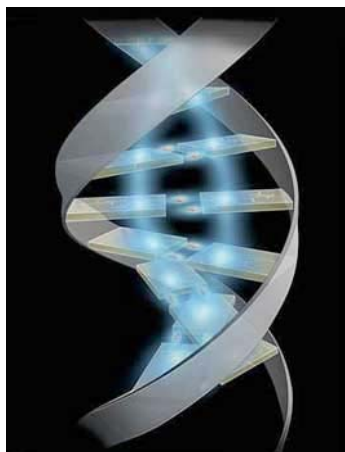


**Τ.Ε.Ι ΚΡΗΤΗΣ-ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ**



ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ & ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ



ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ: Ν. ΚΥΦΩΝΙΔΗΣ

**ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΖΑΖΑΤΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΜΠΙΤΣΑΝΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΥ ΟΥΡΑΝΙΑ**

ΣΗΤΕΙΑ 2008

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ	
1.1. Ιστορική Αναδρομή	5
1.2. Γενική προσέγγιση της παχυσαρκίας	6
1.3. Αξιολόγηση της παχυσαρκίας και επιλογή ορίων	7
1.4. Τύποι Παχυσαρκίας	9
1.5. Επιπολασμός	12
1.5.1. Επιπολασμός της παχυσαρκίας σε ενήλικες	12
1.5.2. Επιπολασμός της παχυσαρκίας στα παιδιά	13
1.6. Αιτιολογία της Παχυσαρκίας	13
1.6.1. Επίπεδα προσλαμβανόμενης ενέργειας παχύσαρκων ατόμων	15
1.6.2. Γενετική και παχυσαρκία	16
1.6.3. Παχυσαρκία και σύνδρομο Prader – Willi	19
1.6.4. Παχυσαρκία και λιπώδης ιστός	19
1.6.5. Παχυσαρκία και περιβαλλοντικοί παράγοντες	20
1.6.6. Παχυσαρκία και διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	22
1.6.7. Παχυσαρκία και ψυχολογικοί παράγοντες	23
1.6.8. Παχυσαρκία και φαρμακευτική αγωγή	23
1.6.9. Συμμετοχή της οικογένειας, της προσωπικότητας και των συναισθημάτων	24
1.7. Επιπτώσεις της Παχυσαρκίας στον οργανισμό	26
1.7.1. Μεταβολικό σύνδρομο	26
1.7.2. Σακχαρώδης διαβήτης	27
1.7.3. Οστεοαρθρίτιδα	28
1.7.4. Ουρική αρθρίτιδα	28
1.7.5. Καρδιαγγειακές ασθένειες	29
1.7.6. Αναπνευστικά προβλήματα	29
1.7.7. Προβλήματα χοληδόχου κύστης	30
1.7.8. Καρκίνος	31
1.7.9. Ψυχιατρικές διαταραχές	32
1.7.10. Η παχυσαρκία και το ενδοκρινικό σύστημα	32
1.7.11. Υπέρταση	33
2^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: Η ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ	
2.1. Εισαγωγή	34
2.2. Γενετική της παχυσαρκίας	35
2.3. Νεότερα δεδομένα για τη γενετική της παχυσαρκίας	39
2.3.1. Λεπτίνη (Lep) (OMIM: 164160), (7q31.3)	39
2.3.2. Υποδοχέας Λεπτίνης (Rlep), (OMIM: 601007), (1p31)	40
2.3.3. Προοπιομελανοκορτίνη (POMC), (OMIM: 176830), (2p23.3)	41
2.3.4. Υποδοχέας 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R) (OMIM:155541), (18q22)	42
2.3.5. Προ-πρωτεΐνη Κονβερτάση (PCSK1), (OMIM: 162150), (5q15 – q21)	42
2.3.6. Peroxisome proliferator – ενεργός υποδοχέας Gamma (PPARG) (OMIM: 601478), (3p25.2) Πρωτεΐνη Φωσφατάση 1, ενεργή υπομονάδα 3A (PPP1R3A) (OMIM: 600917), (7q31.2)	43
2.4. Γενωμικοί έλεγχοι	44
2.5. Μελέτες συσχέτισης	44

2.5.1. ADRB3 (β – αδρενεργικός υποδοχέας) (OMIM:109619), (8p12-p11.2)	45
2.5.2. PPARG-CO1 (PPARG συν-ενεργοποιητής) (OMIM:604517), (4p15.1)	45
2.5.3. AMP1 (αντίγραφο 1 – αδιπονεκτίνη) (OMIM: 605441), (3q27)	45
2.5.4. UCP-1, UCP-2, UCP-3 (αποσυνδεδεμένες πρωτεΐνες 1, 2, και 3) (OMIM: 113730), (4q31) (OMIM: 601693), (11q13) (OMIM: 602044), (11q13)	46
2.6. Παχυσαρκία και σύνδρομα με βάση το Μενδελικό τρόπο κληρονομίσης	47
2.6.1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα	48
2.6.1.1. Bardet – Biedl Syndrome (OMIM: 209900)	48
2.6.1.2. Alstrom-Wolframm syndrome (OMIM: 203800), (2p13-p12)	49
2.6.1.3. Σύνδρομο Cohen (OMIM: 216550), (8q22)	49
2.6.2. Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα	50
2.6.2.1. Σύνδρομο Prader – Willi (OMIM: 176270), (15q11-q12)	50
2.6.2.2. Κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright (OMIM: 103580), (20q13.1-13.3)	51
2.6.2.3. Σύνδρομο Smith – Magenis (OMIM: 182290), (17p11.2)	52
2.6.3. X – φυλοσύνδετη κληρονομικότητα	52
2.6.3.1. Σύνδρομο Borjesson-Forsman-Lehmann (OMIM: 301900), (Xq26-q27)	52
2.6.3.2. Σύνδρομο Wilson – Turner (OMIM: 309585), (Xp21.1-q22)	52
2.7. Πολυγονιδιακοί τύποι παχυσαρκίας	54
2.7.1. Υποψήφια γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης	54
2.7.2. Υποψήφια γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης	55
2.7.3. Γονίδιο FTO	56
2.7.4. Ο προσδιορισμός μεγάλων τμημάτων του γονιδιώματος για τον εντοπισμό περιοχών του χρωμοσώματος που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τα λεγόμενα QTLs	57
2.8. Ενδοκρινικές διαταραχές σχετιζόμενες με την κληρονομικότητα	59
2.8.1. Λεπτίνη	63
2.8.1.1. Λεπτίνη και παχυσαρκία	65
2.8.2. Ινσουλίνη	66
2.8.2.1. Δράση της ινσουλίνης	67
2.8.3. Γκρελίνη	68
2.8.3.1. Παραγωγή Γκρελίνης	68
2.8.4. Ρεζιστίνη	72
2.8.5. Αδιπονεκτίνη	72
2.8.6. Προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC)	73
2.8.7. Υποδοχέας 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R)	74
2.8.8. Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)	74
2.8.9. Σεροτονίνη	75
Παράρτημα 2^{ου} Κεφαλαίου	77
3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	110

3.1. Θεραπεία της παχυσαρκίας	113
3.2. Ψυχοθεραπεία στην παχυσαρκία	114
3.3. Οικογενειακή θεραπεία για την παχυσαρκία	115
3.4. Ομάδες αυτοβοήθειας – Κέντρα βοήθειας	115
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	118
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	120

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

1.1. Ιστορική αναδρομή

Εδώ και χιλιάδες χρόνια, οι άνθρωποι έδιναν ιδιαίτερη σημασία στη εξωτερική τους εμφάνιση, θεωρώντας την πρόσληψη βάρους και την αποθήκευση σωματικού λίπους ως δείγμα υγείας, ομορφιάς, γονιμότητας και ευημερίας, αντίληψη που επικρατεί ακόμα στις μέρες μας στις τριτοκοσμικές χώρες. Το επιπλέον λίπος ήταν ένας τρόπος εξασφάλισης της διαβίωσής τους, της απαραίτητης ενέργειας που χρειαζόνταν για να αντιμετωπίσουν τις δυσμενείς συνθήκες ζωής τους, όπως η σκληρή δουλειά, η έλλειψη ή δυσκολία ανεύρεσης τροφής, η εγκυμοσύνη, δίνοντας πολλές φορές και ειδωλολατρική διάσταση, φτιάχνοντας αγαλματάκια γυναικείας μορφής ύψους 10,5 cm, είτε με βαριά κεντρική παχυσαρκία, μεγάλη κοιλιά, είτε καθιστή έγκυο, έντονα παχύσαρκτη στην κοιλιά και τους γλουτούς, όπως αποκαλύπτουν τα ευρήματα από την λίθινη εποχή.

Στην κλασική εποχή, τα πράγματα άλλαξαν και κυριάρχησε το μέτρο και η αρμονία του ανθρώπινου σώματος, θεωρώντας την παχυσαρκία νόσο. Από τους σημαντικότερους μελετητές και θεραπευτές της παχυσαρκίας, εκείνη την εποχή θεωρήθηκε ο Ιπποκράτης, ο οποίος έδωσε έμφαση στην ομοιόσταση του σώματος ερμηνεύοντας τη νόσο με τη βοήθεια των τεσσάρων στοιχείων – αέρα, γη, νερό, φωτιά- όπου αντιστοιχούσε και μια φυσική ιδιότητα – ψυχρό, θερμό, στερεό, υγρό ⁽¹⁾.

Κατά την ελληνική και ρωμαϊκή εποχή, ο Διοκλής, υποστήριξε τη σημασία που έχει η διατροφή στην υγεία του ανθρώπου και δημιούργησε το πρώτο διαιτολόγιο, μέσα στο οποίο κατέγραφε όλα τα κρέατα των διάφορων ζώων και τη σημασία τους.

Κατά τους Βυζαντινούς και Μεσαιωνικούς χρόνους ιδρύθηκαν διάφορες μεγάλες ιατρικές σχολές και νοσοκομεία, που ονομάζονταν ξενώνες. Ο μοναχισμός ασκούσε μεγάλη επίδραση, έχοντας ως πρότυπο τη λιγύσαρκτη μορφή και θεωρώντας ως αμαρτία την παχυσαρκία.

Στις αρχές του 17^{ου} αιώνα, γράφτηκαν οι πρώτες μονογραφίες για την παχυσαρκία στα λατινικά επηρεασμένες από τον Ιπποκράτη και τον Γαληνό καθώς επίσης και από τις ανακαλύψεις της φυσικής και της χημείας. Σημαντικό ρόλο

διέπραξαν ο Sydenham κλινικός όπου θεώρησε πολλές παθήσεις ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και ο Borelli που ίδρυσε στην Ιταλία την Ιατρομηχανική Σχολή.

Τον 18^ο αιώνα κυριαρχούσε η επίδραση του Ιπποκράτη και του Γαληνού σε συνδυασμό με την Ιατρομηχανική επιστήμη υποστηρίζοντας ότι η νόσος οφείλονταν σε ασύμμετρη αλληλεπίδραση των αγγείων και των υγρών. Η αυξητική τάση του αριθμού των παχύσαρκων προκαλούσε μεγάλη ανησυχία οδηγώντας πολλούς επιστήμονες της εποχής εκείνης να ψάχνουν τους λόγους και τις αιτίες που ωθούσαν προς την παχυσαρκία, καθώς επίσης και τον τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματος, φτάνοντας πολλές φορές κοντά στα σημερινά δεδομένα.

Σήμερα, στον 21 ο αιώνα οι συνθήκες διαβίωσης συνεχώς βελτιώνονται, με αποτέλεσμα η πρόσληψη βάρους και η παχυσαρκία να θεωρούνται αυξανόμενη απειλή, κρούοντας των κώδωνα του κινδύνου για την υγεία και την ποιότητα της ζωής, προκαλώντας στους υπέρβαρους αίσθημα ενοχής και στιγματισμού από το κοινωνικό σύνολο. Η παχυσαρκία έχει γίνει ευρύτερα αποδεκτή ως νόσος με πολύπλευρους και πολυσύνθετους αιτιολογικούς παράγοντες, που κατά την πρόοδο της επιστήμης και την προσέγγιση μέσω στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης τείνει να πάρει διαστάσεις μεγάλες, προσβάλλοντας όλες τις ηλικιακές ομάδες, αυξάνοντας την παθογένεια που σχετίζεται με αυτήν καθώς και τον δείκτη θνησιμότητας ⁽²⁾.

1.2. Γενική προσέγγιση της παχυσαρκίας

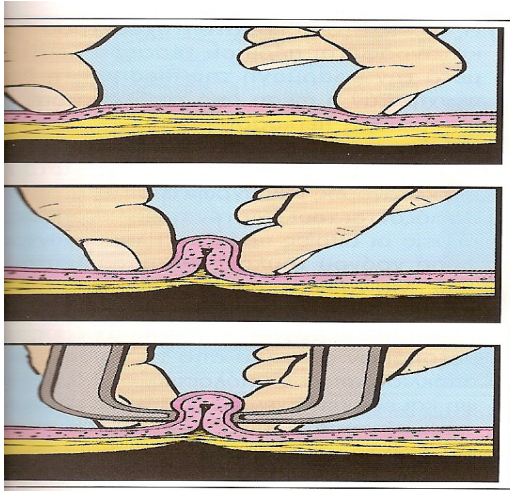
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η παχυσαρκία ορίζεται ως η υπερβάλλουσα συσσώρευση λίπους στον οργανισμό,σε βαθμό που επηρεάζεται η υγεία και η ευεξία του ατόμου (WHO 2000).Πιο αναλυτικά παχυσαρκία είναι η αποταμίευση περίσσειας ενέργειας στον οργανισμό με τη μορφή λίπους και προκαλείται από την λήψη υπερβολικής ποσότητας τροφής που η θερμιδική της αξία υπερβαίνει αυτή των ενεργειακών του αναγκών. Είναι πια γενικά αποδεκτό ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό ιατροκοινωνικό πρόβλημα με διαστάσεις επιδημίας παγκοσμίως, επηρεάζοντας συγχρόνως αναπτυγμένες, αλλά παραδόξως τα τελευταία χρόνια και αναπτυσσόμενες χώρες. Έχει συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα και με ένα μεγάλο αριθμό ασθενειών, όπως καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικό σύνδρομο, διαβήτη και ορισμένες μορφές καρκίνου. Χαρακτηριστικό είναι

ότι η επίπτωση της παχυσαρκίας των ενηλίκων στις αναπτυσσόμενες χώρες αυξήθηκε την τελευταία δεκαετία κατά 37%. Πιο συγκεκριμένα το 1998 ο διεθνής οργανισμός υγείας χαρακτήρισε την παχυσαρκία ως «Παγκόσμια Επιδημία» (WHO 1998). Περίπου περισσότερα από 1 δισεκατομμύριο ενήλικες και 17,6 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών είναι παχύσαρκα (WHO 2004). Σε μια πρόσφατη μελέτη του British Medical Bulletin φαίνεται ότι σήμερα ο ένας στους τρεις Αμερικανούς και ο ένας στους τέσσερις Ευρωπαίους είναι παχύσαρκος (British Medical Bulletin, 1997). αντίθετα η Ασία και η Αφρική έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά. Οι Μεσογειακές χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, έχουν τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας στην Ευρώπη. Σε έρευνα που έγινε, τα τελευταία δεδομένα του Ευρωπαϊκού συνδέσμου, έδειξε ότι οι Ελληνίδες γυναίκες παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκίας στην Ευρώπη, ενώ οι άντρες έρχονται δεύτεροι μετά τους Γερμανούς⁽³⁾.

1.3. Αξιολόγηση της παχυσαρκίας και επιλογή ορίων

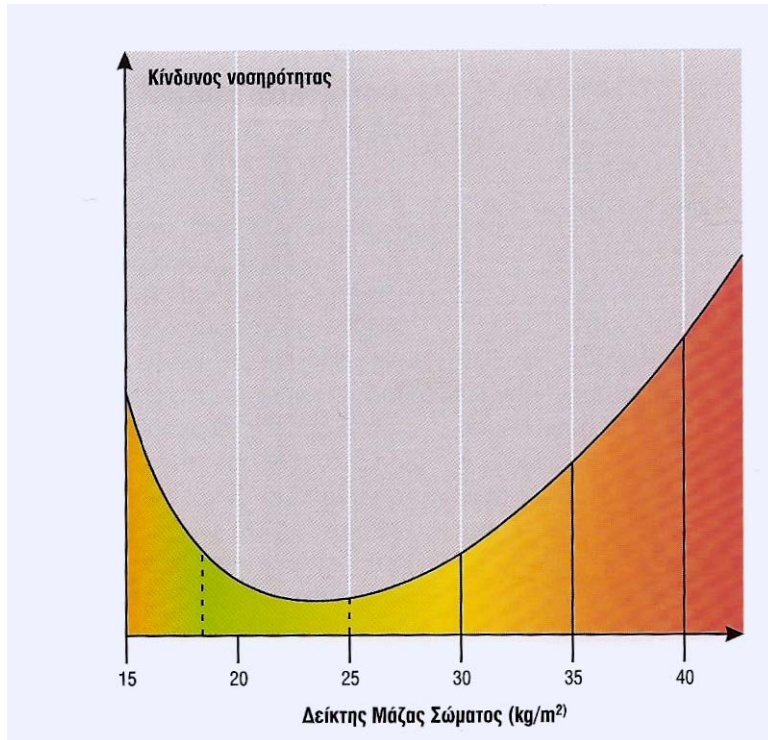
Η παγκόσμια ομάδα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (International Obesity Task Force, IOTF) συμφώνησε ότι υπάρχουν πολλές μεθοδοι αξιολόγησης της παχυσαρκίας. Ο ακριβής προσδιορισμός ενός ατόμου ως ελλιποβαρή, φυσιολογικού βάρους, υπέρβαρου ή παχύσαρκου απαιτεί μετρήσεις της σύσταση σώματος. Κάποιες από τις οποίες είναι, ο υπολογισμός του σωματικού βάρους⁽⁴⁾, του ύψους, του μεγέθους του σκελετού που διακρίνεται σε μικρό,μεσαίο και μεγάλο και υπολογίζεται, από το πλάτος του καρπού,όπου για άντρες κυμαίνεται >10,4, 9,6-10,4 και <9,6 μικρό, μεσαίο και μεγάλο αντίστοιχα και ομοίως για γυναίκες >11, 10,1-11 και <10,1, του γονάτου και την απόσταση μεταξύ ακρωμίων κ.α. Οι μετρήσεις των περιφερειών του ανθρωπίνου σώματος, όπως η περιφέρεια μέσης, όπου αξιολογεί το περιεχόμενο κοιλιακού λίπους και περίμετρος παραπάνω των 102cm για άνδρες και 88cm για γυναίκες, είναι αυξημένοι παράγοντες κινδύνου για μεταβολικές διαταραχές και κυρίως για καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτη τύπου II και υπέρταση.Καθώς επίσης και η περιφέρεια ισχίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η κατανομή λίπους στο σώμα. Η μέτρηση της περιφέρειας μέσου βραχίονα αντικατοπτρίζει το πάχος του σκελετικού μυός⁽⁵⁾ Η πιο σύνηθες μέθοδος αξιολόγησης σύσταση σώματος είναι η μέτρηση δερματικών πτυχών που περιλαμβάνει τον υπολογισμό δερματικής πτυχής τρικεφάλου, δικεφάλου,

υποωμοπλάτης , υπερλαγώνια, κοιλιακής , θωρακικής , μηριαίας και γαστροκνήμης



.(6)

Επίσης για την ανάλυση σύστασης σώματος χρησιμοποιούμε την υδροπυκνομετρία-ζύγιση⁽⁷⁾, αέρια πληθυσμογραφία⁽⁸⁾, μέθοδο βιοηλεκτρικής εμπέδηση⁽⁹⁾, πορροφισιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA)⁶⁴⁽¹⁰⁾, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, μετρήσεις υπερήχων⁽¹¹⁾, μέτρηση ενεργοποίηση νετρονίων (AA), μέτρηση ολικού ⁴⁰K, μέθοδοι αραίωσης-διάλυσης ισότοπων. Όμως επειδή οι περισσότερες λιπομετρήσεις είναι δύσκολες, ακριβές και μη πρακτικές, υπάρχουν δύο πιο απλές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ευρέως για αξιολόγηση του βάρους, αυτές είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και η περίμετρος μέσης για την οποία αναφερθήκαμε παραπάνω. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και άλλους διεθνής οργανισμούς, ο ΔΜΣ αποτελεί το «θεμέλιο λίθο» για το σύστημα κατηγοριοποίησης της παχυσαρκίας, που έχει ως έξης: <18,5, 18,5-24,9, 25-29,9, 30-34,9, 35-39,9, >=40, ελλιποβαρές, φυσιολογικό, υπέρβαρο, παχυσαρκία 1^{ου} βαθμού, παχυσαρκία 2^{ου} βαθμού και παχυσαρκία 3^{ου} βαθμού αντίστοιχα (Σύμφωνα με το WHO, 2000).



Όμως ΔΜΣ παρά τα πλεονεκτήματα της ευχρησίας του, έχει και σημαντικά μειονεκτήματα. Ισχυρό επιχείρημα των ερευνητών που εντάσσονται κατά της χρήσης του ΔΜΣ ως ανθρωπομετρικό δείκτη παχυσαρκίας είναι ότι μπορεί να υπάρχουν μεγάλες διαφορές ποσοστών σωματικού λίπους σε διαφορετικές φυλές, ηλικίες, φύλο και σε διαφορετικές ομάδες πληθυσμού π.χ. αθλητές.

Επίσης υπάρχουν αντίστοιχοι ανθρωπομετρικοί δείκτες αξιολόγησης παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους όπως, μέτρηση ύψους-μήκους βάσει των καμπύλων ανάπτυξης ύψους και ηλικίας⁽¹²⁾, βάρους σύμφωνα με τις καμπύλες ανάπτυξης βάρους για ηλικία και βάρος για ύψος⁽¹³⁾, μέτρηση ΔΜΣ βάσει των καμπύλων ΔΜΣ-ηλικίας⁽¹⁴⁾. Ένας ακόμα δείκτης αξιολόγησης παχυσαρκίας είναι η μέτρηση περιφέρειας σώματος που υπολογίζεται από τη μέτρηση της περιφέρειας κεφαλής και μέσης⁽¹⁵⁾.

1.4. Τύποι παχυσαρκίας

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες πλήθος στοιχείων συνηγορούν ότι η νοσηρότητα της παχυσαρκίας συνδέεται πιο στενά με την κατανομή του λίπους, παρά με το σωματικό βάρος ή το συνολικό ποσό του σωματικού λίπους. Υπάρχουν δύο βασικές

μορφές τοπικής κατανομής του λίπους στους παχύσαρκους ασθενείς: ο κεντρικός(ή σωματικός ή σπλαγχνικός ή ανδροειδής) και ο περιφερικός (ή μηρογλουτιαίος ή γυναικοειδής). Οι επιπλοκές της παχυσαρκίας σχετίζονται περισσότερο με το λίπος που εντοπίζεται στην κοιλιά και λιγότερο με το λίπος που εντοπίζεται στους μηρούς και γλουτούς^(16, 17), Αν και οι πιο ακριβείς μέθοδοι για την μέτρηση κοιλιακού λίπους είναι η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία, η χρήση τους είναι δαπανηρή και συνεπώς ακατάλληλη για την εφαρμογή σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες.

Στην κλινική πράξη το κοιλιακό λίπος μπορεί εύκολα να προσδιορισθεί με τη μέτρηση της περιμέτρου της μέσης ή με το λόγο της περιμέτρου της μέσης προς την περίμετρο των γοφών. Η περίμετρος της μέσης προσδιορίζεται ως η στενότερη περιφέρεια της απόστασης μεταξύ των πλευρικών τόξων και των λαγονίων ακρολοφιών, ενώ η περίμετρος των γοφών ορίζεται σαν η ευρύτερη περιφέρεια στο επίπεδο των γλουτών. Αν και οι τιμές $>0,72$ θεωρούνται παθολογικές⁽¹⁸⁾, η συχνότητα των επιπλοκών της παχυσαρκίας αυξάνεται ουσιαστικά σε τιμές >1 για τους άνδρες και $>0,9$ για τις γυναίκες⁽¹⁹⁾.

Επίσης υπάρχουν και άλλες μορφές παχυσαρκίας με συγκεκριμένη αιτία που παρουσιάζονται στα παρακάτω παραδείγματα:

Υποθαλαμική παχυσαρκία

Είναι σπάνιο σύνδρομο που μπορεί να προκληθεί από τραύμα, όγκο, φλεγμονώδη νόσο ή αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Μπορεί να συνοδεύεται από κεφαλαλγία, έμετους, διαταραχές οπτικών πεδίων, διαταραχές εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες, άπιοιο διαβήτη, υποθυρεοειδισμό και επινεφριδική ανεπάρκεια.

Νόσος Cushing

Η κεντρική παχυσαρκία που περιλαμβάνει το πρόσωπο, τον τράχηλο και τον κορμό, αποτελεί χαρακτηριστικό του συνδρόμου.

Υποθυρεοειδισμός

Οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό παρουσιάζουν μικρή μόνο αύξηση του σωματικού βάρους λόγω επιβράδυνσης του μεταβολικού τους ρυθμού. Σπάνια, πάντως οδηγούνται σε εκσεσημασμένη παχυσαρκία.

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Το 50% των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι παχύσαρκες. Το σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από ολιγοαμηνόρροια, υπερτρίχωση και πολυκυστικές ωοθήκες. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν ινσουλινοαντοχή, αυξημένα επίπεδα ωχρινοτρόπου ορμόνης και αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης προερχόμενα από τις ωοθήκες.

Ανεπαρκής έκκριση αυξητικής ορμόνης

Σε αυτή την κατάσταση η μυϊκή μάζα ελαττώνεται, ενώ αντίστροφα ο λιπώδης ιστός αυξάνεται.

Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη αποτελεί συχνά ένα σταθμό στην αύξηση του σωματικού βάρους των γυναικών. Αρκετές γυναίκες «παίρνουν πολλά κιλά» κατά την εγκυμοσύνη τους, που ενδεχομένως δεν αποβάλλονται ποτέ.

Φαρμακευτικής αιτιολογίας αύξηση του σωματικού βάρους

Αρκετά φάρμακα έχουν συσχετιστεί με αύξηση του σωματικού βάρους.

Τα κυριότερα αναφέρονται παρακάτω:

Αντιψυχωσικά φάρμακα: φαινοθειαζίνες, βουτυροφαινόνες

Αντικαταθλιπτικά: αμιτριπυλίνη

Αντιεπιληπτικά: καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ

Στεροειδή: γλυκοκορτικοειδή, προγεσταγόνα

Αδρενεργικοί ανταγωνιστές

Ανταγωνιστές σεροτονίνης: κυπροεπταδίνη

Αντιδιαβητικά: σουλφονουλουρίες, ινσουλίνη, θειαζολιδινεδιόνες

Αντισυλληπτικά δισκία

1.5.Επιπολασμός

1.5.1.Επιπολασμός της παχυσαρκίας σε ενήλικες

Σε παγκόσμιο επίπεδο αυξάνεται το ποσοστό των παχύσαρκων και υπέρβαρων ατόμων, όπως αξιολογείται με τη βοήθεια του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη έρευνα National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 58 εκατομμύρια ή ένας στους τρεις (33%) ενήλικες στις ΗΠΑ είναι υπέρβαροι. Στην Ευρώπη τα ποσοστά παχυσαρκίας κυμαίνονται από το 10% ως 27% στους άνδρες και μέχρι 38% στις γυναίκες⁽²⁰⁾.

Όσον αφορά την κατάσταση στην Ελλάδα, τα στοιχεία που υπάρχουν είτε προέρχονται από έρευνες περιορισμένης γεωγραφικής εμβέλειας, είτε αναφέρονται σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες. Ως εκ τούτου δε μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά του ελληνικού πληθυσμού, είναι όμως τα μόνα διαθέσιμα. Για παράδειγμα, μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (η οποία έχει συμπεριλάβει αντιπροσωπευτικό τυχαίο δείγμα ενηλίκων στο νομό Αττικής) έδειξε ότι το 53% των ανδρών και 31% των γυναικών είναι υπέρβαροι, ενώ το 20% των ανδρών και 15% των γυναικών παχύσαρκοι⁽²¹⁾. Επίσης, από τα δεδομένα της μελέτης ΕΠΙΚ⁽²²⁾, προέκυψε ότι 50.6% και 29.9% των ανδρών ήταν υπέρβαροι και παχύσαρκοι αντίστοιχα, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στις γυναίκες ήταν 39.5% και 42.6%. Το δείγμα δεν ήταν τυχαίο και περιελάμβανε ενήλικες εθελοντές και μάλιστα μεγαλύτερης ηλικίας από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

1.5.2.Επιπολασμός της παχυσαρκίας στα παιδιά

Ανησυχητικά είναι επίσης τα στοιχεία που αφορούν τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε παιδιά. Χαρακτηριστικά σε ένα Συμπόσιο του Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ ειπώθηκε σχετικά με τη παιδική παχυσαρκία: «...αυτή μπορεί να είναι η πρώτη γενιά που ένα υπολογίσιμο ποσοστό παιδιών και εφήβων θα ενηλικιωθούν χωρίς να έχουν ποτέ γνωρίσει τη σημασία να χοροπηδούν, να παίζουν, να τρέχουν και να κολυμπούν... Οι περισσότεροι παχύσαρκοι που υπάρχουν σήμερα έγιναν παχύσαρκοι στην ενήλικη ζωή. Ένα σημαντικό ποσοστό των σημερινών παιδιών, ωστόσο, μπορεί να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες με ιστορικό αποκλειστικά χαρακτηριζόμενο από παχυσαρκία». (James Early, Συμπόσιο του Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ, 27 Ιουνίου 2005). Από τα παραπάνω φαίνεται ότι μία σημαντική «συνέπεια» της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας είναι ότι συνοδεύεται από

παχυσαρκία στην ενήλικη ζωή. Πράγματι ένα παχύσαρκο παιδί (ηλικίας 6-9 ετών) έχει 37% πιθανότητα να γίνει παχύσαρκος ενήλικας ακόμα και αν οι γονείς του έχουν φυσιολογικό βάρος. Αν έστω ένας γονέας είναι παχύσαρκος το παραπάνω ποσοστό ανεβαίνει στο 73%⁽¹⁹⁾. Επιπλέον, τα παχύσαρκα παιδιά έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη, υπέρτασης κλπ. Τόσο στην παιδική ηλικία όσο και στην ενήλικη ζωή.

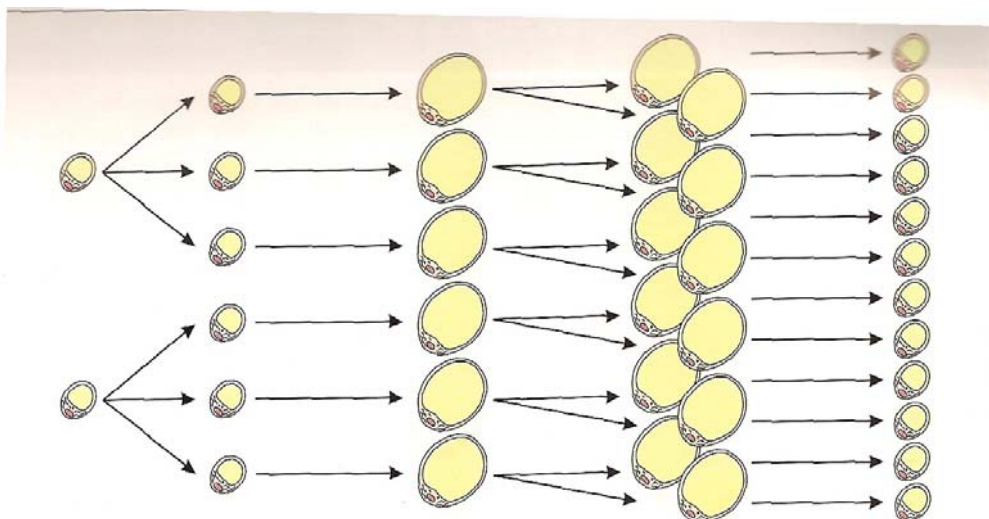
Όσον αφορά τον επιπολασμό του φαινομένου στις ΗΠΑ αναφέρεται ότι πάνω από το 10% των παιδιών ηλικίας 2 έως 5 ετών και περισσότερο από το 15% των παιδιών και εφήβων 6 έως 19 ετών χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα. Όσον αφορά τον επιπολασμό της παιδικής παχυσαρκίας στην Ευρώπη, οι βόρειες ευρωπαϊκές χώρες εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά συγκριτικά με τις μεσογειακές, γεγονός που ενδεχομένως οφείλεται στη συνύπαρξη μιας δυτικού τύπου διατροφής με τη μεσογειακή δίαιτα, που είναι πλούσια σε ελαιόλαδο και στη μειωμένη φυσική δραστηριότητα⁽²³⁾. Στα νησιά της Μεσογείου, όπως η Κρήτη, η Μάλτα, η Σικελία και το Γιβραλτάρ, τα ποσοστά υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών από 7 έως 11 ετών είναι μεγαλύτερα από 30%. Αντίστοιχα, η Κύπρος, η Ελλάδα, η Μεγάλη Βρετανία και η Ελβετία αναφέρουν ποσοστά υψηλότερα από 20% ενώ η Τσεχία, η Γαλλία, η Πολωνία, η Ουγγαρία, η Γερμανία, η Δανία και οι κάτω χώρες αναφέρουν ποσοστά στο εύρος 10% έως 20% ⁽²⁴⁾. Ιδιαίτερα ανησυχητικές τέλος, είναι οι αυξητικές τάσεις της παιδικής παχυσαρκίας σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες και τις ΗΠΑ. Από τη γενικότερη αυτή τάση δυστυχώς δεν εξαιρείται η χώρα μας, όπως φαίνεται από μελέτη που έλαβε χώρα στη Κρήτη τα τελευταία 20 χρόνια⁽²⁵⁾.

