



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Μελέτη γενετικής παχυσαρκίας

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ευθυμία Μουτοπούλου

Επιβλέπων: Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Νοέμβριος 2013



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Μελέτη γενετικής παχυσαρκίας

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ευθυμία Μουτοπούλου

Επιβλέπων: Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

.....
Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π

.....
Γ. Ματσόπουλος
Καθηγητής Ε.Μ.Π

Αθήνα, Νοέμβριος 2013

.....

Ευθυμία Μουτοπούλου

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π

Copyright © Ευθυμία Μουτοπούλου, Νοέμβριος 2013

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα (emoutopoulou@gmail.com). Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Περίληψη

Η παχυσαρκία είναι μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις αναπτυγμένες χώρες και αυξάνεται επικίνδυνα στον αναπτυσσόμενο κόσμο ο οποίος ακολουθεί όλο και περισσότερο τον δυτικό τρόπο ζωής . Επομένως, η παχυσαρκία μπορεί να θεωρηθεί ως μια παγκόσμια πανδημία. Παρά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, είναι γεγονός ότι τα γονίδια έχουν έναν εξίσου σημαντικό ρόλο σ' αυτήν την παθογένεση. Η αναγνώριση των γονιδίων που οδηγούν στη μονογονιδιακή, συνδρομική και πολυγονιδιακή παχυσαρκία έχει βοηθήσει στην κατανόηση των μηχανισμών αυτής της παθολογικής κατάστασης. Στο μέλλον η κατανόηση της σύνθετης γενετικής αρχιτεκτονικής της παχυσαρκίας θα οδηγήσει σε νέους τρόπους για θεραπεία και πρόληψη και θα αυξήσει την κατανόηση της λειτουργίας της ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου στον άνθρωπο.

Λέξεις-Κλειδιά: παχυσαρκία, γονίδια, γενετική, βιολογία, ορμόνες, μετάλλαξη, κληρονομικότητα

Abstract

Obesity is an important cause of morbidity and mortality in developed countries, and is also becoming increasingly prevalent in the developing world. Although environmental factors are important, there is considerable evidence that genes also have a significant role in its pathogenesis. The identification of genes that are involved in monogenic, syndromic and polygenic obesity has greatly increased our knowledge of the mechanisms that underlie this condition. In the future, dissection of the complex genetic architecture of obesity will provide new avenues for treatment and prevention, and will increase our understanding of the regulation of energy balance in humans.

Key-Words: obesity, genes, genetics, biology, hormones, mutation, inheritance

Ευχαριστίες

Θα ήθελα καταρχήν να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Θα πρέπει να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κ. Δημήτριο Κουτσούρη που μου εμπιστεύτηκε αυτή την διπλωματική και είχε την επίβλεψη της.

Στη συνέχεια, ευχαριστώ ιδιαίτερα τον μεταδιδασκτορικό συνεργάτη του εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, κ. Ιωάννη Μακρή για την πολύτιμη βοήθεια που ήταν πάντοτε διατεθειμένος να προσφέρει και για το δημιουργικό και φιλικό κλίμα το οποίο καλλιεργεί, αλλά και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα.

Έπειτα θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές της σχολής ΗΜΜΥ του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου που με καθοδήγησαν στο πολύ ενδιαφέρον και ευρύ αντικείμενο του ηλεκτρολόγου μηχανικού και μου προσέφεραν χωρίς ενδοιασμούς τις συστατικές τους επιστολές.

Σε αυτό το σημείο θέλω να αναφέρω ανθρώπους, εκτός του στενού ακαδημαϊκού περιβάλλοντος που υπήρξαν σημαντικοί πόλοι στη ζωή μου, προσδίδοντας την απαιτούμενη ισορροπία. Θέλω αρχικά να ευχαριστήσω τις φίλες και τους φίλους των σχολικών και φοιτητικών χρόνων που έκαναν τα χρόνια αυτά μια πραγματικά αξέχαστη εμπειρία.

Πάνω απ'όλα όμως, είμαι ευγνώμων στην οικογένειά μου και συγκεκριμένα στους γονείς μου, των οποίων η πίστη στις δυνατότητες μου αποτέλεσε αρωγός σε όλους τους στόχους και τα όνειρά μου. Τους ευχαριστώ που με ανέθρεψαν σε ένα ειδυλλιακό περιβάλλον χωρίς καμία στέρηση, δίνοντάς μου τη δυνατότητα να επεκτείνω τις γνώσεις μου και ήταν πάντα δίπλα μου σε κάθε δυσκολία. Την παρούσα εργασία την αφιερώνω στα αδέρφια μου, Σπύρο και Μαρία.

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract	7
Ευχαριστίες	9
Κεφάλαιο 1ο: Εισαγωγή στη Μοριακή Βιολογία.....	15
1.1 Γενικά Χαρακτηριστικά Ευκαρυωτικών Κυττάρων	15
1.2 Γενετικό Υλικό	16
1.3 Δομή του DNA	16
1.4 Γενετικός κώδικας	19
1.5 Πρωτεΐνες	22
1.6 Χρωμοσώματα του ανθρώπου – Καρυότυπος	23
Βιβλιογραφία – Πηγές 1ου Κεφαλαίου	24
Κεφάλαιο 2ο: Εισαγωγή στη Γενετική.....	25
2.1 Αλληλόμορφα γονίδια.....	25
2.2 Γονότυπος.....	27
2.3 Φαινότυπος.....	27
2.4 Κληρονομικότητα.....	28
2.4.1 Μεντελική Κληρονομικότητα.....	28
2.4.2 Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα	28
2.4.3 Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.....	28
2.4.4 Φυλοεπηρεαζόμενα γονίδια.....	29
2.5 Μετάλλαξη.....	29
Βιβλιογραφία – Πηγές 2ου Κεφαλαίου	30
Κεφάλαιο 3ο : Παχυσαρκία.....	31
3.1 Ορισμός.....	31
3.2 Μέθοδοι προσδιορισμού της Παχυσαρκίας.....	31
3.3 Τύποι Παχυσαρκίας.....	33
3.4 Παιδική Παχυσαρκία.....	34
Βιβλιογραφία – Πηγές 3ου Κεφαλαίου	35
Κεφάλαιο 4ο : Ενεργειακή Ομοιοστασία.....	37
4.1 Υποθάλαμος: Κεντρικός έλεγχος της ενεργειακής ομοιοστασίας.....	37
4.2 Λιπώδης ιστός: περιφερική ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας.....	39
4.3 Λεπτίνη.....	39
4.3.1 Δράση της λεπτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)	40
4.3.2 Ο ρόλος της λεπτίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιποειδών ...	42
4.3.3 Παχυσαρκία – Αντίσταση στη λεπτίνη	46
4.4 Ινσουλίνη.....	46
4.5 Αδιπονεκτίνη.....	48
4.5.1 Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιποειδών	48
4.6 Ρεζιστίνη.....	50
4.7 Γρελίνη.....	50
4.7.1 Λειτουργίες-Καθοριστικοί παράγοντες έκκρισης.....	51
4.8 Κυτταροκίνες.....	53
4.9 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.....	54
Βιβλιογραφία – Πηγές 4ου Κεφαλαίου.....	55

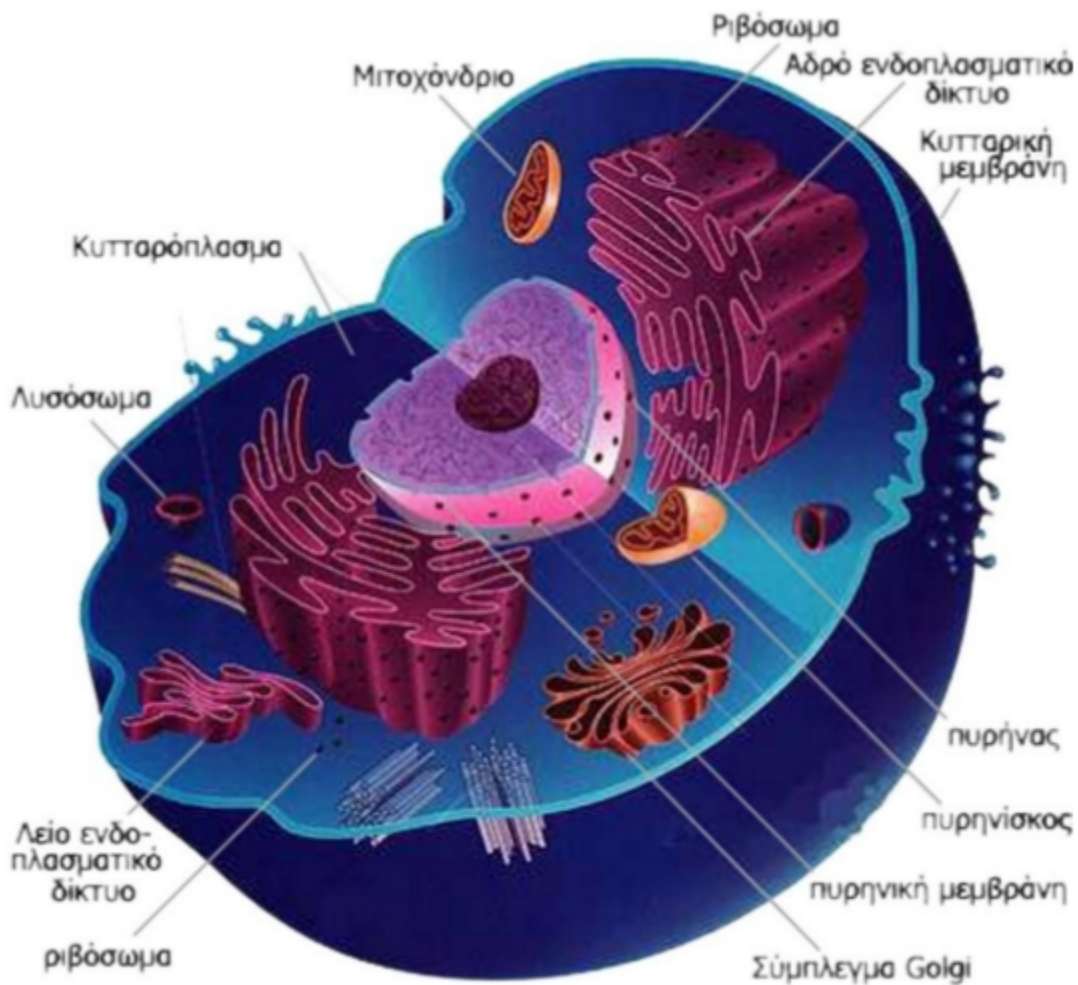
Κεφάλαιο 5ο : Γενετική της Παχυσαρκίας.....	63
5.1 Εισαγωγή.....	63
5.2 Μονογονιδιακή Παχυσαρκία.....	63
5.3 Συνδρομική Παχυσαρκία.....	64
5.4 Πολυγονιδιακή Παχυσαρκία.....	67
5.4.1 Μελέτες σε δίδυμα.....	68
5.4.2 Βασικά γονίδια πολυγονιδιακής παχυσαρκίας.....	69
5.5 Στρατηγικές μελέτης για την αναγνώριση γονιδίων.....	70
5.5.1 Προσέγγιση υποψήφιων γονιδίων.....	71
5.5.2 Γονιδιακός έλεγχος.....	72
5.5.3 Νέες στρατηγικές για την ταυτοποίηση γονιδίων.....	77
5.6 Επιπλέον γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία.....	78
5.7 Μελέτες σε ποντίκια.....	80
5.8 Μελέτες σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες	81
5.9 Η γενετική μελέτη στην Ελλάδα	83
5.10 Υποθέσεις που εξηγούν τη γενετική της παχυσαρκίας.....	85
Βιβλιογραφία – Πηγές 5ου Κεφαλαίου	87
Κεφάλαιο 6ο : Παράγοντες που επηρεάζουν την παχυσαρκία.....	93
6.1 Ενδοκρινικές παθήσεις.....	93
6.2 Φαρμακευτική αγωγή.....	94
6.3 Φύλο.....	95
6.4 Ηλικία	95
6.4.1 Σύσταση του σώματος.....	95
6.4.2 Υγειονομιαί παράγοντες.....	95
6.4.3 Κατάθλιψη.....	96
6.4.4 Μεταβολές του ενδοκρινικού συστήματος.....	96
6.5 Θηλασμός	97
6.6 Σωματική δραστηριότητα	97
6.7 Ενεργειακή πρόσληψη.....	98
6.7.1 Ενεργειακή πυκνότητα τροφίμων	98
6.7.2 Κατανάλωση ζαχαρούχων ροφημάτων	98
6.7.3 Κατανάλωση fast-food	98
6.7.4 Διατροφικές συνήθειες γονέων	99
6.7.5 Κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο	99
6.8 Ύπνος και παχυσαρκία.....	99
6.9 Κάπνισμα και παχυσαρκία.....	102
Βιβλιογραφία – Πηγές 6ου Κεφαλαίου.....	104
Κεφάλαιο 7ο : Επιπτώσεις της παχυσαρκίας.....	109
7.1 Σακχαρώδης διαβήτης.....	109
7.2 Μεταβολικό Σύνδρομο.....	110
7.3 Χρόνια νεφρική νόσος.....	111
7.4 Καρδιαγγειακή νόσος.....	111
7.5 Στεφανιαία νόσος.....	112
7.6 Υπέρταση.....	112
7.7 Καρκίνος.....	113
7.8 Προβλήματα πεπτικού συστήματος.....	113
7.9 Διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου.....	113

7.10 Εγκυμοσύνη.....	114
7.11 Αναπνευστικά Προβλήματα.....	114
7.12 Μυοσκελετικά Προβλήματα.....	115
7.13 Ψυχολογικές συνέπειες.....	115
Βιβλιογραφία – Πηγές 7ου Κεφαλαίου.....	116
Κεφάλαιο 8ο : Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	121
8.1 Διατροφή: διαιτητική αντιμετώπιση.....	121
8.2 Σωματική δραστηριότητα – άσκηση.....	122
8.3 Ψυχολογική υποστήριξη.....	123
8.4 Φαρμακευτική θεραπεία παχυσαρκίας.....	123
8.5 Χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	125
Βιβλιογραφία – Πηγές 8ου Κεφαλαίου.....	127
Κεφάλαιο 9ο : Μελλοντικές τάσεις και συμπεράσματα.....	129
9.1 Μελλοντικές τάσεις.....	129
9.2 Συμπεράσματα.....	130
Παράρτημα.....	131

Κεφάλαιο 1ο: Εισαγωγή στη Μοριακή Βιολογία

1.1 Γενικά Χαρακτηριστικά Ευκαρυωτικών Κυττάρων

Το κύτταρο είναι η λειτουργική βασική μονάδα της ζωής και ανακαλύφθηκε από τον Robert Hooke. Ως κύτταρο νοείται το μικρότερο δομικό συστατικό της έμβιας ύλης, που αποτελείται από μια συστηματικά οργανωμένη ομάδα μορίων, που βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Το κύτταρο διαθέτει μορφολογική, φυσική και χημική οργάνωση και την ικανότητα της αφομοίωσης, της ανάπτυξης και της αναπαραγωγής. Είναι μια μονάδα της ζωής ανεξάρτητη ως προς την αυτορρύθμιση και την προσαρμοστικότητά του σε σχέση με το περιβάλλον. Όλοι οι οργανισμοί, από τους πιο απλούς έως τους πιο σύνθετους - όπως ο άνθρωπος - αποτελούνται από ένα (μονοκύτταροι οργανισμοί) ή περισσότερα κύτταρα (πολυκύτταροι οργανισμοί). Οι άνθρωποι έχουν περίπου 100 τρισεκατομμύρια ή 10^{14} κύτταρα. [1]



Σχήμα 1.1: Ευκαρυωτικό κύτταρο [2]

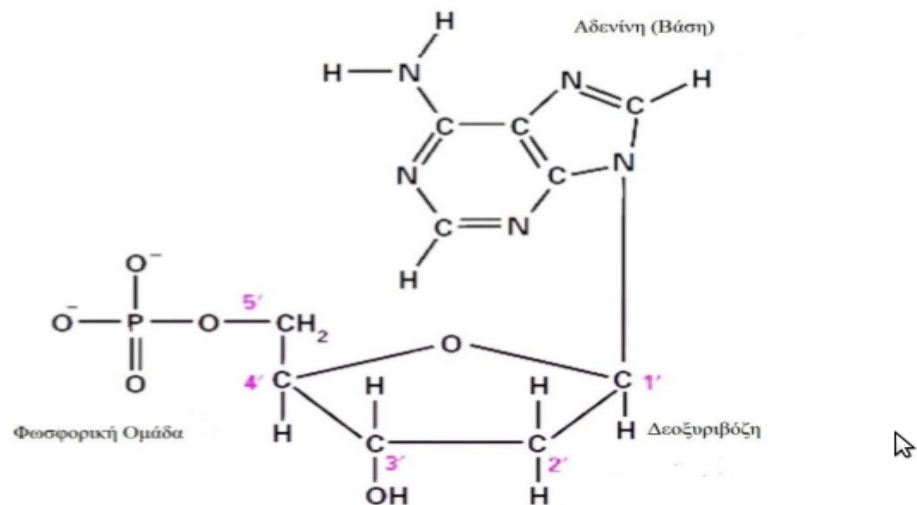
Τα κύτταρα διακρίνονται σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά, ανάλογα με το αν διαθέτουν σχηματισμένο πυρήνα (ευκαρυωτικά) ή όχι (προκαρυωτικά). Τα βασικά μέρη ενός ευκαρυωτικού κυττάρου είναι: ο πυρήνας, το κυτταρόπλασμα και η πλασματική μεμβράνη (Σχήμα 1.1). Στον πυρήνα βρίσκεται κλεισμένο το γενετικό υλικό, που καθορίζει τη σύνθεση των ουσιών που χρειάζεται το κύτταρο για τις διεργασίες του. Στο κυτταρόπλασμα βρίσκονται διάφορα οργανίδια τα οποία ποικίλουν από κύτταρο σε κύτταρο και επιτελούν διάφορες λειτουργίες του κυττάρου. Παραδείγματα τέτοιων κυτταρικών οργανιδίων είναι τα ριβοσώματα, το σύμπλεγμα golgi και τα λυσοσώματα. Η πλασματική μεμβράνη διαχωρίζει το κύτταρο από το περιβάλλον του. [1,3]

1.2 Γενετικό Υλικό

Το DNA αποτελεί το γενετικό υλικό όλων των κυττάρων και των περισσότερων ιών. Κάποιοι ιοί (πχ. ρετροϊοί) έχουν ως γενετικό υλικό RNA. Στο γενετικό υλικό αποθηκεύεται η γενετική πληροφορία, δηλαδή περιέχονται πληροφορίες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού. Οι πληροφορίες αυτές οργανώνονται σε λειτουργικές μονάδες, τα γονίδια. Ακόμη, το γενετικό υλικό διατηρεί και μεταβιβάζει τη γενετική πληροφορία από κύτταρο σε κύτταρο και από οργανισμό σε οργανισμό και ελέγχει τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Το γενετικό υλικό ενός κυττάρου ονομάζεται το γονιδίωμά του. [4]

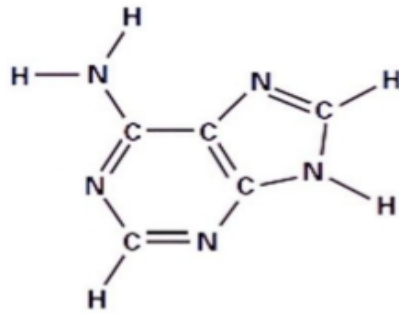
1.3 Δομή του DNA

Τα γονίδιά μας είναι κατασκευασμένα από δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA). Το μόριο αυτό περιέχει τις απαραίτητες πληροφορίες που καθορίζουν την βιολογική ανάπτυξη όλων των κυτταρικών μορφών ζωής. Το δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ είναι εξαιρετικά μεγάλο πολυμερές που αποτελείται από μονάδες που ονομάζονται δεοξυριβονουκλεοτίδια, ή απλά νουκλεοτίδια. Το κάθε νουκλεοτίδιο περιέχει μία αζωτούχο βάση, ένα σάκχαρο (στην περίπτωση του DNA είναι η δεοξυριβόζη) και μία φωσφορική ομάδα (Σχήμα 1.2). Τέσσερις βάσεις έχουν βρεθεί στο DNA. Αυτές είναι δύο πουργίνες, η Αδενίνη (A) και η Γουανίνη (G) και δύο πυριμιδίνες, η Θυμίνη (T) και Κυτοσίνη (C) (Σχήμα 1.3). Σε κάθε νουκλεοτίδιο η αζωτούχος βάση συνδέεται με τον 1' άνθρακα της δεοξυριβόζης και με τον 5' άνθρακα η φωσφορική ομάδα. [4]

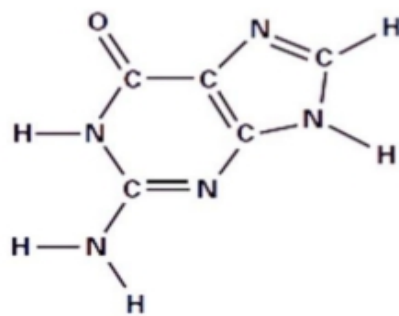


Σχήμα 1.2: Δομή νουκλεοτιδίου.

Πουρίνες

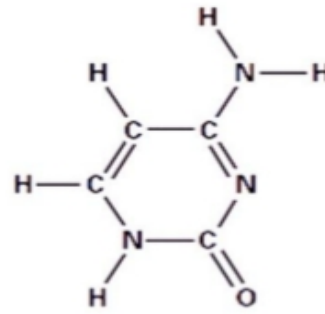


Αδενίνη (A)

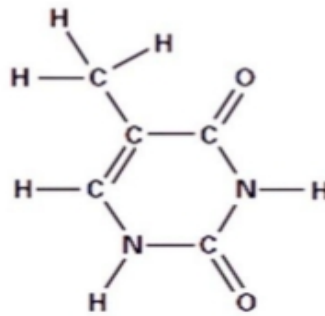


Γουανίνη (G)

Πυριμιδίνες



Κυτοσίνη (C)

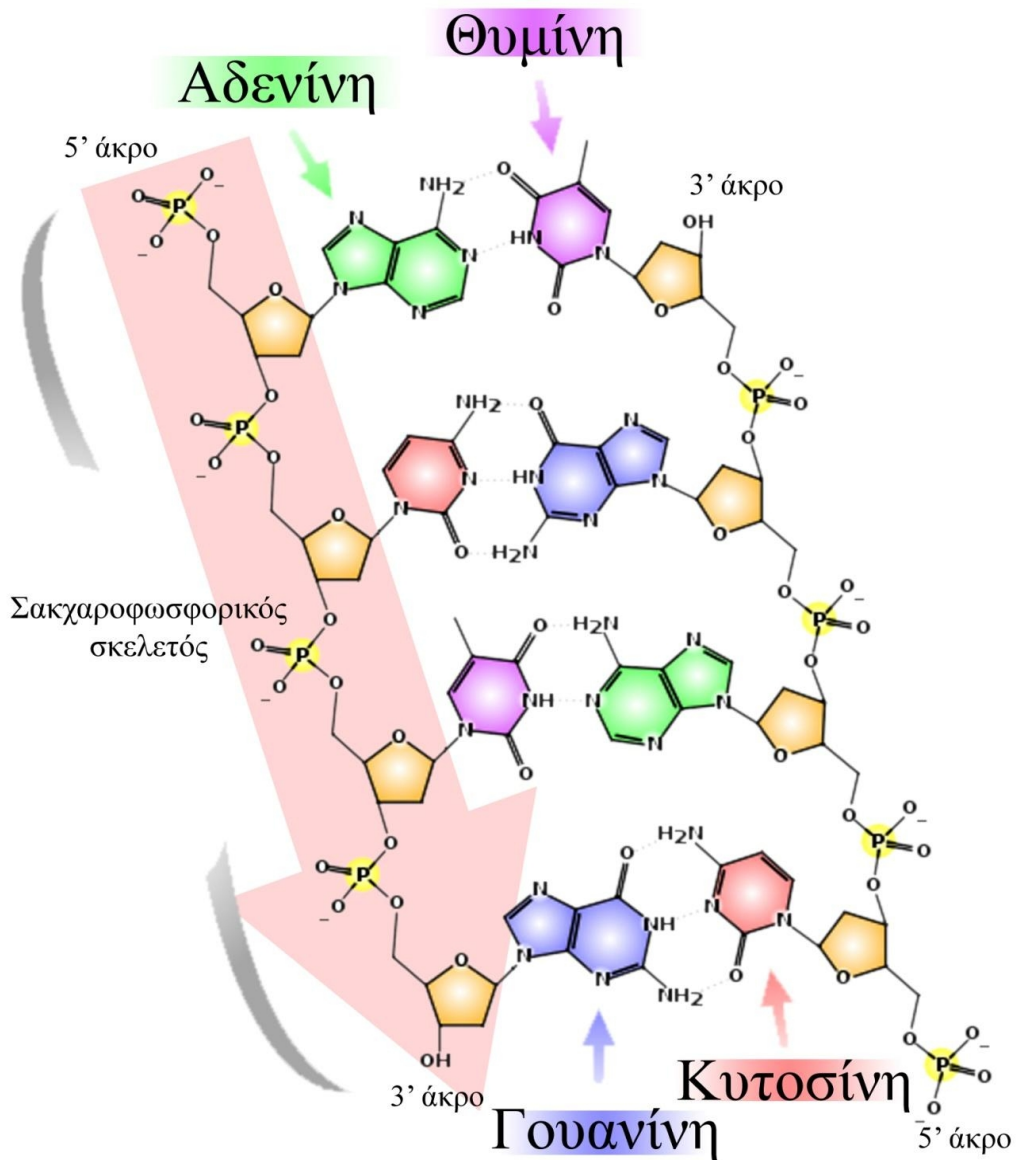


Θυμίνη (T)

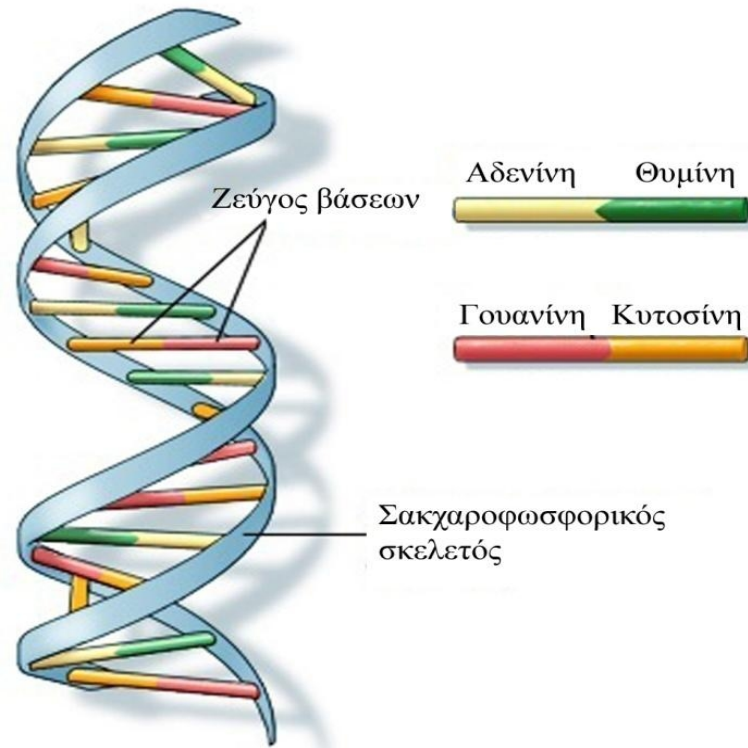
Σχήμα 1.3: Οι τέσσερις βάσεις που βρέθηκαν στο DNA.

Το DNA αποτελείται από δύο πολυνουκλεοτιδικές αλυσίδες που σχηματίζουν στο χώρο μια δεξιόστροφη διπλή έλικα. (Σχήμα 1.5) Στο εξωτερικό του μορίου βρίσκονται δύο υδρόφιλοι σκελετοί που αποτελούνται από επαναλαμβανόμενα μόρια φωσφορικής ομάδας – δεοξυριβόζης ενωμένων με φωσφοδιεστερικό δεσμό, ενώ στο εσωτερικό του μορίου βρίσκονται οι πουρίνες και οι πυριμιδίνες που είναι υδρόφοβες (Σχήμα 1.4). Κάθε κλώνος DNA περιέχει μια ακολουθία νουκλεοτιδίου που είναι ακριβώς συμπληρωματική (complementary) προς την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του άλλου κλώνου. Η πουρίνη γουανίνη (G) συνδέεται μόνο με την πυριμιδίνη κυτοσίνη (C) σχηματίζοντας τρεις δεσμούς υδρογόνου και η πουρίνη αδενίνη (A) συνδέεται μόνο με την πυριμιδίνη θυμίνη (T) σχηματίζοντας δύο δεσμούς υδρογόνου. Οι δύο αλυσίδες του DNA είναι αντιπαράλληλες, επειδή βρίσκονται σε αντίθετη κατεύθυνση η μία σε σχέση με την άλλη με το 3' άκρο της μίας αλυσίδας να βρίσκεται απέναντι από το 5' άκρο της άλλης αλυσίδας (Σχήμα 1.4). [4]

Οι βάσεις του DNA μεταφέρουν τη γενετική πληροφορία (γονιδίωμα). Η πληροφορία του DNA περνάει στα θυγατρικά μόρια μέσω της αναπαραγωγής (αντιγραφή του DNA) και μετέπειτα της κυτταρικής διαίρεσης. Το DNA κατευθύνει τη σύνθεση των πρωτεϊνών με τη διαμεσολάβηση του μορίου RNA. Ο κώδικας του DNA μεταφέρεται σε RNA με μια διαδικασία γνωστή ως μεταγραφή. Ο κώδικας RNA μεταφράζεται σε μια ακολουθία αμινοξέων κατά την πρωτεϊνοσύνθεση. Αυτό είναι το κεντρικό δόγμα της βιολογίας (Σχήμα 1.5).



Σχήμα 1.4: Η χημική δομή του DNA, όπου φαίνεται το ζευγάρι των βάσεων A -T και G-C. Οι βάσεις, που ενώνονται μέσω δεσμών υδρογόνου, συνδέουν τους δυο σακχαροφωσφορικούς σκελετούς.



Σχήμα 1.5: Η δομή διπλής έλικας του DNA.

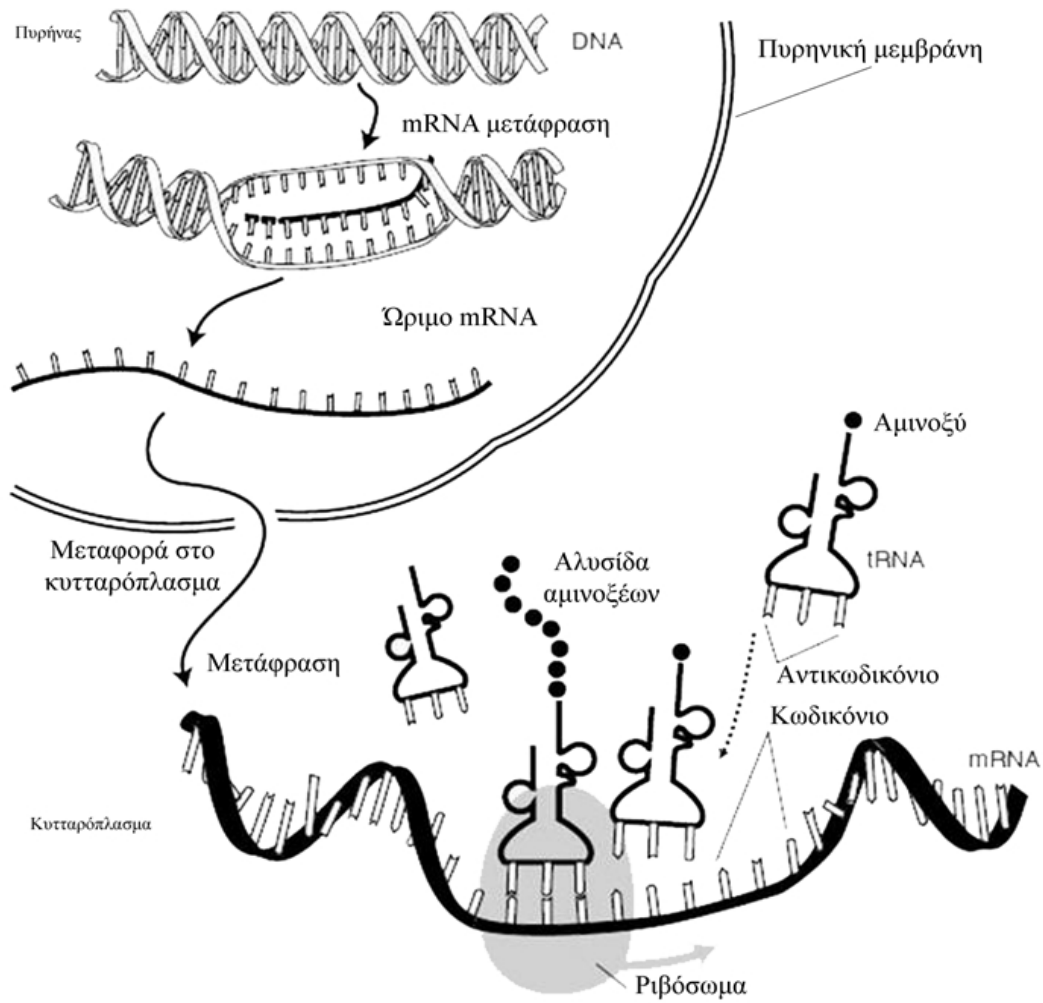
1.4 Γενετικός κώδικας

Οι πρωτεΐνες είναι γραμμικά πολυμερή με επιμέρους δομικά στοιχεία τα αμινοξέα. Η αλληλουχία των βάσεων στο DNA καθορίζει την αλληλουχία των αμινοξέων στις πρωτεΐνες. Υπάρχουν 20 διαφορετικά αμινοξέα στις πρωτεΐνες αλλά μόνο 4 διαφορετικές βάσεις στο DNA (A, T, G και C). Κάθε αμινοξύ καθορίζεται από ένα κωδικόνιο, μια ομάδα τριών βάσεων. Αυτά τα 64 κωδικόνια ($4^3 = 64$) αποτελούν τον γενετικό κώδικα, ένα σύνολο κανόνων που λένε στο κύτταρο τη σειρά με την οποία θα ενωθούν τα αμινοξέα για να δημιουργήσουν μια πρωτεΐνη.

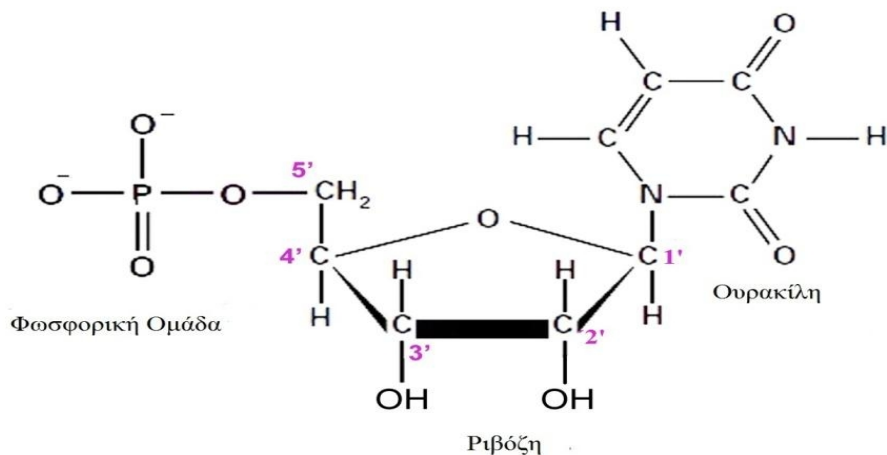
Παρ' ότι η αλληλουχία των κωδικονίων του DNA καθορίζουν την αλληλουχία των αμινοξέων, η διπλή έλικα του DNA δεν μπορεί να παίζει ρόλο η ίδια στην πρωτεϊνοσύνθεση. Η μετάφραση της ακολουθίας από κωδικόνια σε αμινοξέα συμβαίνει μέσω της παρέμβασης ενός τρίτου μορίου, του mRNA (messenger RNA ή αγγελιοφόρο RNA) (Σχήμα 1.6). Το RNA αποτελείται από ριβονουκλεοτίδια, δηλαδή περιέχουν το σάκχαρο ριβόζη και επίσης το RNA είναι μονόκλωνο.

Υπάρχουν τέσσερα είδη μορίων RNA που παράγονται κατά τη μεταγραφή: το αγγελιαφόρο RNA (mRNA), το οποίο χρησιμοποιείται ως πρότυπο, καθοδηγώντας τη συναρμολόγηση των αμινοξέων σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα, το ριβοσωμικό RNA (rRNA), που συνδέεται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν το ριβόσωμα, το μεταφορικό RNA (tRNA), όπου συνδέεται με ένα συγκεκριμένο αμινοξύ και το μεταφέρει στη θέση της πρωτεϊνοσύνθεσης και το μικρό πυρηνικό RNA (snRNA), το οποίο συνδέεται με πρωτεΐνες και σχηματίζει μικρά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια. [5]

Το mRNA χρησιμοποιεί τον ίδιο κώδικα με αυτόν του DNA με μία διαφορά: αντί για τη βάση Θυμίνη (T) περιέχει τη βάση Ουρακίλη (U) (Σχήμα 1.7). Όταν γράφουμε γενετικό κώδικα, χρησιμοποιούμε συνήθως τη μορφή RNA, δηλαδή χρησιμοποιούμε U αντί για T.



Σχήμα 1.6: Το κεντρικό δόγμα της μοριακής βιολογίας. [6]



Σχήμα 1.7: Η βάση Ουρακίλη (U)

Ο πρότυπος γενετικός κώδικας εμφανίζεται στον πίνακα 1.1 όπου δείχνει τι αμινοξύ ορίζει το κάθε ένα από τα 64 κωδικόνια. Τα χαρακτηριστικά του γενετικού κώδικα είναι τα εξής:

- Είναι κώδικας τριπλέτας, δηλαδή κάθε κωδικόνιο κωδικοποιεί ένα αμινοξύ.
- Είναι συνεχής, δηλαδή δεν παραλείπεται κάποιο νουκλεοτίδιο.
- Είναι μη επικαλυπτόμενος, δηλαδή το κάθε νουκλεοτίδιο ανήκει σε ένα μόνο κωδικόνιο.
- Είναι σχεδόν καθολικός. Όλοι οι οργανισμοί έχουν τον ίδιο γενετικό κώδικα. Ωστόσο, αρκετά μιτοχονδριακά γονίδια μεταφράζουν το κωδικόνιο UGA σε τρυπτοφάνη αντί για λήξη. Ακόμη, στο γενετικό κώδικα του πυρήνα ορισμένων πρωτίστων (protists) μεταφράζουν τα κωδικόνια UAA και UAG σε γλουταμίνη αντί για λήξη.
- Χαρακτηρίζεται ως εκφυλισμένος. Τα 61 κωδικόνια καθορίζουν ένα αμινοξύ, ενώ τα υπόλοιπα 3 ενεργούν σήμα λήξης της πρωτεϊνοσύνθεσης. Η μεθειονίνη και η τρυπτοφάνη είναι τα μόνα αμινοξέα που κωδικοποιούνται από ένα κωδικόνιο. Τα άλλα 18 αμινοξέα κωδικοποιούνται από άλλα 2,3,4 ή 6 κωδικόνια και έτσι ο κώδικας είναι εκφυλισμένος. Να σημειωθεί ότι όταν 2 ή περισσότερα κωδικόνια κωδικοποιούν ένα αμινοξύ, συνήθως διαφέρουν μόνο στη τρίτη βάση της τριπλέτας. Ο γενετικός κώδικας έχει κωδικόνιο έναρξης (AUG και κωδικοποιεί το αμινοξύ μεθειονίνη) και κωδικόνια λήξης (UAG, UAA και UGA). [4]

		Δεύτερο γράμμα									
		U		C		A		G			
Πρώτο γράμμα	U	UUU	φαινυλαλανίνη (phe/f)	UCU	σερίνη (ser/s)	UAU	τυροσίνη(tyr/y)	UGU	κυστεΐνη (cys)	U	
		UUC	φαινυλαλανίνη (phe/f)	UCC	σερίνη (ser/s)	UAC	τυροσίνη(tyr/y)	UGC	κυστεΐνη(cys/c)	C	
		UUA	λευκίνη (leu/l)	UCA	σερίνη (ser/s)	UAA	λήξη	UGA	λήξη	A	
		UUG	λευκίνη (leu/l)	UCG	σερίνη (ser/s)	UAG	λήξη	UGG	τρυπτοφάνη (trp/w)	G	
	C	CUU	λευκίνη (leu/l)	CCU	προλίνη (pro/p)	CAU	ιστιδίνη (his/h)	CGU	αργινίνη (arg/r)	U	
		CUC	λευκίνη (leu/l)	CCC	προλίνη (pro/p)	CAC	ιστιδίνη (his/h)	CGC	αργινίνη (arg/r)	C	
		CUA	λευκίνη (leu/l)	CCA	προλίνη (pro/p)	CAA	γλουταμίνη (gln/q)	CGA	αργινίνη (arg/r)	A	
		CUG	λευκίνη (leu/l)	CCG	προλίνη (pro/p)	CAG	γλουταμίνη (gln/q)	CGG	αργινίνη (arg/r)	G	
	A	AUU	ισολευκίνη(ile/i)	ACU	θρεονίνη (thr/t)	AAU	ασπαραγγίνη (asn/n)	AGU	σερίνη (ser/s)	U	
		AUC	ισολευκίνη(ile/i)	ACC	θρεονίνη (thr/t)	AAC	ασπαραγγίνη (asn/n)	AGC	σερίνη (ser/s)	C	
		AUA	ισολευκίνη(ile/i)	ACA	θρεονίνη (thr/t)	AAA	λυσίνη (lys/k)	AGA	σερίνη (ser/s)	A	
		AUG	μεθειονίνη(met/m) - έναρξη	ACG	θρεονίνη (thr/t)	AAG	λυσίνη (lys/k)	AGG	σερίνη (ser/s)	G	
	G	GUU	βαλίνη (val/v)	GCU	αλανίνη (ala/a)	GAU	ασπαρτικό οξύ (asp/d)	GGU	γλυκίνη (gly/g)	U	
		GUC	βαλίνη (val/v)	GCC	αλανίνη (ala/a)	GAC	ασπαρτικό οξύ (asp/d)	GGC	γλυκίνη (gly/g)	C	
		GUA	βαλίνη (val/v)	GCA	αλανίνη (ala/a)	GAA	γλουταμινικό οξύ (glu/e)	GGA	γλυκίνη (gly/g)	A	
		GUG	βαλίνη (val/v)	GCG	αλανίνη (ala/a)	GAG	γλουταμινικό οξύ (glu/e)	GGG	γλυκίνη (gly/g)	G	

Πίνακας 1.1: Γενετικός κώδικας και αντιστοίχιση κωδικονίων με αμινοξέα

1.5 Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες ευθύνονται για τις λειτουργίες που επιτελούνται μέσα σε ένα οργανισμό (π.χ. έκκριση ουσιών), ενώ μπορεί να έχουν και δομικό ρόλο (π.χ. κερατίνη). Οι πρωτεΐνες είναι αυτές που τελικά προσδιορίζουν το φαινότυπο του οργανισμού με βάση το γονότυπο που περιέχεται στο DNA των οργανισμών. Είναι πολυπεπτίδια, δηλαδή γραμμικές αλυσίδες αμινοξέων, που δημιουργούνται μέσα στο κύτταρο.

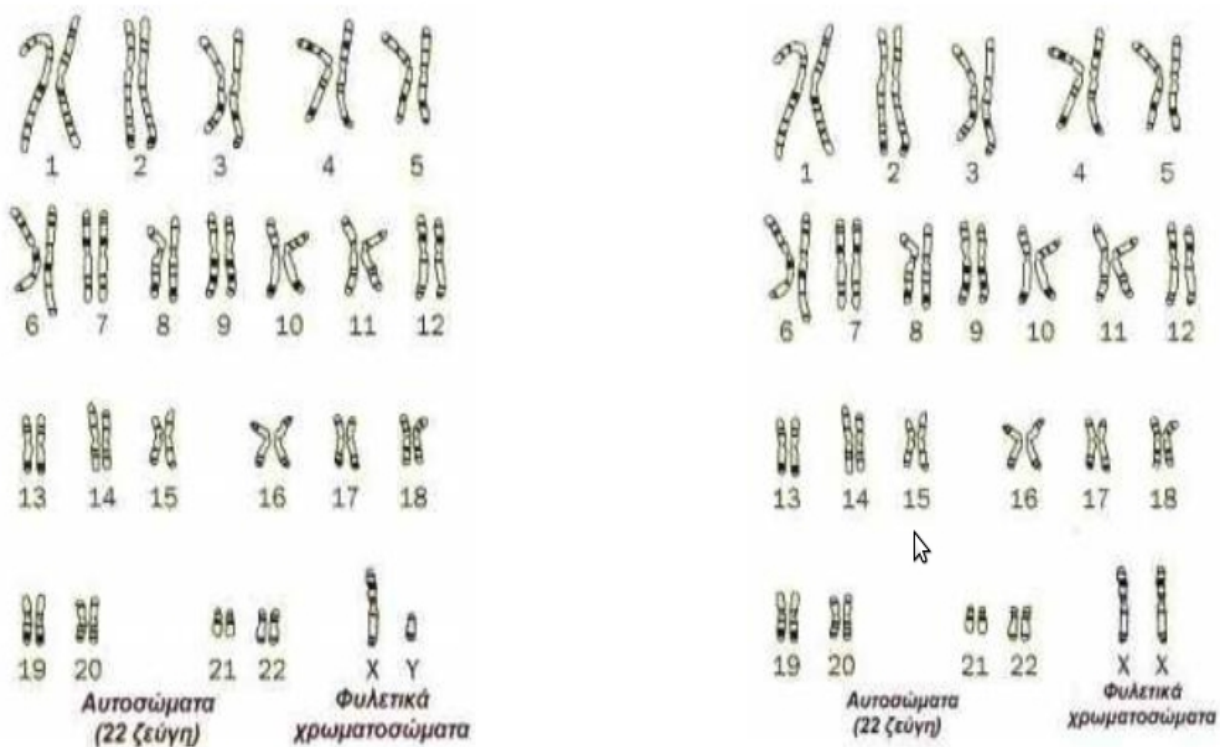
Η μονοδιάστατη αμινοξική ακολουθία της πρωτεΐνης ονομάζεται πρωτοταγής δομή και ο τρόπος οργάνωσης της πρωτεΐνης στο χώρο κρύβεται στη πρωτοταγή δομή της. Η δευτεροταγής δομή αναφέρεται στην αναδίπλωση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων σε κανονικές επαναλαμβανόμενες δομές λόγω των δεσμών υδρογόνου. Η τριτοταγής δομή των πρωτεϊνών αναφέρεται στην πλήρη στερεοδιάταξη όλων των δομικών μονάδων και είναι αυτή που τελικά καθορίζει τη βιολογική λειτουργία τους. Η τεταρτοταγής δομή αναφέρεται στην οργάνωση στο χώρο δύο ή και περισσοτέρων όμοιων ή διαφορετικών πολυπεπτιδικών αλυσίδων, που ονομάζονται πρωτομερή. Τα πρωτομερή συνδέονται μεταξύ τους όχι με χημικούς δεσμούς, αλλά με δευτερεύοντες ηλεκτροστατικούς δεσμούς (όπως ιονικούς, δεσμούς υδρογόνου, δυνάμεις Van der Waals).

1.6 Χρωμοσώματα του ανθρώπου – Καρυότυπος

Μέσα στο κύτταρο, το DNA συνδέεται με πρωτεΐνες και το κάθε DNA με τις συνδεδεμένες πρωτεΐνες ονομάζεται χρωμόσωμα. Αυτή η οργάνωση ισχύει για προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά κύτταρα, ακόμα και για ιούς. Το πακετάρισμα του DNA σε χρωμοσώματα εξυπηρετεί διάφορες σημαντικές λειτουργίες. Αρχικά, το χρωμόσωμα είναι μια συμπαγής μορφή του DNA που χωράει εύκολα μέσα στο κύτταρο. Δεύτερον, το πακετάρισμα του DNA σε χρωμοσώματα εξυπηρετεί στη προστασία του DNA από βλάβες. Επιπρόσθετα, μόνο το πακεταρισμένο DNA σε χρωμοσώματα μπορεί να διαβιβάζεται αποτελεσματικά στα θυγατρικά κύτταρα κάθε φορά που το κύτταρο διαιρείται. Τέλος, το χρωμόσωμα προσφέρει μια συνολική οργάνωση σε κάθε μόριο του DNA.[7]

Το μισό μοριακό βάρος του χρωμοσώματος είναι πρωτεΐνη. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, τα κομμάτια του DNA που πακετάρονται με πρωτεΐνες και σχηματίζουν τα ινίδια χρωματίνης και η πλειοψηφία των συνδεδεμένων πρωτεϊνών είναι μικρές βασικές πρωτεΐνες που ονομάζονται ιστόνες. Ακόμη, αν και δεν είναι τόσο άφθονες, άλλες πρωτεΐνες, που συχνά αναφέρονται ως μη-ιστόνες, συνδέονται με τα χρωμοσώματα. [7]

Ένα ανθρώπινο κύτταρο περιέχει 46 χρωμοσώματα (23 ζεύγη). Κάθε ανθρώπινο χρωμόσωμα περιέχει περίπου, κατά μέσο όρο, $1,3 \times 10^8$ ζεύγη βάσεων (bp) του DNA. Η απεικόνιση των χρωμοσωμάτων ενός ατόμου σε ζεύγη και κατά ελαττωμένο μέγεθος ονομάζεται Καρυότυπος (Εικόνα 1.1). Από τα 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, τα 22 ζεύγη ονομάζονται αυτοσωμικά και είναι ίδια μορφολογικά στα αρσενικά και στα θηλυκά άτομα. Το 23ο ζεύγος στα θηλυκά άτομα αποτελείται από δύο X χρωμοσώματα, ενώ στα αρσενικά αποτελείται από ένα X και ένα Y χρωμόσωμα. Τα χρωμοσώματα αυτά ονομάζονται φυλετικά και καθορίζουν το φύλο. Τα απλοειδή κύτταρα του ανθρώπου έχουν 23 χρωμοσώματα. [7]



Εικόνα 1.1: Καρυότυπος άνδρα και γυναίκας [8]

Βιβλιογραφία – Πηγές 1ου Κεφαλαίου

[1]Berk, Matsudaira Lodish (2004), Molecular Cell Biology Fifth Edition

[2]Gerald Audesirk, Teresa Audesirk (1999), Biology: Life on Earth.

[3]Κ. Σπ. Νικήτα (2011), Προσομοίωση Φυσιολογικών Συστημάτων

[4] Stephen R. Bolsover, Jeremy S. Hyams, Elizabeth A. Shephard, Hugh A. White, Claudia G. Wiedemann (2004), Cell Biology: A Short Course, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc.

[5]D. S. Eggleston, Catherine D. Prescott and Neil D. Pearson (1998), The many faces of RNA.

[6]Nancy W. Vensko, JD and Steven M. Ferguson, Research Discoveries After Kubin, Tomorrows Technol Transf. 2010 ; 2(1): 46–58.

[7] James D. Watson, Tania A. Baker, Stephen P. Bell and Alexander Gann (2003), Molecular Biology of the Gene, Fifth Edition

[8]Σύνδεσμος Βιολόγων-Φυσιογνοστών Κύπρου: Εκπαιδευτικό Υλικό-Κεφάλαιο 16ο Γενετική
http://www.biosyn-oelmek.org/ekpaideftiko_yliko/ekpaideftiko_yliko_files/genetics_final.pdf

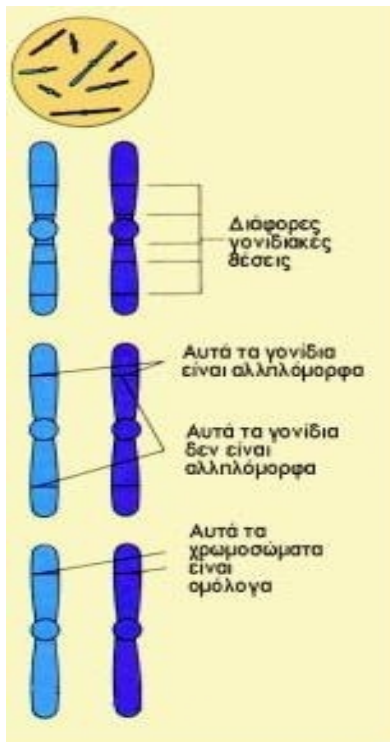
Κεφάλαιο 2ο: Εισαγωγή στη Γενετική

2.1 Αλληλόμορφα γονίδια

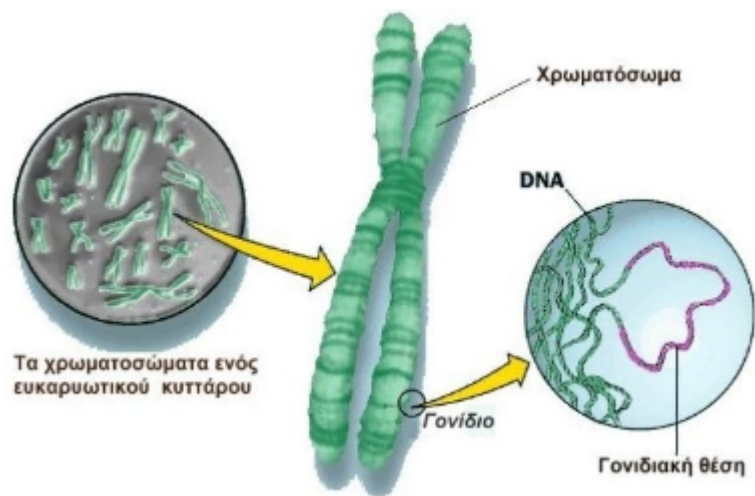
Τα αλληλόμορφα γονίδια είναι γονίδια που δρουν για το ίδιο γνώρισμα αλλά με διαφορετικό τρόπο. Για παράδειγμα αν υπάρχουν δύο διαφορετικά γονίδια που ελέγχουν το χρώμα των ματιών, τότε μεταξύ τους είναι αλληλόμορφα. Τα αλληλόμορφα γονίδια βρίσκονται στην ίδια θέση των ομόλογων χρωμοσωμάτων (Σχήμα 2.1). Το ζευγάρι των αλληλόμορφων συνιστά τον γονότυπο ενώ η έκφραση τους συνιστά τον φαινότυπο.

Συνήθως από τα δύο αλληλόμορφα, το ένα επικρατεί έναντι του άλλου και καθορίζει τον φαινότυπο. Αυτό το αλληλόμορφο ονομάζεται επικρατές και το άλλο υπολειπόμενο. Το επικρατές συνήθως το συμβολίζουμε με ένα κεφαλαίο γράμμα, ενώ το υπολειπόμενο με ένα μικρό. Αν "A" είναι το επικρατές αλληλόμορφο που ελέγχει ένα χαρακτηριστικό, το υπολειπόμενο θα συμβολίζεται με "a".

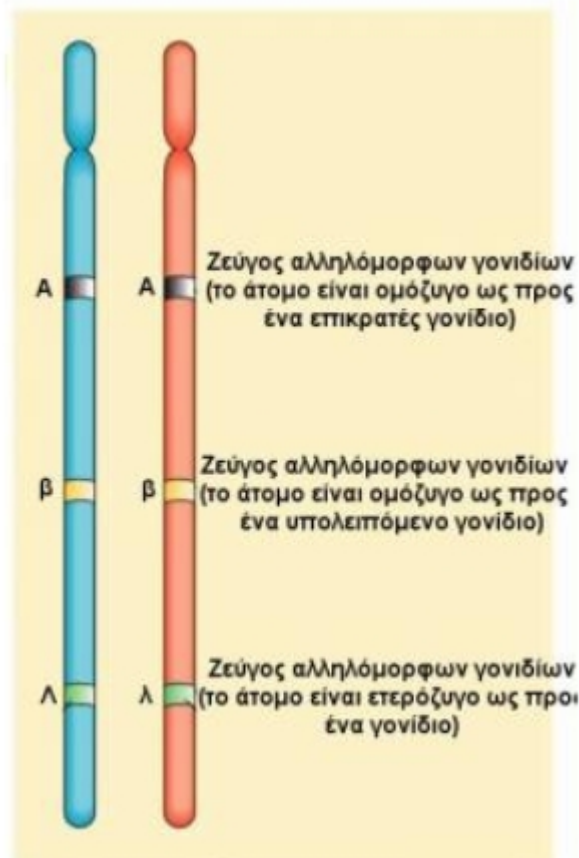
Οι δυνατοί γονότυποι από τον συνδυασμό των δύο αλληλόμορφων είναι τρεις (AA, Aa, aa) και οι δυνατοί φαινότυποι δύο (A, a). Ο φαινότυπος A εκφράζεται σε δύο περιπτώσεις, για γονότυπο AA και για γονότυπο Aa αφού το A είναι επικρατές. Αντίθετα ο φαινότυπος a εκφράζεται μόνο όταν έχουμε γονότυπο aa. [1]



Σχήμα 2.1 Αλληλόμορφα γονίδια [2]



Σχήμα 2.2 Γονιδιακή θέση [3]



Σχήμα 2.3 Ομόλογα χρωμοσώματα και πιθανοί συνδυασμοί των αλληλόμορφων γονιδίων [3]

Τα γονίδια μιας γενετικής θέσης που καθορίζουν ένα χαρακτήρα και είναι περισσότερα από δύο ονομάζονται πολλαπλά αλληλόμορφα γονίδια. Για παράδειγμα στον άνθρωπο τα γονίδια που καθορίζουν τις ομάδες αίματος στο σύστημα ABO, είναι πολλαπλά αλληλόμορφα και είναι τρία: τα I^A , I^B και i^0 . Τα γονίδια I^A και I^B είναι συνεπικρατή, επειδή εκφράζονται και τα δύο στο φαινότυπο ενός ετερόζυγου ατόμου $I^A I^B$. Το γονίδιο i^0 είναι υπολειπόμενο ως προς τα γονίδια I^A και I^B και επομένως υπάρχουν τέσσερις πιθανοί φαινότυποι του χαρακτήρα ομάδα αίματος, οι A, B, AB και O. [3]

2.2 Γονότυπος

Γονότυπος (genotype) καλείται το σύνολο των γονιδίων ενός οργανισμού, δηλαδή το σύνολο των αλληλομόρφων που απαρτίζουν το DNA του. Με αυτόν τον ορισμό, είναι ένα μέγεθος το οποίο δεν είναι παρατηρήσιμο. Για λόγους πρακτικούς ο γονότυπος μπορεί να αναφέρεται στη γονιδιακή σύσταση του οργανισμού σε έναν ή περισσότερους γονιδιακούς τόπους, οι οποίοι συνήθως αφορούν μια συγκεκριμένη ιδιότητα του οργανισμού. [1]

2.3 Φαινότυπος

Φαινότυπος είναι όλα τα μορφολογικά, παραγωγικά, ηθολογικά κ.λ.π. χαρακτηριστικά που εκδηλώνει ένας οργανισμός σε μία δεδομένη στιγμή, δηλαδή το μέρος του γονότυπου του οργανισμού το οποίο μπορούμε (άμεσα ή έμμεσα) να παρατηρήσουμε (Σχήμα 2.4).



