

Ανασκοπήσεις

Ενεργειακή ομοιοστασία

Δ. Φλωράκης
 Η. Κατσίκης
 Ε. Τιμαμπούλου
 Β. Ζουρνατζή
 Α. Καρκανάκη
 Δ. Πανίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αντικείμενο της ανασκόπησης αυτής είναι η κατανόηση της ενεργειακής ομοιοστασίας του ανθρώπινου οργανισμού, σε σχέση με την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Τα τελευταία χρόνια, έγινε σημαντική πρόοδος στο πεδίο της νευροενδοκρινολογίας και στην κατανόηση των μηχανισμών της ρύθμισης της όρεξης. Έχουν βρεθεί νευροπεπτιδικές ορμόνες, οι οποίες παράγονται στους πυρήνες του υποθαλάμου, που συμμετέχουν στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και στην κατανάλωση ενέργειας, μέσω της ορεξιογόνου ή της ανορεξιογόνου δράσης τους. Ο υποθάλαμος αποτελεί το «βιολογικό ρολόι» του ανθρώπινου οργανισμού και κατέχει κεντρικό ρόλο στην ενεργειακή ομοιοστασία του ανθρώπου, μαζί με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Ο λιπώδης ιστός, ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας ύστερα από το ενδοθήλιο, επικοινωνεί με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, επηρεάζοντας από την περιφέρεια την ενεργειακή ομοιοστασία. Επίσης, ορμόνες που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης και επηρεάζουν κεντρικά και περιφερικά την ενεργειακή ομοιοστασία. Στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών έχουν βρεθεί μεταβολές των ορμονών αυτών, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας στις γυναίκες με το σύνδρομο.

Όροι ευρετηρίου: ενεργειακή ομοιοστασία, υποθάλαμος, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, λιπώδης ιστός, γαστρεντερικές ορμόνες.

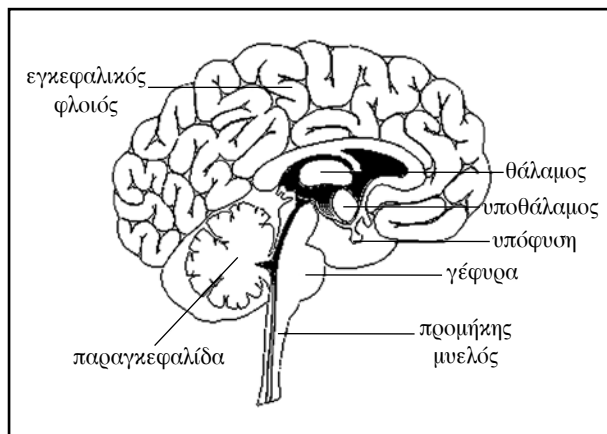
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα θηλαστικά, ο μηχανισμός της όρεξης αποτελεί αυστηρά ρυθμιζόμενη λειτουργία, που αποσκοπεί στη διατήρηση της ενεργειακής ομοιοστασίας και του σωματικού βάρους. Η ποσότητα της ημερήσιας προσλαμβανόμενης ενέργειας εξαρτάται από δύο, κυρίως, παράγοντες, το μέγεθος του γεύματος και τον ημερήσιο αριθμό των γευμάτων. Η ρύθμιση της όρεξης γίνεται σε κεντρικό επίπεδο, στον υποθάλαμο, μέσω πολύπλοκων νευροχημικών διεργασιών.

Το αποτέλεσμα των διεργασιών αυτών είναι η εμφάνιση του βιολογικού αισθήματος της πείνας (hunger -η αναζήτηση και η κατανάλωση τροφής), του κορεσμού (satiation -η καταστολή της πείνας και η διακοπή της λήψης τροφής) και, τέλος, του διαστήματος μεταξύ κορεσμού και επανεμφάνισης της πείνας (satiety). Το αίσθημα του κορεσμού στον άνθρωπο είναι ένα βιολογικό φαινόμενο, ενώ η έναρ-

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Αλληλογραφία:
 Δ. Πανίδης
 Ενδοκρινολόγος
 Μητροπόλεως 119
 54622, Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 992915
 E-mail: panidisd@med.auth.gr
 Κατατέθηκε: 12/06/09
 Εγκρίθηκε: 17/06/09



Εικόνα 1. Ανατομία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ.).

ξη του γεύματος και η πείνα δεν ρυθμίζονται από ορμονικά ή νευρικά μηνύματα. Η έναρξη του γεύματος επηρεάζεται από διάφορους εξωγενείς παράγοντες, όπως η γεύση, η όψη, η οσμή της τροφής και η θερμοκρασία του περιβάλλοντος.

ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ: ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ

Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στο πεδίο της νευροενδοκρινολογίας και στην κατανόηση της ρύθμισης της όρεξης, ενώ έχουν βρεθεί νευροπεπτιδικές ορμόνες, οι οποίες παράγονται στους πυρήνες του υποθαλάμου και συμμετέχουν στη ρύθμιση της διαδικασίας της πρόσληψης τροφής, μέσω της ορεξιόγону ή της ανορεξιόγону δράσης τους¹⁻⁴. Ο υποθάλαμος βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου, στο διάμεσο εγκέφαλο, και συνδέεται με πολλές περιοχές του, στέλνοντας νευροενδοκρινικά μηνύματα. Αποτελείται από πολλούς πυρήνες και κάθε πυρήνας έχει διαφορετική λειτουργία. Ο υποθάλαμος, εκτός από τη ρύθμιση της όρεξης, μέσω αυτών των πυρήνων, συμμετέχει και στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, ελέγχει τις αυτόνομες λειτουργίες, μέσω του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος, ρυθμίζει τη λειτουργία της καρδιάς και της αναπνοής και, μέσω της αντιδιουρητικής ορμόνης, ρυθμίζει την ισορροπία του ύδατος του οργανισμού. Επίσης, στον υποθάλαμο βρίσκονται τα κέντρα ρύθμισης του συναισθήματος, της οργής και του φόβου, της σεξουαλικής συμπεριφοράς, της μνήμης, της μάθησης, της προσοχής και του ύπνου. Τέλος, ο υποθάλαμος αποτελεί το «βιολογικό ρολόι» του οργανισμού, διότι ρυθμίζει τους εικοσιτετράωρους ρυθμούς έκκρισης των ορμονών (Εικόνα 1).

Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι η διέγερση του μεσοκοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου αναστέλλει τη πρόσληψη τροφής, ενώ η καταστροφή του προκαλεί υπερφαγία και αύξηση του σωματικού βάρους. Αντίθετα, η διέγερση της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής αυξάνει την πρόσληψη τροφής, ενώ η καταστροφή της την αναστέλλει. Έτσι, λοιπόν, ο μεσοκοιλιακός πυρήνας θεωρείται το «κέντρο του κορεσμού», ενώ η πλάγια υποθαλαμική περιοχή το «κέντρο της πείνας». Υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί πυρήνες του υποθαλάμου, που συμμετέχουν στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, μέσω της σύνθεσης ορεξιόγόνων και ανορεξιόγόνων πεπτιδίων, όπως ο τοξοειδής, ο μεσοραχιαίος και ο παρακοιλιακός πυρήνας.

