.Συχνά τρώω όταν αισθάνομαι στεναχώρια

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

7.Όταν βλέπω μια λιχουδιά συχνά πεινάω τόσο πολύ που νιώθω πως πρέπει να φάω οπωσδήποτε

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

8.Πολλές φορές πεινάω τόσο που νιώθω το στομάχι μου εντελώς άδειο

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

9.Πεινάω συνέχεια με συνέπεια να μου είναι δύσκολο να σταματήσω να τρώω αν δεν έχει αδειάσει το πιάτο μου

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

10.Όταν αισθάνομαι μοναξιά, παρηγορώ τον εαυτό μου με φαγητό

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

11.Συγκρατούμαι συνειδητά σε κάποια γεύματα, προκειμένου να μην πάρω βάρος

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

12.Δεν τρώω συγκεκριμένα τρόφιμα, διότι με παχαίνουν

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

13.Είμαι οποιαδήποτε στιγμή αρκετά πεινασμένος/νη ώστε να φάω

- Συμφωνώ απολύτως
- Συμφωνώ μερικώς
- Ούτε συμφωνώ ούτε διαφωνώ
- Διαφωνώ μερικώς
- Διαφωνώ απολύτως

14. Πόσο συχνά αισθάνεστε ότι πεινάτε;

- Μόνο τις ώρες των γευμάτων
- Μερικές φορές και ενδιάμεσα στα γεύματα
- Συχνά ενδιάμεσα στα γεύματα
- Σχεδόν όλη την ώρα

15.Πόσο συχνά αντιστέκεστε στην κατανάλωση διατροφικών πειρασμών;

- ☐ Σχεδόν ποτέ
- ☐ Σπάνια
- ☐ Συχνά
- ☐ Σχεδόν πάντα

16.Πόσο πιθανό είναι να φάτε συνειδητά λιγότερο απο αυτό που θέλετε;

- ☐ Απίθανο
- ☐ Ελάχιστα πιθανό
- ☐ Σχετικά πιθανό
- ☐ Πολύ πιθανό

17.Συνεχίζετε να τσιμπολογείτε με λαιμαργία ακόμα και αφού σταματήσετε να πεινάτε;

- ☐ Ποτέ
- ☐ Σπάνια
- ☐ Κάποιες φορές
- ☐ Τουλάχιστον 1 φορά/εβδομάδα

18. Σε κλίμακα 1-8, όπου το 1 αντικατοπτρίζει την κατανάλωση φαγητού χωρίς κανέναν περιορισμό (τρώτε ό,τι και όποτε το θέλετε) και το 8 τον πλήρη έλεγχο του φαγητού (συνεχείς περιορισμοί στο φαγητό χωρίς να χάνετε ποτέ το μέτρο), τι αριθμός θεωρείτε ότι χαρακτηρίζει τη διαιτητική σας συμπεριφορά;