Σχήμα 2.4 Παράγοντες στην έκφραση του φαινότυπου [4]

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι ο φαινότυπος ενός ατόμου εξαρτάται:

- Από τον γονότυπο που κληρονόμησε από τους γονείς του
- Από μη κληρονομικές περιβαλλοντικές επιδράσεις
- Από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο προηγούμενων
- Κάποιοι συνυπολογίζουν και την τυχαία διαφοροποίηση

Έτσι, δύο άτομα με τον ίδιο ακριβώς γονότυπο, αλλά μεγαλωμένοι σε διαφορετικά περιβάλλοντα, πιθανότατα θα διαφέρουν στον φαινότυπό τους. [1]

2.4 Κληρονομικότητα

2.4.1 Μεντελική Κληρονομικότητα

Με τον όρο Μεντελική (ή Μεντελιανή) κληρονομικότητα εννοούμε μια σειρά νόμων που επιχειρούν να περιγράψουν τη μετάδοση κληρονομικών χαρακτηριστικών από γενιά σε γενιά. Οι νόμοι αυτοί διατυπώθηκαν για πρώτη φορά το 1864 από τον βοτανολόγο και μοναχό Γκρέγκορ Μέντελ (Gregor Mendel), γι' αυτό είναι γνωστοί και ως *νόμοι του Μέντελ*.

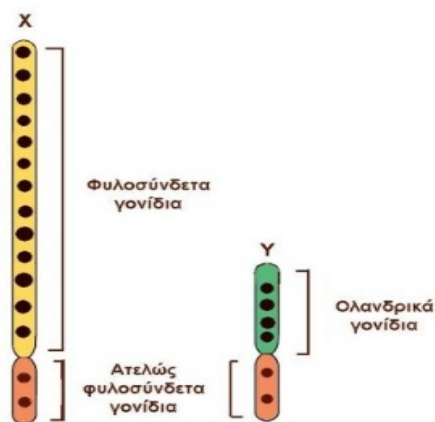
Ο πρώτος νόμος του Μέντελ για την κληρονομικότητα αναφέρεται και ως *νόμος διαχωρισμού των αλληλόμορφων γονιδίων* και σύμφωνα με τον οποίο τα αλληλόμορφα γονίδια δεν αναμιγνύονται, ούτε αλλοιώνονται το ένα από το άλλο, αλλά διαχωρίζονται και κατανέμονται σε διαφορετικά γεννητικά κύτταρα. Μέσα από τα πειράματά του ο Μέντελ, διαπίστωσε ότι το γονίδιο που ελέγχει ένα χαρακτηριστικό δεν επηρεάζει τη μεταβίβαση του γονιδίου που ελέγχει άλλο χαρακτηριστικό. Αυτή η ερμηνεία αποτελεί το δεύτερο νόμο του Μέντελ για την κληρονομικότητα, ο οποίος αναφέρεται και ως *νόμος της ανεξάρτητης μεταβίβασης των γονιδίων*. [1]

2.4.2 Αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

Οι αυτοσωματικές υπολειπόμενες παθήσεις παρατηρούνται μόνο στα ομόζυγα άτομα τα οποία έχουν κληρονομήσει ένα παθολογικό υπολειπόμενο γονίδιο από τον κάθε γονιό. Όταν οι δύο γονείς είναι ετερόζυγοι με φυσιολογικό φαινότυπο, ονομάζονται φορείς, γιατί φέρουν το παθολογικό γονίδιο (στίγμα) και μπορούν να το μεταβιβάσουν στους απογόνους. [3]

2.4.3 Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

Εκτός από το φυλοκαθοριστικό ρόλο που έχουν τα φυλετικά χρωμοσώματα, είναι συγχρόνως υπεύθυνα και για πολλούς χαρακτήρες του ανθρώπου, γιατί σ' αυτά και ειδικά στο X φυλετικό χρωματόσωμα εδράζονται πολλά γονίδια. Η κληρονομικότητα των χαρακτήρων αυτών έχει διαφορές συγκριτικά με την κληρονομικότητα των χαρακτήρων που ελέγχονται από τα γονίδια των αυτοσωματικών χρωμοσωμάτων δεδομένου ότι τα φυλετικά χρωμοσώματα X και Y είναι ανισομεγέθη μεταξύ τους. Αυτό σημαίνει ότι πολλά γονίδια που εδράζονται στο X χρωματόσωμα δεν έχουν αλληλόμορφα στο Y (Σχήμα 2.5). Τα γονίδια αυτά ονομάζονται φυλοσύνδετα γονίδια. Τα γονίδια που εδράζονται στην περιοχή του Y χρωματοσώματος που δεν έχει ομόλογη στο X ονομάζονται ολανδρικά γονίδια. Τα γονίδια που εδράζονται στα ομόλογα τμήματα των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y ονομάζονται ατελώς φυλοσύνδετα γονίδια.



Σχήμα 2.5 Διάγραμμα των φυλετικών χρωμοσωμάτων X και Y

Όσον αφορά την υπολειπόμενη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα, έχουμε τα εξής:

- Ο φαινοτυπικός χαρακτήρας που οφείλεται σε υπολειπόμενο φυλοσύνδετο γονίδιο εμφανίζεται στις γυναίκες μόνο στην περίπτωση που αυτές είναι ομόζυγες ως προς το υπολειπόμενο γονίδιο. Αν είναι ετερόζυγες, είναι απλά φορείς.
- Επειδή οι άνδρες έχουν ένα μόνο Χ φυλετικό χρωματόσωμα, ένα φυλοσύνδετο γονίδιο εκφράζεται πάντοτε στο φαινότυπο είτε αυτό είναι υπολειπόμενο είτε επικρατές.

Για τους πιο πάνω λόγους οι γυναίκες με κληρονομικές παθήσεις που οφείλονται σε υπολειπόμενα φυλοσύνδετα γονίδια είναι πολύ πιο λίγες από τους αντίστοιχους άνδρες. [3]

2.4.4 Φυλοεπηρεαζόμενα γονίδια

Τα γονίδια αυτά δε βρίσκονται στα φυλετικά χρωματόσωματα αλλά στα αυτοσωματικά. Όμως η εκδήλωση του χαρακτήρα που καθορίζουν εξαρτάται από το φύλο του ατόμου και κατ' ακρίβεια από τη δράση της ορμόνης του ενός ή του άλλου φύλου. Έτσι αρσενικά και θηλυκά άτομα γονοτυπικά όμοια ως προς ένα φυλοεπηρεαζόμενο χαρακτήρα μπορεί να διαφέρουν φαινοτυπικά.

2.5 Μετάλλαξη

Μετάλλαξη είναι η διαδικασία με την οποία το γενετικό υλικό υποβάλλεται σε ανιχνεύσιμες και κληρο-νομήσιμες δομικές αλλαγές ή το αποτέλεσμα της αλλαγής αυτής. Τρεις κατηγορίες μεταλλάξεων αναγνωρίζονται: οι γενοτυπικές μεταλλάξεις (genome mutations), στις οποίες συμβαίνει προσθήκη ή αφαίρεση ενός ή περισσότερων ολόκληρων χρωμοσωμάτων, οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις (chromosome mutations), όπου επηρεάζεται η δομή ενός ή περισσότερων χρωμοσωμάτων και οι γονιδιακές μεταλλάξεις (gene mutations), όπου η δομή ενός γονιδίου μεταβάλλεται σε μοριακό επίπεδο παράγοντας ένα διαφορετικό αλληλόμορφο.

Μεταλλάξεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σωματικό ή γεννητικό κύτταρο. Μόνο οι μεταλλάξεις των γεννητικών κυττάρων μπορεί να μεταβιβαστούν από τη μία γενιά στην επόμενη και είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία κληρονομικών ασθενειών.

Βιβλιογραφία – Πηγές 2ου Κεφαλαίου

[1]Wikipedia.org

[2]<http://www.propagator.gr/mysite/images/stories/biology/allele.jpg>

[3]Σύνδεσμος Βιολόγων-Φυσιογνοστών Κύπρου: Εκπαιδευτικό Υλικό-Κεφάλαιο 16ο Γενετική
http://www.biosyn-oelmek.org/ekpraideftiko_yliko/ekpraideftiko_yliko_files/genetics_final.pdf

[4]iGenetics - Μια Μεντελική Προσέγγιση, Peter J. Russell
http://www.academicbooks.gr/sites/default/files/igenetics_sample_ch02.pdf

Κεφάλαιο 3ο : Παχυσαρκία

3.1 Ορισμός

Παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο σώμα, λόγω χρόνιας ενεργειακής ανισορροπίας μεταξύ της πρόληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης. Αυτή η αύξηση της ποσότητας του σωματικού λίπους, συνεπάγεται βέβαια και αύξηση του σωματικού βάρους. Από το 1948 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας την έχει εντάξει στον κατάλογο των παθήσεων. Ως νόσος ορίζεται κάθε κατάσταση που μειώνει την ποιότητα και την ποσότητα της ζωής. Για τους παχύσαρκους, η ποιότητα ζωής είναι σαφώς μειωμένη αλλά και συντομότερη, αφού εμφανίζουν συχνότερα πολλές και σημαντικές επιπλοκές υγείας, συγκρινόμενοι με άτομα φυσιολογικού βάρους.[1]

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από υπερβολική εναπόθεση λίπους στις λιπαποθήκες του σώματος. Φυσιολογικά το λίπος, στο σύνολό του, αποτελεί το 15-20% του σωματικού βάρους για τον άνδρα και το 20-25% για τη γυναίκα. Στην παχυσαρκία το ποσοστό αυτό μπορεί να φτάσει το 40%, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις και το 70% (κακοήθης παχυσαρκία). Η κατανομή αυτού του λίπους είναι γενετικά καθορισμένη (δομικό λίπος) και διαφέρει ανάλογα με το φύλο. Διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια της ήβης, κατά την εποχή δηλαδή που αναπτύσσονται τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο προσδιορισμός της παχυσαρκίας γίνεται μέσω του Δείκτη Μάζας Σώματος (Body Mass Index, BMI), ο οποίος προκύπτει αν διαιρέσουμε το σωματικό βάρος (σε κιλά) με το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). (Πίνακας 3.1)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΔΜΣ (Kg/m ²)	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
Λιποβαρής	< 18.5	Χαμηλός
Φυσιολογικού βάρους	18.5- 24.9	Φυσιολογικός
Υπέρβαρος	25- 29.9	Αυξημένος
Παχύσαρκος		
Στάδιο I	30- 34.9	Μέτριος
Στάδιο II	35- 39.9	Σοβαρός
Στάδιο III (σοβαρά παχύσαρκος)	> 40	Πολύ σοβαρός

Πίνακας 3.1 Ταξινόμηση παχύσαρκων ατόμων με το Δείκτης Μάζας Σώματος και κίνδυνος εμφάνισης σχετιζόμενων με την παχυσαρκία νοσημάτων [1]

3.2 Μέθοδοι προσδιορισμού της Παχυσαρκίας

Εκτός από το Δ.Μ.Σ., στην ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται η μικρότερη περίμετρος μέσης (Waist) ή η σχέση της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων (Hip) (Waist to Hip ratio: WHR). Η συγκεκριμένη μέτρηση είναι απλούστερη και, ιδιαίτερα, η περίμετρος της μέσης είναι μια απλή και αξιόπιστη μέθοδος μέτρησης και εκτίμησης της κεντρικής παχυσαρκίας και του κινδύνου ανάπτυξης συνοδών νοσημάτων (Πίνακας 3.2).

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ				
		Χαμηλός	Μέτριος	Υψηλός
ΑΝΔΡΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	< 94	94-102	> 102
	WHR	< 0.90	0.90-1.00	> 1.00
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	Περίμετρος μέσης (cm)	< 80	80-88	> 88
	WHR	< 0.75	0.75-0.85	> 0.85

Πίνακας 3.2 Πίνακας εμφάνισης συνοδών νοσημάτων ανάλογα με τη μικρότερη περιφέρεια της μέσης και τη σχέση της μικρότερης περιφέρειας της μέσης προς τη μεγαλύτερη περιφέρεια των ισχίων

Phenotypes	Measurement methods	Comments
Physical phenotypes		
Weight	Scales	Quick, easy, cheap. Self-reported, so can be inaccurate.
Waist circumference Waist-hip ratio	Tape measure	Quick, easy, cheap. Used to define central obesity. Correlates well with BMI, visceral fatness and total body fatness.
Body mass index (BMI)	Scales and tape measure	Quick, easy, cheap. Used to define clinical obesity that is due to high correlation with fatness. Often calculated retrospectively for study groups that have been recruited for other reasons.
Caloric intake	Questionnaire or subject recall observation	Cheap and relatively simple if it is questionnaire-based. Complex and time-consuming if observation is required in controlled conditions.
Feeding behaviour	Questionnaire or subject recall observation	Cheap and relatively simple if it is questionnaire-based. Complex and time-consuming if observation is required in controlled conditions.
Skinfold thickness	Skin callipers	A relatively simple measure of subcutaneous fat. Usually used as the sum of several measures or as a ratio of thicknesses.
Central fat mass (CFM) Visceral fat mass (VFM) CFM-VFM ratio	DEXA	Precise and accurate, but expensive, complex and time-consuming. Unsuitable for large-scale screening.
Body-fat distribution	CT MRI	Precise and accurate, but expensive, complex and time-consuming. Unsuitable for large-scale screening.
Molecular phenotypes		
Hormone levels	ELISA RIA	Typically assessed in blood samples. Difficult to do <i>in vivo</i> for differentiated organs and tissues; for example, adipose tissue. Reflects the sum of all influences on a particular hormone. Expensive for large-scale studies.
Transcription levels	RT-PCR Real-time PCR Microarray	A wide range of tissues can be investigated; comparisons of different physiological states are possible. Only small numbers are used as it is currently expensive. Large datasets present analytical challenges. Measures relative RNA levels and not levels of biologically active proteins.
Metabolic profiling	HPLC NMR	Typically assessed in body fluids. Sample acquisition is relatively easy, but generates a complex metabolic profile, is expensive and is not easily applicable to solid tissues.

This is a list of categories of phenotypes that are used in many obesity genetics studies. Most are relatively broad, but demonstrate the relative strengths and weaknesses of each. CT, computed tomography; DEXA, dual energy x-ray absorptiometry; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HPLC, high-performance liquid chromatography; MRI, magnetic resonance imaging; NMR, nuclear magnetic resonance; RIA, radioimmunoassay; RT-PCR, reverse-transcriptase PCR.

Πίνακας 3.3 Φαινότυποι που χρησιμοποιούνται στη μελέτη της παχυσαρκίας [2]

Στον Πίνακα 3.3 παρουσιάζονται οι πιο συνηθισμένοι φαινότυποι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της παχυσαρκίας στον ερευνητικό τομέα πέρα από αυτούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Μερικοί από αυτούς είναι η θερμιδική πρόσληψη, η διατροφική συμπεριφορά, τα επίπεδα των ορμονών και το μεταβολικό προφίλ. Παράλληλα φαίνονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του καθενός ανάλογα με την ακρίβεια του τρόπου μέτρησης, το κόστος, τον χρόνο, τις συνθήκες και το είδος του δείγματος στο οποίο μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

3.3 Τύποι Παχυσαρκίας

Με κριτήριο τα σημεία στα οποία συσσωρεύεται το λίπος, η παχυσαρκία έχει τρεις τύπους:

- την κεντρική (σπλαγχνική) παχυσαρκία, με αυξημένη κατανομή λίπους στο άνω τμήμα του σώματος
- την περιφερική παχυσαρκία, με εναπόθεση λίπους στους μηρούς και στους γλουτούς
- τον συνδυασμό των δύο παραπάνω

Από τις παραπάνω αυτές μορφές, η κεντρική παχυσαρκία αποτελεί τη νοσογόνο παχυσαρκία, μια και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους δεν οδηγεί υποχρεωτικά σε νόσο, αλλά σημασία έχει και η θέση εναπόθεσης του λίπους. [1]



Εικόνα 3.1 Κεντρικός (ανδροειδής) και περιφερικός (γυναικοειδής) τύπος παχυσαρκίας [1]

3.4 Παιδική Παχυσαρκία

Στην εμφάνιση της παιδικής παχυσαρκίας συμμετέχουν σύνθετοι και αλληλοεπηρεαζόμενοι παράγοντες (νευροφυσιολογικοί, βιοχημικοί, γενετικοί, κοινωνικο-οικονομικοί, πολιτισμικοί και περιβαλλοντικοί). Στην πλειονότητα των παχύσαρκων παιδιών ο σύγχρονος τρόπος ζωής, η αυξημένη πρόσληψη τροφής και κυρίως η ελλιπής άσκηση (το θετικό ισοζύγιο ενέργειας) φαίνεται να είναι τα αίτια.

Το βελτιωμένο κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο των ανθρώπων καθώς και η αστικοποίηση άλλαξαν τις διατροφικές συνήθειες (fast food, σοκολάτες, λιπαρά). Ο αυξημένος χρόνος παρακολούθησης τηλεόρασης, ο μειωμένος ελεύθερος χρόνος παιδιών και γονέων, η μετακίνηση μόνο με αυτοκίνητο και ποτέ με τα πόδια ή με ποδήλατο σε συνάρτηση με την απουσία χώρων άθλησης και την εξαφάνιση της αλάνας συμβάλλουν στη μείωση της φυσικής δραστηριότητας.

Η παιδική παχυσαρκία είναι ένα σοβαρό πρόβλημα αφού συνοδεύεται από σοβαρές επιπλοκές, τόσο άμεσες όσο και απώτερες. Είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Είναι πλέον γνωστό ότι ο ΣΔ 2 και το Μεταβολικό Σύνδρομο έχουν τις ρίζες τους στην παιδική και εφηβική ηλικία. Ο ΣΔ 2, νόσος άγνωστη στα παιδιά και στους έφηβους, αυξάνεται με επικίνδυνο ρυθμό, αποτελώντας το 8-45% των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων ΣΔ στις ηλικίες αυτές.

Ένα μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων παιδιών θα γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες και θα ανήκουν στους ασθενείς με Μεταβολικό Σύνδρομο. Ένα ιδιαίτερα ανησυχητικό δεδομένο είναι ο αυξημένος κίνδυνος πρόωρου θανάτου στην ενήλικη ζωή, κυρίως από καρδιαγγειακά νοσήματα, ανεξάρτητα αν ο παχύσαρκος νέος χάσει περιττά κιλά. Προδιαθέτει επίσης για πρώιμη ήβη, πολυκυστικές ωοθήκες, υπογοναδισμό, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, βρογχικό άσθμα, σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, στεατοηπατίτιδα, χολολιθίαση, σπειραματονεφρίτιδα, μυοσκελετικές παθήσεις, ενδοκράνια υπέρταση.

Αξιοσημείωτες είναι και οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Χαμηλή αυτοεκτίμηση, κοινωνική απομόνωση, τάση για εξαρτήσεις και αυτοκαταστροφή είναι χαρακτηριστικά που συνοδεύουν συχνά τα παχύσαρκα άτομα. [3]

Βιβλιογραφία – Πηγές 3ου Κεφαλαίου

[1] Παχυσαρκία: Αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση, Η. Κατσίκης, Δ. Φλωράκης, Δ. Πανίδης, 2009

[2] THE GENETICS OF HUMAN OBESITY, Christopher G. Bell, Andrew J. Walley and Philippe Froguel, 2005

[3] <http://www.iatrikorprofil.gr> : Παιδική παχυσαρκία: Αιτίες, επιπλοκές

Κεφάλαιο 4ο : Ενεργειακή Ομοιοστασία

4.1 Υποθάλαμος: Κεντρικός έλεγχος της ενεργειακής ομοιοστασίας

Βασικός είναι ο ρόλος του εγκεφάλου για τον συντονισμό και τη σύνθεση διαφόρων περιφερειακών σημάτων. Ο κύριος ρυθμιστής σε αυτό το σύστημα είναι ο υποθάλαμος που βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου, στο διάμεσο εγκέφαλο, και συνδέεται με πολλές περιοχές του εγκεφάλου, στέλνοντας νευροενδοκρινικά μηνύματα. Λαμβάνει πληροφορίες για το ενεργειακό ισοζύγιο μέσα από νευρωνικά και ορμονικά σήματα από την περιφέρεια, διεγείροντας κάποιους από τους πυρήνες του. [2]

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 ορεξιογόνου ή της ανορεξιογόνου δράσης τους.

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 ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων πεπτιδίων, όπως ο τοξοειδής, ο μεσοραχιαίος και ο παρακοιλιακός πυρήνας.

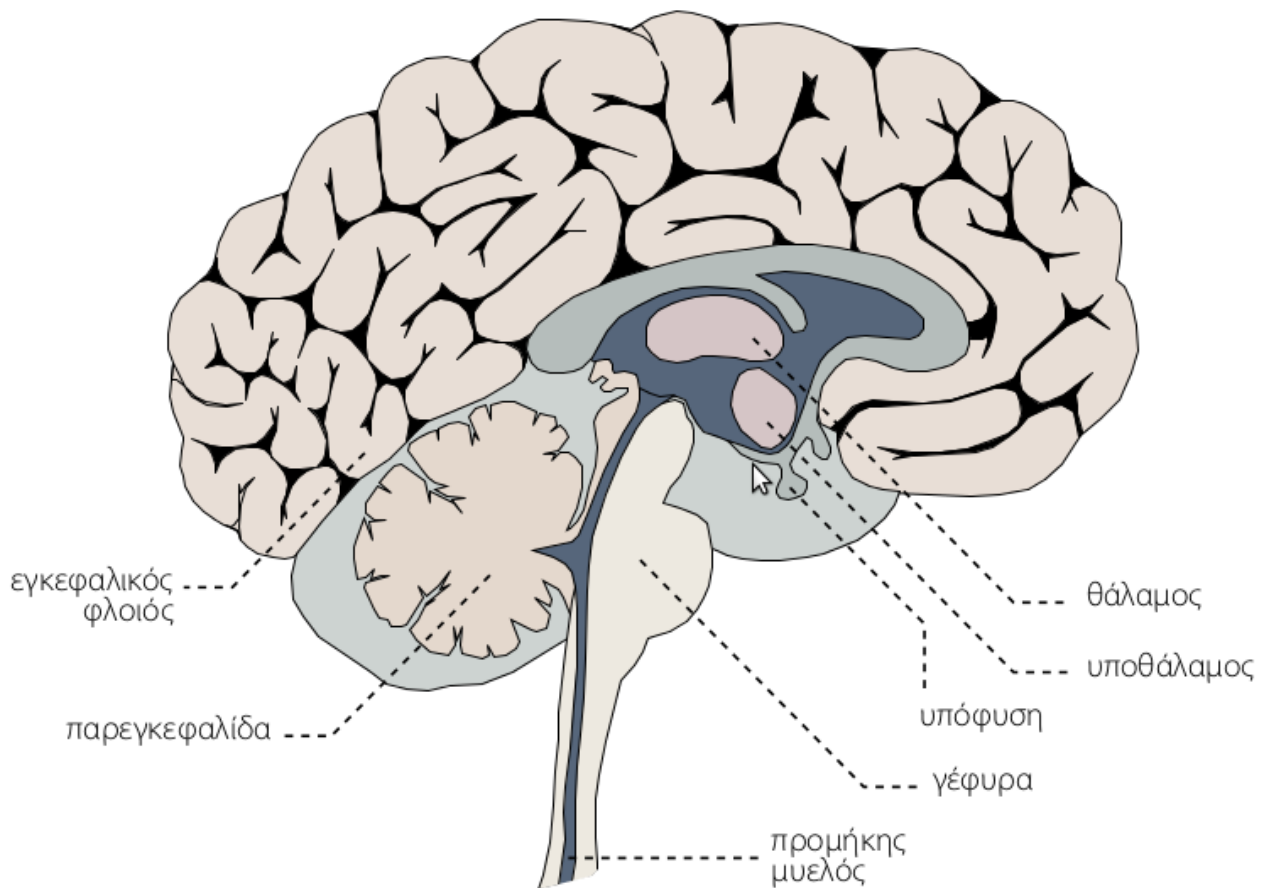
Ο τοξοειδής πυρήνας, που βρίσκεται στη βάση του υποθαλάμου, περιέχει πλούσιο δίκτυο νευρώνων, που συνθέτουν ορεξιογόνα πεπτίδια, όπως το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), τα οπιοειδή, η β-ενδορφίνη, οι εγκεφαλίνες και η γαλανίνη. Επίσης, περιέχει δίκτυο νευρώνων, που συνθέτουν ανορεξιογόνα πεπτίδια, όπως η υποομάδα α της μελανοκορτίνης (α-MSH), το πεπτίδιο «agouti related protein (AgrP)» και το νευροπεπτίδιο cocaine and amphetamine related transcript (CART).

Τα ορεξιογόνα προωθούν την πρόσληψη τροφής και μειώνουν την κατανάλωση ενέργειας ενώ τα ανορεξιογόνα πεπτίδια έχουν την αντίθετη επίδραση. 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 (E.N.Y.). Επίσης, στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή, η οποία θεωρείται το κέντρο της πείνας, παράγονται ορεξιογόνα πεπτίδια, όπως το πεπτίδιο Melanin Concentrating Hormone (MCH) και οι ορεξίνες.

Ο μεσοραχιαίος πυρήνας αποτελεί το κύριο σημείο αλληλοεπίδρασης μεταξύ του νευροπεπτιδίου Υ και της λεπτίνης. Ο παρακοιλιακός πυρήνας αποτελείται από σύμπλεγμα ετερογενών νευρώνων και συνιστά το κεντρικό σημείο της αλληλεπίδρασης των ορεξιογόνων και των ανορεξιογόνων μηνυμάτων. Η αύξηση του ισχυρού ορεξιογόνου νευροπεπτιδίου Υ, κατά τη διάρκεια της νηστείας και πριν από την έναρξη της λήψης τροφής, προκαλεί αύξηση της πρόσληψης τροφής, ενώ η παραγωγή του ισχυρού ανορεξιογόνου 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.

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 4.1). [1]



Εικόνα 4.1 Ανατομία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

4.2 Λιπώδης ιστός: περιφερική ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας

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. 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 θερμική 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 μεταβολισμός του λίπους εξαρτάται από τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού και ρυθμίζεται από τροφικούς, νευρικούς και ενδοκρινικούς παράγοντες. 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 λιπογένεση.

Επιπλέον, 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, ύστερα από το ενδοθήλιο των αγγείων.[1]

4.3 Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη μοριακού βάρους 16 kDa, η οποία αποτελείται από 167 αμινοξέα και κωδικοποιείται από το γονίδιο *ob* του χρωμοσώματος 7. Ανήκει στην οικογένεια των κυτοκινών. Παράγεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό και δευτερευόντως από τα κύτταρα του γαστρικού επιθηλίου, του εντέρου, του πλακούντα, του σκελετικού μυ, του μαζικού αδένου (μαστός) και του εγκεφάλου. Στον ορό κυκλοφορεί είτε ελεύθερη, που είναι και η βιολογικά δραστική της μορφή, είτε συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Δρα τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στους περιφερικούς ιστούς. Η παραγωγή της αυξάνεται όταν υπάρχει αυξημένη διαθεσιμότητα ενέργειας και μειώνεται σε καταστάσεις έλλειψης ενέργειας. Η έκκρισή της γίνεται με ώσεις και τα επίπεδά της στο πλάσμα ακολουθούν ημερήσια διακύμανση, με υψηλότερα επίπεδα τις βραδινές και πρώτες πρωινές ώρες (~ 2.00 π.μ). [3,4]

Η λεπτίνη ασκεί τη δράση της μέσω ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα (Ob-R), ο οποίος κωδικοποιείται από το γονίδιο *ob-r* και ανήκει στην υπερ-οικογένεια των υποδοχέων των κυτοκινών (Class I). Διαθέτει 5 ισομορφές, τις Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd και Ob-Re. Οι ισομορφές αυτές έχουν κοινή την εξωκυττάρια και διαμεμβρανική περιοχή και διαφέρουν ως προς το ενδοκυττάριο τμήμα τους, που είναι χαρακτηριστικό για κάθε ισομορφή. Έτσι οι ισομορφές διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: τη μακρά

(Ob-Rb), τις βραχείες (Ob-Ra Ob-Rc και Ob-Rd) και την εκκρινόμενη (Ob-Re, η οποία δεν διαθέτει διαμεμβρανικό τμήμα). [5]

Οι κυριότεροι παράγοντες που ρυθμίζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα της λεπτίνης είναι το ποσό της αποθηκευμένης ενέργειας στον λιπώδη ιστό αλλά και οξείες μεταβολές στη θερμοδική πρόσληψη: η αυξημένη λιπώδης μάζα και η υπερφαγία σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα λεπτίνης ορού ενώ η μειωμένη λιπώδης μάζα και η νηστεία με ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης ορού [6-8]. Από τους υπόλοιπους παράγοντες, έχει φανεί ότι η έκκριση λεπτίνης επάγεται από τη γλυκόζη, τα αμινοξέα, την ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή, τα οιστρογόνα, τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1) και το αλκοόλ ενώ φαίνεται ότι αναστέλλεται από τα λιπαρά οξέα, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τις κατεχολαμίνες, τη σωματοστατίνη, την αυξητική ορμόνη, τα ανδρογόνα, την άσκηση (long-term), το κάπνισμα και τους PPAR-γ αγωνιστές. Τα επίπεδα λεπτίνης ανευρίσκονται περισσότερο αυξημένα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, και αυτό έχει αποδοθεί είτε στη σωματική κατανομή του λίπους στις γυναίκες, είτε στην επίδραση των στεροειδών ορμονών του φύλου.[9]

Διατροφικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν τη συγκέντρωση της κυκλοφορούσας λεπτίνης. Τα επίπεδα λεπτίνης έχουν σχετισθεί αντίστροφα με την κατανάλωση διαιτητικών ινών και την πρόσληψη πλούσιων σε διαιτητικές ίνες δημητριακών ολικής αλέσεως και λαχανικών [10-12]. Η κατανάλωση ψαριών που αποτελούν μια πλούσια πηγή ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος [13]. Τα ω-3 λιπαρά οξέα αυξάνουν τη β-οξειδωση σε ήπαρ και μύες, βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και οδηγούν σε μείωση της συγκέντρωσης λεπτίνης στο πλάσμα και της έκφρασής της στον λιπώδη ιστό [14,15]. Σε in vitro καλλιέργειες λιποκυττάρων, το ω-3 εικοσαπεντανοϊκό οξύ αυξάνει την έκφραση και έκκριση λεπτίνης ενώ το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ και το ω-6 αραχιδονικό οξύ μειώνουν την έκφραση και έκκριση λεπτίνης[16-18]. Η κατανάλωση αλκοόλ έχει δειχθεί άλλοτε να μειώνει[19] και άλλοτε να μην επηρεάζει [20] τα επίπεδα λεπτίνης ενώ συγκεκριμένα το κόκκινο κρασί φάνηκε να αυξάνει τα επίπεδα λεπτίνης στις γυναίκες [21].

	Μέση συγκέντρωση λεπτίνης στον ορό (ng/ml)	Εύρος συγκέντρωσης λεπτίνης στον ορό (ng/ml)
Άτομα κανονικού BMI ανεξαρτήτως φύλου	7,5 ± 9,3	0 – 16,8
Παχύσαρκα άτομα ανεξαρτήτως φύλου	31,3 ± 24,1	7,2 – 55,4

Πίνακας 4.1 Μέσες συγκεντρώσεις λεπτίνης και εύρος αυτών στον ορό του αίματος ατόμων με κανονικό BMI ή υψηλό BMI (παχύσαρκα άτομα) ανεξαρτήτως φύλου [23]

4.3.1 Δράση της λεπτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Η είσοδος της λεπτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ) εμφανίζει χαράκτηρες κορεσμού. Αν και ως μεταφορέας της λεπτίνης έχει προταθεί ο Ob-Ra υποδοχέας, ο οποίος βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο χοριοειδές πλέγμα και τα τριχοειδή αγγεία του εγκεφάλου, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η μεταφορά της λεπτίνης δεν συνδέεται με τον Ob-Ra υποδοχέα. Η μεταφορά μέσω του ΑΕΦ φαίνεται ότι ρυθμίζεται από διατροφικούς,

ορμονικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες (νηστεία, υπερφαγία, πλούσιες σε λίπη δίαιτες, ηλικία, γλυκοκορτικοειδή, επινεφρίνη κ.α.) . Παράλληλα θεωρείται ότι περιοχές όπως η αγγειοβριθή έσχατη πτέρυγα (area postrema) στο έδαφος της τέταρτης κοιλίας και άλλες περικοιλιακές περιοχές (median eminence, subfornical organ) όπου το ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων είναι θυριδωτό, αποτελούν πύλες εισόδου της λεπτίνης, με διάχυση. [22]

Τα επίπεδα λεπτίνης στο ENY είναι 1000 φορές μικρότερα από τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος και εξαρτώνται από τα επίπεδα του πλάσματος και τον ΔΜΣ. Ο λόγος της λεπτίνης στο ENY προς τη λεπτίνη στο πλάσμα είναι χαμηλότερος στους παχύσαρκους, ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτό οφείλεται σε διαταραχή της μεταφοράς λεπτίνης μέσω του ΑΕΦ [24]. Αντίθετα, ο λόγος αυτός είναι αυξημένος σε άτομα με νευρογενή ανορεξία [25].

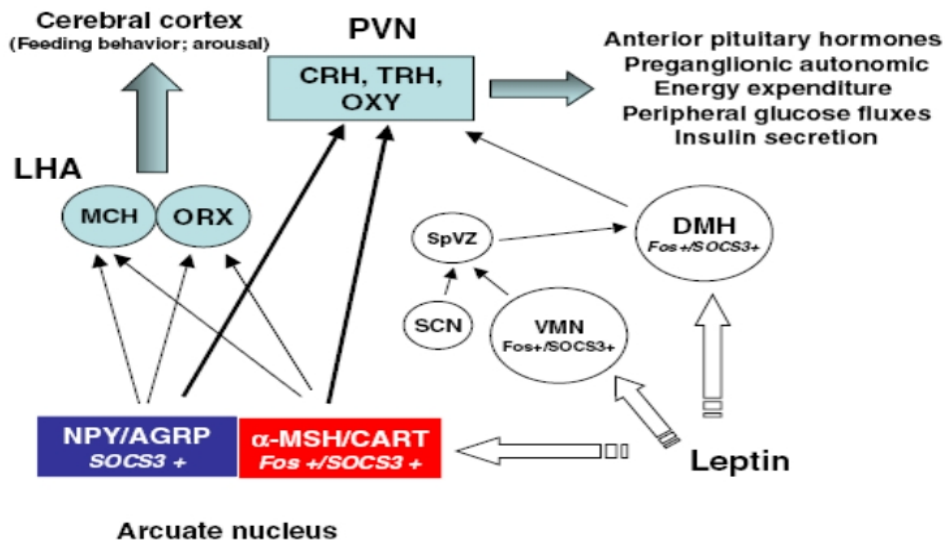
Η αυξημένη συγκέντρωση του υποδοχέα Ob-Rb στους περισσότερους υποθαλαμικούς πυρήνες υποδηλώνει το σημαντικό ρόλο της ορμόνης στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Υψηλές συγκεντρώσεις του υποδοχέα Ob-Rb ανευρίσκονται στον τοξοειδή (arcuate), τον ραχιαίο έσω (dorsomedial), τον κοιλιακό έσω (ventromedial) και τον φυματομαστικό (premamillary) υποθαλαμικό πυρήνα, μέτριες συγκεντρώσεις στον οπίσθιο (posterior) υποθαλαμικό πυρήνα, ενώ χαμηλότερες συγκεντρώσεις στον παρακοιλιακό (paraventricular) πυρήνα και την πλάγια υποθαλαμική περιοχή.[26]

Η λεπτίνη αναστέλλει άμεσα την παραγωγή των ορεξιόγόνων πεπτιδίων NPY και AGRP στην έσω περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα (medial arcuate) και έμμεσα την παραγωγή MCH και ορεξινών στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή. Παράλληλα, αυξάνει τα επίπεδα των ανορεξιόγόνων πεπτιδίων α-MSH (που προέρχεται από την POMC) και CART, τα οποία παράγονται στην πλάγια περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα. Προσαγωγές ίνες από τον τοξοειδή πυρήνα φέρονται στον παρακοιλιακό πυρήνα, όπου διεγείρεται η παραγωγή της TRH, της GnRH και της GHRH και αναστέλλεται η παραγωγή της σωματοστατίνης, ρυθμίζοντας έτσι τη λειτουργία της πρόσθιας υπόφυσης . Ο τρόπος ρύθμισης της έκκρισης CRH από τη λεπτίνη στον παρακοιλιακό πυρήνα δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Ο παρακοιλιακός υποθαλαμικός πυρήνας αποτελεί επίσης κέντρο ελέγχου του αυτόνομου νευρικού συστήματος, το οποίο ελέγχει τη θερμογένεση, την έκκριση ινσουλίνης και την κινητικότητα του εντέρου. [22]

Η λεπτίνη δρα επίσης στον ραχιαίο έσω πυρήνα, ο οποίος μέσω των προσαγωγών ινών στον παρακοιλιακό πυρήνα ενοποιεί τον έλεγχο λήψης τροφής με τον κερκαδιανό ρυθμό των ορμονών, και πιθανώς στον κοιλιακό έσω πυρήνα, ο οποίος εμπλέκεται στη ρύθμιση της γλυκόζης. Η πλάγια υποθαλαμική περιοχή, μέσω των συνδέσεών της με τον εγκεφαλικό φλοιό, άγει τα σήματα της λεπτίνης στα ανώτερα φλοιικά κέντρα (Εικόνα 4.2).

Εκτός από τη ρύθμιση των νευροπεπτιδίων, η λεπτίνη εμφανίζει “συναπτική πλαστικότητα” (synaptic plasticity) στον υποθάλαμο, αυξάνοντας τον αριθμό των συναψων που προάγουν τον κορεσμό και μειώνοντας τις συνάψεις που προάγουν τη σίτιση. Επίσης, έχει δειχθεί ότι η λεπτίνη ασκεί τροφική και αντι-αποπτωτική δράση στα νευρικά κύτταρα. Υποδοχείς Ob-Rb ανευρίσκονται, εκτός από τον υποθάλαμο, σε περιοχές του εγκεφαλικού στελέχους όπως ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, κινητικοί και αισθητικοί πυρήνες που δεν συνδέονται με την ενεργειακή ισορροπία[26].

Οι μηχανισμοί που περιγράφηκαν ερμηνεύουν τον σημαντικό ρόλο που έχει η λεπτίνη να μεταφέρει το σήμα για τη μειωμένη ενεργειακή διαθεσιμότητα σε καταστάσεις ενεργειακής ανεπάρκειας. Σε συνθήκες νηστείας ή αστίας, τα επίπεδα λεπτίνης πέφτουν και αυτό οδηγεί σε αύξηση της όρεξης, μείωση της ενεργειακής δαπάνης, καταστολή των θυρεοειδικών, αναπαραγωγικών και αυξητικών ορμονών και ανοσοκαταστολή[28]. Οι δράσεις αυτές της λεπτίνης αποτελούν μια προσαρμογή στη νηστεία με στόχο τον περιορισμό του υψηλού ενεργειακού κόστους της αναπαραγωγής, της αύξησης και της ανοσίας και την αναπλήρωση των ενεργειακών αποθεμάτων. Εξελικτικά, η απάντηση αυτή στην αστία είναι απαραίτητη για την επιβίωση[29].



Εικόνα 4.2 Περιοχές-στόχοι της λεπτίνης στον υποθάλαμο [27] (NPY: neuropeptide Y, AGRP: agouti-related peptide, α-MSH: α-melanocyte stimulating hormone, CART: cocaine- and amphetamine-regulated transcript, MCH: melanin-concentrating hormone, ORX: ορεξίνες, TRH: thyrotropin-releasing hormone, CRH: corticotrophin-releasing hormone, OXY: ωκυτοκίνη, LHA: πλάγια υποθαλαμική περιοχή, PVN: παρακοιλιακός πυρήνας, DMH: ραχιαίος έσω πυρήνας, VMN: κοιλιακός έσω πυρήνας

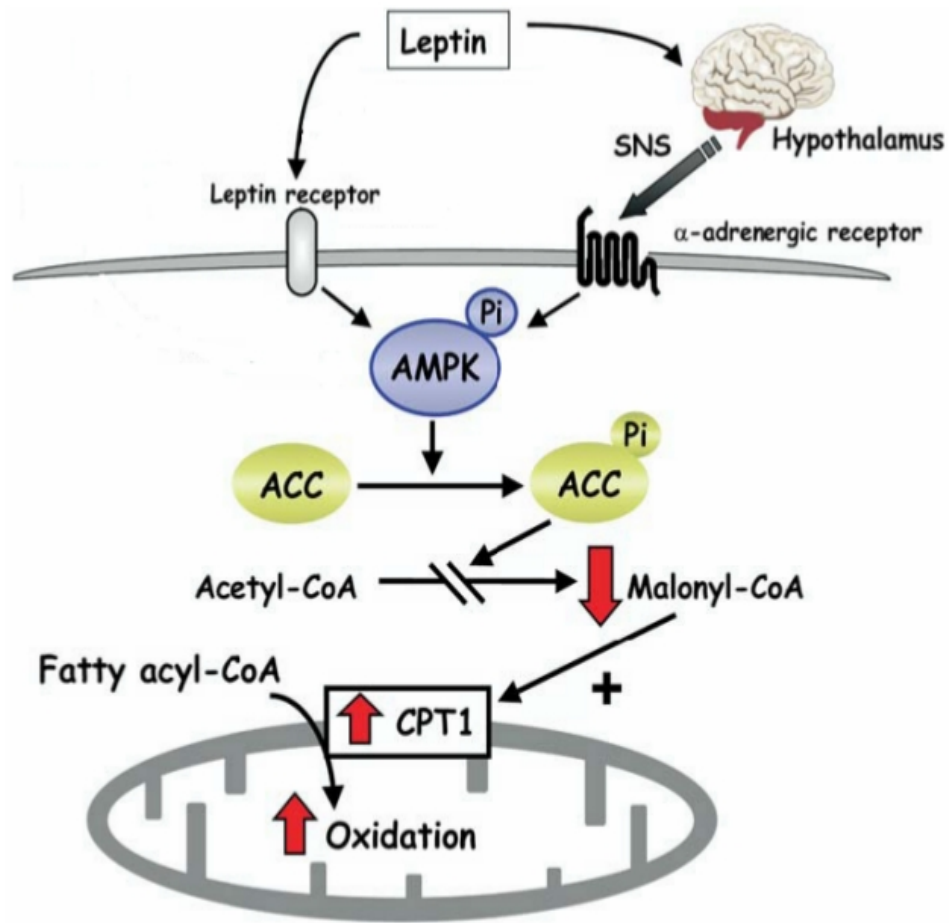
4.3.2 Ο ρόλος της λεπτίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων

Η λεπτίνη δρα στους περιφερικούς ιστούς επάγοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την πρόσληψη γλυκόζης, και παρεμποδίζοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση λιπιδίων. Η δράση αυτή της λεπτίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας και την προστασία των ιστών από λιποτοξικότητα. [30,31,32]

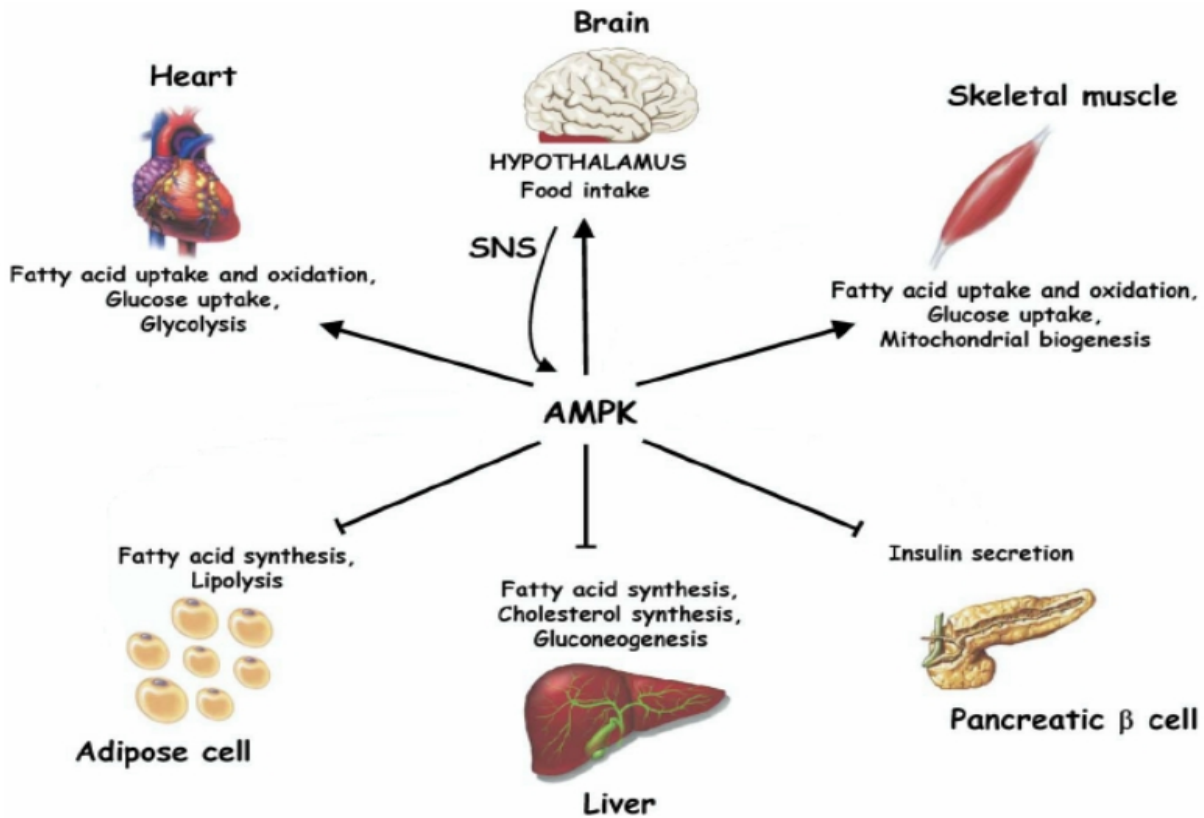
Στο μυϊκό κύτταρο, η λεπτίνη ασκεί τη δράση της μέσω ενεργοποίησης της AMPK. Η ενεργοποίηση αυτή λαμβάνει χώρα με δύο τρόπους: άμεσα, μέσω διέγερσης του Ob-Rb υποδοχέα και έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διέγερσης του α-αδρενεργικού υποδοχέα. Η ενεργοποίηση της AMPK οδηγεί σε φωσφορύλιωση της ACC και σε αναστολή της σύνθεσης του μηλονυλο-CoA. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση της CPT-1, η αύξηση της εισόδου των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο, η διέγερση της β-οξείδωσης και κατ' επέκταση η μείωση των ενδοκυττάρων τριγλυκεριδίων (Εικόνα 4.3). [30]

Εκτός από τον μυϊκό ιστό, η AMPK θεωρείται τελευταία ως η ενδοκυττάρια οδός που μεσολαβεί για τις μεταβολικές δράσεις της λεπτίνης και στα υπόλοιπα περιφερειακά όργανα- στόχους. Η AMPK ρυθμίζει διάφορα μεταβολικά μονοπάτια που οδηγούν στην αναστολή των αναβολικών οδών (που καταναλώνουν ATP) και στην επαγωγή των καταβολικών οδών (που παράγουν ATP) στην περιφέρεια. Οι οδοί αυτές περιλαμβάνουν τη διέγερση της πρόσληψης και οξείδωσης λιπαρών οξέων και της πρόσληψης γλυκόζης σε πολλούς ιστούς, τη διέγερση της βιογένεσης μιτοχονδρίων στον σκελετικό μυ, τη διέγερση της γλυκόλυσης στο μυοκάρδιο, την αναστολή της σύνθεσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ και τα λιποκύτταρα, την αναστολή της σύνθεσης χοληστερόλης και της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ, την αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης στο ήπαρ και τους μύες, την αναστολή της λιπόλυσης στα λιποκύτταρα και την αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η ενεργο-

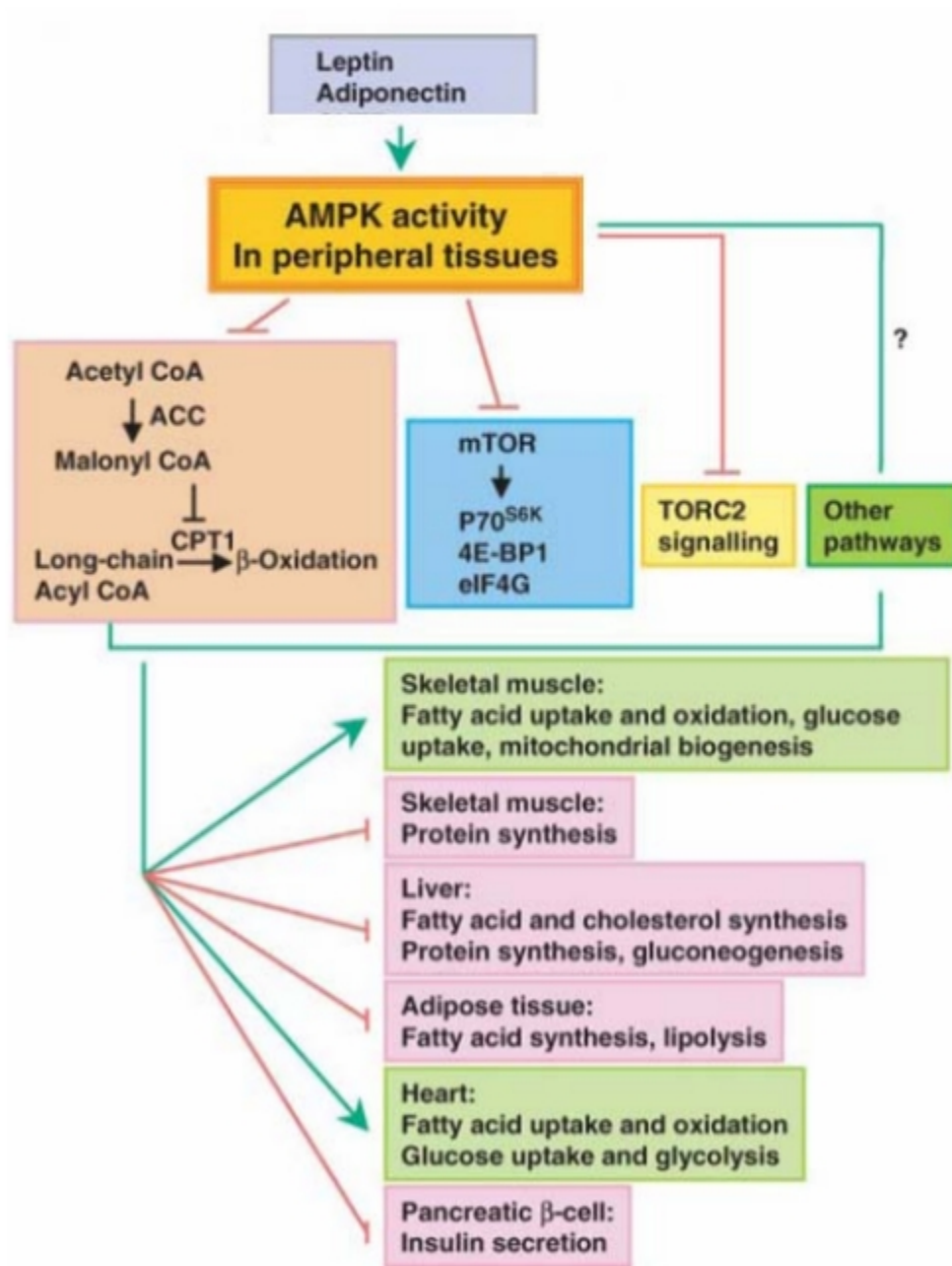
ποίηση της AMPK από την λεπτίνη προκαλεί αύξηση της ινσουλινοευσαιθησίας και προστατεύει τους ιστούς από την τοξικότητα της ενδοκυττάριας συσσώρευσης λιπιδίων (Εικόνες 4.4 και 4.5).[33,34]



Εικόνα 4.3 Η λεπτίνη ενεργοποιεί την AMP-activated protein kinase (AMPK) στον μυ με δύο διακριτούς μηχανισμούς: άμεσα, μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα Ob-Rb και έμμεσα, μέσω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ενεργοποίηση της AMPK οδηγεί σε φωσφορυλίωση της ακετυλο-CoA καρβοξυλάσης (ACC) και σε αναστολή της σύνθεσης του μηλονυλο-CoA. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση της παλμυτοϋλακυλοτρανσφεράσης της καρνιτίνης 1 (CPT-1), η αύξηση της εισόδου των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο και η διέγερση της β-οξειδωσης. [30]



Εικόνα 4.4 Ο ρόλος της AMP-activated protein kinase (AMPK) στον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης. Η ενεργοποίηση της AMPK στους διάφορους ιστούς αναστέλλει τις μεταβολικές διεργασίες που καταναλώνουν ATP (αναβολικές οδοί) και ενεργοποιεί εκείνες που παράγουν ATP (καταβολικές οδοί). Μύες: η ενεργοποίηση της AMPK διεγείρει την πρόσληψη και οξείδωση των λιπαρών οξέων, την πρόσληψη γλυκόζης και τη βιοσύνθεση των μιτοχονδρίων. Β-κύτταρα: η ενεργοποίηση της AMPK αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης. Ήπαρ: η ενεργοποίηση της AMPK αναστέλλει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και χοληστερόλης και αναστέλλει τη γλυκονεογένεση. Λιπώδης ιστός: η ενεργοποίηση της AMPK αναστέλλει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και τη λιπόλυση. Μυοκάρδιο: η ενεργοποίηση της AMPK διεγείρει την πρόσληψη και οξείδωση των λιπαρών οξέων, την πρόσληψη γλυκόζης και τη γλυκόλυση. ΚΝΣ: η ενεργοποίηση της AMPK διεγείρει την πρόσληψη τροφής. [34]



Εικόνα 4.5 Η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη ενεργοποιούν την AMP-activated protein kinase (AMPK) στους περιφερικούς ιστούς. ACC: acetyl-CoA carboxylase CPT-1: carnitine palmitoyltransferase 1 mTOR: the p70S6K: p70 ribosomal S6 kinase 4E-BP1: eukaryotic initiation factor 4E- mammalian Target of Rapamycin binding protein 1 eIF4G: eukaryotic initiation factor 4G TORC2: the transducer of regulated CREB activity 2 [33]

Στα β-κύτταρα του παγκρέατος η λεπτίνη δρα αναστέλλοντας την έκκριση ινσουλίνης και την έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης και καταστέλλοντας την κυτταρική απόπτωση. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη η οποία διεγείρει την παραγωγή λεπτίνης και αυξάνει τη λιπώδη μάζα. Έτσι έχει η προταθεί η ύπαρξη ενός λιπο-ινσουλινικού άξονα (adipoinsular axis), στον οποίο η ινσουλίνη διεγείρει την παραγωγή λεπτίνης και η λεπτίνη, με αρνητική ανάδρομη ρύθμιση, αναστέλλει την παραγωγή ινσουλίνης, ρυθμίζοντας με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν υψηλά επίπεδα λεπτίνης αλλά εμφανίζουν αντίσταση στη δράση της λεπτίνης στα β-κύτταρα, η οποία οδηγεί σε διαταραχή της ρύθμισης έκκρισης της ινσουλίνης, υπερινσουλιναϊμία και τελικά εξάντληση των β-κυττάρων, όπως παρατηρείται στον διαβήτη τύπου 2 . [35,36]

4.3.3 Παχυσαρκία – Αντίσταση στη λεπτίνη

Ποντίκια με γονότυπο ob/ob (γενετικά πλήρης ανεπάρκεια λεπτίνης) συμπεριφέρονται σαν σε κατάσταση χρόνιας ασιτίας: εμφανίζουν υπερφαγία, παχυσαρκία, υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό, μειωμένη θερμογένεση, υπερκορτιζολαιμία, ανοσοκαταστολή, ινσουλινοαντίσταση, μεταβολικές διαταραχές, μειωμένη δραστηριότητα. Έχει δειχθεί από πολύ νωρίς ότι η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης σε αυτά τα ποντίκια βελτιώνει τις παραπάνω διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της υποκινησίας και της θερμογένεσης. [37,38]

Η υπόθεση ότι η παχυσαρκία στον άνθρωπο αποτελεί μια κατάσταση ανεπάρκειας λεπτίνης που μπορεί να διορθωθεί με εξωγενώς χορηγούμενη λεπτίνη απορρίφθηκε πολύ γρήγορα. Η χορήγηση λεπτίνης στους παχύσαρκους ανθρώπους δεν είχε αποτέλεσμα, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ανέπτυσσαν αντισώματα έναντι της εξωγενούς χορήγησης λεπτίνης και, ακόμη, παρατηρήθηκε το φαινόμενο της αντοχής στη λεπτίνη στον άνθρωπο, όπως συμβαίνει και με την ινσουλίνη . 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.[39]

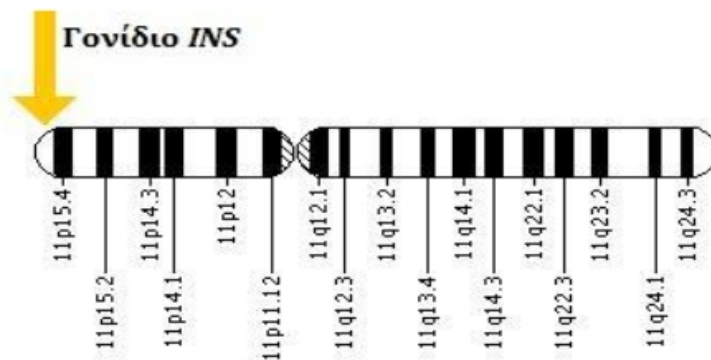
Οι μηχανισμοί που προκαλούν αντίσταση στη λεπτίνη δεν είναι ξεκαθαρισμένοι. Ως ένας πιθανός μηχανισμός θεωρείται η διαταραχή στη μεταφορά λεπτίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού δεδομένου ότι ο λόγος της λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό προς τη λεπτίνη πλάσματος ανευρίσκεται μειωμένος στα παχύσαρκα άτομα [40,41]. Διατροφικοί παράγοντες όπως τα τριγλυκερίδια [42] και τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [43] έχουν ενοχοποιηθεί μεταξύ άλλων για τη διαταραχή μεταφοράς λεπτίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί επίσης να οφείλεται σε κάποια διαταραχή στον υποδοχέα της λεπτίνης, σε διαταραχή του ενδοκυττάρου σήματος που ακολουθεί τη σύνδεση με τον υποδοχέα ή σε επαγωγή αναστολέων του ενδοκυττάρου σήματος (π.χ. SOCS 3)[44]. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα του Ob-Re υποδοχέα με τον οποίο είναι συνδεδεμένη η λεπτίνη στο πλάσμα είναι σημαντικά μειωμένα στα παχύσαρκα άτομα και η μείωση αυτή έχει επίσης ενοχοποιηθεί[45,46]. Επίσης η CRP, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται στην παχυσαρκία, έχει δειχθεί ότι αναστέλλει τη σύνδεση της λεπτίνης με τον υποδοχέα Ob-Rb [47].