Ο τοξοειδής πυρήνας, που βρίσκεται στη βάση του υποθαλάμου, περιέχει πλούσιο δίκτυο νευρώνων, που συνθέτουν ορεξιόγωνα πεπτιδικά, όπως το νευροπεπτιδίο Y (NPY), τα οπιοειδή, η β-ενδορφίνη, οι εγκεφαλίνες και η γαλανίνη. Επίσης, περιέχει δίκτυο νευρώνων, που συνθέτουν ανορεξιόγωνα πεπτιδικά, όπως η υποομάδα α της μελανοκορτίνης (α-MSH), το πεπτιδίο «agouti related protein (AgRP)» και το νευροπεπτιδίο cocaine and amphetamine related transcript (CART). Ο τοξοειδής πυρήνας κατέχει σημαντικό ρόλο, γιατί λόγω της απουσίας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, βρίσκεται σε άμεση επικοινωνία με τη συστηματική κυκλοφορία και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Ε.Ν.Υ.). Επίσης, στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή, η οποία θεωρείται το κέντρο της πείνας, παράγονται ορεξιόγωνα πεπτιδικά, όπως το πεπτιδίο Melanin Concentrating Hormone (MCH) και οι ορεξίνες. Ο μεσοραχιαίος πυρήνας αποτελεί το κύριο σημείο αλληλοεπίδρασης μεταξύ του νευροπεπτιδίου Y και της λεπτίνης. Ο παρακοιλιακός πυρήνας αποτελείται από σύμπλεγμα ετερογενών νευρώνων και συνιστά το κεντρικό σημείο της αλληλεπίδρασης των ορεξιόγόνων και των ανορεξιόγόνων μηνυμάτων. Η αύξηση του ισχυρού ορεξιόγόνου νευροπεπτιδίου Y, κατά τη διάρκεια της νηστείας και πριν από την έναρξη της λήψης τροφής, προκαλεί αύξηση της πρόσληψης τροφής, ενώ η παραγωγή του ισχυρού ανορεξιόγόνου πεπτιδίου της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH), προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής. Επομένως, ο χαρακτηρισμός του υποθαλάμου ως «λιποστάτη» αποδίδει, πράγματι, τον κεντρικό ρόλο που κατέχει στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής.

Εκτός από τους πυρήνες του υποθαλάμου, υπάρχει και ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας (nucleus tractus solitarius). Ο πυρήνας αυτός δέχεται κεντρομόλες, προσαγωγές νευρικές οδούς από το αυχενικό συμπαθητικό σύστημα και το πνευμονογαστρικό

(παρασυμπαθητικό σύστημα), ενώ συνδέεται, μέσω φυγόκεντρων, απαγωγών νευρικών οδών, με τον παρακοιλιακό πυρήνα και την πλάγια υποθαλαμική περιοχή του υποθαλάμου. Ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας συμμετέχει στη ρύθμιση του κορεσμού, προκαλώντας, μέσω της σεροτονίνης, τον τερματισμό του γεύματος.

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ

Ο λιπώδης ιστός κατέχει κεντρικό ρόλο στο ενεργειακό ισοζύγιο του ανθρώπου και αποτελεί, εκτός από χώρο αποθήκευσης των λιπιδίων, τόπο παραγωγής πλήθους πεπτιδικών και μη πεπτιδικών βιοδραστικών μορίων, με ενδοκρινική, παρακρινική και αυτοκρινική δράση^{5,6}. Τα λιποκύτταρα του λιπώδη ιστού αποτελούν χώρο αποθήκευσης των τριγλυκεριδίων και παρέχουν ενέργεια, μέσω της λιπόλυσης. Εκτός από πηγή ενέργειας, ο λιπώδης ιστός παρέχει μηχανική προστασία στα εσωτερικά όργανα από κακώσεις και συμβάλει στη θερμοκή απομόνωση των εσωτερικών οργάνων του οργανισμού από το περιβάλλον. Η αυξημένη στιβάδα λιπώδη ιστού, που παρατηρείται στα παχύσαρκα άτομα, είναι και η αιτία για την οποία τα παχύσαρκα άτομα ιδρώνουν ευκολότερα. Ο λιπώδης ιστός είναι ένας χαλαρός ιστός, ο οποίος αποτελείται από λιποκύτταρα, που περιβάλλονται από δίκτυο ινών κολλαγόνου, αιμοφόρα αγγεία, ινοβλάστες και ανοσοκύτταρα. Υπάρχουν δύο είδη λιπώδη ιστού, ο φαιός, που βρίσκεται σε μεγάλη αναλογία στα ζώα, και ο λευκός, που παρατηρείται, κυρίως, στους ανθρώπους, ο οποίος αποτελείται από λιποκύτταρα με έκκεντρο πυρήνα και λίγα μιτοχόνδρια.

Ο φαιός λιπώδης ιστός υπάρχει, σε μικρές ποσότητες, και στον άνθρωπο. Εντοπίζεται, κυρίως, γύρω από τα σπλάγχνα, τα μεγάλα αγγεία, τη θωρακική και την κοιλιακή κοιλότητα, τη σπονδυλική στήλη και τα παρασυμπαθητικά γάγγλια. Είναι ένας πλούσιος σε ενέργεια ιστός, λόγω των πολλών μιτοχονδρίων που περιέχει, με πλούσια αιμάτωση και νεύρωση, από ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η κύρια λειτουργία του είναι η θερμογένεση, κατά την έκθεση στο ψύχος. Ο ρόλος του φαιού λιπώδη ιστού στον άνθρωπο παραμένει αδιευκρίνιστος, μολονότι οι διαζευκτικές πρωτεΐνες 1, 2, 3 και 4 (Uncouplers Proteins: UCP 1, UCP 2, UCP 3 και UCP 4), που έχουν βρεθεί στο φαιό λιπώδη ιστό, εμφανίζουν, ενδεχομένως, θερμορυθμιστικό ρόλο και συμβάλουν, πιθανόν, στην εμφάνιση παχυσαρκίας^{7,8}.