- ☐ 1
- ☐ 2
- ☐ 3
- ☐ 4
- ☐ 5
- ☐ 6
- ☐ 7
- ☐ 8

Βιβλιογραφικές Πηγές

- Ables, G. P. *et al.* (2012) 'Methionine-Restricted C57BL/6J Mice Are Resistant to Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance but Have Low Bone Density', *PLoS ONE*, 7(12), pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0051357.
- Adams, A. C. *et al.* (2010) 'Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPAR α -dependent manner', *Journal of Biological Chemistry*, 285(19), pp. 14078–14082. doi: 10.1074/jbc.C110.107375.
- Adams, A. C. *et al.* (2012) 'FGF21 Requires β klotho to Act In Vivo', *PLoS ONE*, 7(11). doi: 10.1371/journal.pone.0049977.
- Ahrén, B. (2015) 'Glucagon--Early breakthroughs and recent discoveries.', *Peptides*, 67, pp. 74–81. doi: 10.1016/j.peptides.2015.03.011.
- Almaida-Pagán, P. F. *et al.* (2006) 'Macronutrient selection through post-ingestive signals in sharpshooter seabream fed gelatine capsules and challenged with protein dilution.', *Physiology & behavior*, 88(4–5), pp. 550–558. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.05.027.
- Andersen, B. *et al.* (2018) 'FGF21 decreases body weight without reducing food intake or bone mineral density in high-fat fed obese rhesus macaque monkeys', *International Journal of Obesity*, 42(6), pp. 1151–1160. doi: 10.1038/s41366-018-0080-7.
- Athinarayanan, S. J. *et al.* (2019) 'Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial.', *Frontiers in endocrinology*, 10, p. 348. doi: 10.3389/fendo.2019.00348.
- Badman, Michael K *et al.* (2007) 'Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states.', *Cell metabolism*, 5(6), pp. 426–437. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.002.
- Badman, Michael K. *et al.* (2007) 'Hepatic Fibroblast Growth Factor 21 Is Regulated by PPAR α and Is a Key Mediator of Hepatic Lipid Metabolism in Ketotic States', *Cell Metabolism*, 5(6), pp. 426–437. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.002.
- Badman, M. K. *et al.* (2009) 'Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis.', *Endocrinology*, 150(11), pp. 4931–4940. doi: 10.1210/en.2009-0532.
- Bao, L. *et al.* (2018) 'A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway.', *British journal of pharmacology*, 175(16), pp. 3379–3393. doi: 10.1111/bph.14383.
- Baquero, A. F. and Gilbertson, T. A. (2011) 'Insulin activates epithelial sodium channel (ENaC) via phosphoinositide 3-kinase in mammalian taste receptor cells.', *American journal of physiology. Cell physiology*, 300(4), pp. C860–71. doi: 10.1152/ajpcell.00318.2010.
- Beenken, A. and Mohammadi, M. (2009) 'The FGF family: biology, pathophysiology and therapy', *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(3), pp. 235–253. doi: 10.1038/nrd2792.
- Berglund, E. D. *et al.* (2009) 'Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity', *Endocrinology*, 150(9), pp. 4084–4093. doi: 10.1210/en.2009-0221.
- Berglund, E. D. *et al.* (2010) 'Glucagon and lipid interactions in the regulation of hepatic AMPK signaling and expression of PPAR α and FGF21 transcripts in vivo', *American Journal of Physiology -*

Endocrinology and Metabolism, 299(4), pp. 607–614. doi: 10.1152/ajpendo.00263.2010.

Blazer-Yost, B. L., Liu, X. and Helman, S. I. (1998) 'Hormonal regulation of ENaCs: insulin and aldosterone.', *The American journal of physiology*, 274(5), pp. C1373-9. doi: 10.1152/ajpcell.1998.274.5.C1373.

Chau, M. D. L. *et al.* (2010) 'Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), pp. 12553–12558. doi: 10.1073/pnas.1006962107.

Chen, X. Y. *et al.* (2015) 'miR-577 inhibits pancreatic β -cell function and survival by targeting fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in pediatric diabetes', *Genetics and Molecular Research*, 14(4), pp. 15462–15470. doi: 10.4238/2015.November.30.24.

Cheng, X. *et al.* (2018) 'Glucagon contributes to liver zonation.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(17), pp. E4111–E4119. doi: 10.1073/pnas.1721403115.

Christodoulides, C. *et al.* (2009) 'Circulating fibroblast growth factor 21 is induced by peroxisome proliferator-activated receptor agonists but not ketosis in man.', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(9), pp. 3594–3601. doi: 10.1210/jc.2009-0111.

Claflin, K. E. *et al.* (2022) 'Pharmacological FGF21 signals to glutamatergic neurons to enhance leptin action and lower body weight during obesity', *Molecular Metabolism*, 64(August), pp. 1–14. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101564.

Coate, K. C. *et al.* (2017) 'FGF21 Is an Exocrine Pancreas Secretagogue.', *Cell metabolism*, 25(2), pp. 472–480. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.004.

Cummings, D. E. *et al.* (2001) 'A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans.', *Diabetes*, 50(8), pp. 1714–1719. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714.