1.6. Αιτιολογία της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με τον WHO η παχυσαρκία αποτελεί αποτέλεσμα της διαταραχής του ισοζυγίου, και πιο συγκεκριμένα, αποτέλεσμα του θετικού ισοζυγίου ενέργειας (World Health Organization 1997). Με τον όρο ισοζύγιο ενέργειας καλούμε την ισορροπία μεταξύ της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής κατανάλωσης. Διαταραχή του ισοζυγίου οδηγεί σε αλλαγή των ενεργειακών αποθηκών του σώματος και επομένως αλλαγή του σωματικού βάρους. Στο θετικό ισοζύγιο ενέργειας, η ενεργειακή πρόσληψη είναι μεγαλύτερη από την ενεργειακή κατανάλωση με αποτέλεσμα, όταν αυτό διατηρηθεί για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα, να αυξηθούν

οι ενεργειακές αποθήκες του σώματος, το σωματικό λίπος, και επομένως να εμφανισθεί παχυσαρκία. Μία σειρά από περιβαλλοντικούς παράγοντες επηρεάζουν το ισοζύγιο ενέργειας, ενώ η επιδεκτικότητα του ατόμου στις περιβαλλοντολογικές επιδράσεις επηρεάζεται από γενετικούς και άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Το υπερβάλλον σωματικό βάρος στους παχύσαρκους αποτελείται περίπου κατά 75% από λίπος και 25% από άλιπη μάζα, η οποία αποτελείται από 75% νερό και 25% πρωτεΐνες. Εφόσον κάθε κιλό λίπους αντιπροσωπεύει ενεργειακό απόθεμα 9000 kcal και κάθε κιλό άλιπης μάζας σώματος περίπου 1000 kcal, η παραπάνω αναλογία αντιπροσωπεύει ενεργειακό απόθεμα περίπου 7000 kcal ανά κιλό βάρους. Μπορούμε δηλαδή να θεωρήσουμε, με μαθηματικούς υπολογισμούς, ότι ένας άνθρωπος ο οποίος έχει 20 κιλά υπερβάλλον βάρος, είχε στο παρελθόν ενεργειακή πρόσληψη η οποία ήταν 140.000 kcal μεγαλύτερη από την ενεργειακή του κατανάλωση στο διάστημα αυτό. Η περίσσεια του λιπώδους ιστού στον ανθρώπινο οργανισμό σχετίζεται τόσο με το μέγεθος όσο και τον αριθμό των λιποκυττάρων του. Ο αριθμός των λιποκυττάρων αυξάνεται κυρίως κατά την παιδική ηλικία και στα αρχικά στάδια της εφηβείας^(26,27). Τα λιπώδη κύτταρα αυξάνονται σε μέγεθος και όταν φτάσουν στο μέγιστό τους μπορούν να διαιρεθούν. Η παχυσαρκία προκύπτει ως αποτέλεσμα της αύξησης του μεγέθους των λιποκυττάρων, του αριθμού τους ή συνδυασμό αυτών. Με την απώλεια βάρους τα λιπώδη κύτταρα μικραίνουν σε μέγεθος αλλά ο αριθμός τους παραμένει σταθερός. Εάν το χαμένο βάρος επανακτηθεί, τα λιποκύτταρα αυξάνονται πάλι ταχύτατα σε μέγεθος^(28,29).



Γενικά, η ρύθμιση του σωματικού βάρους επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων ενδοκρινικών και νευρικών μηχανισμών, οι οποίοι επηρεάζουν τόσο την ενεργειακή πρόσληψη όσο και την ενεργειακή κατανάλωση. Πολλοί είναι οι παράγοντες που

προδιαθέτουν για την εμφάνιση της παχυσαρκίας και οι κυριότεροι θα αναλυθούν παρακάτω.

Η παχυσαρκία είναι ουσιαστικά μία πολυπαραγοντική νόσος και υποδηλώνει σημαντική αλληλεπίδραση γενετικών παραγόντων και περιβάλλοντος σε όλα τα κυτταρικά επίπεδα, από την έναρξη, τη μεταγραφή ως και την έκφραση. Αν και από παλαιότερα είχε αναγνωρισθεί ότι η παχυσαρκία είναι οικογενής πάθηση, η ύπαρξη και η σημασία των κληρονομικών παραγόντων από τους συγγενείς ήταν υπό αμφισβήτηση. Μελέτες σε οικογένειες και διδύμους βοήθησαν στην απόδειξη της κληρονομικότητας, παρουσιάζοντας ποσοστά παχυσαρκίας 5% έως 90% σε μονογενή δίδυμα και 30% έως 50% σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Πρόσφατη χαρτογράφηση του γονιδιώματος του ποντικίου και του ανθρώπου ανέδειξε χρωμοσωμικούς τύπους ευπαθείς στην παχυσαρκία⁽³⁰⁾ ενώ άλλες μελέτες αποκάλυψαν πολυάριθμους δεσμούς σε επίτοπους διαφορετικών χρωμοσωμάτων.

1.6.1. Επίπεδα προσλαμβανόμενης ενέργειας παχύσαρκων ατόμων

Το ποσό της προσλαμβανόμενης ενέργειας στους περισσότερους παχύσαρκους ασθενείς με σταθερό βάρος είναι μεγαλύτερο από εκείνο των αδύνατων ατόμων. Η αιτία για αυτή την απορύθμιση στην πρόσληψη τροφής δεν έχει ακόμη καθορισθεί, αλλά πιθανότατα είναι σύνθετη. Πάντως είναι δύσκολο να εκτιμήσουμε την ενεργειακή πρόσληψη των παχύσαρκων ατόμων, γιατί τα άτομα αυτά υποεκτιμούν σταθερά το ποσό των θερμίδων που προσλαμβάνουν⁽³¹⁾. Σε μελέτες όπου η κατανάλωση ενέργειας μετρήθηκε με διπλά σεσημασμένο ύδωρ και η πρόσληψη ενέργειας υπολογίσθηκε από το διαιτολόγιο, βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς υποεκτιμούν το ποσό της προσλαμβανόμενης τροφής κατά 34% έως 54%, ενώ τα αδύνατα άτομα κατά 0% έως 20%. Η πρόσληψη της τροφής ρυθμίζεται από εξωτερικά και εσωτερικά σήματα. Στα πρώτα περιλαμβάνονται η διαθεσιμότητα και η ελκυστικότητα της τροφής, ενώ στα δεύτερα το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού. Τα δύο είδη σημάτων δεν είναι ανεξάρτητα γιατί μεταβολικοί παράγοντες μπορεί να μεταβάλλουν τις συναισθηματικές αντιδράσεις και συναισθηματικοί παράγοντες μπορεί να τροποποιήσουν το φυσιολογικό έλεγχο της πρόσληψης τροφής.

Τα αίτια που εμπλέκονται στη γένεση της παχυσαρκίας είναι ποικίλα, ενώ στην όλη διαδικασία συμβάλλει η αλληλεπίδραση διαφόρων παραγόντων. Ανεξάρτητα όμως από τους ενεχόμενους μηχανισμούς, το άμεσο αίτιο της παχυσαρκίας είναι η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας σε σχέση με την κατανάλωση ενέργειας. Για παράδειγμα, η κατά 5% μόνον, επιπλέον πέραν της καταναλισκόμενης, πρόσληψη

ενέργειας (δηλαδή περίπου 100kcal/ ημερησίως) οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 5 έως 6 κιλά σε μια 5ετία. Το ήμισυ του επιπρόσθετου αυτού βάρους αφορά στο πρώτο έτος, οπότε και επιτυγχάνεται μία νέα ισορροπία μεταξύ προσλαμβανομένης και καταναλισκομένης ενέργειας. Σημειώνεται ότι, το 75% της συνολικής αύξησης του σωματικού βάρους αντιστοιχεί σε λιπώδη ιστό.

Στη μέγιστη πλειοψηφία τα παχύσαρκα άτομα προσλαμβάνουν σχετικά μεγάλα ποσά τροφής και θερμίδων. Συχνά, η υπερφαγία αρχίζει ήδη από τη βρεφική ηλικία, ως συνέπεια της κακής συνήθειας μητέρων να ικανοποιούν το κλάμα ή τη δυσφορία με θηλασμό ή χορήγηση γάλακτος, ανεξάρτητα από τις κανονικές ώρες θηλασμού. Η παθολογική αυτή διατροφική συμπεριφορά συνεχίζεται και κατά την ενηλικίωση, με την έννοια της λήψης τροφής μετά από εξωτερικά ερεθίσματα ή οποιαδήποτε ψυχική φόρτιση. Σ' αυτό συμβάλλουν η ύπαρξη επαρκών ποσοτήτων τροφής, καθώς και διάφοροι κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

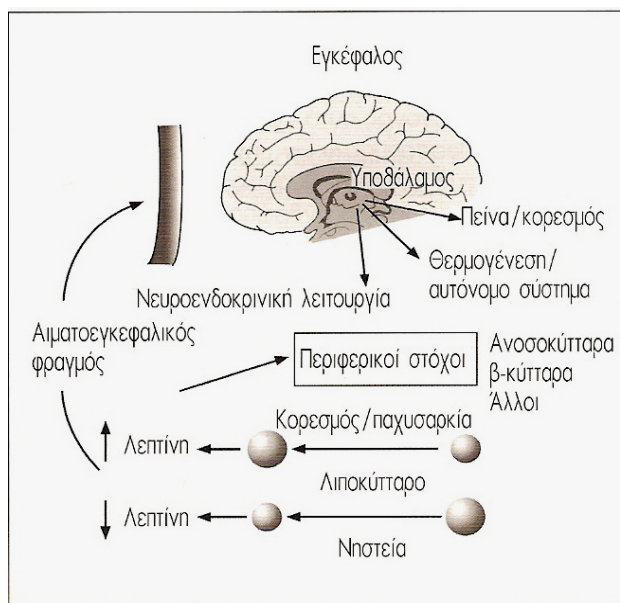
Η ενέργεια που χρειάζεται ο οργανισμός προέρχεται από την οξείδωση των υδατανθράκων και των λιπαρών οξέων. Το αναπνευστικό πηλίκιο (RQ) είναι το πηλίκιο του διοξειδίου του άνθρακος που παράγεται προς το οξυγόνο που καταναλώνεται. Υπολογίζοντας το RQ με τη μέθοδο της έμμεσης θερμιδομετρίας μπορούμε να υπολογίσουμε το ποσοστό της ενέργειας που προέρχεται από την καύση των διαφόρων θρεπτικών συστατικών (RQ:1 σημαίνει αποκλειστική κατανάλωση υδατανθράκων, ενώ RQ: 0.70 σημαίνει ότι το 98% της παραγόμενης ενέργειας προέρχεται από το λίπος). Η συνήθης τιμή του RQ είναι 0.8 έως 0.85. Αυτό υποδηλώνει ότι το 40% της απαραίτητης ενέργειας προέρχεται από την καύση του λίπους. Είναι ενδιαφέρον ότι, άτομα με υψηλό RQ έχουν περισσότερες πιθανότητες να γίνουν παχύσαρκα⁽³²⁾.

1.6.2. Γενετική και Παχυσαρκία

Τα γονίδια επηρεάζουν πολλές παραμέτρους που σχετίζονται τόσο με την ενεργειακή κατανάλωση. Σύμφωνα με μελέτες, ο μεταβολικός ρυθμός, η θερμογένεση λόγω λήψης τροφής και η διάθεση για την εκτέλεση σωματικής δραστηριότητας έχουν γενετικό υπόβαθρο^(33,34). Γενικά, τα γονίδια επηρεάζουν το σωματικό βάρος που εμφανίζει στοιχεία κληρονομικότητας. Και οι μεταβολικές διεργασίες που υπόκεινται στο ρυθμό αύξησης του βάρους πιθανόν έχουν ισχυρές γενετικές συνιστώσες⁽³⁵⁾. Ενδείξεις ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση

παχυσαρκίας προέρχονται από έναν μεγάλο αριθμό ερευνών τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους. Τα αποτελέσματα των μελετών σε δίδυμους, υιοθετημένα παιδιά και τις οικογένειές τους έχουν δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της παχυσαρκίας^(36,37). Γενικά, τα γονίδια επηρεάζουν το σωματικό βάρος στο βαθμό που κωδικοποιούν τα μοριακά συστατικά του φυσιολογικού συστήματος ρύθμισής του. Η ανίχνευση σπάνιων μεταλλάξεων στον ανθρώπινο οργανισμό έχει προβάλλει νέους ορίζοντες στην ανίχνευση οδών που εμπλέκονται στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον αποσπούν έως τώρα μεταβλητότητες στην αλληλουχία των γονιδίων των αδρενεργικών υποδοχέων, των πρωτεϊνών αποσύζευξης, των πυρηνικών υποδοχέων PRA και του υποδοχέα της λεπτίνης. Τα αποτελέσματα μελετών ανάλυσης του γονιδιώματος δείχνουν ότι τα γονίδια κλειδιά εντοπίζονται κυρίως στα χρωμοσώματα 2p, 3q, 5p, 6p, 7q, 10p, 11q, 17 και 20q⁽³⁸⁾.

Το γονίδιο Ob ή το γονίδιο της λεπτίνης κωδικοποιεί τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται λεπτίνη. Η παχυσαρκία σε ποντίκια ob/ob φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα ελαττωμάτων σε αυτό το γονίδιο⁽³⁹⁾. Υποδοχείς της λεπτίνης έχουν βρεθεί και στους ανθρώπινους ιστούς. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που κυκλοφορεί στο αίμα, εκκρίνεται από τα λιπώδη κύτταρα και δρα μέσω του υποθαλάμου. Τα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα αποτελούν δείκτη των ενεργειακών αποθεμάτων στο λιπώδη ιστό. Υψηλά επίπεδα λεπτίνης οδηγούν φυσιολογικά σε μείωση της πρόσληψης της τροφής και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας.



Η προοπιομελανοκορτίνη (POMC) αποτελεί πρόδρομη ουσία πολλών ορμονών του υποθαλαμικού- υποφυσιακού- επινεφριδιακού άξονα και νευροπεπτιδίων και συμμετέχει στη ρύθμιση της ενεργειακής κατανάλωσης και της λήψης τροφής. Μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τη σύνθεση της προοπιομελανοκορτίνη εμποδίζουν τη σύνθεση της α -MSH, ενός νευροπεπτιδίου που αναστέλλει την όρεξη στον υποθάλαμο, οδηγώντας έτσι σε σοβαρού βαθμού παχυσαρκίας⁽⁴⁰⁾.

Επίσης οι μιτοχονδριακές πρωτεΐνες αποσύζευξης (UCPs) έχουν μελετηθεί εκτενώς λόγω του ενεργού ρόλου που διαδραματίζουν στη ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης και της οξειδωσης των λιπών και οι οποίες υπεισέρχονται στον έλεγχο της θερμογένεσης προσαρμογής⁽⁴¹⁾. Η οικογένεια των UCPs περιλαμβάνει την UCP1 και τα ομόλογά της, τα οποία ανέρχονται σε τέσσερα σύμφωνα με τα μέχρι επιστημονικά δεδομένα. Η UCP1 εντοπίζεται στο φαιό λιπώδη ιστό και αποτελεί το πρωταρχικό μόριο ρύθμισης της προκαλούμενης από το κρύο θερμογένεσης. Μειωμένη γονιδιακή έκφραση της UCP1 εμφανίζεται στο φαιό λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων σε σύγκριση με ισχνά άτομα, ενώ πιθανόν να ενεργοποιείται στο λιπώδη ιστό μέσω της διέγερσης των β_3 αδρενεργικών υποδοχέων. Πολυμορφισμοί στα γονίδια των UCP2 και UCP3 φαίνεται να σχετίζονται με το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας, αλλά μέχρι σήμερα οι έρευνες δεν έχουν δείξει ότι κάποιο απ' αυτά τα γονίδια παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας⁽³⁸⁾.

Ο β_3 αδρενεργικός υποδοχέας είναι ένας κατεχολαμινικός υποδοχέας, του οποίου ο κύριος ρόλος είναι η ενεργοποίηση της θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό στα ποντίκια. Μπορεί επίσης να διεγείρει και τη λιπόλυση στο λευκό λιπώδη ιστό, σε μικρότερο όμως βαθμό από τους β_1 και β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Εντοπίζεται τόσο στα λευκά όσο και στα φαιά λιπώδη κύτταρα⁽⁴²⁾.

Αντικείμενο μελέτης έχουν επίσης αποτελέσει οι PPARs. Πρόκειται για πυρηνικούς υποδοχείς, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό των λιπιδίων και την ομοιόσταση της γλυκόζης. Έχει βρεθεί ότι η έκφραση του mRNA για την κωδικοποίηση του PPAR γ -2 είναι αυξημένη στο λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων, ενώ έχουν περιγραφεί δύο μεταλλάξεις του. Και σε αυτή την περίπτωση όμως, τα αποτελέσματα παραμένουν αντικρουόμενα, με κάποιες μελέτες να δείχνουν συσχετίσεις με δείκτες παχυσαρκίας και άλλες όχι^(43,44).

1.6.3. Παχυσαρκία και σύνδρομο Prader-Willi

Το σύνδρομο Prader-Willi είναι μία από τις Μενδελιανές διαταραχές για τις οποίες η παχυσαρκία είναι μία κλινική εκδήλωση αλλά όχι ένα επικρατές χαρακτηριστικό. Πρόκειται για μια αυτοσωμική επικρατή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη εμβρυϊκή κινητικότητα, μυϊκή υποτονικότητα κατά τη στιγμή της γέννησης, χαμηλό ύψος, υπογοναδισμό, πνευματική καθυστέρηση, μικρά χέρια και πόδια και υπερφαγία, η οποία συνήθως εμφανίζεται μεταξύ 12 και 18 μηνών⁽⁴⁵⁾. Οι περισσότεροι ασθενείς (70%) έχουν κάποια διαγραφή ή διαρραγή κάποιων γονιδίων που εντοπίζονται στον εγγύ μεγάλο βραχίονα του πατρικού χρωμοσώματος⁽³⁸⁾. (Περιγράφεται εκτενέστερα στο κεφάλαιο 2).

1.6.4. Παχυσαρκία και λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί μια μάζα λιποκυττάρων, τα οποία συγκρατούνται και σταθεροποιούνται με τη βοήθεια του κολλαγόνου. Εμφανίζεται σε δύο μορφές, το φαιό και το λευκό λιπώδη ιστό. Ο φαιός λιπώδης ιστός είναι ένας εξειδικευμένος ιστός υψηλής μιτοχονδριακής πυκνότητας, ο οποίος έχει ως σκοπό την παραγωγή θερμότητας για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος ζώων όπως τα τρωκτικά και τα ζώα που πέφτουν σε χειμέρια νάρκη^(46,47). Η θερμότητα παράγεται ως αποτέλεσμα της αποσύζευξης του οξυγόνου από τη διαδικασία της φωσφορυλίωσης του ADP σε ATP. Με τον τρόπο αυτό η ενέργεια απελευθερώνεται ως θερμότητα αντί να δεσμεύεται σε νομίσματα υψηλής ενεργειακής στάθμης. Σε περίπτωση που υπάρχει κάποια δυσλειτουργία, στη διαδικασία για την παραπάνω μετατροπή, εμφανίζεται υπερθερμία και παχυσαρκία⁽⁴⁸⁾. Ο ανθρώπινος οργανισμός συμπεριφέρεται τελείως διαφορετικά σε σύγκριση με τα τρωκτικά: η ποσότητα του φαιού λιπώδους ιστού είναι μικρότερη και λιγότερη ενεργή. Το γεγονός αυτό εξηγείται από την ύπαρξη διαφορετικών προσαρμοστικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται σε χαμηλές θερμοκρασίες περιβάλλοντος στην περίπτωση του ανθρώπου. Στα ζώα, η ποσότητα του φαιού λιπώδους ιστού και η δραστηριότητά του μπορούν να μεταβληθούν από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, στα ποντίκια υπέρμετρη πρόσληψη τροφής διεγείρει την ανάπτυξη και τη δράση των φαιών λιποκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό τα επιπλέον «καύσιμα» χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας και δεν αποθηκεύονται ως λίπος. Μέσω της ενεργειακής αυτής διεργασίας αποτρέπονται οι αρνητικές συνέπειες της υψηλής ενεργειακής πρόσληψης. Στον ανθρώπινο οργανισμό, όμως, σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα

δεδομένα, το φαιό λίπος δε φαίνεται να ανταποκρίνεται ανάλογα τόσο σε περιπτώσεις υπερκατανάλωσης τροφής όσο και περιπτώσεις υποσιτισμού. Διερευνάται δε, αν και κατά πόσο ορισμένες φαρμακευτικές ουσίες μπορούν να επιτύχουν την αύξηση του φαιού λιπώδους ιστού του ανθρώπου καθώς και τη διέγερση της θερμογένεσης σε αυτόν ώστε να αυξηθεί η ενεργειακή κατανάλωση⁽⁴⁹⁾.

Από την άλλη, ο λευκός λιπώδης ιστός λειτουργεί ως «αποθήκη» τριγλυκεριδίων για το ανθρώπινο σώμα, ως προστατευτικό για τα όργανα και ως μονωτικό υλικό για τη διατήρηση της θερμότητας του σώματος. Η οξειδωση του λευκού λίπους συνοδεύεται σε μικρό ποσοστό από απελευθέρωση ενέργειας με τη μορφή θερμότητας, ενώ στο μεγαλύτερο ποσοστό της η ενέργεια μετατρέπεται στο ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου, το ATP. Παρουσιάζει λίγους νευρώνες και έχει μικρότερη αιμάτωση σε σχέση με το φαιό λιπώδη ιστό. Ο λιπώδης ιστός αποτελεί και θέση παραγωγής πολλών σημαντικών ουσιών και μορίων, όπως η λεπτίνη, η λιπνεκτίνη, η αδιψίνη κ.α. Τελικά, ο λιπώδης ιστός καταγράφεται ως σημαντικό ενδοκρινές και εκκριτικό όργανο,⁽⁵⁰⁾ το οποίο συμμετέχει σημαντικά στους ομοιοστατικούς μηχανισμούς των θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Επικοινωνεί εκτενώς με τα υπόλοιπα συστήματα και συμμετέχει στις μεταβολικές διεργασίες που σχετίζονται όχι μόνο με το ισοζύγιο ενέργειας και την παχυσαρκία, αλλά και τη φλεγμονή και τη διαδικασία της γήρανσης.

1.6.5. Παχυσαρκία και περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Η αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια οφείλεται κυρίως σε περιβαλλοντικούς παράγοντες⁽³⁸⁾. Ο νέος τρόπος διαβίωσης των ατόμων έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές τόσο στη φυσική δραστηριότητα όσο και στις διαιτητικές συνήθειες. Όσο η τεχνολογία προοδεύει, η χρήση των «άνετων» μηχανημάτων σαφέστατα μειώνει την ενέργεια που δαπνάνται για καθημερινές δραστηριότητες και επομένως τη συνολική ημερήσια δαπάνη ενέργειας. Ταυτόχρονα, αυξάνεται η διαθεσιμότητα των τροφίμων και μάλιστα των τροφίμων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας.

Οι άνθρωποι που είναι αδρανείς είναι συνήθως παχύσαρκοι και σε κακή φυσική κατάσταση⁽⁵¹⁾. Ωστόσο είναι δύσκολο να αποκτηθούν αξιόπιστα δεδομένα σχετικά με το πόσο επιδρά η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας στην παχυσαρκία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σήμερα οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν περισσότερη τροφή από το

1980, αλλά σίγουρα η ενέργεια που δαπανάται σε χειρωνακτικές εργασίες ή σε ενεργητικές δραστηριότητες κατά τη διάρκεια του ελεύθερου χρόνου έχει μειωθεί σημαντικά λόγω της αύξησης των ωρών που δαπανώνται για την παρακολούθηση τηλεόρασης και τη συμμετοχή σε άλλες καθιστικές δραστηριότητες⁽⁵²⁾.

Οι άνθρωποι που είναι αδρανείς είναι συνήθως παχύσαρκοι και σε κακή φυσική κατάσταση⁽⁵¹⁾. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις είναι λογικό να υποθέτουμε ότι η σωματική αδράνεια είναι σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση παχυσαρκίας. Μερικά παχύσαρκα άτομα είναι τόσο αδρανή σε τέτοιο βαθμό που, ενώ καταναλώνουν λιγότερη τροφή, σε σχέση με άλλα φυσιολογικού βάρους. άτομα βρίσκονται σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας. Γενικά φαίνεται ότι η συνολική ενεργειακή δαπάνη και όχι κάποιος συγκεκριμένος τύπος άσκησης προσφέρει την καλύτερη δυνατή προστασία, έναντι των ανεπιθύμητων μεταβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με την παχυσαρκία⁽⁵³⁾.

Οι περισσότεροι κάτοικοι των ανεπτυγμένων χωρών εργάζονται πολλές ώρες εκτός σπιτιού και έτσι δεν έχουν χρόνο να δώσουν έμφαση στην προετοιμασία και το σχεδιασμό των γευμάτων που θα καταναλώσουν. Άρα είναι εύλογο όταν και οι δύο γονείς εργάζονται, να παρατηρείται συνήθως το φαινόμενο της πρόσληψης των έτοιμων και τυποποιημένων γευμάτων εκτός οικίας (fast foods), καθώς και των γευμάτων που ετοιμάζονται γρήγορα σε φούρνο μικροκυμάτων. Αυτά τα γεύματα συνήθως έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και η αύξηση του λιπώδους ιστού σε ανθρώπους και ζώα σχετίζεται με την περιεκτικότητα της τροφής σε λίπος. Παράλληλα το φαγητό τρώγεται γρήγορα λόγω των επιταχυμένων ρυθμών της ζωής, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μέτρο στην ποσότητα φαγητού που καταναλώνεται μέχρι το αίσθημα του κορεσμού να επέλθει⁽⁵⁴⁾. Με την επικράτηση του γρήγορου και πρόχειρου φαγητού τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αυξηθεί σημαντικά η ενεργειακή πυκνότητα των διαθέσιμων τροφίμων. Η επικράτηση αυτή συμπίπτει με την τακτική της επιθετικής τους διαφήμισης από τα Μέσα Ενημέρωσης. Εξάλλου, τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητα είναι συνήθως εύληπτα τρόφιμα, γεγονός που προωθεί την αύξηση της κατανάλωσής τους. Επιπρόσθετα, το μέγεθος των μερίδων που σερβίρονται και πωλούνται αυξάνεται⁽⁵⁵⁾. Επομένως, περιβαλλοντικοί παράγοντες συντελούν στη δυσκολία διαχείρισης του σωματικού βάρους, προωθώντας την αυξημένη κατανάλωση θερμίδων και τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και εγκαθιστώντας καταστάσεις στις οποίες η γενετική προδιάθεση για αύξηση σωματικού βάρους είναι πιο εύκολο να εκφραστεί.

Μελέτη που διεξήχθη στη Φιλανδία έδειξε ότι ο κίνδυνος ταχείας αύξησης βάρους (>5 kg/5 χρόνια) ήταν μεγαλύτερος σε άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, με χρόνιες παθήσεις, χαμηλή σωματική δραστηριότητα, υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και σε αυτούς που σταμάτησαν το κάπνισμα⁽⁵⁶⁾. Πολλές προσπάθειες έχουν γίνει για να ερμηνευτούν αυτές οι σχέσεις, με δεδομένο το ότι στις δυτικές κοινωνίες άτομα χαμηλού κοινωνικού επιπέδου και λιγότερο μορφωμένα είναι πιο πιθανό να καταναλώνουν τρόφιμα πλούσια σε λίπος, παρά τα πιο ακριβά φρούτα και λαχανικά⁽⁵⁷⁾.

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι όσο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες προωθούν την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας και τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα, οι δυτικές κοινωνίες προωθούν τη λεπτότητα, η οποία θεωρείται βασικό συστατικό της ομορφιάς και της επιτυχίας. Το αδύνατο σώμα αποτελεί το όνειρο εκατομμυρίων ανθρώπων στον κόσμο και ο δρόμος για την επίτευξή του είναι δύσκολος. Αγωνιώντας να αποκτήσουν το ιδανικό ισχνό σώμα, στρέφονται σε ποικίλες μεθόδους, με τον περιορισμό διαιτητικής πρόσληψης να αποτελεί τη συχνότερη επιλογή. Η τελευταία μπορεί να πάρει διάφορες μορφές, από την αποφυγή γλυκών, τη μείωση του λίπους της διαίτας, την κατανάλωση τροφίμων light έως την πλήρη νηστεία⁽⁵⁸⁾. Έτσι, το λεπτό σώμα μπορεί να αποτελέσει ένα κίνητρο για την αλλαγή των διατροφικών συνηθειών και του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας, αλλά οι αλλαγές που γίνονται είναι συνήθως απότομες και μικρής διάρκειας. Επίσης, οι συντελούμενες αλλαγές συνήθως δεν ικανοποιούν τις συναισθηματικές ανάγκες, το άτομο συνεχίζει την ενασχόλησή του με κάποια άλλη μέθοδο αδυνατίσματος και τελικά, εναλλάσσεται μεταξύ περιόδων αύξησης και μείωσης του βάρους. Η αυξομείωση ή ανακύκλωση βάρους έχει σημαντικές μεταβολικές και ψυχολογικές συνέπειες και από πολλούς ερευνητές θεωρείται ότι προωθεί την αύξηση του βάρους αποτελώντας αιτία της παχυσαρκίας.

1.6.6. Παχυσαρκία και διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Αντίθετα με τη γενική πεποίθηση που επικρατεί, είναι πολύ σπάνιο κάποια πρωτογενής ενδοκρινική διαταραχή να αποτελεί αίτιο της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία έχει αποδοθεί πολλές φορές στο χαμηλό μεταβολικό ρυθμό που προκαλείται από τη χαμηλή δραστηριότητα του θυρεοειδή αδένου, πεποίθηση η οποία σπάνια αληθεύει. Ο υποθυρεοειδισμός σοβαρού βαθμού μπορεί να οδηγήσει σε κάποια αύξηση του σωματικού λίπους, αλλά το μεγαλύτερο τμήμα της περίσσειας του

βάρους οφείλεται στο οίδημα, το οποίο εξαφανίζεται μετά από τη θεραπεία υποκατάστασης με θυρεοειδική ορμόνη. Οι παχύσαρκοι εμφανίζουν ενδοκρινικές ανωμαλίες, κυρίως υπερέκκριση ινσουλίνης και δυσανεξία στη γλυκόζη. Μόλις όμως επιτευχθεί απώλεια βάρους, οι ανωμαλίες αυτές διορθώνονται⁽⁵⁹⁾. Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών συσχετίζεται με την περίσσεια σωματικού βάρους, αλλά η λειτουργία των ωοθηκών βελτιώνεται με την απώλεια βάρους⁽⁶⁰⁾.

1.6.7. Παχυσαρκία και ψυχολογικοί παράγοντες

Σύμφωνα με δεδομένα από έρευνα που έγινε στις ΗΠΑ, η κατάθλιψη παίζει σημαντικό ρόλο στην αλλαγή των επιπέδων σωματικού βάρους στους ενήλικες⁽⁶¹⁾. Η χρήση φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή των επιπέδων του σωματικού βάρους. Σύμφωνα με μελέτες, η σεροτονίνη στον εγκέφαλο εμπλέκεται στη ρύθμιση της διάθεσης και πολλοί ασθενείς μαθαίνουν ότι μπορούν να μειώσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης τρώγοντας. Η παρατήρηση αυτή γίνεται συχνά και σε άλλες καταστάσεις, όπως το προεμμηνοπαυστικό σύνδρομο και η διακοπή καπνίσματος.

1.6.8. Παχυσαρκία και φαρμακευτική αγωγή

Πολλές κατηγορίες ψυχοτροπικών φαρμάκων, όπως τα αντιψυχωσικά, τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιμανιακά και σε μικρότερο βαθμό τα αντιγχολυτικά, συνδέονται με ακούσια αύξηση του σωματικού βάρους⁽⁶²⁾. Γενικά, τα φαρμακευτικά σκευάσματα που εμποδίζουν τους υποδοχείς της ισταμίνης H₁, της σεροτονίνης 5-HT και της ντοπαμίνης σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους.

Η συμμόρφωση όσον αφορά τη διαχείριση του σωματικού βάρους γίνεται προβληματική στην περίπτωση χρήσης ορισμένων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και αναστολέων του ενζύμου μονοαμινοοξειδάση (ΜΑΟ). Νεώτερης γενιάς αντικαταθλιπτικά είναι πλέον διαθέσιμα χωρίς να προκαλούν αυτό το πρόβλημα. Όταν η θεραπεία αρχίζει με εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, εμφανίζεται απώλεια βάρους, αλλά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα τους δεν έχουν πλήρως τεκμηριωθεί. Άλλα φαρμακευτικά σχήματα που μπορεί να προκαλούν αύξηση βάρους είναι τα στεροειδή, η κυπροεπταδίνη και η ινσουλίνη. Εφόσον η δόση τους μειωθεί ή διακοπεί η χορήγησή τους, η αύξηση βάρους αναστέλλεται^(63,64).