4.4 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη συντίθεται αρχικά ως προ-προϊνσουλίνη (pre-proinsulin, ~12 kDa) που μεταγράφεται από το γονίδιο INS (Εικόνα 4.6) στα β-κύτταρα των νησίδων του Langerhans του παγκρέατος. Η γενετική πληροφορία για τη σύνθεση της ινσουλίνης μέσα στα β – κύτταρα είναι κωδικοποιημένη αρχικά στο mRNA. Μέσα στα ριβοσώματα το συγκεκριμένο mRNA μεταγράφεται σε ένα πολυ-πεπτίδιο, 11.5 kDa, την προ-προϊνσουλίνη. Αυτή με τη σειρά της μεταφέρεται γρήγορα μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου η προ-προϊνσουλίνη ενζυματικά διαχωρίζεται σε προ-ινσουλίνη. Η προ-ινσουλίνη, πολυ-

πεπτίδιο 9 kDa, περιέχει τις δύο αλυσίδες A και B – που βρίσκονται αργότερα και στο μόριο της ινσουλίνης – που συνδέονται με τη C-αλυσίδα. Το μόριο αυτό της προ-ινσουλίνης διπλώνεται σε μια τρισδιάστατη δομή, με ένωση της A και B αλυσίδας με 2 δισουλφιδικές γέφυρες και με μία ακόμα δισουλφιδική γέφυρα που ενώνει δύο αμινοξέα κυστίνης στην A αλυσίδα. Το μόριο αυτό ακολούθως μεταφέρεται μέσα σε κυστίδια της συσκευής Golgi, όπου ενζυματικά αποσπάται η C – αλυσίδα, δίνοντας έτσι γένεση σε δύο μόρια: το C-πεπτίδιο και την ώριμη πλέον, ενεργή, ινσουλίνη[49].

Η ινσουλίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο, μοριακού βάρους περίπου 6 kDa, αποτελούμενη από 51 αμινοξέα που είναι διατεταγμένα σε 2 αλυσίδες, την A με 21 αμινοξέα και τη B αλυσίδα με 30 αμινοξέα. Η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα ρυθμίζεται από έναν « ανιχνευτή » (sensor) γλυκόζης, που προφανώς βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη των β-κυττάρων. Οι αυξομειώσεις των συγκεντρώσεων στο αίμα της γλυκόζης, των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων, ευαισθητοποιούν ανάλογα τον «ανιχνευτή». Η έκλυση όμως της ινσουλίνης τροποποιείται και από άλλες ορμόνες, από την αδρεναλίνη, γλυκαγόνη, σωματοστατίνη και σε μικρότερο βαθμό από τις «ινκρετίνες».[50]



Εικόνα 4.6 Ο γενετικός τόπος του γονιδίου INS του ανθρώπου βρίσκεται στο 11ο χρωμόσωμα, στη θέση 11p15.5. [48]

Η ινσουλίνη ρυθμίζει την συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα σε συνεργασία με την γλυκαγόνη. Αυτές οι δύο ορμόνες παράγονται ενδοκρινικά στο πάγκρεας με τη διαφορά ότι η γλυκαγόνη παράγεται στα α-κύτταρα. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι ακριβώς αντίστροφος, για αυτό μπορούμε να πούμε ότι αλληλορυθμίζονται μεταξύ τους. Η ινσουλίνη έχει αναβολική δράση και η γλυκαγόνη καταβολική. Είναι απαραίτητη η ισορροπία ανάμεσα στις 2 ορμόνες γιατί έτσι εξασφαλίζεται η καλή λειτουργία του οργανισμού.

Η ινσουλίνη, κεντρικά, επηρεάζει την όρεξη και τον κορεσμό, μέσω αλληλορρύθμισης με τη λεπτίνη. Είναι γνωστό ότι η υπερινσουλιναιμία 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 ωθηκών.[51]

4.5 Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη μοριακού βάρους 30 kDa η οποία εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό σε άφθονες ποσότητες. Διαθέτει μια C-τελική σφαιρική περιοχή, η οποία έχει δομικές ομοιότητες με τον C1q παράγοντα του συμπληρώματος, και μια N-τελική τύπου κολλαγόνου περιοχή. Το γονίδιο της εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 3q27 και εκφράζεται αποκλειστικά στον λιπώδη ιστό. Σχηματίζει τριμερή (LMW), εξαμερή (MMW) και 12-18μερή (HMW ή full-length) μόρια, ενώ κυκλοφορεί και ως σφαιρική (globular) μορφή η οποία αποτελεί ένα κολόβωμα της τριμερούς μορφής. Η HMW και η σφαιρική μορφή αποτελούν βιολογικά δραστικά μόρια .[60]

Η αδιπονεκτίνη κυκλοφορεί στον ορό σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις αντιπροσωπεύοντας 0.01% των πρωτεϊνών του πλάσματος. Η σύνθεση και η έκκριση της αδιπονεκτίνης εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες. Σε αντίθεση με τις περισσότερες ορμόνες του λιπώδους ιστού, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος είναι σημαντικά χαμηλότερα στα παχύσαρκα άτομα σε σχέση με τα μη παχύσαρκα. Μια σημαντικά αρνητική σχέση έχει διαπιστωθεί ανάμεσα στον ΔΜΣ και τα επίπεδα αδιπονεκτίνης. [61,62]

Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη αναστέλλεται από την αδρενεργική δραστηριότητα, τα γλυκοκορτικοειδή, τα ανδρογόνα, την IL-6 και τον TNF-α . Οι θειαζολιδινεδιόνες αυξάνουν την αδιπονεκτίνη παράλληλα με την ινσουλινο-ευαισθητοποιό δράση τους. Η θεραπεία με ινσουλίνη έχει διάφορες επιδράσεις στα επίπεδα του mRNA της αδιπονεκτίνης. Η λεπτίνη, η αγγειοτενσίνη II, η αυξητική ορμόνη και η τριωδοθυρονίνη δεν φαίνεται να επηρεάζουν την έκφραση της αδιπονεκτίνης. Η διατροφή φαίνεται ότι επηρεάζει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Στους διατροφικούς παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα αδιπονεκτίνης περιλαμβάνονται τα ιχθυέλαια και τα ω-3 λιπαρά οξέα, οι φυτικές ίνες, η πρωτεΐνη σόγιας, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, το αλκοόλ ενώ αντίθετα τα κορεσμένα λιπαρά οξέα επηρεάζουν αρνητικά τα επίπεδά της . Γενετικοί πολυμορφισμοί στο γονίδιο της αδιπονεκτίνης (SNP 276, SNP 11377, SNP 11391) έχουν επίσης συνδεθεί με μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης.[22]

4.5.1 Ο ρόλος της αδιπονεκτίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων

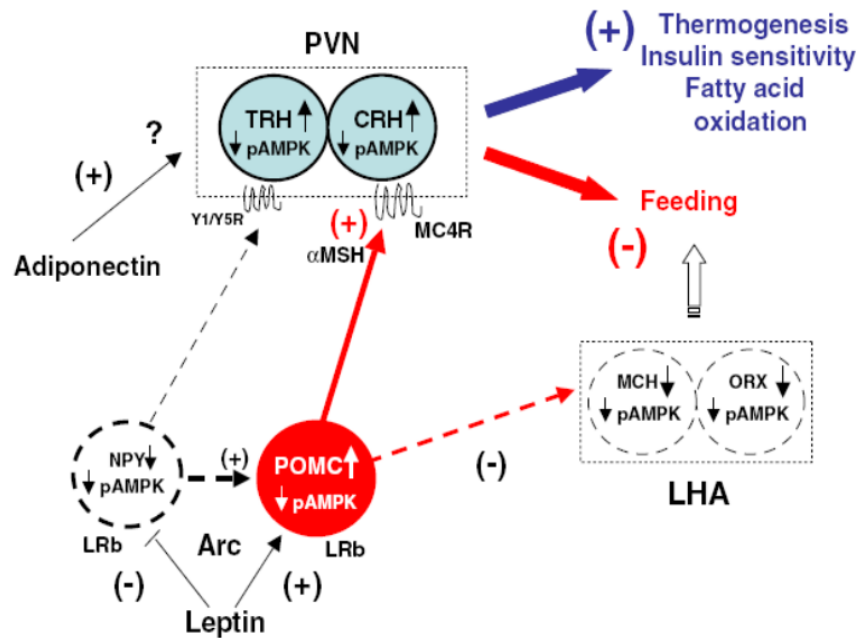
Τα κυκλοφορούντα επίπεδα αδιπονεκτίνης σχετίζονται αντίστροφα με τη λιπώδη μάζα, την ινσουλινο-αντίσταση και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ αντίθετα αυξημένη συκέντρωση αδιπονεκτίνης συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη[63,64]. Επιπλέον, τα επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος ανευρίσκονται μειωμένα σε καταστάσεις που συνοδεύονται από αντίσταση στην ινσουλίνη όπως η καρδιαγγειακή νόσος [64,65], η υπέρταση [66] και το μεταβολικό σύνδρομο[67].

4.5.2 Δράση της αδιπονεκτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Οι υποδοχείς της αδιπονεκτίνης AdipoR1 και AdipoR2 εκφράζονται εκτός από τους περιφερικούς ιστούς και στον εγκέφαλο, και έχουν ανευρεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVN) και στην έσχατη πτέρυγα (area postrema), ενώ εντοπίζονται διάσπαρτα στις περικοιλιακές περιοχές και τον εγκεφαλικό φλοιό. [68]

Η χορήγηση αδιπονεκτίνης ενδοφλεβίως οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων στο ΕΝΥ, γεγονός που υποδηλώνει τη μεταφορά αδιπονεκτίνης στον εγκέφαλο. Το αποτέλεσμα της δράσης της αδιπονεκτίνης στο ΚΝΣ είναι η μείωση του σωματικού βάρους και λίπους μέσω αύξησης της ενεργειακής δαπάνης αλλά, σε αντίθεση με τη λεπτίνη, η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζεται. Η αδιπονεκτίνη ενισχύει τη θερμογόνο και λιπολυτική δράση της λεπτίνης καθώς και τη δράση της στη μείωση των επιπέδων γλυκόζης. Σε αντίθεση με τη λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη δεν επηρεάζει την έκκριση των πεπτιδίων NPY, AGRP, POMC και CART που ελέγχουν την όρεξη. Τόσο η αδιπονεκτίνη όσο και η λεπτίνη χρειάζονται τους υποδοχείς της μελανοκορτίνης MC 3/4 για την κεντρική τους δράση στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, του μεταβολισμού της γλυκόζης και των λιπιδίων.[69]

Παραμένουν αναπάντητα τα ερωτήματα σχετικά με το πώς μεταφέρεται η αδιπονεκτίνη μέσω του ΑΕΦ, ποια μορφή αδιπονεκτίνης φτάνει στον υποθάλαμο και ποια είναι τα ακριβή ενδοκυττάρια σήματα στον εγκέφαλο. Θεωρείται πιθανό να δρα μέσω του AMPK μονοπατιού στον υποθάλαμο, αυξάνοντας τη θερμογένεση, την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την ινσουλινοευαισθησία στην περιφέρεια (Εικόνα 4.7). [27]



Εικόνα 4.7 Ρύθμιση της AMPK δραστηριότητας στον υποθάλαμο από τη λεπτίνη και την αδιπονεκτίνη. Η ικανότητα της λεπτίνης να αναστέλλει την όρεξη και να μειώνει το σωματικό βάρος περιλαμβάνει την αναστολή της AMPK στον τοξοειδή (Arc) και τον παρακοιλιακό (PVN) υποθαλαμικό πυρήνα. Η αναστολή της AMPK από τη λεπτίνη αναστέλλει τα πεπτιδία NPY και AGRP και αυξάνει την α-MSH (που προέρχεται από την POMC). Η αδιπονεκτίνη ενισχύει τη δράση της λεπτίνης στη διέγερση της θερμογένεσης, στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και την προαγωγή της ινσουλινοευαισθησίας. Ο υποδοχέας MC4R είναι απαραίτητος για τη δράση και των δύο ορμονών. Είναι πιθανό η αδιπονεκτίνη να αλληλεπιδρά με τη λεπτίνη μέσω του ενδοκυττάριου μονοπατιού της AMPK για τη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού. [27]

4.6 Ρεζιστίνη

Στον άνθρωπο το γονίδιο της ρεζιστίνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p 13.3, περιοχή που προηγουμένως δεν είχε συσχετισθεί με τη αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και όχι από τον λιπώδη ιστό[70] και αυτό δημιουργεί μια πρόσθετη δυσκολία στην κατανόηση της παθοφυσιολογικής σημασίας της.

Όταν χορηγήθηκε, *in vitro*, ινσουλίνη σε ανθρώπινα λιποκύτταρα υποδόριου ιστού, αυξανόταν η έκκριση της ρεζιστίνης σε μικρό βαθμό, αλλά δεν επηρεαζόταν η mRNA έκφρασή της. Η επίδραση αυτή καταργείται με τη χορήγηση της ροσιγλιταζόνης, παρατήρηση που δείχνει μια πιθανή δράση διέγερσης του υποδοχέα Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma(PPARγ) στο γονίδιο της ρεζιστίνης.[71]

Σε διαφοροποιημένα ανθρώπινα προλιποκύτταρα, η ρεζιστίνη ελάχιστα μείωνε την πρόσληψη της γλυκόζης, δείχνοντας ότι είναι μικρής σημασίας παράγοντας στη ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης δε φαίνεται να έχει ρόλο στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων στον άνθρωπο, γιατί σε χρόνια χορήγηση δεν επηρέασε τους δείκτες διαφοροποίησης του λιποκυττάρου, δηλαδή την έκκριση λεπτίνης και τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων.[72]

4.7 Γρελίνη

Η γρελίνη είναι μία πεπτιδική ορμόνη 28 αμινοξέων, η οποία ανακαλύφθηκε το 1999 από τους Kojima et al. Αρχικά φάνηκε ότι διεγείρει την έκλυση της αυξητικής ορμόνης (GH) από την πρόσθια υπόφυση, αργότερα όμως αποδείχθηκε ότι παίζει βασικό ρόλο στη μεταβολική ισορροπία και συμμετέχει στην νευροενδοκρινική και μεταβολική απάντηση στην πείνα.[74-77]

Η γρελίνη συντίθεται αρχικώς ως προ-προ-ορμόνη, η οποία με πρωτεολυτική επεξεργασία μετατρέπεται σε ένα πεπτίδιο 28 αμινοξέων (3,3 kDa)[78]. Η σύνθεσή της λαμβάνει χώρα κυρίως στα εντεροενδοκρινικά τύπου X/A κύτταρα του στομάχου και τα κατώτερα μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα, ενώ μικρά ποσά παράγονται στον πλακούντα, τους νεφρούς, την υπόφυση, τον υποθάλαμο καθώς και στο πάγκρεας, στο οποίο τα κύτταρα της γρελίνης συνιστούν ξεχωριστό τύπο νησιδίων[74,76].

Το γονίδιο της γρελίνης στον άνθρωπο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 (θέση 3p25-26) και αποτελείται από 4 εξόνια και 3 ιντρόνια [78]. Η τελική πρωτεΐνη κωδικοποιείται από τα εξόνια 1 και 2, οπότε η αντιγραφή του γονιδίου μπορεί να υποβληθεί σε εναλλακτικό μάτισμα (*splicing*), που οδηγεί στη παραγωγή δύο διαφορετικών ώριμων mRNAs και επομένως δύο διαφορετικών τελικών πεπτιδίων : τη γρελίνη και τη Des-Gln(14)-γρελίνη. Η Des-Gln14-γρελίνη είναι ομόλογη με την γρελίνη , εκτός από το ότι στερείται μιας γλουταμίνης (πεπτίδιο 27 αμινοξέων) και παρουσιάζει τις ίδιες ορμονικές δράσεις με την γρελίνη[79].

Η έκκριση της γρελίνης παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας, με τις υψηλότερες τιμές προ των γευμάτων. Στους ενήλικες , η γρελίνη διπλασιάζεται πριν από ένα γεύμα και μειώνεται στη βασική συγκέντρωση περίπου μία ώρα μετά τη λήψη του γεύματος [77,81]. Παρά τις διακυμάνσεις των επιπέδων της κατά τη διάρκεια της ημέρας , η συνολική έκκριση της γρελίνης στο 24 ωρο συσχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα γρελίνης που λαμβάνονται στη βασική κατάσταση, δηλαδή πριν από το πρόγευμα [80,82]. Επίσης, η έκκριση της γρελίνης μειώνεται αυξανόμενης της ηλικίας και η μεγαλύτερη μείωση πραγματοποιείται κατά την παιδική ηλικία[83,84], ενώ παρουσιάζει φυλετικό διμορφισμό στους ενήλικες, κατά τον οποίον οι γυναίκες παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τους άνδρες [85,86].

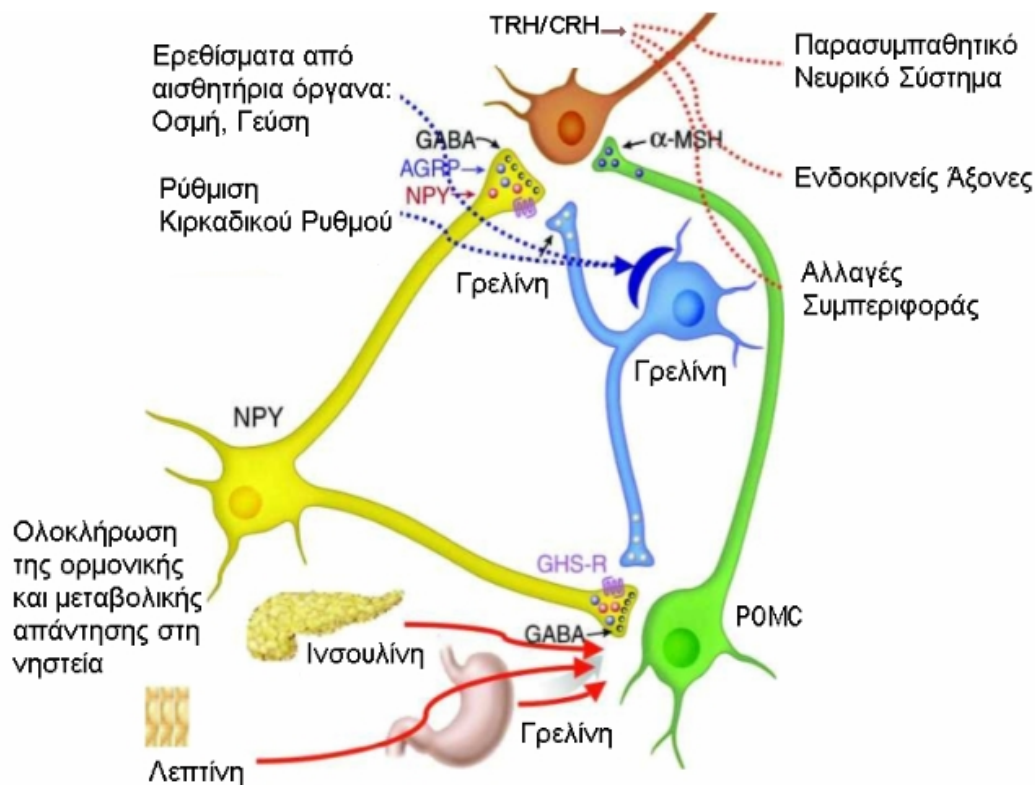
Ο υποδοχέας της γρελίνης (GHS-R) ήταν γνωστός προτού ανακαλυφθεί το πεπτίδιο της. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένα κλασικό παράδειγμα «αντίστροφης φαρμακολογίας », δηλαδή πριν ανακαλυφθεί η γρελίνη, είχαν προηγηθεί η σύνθεση των αναλόγων της και η ανακάλυψη του φυσικού υποδοχέα της

[87,88]. Οι GHS-R είναι παρόντες στην πρόσθια υπόφυση, τον υποθάλαμο, την καρδιά, και το λιπώδη ιστό[89].

4.7.1 Λειτουργίες-Καθοριστικοί παράγοντες έκκρισης

Η γρελίνη δεν είναι μόνο ένας φυσικός διεγέρτης της έκκρισης της GH, αφού η έκκρισή της γίνεται κατά ώσεις και σχετίζεται πολύ περισσότερο με την λήψη γεύματος[92]. Η ενδοφλέβια χορήγηση γρελίνης προκαλεί το αίσθημα της πείνας[90,93], αυξάνει την πρόσληψη τροφής στους ανθρώπους [91,94] και συμμετέχει στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης[81]. Πιθανόν απεικονίζει την οξεία κατάσταση της ενεργειακής ισορροπίας στον οργανισμό, δηλαδή σε περιόδους στέρησης τροφής η γρελίνη δίνει σήμα στο κεντρικό νευρικό σύστημα(KNS), προκειμένου να αυξηθεί η πρόσληψη ενέργειας. Είναι η πρώτη ορμόνη που δίνει το σήμα για την έναρξη λήψης τροφής και η μόνη που εκκρίνεται από το στόμαχο[95]. Η επίδραση είναι δόσο-εξαρτώμενη και πιο έντονη μετά από κεντρική, παρά από περιφερική χορήγηση[77].

Ο συνεχώς αυξανόμενος όγκος ερευνητικών ευρημάτων, αποκάλυψε μηχανισμούς διασύνδεσης για τη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας στο ΚΝΣ , στους οποίους συμμετέχει η γρελίνη(Εικόνα 4.8). Δύο μονοπάτια στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου είναι οι κυρίαρχοι μεσολαβητές της δράσης της γρελίνης. Το ένα περιλαμβάνει τους νευρώνες του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) και το άλλο τους υποδοχείς της μελανοκορτίνης με τους αγωνιστές και ανταγωνιστές της, όπως το ανορεξιογόνο aMSH και το ορεξιογόνο AGRP (πρωτεΐνη που σχετίζεται με το πεπτίδιο agouti). Η γρελίνη αυξάνει την έκκριση των NPY και AGRP. Το NPY που απελευθερώνεται , συνδέεται με τους υποθαλαμικούς υποδοχείς NPY-Y 1 και NPY-Y 5, με αποτέλεσμα την διέγερση του αισθήματος της πείνας. Ταυτόχρονα απελευθερώνεται το πεπτίδιο AGRP που ανταγωνίζεται τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης-4, με αποτέλεσμα την καταστολή του ανορεξιογόνου aMSH. Φαίνεται ότι το NPY είναι σημαντικότερο για τις οξείες δράσεις της γρελίνης, ενώ το AGRP συμμετέχει τόσο στην οξεία όσο και την χρόνια δράση της γρελίνης στον υποθάλαμο. [73]



Εικόνα 4.8 Γρελίνη και μηχανισμοί ρύθμισης της ενεργειακής ισορροπίας [73]

Η ρύθμιση της έκκρισης της γρελίνης είναι κυρίως μεταβολική. Στους ανθρώπους η έκφραση του mRNA της γρελίνης επάγεται από την υπογλυκαιμία που προκαλείται από την ινσουλίνη και τη λεπτίνη[96]. Η γρελίνη οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης είτε με αναστολή της ανασταλτικής επίδρασης της ινσουλίνης στη γλυκονογένεση, είτε με άμεση διεγερτική επίδραση στη γλυκογονόλυση[77]. Από την άλλη πλευρά, η έκκριση της γρελίνης καταστέλλεται εν μέρει, από τη λήψη γλυκόζης. Προφανώς υπάρχει ανασταλτική επίδραση της γλυκόζης και της θερμιδικής πρόσληψης στα κύτταρα της γρελίνης[97-99].

Σχετικά με την επίδραση της γρελίνης στην ινσουλίνη, φαίνεται ότι ασκεί τονική ανασταλτική δράση στην έκκριση της από τα β-κύτταρα. Έχει βρεθεί σαφής αρνητική σχέση μεταξύ γρελίνης και ινσουλίνης στην πλειονότητα των μελετών, όχι όμως σε όλες. Σε συνδυασμό με την παρατήρηση ότι η θεραπεία με γρελίνη προκαλεί υπεργλυκαιμία και ινσουλινοαντίσταση σε παχύσαρκους ασθενείς, φαίνεται ότι η γρελίνη επιδρά κυρίως στην έκκριση της ινσουλίνης και εμμέσως στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Πιθανόν, η γρελίνη ολοκληρώνει την ορμονική και μεταβολική απάντηση στη νηστεία, συνδυάζοντας την αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης και την ενεργοποίηση μηχανισμών που διατηρούν τα επίπεδα γλυκόζης εντός των φυσιολογικών ορίων. [73]

Η αρνητική επίδραση της υπερέκκρισης ινσουλίνης στα επίπεδα γρελίνης συμφωνεί με την αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων γρελίνης και BMI[100] καθώς και με τη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης με συνδό μείωση του σωματικού βάρους που προκαλεί η χορήγηση ανταγωνιστών της γρελίνης[101]. Η γρελίνη προκαλεί αύξηση του λιπώδους ιστού με διάφορους μηχανισμούς, εκτός από την διέγερση της πρόσληψης τροφής [102] προκαλεί μείωση της ενεργειακής δαπάνης, μείωση της κυτταρικής οξείδωσης των λιπιδίων[103], ενώ *in vitro* διεγείρει τη διαφοροποίηση των προ-λιπωδών κυττάρων και ανταγωνίζεται τη λιπόλυση[104].

Η κυκλοφορούσα γρελίνη επηρεάζεται από τη κατανομή του λίπους στο σώμα[104]. Σε περιπτώσεις στις οποίες παρατηρείται τυπικά αρνητική ενεργειακή ισορροπία, όπως οι ολιγοθερμιδικές δίαιτες, η ανορεξία του καρκίνου και η νευρογενής ανορεξία οι συγκεντρώσεις της γρελίνης είναι αυξημένες. Αντίθετα, η συγκέντρωση της γρελίνης μειώνεται σε καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη πρόσληψη θερμίδων (παχυσαρκία)[105]. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναμία σχετίζονται αντιστρόφως με τη γρελίνη, αλλά στους παχύσαρκους μειώνουν λιγότερο τα επίπεδα γρελίνης, σε σχέση με τους φυσιολογικούς ενήλικες. Πιθανόν οι παρατηρήσεις αυτές σκιαγραφούν μέρος ενός μηχανισμού ανατροφοδότησης, με τον οποίο ρυθμίζεται το βάρος σώματος στους ανθρώπους[106,107].

Η συγκέντρωση της γρελίνης στην περίπτωση που πραγματοποιείται διαιτητική παρέμβαση στην παχυσαρκία και τη νευρογενή ανορεξία μεταβάλλεται προς την αντίθετη κατεύθυνση, πχ αυξάνεται στους παχύσαρκους που αρχίζουν να αδυνατίζουν. Επομένως η γρελίνη είναι ένας καλός δείκτης της θρεπτικής κατάστασης του ατόμου[108]. Παράλληλα, η διέγερση της γαστρικής κινητικότητας και η αύξηση της γαστρικής κένωσης που επάγονται από τη γρελίνη, μπορεί να οφείλονται σε τοπική-παρακρινική δράση της, στα πλαίσια της συνολικής επίδρασης της γρελίνης στο μεταβολισμό[77]. Οι δράσεις της γρελίνης συνοψίζονται στην Εικόνα 4.9.

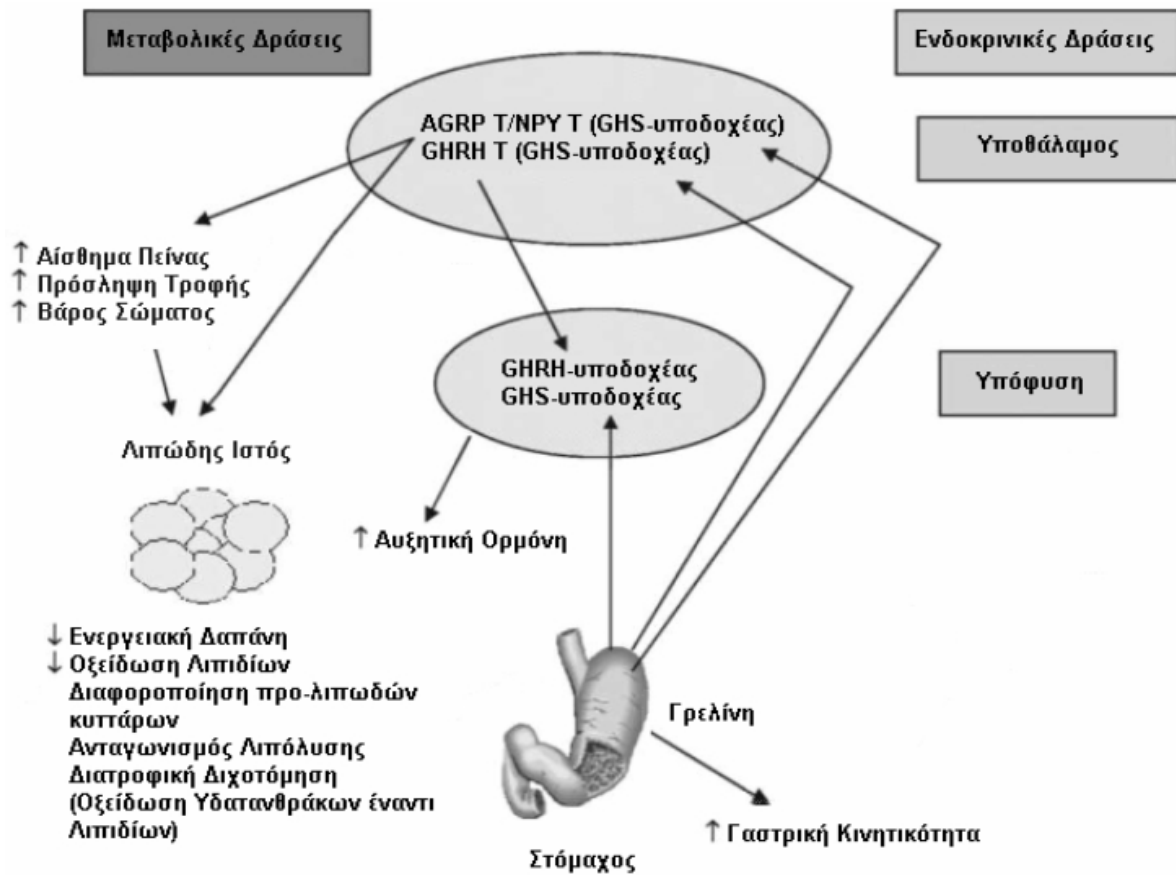
4.8 Κυτταροκίνες

Ο λιπώδης ιστός παράγει και εκκρίνει κυτταροκίνες της φλεγμονής, όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-a: TNF-a), και η ιντερλευκίνη 6. Ο TNF-a 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 ινσουλινοαντοχής[52].

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 παχυσαρκίας[53]. 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 8 [54]. Έχει αναφερθεί ότι η έκφραση της βισφατίνης αυξάνεται στα παχύσαρκα άτομα [55]. Ακόμη, έχει αναφερθεί ότι τα επίπεδα της βισφατίνης είναι αυξημένα σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών [56,57]. 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 διαβήτη[55].

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-1 [58]. Η χορήγηση ανασυνδυασμένης ομεντίνης-1 αυξάνει την ινσουλινοεξαρτώμενη 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. [51]



Εικόνα 4.9 Οι δράσεις της γρελίνης[73]

4.9 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Στο λιπώδη ιστό εκφράζονται πρωτεΐνες του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, όπως το αγγειοτενσινογόνο, 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 ατόμων[59].

Βιβλιογραφία – Πηγές 4ου Κεφαλαίου

- [1] Παχυσαρκία: Αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση, Η. Κατσίκης, Δ. Φλωράκης, Δ. Πανίδης, 2009
- [2] THE GENETICS OF HUMAN OBESITY, Christopher G. Bell, Andrew J. Walley and Philippe Froguel, 2005
- [3] Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Aug;14 Suppl 5:242S-249S. Review.
- [4] Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006 Mar;3(3):239-48. Review
- [5] Friedman JM and Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-770. Review.
- [6] Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodents measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155 – 1161
- [7] Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian JP, et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but no ketones themselves. *Diabetes* 1996; 45: 1511 – 1515
- [8] Hardie LJ, Rayner DV, Holmes S, et al. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 223: 660 – 665
- [9] Saad MF, Damani S, Gingerich RL et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ;82 :579-584
- [10] Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y et al. Nutrient and food intake in relation to serum leptin concentration among young Japanese women. *Nutrition*. 2007 Jun;23(6):461-8
- [11] Jensen MK, Koh-Banerjee P, Franz M et al. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation. *Am J Clin Nutr* 2006;83:275–83.
- [12] Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T, Klemarczyk W. Low serum leptin concentration in vegetarian prepubertal children. *Rocz Akad Med Białymst* 2004;49:103–5.
- [13] Winnicki M, Somers VK, Accurso V, Phillips BG, Puato M, Palatini P, et al. Fish-rich diet, leptin, and body mass. *Circulation*. 2002;106:289–91.
- [14] Ukropec J, Reseland JE, Gasperikova D et al. The hypotriglyceridemic effect of dietary n-3 FA is associated with increased beta-oxidation and reduced leptin expression. *Lipids*. 2003 Oct;38(10):1023-9.

- [15]Kratz M, von Eckardstein A, Fobker M et al . The impact of dietary fat composition on serum leptin concentrations in healthy nonobese men and women.J Clin Endocrinol Metab.2002 Nov;87(11):5008-14.
- [16]Perez-Matute P, Marti A, Martinez JA et al. 2005. Eicosapentaenoic fatty acid (EPA) increases leptin secretion from primary cultured rat adipocytes: role of glucose metabolism. Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.288, R1682–R1688.
- [17]Perez-Matute P, Marti A, Martinez JA et al. Conjugated linoleic acid inhibits glucose metabolism, leptin and adiponectin secretion in primary cultured rat adipocytes.Mol Cell Endocrinol. 2007 Mar 30;268(1-2):50-8. Epub 2007 Jan 25.
- [18]Perez-Matute P, Marti A, Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of arachidonic acid on leptin secretion and expression in primary cultured rat adipocytes.J Physiol Biochem.2003 Sep;59(3):201-8.
- [19]Otaka M, Konishi N, Odashima M et al. Effect of Alcohol Consumption on Leptin Level in Serum, Adipose Tissue, and Gastric Mucosa.Dig Dis Sci.2007 Apr 4;
- [20]Beulens JW, de Zoete EC, Kok FJ et al.Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: a diet intervention study. Eur J Clin Nutr.2007 Jun 6;
- [21]Djurovic S, Berge KE, Birkenes B et al.The Effect of Red Wine on Plasma Leptin Levels and Vasoactive Factors from Adipose Tissue: A Randomized Crossover Trial. Alcohol Alcohol.2007 Aug 1;
- [22]Μεταξία Ταμπούρλου,Πολυμεταβλητά Μοντέλα Συσχετίσεων Αδιπονεκτίνης και Λεπτίνης με τις Διατροφικές Συνήθειες σε Δείγμα του Γενικού Πληθυσμού από τη Μελέτη “ΑΤΤΙΚΗ”. 2007 Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
- [23]Διαμαντής Κωνσταντινίδης,ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΣΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΑΘΗΡΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΥ. 2009
- [24]Schwartz, M.W., Peskind, E., Raskind, M., Boyko, E.J. and Porte Jr., D. (1996) Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. Nat.Med.,2: 589–593.
- [25]Mantzoros, C., Flier, J.S., Lesem, M.D., Brewerton, T.D. and Jimerson, D.C. (1997) Cerebrospinal fluid leptin in an orexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. J. Clin. Endocrinol. Metab.,82:1845–1851.
- [26]Grill, H.J. and Kaplan, J.M. (2002) The neuroanatomical axis for control of energy balance. Front. Neuroendocrinol.23:2–40.
- [27]Ahima RS, Qi Y, Singhal NS. Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus.Prog Brain Res.2006;153:155-74. Review

- [28] Ahima, R.S., Prabakaran, D., Mantzoros, C., Qu, D., Lowell, B., Maratos-Flier, E. and Flier, J.S. (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*.382: 250–252.
- [29] Flier, J.S. (2004) Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*.116: 337–350. Review.
- [30] Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD et al. 2002. Leptin stimulates fatty acid oxidation by activating AMP activated protein kinase. *Nature*.415:339–343.
- [31] Haque M, Minokoshi Y, Hamai M et al. 1999. Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes*.48:1706–1712.
- [32] Kamohara, S., Burcelin, R., Halaas, J.L., et al. 1997. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*.389:374–377.
- [33] Xue B, Kahn BB. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J Physiol*.2006 Jul 1;574(Pt 1):73-83. Epub 2006 May 18. Review.
- [34] Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab*.2005 Jan;1(1):15-25. Review.
- [35] Zhao YF, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes. *Int J Biochem Cell Biol*.2006;38(5-6):804-19. Epub 2005 Dec 9. Review.
- [36] Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.2000 Jan;278(1):E1-E14. Review.
- [37] Halaas JL, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*.1995;269:543-546
- [38] Chehab FF, Lim M and Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature genet* 1996;12:318-320
- [39] Coincidence RV et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:324-325
- [40] Schwartz MW, Peskind E, Raskind M et al. 1996. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and adiposity in humans. *Nat Med* 2:589-593
- [41] Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. 1996. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348: 140-141
- [42] Banks WA, Coon AB, Robinson SM et al. 2004. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 53:1253-1260

- [43]Oh-I S, Shimuzu H, Sato T et al. 2005. Molecular associated with leptin resistance: n-3 polyunsaturated fatty acids induce alterations in the tight junction of the brain. *Cell Metab.* 2005 May;1(5):331-41.
- [44]Shimuzu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Leptin resistance and obesity. *Endocr J.* 2007 Feb;54(1):17-26. Epub 2006 Oct 20. Review
- [45]Shimuzu H, Shimomura K, Negishi M et al. Circulating concentrations of soluble leptin receptor: influence of menstrual cycle and diet therapy. *Nutrition.* 2002 Apr;18(4):309-12.
- [46]Huang L, Wang Z, Li C. 2001. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J Biol Chem* 276:6343-6349.
- [47]Chen K, Li F, Li J et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med.* 2006 Apr;12(4):425-32.
- [48] <http://ghr.nlm.nih.gov/>
- [49]Γιαννοπούλου Ευδοκία-Αναστασία, Δομικός χαρακτηρισμός πρωτεϊνών φαρμακευτικού ενδιαφέροντος, 2012
- [50] http://eureka.lib.teithe.gr:8080/bitstream/handle/10184/705/tza_xal_main.pdf
- [51]Δ. Φλωράκης, Η. Κατσίκης, Ε. Τιμαμοπούλου, Β. Ζουρνατζή, Ά. Καρκανάκη, Δ. Πανίδης, Ανασκοπήσεις : Ενεργειακή ομοιοστασία 22(4):167-177, 2010 ,ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ & ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ
- [52]Sethi J, Hotamisligil GS. The role of TNFα in adipocyte metabolism. *Cell Dev Biol* 1999; 10:19-29
- [53]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
- [54]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
- [55]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
- [56]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.
- [57]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

- [58]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
- [59]Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjöström 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.
- [60]Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006;116:1784–1792.
- [61]Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al.: 1999. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 257:79–83.
- [62]Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al.: 2003. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 46:459–469.
- [63]Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930 –5.
- [64]Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentration of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;86: 3815–9.
- [65]Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S et al. 2003 Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:85–89
- [66]Ouchi N, Ohishi M, Kihara S et al. 2003 Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 42:231–234
- [67]Trujillo ME, Scherer PE 2005 Adiponectin: journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 257:167–175
- [68]Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 423: 762–769 Erratum in: *Nature* 431, 2004,1123.
- [69]Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, SM. et al. (2004) Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat. Med.*, 10: 524–529 Erratum in: *Nat. Med.* 10, 2004, 649.
- [70]Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin functional implications. *Gene* 2003; 305: 27-34.
- [71]Λ.Γ. Λαμπρόπουλος, Ι.Σ. Σαλιγκτής, Ανασκόπηση: Ρεζιστίνη, νέα ορμόνη του λιπώδους ιστού, *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 20, 3: 186 - 189, 2007

- [72] McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. 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: 6098-06.
- [73] Ειρήνη Θανοπούλου, Επίπεδα γραλίνης σε βρέφη σακχαροδιαβητικών μητέρων και συσχέτιση γρελίνης με ανθρωπομετρικές παραμέτρους, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο.
- [74] Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth- hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
- [75] Date Y, Kojima M, Hosoda H et al. 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* 2000;141:4255-4261.
- [76] Wierup N, Svensson H, Mudler H, Sundler F. The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept* 2002;107:63-69.
- [77] Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML, Ghigo E Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004;25:426-57.
- [78] Wajnrach MP, Ten IS, Gertner JM, Leibel RL: Genomic organization of human ghrelin gene. *J Endocr Genet*, 2000; 1: 231-233.
- [79] Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Purification and characterization of rat des- Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*, 2000; 29: 1995-2000.
- [80] Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279:909-913.
- [81] De Ambrogi M, Volpe S, Tamanini C. Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidil hormone. *Med. Sci. Monit*, 2003;9:217-224.
- [82] Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-19.
- [83] Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, Westwood M, Clayton PE. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol* 2003;59:649-54.
- [84] Soriano-Guillén, L, Barrios V, Chowen, JA et al. Ghrelin levels from fetal life through early adulthood. relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *Journal of Pediatrics* 2004; 144, 30-35.
- [85] Bellone S, Rapa A, Vivenza D et al. Circulating ghrelin levels as function of gender, pubertal status and adiposity in childhood. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:RC13-RC15.

- [86]Barkan AL, Dimaraki EV, Jessup SK, Symons KV, Ermolenko M, Jaffe CA. Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels. *J Clin Endocr Metab*2003; 88:2180- 2184.
- [87]Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25:27-68
- [88]Howard AD, Feighner SD, Cully DF et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273:974-977.
- [89]Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997;18:621-645.
- [90]Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: the link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Rev Endocrinol Metab Disord* 2002;3:326-38.
- [91]Tolle V, Bassant MH, Zizzari P et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep- wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002;143:1353-1361.
- [92]Arvat E, Di Vito L, Broglio F et al. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23:493-495.
- [93]Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al.. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992 .
- [94]Gualillo O, Lago F, Gomez-Reino J, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin, a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and metabolism of action. *FEBS Lett* 2003;552:105-9.
- [95]Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001;50:227-232
- [96]McCowen KC, Maykel JA, Bistrrian BR, Ling PR. Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol* 2002;175:R7-11.
- [97]Nakagawa E, Nagaya N, Okumura H et al. Hyperglycaemia suppresses the secretion of ghrelin, a novel growth-hormone-releasing peptide: responses to the intravenous and oral administration of glucose. *Clin Sci* 2002;103:325-8.
- [98]Saad MF, Bernaba B, Hwu CM et al. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3997-4000.
- [99]McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1630-5.

- [100]Caixas A, Bashore C, Nash W, Pi-Sunyer F, Laferrere B. Insulin, unlike food intake, does not suppress ghrelin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1902.
- [101]Shiia T, Nakazato M, Mizuta M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:240-4
- [102]Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-543.
- [103]Friedman MI. Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 1998;67:513-518.
- [104]Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144:30-5.
- [105]Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance—a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142:4163-69.
- [106]Zigman JM, Elmquist JK. Minireview: from anorexia to obesity—the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003; 144:3749-56.
- [107]Heiman ML, Tschop M. Ghrelin provides the calories that growth hormone requires for growth and repair. *Topic Endocrinol Suppl* 20012:39-40.
- [108]Ido W, Seigal S, Hannah K et al. Adiponectin, Ghrelin, and Leptin in Cancer Cachexia in Breast and Colon Cancer Patients *Cancer* 2006; 106:966-73.

Κεφάλαιο 5ο : Γενετική της Παχυσαρκίας

5.1 Εισαγωγή

Όσον αφορά στη γενετική της παχυσαρκίας η παχυσαρκία κατατάσσεται στην : α)μονογονιδιακή παχυσαρκία, δηλαδή στην παχυσαρκία που οφείλεται σε μια μόνο μετάλλαξη ενός γονιδίου. Τέτοιου είδους πολυμορφισμοί είναι ικανοί να προκαλέσουν παχυσαρκία σε ένα περιβάλλον όπου αφθονεί η τροφή. Οι ασθενείς με μονογονιδιακή παχυσαρκία εκδηλώνουν ακραίους φαινότυπους, με έναρξη της παχυσαρκίας από την παιδική ηλικία, η οποία συχνά συνοδεύεται και με διαταραχές της συμπεριφοράς, της ανάπτυξης και του ενδοκρινικού συστήματος, β)συνδρομική παχυσαρκία, η οποία περιλαμβάνει Μεντελικές διαταραχές στις οποίες οι ασθενείς είναι κλινικά παχύσαρκοι και επιπλέον χαρακτηρίζονται από νοητική υστέρηση, δυσμορφίες και συγκεκριμένες αναπτυξιακές διαταραχές οργάνων και γ)πολυγονιδιακή παχυσαρκία, η οποία είναι η πιο συνηθισμένη μορφή παχυσαρκίας και η οποία αφορά την πλειοψηφία των παχύσαρκων παιδιών και ενηλίκων και εκδηλώνεται όταν το γενετικό προφίλ ενός ατόμου είναι επιρρεπές σε ένα περιβάλλον που προάγει την κατανάλωση ενέργειας έναντι των ενεργειακών δαπανών.[1]

5.2 Μονογονιδιακή Παχυσαρκία

Παρότι αυτός ο τύπος παχυσαρκίας είναι σπάνιος, αποτέλεσε αφετηρία για τη γενετική μελέτη. Είναι γνωστό ότι οι μεταλλάξεις γονιδίων, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες συμβάλλουν στη ρύθμιση της όρεξης, είναι υπεύθυνες για Μεντελικές διαταραχές που ο πιο συχνός φαινοτύπος τους είναι η παχυσαρκία. Η διερεύνηση των παραγόντων για κάποιες απ' αυτές τις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας έχει υποβοηθηθεί από πειράματα σε ποντίκια, όπου κλωνοποιήθηκαν γονίδια σε συγκεκριμένες θέσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που κωδικοποιούν την λεπτίνη[2], τον υποδοχέα λεπτίνης (LEPR)[3], την καρβοξυπεπτιδάση E (υπεύθυνη για την επεξεργασία των προ-ορμονών, όπως η προ-ινσουλίνη)[4] και την ορεξιογόνο πρωτεΐνη agouti[5]. Ο στοχευμένος γενετικός χειρισμός έχει επίσης εδραιώσει τον ρυθμιστικό ρόλο των μορίων όπως του υποδοχέα μελανοκορτίνης (MC4R), που είναι ζωτικής σημασίας στο μονοπάτι της μελανοκορτίνης, και την ορεξιογόνο πρωτεΐνη AGRP(agouti-related protein)[6,7].

Αυτές οι ανακαλύψεις ακολουθήθηκαν γρήγορα απο την αναγνώριση σπάνιων μονογονιδιακών υπολειπόμενων μορφών ανθρώπινης παχυσαρκίας που προκαλούνται απο μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τη λεπτίνη, τον υποδοχέα της (LEPR), την προορμόνη convertase 1(ενα ενδοπεπτιδίο που εμπλέκεται στην επεξεργασία προ-ορμονών συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης και του POMC) και POMC, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα φαινότυπο αυξημένης πρόσληψης ενέργειας σε σχέση με την κατανάλωσή της[1].

Η έλλειψη λεπτίνης ήταν η πρώτη αιτία μονογονιδιακής παχυσαρκίας που βρέθηκε σε ασθενή. Στη συνέχεια, πολυμορφισμοί άλλων γονιδίων στο μονοπάτι λεπτίνης-μελανοκορτίνης αναγνωρίστηκαν ως υπαίτια για την παχυσαρκία. Η λεπτίνη και άλλα γονίδια στο μονοπάτι τις κωδικοποιούν πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την όρεξη. Ο σημαντικός ρόλος της λεπτίνης σε κάποιες μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας φάνηκε και από την αποτελεσματικότητα της αντικατάστασής της σε ένα εξαιρετικά παχύσαρκο παιδί με εκ γενετής ανεπάρκεια στη λεπτίνη. Σε αυτό το 9χρονο παιδι, η καθημερινή υποδόρια ένεση ανασυνδιασμένης ανθρώπινης λεπτίνης για ένα χρόνο οδήγησε σε πλήρη αναστροφή της παχυσαρκίας με συνεχή απώλεια λίπους [8].Ωστόσο, λίγες οικογένειες με ακραίες μορφές παχυσαρκίας σε μικρές ηλικίες έχουν μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια. Επιπλέον μεταλλάξεις σε τρία γονίδια(SIM1, BDNF και NTRK2) που συμμετέχουν στη νευρική ανάπτυξη, φαίνεται να προκαλούν σπάνια μονογονιδιακή παχυσαρκία.

Οι πιο συχνές αυτοσωμικές-επικρατείς μορφές παχυσαρκίας, προκαλούνται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα 4 μελανοκορτίνης (MC4R)[8,9]. Η έλλειψη του MC4R οδηγεί στην πιο κοινή μονογονιδιακή μορφή παχυσαρκίας που έχει αναγνωριστεί μέχρι σήμερα. Παρουσιάζεται στο 1-6% των παχύσαρκων ατόμων από διαφορετικές εθνικότητες με μεγαλύτερη επικράτηση σε περιπτώσεις με αυξημένη έλλειψη και με έναρξη παχυσαρκίας στη νεαρή ηλικία[10,11]. Σε παιδιά με μεταλλάξεις στον MC4R ο βαθμός της παχυσαρκίας και της υπερφαγίας συσχετίζεται με τον βαθμό της εξασθένησης του σήματος του MC4R, όμως η συσχέτιση αυτή εξαφανίζεται σε ενήλικες φέροντες τη μετάλλαξη, που δε μπορούν φαινοτυπικά να ξεχωριστούν από τους παχύσαρκους μη φέροντες τη μετάλλαξη. Το χαρακτηριστικό εντονο αίσθημα της πείνας κατά την παιδική ηλικία των ασθενών με έλλειψη MC4R φαίνεται να ελαττώνεται στην ενηλικίωση και τα επίπεδα της υπερινσουλιναμίας (hyperinsulinaemia) γίνονται επίσης μικρότερα. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, ποντίκια με έλλειψη MC4R δεν ήταν υπερφαγικά όταν ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, ενώ η υπερφαγία παρατηρείται έπειτα από έναρξη δίαιτας με αυξημένα λιπαρά, υποδεικνύοντας την αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος. Παρότι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί για τους ανθρώπους, τέτοιοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα γονίδια που εμπλέκονται στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής ίσως συμβάλουν στην κατανόηση της αύξησης της παιδικής παχυσαρκίας η οποία έχει εμφανιστεί τα τελευταία 20 χρόνια[1].

5.3 Συνδρομική Παχυσαρκία

Τουλάχιστον 20 σπάνια συνδρομα που προκαλούνται από διακριτές γενετικές ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες που είναι αυτοσωμικές και συνδεονται με το χρωμόσωμα X (X-linked), χαρακτηρίζονται από παχυσαρκία. Τα περισσότερα από αυτά διακρίνονται από την παρουσία νοητικής καθυστέρησης. Ίσως είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η προέλευση της παχυσαρκίας σε παιδιά με τέτοια σύνδρομα, τα οποία συχνά ζουν σε ιδρύματα στα οποία η υπερβολική εναπόθεση λίπους μπορεί να οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ωστόσο, τουλάχιστον τέσσερα σύνδρομα, φαίνεται να έχουν ως κοινό την εξαιρετική υπερφαγία και/ή άλλα σημάδια δυσλειτουργίας του υποθαλάμου που υποδεικνύουν την προέλευση από το επίπεδο του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος(KNS)[12].

Το πιο συχνό από αυτά τα σύνδρομα(1 στις 25.000 γεννήσεις) είναι το σύνδρομο Prader-Willi (Prader-Willi syndrome-PWS) μια αυτοσωμική-επικρατής διαταραχή που χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, υπερφαγία, μειωμένη εμβρυϊκή δραστηριότητα, μυϊκή υποτονία, νοητική καθυστέρηση, μικρό ύψος και υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό. Συνήθως προκαλείται από μια πατρικά κληρονομούμενη έλλειψη της χρωμοσωμικής περιοχής 15q11.2-q12, και λιγότερο συχνά από μητρική μονογονεϊκή δισωμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις προκαλείται από ελάττωμα που επηρεάζει την αποτύπωση σε αυτό το χρωμόσωμα[13]. Η αιτία της υπερφαγίας στο PWS παραμένει άγνωστη, παρότι οι φαινότυποί του συνδέονται με εξασθενημένη λειτουργία του υποθαλάμου προκαλώντας διάφορες ενδοκρινικές ανωμαλίες. Θεωρείται ότι η αυξημένη έκκριση του πεπτιδίου της γρελίνης που παρατηρείται στο PWS αυξάνει την όρεξη αλληλεπιδρώντας με τους POMC/CART και NPY υποθαλαμικούς νευρώνες[14].

Η απώλεια του γονιδίου SIM1 (single minded homologue 1) έχει συνδεθεί με την υπερφαγία στη συνδρομική παχυσαρκία. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα που είναι απαραίτητος για τη διαφοροποίηση των νευρώνων στους πυρήνες του υποθαλάμου και μετέχει σε καταβολικά μονοπάτια του υποδοχέα 4 της μελανοκορτίνης. Μια εκ νέου ισορροπημένη μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμικών περιοχών 1p22.1 και 6q16.2 (διακόπτεται η συνέχεια του γονιδίου SIM1) και μεταλλάξεις με λάθος νόημα προκαλούν παχυσαρκία και αναπτυξιακή καθυστέρηση-φαινότυπο παρόμοιο με εκείνον του συνδρόμου PWS ή μια μορφή πρώιμης παχυσαρκίας που σχετίζεται με αυξημένη πρόσληψη τροφής, όμοια με την υπερφαγία που παρουσιάστηκε σε αντίστοιχη μελέτη σε ποντίκια[15,16].

Το σύνδρομο του Ψευδο-υποπαραθυρεοειδισμού τύπου 1 Α (Pseudohypoparathyroidism type 1A - PHP1A) οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου GNAS1 που κληρονομείται από τη μητέρα, το οποίο κωδικοποιεί την α-υπομονάδα της G πρωτεΐνης. Οι διαταραχές στην πρόσληψη τροφής στους ασθενείς με αυτό το σύνδρομο, πιθανότατα οφείλεται στην τελική έκφραση της G πρωτεΐνης στο δίκτυο του υποθαλάμου που ρυθμίζει το ενεργειακό ισοζύγιο και συμπεριλαμβάνει αρκετούς υποδοχείς των G-πρωτεϊνών[17].