Date, Y. *et al.* (2000) 'Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans.', *Endocrinology*, 141(11), pp. 4255–4261. doi: 10.1210/endo.141.11.7757.

Díaz-Delfín, J. *et al.* (2012) 'TNF- α represses β -klotho expression and impairs FGF21 action in adipose cells: Involvement of JNK1 in the FGF21 pathway', *Endocrinology*, 153(9), pp. 4238–4245. doi: 10.1210/en.2012-1193.

Ding, X. *et al.* (2012) ' β Kslotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism', *Cell Metabolism*, 16(3), pp. 387–393. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.002.

Do, H. T. *et al.* (2012) 'Fibroblast growth factor-21 (FGF21) regulates low-density lipoprotein receptor (LDLR) levels in cells via the E3-ubiquitin ligase Mylip/Idol and the Canopy2 (Cnpy2)/Mylip-interacting saposin-like protein (Msap).', *The Journal of biological chemistry*, 287(16), pp. 12602–12611. doi: 10.1074/jbc.M112.341248.

Dushay, J. *et al.* (2010) 'Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease.', *Gastroenterology*, 139(2), pp. 456–463. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.054.

Dushay, J. R. *et al.* (2015) 'Fructose ingestion acutely stimulates circulating FGF21 levels in humans.', *Molecular metabolism*, 4(1), pp. 51–57. doi: 10.1016/j.molmet.2014.09.008.

Dutchak, P. A. *et al.* (2012) 'Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones', *Cell*, 148(3), pp. 556–567. doi: 10.1016/j.cell.2011.11.062.

Eisen, A. *et al.* (2016) 'Angina and Future Cardiovascular Events in Stable Patients With Coronary

- Artery Disease: Insights From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry.’, *Journal of the American Heart Association*, 5(10). doi: 10.1161/JAHA.116.004080.
- Fisher, F. M. *et al.* (2010) ‘Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state’, *Diabetes*, 59(11), pp. 2781–2789. doi: 10.2337/db10-0193.
- Fisher, F. M. *et al.* (2011) ‘Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) in vivo.’, *Endocrinology*, 152(8), pp. 2996–3004. doi: 10.1210/en.2011-0281.
- Fisher, F. M. and Maratos-flier, E. (2016) ‘Understanding the Physiology of FGF21’, *Ann. Rev. Physiol.* doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105339.
- Fisher, M. *et al.* (2012) ‘FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis’, pp. 271–281. doi: 10.1101/gad.177857.111.6.
- Fletcher, J. A. *et al.* (2016) ‘Fibroblast growth factor 21 and exercise-induced hepatic mitochondrial adaptations.’, *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 310(10), pp. G832-43. doi: 10.1152/ajpgi.00355.2015.
- Fu, T. and Kemper, J. K. (2016) ‘MicroRNA-34a and Impaired FGF19/21 Signaling in Obesity’, *Vitamins and Hormones*, 101, pp. 175–196. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.002.
- Griffioen-Roose, S. *et al.* (2012) ‘Protein status elicits compensatory changes in food intake and food preferences’, *The American journal of clinical nutrition*. 2011/12/07, 95(1), pp. 32–38. doi: 10.3945/ajcn.111.020503.
- Grundy, S. M. (2008) ‘Metabolic syndrome pandemic’, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(4), pp. 629–636. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.
- Gupte, J. *et al.* (2011) ‘The FGFR D3 domain determines receptor selectivity for fibroblast growth factor 21’, *Journal of Molecular Biology*, 408(3), pp. 491–502. doi: 10.1016/j.jmb.2011.03.003.
- Habegger, K. M. *et al.* (2013) ‘Fibroblast growth factor 21 mediates specific glucagon actions’, *Diabetes*, 62(5), pp. 1453–1463. doi: 10.2337/db12-1116.
- Hao, L. *et al.* (2016) ‘Fibroblast growth factor 21 (FGF21) gene expression is elevated in the liver of mice fed a high-carbohydrate liquid diet and attenuated by a lipid emulsion but is not upregulated in the liver of mice fed a high-fat obesogenic diet’, *Journal of Nutrition*, 146(2), pp. 184–190. doi: 10.3945/jn.115.216572.
- Helge, J. W. (2017) ‘A high carbohydrate diet remains the evidence based choice for elite athletes to optimise performance.’, *The Journal of physiology*, 595(9), p. 2775. doi: 10.1113/JP273830.
- Herness, S. *et al.* (2002) ‘Expression and physiological actions of cholecystokinin in rat taste receptor cells.’, *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(22), pp. 10018–10029. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-22-10018.2002.
- Hindricks, J. *et al.* (2014) ‘Serum levels of fibroblast growth factor-21 are increased in chronic and acute renal dysfunction.’, *Clinical endocrinology*, 80(6), pp. 918–924. doi: 10.1111/cen.12380.
- Holland, W. L. *et al.* (2013) ‘An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice.’, *Cell metabolism*, 17(5), pp. 790–797. doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.019.
- Holst, J. J. (2007) ‘The physiology of glucagon-like peptide 1.’, *Physiological reviews*, 87(4), pp. 1409–1439. doi: 10.1152/physrev.00034.2006.
- Von Holstein-Rathlou, S. *et al.* (2016) ‘FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver’, *Cell Metabolism*, 23(2), pp. 335–343. doi:

10.1016/j.cmet.2015.12.003.

Inagaki, T. *et al.* (2007) 'Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21.', *Cell metabolism*, 5(6), pp. 415–425. doi: 10.1016/j.cmet.2007.05.003.

Inagaki, T. *et al.* (2008) 'Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21.', *Cell metabolism*, 8(1), pp. 77–83. doi: 10.1016/j.cmet.2008.05.006.

Infirmity, R. (1969) 'x 200.', 6, pp. 24–27.

Ishida, N. (2009) 'Role of PPAR in the control of torpor through FGF21-NPY pathway: From circadian clock to seasonal change in mammals', *PPAR Research*, 2009(Figure 1). doi: 10.1155/2009/412949.

Ito, S. *et al.* (2005) 'Impaired negative feedback suppression of bile acid synthesis in mice lacking β Klotho', *Journal of Clinical Investigation*, 115(8), pp. 2202–2208. doi: 10.1172/JCI23076.

Jacobson, J. A., Jamadar, D. A. and Hayes, C. W. (2000) 'Dual X-Ray Absorptiometry', *American Journal of Roentgenology*, 174(6), pp. 1699–1705. doi: 10.2214/ajr.174.6.1741699.

Jian, W.-X. *et al.* (2012) 'Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy.', *Metabolism: clinical and experimental*, 61(6), pp. 853–859. doi: 10.1016/j.metabol.2011.10.012.

Jin, L., Lin, Z. and Xu, A. (2016) 'Fibroblast Growth Factor 21 Protects against Atherosclerosis via Fine-Tuning the Multiorgan Crosstalk.', *Diabetes & metabolism journal*, 40(1), pp. 22–31. doi: 10.4093/dmj.2016.40.1.22.

Johnson, C. L. *et al.* (2009) 'Fibroblast growth factor 21 reduces the severity of cerulein-induced pancreatitis in mice.', *Gastroenterology*, 137(5), pp. 1795–1804. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.064.

Kawai, K. *et al.* (2000) 'Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), pp. 11044–11049. doi: 10.1073/pnas.190066697.

Keinicke, H. *et al.* (2020) 'FGF21 regulates hepatic metabolic pathways to improve steatosis and inflammation.', *Endocrine connections*, 9(8), pp. 755–768. doi: 10.1530/EC-20-0152.

Kharitonov, A. *et al.* (2005) 'FGF-21 as a novel metabolic regulator', *Journal of Clinical Investigation*, 115(6), pp. 1627–1635. doi: 10.1172/JCI23606.