Ο μεταβολισμός του λίπους εξαρτάται από τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού και ρυθμίζεται από τροφικούς, νευρικούς και ενδοκρινικούς παρά-

γοντες. Κλασικό παράδειγμα των τροφικών επιδράσεων στο λιπώδη ιστό είναι οι μεταβολικές αλλαγές, που γίνονται κατά τη διάρκεια της νηστείας και μεταγευματικά. Στη νηστεία, η μείωση της γλυκόζης και η επακόλουθη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης διεγείρουν τη λιπόλυση, η οποία οδηγεί σε έξοδο ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) από τα λιποκύτταρα. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας από πολλούς ιστούς, όπως οι μύες, το ήπαρ και οι νεφροί, υπό την επίδραση διαφόρων ορμονών, της αυξητικής ορμόνης, των κατεχολαμινών και των γλυκοκορτικοειδών. Μεταγευματικά, αντίθετα, η αύξηση της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί, μέσω της αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης, σε αυξημένη λιπογένεση⁹. Ο λιπώδης ιστός, μέσω πολλαπλών ενδοκρινικών, αυτοκρινικών και παρακρινικών σημάτων, αποτελεί το ρυθμιστή και το συντονιστή του περιφερικού ενεργειακού μεταβολισμού, ανάλογα με τις μεταβολικές συνθήκες (νηστεία ή μεταγευματικά), που επικρατούν σε ένα άτομο. Πλήθος ορμονών παράγεται από το λιπώδη ιστό, ο οποίος θεωρείται σήμερα ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας μετά το ενδοθήλιο των αγγείων.

Λεπτίνη – Ινσουλίνη

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ανακαλύφθηκε το γονίδιο της λεπτίνης, που ονομαζόταν, μέχρι τότε, γονίδιο ob/ob, στα διαγονιδιακά ποντίκια μελέτης της παχυσαρκίας. Είχε παρατηρηθεί ότι τα ποντίκια ob/ob, με συγγενή έλλειψη της λεπτίνης, εμφάνιζαν μεγάλο βαθμό παχυσαρκία, αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, υπερινσοουλιναιμία και υπεργλυκαιμία¹⁰. Η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης, η ονομασία της οποίας προέρχεται από την ελληνική λέξη «λεπτός», μειώνει τα επίπεδα ινσουλίνης και ελαττώνει το σωματικό βάρος των ob/ob ποντικών, με αποτέλεσμα να εκδηλωθεί μεγάλος ενθουσιασμός από την ανακάλυψη της στην επιστημονική κοινότητα¹¹. Εντούτοις, η χορήγηση λεπτίνης στους παχύσαρκους ανθρώπους δεν είχε αποτέλεσμα, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ανέπτυσαν αντισώματα έναντι της εξωγενούς χορήγησης λεπτίνης και, ακόμη, παρατηρήθηκε το φαινόμενο της ανοχής στη λεπτίνη στον άνθρωπο, όπως συμβαίνει και με την ινσουλίνη¹². Το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα ο αρχικός ενθουσιασμός, που υπήρχε για την ανακάλυψη της ορμόνης, όσον αφορά την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, να εγκαταλειφθεί γρήγορα.

Ο ρυθμιστικός ρόλος της λεπτίνης συνίσταται κυρίως στην ελάττωση της όρεξης, μέσω της ανορεξιογόνου δράσης της, και στην αύξηση της κατανώθησης ενέργειας που προκαλεί, μέσω του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος¹³⁻¹⁵. Είναι, δηλαδή, μια

«αντιπαχυσαρκική» ορμόνη. Έχει βρεθεί, επίσης, ότι η λεπτίνη παίζει καθοριστικό ρόλο στην έναρξη της εφηβείας, με στόχο την είσοδο στη φάση της αναπαραγωγής. Οι δράσεις της λεπτίνης ασκούνται μέσω καταστολής των ορεξιογόνων πεπτιδίων του υποθαλάμου, όπως το νευροπεπτίδιο Υ, και μέσω διέγερσης των ανορεξιογόνων πεπτιδίων, όπως η α-MSH και η CRH. Εντούτοις, στην παχυσαρκία τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα, και όχι ελαττωμένα, όπως θεωρητικά θα αναμενόταν. Υπάρχει, δηλαδή, αντίσταση στη δράση της λεπτίνης, που ονομάζεται «λεπτινοαντοχή», κατάσταση ανάλογη της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης¹⁶. Η πιθανή αιτία αντίστασης στη λεπτίνη είναι είτε η ελαττωμένη μεταφορά της ορμόνης στα κύτταρα-στόχους στον υποθάλαμο είτε το ελαττωμένο σήμα μετάδοσης της λεπτίνης, ύστερα από τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα της^{17,18}. Εκτός από τις δράσεις της ορμόνης στη ρύθμιση της όρεξης και στην κατανάλωση ενέργειας, η λεπτίνη ασκεί ρυθμιστική δράση στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (Y.Y.E.), στην αυξητική ορμόνη, στην προλακτίνη και σε άλλες ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. Επίσης, ασκεί ρυθμιστική δράση στην παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, στη στεροειδογένεση των ωοθηκών και στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα.

Η ινσουλίνη, κεντρικά, επηρεάζει την όρεξη και τον κορεσμό, μέσω αλληλορρύθμισης με τη λεπτίνη. Είναι γνωστό ότι η υπερινσουλιναμία και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης προκαλούν ελάττωση της λεπτίνης, μέσω του υποθαλάμου, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης τροφής. Αυτός είναι ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς εμφάνισης παχυσαρκίας, τόσο στο μεταβολικό σύνδρομο, όσο και στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών.

Κυτταροκίνες

Ο λιπώδης ιστός παράγει και εκκρίνει κυτταροκίνες της φλεγμονής, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α: TNF-α), και η ιντερλευκίνη 6. Ο TNF-α ρυθμίζει το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, μέσω αναστολής της λιπογένεσης, αύξησης της λιπόλυσης και αύξησης της απόπτωσης των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα να θεωρείται, όπως και η λεπτίνη, μια «αντιπαχυσαρκική» κυτταροκίνη, που συμβάλλει στη δημιουργία ινσουλινοαντοχής¹⁹. Η ιντερλευκίνη 6 στα ποντίκια, οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους, μέσω αύξησης της θερμογένεσης και του κορεσμού, ενώ ενοχοποιείται για την εμφάνιση των θρομβοεμβολικών επιπλοκών της παχυσαρκίας²⁰. Η αύξηση της ιντερλευκίνης 6, κατά τη διάρκεια οξείας ή χρόνιας λοίμωξης, μπορεί να δικαιολογήσει την ανορεξία

και την απώλεια βάρους, που παρατηρείται σε ένα χρόνιο εμπύρετο νόσημα.