Η προέλευση της παχυσαρκίας είναι πιο πολύπλοκη στο σύνδρομο Bardet–Biedl (Bardet–Biedl syndrome-BBS) το οποίο χαρακτηρίζεται από έξι κύρια χαρακτηριστικά: ROD-CONE DYSTROPHY (ο πιο συχνός φαινότυπος), πολυδακτυλισμός, μαθησιακές δυσκολίες, υπογοναδισμό στα αγόρια, νεφρική ανεπάρκεια και παχυσαρκία. Στους ασθενείς με BBS η παχυσαρκία εμφανίζεται σε πρώιμα στάδια, συνήθως στα πρώτα χρόνια της ζωής τους[18]. Ωστόσο μια μελέτη σε μετεφηβικούς ασθενείς με BBS βρέθηκε ότι μόνο το 52% ήταν κλινικά παχύσαρκοι. Από τη άλλη, αυτό το σύνδρομο μπορεί να παρουσιάσει έναν ετερογενή φαινότυπο. Μεταλλάξεις σε επτά από τις οκτώ περιοχές των γονιδίων που σχετίζονται με το BBS έχουν ταυτοποιηθεί σε αρκετές γενιές (various pedigrees) αλλά η λειτουργία αυτών των γονιδίων δεν έχει κατανοηθεί πλήρως[19,20]. Η γενετική βάση του BBS έχει αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, ωστόσο, η παρουσία κληρονομικότητας τριών αλληλόμορφων έχει παρατηρηθεί σε κάποιες οικογένειες[21].

Είναι ξεκάθαρο από τα παραπάνω, πως οι μοριακές αιτίες της συνδρομικής παχυσαρκίας είναι πιο πολύπλοκες από τις μονογονιδιακές περιπτώσεις και περισσότερες μελέτες είναι αναγκαίες για τον προσδιορισμό της γενετικής τους βάσης.

Συνοπτικά, τα γενετικά σύνδρομα, που συνοδεύονται από γονιδιακές ή χρωμοσωμικές διαταραχές και παχυσαρκία είναι[22]:

- *Σύνδρομο Prader- Willi*: γονιδιακή έλλειψη χρωμοσώματος του 15, που εκδηλώνεται με παχυσαρκία, έλλειψη αυξητικής ορμόνης, κοντό ανάστημα, πνευματική καθυστέρηση, κρυσορχία, μικρά άκρα (χέρια και πόδια), μικρό στόμα, αμυγδαλοειδείς οφθαλμούς και σακχαρώδη διαβήτη, λόγω αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης.
- *Σύνδρομο Alstrom*: παχυσαρκία, τύφλωση, νευροαισθητηριακή βαρηκοΐα, υπογοναδισμός, νεφροπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, λόγω ινσουλινοαντοχής και μελανίζουσα ακάνθωση.
- *Σύνδρομο Laurence Moon Biedl*: παχυσαρκία, μελαγχρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια, πνευματική καθυστέρηση, πολυδακτυλία και υπογοναδισμός.
- *Σύνδρομο Carpenter*: παχυσαρκία, πνευματική καθυστέρηση, υπογοναδισμός, πολυδακτυλία και συνδακτυλία.
- *Σύνδρομο Cohen*: παχυσαρκία, μικροκεφαλία, σοβαρού βαθμού πνευματική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα και ανωμαλίες προσώπου.
- *Νόσος Blount*: παχυσαρκία, βλαισοποδία και συστροφή της κνήμης.

OMIM no.	Syndrome	Locus	Candidate gene
Single-gene mutations with an obesity phenotype			
122561	Corticotropin-releasing hormone receptor 1	17q12-q22	<i>CRHR1</i>
602034	Corticotropin-releasing hormone receptor 2	7p14.3	<i>CRHR2</i>
601751	G-protein-coupled receptor 24	22q13.2	<i>GPR24</i>
164160	Leptin (obesity homolog, mouse)	7q31.3	<i>LEP</i>
601007	Leptin receptor	1p31	<i>LEPR</i>
601665	Melanocortin 3 receptor	20q13.2-q13.3	<i>MC3R</i>
155541	Melanocortin 4 receptor	18q22	<i>MC4R</i>
600456	Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2	9q22.1	<i>NTRK2</i>
176830	Proopiomelanocortin (adrenocorticotropin/ β -ipotropin/ α -melanocyte stimulating hormone/ β -melanocyte stimulating hormone/ β -endorphin)	2p23.3	<i>POMC</i>
162150	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1	5q15-q21	<i>PCSK1</i>
603128	Single-minded homolog 1 (<i>Drosophila</i>)	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>
Autosomal recessive			
203800	Alstrom syndrome	2p13.1	<i>ALMS1</i>
209901	Bardet-Biedl syndrome 1	11q13.1	<i>BBS1</i>
606151	Bardet-Biedl syndrome 2	16q13	<i>BBS2</i>
600151	Bardet-Biedl syndrome 3	3p13-p12	<i>BBS3 (ARL6)</i>
600374	Bardet-Biedl syndrome 4	15q22.3-q23	<i>BBS4</i>
603650	Bardet-Biedl syndrome 5	2q31	<i>BBS5</i>
604896	Bardet-Biedl syndrome 6	20p12.2	<i>MKKS</i>
607590	Bardet-Biedl syndrome 7	4q27	<i>BBS7</i>
608132	Bardet-Biedl syndrome 8	14q32.1	<i>BBS8</i>
269700	Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 1	9q34.3	<i>AGPAT2</i>
606158	Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy 2	11q13	<i>BSCL2</i>
212065	Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1a	16p13.2	<i>PMM2</i>
216550	Cohen syndrome	8q22.2	<i>COH1</i>
601538	Combined pituitary hormone deficiency	5q35.3	<i>PROP1</i>
227810	Fanconi-Bickel syndrome	3q26.31	<i>SLC2A2</i>
139191	Isolated growth hormone (GH) deficiency	7p14	<i>GHRHR</i>
Triallelic digenic			
138090	Cortisone reductase deficiency	1pter-p36.13	<i>H6PD</i>
604931	Cortisone reductase deficiency	1q32-q41	<i>HSD11B1</i>
Digenic			
600917	Severe insulin resistance with obesity	3p25 7q31.1	<i>PPARG</i> <i>PPP1R3A</i>
Autosomal dominant			
100800	Achondroplasia	4p16.3	<i>FGFR3</i>
103580	AHO (Pseudopseudohypoparathyroidism)	20q13.2-q13.3	<i>GNAS</i>
103581	AHO 2	15q11-q13	<i>AHO2</i>
600430	Brachydactyly mental retardation syndrome	2q37.3	<i>STK25</i> <i>GPC1</i> <i>GPR35</i>
105830	Angelman syndrome with obesity	15q11-q12	<i>ANCR</i>
605746	Anisomastia	16q13-q21	<i>ANMA</i>
160980	Carney complex with primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome (CNC1)	17q24.3	<i>PRKAR1A</i>
605244	Carney complex with primary pigmented nodular adrenocortical disease and Cushing's syndrome (CNC2)	2p16	
604367	Familial partial lipodystrophy, Dunnigan, type 3	3p25	<i>PPARG</i>
151660	Familial partial lipodystrophy, type 2 (Dunnigan type)	1q23.1	<i>LMNA</i>
147670	Insulin resistance syndromes	19p13.3-p13.2	<i>INSR</i>
139250	Isolated GH deficiency (139250)	17q22-q24	<i>GH1</i>
131100	Multiple endocrine neoplasia, type 1 with Cushing's disease	11q13	<i>MEN1 (Menin)</i>
122000	Posterior polymorphous corneal dystrophy (chromosome 1)	1p34.3-p32.3	<i>COL8A2</i>
605020	Posterior polymorphous corneal dystrophy (chromosome 20)	20p11.21	<i>VSX1</i>
176270	Prader-Willi syndrome	15q11.2 15q11.2 15q11.2	<i>IPW</i> <i>MKRN3</i> <i>PWCR1</i>

OMIM no.	Syndrome	Locus	Candidate gene
		15q12	<i>SNRPN</i>
		15q11.2	<i>MAGEL2</i>
		15q11.2	<i>NDN</i>
		15q11-q12	<i>GABRG3</i>
603128	Prader-Willi-like syndrome (chromosome 6q)	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>
190160	Thyroid hormone resistance syndrome	3p24.1	<i>THRB</i>
181450	Ulnar-Mammary (Schinzel) syndrome	12q24.21	<i>TBX3</i>
194072	WAGR syndrome with obesity	11p13	<i>WT1</i>
		11p13	<i>PAX6</i>
X linked			
301900	Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome	Xq26.3	<i>PHF6</i>
303110	Choroideremia with deafness and obesity	Xq21.2	<i>CHM</i>
		Xq21.1	<i>DFN3</i>
309550	Fragile X syndrome with Prader-Willi-like phenotype	Xq28	<i>FMR1</i>
300148	MEHMO syndrome	Xp22.13- p21.1	<i>MEHMO</i>
300218	Mental retardation X-linked, syndromic 7	Xp11.3-q22.1	<i>MRXS7</i>
300458	Mental retardation X-linked, syndromic 16	Xq28	<i>MECP2</i>
300238	Mental retardation, X-linked, syndromic 11	Xq26-q27	<i>MRXS11</i>
176270	Prader-Willi-like syndrome, X-linked	Xq23-q25	<i>PWLSX</i>
312870	Simpson-Golabi-Behmel 1	Xq26.2	<i>GPC3</i>
		Xq26.1	<i>GPC4</i>
300209	Simpson-Golabi-Behmel 2	Xp22	<i>SGBS2</i>
309585	Wilson-Turner syndrome	Xq21.2-q22	<i>WTS</i>

Πίνακας 5.1 Μονογονιδιακές και Μεντελικές διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η πρώτη στήλη του πίνακα αναφέρεται στον κωδικό της κάθε διαταραχής στο OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.omim.org/>), η δεύτερη στήλη μας δίνει την διαταραχή ή το σύνδρομο, η τρίτη στήλη την γονιδιακή περιοχή και η τέταρτη στήλη το υπεύθυνο γονίδιο. Παράλληλα γίνεται μια ταξινόμηση σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις που έχουν ως φαινότυπο την παχυσαρκία, σε αυτοσωμικές υπολειπόμενες, διγονικές τριαλληλόμορφες, αυτοσωμικές επικρατείς και αυτές που συνδέονται με το χρωμόσωμα X [23]

5.4 Πολυγονιδιακή Παχυσαρκία

Σε αντίθεση με τη μονογονιδιακή παχυσαρκία, η ανθρώπινη παχυσαρκία φαίνεται να είναι πολυγονιδιακή, χωρίς απλό μοντέλο κληρονομικότητας ενώ επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το σωματικό βάρος πάντως καθορίζεται κατά 40-70% από γονιδιακούς παράγοντες. Η προδιάθεση στην παχυσαρκία φαίνεται να προκαλείται από μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ τουλάχιστον 250 γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία και, ίσως, περιγεννητικών παραγόντων. Στην πολυγονιδιακή παχυσαρκία αρκετές γενετικές παραλλαγές αλληλεπιδρούν με ένα «επικίνδυνο» περιβάλλον. Σε αυτή την περίπτωση κάθε γονίδιο ευαισθησίας, σε ατομικό επίπεδο, θα έχει μόνο μία μικρή επίδραση στο βάρος, και η συσσωρευτική συνεισφορά αυτών των γονιδίων θα γίνει σημαντική μόνο όταν υπάρξει μία αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες προδιαθέτοντας για τη φαινοτυπική τους έκφραση (υπερπρόσληψη τροφής, μείωση φυσικής δραστηριότητας). Αυτή η υπόθεση συνδέεται με τις συνήθεις παχυσαρκίες. Καθένα από τα γονίδια της παχυσαρκίας πιθανόν να έχει μόνο μία μικρή συνεισφορά στο σωματικό βάρος, αλλά όλη μαζί η κληρονομούμενη ποικιλομορφία παίζει ένα μεγάλο

ρόλο στον καθορισμό του πώς ένα άτομο ανταποκρίνεται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες της διαίτας και της φυσικής δραστηριότητας.

Μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας				
LEP	SIM1	PCSK1		
LEPR	BDNF	MC4R		
POMC	NTRK2	del16p11.2		
Πολυγονιδιακές μορφές παχυσαρκίας				
FTO	PTER	TNN13K	HMGA1	C12orf51
MC4R	PRL	LRRN6C	RSPO3	TBX15/WARS2
PCSK1	SEC16B	FLJ35779	HOXC13	NFE2L3
CTNBNB1	ETV5	SLC39A8	ADAMTS9	GRB14
TMEM18	AIF1	TMEM160	ZNRF3/KREMENT1	DNM3/P1GC
GNPDA2	BDNF	CADM2	N1SCH/STAB1	1TPR2/SSPN
SH2B1	FAIM2	LRP1B	CPEB4	LY86
KCDT15	GPRC5BB	PRKD1	TNKS	SDCCAG8
MTCH2	POMC	MTIF3	TFAP2B	VEGFA
NEGR1	MAP2K5	ZNF608	MSRA	
NPC1	GIPR	PTBP2	LYPLAL1	
MAF	FANCL	TUB	NRXN3	

Πίνακας 5.2 Γονίδια που ευθύνονται για την εκδήλωση μονογονιδιακών και πολυγονιδιακών μορφών παχυσαρκίας[24]

5.4.1 Μελέτες σε δίδυμα

Η πρώτη ένδειξη ότι τα γονίδια είναι σημαντικά στην κοινή, μη-συνδρομική μορφή παχυσαρκίας προήλθε από μια έρευνα που δημοσιεύτηκε το 1977 από το National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Η μελέτη σε δίδυμα υπέδειξε την πιθανότητα η παρατηρούμενη οικογενειακή τάση για παχυσαρκία, να οφειλόταν περισσότερο σε γενετικούς παράγοντες παρά στο περιβάλλον[25].

Ακολούθως, το 1986, ο Stunkard μελέτησε 1974 μονοζυγωτικά και 2097 διζυγωτικά ζευγάρια διδύμων, και υπολόγισε τον δείκτη κληρονομικότητας στο 0.78 που αυξανόταν στο 0.81 με τη συμπλήρωση 25 χρόνων παρακολούθησης[26]. Αυτές οι τιμές κυμαίνονται σε παρόμοια επίπεδα με τον δείκτη κληρονομικότητας του ύψους (0.80) που υπολογίστηκε στην ίδια μελέτη. Μια μελέτη υιοθεσίας την ίδια χρονική περίοδο, παρουσίασε παρεμφερή αποτελέσματα, στηρίζοντας έτσι την γενετική επίδραση στο σωματικό βάρος. Τα υιοθετημένα παιδιά είχαν μεγέθη σώματος πλησιέστερα με αυτά των βιολογικών γονέων, παρά με αυτά των θετών γονέων σε όλο το εύρος της σωματικής τους διάπλασης[27]. Αυτές οι μελέτες συνδυάστηκαν σε μία σημαντική δημοσίευση το 1990 όπου εξετάστηκαν μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα που μεγάλωσαν μαζί και χωριστά. Οι συντελεστές συσχέτισης για τους φαινότυπους της παχυσαρκίας, ήταν 0.70 για τους άντρες και 0.66 για τις γυναίκες, δηλαδή παρόμοιοι δείκτες κληρονομικότητας με τις προηγούμενες μελέτες. Το κοινό περιβάλλον φάνηκε να μην έχει μετρήσιμη επίδραση, σε αντίθεση με το μή κοινό περιβάλλον που συνέβαλε σε ποσοστό 30% στη διακύμανση των τιμών.

Παρότι το σωματικό βάρος και ο ΔΜΣ είναι απλές μέθοδοι μέτρησης και είναι κατάλληλες για γενικά δείγματα πληθυσμού, υπάρχουν αρκετοί φαινότυποι που παρέχουν περισσότερες πληροφορίες και χρησιμοποιούνται πιο πρόσφατα (Πίνακας 3.3). Το 1989, ο Hasstedt και οι συνεργάτες του πρότειναν ένα φαινοτυπικό μέγεθος το οποίο παράγεται από τον υπολογισμό του υποωμοπλατταίου δερματικού πάχους (subscapular skinfold thickness), προς το άθροισμα του υποωμοπλατταίου και του πάχους δερματικής πτυχής της μέσης (suprailiac skinfold thicknesses)[28]. Την ίδια χρονιά χρησιμοποιώντας τον ίδιο λόγο για την μέτρηση του κεντρικού-σπλαχνικού λίπους στην ομάδα του NHLBI, διαπιστώθηκε για την ολική παχυσαρκία κληρονομικότητα με δείκτη 0.43[29]. Η έρευνα των Finnish Birth Cohort [30] και Muscatine Ponderosity Family παρουσίασαν παρόμοιες τιμές[31].

Μία μεγάλη έρευνα 4.884 διδύμων και 2.509 μη διδύμων από τη Φιλανδία, ηλικίας 16 και 17 χρόνων εκτίμησε ότι 80% της διακύμανσης στον ΔΜΣ οφειλόταν σε γενετικά αίτια [32] και αυτό υποστηρίχθηκε από μια παρόμοια έρευνα στο Ηνωμένο Βασίλειο[33]. Μια πρόσφατη διερεύνηση της κληρονομικότητας του ΔΜΣ, του πάχους δερματικής πτυχής και της περιφέρειας της μέσης σε 102 Καυκάσιες οικογένειες ανέφερε μία εκτίμηση 0.46–0.60 για δείκτες του πάχους, όπως ο ΔΜΣ, και 0.29–0.48 για δείκτες κατανομής του λίπους όπως η περιφέρεια της μέσης προσαρμοσμένη για τον ΔΜΣ και ανεξάρτητη για το ολικό πάχος. Αυτές οι τιμές ταιριάζουν με τις εκτιμήσεις των ερευνών με τα δίδυμα και υποδεικνύουν μια ελαχιστη κληρονομικότητα 0.4 για πάχος και/ή παχυσαρκία[1].

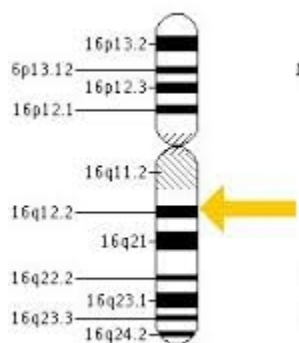
Η σχετική συνεισφορά της πρόσληψης ενέργειας και της κατανάλωσής της στην εξέλιξη της παχυσαρκίας έχει επίσης εξετασθεί με μελέτες σε δίδυμα. Το 1990 ο Bouchard και οι συνεργάτες του έδωσαν μεγάλες ποσότητες τροφής σε δίδυμα και παρατήρησαν ότι μεταξύ δύο διδύμων η αύξηση του βάρους ήταν υψηλή (>70%), παρά το γεγονός ότι κάποια ζεύγη διδύμων έπαιρναν 4.3 kg ενώ άλλα 13.3 kg [34]. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι μετά την έρευνα τα περισσότερα παιδιά επέστρεψαν στην αρχική διατροφική τους συμπεριφορά και έχασαν βάρος κάτι που επίσης φαίνεται να οφείλεται σε γενετική δράση. Αυτό το φαινόμενο επαληθεύτηκε από έρευνα στην Τσεχία όπου δίδυμα υποβλήθηκαν σε υποθερμιδική δίαιτα με συσχέτιση 0.88 στην απώλεια λίπους κατά τη θεραπεία και 0.77 στη μεταβολική δραστηριότητα[35].

5.4.2 Βασικά γονίδια πολυγονιδιακής παχυσαρκίας

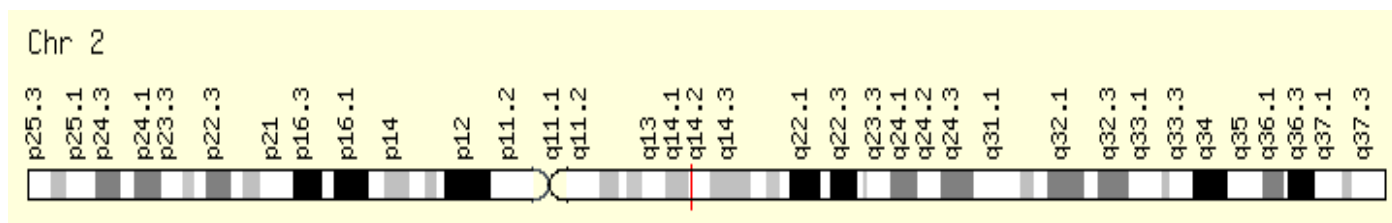
Δύο γονίδια, το FTO (Εικόνα 5.1) και INSIG2 (Εικόνα 5.2), έχουν εντοπιστεί από σχετικές μελέτες να είναι άμεσα συνδε-δεμένα με την κοινή παχυσαρκία. Πολυμορφισμοί στο FTO (γονίδιο σχετικό με λιπώδη μάζα και παχυσαρκία) σχετίζονται με τον ΔΜΣ και αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας. Μελέτες παρουσιάζουν ότι οι πολυμορφισμοί του FTO συνδέονται με αυξημένη πρόσληψη τροφής και κορεσμό καθώς και με μειωμένη λιπολυτική δράση στα λιποκύτταρα. Το δίκτυο συνεργασίας Wellcome Trust Case Control διεξήγαγε έναν γονιδιακό έλεγχο για τον διαβήτη τύπου 2 [36] καταλήγοντας επίσης στην άμεση συσχέτιση του FTO. Παρόλα αυτά, ρυθμίζοντας τον ΔΜΣ, η σχέση με τον διαβήτη έπαψε να υπάρχει, υποδεικνύοντας ότι υπάρχει σχέση με τον ΔΜΣ και όχι με τον διαβήτη τύπου 2. Παρά το πολύ σημαντικό αυτό αποτέλεσμα, ο πολυμορφισμός στο FTO υπολογίστηκε ότι αφορά μόνο το ~1% της συνολικής κληρονομικότητας του ΔΜΣ. Η σύνδεση του FTO είχε παρουσιαστεί σε μεγάλες ομάδες παιδιών και ενηλίκων που έχουν μελετηθεί [37] καθώς και σε πιο πρόσφατες έρευνες γονιδιακού ελέγχου για την παχυσαρκία. Το γονίδιο FTO εκφράζεται στον εγκέφαλο και με βάση στοιχεία από μελέτες σε ζώα φαίνεται η έκφραση να γίνεται σε μεγάλο βαθμό στους υποθαλαμικούς πυρήνες οι οποίοι συμμετέχουν στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου[38]. Μελέτες τόσο σε ανθρώπους και σε ζώα υποδεικνύουν ότι το γονίδιο πιθανότατα έχει ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης, με το υπεύθυνο αλληλόμορφο να συνδέεται με αυξημένη πρόσληψη τροφής [39,40] και μειωμένη λιπολυτική δράση στα λιποκύτταρα [41] στους ανθρώπους. Μεταξύ ομόζυγων φορέων με πολυμορφισμό

του FTO που σχετίζεται με αυξημένο ΔΜΣ, εκείνοι που ήταν φυσικά πιο ενεργοί παρουσίασαν ΔΜΣ δύο μονάδες μικρότερο από αυτούς που ακολουθούσαν πιο καθιστική ζωή.

Το INSIG2 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία ρυθμίζει τις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση λιπαρών οξέων και τη λιπογένεση. Ένας πολυμορφισμός του INSIG2 σχετίζεται με αυξημένο ΔΜΣ. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι παραλλαγές στον υποδοχέα της μελανοκορτίνης και στον εγκεφαλικό νευροτροφικό παράγοντα BDNF, που έχει ταυτοποιηθεί ότι προκαλούν μονογονιδιακή παχυσαρκία, φαίνεται να συμβάλουν επίσης σε σημαντικό αριθμό περιπτώσεων κοινής παχυσαρκίας. Ο φαινότυπος που συνδέεται με μεταλλάξεις στο INSIG2 εξαρτάται και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σε μια μικρή έρευνα για το γονίδιο INSIG2, η φυσική δραστηριότητα φάνηκε ρυθμίζει την επίδραση του γενετικού πολυμορφισμού στον ΔΜΣ. Υπάρχουν αρκετές γονιδιακές μεταλλάξεις οι οποίες αν συνδιαστούν προκαλούν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας. Η μελέτη αυτών των γονιδίων είναι δύσκολη καθώς περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η φυσική δραστηριότητα και η διατροφή παίζουν ρόλο.[42]



Εικόνα 5.1 Γονίδιο FTO [43]



Εικόνα 5.2 Γονίδιο INSIG2 [44]

5.5 Στρατηγικές μελέτης για την αναγνώριση γονιδίων

Δυο ευρείες στρατηγικές έρευνας έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση γονιδίων που καθορίζουν προδιάθεση. Η πρώτη είναι «γονιδιακός έλεγχος ή κλωνοποίηση γενετικών τόπων» που επιχειρεί να συσχετίσει έκφραση γονιδίων ή δεικτών με φαινότυπους σε ξεχωριστούς πληθυσμούς. Αυτή η προσέγγιση έχει σχεδιαστεί για την αναγνώριση πολυμορφικών γονιδίων μεταξύ δύο στελεχών ποντικού και μπορεί να εξηγήσει το διαφορετικό υπό μελέτη φαινότυπο. Η δεύτερη στρατηγική είναι η «προσέγγιση»

γιση υποψήφια γονιδίων» στην οποία συγκεκριμένα γονίδια επιλέγονται εκ των προτέρων ως πιθανά για τον καθορισμό του υπό μελέτη φαινότυπου. Ακολουθώντας, καθορίζεται η συσχέτιση ανάμεσα στο φαινότυπο και σε δείκτες που γειτνιάζουν με τα υποψήφια γονίδια ή και σε αυτά καθεαυτά τα υποψήφια γονίδια. [1]

5.5.1 Προσέγγιση υποψήφια γονιδίων

Είναι προφανές ότι μεγάλο ρόλο παίζει η γνώση που υπάρχει για μια ασθένεια και στην περίπτωση της παχυσαρκίας ο προσδιορισμός των σηματοδοτικών μορίων όπως η λεπτίνη και η POMC έχει δώσει μεγάλη ώθηση στον τομέα της έρευνας. Μερικά υποψήφια γονίδια παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.3 και είναι μόνο μια μικρή επιλογή από αυτά που έχουν δημοσιευτεί στην βάση δεδομένων για τα γονίδια της παχυσαρκίας (Obesity Gene Map database-<http://obesitygene.pbrc.edu>). Όπως ήταν αναμενόμενο, λόγω της πειραματικής και στατιστικής διακύμανσης, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση για κανένα από αυτά τα γονίδια. Παρόλα αυτά, από όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, είναι όλα υποψήφια για τη συσχέτιση τους με την κοινή παχυσαρκία. Αυτά τα γονίδια εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού, στον έλεγχο της όρεξης και στην αυτοκρινή-παρακρινή δράση των λιποκυττάρων.

Ένας πιθανός ρόλος των λιγότερο επιβλαβών πολυμορφισμών των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για τις μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας, έχει προταθεί και για την κοινή-πολυγονιδιακή παχυσαρκία. Προς το παρόν δεν υπάρχουν πολλές ενδείξεις για αυτό παρότι σπάνιες μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια ίσως έχουν μεγαλύτερη επίδραση απ' ό,τι πιστεύαμε. Ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) που επηρεάζει την POMC σχετίζεται με την παιδική παχυσαρκία σε διάφορους πληθυσμούς. Αυτή η μετάλλαξη είναι υπεύθυνη για την ανώμαλη παραγωγή μιας καταλυτικής πρωτεΐνης μεταξύ της διεγερτικής ορμόνης β-μελανίνης (β-MSH) και β-ενδορφίνης που ενώνει τον MC4R με δεσμό παρόμοιο με τους φυσικούς συνδέτες του άλλα έχει μειωμένη ικανότητα ενεργοποίησης του υποδοχέα. Αυτό ίσως επηρεάζει τα μονοπάτια του σήματος της μελανοκορτίνης με αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη πρόσληψη τροφής. Ο ρόλος των κοινών μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών στο γονίδιο της POMC βρίσκεται υπό διερεύνηση και η συσχέτιση των πολλαπλών απλοτύπων με φαινότυπους της παχυσαρκίας είναι μια εύλογη υπόθεση. Ένας απλότυπος στον υποκινητή της λεπτίνης έχει επίσης συσχετιστεί με την παχυσαρκία παρότι αυτή είναι η μόνη ένδειξη που υποδεκνύει τον ρόλο στις μεταλλάξεις της λεπτίνης στην κοινή παχυσαρκία. Στην περίπτωση του γονιδίου του MC4R η πιο κοινή παρανοηματική μετάλλαξη φαίνεται να σχετίζεται με την προστασία από την παχυσαρκία παρά τη μικρή συχνότητα αλληλόμορφων.

Είναι αξιοσημείωτο ότι δεν υπάρχουν πειστικές μετα-αναλύσεις για τους πολυμορφισμούς στα υποψήφια γονίδια που να υποστηρίζουν αναμφίβολα τη συμμετοχή τους στη γενετική τάση για παχυσαρκία. Η παχυσαρκία είναι τόσο ετερογενής στους ανθρώπινους πληθυσμούς, που οι μετα-αναλύσεις των γενετικών μελετών είναι δύσκολο να αξιολογηθούν. Για παράδειγμα, αυτό θα οφειλόταν στην μεγάλη διαφορά ανάμεσα στα παχυσαρκογενή περιβάλλοντα από τα οποία προέρχονται τα άτομα που συμμετέχουν στην έρευνα. Το επόμενο βήμα είναι η διερεύνηση της επίδρασης των υποψήφια γονιδίων σε οργανικά μοντέλα και σε *in vitro* κυτταρικά συστήματα. Αυτό θα οδηγήσει στην εξέλιξη των δοκιμών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξέταση του υποτιθέμενου μορίου ενεργοποιητή ή αναστολέα ως πιθανό θεραπευτικό παράγοντα.[1]

Gene	Gene name	Location	Phenotypes measured
<i>ACDC</i>	Adipocyte, C1Q and collagen domain containing, adiponectin	3q27	BMI, waist circumference BMI
<i>ADRA2A</i>	Adrenergic receptor α -2A	10q24–q26	Skinfold ratio, abdominal fat Skinfold ratio
<i>ADRA2B</i>	Adrenergic receptor α -2B	2p13–q13	Basal metabolic rate, weight-gain
<i>ADRB1</i>	Adrenergic receptor β -1	10q24–q26	Weight, fat mass, BMI
<i>ADRB2</i>	Adrenergic receptor β -2 surface	5q31–q32	WHR, obesity, BMI, subcutaneous fat Fat accumulation, obesity Adipocyte lipolysis
<i>ADRB3</i>	Adrenergic receptor β -3	8p12–p11.2	WHR, BMI, weight-gain capacity, earlier onset
<i>LEP</i>	Leptin (obesity homologue, mouse)	7q31.3	Obesity, BMI
<i>LEPR</i>	Leptin receptor	1p31	BMI, fat mass, overweight Fat mass, overweight Fat mass
<i>NR3C1</i>	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	5q31	Obesity, overweight
<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferative activated receptor, γ	3p25	BMI, weight, fat mass BMI, overweight, fat mass
<i>UCP1</i>	Uncoupling protein 1 (mitochondrial, proton carrier)	4q28–q31	Weight, BMI WHR
<i>UCP2</i>	Uncoupling protein 2 (mitochondrial, proton carrier)	11q13	Obesity BMI, obesity, skinfold thickness
<i>UCP3</i>	Uncoupling protein 3 (mitochondrial, proton carrier)	11q13	Caloric intake, fat intake, fat mass, WHR, BMI Skinfold thickness BMI

Πίνακας 5.3 Μια ενδεικτική λίστα από γονίδια που σχετίζονται με φαινότυπους παχυσαρκίας σε πολλές δημοσιευμένες έρευνες. Έχουν χρησιμοποιηθεί τα επίσημα σύμβολα και οι ονομασίες των γονιδίων και η τοποθεσία τους στα χρωμοσώματα όπως περιγράφεται στην NCBI database. Οι περιγραφές των φαινότυπων είναι συνοπτικές και αφορούν μόνο τους στατιστικά σημαντικούς[1]

5.5.2 Γονιδιακός έλεγχος

Ο γονιδιακός έλεγχος περιλαμβάνει την χρήση πολυμορφικών δεικτών που τοποθετούνται σε όλο το γονιδίωμα και ακολούθως τον υπολογισμό του βαθμού συσχέτισης του δείκτη με το γνώρισμα μίας νόσου. Έπειτα μπορούν να αναγνωριστούν υποψήφια γονίδια εξετάζοντας τις περιοχές όπου η συσχέτιση φαίνεται μεγαλύτερη από τη μελέτη. Αυτή είναι μια χρήσιμη προσέγγιση καθώς δεν εξαρτάται από προϋπάρχουσα γνώση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για το συγκεκριμένο γνώρισμα που μελετάται και μπορεί να φανερώσει νέα αιτιολογικά μονοπάτια.

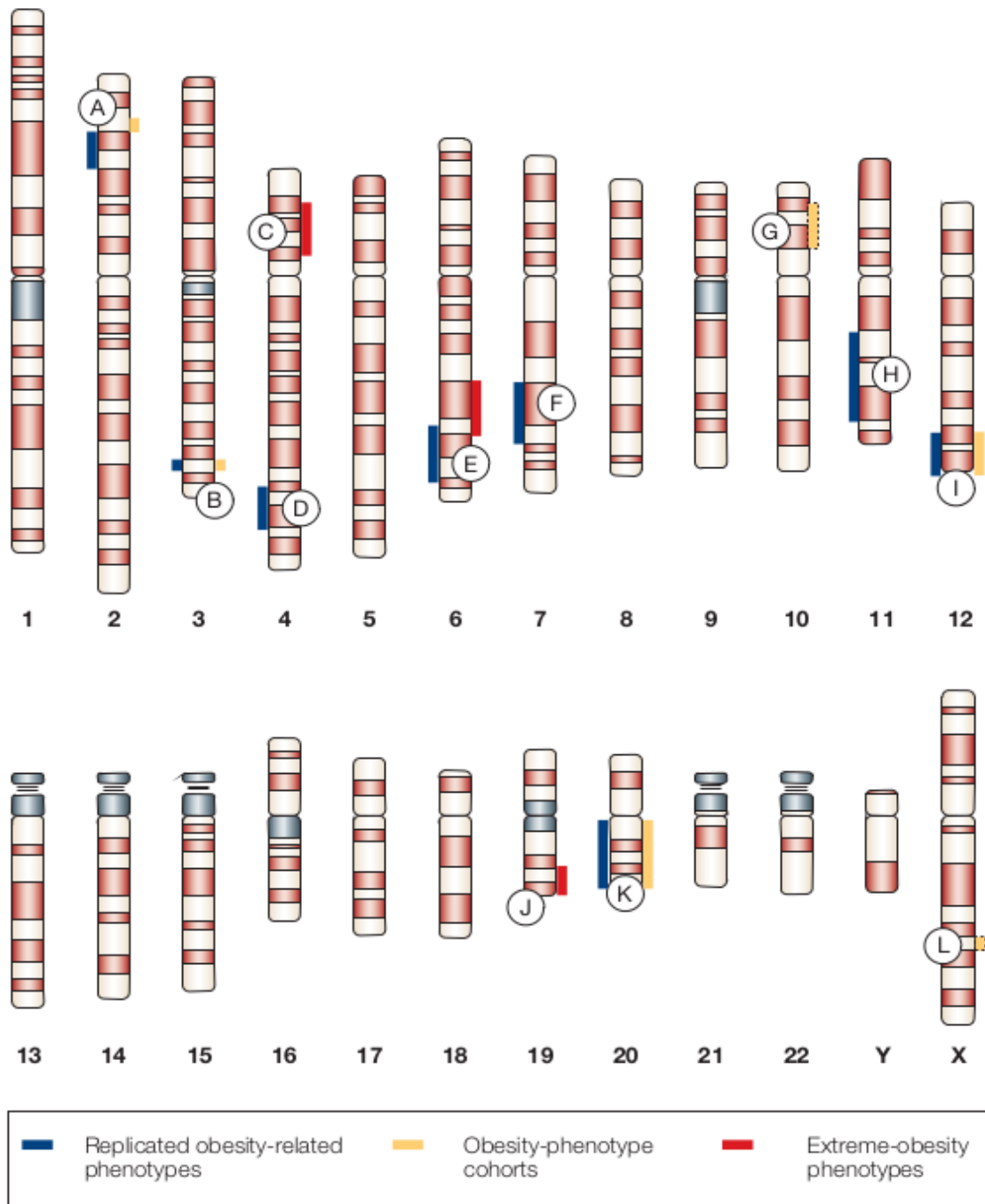
Στην παχυσαρκία τέτοιου είδους μελέτες έχουν εφαρμοστεί σε δύο ομάδες δειγμάτων : οικογένειες που αντιπροσωπεύουν τον γενικό πληθυσμό και οικογένειες που μελετήθηκαν επειδή είχαν παχύσαρκα

μέλη. Οι προηγούμενες μελέτες έχουν μεγάλο ενδιαφέρον για την ποσοτική ανάλυση του γνωρίσματος σε ευρεία γενεαλογία πληθυσμών με μεγάλη παρουσία της παχυσαρκίας, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της διακύμανσης των στοιχείων για συχρητιστικές αναλύσεις. Αρκετές από αυτές τις μελέτες έχουν αναλύσει μόνο τον ΔΜΣ ως γνώρισμα της παχυσαρκίας καθώς το ύψος και το βάρος είναι άμεσα διαθέσιμα για τα περισσότερα δείγματα ασθενών, επιτρέποντας αναδρομική μελέτη των ατόμων που είχαν επιστρατευτεί για άλλους σκοπούς. Ομάδες που είχαν συμμετάσχει σε έρευνες σχετικές με διαβήτη τύπου 2, οστεοπόρωση, υπέρταση, υπνική άπνοια, καθιστικό τρόπο ζωής ή ακόμα και εθνικές ομάδες με γενετικό ή φαινοτυπικό ενδιαφέρον, αναλύθηκαν μετέπειτα για τη συνδεσή τους με τον ΔΜΣ.

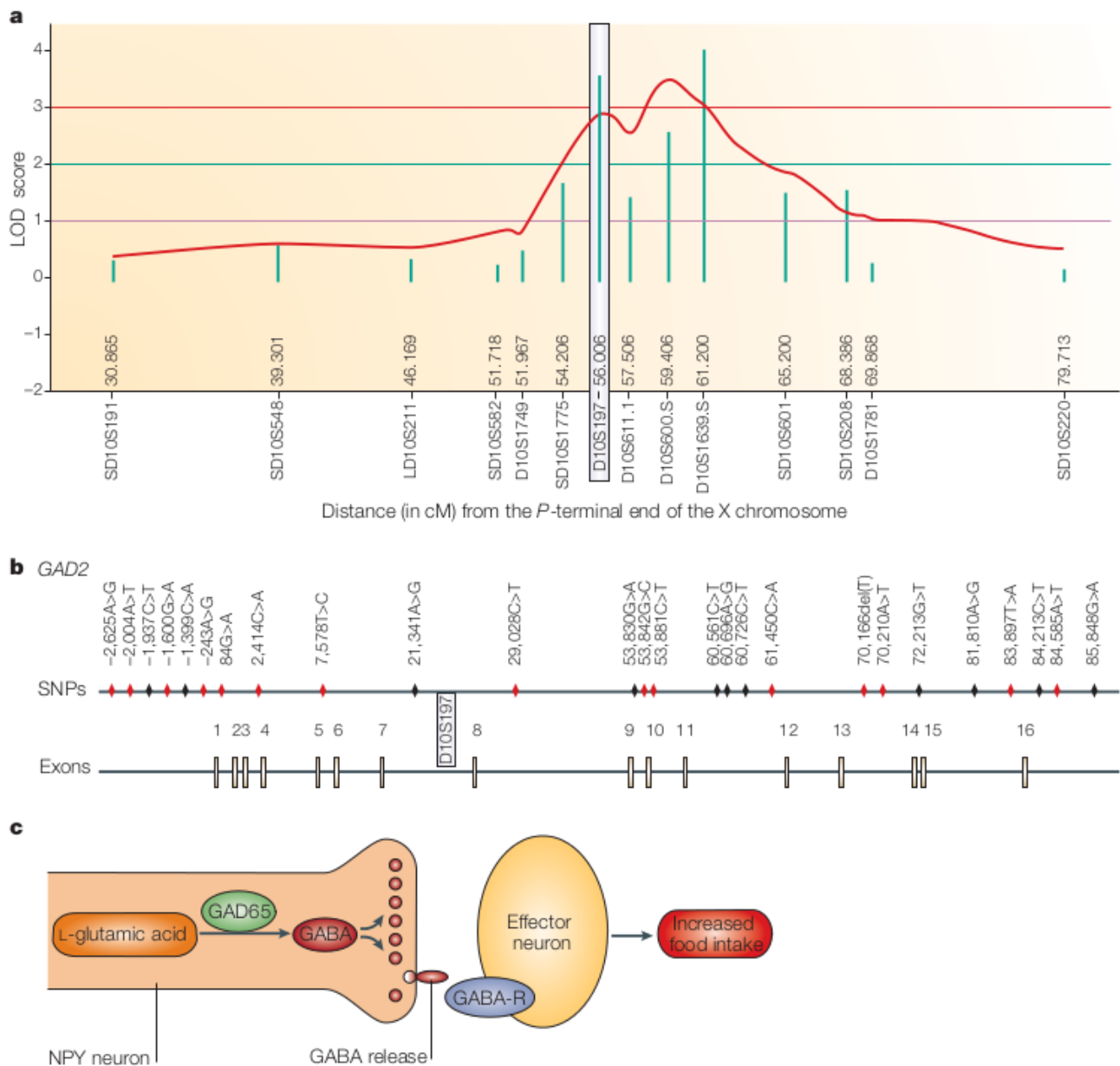
Οι περισσότερες μελέτες, ερευνούσαν την σύνδεση των γονιδίων που ορίζουν τη φυσιολογική διακύμανση στο βάρος. Η επικάλυψη αυτών των γονιδίων και εκείνων που συνέβαλαν σε ακραίες μορφές παχυσαρκίας ήταν μικρή, διότι ο ακραίος φαινότυπος μπορεί να οφειλόταν σε διαφορετικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια και τα γονίδια που προδιέθεταν σε αυτό ήταν σπάνια στον γενικό πληθυσμό. Ίσως κάποιες περιοχές όπως 2p21–p23 [45-48], 4q31–q32 [49,50], 7q31–q32 [50-52], 10p11–p12 [46,53,54], 11q14–q24 [55-57] και 20q11–q13 [58-61] έχουν επισημανθεί από αυτούς τους διαφορετικούς φαινότυπους στις διαφορετικές ομάδες (Εικόνα 5.3). Μία περιοχή στο χρωμόσωμα 3q27 έχει επίσης επανειλημμένα αναγνωριστεί σε ομάδες με μεταβολικό σύνδρομο.

Η οριστική απόδειξη πως η μελέτη του εύρους του γονιδιώματος, για τα γονίδια της παχυσαρκίας, είναι επιτυχής, είναι η ταυτοποίηση νέων γονιδίων που συμβάλουν στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου. Σε αυτό το πλαίσιο, έχουν αναφερθεί δύο θέσεις υποψήφιων γονιδίων: GAD2 στο 10p, που αναγνωρίστηκε σε Γάλλους Καυκάσιους (Εικόνα 5.4) και SLC6A14 στο Xq24, που αναγνωρίστηκε σε φιλανδικούς πληθυσμούς [62,63] (Εικόνα 5.5). Είναι ενδιαφέρον ότι και στις δύο περιπτώσεις οι προτεινόμενοι μοριακοί μηχανισμοί που συσχετίζουν τις μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια με την παχυσαρκία, είναι συνδεδεμένοι με την υποθαλαμική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Παρότι είναι ξεκάθαρο ότι αυτά τα γονίδια δεν αντιπροσωπεύουν μεγάλο ποσοστό της γενετικής επίδρασης στην παχυσαρκία και ο πιθανός τους ρόλος είναι ακόμη υπό εξέταση, η ανακάλυψη και η αναπαραγωγή τους σε άλλα δείγματα παρέχει αποδείξεις ότι η συνδετική προσέγγιση μπορεί να είναι καρποφόρα στην ταυτοποίηση γονιδίων που υποδεικνύουν γενετική προδιάθεση για την κοινή παχυσαρκία.

Συνολικά, η προσέγγιση του γονιδιακού ελέγχου, έχει αυξήσει τον αριθμό των δεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και έχουν στατιστική αξία. Ωστόσο, είναι φανερό ότι υπάρχει μόνο μια μικρή επικάλυψη μεταξύ γονιδιακής σύνδεσης και του γονιδιακού ελέγχου. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα σήματα σύνδεσης πιθανότατα προέρχονται από πολυμορφισμούς του DNA με ισχυρή επίδραση που είναι σχετικά σπάνιες σε σχέση με τις συνδέσεις που έχουν παρατηρηθεί από τις μελέτες γονιδιακού ελέγχου. Το επόμενο βήμα για όλα τα νέα γονίδια είναι η ταυτοποίηση των υπεύθυνων πολυμορφισμών τους και η διαλεύκανση του βιολογικού τους ρόλου στην παχυσαρκία.[1]



Εικόνα 5.3 Γενετικός χάρτης για την παχυσαρκία: Παρουσιάζονται περιοχές που έχουν βρεθεί να συνδέονται με την παχυσαρκία. A: 2p21–p23 , B: 3q27, C: 4p15–p14, D: 4q31–q32, E: 6q22.31–q23.2, F: 7q31–q32, G: 10p11–p12, H, 11q14–q24, I: 12q23–q24, J: 19q13.33–q13.43, K: 20q11–q13, L: Xq24 Οι μπλε περιοχές έχουν επαληθευτεί σε αρκετές μελέτες, οι κίτρινες βρέθηκαν σε δείγματα που είχαν επιλεγεί συγκεκριμένα για παχυσαρκία και οι διακεκομμένες γραμμές γύρω τους, δείχνουν επαλήθευση με άλλα δείγματα. Τέλος οι κόκκινες περιοχές αφορούν ομάδες με ακραίες μορφές παχυσαρκίας.[1]

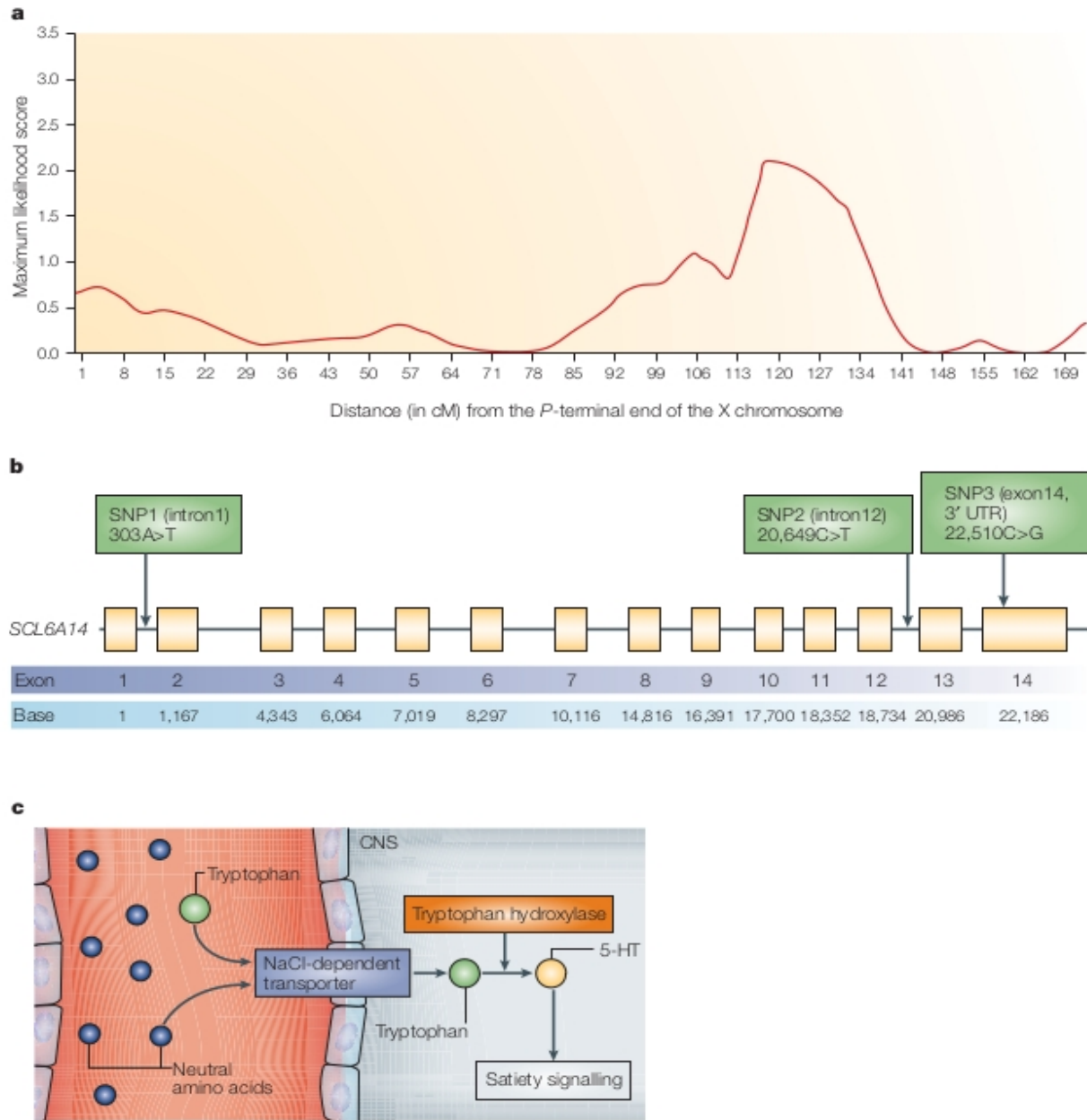


Εικόνα 5.4 Η ταυτοποίηση του γονιδίου GAD2 ως υποψήφιο για την παχυσαρκία :

(a) Η μέγιστη συσχέτιση φάνηκε στην περιοχή D10S197 με βάση τις έρευνες που έχουν γίνει

(b) Ο πολυμορφικός δείκτης βρίσκεται στο εσώνιο 7 του γονιδίου GAD2

(c) Το GAD2 κωδικοποιεί το ένζυμο του γλουταμινικού οξέος της δεκαρβοξυλάσης GAD65, που συμμετέχει στη δημιουργία του γ-αμινοβουτυρικού οξέος(GABA) από το L-γλουταμινικό οξύ. Το GABA ενεργεί μαζί με το νευροπεπτίδιο Y στον παρακοιλιακό πυρήνα, αυξάνοντας την πρόσληψη τροφής ενώ η λεπτινή συμβάλει στη μείωση της έκκρισης του από τους νευρώνες της προοπιο-μελανοκορτίνης (POMC). [1]



Εικόνα 5.5 Το υποψήφιο γονίδιο SLC6A14 (solute carrier family 6 member 14 gene):

(α) Ισχυρή σύνδεση στην περιοχή του Xq24 με μέγιστο στα 117 cM, εντοπίστηκε έπειτα από γονιδιακό έλεγχο σε φιλανδικό πληθυσμό

(β) Επιπλέον αναλύσεις υποψήφιων γονιδίων σε αυτήν την περιοχή οδήγησαν στον εντοπισμό συσχέτισης της παχυσαρκίας με τους πολυμορφισμούς του SLC6A14

(γ) Το γονίδιο SLC6A14 κωδικοποιεί έναν νιτρικό και χλωρικό μεταφορέα των ουδέτερων και των κατιονικών αμινικών οξέων που έχει υψηλή σύνδεση με το μη-πολικό αμινικό οξύ της τριπτοφάνης. Στον εγκέφαλο το ένζυμο υδροξυλάση της τριπτοφάνης μετατρέπεται σε 5-υδροξυτριπτοφάνη. Αυτός ο νευροδιαβιβαστής έχει καθοριστικό ρόλο στη μετάδοση των σημάτων του κορεσμού στον υποθάλαμο [1]

5.5.3 Νέες στρατηγικές για την ταυτοποίηση γονιδίων

Τόσο η μελέτη υποψήφιων γονιδίων όσο και ο γονιδιακός έλεγχος για την ταυτοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχουν υπάρξει επιτυχείς, παρότι είναι πιο δύσκολες απ'ότι είχε φανεί αρχικά. Θα πρέπει όμως να βρεθούν τρόποι πιο εύκολοι και με μεγαλύτερη ακρίβεια για την ανακάλυψη νέων γονιδίων. Η βελτίωση της ισχύος μιας έρευνας με στρατηγικές όπως: αύξηση του αριθμού των αντικειμένων, επιλογή του κατάλληλου φαινότυπου, αύξηση του αριθμού των διαθέσιμων φαινότυπων και χρήση ακραίων φαινότυπων, μπορεί να αποδειχθεί ακριβή. Οι συνεργασίες μεταξύ ομάδων που μοιράζονται δεδομένα έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση στη στατιστική ισχύ σε άλλες περίπλοκες ασθένειες, παρά την πολυπλοκότητα της ανάλυσης των ετερογενών δεδομένων.

Σημαντική θα ήταν επίσης και η χρήση γονιδιακών “τραπεζών” με συλλογές από εκατομύρια δείγματα DNA. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται το πλήθος των διαθέσιμων αντικειμένων προς ανάλυση και είναι παράλληλα απαραίτητη η αύξηση της ποιότητας και της ακρίβειας των φαινοτυπικών δεδομένων. Όπως φάνηκε στον Πίνακα 3.3 πολλοί φαινότυποι έχουν χρησιμοποιηθεί σε γενετικές μελέτες για την παχυσαρκία μιας και δεν μπορεί κανείς να διαλέξει κάποιον ως τον καλύτερο αφού ο καθένας έχει τα πλεονεκτήματά του και τα μειονεκτήματά του.

Όσο το πεδίο της σύνθετης γενετικής εξελίσσεται, είναι φανερό ότι οι κατανοητοί και ακριβείς φαινότυποι είναι απαραίτητοι. Τελικοί φαινότυποι όπως η παχυσαρκία ή ο ΔΜΣ είναι πολύτιμοι αλλά αντιπροσωπεύουν το σύνολο όλων των γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων. Μελλοντικά η αναγνώριση των γενετικών επιδράσεων θα επιτυγχάνεται μέσω ενδιάμεσων φαινότυπων όπως η θέση του λίπους ή τα επίπεδα των ορμονών με αντίστοιχη βέβαια αύξηση της χρηματοδότησης τέτοιων ερευνών.[1]

Μία πηγή νέων ενδιάμεσων φαινότυπων είναι αναγκαία με την πρόσφατη χρήση τεχνολογίας μικροσυστοιχιών για την παροχή πληροφοριών στην έκφραση του mRNA από χιλιάδες γονίδια σε ιστούς που έχουν ενδιαφέρον. Στην παχυσαρκία, η σύγκριση λιποκυττάρων από παχύσαρκες περιπτώσεις και πειρωσείς ελάχιστου σωματικού λίπους, επιτρέπει την αναγνώριση γονιδίων που διεγείρονται σε καθεμία από αυτές τις φυσιολογικές καταστάσεις. Τέτοιες μελέτες οι οποίες αρχικά διεξήχθησαν σε ποντίκια [64,65] και αργότερα σε ανθρώπους [66-68] έδειξαν τα συν και τα πλην των δεδομένων των μικροσυστοιχιών. Το πλεονέκτημα ήταν η δυνατότητα της ανάλυσης των σχετικών επιπέδων έκφρασης χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα. Ωστόσο η απαίτηση για “φρέσκα” δείγματα ιστού και υψηλή ποιότητα RNA σε συνδυασμό με τα σημαντικά κόστη που έχουν τέτοιου είδους πειράματα, έχει οδηγήσει στον περιορισμό τέτοιων μελετών σε μικρό αριθμό δειγμάτων, μειώνοντας όμως τη στατιστική ισχύ για την ανίχνευση σημαντικών διαφορών στα επίπεδα έκφρασης.

Η χρήση μικροσυστοιχιών σε μεγαλύτερη κλίμακα σε συνδυασμό με τη χρήση μοτίβων γονιδιακής έκφρασης όπως οι ποσοτικοί γεωμετρικοί τόποι γνωρίσματος (QTL), έχει γίνει με επιτυχία σε ποντίκια σε μια μελέτη γενετικής της παχυσαρκίας [69]. Αυτή η μελέτη αναγνώρισε περιοχές που σχετίζονται με τα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων που συνδέονται με την παχυσαρκία, δείχνοντας μια ισχυρότερη σύνδεση με το χρωμόσωμα 2 στα ποντίκια. Είναι αξιοσημείωτο ότι η περιοχή 20q12-q13.2 στον άνθρωπο, είχε αναγνωριστεί ως περιοχή που σχετίζεται με την παχυσαρκία [60,61]. Ακολούθως έγινε ανάλυση μικροσυστοιχιών των βασικών επιπέδων έκφρασης 3.554 ανθρώπινων γονιδίων που εκφράστηκαν σε λεμφοβλάστες κάτι το οποίο κατέδειξε ότι η χρήση των επιπέδων έκφρασης ως QTLs σε ανάλυση γονιδιακού ελέγχου επιτρέπει την ταυτοποίηση των cis-acting (ρυθμιστικές αλληλουχίες κοντά στα γονίδια) και trans-acting (παράγοντες ρύθμισης της έκφρασης του γονιδιώματος) περιοχών που ρυθμίζουν την βασική έκφραση των γονιδίων [70]. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, η χρήση των επιπέδων έκφρασης ως ενδιάμεσο φαινότυπο (QTLs), όπως μετρήθηκαν με τη βοήθεια μικροσυστοιχιών, θα είναι μια ισχυρή τεχνική για την εξερεύνηση των διαφορών μεταξύ αδύνατων και παχύσαρκων καταστάσεων στους ανθρώπους.

Μια άλλη τεχνική που είναι έτοιμη να συμβάλει ενεργά στον τομέα της σύνθετης ανθρώπινης γενετικής είναι η μελέτη της συσχέτισης όλου του γονιδιώματος, που ενώνει αποτελεσματικά την προσέγγιση της συσχέτισης με την αναγνώριση γονιδίων. Μέχρι πρόσφατα οι μεγάλες ποσότητες γονοτυπικών αναλύσεων που απαιτούνταν για την επίτευξη ακόμη και μιας μέτριας πυκνότητας κάλυψης κατά μήκος του γονιδιώματος ήταν πέρα από τις δυνατότητες μεγάλων εργαστηρίων. Πλέον, με την ανάπτυξη μεγάλης κλίμακας εγκαταστάσεων, η έλευση υψηλής απόδοσης τεχνολογιών για κατηγοριοποίηση των SNPs και οι νέες στρατηγικές συγκέντρωσης DNA όπως τα γονοτυπικά projects βρίσκονται στο επίκεντρο πολλών ερευνητών.