Kharitonov, A. and DiMarchi, R. (2017) 'Fibroblast growth factor 21 night watch: advances and uncertainties in the field', *Journal of Internal Medicine*, 281(3), pp. 233–246. doi: 10.1111/joim.12580.

Kilkenny, D. M. and Rocheleau, J. V. (2016) *The FGF21 Receptor Signaling Complex: Klotho β , FGFR1c, and Other Regulatory Interactions*. 1st edn, *Vitamins and Hormones*. 1st edn. Elsevier Inc. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.008.

Kim, H. W. *et al.* (2013) 'Fibroblast growth factor 21 improves insulin resistance and ameliorates renal injury in db/db mice.', *Endocrinology*, 154(9), pp. 3366–3376. doi: 10.1210/en.2012-2276.

Laeger, T. *et al.* (2014) 'FGF21 is an endocrine signal of protein restriction', *Journal of Clinical Investigation*, 124(9), pp. 3913–3922. doi: 10.1172/JCI74915.

Larson, K. R. *et al.* (2019) 'Fibroblast Growth Factor-21 Controls Dietary Protein Intake in Male Mice', *Endocrinology*, 160(5), pp. 1069–1080. doi: 10.1210/en.2018-01056.

- Lee, J. *et al.* (2017) 'Loss of Hepatic Mitochondrial Long-Chain Fatty Acid Oxidation Confers Resistance to Diet-Induced Obesity and Glucose Intolerance.', *Cell reports*, 20(3), pp. 655–667. doi: 10.1016/j.celrep.2017.06.080.
- Lee, S. *et al.* (2018) 'Structures of β -klotho reveal a ϵ zip code'-like mechanism for endocrine FGF signalling', *Nature*, 553(7689), pp. 501–505. doi: 10.1038/nature25010.
- Li, H. *et al.* (2010) 'Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride', *Journal of Hepatology*, 53(5), pp. 934–940. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.018.
- Li, H. *et al.* (2012) 'Sodium butyrate stimulates expression of fibroblast growth factor 21 in liver by inhibition of histone deacetylase 3.', *Diabetes*, 61(4), pp. 797–806. doi: 10.2337/db11-0846.
- Li, H. *et al.* (2018) 'Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat', *Nature Communications*, 9(1). doi: 10.1038/s41467-017-02677-9.
- Lin, W. *et al.* (2021a) 'Advances in Biological Functions and Clinical Studies of FGF21.', *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 14, pp. 3281–3290. doi: 10.2147/DMSO.S317096.
- Lin, W. *et al.* (2021b) 'Advances in biological functions and clinical studies of fgf21', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 14(June), pp. 3281–3290. doi: 10.2147/DMSO.S317096.
- Lin, X., Liu, Y. B. and Hu, H. (2017) 'Metabolic role of fibroblast growth factor 21 in liver, adipose and nervous system tissues', *Biomedical Reports*, 6(5), pp. 495–502. doi: 10.3892/br.2017.890.
- Lin, Z. *et al.* (2013) 'Article Adiponectin Mediates the Metabolic Effects of FGF21 on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Mice', *Cell Metabolism*, 17(5), pp. 779–789. doi: 10.1016/j.cmet.2013.04.005.
- Liu, C. *et al.* (2022) 'Pharmacological treatment with FGF21 strongly improves plasma cholesterol metabolism to reduce atherosclerosis', *Cardiovascular Research*, 118(2), pp. 489–502. doi: 10.1093/cvr/cvab076.
- López, M. *et al.* (2007) 'Peripheral tissue-brain interactions in the regulation of food intake', *Proceedings of the Nutrition Society*, 66(1), pp. 131–155. doi: 10.1017/S0029665107005368.
- Lorente-Ramos, R. *et al.* (2011) 'Dual-energy x-ray absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide.', *AJR. American journal of roentgenology*, 196(4), pp. 897–904. doi: 10.2214/AJR.10.5416.
- Lu, S., Zhao, F. and Herness, S. (2003) 'Physiological phenotyping of cholecystokinin-responsive rat taste receptor cells.', *Neuroscience letters*, 351(3), pp. 157–160. doi: 10.1016/j.neulet.2003.07.016.
- Lundsgaard, A.-M. *et al.* (2017) 'Circulating FGF21 in humans is potently induced by short term overfeeding of carbohydrates.', *Molecular metabolism*, 6(1), pp. 22–29. doi: 10.1016/j.molmet.2016.11.001.
- Ma, L., Robinson, L. N. and Towle, H. C. (2006) 'ChREBP·Mlx is the principal mediator of glucose-induced gene expression in the liver', *Journal of Biological Chemistry*, 281(39), pp. 28721–28730. doi: 10.1074/jbc.M601576200.
- Markison, S., Gietzen, D. W. and Spector, A. C. (1999) 'Essential amino acid deficiency enhances long-term intake but not short-term licking of the required nutrient.', *The Journal of nutrition*, 129(8), pp. 1604–1612. doi: 10.1093/jn/129.8.1604.