Πρόσφατα, έχει ανακαλυφθεί η βισφατίνη (visfatin ή pre-B cell colony-enhancing factor: PBEF), κυτταροκίνη που εκφράζεται, κυρίως, στο λιπώδη ιστό και διεγείρει την έκφραση της ιντερλευκίνης 6 και της ιντερλευκίνης 8²¹. Έχει αναφερθεί ότι η έκφραση της βισφατίνης αυξάνεται στα παχύσαρκα άτομα²². Ακόμη, έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της βισφατίνης είναι αυξημένα σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών^{23,24}. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων της βισφατίνης με την ποσότητα, κυρίως, του σπλαχνικού λίπους, ενώ υπάρχει μικρότερη συσχέτιση με την ποσότητα του υποδόριου λίπους. Ο ρόλος της βισφατίνης δεν έχει, πλήρως, διευκρινισθεί. Φαίνεται, όμως, ότι η ορμόνη αυτή συμμετέχει στην ομοιοστασία της γλυκόζης, μέσω των ινσουλινομιμητικών ιδιοτήτων της και, ακόμη, συμμετέχει στην παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη²².

Μια άλλη κυτταροκίνη, που έχει πρόσφατα ανακαλυφθεί, είναι η ρεζιστίνη (resistin)²⁵. Το όνομα της προέρχεται από την λέξη resistance, που σημαίνει αντίσταση, διότι προκαλεί ινσουλινοαντοχή όταν χορηγείται στα πειραματόζωα. Επομένως, η ρεζιστίνη συμμετέχει στην παθογένεια της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και φαίνεται ότι αποτελεί συνδετικό κρίκο ανάμεσα στην παχυσαρκία και στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη²⁶⁻²⁸. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της ρεζιστίνης αυξάνονται με την αύξηση του λιπώδη ιστού²⁸⁻³². Η ελάττωση των συγκεκριμένων της ρεζιστίνης, που προκαλείται από τις θειαζολιδινεδιόνες (αντιδιαβητικά φάρμακα), αποτελεί σημαντικό μηχανισμό δράσης των συγκεκριμένων φαρμάκων, τα οποία προκαλούν μείωση της ινσουλινοαντίστασης στο λιπώδη ιστό^{33,34}.

Πρόσφατα, έχει βρεθεί και μία νέα κυτταροκίνη του λιπώδη ιστού, που ονομάζεται ομεντίνη-1 (omentin-1, omental tissue: επιπλοϊκός ιστός), και παράγεται, κυρίως, στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό. Τα επίπεδα της ομεντίνης-1 ελαττώνονται στην παχυσαρκία. Έτσι, οι υπέρβαρες γυναίκες με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα ομεντίνης-1³⁵. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης ομεντίνης-1 αυξάνει την ινσουλινοεξαργωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τα ανθρώπινα λιποκύτταρα του υποδόριου και του επιπλοϊκού λίπους, ενώ η ινσουλίνη και η γλυκόζη φαίνεται ότι ρυθμίζουν προς τα κάτω τα επίπεδα της. Ο ρόλος της ομεντίνης-1, στην παχυσαρκία και στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, είναι υπό διερεύνηση.

Παράγοντες πήξεως και συμπληρώματος

Η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο καρδι-

αγγειακό κίνδυνο. Σημαντικές ποσότητες του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (Plasminogen Activating Inhibitor 1: PAI-1), παράγονται από το λιπώδη ιστό και υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του PAI-1 και της σπλαγχνικής παχυσαρκίας. Ο PAI-1 θεωρείται συνδετικός κρίκος μεταξύ της κεντρικής παχυσαρκίας και της καρδιαγγειακής νόσου³⁶. Επίσης, ο λιπώδης ιστός παράγει ινωδογόνο, το οποίο αυξάνει την πηκτικότητα του αίματος και είναι αυξημένο στην παχυσαρκία. Στα λιποκύτταρα, από τα συστατικά του συμπληρώματος, παράγεται μια πρωτεΐνη, η αδιψίνη (Acylation Stimulating Protein: ASP), η οποία, κατά τη διάρκεια του γεύματος, αυξάνει τη σύνθεση και την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων, διευκολύνει μεταγευματικά την αποθήκευση των λιπαρών οξέων και διεγείρει τη μετακίνηση των μεταφορέων της γλυκόζης στην επιφάνεια του κυττάρου³⁷.

Η αντιπυρογονική³⁸⁻⁴² είναι μια άλλη πρωτεΐνη του συμπληρώματος, που παράγεται στα λιποκύτταρα και σχετίζεται με την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη⁴³. Ειδικότερα, έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα αντιπυρογονικής στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ συμμετέχει και στην εμφάνιση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και της λιπώδους διήθησης του ήπατος^{44,45}.

Ελεύθερα, μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα

Τα ελεύθερα, μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα δεν θεωρούνται ενδοκρινικό σήμα του λιπώδη ιστού, αλλά η παραγωγή τους από τα λιποκύτταρα είναι σημαντική, γιατί ελαττώνουν την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης και τη δραστηριότητα της σύνθεσης του γλυκογόνου στους μύς, αυξάνουν τη νεογλυκογένεση και την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, αυξάνουν την παραγωγή ινσουλίνης από τα β-κύτταρα και προκαλούν αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και των αποσυζευκτικών πρωτεϊνών (UCP). Η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, που παρατηρείται στην παχυσαρκία, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόκλησης υπερινσουλιναϊμίας και ινσουλινοαντοχής στη σπλαγχνική, κυρίως, παχυσαρκία. Ακόμη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα συμμετέχουν στην πρόκληση λιπώδους διήθησης του ήπατος, που παρατηρείται, επίσης, στην παχυσαρκία^{7,46}.

Στεροειδή

Ο λιπώδης ιστός δεν συνθέτει *de novo* στεροειδείς ορμόνες, αλλά εκφράζει ένζυμα, τα οποία μεταβολίζουν τα στεροειδή του φύλου και τα γλυκοκορτικοειδή. Διαθέτει, επίσης, υποδοχείς οιστρογόνων, ανδρογόνων και γλυκοκορτικοειδών^{47,48}. Τα λιποκύτταρα

έχουν τη δυνατότητα μετατροπής της ανδροστεν-διόνης σε τεστοστερόνη και της σχετικά αδρανούς οιστρονής σε οιστραδιόλη, μέσω του ενζύμου της 17β- υδροξυστεροειδικής οξειδοαναγωγής, ενώ μέσω της αρωματάσης, τα ανδρογόνα μετατρέπονται σε οιστρογόνα⁴⁹. Όπως είναι γνωστό, τα οιστρογόνα προάγουν την εναπόθεση λίπους στο μαστό και στον υποδόριο ιστό, ενώ τα ανδρογόνα προάγουν τη σπλαγχνική παχυσαρκία, που συνοδεύεται με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, η διαταραχή του λόγου ανδρογόνων προς οιστρογόνα σχετίζεται με υπογονιμότητα, διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και υπερτρίχωση, συμπτώματα που παρατηρούνται στις παχύσαρκες γυναίκες.