Το κύριο πρόβλημα των μελετών γονιδιακού ελέγχου που χρησιμοποιούν SNPs έγκειται στην ανάλυση των δεδομένων. Η τεχνολογία της γονοτυπικής ανάλυσης είναι σήμερα μπροστά από τα στατιστικά εργαλεία που είναι διαθέσιμα και μένει να δούμε πόσο γρήγορα θα λυθεί το πρόβλημα των δοκιμών πολλαπλών υποθέσεων με τη χρήση μεγάλου αριθμού δεικτών που δείχνουν σημαντική ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ τους.[1]

5.6 Επιπλέον γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Ο γονιδιακός έλεγχος που γίνεται έχει συνδράμει στην εύρεση πολλών υποψήφιων γονιδίων που συνοψίζονται στον Πίνακα 5.4. Μελέτη με 2,796 Γάλλους Καυκάσιους με ακραίο φαινότυπο (έναρξη παχυσαρκίας πριν την ηλικία των 6 για τα παιδιά και $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 40$ για τους ενήλικες) η οποία επαναλήφθηκε σε 14,186 ευρωπαίους Καυκάσιους ταυτοποίησε τρία νέα υποψήφια γονίδια: το NPC1 (niemann–Pick disease type C1), το πρωτο-ογκογονίδιο MAF και το σχετιζόμενο με την φωσφοτριεστεράση (PTER)[71].

Η σχέση με το NPC1 έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς το γονίδιο NPC1 εκφράζεται κυρίως στα υψηλά επίπεδα του εγκεφάλου(ειδικότερα στον υποθάλαμο)[72] και η πρωτεΐνη που παράγει, παίρνει μέρος στην ενδοσωμική μεταφορά της χοληστερόλης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο ανοσοποιητικό σύστημα και το συκώτι[73–75]. Ποντίκια με το *Npc1* παρουσίασαν όψιμη απώλεια βάρους, μειωμένη πρόσληψη τροφής, πρόβλημα στη μεταφορά της χοληστερόλης και νευρολογικές βλάβες[76].

Σε μια μελέτη γονιδιακού ελέγχου σε 1,000 Αμερικανούς Καυκάσιους που προέρχονταν από το γενικό πληθυσμό, ταυτοποιήθηκε το CTNBL1 (Catenin, beta-like 1) που παρουσιάστηκε σε 896 σοβαρά παχύσαρκους Γάλλους Καυκάσιους και 2,916 ενηλίκους [77]. Ο πιο σημαντικός πολυμορφισμός συνδεόταν ισχυρά με τον $\Delta\text{Μ}\Sigma$ και τη λιπώδη μάζα. Αυτό το εύρημα είναι εν μέρει ενδιαφέρον καθώς μπορεί να υποδεικνύει έναν νέο μηχανισμό για την εξέλιξη της παχυσαρκίας, μέσω του μονοπατιού Wnt το οποίο συνδέεται άμεσα με τον διαβήτη τύπου 2 και παράλληλα έχει μια σειρά από λειτουργίες που έχουν επιπτώσεις στην παχυσαρκία, όπως η αναστολή της λιπογένεσης [78]. Μια μετα-ανάλυση 15 ερευνών γονιδιακού ελέγχου που έγινε από την GIANT κοινοπραξία και συμπεριλάμβανε ένα σύνολο από 32,387 άτομα με ευρωπαϊκή καταγωγή, αποκάλυψε ακόμη 6 υποψήφια γονίδια [79](Πίνακας 5.4). Στα πλαίσια μιας μελέτης για την επαλήθευση των αρχικών ευρημάτων σε 14 μεγάλα ανεξάρτητα δείγματα (>58,000 άτομα), οι πολυμορφισμοί των γονιδίων KCTD15, MTCH2, NEGR1, SH2B1 and TMEM18 φάνηκε να σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τον $\Delta\text{Μ}\Sigma$ σε μία ανεξάρτητη μελέτη γονιδιακού ελέγχου[80]. Επιπρόσθετα, αναφέρθηκαν τρεις ακόμη γονιδιακές περιοχές που σχετίζονταν με τον $\Delta\text{Μ}\Sigma$ και το βάρος (Πίνακας 5.4).

Most significant marker	Nearest gene (distance from gene)	Number of subjects*	Phenotype
rs9939609	<i>FTO</i>	28,587 adults 10,172 children	BMI
rs9930506	<i>FTO</i>	6148 subjects [†]	BMI
rs17782313	<i>MC4R</i> (188 kb)	77,228 adults 10,583 children	BMI
rs10508503	<i>PTER</i> (180 kb)	8,128 adults 8,855 children	BMI
rs1805081	<i>NPC1</i>	8,128 adults 8,855 children	BMI
rs1424233	<i>MAF</i> (48 kb)	8,128 adults 8,855 children	BMI
rs6548238	<i>TMEM18</i> (33 kb)	84,823 adults 9,320 children	BMI
rs7561317	<i>TMEM18</i> (23 kb)	69,593 adults	BMI
rs11084753	<i>KCTD15</i> (17 kb)	71,706 adults 9,156 children	BMI
rs29941	<i>KCTD15</i> (4.4 kb)	69,593 adults	BMI
rs7498665	<i>SH2B1</i>	86,677 adults 69,593 adults	BMI
rs10838738	<i>MTCH2</i>	80,917 adults	BMI
rs10938397	<i>GNPDA2</i> (600 kb)	81,758 adults 9,309 children	BMI
rs2815752	<i>NEGR1</i> (3.5 kb)	83,499 adults	BMI
rs2568958	<i>NEGR1</i> (16.7 kb)	69,593 adults	BMI
rs6013029	<i>CTNBL1</i>	1,000 adults 3,812 adults	BMI Obesity
rs10913469	<i>SEC16B</i>	69,593 adults	BMI
rs7647305	<i>ETV5</i> (7.4 kb)	75,043 adults	BMI
rs925946	<i>BDNF</i> (9.2 kb)	69,593 adults	BMI
rs7138803	<i>BCDIN3D</i> (10 kb)	69,593 adults	BMI

Πίνακας 5.4 Δείκτες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τον ΔΜΣ και προέκυψαν από μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος [81]

5.7 Μελέτες σε ποντίκια

Ο γονιδιακός χάρτης στα ποντίκια εντοπίζει 248 γονίδια (Πίνακας Παραρτήματος) τα οποία αν υποστούν μετάλλαξη ή εκφραστούν ως διαγονίδια στο ποντίκι, έχουν ως αποτέλεσμα φαινότυπους που επηρεάζουν το σωματικό βάρος (body weight-BW) και την εναπόθεση λίπους. Συμπεριλαμβάνονται γονίδια που προωθούν την παχυσαρκία και γονίδια που προωθούν την εναπόθεση μικρής ποσότητας λίπους, με εξαίρεση τα γονίδια που φαίνεται να συντελούν σε φαινότυπους που δεν ευδοκιμούν ή μεταλλάξεις γονιδίων που επηρεάζουν την ανάπτυξη και επιδρούν σε πολλαπλά συστήματα οργάνων κατά την εμβρυογένεση ή την πρώιμη ανάπτυξη. Ο κατάλογος συντάχθηκε από την κύρια βιβλιογραφία, προσβάσιμη από την PubMed και ενισχύθηκε με πληροφορίες από το Mouse Genome Informatics (MGI) group (www.informatics.org). Έχουν ακολουθηθεί οι επίσημοι κανόνες ονοματολογίας των γονιδίων ακόμα και όταν αυτή διαφέρει από την αρχική δημοσίευση.

Μερικές από τις νεότερες προσθήκες γονιδίων είναι το μητρικά κληρονομούμενο αλληλόμορφο *Gnas*, το πατρικά εκφραζόμενο γονίδιο *Peg3* και η διαγονιδιακή υπερέκφραση του *Mest* (*Peg1*) στον λιπώδη ιστό, τα οποία προωθούν την παχυσαρκία. Οι αποτυπωμένες περιοχές είναι καλά τεκμηριωμένες στο γονιδίωμα του ποντικίου αλλά ο βαθμός έκφρασης μπορεί επίσης να εξαρτάται από τον ιστό. Είναι ξεκάθαρο ότι ο ρόλος των γονιδίων στην εξέλιξη των φαινοτύπων που συνδέονται με την παχυσαρκία, θα πρέπει να συνεκτιμηθεί σε περιπτώσεις όπου οι απλή Μεντελική κληρονομικότητα δεν δίνει πληροφορίες. Τρία γονίδια σχετικά με τον μοριακό χαρακτηρισμό τριών γνωστών συνδρόμων ανθρώπινης παχυσαρκίας, *Alstroms*, *Bardel-Biedl*, and *McKusick-Kaufman* έχουν αντίστοιχα γονίδια στα ποντίκια *Alms1*, *Bbs2*, and *Mkks* και όλα παρουσιάζουν φαινότυπους της παχυσαρκίας όταν μεταλλαχθούν στα ποντίκια.

Μια ιδιαιτέρως ενδιαφέρουσα προσθήκη στον κατάλογο των γονιδίων είναι το γονίδιο ποντικίου *Clock*. Ο μεταγραφικός παράγοντας *CLOCK* είναι ένα βασικό συστατικό του μοριακού κικαρδικού ρυθμού μεταξύ των βηματοδοτών νευρώνων του υπερχιασματικού υποθαλαμικού πυρήνα. Οι μεταλλάξεις του *Clock* στα ποντίκια φανερώνει έναν φαινότυπο παχυσαρκίας ο οποίος γίνεται πιο έντονος κατά την πρόσληψη τροφής υψηλής σε λιπαρά. Αιτιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν έναν εξασθενημένο ημερήσιο ρυθμό σίτισης, υπερφαγία και διαταραχές στην έκφραση των υποθαλαμικών πεπτιδίων που σχετίζονται με τη ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς και του ενεργειακού ισοζυγίου. Οι επιδράσεις του μεταγραφικού παράγοντα *CLOCK*, φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη και την εξέλιξη μόνο έπειτα από τον απογαλακτισμό καθώς δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο σωματικό βάρος σε νεογέννητα ή 3 με 4 εβδομάδων απογαλακτισμένα ποντίκια.[82]

5.8 Μελέτες σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες

Η μελέτη πληθυσμών με διαφορετικούς βαθμούς προσμίξεων υποδεικνύει τον ρόλο των γονιδίων στην παχυσαρκία. Μάλιστα, στην φυλή των Pima Indians και στους Αφροαμερικάνους που έχουν μια προδιάθεση στην παχυσαρκία ο βαθμός ανάμιξης είναι αντιστρόφως ανάλογος με την παχυσαρκία και τον διαβήτη κάτι που φανερώνει ότι η ανάμιξη των γονιδίων έχει σημαντική επίδραση στην έκφραση της ασθένειας[1]. Στη μελέτη των Hunt et al. έγινε ταυτοποίηση της χρωμοσωμικής περιοχής 20q11–q13 που αρχικά είχε βρεθεί στον πληθυσμό των Pima Indian εξετάζοντας ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε γαστρικό bypass για ακραία παχυσαρκία και οικογένειες με μέλη που είχαν $\Delta\text{M}\Sigma \geq 32$ [60]. Στη μελέτη των Kissebah et al. η οποία υποστήριξε τη συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την χρωμοσωμική περιοχή 3q27 και αναγνώρισε μια πιθανή σύνδεση με τη θέση 17p12, τα άτομα που εξετάστηκαν προέρχονταν από πρόγραμμα απώλειας βάρους και από οικογένειες με τουλάχιστον δύο παχύσαρκα αδέρφια με $\Delta\text{M}\Sigma \geq 30$ [83].

Λίγες έρευνες έχουν μελετήσει οικογένειες που είχαν αρκετά μέλη με ακραία παχυσαρκία με σκοπό να απομονώσουν γενεαλογίες με κάποιο συγκεκριμένο γενετικό στοιχείο για την παχυσαρκία. Μελετώντας νοσηρά παχύσαρκα άτομα με παχύσαρκα αδέρφια από αμερικάνικο πληθυσμό, η ομάδα Lee et al. διαπίστωσε σύνδεση με το γονίδιο 20q13 [84]. Επιπρόσθετα η ομάδα Stone et al., εξέτασε νοσηρά παχύσαρκους Αμερικάνους σε ομάδες των τριών ή περισσότερων ατόμων που είχαν συγγενική σχέση και $\Delta\text{M}\Sigma \geq 40$ και αναγνώρισε μια γενετική προδιάθεση στις γυναίκες στη χρωμοσωμική περιοχή 4p15–p14, παρότι οι συγγραφείς δεν ισχυρίστηκαν ότι αυτό είναι ένα αμιγώς φυλλοσύνδετο αποτέλεσμα [85]. Στη συνέχεια η εταιρεία Myriad Genetics ισχυρίστηκε ότι ένα γονίδιο ονομαζόμενο COB1 gene έχει εντοπιστεί στην περιοχή αυτή αλλά η ταυτότητα του γονιδίου δεν έχει δημοσιευτεί ως τώρα [86].

Επιπλέον το διαφορετικό περιβάλλον στο οποίο ζουν οι διάφορες φυλετικές ομάδες έχει μεγάλη σημασία. Για παράδειγμα ο γαλλικός πληθυσμός ζει σε λιγότερα παχυσαρκογενές περιβάλλον από τον αμερικάνικο με συνέπεια έναν πολύ μικρότερο βαθμό νοσηρής παχυσαρκίας (0.6% και 4.6% αντίστοιχα)[87]. Αυτό φανερώνει ότι οι νοσηρά παχύσαρκοι Γάλλοι είναι πιο πιθανό να έχουν μια ισχυρή γενετική προδιάθεση μιας και ο περιβαλλοντικός παράγοντας είναι λιγότερο έντονος. Μελετώντας ένα δείγμα γαλλικού πληθυσμού με αδέρφια με ακραία και νοσηρή μορφή παχυσαρκίας, ο γονιδιακός έλεγχος έδειξε μια σημαντική σύνδεση στην περιοχή 19q13.33–q13.43 και μια πιθανή σύνδεση με την περιοχή 17q23.3–q25.1 [88]. Σε ένα φιλανδικό δείγμα με παρόμοιο περιβάλλον με εκείνο του γαλλικού δείγματος αλλά με επιπλέον πλεονέκτημα τη μεγάλη γενετική ομοιογένεια, που οφείλεται στην απομόνωση του πληθυσμού, στη ο γονιδιακός έλεγχος των νοσηρά παχύσαρκων ατόμων με έναν παχύσαρκο αδερφό βρέθηκε συσχέτιση με τη περιοχή Xq24 [89].

Ως εκ τούτου κάνοντας χρήση των ακραίων φαινοτύπων, τη μειωμένη επίδραση του περιβάλλοντος και τους ομογενείς πληθυσμούς έχουμε καταφέρει να αυξήσουμε τη γενετική επίδραση στην παχυσαρκία στις ομάδες που μελετώνται με την παράλληλη βελτίωση των ερευνών για τον εντοπισμό των περιοχών του γονιδιώματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

locus	population	design	trait	candidate genes
2p	Mexican American	extended pedigrees	leptin, fat mass	POMC
	French Caucasian	sib pairs	leptin	POMC
	African American	nuclear families	leptin	
3q	US Caucasian	nuclear families	adiponectin	
	Pima Indian	sib pairs	leptin	Glut2
	African American	nuclear families	BMI	PI3 kinase
	French Caucasian	sib pairs	BMI	
	US Caucasian	nuclear families	BMI	
4p	Indo-Mauritian	nuclear families	CHD	
	US Caucasian	extended pedigrees	BMI	PPARGC1 CCKAR
5cen-q	Mexican American	extended pedigrees	BMI	
	French Caucasian	sib pairs	leptin	CART
	African American	nuclear families	BMI	
6q	US Caucasian	nuclear families	adiponectin	
8p	French Caucasian	extended pedigrees	BMI	SIM1, MCHR2 and PC-1
	Mexican American	extended pedigrees	leptin, BMI	beta3
10p	US Caucasian	nuclear families	BMI	
	Pima Indian	sib pairs	% body fat	none
	Pima Indian	sib pairs	BMI	none
	French Caucasian	sib pairs	leptin	
	US Caucasian	nuclear families	adiponectin	
	German Caucasian	nuclear families	BMI	
	US Caucasian	nuclear families	BMI	
12q	African American	nuclear families	BMI	
	Canadian	extended pedigrees	abdominal subcutaneous fat by CT	HNF-1
17p	Mexican American	extended pedigrees	BMI	Glut4 PPAR α
	US Caucasian	nuclear families	leptin	
20q	US Caucasian	nuclear families	BMI	GNAS1
	US Caucasian	nuclear families	BMI	CEBP-B
	Pima Indian	sib pairs	24 h RQ	ASIP
	French Caucasian	sib pairs	BMI	
Xq23	Finnish	extended pedigrees	BMI	SLC6A14

Πίνακας 5.5 Μελέτες σε διαφορετικές φυλετικές ομάδες : Παρουσιάζονται οι γονιδιακές περιοχές που επαληθεύτηκαν σε μελέτες διαφορετικών πληθυσμών, τα υποψήφια γονίδια, ο αντίστοιχος φαινότυπος καθώς και το αν η μελέτη έγινε σε πυρηνικές οικογένειες, σε αδέρφια ή σε εκτεταμένες γενιές [90]

5.9 Η γενετική μελέτη στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα, η διερεύνηση της γενετικής βάσης της παχυσαρκίας χαρακτηρίζεται από περιορισμένο αριθμό μελετών. Παρόλο που η συχνότητα της παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερα αυξημένη στον ελληνικό πληθυσμό, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες, η επιστημονική κοινότητα δεν έχει δείξει ανάλογο ενδιαφέρον για τη συνεισφορά των γονιδίων.

Η πλειοψηφία των μελετών στην Ελλάδα αφορά κυρίως παιδιά προσχολικής η σχολικής ηλικίας και εφήβους κάτω των 18 ετών. Σε μια από τις πρώτες μελέτες, έγινε διερεύνηση τριών πολυμορφισμών του γονιδίου του υποδοχέα της λεπτίνης σε 118 άτομα ηλικίας 16-18 ετών. Βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός Q223R σχετίζεται με την παχυσαρκία και εξηγεί μικρό μόνο ποσοστό της ποικιλομορφίας του σωματικού βάρους. Αργότερα, υπήρξαν μελέτες συσχέτισης, όπου αναλύθηκαν πολυμορφισμοί γονιδίων, τα οποία θεωρούνταν υποψήφια για την εκδήλωση παχυσαρκίας και τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Διερευνήθηκε ο ρόλος γονιδίων όπως LEPR, IL-6, APOE, CETP, LPL, FAAH, αντιπονεκτίνη, PPAR γ κ.α. και διαπιστώθηκε ότι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί επηρεάζουν τη γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία στα παιδιά. Ωστόσο, οι αρχικές αυτές ενδείξεις παρατηρήθηκαν σε σχετικά μικρό δείγμα, είχαν μικρή στατιστική δύναμη και δεν ανιχνεύτηκαν αργότερα σε μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος σε άλλους πληθυσμούς της Ευρώπης. Τα τελευταία χρόνια όμως γίνεται προσπάθεια να διερευνηθεί και στον ελληνικό πληθυσμό ο ρόλος ισχυρών, κατά τη βιβλιογραφία, σημάτων συσχέτισης με την παχυσαρκία, και η αλληλεπίδραση τους με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Πρόσφατα, σε έρευνα για την παιδική παχυσαρκία στην Ελλάδα, επισημάνθηκε η συνεισφορά δύο πολυμορφισμών (rs6548238, rs4854344) του γονιδίου TMEM18. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι δύο πολυμορφισμοί αυξάνουν κατά 1,49 φορές περίπου τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στα παιδιά. Το ίδιο έτος, το 2011, δύο ανεξάρτητες μελέτες σε 3512 παιδιά και σε 752 εφήβους έδειξαν ότι ο θηλασμός και η φυσική δραστηριότητα προστατεύουν και μετριαζουν το αποτέλεσμα της δράσης του γονοτύπου του γονιδίου FTO, ενώ μια τρίτη μελέτη σε 2102 άτομα ηλικίας 1-6 ετών και 794 παιδιά 10-12 ετών έδειξε ότι ο τύπος της διατροφής τροποποιεί το αποτέλεσμα του πολυμορφισμού Pro12Ala του γονιδίου PPAR γ .

Μελέτες συσχέτισης					
Γονίδιο	SNPs	N	Ηλικία (Εύρος ή μέση τιμή)	Συσχέτιση	Φαινοτυπικό χαρακτηριστικό
LEPR	K109R Q223R K656N	118	17	Q223R αλληλόμορφο R	BMI, % λίπος
beta3-AR	Trp64Arg	311	θηλυκά	17-48	Καμία συσχέτιση
IL-6	G-174C	184	11-12	Αγόρια: αλληλόμορφο G	Τριγλυκερίδια
FAAH	Pro129Thr	424	50.6 ± 12.5	Καμία συσχέτιση	
Adiponectin	45T>G 276G>T	48	3,58-16,25	276G>T προστατευτικός πολυμορφισμός	Αντίσταση στην ινσουλίνη
PPARγ	Pro12Ala	794	10-12	Αγόρια: αλληλόμορφο Ala	Δερματικές πτυχές, αντιπυρεκτίνη
FABP2	A54T	430	68	Αλληλόμορφο T	Παχυσαρκία
5-HTT	5-HTTLPR	463	67	Καμία συσχέτιση	
APOE, APOA4, APOA5 APOC3, CETP, LPL	10 SNPs	882	11,2±0,7	ε4 (APOE) Taq1B (CETP) αλληλόμορφο B2	Ολική χοληστερόλη, LDL Ολική χοληστερόλη, HDL
TMEM18	rs6548238 (A>G) rs4854344 (G>T)	2352	11,2±0,7	Αλληλόμορφα A και G, αντίστοιχα	Παχυσαρκία, BMI, περιφέρεια μέσης
21 γονίδια	24 SNPs	979	47	rs1421085 (FTO), rs17782313 (MC4R), rs6548238 TMEM18), rs4712652 (PRL), rs2844479 (AIF1), rs6234 (PCSK1)	Παχυσαρκία
Μελέτες αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος					
Γονίδιο	SNPs	N	Ηλικία (Εύρος ή μέση τιμή)	Συσχέτιση	Φαινοτυπικό χαρακτηριστικό
FTO	rs9939609 (T>A)	752	14,5	Αλληλόμορφο A Φυσική άσκηση: μετριάζει δράση FTO	BMI, περιφέρεια μέσης, % λίπους
FTO	rs9939609 (T>A) rs17817449 (T>G)	1138 (GENDAI) 2374 (GENESIS)	11,2±0,7 1-6	rs9939609 αλληλόμορφο A Θηλασμός: μετριάζει δράση FTO	BMI, WHR
PPARγ	Pro12Ala	2102	1-6	Αλληλόμορφο Pro	BMI, περιφέρεια μέσης, δερματικές πτυχές
		794	10-12	Διατροφή: επηρεάζει τη δράση αλληλομόρφου Pro12	

Πίνακας 5.6 Μελέτες συσχέτισης γονιδίων με εκδήλωση παχυσαρκίας στον ελληνικό πληθυσμό[24]

Σε επίπεδο ενήλικου πληθυσμού, τα δεδομένα είναι ακόμα πιο περιορισμένα. Μελέτη σε 258 άτομα φυσιολογικού βάρους και σε 172 παχύσαρκα άτομα έδειξαν συσχετίσιμου πολυμορφισμού A54T του γονιδίου FABP2 (fatty acid-binding protein 2) με την παχυσαρκία. Επιπλέον σε έρευνα δείγματος 979 ενηλίκων Ελλήνων διερευνήθηκαν 24 πολυμορφισμοί SNPs σε 21 γονίδια, τα οποία είχαν δείξει ισχυρή συσχέτιση με παχυσαρκία σε πληθυσμούς της Βορειοκεντρικής Ευρώπης και στο επίπεδο σημαντικότητας των μελετών GWAs (Genome-wide association studies). Βρέθηκε ότι 6 πολυμορφισμοί γονιδίων (FTO, MC4R, PRL, AIF1, TMEM18, PCSK1) αυξάνουν σημαντικά τη προδιάθεση για παχυσαρκία στον ενήλικο ελληνικό πληθυσμό. Η πιο ισχυρή συσχέτιση παρατηρήθηκε στο γονίδιο της προλακτίνης (αύξηση κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας κατά 35%), ενώ η πιο αδύναμη στο γονίδιο FTO (αύξηση κινδύνου εμφάνισης παχυσαρκίας κατά 28%), ένα γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τη θεώρηση ότι το συγκεκριμένο γονίδιο αποτελεί μέχρι σήμερα το πιο ισχυρά σχετιζόμενο με την παχυσαρκία γονίδιο. Το παραπάνω αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην επίδραση της μεσογειακής διαίτας, όπως άλλωστε έχει δείξει σε άλλον μεσογειακό πληθυσμό, τον ισπανικό. Στη συγκεκριμένη εργασία βρέθηκε επίσης ότι η συνεισφορά των 24 πολυμορφισμών SNPs στην πρόβλεψη εμφάνισης παχυσαρκίας είναι σημαντική μόνο όταν συνυπάρχει με μη-γενετικούς κλινικούς παράγοντες, αποτέλεσμα που τονίζει την ύπαρξη αλληλεπίδρασης περιβάλλοντος-γονιδίων και την πολυπαραγοντική φύση της παχυσαρκίας. Στον Πίνακα 5.6 παρουσιάζονται μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί στον ελληνικό πληθυσμό και οι οποίες διερευνούν το ρόλο γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων στην προδιάθεση για εμφάνιση παχυσαρκίας.

Τα παραπάνω δεδομένα, τόσο παγκοσμίως όσο και στην Ελλάδα, δείχνουν ξεκάθαρα ότι γίνονται σημαντικά βήματα προόδου στην κατανόηση της σύνθετης φύσης της παχυσαρκίας. Η διερεύνηση της συνεισφοράς των γονιδίων στην εκδήλωση παχυσαρκίας προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα γιατί θα μπορεί μελλοντικά να συμβάλει: α) στην κατανόηση της φυσιοπαθολογίας και των μηχανισμών πρόκλησης παχυσαρκίας, β) στην ταυτοποίηση ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, και γ) στην εξατομικευμένη ιατρική αντιμετώπιση των παχύσαρκων ατόμων.[24]

5.10 Υποθέσεις που εξηγούν τη γενετική της παχυσαρκίας

- *Υπόθεση του “thrifty gene”*: Οι εξελικτικές πιέσεις έχουν διαμορφώσει ένα σύστημα που προωθεί την πρόσληψη βάρους σε περιόδους λιμού και φυσιολογικοί μηχανισμοί ελέγχου δρουν πρωτίστως για να αποτρέψουν την πείνα παρά για να ρυθμίσουν το βάρος. Επομένως όταν το φαγητό είναι άφθονο, αυτό οδηγεί στην αύξηση του βάρους. Με άλλα λόγια τα γονίδια που προδιαθέτουν για παχυσαρκία, ήταν ‘ευνοϊκά’ για τον προϊστορικό άνθρωπο που περνούσε εναλλαγές περιόδων με πλούσια τροφή και στη συνέχεια πείνα. Επομένως αυτοί που ήταν πιο ‘αποτελεσματικοί’ στην αποθήκευση και στο μεταβολισμό της τροφής, είχαν πολύ περισσότερες πιθανότητες να επιζήσουν και να αναπαραχθούν σε εποχές λιμού.
- *Υπόθεση του εμβρυϊκού προγραμματισμού*: Η κυρίαρχη δύναμη είναι το εμβρυϊκό περιβάλλον που σε συνδυασμό με τη μητρική υπερκατανάλωση τροφής ή τον υποσιτισμό προκαλούν μια κατάλληλη μεταγεννητική αντίδραση στο παιδί. Αυτό μπορεί να προκληθεί από επιγενετικούς μηχανισμούς όπως η γονιδιωματική αποτύπωση.
- *Υπόθεση της απελευθέρωσης από την αρπαγή*: Στις αρχές της εξέλιξης του ανθρώπου, η παχυσαρκία θα είχε απορριφθεί καθώς οι παχύσαρκοι άνθρωποι θα ήταν πιο εύκολη λεία για τα

αρπακτικά. Όταν οι άνθρωποι βρήκαν τρόπους να υπερασπίζονται τον εαυτό τους αυτή η εξελικτική πίεση μειώθηκε και τυχαία γενετική επιλογή οδήγησε στη συσσώρευση των γονιδίων προδιάθεσης στον πληθυσμό. Αυτή η υπόθεση έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση του “thrifty gene” υπαινίσσοντας ότι η πείνα δεν υπήρξε εξελικτικός παράγοντας πίεσης στην ανθρώπινη ιστορία.

- *Υπόθεση του καθιστικού τρόπου ζωής:* Τα τελευταία 50 χρόνια είναι γεγονός ότι ο μέσος τρόπος ζωής έχει επηρεαστεί από μεγάλες μειώσεις στην φυσική δραστηριότητα και αύξηση στην πρόσληψη τροφών πλούσιων σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας. Παρόλα αυτά υπάρχει η ένδειξη ότι η φυσική δραστηριότητα δεν έχει μειωθεί σημαντικά, τοποθετώντας την κύρια επίδραση για την παχυσαρκία, τις ακραίες αλλαγές στη διατροφή. Αυτό θα σήμαινε ότι τα μεταβολικά ένζυμα θα είχαν σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία.
- *Υπόθεση της εθνικής μετατόπισης:* Κάποιες εθνικές ομάδες έχουν μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας από άλλες, για παράδειγμα, οι Ισπανο-Αμερικάνοι σε σχέση με τους Ευρωπαίο-Αμερικάνους. Δεδομένου ότι το ποσοστό των Ισπανο-Αμερικάνων έχει αυξηθεί, τα συνολικά ποσοστά παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί. Αυτό ίσως οφείλεται σε γενετικές διαφοροποιήσεις.
- *Υπόθεση της αυξημένης αναπαραγωγικής κατάστασης:* Ο αριθμός των απογόνων σχετίζεται με τον ΔΜΣ στις γυναίκες και ένας πιθανός λόγος για αυτό είναι ότι η παχυσαρκία αυξάνει τη γονιμότητα και αυτό οδηγεί στην επιλογή γενετικών πολυμορφισμών που προδιαθέτουν παχυσαρκία.
- *Υπόθεση του ταιριαστού ζευγαρώματος:* Παρότι η συσχέτιση των ΔΜΣ μεταξύ των συζύγων είναι μικρή, παραμένει σημαντική στατιστικά και θεωρείται πως οφείλεται σε ταιριαστό ζευγάρι, δηλαδή στην τάση των ανθρώπων με παρόμοιους γονότυπους ή και φαινότυπους, να ζευγαρώνουν μεταξύ τους. Η υπόθεση αναφέρει ότι, με την πάροδο του χρόνου, το ταιριαστό ζευγάρι στα πλαίσια των γενετικών πολυμορφισμών που επηρεάζουν την παχυσαρκία, θα συντελέσει στην αύξηση της παχυσαρκίας.
- *Η συνδυαστική υπόθεση:* Αυτή αναφέρει ότι δεν υπάρχει μία μονο γενετική βάση για την παχυσαρκία αλλά ότι είναι συνέπεια του συνδυασμού των υποθέσεων που περιγράφηκαν παραπάνω. [81]

Βιβλιογραφία – Πηγές 5ου Κεφαλαίου

- [1]Christopher G. Bell, Andrew J. Walley and Philippe Froguel,THE GENETICS OF HUMAN OBESITY,2005
- [2]Zhang, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372, 425–432 (1994).The identification of the leptin gene.
- [3]Tartaglia, L. A. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 83, 1263–1271 (1995).The identification of the leptin receptor gene.
- [4]Naggert, J. K. et al. Hyperproinsulinaemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. Nature Genet. 10, 135–142 (1995).
- [5]Bultman, S. J., Michaud, E. J. & Woychik, R. P. Molecular characterization of the mouse agouti locus. Cell 71,1195–1204 (1992).
- [6]Huszar, D. et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. Cell 88, 131–141 (1997).
- [7]Ollmann, M. M. et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. Science 278, 135–138 (1997).
- [8]Farooqi, I. S. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N. Engl. J. Med. 341,879–884 (1999).
- [9]Farooqi, I. S. et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. Nature 414, 34–35 (2001).
- [10]Lubrano-Berthelie, C. et al. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. Hum. Mol. Genet. 12, 145–153 (2003).
- [11]Farooqi, I. S. et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N. Engl.J. Med. 348, 1085–1095 (2003).
- [12]Delrue, M. A. & Michaud, J. L. Fat chance: genetic syndromes with obesity. Clin. Genet. 66, 83–93 (2004).
- [13]Jiang, Y., Tsai, T. F., Bressler, J. & Beaudet, A. L. Imprinting in Angelman and Prader–Willi syndromes. Curr. Opin. Genet.Dev. 8, 334–342 (1998).
- [14]Cummings, D. E. et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader–Willi syndrome. Nature Med. 8, 643–644 (2002).
- [15]Holder, J. L. Jr, Butte, N. F. & Zinn, A. R. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. Hum. Mol. Genet. 9, 101–108 (2000).

- [16]Faivre, L. et al. Deletion of the SIM1 gene (6q16. 2) in a patient with a Prader–Willi-like phenotype. *J. Med. Genet.*39, 594–596 (2002).
- [17]Spiegel, A. M. & Weinstein, L. S. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu. Rev.Med.* 55, 27–39 (2004).
- [18]Ristow, M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J. Mol. Med.* 82, 510–529 (2004).
- [19]Kim, J. C. et al. The Bardet–Biedl protein BBS4 targets cargo to the pericentriolar region and is required for microtubule anchoring and cell cycle progression. *Nature Genet.* 36, 462–470 (2004).
- [20]Kulaga, H. M. et al. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nature Genet.* 36, 994–998 (2004).
- [21]Beales, P. L. et al. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet–Biedl syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 72,1187–1199 (2003).
- [22]ΔΗΜΟΣ Κ. ΦΛΩΡΑΚΗΣ,Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΙΜΠΟΥΤΡΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ, ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ, 2010-2011, ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
- [23]Tuomo Rankinen, Yvon C. Chagnon, S. John Weisnagel, George Argyropoulos,Brandon Walts, Aamir Zuberi, Louis Perusse and Claude Bouchard, The Human Obesity Gene Map:The 2005 Update
- [24]ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ,τεύχος 26ο, 2012
- [25]Feinleib, M. et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results.*Am. J. Epidemiol.* 106, 284–285 (1977).
- [26]Stunkard, A. J., Foch, T. T. & Hrubec, Z. A twin study of human obesity. *J. Am. Med. Assoc.* 256, 51–54 (1986).
- [27]Stunkard, A. J. et al. An adoption study of human obesity.*N. Engl. J. Med.* 314, 193–198 (1986).
- [28]Hasstedt, S. J., Ramirez, M. E., Kuida, H. & Williams, R. R. Recessive inheritance of a relative fat pattern. *Am. J. Hum. Genet.* 45, 917–925 (1989).
- [29]Selby, J. V. et al. Evidence of genetic influence on central body fat in middle-aged twins. *Hum. Biol.* 61, 179–194 (1989).
- [30]Turula, M., Kaprio, J., Rissanen, A. & Koskenvuo, M. Body weight in the Finnish Twin Cohort. *Diabetes Res. Clin. Pract.*10 (Suppl. 1), 33–36 (1990).

- [31]Moll, P. P., Burns, T. L. & Lauer, R. M. The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Am. J. Hum. Genet.* 49, 1243–1255 (1991).
- [32]Pietilainen, K. H. et al. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23, 107–115 (1999).
- [33]Koeppen-Schomerus, G., Wardle, J. & Plomin, R. A genetic analysis of weight and overweight in 4-year-old twin pairs. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25, 838–844 (2001).
- [34]Bouchard, C. et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N. Engl. J. Med.* 322, 1477–1482 (1990).
- [35]Hainer, V. et al. A twin study of weight loss and metabolic efficiency. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25, 533–537 (2001).
- [36]The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661–678 (2007).
- [37]Loos, R. J. & Bouchard, C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes. Rev.* 9, 246–50 (2008).
- [38]Gerken, T. et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 318, 1469–1472 (2007).
- [39]Speakman, J. R., Rance, K. A. & Johnstone, A. M. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 16, 1961–1965 (2008).
- [40]Wardle, J., Llewellyn, C., Sanderson, S. & Plomin, R. The FTO gene and measured food intake in children. *Int. J. Obes. (Lond.)* (2008).
- [41]Wahlen, K., Sjolin, E. & Hoffstedt, J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass- and obesity-associated gene FTO is related to fat cell lipolysis. *J. Lipid Res.* 49, 607–611 (2008).
- [42]Genetics of Obesity, AMA, American Medical Association
- [43]<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/FTO>
- [44]<http://www.genecards.org/pics/loc/INSIG2-gene.png>
- [45]Comuzzie, A. G. et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nature Genet.* 15, 273–276 (1997).
- [46]Hager, J. et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nature Genet.* 20, 304–308 (1998).

- [47]Mitchell, B. D. et al. A quantitative trait locus influencing BMI maps to the region of the β -3 adrenergic receptor. *Diabetes* 48, 1863–1867 (1999).
- [48]Palmer, L. J. et al. A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 340–350 (2003).
- [49]Rice, T. et al. A genomewide linkage scan for abdominal subcutaneous and visceral fat in black and white families: the HERITAGE Family Study. *Diabetes* 51, 848–855 (2002).
- [50]Perusse, L. et al. A genome-wide scan for abdominal fat assessed by computed tomography in the Quebec Family Study. *Diabetes* 50, 614–621 (2001).
- [51]Feitosa, M. F. et al. Quantitative-trait loci influencing body-mass index reside on chromosomes 7 and 13: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 72–82 (2002).
- [52]Hsueh, W. C. et al. Genome-wide scan of obesity in the Old Order Amish. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 1199–1205 (2001).
- [53]Hinney, A. et al. Independent confirmation of a major locus for obesity on chromosome 10. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2962–2965 (2000).
- [54]Price, R. A. et al. A locus affecting obesity in human chromosome region 10p12. *Diabetologia* 44, 363–366 (2001).
- [55]Norman, R. A. et al. Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians: suggestive linkage at chromosome 11q21–q22. Pima Diabetes Gene Group. *Am. J. Hum. Genet.* 60, 166–173 (1997).
- [56]Hanson, R. L. et al. An autosomal genomic scan for loci linked to type II diabetes mellitus and body-mass index in Pima Indians. *Am. J. Hum. Genet.* 63, 1130–1138 (1998).
- [57]Atwood, L. D. et al. Genomewide linkage analysis of body mass index across 28 years of the Framingham Heart Study. *Am. J. Hum. Genet.* 71, 1044–1050 (2002).
- [58]Norman, R. A. et al. Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pima Indians. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 659–668 (1998).
- [59]Dong, C. et al. Interacting genetic Loci on chromosomes 20 and 10 influence extreme human obesity. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 115–124 (2003).
- [60]Hunt, S. C. et al. Linkage of body mass index to chromosome 20 in Utah pedigrees. *Hum. Genet.* 109, 279–285 (2001).
- [61]Lee, J. H. et al. Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 196–209 (1999).

- [62]Boutin, P. et al. GAD2 on chromosome 10p12 is a candidate gene for human obesity. *PLoS Biol.* 1, e68 (2003).
- [63]Suviolahti, E. et al. The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J. Clin. Invest.* 112, 1762–1772 (2003).
- [64]Nadler, S. T. et al. The expression of adipogenic genes is decreased in obesity and diabetes mellitus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 11371–11376 (2000).
- [65]Lopez, I. P. et al. DNA microarray analysis of genes differentially expressed in diet-induced (cafeteria) obese rats. *Obes. Res.* 11, 188–194 (2003).
- [66]Linder, K., Arner, P., Flores-Morales, A., Tollet-Egnell, P. & Norstedt, G. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *J. Lipid Res.* 45, 148–154 (2004).
- [67]Gomez-Ambrosi, J. et al. Gene expression profile of omental adipose tissue in human obesity. *FASEB J.* 18, 215–217 (2004).
- [68]Urs, S. et al. Gene expression profiling in human preadipocytes and adipocytes by microarray analysis. *J. Nutr.* 134, 762–770 (2004).
- [69]Schadt, E. E. et al. Genetics of gene expression surveyed in maize, mouse and man. *Nature* 422, 297–302 (2003).
- [70]Morley, M. et al. Genetic analysis of genome-wide variation in human gene expression. *Nature* 430, 743–747 (2004).
- [71]Meyre, D. et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature Genet.* 41, 157–159 (2009).
- [72]Su, A. I. et al. Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 99, 4465–4470 (2002).
- [73]Amigo, L. et al. Relevance of Niemann–Pick type C1 protein expression in controlling plasma cholesterol and biliary lipid secretion in mice. *Hepatology* 36, 819–828 (2002).
- [74]Ikonen, E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 9, 125–138 (2008).
- [75]Vance, J. E. Lipid imbalance in the neurological disorder, Niemann–Pick C disease. *FEBS Lett.* 580, 5518–5524 (2006).
- [76]Xie, C., Turley, S. D., Pentchev, P. G. & Dietschy, J. M. Cholesterol balance and metabolism in mice with loss of function of Niemann–Pick C protein. *Am. J. Physiol.* 276, E336–E344 (1999).

- [77]Liu, Y. J. et al. Genome-wide association scans identified CTNBL1 as a novel gene for obesity. *Hum. Mol. Genet.* 17, 1803–1813 (2008).
- [78]Ross, S. E. et al. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 289, 950–953 (2000).
- [79]Willer, C. J. et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nature Genet.* 41, 25–34 (2009).
- [80]Thorleifsson, G. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nature Genet.* 41, 18–24 (2009).
- [81]Andrew J. Walley, Julian E. Asher and Philippe Froguel, *The genetic contribution to non-syndromic human obesity*, 2009
- [82]Rankinen et al., *Human Obesity Gene Map: The 2005 Update*
- [83]Kissebah, A. H. et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 97, 14478–14483 (2000).
- [84]Lee, J. H. et al. Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am. J. Hum. Genet.* 64, 196–209 (1999)
- [85]Stone, S. et al. A major predisposition locus for severe obesity, at 4p15–p14. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 1459–1468 (2002).
- [86] <http://investor.myriad.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=326060>
- [87]ObEpi. Overweight and obesity in France: epidemiological investigation in a sample of the population of French adults and children. INSERM investigation/ Roche Institute for Obesity. *SOFRES*, 1–5 (2003).
- [88]Bell, C. G. et al. Genome-wide linkage analysis for severe obesity in French caucasians finds significant susceptibility locus on chromosome 19q. *Diabetes* 53, 1857–1865 (2004).
- [89]Ohman, M. et al. Genome-wide scan of obesity in Finnish sibpairs reveals linkage to chromosome Xq24. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3183–3190 (2000).
- [90]O’Rahilly S, Farooqi IS. (2006) Genetics of obesity. *Phil Trans R Soc B* 361, 1095-1105.

Κεφάλαιο 6ο : Παράγοντες που επηρεάζουν την παχυσαρκία

6.1 Ενδοκρινικές παθήσεις

Οι ενδοκρινικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία στους ενήλικες είναι, κυρίως, ο υποθυρεοειδισμός, το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η εμμηνόπαυση και ο υπογοναδισμός. Στα παιδιά, οι ενδοκρινικές παθήσεις που προκαλούν παχυσαρκία είναι οι όγκοι του υποθαλάμου, κυρίως το κρανιοφαρυγγίωμα, η έλλειψη αυξητικής ορμόνης και ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός [1]. Αναλυτικότερα:

- *Σύνδρομο Cushing:* η παχυσαρκία αποτελεί συνηθισμένο εύρημα στο σύνδρομο Cushing, η οποία είναι, κυρίως, κοιλιακή, κεντρικού τύπου, ενώ τα άκρα είναι συνήθως ισχνά. Άλλα σημεία εναπόθεσης λίπους είναι το πρόσωπο (πανσεληνοειδές πρόσωπο) και ο τράχηλος (buffalo hump). Στα παιδιά το σύνδρομο Cushing προκαλεί γενικευμένη παχυσαρκία και ελάττωση της ανάπτυξης σε ύψος.
- *Υποθυρεοειδισμός:* Ο υποθυρεοειδισμός, πολύ σπάνια μπορεί να προκαλέσει σημαντικό βαθμό παχυσαρκία και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τον προσδιορισμό της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Μικρή αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί, όμως, να παρατηρηθεί, λόγω, κυρίως, της ελάττωσης του βασικού μεταβολισμού, που προκαλεί ο υποθυρεοειδισμός.
- *Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών:* Περίπου το 50% των γυναικών με σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών είναι υπέρβαρες ή παχύσαρκες [2,3]. Η ακριβής σχέση της παχυσαρκίας με το σύνδρομο δεν έχει, πλήρως, διευκρινισθεί, εάν και η υπερινσουλιναίμια και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, που συνυπάρχει στο σύνδρομο, φαίνεται ότι συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας.
- *Εμμηνόπαυση:* Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης παρατηρείται ανακατανομή του λιπώδη ιστού και αύξηση του σωματικού βάρους. Η ελάττωση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ευνοούν την κεντρική εναπόθεση του λίπους, ενώ η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δρα ευεργετικά σε αυτή την ανακατανομή του λίπους, όπως προσδιορίζεται από το λόγο της μικρότερης περιμέτρου της μέσης προς τη μεγαλύτερη περίμετρο των ισχίων [4-6].
- *Υπογοναδισμός:* Στους άνδρες με ελάττωση της τεστοστερόνης παρατηρείται ελάττωση της μυϊκής μάζας του σώματος και αύξηση του λιπώδη ιστού. Η θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη στους άνδρες με υπογοναδισμό, δρα ευεργετικά, προκαλώντας ελάττωση του λίπους του σώματος και αύξηση της μυϊκής μάζας.
- *Παθήσεις υποθαλάμου:* Η βλάβη του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου προκαλεί υπερφαγία, ενώ η βλάβη του μεσοκοιλιακού πυρήνα προκαλεί παχυσαρκία, χωρίς υπερφαγία. Βλάβη στον υποθάλαμο, όπως τραύμα, όγκοι, φλεγμονώδη νοσήματα, χειρουργικές επεμβάσεις και αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης, προκαλεί συμπτώματα από πίεση, όπως η κεφαλαλγία, οι έμετοι και οι διαταραχές οράσεως. Σημεία υποφυσιακής ανεπάρκειας μπορεί, επίσης, να παρατηρηθούν, όπως η αμηνόρροια, ο άποιος διαβήτης, η θυρεοειδική και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και νευροψυχιατρικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν με σπασμούς, κώμα, υπνηλία και διαταραχές της θερμορύθμισης[7].

- *Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης:* Η έλλειψη αυξητικής ορμόνης αυξάνει το λίπος του σώματος, κυρίως κεντρικά, ενώ η θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη ελαττώνει, κυρίως, το σπλαχνικό λίπος [8].
- *Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός:* Ο Albright, το 1942, περιέγραψε για πρώτη φορά τον ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης (PTH). Οι ασθενείς εμφανίζουν κλινική εικόνα υπασβεστιαϊμίας, ενώ ο φαινότυπος αυτού του συνδρόμου περιλαμβάνει χαμηλό ανάστημα, παχυσαρκία, στρογγυλό πρόσωπο, υποδόριες επασβεστώσεις, οστικές ανωμαλίες, βραχύ 4ο και 5ο μετακάρπιο, και μικρού βαθμού πνευματική καθυστέρηση.

6.2 Φαρμακευτική αγωγή

Φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αύξηση του σωματικού βάρους είναι: τα γλυκοκορτικοειδή, τα αντισυλληπτικά δισκία (τα νεότερα με χαμηλή περιεκτικότητα σε οιστρογόνα έχουν ουδέτερη δράση στο σωματικό βάρος), η οξική μεγεστρόλη (προγεσταγόνο που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα ή στο σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας (AIDS) ως ορεξιογόνο), οι φαινοθειαζίνες (αγχολυτικά), η αμιτριπτυλίνη, το λίθιο, η κυπροεπταδίνη, το βαλπροϊκό νάτριο (αντιεπιληπτικό), οι β αναστολείς (αντυπερτασικά φάρμακα), η ινσουλίνη και τα αντιδιαβητικά δισκία.[1]

Ακούσια αύξηση και μείωση του βάρους είναι πιθανές παρενέργειες που σχετίζονται με διάφορες φαρμακευτικές θεραπείες. Αύξηση βάρους και παχυσαρκία έχουν παρατηρηθεί έπειτα από ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή 2, στην ψυχιατρική θεραπεία, με χορήγηση αντιψυχωτικών, αντικαταθλιπτικών ή ηρεμιστικών, στις νευρολογικές θεραπείες με χορήγηση αντιεπιληπτικών χαπιών και στην υπέρταση ή στη θεραπεία με στεροειδή.[9]

Η μεταβολή του βάρους μπορεί να κυμαίνεται από μείωση ή αύξηση >50 kg σε ασθενείς που κάνουν αντιεπιληπτική, αντικαταθλιπτική ή αντιψυχωτική αγωγή [10]. Επειδή οι μέτριες απώλειες βάρους της τάξης του 5% με 10% του αρχικού βάρους είναι κλινικά σημαντικές, είναι προφανές ότι ακόμα και μια μέτρια αύξηση του βάρους είναι ανεπιθύμητο αποτέλεσμα των φαρμάκων. Η αντίδραση στην αντιψυχωτική αγωγή θεωρείται ένα σύνθετο χαρακτηριστικό στο οποίο πολλά γονίδια, το καθένα με μικρό αποτέλεσμα, αναμένεται να παίξουν ένα ρόλο[11]. Ο λειτουργικός πολυμορφισμός -759C>T [12] στον υποδοχέα της σεροτονίνης στο γονίδιο 2C (HTR2C) μελετήθηκε σε Κινέζους σχιζοφρενικούς ασθενείς που ήταν υπό αντιψυχωτική αγωγή. Οι φορείς του πολυμορφισμού του -759T παρουσίασαν τρεις φορές μικρότερη αύξηση βάρους από τα αντιψυχωτικά από εκείνους που είχαν το T αλληλόμορφο[13]. Ο Cys23Ser πολυμορφισμός της γονιδιακής περιοχής HTR2C δεν έδειξε συσχέτιση με την αύξηση του βάρους στους σχιζοφρενικούς ασθενείς (λευκούς ή Αφροαμερικάνους) που έκαναν αγωγή με κλοζαπίνη [14-16].

Η θεραπεία με λίθιο έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται με δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις και κυρίως την πρόσληψη βάρους[17]. Ο συνδυασμός γλυταζόνων(glitazones) και ινσουλίνης ίσως προάγουν την αύξηση του βάρους λόγω της ενισχυμένης λιπογένεσης. Ασθενείς με γονότυπο PPARγ Pro12Ala παρουσιάζουν καλύτερη αντίδραση στη θεραπεία με rosiglitazone από εκείνους με γονότυπο Pro12Pro, χωρίς διαφορά στο βάρος ή τον ΔΜΣ[18].

6.3 Φύλο

Στα νεογνά, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, το λίπος αυξάνεται στο 25% της σύστασης του σώματος, ενώ, στη συνέχεια, πέφτει στο 15%, μέχρι την ηλικία των δέκα ετών. Στην προεφηβική ηλικία, η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα αρχίζει να γίνεται εμφανής, με τα κορίτσια να παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού λίπους (25%), ενώ τα αγόρια διατηρούν το ίδιο ποσοστό λίπους (~15%). Ύστερα από την εφηβεία, το ποσοστό λίπους αυξάνεται με την ηλικία και στους άνδρες και στις γυναίκες, χωρίς να είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο ή οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη τροφής ή στην καθιστική ζωή. Στους ενήλικες άνδρες, το φυσιολογικό ποσοστό λίπους αποτελεί το 15-20% της σύστασης του σώματος, ενώ στις ενήλικες γυναίκες το ποσοστό είναι υψηλότερο, της τάξης του 25-30%. [19]

6.4 Ηλικία

Οι συνθήκες διαβίωσης έχουν βελτιωθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες στο δυτικό κόσμο και η πλειοψηφία των ατόμων έχει πλέον πρόσβαση σε ενεργειακά πλούσιες τροφές. Έτσι, ενώ οι άνθρωποι ζουν περισσότερο, ο επιπολασμός του υπερβάλλοντος βάρους και της παχυσαρκίας κλιμακώνεται και έχει οδηγήσει σε μια παγκόσμια επιδημία παχυσαρκίας. Το σωματικό βάρος αυξάνεται με την ηλικία, φθάνοντας στα υψηλότερα επίπεδα της στην ηλικία περίπου των 60-65 ετών, ενώ στη συνέχεια μειώνεται, με περισσότερα από τα δύο τρίτα του πληθυσμού πάνω από την ηλικία των 65 ετών να έχουν δείκτη μάζας σώματος (BMI) πάνω από 25. [20]

6.4.1 Σύσταση του σώματος

Η σύσταση σώματος δεν παραμένει η ίδια σε όλη τη ζωή. Η ισορροπία μεταξύ λιπώδους και μη λιπώδους μάζας μεταβάλλεται με την ηλικία. Η μείωση της μυϊκής μάζας αρχίζει από την ηλικία των 30 ετών και επιταχύνεται μετά την ηλικία των 60 με μία ταυτόχρονη αύξηση του λιπώδους ιστού. Αυτή η πτώση στη μυϊκή μάζα είναι γνωστή ως σαρκοπενική παχυσαρκία [21]. Η αύξηση του λιπώδους ιστού αφορά κυρίως το σπλαχνικό λίπος που συνδυάζεται με μια ελάττωση του υποδορίου λίπους του κάτω ημίσεως του σώματος, μεταβολές που είναι ανεξάρτητες από μεταβολές στο σωματικό βάρος, συνολικό λιπώδη ιστό και την περιφέρεια μέσης. [22]

Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, κακή διατροφή (μειωμένη διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών, αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και απλών σακχάρων) και μειωμένη έκθεση στον ήλιο (που επηρεάζει τη δερματική σύνθεση βιταμίνης D) καθώς και χρόνιες παθήσεις όπως και φάρμακα που χρησιμοποιούνται για αυτές [22]. Ιδιαίτερη είναι και η επίδραση της ηλικίας στη λειτουργία του φαιού λιπώδους ιστού. Η ποσότητα του φαιού λιπώδους ιστού συσχετίζεται αντίστροφα με τον δείκτη μάζας σώματος, ιδιαίτερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. [23]

6.4.2 Υγειονομιαί παράγοντες

Η σωματική δραστηριότητα μειώνεται συνήθως με την ηλικία. Το τρέχον εργασιακό περιβάλλον και στη συνέχεια η συνταξιοδότηση καθώς και οι οικογενειακές συνθήκες οδηγούν σε μια πιο καθιστική ζωή και αυξανόμενη εξάρτηση από τα fast foods. Στις ΗΠΑ το 26% του πληθυσμού ηλικίας μεταξύ 65 και 74 χρονών ασκείται καθημερινά, αλλά το ποσοστό αυτό πέφτει στο 9% σε άτομα ηλικίας άνω των 85 ετών. Η παχυσαρκία συνδέεται στενά με την κινητική αναπηρία αλλά υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει την κινητικότητα. Συγχρονικές μελέτες (με 82-4000

συμμετέχοντες) έδειξαν μικρότερου βαθμού κινητικότητα των κάτω άκρων καθώς αυξάνεται η βαρύτητα της παχυσαρκίας σε άνδρες και γυναίκες. Επιπλέον, η περιορισμένη σωματική δραστηριότητα μειώνεται ακόμα περαιτέρω σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, λόγω προβλημάτων που προκύπτουν από το γήρας (αρθρίτιδα, διαβίωση σε ίδρυμα) που οδηγεί σε ένα φαύλο κύκλο [24].

6.4.3 Κατάθλιψη

Η επιπολασμός της κατάθλιψης αυξάνεται στις μεγαλύτερες ηλικίες [25]. Μια συστηματική ανασκόπηση της συχνότητας της κατάθλιψης με βάση μελέτες της κοινότητας στη ώριμη ηλικία (55+) διαπίστωσε ότι η μείζων κατάθλιψη ήταν σχετικά σπάνια μεταξύ των ηλικιωμένων (σταθμισμένος μέσος επιπολασμός 1.8%), η ελάσσονα κατάθλιψη ήταν πιο συχνή (σταθμισμένος μέσος όρος 9.8%), ενώ όλα τα καταθλιπτικά σύνδρομα εμφάνιζαν μια συχνότητα της τάξης του 13.5%. Υπήρξαν συγκλίνουσες ενδείξεις για επικράτηση υψηλότερων ποσοστών για τις γυναίκες και τους ηλικιωμένους που ζουν κάτω από αντίξοες κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες.

Σε μια μετα-ανάλυση 17 μελετών η οποία περιέλαβε 204.507 συμμετέχοντες βρέθηκε σημαντική θετική σύνδεση μεταξύ της κατάθλιψης και της παχυσαρκίας στον γενικό πληθυσμό, η οποία φαίνεται να είναι πιο έντονη στις γυναίκες [26]. Στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που η παχυσαρκία κατηγοριοποιήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του Π.Ο.Υ. ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$) ή χρησιμοποιήθηκε η αναλογία μέσης-γοφών (>0.9 για τους άνδρες και >0.85 για τις γυναίκες) ως δείκτης για το βαθμό της παχυσαρκίας.