- Martens, E. A. P. and Westerterp-Plantenga, M. S. (2014) 'Protein diets, body weight loss and weight maintenance.', *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 17(1), pp. 75–79. doi: 10.1097/MCO.0000000000000006.
- Matuszek, B. *et al.* (2010) 'Evaluation of concentrations of FGF-21 - A new adipocytokine in type 2 diabetes', *Endokrynologia Polska*, 61(1), pp. 50–54.
- Muise, E. S. *et al.* (2008) 'Adipose fibroblast growth factor 21 is up-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor γ and altered metabolic states', *Molecular Pharmacology*, 74(2), pp. 403–412. doi: 10.1124/mol.108.044826.
- Nakamura, Y. *et al.* (2008) 'Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels.', *Diabetes*, 57(10), pp. 2661–2665. doi: 10.2337/db07-1103.
- Nielsen, M. S. *et al.* (2021) 'Does fgf21 mediate the potential decrease in sweet food intake and preference following bariatric surgery?', *Nutrients*, 13(11), pp. 1–10. doi: 10.3390/nu13113840.
- Nishimura, T. *et al.* (2000) 'Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver', *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*, 1492(1), pp. 203–206. doi: 10.1016/S0167-4781(00)00067-1.
- Nygaard, E. B. *et al.* (2014) 'Increased fibroblast growth factor 21 expression in high-fat diet-sensitive non-human primates (*Macaca mulatta*)', *International Journal of Obesity*, 38(2), pp. 183–191. doi: 10.1038/ijo.2013.79.
- Obici, S. *et al.* (2002) 'Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats.', *Nature neuroscience*, 5(6), pp. 566–572. doi: 10.1038/nm0602-861.
- Observatory, G. O. (2019) 'World Obesity Greece', *World Obesity.org*. Available at: <https://data.worldobesity.org/country/greece-80/>.
- Ogawa, Y. *et al.* (2007) ' β Klotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(18), pp. 7432–7437. doi: 10.1073/pnas.0701600104.
- Oulion, S., Bertrand, S. and Escriva, H. (2012) 'Evolution of the FGF Gene Family.', *International journal of evolutionary biology*, 2012, p. 298147. doi: 10.1155/2012/298147.
- Owen, B. M. *et al.* (2013) 'FGF21 contributes to neuroendocrine control of female reproduction', *Nature Medicine*, 19(9), pp. 1153–1156. doi: 10.1038/nm.3250.
- Ozaki, Y. *et al.* (2015) 'Rapid increase in fibroblast growth factor 21 in protein malnutrition and its impact on growth and lipid metabolism', *British Journal of Nutrition*, 114(9), pp. 1410–1418. doi: 10.1017/S0007114515002846.
- Planavila, A. *et al.* (2013) 'Fibroblast growth factor 21 protects against cardiac hypertrophy in mice.', *Nature communications*, 4, p. 2019. doi: 10.1038/ncomms3019.
- Poher, A.-L., Tschöp, M. H. and Müller, T. D. (2018) 'Ghrelin regulation of glucose metabolism.', *Peptides*, 100, pp. 236–242. doi: 10.1016/j.peptides.2017.12.015.
- Potthoff, M. J. *et al.* (2009) 'FGF21 induces PGC-1 α and regulates carbohydrate and fatty acid metabolism during the adaptive starvation response.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(26), pp. 10853–10858. doi: 10.1073/pnas.0904187106.
- Ratini, M. (2021) 'What is body composition?', *WebMD*. Available at: <https://www.webmd.com/fitness-exercise/what-is-body-composition>.