Τα λιποκύτταρα του σπλαγχνικού, κυρίως, λίπους παράγουν το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση, το οποίο ρυθμίζει τη σχέση της δραστητικής κορτιζόλης προς την αδρανή κορτιζόνη. Έχει βρεθεί ότι στο σπλαγχνικό λίπος υπάρχει τοπική αύξηση των συγκεντρώσεων της κορτιζόλης, η οποία θεωρείται σημαντική για τη συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους στο μεταβολικό σύνδρομο⁵⁰.

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Στο λιπώδη ιστό εκφράζονται πρωτεΐνες του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, όπως το αγγειοστενσινογόνο, η ρενίνη, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και οι υποδοχείς του αγγειοτενσινογόνου II. Ορισμένες από αυτές τις πρωτεΐνες επηρεάζονται από τη νηστεία, την πρόσληψη τροφής και την επανασίτιση. Επιπλέον, η αγγειοτενσίνη ρυθμίζει τη διαφοροποίηση και την αύξηση των λιποκυττάρων. Τέλος, η αγγειοτενσίνη, μέσω της δράσης της στα αγγεία, επηρεάζει την αρτηριακή πίεση των παχύσαρκων απόμων⁵¹.

Πυρηνικοί υποδοχείς υπεροξεισωμάτων

Οι πυρηνικοί υποδοχείς των υπεροξεισωμάτων (Peroxisome Proliferators activated receptors: PPARs) είναι υποδοχείς που επάγουν τον πολλαπλασιασμό των υπεροξεισωμάτων, στα οποία λαμβάνει χώρα η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων. Στα μιτοχόνδρια, η β-οξειδωση των λιπαρών οξέων συμβάλλει στην παραγωγή ενέργειας μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης με την παραγωγή τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Στα υπεροξεισώματα, η β-οξειδωση παράγει υπεροξειδίου του οξυγόνου (H₂O₂), το οποίο χάνεται ως θερμότητα, και η ενέργεια που αποθηκεύεται είναι με τη μορφή ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας (NADH). Υπάρχουν τρία γονίδια, το PPAR α, το PPAR β και το PPAR γ, που κωδικοποιούν τρεις ισότοπους των πυρηνικών

υποδοχέων των υπεροξεισωμάτων. Οι PPAR γ υποδοχείς εκφράζονται 10 έως 30 φορές περισσότερο στο λιπώδη ιστό, συγκριτικά με άλλους ιστούς, και συμμετέχουν στην ενεργοποίηση ειδικών γονιδίων, που είναι απαραίτητα για τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι η ενεργοποίηση των PPAR γ υποδοχέων προάγει τη λιπογένεση. Ο κυριότερος μηχανισμός δράσης των PPAR γ υποδοχέων είναι η μείωση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο παρασκευάστηκαν φάρμακα ενεργοποίησης αυτών των υποδοχέων, οι θειαζολιδινεδιόνες, που χρησιμοποιούνται στην φαρμακευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{52,53}.

ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ

Πρέπει να τονισθεί ότι υπάρχουν πεπτίδια τα οποία έχουν διπλή δράση, τόσο στη περιφέρεια όσο και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.). Τα πεπτίδια αυτά συμμετέχουν στην ενεργειακή ομοιοστασία και στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής⁵⁴. Για παράδειγμα, το γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 1 (Glucagon Like Peptide-1: GLP-1) παράγεται στα L-κύτταρα του γαστρεντερικού βλεννογόνου, στον υποθάλαμο και στο στέλεχος του εγκεφάλου και, συγκεκριμένα, στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (nucleus tractus solitarius). Η κύρια κεντρική δράση αυτού του πεπτιδίου είναι η μείωση της πρόσληψης τροφής, ενώ στην περιφέρεια συμμετέχει στην ομοιοστασία της γλυκόζης, αυξάνοντας την έκκριση της ινσουλίνης^{55,56}.

Πειράματα σε ποντίκια και σε ανθρώπους, με τη χορήγηση της εξενατίδης (exendin), εκλεκτικού αγωνιστή του GLP-1, έδειξαν ότι προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής, εύρημα που ενισχύει την άποψη ότι το συγκεκριμένο πεπτίδιο συμμετέχει στη φυσιολογική ρύθμιση της όρεξης^{57,58}.

Η μελανοκορτίνη (a-MSH), η οποία παράγεται στον υποθάλαμο και στην υπόφυση, είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη της μελανής χροιάς του δέρματος και η δράση αυτή ασκείται μέσω των MC1-R υποδοχέων, ενώ η ανορεξιογόνος δράση της ασκείται, κυρίως, μέσω των MC4-R υποδοχέων, που βρίσκονται στο Κ.Ν.Σ. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταλλάξεις του γονιδίου της μελανοκορτίνης συμμετέχουν στα κληρονομούμενα αίτια της παχυσαρκίας^{59,60}.

Η χολοκυστοκινίνη (CCK), η οποία παράγεται στο πεπτικό και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης, προκαλώντας ανορεξία και απώλεια βάρους⁶¹.

Η γκρελίνη⁶² είναι ισχυρό ορεξιογόνο πεπτίδιο, το οποίο παράγεται στο επιθήλιο του στομάχου και στον υποθάλαμο. Εκτός από τη ρύθμιση της όρεξης, φαίνε-

ται ότι ρυθμίζει και την έκκριση της αυξητικής ορμόνης, διότι έχει βρεθεί ότι συνδέεται με τον υποδοχέα του υποθαλαμικού εκλυτικού πεπτιδίου της αυξητικής ορμόνης (growth hormone secretagogue: GHS)⁶³⁻⁶⁵.

Ένα άλλο πεπτίδιο, που ανακαλύφθηκε πρόσφατα και σχετίζεται, ενδεχομένως, με την παθογένεια της παχυσαρκίας, είναι το πεπτίδιο YY3-36 (PYY), το οποίο παράγεται στο λεπτό έντερο και προκαλεί αύξηση του αισθήματος κορεσμού. Σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η έγχυση του πεπτιδίου αυτού μειώνει τα επίπεδα της ορεξιογόνου γκρελίνης, τόσο στα παχύσαρκα όσο και στα λεπτόσωμα άτομα, με αποτέλεσμα οι εθελοντές, που έλαβαν μέρος στην κλινική μελέτη, να καταναλώνουν λιγότερες θερμίδες, κατά 30%. Τα επίπεδα του ενδογενούς πεπτιδίου PYY είναι χαμηλότερα στα παχύσαρκα άτομα και εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με το Δείκτη Μάζας Σώματος. Τα δεδομένα αυτά στηρίζουν τη θέση ότι η έλλειψη του πεπτιδίου PYY σχετίζεται, ενδεχομένως, με την παθογένεια της παχυσαρκίας⁶⁶.