1.6.9. Συμμετοχή της οικογένειας, της προσωπικότητας και των συναισθημάτων

Ο Bruch ήταν ο πρώτος ερευνητής που κινήθηκε πέρα από την παραδοσιακή ψυχαναλυτική ερμηνεία και αναζήτησε τη δράση και άλλων βοηθητικών παραγόντων στην παχυσαρκία. Γνώριζε πως η παχυσαρκία στα παιδιά ήταν κατά κανόνα αποτέλεσμα υπερβολικής πρόσληψης τροφής και μειωμένης σωματικής δραστηριότητας. Σαν παιδοψυχίατρος ασχολήθηκε εκτενώς με την «συμπτωματική» ή «αντιδραστική» παχυσαρκία, δηλαδή με την παχυσαρκία σαν αποτέλεσμα συναισθηματικής δυσκολίας και που οδηγεί σε καταναγκαστική υπερφαγία. Πίστευε σθεναρά πως στα παιδιά, η παχυσαρκία ήταν απότοκος διαταραγμένων ενδοοικογενειακών σχέσεων και μάλιστα στην πρώιμη ζωή του παιδιού⁽⁶⁵⁾.

Η ανταλλαγή συναισθημάτων μεταξύ μητέρας και παιδιού χαρακτηρίζεται από αμφιθυμία, που συχνά εκφράζεται στην προσφορά και αποδοχή της τροφής. Ειδικότερα χαρακτηριστικά σε αυτές τις οικογένειες είναι: α) Το φαγητό ήταν ο βασικός και λιγότερο ή περισσότερο ο αποκλειστικός τρόπος προσφοράς τρυφερότητας, ανακούφισης από το στρες και ανταμοιβής σε επιθυμητές συμπεριφορές. β) Το συναίσθημα της στεναχώριας ή της δυσφορίας εκφραζόταν μέσα από συμπεριφορές σχετικές με το φαγητό. γ) Πολλά από τα συναισθήματα της μητέρας και απαντήσεις προς το παιδί γίνονταν μέσα από ανασφαλείς συμπεριφορές της μητέρας. δ) Ήταν χαρακτηριστικές ειδικές συμπεριφορές πχ πρέπει να τρώγεται όλο το σερβιρισμένο φαγητό. ε) Το πάχος ήταν ένδειξη υγείας και καλοζωίας.

Μία θεωρία που αφορά στη πρόσληψη της τροφής ενοχοποιεί την υπερσίτιση στη βρεφική ηλικία. Η μητέρα χορηγεί γάλα όταν το βρέφος είναι ανήσυχο ή όταν κλαίει, ακόμη και αν δεν είναι η ώρα του γεύματος, με αποτέλεσμα στο βρέφος να δημιουργείται μία μαθησιακή διαταραχή όπου αισθήματα όπως το άγχος ή ο θυμός να ερμηνεύονται σαν πείνα. Αυτή η θεωρία όμως αμφισβητείται από άλλους συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι οι παχύσαρκες μητέρες που έχουν συνήθως παχύσαρκα παιδιά υποσιτίζουν τα βρέφη τους σε σχέση με τις μητέρες που είναι αδύνατες⁽⁶⁶⁾.

Αυτές οι συμπεριφορές όμως οδηγούσαν σε:

α) Μία μειωμένη ικανότητα διάκρισης του αισθήματος της πείνας και των κατάλληλων απαντήσεων σε αυτό από άλλες συναισθηματικές καταστάσεις, με μία τάση απάντησης σε αυτές μέσω του φαγητού.

β) Ελαττωμένη ικανότητα κινητοποίησης μηχανισμών σχετικών με την αυτονομία του ατόμου π.χ. έλλειψη ενεργητικότητας, αυτοεκτίμησης και μαχητικότητας.

γ) Αξιολόγηση του φαγητού σαν ο πρωταρχικός τύπος επαναλαμβανόμενης συμπεριφοράς.

Ο Bruch διατύπωσε την άποψη πως αυτές οι διαστρεβλωμένες απαντήσεις στο αίσθημα της πείνας και η διαμόρφωση μίας τέτοιας «ασθενούς» προσωπικότητας είναι το αποτέλεσμα των απαντήσεων που δίνει η μητέρα μέσω του φαγητού, με βάση το δικό της τρόπο σκέψης, και όχι των αναγκών του παιδιού. Έτσι μεγαλώνει το παιδί υπερπροστατευμένο, κάτω από συνεχή έλεγχο έτσι ώστε η εφηβεία αλλά και η ζωή πέρα από τις οικογενειακές αξίες να είναι μία πραγματική απειλή. Η αναγνώριση αυτών των ελλειμμάτων δεν είναι καθόλου εύκολη γιατί συνήθως επισκιάζεται από κλινικό πρόβλημα σχετικό με διαταραχή πρόσληψης τροφής.

Εκτός όμως από τις παραπάνω απόψεις και άλλες δημοσιεύσεις στη δεκαετία του 1940 ασχολήθηκαν με τις ψυχολογικές θεωρήσεις περί παχυσαρκίας, στις οποίες το μήνυμα ήταν πως στοιχεία δυσπροσαρμοστικά της ίδιας της προσωπικότητας του παχύσαρκου ήταν αυτά που ευθύνονταν για την κατάστασή του⁽⁶⁷⁾. Αυτά δε τα στοιχεία είναι νευρωσικά στοιχεία. Η συγκεκριμένη άποψη υποστηρίχθηκε θερμά από τον Alexander (1934), ο οποίος μάλιστα έθεσε και το αξίωμα πως συγκεκριμένο καταπιεσμένο συναίσθημα εμπλέκεται και στη δημιουργία συγκεκριμένης νόσου, έχοντας στο μυαλό του περισσότερο το πεπτικό έλκος παρά την παχυσαρκία σαν αποτέλεσμα στοματικών εξαρτήσεων⁽⁶⁸⁾. Στην ίδια περίοδο ο Reeve αναφέρει πέντε περιπτώσεις, όλες γυναικών, οι οποίες κάτω από την πίεση μη αποδεκτών συναισθημάτων, όπως θυμό, ζήλεια, κτητικότητα διοχέτευαν την έντασή τους μέσω του πεπτικού σωλήνα, σε υπερφαγία.

Και σήμερα όμως οι θεωρίες που προκύπτουν από στοιχεία κλινικά δε διαφέρουν πολύ. Φαίνεται πως στρεσογόνα συναισθήματα όπως άγχος, στεναχώρια, ένταση, θυμός, ανία μπορούν να πυροδοτήσουν την έναρξη διατροφικής συμπεριφοράς με υπερφαγία. Παχύσαρκα άτομα τρώνε συχνά σε απάντηση όχι αισθήματος πείνας αλλά συναισθημάτων που τα κάνουν να νοιώθουν

άσχημα. Αυτές δε οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα πως άτομα με παρόμοια προβλήματα δε θα πρέπει να μπαίνουν σε πρωτόκολλα δίαιτας αν πρώτα δε βοηθηθούν για το ψυχολογικό τους πρόβλημα⁽⁶⁹⁾.

1.7.Επιπτώσεις της παχυσαρκίας στον οργανισμό

Κίνδυνοι συνδεόμενοι με την παχυσαρκία

Οι ασθένειες που σχετίζονται με την παχυσαρκία έχουν καθοριστεί με βάση τα αποτελέσματα πολυάριθμων ερευνών που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια. Έχει διαπιστωθεί ότι η παχυσαρκία συνδέεται με την ινσουλινοαντοχή, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την αθηροσκλήρωση, τις καρδιοπάθειες, ορισμένα αναπνευστικά προβλήματα, κάποιες διαταραχές του ύπνου, κάποιες ψυχιατρικές διαταραχές, προβλήματα στη χοληδόχο κύστη, την οστεοαρθρίτιδα και άλλες νόσους .

Γενικά οι οργανικές διαταραχές εξαρτώνται σε ένα βαθμό και από την περιοχή του σώματος στην οποία εντοπίζεται η συσσώρευση του λίπους. Η γενικευμένη συσσώρευση του λίπους στο σώμα επιφέρει αλλαγές στο συνολικό όγκο του αίματος και στην καρδιακή λειτουργία, ενώ η κατανομή του λίπους στην κοιλιακή χώρα διαφοροποιεί την αναπνευστική λειτουργία. Επίσης η συσσώρευση κοιλιακού λίπους, δηλαδή η παχυσαρκία ανδροειδούς τύπου, αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για τη εμφάνιση υπέρτασης, υψηλών επιπέδων ινσουλίνης, ινσουλινοαντοχής, σακχαρώδη διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας.

1.7.1 Μεταβολικό σύνδρομο

Το κύριο χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου ή σύνδρομο X είναι η αντίσταση στις δράσεις της ινσουλίνης ή η ινσουλινοαντοχή, γεγονός που επιφέρει και τις υπόλοιπες επιπλοκές υγείας. Ως ινσουλινοαντοχή ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία οι ιστοί του οργανισμού δεν αντιδρούν στην έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας σύμφωνα με τα αναμενόμενα σε φυσιολογικές συνθήκες. Η ινσουλινοαντοχή αποτελεί συχνό φαινόμενο στα παχύσαρκα άτομα. Κατά το πρώτο στάδιο της εμφάνισης της δεν συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, διότι τα β-κύτταρα του παγκρέατος αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης, προκειμένου να γίνεται φυσιολογικά η ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης αλλά και

να εκτελούνται οι υπόλοιποι ρόλοι της ινσουλίνης. Με αυτό τον τρόπο τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν υπερίνσουλιναίμια. Όμως καθώς η μη φυσιολογική αυτή κατάσταση συνεχίζεται, μειώνεται η ινσουλινοευαισθησία των ιστών και εμφανίζεται αντοχή στη γλυκόζη. Όταν το πάγκρεας φτάσει στο σημείο να αδυνατεί να παράγει αυξημένες ποσότητες ινσουλίνης, παρουσιάζεται σταδιακά δυσανεξία στην γλυκόζη και στη συνέχεια σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Στην πραγματικότητα, η παχυσαρκία φαίνεται να αποτελεί τον πιο σημαντικό «περιβαλλοντικό» προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαβήτη⁽⁶³⁾.

Η ινσουλινοαντοχή έχει ως αποτέλεσμα και τη μειωμένη κάθαρση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το πλάσμα. Συνολικά στο λιπιδαιμικό προφίλ ενός παχύσαρκου ατόμου, λόγω της ινσουλινοαντοχής, είναι πιθανόν να παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα VLDL και LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης. Επειδή οι LDL που σχηματίζονται είναι μικρές και πυκνές, εξαιτίας της αυξημένης ουδέτερης μεταφοράς μεταξύ των διαφόρων τάξεων λιπιδίων και της συνεπακόλουθης αυξημένης δράσης του ενζύμου CETP (πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης), αυξάνεται ο κίνδυνος αθηρογένεσης. Η ινσουλίνη διεγείρει το σχηματισμό διαφόρων παραγόντων ανάπτυξης, όπως του αναλόγου της ινσουλίνης αυξητικού παράγοντα I (Insulin Like Growth-factor I) συνεισφέροντας με αυτό τον τρόπο στην αθηρωματική διαδικασία.

Η ινσουλινοαντοχή αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στα παχύσαρκα άτομα. Έχει αποδειχθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η αντοχή στην ινσουλίνη τόσο μεγαλύτερη θα είναι και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁽⁷⁰⁾. Ο πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η υπερίνσουλιναίμια της παχυσαρκίας αυξάνει την αρτηριακή πίεση είναι η αύξηση της νεφρικής απορρόφησης νατρίου⁽⁷¹⁾.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα με παχυσαρκία ανδροειδούς τύπου παρουσιάζουν αυξημένη απελευθέρωση λιπαρών οξέων στη μεταπορροφητική φάση και εξασθενημένη καταστολή της απελευθέρωσης λιπαρών οξέων μέσω της ινσουλίνης.

1.7.2 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο κίνδυνος ανάπτυξης του σακχαρώδη διαβήτη είναι 5 φορές υψηλότερος στις γυναίκες με ΔΜΣ 25 Kg/m², 28 φορές σε αυτές με ΔΜΣ 30 Kg/m² και 93 φορές σε αυτές με ΔΜΣ μεγαλύτερο του 35 Kg/m², συγκριτικά με γυναίκες που έχουν ΔΜΣ

χαμηλότερο από 21 Kg/m² . Στους άντρες αντίστοιχα, ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 2,2 φορές για αυτούς που έχουν ΔΜΣ μεταξύ 25 και 26,9 Kg/m², 6,7 φορές για αυτούς που έχουν ΔΜΣ μεταξύ 29 και 30 Kg/m² και 42 φορές για αυτούς που έχουν ΔΜΣ 35 Kg/m² ή μεγαλύτερο^(72,73). Το 80% έως 90% των διαβητικών ατόμων τύπου 2 είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Η αύξηση του σωματικού βάρους συνοδεύεται από μεγάλη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη⁽⁷⁴⁾. Ακόμα και στα παιδιά που βρίσκονται πριν την εφηβεία, η παχυσαρκία είναι συνδεδεμένη με περιφερική και ηπατική ινσουλινοαντοχή⁽⁷⁵⁾. Ο κλινικά εκδηλωμένος σακχαρώδης διαβήτης αναπτύσσεται μόνο σε συνδυασμό με την κατάλληλη γενετική προδιάθεση. Η παχυσαρκία όμως αποτελεί το σημαντικότερο «περιβαλλοντικό» παράγοντα για την εκδήλωση μίας υποκείμενης γενετικής τάσης για σακχαρώδη διαβήτη.

1.7.3 Οστεοαρθρίτιδα

Οι εκφυλιστικές παθήσεις των αρθρώσεων που υποβαστάζουν το βάρος αποτελούν μια πολύ κοινή διαταραχή των ατόμων με υπερβάλλον σωματικό βάρος. Όσο αυξάνεται ο βαθμός της παχυσαρκίας τόσο συχνότερα παρουσιάζονται και τα συμπτώματα στις αρθρώσεις που σχετίζονται με οστεοαρθρίτιδα. Υψηλή τάση ασκείται στις αρθρώσεις των κάτω άκρων και της οσφυϊκής χώρας, αλλά κυρίως στα γόνατα. Η οστεοαρθρίτιδα εμφανίζεται κυρίως στις μεσήλικες γυναίκες και προκαλεί σημαντικό βαθμό μείωση της ικανότητας εκτέλεσης έργου^(76,77).

1.7.4 Ουρική αρθρίτιδα

Η αιτιολογία της αύξησης του ουρικού οξέος στα υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Πάντως, το σωματικό βάρος και η συγκέντρωση ουρικού οξέος στον ορό παρουσιάζουν θετική συσχέτιση. Η κάθαρση του ουρικού οξέος μειώνεται στην παχυσαρκία, ενώ αντίθετα η παραγωγή του είναι αυξημένη. Επειδή η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζονται επίσης με την υπερούριχαιμία, η σχέση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων ουρικού οξέος και της παχυσαρκίας θεωρείται πολυπαραγοντική⁽⁷⁸⁾. Σε αντίθεση με τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων ή σακχαρώδη διαβήτη, ο κίνδυνος για ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας σχετίζεται με το συνολικό σωματικό λίπος και όχι με το ενδοκοιλιακό λίπος.

1.7.5 Καρδιαγγειακές ασθένειες

Η κυριότερη αιτία αυξημένης θνησιμότητας στους παχύσαρκους είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Η παχυσαρκία θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδιαίτερα στους νέους, και αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες⁽⁷⁹⁾. Στην παχυσαρκία, ο αυξημένος όγκος αίματος, ο όγκος παλμού, ο τελοδιαστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας, καθώς και η αυξημένη πίεση πλήρωσης οδηγούν σε υψηλή καρδιακή παροχή. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερτροφία και διάταση της αριστερής κοιλίας. Έτσι οι παχύσαρκοι υπερτασικοί ασθενείς βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αιφνίδιο θάνατο.

Όσον αφορά τα λιπίδια του αίματος, τα παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν δυσμενές προφίλ λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα, το οποίο εκδηλώνεται κυρίως με χαμηλή συγκέντρωση χοληστερόλης στις HDL και ενδεχομένως αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης στις LDL. Η υπερτριγλυκεριδαιμία παρουσιάζεται συχνότερα στα παχύσαρκα άτομα, πιθανόν διότι η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμία οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή τριγλυκεριδίων από το ήπαρ. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μπορεί να είναι αυξημένα, αλλά συνήθως είναι φυσιολογικά. Ωστόσο τα σωματίδια της LDL είναι μικρότερα, πυκνότερα και περισσότερο αθηρωγόνα. Οι παχύσαρκοι αντιμετωπίζουν ως πρόσθετο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης και εμφράγματος του μυοκαρδίου τη διαταραχή των παραγόντων πήξεως του αίματος⁽⁸⁰⁾. Με την απώλεια βάρους, σε γενικές γραμμές, οι λιπιδιακές ανωμαλίες βελτιώνονται, αλλά αν συνυπάρχει μία πραγματική λιποπρωτεϊναιμική διαταραχή με γενετική βάση, τότε ίσως απαιτείται περισσότερο εντατική θεραπεία για την συγκεκριμένη ανωμαλία.

1.7.6 Αναπνευστικά προβλήματα

Η παχυσαρκία προκαλεί δυσλειτουργία του αναπνευστικού συστήματος μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Η συσσώρευση λίπους στο θωρακικό τοίχωμα και στην κοιλιά επιφέρει δυσκολία στην αναπνοή, επειδή μειώνονται οι δυνατότητες έκπτυξης του θώρακα και αύξησης του όγκου των πνευμόνων, αλλά και λόγω διαταραχής στην οξυγόνωση και μείωσης στην αποβολή CO₂ που έχει ως αποτέλεσμα την αναπνευστική ανεπάρκεια. Η αύξηση του σωματικού βάρους οδηγεί σε αναλογική

αύξηση του αίματος που κυκλοφορεί στους πνεύμονες και επιφόρτιση της καρδιακής λειτουργίας. Η υποξαιμία προκαλεί διαταραχές στα πνευμονικά αγγεία και επιφόρτιση του καρδιακού μυός με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα εκτέλεσης άσκησης. Σε περιπτώσεις μάλιστα έντονης παχυσαρκίας υπάρχει αδυναμία εκτέλεσης ακόμα και των καθημερινών δραστηριοτήτων⁽⁸¹⁾. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση του συνδρόμου Pickwickian που συνοδεύεται από χρόνια υποξία και κατακράτηση CO₂, υπνηλία, αποφρακτική άπνοια ύπνου και ερυθροκυττάρωση⁽⁸²⁾. Αυτή είναι μία σοβαρή κατάσταση που συνοδεύεται από πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η πνευμονική λειτουργία βελτιώνεται όταν οι ασθενείς χάσουν βάρος⁽⁸³⁾. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι δυνατόν να εμφανίζονται περίοδοι άπνοιας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Η άπνοια μπορεί να είναι είτε αποφρακτικής είτε κεντρικής φύσης. Οι εν λόγω ασθενείς ωφελούνται από την απώλεια βάρους και μερικές φορές από τη χειρουργική αφαίρεση κάποιων από τους ιστούς που προκαλούν απόφραξη. Η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της άπνοιας ύπνου δεν έχει διευκρινισθεί, διότι τα παχύσαρκα άτομα με πολύ υψηλό ΔΜΣ δεν είναι απαραίτητα και αυτά που επηρεάζονται περισσότερο.

1.7.7 Προβλήματα χοληδόχου κύστης

Ο κίνδυνος για εμφάνιση προβλημάτων στη χοληδόχο κύστη γίνεται μεγαλύτερος καθώς το σωματικό βάρος ενός ατόμου αυξάνεται, και μάλιστα ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για τις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες. Τα παχύσαρκα άτομα λόγω της συσσώρευσης σωματικού λίπους εμφανίζουν μεγαλύτερη εξώθηση χοληστερόλης στη χολή που συνδυάζεται με χαμηλότερη συγκέντρωση χολικών αλάτων, άρα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για τη δημιουργία χολόλιθων, λόγω κορεσμού της χολής. Επιπλέον, εμφανίζεται μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης, γεγονός που συμβάλλει στη σχηματισμό λίθων. Η χολόσταση επίσης, συντελεί στη δημιουργία μολύνσεων στη περιοχή αυτή και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Από την άλλη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η γρήγορη απώλεια βάρους οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για σχηματισμό χολόλιθων⁽⁸⁴⁾.

1.7.8 Καρκίνος

Η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί κυρίως με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά επίσης και με την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου, της μήτρας, του οισοφάγου, των ωθηκών και της χοληδόχου κύστης στις γυναίκες και καρκίνου στο κόλον, στο ορθό και στον προστάτη στους άνδρες, χωρίς να έχουν διευκρινισθεί ο αιτιολογικοί μηχανισμοί⁽⁸⁵⁾. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι κατά δύο έως τρεις φορές συχνότερος στις παχύσαρκες γυναίκες σε σχέση με τις λεπτόσωμες. Επίσης ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνεται αναλογικά με την αύξηση του ΔΜΣ στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Έχει προταθεί ότι ο αυξημένος κίνδυνος οφείλεται στη διεγερτική δράση των αυξημένων επιπέδων οιστρογόνων κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Ο λιπώδης ιστός αποτελεί την κύρια πηγή παραγωγής οιστρογόνων στις γυναίκες, τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα στις παχύσαρκες. Επομένως, είναι πιθανό τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και δευτερευόντως της εμμηνόπαυσης, να εμπλέκονται στην ανάπτυξη του καρκίνου. Η απώλεια 0.5 έως 9Kg σωματικού βάρους συσχετίζεται με μείωση κατά 40% του κινδύνου ανάπτυξης μορφών καρκίνου σχετιζόμενων με την παχυσαρκία⁽⁸⁶⁾. Επίσης η περίπτωση ορισμένων μορφών καρκίνου σχετίζεται με το μέγεθος του σώματος ή του ΔΜΣ. Σύμφωνα με ανασκόπηση του World Cancer Research Fund (WCRF), η ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου, παρατηρείται στην περίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου.⁽⁸⁷⁾ Γυναίκες με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 30 Kg/m² έχουν 50% έως 150% περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του ενδομητρίου σε σχέση με γυναίκες με ΔΜΣ μεταξύ 20 και 25 Kg/m². Γενικά, οι επιστήμονες του WCRF εκτίμησαν ότι το 30% έως 40% των καρκίνων μπορούν να αποδοθούν στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, στο υψηλό σωματικό βάρος και στις μη ισορροπημένες διατροφικές επιλογές. Υπάρχει σχέση και μεταξύ χαμηλού ΔΜΣ και καρκίνου, αλλά πιθανότατα αυτό να οφείλεται στην ύπαρξη σχετικών παραγόντων όπως το κάπνισμα και η σχετιζόμενη με τον καρκίνο απώλεια βάρους.

Πιθανούς μηχανισμούς που εξηγούν τη σχέση μεταξύ υψηλού σωματικού βάρους και καρκίνου ίσως μπορεί να αναζητήσει κανείς και στις μεταβολικές διαταραχές που παρουσιάζονται λόγω των αυξημένων επιπέδων του ΔΜΣ. Σε αυτή τη κατάσταση ευνοείται η αύξηση των κυττάρων γενικά, αλλά και των καρκινικών κυττάρων ιδιαίτερα, λόγω της διαφορετικής ικανότητας που έχουν να χρησιμοποιούν

τη γλυκόζη και λόγω της αναβάθμισης από αυτά της λειτουργικότητας των υποδοχέων του αναλόγου της ινσουλίνης αυξητικού παράγοντα.

1.7.9. Ψυχιατρικές διαταραχές

Έρευνες έχουν υποδείξει ότι η εμφάνιση οριακής διαταραχής της προσωπικότητας είναι συχνή στα παχύσαρκα άτομα, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και τάσεις αυτοκτονίας. Επιπλέον, τα παχύσαρκα άτομα που εμφανίζουν σύνδρομο αδηφαγίας εκδηλώνουν σε μεγαλύτερο βαθμό συναισθηματικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη και έχουν χαμηλά επίπεδα αυτοεκτίμησης.

Τα προβλήματα υγείας των παχύσαρκων ανθρώπων που αναλύθηκαν παραπάνω, αρχίζουν να γίνονται ορατά όσο το άτομο μεγαλώνει σε ηλικία. Η στεφανιαία νόσος, η υπέρταση, ο καρκίνος, η οστεοαρθρίτιδα κ.α. είναι νόσοι που εμφανίζονται κυρίως στα ηλικιωμένα άτομα και έτσι τα παχύσαρκα άτομα νεαρής ηλικίας δεν τα αντιλαμβάνονται ως «άμεσες» απειλές. Ωστόσο οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας γίνονται ορατές από την παιδική και νεαρή ηλικία. Στις σύγχρονες κοινωνίες παρατηρούνται συχνά διακρίσεις σε βάρος των ατόμων με υπερβάλλον σωματικό βάρος^(88,89). Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα επιβλαβής όσον αφορά την ψυχολογική κατάσταση των παχύσαρκων παιδιών, τα οποία θεωρούνται από τους συμμαθητές τους στο σχολείο ως τεμπέλικα, βρώμικα, μειωμένων νοητικών δυνατοτήτων, άσχημα και ψεύτες.

Η κοινωνική διάκριση συνεχίζει να υφίσταται και στην ενήλικη ζωή. Για την ίδια κοινωνική θέση γονέων, νοημοσύνη και εκπαίδευση, τα παχύσαρκα άτομα κατέχουν θέση χαμηλότερου κοινωνικού επιπέδου σε σχέση με τα μη παχύσαρκα άτομα. Επίσης, το αυξημένο σωματικό βάρος στην εφηβεία σχετίζεται με λιγότερες πιθανότητες για κοινωνική επιτυχία στην μετέπειτα ζωή⁽⁹⁰⁾. Επομένως τα παχύσαρκα άτομα βιώνουν τον κοινωνικό στιγματισμό σε όλες τις πτυχές της ζωής τους, ερχόμενοι αντιμέτωποι με τις σύγχρονες κοινωνίες που αποθεώνουν τη λεπτότητα ως μέγιστο αγαθό.

1.7.10. Η παχυσαρκία και το ενδοκρινικό σύστημα

Παρόλο που η παχυσαρκία έχει περιγραφεί ως μία «ενδοκρινική» νόσος, λιγότερο από 1% των παχύσαρκων ασθενών παρουσιάζουν κάποια μετρήσιμη

ενδοκρινική δυσλειτουργία. Παρόλα αυτά, διάφορα ενδοκρινικά σύνδρομα που σχετίζονται με τον υποθάλαμο, την υπόφυση, το θυροειδή αδένα, τα επινεφρίδια, τις ωοθήκες και πιθανόν το πάγκρεας έχουν παρατηρηθεί στη παχυσαρκία. Μεταξύ των παθοφυσιολογικών συνεπειών της παχυσαρκίας είναι και η εμφάνιση συγκεκριμένων ενδοκρινικών διαταραχών.

1.7.11. Υπέρταση

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν μία σταθερή σχέση μεταξύ της παρουσίας της παχυσαρκίας και μίας αυξημένης συχνότητας εμφάνισης υπέρτασης. Η υπέρταση βελτιώνεται ή εξαφανίζεται με την απώλεια βάρους. Η αιτιολογία της εμφάνισης υπέρτασης στους παχύσαρκους δεν είναι γνωστή. Ο αυξημένος όγκος αίματος και οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις φαίνεται να συνδέονται με την αυξημένη καρδιακή παροχή. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης που συμβάλουν στη αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων. Τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, ρενίνης και αλδοστερόνης μειώνονται με την απώλεια βάρους. Οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτές τις αλλαγές δεν είναι γνωστοί. Υποστηρίζεται ότι η ανοχή στην ινσουλίνη προκαλεί την εμφάνιση υπέρτασης σε παχύσαρκα αλλά και μη παχύσαρκα άτομα. Η ανοχή στην ινσουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάκια και αυξάνει τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁽⁹¹⁾. Αν και πιθανός, ο αιτιολογικός ρόλος της ινσουλινοαντοχής στην υπέρταση δεν έχει αποδειχθεί.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: Η ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

2.1. Εισαγωγή

Οι γενετικές επιρροές στον καθορισμό της ανθρώπινης μάζας λίπους είναι εδραιωμένες και ισχυρές, μία δήλωση που δεν έρχεται σε σύγκρουση με την προφανή επιρροή από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που οδηγούν πρόσφατες αλλαγές στην επικράτηση της παχυσαρκίας. Η δήλωση της σπουδαιότητας των γενετικών παραγόντων έχει, μέχρι προσφάτως, βασιστεί σε έρευνες διδύμων και υιοθεσιών. Παρόλα αυτά, στα τελευταία χρόνια ένας αριθμός ανθρώπινων γονιδίων έχουν αναγνωρισθεί, στα οποία σημαντικές μεταλλάξεις είναι αρκετές για τον εαυτό τους για να συμβάλλουν στην σοβαρή πρόωρη εμφάνιση της παχυσαρκίας, που συχνά συνοδεύεται με την διάσπαση των μηχανισμών ρύθμισης της κανονικής όρεξης

Η συνεχής ανάπτυξη της γενετικής του ανθρώπου θα συνεχίσει να κάνει ανεκτίμητη τη συνεισφορά της στην έρευνα της ανθρώπινης παχυσαρκίας με το να αναγνωρίζει σημαντικά μοριακά στοιχεία των ρυθμιστικών συστημάτων ενεργειακής ισορροπίας, δείχνοντας το δρόμο έναντι πιο στοχευμένων και δραστικών θεραπειών και βοηθώντας στην πρόβλεψη των ατομικών αντιδράσεων στους περιβαλλοντικούς χειρισμούς.

Υπάρχει μια ευρέως διαδεδομένη αναγνώριση ότι η συνεχόμενη αύξηση της επικράτηση της παχυσαρκίας που εμφανίζεται σε πολλές χώρες, φαίνεται να έχει σημαντικά αντίθετα αποτελέσματα με την επιθυμητή ή επιδιωκόμενη δημόσια υγεία. Στην αναζήτηση για τις περιβαλλοντικές παραμέτρους αυτού του επιδημιολογικού φαινομένου, υπάρχει ο κίνδυνος να παρακάμψουμε την κρίσιμη σημασία των κληρονομίσημων παραγόντων στον καθορισμό των ενδοατομικών διαφορών στη μάζα λίπους.

Μία έρευνα του University College of London (UCL), έδειξε ότι η γενετική και η κληρονομικότητα είναι υπεύθυνες για το 77% των περιστατικών παχυσαρκίας ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμβάλλουν σε ποσοστό χαμηλότερο από το 25%.

Επίσης το University College of London (UCL) έκανε έρευνα σε 5092 ζευγάρια διδύμων, ομοζυγωτικών και διζυγωτικών, ηλικίας 8-11 ετών οι ερευνητές μέτρησαν το Δείκτη Μάζα Σώματος (ΔΜΣ) και την περιφέρεια μέσης και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κληρονομικότητα ως προς την λιπαροθήκευση αντιστοιχεί σε

ποσοστό 77% για το ΔΜΣ και 76% για την περιφέρεια μέσης. Όσον αφορά στην επίδραση του περιβάλλοντος, φάνηκε ότι στα δίδυμα αδέρφια που μοιράζονταν το ίδιο περιβάλλον, αυτό ασκούσε επίδραση 10% τόσο στο ΔΜΣ όσο και στην περιφέρεια μέσης ενώ, το διαφορετικό περιβάλλον φάνηκε να επιδρά σε ποσοστό 13% και 14%, αντίστοιχα.

Ο Καθηγητής Wardle του UCL ανέφερε: «Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δε δείχνουν ότι ένα παιδί με μεγάλο αριθμό «επιδεκτικών γονιδίων» αναπόφευκτα θα γίνει υπέρβαρο, υπάρχει ωστόσο ισχυρή προδιάθεση»⁽⁹²⁾.

2.2. Γενετική της παχυσαρκίας

Οι φυσιολογικές λειτουργίες και η διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών ανάμεσα στους ζωντανούς οργανισμούς, βασίζονται στη γενετική πληροφορία που περιέχεται στο δεοξυριβονουκλεϊνικό οξύ (DNA), το οποίο λειτουργεί ως κώδικας.

Τα χρωμοσώματα συνίστανται από πρωτεΐνες και μόρια DNA ορίζοντας τις λειτουργικές μονάδες των γονιδίων, τα οποία θεωρείται ότι είναι περίπου 30.000 για τους ανθρώπους. Το Φεβρουάριο του 2001 ανακοινώθηκε η πρώτη ολοκληρωμένη χαρτογράφηση (αποκωδικοποίηση) του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Το DNA έχει τον τριπλό βιολογικό ρόλο, να είναι η βάση της κληρονομικότητας, της ατομικότητας και της αλλαγής. Αυτές οι ιδιότητες απαρτίζουν το μοριακό σκελετό για την εξέλιξη μέσα από σταθερές και μεταβιβάσιμες αλλαγές στο DNA, οι οποίες επιτρέπουν στον άνθρωπο να διαλέξει μέσω της γενετικής επιλογής σε καταστάσεις αλλαγής.

Η συνολική γενετική πληροφορία ενός ατόμου (γονότυπος) έχει την ικανότητα να κωδικοποιεί την πληροφορία όχι μόνο για την ανάπτυξη των κυττάρων, αλλά και για την επιτέλεση των λειτουργιών του οργανισμού καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του.

Τα εσωτερικά και εξωτερικά χαρακτηριστικά σε κάθε άτομο (φαινότυπος), είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του γονότυπου με τις επιδράσεις ή επιρροές του περιβάλλοντος.

Οποιαδήποτε κληρονομήσιμη αλλαγή στην ακολουθία του DNA αποτελεί μετάλλαξη, και μπορεί να προκύψει σε ένα νουκλεοτίδιο (SNPs) μετά από αντιστροφή, διαγραφή, επανάληψη, εισαγωγή ή μετακίνηση ανάμεσα σε χρωμοσωμικά τμήματα.