- Rhee, J. *et al.* (2003) 'Regulation of hepatic fasting response by PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1): Requirement for hepatocyte nuclear factor 4 α in gluconeogenesis', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7), pp. 4012–4017. doi: 10.1073/pnas.0730870100.
- Roghani, M. and Moscatelli, D. (1992) 'Basic fibroblast growth factor is internalized through both receptor- mediated and heparan sulfate-mediated mechanisms', *Journal of Biological Chemistry*, 267(31), pp. 22156–22162. doi: 10.1016/s0021-9258(18)41648-1.
- Rose, A. J. (2019) 'Role of Peptide Hormones in the Adaptation to Altered Dietary Protein Intake.', *Nutrients*, 11(9). doi: 10.3390/nu11091990.
- Sarruf, D. A. *et al.* (2010) 'Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats', *Diabetes*, 59(7), pp. 1817–1824. doi: 10.2337/db09-1878.
- Schwartz, M. W. *et al.* (1992) 'Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance.', *Endocrine reviews*, 13(3), pp. 387–414. doi: 10.1210/edrv-13-3-387.
- Shin, Y.-K. *et al.* (2008) 'Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling.', *Journal of neurochemistry*, 106(1), pp. 455–463. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05397.x.
- Shin, Y.-K. *et al.* (2010) 'Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsivity to salty (NaCl) and sour (citric acid) tastants.', *PloS one*, 5(9), p. e12729. doi: 10.1371/journal.pone.0012729.
- Sidossis, L. and Kajimura, S. (2015) 'Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis.', *The Journal of clinical investigation*, 125(2), pp. 478–486. doi: 10.1172/JCI78362.
- So, W. Y. and Leung, P. S. (2016) 'Fibroblast Growth Factor 21 As an Emerging Therapeutic Target for Type 2 Diabetes Mellitus.', *Medicinal research reviews*, 36(4), pp. 672–704. doi: 10.1002/med.21390.
- Søberg, S. *et al.* (2017) 'FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans', *Cell Metabolism*, 25(5), pp. 1045-1053.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2017.04.009.
- Søberg, S. *et al.* (2018) 'FGF21, a liver hormone that inhibits alcohol intake in mice, increases in human circulation after acute alcohol ingestion and sustained binge drinking at Oktoberfest.', *Molecular metabolism*, 11, pp. 96–103. doi: 10.1016/j.molmet.2018.03.010.
- De Sousa-Coelho, A. L., Marrero, P. F. and Haro, D. (2012) 'Activating transcription factor 4-dependent induction of FGF21 during amino acid deprivation', *Biochemical Journal*, 443(1), pp. 165–171. doi: 10.1042/BJ20111748.
- Stanislaus, S. *et al.* (2017) 'A Novel Fc-FGF21 With Improved Resistance to Proteolysis, Increased Affinity Toward β -Klotho, and Enhanced Efficacy in Mice and Cynomolgus Monkeys.', *Endocrinology*, 158(5), pp. 1314–1327. doi: 10.1210/en.2016-1917.
- Steinhauser, M. L. *et al.* (2018) 'The circulating metabolome of human starvation.', *JCI insight*, 3(16). doi: 10.1172/jci.insight.121434.
- Stevanovic, D. M. *et al.* (2020) 'Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) creates sugar-specific taste aversion to fructose through action in the brain in mice', *bioRxiv*, p. 2020.01.27.921361. doi: 10.1101/2020.01.27.921361.
- Talukdar, S., Zhou, Y., *et al.* (2016) 'A Long-Acting FGF21 Molecule, PF-05231023, Decreases Body Weight and Improves Lipid Profile in Non-human Primates and Type 2 Diabetic Subjects.',

Cell metabolism, 23(3), pp. 427–440. doi: 10.1016/j.cmet.2016.02.001.