Η σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και της παχυσαρκίας είναι πολύπλοκη. Η κατάθλιψη φαίνεται να έχει σχέση σχήματος U με το $\Delta\text{ΜΣ}$. καθώς μπορεί να σχετίζεται με υπερβάλλον αλλά και με ελλιπές σωματικό βάρος [27]. Η κατάθλιψη αυξάνει τον συχνότητα της παχυσαρκίας και η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο της κατάθλιψης προκαλώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο [28]. Επιπλέον το χρόνιο στρες, σε συνδυασμό με θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, μπορεί να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, ιδιαίτερα κοιλιακής αλλά και άλλων μεταβολικών νόσων, μια συσχέτιση που φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA). [20]

6.4.4 Μεταβολές του ενδοκρινικού συστήματος

Πολλαπλοί ενδοκρινικοί άξονες επηρεάζονται από τη γήρανση που με τη σειρά τους μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για παχυσαρκία. Τα άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω έχουν πέντε φορές περισσότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν υποθυρεοειδισμό σε σύγκριση με αυτά των 12-49 ετών. Τα στεροειδή του φύλου μειώνονται και στα δύο φύλα με την πάροδο της ηλικίας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια κεντρική ανακατανομή του λίπους στις γυναίκες, αν και σε μια συστηματική ανασκόπηση σε μελέτες υποκατάστασης δε βρέθηκε αυτή να έχει καμία επίδραση στο βάρος. [29]

Στους άνδρες και η ολική και η δραστική βιολογικά ελεύθερη τεστοστερόνη ελαττώνονται με την πάροδο της ηλικίας μετά από ηλικία των 40 ετών. Η αύξηση της δεσμευτικής των ορμονών του φύλου πρωτεΐνης συμβάλλει στη μείωση της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης με αποτέλεσμα την αύξηση του λιπώδους ιστού και τη μείωση της μυϊκής μάζας [30]. Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης μειώνεται βαθμιαία από την ηλικία των 45 και άνω και συνοδεύεται με αυξημένη εναπόθεση σπλαχνικού λίπους [31]. Οι μεταβολές αυτές, που παρατηρούνται στην ώριμη ηλικία αλλά και άλλοι παράγοντες όπως η αύξηση του συμπαθητικού τόνου και η αύξηση του οξειδωτικού στρες, ενοχοποιούνται για την σταδιακή αύξηση του βάρους με την πάροδο της ηλικίας.[32,33]

6.5 Θηλασμός

Τα τεκμήρια στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικά ως προς το αν η γαλουχία συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία.[34] Σημαντικός αριθμός συγγραφέων δεν έχει βρει αξιοσημείωτα αποτελέσματα για τον προστατευτικό ρόλο του θηλασμού ενώ άλλοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει αυξημένο κίνδυνο υπερβάλλοντος βάρους και παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους που δεν έχουν θηλάσει ποτέ συγκρινόμενοι με αυτούς που είτε έχουν θηλάσει, είτε έχουν θηλάσει μικρότερη παρά μεγαλύτερη διάρκεια. Επιπροσθέτως, τα παιδιά που θηλάζουν και εκείνα που τρέφονται από το μπουκάλι έχουν διαφορετική ορμονική απόκριση στην τροφή καθώς η πρόσληψη από το μπουκάλι προκαλεί μεγαλύτερη απόκριση ινσουλίνης που πιθανόν να οδηγεί σε πρόωμη αποθήκευση λίπους.[35] Σε μια ανασκόπηση 11 ερευνών, οι Dewey και συν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα μέχρι στιγμής δεδομένα προτείνουν ότι ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο υπερβάλλοντος βάρους μέχρι ενός ορίου και οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την εκμάθηση αυτορρύθμισης της ενεργειακής πρόσληψης και προγραμματισμό μεταβολισμού στα αρχικά στάδια της ζωής.[36] Παρ' όλα αυτά, ο προστατευτικός ρόλος του θηλασμού έχει παρατηρηθεί μόνο σε λευκούς μη-Ισπανόφωνους πληθυσμούς καθώς βρέθηκε μείωση της εμφάνισης υπερβάλλοντος βάρους με την ταυτόχρονη αύξηση διάρκειας του θηλασμού ενώ η τάση αύξησης βάρους ήταν υψηλότερη ανάμεσα σε παιδιά που δεν θηλάσαν ποτέ.

6.6 Σωματική δραστηριότητα

Λιγότερο από το 30% του Αμερικανικού πληθυσμού έχει ένα επαρκές επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, ένα 30% είναι δραστηριοποιημένο αλλά όχι επαρκώς ενώ το υπόλοιπο ποσοστό διάγει καθιστική ζωή.[37] Το CDC κατέγραψε δραματική μείωση στο ποσοστό των παιδιών που περπατούν ή χρησιμοποιούν ποδήλατο για να πάνε στο σχολείο από 42% το 1969 στο 16% το 2001. Εικάζεται ότι οι έφηβοι έχουν γίνει λιγότερο δραστήριοι και αυτό πιθανόν να ευθύνεται σε κάποιο βαθμό για τις αυξανόμενες τάσεις της παχυσαρκίας. Μια προοπτική μελέτη που έγινε σε Αμερικανές εφήβους 9-18 ετών έδειξε δραματική μείωση στη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της εφηβείας και δη στα μαύρα κορίτσια ενώ ο ΔΜΣ συνδέθηκε άμεσα με τα μειωμένα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και για τις δύο φυλές (για κάθε επιπρόσθετη μονάδα στο ΔΜΣ η μείωση στα σκορ δραστηριότητας ήταν: 0,17 MET/week για τις λευκές και 0,21MET/week για τις μαύρες εφήβους). [38]

Επιπλέον, η παρακολούθηση τηλεόρασης μπορεί να μειώνει το χρόνο που διατίθεται για σωματική δραστηριότητα και συνδέεται με αυξημένη κατανάλωση τροφής. Στο σπίτι, ένας μέσος Αμερικανός έφηβος ξοδεύει πάνω από 30 ώρες τη βδομάδα παρακολουθώντας τηλεόραση, μια δραστηριότητα η οποία όχι μόνο είναι καθιστική αλλά συνδέεται και με μειωμένη πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών πιθανόν επειδή καταναλώνονται πολλά σνακ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης και εξαιτίας των διαφημίσεων για χαμηλής θρεπτικότητας τρόφιμα.[39] Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ενεργειακής δαπάνης η οποία σε συνδυασμό με την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη οδηγεί σε αύξηση βάρους. Ειδικότερα, τα παιδιά που παρακολουθούν 2 ή περισσότερες ώρες/ημέρα τηλεόραση καθημερινά έχουν αυξημένο ΔΜΣ, 4,9% περισσότερο σωματικό λίπος και είναι 79,9% πιο πιθανό να έχουν ΔΜΣ \geq 850 εκατοστημόριο σε σχέση με αυτά που παρακολουθούν \leq 2 ώρες τηλεόραση/ημέρα.[40] Επιπροσθέτως σε μια έρευνα παρέμβασης ύστερα από μείωση των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης και ενασχόλησης με video-games τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στο ΔΜΣ, στην περιφέρεια μέσης αλλά και μείωση στα γεύματα που έτρωγαν τα παιδιά μπροστά στην τηλεόραση.[41]

6.7 Ενεργειακή πρόσληψη

6.7.1 Ενεργειακή πυκνότητα τροφίμων

Οι ενεργειακά πυκνές τροφές φαίνεται να έχουν ρόλο «κλειδί» στην καθημερινή ενεργειακή πρόσληψη. Σε πειραματικές μελέτες, ευχάριστες ενεργειακά πυκνές τροφές έχουν συνδεθεί με μειωμένο κορεσμό, παθητική «υπερκατανάλωση» λιπών και ζάχαρης, αύξηση της ενέργειας που προέρχεται από τα λίπη καθώς και αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη γενικότερα.[42] Αντιθέτως, πλούσια σε όγκο τρόφιμα εξαιτίας της αυξημένης περιεκτικότητάς τους σε νερό, έχει δειχθεί ότι προωθούν το αίσθημα του κορεσμού το οποίο οδηγεί σε μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη.[43]

6.7.2 Κατανάλωση ζαχαρούχων ροφημάτων

Τα ροφήματα με προσθήκη ζάχαρης (αεριούχα ποτά, χυμοί εμπορίου, παγωμένο τσάι) έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών εφόσον η κατανάλωσή τους έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια (από το 1977 έως το 2001 η κατανάλωση αεριούχων ποτών κατά 135% στην Αμερική) και έχει συνδεθεί με αύξηση βάρους τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι ο μέσος όρος επιπρόσθετης ζάχαρης καλύπτει το 18,5% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης και την κύρια πηγή αυτής αποτελούν τα αεριούχα ποτά τα οποία περιλαμβάνουν το 47% της επιπρόσθετης ζάχαρης στη διαίτα.[44]

Έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Μασσαχουσέτη σε παιδιά ηλικίας 10-13 ετών έδειξε ότι για κάθε επιπρόσθετη κατανάλωση μερίδας αεριούχου ποτού, τόσο ο ΔΜΣ όσο και η συχνότητα της παχυσαρκίας αυξάνονται.[45] Ταυτόχρονα, παρατηρείται ανεξάρτητη συσχέτιση ανάμεσα στη βασική κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών και τον ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα μιας άλλης έρευνας έδειξαν επίσης μια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση ζαχαρούχων ποτών και την πρόσληψη βάρους στους εφήβους. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα αγόρια που αύξησαν την κατανάλωση αεριούχων ποτών σε σχέση με την προηγούμενη χρονιά, αύξησαν και το βάρος τους ενώ όλα τα παιδιά που αύξησαν την κατανάλωση κατά 2 μερίδες αύξησαν το βάρος τους.[46]

Όσον αφορά την Ελλάδα, σε έρευνα που διενεργήθηκε, βρέθηκε ότι το 59,8% παιδιών 4-7 ετών κατανάλωναν τέτοιου είδους ροφήματα σε καθημερινή βάση ενώ η αυξημένη κατανάλωση ποτών συνδέθηκε με μειωμένα επίπεδα πρόσληψης φρούτων, λαχανικών και γαλακτοκομικών. Επίσης, συγκρινόμενα με τα παιδιά που κατανάλωναν ποτά σε μικρές ποσότητες ή καθόλου, τα παιδιά που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες (>250 g/ημέρα) είχαν αυξημένα επίπεδα ΔΜΣ και 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκα ή υπέρβαρα. [46]

6.7.3 Κατανάλωση fast-food

Άτομα τα οποία καταναλώνουν fast-food έχει φανεί ότι αυξάνουν σημαντικά την συνολική πρόσληψη ενέργειας κατά 500 kcal ημερησίως, συνολικού και κορεσμένου λίπους, υδατανθράκων και πρόσθετης ζάχαρης σε σύγκριση με αυτούς που δεν τα καταναλώνουν.[47] Η προτίμηση τέτοιου είδους τροφίμων συνδέεται τόσο με τη υπερπρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών όσο και με τη μείωση της πυκνότητας των μικροθρεπτικών συστατικών ενώ αναφέρεται ότι η κατανάλωση τέτοιων τροφίμων συνοδεύεται από διπλάσια ποσότητα αεριούχων ποτών.

6.7.4 Διατροφικές συνήθειες γονέων

Οι γονείς εξασφαλίζουν στα παιδιά τόσο τα γονίδια όσο και το περιβάλλον στο οποίο θα τραφούν και θα αναπτυχθούν γι' αυτό και ο ρόλος τους χαρακτηρίζεται ως ρόλος- κλειδί όσον αφορά την διατροφική συμπεριφορά των εφήβων. Η σημαντικότητα του παράγοντα αυτού δεν έγκειται μόνο στο γεγονός ότι η οικογένεια παρέχει το φαγητό και άρα καθορίζει τις διατροφικές επιλογές των παιδιών, αλλά και γιατί η επίδραση που ασκούν οι γονείς είναι καθοριστική λειτουργώντας ως πρότυπα προς μίμηση.

Έρευνα έχει δείξει ότι ο επιπολασμός των υπέρβαρων παιδιών με φυσιολογικού βάρους γονείς ήταν 11,8% ενώ το ποσοστό των υπέρβαρων παιδιών ήταν 40,8% όταν και οι δύο γονείς είτε ήταν υπέρβαροι είτε εμφάνιζαν αυξημένη πρόσληψη λίπους/ενέργειας, αποδεικνύοντας ότι οι διατροφικές συνήθειες των γονέων επηρεάζουν το σωματικό βάρος των παιδιών και την τάση τους για εμφάνιση παχυσαρκίας. Επιπροσθέτως το σημαντικότερο ρόλο μεταξύ των δύο γονέων φαίνεται να έχει η μητέρα καθώς η γνώση της σχετικά με τη διατροφή έχει σχετισθεί θετικά με την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών από τα παιδιά και αρνητικά με την συνολική κατανάλωση ενέργειας και λίπους. Τέλος, η έλλειψη γνώσης σχετικά με τις κατάλληλες ποσότητες σερβιρίσματος, οδηγούν τους γονείς στην υπερσίτιση των παιδιών εφόσον οι μεγάλες μερίδες φαγητού συνδέονται με μεγαλύτερη πρόσληψη ενέργειας.[48]

6.7.5 Κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο

Είναι αναμφισβήτητο το γεγονός ότι οι τάσεις της παχυσαρκίας ακολουθούν ένα συγκεκριμένο κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο καθώς η ασθένεια επιβαρύνει άτομα με μειωμένο εισόδημα, τις φυλετικές μειονότητες και τους φτωχούς.[49] Ανάμεσα στις γυναίκες, αυξημένα επίπεδα παχυσαρκίας τείνουν να συνδέονται με το χαμηλό εισόδημα και την ελλιπή εκπαίδευση ενώ η τάση αυτή είναι λιγότερο αξιοσημείωτη στους άνδρες. Επίσης, προκύπτει ότι οι μειονότητες (πλην των Ασιατών- Αμερικανών) εμφανίζουν υψηλότερες τάσεις παχυσαρκίας σε σύγκριση με τους λευκούς Αμερικανούς. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι υπάρχει μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση ανάμεσα στην ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων και το κόστος καθώς τέτοιου είδους τρόφιμα που αποτελούνται από επι-πρόσθετα σάκχαρα και λίπη και επεξεργασμένα δημητριακά αντιπροσωπεύουν την οικονομικότερη επιλογή του καταναλωτή. Αντιθέτως, η φτώχεια και η συνεπαγόμενη ανασφάλεια συνδέονται με μειωμένες σπατάλες στην αγορά τροφίμων και ειδικότερα φρούτων, λαχανικών, ψαριού και άπαχου κρέατος.[50]

6.8 Ύπνος και παχυσαρκία

Η διάρκεια του ύπνου θεωρείται σημαντικός παράγοντας για την παχυσαρκία καθώς πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν τη μικρή διάρκεια ύπνου με παχυσαρκία σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες διαφόρων εθνικοτήτων. Ο ύπνος φαίνεται να επηρεάζει ορμόνες βασικές για τον μεταβολισμό, όπως τη λεπτίνη και τη γρελίνη, οι οποίες καθορίζουν την όρεξη, την επιλογή τροφής και την κατανάλωση ενέργειας. Επιπλέον η στέρηση ύπνου αυξάνει τις πιθανότητες για κατανάλωση τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες και με υψηλή θερμιδική αξία ενώ παράλληλα μειώνει τη φυσική δραστηριότητα λόγω της κούρασης που προκαλεί στον οργανισμό.

Η ορεξίνη, ή αλλιώς υποκρετίνη, είναι ένας νευροδιαβιβαστής που επιδρά στο φαινόμενο ύπνου-εγρήγορσης καθώς και στην όρεξη και αναζήτηση τροφής. Παράλληλα συσχετίζεται με την λειτουργία των ουσιών που προάγουν την παραγωγή της: τη λεπτίνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα και δρα μακροπρόθεσμα στην ρυθμίση της ενεργειακής κατάστασης και τη γρελίνη που εκκρίνεται από το στομάχι πριν την πρόσληψη τροφής. Η παραγωγή ορεξίνης από τα κύτταρα αναστέλλεται από την λεπτίνη (μέσω των υποδοχέων της λεπτίνης) και ενεργοποιείται από τη γρελίνη και την υπογλυκαιμία

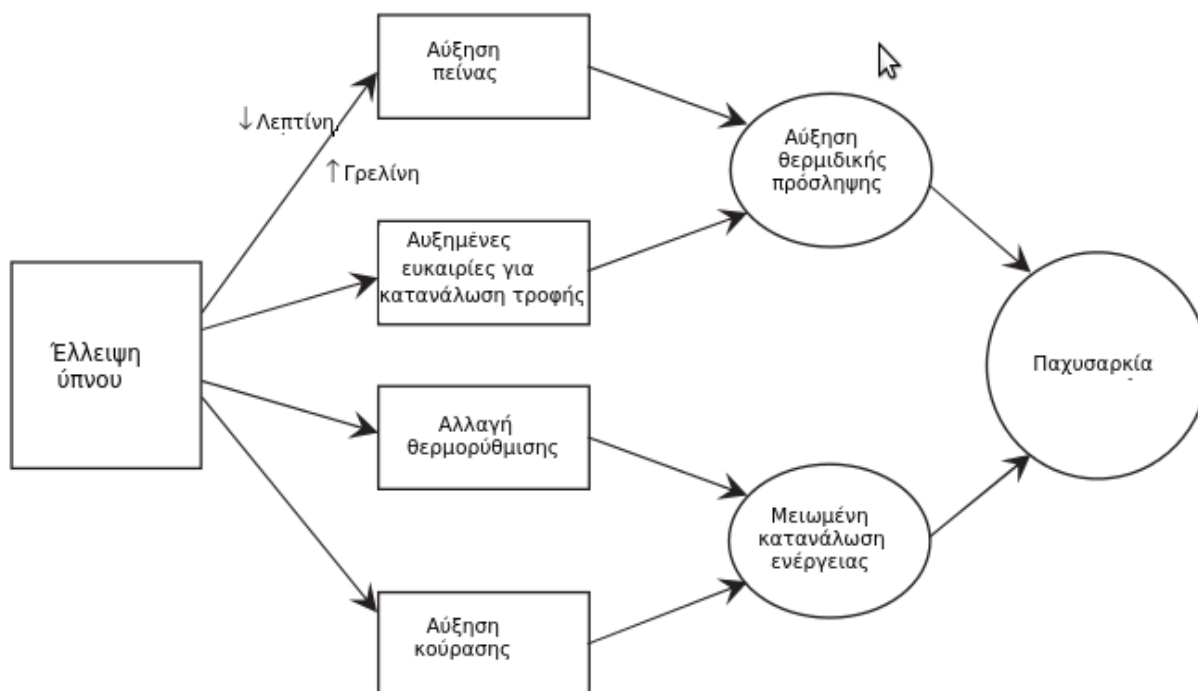
(η γλυκόζη αναστέλει την παραγωγή λεπτίνης). Η ορεξίνη θεωρείται ένας πολύ σημαντικός σύνδεσμος μεταξύ μεταβολισμού και ρύθμισης του ύπνου.[51]

Η μικρή διάρκεια ύπνου δεν θεωρείται από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες για την παχυσαρκία. Βέβαια εάν ο ύπνος είναι ανεπαρκής, είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε μειωμένη κινητικότητα όποτε και η πρόσληψη ενέργειας να είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωσή της.

Υπάρχουν τρία μονοπάτια που συνδέουν την έλλειψη του ύπνου με την πρόσληψη βάρους και την παχυσαρκία (Εικόνα 6.1):

- Η μειωμένη καταναλισκόμενη ενέργεια θα μπορούσε να οδηγήσει στην πρόσληψη βάρους αλλά πολύ λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ ύπνου και κατανάλωσης ενέργειας παρότι σε κάποιες παρατηρήθηκε μείωση της σωματικής δραστηριότητας έπειτα από έλλειψη ύπνου.
- Κατά τη δεύτερη άποψη, οι άνθρωποι που είναι ζύπνιοι για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έχουν περισσότερες ευκαιρίες να καταναλώσουν φαγητό.
- Ο τρίτος δρόμος, αφορά αλλαγές στις ορμόνες που ρυθμίζουν την όρεξη, όπως τη λεπτίνη και τη γρελίνη, οι οποίες αυξάνουν την όρεξη και την κατανάλωση τροφής. Δεδομένου ότι αυτό δεν εξισορροπείται από αυξημένη φυσική δραστηριότητα, οδηγούμαστε σε πρόσληψη βάρους.

Το ζήτημα είναι ότι για την πρόσληψη βάρους, η κατάσταση αυτή της έλλειψης ύπνου θα πρέπει να διαρκεί για χρόνια ώστε να συσσωρευτεί αρκετός “χαμένος” ύπνος. Επιπλέον εκτός από την προσαρμογή της διατροφής αρκεί και λίγη άσκηση ώστε να εξαλειφθεί αυτή η αύξηση του βάρους. Από την άλλη βέβαια εξετάζεται το ενδεχόμενο, η παχυσαρκία να είναι εκείνη που οδηγεί σε μείωση των ωρών του ύπνου. Συγκεκριμένα, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης παθολογικών καταστάσεων όπως οστεοαρθρίτιδα, γαστροοισοφαγική παλιδρόμηση, άσθμα και καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγούν στην αϋπνία, ενώ παράλληλα είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για ο σύνδρομο της υπνικής άπνοιας.[52]



Εικόνα 6.1 Πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους εξηγείται η έλλειψη ύπνου και η παχυσαρκία[52]

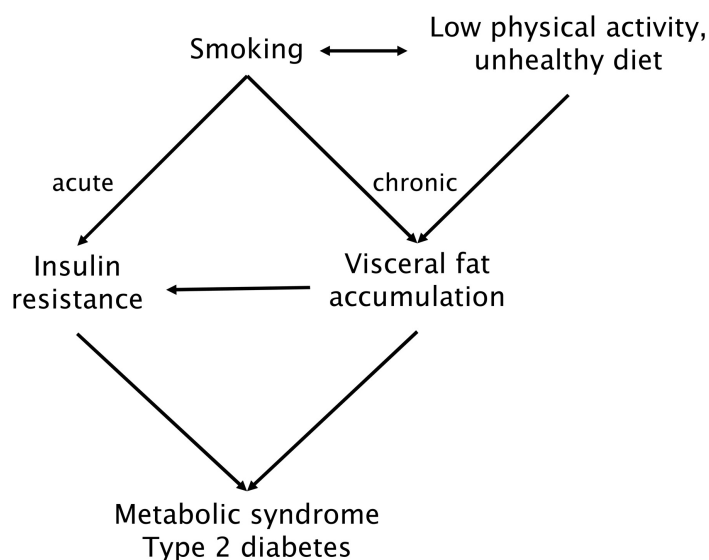
Με βάση τα παραπάνω η έλλειψη ύπνου συνδέεται με καρδιομεταβολικές ασθένειες που επίσης συσχετίζονται με την παχυσαρκία. Οδηγεί σε μειωμένη χρήση γλυκόζης στον εγκέφαλο που έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη αντοχή στη γλυκόζη. Σε μελέτες ολικής στέρησης ύπνου που χρησιμοποιούσαν τομογράφο εκπομπής ποζιτρονίου όντως παρατηρήθηκε μειωμένη χρήση γλυκόζης στον εγκέφαλο έπειτα από στέρηση ύπνου. Επιπλέον με την επιπρόσθετη λήψη τροφής, συμβαίνουν αλλαγές σε δύο ορμόνες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, η αυξητική ορμόνη (growth hormone-GH) και η κορτιζόλη. Σε εργαστηριακή μελέτη του περιορισμού του ύπνου παρατηρήθηκε τόσο μιας μεγάλης διάρκειας αύξηση στις συγκεντρώσεις της αυξητικής ορμόνης κατά τη νύχτα, όσο και αύξημενα επίπεδα κορτιζόλης το απόγευμα.[51]

Αυξημένα επίπεδα της GH μπορεί να προκαλέσουν παροδική αντίσταση στην ινσουλίνη στα μυικά κύτταρα με αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και μεταγενέστερες αυξήσεις στην ινσουλινοαντίσταση σε άλλους ιστούς. Αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης κατά τις απογευματινές ώρες μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη το επόμενο πρωί, μια μεταβολή η οποία βλάπτει την ανοχή στη γλυκόζη η οποία ακολουθείται από περιορισμό του ύπνου. Ωστόσο δεν έχουν δείξει όλες οι πειραματικές έρευνες που σχετίζονται με τη μείωση του ύπνου, αλλαγές στα επίπεδα της κορτιζόλης ή/και της αυξητικής ορμόνης. Το σίγουρο είναι ότι η μείωση του ύπνου είναι άμεσα συνδεδεμένη με αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που έχει παρατηρηθεί σε εργαστηριακές μελέτες περιορισμού του ύπνου.[51]

6.9 Κάπνισμα και παχυσαρκία

Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και παχυσαρκίας δεν είναι πλήρως κατανοητή. Από τη μια η νικοτίνη αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας[53] και μπορεί να μειώσει την όρεξη, κάτι το οποίο εξηγεί γιατί οι καπνιστές τείνουν να ζυγίζουν λιγότερο από τους μη καπνιστές και γιατί η διακοπή του καπνίσματος συχνά συνοδεύεται από αύξηση του βάρους[54,55]. Επιπλέον η πιο διαδεδομένη πεποίθηση μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών, είναι ότι το κάπνισμα είναι ένας τρόπος για τον έλεγχο του βάρους[56]. Από την άλλη, έρευνες έχουν δείξει ότι οι βαρείς καπνιστές έχουν μεγαλύτερο σωματικό βάρος από εκείνους που καπνίζουν λιγότερο[57,58,59]. Τέλος υπάρχει αυξημένη ένδειξη ότι το κάπνισμα επηρεάζει την κατανομή του σωματικού λίπους και σχετίζεται με την κεντρική παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη [60,61].

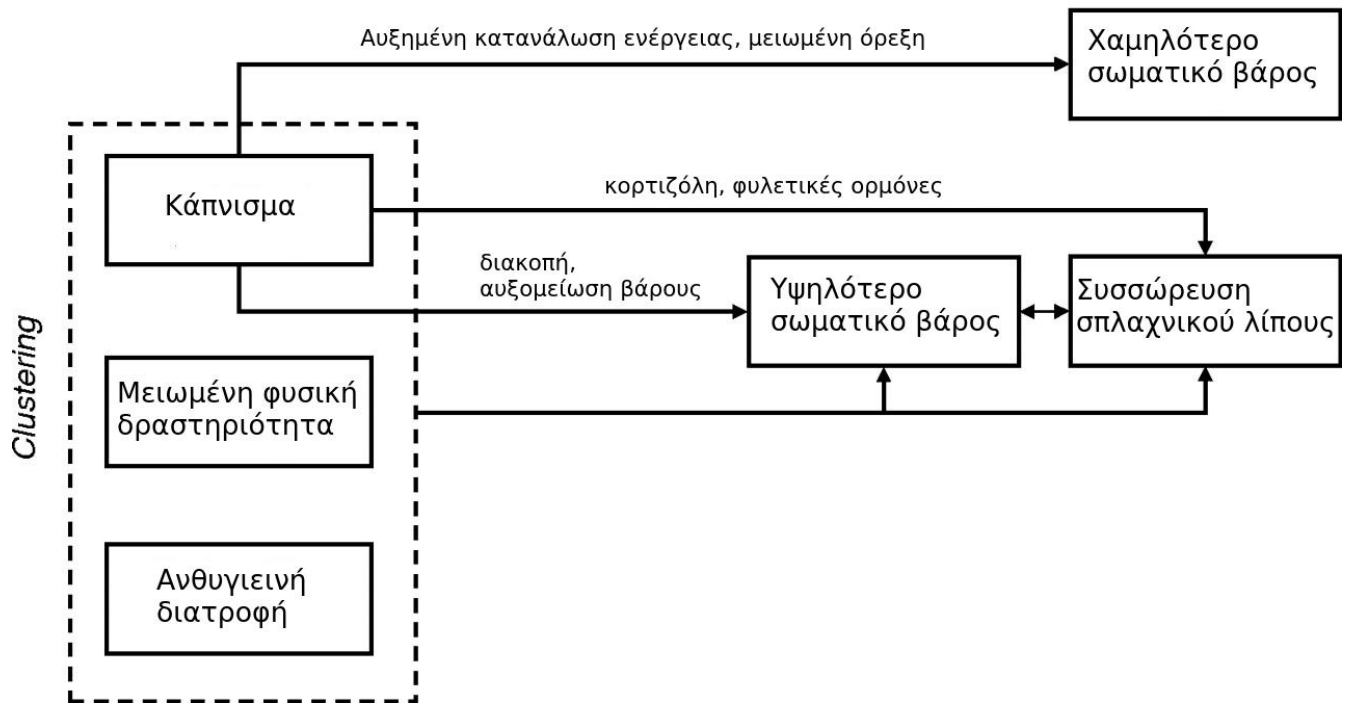
Η αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο και η ανοχή στη γλυκόζη, είναι διαταραχές με κοινό υπόβαθρο και ισχυρή αλληλοσυσχέτιση[62]. Το κάπνισμα πιθανότατα αυξάνει άμεσα την αντίσταση στην ινσουλίνη (Εικόνα 6.2). Σε υγιείς άνδρες, το χρόνια κάπνισμα συνδέθηκε με υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης στο πλάσμα, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη[63]. Επιπλέον, η μακροπρόθεσμη χρήση τσίγλας νικοτίνης συνδέθηκε με υπερινσουλιναμία και ινσουλινοαντίσταση [64]. Σε μη παχύσαρκους άνδρες, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βελτιώθηκε 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος παρά την αύξηση στο σωματικό βάρος[65].



Εικόνα 6.2 Σύνδεση μεταξύ καπνίσματος, αντίστασης στην ινσουλίνη, συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη τύπου 2. Η σχέση μεταξύ καπνίσματος και σπλαχνικού λίπους μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και την μη υγιεινή διατροφή που φαίνεται να ακολουθούν αρκετοί καπνιστές.[66]

Οι κύριοι πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται μεταξύ του καπνίσματος, του σωματικού βάρους και της κατανομής του λίπους φαίνονται στην Εικόνα 6.3. Από τη μια η πρόσληψη βάρους περιορίζεται από το κάπνισμα εξαιτίας της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας και τη μειωμένη πρόσληψη τροφής (Εικόνα 6.3). Από την άλλη, ειδικά σε άτομα χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού προφίλ, η κατανάλωση καπνού, συνοδεύεται και με άλλες συμπεριφορές που προδιαθέτουν για αύξηση βάρους

(Εικόνα 6.3). Η αυξομείωση του βάρους ίσως επίσης εμπλέκεται μεταξύ του καπνίσματος και της παχυσαρκίας [67], κάτι που μπορεί να εξηγήσει γιατί οι βαρείς καπνιστές τείνουν να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι από εκείνους που καπνίζουν λιγότερο. Η πολυπλοκότητα των συσχετίσεων μεταξύ του καπνίσματος και των άλλων συμπεριφορών που οδηγούν στην αύξηση του βάρους, περιορίζει την πιθανότητα να ξεκαθαριστεί πλήρως η επίδραση του καπνίσματος στο σωματικό βάρος και τις σχετικές καταστάσεις.[66]



Εικόνα 6.3 Υποθετικοί παράγοντες που συνδέουν το κάπνισμα με το σωματικό βάρος [66]

Βιβλιογραφία – Πηγές του Κεφαλαίου

- [1] Δήμος Κ. Φλωράκης, Η επίδραση της σιμπουτραμίνης στην ορμονική και μεταβολική εικόνα παχύσαρκων γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, Διδακτορική διατριβή, 2010-2011, ΑΠΘ
- [2] Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 1-16
- [3] Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995, 333:853-61.
- [4] Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991; 40: 1323.
- [5] Aloia JF, Vaswani A, Russo L, et al. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 669.
- [6] Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, et al. Effects of hormonal replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early post-menopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995; 64: 963.
- [7] Bray GA, Gallagher TF. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 301
- [8] Lonn L, Johansson G, Sjostrom L, et al. Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. *Obes. Res* 1996;
- [9] Rankinen et al., Human Obesity Gene Map: The 2005 Update
- [10] Ness-Abramof R, Apovian CM. Drug-induced weight gain. *Drugs Today (Barc)*. 2005;41:547–55.
- [11] Kerwin RW, Mancama DT, Arranz MJ. Genetic strategies for the personalization of antipsychotic treatment. *Expert Rev Mol Diagn*. 2001;1:275– 80.
- [12] Buckland PR, Hoogendoorn B, Guy CA, Smith SK, Coleman SL, O'Donovan MC. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT_{2C} receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2005;162:613–5.
- [13] Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet*. 2002;359:2086 –7
- [14] Basile VS, Masellis M, McIntyre RS, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Genetic dissection of atypical antipsychotic-induced weight gain: novel preliminary data on the pharmacogenetic puzzle. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:45–66.
- [15] Hong CJ, Lin CH, Yu YW, Yang KH, Tsai SJ. Genetic variants of the serotonin system and weight

- change during clozapine treatment. *Pharmacogenetics*. 2001;11:265–8.
- [16] Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT_{2C} receptor. *Neuroreport*. 1997;8:1999–2003.
- [17] Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2005;
- [18] Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. Effects of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene on rosiglitazone response in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:202–8.
- [19] Παχυσαρκία: Αίτια, διαγνωστική προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση, Η. Κατσίκης, Δ. Φλωράκης, Δ. Πανίδης
- [20] ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, τεύχος 29ο, 2012
- [21] Mokdad AK, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 2001;286:1195–1200
- [22] Chang SH, Beason TS, Hunleth JM, Colditz GA. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. *Maturitas*. 2012;72(3):175-91.
- [23] Wehrli NE, Bural G, Houseni M, Alkhalaf K, Alavi A, Torigian DA. Determination of age-related changes in structure and function of skin, adipose tissue, and skeletal muscle with computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Semin Nucl Med*. 2007 May;37(3):195-205.
- [24] Vincent HK, Vincent KR, Lamb KM. Obesity and mobility disability in the older adult. *Obes Rev* 2010;11:568–79.
- [25] <http://www.cdc.gov/features/dsdepression/> accessed [accessed 02.11.11].
- [26] de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res* 2010;178(2):230–5.
- [27] de Wit LM, van Straten A, van Herten M, Penninx BW, Cuijpers P. Depression and body mass index, a U-shaped association. *BMC Public Health* 2009;9:14.
- [28] Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(3):220–9.
- [29] Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med* 2010;28(5):426–34.

- [30]Moretti C, Frajese GV, Guccione L, Wannenes F, De Martino MU, Fabbri A, Frajese G. Androgens and body composition in the aging male. *J Endocrinol Invest* 2005;28(3 Suppl.):56–64.
- [31]Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, Veldhuis JD, Baumgartner RN. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(5):536–41.
- [32]Seals DR, Bell C. Chronic sympathetic activation. Consequence and cause of age-associated obesity? *Diabetes* 2004;53:276–84.
- [33]Oliveira BF, Nogueira-Machado JA, Chaves MM. The role of oxidative stress in the aging process. *Sci World J* 2010;10:1121–8.
- [34]Butte, N.F., The role of breastfeeding in obesity. *Pediatr Clin North Am*, 2001.48(1): p. 189-98.
- [35]Lucas, A., et al., Breast vs bottle: endocrine responses are different with formula feeding. *Lancet*, 1980. 1(8181): p. 1267-9.
- [36]Dewey, K.G., Is breastfeeding protective against child obesity? *J Hum Lact*, 2003. 19(1): p. 9-18.
- [37]Prevalence of physical activity, including lifestyle activities among adults--United States, 2000-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003. 52(32): p.764-9.
- [38]Kimm, S.Y., et al., Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med*, 2002. 347(10): p. 709-15.
- [39]Franke, W.D. and D.F. Anderson, Relationship between physical activity and risk factors for cardiovascular disease among law enforcement officers. *J Occup Med*, 1994. 36(10): p. 1127-32.
- [40]Giammattei, J., et al., Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. 157(9): p. 882-6.
- [41]Robinson, T.N., Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999. 282(16): p. 1561-7.
- [42]Blundell, J.E. and J.I. Macdiarmid, Passive overconsumption. Fat intake and short-term energy balance. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 827: p. 392-407.
- [43]Rolls, B.J., et al., Volume of food consumed affects satiety in men. *Am J Clin Nutr*, 1998. 67(6): p. 1170-7.
- [44]Guthrie, J.F. and J.F. Morton, Food sources of added sweeteners in the diets of Americans. *J Am Diet Assoc*, 2000. 100(1): p. 43-51, quiz 49-50.
- [45]Ludwig, D.S., K.E. Peterson, and S.L. Gortmaker, Relation between consumption of sugar-sweetened drinks and childhood obesity: a prospective, observational analysis. *Lancet*, 2001. 357(9255): p. 505-8.

- [46]Berkey, C.S., et al., Sugar-added beverages and adolescent weight change. *Obes Res*, 2004. 12(5): p. 778-88.
- [47]Bowman, S.A. and B.T. Vinyard, Fast food consumption of U.S. adults: impact on energy and nutrient intakes and overweight status. *J Am Coll Nutr*, 2004. 23(2): p. 163-8.
- [48]Γκέσου Βασιλική, Επίδραση του πολυμορφισμού rs7903146 του γονιδίου TCF7 σε δείκτες παχυσαρκίας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, 2009
- [49]U.S. Department of Health and Human Services: Office of Disease Prevention and Health Promotion--Healthy People 2010. *Nasnewsletter*, 2000. 15(3): p.3.
- [50]Flegal, K.M., et al., Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, 2002. 288(14): p. 1723-7.
- [51]Kristen L. Knutson, Does Inadequate Sleep Play a Role in Vulnerability to Obesity?,*AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY* 24:361–371 (2012)
- [52]Sanjay R. Patel and Frank B. Hu, Short Sleep Duration and Weight Gain:A Systematic Review,2008
- [53]Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;314(2):79–82
- [54]Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324:739–45.
- [55]Ward KD, Klesges RC, Vander Weg MW. Cessation of smoking and body weight. In: Björntop P, ed. *International textbook of obesity*. Chichester, United Kingdom: Wiley & Sons Ltd, 2001:323–36.
- [56]Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ. Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender.*Nicotine Tob Res* 2004;6(3):397–425.
- [57]Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1091–6.
- [58]John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample.*Int J Obes Relat Metab Disord* 2005;29:1289–94.
- [59]Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes daily smoked with obesity in a general European adult population.*Obes Res* 2007;15(5):1311–8.
- [60]Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*2003;45(5):405–13.

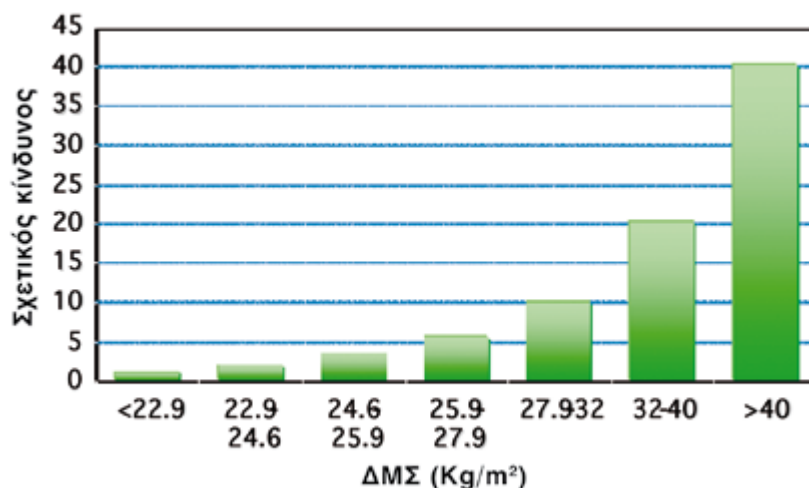
- [61]Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332:1064–9.
- [62]Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome: a work in progress, but a useful construct. *Circulation* 2007; 115(13):1812–8.
- [63]Ronnemaa T, Ronnemaa EM, Puukka P, Pyorala K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19(11):1229–32
- [64]Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation*1996;94(5):878–81.
- [65]Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*1997;27(5):450–6.
- [66]Arnaud Chiolero, David Faeh, Fred Paccaud, and Jacques Cornuz, Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance, *American Society for Clinical Nutrition* 2008
- [67]Lissner L, Odell PM, D'Agostino RB, et al. Variability of body weight and health outcomes in the Framingham population. *N Engl J Med*1991;324:1839–44.

Κεφάλαιο 7ο : Επιπτώσεις της παχυσαρκίας

7.1 Σακχαρώδης διαβήτης

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κεντρική παχυσαρκία και ειδικότερα η μεγάλη ποσότητα ενδοκοιλιακού ή σπλαχνικού λίπους αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες που συνδέονται με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2. Το 80 έως 90% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι. Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια ανησυχητική αύξηση στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στα παιδιά, μια ασθένεια που μέχρι πρότινος απασχολούσε αποκλειστικά τους ενήλικες. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σε νεαρή ηλικία αποτελεί την πιο ραγδαίως αυξανόμενη μορφή διαβήτη σε Αμερική, Ευρώπη, Ιαπωνία και Αυστραλία καθώς είναι υπεύθυνη για 1 στις 5 διαγνώσεις διαβήτη σε εφήβους [1].

Στις ΗΠΑ, σε ενήλικες παχύσαρκους, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι 2,9 φορές μεγαλύτερος, συγκριτικά με τα άτομα κανονικού σωματικού βάρους της ίδιας ηλικίας, ενώ είναι 3,8 φορές μεγαλύτερος σε παχύσαρκους ηλικίας 20 έως 45 ετών [3]. Στη μελέτη British Regional Heart Study, όπου 7.735 μεσήλικες Βρετανοί παρακολούθηθηκαν για 12,8 έτη, βρέθηκε ότι, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι άνδρες, με ΔΜΣ πάνω από 27,9 είχαν 7 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη [4]. Στη μελέτη του Chan και των συνεργατών του, σε 51.529 άνδρες που παρακολούθηθηκαν για 5 χρόνια, ηλικίας 45-75 ετών, βρέθηκε ότι αυτοί που είχαν ΔΜΣ 25 έως 26,9 είχαν 2,2 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη, σε σχέση με αυτούς που είχαν ΔΜΣ μικρότερο από 23 [5]. Στη ίδια κλινική μελέτη βρέθηκε ότι όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 28, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 δεκαπλασιάζεται, ενώ όταν ο ΔΜΣ είναι πάνω από 35, ο σχετικός κίνδυνος είναι 42,1 φορές μεγαλύτερος. Στο σχήμα 7.1 φαίνεται ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με το ΔΜΣ. Παρόμοια δεδομένα έχουν βρεθεί και στις γυναίκες. Στη μελέτη Nurses' Health Study, σε 110.000 γυναίκες, με μέσο όρο παρακολούθησης 14 έτη, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τριπλασιάζεται, ακόμη και όταν ο ΔΜΣ είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια (ΔΜΣ 22 έως 22,9), συγκριτικά με τις γυναίκες που είχαν ΔΜΣ μικρότερο από 22 [6].



Σχήμα 7.1 Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τον ΔΜΣ [7]

7.2 Μεταβολικό Σύνδρομο

Με τον όρο Μεταβολικό Σύνδρομο περιγράφεται η παρουσία μεταβολικών και άλλων διαταραχών, που εμφανίζονται μαζί με συχνότητα μεγαλύτερη από την αναμενόμενη τυχαία συνύπαρξη. Η σπλαχνική παχυσαρκία κατέχει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Οι διαταραχές που περιλαμβάνονται στο μεταβολικό σύνδρομο είναι η κοιλιακή παχυσαρκία, η διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αύξηση του ουρικού οξέος και η αύξηση των παραγόντων πήξης και των δεικτών φλεγμονής. [7]

Το 1988, ο ερευνητής G. Reaven, ύστερα από αρκετές ερευνητικές προσπάθειες στο πεδίο της ινσουλινοαντοχής, όρισε για πρώτη φορά το σύνδρομο X [8]. Οι μεταβολικές διαταραχές, που συμπεριλήφθηκαν στο σύνδρομο X, ήταν η παρουσία αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, η δυσανεξία στη γλυκόζη, η υπερινσουλιναιμία, η αύξηση των τριγλυκεριδίων και των VLDL, η ελάτωση της HDL χοληστερόλης και η αρτηριακή υπέρταση. Ο Reaven θεωρούσε ότι όλες οι παραπάνω εκδηλώσεις του συνδρόμου X είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης και δεν συμπεριέλαβε στις εκδηλώσεις του συνδρόμου την παχυσαρκία, γιατί πίστευε ότι η παχυσαρκία είναι αίτιο και όχι αποτέλεσμα της ινσουλινοαντίστασης. Εντούτοις, τόνισε τη σημασία της αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και της αύξησης της φυσικής δραστηριότητας για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Έτσι, λοιπόν, το 1998, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) χρησιμοποίησε τον όρο Μεταβολικό Σύνδρομο, και όχι Σύνδρομο X, συμπεριλαμβάνοντας την παχυσαρκία στα κριτήρια ορισμού του συνδρόμου. Ο λόγος για τον οποίο ο Π.Ο.Υ. επαναπροσδιόρισε το σύνδρομο αυτό ήταν ότι άτομα με κεντρική παχυσαρκία, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, με ή χωρίς υπεργλυκαιμία, έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αγγειακής νόσου των μεγάλων αγγείων και εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων είναι πολύ ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, από ό,τι η κάθε μία συνιστώσα του συνδρόμου ξεχωριστά. Τα δεδομένα στηρίζουν την άποψη ότι το μεταβολικό σύνδρομο διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αυξάνει τον κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη, ενώ η συνολική θνησιμότητα πενταπλασιάζεται, σε χρονικό διάστημα 5 έως 10 ετών [9].

Σήμερα, υπάρχουν αρκετοί ορισμοί του Μεταβολικού Συνδρόμου, οι οποίοι περιλαμβάνουν αρκετές ετερογενείς ομάδες ατόμων. Ιδιαίτερα, όσον αφορά τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της διαταραχής στο μεταβολισμό της γλυκόζης και για τον καθορισμό της κοιλιακής παχυσαρκίας, ο κάθε ορισμός χρησιμοποιεί διαφορετικά κριτήρια. [9,10,11,12]. Άτομα που έχουν μεταβολικό σύνδρομο με έναν ορισμό δεν έχουν μεταβολικό σύνδρομο με κάποιον άλλο ορισμό και αυτό δημιουργεί δυσκολία στη σύγκριση των κλινικών μελετών, στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικοί ορισμοί. Στη βιβλιογραφία υπάρχει, επίσης, κριτική για το κατά πόσο οι διάφοροι ορισμοί πληρούν, στην ουσία, την ύπαρξη του συνδρόμου.

Κατά τον Reaven, η ινσουλινοαντοχή δεν είναι νόσος, αλλά η περιγραφή μιας παθοφυσιολογικής κατάστασης, που αυξάνει την πιθανότητα σε ένα άτομο να εμφανίσει σχετιζόμενες κλινικές και βιοχημικές διαταραχές. Πρόσφατες κλινικές μελέτες παρέχουν στοιχεία, που ενισχύουν την άποψη ότι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για τις κλινικές εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν οπωσδήποτε την ινσουλινοαντοχή ή και την υπερινσουλιναιμία, αλλά η ερμηνεία όλων των εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου, απαιτεί την παρουσία περισσότερων αιτιολογικών παραγόντων [13,14]. Η παχυσαρκία και οι διαταραχές του λιπώδη ιστού, με την παραγωγή παραγόντων πήξης, κυτταροκινών και ορμονών, θεωρούνται αιτιολογικοί παράγοντες, που συμβάλουν στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου [15,16].

Σύμφωνα με ευρήματα της NHANES III, ο συνολικός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους εφήβους είναι 4,2%, το 41% εμφάνιζε 1 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και το 14% 2 ή περισσότερους παράγοντες [17]. Έρευνα που διεξήχθη στην Φιλανδία, ύστερα από μελέτη σε ενή-

λικους, έδειξε ότι τα μισά από τα παχύσαρκα παιδιά είχαν εξελιχθεί σε παχύσαρκους ενήλικες με έναν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου στην ενήλικη ζωή ενώ ο κίνδυνος αυτός ήταν χαμηλότερος για τους παχύσαρκους ενήλικες που είχαν φυσιολογικό βάρος ως παιδιά. [18]. Ο πιθανός μηχανισμός που εξηγεί αυτή την κατάσταση είναι το γεγονός ότι η παρουσία της παχυσαρκίας σε όλη την περίοδο από την παιδική ηλικία ως την ενήλικη ζωή αποτελεί την «γεννήτρια» για παρατεταμένη αντίσταση στην ινσουλίνη που καταλήγει στο σύμπλοκο υπέρτασης και μεταβολικών ανωμαλιών στο άτομο [19].

7.3 Χρόνια νεφρική νόσος

Σε σχέση με τους νεφρούς, η παχυσαρκία αποτελεί πρωταρχική αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), αφού προδιαθέτει στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και αθηροματοσκλήρυνσης, τρεις από τις κυριότερες αιτίες του τελικού σταδίου XNN (ΤΣXNN). Εκτός όμως από την σύνδεση της παχυσαρκίας με τους παραπάνω παράγοντες, ανάλυση των στοιχείων από διάφορες μελέτες και προγράμματα παρακολούθησης ασθενών, έδειξαν ότι η παχυσαρκία από μόνη της και ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες μπορεί να συνδέεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης XNN. Έτσι ο κίνδυνος εμφάνισης ΤΣXNN σε άτομα με αυξανόμενες τιμές ΔΜΣ και σε υπερβολικά παχύσαρκα άτομα είναι προοδευτικά μεγαλύτερος έως και 5 φορές περισσότερο από άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ.

Η σχέση αυτή μεταξύ του υπερβολικού βάρους και του κινδύνου ΤΣXNN φαίνεται να επιμένει ακόμη και σε παρουσία ή απουσία διαβήτη ή υπέρτασης από την αρχή. Τα τελευταία χρόνια, αρκετές διασταυρούμενες μελέτες από διαφορετικούς πληθυσμούς έχουν πιστοποιήσει τη σημασία του αυξημένου ΔΜΣ, ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση και την εξέλιξη της XNN. Από την άλλη πλευρά η παράδοση συσχέτιση μεταξύ του μεγαλύτερου ΔΜΣ και της καλύτερης επιβίωσης των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, φαίνεται να σχετίζεται με τον εμφανιζόμενο παράγοντα της κακής θρέψης των ασθενών κατά την περίοδο του ΤΣXNN. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η παχυσαρκία συμβάλλει στην εμφάνιση και εξέλιξη της XNN είναι πολλοί, περίπλοκοι και δεν είναι πλήρως κατανοητοί, όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες. Σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν αναγνωριστεί πολλές διαταραχές που μπορούν να οδηγήσουν σε νεφρική βλάβη όπως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία, η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS), το αυξημένο οξειδωτικό στρες, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και οι διαταραχές πηκτικότητας και ινωδύλωσης. Η παχυσαρκία επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία μέσω της υπερινσουλιναιμίας και της προκαλούμενης υπερδιήθησης, της αύξησης της ενδοσπειραματικής πίεσης και του στρες των ποδοκυττάρων, με αποτέλεσμα αλλαγές στους νεφρούς, που οδηγούν σε υπερτροφία των σπειραμάτων ή σε εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση.[20]

7.4 Καρδιαγγειακή νόσος

Στα παχύσαρκα άτομα έχει βρεθεί στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιμήκυνση του διαστήματος QT, η οποία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αρρυθμιών. Σε άλλη κλινική μελέτη, στην οποία συσχετίστηκε η παχυσαρκία με τη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες, βρέθηκε ότι όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 30, ο σχετικός κίνδυνος μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου και θανατηφόρων επεισοδίων στεφανιαίας νόσου σχεδόν τετραπλασιάζεται. Ο σχετικός κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο με ΔΜΣ 23 έως 24,9 ήταν 1,49, ενώ για ΔΜΣ 25 έως 28,9 ήταν 2,06, σε σχέση με ΔΜΣ κάτω από 21.[21]

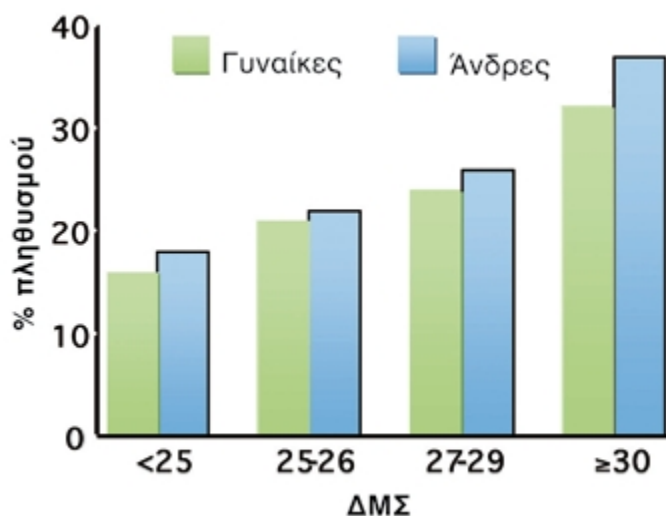
7.5 Στεφανιαία νόσος

Προοπτική συγκριτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Δανία και περιλάμβανε παιδιά, διερεύνησε τις μακροπρόθεσμες συνέπειες του αυξημένου βάρους στη στεφανιαία νόσο (CHD). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα ΔΜΣ στην παιδική ηλικία αύξαναν τον κίνδυνο για CHD στην ενήλικη ζωή, ενώ αύξηση του ΔΜΣ κατά 1 μονάδα στο z-score σε κάθε ηλικία από τα 7 έως τα 13 χρόνια για τα αγόρια και από τα 10 έως τα 13 χρόνια για τα κορίτσια αύξαναν σημαντικά τον κίνδυνο ενός συμβάματος. Επίσης, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για CHD που συνδέεται με το ΔΜΣ στην παιδική ηλικία αυξανόταν αναλογικά με την ηλικία του παιδιού και ενώ στην ηλικία των 7 ο κίνδυνος ήταν μικρός, στην ηλικία των 13 ήταν σημαντικά αυξημένος [22].

Επιπλέον, στην επιδημιολογική μελέτη Framingham αξιολογήθηκε η εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, σε σχέση με την ηλικία, τα επίπεδα της χοληστερόλης και το σωματικό βάρος. Βρέθηκε ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, ενώ οι μη καπνίζοντες υπέρβαροι άνδρες είχαν 3,9 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας, σε σχέση με τους άνδρες που είχαν ιδανικό σωματικό βάρος. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η παχυσαρκία συνοδευόταν από αυξημένο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο, γεγονός που οφείλεται, ενδεχομένως, στις κοιλιακές αρρυθμίες και στις έκτακτες συστολές, που παρατηρούνται συχνότερα στα παχύσαρκα άτομα, τα οποία παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.[7]

7.6 Υπέρταση

Η υπέρταση εμφανίζεται πιο συχνά σε παχύσαρκα άτομα κάθε ηλικίας ενώ η παιδική παχυσαρκία ειδικότερα, αποτελεί τον κυρίαρχο παράγοντα εμφάνισης παιδικής υπέρτασης. Όσον αφορά τον ενήλικο πληθυσμό, έρευνα στην Ιταλία έδειξε ότι η υπέρταση ήταν η δεύτερη πιο συχνά εμφανιζόμενη ασθένεια ενώ υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της ασθένειας και στα δύο φύλα με παρόμοια σημαντική θετική τάση [23]. Η εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αυξάνεται σημαντικά με την παχυσαρκία, ενώ φαίνεται ότι η κεντρική (κοιλιακή) κατανομή του λίπους σχετίζεται πιο ισχυρότερα με την υπέρταση [24] Στο Σχήμα 7.2 αναφέρονται τα ποσοστά του πληθυσμού που εμφανίζουν υπέρταση, σε σχέση με το Δείκτη Μάζας Σώματος.



Σχήμα 7.2 Ποσοστά του πληθυσμού που εμφανίζουν υπέρταση, σε σχέση με το ΔΜΣ [7]

7.7 Καρκίνος

Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί, σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες, η συσχέτιση της παχυσαρκίας με τη συχνότητα εμφάνισης ορισμένων καρκίνων και, ιδιαίτερα, των ορμονοξαρτώμενων καρκίνων. Έχει βρεθεί ότι οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο του προστάτη [25,26], ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες μεγάλης ηλικίας, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου, των ωοθηκών και του μαστού [27-30]. Ειδικότερα, στον καρκίνο του μαστού έχει βρεθεί ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες, με ΔΜΣ πάνω από 27, έχουν σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού 1,2 έως 15 φορές μεγαλύτερο, ενώ, αντίθετα, οι προεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες έχουν μικρότερο κίνδυνο (σχετικός κίνδυνος 0,6) [27]. Το ποσοστό λίπους της τροφής, φαίνεται ότι είναι καθοριστικός παράγοντας κινδύνου. Έχει βρεθεί ότι, όταν τριπλασιαστεί η ημερήσια περιεκτικότητα της τροφής σε λίπος, δηλαδή από ποσοστό 15% σε 45%, η θνησιμότητα και η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού είναι 5,5 φορές υψηλότερη [31,32]. Η παχυσαρκία, επίσης, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της χοληδόχου κύστεως και καρκίνου του νεφρού [33,34].

7.8 Προβλήματα πεπτικού συστήματος

Η επίδραση της παχυσαρκίας στο πεπτικό σύστημα, αφορά την εμφάνιση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης, της χολολιθίασης και διαταραχές της κινητικότητας του γαστρεντερικού συστήματος. Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση είναι μια συχνή επιπλοκή της παχυσαρκίας και χαρακτηρίζεται από αύξηση των ηπατικών ενζύμων και των τριγλυκεριδίων, ηπατο-μεγαλία και ιστολογική παρουσία τυπικών ευρημάτων αλκοολικής ηπατίτιδας, όπως είναι η λιπώδης διήθηση, η φλεγμονή, τα σωματίδια Mallory και η περικεντρική ίνωση, χωρίς ιστορικό ιογενούς ηπατίτιδας Β ή C [35]. Η συχνότητα της λιπώδους διήθησης του ήπατος, σε μεγάλες σειρές βιοψιών ήπατος από παχύσαρκα άτομα, κυμαίνεται από 60% έως 90% και η βαρύτητά της σχετίζεται με το βαθμό της παχυσαρκίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις η λιπώδης διήθηση μπορεί να συνοδεύεται από σημαντικό βαθμό ηπατική νέκρωση, στεατο-νέκρωση ή στεατοηπατίτιδα, και να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος. Η χολολιθίαση είναι, επίσης, πιο συχνή σε παχύσαρκα άτομα και έχει βρεθεί ότι γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 45 έχουν επταπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωματικής χολολιθίασης, σε σύγκριση με τις γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 24 [36].