Ο όρος πολυμορφισμός αναφέρεται στις διαφορές που καταγράφονται σε μια συγκεκριμένη ακολουθία DNA μεταξύ των ατόμων ενός πληθυσμού.

Η διαδικασία της συσχέτισης ενός γονιδίου με το φαινότυπο αποδίδεται δύσκολα, όχι μόνο εξαιτίας της χαμηλής πυκνότητας μεταξύ του λειτουργικά κωδικοποιημένου DNA (< 5%) και της συνολικής ποσότητας του γενετικού υλικού του ανθρώπινου οργανισμού, αλλά επίσης και εξ' αιτίας των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των γονιδίων και του τρόπου ζωής των ατόμων του πληθυσμού αυτού.

Η κοινώς παρατηρούμενη συνύπαρξη πολλών παχύσαρκων μελών μέσα στην οικογένεια υποδηλώνει την εμπλοκή των γενετικών παραγόντων στο φαινόμενο της παχυσαρκίας. Ο κίνδυνος της υπερβολικής απόκτησης βάρους σε παιδιά κάποιων οικογενειών με παχύσαρκους γονείς αυξάνεται δύο με τρεις φορές για τη μέτρια παχυσαρκία και μέχρι οκτώ φορές για την αυστηρή παχυσαρκία. Επιπλέον μελέτες σε δίδυμα και σε υιοθετημένα παιδιά αποδεικνύουν έναν ρόλο της γενετικής στην παχυσαρκία.

Η ανακάλυψη πληθυσμών όπως οι Ινδιάνοι Πίμα με μοιρασμένες αλλαγές στους βασικούς μεταβολικούς ρυθμούς ή στην οξειδωση λίπους μετά από την είσοδο φαγητού, επιβεβαιώνει αυτή την υπόθεση, όπως επίσης και το γεγονός ότι οι γενετικοί παράγοντες μπορούν να διαμορφώσουν τις επιρροές της φυσικής δραστηριότητας και της δίαιτας στη σύνθεση του βάρους και του σώματος.

Επιπλέον, αρκετές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε μεγάλο αριθμό οικογενειών, βασιζόμενες στο βαθμό συγγένειας, έχουν επιτρέψει να ποσοτικοποιήσουν τη στατιστική σύνδεση, λαμβάνοντας υπόψη αντικειμενικούς δείκτες παχυσαρκίας (BMI ή % λίπους).

Η συσχέτιση του συντελεστή r^2 για το BMI είναι χαμηλότερη μεταξύ άνδρα και γυναίκας (0,10 – 0,19) και θείου και ανηψιών (0,08 – 0,14) και αυξάνεται μεταξύ γονέων και παιδιών (0,15 – 0,23) και μεταξύ αδελφών (0,24 – 0,34). Η συσχέτιση για το BMI είναι υψηλότερη στα μονοζυγωτικά (0,70 – 0,88) και δυζυγωτικά δίδυμα (0,15 – 0,42).

Επίσης, έρευνες διαιτητικής παρέμβασης, βασισμένες σε θετικές και αρνητικές ισορροπίες ενέργειας, σε πανομοιότυπα δίδυμα, με πειστικότητα τονίζουν ότι οι διαφορές στην ευαισθησία του υπερτροφισμού ή σε περιόδους ημιλιμοκτονίας φαίνεται να εξηγούνται από γενετικούς παράγοντες.

Παρόλα αυτά, όλη αυτή η πληροφορία δεν είναι αρκετή να αποδείξει αναμφίβολα την γενετική πηγή της παχυσαρκίας, αφού οι οικογένειες μοιράζονται εκτός από τα γονίδια και άλλους παράγοντες που εμπλέκονται στην παχυσαρκία, όπως είναι ο τρόπος ζωής, οι διαιτητικές συνήθειες και το περιβάλλον.

Η παχυσαρκία ως ένα πολύπλοκο και πολυπαραγοντικό σύνδρομο με πολυεπίπεδη προέλευση, μπορεί να εξηγηθεί σε κάποιες περιπτώσεις από

μονογονιδιακές μεταλλαγές, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται σαν μια πολυγονιδιακή κατάσταση, η οποία μπορεί να είναι επηρεασμένη επιπλέον και από δεκάδες περιβαλλοντικές επιρροές.

Μια ευρέως αποδεκτή υπόθεση, αναφέρει ότι περίπλοκες ασθένειες όπως και η παχυσαρκία, είναι πιθανό να βασίζονται σε έναν περιορισμένο αριθμό αλληλόμορφων, το καθένα απ' τα οποία προσδίδει μια μικρή αύξηση στον κίνδυνο της παχυσαρκίας σε ένα άτομο.

Η ετερογένεια σε πολύπλοκους φαινότυπους υπονοεί ότι η γενετική προδιάθεση μπορεί επίσης να απορρέει από οποιεσδήποτε σπάνιες παραλλαγές σε έναν αριθμό γονιδίων.

Ο ρόλος της γενετικής προδιάθεσης στην παχυσαρκία θεωρείται ότι επηρεάζει και τις δύο πλευρές (ποσότητα εισόδου / δαπάνη) της ενεργειακής εξίσωσης. Οι ανθρώπινες μονογονιδιακές μεταλλαγές (LEP, LEPR, POMC, MCR4, PC1) αναφέρονται μόνο σε ποσότητα εισόδου ενέργειας. Μενδελικά σύνδρομα που έχουν την παχυσαρκία ως κλινικό χαρακτηριστικό, (π.χ. σύνδρομο Prader – Willi) έχουν αποκαλύψει μειώσεις σε ενεργειακή δαπάνη οι οποίες συνεισφέρουν στην παχυσαρκία.

Συχνά ανιχνεύονται γονίδια διαμέσου ζωικών μοντέλων (υπεργονιδιακά ζώα, γενετικά παχύσαρκα τρωκτικά, μελέτες κλασικής ανατροφής σε συνδυασμό με ποσοτικά χαρτογραφημένα χαρακτηριστικά) και σε μελέτες δεσμών και σχέσεων στους ανθρώπους (πυρηνικές οικογένειες, μελέτες διδύμων και υιοθεσίας) καθώς και σε εκτεταμένες έρευνες γονιδιωμάτων.

Η ενημέρωση του ανθρώπινου γονιδιακού χάρτη του 2003, για την παχυσαρκία, αποκάλυψε ότι ο αριθμός των γονιδίων ή των γονιδιακών περιοχών που έχουν άμεσα ή έμμεσα με την ανθρώπινη παχυσαρκία, αυξάνεται γρήγορα και τώρα είναι υψηλότερα από 425.

Κάποια από αυτά τα γονίδια ή τις χρωμοσωμικές περιοχές όπως οι ασύνδετες πρωτεΐνες (UCPs), οι λεπτίνες (LEP), ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR), οι ανδρενεργικοί υποδοχείς (ADRβ2, ADRβ3), οι ενεργοί υπεροξειδωμένοι πολλαπλασιαζόμενοι υποδοχείς (PPARs), έχουν συνδεθεί με τον ενεργειακό μεταβολικό έλεγχο και μπορούν να επηρεαστούν από τη διαιτητική ποσότητα εισόδου αλλά επίσης και από τη φυσική δραστηριότητα.

Άλλα γονίδια είναι ειδικά συνδεδεμένα με τον έλεγχο της ποσότητας εισόδου φαγητού (NPY, POMC, CCK, MCH, κλπ) ενώ κάποια άλλα επηρεάζουν διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια, τη λιπογένεση κλπ (PPAR, FABP, PKA, κλπ), επηρεάζοντας την εξίσωση ισορροπίας και συχνά τα σωματικά βάρη των ατόμων που είναι φορείς συγκεκριμένων γονιδιακών μεταλλαγών.

Συχνά, η καλύτερη απόδειξη για ένα τυχαίο ρόλο στην αιτιολογία της παχυσαρκίας, (από τις περιπτώσεις αυτοσωμική υπολειπόμενης), προέρχεται από ευρήματα που σχετίζονται με διάφορες μεταλλαγές στο γονίδιο του υποδοχέ μελανοκορτίνης 4, του οποίου έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 40 μέχρι τώρα.

Εκτεταμένες γονιδιακές μελέτες έχουν γίνει ικανές στο να προσδιοριστούν συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές όπως αυτές στα χρωμοσώματα 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 17 και 20. Οι μονογονιδιακοί τύποι της παχυσαρκίας είναι σπάνιοι. Από μία άποψη δημόσιας υγείας μόνο οι λειτουργικά σχετικές με τον υποδοχέ MC4R μεταλλαγές οι οποίες συμβαίνουν στο 2 – 4% των υπερβολικά παχύσαρκων ατόμων φαίνονται να είναι σχετικές.

2.3. Νεότερα δεδομένα για την γενετική της παχυσαρκίας

Γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Πίνακας 2.1: Μονογονιδιακές & Διγονιδιακές μεταλλαγές που προκαλούν παχυσαρκία στους ανθρώπους ⁽⁹³⁾

Περιπτώσεις μονογονιδιακής και δι-γονιδιακής παχυσαρκίας			
Γονίδιο	Χαρτογράφηση	Αριθμός μεταλλαγών	Αριθμός περιπτώσεων
<i>LEPR</i>	1p31.3	1	3
<i>POMC</i>	2p24.1	4	8
<i>PCSK1</i>	5q15	2	2
<i>LEP</i>	7q32.2	2	6
<i>MC4R</i>	18q21.32	51	143
<i>PPARG / PPP1R3A</i>	3p25.2 / 7q31.2	1/1	5
<i>SIM1</i>	6q16.3-q21	2	2
<i>CRHR2</i>	7p14.3	1	3
<i>CRHR1</i>	17q12-q22	1	1
<i>MC3R</i>	20q13.2-q13.3	1	2
<i>GPR24</i>	22q13.2	2	3

2.3.1. Λεπτίνη (*Lep*) (OMIM: 164160), (7q31.3)

Το ανθρώπινο γονίδιο λεπτίνη και το μουσιδές γονίδιο *ob* το οποίο τροποποιείται σε μερικές μορφές παχυσαρκίας των ποντικών θεωρούνται ομόλογα κατά 84% (94). Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί τη λεπτίνη, ένα πεπτιδίο που παράγεται κυρίως στα κύτταρα που αποθηκεύουν λίπος σύμφωνα με την περιεκτικότητά τους σε τριγλυκερίδια. Αυτό το πεπτιδίο προκαλεί ένα ανορεξογενές ερέθισμα μέσω της υποθαλαμικής του δράσης. Η λεπτίνη αυξάνει επίσης τις ενεργειακές δαπάνες περιφερειακά, μέσω της αύξησης της οξειδωσης του λιπαρού οξέος και της μείωσης της σύστασης τριγλυκεριδίων από τα λιπώδη κύτταρα ⁽⁹⁵⁾.

Τουλάχιστον έξι περιπτώσεις της γενετικής έλλειψης λεπτίνης στους ανθρώπους έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα, σε ανθρώπους που σχετίζονται από υψηλό βαθμό συγγένειας. Οι ασθενείς αυτοί ήταν εξαιρετικά παχύσαρκοι με χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα τους. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς οι παράμετροι αυτές βελτιώθηκαν μετά από το συνθετική διαχείριση της λεπτίνης. Παρόλα αυτά οι περισσότεροι παχύσαρκοι άνθρωποι παρουσιάζουν αυξανόμενα κυκλοφορικά επίπεδα λεπτίνης, προτείνοντας κάποιο βαθμό αντίστασης στη δράση της ^(96,97).

2.3.2. Υποδοχέας Λεπτίνης (Rlep), (OMIM: 601007), (1p31)

Ο υποδοχέας της λεπτίνης ανήκει στην υπερομάδα του δείκτη της Κιτοκινίνης (96). Βρίσκεται στον ανθρώπινο εγκέφαλο, κυρίως στις λεπτές μήνιγγες, στο χοριοειδές πλέγμα και στον υποθάλαμο. Υπάρχουν τουλάχιστον πέντε (5) διαφορετικές κατηγορίες υποδοχέων (ObRa έως ObRe), οι οποίοι έχουν λειτουργικές και δομικές διαφορές καθώς επίσης και μια ετρογενή διανομή μεταξύ των προαναφερόμενων θέσεων. Ως εκ τούτου εκείνοι που βρίσκονται στο χοριοειδές πλέγμα (Ra και Rc) πιθανότατα διαδραματίζουν έναν ρόλο στη μεταφορά της λινής στον εγκέφαλο, ενώ εκείνοι που βρίσκονται στον υποθάλαμο (Rb) συμμετέχουν στις νευροενδοκρινείς λειτουργίες. Η υποκατηγορία υποδοχέων Re δεσμεύει τη λεπτίνη που κυκλοφορεί ^(95,94). Λίγες μεταλλαγές στο ανθρώπινο γονίδιο έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα, όλες με συνέπεια την απώλεια ενδοκυτταρικών ή μεμβρανικών τμημάτων του υποδοχέα. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπερφαγία, παχυσαρκία, υποχονδρισμό και μειωμένες εκκρίσεις της ορμόνης θυροξίνης (TRH) και της ορμόνης γοναδοτροπίνης (GnRH) ⁽⁹⁸⁾.

2.3.3. Προοπιομελανοκορτίνη (POMC), (OMIM: 176830), (2p23.3)

Πρόκειται για πολυπεπτίδιο που παράγεται στον υποθαλαμικό τοξοειδή πυρήνα, και στον βλεννογόνο αδένα αυτού. Είναι η πρόδρομη μορφή διαφορετικών ενεργών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένης και της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της Β-λιποτροπίνης (BLPH). Η ACTH, είναι μια πρωτεΐνη 4,54 KDa που αποτελείται από περισσότερα από 39 αμινοξέα και παράγεται στην αδενούπόφυση και υποκινεί το φλοιό των επινεφριδίων. Είναι δυνατόν με επεξεργασία να μετατραπεί σε δύο μικρότερα πεπτίδια με διαφορετικές μεταβολικές δραστηριότητες, στην α – μελανοκορτίνη (αMSH) και στην κορτικοτροπίνη η οποία συνδέεται με ένα ενδιάμεσο πεπτίδιο των λοβών (CLIP) ⁽⁹⁶⁾.

Οι μεταλλαγές στο γονίδιο POMC προκαλούν μια διακοπή στην διαδρομή λεπτίνης – μελανοκορτίνης η οποία παρεμποδίζει την ACTH και συνεπώς παρεμποδίζει την παραγωγή της αMSH στον υποθαλαμικό τοξοειδή πυρήνα. Η διέγερση του υποδοχέα τύπου 4 της μελανοκορτίνης (MC4R) από την αMSH είναι ένα από τα βασικά σημεία όπου μεσολαβεί το ανορεξογενές σήμα της λεπτίνης στον υποθάλαμο. Επιπλέον η αMSH ασκεί μια αρνητική επίδραση ανατροφοδότησης στον ορεξογενή διαδρομή, καθώς επίσης και στην ίδια την έκκρισή της. ^(99, 100)

Τουλάχιστον τέσσερις ασθενείς που φέρουν τις μεταλλαγές στο γονίδιο POMC έχουν ήδη επιβεβαιωθεί. Δύο από αυτούς παρουσίασαν μειωμένο ποσοστό μεταγραφής της POMC, ενώ οι άλλοι δύο φέρουν μια μεταλλαγή που τροποποιεί την περιοχή μεταξύ της βMSH και της β-ενδορφίνης, με συνέπεια να ενεργοποιείται ο υποδοχέας με έναν ελαττωματικό τρόπο. Και οι τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν πρόωρη και οξεία εκδήλωση παχυσαρκίας ^(101, 102).

2.3.4. Υποδοχέας 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R) (OMIM:155541), (18q22)

Ο υποδοχέας αυτός βρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο (96), και το σήμα που τον ενεργοποιεί είναι η αMSH που παράγει ένα ανορεξογενές ερέθισμα. Όταν το σχετικό πεπτίδιο (AGRP) δεσμευτεί σ' αυτόν του υποδοχέα, ασκείται μια ανασταλτική επίδραση ⁽⁹⁹⁾. Κατά τη διάρκεια του 2003 περιγράφηκαν διάφορες λειτουργικές επιπτώσεις των μεταλλαγών του γονιδίου MC4R, σε περισσότερες από εκατόν σαράντα (140) ανθρώπινες περιπτώσεις. Το γεγονός αυτό το καθιστά την πιο επικρατούσα μονογονιδιακή αιτία της ανθρώπινης παχυσαρκίας που έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα ⁽⁹³⁾.

Η επικράτηση αυτών των μεταλλαγών κυμάνθηκε μεταξύ 0,5% και 5,8% σε διάφορες ομάδες παχύσαρκων ασθενών. Η επικράτηση αυτή, δηλαδή ο υψηλός αριθμός περιγεγραμμένων μεταλλαγών και η προφανής διαμόρφωσή τους από περιβαλλοντικούς παράγοντες μπορούν να εξηγήσουν τη μεγάλη μεταβλητότητα στη φαινοτυπική έκφραση του MC4R που σχετίζεται με τις μεταλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Δείχνει επίσης τη μεταβλητότητα στη διεισδυτικότητα των γονιδίων και την πιθανή αλληλεπίδρασή τους με άλλους γενετικούς παράγοντες ⁽⁹³⁾.

Εν τούτοις οι μεταλλαγές του MC4R συνδέονται συνήθως με την πρόωρη – αρχική εκτεταμένη παχυσαρκία, με την υπερφαγία και με τον υπερσουλινισμό. Όλα αυτά τα γνωρίσματα είναι πιο εκτεταμένα σε ασθενείς με ομόζυγες μεταλλαγές, αν και η έκφρασή τους στους ετερόζυγους ασθενείς προτείνει ένα συνεπικρατές πρότυπο κληρονομίσης με μεταβλητή έκφραση ^(103, 104).

Η απώλεια δυνατότητας να ελεγχθεί η εισαγωγή τροφής, έχει προταθεί ως ο φυσιοπαθολογικός μηχανισμός της παχυσαρκίας που ελλοχεύει σε αυτούς τους ασθενείς. Στην πράξη, η αλόγιστη κατανάλωση φαγητού έχει περιγραφεί ως το βασικό γνώρισμα των ασθενών που φέρουν αυτές τις μεταλλαγές ^(105, 106).

2.3.5. Προ-πρωτεΐνη Κονβετράση (PCSK1), (OMIM: 162150), (5q15 – q21)

Η προ-πρωτεΐνη κονβετράση του τύπου 1 (PCSK1), είναι ένα ένζυμο το οποίο επεξεργάζεται πρόδρομα πεπτίδια. Η κύρια δράση του πραγματοποιείται στον υποθάλαμο όπου επεξεργάζεται την POMC. Ενεργεί επίσης και στην παγκρεατική προ-ινσουλίνη και στην προ-γλυκαγόνη. Πρόσφατα έχει προταθεί ένας ρόλος για το ένζυμο αυτό, στη θρεπτική απορρόφηση ⁽⁹⁶⁾.

Ένας ασθενής που φέρει μια μεταλλαγή (G483R) στο γονίδιο PCSK έχει περιγραφεί μέχρι τώρα. Ο ασθενής αυτός παρουσίασε ακραία πρόωρη παχυσαρκία σε συνδυασμό με τις αλλαγές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, υποχονδρισμό,

υπερκορτιζολισμό και υψηλά επίπεδα προ-οπιομελανοκορτίνης και προ-ινσουλίνης στο πλάσμα, με υπερινσουλιναίμια ⁽¹⁷⁾.

2.3.6. Peroxisome proliferator – ενεργός υποδοχέας Gamma (PPARG)

(OMIM: 601478), (3p25.2)

Πρωτεΐνη Φωσφατάση 1, ενεργή υπομονάδα 3A (PPP1R3A)

(OMIM: 600917), (7q31.2)

Ο PPARG είναι ένας πυρηνικός υποδοχέας ορμονών, ο οποίος ρυθμίζει τη μεταγραφή διάφορων γονιδίων. Απαντάται με τρεις διαφορετικές μορφές (G1, G2 και G3), και συμμετέχει ενδεχομένως στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων καθώς και στην ινσουλινική ευαισθησία ⁽⁹⁶⁾. Επίσης με τη μεταγραφή διάφορων γονιδίων, διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην προσαρμοστική θερμογένεση.

Το 1994 αναφέρθηκε μια κοινή μεταλλαγή (Pro115Gly) στο γονίδιο PPARG σε τέσσερις παχύσαρκους ασθενείς. Η μετέπειτα συστηματική αναζήτηση αυτής της μεταλλαγής έδειξε ότι είναι ασυνήθιστη. Το 2002 μια διπλή μεταλλαγή σε ετεροζυγωτία, είχε επιπτώσεις τόσο στο γονίδιο PPARG όσο και στο γονίδιο PPP1R3A, εντοπίστηκε σε κάθε μέλος μιας οικογένειας που εμφάνιζε πρόωρη παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτή ήταν η πρώτη δι-γονιδιακή μεταλλαγή που αναφέρθηκε ως αίτιο της παχυσαρκίας ⁽⁹³⁾.

Αρκετές μεμονωμένες περιπτώσεις μεταλλαγών σε άλλα γονίδια που σχετίζονται με φαινότυπους παχυσαρκίας έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα (*SIM-1*, *MC3R*, *CRHR1*, *CRHR2*, *GPR24* κ.ά.) αν και ο ρόλος τους στην ενεργειακή ομοίωση χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

2.4. Γενωμικοί έλεγχοι

Χρωμοσωμικοί δείκτες που σχετίζονται με την ανθρώπινη παχυσαρκία έχουν αναφερθεί για κάθε χρωμόσωμα, με εξαίρεση το χρωμόσωμα Υ. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται μερικές από τις περιοχές των χρωμοσωμάτων που καταδεικνύονται για να συνδεθούν με την ανθρώπινη παχυσαρκία (τιμή LOD > 3.3)⁽⁹³⁾.

Χρωμοσωμικός δείκτης	Χαρτογράφηση	Φαινοτυπικό γνώρισμα	Τιμή LOD
D1S1665	1p31.1	Λεπτίνη	3.4
D2S1788	2p22.3	Λεπτίνη	7.5 – 4.9
D2S347	2q14.3	BMI	4.04
D3S1768	3p22.2	BMI	3.4
D3S1764	3q22.3	BMI	3.4
D3S2427	3q26.33	BMI	3.4
D3S3676	3q26.33	BMI	4.3
D4S3350	4p15.1	BMI	9.2
D5S817	5p15.2	Αδιπνονεκτίνη	4.1
D6S403	6q23.3	Λεπτίνη, BMI	4.2
D6S1003	6q24.1	Λεπτίνη, BMI	4.2
D6S264	6q27	Αρτηριακή πίεση	4.9
D7S817	7p14.3	BMI	3.83
D10S197	10p12.2	BMI	4.9
D10S212	10q26.3	BMI	3.3
D11S2000	11q22.3	BMI	3.35
D11S912	11q24.3	BMI	3.6
D12S1052	12q21.1	BMI	3.41
D12S1064	12q21.33	BMI	3.41
D13S175	13q12.11	BMI	3.3
D13S221	13q12.13	BMI	3.3
D15S652	15q26.1	Μάζα λίπους	3.56
D17S947	17p12	Λεπτίνη	5
D18S877	18q12.1	Μάζα λίπους	3.6
D18S535	18q12.3	Μάζα λίπους	3.58
D20S438	20q12	BMI	3.5

BMI = body mass index (kg/m²)

2.5. Μελέτες συσχέτισης

Αν και πολλά ανθρώπινα γονίδια έχουν μελετηθεί χρησιμοποιώντας αυτήν την προσέγγιση, τα αποτελέσματα μέχρι σήμερα δεν ήταν ιδιαίτερα επιτυχή⁽¹⁰⁷⁾. Υπάρχουν πάνω από 113 γονίδια ή χρωμοσωμικοί δείκτες που παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με ένα ή περισσότερα φαινοτυπικά γνωρίσματα σχετικά με την παχυσαρκία. Μεταξύ αυτών των γονιδίων είναι και πολλά για τα οποία προέκυψε πρόσθετο ενδιαφέρον όταν έγιναν γνωστές οι λειτουργίες τους⁽⁹³⁾.

2.5.1. ADRB3 (β – αδρενεργικός υποδοχέας) (OMIM:109619), (8p12-p11.2)

Ο β – αδρενεργικός υποδοχέας βρίσκεται κυρίως στον σπλαγγνικό λιπώδη ιστό, διαδραματίζοντας έναν πιθανό ρόλο στη λιπόλυση και στη θερμογένεση. Μια μετανάλυση εκτελέστηκε προκειμένου να διευκρινιστεί η πιθανή σχέση μεταξύ του αλληλόμορφου γονιδίου *arg64* και της αύξησης του BMI.

Συνήχθη το συμπέρασμα ότι η παρουσία του αλληλόμορφου αυτού συμβάλλει στη σπλαγγνική αύξηση λίπους, στη μείωση των ενεργειακών δαπανών, στις αυξημένες δυσκολίες απώλειας βάρους, και στον πρόωρο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Αν και μεμονωμένα το γονίδιο αυτό θα μπορούσε να ασκήσει περιορισμένη επίδραση, αυτή θα μπορούσε να ενισχυθεί από την αλληλεπίδρασή του με άλλα γονίδια ⁽¹⁰⁷⁾.

2.5.2. PPARG-CO1 (PPARG συν-ενεργοποιητής) (OMIM:604517), (4p15.1)

Το PPARG χρειάζεται αυτόν τον συν-ενεργοποιητή για να εκτελέσει τις δράσεις του. Διάφοροι πολυμορφισμοί στο εξώνιο 8 του γονιδίου PPARG-CO1 έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με τον αυξημένο BMI και τη μάζα λίπους ^(107, 96). Άλλοι πολυμορφισμοί στο εξώνιο 2 σχετίστηκαν με χαμηλότερο BMI.

2.5.3. AMP1 (αντίγραφο 1 – αδιπνεκτίνη) (OMIM: 605441), (3q27)

Η αδιπνεκτίνη είναι ένα ειδικό λιποκύτταρο ορμόνη που εμπλέκεται στην ενεργειακή ομοιόσταση και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Είναι σε θέση να μειώνει ή ακόμη και να εμποδίζει συμφήσεις και ευαίσθητους μεσολαβητές σχετικούς με την αθηρογένεση. Έτσι προτείνεται ότι η αδιπνεκτίνη μπορεί να έχει ένα βασικό ρόλο στην παρεμπόδιση καρδιαγγειακών ασθενειών.

Αργότερα, αποδείχτηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς μείωσαν τα επίπεδα αδιπνεκτινης στο πλάσμα τους, τα οποία και αύξησαν αργότερα μέχρι και 40% μετά την απώλεια βάρους. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα αδιπνεκτινης του πλάσματος σχετίζονται αντίστροφα με τη μάζα λίπους του σώματος και με την ινσουλίνη ^(107, 96).

2.5.4. UCP-1, UCP-2, UCP-3 (αποσυνδεδεμένες πρωτεΐνες 1, 2, και 3)

(OMIM: 113730), (4q31)

(OMIM: 601693), (11q13)

(OMIM: 602044), (11q13)

Οι αποσυνδεδεμένες πρωτεΐνες (πέντε υποκατηγορίες γνωστές μέχρι σήμερα), βρίσκονται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και είναι απαραίτητες στην προσαρμοστική θερμογένεση, η οποία οδηγεί στην ενέργεια που προορίζεται αρχικά για το υψηλής ενέργειας ATP.

Η UCP-1 βρίσκεται κυρίως στο φαιό λιπώδη ιστό που είναι άφθονος στα ζώα. Εντούτοις είναι μειωμένου ενδιαφέροντος για τους ανθρώπους, επειδή ο φαιός λιπώδης ιστός μειώνεται εντυπωσιακά μετά τη γέννηση και υπερισχύει ο λευκός λιπώδης ιστός στον οποίο βρίσκεται η UCP-2. Η UCP-3 εντοπίζεται κατά προτίμηση στους σκελετικούς μύες.

Οι UCP-2 και UCP-3 θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στον μεταβολισμό του λευκού λιπώδη ιστού και του σκελετικού μυ αντίστοιχα. Μετά από τη μελέτη και το συσχετισμό μιας μεγάλης ομάδας ανθρώπων από τον Καύκασο, έχει πρόσφατα αποδείξει ότι η ανομοιόμορφη μεταβίβαση σε απλούς νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) και σε μερικούς απλότυπους της ορμόνης που αυξάνει τη διέγερση του υποδοχέα (GHRH, 3q26), μπορεί να συνδέεται με την ευαισθησία για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας ⁽¹⁰⁸⁾.

2.6. Παχυσαρκία και σύνδρομα με βάση το Μενδελικό τρόπο κληρονομίσης

Υπάρχουν πολλά σύνδρομα, η κληρονομικότητα των οποίων ταιριάζει με τη Μενδελική κληρονομικότητα, και περιλαμβάνουν την παχυσαρκία μεταξύ των φαινοτυπικών τους γνωρισμάτων. Στον πίνακα που ακολουθεί (Πίνακας 2.6.1.) παρουσιάζονται εκείνα μόνο που εμφανίζουν υψηλή επικράτηση και περιλαμβάνουν την παχυσαρκία ως σημαντικό γνώρισμά τους.

Λόγω των φυσικών και διανοητικών περιορισμών που παρουσιάζονται από τους περισσότερους ασθενείς που υποφέρουν από αυτά τα σύνδρομα και στην ειδική βοήθεια που λαμβάνουν, η παχυσαρκία μπορεί να επηρεαστεί σε ιδιαίτερα μεγάλο βαθμό από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες ⁽⁹³⁾.

Πίνακας 2.6.1 : Σύνδρομα σχετιζόμενα με την παχυσαρκία που ακολουθούν Μενδελικό Τρόπο κληρονομίσης ⁽⁹³⁾

Σύνδρομο	OMIM	Χαρτογράφηση	Γονίδιο
<u>Αυτοσωμικά Υπολειπόμενα</u>			
Berardinelli-Seip 1	269700	9q34	AGPAT2
Brerardinelli-Seip 2	606158	11q13	BSCL2
Fanconi – Bickel	227810	3q26.1-q26.2	SLC2A2
<u>Αυτοσωμικά Επικρατή</u>			
Αχονδροπλασία	100800	3p16.3	FGFR3
Dunningan type familial lipodystrophy	151660	1q21-q23	LMNA
Non-Dunningan type familial lipodystrophy	604517	4p15.31	PPARGC1
Posterior polymorphous corneal dystrophy (Chrom 1)	122000	1p34.2-p32.2	COL8A2
Posterior polymorphous corneal dystrophy (Chrom 20)	605020	20q11	VSX1
Schinzell	181450	12q24.21	TBX3
WARG	194072	11p13	PAX6/WT1
<u>X-φυλοσύνδετη κληρονομικότητα</u>			
Coroideremia with deafness	303110	Xq21.1 / Xq21.2	DFN3 / CHM
Prader-Willi phenotype fragile X syndrome	309550	Xq27.3	FMR1
MEHMO	300148	Xp22.13-p21.1	-
Simpson-Golabi-Behmel1	312870	Xq26.1	GPC3
Simpson-Golabi-Behmel1	300209	Xp22	-

Εντούτοις, μερικά από τα σύνδρομα αυτά όπως το σύνδρομο Prader – Willi (PWS), PW – like, Bardet – Biedl σύνδρομο ή τον Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμό 1Α,

περιλαμβάνουν τις υποθαλαμικές διαταραχές με συνέπεια την υπερφαγία, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει την αρχή εμφάνισης της παχυσαρκίας ⁽⁹⁹⁾.

2.6.1. Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

2.6.1.1. *Bardet – Biedl Syndrome (OMIM: 209900)*

Χαρτογράφηση: 11q13.1, 16q21, 3p13-p12, 15q22.3-q23, 2q31, 20p12, 4q26-q27, 14q32.1

Το σύνδρομο αυτό θεωρείται πάντα αυτοσωμικό υπολειπόμενο, αν και πρόσφατα έχει αποδειχθεί ότι μερικές υποκατηγορίες αυτού του συνδρόμου παρουσιάζουν μεταλλαγές σε μία από τις ταυτόσημες θέσεις για του τύπους 2 και 6, με μία δεύτερη μεταλλαγή σε άλλη θέση. Αυτό οδήγησε στην ιδέα της διατύπωσης για μια «δοκιμαστική κληρονόμηση αλληλόμορφων» ή πιο εύστοχα οριζόμενη ως «υπολειπόμενη κληρονόμηση με διεισδυτική τροποποίηση» ⁽⁹⁶⁾.

Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Bardet – Biedl είναι η διανοητική καθυστέρηση (με υψηλή εξασθένηση των λεκτικών δυνατοτήτων) και αλλαγές στα άκρα (κυρίως οπίσθια σπονδυλική πολυδακτυλία, βραχυδακτυλία ή συνδακτυλία) σε ποσοστό μέχρι 69% των περιπτώσεων. Είναι επίσης συνηθισμένο να βρεθεί αμφιβληστροειδική δυστροφία και νεφρικές ανωμαλίες, των οποίων η αρχή εμφανίζεται στην πρώτη δεκαετία ζωής. Στον τύπο 2 είναι χαρακτηριστικό το κολόμβωμα των ιριδών. Αυτοί οι ασθενείς δοκιμάζουν συνήθως μια προοδευτική αύξηση στο BMI γύρω στο 2^ο ή 3^ο έτος της ηλικίας τους. Ο τύπος 4 εμφανίζει την πιο πρόωρη παχυσαρκία, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στον τύπο 2. Πρόσφατα έχει προταθεί ότι η αρχική ατέλεια αυτού του συνδρόμου θα μπορούσε να βρίσκεται στα βλεφαριδοφόρα κύτταρα ^(96, 93).