Talukdar, S., Owen, B. M., *et al.* (2016) 'FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference.', *Cell metabolism*, 23(2), pp. 344–349. doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.008.

Tanaka, N. *et al.* (2015) 'Role of fibroblast growth factor 21 in the early stage of NASH induced by methionine- and choline-deficient diet.', *Biochimica et biophysica acta*, 1852(7), pp. 1242–1252. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.02.012.

Tezze, C., Romanello, V. and Sandri, M. (2019) 'FGF21 as modulator of metabolism in health and disease', *Frontiers in Physiology*, 10(MAR), pp. 1–9. doi: 10.3389/fphys.2019.00419.

Uebanso, T. *et al.* (2009) 'Hypocaloric high-protein diet improves fatty liver and hypertriglyceridemia in sucrose-fed obese rats via two pathways', *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 297(1), pp. 76–84. doi: 10.1152/ajpendo.00014.2009.

Uitte de Willige, S. *et al.* (2017) 'Circulating fibroblast activation protein activity and antigen levels correlate strongly when measured in liver disease and coronary heart disease.', *PloS one*, 12(6), p. e0178987. doi: 10.1371/journal.pone.0178987.

VIDELA, L. A. *et al.* (2004) 'Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients', *Clinical Science*, 106(3), pp. 261–268. doi: 10.1042/CS20030285.

Villarroya, F. *et al.* (2017) 'Brown adipose tissue as a secretory organ.', *Nature reviews. Endocrinology*, 13(1), pp. 26–35. doi: 10.1038/nrendo.2016.136.

Villarroya, J. *et al.* (2014) 'Fibroblast growth factor-21 and the beneficial effects of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids', *Lipids*, 49(11), pp. 1081–1089. doi: 10.1007/s11745-014-3948-x.

Wabitsch, M. *et al.* (2015) 'Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity.', *The New England journal of medicine*, 372(1), pp. 48–54. doi: 10.1056/NEJMoa1406653.

Wang, S. *et al.* (2017) 'Cardioprotective effects of fibroblast growth factor 21 against doxorubicin-induced toxicity via the sirt1/lkb1/ampk pathway', *Cell Death and Disease*, 8(8), pp. 1–14. doi: 10.1038/cddis.2017.410.

Wente, W. *et al.* (2006) 'Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic β -cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways', *Diabetes*, 55(9), pp. 2470–2478. doi: 10.2337/db05-1435.

Xu, J. *et al.* (2009) 'Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice', *Diabetes*, 58(1), pp. 250–259. doi: 10.2337/db08-0392.

Yang, M. *et al.* (2012) 'Liraglutide Increases FGF-21 Activity and Insulin Sensitivity in High Fat Diet and Adiponectin Knockdown Induced Insulin Resistance', *PLoS ONE*, 7(11), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0048392.

Zarei, M. *et al.* (2018) 'Hepatic regulation of VLDL receptor by PPAR β/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease.', *Molecular metabolism*, 8, pp. 117–131. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.008.

Zhang, F. *et al.* (2005) 'Leptin: structure, function and biology.', *Vitamins and hormones*, 71, pp. 345–372. doi: 10.1016/S0083-6729(05)71012-8.

Zhang, J. *et al.* (2018) 'The role of FGF21 in type 1 diabetes and its complications', *International Journal of Biological Sciences*, 14(9), pp. 1000–1011. doi: 10.7150/ijbs.25026.

Zhang, X. *et al.* (2008) 'Serum FGF21 Levels Are Increased in Obesity and Are Independently Associated With the Metabolic Syndrome in Humans', *Diabetes*, 57(5), pp. 1246–1253. doi: 10.2337/db07-1476.