7.9 Διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, όπως η ανωοθυλακιορρηξία και η υπογονιμότητα. Είναι γνωστό ότι η πυροδότηση της εμμηναρχής σχετίζεται με το σωματικό βάρος. Έχει βρεθεί ότι η έναρξη της έμμηνου ρύσεως στη γυναίκα επιτυγχάνεται όταν η ολική μάζα του λιπώδη ιστού κυμαίνεται περίπου στα 16 χιλιογραμμάρια, το ποσοστό λίπους σώματος είναι, περίπου, στο 30% και ο ΔΜΣ περίπου στο 23. Η ερμηνεία του φαινομένου αυτού σχετίζεται, ενδεχομένως, με τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό, η οποία στέλνει μήνυμα στον υποθάλαμο ότι τα ενεργειακά αποθέματα της γυναίκας είναι ικανά να φέρουν σε πέρας μια εγκυμοσύνη [37]. Σε παλιές αναφορές, η επίπτωση της παχυσαρκίας ήταν τέσσερις έως πέντε φορές υψηλότερη στις γυναίκες με δευτεροπαθή αμηνόρροια, σε σχέση με τις γυναίκες με φυσιολογικούς ωοθυλακιορρη-κτικούς κύκλους [38,39]. Υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες, ηλικίας 23 ετών, παρουσίαζαν 1,32 φορές και 1,75 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου [40].

Στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, το οποίο χαρακτηρίζεται από χρόνια ολιγοωοθυλακιορρηξία ή ανωοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία, οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν συχνό-

τερα διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, σε σχέση με τις λεπτόσωμες γυναίκες [41,42]. Όσον αφορά την υπογονιμότητα, έχει βρεθεί ότι οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν σε υψηλότερο ποσοστό αυτόματες αποβολές πρώτου τριμήνου, σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, σε μελέτη 13.000 γυναικών που επιθυμούσαν εγκυμοσύνη, το ποσοστό αποβολών ήταν 11% στις γυναίκες με ΔΜΣ από 19 έως 24,9, ενώ το ποσοστό αποβολών ήταν 14% σε γυναίκες με ΔΜΣ από 25 έως 27,9 και 15% σε γυναίκες με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 28. Επιπλέον, οι δόσεις της κιτρικής κλομιφένης, που απαιτούνται για την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, στις παχύσαρκες γυναίκες, είναι υψηλότερες, συγκριτικά με τις δόσεις που απαιτούνται στις λεπτόσωμες γυναίκες. Τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης, ύστερα από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες, είναι παρόμοια για τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος (ΔΜΣ 20 έως 24,9) και για τις παχύσαρκες γυναίκες με ΔΜΣ έως 34,9. Εντούτοις, όταν ο ΔΜΣ είναι μεγαλύτερος από 35, τα ποσοστά επιτυχίας εγκυμοσύνης, ύστερα από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδο-τροπίνες, είναι χαμηλότερα [43].

7.10 Εγκυμοσύνη

Η παχυσαρκία, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, αναιμίας και θρομβοεμβολικής νόσου. Στις παχύσαρκες λεχωϊδες αυξάνεται η μετεγχειρητική νοσηρότητα, ενώ η μητρική παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συγγενών ανωμαλιών στο νεογνό [44,45]. Στις ΗΠΑ, το ποσοστό παχυσαρκίας στην εγκυμοσύνη κυμαίνεται από 19,5 έως 30%, ενώ στη Σουηδία και στη Γαλλία, για ΔΜΣ πάνω από 25, είναι 26,2% και 17%, αντίστοιχα [46]. Σε μελέτη, που έγινε στη χώρα μας στο νοσοκομείο Αλεξάνδρα, σε πληθυσμό 4.897 εγκύων γυναικών, το 28,1% ήταν υπέρβαρες, με ΔΜΣ 25 έως 29,9, το 14,5% ήταν παχύσαρκες, με ΔΜΣ πάνω από 30, ενώ το 2,2% είχε νοσογόνο παχυσαρκία, με ΔΜΣ πάνω από 40. Στις παχύσαρκες γυναίκες, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη της εγκυμοσύνης κυμαίνεται από 4% έως 18%, ενώ στις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος κυμαίνεται από 1% έως 3%. Στις γυναίκες με ΔΜΣ πάνω από 30, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη της εγκυμοσύνης είναι από 1,4 έως 20 φορές υψηλότερη από την αντίστοιχη συχνότητα στις γυναίκες με φυσιολογικό σωματικό βάρος [47].

Δεδομένα από 56.867 γεννήσεις έδειξαν ότι τα ποσοστά μειζόνων συγγενών ανωμαλιών ήταν 7,8%, 8,8% και 14,4% στα νεογνά γυναικών με φυσιολογικό βάρος, στα νεογνά υπέρβαρων γυναικών και στα νεογνά παχύσαρκων γυναικών, αντίστοιχα. Η αύξηση των συγγενών ανωμαλιών αφορά, κυρίως, ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα. Η χορήγηση του φυλλικού οξέος μειώνει σημαντικά την εμφάνιση ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στα νεογνά των γυναικών με φυσιολογικό σωματικό βάρος, ενώ δεν ασκεί προστατευτική δράση στα νεογνά των παχύσαρκων γυναικών. Η παχυσαρκία, επίσης, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης κρυπορχίας στα άρρενα νεογνά (σχετικός κίνδυνος 2,42), ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης μακροσωμίας στα νεογνά παχύσαρκων γυναικών είναι από 0,4 έως 18 φορές υψηλότερος, συγκρινόμενος με τον κίνδυνο των γυναικών με φυσιολογικό σωματικό βάρος [48].

7.11 Αναπνευστικά Προβλήματα

Η παχυσαρκία μπορεί να έχει άμεση επίδραση στη μηχανική συμπεριφορά του αναπνευστικού συστήματος οδηγώντας σε μείωση του όγκου του πνεύμονα αλλά και της μυϊκής δύναμης του αναπνευστικού. Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας στην παχυσαρκία, είναι συχνότερες, με αποτέλεσμα το αίσθημα δύσπνοιας στην κόπωση να είναι ένα συχνό σύμπτωμα στους παχύσαρκους ασθενείς. Οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας ύπνου (Obstructive Sleep Apnea Syndrome: OSA), που

εκδηλώνεται κλινικά με ροχαλητό, άπνοιες στον ύπνο πάνω από 5 την ώρα, υπνηλία την ημέρα, ανήσυχο ύπνο, κόπωση, κεφαλαλγία και υπέρταση παρατηρούνται σε ποσοστό που κυμαίνεται 60% έως 70% στους παχύσαρκους ασθενείς. Οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας γίνονται ακόμη σοβαρότερες στο σύνδρομο παχυσαρκίας- κυψελιδικού υποαερισμού (Pickwick syndrome) [7].

7.12 Μυοσκελετικά Προβλήματα

Ένα εύρος ορθοπεδικών προβλημάτων συνδέονται με την παιδική και εφηβική παχυσαρκία. Τα υπέρβαρα παιδιά είναι επιρρεπή στην εμφάνιση δυσμορφιών στα οστά που μπορεί να προδιαθέτουν και για άλλα ορθοπεδικά προβλήματα αργότερα στη ζωή τους, ενώ το υπερβάλλον βάρος μπορεί να προκαλέσει τραυματισμούς στη σπονδυλική στήλη, σκολίωση και οστεοαρθρίτιδα [49]. Όσον αφορά την οστική μάζα, είναι γνωστό ότι οι παχύσαρκες γυναίκες, σε αντίθεση με τις λεπτόσωμες, δεν εμφανίζουν οστεοπόρωση, ενώ, αντίθετα, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα οστεο-αρθρίτιδας [50,51]. Στη μελέτη Framingham Osteoarthritis, που έγινε το χρονικό διάστημα 1948-1951, σε άτομα με μέση ηλικία τα 37 έτη, βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν αυξημένο σωματικό βάρος εμφάνιζαν αύξηση, κατά 50%, του κινδύνου για οστεοαρθρίτιδα γόνατος, τα επόμενα 36 χρόνια [52].

7.13 Ψυχολογικές συνέπειες

Η σχέση του σωματικού βάρους με την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας είναι ένα θέμα ανοιχτό προς διερεύνηση. Ενώ τα πράγματα είναι πιο συγκεκριμένα για το χαμηλόσωματικό βάρος (π.χ. ψυχογενής ανορεξία), δεν έχουν διερευνηθεί αρκετά όσον αφορά το υψηλό σωματικό βάρος. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με την κατάθλιψη. Για τις αγχώδεις διαταραχές και την παχυσαρκία, όμως, τα πρώτα στοιχεία δείχνουν μια πιθανή θετική σύνδεση, αλλά η σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων δεν έχει αποσαφηνισθεί αρκετά. Οι μελέτες που ερευνούν το θέμα είναι σχετικά λίγες και η μεθοδολογία τους ετερογενής. Ένας παράγοντας που δυσκολεύει την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις αγχώδεις διαταραχές συνολικά είναι και η ετερογένεια των διαταραχών που απαρτίζουν αυτή την ομάδα. Η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με τις αγχώδεις διαταραχές ως εξής: περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν θετική συσχέτιση με τη διαταραχή πανικού, κυρίως στις γυναίκες, τη διαταραχή κοινωνικού άγχους και τις ειδικές φοβίες. Όσον αφορά τη διαταραχή γενικευμένου άγχους, έχει αναφερθεί θετική, αλλά και αρνητική συσχέτιση. Λίγες μόνον μελέτες αναφέρουν συσχέτιση της παχυσαρκίας με την αγοραφοβία, τις κρίσεις πανικού και τη μετατραυματική διαταραχή εκ στρες. Τέλος, δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής. Η πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των αγχωδών διαταραχών και αντιστρόφως είναι ένα θέμα που παραμένει ανοιχτό προς διερεύνηση.

Το άγχος αποτελεί, επίσης, ένα σύνηθες σύμπτωμα στις διαταραχές προσωπικότητας. Δεν υπάρχει ένα μοναδικό προφίλ προσωπικότητας που να συνδέεται με την κακοήθη παχυσαρκία, αλλά αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν περισσότερο από τον γενικό πληθυσμό χαμηλή αυτοεκτίμηση και δυσκολότερο έλεγχο των παρορμήσεων. Παρουσιάζουν εξαρτητικά και παθητικο-επιθετικά στοιχεία προσωπικότητας, καθώς και μία τάση να σωματοποιούν ή/και να αρνούνται το πρόβλημα. Συχνά η σκέψη τους είναι διχοτομική και καταστροφολογική. Οι παχύσαρκοι ασθενείς εμφανίζουν χαμηλή συνεργατικότητα και δυσκολεύονται να δουν τον εαυτό τους ως αυτόνομο και ολοκληρωμένο. Τέλος, σημαντικό στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι τα παχύσαρκα άτομα αποτελούν αντικείμενο προκατάληψης και διακρίσεων γενικότερα στην καθημερινή τους ζωή. Γι' αυτό τον λόγο η θεραπευτική προσέγγιση οφείλει να προσπαθεί να ανακουφίσει τα αισθήματα ενοχής και απόρριψης που νιώθουν. [53]

Βιβλιογραφία – Πηγές 7ου Κεφαλαίου

- [1]Gahagan, S. and J. Silverstein, Prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in children, with special emphasis on American Indian and Alaska Native children. American Academy of Pediatrics Committee on Native American Child Health. Pediatrics, 2003. 112(4): p. e328.
- [2]Yoon, K.H., et al., Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. Lancet, 2006.368(9548): p. 1681-8.
- [3]Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the USA. Ann Intern Med 1985;103: 983-8
- [4]Perry IJ, et al. Prospective study of risk factors for development of NIDDM in middle aged British men. Br Med J 1995; 310: 560-4
- [5]Ghan JM, et al. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 1994; 17: 961-9
- [6]Golditz GA et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med 1995; 122: 481- 6
- [7]Δήμος Κ. Φλωράκης, Η επίδραση της σιμπουτραμίνης στην ορμονική και μεταβολική εικόνα παχύσαρκων γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, Διδακτορική διατριβή, 2010-2011, ΑΠΘ
- [8]Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595- 1607
- [9]Alberti KG, Zimmet PZ, for the WHO Consultation 1998 definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. Diab Med 1998; 15: 539-53
- [10]Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults,2001 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment III). JAMA 2001; 285:2486-97
- [11]Metabolic syndrome definition, International Diabetes Federation. www.idf.org
- [12]Rotterdam 2003 & NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). JAMA 2001;285: 2486-2497
- [13]Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson WF, et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study.Diabetes 1997; 46: 1594-1600
- [14]Hanley AJG, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity. Diabetes 2002; 51: 2642-7

- [15]Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551-6
- [16]Grundy SM, et al. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 267-82
- [17]Cook, S., et al., Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003. 157(8): p.821-7.
- [18]Vanhala, M., et al., Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*, 1998. 317(7154): p.319.
- [19]Bjorntorp, P., "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 1990. 10(4): p. 493-6.
- [20]ΠΕΡΙΟΔΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ, τεύχος 30ο, 2013
- [21]Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' range. *JAMA* 1995; 273: 461-5
- [22]Baker, J.L., L.W. Olsen, and T.I. Sorensen, Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med*, 2007. 357(23):p. 2329-37.
- [23]Calza, S., A. Decarli, and M. Ferraroni, Obesity and prevalence of chronic diseases in the 1999-2000 Italian National Health Survey. *BMC Public Health*, 2008. 8: p. 140
- [24]Van Gaal LF, Mertens IL. Effects of obesity on cardiovascular system and blood pressure control, digestive disease and cancer. In *Clinical Obesity*, Kopelman PG and Stock MJ editors, Blackwell Science, Oxford 1998: page 205-25
- [25]Armstrong BG, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practises. *Int J Cancer* 1975; 15: 617
- [26]Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, et al. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urology* 2008; 72: 1102-5
- [27]Barbusch RB, Swanson CA. Body weight:estimation of risk for breast and endometrial cancers. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 4375-415
- [28]Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, et al. Body mass index and risk of ovarian cancer.*Cancer* 2009;115: 812-22.
- [29]Cohen SS, Palmieri RT, Nyante SJ, et al. Obesity and screening for breast, cervical, and colorectal cancer in women: a review. *Cancer* 2008;112: 1892-904.

- [30]Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer* 2008;123: 1877-82.
- [31]Hirayama T. Epidemiology of breast cancer with specific reference to the role of diet. *Prev Med* 1978; 7: 173-5
- [32]Albanes D. Caloric intake, body weight, and cancer: a review. *Nutr Cancer* 1987; 9: 199-217.
- [33]Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008;168:268-77.
- [34]Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007; 96:1457-61
- [35]Clain DJ, Lefkowitz JH. Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 1987; 16: 239-52
- [36]Kamrath RO, Plummer LJ, Sadur CN, et al. Cholelithiasis in patients treated with low-calorie-diet. *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 2555-75
- [37]Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod* 1997; 12(suppl1): 26-32
- [38]Mitchell GW, Rogers J. The influence of weight reduction on amenorrhea in obese women. *NEJM* 1953; 249: 835-7
- [39]Hartz AJ, Barborian PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979; 3: 57-73
- [40]Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health – the cost of body mass index in early and adult life. *Int J Obes* 1997; 21: 432-8
- [41]Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Difference in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 213-20
- [42]Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10: 2107-11
- [43]Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998;10: 55-63
- [44]Wolfe H. High pre pregnancy body mass index –a maternal-fetal risk factor. *NEJM* 1998;338:191-2
- [45]Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, et al. Pregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 1998; 338: 147-52

- [46]Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1242-8
- [47]Αναστασίου Ε. Παχυσαρκία και εγκυμοσύνη. Παχυσαρκία, 4ος Κύκλος Εντατικής Εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία, Φεβρουάριος 2001: 373-81
- [48]Prentice A, Goldberg G. Maternal obesity increases congenital malformations. *Nutrition Reviews* 1996; 54: 146-50
- [49]Speiser, P.W., et al., Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(3):p. 1871-87
- [50]Van Loan MD, Johnson HL, Barbieri TF. Effect of weight loss on bone mineral content and bone density in obese women. *Am J Clin Nutr* 1998;67: 734-8
- [51]Haffner SM, Bauer RL. The association of obesity and glucose and insulin concentrations with bone density in premenopausal and postmenopausal women. *Metabolism* 1993; 42: 735-8
- [52]Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1500-5
- [53]Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, "Ψυχιατρική", Τόμος 22, Τεύχος 4, Αγχώδεις διαταραχές και παχυσαρκία, 2012

Κεφάλαιο 8ο : Αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

8.1 Διατροφή: διαιτητική αντιμετώπιση

Η διατροφή ενός παχύσαρκου, πρέπει να είναι ισορροπημένη, να περιλαμβάνει, δηλαδή, σε ημερήσια βάση, 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 30% λίπος. Το προσλαμβανόμενο λίπος της τροφής, πρέπει να αποτελείται από 10% κεκορεσμένα, 10% πολυακόρεστα και 10% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ο γενικός κανόνας της απώλειας του σωματικού βάρους είναι 0,5 έως 1 χιλιόγραμμα την εβδομάδα, που μεταφράζεται σε εβδομαδιαίο έλλειμμα 3500-7.000 θερμίδων. Η ποσότητα των υδατανθράκων δεν πρέπει να περιορίζεται σημαντικά, όπως στη διαδεδομένη δίαιτα του Atkins, γιατί μπορεί να προκληθεί οξέωση, απώλεια ύδατος, αφυδάτωση, χολολιθίαση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν σε καρδιακές αρρυθμίες και θάνατο. [1]

Οι υποθερμιδικές δίαιτες, επίσης, δεν πρέπει να είναι κάτω από 1200 χιλιοθερμίδες την ημέρα, διότι η σημαντική μείωση της πρόσληψης θερμίδων μπορεί να οδηγήσει σε γρήγορη απώλεια βάρους, αλλά είναι προσωρινή και η γρήγορη επανάκτηση του σωματικού βάρους, δηλαδή η υποτροπή, είναι ο κανόνας. Η μέθοδος της πολύ χαμηλής υποθερμιδικής διαίτας (Very Low Calory Diet: VLCD), η οποία περιορισμένα εφαρμόζεται και σήμερα, περιλαμβάνει ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης 0,8 έως 1 γραμμάριο ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, πρόσληψη 45 έως 50 γραμμάρια υδατανθράκων την ημέρα και μικρή ποσότητα απαραίτητων λιπαρών οξέων. Η ημερήσια συνολική πρόσληψη θερμίδων δεν ξεπερνάει τις 680 έως 715. Παρά το ότι η δίαιτα αυτή είναι αποτελεσματική, δεν μπορεί να εφαρμοσθεί, γιατί είναι δύσκολη στη συμμόρφωση. Το σωματικό βάρος επανακτάται πολύ γρήγορα και επιβραδύνεται σημαντικά ο βασικός μεταβολισμός, με αποτέλεσμα, ύστερα από μια αρχική γρήγορη απώλεια βάρους, να μην επιτυγχάνεται περαιτέρω απώλεια σωματικού βάρους [2-4].



Εικόνα 8.1 Πυραμίδα διατροφής [1]

Οι τροφές, οι οποίες πρέπει να καταναλώνονται σε ημερήσια βάση, χρειάζεται να ακολουθούν τη γνωστή πυραμίδα των τροφών, που παρουσιάζεται στην Εικόνα 8.1. Η πρόσληψη αυξημένης ποσότητας λαχανικών και φρούτων, όπως και στη μεσογειακή διαίτα, πρέπει να είναι σε καθημερινή βάση. Οι βασικές διαιτητικές αρχές είναι αναγκαίο να τηρούνται. Πρέπει να γίνεται κατανομή των γευμάτων του εικοσιτετραώρου σε πολλά μικρά γεύματα, δηλαδή πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό και 2 έως 3 μικρογεύματα, ανάμεσα στα κυρίως γεύματα. Επίσης, πρέπει να τηρείται η ισορροπία ανάμεσα στις κατηγορίες των τροφών και να καταναλώνονται, στη σωστή αναλογία, οι υδατάνθρακες, τα λίπη, οι πρωτεΐνες, οι φυτικές ίνες και τα διάφορα απαραίτητα ιχνοστοιχεία.

Σε εξατομικευμένο επίπεδο είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του ημερήσιου βασικού μεταβολισμού σε θερμίδες, με βάση την ηλικία, το ύψος και το σωματικό βάρος, με τη χρήση των εξισώσεων υπολογισμού του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Στη συνέχεια, με βάση αυτόν τον υπολογισμό, πρέπει να χορηγείται ένα υποθερμιδικό διαιτολόγιο, με ημερήσιο έλλειμμα 500 έως 1000 θερμίδες, περίπου. Στον υπολογισμό των ημερήσιων θερμίδων επιβάλλεται, επίσης, να προσθέτουμε την ημερήσια ενεργειακή κατανάλωση του ατόμου, με βάση την καθημερινή σωματική του δραστηριότητα.[1]

8.2 Σωματική δραστηριότητα – άσκηση

Ως άσκηση ή σωματική δραστηριότητα ορίζεται κάθε ρυθμική δραστηριότητα, που αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό πάνω από τα επίπεδα της ανάπαυσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας, η οποία, όταν δεν αντισταθμίζεται από αύξηση πρόσληψης τροφής, οδηγεί σε απώλεια βάρους και διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους. Παραδείγματα τέτοιων ασκήσεων είναι το περπάτημα, το ανέβασμα σκάλας, το τρέξιμο, το ποδήλατο, η αεροβική γυμναστική και η κολύμβηση. Επίσης, η συμμετοχή σε ομαδικά αθλήματα ορίζεται ως άσκηση. Εντούτοις, οι σημερινές συνθήκες διαβίωσης και εργασίας ευνοούν την καθιστική ζωή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση της παχυσαρκίας.[1]

Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη μειωμένη σωματική δραστηριότητα και στην αύξηση του σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, στη μελέτη NHANES I [5], που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ σε 9.000 άτομα, για χρονικό διάστημα παρακολούθησης 10 ετών, βρέθηκε ότι το σωματικό βάρος αυξήθηκε πάνω από 13 χιλιόγραμμα σε μια δεκαετία. Έχει υπολογιστεί, επίσης, ότι η χρήση των ηλεκτρονικών συσκευών, όπως είναι το κινητό και το ασύρματο τηλέφωνο και το τηλεχειριστήριο τηλεόρασης, μειώνουν τη σωματική δραστηριότητα μέσα στο σπίτι, οδηγώντας σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 0,5 χιλιόγραμμα ετησίως, σε χρονικό διάστημα μιας δεκαετίας [6]. Σε μετα-ανάλυση επτά κλινικών μελετών, διαπιστώθηκε ότι η μέση απώλεια βάρους ήταν 1 χιλιόγραμμο, περίπου, μεγαλύτερη, όταν σε μια πολύ χαμηλή θερμιδική διαίτα (VLCD) προστίθεται και σωματική άσκηση (μέση απώλεια βάρους 9,7 Kg έναντι 8,6 Kg, αντίστοιχα) [7].

Επίσης, σε μια άλλη ανασκόπηση, βρέθηκε διαφορά 1,5 χιλιογραμμάτων, όταν σε υποθερμιδική διαίτα 1000 θερμίδων, διάρκειας 8 έως 16 εβδομάδων, προστέθηκε και σωματική άσκηση (απώλεια βάρους 12,7 Kg έναντι 11,2 Kg, αντίστοιχα) [8]. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι διαίτα πολύ χαμηλής θερμιδικής περιεκτικότητας μπορεί να ελαττώσει τη μυϊκή μάζα, από την οποία εξαρτάται ο ημερήσιος βασικός μεταβολισμός, και φαίνεται ότι η άσκηση βοηθά, έτσι ώστε να μη συμβαίνει αυτό το φαινόμενο. Επιπλέον, η συστηματική σωματική άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της απώλειας του αρχικού σωματικού βάρους που έχει επιτευχθεί. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι το 90%, περίπου, των παχύσαρκων που έχασαν βάρος, το επανακτούν, μέσα στα επόμενα 2 χρόνια. Οι οδηγίες για άσκηση, σύμφωνα με τη κατάταξη του Αμερικανικού Κολεγίου Αθλητιατρικής (American College of Sports Medicine) του 1990, αναφέρουν ότι πρέπει η ελάχιστη ένταση της άσκησης να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου του O₂ κατά 50% ή την αύξηση

του μέγιστου καρδιακού ρυθμού κατά 60% (heart rate max: HRmax). Τονίζεται ότι ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός είναι χαμηλότερος στους παχύσαρκους, λόγος για τον οποίο στον υπολογισμό του, πρέπει να αφαιρείται από τον αριθμό 200 το γινόμενο 0,5 επί την ηλικία. Στα φυσιολογικού σωματικού βάρους άτομα, ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός προσδιορίζεται αφαιρώντας από τον αριθμό 220 την ηλικία. Για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας συστήνεται σωματική άσκηση, με χαμηλή έως μέτρια ένταση [9].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), για την απώλεια σωματικού βάρους προτείνει, τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα (ιδανικά καθημερινά), μέτριου βαθμού σωματική δραστηριότητα, όπως είναι το περπάτημα, το ποδήλατο, το κολύμπι, η οικιακή εργασία και κηπουρική. Η ημερήσια διάρκεια της άσκησης πρέπει να είναι 30 έως 45 λεπτά ή πάνω από 150 λεπτά την εβδομάδα [10]. Η μέτρια αυτή σωματική δραστηριότητα έχει υπολογισθεί ότι αντιστοιχεί σε 150, περίπου, θερμίδες ενεργειακή κατανάλωση την ημέρα.[1]

8.3 Ψυχολογική υποστήριξη

Από την πλευρά του θεράποντα γιατρού, στις συναντήσεις ή τις επισκέψεις με τον παχύσαρκο ασθενή, πρέπει να αναπτύσσεται φιλική σχέση, να τίθενται ρεαλιστικοί στόχοι απώλειας βάρους και να υπάρχει συχνή επαφή μαζί του. Οι ιατρικές συμβουλές προς τον παχύσαρκο ασθενή για αλλαγή συμπεριφοράς πρέπει να αφορούν: πρώτον τον αυτοέλεγχο, κάνοντας ημερήσια καταγραφή του διαητολογίου του και παρακολουθώντας τακτικά το σωματικό του βάρος, και, δεύτερον, την καθημερινή σωματική του δραστηριότητα. Επίσης, ο θεράπωντας ιατρός πρέπει να ανταμείβει τον παχύσαρκο ασθενή και να αναγνωρίζει την προσπάθειά του, όταν χάνει βάρος. Χρειάζεται να τον συμβουλεύει με τέτοιο τρόπο, έτσι ώστε να αποφεύγει τους διατροφικούς πειρασμούς και να επικεντρώνεται σε μηνύματα που έχουν σημασία. Επιπλέον, ο θεράπωντας ιατρός επιβάλλεται να υποστηρίζει ψυχολογικά τον παχύσαρκο ασθενή, διότι έχει βρεθεί ότι η μείωση του σωματικού βάρους αυξάνει την αυτοεκτίμηση και μειώνει την κατάθλιψη, ενώ η επανάκτηση του σωματικού βάρους έχει τα αντίθετα αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια, στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, προτείνονται γνωσιακά και συμπεριφερειολογικά μοντέλα, προερχόμενα από τη θεωρία της μάθησης, με σκοπό την αλλαγή συμπεριφοράς στον τρόπο ζωής. [1]

8.4 Φαρμακευτική θεραπεία παχυσαρκίας

Η αλλαγή του τρόπου ζωής, όπως ήδη έχει αναφερθεί, δεν είναι αποτελεσματική, μια και έχει βρεθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα, που χάνουν βάρος, υποτροπιάζουν, επανακτώντας, έτσι, το σωματικό βάρος που έχασαν μέσα στα πρώτα 2 έως 5 χρόνια [11]. Επομένως, η συμπληρωματική φαρμακευτική θεραπεία, στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, είναι σε αρκετές περιπτώσεις αναγκαία και έχει αποδειχθεί ότι διατηρεί, σε ποσοστό πάνω από 50%, την αρχική απώλεια του σωματικού βάρους, για χρονικό διάστημα δύο έως τεσσάρων ετών. Εντούτοις, ύστερα από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, παρατηρείται σταδιακή επανάκτηση του σωματικού βάρους.

Η φαρμακευτική θεραπεία στην παχυσαρκία, συνιστάται σε παχύσαρκους ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος πάνω από 30 ή με ΔΜΣ πάνω από 27 και συνοδό μεταβολικό νόσημα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, που μπορεί να συνυπάρχει με δυσλιπιδαιμία, ή αρτηριακή υπέρταση. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μέτρια απώλεια βάρους, της τάξης του 5% και του 10% του αρχικού σωματικού βάρους, διότι έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική βελτίωση στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου της παχυσαρκίας.[1]

Τα φάρμακα έναντι της παχυσαρκίας, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους, με βάση την εξίσωση της ενεργειακής ισορροπίας, χωρίζονται σε δυο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα φάρμακα με κεντρική δράση, που μειώνουν την πρόσληψη τροφής, ελαττώνοντας το αίσθημα της πείνας και αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού, ή αυξάνουν την ενεργειακή κατανάλωση. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν φάρμακα με περιφερική δράση, τα οποία μειώνουν την απορρόφηση του λίπους.

Φάρμακα με κεντρική δράση, που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν, είναι οι αμφεταμίνες, η φεντερίνη, η φενφλουραμίνη και η δεξφενφλουραμίνη, αλλά έχουν αποσυρθεί από την φαρμακευτική αγορά, λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η ψυχική και σωματική εξάρτηση και οι βαλβιδοπάθειες [12,13]. Η φλουοξετίνη, η οποία προκαλεί αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI), είναι αντικαταθλιπτικό φάρμακο, με ανορεξιογόνο δράση, και χρησιμοποιείται σε παχύσαρκους καταθλιπτικούς ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία [14].

Φάρμακα που αυξάνουν τη θερμογένεση, αυξάνοντας το βασικό μεταβολισμό, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται, διότι προκαλούν σοβαρές παρενέργειες, κυρίως από το καρδιαγγειακό σύστημα. Στη κατηγορία αυτή ανήκουν η θυροξίνη, η καφεΐνη, η νικοτίνη, τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, όπως είναι η εφεδρίνη και η ψευδοεφεδρίνη, και οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές. Επίσης, η αυξητική ορμόνη και η τεστοστερόνη έχουν λιπολυτική δράση και προκαλούν ανακατανομή του σωματικού λίπους, αλλά δεν χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της παχυσαρκίας.[1]

Παλαιότερα, όταν ανακαλύφθηκε η λεπτίνη, υπήρξε ένας αρχικός ενθουσιασμός για τη χρήση της, στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Εντούτοις, η χορήγηση λεπτίνης στους ανθρώπους έδειξε ότι δεν έχει αποτέλεσμα, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα έναντι της εξωγενούς χορήγησης της λεπτίνης. Επιπλέον, υπάρχει το φαινόμενο της ανοχής στη λεπτίνη στον άνθρωπο, όπως συμβαίνει και με την ινσουλίνη.

Η ορλιστάτη (orlistat), η οποία χρησιμοποιείται σήμερα στη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας, δρα περιφερικά στην απορρόφηση του λίπους της τροφής[15]. Η ορλιστάτη, προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή των γαστρεντερικών λιπασών, με αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του λίπους της τροφής κατά 30%. Η χορήγηση ορλιστάτης δεν επηρεάζει σημαντικά τη δραστηριότητα άλλων ενζύμων, όπως είναι η θρυψίνη, η αμυλάση, η χυμοθρυψίνη και οι φωσφολιπάσες, με αποτέλεσμα να μη διαταράσσει την απορρόφηση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων. Η ορλιστάτη, ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση, μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως είναι οι βιταμίνες A, D, E και K και, επομένως, συνιστάται η συγχορήγησή τους. Βασικό μειονέκτημα της θεραπείας είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές. Κυρίως, προκαλεί διαρροϊκές λιπαρές κενώσεις, οι οποίες αποτελούν την αιτία διακοπής της θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς, με αποτέλεσμα την κακή συμμόρφωση των παχύσαρκων ασθενών στη θεραπεία. Υπολογίζεται ότι το ημερήσιο όφελος σε απώλεια θερμίδων, από τη χορήγηση της ορλιστάτης, είναι 150, περίπου, θερμίδες.[1]

Τα τελευταία χρόνια, κυκλοφόρησε μια νέα κατηγορία φαρμάκων έναντι της παχυσαρκίας, οι αποκλειστές των καναβινοειδικών υποδοχέων τύπου 1, με κύριο εκπρόσωπο την rimonabant [16,17]. Στις κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά το σωματικό βάρος, μέσω μείωσης της πρόσληψης τροφής, και βελτιώνει όλους τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, που συνοδεύουν τη παχυσαρκία. Βασικό μειονέκτημα της αγωγής με rimonabant είναι οι σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές που προκαλεί, κυρίως η κατάθλιψη και οι τάσεις αυτοκτονίας. Πρόσφατα, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), απέσυρε το συγκεκριμένο φάρμακο από τη φαρμακευτική αγορά, λόγω αυτών των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών [18].

Το τρίτο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι η σιμπουτραμίνη. Η σιμπουτραμίνη είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης και αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η ανακάλυψη της υδροχλωρικής σιμπουτραμίνης, η

οποία είναι τεταρτογενής αμίνη, έγινε το 1980, περίπου, και, αρχικά, μελετήθηκε ως αντικαταθλιπτικό φάρμακο, διότι ο τρόπος δράσης της είναι παρόμοιος με άλλους αναστολείς της επαναπρόσληψης νευρομεταβιβαστών, όπως είναι η βενλαφαξίνη, που χρησιμοποιούνται στην κατάθλιψη. Η κλινική παρατήρηση, όμως, ότι προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με κατάθλιψη μετατόπισε το ερευνητικό ενδιαφέρον για την αξιολόγησή της στη θεραπεία της παχυσαρκίας [19-24].

Η σιμπουτραμίνη έχει κεντρική δράση στον υποθάλαμο. Η σιμπουτραμίνη, μέσω, κυρίως, της αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, ασκεί τη δράση της και στις δυο πλευρές του ενεργειακού ισοζυγίου, αυξάνοντας τον μεταγευματικό κορεσμό, με αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψη τροφής, και αυξάνοντας τη κατανάλωση ενέργειας (θερμογένεση), συγκρατώντας, έτσι, την πτώση του βασικού μεταβολισμού, που παρατηρείται ύστερα από την απώλεια βάρους. Οι ασθενείς, που έλαβαν σιμπουτραμίνη στις κλινικές μελέτες, κατάφεραν να μειώσουν την καθημερινή πρόσληψη τροφής, κατά 20%, περίπου. Έχει υπολογιστεί ότι το όφελος από τη χορήγηση της σιμπουτραμίνης αντιστοιχεί σε μείωση 350 θερμίδων, περίπου, στην ημερήσια πρόσληψη θερμίδων [25].

Η αποτελεσματικότητα της σιμπουτραμίνης, στην αρχική απώλεια του σωματικού βάρους και στη μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους, έχει εκτεταμένα μελετηθεί, σε κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι και δύο χρόνια. Ο πληθυσμός που έλαβε μέρος στις κλινικές μελέτες ήταν γυναίκες και άνδρες, με αυξημένο σωματικό βάρος (υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα), με ή χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Οι ασθενείς, δηλαδή, που έλαβαν μέρος σε αρκετές κλινικές μελέτες, είχαν τα χαρακτηριστικά ευρήματα του μεταβολικού συνδρόμου.[1]

Σε ό,τι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της σιμπουτραμίνης, που παρατηρήθηκαν συχνότερα στις κλινικές μελέτες, είναι η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα, η αϋπνία, η εφίδρωση και η κεφαλαλγία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά ήπιες, παρατηρούνται, συνήθως, κατά την έναρξη της θεραπείας, τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ενώ η ένταση και η συχνότητά τους μειώνονται σταδιακά. Επίσης, σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, περίπου στο 3%, μπορεί να παρατηρηθεί μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, λόγω της αδρενεργικής δράσης του φαρμάκου. Για το λόγο αυτό, πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα, ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο της θεραπείας. Ωστόσο, στους ασθενείς που χάνουν βάρος, πάνω από το 5% ή πάνω από το 10% του αρχικού σωματικού τους βάρους, παρατηρείται μείωση της αρτηριακής πίεσης, μια και είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης. Μελέτες σε παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς, που έλαβαν αντιυπερτασικά και σιμπουτραμίνη έχασαν σωματικό βάρος, χωρίς να επηρεαστεί αρνητικά η αρτηριακή τους πίεση. Τέλος, η σιμπουτραμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό καρδιοαγγειοπάθειας, καθώς, επίσης, δεν πρέπει να συνχορηγείται με άλλα αντικαταθλιπτικά ή ψυχιατρικά φάρμακα. [1]

8.5 Χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Η βαριατρική χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να προτείνεται με μεγάλη προσοχή, και να πληρούνται ορισμένα κριτήρια, όπως αυτά έχουν καθιερωθεί διεθνώς από τη Παγκόσμια Οργάνωση Χειρουργικής της Παχυσαρκίας (International Federation Surgery of Obesity, IFSO) και από τις οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH) των ΗΠΑ [26-28]. Οι οδηγίες αυτές είναι:

- ΔΜΣ πάνω από 40 ή ΔΜΣ πάνω από 35, με σοβαρό συνοδό νόσημα, όπως είναι το σύνδρομο σοβαρής μορφής άπνοιας ύπνου, το σύνδρομο Pickwick, η καρδιομυοπάθεια σχετιζόμενη με τη παχυσαρκία και ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

- Επανεπιλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες απώλειας βάρους με άλλες μεθόδους, όπως είναι η αλλαγή τρόπου ζωής και η φαρμακευτική αγωγή
- Επιπλοκές παχυσαρκίας, που απειλούν άμεσα την ζωή του παχύσαρκου ατόμου
- Απουσία νοσήματος που προκαλεί παχυσαρκία, όπως είναι η ψυχογενή βουλιμία
- Απουσία κατάθλιψης ή προβλήματος αλκοολισμού
- Έλλειψη έντονων κοινωνικών και ψυχολογικών προβλημάτων, που οφείλονται στη παχυσαρκία
- Πλήρης ενημέρωση του παχύσαρκου ασθενούς για την επέμβαση και τις επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν και λήψη της συγκατάθεσης του

Σε κλινική μελέτη, που έγινε στη Σουηδία (Swedish Obese Subject Study: SOS), βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση, κατάφεραν να διατηρήσουν μακροχρόνια απώλεια βάρους 16% από το αρχικό σωματικό τους βάρος, για χρονικό διάστημα 10 ετών και μειώθηκε σημαντικά η επίπτωση, κυρίως, του σακχαρώδη διαβήτη [29,30]. Η ερμηνεία της μακροχρόνιας διατήρησης της απώλειας βάρους, μέσω της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, σχετίζεται, ενδεχομένως, με τις μεταβολές των επιπέδων ενός ισχυρού ορεξιογόνου πεπτιδίου, της γρελίνης, που παρατηρείται ύστερα από επεμβάσεις στο στομάχι [31,32].

Βιβλιογραφία – Πηγές 8ου Κεφαλαίου

- [1] Δήμος Κ. Φλωράκης, Η επίδραση της σιμπουτραμίνης στην ορμονική και μεταβολική εικόνα παχύσαρκων γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, Διδακτορική διατριβή, 2010-2011, ΑΠΘ
- [2] Rossner S. Intermittent vs continuous VLCD therapy in obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 190-2
- [3] Van Gaal LF. Dietary treatment of obesity, in Bray GA, Bouchard C, James WPT (Editors): *Handbook of Obesity*. New York, Marcel Dekker 1998: 875-90
- [4] Garrow JS. The safety of dieting. *Proc Nutr Soc* 1991; 50: 493-9
- [5] National Health and Nutrition Examination Survey, current version. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> (accessed February 10, 2009)
- [6] Lajunen HR, Keski-Rahkonen A, Pulkkinen L, Rose RJ, Rissanen A, et al. Are computer and cell phone use associated with body mass index and overweight? A population study among twin adolescents. *BMC Public Health*. 2007;7: 24
- [7] Garrow J, Summerbell C. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995; 45:1-10
- [8] Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *NEJM* 1995;332: 621-8
- [9] Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health: recommendation from the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402-7
- [10] Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 2009; 79: 29-36
- [11] Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, et al. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes*. 1989;13:39-46
- [12] Connolly HM, Grary JL, McGoon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *NEJM* 1997; 337:581-8
- [13] Jick H. Heart valve disorders and appetite-suppressant drugs. *JAMA* 2000; 283: 1738-40
- [14] Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, et al. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs*. 2007; 67: 27-55
- [15] Zhi J, Melia AT, Eggers H, et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1103-8

- [16]Samat A, Tomlinson B, Taheri S, et al. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2008; 3: 187-93
- [17]Després JP. Pleiotropic effects of rimonabant: clinical implications. *Curr Pharm Des.* 2009
- [18]European Medicines Agency recommends suspension of Acomplia, October 2008
- [19]Luque CA, Rey JA. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440: 119-128
- [20]Ryan DH. *Prim Care Clin Office Pract.* 2003; 30:405-426
- [21]Buckett WR et al. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1988; 12: 575-584
- [22]Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, et al. Effects of sibutramine in non-dieting obese women. *J Endocrinol Invest* 2001; 25: 101-05
- [23]Nicoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an antiobesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Reviews* 2000; 1: 127-139
- [24]Reductil. Μονογραφία Προϊόντος , Απρίλιος 2002
- [25]Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, et al. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Research* 1998; 6:1-11
- [26]Consensus Development Conference Panel. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; 115:956-61
- [27]American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery [AAACE/TOS/ASMBS]. Bariatric Surgery Guidelines. *Endocrine Practices* 2008; 14: 1-84
- [28]Παπακωνσταντίνου Α. Χειρουργική αντιμετώπιση νοσογόνου παχυσαρκίας. *Παχυσαρκία, 4ος Κύκλος Εντατικής Εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία*, Φεβρουάριος 2001: 483-93
- [29]Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *NEJM* 2004; 351: 2683-93
- [30]Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *NEJM* 2007; 357: 741-52
- [31]Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *JCEM* 2003; 88: 1594-1602
- [32]Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effects of gastric bypass surgery in obese humans. *JCEM* 2003; 88: 3177-83

Κεφάλαιο 9ο : Μελλοντικές τάσεις και συμπεράσματα

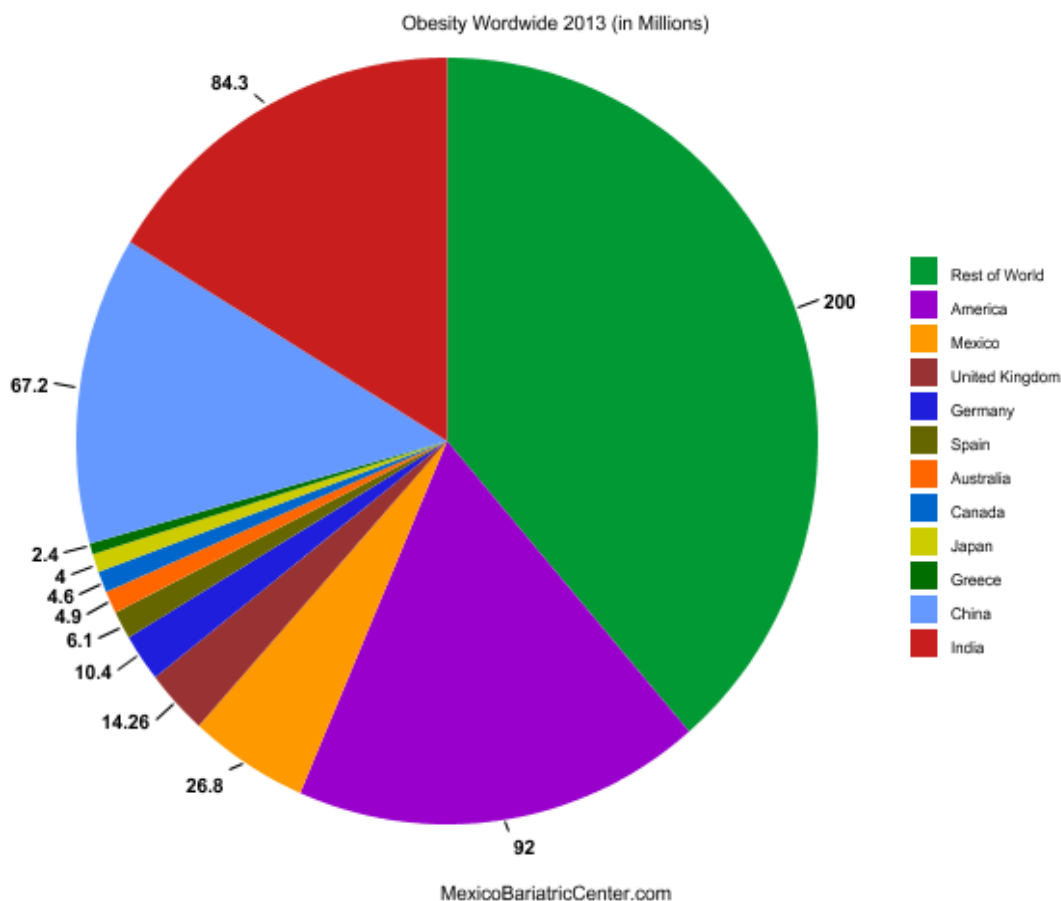
9.1 Μελλοντικές τάσεις

Έως το 2030, ο αναμενόμενος αριθμός υπέρβαρων και παχύσαρκων αντίστοιχα έχει υπολογισθεί να είναι 1,35 δις και 573 εκ. χωρίς να ληφθούν υπόψη οι τάσεις της εποχής, ενώ αν οι σύγχρονες τάσεις συνεχιστούν αμείωτες, οι απόλυτοι αριθμοί προβλέπεται να φτάσουν συνολικά 2,16 δις. και 1,12 δις. για υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες αντίστοιχα. Παράλληλα, προβλέπεται ότι στο εγγύς μέλλον, πάνω από 26 εκατομμύρια παιδιά στην Ευρώπη των 25 θα είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα αυξάνοντας κάθε χρόνο τον αριθμό κατά 1,3 εκατομμύρια ανάμεσα στα οποία ο αριθμός των παχύσαρκων παιδιών θα αυξάνεται κατά 300000 ανά χρόνο. Όπως φαίνεται το υπερβάλλον σωματικό βάρος αποτελεί μια σύγχρονη μορφή πανδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο, όπου εάν δεν ληφθούν έγκαιρα δραστικά μέτρα το πρόβλημα θα διαιωνίζεται.

Πάντως τα έως τώρα δεδομένα, σύμφωνα με το Mexico Bariatric Center, σε παγκόσμιο επίπεδο, έχουν ως εξής (Εικόνα 9.1):

Obesity: The Numbers

- 520,000,000 Obese Worldwide (2012)
- 92,000,000 Americans (2013)
- 84,388,000 India (2012)
- 67,200,000 China (2011)
- 26,880,000 Mexicans (2013)
- 14,260,000 United Kingdom (2013)
- 10,449,000 Germany (2013)
- 6,192,000 Spain (2013)
- 4,908,000 Australia (2013)
- 4,600,000 Obese Canadians (2011)
- 4,089,000 Japan (2013)
- 2,474,000 Greece (2013)
- 1,592,000 South Korea (2013)
- 1,361,000 Portugal (2013)
- 1,251,000 Slovakia (2013)
- 920,000 New Zealand (2013)
- 689,000 Finland (2013)
- 608,000 Switzerland (2013)
- 582,000 Ireland (2013)



Εικόνα 9.1 Στατιστικά δεδομένα για την παγκόσμια παχυσαρκία

9.2 Συμπεράσματα

Το ζήτημα της παχυσαρκίας, είναι ένα ζήτημα που έβρισκα πάντοτε ενδιαφέρον. Αποτελεί ένα διαρκώς αυξανόμενο πρόβλημα στην εποχή μας, παρά τη γνώση που υπάρχει για την αντιμετώπισή του. Έπειτα από τη μελέτη της παχυσαρκίας από διάφορες οπτικές γωνίες και έρευνες, έχω καταλήξει σε κάποια συμπεράσματα.

Συγκεκριμένα, θεωρώ ότι ο γενετικός παράγοντας είναι σημαντικός και δίνει μια προδιάθεση για την εξέλιξη μιας κατάστασης. Παρόλα αυτά, έχουμε με το μέρος μας τον περιβαλλοντικό παράγοντα που μπορούμε εμείς να τον διαμορφώσουμε όπως θέλουμε, για να αντισταθμίσουμε προς όφελός μας την τελική έκφραση των γονιδίων. Όπως είχε πει και ο Dr. Francis Collins “Genetics loads the gun and environment pulls the trigger.”

Στην περίπτωση της παχυσαρκίας μπορούμε να εφαρμόσουμε έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής, χωρίς καταχρήσεις, με κατανάλωση όσο γίνεται μη κατεργασμένων και λιπαρών τροφών, οι οποίες έχουν επιβληθεί στον δυτικό κόσμο και είναι υπεύθυνες και για άλλες παθολογικές καταστάσεις (από διαβήτη, καρδιοπάθειες μέχρι και καρκίνο). Παράλληλα, να αυξήσουμε τη σωματική δραστηριότητα η οποία έχει μειωθεί, λόγω της τεχνολογικής εξέλιξης για την "διευκόλυνσή" μας. Έτσι θα μπορέσουμε να καταπολεμήσουμε την παχυσαρκία σε μεγάλο βαθμό, παρότι, ίσως, συνεχίσουν να υπάρχουν κάποια άτομα με ακραίους φαινότυπους λόγω της βεβαρημένης γενετικής τους προδιάθεσης.

Ο τομέας της γενετικής μελέτης για την παχυσαρκία έχει ακόμα πολλά να προσφέρει για την κατανόηση των μηχανισμών που δρουν πίσω από την εξέλιξη του φαινομένου. Όσο περισσότερη γνώση έχουμε πάνω στο αντικείμενο, τόσο καλύτερα θα μπορούμε να διαμορφώνουμε τους δικούς μας αντισταθμιστικούς και ρυθμιστικούς παράγοντες για να εμποδίζουμε την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, καταπολεμώντας το πρόβλημα από τη βάση του.