Είναι υποχρεωτικό να διαφοροποιηθεί το σύνδρομο Bardet – Biedl από το σύνδρομο Lawrence – Moon (OMIM: 245800) επειδή τα δύο σύνδρομα είχαν αρχικά περιγραφεί σαν μια ενιαία ασθένεια που ονομαζόταν Lawrence-Moon-Bardet-Biedl μέχρι το 1970 όταν ο Ammann επισήμανε τα διαφορετικά γνωρίσματα αυτών των ασθενειών λόγω της έλλειψης ανωμαλιών στα δάκτυλα, ηπιότερης παχυσαρκίας και σταθερής παρουσίας σπαστικής παραπληγίας (που λείπει στο σύνδρομο Bardet-Biedl), ενώ η διανοητική καθυστέρηση και η νεφροπάθεια παρέμειναν εμετάβλητες ^(96, 109).

Το Biemont II (OMIM: 210350) είναι ένα άλλο ανεξάρτητο σύνδρομο που παρουσιάζει διανοητική καθυστέρηση, παχυσαρκία, πολυδακτυλία και κολόμβωμα ιριδών. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζει έναν αυτοσωμικό επικρατές τρόπο

κληρονόμησης με μεταβλητή διεισδυτικότητα η οποία διαφοροποιεί το σύνδρομο αυτό από τον τύπο 2 του Bardet-Biedl, ενώ μοιράζονται τις περισσότερες φυσικές ανωμαλίες. Κανένα γονίδιο δεν έχει αναφερθεί σε συσχέτισμό με το σύνδρομο Lawrence-Moon ή Biemont II ⁽⁹³⁾.

2.6.1.2. Alstrom-Wolframm syndrome (OMIM: 203800), **(2p13-p12)**

Αυτό το σύνδρομο επίσης μοιράζεται πολλά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα με το σύνδρομο Bardet – Biedl όπως είναι οι νευροφθαλμολογικές ατέλειες, παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (που ξεκινά στην 2^η ή 3^η δεκαετία ζωής) αν και λείπουν η διανοητική καθυστέρηση οι ανωμαλίες στα άκρα. Απ' την άλλη συνήθως συνδέεται με κώφωση. Σε όλη του την εξέλιξη, άλλες μεταβολικές (υπερουρική νόσος, υπερλιπιδαιμία) και ενδοκρινείς (υπεργοναδοτροφισμός, υποχονδρισμός, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης) διαταραχές μπορούν να προκύψουν, συμπεριλαμβανομένου και ενός υψηλού κινδύνου καρδιομυοπάθειας που είναι το διαφορικό γνώρισμα του συνδρόμου αυτού ^(96, 109, 110).

Η αρχική ατέλεια εντοπίζεται στο γονίδιο ALMS-1, ως αποτέλεσμα μιας ισορροπημένης διακίνησης μεταξύ των γονικών αλληλόμορφων γονιδίων ⁽⁹⁶⁾. Σε αυτήν την περιοχή βρίσκεται ο χρωμοσωμικός δείκτης D2S441 (2p13.3) που έχει συνδεθεί με τις κοιλιακές αποθήκες λίπους.

2.6.1.3. Σύνδρομο Cohen (OMIM: 216550), **(8q22)**

Το σύνδρομο αυτό καλείται επίσης και «σύνδρομο Pepper». Προσδιορίζεται από τα τρία κύρια φυσικά του γνωρίσματα: παχυσαρκία, υποτονία και προεξέχοντα δόντια ⁽¹⁰⁹⁾. Αυτό το σύνδρομο είναι επικρατέστερο και φαινοτυπικά ομοιογενές στον Φιλανδικό πληθυσμό μέσα στον οποίο, σύμφωνα με την έκθεση του Kivitte (1999) είναι ασυνήθιστο να παρουσιαστεί παχυσαρκία. Το 2003, βασισμένος στη μελέτη 33 μη Φιλανδών ασθενών ο Chandler πρότεινε ότι οποιοσδήποτε ασθενής θα μπορούσε να παρουσιάσει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα βασικά κριτήρια, καθώς επίσης και εμφανείς μαθησιακές δυσκολίες ώστε να γίνει η διάγνωση πως έχει το σύνδρομο Cohen: 1) χαρακτηριστικό πρόσωπο με πυκνά μαλλιά, φρύδια και βλεφαρίδες, μάτια σε σχήμα αυγού που έχουν μια φορά προς τα κάτω, μύτη σε σχήμα ράμφους, 2) χρωστική αμφιβληστροειδοπάθεια και 3) ουδετεροπενία. Λιγότερο συγκεκριμένα αλλά ενθαρρυντικά κριτήρια συμπεριέλαβαν την προοδευτική μυωπία και τη μικροκεφαλία.

Το 2003 το γονίδιο COH1 (8q22) προσδιορίστηκε και συνδέθηκε με το σύνδρομο Cohen, αλλά οι μεταλλάξεις του δεν είναι εμφανείς σε κάθε ασθενή με το

σύνδρομο Cohen, πράγμα που οδηγεί στην υποψία ότι μπορεί να υπάρχει μια ετερογενής προέλευση⁽⁹³⁾.

2.6.2. Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητας

2.6.2.1. Σύνδρομο Prader – Willi (OMIM: 176270), (15q11-q12)

Οι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό παρουσιάζουν καθυστερημένη αρχή και μειωμένη εμβρυϊκή δραστηριότητα, στην οποία ενδεχομένως να σχετίζεται το αυξημένο αμνιωτικό υγρό. Τα νεογνά είναι έντονα υποτονικά, γεγονός που μπορεί να επιφέρει μέχρι και ασφυξία. Επιπλέον, παρατηρείται ήπια προγενέθλια ένδειξη καθυστέρησης, υπέρμετρη κάμψη, φτωχή σίτιση λόγω της μειωμένης κατάποσης και απορρόφησης, η οποία σε πολλές περιπτώσεις απαιτεί μεγάλη ποσότητα τροφής για περίπου 3 έως 4 μήνες. Στο δεύτερο τρίμηνο της εξωμήτριας ζωής, η δυνατότητα απορρόφησης βελτιώνεται, γεγονός το οποίο οδηγεί σε κανονική σίτιση. Μετά όμως το πρώτο έτος, αυτό μεταφράζεται σε υπερφαγία η οποία οδηγεί σε κυρίαρχη παχυσαρκία του κορμού του σώματος με πρόωρη συσσώρευση λίπους και με αντίστοιχη μείωση της μη λιπώδους μάζας. Αυτά τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της σύνθεσης του σώματος, ως αποτέλεσμα της πολυφαγίας, προκαλούν την πρόωρη αντίσταση στην ινσουλίνη^(96,109).

Σε φυσική εξέταση παρουσιάζουν χαρακτηριστικό πρόσωπο, συμπεριλαμβανομένης διμετωπικής διαμέτρου, μάτια που είναι διαμορφωμένα σε σχήμα αμυγδαλού, στραβισμό των γεμάτων μάγουλων και μειωμένη ενεργητική δραστηριότητα λόγω του μυϊκού υποτονισμού. Η πληθωρική παχυσαρκία είναι το πιο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό. Από την ηλικία των έξι ετών και μετά, πολλά παιδιά εμφανίζουν ουλές από το ξύσιμο εξαιτίας της φαγούρας που είχαν και αργότερα σχεδόν όλα παρουσιάζουν κοιλιακές ραβδώσεις⁽⁹³⁾.

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, η συναισθηματική αστάθεια, οι φτωχές δεξιότητες, η γνωστική εξασθένηση και η ακόρεστη πείνα είναι τα πιο αξιοπρόσεκτα χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Μετά την ανακάλυψη των υψηλών επιπέδων **γκρελίνης** στην κυκλοφορία αυτών των ασθενών, καθώς επίσης και τα αμετάβλητα επίπεδα του συγκεκριμένου υποδοχέα στον ΝΡΥ νευρώνες στον υποθάλαμο (οι οποίοι μεσολαβούν στον ορεξιγενή δρόμο ανατροφοδότησης), αυτά προτείνονται ως ο πιθανός μηχανισμός που κρύβεται πίσω από την υπερφαγία⁽⁹⁹⁾.

Οι διαφορετικές γενετικές διαταραχές που προκαλούν αυτό το σύνδρομο, έχουν ένα κοινό: την απουσία των πατρικών αλληλόμορφων τμημάτων 15q11-q12 λόγω της διαγραφής, της μεθυσίωσης ή της πλήρους απουσίας του χρωμοσώματος. Το

1986, διάφοροι ασθενείς με έναν παρόμοιο φαινότυπο που συνδέεται με τις γενετικές ανωμαλίες στο 6ο τμήμα, αναφέρθηκαν παράλληλα με την απλή-ανεπάρκεια του γονιδίου SIM1, η οποία εμφανίζεται ως η πιθανή αιτία της παχυσαρκίας. Αυτό το σύνδρομο ονομάζεται «Prader – Willi – like σύνδρομο» το οποίο συνδέεται με το χρωμόσωμα 6 (OMIM: 176270). Άτομα ποντικών που στερούνται αυτό το γονίδιο σε ομοζυγωτία, δεν έχουν τους παρακοιλιακούς υποθαλαμικούς πυρήνες, ενώ εκείνα που στερούνται ένα από τα αλληλόμορφα γονίδια παρουσιάζουν μικρότερο υποκυτταρικό παρακοιλιακό πυρήνα⁽¹¹¹⁾. Έτσι καθίσταται το γονίδιο αυτό υποψήφιο για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας σ' αυτούς τους ασθενείς⁽⁹⁹⁾.

Ένα άλλο σύνδρομο που ονομάζεται «Prader – Willi hapitus osteopenia and camptodactyly» ή «Urban – Rogers – Mayer syndrome» (OMIM: 264010), έχει περιγραφεί σε τρεις ασθενείς μέχρι σήμερα και ταιριάζει σε ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης, αν και κανένα σχετικό γονίδιο δεν έχει εντοπιστεί μέχρι σήμερα⁽⁹⁶⁾.

2.6.2.2. Κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright (OMIM: 103580),

(20q13.1-13.3)

Αν και η συνηθισμένη μετάδοση της ασθένειας ακολουθεί έναν αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονόμησης, υπάρχουν και μερικές συνδεδεμένες με το X χρωμόσωμα υποθέσεις που έχουν αναφερθεί. Τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του γνωρίσματα εξαρτώνται από τον ελλοχεύοντα φυσιοπαθολογικό μηχανισμό του, ελλείπει της δράσης της παρθυρεοειδικής ορμόνης (PTH), και ως εκ τούτου καλείται επίσης και ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός. Η παχυσαρκία που εμφανίζεται, ενισχύεται από την αυξημένη αποτυχία οστεοπόρωσης, την καθυστερημένη έκφυση δοντιών και ανωμαλίες του σμάλτου τους. Αυτά είναι και τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματά του. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως παρουσιάζουν διάφορους βαθμούς διανοητικής καθυστέρησης, και ατέλειες στη λειτουργία και τη δράση ορμονών που προκαλούν υποθυρεοειδισμό και υποχονδρισμό. Τα τυπικά βιοχημικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα, περιλαμβάνουν υπασβέστωση και την υποφωσφοτουρία, καθώς και αυξημένο PTH στο πλάσμα.

Διάφορες μεταλλαγές των γονιδίων GNAS1, μερικές από τις οποίες είναι αποτέλεσμα της μητρικής αποτύπωσης, έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με το σύνδρομο αυτό. Η υπρφαγία που παρουσιάστηκε από τους ασθενείς αυτούς θα μπορούσε να οφείλεται στην ύπαρξη της ελαττωματικής γ-πρωτεΐνης στου

υποθαλαμικούς υποδοχείς οι οποίοι μεσολαβούν στην ενεργειακή σηματοδότηση της ομοιόστασης^(99,112).

Στην οστεοδυστροφία χωρίς αντικατάσταση της ΡΤΗ (ψυδοψευδοϋποπαραθυρεοδισμός) το γονίδιο STK25, που λείπει εξαιτίας της διαγραφής του 2q37, ενδέχεται να είναι σχετιζόμενο⁽⁹⁶⁾.

2.6.2.3. Σύνδρομο Smith – Magenis (OMIM: 182290), **(17p11.2)**

Στο σύνδρομο αυτό, η κύρια ανωμαλία είναι μια διαταραχή στον έλεγχο της ώθησης, που οδηγεί στην μη ομαλή συμπεριφορά. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα συμπεριλαμβάνουν την αυτοεπιθετικότητα και την αλόγιστη κατανάλωση τροφής, τα οποία ακολούθως οδηγούν στην ανάπτυξη παχυσαρκίας⁽⁹⁶⁾.

2.6.3. Χ-φυλοσύνδετη κληρονομικότητα

2.6.3.1. Σύνδρομο Borjesson-Forsman-Lehmann (OMIM: 301900), **(Xq26-q27)**

Τα πιο χαρακτηριστικά γνωρίσματα αυτού του συνδρόμου είναι η εκτεταμένη διανοητική καθυστέρηση, η επιληψία, ο υποχονδρισμός, η παχυσαρκία, η διόγκωση του υποδόριου ιστού του προσώπου και τα μεγάλα αλλά μη παραμορφωμένα αυτιά.

Διάφορα γονίδια που πιθανόν να σχετίζονται μελετώνται. Ανάμεσα σ' αυτά είναι και αυτό του μεταγραφικού παράγοντα PHF6 και του παράγοντα 13 (FGF-13) των αυξανόμενων ινοβλαστών^(96, 109).

2.6.3.2. Σύνδρομο Wilson – Turner (OMIM: 309585), **(Xp21.1-q22)**

Ο Wilson περιέγραψε αυτό το σύνδρομο το 1991 σε μία οικογένεια την οποία κατά τη διάρκεια των τελευταίων πέντε γενών, τα αρσενικά παρουσίασαν διανοητική καθυστέρηση, παχυσαρκία, γυναικομαστία, δυσλαλία και συναισθηματική αστάθεια. Αυτό το σύνδρομο μοιράζεται διάφορα γνωρίσματα με το σύνδρομο Borjesson-Forsmann-Lehmann, παρόλο που αυτά τα δύο σύνδρομα δεν είναι τα ίδια^(96, 109).

Υπάρχουν πολλά περισσότερα σύνδρομα που μετρούν την παχυσαρκία μεταξύ των φυσικών τους χαρακτηριστικών. Είναι υποχρεωτικό να τονίσουμε το σύνδρομο Down λόγω της επικράτησής του και την σχεδόν σταθερή παρουσία της παχυσαρκίας από την εφηβεία και μετά.

Δεν έχουν αναλυθεί εκείνες οι ενδοκρινείς παθολογίες που οδηγούν στη μη ανάλογη συσσώρευση μάζας λίπους, όπως είναι η αυξημένη ανεπάρκεια ορμονών και ο υπερκορτιζολισμός.

Επιπλέον αξίζει να αναφέρουμε το γονίδιο του οποίου η μεταλλαγή προκαλεί το μόνο γνωστό κληρονομημένο σύνδρομο Cushing έχει εντοπιστεί πρόσφατα. Αυτό το γονίδιο αντιστοιχεί στην πρωτεϊνική κινάση cAMP – εξαρτώμενο ρυθμιστικό τύπο I alpha (PRKARIA) ⁽⁹³⁾.

2.7. Πολυγονιδιακοί τύποι παχυσαρκίας

Τα άτομα με μεντελικά σύνδρομα παχυσαρκίας και με διαταραχές ενός γονιδίου αποτελούν ένα μικρό τμήμα των παχύσαρκων ατόμων και δεν μπορούν να εξηγήσουν το φαινόμενο της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο και είναι αποτέλεσμα της δράσης πολλών γονιδίων και του περιβάλλοντος. Υπάρχουν τρεις στρατηγικές για τον προσδιορισμό συγκεκριμένων γονιδίων που ευθύνονται για την παχυσαρκία. α) τα υποψήφια γονίδια (candidate genes), τα οποία επιλέγονται βάσει της λειτουργίας τους στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας ή του ρόλου τους στην βιολογία του λιπώδους ιστού. β) ο προσδιορισμός μεγάλων τμημάτων του γονιδιώματος για τον εντοπισμό περιοχών του χρωμοσώματος που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τα λεγόμενα QTLs, και τελικά η εύρεση των γονιδίων στα QTLs. γ) η σύγκριση μεταξύ παχύσαρκων και φυσιολογικών ατόμων στην έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων σε ιστούς.

Υποψήφια γονίδια (candidate genes)

Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί περισσότερα από 70 υποψήφια γονίδια που σχετίζονται θετικά με την παχυσαρκία ⁽¹¹³⁾. Μερικά από αυτά τα γονίδια σχετίζονται με τη μάζα σώματος, τη λιπώδη μάζα, την κατανομή του λίπους, ενώ άλλα ευθύνονται για τη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής δαπάνης.

2.7.1. Υποψήφια γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργειακής δαπάνης:

i) οι μη συνδεδεμένες μιτοχονδριακές πρωτεΐνες (UCPs) έχουν μελετηθεί για τη σχέση τους στη ενεργειακή δαπάνη. Η UCP1 παίζει ένα σημαντικό θερμογενή ρόλο στα παιδιά, κάτι που δεν συμβαίνει και στους ενήλικες. Λίγες μελέτες έχουν δείξει σημαντική σχέση μεταξύ πολυμορφισμών της UCP1 και του φαινότυπου της παχυσαρκίας, όπως είναι το BMI και το ποσοστό του λίπους ^(114,115,116) ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει σχέση μεταξύ τους ⁽¹¹⁷⁾. Η UCP2 εκφράζεται ευρέως, ενώ UCP3 μόνο στο σκελετικό μυ. Ο μεταβολικός ρυθμός ύπνου, η ενεργειακή δαπάνη 24ώρου και το αναπνευστικό πηλίκο 24ώρου έχουν συσχετισθεί με τη γενετική μετάλλαξη της UCP2 (Ala55Val) .Για την UCP3 έχουν αναφερθεί 14 πολυμορφισμοί. Μερικές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών και του BMI, του ποσοστού λίπους, του λόγου μέσης-ισχύων,

του πάχους δερματοπτυχών, του αναπνευστικού πηλίκου και του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας, ενώ άλλες δεν έδειξαν κάτι ανάλογο.

ii) οι αδρενεργικοί υποδοχείς παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Η διάσπαση του λίπους διεγείρεται από τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς (β-AR) και αναστέλλεται από τους α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς (α₂-AR). Πολυμορφισμοί (Gly16Arg και Gln27Glu) στους β₂-AR έχουν συσχετισθεί με παχυσαρκία σε άτομα διαφόρων χωρών. Κάποιες άλλες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν τον παραπάνω ισχυρισμό. Ο β₃-AR παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της δράσης του κατά της παχυσαρκίας και του διαβήτη σε ζώα. Μία μετάλλαξη του (Trp64Arg) συσχετίστηκε θετικά με παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, περιφέρεια μέσης, λόγο μέσης-ισχύων, κοιλιακό υποδόριο και σπλαγχνικό λίπος και μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας σε διάφορους πληθυσμούς, σε αντίθεση με κάποιες άλλες μελέτες. Η ταυτόχρονη παρουσία πολυμορφισμού στα γονίδια USP1 και β₃-AR συσχετίστηκε με την τάση για αύξηση βάρους σε τέσσερις πληθυσμούς. Σημαντικές αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μεταξύ των β₂-AR και α₂-AR γονιδίων στο συνολικό και στο υποδόριο λίπος στη μελέτη του Quebec Family, όπου μετά από προπονήσεις αντοχής τα άτομα που έφεραν πολυμορφισμό και στα δύο γονίδια παρουσίασαν μεγαλύτερη απώλεια στο συνολικό και υποδόριο λίπος.

iii) το PPARγ είναι ένα ακόμα υποψήφιο γονίδιο που πιθανόν να οφείλεται η παχυσαρκία. Το PPARγ υποκινεί τη μεταγραφή των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Με αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα PPARγ mRNA είναι αυξημένα σε παχύσαρκα άτομα. Το γεγονός αυτό χρίζει το PPARγ ως ένα υποψήφιο γονίδιο για τη ρύθμιση της παχυσαρκίας. Ο πολυμορφισμός στο PPARγ(ProAla12) έχει συσχετιστεί με υψηλό BMI, μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης και αύξηση βάρους, σε αντίθεση με άλλες μελέτες.

2.7.2. Υποψήφια γονίδια που συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργειακής πρόσληψης:

i) η λεπτίνη και οι υποδοχείς λεπτίνης, που αναφέρθηκαν προηγουμένως, μπορούν να θεωρηθούν ως υποψήφια γονίδια για ανάπτυξη παχυσαρκίας. Διάφοροι πολυμορφισμοί στη περιοχή κωδικοποίησης και στην περιοχή 5' και 3' φαίνεται να έχουν σχέση με το βάρος του σώματος, την απώλεια βάρους και το BMI. Τα επίπεδα

της λεπτίνης χρησιμοποιούνται ως μέτρο της παχυσαρκίας. Πολυμορφισμός στον υποδοχέα της λεπτίνης (Gln223Arg) έχει συσχετιστεί με τη λιπώδη μάζα και τη σύσταση του σώματος σε πολλούς πληθυσμούς, αλλά όχι σε όλους. Μία μετανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών αλληλόμορφων γονιδίων που μελετήθηκαν και του BMI ή της περιφέρειας μέσης.

ii) Ορισμένες πρωτεΐνες του κεντρικού νευρικού συστήματος όπως POMC, AGRP, MC4R και NPI δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς για το ρόλο τους στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας.

2.7.3. Γονίδιο FTO

Βρετανοί ερευνητές ανακάλυψαν μια γονιδιακή μεταβλητή που προδιαθέτει κάποιους ανθρώπους στην παχυσαρκία κ στον διαβήτη τύπου 2. Αυτή η μεταβλητή συνδέεται με μια μικρή αύξηση του βάρους, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία ανθρώπους που είναι ήδη υπέρβαροι και αυξάνει δραματικά το ρίσκο διαμόρφωσης διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με την ερευνά.

Ο Δρ.Hattersley, καθηγητής μοριακής ιατρικής στη Ιατρική Σχολή στο Exeter.UK είπε από τη ερευνά «Έχουμε αναγνωρίσει μια όμοια μεταβλητή στο γονίδιο FTO, που συνδέοντας την με τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος [BMI], συντελεί σε μια αυξημένη προδιάθεση και στην παχυσαρκία αλλά κ στον διαβήτη τύπου 2»

Το ένα έκτο του πληθυσμού έχει δυο αντίγραφα αυτής της μεταβλητής, κατά μέσο όρο, και έχουν 3 κιλογραμμάρια {6.6 λίβρες} επιπλέον λίπος σε σχέση με αυτούς που δεν κληρονομούν την μεταβλητή. «Αυτό αυξάνει το ρίσκο της παχυσαρκίας σε ποσοστό περίπου 67% κ του διαβήτη τύπου 2 σε ποσοστό 40%» είπε ο παραπάνω καθηγητής.

Στην ερευνά, αυτός και οι συνεργάτες του εξέτασαν 13 έρευνες που περιελάμβαναν 38.759 ανθρώπους όλων των ηλικιών. Η σύνδεση αυτής της μεταβλητής με την παχυσαρκία βρέθηκε σε άτομα 7 ετών κ πιο πάνω, πιο μεγάλης ηλικίας. Οι ερευνητές σημείωσαν ότι ο ρόλος του γονιδίου FTO στο σώμα, δεν είναι γνωστός.

Αυτή η ερευνά επιπλέον δείχνει ότι οι γενετικοί παράγοντες είναι τόσο σημαντικοί όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες στον καθορισμό του ποιοι

άνθρωποι θα γίνουν υπέρβαροι κ παχύσαρκοι. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν το FTO αλλάζει την αντίδραση σε ένα συγκεκριμένο τρόπο ζωής ή αλλάζοντας την διατροφή ή την δραστηριότητα αλλάζει ο τρόπος ζωής.

2.7.4. Ο προσδιορισμός μεγάλων τμημάτων του γονιδιώματος για τον εντοπισμό περιοχών του χρωμοσώματος που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τα λεγόμενα QTLs

Με αυτό τον τρόπο χωρίζεται το ανθρώπινο γονιδίωμα σε περίπου 400 περιοχές και όταν τα στοιχεία που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι ισχυρά τότε η υπεύθυνη περιοχή του χρωμοσώματος χωρίζεται σε μικρότερα τμήματα. Επομένως μπορούν να εντοπισθούν νέα υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Έχουν βρεθεί περίπου 30 ευρείες περιοχές του γονιδιώματος που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

i) Το ισχυρότερο στοιχείο για ένα QTLs προέρχεται από τη μελέτη San Antonio Family Heart Study, όπου στο λόγο υπεροχής (LOD) το σκορ ήταν 4.9 στο χρωμόσωμα 2p22 για τα επίπεδα λεπτίνης ⁽¹¹⁸⁾. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στο γαλλικό πληθυσμό ⁽¹¹⁹⁾. Σε άτομα της λευκής φυλής, η περιοχή 2p22 συσχετίστηκε με τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης τα οποία είναι αντιστρόφως ανάλογα με το BMI και των επιπέδων mRNA που εντοπίζονται σε παχύσαρκα άτομα ^(120,121).

ii) Σε μία άλλη μελέτη (2209 εθελοντές), βρέθηκε σημαντική σχέση του χρωμοσώματος 3q27 και BMI, περιφέρεια μέσης-ισχύων και το LOD σκορ κυμαινόταν από 2.4 ως 3.5 ⁽¹²²⁾. Παρόμοια αποτελέσματα (LOD σκορ=3.4) βρέθηκαν και στην National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program ⁽¹²³⁾. Μία κοντινή περιοχή, η 3q26, συσχετίστηκε με το κοιλιακό υποδόριο λίπος σε άτομα της μαύρης φυλής στην HERITAGE Family Study ⁽¹²⁴⁾.

iii) Σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 1100 άτομα από τη βόρεια Ευρώπη βρέθηκε (LOD=4.1) σημαντική συσχέτιση μεταξύ του 5p15.3 και των επιπέδων αδιπνονεκτίνης ⁽¹²⁵⁾. ενώ σε Αφροαμερικάνους βρέθηκε (LOD=1.9) σχέση με το BMI ⁽¹²⁶⁾.

iv) Τρεις μελέτες παρείχαν δεδομένα για ένα QTL στο χρωμόσωμα 6p. Στην πρώτη μελέτη (770 Pima Indians) βρέθηκε σχέση (LOD=2.1) ανάμεσα στο 6p21.1 και στα επίπεδα λεπτίνης ⁽¹²⁴⁾, ενώ στη δεύτερη (618 Αφροαμερικάνοι) συσχετίστηκε

(LOD=2.7) το 6p22.3 με το ποσοστό λίπους ⁽¹²⁶⁾. Στην τρίτη μελέτη εντοπίστηκε σχέση του διαιτητικού περιορισμού και του 6p22.1 (LOD=2.3).

v) Σε μία μελέτη (672 συμμετέχοντες) βρέθηκε σχέση (LOD=1.9) μεταξύ της περιοχής 7q31-36 και των επιπέδων λεπτίνης και BMI ⁽¹²⁷⁾, ενώ σε δύο δείγματα στην National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program βρέθηκε σχέση ($3.2 < LOD < 4.9$) του BMI και του 7q31-36 ⁽¹²⁸⁾.

vi) Σε 158 οικογένειες από τη Γαλλία παρατηρήθηκε σημαντική σχέση (LOD=4.9) μεταξύ του 10p12-p11 και του BMI ⁽¹²⁹⁾, ενώ σε 1100 Βορειοευρωπαίους ενήλικες εντοπίστηκε συσχέτιση (LOD=1.9) στο 10p12-p11 για τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης ⁽¹²⁵⁾.

vii) Το χρωμόσωμα 11q24 βρέθηκε να έχει σχέση (LOD=2) με την ενεργειακή δαπάνη και το BMI σε 82 οικογένειες της φυλής Pima Indians ^(130,131). Σε μία μελέτη που συμμετείχαν 479 άνδρες από τη Γιούτα αναφέρθηκε σχέση μεταξύ του BMI ($2.6 < LOD < 2.8$) και τριών περιοχών του χρωμοσώματος 11 (11q24.1-24.3). Αυτά τα τρία γονίδια θεωρούνται και ως υποψήφια γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

viii) Επιπρόσθετα, υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τη σχέση του χρωμοσώματος 17 και της παχυσαρκίας. Σε μία μελέτη (οι συμμετέχοντες ήταν 2209, σε 507 οικογένειες) παρατηρήθηκε σχέση (LOD=5) στο QTL στο χρωμόσωμα 17p12 και των επιπέδων λινής ⁽¹²²⁾. Μία ακόμη μελέτη (924 άτομα) έδειξε παρόμοια αποτελέσματα (LOD=2) για το BMI ⁽¹²³⁾. Τέλος, σε μία τρίτη μελέτη (1100 εθελοντές, 170 οικογένειες βορειοευρωπαίων) παρατηρήθηκε συσχέτιση (LOD=1.7) της συγκεκριμένης περιοχής και των επιπέδων αδιπνονεκτίνης ⁽¹²⁵⁾. Αυτή η περιοχή φαίνεται ότι περιέχει αρκετά γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ομοιόσταση γλυκόζης –ινσουλίνης, το μεταβολισμό των λιπιδίων και την ενεργειακή ισορροπία.

ix) Το QTL στο χρωμόσωμα 20q11-q13 βρέθηκε να σχετίζεται (LOD=3) με την ενεργειακή δαπάνη 24ώρου σε 82 οικογένειες της φυλής Pima Indians ⁽¹³²⁾. Μία ευρεία ανίχνευση του γονιδιώματος σε 994 ενήλικες Ευρωπαίους έδειξε να υπάρχει σχέση ($2 < LOD < 2.2$) μεταξύ του 20q11.2-q12 και του BMI σε γυναίκες ⁽¹³³⁾. Τέλος, παρόμοια αποτελέσματα ($3 < LOD < 3.2$) βρέθηκαν για το 20q13 και του BMI και ποσοστού λίπους σε 194 οικογένειες της Καυκάσιας φυλής ⁽¹³⁴⁾.

x) Με τη βοήθεια νέων μεθόδων εξετάστηκαν 5 από τις περιοχές που αναπτύχθηκαν προηγουμένως σε 542 άτομα της λευκής φυλής και σε 125 άτομα Αφροαμερικάνους

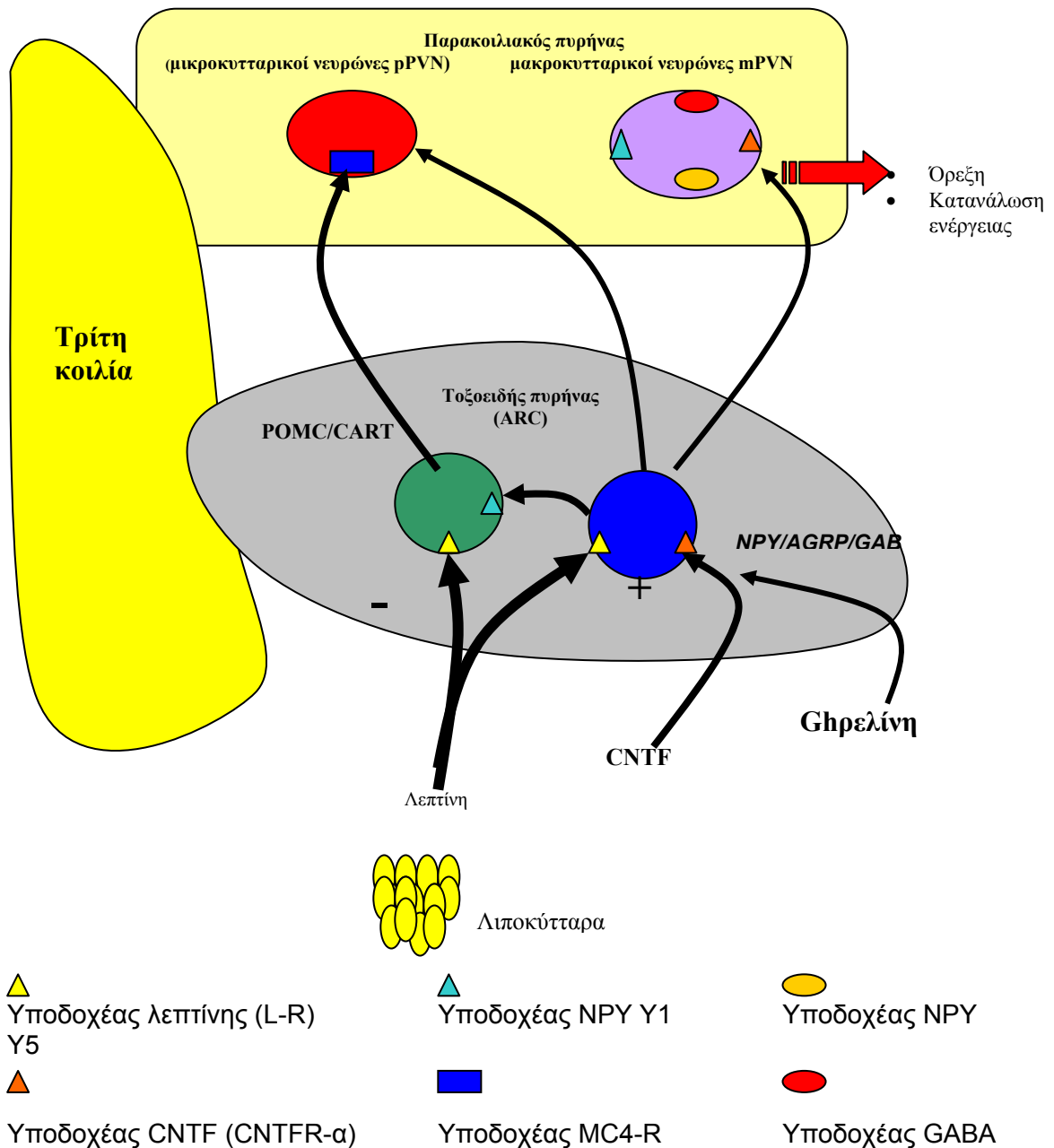
και παρατηρήθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της περιοχής του χρωμοσώματος 10q και 20q ⁽¹³⁵⁾.