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ: ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού διακρίνεται σε δύο μέρη: το κεντρικό και το περιφερικό. Ο ρόλος των κεντρικών κατεχολαμινεργικών οδών στη ρύθμιση της όρεξης είναι πολύ σημαντικός και οι νευρομεταβιβαστές που παράγονται μπορούν να διαιρεθούν σε τρεις κατηγορίες: α) τα ταχέως δρώντα αμινοξέα, που τροποποιούν τους διαύλους ιόντων, β) τις μονοαμίνες, οι οποίες δρουν πιο αργά, μέσω του δεύτερου αγγελιοφόρου και γ) τα πεπτίδια, τα οποία δρουν είτε μέσω μονοαμινών ή άμεσα, ρυθμίζοντας την πρόσληψη τροφής. Στους νευρομεταβιβαστές, που δρουν μέσω μονοαμινών, περιλαμβάνονται η νοραδρεναλίνη, η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η ισταμίνη.

Οι νευρώνες που συνθέτουν νοραδρεναλίνη στο Κ.Ν.Σ. βρίσκονται στην καλύπτρα της γέφυρας και, ιδιαίτερα, στον υπομέλανα τόπο και στον προμήκη μυελό. Οι κατεχολαμινεργικές νευρικές ίνες του υπομέλανα τόπου συνδέουν τη γέφυρα με τον υποθάλαμο και καταλήγουν στο νωτιαίο μυελό. Οι αδρενεργικοί νευρώνες περιορίζονται στον υποθάλαμο, στο μονήρη πυρήνα, στο ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού νεύρου και στο δικτυωτό σχηματισμό. Οι αδρενεργικές νευρικές ίνες εισέρχονται στο νωτιαίο μυελό και απολήγουν στους προγαγγλιακούς νευρώνες του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Ιστορικά, η πρώτη αμίνη που βρέθηκε ότι συμμετέχει στον έλεγχο της τροφής, είναι η νοραδρεναλίνη. Οι νοραδρενεργικοί νευρώνες παρουσιάζουν λειτουργική και ανατομική σχέση με τα δύο ισχυρά ορεξιογόνα

πεπτίδια, το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), που είναι και το ισχυρότερο, και τη γαλανίνη. Υπολογίζεται ότι το 40% του νευροπεπτιδίου Υ στις διάφορες περιοχές των υποθαλαμικών πυρήνων προέρχεται από τους νευράξονες, που ξεκινούν από τον υπομέλανα τόπο. Καταστροφή αυτών των νευρώνων σε πειραματόζωα οδηγεί σε υπερφαγία και παχυσαρκία⁶⁷. Η νοραδρεναλίνη ενισχύει τη λήψη τροφής, όταν ενίεται μέσα στον παρακοιλιακό πυρήνα, και διεγείρει τους α2 μετασυναπτικούς αδρενεργικούς υποδοχείς⁶⁸. Η διέγερση αυτών των υποδοχέων προκαλεί αύξηση της πρόσληψης τροφής, ενώ, συγχρόνως, προκαλεί εκλεκτική πρόσληψη υδατανθράκων⁶⁹. Στον άνθρωπο επιβεβαιώνονται τα ευρήματα αυτά, διότι έχει αναφερθεί αυξημένη επιθυμία λήψης υδατανθράκων ύστερα από χορήγηση ορισμένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, τα οποία φαίνεται ότι τροποποιούν τη δεσμευτική ικανότητα των α2 αδρενεργικών υποδοχέων⁷⁰. Επομένως, η δράση της νοραδρεναλίνης στον υποθάλαμο εξαρτάται από το είδος των υποδοχέων που διεγείρει, με αποτέλεσμα την αύξηση ή την ελάττωση της λήψης τροφής. Είναι σήμερα αποδεκτό ότι η διέγερση των α2 αδρενεργικών υποδοχέων διεγείρει τη λήψη τροφής, ενώ αντίθετα, η διέγερση των α1 αδρενεργικών υποδοχέων ελαττώνει την πρόσληψη τροφής. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται και στους ανθρώπους από παρατηρήσεις που έχουν γίνει με διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, η τεραζοσίνη, που χρησιμοποιείται ως αντιυπερτασικό, ανταγωνίζεται τους α1 αδρενεργικούς υποδοχείς προκαλώντας μικρή αύξηση του σωματικού βάρους⁷¹. Επίσης, φάρμακα που προκαλούν διέγερση των β2 αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι βρίσκονται στον υποθάλαμο, όπως είναι η σαλβουταμόλη, προκαλούν ελάττωση της λήψης τροφής⁷². Αντίθετα, φάρμακα όπως είναι οι β αποκλειστές, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της υπέρτασης, προκαλούν μικρή αύξηση του σωματικού βάρους.

Ο ρόλος της ντοπαμίνης στη λήψη τροφής έχει, επίσης, διερευνηθεί σε παλαιότερες μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι η λήψη μεγάλων ποσοτήτων υδατανθράκων και λίπους προκαλεί αύξηση του μεταβολισμού της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Στη χρόνια παχυσαρκία έχει, επίσης, βρεθεί ότι ελαττώνεται ο μεταβολισμός της ντοπαμίνης. Ο Wise έχει αναπτύξει στο παρελθόν τη θεωρία της «νευροληπτικής ανηδονίας», υποστηρίζοντας ότι οι δοπαμινεργικοί νευρώνες μεταφέρουν το ερέθισμα της γεύσης του γλυκού⁷³. Επίσης, άλλες μελέτες έδειξαν ότι το ντοπαμινεργικό σύστημα τροποποιείται από τη χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών, αναστέλλοντας τη λήψη τροφής, που προκαλείται μέσω της ντοπαμινεργικής διέγερσης. Για παράδειγμα, η ναλοξόνη, η οποία είναι ανταγωνιστής της ντοπαμίνης, αναστέλλει την αίσθηση της γεύσης του γλυκού⁷⁴. Σήμερα είναι γνωστοί 5 τύποι

υποδοχέων της ντοπαμίνης, οι D1, D2, D3, D4 και D5. Οι αγωνιστές των υποδοχέων D1 και D5 ελαττώνουν τη διάρκεια πρόσληψης τροφής, ελαττώνοντας τη συχνότητα των γευμάτων, ενώ οι αγωνιστές των D2 υποδοχέων ελαττώνουν το ρυθμό πρόσληψης της τροφής⁷⁵. Η απομορφίνη, η οποία είναι αγωνιστής των D1 και D5 υποδοχέων και έχει χρησιμοποιηθεί στη στυτική δυσλειτουργία, ελαττώνει την πρόσληψη τροφής, ενώ η βρωμοκρυπτίνη, που είναι ειδικός αγωνιστής των D2 υποδοχέων, προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής, με αποτέλεσμα την ελάττωση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκα άτομα⁷⁶. Εντούτοις, η παρατήρηση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί από την ευρεία χρήση της βρωμοκρυπτίνης στη θεραπεία των προλακτινωμάτων.

Στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας, εκτός από τα κέντρα του συμπαθητικού συστήματος, που βρίσκονται στο Κ.Ν.Σ. στους πυρήνες του υποθαλάμου και του στελέχους, συμμετέχει και το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (Α.Ν.Σ.), το οποίο νευρώνει διάφορα όργανα, όπως το ήπαρ, το πάγκρεας και τους σκελετικούς (γραμμωτούς) μυς, που έχουν πλούσια συμπαθητική και παρασυμπαθητική νευρώση από τα σπλαγχνικά νεύρα. Ο λιπώδης ιστός έχει μόνο συμπαθητική νευρώση και αδρενεργικούς υποδοχείς. Ο μυελός των επινεφριδίων νευρώνεται από χολινεργικούς και παραγαγγλιονικούς συμπαθητικούς νευρώνες και εκκρίνει κατά 85% αδρεναλίνη και κατά 15% νοραδρεναλίνη. Στο πάγκρεας, η διέγερση των συμπαθητικών νεύρων αυξάνει την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, ενώ η διέγερση του παρασυμπαθητικού αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης. Γενικότερα, η αυξημένη δράση του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί καταβολισμό της γλυκόζης και του λίπους, δηλαδή προκαλεί γλυκογονόλυση στο ήπαρ και λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, στο ήπαρ και στους σκελετικούς μυς.

Τα λιποκύτταρα περιέχουν τους τρεις τύπους των β αδρενεργικών υποδοχέων (β1, β2 και β3). Η συμμετοχή των αδρενεργικών β υποδοχέων ποικίλει σε κάθε αντίδραση, ανάλογα με τον ιστό, την ηλικία, το είδος και τις συνθήκες που επικρατούν. Η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος αυξάνει τη θερμογένεση στο φαιό, κυρίως, λιπώδη ιστό, μέσω των β3 αδρενεργικών υποδοχέων. Έχει βρεθεί ότι στα παχύσαρκα άτομα υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα των β3 αδρενεργικών υποδοχέων στο σπλαχνικό λίπος, με αποτέλεσμα την αυξημένη σπλαχνική λιπόλυση, που οδηγεί σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία κυκλοφορία. Η αύξηση αυτή των ελεύθερων λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, με την εμφάνιση ινσουλινοαντοχής. Αυτός είναι ο σημαντικότερος παθογενετικός μηχανισμός ανάπτυξης της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στην παχυσαρκία και στη δημιουργία του μεταβολικού

συνδρόμου. Επίσης, η ορμονοευαίσθητη λιπάση (LPL), ένζυμο που υδρολύει τις λιποπρωτεΐνες σε τριγλυκερίδια και ρυθμίζεται από την ινσουλίνη, αναστέλλεται από τις κατεχολαμίνες, με αποτέλεσμα την αύξηση της λιπόλυσης⁷⁷.

Συμπερασματικά, ο ρόλος του κεντρικού και του περιφερικού συμπαθητικού συστήματος είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας και για αυτό το λόγο γίνονται αρκετές ερευνητικές προσπάθειες παρασκευής φαρμάκων που δρουν στα ενδογενή ανορεξιογόνα και ορεξιογόνα πεπτίδια και στη θερμογένεση. Στο παρελθόν, έχουν χρησιμοποιηθεί φάρμακα έναντι της παχυσαρκίας, που δρουν στους νοραδρενεργικούς υποδοχείς, μέσω τροποποίησης του μορίου της β-φενυλαιθυλαμίνης που περιέχεται στους νευρομεταβιβαστές της νοραδρεναλίνης, της αδρεναλίνης και της ντοπαμίνης. Για παράδειγμα, η φεντερυμίνη, η οποία προκαλεί ανορεξία, μέσω διέγερσης της παραγωγής νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης, εγκαταλείφθηκε, διότι προκαλούσε εξάρτηση και άλλες σημαντικές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα. Στη συνέχεια, παρασκευάστηκαν φάρμακα που δρουν στην απελευθέρωση και στην επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, όπως είναι η δεξφενφλουραμίνη, που προκαλεί ανορεξία, γιατί επιταχύνει τον τερματισμό της λήψης τροφής. Τα φάρμακα, όμως, αυτά αποσύρθηκαν, λόγω των βαλβιδοπαθειών και της πνευμονικής υπέρτασης που προκαλούσαν.

Σε ορισμένες μελέτες έγινε προσπάθεια να προσδιορισθούν οι πιθανές διαταραχές της λειτουργίας των υποθαλαμικών νευροδιαβιβαστών, που συμβάλλουν στην παθογένεια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Στα ζώα, το α-αδρενεργικό σύστημα διεγείρει την έκκριση της LH, αν και λίγες ενδείξεις στηρίζουν την άποψη αυτή στον άνθρωπο. Οι αγωνιστές της νορεπινεφρίνης και οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές αυξάνουν την έκκριση της LH στα τρωκτικά. Εντούτοις, οι προσπάθειες μεταβολής της έκκρισης της LH με την τροποποίηση του αδρενεργικού τόνου απέτυχαν⁷⁸. Επιπλέον, στις μελέτες με ανθρώπους είναι δύσκολο να ερμηνευθεί η λειτουργία των νευροδιαβιβαστών, διότι τα ρυθμιστικά συστήματα του υποθαλάμου είναι αλληλοσυνδεόμενα και είναι δύσκολο να ερμηνευθούν τα αποτελέσματα των μελετών.

Summary

Florakis D, Katsikis I, Timamopoulou E, Zournatzi V, Karkanaki A, Panidis D
Energy homeostasis
Hellen Obstet Gynecol 22(4):167-177, 2010

The aim of the present review article is the understanding of human body energy homeostasis that is

related with the obesity's appearance. During the last years, has been established remarkable progress in neuroendocrinology field, explaining the appetite's control mechanisms. Neuropeptides hormones have been discovered that regulate food intake and energy expenditure, through its orexigenic (increase food intake) or anorexigenic (inhibition of food intake) actions. These neuropeptides are produced from various hypothalamic nuclei, and hypothalamus, which consist the human body "biological watch", has central role in energy homeostasis. Sympathetic nervous system has a significant role as well. The adipose tissue, which is the biggest endocrine organ except of endothelium, communicates with central nervous system, affecting peripherally the energy homeostasis. In addition, gastroenterological system's hormones regulate appetite and influence the energy homeostasis centrally and peripherally, as well. Polycystic ovary syndrome is associated with hormones alteration that may cause increase prevalence of obesity, in women with this syndrome.