Παράρτημα

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
2(89)	<i>A^k</i>	20q11.2-q12	<i>ASIP</i>	Agouti. Expression limited to adipose cells	Transgene: aP2 promoter regulating expression of murine wild-type agouti cDNA Increased BW and fat mass
2(89)	<i>A^k</i>	20q11.2-q12	<i>ASIP</i>	Agouti, also known as BAP20 mouse. Ubiquitous expression. Unexpectedly high in skeletal muscle	Transgene: human β actin promoter regulating expression of murine wild-type agouti cDNA Obesity
2(89)	<i>A^k</i>	20q11.2-q12	<i>ASIP</i>	Agouti. Ubiquitous expression	Transgene: murine <i>Pgk1</i> promoter regulating expression of murine wild-type agouti cDNA Obesity
10(44)	<i>Abca7⁸</i>	19p13.3	<i>ABCA7</i>	ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 7	Reduced fat and circulating high-density lipoprotein and total cholesterol in females
5	<i>Acacb⁸</i>	12q24.1	<i>ACACB</i>	Acetyl CoA carboxylase β , also known as Acc2	Reduced adiposity; resistant to diet-induced obesity
11(38)	<i>Acadvl⁸</i>	17p13-p11	<i>ACADVL</i>	Acyl-CoA dehydrogenase, very long chain	Lipid accumulation in myocytes; impaired temperature regulation Adult-onset fat mass gain
7(F4)	<i>Adam12⁸</i>	10q26.3	<i>ADAM12</i>	A disintegrin and metallopeptidase domain 12 (meltrin α)	Moderate resistance to diet-induced obesity due to an impairment in the increase of the number of adipocytes in high-fat-fed mice
16(53.4)	<i>Adamts1⁸</i>	21q21.2	<i>ADAMTS1</i>	A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motif, 1	Reduced BW and adiposity
17	<i>Adcyap1⁸</i>	18p11	<i>ADCYAP1</i>	Adenylate cyclase activating polypeptide 1	Wasting; reduced adiposity
11(19) 19(50)	<i>Adra1b⁸</i> <i>Adra2a^k</i>	5q23-q32 10q24-q26	<i>ADRA1B</i> <i>ADRA2A</i>	Adrenergic receptor, $\alpha 1b$ Transgene expresses adrenergic receptor $\alpha 2$ in adipose cells	Accelerated weight gain on high-fat diet Transgene: aP2-driven human <i>ADRA2A</i> cDNA When expressed in <i>Adra3b</i> -deficient mice, leads to obesity. When expressed in mice heterozygous for <i>Adra3b</i> , there is no adipose phenotype
19(51)	<i>Adrb1⁸</i>	10q24-q26	<i>ADRB1</i>	Adrenergic receptor, $\beta 1$	Obesity in conjunction with mutations in <i>Adrab2</i> and <i>Adrab3</i>
19(51)	<i>Adrb1^k</i>	10q24-q26	<i>ADRB1</i>	Transgene insertion 1, Susan R. Ross, expresses adrenergic receptor $\beta 1$ in adipose cells	Transgene: aP2-driven expression of human <i>ADRB1</i> cDNA Reduced adiposity and partially resistant to diet-induced obesity
18(34)	<i>Adrb2⁸</i>	5q31-q32	<i>ADRB2</i>	Adrenergic receptor, $\beta 2$	Reduced adiposity Obesity in conjunction with targeted mutations in <i>Adrab1</i> and <i>Adrab3</i>
8(10)	<i>Adrb3⁸</i>	8p12-p11.2	<i>ADRB3</i>	Adrenergic receptor, $\beta 3$	Increased body fat. Mildly obese on chow. High obesity on high-fat diet. Obesity in conjunction with mutations in <i>Adrab2</i> and <i>Adrab3</i>
8(10)	<i>Adrb3⁸</i>	8p12-p11.2	<i>ADRB3</i>	Adrenergic receptor, $\beta 3$	Increased adiposity on chow or high-fat diets
11	<i>Aebp1^k</i>	7p13	<i>AEBP1</i>	AE-binding protein 1	Transgene; expressed in adipose tissue; obesity in females
8(D1-D2) 8(D1-D2)	<i>AgRP⁸</i> <i>AgRP^k</i>	16q22 16q22	<i>AGRP</i> <i>AGRP</i>	Agouti-related protein Agouti-related protein; expressed ubiquitously	Age-related lean phenotype Transgene: β actin promoter regulating expression of human <i>AGRP</i> cDNA; elevated weight gain and obesity

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
8	<i>Bbs2</i> ^g	16q21	<i>BBS2</i>	Bardet-Biedl syndrome 2 homolog (human)	Reduced BW at birth. Increased abdominal fat mass at 4 months
9(33)	<i>Bbs4</i> ^c	15q22.3-23	<i>BBS4</i>	Bardet-Biedl syndrome 4 homolog (human)	Low BW at weaning, adult-onset obesity after weaning
9(33)	<i>Bbs4</i> ^g	15q22.3-23	<i>BBS4</i>	Bardet-Biedl syndrome 4 homolog (human)	Low BW at weaning, adult-onset obesity after weaning
2(62)	<i>Bdnf</i> ^g	11p13	<i>BDNF</i>	BDNF. The mutation is homozygous lethal	Mature-onset obesity in heterozygotes. Can be treated by food restriction
X(A7.1)	<i>Brs3</i> ^g	Xq26-q28	<i>BRS3</i>	Bombesin-like receptor 3	Obesity
2	<i>Bub1b</i> ^g	15q15	<i>BUB1B</i>	Budding uninhibited by benzimidazoles 1 homolog, β (<i>S. cerevisiae</i>)	Age-dependent loss of body fat; reduced lifespan
17(34.3)	<i>C3</i> ^g	19p13.3	<i>C3</i>	Complement component 3; acylation-stimulating protein	Females possess a lean phenotype and are resistant to diet-induced obesity
13(D1)	<i>Cart</i> ^g	5q13.2	<i>CART</i>	Cocaine- and amphetamine-regulated transcript	Increased susceptibility to diet-induced obesity
6(A2)	<i>Cav1</i> ^g	7q31.1	<i>CAV1</i>	Caveolin 1	Decreased adiposity; resistant to diet-induced obesity
6(48.3)	<i>Cav3</i> ^g	3p25	<i>CAV3</i>	Caveolin 3	Increased adiposity
9(26)	<i>Cbl</i> ^g	11q23.3	<i>CBL</i>	Casitas B-lineage lymphoma, also known as c-cbl	Reduced adiposity
5(34)	<i>Cckar</i> ^g	4p15.1-15.2	<i>CCKAR</i>	Cholecystokinin (CCK) A receptor	Resistant to CCK-mediated inhibition of food intake but normal long-term weight regulation; increased cholesterol absorption on lithogenic diet; altered thermogenic regulation
17(28.8)	<i>Ccnd3</i> ^g	6p21	<i>CCND3</i>	Cyclin D3	Resistant to diet-induced obesity
5(2)	<i>Cd36</i> ^g	7q11.2	<i>CD36</i>	CD36 antigen/fatty acid translocase	Altered metabolic adaptation to dietary modulation
18(6)	<i>Cdh2</i> ^k	18q11.2	<i>CDH2</i>	Cadherin 2, also known as N-cadherin or Ncad. Truncated gene used in this construct acts as a dominant negative allele	Transgene: expressing truncated <i>Cdh2</i> using an osteoblast-specific promoter, <i>Og2</i>
17(15.2)	<i>Cdkn1a</i> ^g	6p21.2	<i>CDKN1A</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (P21)	Increased adiposity
6(62)	<i>Cdkn1b</i> ^g	12p13.1-p12	<i>CDKN1B</i>	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (P27)	Increased adiposity
7(12)	<i>Cebpa</i> ^g	19q13.1	<i>CEBPA</i>	CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP), α	Reduced adiposity
7(12)	<i>Cebpa</i> ^d	19q13.1	<i>CEBPA</i>	CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP), α	KO + gene replacement. A <i>Cebpb</i> knock-in was generated by replacing the entire coding region of the <i>Cebpa</i> locus with the <i>Cebpb</i> coding region
2(95.5)	<i>Cebpb</i> ^g	20q13.13	<i>CEBPB</i>	CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP), β	Lean and resistant to diet-induced obesity Reduced adiposity
16(9)	<i>Cebpd</i> ^g	8p11.2-11.1	<i>CEBPD</i>	CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP), Δ	Reduced adiposity
13(7)	<i>Chrm3</i> ^g	1q41-q44	<i>CHRM3</i>	Muscarinic receptor M3	Reduced adiposity
18	<i>Cidea</i> ^g	18p11.21	<i>CIDEA</i>	Cell death-inducing DNA fragmentation factor, α subunit-like effector A	Reduced adiposity and resistant to diet-induced obesity
5(43)	<i>Clock</i> ^b	4q12	<i>CLOCK</i>	Clock	ENU-generated mutant
4(13.9)	<i>Cnr1</i> ^c	6q14-q15	<i>CNRI</i>	Cannabinoid receptor 1 (brain), also known as CB1 receptor	Obesity Floxed gene + ubiquitously expressed Cre Reduced adiposity
19	<i>Bbs1</i> ^g	11q13.1	<i>BBS1</i>	Bardet-Biedl syndrome 1 homolog (human)	KO due to gene trap insertion in exon 11 Reduced BW at birth. Obesity at 10 weeks in 10% of the mutants

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
4(13.9)	<i>Cnr1^g</i>	6q14-q15	<i>CNR1</i>	Cannabinoid receptor 1 (brain), also known as CB1 receptor	On standard chow at 20 weeks, the BWs and adiposity are 24% and 60% lower, respectively, than control mice Resistant to diet-induced obesity
5	<i>Corin^g</i>	4p13-12	<i>CORIN</i>	Corin	Increased BW
8(32.6)	<i>Cpe^g</i>	4q32.3	<i>CPE</i>	Carboxypeptidase E	KO: floxed and deleted Obesity
19(2)	<i>Cpt1a^g</i>	11q13.1-13.2	<i>CPT1A</i>	Carnitine palmitoyltransferase 1a, liver	Homozygotes are lethal Fasting hypoglycemia in heterozygotes Increased fasting serum free fatty acids
3(8)	<i>Crh^k</i>	8q13	<i>CRH</i>	Corticotropin-releasing factor hormone, also known as CRF Expression of the transgene, however, is restricted to endogenous Crh-expressing cells due to a tissue-specific enhancer present within the Crh cDNA sequence	Murine corticotropin-releasing hormone cDNA expressed from the mouse metallothionein promoter Transgenic mice exhibit elevated ACTH release, high circulating levels of CRH and adrenal corticosterone. They display excess fat accumulation and muscle atrophy
6(28)	<i>Crhr2^g</i>	7p14.3	<i>CRHR2</i>	Corticotropin-releasing hormone receptor 2	Normal adiposity on low-fat diet. Lower feed efficiency on high-fat diet (higher food intake but same weight gain as wild-type mice)
9	<i>Cyb5r4^g</i>	6pter-q22.33	<i>CYB5R4</i>	Cytochrome b5 reductase 4	Reduced adiposity, increased food intake, hyperglycemia and hypoinsulinemia at 7 weeks
9(31)	<i>Cyp19a1^g</i>	15q21.1	<i>CYP19A1</i>	Cytochrome P450, family 19, subfamily a, polypeptide 1, also known as aromatase	Elevated gonadal fat pad weight; obesity prevented by cholesterol feeding
2(15.5)	<i>Dbh^d</i>	9q34	<i>DBH</i>	Dopamine β hydroxylase. Dopamine-deficient (DD) mice are homozygous for this mutation and also for a KO of the endogenous tyrosine hydroxylase (Th) locus. The Th knock-in in the <i>Dbh</i> gene restores tyrosine hydroxylase activity	KO + gene replacement. A <i>Th</i> knock-in was generated by inserting the <i>Th</i> gene into the mutated <i>Dbh</i> locus These <i>DD</i> mice do not possess altered adiposity on chow diet. However, when the <i>Th</i> ^{-/-} and <i>Dbh</i> <tm2(Th)Rpa mutations are homozygous in mice that are also homozygous for the <i>Lep^{ob}</i> mutation, there is a significant reduction in BW and adiposity gain
11	<i>del(17)(p11.2)^k</i>	17p11.2	<i>del(17)(p11.2)</i>	Smith-Magenis syndrome	Transgenic: chromosomal rearrangement Obesity
15(46.9)	<i>Dgat1^g</i>	8q24.3	<i>DGATI</i>	Acyl CoA: diacylglycerol <i>O</i> -acyltransferase 1	Lean and resistant to diet-induced obesity
15(46.9)	<i>Dgat1^k</i>	8q24.3	<i>DGATI</i>	Acyl CoA: diacylglycerol <i>O</i> -acyltransferase 1	Transgenic; expressed in adipose cells Fatty liver but no obesity on high-fat diet
15(46.9)	<i>Dgat1^l</i>	8q24.3	<i>DGATI</i>	Acyl CoA: diacylglycerol <i>O</i> -acyltransferase 1	Adenovirus-mediated overexpression in liver Increased gonadal but not subcutaneous fat mass
4(C7)	<i>Dhcr24^g</i>	1p33-31.1	<i>DHCR24</i>	24-dehydrocholesterol reductase	Reduction in subcutaneous and mesenteric fat
12(54)	<i>Dlk1^k</i>	14q32.3	<i>DLK1</i>	Δ -like 1 homolog (<i>Drosophila</i>), also known as Pref-1. Expressed as fusion to human immunoglobulin- γ constant region in liver	Transgene. Murine cDNA expressed from albumin promoter Reduced adiposity

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
12(54)	<i>Dlk1^k</i>	14q32.3	<i>DLK1</i>	Δ -like 1 homolog (<i>Drosophila</i>), also known as Pref-1. Expressed as fusion to human immunoglobulin- γ constant region in adipocytes	Transgene. Murine cDNA expressed from aP2 promoter Reduced adiposity
14	<i>Dnajc3^B</i>	13q32	<i>DNAJC3</i>	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 3	Increased food intake; decreased adiposity
1(H2)	<i>Dpt^B</i>	1q12-23	<i>DPT</i>	Dermatopontin	Increased subcutaneous adipose number and volume
16(23.3)	<i>Drd3^B</i>	3q13.3	<i>DRD3</i>	Dopamine receptor 3	Increased adiposity and diet-induced obesity
11	<i>dup(17)(p11.2)(p11.2)^k</i>	17p11.2	<i>dup(17)(p11.2)(p11.2)^k</i>	Smith-Magenis syndrome	Transgenic: chromosomal rearrangement Obesity
8(8)	<i>Eif4ebp1^B</i>	8p12	<i>EIF4EBP1</i>	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1	Reduced adiposity
5	<i>Ereg^B</i>	4q13.3	<i>EREG</i>	Epiregulin	Increased weight loss with dextran sulfate sodium exposure
19(3)	<i>Esrra^B</i>	11q13	<i>ESRRA</i>	Estrogen-related receptor α	Reduced BW and adiposity. Resistant to diet-induced obesity
3(13.9)	<i>Fabp4^B</i>	8q21	<i>FABP4</i>	Fatty acid-binding protein 4, adipocyte	Like the control strain, homozygous mutants become obese on a high-fat diet but remain insulin sensitive
3(A1-A3)	<i>Fabp5^B</i>	8q21.13	<i>FABP5</i>	Fatty acid-binding protein 5, adipocyte, also known as Mal1	Less adiposity than controls on high-fat diet
7(B2)	<i>Fgf21^k</i>	19q31.1-qter	<i>FGF21</i>	Fibroblast growth factor 21	Transgene. Expressed human gene in liver Resistant to diet-induced obesity
2(H2)	<i>Fkhl18^B</i>	20q11.1-11.2	<i>FKHL18</i>	Forkhead-like 18 (<i>Drosophila</i>)	Resistant to diet-induced obesity
7(5)	<i>FosB^k</i>	19q13.32	<i>FOSB</i>	FBJ osteosarcoma oncogene B	Transgene: expressing Δ FosB, an alternative spliced mRNA variant of FosB under the control of the neuron-specific enolase promoter Decreased fat mass
2(84)	<i>Foxa2^B</i>	20p11	<i>FOXA2</i>	Forkhead box A2, also known as Hnf3b or Tcf3b	KO + reporter Homozygous KO mice are embryonic lethal Heterozygotes rapidly develop obesity on a high-fat diet
8(65.5)	<i>Foxc2^k</i>	16q22-q24	<i>FOXC2</i>	Forkhead Box C2 expressed in adipose cells	Transgene: human <i>FOXC2</i> cDNA expressed from the aP2 promoter Reduced adiposity (lipid content) on chow diet and resistance to diet-induced obesity
17(E5)	<i>Fshr^B</i>	2p21	<i>FSHR</i>	Follicular-stimulating hormone receptor	Obesity
6	<i>Fxyd4^B</i>	10q11.21	<i>FXYD4</i>	FXYD domain-containing ion transport regulator 4	Increased food intake but reduced BW
19(2)	<i>Gal^B</i>	11q13.2	<i>GAL</i>	Galenin	Exaggerated obesity in NPY-deficient mice
10(43)	<i>Gamt^B</i>	19p13.3	<i>GAMT</i>	Guanidinoacetate methyltransferase	Decreased adiposity
8(5)	<i>Gas6^B</i>	13q34	<i>GAS6</i>	Growth arrest specific 6	Resistant to diet-induced obesity
11(60)	<i>Gast^B</i>	17q21	<i>GAST</i>	Gastrin	Obesity
11(E2)	<i>Gcgr^B</i>	17q25	<i>GCGR</i>	Glucagon receptor	Decreased white and brown adipose mass
11(1)	<i>Gck^k</i>	7p15.3-p15.1	<i>GCK</i>	Glucokinase. Expressed in skeletal muscle	Transgene. Murine Gck cDNA expressed from the murine myosin light-chain 1 promoter Resistant to diet-induced obesity
11(1)	<i>Gck^k</i>	7p15.3-p15.1	<i>GCK</i>	Glucokinase. Expressed in liver	Transgene. Murine Gck cDNA expressed from the murine Pepck promoter Increased weight gain on a high-fat diet

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
6(60.6)	<i>Gdf3^d</i>	12p13.1	<i>GDF3</i>	Growth differentiation factor 3	Adenovirus-mediated overexpression Increase in BW and adiposity on high-fat diet but no phenotype on chow
1(27.8)	<i>Gdf8^g</i>	2q232.2	<i>GDF8</i>	Growth differentiation factor 8, also known as myostatin	Reduced adiposity and increased muscle mass Loss of <i>Gdf8</i> expression also results in a significant reduction in adipose mass accumulation in agouti lethal yellow (<i>A^y</i>) and <i>Lep^{ob}</i> mutants
1(27.8)	<i>Gdf8^k</i>	2q232.2	<i>GDF8</i>	Growth differentiation factor 8, also known as myostatin	Transgene Overexpressed in muscle Resistant to diet-induced obesity
6(35.5)	<i>Gfpt1^k</i>	2p13	<i>GFPT1</i>	Glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1	Transgene Overexpressed in adipose cells Increased adiposity
14(D3-E1)	<i>Gfra2^g</i>	8p21	<i>GFRA2</i>	Glial cell line-derived neurotrophic factor family receptor $\alpha 2$	Growth retardation accompanied by reduced fat mass and elevated basal metabolic rate
11(65)	<i>Gh^k</i>	17q24.2	<i>GH</i>	Growth hormone (GH)	Transgene. Bovine GH overexpressed from metallothionein promoter Resistant to diet-induced obesity
11(65)	<i>Gh^k</i>	17q24.2	<i>GH</i>	Growth hormone (GH)	Transgene. Bovine GH expressed in central nervous system
15(4.6)	<i>Ghr^f</i>	5p13-12	<i>GHR</i>	Growth hormone (GH) receptor	Obese Knock-in. Independent deletion of two domains designated m569 and m391 Increased adiposity in males
2(89)	<i>Ghrh^k</i>	20q11.2	<i>GHRH</i>	Growth hormone (GH)-releasing hormone	Transgenic mouse expressing human <i>GHRH</i> cDNA from the mouse metallothionein I promoter Increased adiposity
6(E3)	<i>Ghr^g</i>	3p26-p25	<i>GHRL</i>	Ghrelin	KO (lacZ fusion) On a high-fat diet, homozygous mutants tend to have a decrease in percentage body fat and an increase in percentage lean body mass without any significant difference in BW compared with wild-type mice
3	<i>Ghsr^g</i>	3q26.31	<i>GHSR</i>	Growth hormone (GH) secretagogue receptor	Decreased BW
3	<i>Ghsr^k</i>	3q26.31	<i>GHSR</i>	Growth hormone (GH) secretagogue receptor Expression limited to GHRH (GH-releasing hormone-expressing neurons)	Transgene. Rat <i>GHRH</i> 5' and 3' genomic sequences driving expression of human <i>GHSR</i> cDNA Decreased BW and adiposity
7	<i>Gipr^g</i>	19q13.3	<i>GIPR</i>	Gastric inhibitory polypeptide receptor	Resistant to diet-induced obesity; reduced adiposity in aged mice; lower respiratory exchange ratio and higher fat oxidation in the light phase
2(104)	<i>Gnas^g</i>	20q13.2-q13.3	<i>GNAS</i>	Imprinted locus GNAS (guanine nucleotide-binding protein, α -stimulating) complex locus	KO (exon 2) Loss of maternal expression leads to obesity, with increased lipid per cell in white and brown adipose tissue, whereas loss of paternal expression leads to a lean phenotype, with decreased lipid in adipose tissue
2(104)	<i>Gnas^g</i>	20q13.2-q13.3	<i>GNAS</i>	Imprinted locus GNAS (guanine nucleotide-binding protein, α -stimulating) complex locus	KO (exon 1) Maternal inheritance of the mutant allele gives larger BW in heterozygous mice

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
8(D1-D2)	<i>Agrp^k</i>	16q22	<i>AGRP</i>	Agouti-related protein	Transgene. Post-embryonic deletion of <i>AGRP</i> -expressing neurons Lean
13(16)	<i>Agtr1a^g</i>			Angiotensin II receptor, type 1a	Resistant to diet-induced obesity
X(12.5)	<i>Agtr2^g</i>	Xq22-23	<i>AGTR2</i>	Angiotensin II receptor, type 2	Resistant to diet-induced obesity
16(15)	<i>Ahsg^g</i>	3q27	<i>AHSG</i>	α -2-HS-glycoprotein	Resistant to diet-induced obesity
1(51.7)	<i>Akp3^g</i>	2q37.1	<i>ALPI</i>	Alkaline phosphatase 3, intestine, not Mn requiring; also known as IAP	Accelerated weight gain on high-fat diet
12(57)	<i>Akt1^k</i>	14q32.3	<i>AKT1</i>	Thymoma viral proto-oncogene 1	Transgene, cDNA of constitutively active Akt expressed in skeletal muscle from the human skeletal actin promoter Reduced in adiposity
7(6.5)	<i>Akt2^g</i>	19q13.1-13.2	<i>AKT2</i>	Thymoma viral proto-oncogene 2	Reduction in adiposity, especially in young females. Age-related adipocyte loss in both sexes
6	<i>Alms1^g</i>	2p13	<i>ALMS1</i>	Alstrom syndrome 1 homolog (human)	Gene trapped Obesity
15(B1)	<i>Amacr^g</i>	5p13.2-q11.1	<i>AMACR</i>	α -methylacyl-CoA racemase	Reduction in BW and adiposity on phytol-supplemented diet
17	<i>Angptl4^g</i>	19p13.3	<i>ANGPTL4</i>	Angiopoietin like 4, also known as fasting-induced adipocyte factor (FIAF)	Reduction in body fat gain upon transfer from germ-free to conventional housing
9	<i>Angptl6^g</i>	19p13.2	<i>ANGPTL6</i>	Angiopoietin like 6, also known as adipopoietin-related growth factor (AGF)	The 20% of mice that survive development manifest obesity and insulin resistance
9	<i>Angptl6^k</i>	19p13.2	<i>ANGPTL6</i>	Angiopoietin like 6, also known as adipopoietin-related growth factor (AGF)	Transgenic: ubiquitous expression using the chicken β -actin promoter and cytomegalovirus (CMV)-enhancer Reduced adiposity on chow and resistance to diet-induced obesity on high-fat diets
7(4)	<i>Apoc1^k</i>	19q13.2	<i>APOC1</i>	Apolipoprotein C1. transgene insertion 1, Louis M. Havekes-overexpressing human <i>APOC1</i> gene	Transgenic (Tg) mice expressing the human <i>APOC1</i> gene from its own promoter Moderate reduction in adiposity relative to non-Tg mice. When crossed with the Lep background, however, Tg mice were protected against obesity and insulin resistance
9(27)	<i>Apoc3^g</i>	11q23.1-q23.2	<i>APOC3</i>	Apolipoprotein C-III	Obesity on high-fat diet
4(B1)	<i>Aqp7^g</i>	9p13	<i>AQP7</i>	Aquaporin 7	Increased gonadal fat pad mass
4(B1)	<i>Aqp7^g</i>	9p13	<i>AQP7</i>	Aquaporin 7	Adult-onset obesity
X(36)	<i>Ar^c</i>	Xq11.2-q12	<i>AR</i>	Androgen receptor	Floxed gene + Cre transgene expressed from the cytomegalovirus promoter Obesity. Decreased energy expenditure
10(B5)	<i>Arid5b^g</i>	10q21.2	<i>ARID5B</i>	AT-rich interactive domain 5B (Mrf1 like), also known as Mrf2	Reduced adiposity on chow. Resistant to diet-induced obesity
11(B4)	<i>Aspa^c</i>	17pter-p13	<i>ASPA</i>	Aspartoacylase (aminoacylase) 2	Reduced adiposity
14(C3)	<i>Atp12a^g</i>	13q12.12	<i>ATP12A</i>	ATPase, H ⁺ /K ⁺ -transporting, non-gastric, α polypeptide	Increased weight loss on potassium-free diet
18	<i>Atp8b1^f</i>	18q21-q22	<i>ATP8B1</i>	ATPase, class I, type 8B, member 1	Targeted knock-in Increased weight loss on bile salt-supplemented diet
12	<i>Batf^k</i>	14q24.3	<i>BATF</i>	Regulator of transcription factor B-ZIP	Loss of all adipose tissue
19	<i>Bbs1^g</i>	11q13.1	<i>BBS1</i>	Bardet-Biedl syndrome 1 homolog (human)	KO due to gene trap insertion in exon 11 Reduced BW at birth. Obesity at 10 weeks in 10% of the mutants

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
19(4)	<i>Gng3^g</i>	11p11	<i>GNG3</i>	Guanine nucleotide-binding protein (G-protein), $\gamma 3$ subunit	KO. Floxed and deleted Female homozygotes have reduced inguinal and retroperitoneal fat pads
19(52)	<i>Gpam^g</i>	10q25.2	<i>GPAM</i>	Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial	Reduced BW and adiposity
2(33)	<i>Gpd2^g</i>	2q24.1	<i>GPD2</i>	Glycerol phosphate dehydrogenase 2, mitochondrial	Reduced BW and adiposity
2(33)	<i>Gpd2^g</i>	2q24.1	<i>GPD2</i>	Glycerol phosphate dehydrogenase 2, mitochondrial	Enhanced adipose and BW gain of females on a high-fat diet. This effect was not observed in males
12	<i>Gphb5^k</i>	14q23.2	<i>GPHB5</i>	Glycoprotein hormone $\beta 5$, also known as GPB5 and OGH	Transgene. Ubiquitous Resistant to diet-induced obesity
19	<i>Gpr10^g</i>	10q26.13	<i>GPR10</i>	G-protein-coupled receptor 10	Adult-onset obesity
5(F)	<i>Gpr109a^g</i>	12q24.31	<i>GPR109A</i>	G-protein-coupled receptor 109a	Absence of nicotinic acid-induced inhibition of free fatty acid release from adipocytes
15	<i>Gpr24^g</i>	22q13.3	<i>GPR24</i>	G-protein-coupled receptor 24, also known as Mch1r	Lean and resistant to diet-induced obesity
7	<i>Gpr40^g</i>	19q13.1	<i>GPR40</i>	G-protein-coupled receptor 40	Resistant to diet-induced obesity-mediated changes
1(A1)	<i>Gpr7^g</i>	8p22-q21.13	<i>GPR7</i>	G-protein-coupled receptor 7	Adult-onset obesity
9(57)	<i>Gpx1^k</i>	3p21.3	<i>GPX1</i>	Glutathione peroxidase 1	Transgene consisting of complete genomic <i>Gpx1</i> gene Increased BW and adiposity
7	<i>Gm5^g</i>	11q14.3	<i>GRM5</i>	Glutamate receptor, metabotropic 5	Lower BW and reduced adipose gain on high-fat diet
6(A3)	<i>Gm8^g</i>	7q31.3-q32.1	<i>GRM8</i>	Glutamate receptor, metabotropic 8	Increased fat mass
16(B4)	<i>Gsk3b^k</i>	3q13.3	<i>GSK3B</i>	Glycogen synthase kinase 3 β	Transgene expressing human cDNA in skeletal muscle Increased BW and adiposity in male transgenic mice
6(48.7)	<i>Gt(ROSA)26Sor^k</i>		Unknown	Gene trap ROSA 26, Philippe Soriano	Transgene. Conditional activation of Akt in skeletal muscle Decreased adipose mass and increased muscle mass after treatment with tamaxiphen
10(43)	<i>Gtrgeo22^c</i>	19p13.3	<i>C19orf20</i>	Gene trap 22, Philippe Soriano	Reduced BW and adiposity
11(61.2)	<i>Hcr1^k</i>	17q21	<i>HCRT</i>	Hypocretin (orexin). Loss of orexin-containing neurons	Transgene. Expression of Mjd (Ataxin 3) with expanded repeats in orexinergic neurons Late-onset obesity (C57BL/6J and DBA/2 mixed genetic background)
11(61.2)	<i>Hcr1^k</i>	17q21	<i>HCRT</i>	Hypocretin (orexin). Loss of orexin-containing neurons	Transgene. Expression of Mjd (Ataxin 3) with expanded repeats in orexinergic neurons No weight difference between mutant and wild type when both on a C57BL/6J genetic background
2(71)	<i>Hdc^g</i>	15q21-q22	<i>HDC</i>	Histidine decarboxylase	Increased BW and adiposity
5(20)	<i>Hdh^k</i>	4p16.3	<i>HD</i>	Huntington disease (HD) gene homolog, also known as Huntington, R6/2	Transgenic. Human exon 1 of the <i>HD</i> gene carrying ~141 to 157 CAG repeats expressed from the endogenous <i>HD</i> gene promoter Despite an overall growth retardation, the transgenic mice have increased adiposity Adult-onset wasting syndrome
13(46)	<i>Hexb^g</i>	5q13	<i>HEXB</i>	Hexosaminidase B	Lean

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
10(67.5)	<i>Hmga2^g</i>	12q15	<i>HMGA2</i>	High mobility group AT-hook 2	Resistant to diet-induced obesity
6(49)	<i>Hrh1^g</i>	3p25	<i>HRH1</i>	Histamine receptor H1	Late-onset obesity
2	<i>Hrh3^g</i>	20q13.3	<i>HRH3</i>	Histamine receptor H3	Increased adiposity and BW
1	<i>Hsd11b1^g</i>	1q32-q41	<i>HSD11B1</i>	Hydroxysteroid 11- β dehydrogenase 1	Resistant to diet-induced obesity
1	<i>Hsd11b1^k</i>	1q32-q41	<i>HSD11B1</i>	Hydroxysteroid 11- β dehydrogenase 1	Transgenic. Promoter aP2-specific expression
8(50.8)	<i>Hsd11b2^k</i>	16q22	<i>HSD11B2</i>	Hydroxysteroid 11- β dehydrogenase 2	Increased adiposity Transgenic. Human gene expressed in adipose cells
X(66)	<i>Htr2c^g</i>	Xq24	<i>HTR2C</i>	5-Hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C	Resistant to diet-induced obesity Late-onset obesity
9(7)	<i>Icam1^g</i>	19p13.2	<i>ICAM1</i>	Intercellular adhesion molecule-1	Late-onset obesity Accelerated adiposity on a high-fat diet (N4 mice)
9(7)	<i>Icam1^g</i>	19p13.2	<i>ICAM1</i>	Intercellular adhesion molecule-1	Transient increased adiposity after 11 days of high-fat diet but reduced BW and adiposity relative to controls after 50 days of high-fat diet (N8 mice)
9(7)	<i>Icam1^k</i>	19p13.2	<i>ICAM1</i>	Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)	Transgene. Expressing soluble <i>ICAM-1</i> in liver Increased weight gain on a Western-type diet
1(29.8)	<i>Idh1^k</i>	2q33.3	<i>IDH1</i>	Isocitrate dehydrogenase 1 (NADP ⁺), soluble, also known as IDPc Expression limited to liver and adipose tissue	Transgene, <i>Idh1</i> cDNA expressed from the rat cytosolic <i>Pepck</i> promoter Obesity
12(21.5)	<i>Ifrd1^k</i>	7q22-q31	<i>IFRD1</i>	Also known as <i>Tis7</i> , interferon-related developmental regulator 1	Transgene. Expressed in gut small intestine Increased adiposity
15	<i>Igfbp6^k</i>	12q13	<i>IGFBP6</i>	Insulin-like growth factor-binding protein 6	Transgene (human). Expressed in glial cells Down-regulation of uncoupling protein 1
2(10)	<i>Il1rn^g</i>	2q14.2	<i>IL1RN</i>	Interleukin 1 receptor antagonist	Reduced BW
2(10)	<i>Il1rn^g</i>	2q14.2	<i>IL1RN</i>	Interleukin 1 receptor antagonist	Reduced adiposity, resistant to diet-induced obesity and resistant to obesity due to monosodium glutamate treatment
5(17)	<i>Il6^g</i>	7p21	<i>IL6</i>	Interleukin 6	Increased adiposity and BW
5(17)	<i>Il6^g</i>	7p21	<i>IL6</i>	Interleukin 6	No effect on adiposity. Reduced BW in 3-month-old mice
7(F1)	<i>Inpp1^g</i>	11q23	<i>INPPL1</i>	Polyphosphate phosphatase-like 1 (SHIP-2)	Resistant to diet-induced obesity
8(1)	<i>Insr^c</i>	19p13.3-p13.2	<i>INSR</i>	Insulin receptor not expressed in muscle cells	Floxed gene and muscle-specific Cre expression Increased adipose depots and obesity
8(5)	<i>Irs2^c</i>	13q34	<i>IRS2</i>	Insulin receptor substrate 2. Conditional KO in pancreatic β cells and hypothalamus	Floxed gene + Cre transgene expressed from the rat insulin promoter Fat mass, increased
8(5)	<i>Irs2^c</i>	13q34	<i>IRS2</i>	Insulin receptor substrate 2. Conditional KO in pancreatic β cells and hypothalamus	Floxed gene + Cre transgene expressed from the rat insulin promoter Fat mass, increased
3(52)	<i>Kcna3^g</i>	1p13.3	<i>KCNA3</i>	Potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 3, also known as Kv1.3	Reduced BW and resistant to diet-induced obesity
7(41)	<i>Kcnj11^g</i>	11p15.1	<i>KCNJ11</i>	Potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 11, also known as Kir6.2	Increased BW (10%) and epididymal fat pad (70%) weight

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
14(E2.1)	<i>Klf5^g</i>	13q22.1	<i>KLF5</i>	Kruppel-like factor 5	Deficiency in white adipose tissue development
6(10.5)	<i>Lep^k</i>	7q31.3	<i>LEP</i>	Mouse <i>Lep</i> cDNA was cloned 3' of the liver-specific Apoe promoter and 5' of liver-specific enhancer sequence. Serum leptin expression is 200- to 300-fold higher than in wild-type mice	Transgene: Apoe promoter expressing murine leptin cDNA Absence of fat pads
6(10.5)	<i>Lep^k</i>	7q31.3	<i>LEP</i>	This transgene consists of a mouse <i>Lep</i> cDNA fused to the human APCS promoter with hormone expression targeted to the liver. In mutants carrying 30 copies of the transgene serum, leptin expression is about 12-fold higher than in wild-type mice	Transgene: human APCS promoter expressing murine leptin cDNA Decreased BW. Absence of adipose tissue
4(46.7)	<i>Lepr^f</i>	1p31	<i>LEPR</i>	Selective loss of long form of leptin receptor	Obesity
4(46.7)	<i>Lepr^k</i>	1p31	<i>LEPR</i>	Transgene insertion 1, Gerard Karsenty. An isoform of <i>Lepr</i> cDNA lacking the transmembrane domain found in all other isoforms was cloned 3' of the liver-specific Apoe promoter and 5' of liver-specific enhancer sequence	Transgene: Apoe promoter expressing murine-soluble leptin receptor cDNA Mice carrying this transgene possess normal body fat. However, in mice heterozygous for the <i>lep^{ob}</i> mutation, the transgenic mice show significantly increased adiposity
4(46.7)	<i>Lepr^f</i>	1p31	<i>LEPR</i>	Neuronal-specific deletion of leptin receptor	Floxed gene + <i>Cre</i> transgene expressed from the Syndecan 1 promoter Obesity
4(46.7)	<i>Lepr^k</i>	1p31	<i>LEPR</i>	Leptin receptor. Mutation due to insertion of rabbit smooth muscle myosin heavy chain promoter region	Mutation due to transgene insertion Obesity
4(46.7)	<i>Lepr^k</i>	1p31	<i>LEPR</i>	Leptin receptor	Transgenic: neuron-specific expression Rescue of obesity of <i>Lepr^{ob}</i> mutant mice
4(46.7)	<i>Lepr^k</i>	1p31	<i>LEPR</i>	Leptin receptor	Transgenic: neuron-specific expression (50% and 75%) Adiposity and obesity are proportional to hypothalamic <i>LEPR</i> deficiency, but fertility and cold tolerance remain intact
7(23)	<i>Lhb^k</i>	19q13.32	<i>LHB</i>	Luteinizing hormone β polypeptide	Obesity in females
19	<i>Lip1^g</i>	10q23.2-q23.3	<i>LIPA</i>	Lysosomal acid lipase 1	Decreased BW, fatty liver, loss of brown and white fat depots; ectopic fat deposition into liver, spleen, and bowel
9(39)	<i>Lipc^g</i>	15q21-23	<i>LIPC</i>	Lipase, hepatic	KO with background strain effects Increased adiposity mediated by background susceptibility
7(5.5)	<i>Lipe^g</i>	19q13.2	<i>LIPE</i>	Lipase, hormone sensitive	Reduced fat pad size, heterogenous adipocyte size, increased brown fat. Resistant to diet-induced obesity
7(5.5)	<i>Lipe^k</i>	19q13.2	<i>LIPE</i>	Lipase, hormone sensitive	Transgene; human <i>LIPE</i> expressed in adipose tissue Corrects adipose defects of <i>Lipe</i> -deficient mice
12(9)	<i>Lpin1^h</i>	2p25.1	<i>LPIN1</i>	<i>Lipin 1</i> , gene responsible for phenotype of fatty liver dystrophic mouse	Spontaneous null allele Reduced adiposity on chow. Resistant to diet-induced obesity

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
12(9)	<i>Lpin1^k</i>	2p25.1	<i>LPIN1</i>	Lipin 1	Transgene. Expressed in adipose tissue Obesity due to increased fat storage
12(9)	<i>Lpin1^k</i>	2p25.1	<i>LPIN1</i>	Lipin 1	Transgene. Expressed in skeletal muscle Obesity due to changes in energy expenditure
7(61)	<i>Mapk3^g</i>	6p12-p11.2	<i>MAPK3</i>	Mitogen-activated protein kinase 3, also known as ERK1, Prkm3, p44	N6 mice. Reduced adiposity, resistant to diet-induced obesity
2(E1)	<i>Mapk8ip1^g</i>	11p11.2	<i>MAPK8IP1</i>	Mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 1. Acts as an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase	Reduced adiposity
2(100)	<i>Mc3r^g</i>	20q13.2-q13.3	<i>MC3R</i>	Melanocortin receptor 3	Obesity
2(100)	<i>Mc3r^g</i>	20q13.2-q13.3	<i>MC3R</i>	Melanocortin receptor 3	Obesity
18(E1)	<i>Mc4r^g</i>	18q22	<i>MC4R</i>	Melanocortin receptor 4	Obesity
18(E1)	<i>Mc4r^k</i>	18q22	<i>MC4R</i>	Melanocortin receptor 4	Transgene. Expressed in paraventricular hypothalamic nucleus and subpopulation of amygdala Prevents 60% of obesity, rescues hyperphagia but not reduced energy expenditure of <i>Mc4r</i> -deficient mutant mice
6(7.5)	<i>Mest^k</i>	7q32	<i>MEST</i>	Mesoderm-specific transcript	Transgene. Expressed in adipose tissue Increased adiposity
2	<i>Mkks^g</i>	20p12	<i>MKKS</i>	McKusick-Kaufman syndrome protein	Obesity
5	<i>Mlxip^g</i>	7q11.23	<i>MLXIPL</i>	MLX interacting protein-like	Lean; rapid death on high-sucrose and high-fructose diets
10(40.9)	<i>Mmp11^g</i>	22q11.23	<i>MMP11</i>	Matrix metalloproteinase 11	Obesity
10(70)	<i>Mmp19^g</i>	12q14	<i>MMP19</i>	Matrix metalloproteinase 19	Accelerated BW and adipose mass gain on a high-fat diet
8(45)	<i>Mt1, Mt2^g</i>	16q13	<i>MT1A</i>	Metallothionein I and II	KO; both mutations generated with the same targeting construct Increased BW. Adult-onset obesity
15(32)	<i>Myc^k</i>	8q24.12-q24.13	<i>MYC</i>	Myelocytomatosis oncogene. Expression limited to liver	Transgene. Murine c-myc expressed under the control of the <i>Pepck</i> promoter Resistant to diet-induced obesity
9	<i>Ncb5or^g</i>	6pter-q22.33	<i>NCB5OR</i>	NADPH cytochrome B5 oxidoreductase	Reduced adipose mass
3	<i>Nhlh2^g</i>	1p12-p11	<i>NHLH2</i>	Nescient helix loop helix 2, also known as neural transcription factor 2 or NSCL2	Adult-onset obesity
5	<i>Nmu^g</i>	4q12	<i>NMU</i>	Neuromedin U	Elevated BW and obesity
5	<i>Nmu^k</i>	4q12	<i>NMU</i>	Neuromedin U	Transgene. Expressed ubiquitously Lean and hypophagic
11(45.6)	<i>Nos2^g</i>	17q11.2-12	<i>NOS2A</i>	Nitric oxide synthase 2, inducible, macrophage, also known as iNOS	Reduced adiposity
11	<i>Npb^g</i>	17q25.3	<i>NPB</i>	Neuropeptide B; ligand for GPR7	Mild obesity
6(26)	<i>Npy^g</i>	7p15.1	<i>NPY</i>	Neuropeptide Y	No obesity phenotype except with Galenin (<i>Gal</i>) KO
	<i>Npy^{-/-} + Gal^{-/-g}</i>			Double homozygote for neuropeptide Y and galenin deficiency	KO: compound double homozygous mutant strain Obesity
8(33)	<i>Npy1r^g</i>	4q31.3-q32	<i>NPY1R</i>	Neuropeptide Y receptor Y1	Obesity
8(32.5)	<i>Npy5r^g</i>	4q31-q32	<i>NPY5R</i>	Neuropeptide Y receptor Y5	Increased adiposity leading to mild adult-onset obesity
7	<i>Nr1h2^g</i>	19q13.3-13.2	<i>NRIH2</i>	Nuclear receptor subfamily 1, group H, member 2, also known as LXR β	Reduced adiposity

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
1(92.6)	<i>Nr1i3^g</i>	1q23.3	<i>NR1I3</i>	Nuclear receptor subfamily 1, group I, member 3	Accelerated adipose loss on calorie-restricted diet
18(20)	<i>Nr3c1^c</i>	5q31	<i>NR3C1</i>	Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1; also known as glucocorticoid receptor	Floxed gene and rat nestin-driven Cre Neuronal-specific ablation leads to increased adiposity preweaning, leading to reduced adiposity in older mice due to altered food intake and metabolic efficiency
2(107)	<i>Ntsr1^g</i>	20q13-20q13	<i>NTSR1</i>	Neurotensin receptor 1	Adult-onset increase in BW and adiposity
10(8)	<i>Oprm1^g</i>	6q24-q25	<i>OPRM1</i>	Opioid receptor, μ 1, also known as MOR, MOR-1	Resistant to diet-induced obesity
1(98.6)	<i>Parp1^g</i>	1q41-q42	<i>PARP1</i>	ADP-ribosyltransferase [NAD ⁺ , poly(ADP-ribose)polymerase] 1, also known as Adprt1 or Adprp	Age-onset obesity in a mixed genetic background
13(44)	<i>Pcsk1^g</i>	5q15-q21	<i>PCSK1</i>	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1	Increased adipose mass in heterozygous mice
X	<i>Pcsk1n^k</i>	Xp11.23	<i>PCSK1N</i>	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 inhibitor	Transgene: expressing Pcsk1n cDNA using the β -actin promoter Adult-onset obesity
7(6.5)	<i>Peg3^g</i>	19q31.4	<i>PEG3</i>	Paternally expressed 3, also known as Zfp102, End4, Pw1	Obesity
11(31)	<i>Pemt^g</i>	17p11.2	<i>PEMT</i>	Phosphatidylethanolamine <i>N</i> -methyltransferase	Liver abnormalities on high-fat diet
13(50)	<i>Pik3r1^g</i>	5q13.1	<i>PIK3R1</i>	Phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 α)	Smaller adipocytes and reduced adiposity
11(58.2)	<i>Pip5k2b^c</i>	17q12	<i>PIP5K2B</i>	Phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase, type II, β	Reduced BW and adiposity; resistant to diet-induced obesity
5(F1/G1)	<i>Pla2g1b^g</i>	12q23-q24.1	<i>PLA2G1B</i>	Phospholipase A2, group IB, pancreas	Normal BW and fat pad weight on chow diet; resistant to diet-induced obesity when fed a western diet. KO mice also displayed increased lipid content in the stool, thus displaying decreased fat absorption
7	<i>Plin^g</i>	15q26	<i>PLIN</i>	Perilipin	Reduced adiposity. Resistance to diet-induced obesity
9	<i>Plscr1^g</i>	3q23	<i>PLSCR1</i>	Phospholipid scramblase 1	Elevated adiposity
11(43)	<i>Plscr3^c</i>	17p13.1	<i>PLSCR3</i>	Phospholipid scramblase 3	Elevated BW and adipose mass
10(47)	<i>Pmch^g</i>	12q23-q24.1	<i>PMCH</i>	Promelanin-concentrating hormone, also known as MCH	Reduced BW and adiposity; resistant to diet-induced obesity
12(4)	<i>Pomc1^g</i>	2p23.3	<i>POMC</i>	Pro-opiomelanocortin- α	Obesity on chow and high-fat diets
5(75)	<i>Por^g</i>	7q11.2	<i>POR</i>	P450 (cytochrome) oxidoreductase	Conditional KO (liver specific) Increased liver weight and fatty liver
15(48.8)	<i>Ppara^g</i>	22q13.31	<i>PPARA</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor α	Moderate elevation in gonadal fat in chow-fed females; significant increase in adiposity relative to wild-type mice in both males and females in high-fat diet-fed mice
15(48.8)	<i>Ppara^k</i>	22q13.31	<i>PPARA</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor α	Transgene. Expressed in muscle Resistant to diet-induced obesity
17(13.5)	<i>Ppard^f</i>	6p21.2-p21.1	<i>PPARD</i>	Peroxisome proliferator activator receptor Δ , also known as peroxisome proliferator-activated receptor β . Specific loss of Ppard from adipose cells	Floxed gene and aP2-driven Cre Resistant to diet-induced obesity and reduced adiposity in <i>Lepr^{db}</i> homozygous mutants

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
17(13.5)	<i>Ppard^f</i>	6p21.2-p21.1	<i>PPARD</i>	Peroxisome proliferator activator receptor Δ , also known as peroxisome proliferator-activated receptor β , overexpressed in skeletal muscle	Floxed transgene. Cre-Lox strategy to overexpress <i>Ppard</i> in skeletal muscle using HAS-Cre Reduction in fat mass and adipocyte cell size
17(13.5)	<i>Ppard^g</i>	6p21.2-p21.1	<i>PPARD</i>	Peroxisome proliferator activator receptor Δ , also known as peroxisome proliferator-activated receptor β	On a high-fat diet, KO mice develop greater adiposity than controls despite a lower overall total BW
6(52.7)	<i>Pparg^c</i>	3p25	<i>PPARG</i>	Loss of peroxisome proliferator-activated receptor γ from adipose cells	Floxed gene and aP2-driven Cre Reduced adiposity and resistant to diet-induced obesity
6(52.7)	<i>Pparg^c</i>	3p25	<i>PPARG</i>	Loss of peroxisome proliferator-activated receptor γ from muscle	Floxed gene and muscle creatine kinase (MCK)-driven Cre Increased adiposity
6(52.7)	<i>Pparg^c</i>	3p25	<i>PPARG</i>	Loss of peroxisome proliferator-activated receptor γ from β cells	Floxed gene and rat insulin promoter-driven Cre Attenuated β cell hyperplasia in response to a high-fat diet
6(52.7)	<i>Pparg^c</i>	3p25	<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor γ	KO + reporter Selective loss of PPAR γ 2 isoform leads to reduced BW, smaller adipocytes, and resistance to diet-induced obesity
6(52.7)	<i>Pparg^f</i>	3p25	<i>PPARG</i>	Peroxisome proliferator-activated receptor γ	Knock-in expressing dominant negative allele Lethal in homozygotes. Heterozygotes are lean and resistant to diet-induced obesity
5(C1)	<i>Ppargc1a^g</i>	4p15.1-15.2	<i>PPARGC1A</i>	Peroxisome proliferative-activated receptor, γ , coactivator 1 α	Resistant to diet-induced obesity; cold sensitive
5(C1)	<i>Ppargc1a^g</i>	4p15.1-15.2	<i>PPARGC1A</i>	Peroxisome proliferative-activated receptor, γ , coactivator 1 α	Increased adiposity in young females and old males
18	<i>Ppargc1b^k</i>	5q32	<i>PPARGC1B</i>	Peroxisome proliferative-activated receptor, γ , coactivator 1 β	Transgene. Murine cDNA expressed from the chicken β -actin promoter Resistant to diet-induced obesity
6(A2)	<i>Ppp1r3a^g</i>	7q31.1	<i>PPP1R3A</i>	Protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3A	Increased BW and obesity
19(C3)	<i>Ppp1r3c^g</i>	10q23-q24	<i>PPP1R3C</i>	Protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3C, also known as PTG	Homozygous mutants are embryonic lethal. Heterozygotes show increased intramyocellular lipid stores and elevated circulating leptin, triglycerides, and free fatty acids
11	<i>Ppy^k</i>	17q21	<i>PPY</i>	Pancreatic polypeptide	Transgenic. Mouse <i>Ppy</i> cDNA expressed from the chicken β -actin hybrid promoter Reduced BW and adiposity
4	<i>Prkaa2^g</i>	1p31	<i>PRKAA2</i>	Protein kinase, adenosine monophosphate-activated, α 2 catalytic subunit. No expression in adipocytes	KO. Floxed gene + aP2 expressed Cre Increased adiposity

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
1	<i>Prkg3^k</i>	2q35	<i>PRKAG3</i>	Transgene insertion 1, Leif Andersson. Expression of the mutated protein was seen in the skeletal muscle. Levels of the endogenous PRKAG3 protein were reduced, resulting in no significant change in overall PRKAG3 protein expression	An Myl1 promoter and enhancer expressing a full-length mouse Prkg3 cDNA (encodes protein kinase, AMP-activated, γ 3, noncatalytic subunit) with a single missense mutation (R225Q) Transgenic mice have lowered adiposity and are protected against high-fat diet-induced triglyceride accumulation and insulin resistance
12(B1)	<i>Prkar2b^g</i>	7q22	<i>PRKAR2B</i>	Protein kinase, cAMP-dependent regulatory, type II β , also known as RII β	Decreased adiposity; resistant to diet-induced obesity
2(2)	<i>Prkcq^k</i>	10p15	<i>PRKCQ</i>	Protein kinase C, θ	Obesity
19	<i>Prkhr^g</i>	10q26.13	<i>PRLHR</i>	Prolactin-releasing hormone receptor	Obesity
1(106.3)	<i>Prox1^g</i>	1q32.2-q32.3	<i>PROX1</i>	Prospero-related homeobox 1	Obesity in heterozygotes
2(H3)	<i>Ptpn1^g</i>	20q13.1-q13.2	<i>PTPN1</i>	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 1	Reduced adiposity
5(F1/G1)	<i>Ptpn11^g</i>	12q24	<i>PTPN11</i>	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11	Forebrain-specific KO Obesity
2(73.1)	<i>Ptpns1^g</i>	20p13	<i>PTPNS1</i>	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type substrate 1, also known as SHPS-1	Decreased BW and fatty livers
11	<i>Pttg1^g</i>	5q35.1	<i>PTTG1</i>	Pituitary tumor-transforming 1	Reduced BW and cessation of weight gain after 6 months in males accompanied by loss of epididymal fat mass
11(B2)	<i>Rai1^g</i>	17p11.2	<i>RAI1</i>	Retinoic acid induced 1	Homozygote lethal. Heterozygotes are obese
9(50)	<i>Rasgrf1^g</i>	15q24	<i>RASGRF1</i>	RAS protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1	Reduced BW and adiposity
1(69.9)	<i>Ren1^k</i>	1q32	<i>REN</i>	Renin 1	Transgene: human REN gene expressed from endogenous promoter Late-onset obesity
8(0.4)	<i>Retn^k</i>	19p13.2	<i>RETN</i>	Resistin/ADSF/Fizz3. Adipocyte-specific overexpression of dominant negative Retn	Transgene: aP2 promoter expressing Retn fused to the human IgG γ constant region Increased adiposity but enhanced glucose disposal and insulin sensitivity
16(33)	<i>Retnlb^k</i>	3q13.1	<i>RETNLB</i>	Resistin-like β ; expressed in liver	Hyperlipidemia and fatty liver on high-fat diet
X(65.7)	<i>Rps6ka3^g</i>	X p22.2-p22.1	<i>RPS6KA3</i>	Ribosomal protein S6 kinase polypeptide 3	Reduced BW and adiposity; resistant to diet-induced obesity
11	<i>Rps6kb1^g</i>	17q23.2	<i>RPS6KB1</i>	Ribosomal protein S6 kinase, polypeptide 1, S6K1	Resistant to diet-induced obesity
4	<i>Rsc1a1^g</i>	1p36.1	<i>RSC1A1</i>	Regulatory solute carrier protein, family 1, member 1	Obesity
1(88.1)	<i>Rxrg^g</i>	1q22-q23	<i>RXRG</i>	Retinoid X receptor γ	Resistant to diet-induced obesity
19(43)	<i>Scd1^g</i>	10	<i>SCD1</i>	Stearyl-CoA desaturase 1	Reduced BW and adiposity; resistant to diet-induced obesity
12(1)	<i>Sdc1^k</i>	2p24.1	<i>SDC1</i>	Syndecan 1	Transgenic. Mouse Sdc1 cDNA expressed from the cytomegalovirus promoter/enhancer Adult-onset obesity
4(60.8)	<i>Sdc3^g</i>	1pter-p22.3	<i>SDC3</i>	Syndecan 3	Reduced adiposity on chow. Resistant to diet-induced obesity

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
5	<i>Serpine1^B</i>	7q21.3-q22	<i>SERPINE1</i>	Serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade E, member 1, also known as plasminogen activator inhibitor, type I	Resistant to diet-induced obesity
5	<i>Serpine1^B</i>	7q21.3-q22	<i>SERPINE1</i>	Serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade E, member 1, also known as plasminogen activator inhibitor, type I	Same BW gain as control mice on high-fat diet. No difference in subcutaneous fat mass but elevated gonadal adipose mass. Mutant and litter mates are 80% B6 and 20% 129 composite
5	<i>Serpine1^K</i>	7q21.3-q22	<i>SERPINE1</i>	Serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade E, member 1, also known as plasminogen activator inhibitor, type I. Expressed in adipose cells	Transgene. Murine cDNA expressed from the aP2 promoter Resistant to diet-induced obesity
8(9.5)	<i>Sfrp1^B</i>	8p12-p11.1	<i>SFRP1</i>	Secreted frizzled-related sequence protein 1	KO + reporter Reduced adiposity in males
7(61)	<i>Sh2bpsn1^B</i>	16p11.2	<i>SH2B</i>	SH2-B PH domain-containing signaling mediator 1, also known as SH2-B	Obesity
10(26.5)	<i>Sim1^C</i>	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>	Single-minded 1	Floxed gene and EIIa-expressed Cre Obesity in heterozygous mice
10(26.5)	<i>Sim1^B</i>	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>	Single-minded 1	Obesity in heterozygous mice
11(40)	<i>Slc2a4^B</i>	17p13	<i>SLC2A4</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4 (encodes GLUT4)	Reduced adiposity
11(40)	<i>Slc2a4^K</i>	17p13	<i>SLC2A4</i>	Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4 (encodes GLUT4)	Transgene. Expressed in adipose tissue Increased fat mass
6	<i>Slc6a1^K</i>	3p25-p24	<i>SLC6A1</i>	γ -aminobutyric acid transporter I	Transgenic. Mouse Slc6a1 brain-derived cDNA expressed from the cytomegalovirus promoter/enhancer Obesity
15(31.7)	<i>Soat2^B</i>	12q13.13	<i>SOAT2</i>	Sterol O-acyltransferase 2	Resistant to fatty liver but elevated circulating triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol
11(E2)	<i>Socs3^C</i>	17q25.3	<i>SOCS3</i>	Suppressor of cytokine signaling 3. Cerebrum- and hypothalamus-specific loss of Socs3	Floxed gene + transgenic Cre expressed from rat nestin promoter Decreased BW and resistant to diet-induced obesity
11(E2)	<i>Socs3^C</i>	17q25.3	<i>SOCS3</i>	Suppressor of cytokine signaling 3. Cerebrum and hypothalamus-specific loss of Socs3	Floxed gene + transgenic Cre expressed from Syndecan I promoter Decreased BW and resistant to diet-induced obesity
17(8)	<i>Sox8^B</i>	16p13.3	<i>SOX8</i>	SRY box-containing gene 8	Decreased fat mass
11(29.9)	<i>Sparc^B</i>	5q31.3-q32	<i>SPARC</i>	Secreted acidic cysteine-rich glycoprotein (osteonectin)	Increased adiposity with no effect on BW
11	<i>Srebf1^K</i>	17p11.2	<i>SREBF1</i>	Transgene expresses sterol regulatory element-binding factor 1 in adipose cell	Transgene: aP2-driven human SREBF1c cDNA Reduced BW and adiposity
11	<i>Srebf1^K</i>	17p11.2	<i>SREBF1</i>	Sterol regulatory element-binding factor 1, transcript 1a, also known as Srebp1. Expressed in adipose cells	Transgene expressing the human SREBF1-1a cDNA using the murine aP2 promoter Adipocyte hypertrophy and fatty liver
11	<i>Srebf1^K</i>	17p11.2	<i>SREBF1</i>	Sterol regulatory element-binding factor 1, transcript 1c, also known as Srebp1. Expressed in adipose cells	Transgene expressing the human SREBF1c cDNA using the murine aP2 promoter Loss of all adipose tissue

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
11(60.5)	<i>Stat3^c</i>	17q21.31	<i>STAT3</i>	Pancreatic- and hypothalamic-specific deletion of Stat3; signal transducer and activator of transcription 3	Floxed gene + Cre transgene expressed from the rat insulin II promoter Obesity. Transplantation of wild-type pancreatic islets into the mutants did not alleviate obesity, suggesting that lack of hypothalamic Stat3 expression is responsible for the obesity
11(60.5)	<i>Stat3^c</i>	17q21.31	<i>STAT3</i>	Neuronal-specific deletion of Stat3; signal transducer and activator of transcription 3	Floxed gene + Cre transgene expressed from the rat Nestin promoter Obesity
11(60.5)	<i>Stat5b^g</i>	17q11.2	<i>STAT5B</i>	Signal transducer and activator of transcription 5B	Increased adiposity
7(6.5)	<i>Tgfb1^k</i>	19q13.31	<i>TGFBI</i>	Transforming growth factor, β 1	Transgenic. Human TGFBI cDNA expressed from the rat PEPCK promoter Reduced adiposity; lipodystrophy
11(57)	<i>Thra^g</i>	17q11.2	<i>THRA</i>	Thyroid hormone receptor α	KO; gene replacement with dominant negative mutant allele Increased BW and adiposity
14(B1)	<i>Tkt^g</i>	3p14.3	<i>TKT</i>	Transketolase	Homozygous mutants are embryonic lethal. Heterozygotes display reduced BW and adiposity
17(19.1)	<i>Tnf^g</i>	6p21.3	<i>TNF</i>	TNF	Reduction in BW and adiposity
17(19.1)	<i>Tnf^k</i>	6p21.3	<i>TNF</i>	TNF. Non-cleavable mutant protein expressed in TNF-deficient mice	Elevated BW and adipose fat mass
7(51.5)	<i>Tub^g</i>	11p15.5	<i>TUB</i>	Tubby candidate gene	Late-onset obesity
3(47.1)	<i>Txnip^g</i>	1q21.1	<i>TXNIP</i>	Thioredoxin-interacting protein	Increased fat-to-muscle ratio
2(67.4)	<i>Ubr1^g</i>	15q13	<i>UBR1</i>	Ubiquitin protein ligase E3 component n-recogin 1	Lean
8(38)	<i>Ucp1^g</i>	4q28-q31	<i>UCP1</i>	Uncoupling protein 1, mitochondrial	Temperature-dependent resistance to diet-induced obesity on C57BL/6J genetic background
8(38)	<i>Ucp1^k</i>	4q28-q31	<i>UCP1</i>	Transgene insertion 1, Frederic Bouillaud. The transgene consists of a rat uncoupling protein 1 (UCP1) cDNA sequence under the control of a mouse Ckmm promoter. Expression limited to skeletal and cardiac muscle	Transgene: murine muscle creatine kinase promoter expressing rat UCP1 cDNA Lower BW and reduced adiposity
8(38)	<i>Ucp1^k</i>	4q28-q31	<i>UCP1</i>	Uncoupling protein 1 (UCP1), mitochondrial	Transgene. UCP1 promoter expressing the diphtheria toxin gene Ablation of UCP1 expressing tissues leads to obesity
7(50)	<i>Ucp2/Ucp3^k</i>	11q13	<i>UCP2/UCP3</i>	Uncoupling protein 2 (UCP2), mitochondrial; uncoupling protein 3 (UCP3), mitochondrial	Transgene. Murine bacterial artificial chromosome containing the genomic UCP2 and UCP3 genes Reduced adiposity
7(50)	<i>Ucp3^k</i>	11q13	<i>UCP3</i>	Uncoupling protein 3 (UCP3), mitochondrial. Expression limited to skeletal muscle	Transgene. Murine UCP3 cDNA expressed from the mouse Mck promoter No difference on chow, but a 4-week exposure to a high-fat diet revealed transgenic mice have less weight gain and reduced adipose gain

Mouse chromosome (cM/band)	Mouse gene	Human chromosome	Human homolog	Gene description	Details
3(68.5)	<i>Unc5c</i> ^k	4q21-q23	<i>UNC5C</i>	unc-5 homolog C (<i>C. elegans</i>)	KO/transgene: a cDNA encoding telomerase reverse transcriptase under the control of the chicken β -actin promoter randomly inserted into intron 1 of <i>Unc5c</i> Reduction in BW and adiposity
5(79)	<i>Vgf</i> ^g	7q22	<i>VGF</i>	VGF nerve growth factor inducible	Reduction in BW and adiposity
19(20)	<i>Vldlr</i> ^g	9p24	<i>VLDLR</i>	Very-low-density lipoprotein receptor	Reduction in BW and adiposity
5	<i>Wbscr14</i> ^g	7q11.23	<i>WBSCR14</i>	Williams-Beuren syndrome chromosome region 14 homolog (human)	Lower adiposity on standard diet. Rapid death on feeding a high-fructose or high-sucrose diet
15(56.8)	<i>Wnt10b</i> ^k	12q13	<i>WNT10B</i>	Wingless-related MMTV integration site 10b	Transgene, cDNA expressed from the α P2 (<i>Fabp4</i>) promoter Reduced adiposity and resistant to diet-induced obesity. Loss of brown adipose tissue
15(56.8)	<i>Wnt10b</i> ^g	12q13	<i>WNT10B</i>	Wingless-related MMTV integration site 10b	Increased muscular adiposity
7(10.2)	<i>Zfp36</i> ^g	19q13.1	<i>ZFP36</i>	Zinc finger protein 36	Reduction in BW and adiposity

^a Antisense; ^b ethylnitrosourea (ENU); ^c floxed; ^d gene replacement; ^e gene trap; ^f knock-in; ^g knock-out; ^h spontaneous; ⁱ overexpression; ^j RNA interference; ^k transgenic.

Πίνακας: Γονίδια παχυσαρκίας στα ποντίκια : Ο πίνακας παρουσιάζει τα γονίδια και τη θέση τους στα ποντίκια καθώς και τα αντίστοιχα στους ανθρώπους, αναφέροντας συνοπτικά τις λειτουργίες του καθενός και τους φαινότυπους που έχουν ως αποτέλεσμα [Κεφάλαιο 5ο-[82]]