2.8. Ενδοκρινικές διαταραχές σχετιζόμενες με τη κληρονομικότητα

Τα παχύσαρκα άτομα με κεντρική κατανομή του λίπους χαρακτηρίζονται από ορμονικές διαταραχές, με πιο χαρακτηριστικές τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, τα ελαττωμένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης (με φυσιολογικά επίπεδα IGF-1) (Insulin-like growth factor 1, πολυπεπτιδική ορμόνη, που έχει παρόμοια μοριακή δομή με την ινουλίνη), και τα μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες (αυξημένα στις γυναίκες).

Πιθανολογείται ότι, αρχική διαταραχή είναι η υπερευαισθησία του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα, που εκφράζεται με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης. Παράλληλα, τα αυξημένα επίπεδα CRH (Κορτικοτροπίνη, ορμόνη και νευροδιαβιβαστής που σχετίζεται με την αντίδραση στρες) και γλυκοκορτικοειδών επιδρούν αρνητικά στα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης και στα επίπεδα των ορμονών του φύλου. Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης ευθύνονται για την ενδοκοιλιακή άθροιση λίπους: το ενδοκοιλιακό λίπος έχει μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών και αυξημένη τριχοειδική αιμάτωση (καθιστά το λιπώδη ιστό πιο ευαίσθητο στις αλλαγές του ορμονικού περιβάλλοντος). Παράλληλα, η GH και η τεστοστερόνη, που ως γνωστό προάγουν τη λιπόλυση, είναι σχετικά μειωμένες, συμβάλλοντας με τη σειρά τους στην κεντρική εναπόθεση λίπους. Η διέγερση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα προκαλείται από πολλά ερεθίσματα, όπως είναι το stress, το αλκοόλ, το άγχος, η κατάθλιψη, κ.ά. ⁽¹³⁶⁾.

Ο έλεγχος της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης από τον υποθάλαμο



Σχηματική παράσταση των νευρωνικών κυκλωμάτων του υποθαλάμου καθώς και των εμπλεκόμενων νευροπεπτιδίων των υπεύθυνων για την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιοστασία

Κρίνεται αναγκαίο για την καλύτερη κατανόηση των ενδοκρινικών διαταραχών, να αναφερθούμε στα βασικά νευρωνικά κυκλώματα του υποθαλάμου, που ελέγχουν την πρόσληψη της τροφής και την ενεργειακή κατανάλωση.

Σημαντικό ρόλο στην ανακάλυψή τους διαδραμάτισε η ανακάλυψη της ορμόνης λεπτίνης. Η λεπτίνη εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία, περνά

τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μεταφέρει στον εγκέφαλο πληροφορίες σχετικές με το μέγεθος των αποθηκών ενέργειας στο λιπώδη ιστό, ενεργοποιώντας υποθαλαμικά κέντρα, που ρυθμίζουν το σωματικό βάρος αλλά και το ενεργειακό ισοζύγιο (πρόσληψη αλλά και κατανάλωση ενέργειας). Η λεπτίνη εμπλέκεται σε πολλά νευροενδοκρινικά κυκλώματα, και με τη δράση της αυτή ρυθμίζει σε πολλά επίπεδα τον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα.

Υποδοχείς της λεπτίνης υπάρχουν όμως και σε περιφερικούς ιστούς, υποδεικνύοντας σημαντικές δράσεις της ορμόνης και στην περιφέρεια.

Η σύνδεση της λεπτίνης με τον υποδοχέα της οδηγεί σε σύνδεση με το ενδοκυττάριο τμήμα του την τυροσινική κινάση JAK (Janus Kinase). Η κινάση αυτή φωσφορυλιώνει τις STAT (signal transducers and activators of transcription) πρωτεΐνες που αποτελούν μεταγραφικούς παράγοντες, των οποίων η ενεργοποίηση οδηγεί τελικά στην έκφραση της δράσης της ορμόνης, κυρίως μέσω επαγωγής ή αναστολής της έκφρασης γονιδίων σύνθεσης πολλών νευροπεπτιδίων.

Οι δράσεις της λεπτίνης έχουν ως μεσολαβητές πολλά άλλα πεπτιδία στα ενδοκρινικά-νευρωνικά κυκλώματα ελέγχου της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης. Σημαντικό ρόλο ανάμεσα σε αυτά διαδραματίζει το νευροπεπτιδίο Υ στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Το νευροπεπτιδίο αυτό ελαττώνει την όρεξη. Η λεπτίνη μειώνει την έκκριση του ορεξιογόνου αυτού πεπτιδίου από τον υποθάλαμο, οδηγώντας σε μείωση της πρόσληψης της τροφής και αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η επίδρασή της αυτή στο αυτόνομο νευρικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα, μεταξύ των άλλων, την αυξημένη θερμογένεση, δράση που αντιστρατεύεται την παχυσαρκία.

Ένα άλλο νευροπεπτιδίο είναι το **AGRP** (agouti related protein). Οι αρχικές παρατηρήσεις, που οδήγησαν στην αποκάλυψη της σημασίας του πεπτιδίου αυτού, έγιναν στα παχύσαρκα θνησιγενή ποντίκια (A^y/a). Τα ποντίκια αυτά, εκτός από την παχυσαρκία, χαρακτηρίζονται από διαφορετικό χρώμα τριχώματος (κίτρινο). Η διαταραχή συνίσταται σε έκτοπη και ανεξέλεγκτη έκφραση της πρωτεΐνης **agouti**. Η πρωτεΐνη αυτή φυσιολογικά εκφράζεται μόνο στους θυλάκους των τριχών, όπου επηρεάζει το χρώμα του τριχώματος ανταγωνιζόμενη την **α -MSH** (Melanin Stimulating Hormone). Η πρωτεΐνη agouti ανταγωνίζεται, εκτός από τους υποδοχείς της οικογένειας της μελανοκορτίνης που βρίσκονται στους θυλάκους των τριχών (MC1-R), και τους αντίστοιχους υποδοχείς που βρίσκονται στον εγκέφαλο (**MC4-R**). Ο αποκλεισμός αυτών των υποδοχέων ευθύνεται για την παχυσαρκία σε αυτά τα ποντίκια. Φαίνεται λοιπόν ότι, η **λεπτίνη** επιδρά στους υποδοχείς αυτούς **μέσω δύο διαφορετικών οδών**: μίας **οδωτικής** και μίας **ανασταλτικής**. Η οδωτική

περιλαμβάνει την έκκριση προ-οπιομελανοκορτίνης (**POMC**) από νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Η ουσία αυτή αποτελεί πρόδρομο της **a-MSH** που στη συνέχεια διεγείρει τους υποδοχείς **MC4** και προκαλεί **μείωση της πρόσληψης τροφής**. Η MSH περνά και στην περιφέρεια, όπου συνδέεται με υποδοχείς MC4 στα λιποκύτταρα, προάγοντας την κινητοποίηση του λίπους. Στους νευρώνες αυτούς ενέχεται και το πεπτιδίο **CART** (cocaine and amphetamine regulated transcript), το οποίο επάγεται από τη λεπτίνη και είναι ανορεξιογόνο. Η **MSH** φαίνεται ότι περνά και στη συστηματική κυκλοφορία, δρώντας και στην περιφέρεια, όπου κινητοποιεί τις αποθήκες λίπους στο λιπώδη ιστό. Η δράση αυτή ασκείται πιθανώς μέσω των υποδοχέων **MC3**.

Η ανασταλτική οδός συνίσταται στην αναστολή των υποδοχέων AGRP στους ειδικούς νευρώνες του υποθαλάμου. Οι νευρώνες αυτοί παράγουν το νευροπεπτιδίο **AGRP** (νευροπεπτιδίο που μοιάζει με το agouti και που ταυτοποιήθηκε στον υποθάλαμο) που **αναστέλλει τους υποδοχείς MC4**. Οι υποδοχείς αυτοί, επομένως, οδηγούν σε μείωση της πρόσληψης τροφής και καθορίζουν τη δράση τους από την αναλογία των αγωνιστών (MSH) προς τους ανταγωνιστές (AGRP). Οι υποδοχείς MC4 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στη δράση της λεπτίνης στη θερμογένεση. Η ύπαρξη μεταλλάξεων στον υποδοχέα MC4 έχει συσχετιστεί με μειωμένο βασικό μεταβολισμό (οι υποδοχείς αυτοί εμπλέκονται στη μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επαγωγή της θερμογένεσης στο λιπώδη ιστό).

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων παχυσαρκίας του ανθρώπου είναι πολυγονιδιακή και, παρά την αρχική αισιοδοξία (όταν ανακαλύφθηκε η λεπτίνη και η έλλειψή της στα παχύσαρκα ob/ob ποντίκια), δεν οφείλεται σε έλλειψη λεπτίνης. Η υπερλεππιναιμία και η λεπτινοαντοχή φαίνεται να είναι ο κανόνας στην ανθρώπινη παχυσαρκία. Σε μία μικρή υποομάδα παχύσαρκων ατόμων (5-10%) τα επίπεδα της λεπτίνης είναι παρ' όλα αυτά σχετικώς μειωμένα, σχετιζόμενα πιθανώς με διαταραχές στη σύνθεση της λεπτίνης. Η υποομάδα αυτή παρουσιάζει θεραπευτικό ενδιαφέρον. Φαίνεται πάντως ότι, οι δράσεις της λεπτίνης σε διάφορα επίπεδα απαιτούν διαφορετικές συγκεντρώσεις στο αίμα, όπως φαίνεται στον πίνακα που ακολουθεί.

Επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα ποντικών

25 ng/ml	Παντελής απουσία λιπώδους ιστού
3.5 ng/ml	Κανονικό σωματικό βάρος – το λίπος αποτελεί το 15% του ΣΒ
1.5 ng/ml	Μέτρια παχυσαρκία – Αντοχή στην ινσουλίνη – Δυσανεξία στο ψύχος
0 ng/ml	Θνησιγενής παχυσαρκία – Στειρότητα – Διαβήτης – Υπερκορτιζολαιμία

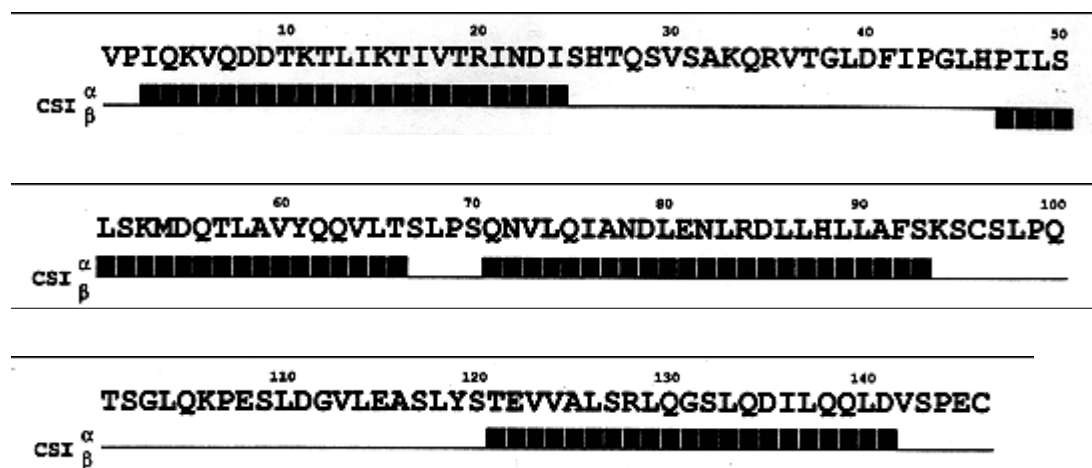
Διαταραχές ενός γονιδίου (single-gene disorders). Έτσι προσδιορίζονται οι περιπτώσεις που ο φαινότυπος της παχυσαρκίας μπορεί να συνδεθεί με μία συγκεκριμένη χρωμοσωμική περιοχή. Σε τέτοιες περιπτώσεις η παχυσαρκία είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό γνώρισμα και κατά ένα μεγαλύτερο μέρος της, ανεξάρτητη από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τέτοιες περιπτώσεις είναι σπάνιες, αλλά έχουν οδηγήσει στην κατανόηση των φυσιολογικών ρυθμιστικών μηχανισμών της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης.

Η πιο συχνή μέθοδος που χρησιμοποιείται για να αναγνωρίσει τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-φαγητό, ειδικά για λιπιδιακούς φαινότυπους για τους οποίους αναφέρονται αρκετοί πολυμορφισμοί σε αρκετά απολιποπρωτεϊνικά γονίδια, είναι εκείνη κατά την οποία ερευνάται η αντίδραση της δίαιτας μεταξύ ατόμων με διαφορετικούς γονότυπους σε ένα δεδομένο υποψήφιο γονίδιο ή σε σεσημασμένη περιοχή ⁽¹³⁷⁾. Λίγα υποψήφια γονίδια έχουν παρακολουθηθεί για το ρόλο τους στην αντίδραση παχύσαρκων φαινοτύπων στις αλλαγές στη διαίτα. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση είναι το υπεύθυνο ένζυμο για την υδρόλυση πλούσιων σε τριγλυκερόλες λιποπρωτεϊνών και παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της πλασματικής λιποπρωτεϊνικής σύνθεσης, συγκεντρώσεων και στη συμμετοχή της εξωγενούς τριγλυκερόλης μεταξύ λιπώδους ιστού, για την αποθήκευση και σκελετικού μυ για οξειδωση ⁽¹³⁸⁾. Το γονίδιο της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης που εντοπίζεται στο 8p22 χρωμόσωμα, μπορεί να θεωρηθεί ένα δυνατό υποψήφιο γονίδιο για τις αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος στη παχυσαρκία.

2.8.1 Λεπτίνη

Το όνομα λεπτίνη προέκυψε από την ελληνική λέξη «λεπτός». Είναι μία πρωτεϊνική ορμόνη με μοριακό βάρος 16-KDa που εκκρίνεται από τον λευκό λιπώδη

ιστό και ενέχεται στη ρύθμιση πρόσληψης τροφής, στην ενεργειακή κατανάλωση και στο ενεργειακό ισοζύγιο όλου του σώματος σε τρωκτικά και ανθρώπους. Μεταγράφηκε από το γονίδιο ob⁽¹³⁹⁾. Πετυχαίνει τα περισσότερα από τα μεταβολικά της αποτελέσματα μέσω της αλληλεπίδρασης με συγκεκριμένους δέκτες που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στους περιφερειακούς ιστούς. Ο δείκτης λεπτίνης ανήκει στην υπερομάδα του δέκτη κυτοσίνη⁽⁹⁶⁾. Βρίσκεται στον ανθρώπινο εγκέφαλο και τον υποθάλαμο. Υπάρχουν τουλάχιστον τέσσερις παραλλαγές συναρμογών του υποδοχέα της λεπτίνης στον άνθρωπο, το μακρύ ισομερές OB-Rb/Ob-R1 και τα βραχεία ισομερή, οι οποίες έχουν λειτουργικές και δομικές διαφορές καθώς επίσης και μια ετερογενή διανομή μεταξύ των θέσεων που προαναφέρθηκαν^(95,94).



Πρωτοταγής δομή της λεπτίνης.

Περιοχές δράσης της λεπτίνης

Πολλά στοιχεία προτείνουν ότι ο υποθάλαμος είναι ένας σημαντικός στόχος για τα αποτελέσματα κορεσμού της λεπτίνης. Η λεπτίνη επιφέρει ένα πιο κυρίαρχο ανορεξικό αποτέλεσμα όταν ελέγχεται κεντρικά παρά περιφερειακά. Η πρωτεΐνη ob είναι δεμένη με τη μεμβράνη του υποθαλαμικού πλάσματος και ο δέκτης της λεπτίνης εκφράζεται στον υποθάλαμο. Μετά την έκκριση της από τον λιπώδη ιστό, μεταφέρεται και διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό προσδεμένη στο μικρού μήκους υποδοχέα της τον ObRa. Όταν φτάσει στην περιοχή του υποθαλάμου,

προσδένεται στον μεγάλο μήκους υποδοχέα της τον ObRb. Ακολουθεί μια σειρά αντιδράσεων με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η παραγωγή των διαφόρων ορεξιόγόνων νευροπεπτιδίων και να ευοδώνεται η παραγωγή των ανορεξιόγόνων. Τα ορεξιόγόνια των οποίων η έκκριση υπόκειται στην αρνητική ανατροφοδότηση του μορίου της λεπτίνης είναι το νευροπεπτίδιο Υ, η ορμόνη MCH, το οποίο είναι ένα κυκλικό ορεξιογενές υποθαλαμικό πεπτίδιο που απομονώθηκε από το βλεννογόνο αδένια, στα θηλαστικά εμπλέκεται στη ρύθμιση της τροφής και στη συμπεριφορά του ενεργειακού ισοζυγίου, οι ορεξίνες A και B και τα οποιοειδή⁽¹⁴⁰⁾.

Στενά συνδεδεμένα με τη λειτουργία της λεπτίνης στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής, είναι και τα πρωτεϊνικά μόρια της προ-οπιομελανοκορτίνης (POMC), του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4(MC4R) και της προκονβεργτάσης (PC1). Μία από τις λειτουργίες της λεπτίνης είναι η αύξηση της έκφρασης του γονιδίου της POMC. Το ένζυμο PC1 διασπά την POMC στα μόρια ACTH (κορτικοτρόπος ορμόνη) Παράγεται από την υπόφυση και δίνει εντολή στα επινεφρίδια να παράγουν κορτιζόλη και α-MCH. Το α-MCH αφού συνδεθεί με τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4(MC4R), προκαλεί μείωση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Ο ρόλος κλειδί του συστήματος της μελανοκορτίνης στον έλεγχο του σωματικού βάρους στον άνθρωπο έχει διαπιστευτεί μετά την ανακάλυψη μεταλλάξεων στα γονίδια των POMC και MC4R που προκαλούν παχυσαρκία^(141,142). Μέχρι τώρα το γονίδιο αυτό θεωρείται κυρίαρχο στο χώρο της μονογονιδιακής παχυσαρκίας, καθώς είναι υπεύθυνο για το 1%-4% της πολύ σοβαρής μορφής παχυσαρκίας⁽¹⁴¹⁾.

2.8.1.1. Λεπτίνη και παχυσαρκία :

Το γονίδιο της λεπτίνης κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 167 αμινοξέων, η οποία βασίζεται στην κρυσταλλική δομή της, είναι μέλος της οικογένειας της κυτοσίνης. Η τρισδιάστατη δομή της είναι παρόμοια με την αυξητική ορμόνη (GH). Η λεπτίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα είτε στην ελεύθερη μορφή είτε και συνδεδεμένη με πρωτεΐνες που σχετίζονται με αυτήν. Τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό, αυξάνονται με την αύξηση της μάζας του λίπους και απεικονίζει όχι μόνο το μέγεθος των αποθηκών λίπους αλλά και την ενεργειακή δυσαναλογία. Παρατεταμένη νηστεία ή υπερσίτιση έχει ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση ή αύξηση στα επίπεδα της λεπτίνης αντίστοιχα. Η αυξητική ορμόνη GH έχει μία περίπλοκη σχέση με τη λεπτίνη, αναστέλλει την λιπογένεση και δρα σαν ισχυρή λιπολυτική ορμόνη μέσω ενός μηχανισμού παρόμοιου με της λεπτίνης. Η ανεπάρκεια GH όπως επίσης και

αντίσταση GH συνδέονται στενά με την παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης του πλάσματος.

Λίγες μεταλλαγές στο ανθρώπινο γονίδιο έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα όπου οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υπερφαγία, παχυσαρκία, υποχονδρισμό και μειωμένες εκκρίσεις της ορμόνης θυροξίνης (TRH) και της ορμόνης γοναδοτροπίνης (GnRH) ⁽¹⁴³⁾.

2.8.2. Ινσουλίνη

Η παχυσαρκία φαίνεται να χαρακτηρίζεται από υποθαλαμική αντίσταση στα λιπώδη σήματα, όπως της ινσουλίνης ⁽¹⁴⁴⁾ και της λινής ⁽¹⁴⁵⁾, στο σημείο ώστε τα παχύσαρκα άτομα να έχουν μαρκαρισμένα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και λεπτίνης επίπεδα, αντικατοπτρίζοντας μια αύξηση στη λιπώδη μάζα του σώματος.

Πραγματικά, η ινσουλίνη μοιράζεται χαρακτηριστικά με τη λεπτίνη και αλληλεπιδρά με νεύρα-κλειδιά που βρίσκονται στο υποθαλαμικό τοξοειδές νουκλεοτίδιο (ARC) που εκφράζει και τους δέκτες ινσουλίνης ^(146,147) και δέκτες λινής ⁽¹⁴⁸⁾. Αν και η λεπτίνη αναγνωρίζεται ως πρωταρχικός ρυθμιστής της μάζας λίπους, η ιδέα ότι η ινσουλίνη λειτουργεί ως καταβολικό «σήμα αρνητικής τροφοδότησης λίπους» μέσα από τη ρύθμιση υποθαλαμικών νεύρων-κλειδιών, αν και είναι σχετικά λιγότερα εκτιμημένα, ακόμη και από δύναμη της απόδειξης σε στήριξη της υπόθεσης αυτής είναι ισότιμη σε δυναμική με τη στήριξη του ρόλου της λεπτίνης. Μέρος αυτής της εξήγησης ίσως είναι η γνώμη ότι η ινσουλίνη ως κεντρική ενεργά καταβολική ορμόνη δρα στο δικό της καλά-αναγνωριζόμενο ρόλο πρωτοτυπικής αναβολικής ορμόνης στους περιφερειακούς ιστούς π.χ. διακίνηση της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και ρυθμιστικές αυξήσεις στην ποσότητα εισόδου φαγητού και αν επαναληφθεί να προκαλέσει απόκτηση βάρους μέσα από αυτό το μηχανισμό ⁽¹⁴⁹⁾. Επιπλέον, η ινσουλίνη λειτουργεί στην περιφέρεια προκειμένου να προωθήσει εξοικονόμηση/αποθήκευση ενέργειας σε μορφές/τύπους καρβοξυλίου, λίπους και πρωτεΐνης. Ένας συνδυασμός αυτών των παραγόντων πιθανόν εξηγεί την κλινική παρατήρηση ότι η χρήση ινσουλίνης οδηγεί σε απόκτηση βάρους σε άτομα με διαβήτη ⁽¹⁵⁰⁾, παρά τη μείωση που προβλεφθεί ότι συμβαίνει με τη διακίνηση ενός «λιπώδους-σήματος». Η ιδέα ότι η κεντρική δράση της ινσουλίνης είναι κυρίως καταβολική (μείωση βάρους και ποσότητας εισόδου τροφής), ενώ οι περιφερειακές της δράσεις είναι αναβολικές (αύξηση, αποθήκευση, ενέργειας και πιθανή μείωση

βάρους αν ένα άτομο έχει πολύ ινσουλίνη), είναι οριστικά επίμονη με την ιδέα μιας ενδοκρινούς ανατροφοδότησης στον έλεγχο αποθήκευσης ενέργειας ⁽¹⁵¹⁾.

Η ενδοφλέβια έγχυση λίπους, η τροφή υψηλών-λιπαρών ^(152,153) και η παχυσαρκία ⁽¹⁵⁴⁾, έχουν δεχθεί ότι διορθώνει την ικανότητα της ινσουλίνης να ενεργοποιεί τη μεταφορά γλυκόζης.

2.8.2.1. Δράση Ινσουλίνης

Τα νεύρα NPY/AgRP επηρεασμένα από αυξημένα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης θεωρείται να ρυθμίζουν κάποιες από τις ανορεξικές δράσεις αυτών των ορμονών, π.χ. η έγχυση ινσουλίνης άμεσα στις φλέβες μειώνει την έκφραση/παρατήρηση του γονιδίου NPY (ως δείκτης νευρικής ενεργοποίησης) σε νηστικά ή διαβητικά ποντίκια, που στη δράση εμποδίζει την αύξηση του γονιδίου NPY. Αυτά τα ευρήματα προσθέτουν φυσιολογική σχετικότητα στην παρατήρηση ότι η ινσουλίνη, δοσμένη ενδοφλεβικά, μειώνει την ποσότητα εισόδου τροφής ⁽¹⁵⁵⁾, προτείνοντας ότι η τονική δράση της εμποδίζει την παραγωγή και απελευθερώνει ορεξιγονικό νευροπεπτίδιο. Φυσιολογικά περιορίζει την είσοδο τροφής ^(156,157).

Δρώντας, σε αντίθεση από το NPY/AgRP νεύρα, το καταβολικό νεύρο εκφράζει προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC). Αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν το ανορεξικό νευροπεπτίδιο ενεργοποιημένης ορμόνης α-μελαπποσίνης, όταν ερεθίζεται από ινσουλίνη και λεπτίνη και για αυτό προωθεί μια μείωση βάρους και ποσότητα εισόδου τροφής. Η ινσουλίνη, όπως και η λεπτίνη, αυξάνει την POMC κυτταρική έκφραση I.V.C. και ενεργοποιεί τα μελανοκορτιδικά νεύρα «στόχους» ⁽¹⁵⁸⁾.

2.8.3. Γκρελίνη

Είναι η μόνη γνωστή ορμόνη για την ρύθμιση της όρεξης, η οποία ανακαλύφθηκε το 1999 από τους Kojima,(159) βρέθηκε στο στομάχι αρουραίου και αρχικά θεωρήθηκε ως ένας ενδογενής σύνδεσμος για τον υποδοχέα των ευοδοτικών πεπτιδίων της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης(GHS-R).

Η γκρελίνη αποτελείται από 28 αμινοξέα και εκκρίνεται από το στομάχι, κυκλοφορεί στο αίμα και ενεργοποιεί τους νευρώνες NPY AGRP στο ARC. Στους ανθρώπους η έκκριση της γκρελίνης υφίσταται σημαντικές διακυμάνσεις στη διάρκεια της ημέρας, με τις κορυφώσεις να προηγούνται της πρόσληψης τροφής, προτείνοντας ότι η τάση για πρόσληψη τροφής πυροδοτείται από την έκκριση γκρελίνης ⁽¹⁶¹⁾.

Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας γκρελίνης είναι αντιστρόφως ανάλογα με το δείκτη βάρους σώματος καθώς επίσης αυξάνονται με τη μείωση των ενεργειακών αποθεμάτων και μειώνονται με την πρόσληψη της τροφής υποδεικνύοντας ότι η έκκριση της γκρελίνης ρυθμίζεται κατά κύριο λόγο από μεταβολικά σήματα ^(161,162).

Η έκκριση της γκρελίνης είναι αυξημένη στην ανορεξία και την καχεξία, είναι μειωμένη στην παχυσαρκία και επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια με την επαναφορά στο ιδεατό βάρος σώματος ⁽¹⁶³⁾. Λόγω αυτού, οι αλλαγές της γκρελίνης ως απάντηση στις διακυμάνσεις της θρεπτικής κατάστασης του οργανισμού είναι αντίθετες αυτές της λεπτίνης και έχει προταθεί ότι αυτές οι δύο ορμόνες δρουν ως σήματα μεταβολικής ισορροπίας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η μόνη εξαίρεση στην αρνητική συσχέτιση μεταξύ δείκτη βάρους σώματος και έκκριση γκρελίνης είναι το σύνδρομο Prader-Willi όπου η παχυσαρκία συνδυάζεται με υπερέκκριση γκρελίνης.

2.8.3.1. Παραγωγή Γκρελίνης

Η γκρελίνη παράγεται κυρίως στο στόμαχο από ένα συγκεκριμένο τύπο ενδοκρινικών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου, όπως έχει διαπιστωθεί από εξετάσεις ⁽¹⁶⁴⁾. Επίσης εκκρίνεται από τον πλακούντα ⁽¹⁶⁵⁾, παράγεται στο νεφρό ⁽¹⁶⁶⁾, στην υπόφυση ⁽¹⁶⁷⁾ και στον υποθάλαμο ⁽¹⁵⁹⁾. Μετά την παραγωγή της η γκρελίνη εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία και εμφανίζει σημαντική συγκέντρωση στο πλάσμα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η έκκριση της γκρελίνης γίνεται ρυθμικά

ακολουθώντας τον κίρκαδικό ρυθμό (αποκαλείται επίσης ημερήσιος ρυθμός - ένας ρυθμός με κύκλο 24 ωρών. Η παραγωγή μερικών ορμονών, όπως της τεστοστερόνης, μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ημέρας, κατά τον ίδιο τρόπο κάθε μέρα) και χαρακτηρίζεται από νυχτερινή αύξηση των επιπέδων της ορμόνης⁽¹⁶⁸⁾.

Η παραγωγή της γκρελίνης επηρεάζεται από διατροφικούς και ορμονικούς παράγοντες. Καταστέλλεται από την λεπτίνη, την αυξητική ορμόνη και την πλούσια σε λίπος δίαιτα, ενώ αυξάνεται από την φτωχή σε λίπος δίαιτα. Η έκκριση της επηρεάζεται από την σύνθεση της τροφής, ως ένας μηχανισμός διατήρησης σταθερού σωματικού βάρους και ποσότητα λιπώδους ιστού^(169,170,171,172).

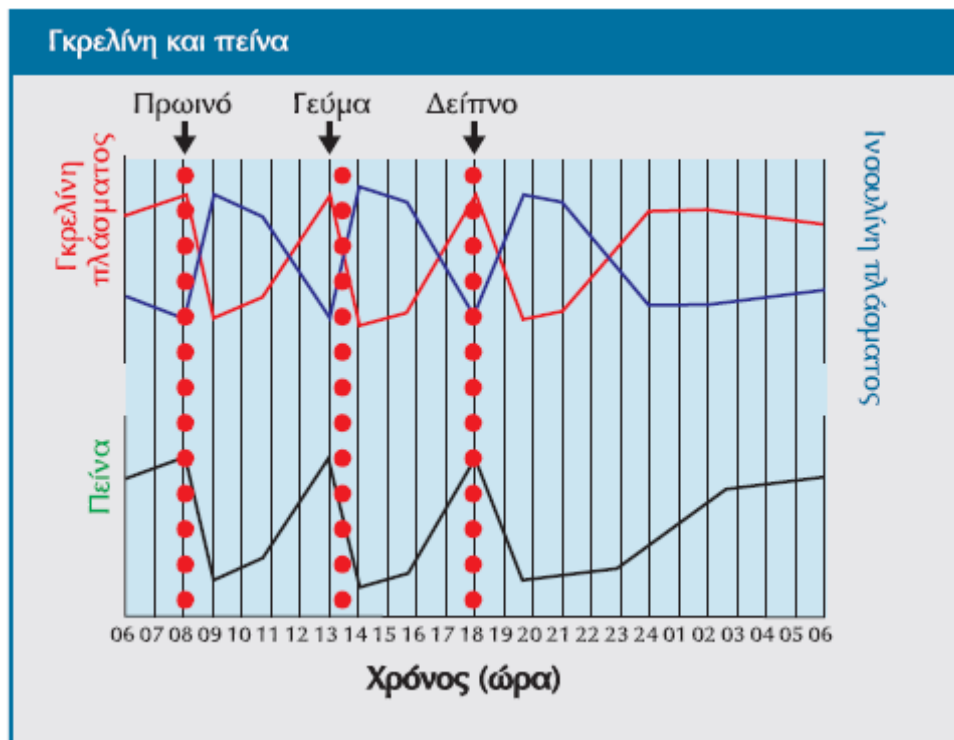
Δράσεις στην πρόσληψη τροφής

Σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές που καταδεικνύουν την ορεξιογόνο δράση των πεπτιδικών GHS μετά την ενδοεγκεφαλική χορήγησή τους σε αρουραίους, η γκρελίνη προάγει τη λιπογένεση στα τρωκτικά διεγείροντας την όρεξη και την πρόσληψη τροφής καθώς και τροποποιώντας το ενεργειακό ισοζύγιο με τη μειωμένη κινητοποίηση του περιφερικού λίπους^(173,174,175,176).

Η ορεξιογόνα δράση της γκρελίνης και των GHS είναι ανεξάρτητη της ικανότητας απελευθέρωσης της GH και μεσολαβείται από ένα ειδικό κεντρικό δίκτυο νευρώνων που επίσης επηρεάζεται από τη λεπτίνη. Φαίνεται ότι η γκρελίνη και η λεπτίνη αποτελούν τις συμπληρωματικές πλευρές ενός ρυθμιστικού συστήματος που έχει αναπτυχθεί ώστε να πληροφορεί το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα για την κατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου^(173,177,178,179,180,181).

Εκκρινόμενη από το γαστρεντερικό σύστημα, η γκρελίνη ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιόσταση δρώντας στους GHS-R υποδοχείς του υποθαλάμου διαμέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Ακόμα περισσότερο, έκφραση της γκρελίνης έχει αποδειχθεί σε προηγούμενα μη ταυτοποιούμενη, ομάδα νευρώνων που γειτνιάζουν με την τρίτη κοιλία και βρίσκονται μεταξύ του νωτιαίου, του κοιλιακού, του παρακοιλιακού και του τοξοειδούς υποθαλαμικού πυρήνα. αυτοί οι νευρώνες στέλνουν φυγόκεντρες ώσεις σε υποθαλαμικά νευρωνικά κυκλώματα που περιλαμβάνουν νευρικά κύτταρα που παράγουν NPY (νευροπεπτίδιο -y), AgRP (agouti-related protein), προπιομελανοκορτίνη (POMC), CRH και άλλα νευροπεπτίδια που όλες αυτές οι ουσίες παίζουν κριτικό ρόλο στον έλεγχο της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου.