Key words: *Energy homeostasis, hypothalamus, sympathetic nervous system, adipose tissue, gastroenterological system's hormones.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beck B. Neuropeptides and obesity. *Nutrition* 2000; 16:916-932.
2. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 1999; 20:68-100.
3. Arora S, Anubhuti. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity-a review. *Neuropeptides* 2006; 40:375-401.
4. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184:291-318.
5. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738.
6. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 (Suppl 5):242S-249S.
7. Cannon B, Houstek J, Nedergaard J. Brown adipose tissue. More than an effector of thermogenesis? *Ann NY Acad Sci* 1998; 856:171-187.
8. Schrauwen P, Walder K, Ravussin E. Human uncoupling proteins and obesity. *Obes Res* 1997; 7:97-105.
9. Frayn KN, Coppack SW. Insulin resistance, adipose tissue and coronary heart disease. *Clin Sci* 1992; 82:1-8.
10. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M,

- Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
11. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-543.
 12. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999; 282:1568-1575.
 13. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 551-567
 14. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763-770.
 15. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2000; 62:413-437.
 16. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
 17. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-161.
 18. Fujioka K, Patane J, Lubina J, Lau D. CSF leptin after exogenous administration of recombinant methionyl human leptin. *JAMA* 1999; 282:1517-1518.
 19. Sethi J, Hotamisligil GS. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Cell Dev Biol* 1999; 10:19-29.
 20. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T, Endert E, Klein S, Bakker PJ, Veenhof CH, Sauerwein HP. Endocrinologic and metabolic effects on interleukin-6 in humans. *Am J Physiol* 1995; 268:813-819.
 21. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1051-1058.
 22. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426-430.
 23. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Katsikis I, Delkos D, Piouka A, Gerou S, Diamanti-Kandarakis E. Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Intern Med.* 2008; 19:406-412.
 24. Chan TF, Chen YL, Chen HH, Lee CH, Jong SB, Tsai EM. Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007; 88:401-405.
 25. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
 26. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5452-5455.
 27. McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359:46-47.
 28. Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1844-1848.
 29. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A, Kourtis A, Kukuvtis A, Panidis D. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82:1466-1467.
 30. Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, Constantinidis T, Panidis D. Resistin levels in hyperthyroid patients before and after restoration of thyroid function: relationship with body weight and body composition. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153:217-221.
 31. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:361-366.
 32. Panidis D, Farmakiotis D, Kourtis A, Rousso D. Resistin as a local factor in polycystic ovary syndrome: a novel view of «adipo(cyto)kines»? *Hum Reprod* 2004; 19:1681.
 33. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, Clark PM, Smith SA, Barnett AH, Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant

- resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:6098-6106.
34. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, O'Rahilly S. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50:2199-2202.
 35. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeve HS. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57:801-808.
 36. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996; 2:800-803.
 37. Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Sem Cell Dev Biol* 1999; 10:31-41.
 38. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rouso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18:1790-1796.
 39. Panidis D, Kourtis A, Kukuvtis A, Farmakiotis D, Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of Delta4-androstenedione. *Hum Reprod* 2004; 19:1728-1733.
 40. Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D, Koliakos G, Kaltsas T, Krassas G. Decrease in adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome after an oral glucose tolerance test. *Fertil Steril* 2005; 83:232-234.
 41. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, Papadimas I, Panidis D. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15:297-307.
 42. Katsikis I, Mouslech T, Kourtis A, Panidis D, Georgopoulos NA. Oligo-ovulation or anovulation and hyperandrogenemia contribute to the decreased serum adiponectin levels in normal-weight women with PCOS with obesity and insulin resistance. *Fertil Steril* 2009; 91:e3.
 43. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1595-1599.
 44. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:293-300.
 45. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007; 56:1198-1209.
 46. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:635-646.
 47. Bjorntrop P. Endocrine abnormalities of obesity. *Metabolism* 1995; 44:21-23.
 48. Bjorntrop P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 1996; 20:291-302.
 49. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45(suppl 1):277-282.
 50. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997; 349:1210-1213.
 51. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjøstrøm L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3925-3929.
 52. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20:649-688.
 53. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diab Med* 1999; 16:179-192.
 54. Murphy KG, Dhillon WS, Bloom SR. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev* 2006; 27:719-727.
 55. Burcelin R, Cani PD, Knauf C. Glucagon-like peptide-1 and energy homeostasis. *J Nutr.* 2007; 137(Suppl 11):2534S-2538S.
 56. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007; 87:1409-1439.
 57. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28:1083-1091.
 58. Mafong DD, Henry RR. Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10:55-60.
 59. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genet* 1998;

- 20:113-114.
60. Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibült O, Becker I, Ziegler A, Gerber G, Sina M, Görg T, Mayer H, Siegfried W, Fichter M, Remschmidt H, Hebebrand J. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frame shift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1483-1486.
 61. Wang L, Barachina MD, Martvnez V, Wei JY, Taché Y. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regul Pept* 2000; 92:79-85.
 62. Panidis D, Farmakiotis D, Koliakos G, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Asteriadis C, Karayannis V, Diamanti-Kandarakis E. Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls. *Hum Reprod* 2005; 20:2127-2132.
 63. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
 64. De Vriese C, Delporte C. Ghrelin: a new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40:1420-1424.
 65. Higgins SC, Gueorguiev M, Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone. *Ann Med* 2007; 39:116-136.
 66. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349:941-948.
 67. Sahu A, Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Bilateral neural transection at the level of mesencephalon increases food intake and reduce latency to onset of feeding in response to neuropeptide Y. *Peptides* 1998; 9:1267-1273.
 68. Goldman CK, Marino L, Leibowitz SF. Post synaptic alpha 2 noradrenergic receptors mediate feeding induced by paraventricular nucleus injection of norepinephrine and clonidine. *Eur J Pharmacol* 1985; 115:11-16.
 69. Shor-Posner G, Grinker JA, Marinescu C, Leibowitz SF. Role of hypothalamic norepinephrine in control of meal patterns. *Physiol Behav* 1985; 35:209-214.
 70. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side effect of tricyclic antidepressants. *J Affective Disord* 1984; 7:133-138.
 71. Wellman FJ. A review of the physiological bases of the anorectic action of phenyl-propranolamine (l-norephedrine). *Neuroscience* 1990; 14:339-355.
 72. Tsujii S, Bray GA. Food intake of lean and obese Zucker rats following ventricular infusions of adrenergic agonists. *Brain Res* 1992; 587:226-232.
 73. Wise RA. Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis. *Behav Brain* 1982; 5:39-46.
 74. Xenakis S, Scalafani A. The effect of pimozide on the consumption of a palatable saccharine-glucose solution in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1981; 15:435-442.
 75. Terry P, Gilbert DB, Cooper SJ. Dopamine receptor subtype agonists and feeding behaviour. *Obes Res* 1995; 3:515S-532S.
 76. Cincotta AH, Meier AA. Bromocriptine (ergomet) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care* 1996; 19:667-670.
 77. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000; 43:533-549.
 78. Lobo RA, Granger LR, Paul WL, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Psychological stress and increases in urinary norepinephrine metabolites, platelet serotonin, and adrenal androgens in women with PCOS. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:496-503.