Η γκρελίνη εμπλέκεται στο σύντομο και μακροπρόθεσμο κανονισμό της όρεξης και του βάρους του σώματος. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα επηρεάζονται από οξείες και χρόνιες διακυμάνσεις της κατάστασης θρέψης. Οι Cummings περιγράφουν ότι τα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνονται στη νηστεία και λίγο πριν τα γεύματα και ελαττώνονται ταχέως μετά τη λήψη τροφής ⁽¹⁶¹⁾. Αρχικά θεωρήθηκε ότι η μεταγευματική μείωση της γκρελίνης στο πλάσμα δεν οφειλόταν στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμια, αφού ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε μια τέτοια μείωση ⁽¹⁸²⁾. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η μείωση της γκρελίνης του πλάσματος, τόσο μετά από ενδοφλέβια όσο και μετά από του στόματος χορήγηση γλυκόζης ^(183,184). Ακόμη, διαπιστώθηκε μείωση της γκρελίνης με ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης, κατά τρόπο πιθανώς ανεξάρτητου από τη μείωση που προκαλείται από τη γλυκόζη ⁽¹⁸⁵⁾. Τέλος, η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων της κυκλοφορίας με ενδοφλέβια έγχυση λιπιδίων δεν προκάλεσε μεταβολή της γκρελίνης του πλάσματος ⁽¹⁸⁵⁾. Έχει βρεθεί ότι η γκρελίνη έχει κατασταλτική δράση στην έκκριση ινσουλίνης και σωματοστατίνης από το πάγκρεας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας ⁽¹⁸⁶⁾.



Ημερήσια διακύμανση των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος. Συσχέτιση με τα επίπεδα ινσουλίνης, το αίσθημα πείνας και τα γεύματα.

Μελέτες σε παχύσαρκα άτομα έδειξαν ότι αυτά έχουν χαμηλότερα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα σε σχέση με τα λεπτόσωμα άτομα ⁽¹⁸⁷⁾ αντίστοιχης ηλικίας, επίσης η λήψη τροφής δεν προκαλεί στους παχύσαρκους περαιτέρω ελάττωση των επιπέδων αυτών σε αντίθεση με τα λεπτόσωμα άτομα ⁽¹⁸⁸⁾. Η δράση της γκρελίνης στο μεταβολισμό είναι ακριβώς αντίθετη από τη δράση της λεπτίνης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η ταχεία χορήγηση γκρελίνης προκαλεί υπεργλυκαιμία και σε μικρότερο βαθμό αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης ⁽¹⁹⁰⁾. Επίσης μελέτες αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα της γκρελίνης δεν έχουν σχέση με το μέγεθος των αλλαγών του σωματικού βάρους όσον αφορά είτε την υπερβολική πρόσληψη τροφής είτε την αρνητική ισορροπία ενέργειας ⁽¹⁹¹⁾.

ΔΡΑΣΕΙΣ ΓΚΡΕΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ

	Γκρελίνη	Λεπτίνη
Σωματικό βάρος	–	•
Πρόσληψη τροφής (όρεξη)	–	•
Οξειδωση λίπους	•	–
Προαγωγή εναπόθεσης λίπους	–	•
Νηστεία	–	•
Κορεσμός (μετά λήψη τροφής)	•	–

Μελέτες που αφορούν χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με γαστρική παράκαμψη έδειξαν ότι η διατήρηση της απώλειας βάρους δεν οφείλεται μόνο στην ελάττωση του όγκου του στομάχου αλλά και στην ελάττωση των επιπέδων γκρελίνης τα οποία δεν αυξάνονται πριν από τα γεύματα στην περίπτωση αυτή ⁽¹⁶¹⁾. Συμπερασματικά, η επίδραση της γκρελίνης στην ενεργειακή ισορροπία του ανθρώπου δεν είναι ξεκάθαρη. Η κατάσταση θρέψης φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της γκρελίνης τα οποία ελαττώνονται σε καταστάσεις με θετικό ενεργειακό ισοζύγιο.(παχυσαρκία).

Από στοιχεία που αναγράφονται φαίνεται ότι η γκρελίνη είναι ένα γαστρικό πεπτικό με ορεξιογόνο δράση και προαγωγή της εναπόθεσης λίπους, το οποίο

στέλνει μηνύματα στον υποθάλαμο όταν χρειάζεται αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης.

2.8.4. Ρεζιστίνη

Πριν λίγα χρόνια ταυτοποιήθηκε μία νέα ορμόνη, που πιθανώς συνδέει την παχυσαρκία με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ορμόνη αυτή ονομάστηκε ρεζιστίνη (= «αντιστασίνη», Resistance to insulin), υποδηλώνοντας με την ονομασία της τη σύνδεσή της με την ινσουλινοαντοχή. Αρχικά ταυτοποιήθηκε στα ποντίκια, αλλά αργότερα ταυτοποιήθηκε και στους ανθρώπους ⁽¹⁹²⁾.

Η νέα ορμόνη θεωρήθηκε πως μπορεί να ερμηνεύσει ένα μέρος της σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η σημασία της, για τον άνθρωπο τουλάχιστον, δεν φαίνεται να είναι μεγάλη, όπως αρχικά είχε θεωρηθεί.

Η ρεζιστίνη είναι ένα πολυπεπτιδίο πλούσιο σε κυστεΐνη, που εκφράζεται και παράγεται κυρίως στο λευκό λιπώδη ιστό (WAT). Η παραγωγή της προάγεται κατά τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων. Ο σχημασμός διμερών ρεζιστίνης φαίνεται τέλος να είναι απαραίτητος για την πλήρη δραστηριότητα της ουσίας. Πρόσφατα αποκαλύφθηκε ότι, σε κάποια ζωικά μοντέλα παχυσαρκίας και ινσουλινοαντοχής, τα επίπεδα του mRNA της ρεζιστίνης είναι μειωμένα (ποντίκια ob/ob, db/db, tub/tub και KKAy), αλλά όχι και τα κυκλοφορούντα στο αίμα επίπεδά της. Τα επίπεδα έκφρασης της ρεζιστίνης αυξάνονται με τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιονών. Τα ενδιαφέροντα αυτά δεδομένα, που έρχονται σε μερική αντίθεση με τα αρχικά, δημιουργούν επιφυλάξεις και επιβάλλουν υπομονή και σκεπτικισμό όσον αφορά στα ευρήματα.

2.8.5. Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι μία ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Χαρακτηριστικά της ορμόνης αυτής είναι η αντιδιαβητική, αντιθρομβωτική και η αντιφλεγμονώδης δράση. Επίσης έχει και κάποιο ρόλο στην ομοίωση της γλυκόζης και των λιπών ⁽¹⁹³⁾.

Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι ελαττωμένα στο πλάσμα των παχύσαρκων, καθώς και των διαβητικών με ινσουλινική αντίσταση. Τα επίπεδά της αυξάνουν με τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιονών. Η χορήγηση αδιπονεκτίνης μειώνει την

ινσουλινική αντίσταση, μειώνοντας τα τριγλυκερίδια στα μυϊκά και στα ηπατικά κύτταρα. Η χορήγησή της φαίνεται ότι προκαλεί μείωση του σωματικού βάρους, μέσω προαγωγής της οξειδωσης των λιπαρών οξέων στο μυϊκό ιστό. Μείωση της αδιπνονεκτίνης σχετίζεται με σημαντική αύξηση του σπλαχνικού λιπώδους ιστού⁽¹⁹⁴⁾.

Πρόσφατα ταυτοποιήθηκαν οι υποδοχείς της αδιπνονεκτίνης, οι οποίοι υπάρχουν στο μυϊκό ιστό, στο ήπαρ και στο ενδοθήλιο των αγγείων. Οι πολλές ευνοϊκές δράσεις της μεσολαβούνται από τη σύνδεση της ουσίας με τους υποδοχείς τύπου 1 (μυς) ή τύπου 2 (ήπαρ) και αφορούν στη μείωση της αντοχής στην ινσουλίνη (αύξηση πρόσληψης της γλυκόζης στους μυς, μείωση της νεογλυκογένεσης και εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ)⁽¹⁹⁵⁾.

Επιπλέον η αδιπνονεκτίνη έχει σημαντικές μεταβολικές και φλεγμονώδεις ρυθμιστικές επιδράσεις⁽¹⁹⁶⁾.

Τα επίπεδα της αδιπνονεκτίνης στο αίμα είναι σχετικώς υψηλά, γεγονός που καταδεικνύει το σημαντικό βιολογικό της ρόλο.

2.8.6. ΠΡΟ-ΟΠΙΟΜΕΛΑΝΟΚΟΡΤΙΝΗ (POMC)

Έχουν αναφερθεί επτά παιδιά ομόζυγα ή ετερόζυγα για μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την POMC. Αρχικά παρουσίασαν στην νεογεννηθείσα ζωή ανδεκαλινή κρίση εξαιτίας της έλλειψης της αδρεκονοτροπίνης ορμόνης (ACTH). Τα παιδιά είχαν χλωμό δέρμα και κόκκινα μαλλιά εξαιτίας της έλλειψης της δράσης της MSH στους δέκτες μελανοκορτίνης 1, στο δέρμα και τα άλλα μαλλιά. Η έλλειψη POMC οδηγεί σε υπερφαγία και πρόωρη παχυσαρκία εξαιτίας των χαμένων σημάτων της μελανοκορτίνης προς τον δέκτη μελανοκορτίνης 4 (MC4R). Αν και δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία ακόμη στην διάθεση μας, επιλεκτικοί μικρο-μοριακοί MC4R αγωνιστές διαμορφώνοντας και είναι πιθανόν ότι αυτά τα παιδιά θα ανταποκριθούν υψηλά σε αυτούς. Επιπλέον στους ομοζυγωτές για ολοκληρωτική έλλειψη POMC, ετερόζυγες σημειακές μεταλλάξεις στην POMC ίσως συμβάλλουν στην κληρονομική παχυσαρκία. Η υψηλή επικράτηση της παχυσαρκίας στους ετεροζυγωτικούς συγγενείς των παιδιών με ολοκληρωτική έλλειψη POMC, δείχνει ότι υποτυπώδης ελαττώματα σε αυτό το σύστημα μπορεί να είναι αρκετά για να προκαλέσουν παχυσαρκία.

2.8.7. ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ 4 ΤΗΣ ΜΕΛΑΝΟΚΟΡΤΙΝΗΣ (MC4R)

Η επικράτηση αυτής της μετάλλαξης ποικίλει από 0,5%,-1% των παχύσαρκων ενηλίκων στο 6% σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία που ξεκίνησε από την παιδική ηλικία. Έρευνες εκτιμούν ότι η έλλειψη MC4R ίσως είναι πιο συχνή και από τα δύο σύνδρομα Prader-Will και ευαίσθητων X. Αν και κάποιες έρευνες βρήκαν 100% διαπέραση της πρόωρης παχυσαρκίας στις ετερόζυγες ομάδες, άλλες έχουν περιγράψει υπόχρεους φορείς που δεν ήταν παχύσαρκοι. Δίνοντας μεγάλο αριθμό πιθανών επιρροών στο βάρος σήματος, είναι ίσως όχι αναπάντεχο ότι και οι δύο γενετικοί και περιβαλλοντικοί ρυθμιστές έχουν σημαντικά αποτελέσματα σε κάποιες καταγωγές. Έχουμε πρόσφατα καθορίσει το φαινότυπο σε 150 ασθενής με έλλειψη MC4R. Οι επηρεασμένοι παρουσιάζουν υπερφαγία, συχνά ξεκινώντας από τον πρώτο χρόνο ζωής, αλλά είναι λιγότερο σοβαρό από ότι έχει παρατηρηθεί στην έλλειψη λεπτίνης. Αξιοπρόσεχτο είναι το εύρημα ότι η σοβαρότητα του δέκτη δυσλειτουργίας μπορεί να προβλέψει την ποσότητα φαγητού που θα χωνέψει στο γεύμα του ατόμου που πάσχει από αυτή την μετάλλαξη. Πέρα από την αύξηση σε μάζα λίπους, οι ασθενείς έλλειψη MC4R έχουν αυξημένη λεπτή μάζα, κάτι που δεν παρατηρείτε στην λεπτίνη, καθώς και μία σημειωμένη πυκνότητα οστών, αν και συχνά εμφανίζονται “μεγαλο-κόκαλοι”. Η ταχεία αύξηση άλιπης μάζας ίσως είναι συνέπεια της δυσανάλογης πρόωρης υπερινσουλιναϊμία. Οι μεταλλάξεις MC4R είναι κοινές στα παχύσαρκα άτομα συγκρίνοντας αυτές με τις μεταλλάξεις που επηρεάζουν την λεπτίνη. Αυτή η υψηλή συχνότητα ίσως υπάρχει επειδή ακόμη και μερικά χαμένες-λειτουργικά μεταλλάξεις στους ετεροζυγωτικούς τύπους καταλήγουν σε ένα φαινότυπο και επειδή οι μεταλλάξεις δεν φαίνεται να εμπλέκονται με την αναπαραγωγή και την γονιμότητα. Στον παρόν, δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την έλλειψη MC4R, αλλά είναι πολύ πιθανόν ότι αυτοί οι ασθενείς θα ανταποκριθούν καλά στην φαρμακοθεραπεία που αυξάνει τον υποθαλαμικό μελανοκορτιενεργικό τόνο ⁽¹⁹⁷⁾.

2.8.8. Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Από όλες τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, η ιντερλευκίνη 6 συμπεριφέρεται περισσότερο ως ορμόνη. Παράγεται κατά κύριο λόγο από τα μονοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα λεμφοκύτταρα. Αποτελεί μία από τις κύριες κυτταροκίνες που

παράγονται στη διάρκεια σήψης και άλλων καταβολικών καταστάσεων, ενώ παίζει κυρίαρχο ρόλο στην οξεία φλεγμονώδη αντίδραση, διεγείροντας την παραγωγή CRP, όπως και την απελευθέρωση διαφόρων ορμονών του stress. Ο λιπώδης ιστός εκτιμάται ότι συμβάλλει στην παραγωγή του 25% της συνολικής ποσότητας της IL-6. Υπάρχει και διαφοροποίηση του ποσού παραγωγής, ανάλογα με το είδος του λιπώδους ιστού, με το σπλαχνικό να παράγει τριπλάσια αναλογικά ποσότητα από τον υποδόριο. Τα επίπεδα της IL-6 ανευρίσκονται αυξημένα στην παχυσαρκία και ελαττώνονται με την απώλεια βάρους⁽¹⁹⁷⁾.

2.8.9. Σεροτονίνη

Όπως παρουσιάστηκε και σε άλλες στήλες, ενός εκτεταμένος αριθμός ερευνών έδειξαν ότι ανώμαλες υποθαλαμικής ντοπαμίνης και σεροτονίνης δραστηριότητες συμβάλλουν σε υπερφαγία και στην απόκτηση βάρους, επίσης η ρύθμιση της υποθαλαμικής ντοπαμίνης και σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ποσότητα εισόδου τροφής και απώλεια βάρους.

Οι ανωμαλίες στην εγκεφαλική λειτουργία της σεροτονίνης εμπλέκονται στην παθογένεση της κλινικής παχυσαρκίας. Παρόλ'αυτά, η ανθρώπινη παχυσαρκία είναι μία πολυπαραγοντική ασθένεια και έτσι είναι αδύνατο ότι η σεροτονίνη μπορεί να αντιπροσωπεύει τον μοναδικό παράγοντα που συνδέεται με την παθογενεσή της, εκτός αν υπάρχουν μηδενικές μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στην δραστηριότητα της σεροτονίνης και του μεταβολισμού. Ακόμη είναι πιθανό ότι πολυμορφισμοί συγκεκριμένων σεροτονικά –σχετιζόμενων γονιδίων μπορεί να απονέμουν ή να συμβάλλουν στην παροχή, την ευαισθησία να διαμορφωθεί η παχυσαρκία στην παρουσία ευνοϊκών περιβαλλοντικών παραγόντων. Από κλινικής άποψης, αυτή η υπόθεση μπορεί να δείξει ενδιαφέροντα αποτελέσματα σε μία προσπάθεια να διαμορφωθούν αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την διαταραγμένη διατροφική συμπεριφορά. Ειδικά, το ανασταλτικό αποτέλεσμα της υποθαλαμικής σεροτονίνης στην εισαγωγή της τροφής μπορεί να προωθηθεί ώστε να μειώσει την ποσότητα εισαγωγής τροφής και να επιτύχει απώλεια βάρους στους υπερφαγικούς ασθενείς .

Συμπερασματικά μεταξύ των υποθαλαμικών, το μονοαμινικό σύστημα και συγκεκριμένα το σεροτονικό σύστημα, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στο να επηρεάζει όχι μόνο την εισαγωγή τροφής αλλά και την ενεργειακή δαπάνη. Τα

αποτελέσματα που αποκτήθηκαν δείχνουν ότι οι ανωμαλίες στο σεροτονικό σύστημα συμβάλλουν, ίσως, στην διαμόρφωση υπερφαγίας και παχυσαρκίας. Η πειραματική ένδειξη προτείνει ότι η σεροτονίνη του εγκεφάλου μπορεί να μπλεχτεί στην ανθρώπινη παχυσαρκία με την ευνοήσει συσσώρευσης λιπώδους ιστού δια μέσου καθορισμένων πολυμορφισμών των σεροτονικά σχετιζόμενων γονιδίων, που διαταράσσουν τα φυσιολογικά ανορεξικά αποτελέσματα αυτού του νευρομεταδότη (197).

Παράρτημα 2^ο Κεφαλαίου

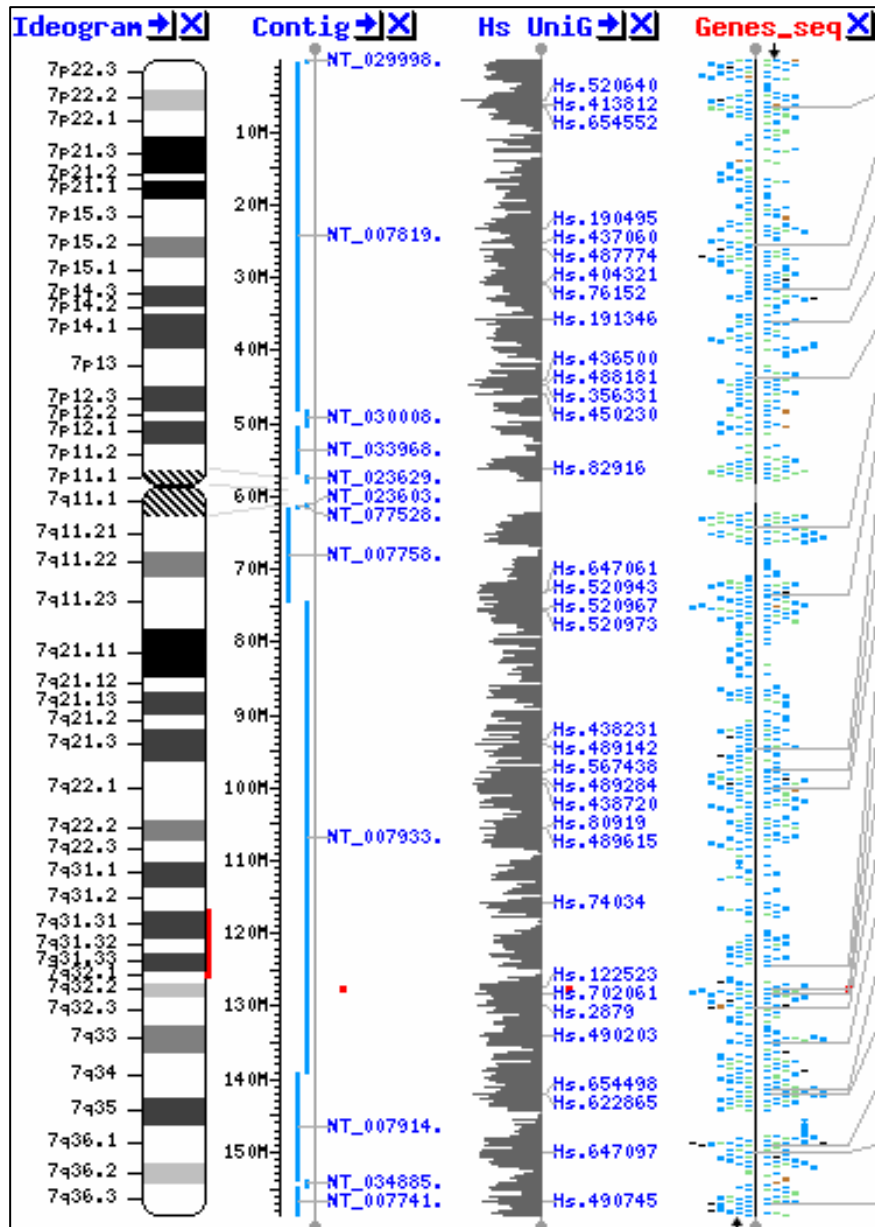
Απεικόνιση των χρωμοσωμικών περιοχών όπου εντοπίζονται οι θέσεις των γονιδίων που εξετάζονται στην παρούσα εργασία

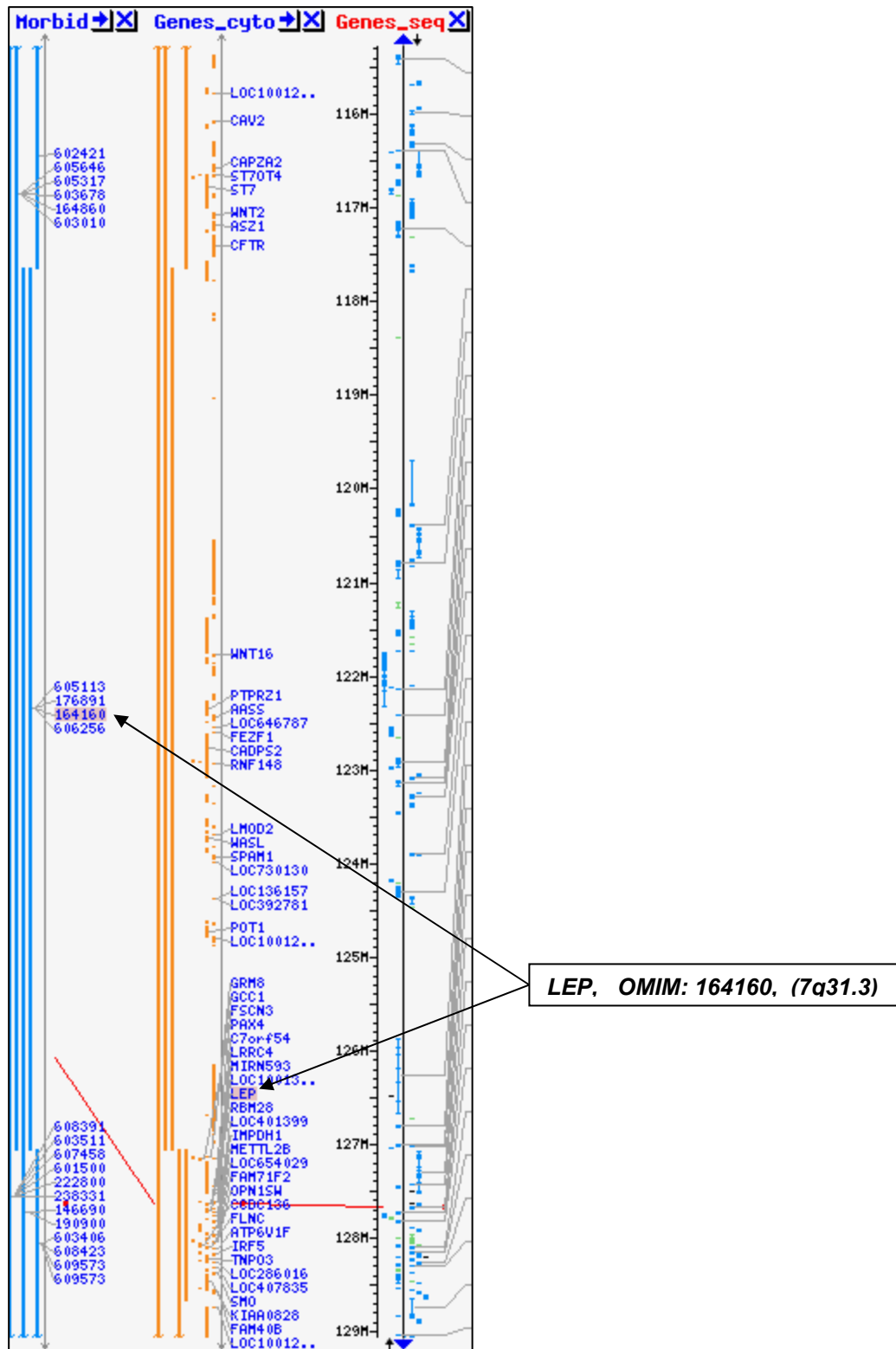
Λεπτίνη (*Lep*) (OMIM: 164160), (7q31.3)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο της Λεπτίνης

LEP, OMIM: 164160, (7q31.3)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾

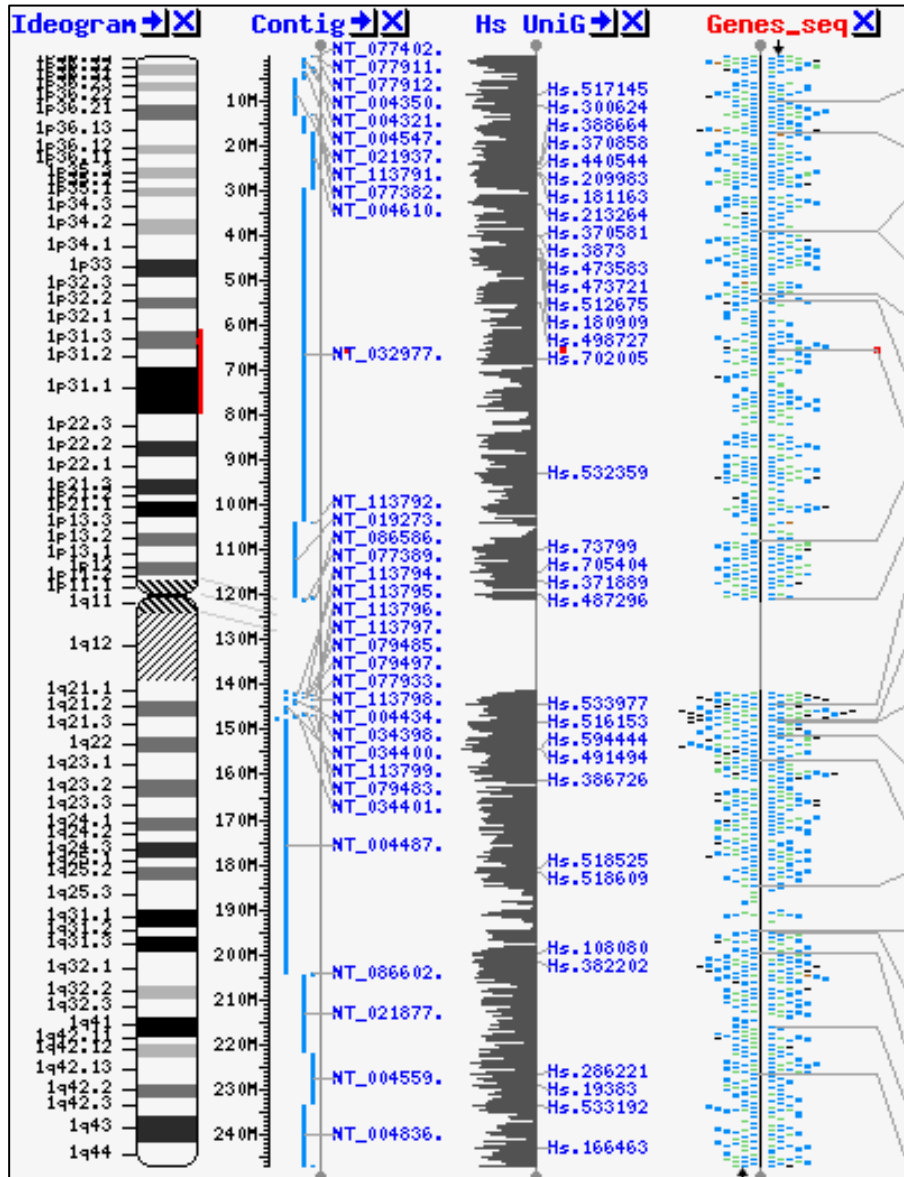


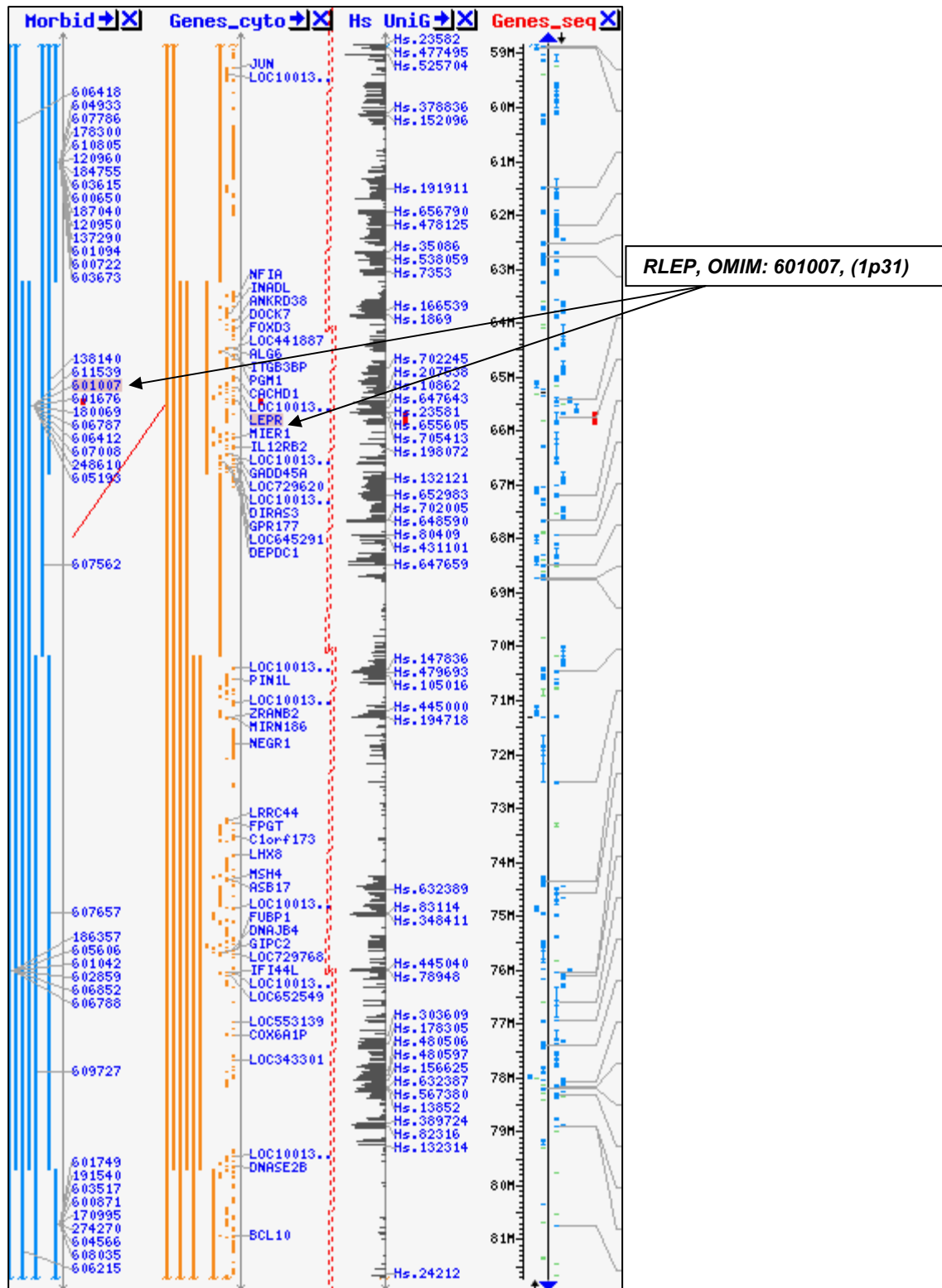


Υποδοχέας Λεπίνης (*Rlep*), (OMIM: 601007), (1p31)

Στη διπλανή και στην προηγούμενη εικόνα, η χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο του Υποδοχέα της Λεπίνης **RLEP**, **OMIM: 601007**, (1p31)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα ⁽⁹⁶⁾)

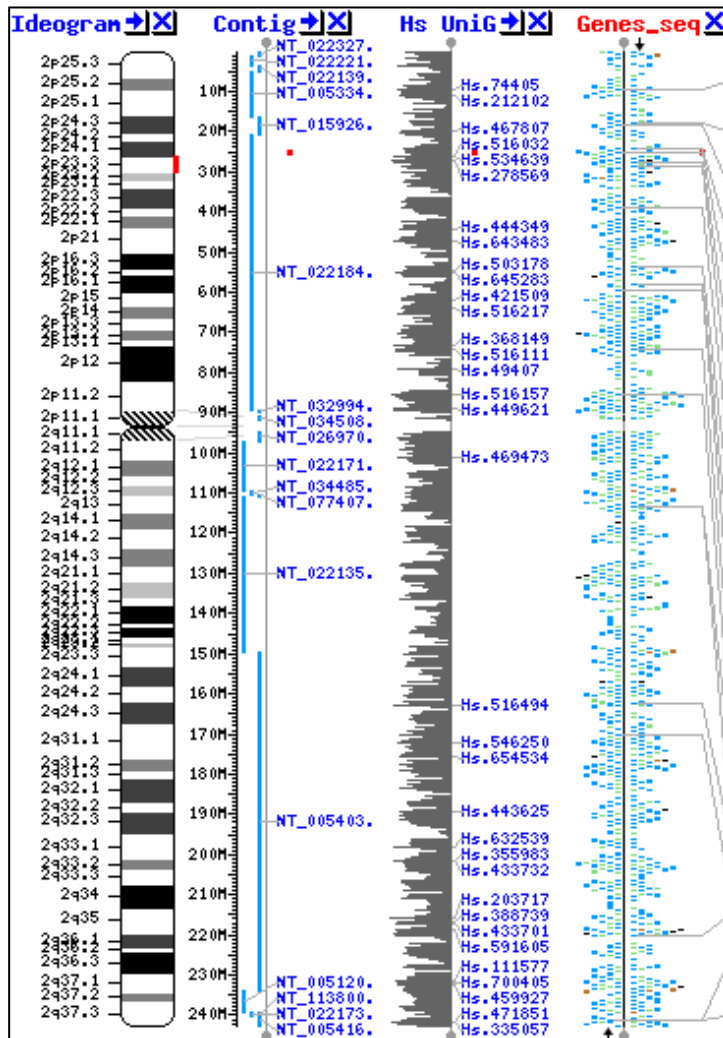


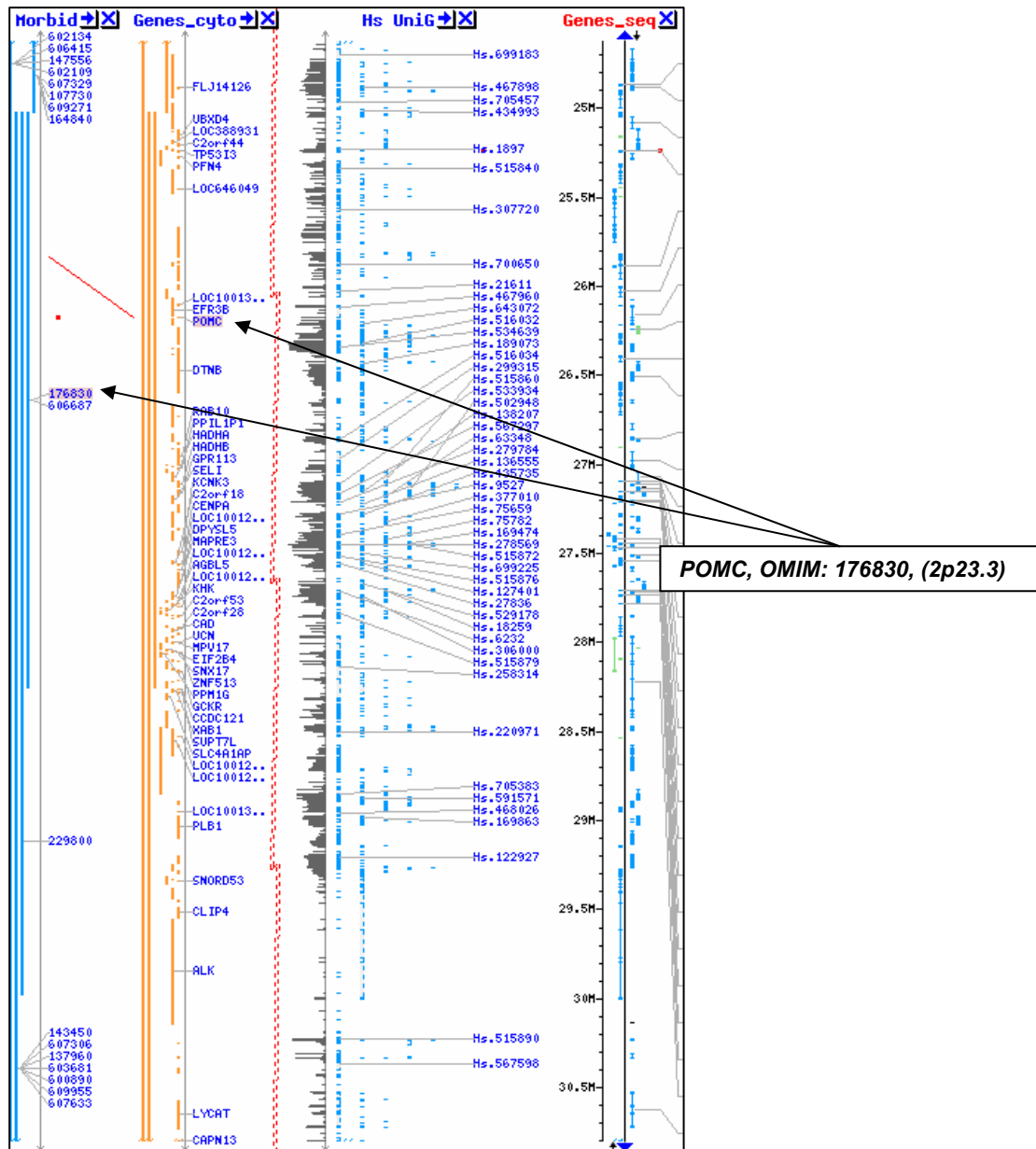


Προοπιμελανοκορτίνη (POMC), (OMIM: 176830), (2p23.3)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο της Προοπιμελανοκορτίνης
POMC, OMIM: 176830, (2p23.3)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾



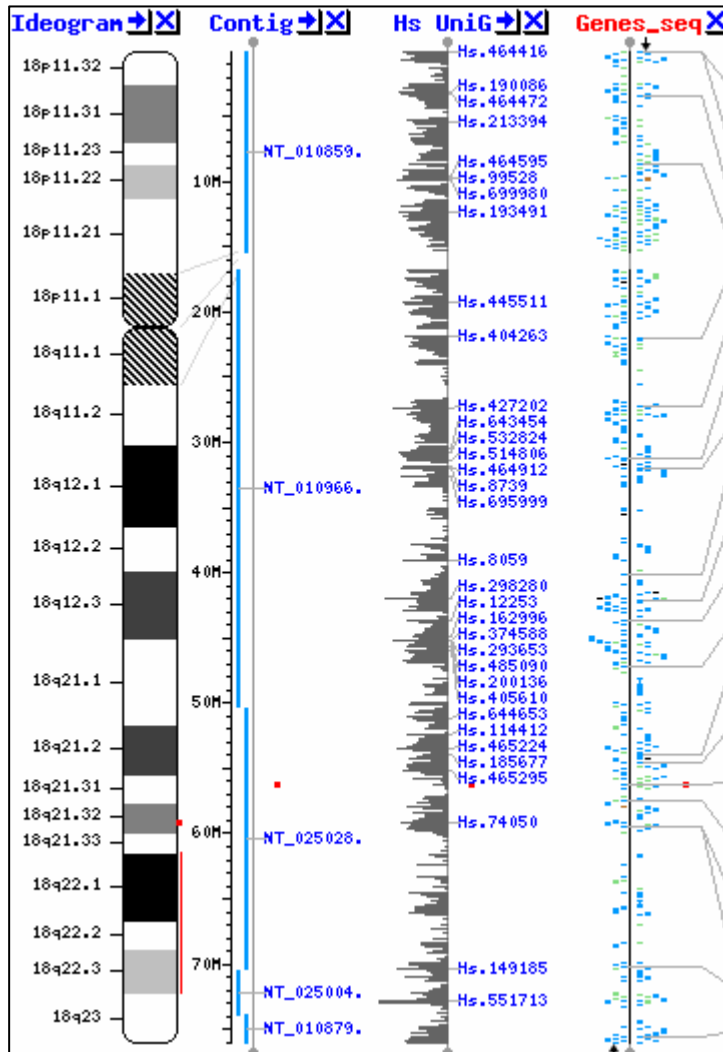


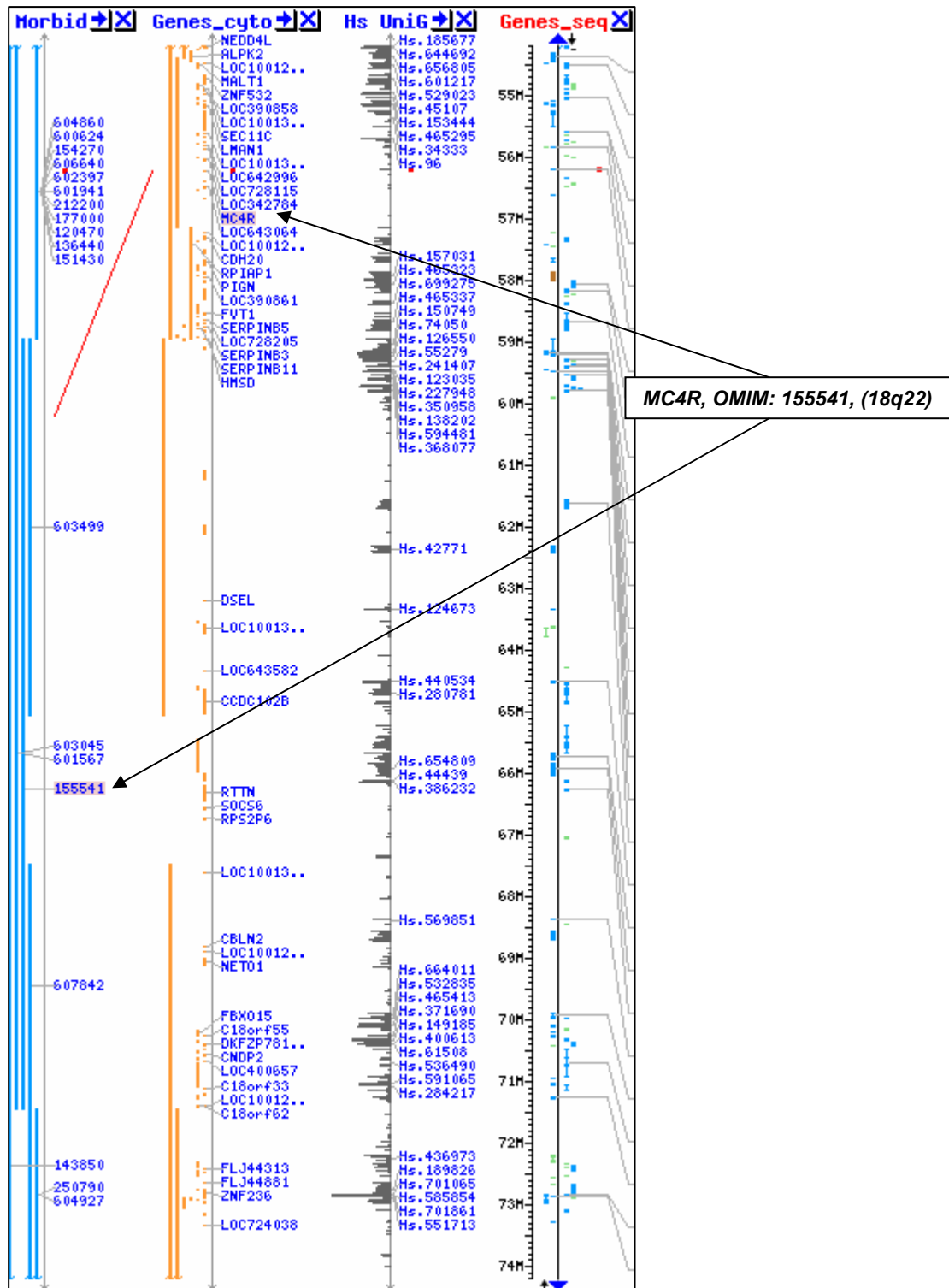
Υποδοχέα 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R) (OMIM:155541), (18q22)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο του υποδοχέα 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R).

MC4R, OMIM: 155541, (18q22)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾



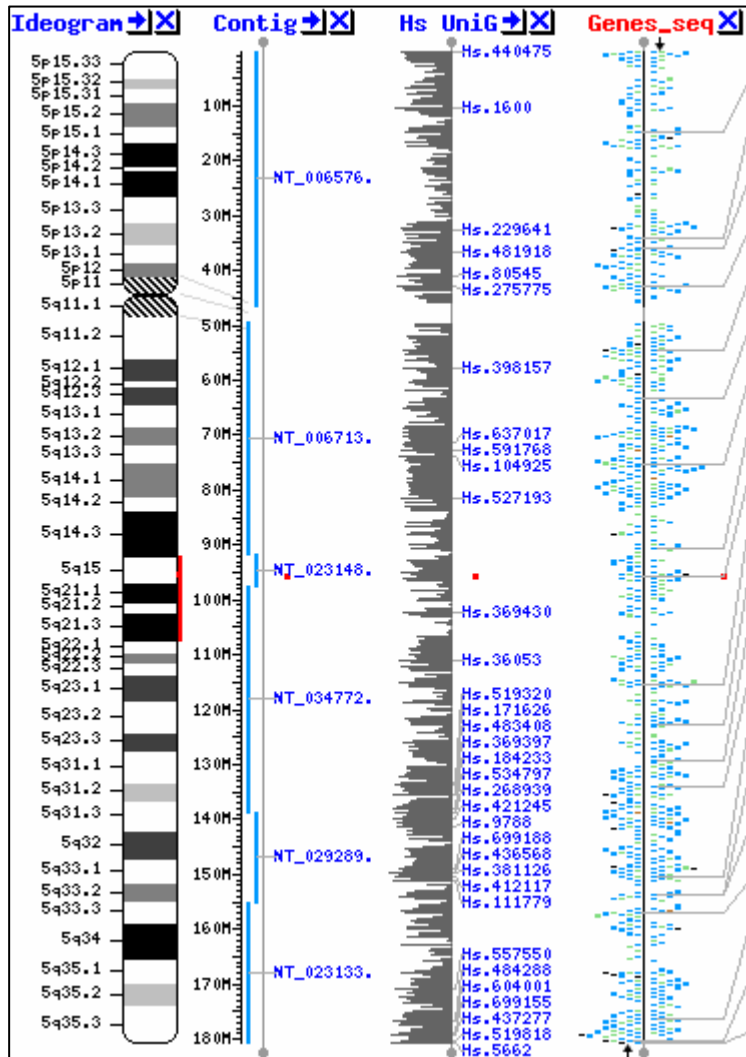


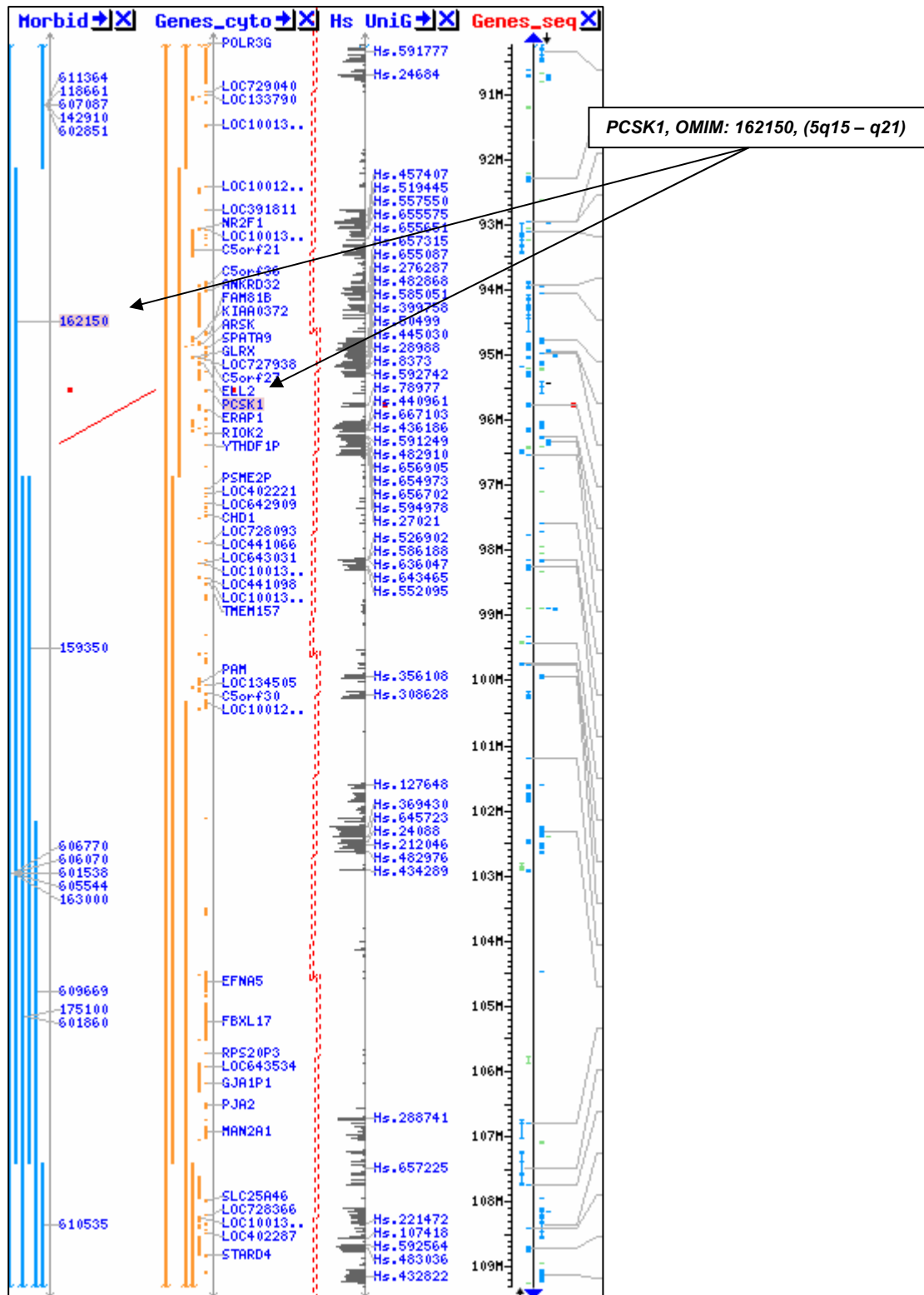
Προ-πρωτεΐνη Κονβεργτάση (PCSK1), (OMIM: 162150), (5q15 – q21)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο του υποδοχέα 4 της Μελανοκορτίνης (MC4R).

PCSK1, OMIM: 162150, (5q15 – q21)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾





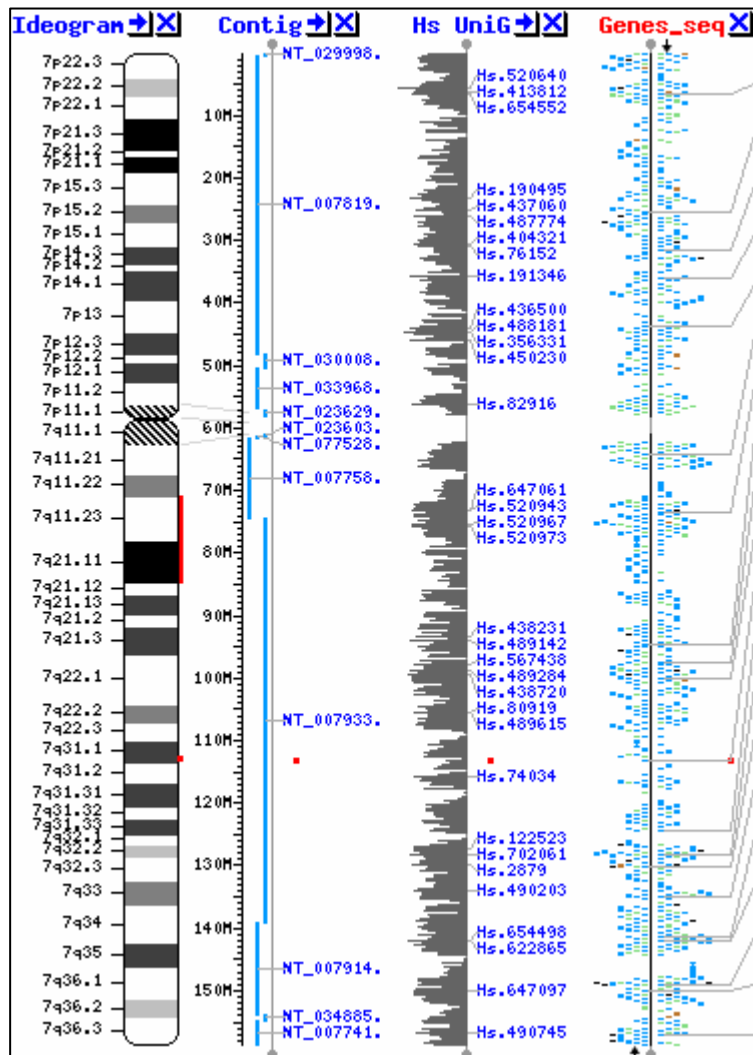
Πρωτεΐνη Φωσφατάση 1, ενεργή υπομονάδα 3A (PPP1R3A)

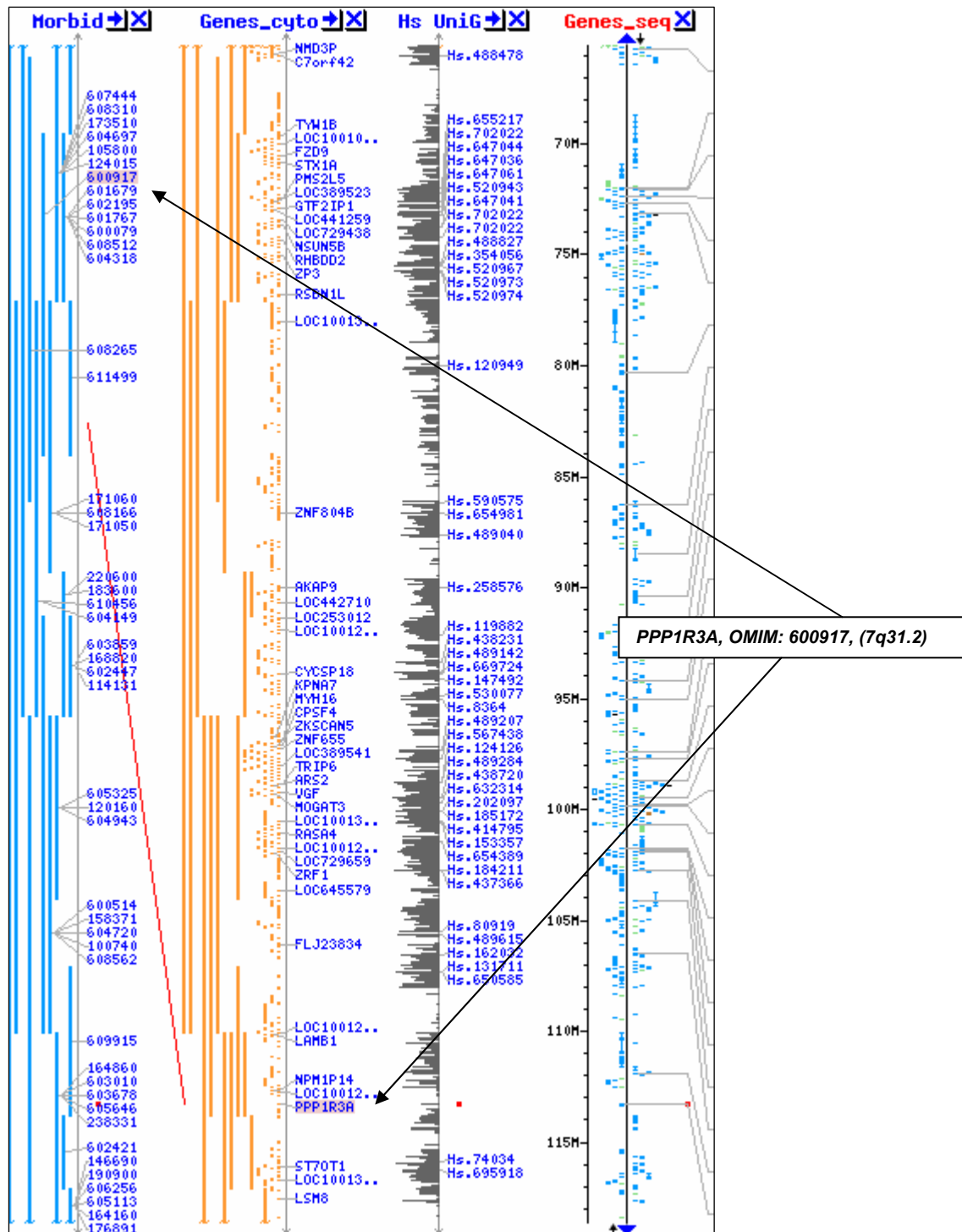
(OMIM: 600917), (7q31.2)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο της ενεργής υπομονάδας 3^A της πρωτεΐνης Φωσφατάση 1 (PPP1R3A).

PPP1R3A, OMIM: 600917, (7q31.2)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾



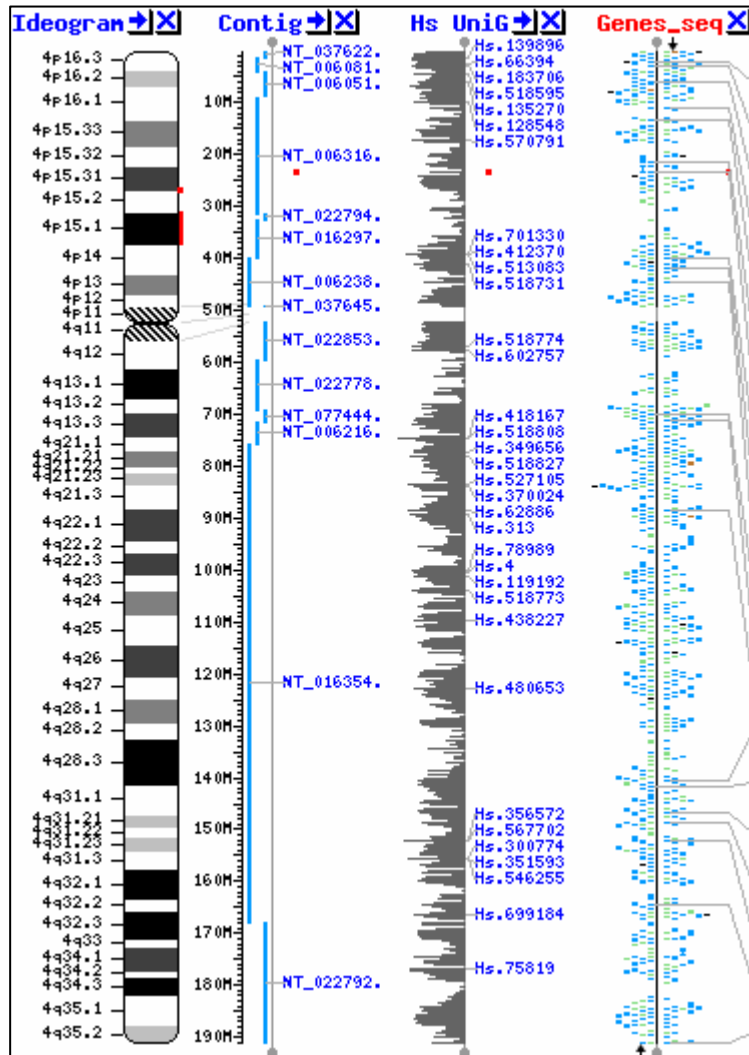


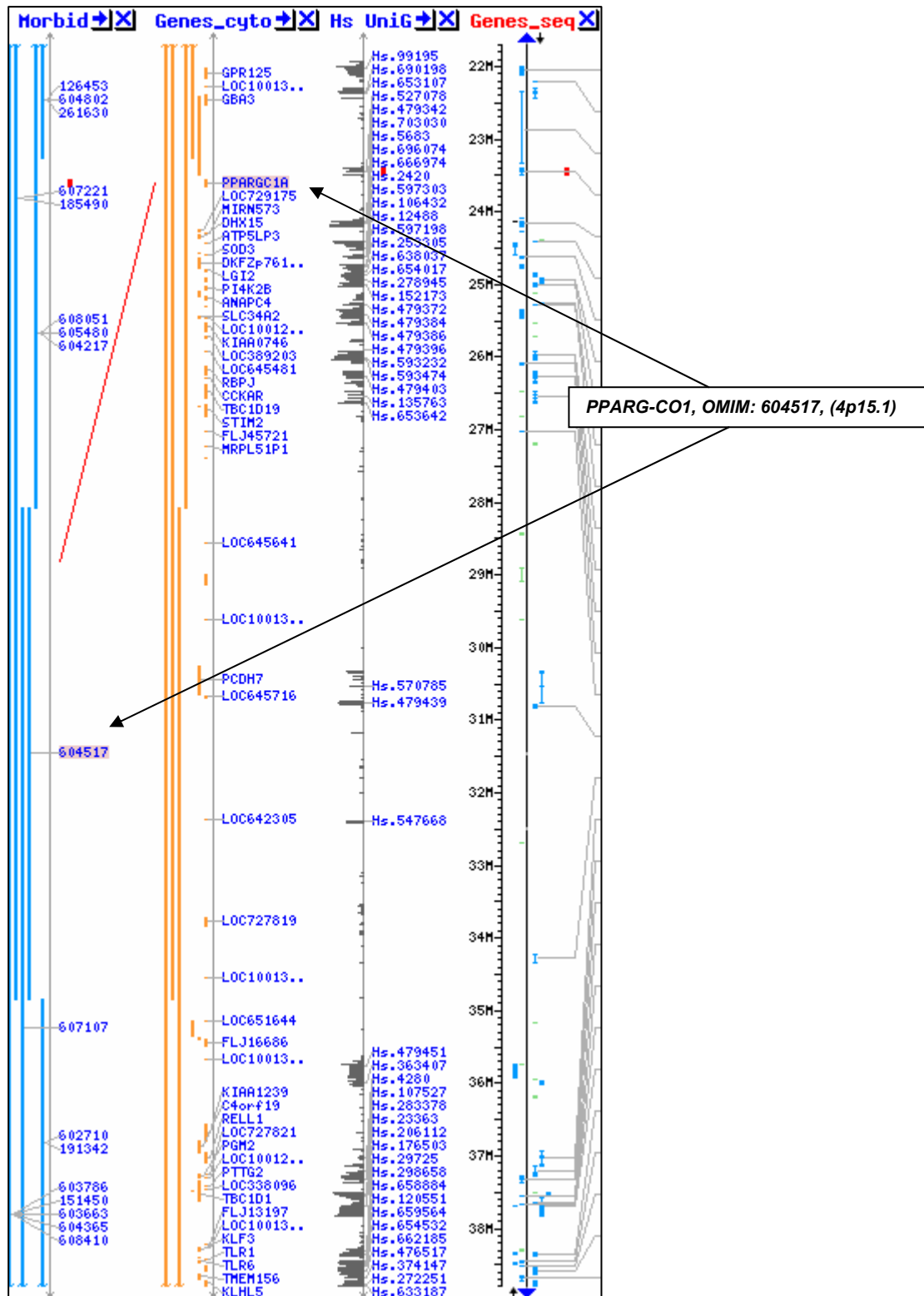
PPARG-CO1 (PPARG συν-ενεργοποιητής) (OMIM:604517), (4p15.1)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο του συν-ενεργοποιητή PPARG-CO1

PPARG-CO1, OMIM: 604517, (4p15.1)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾



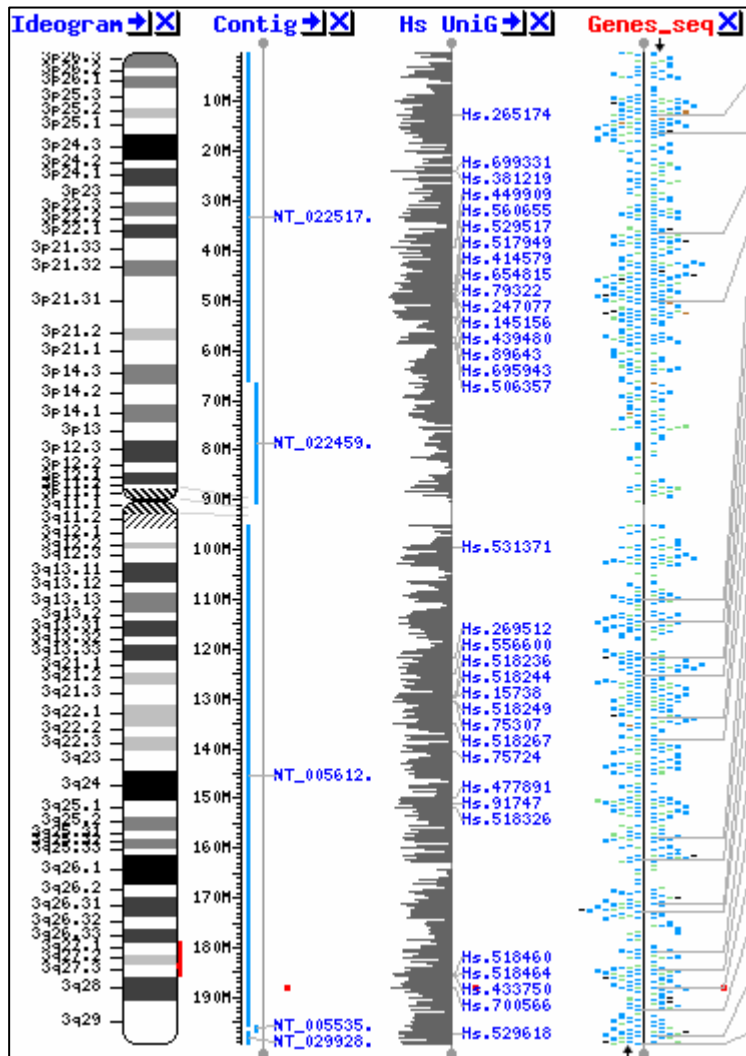


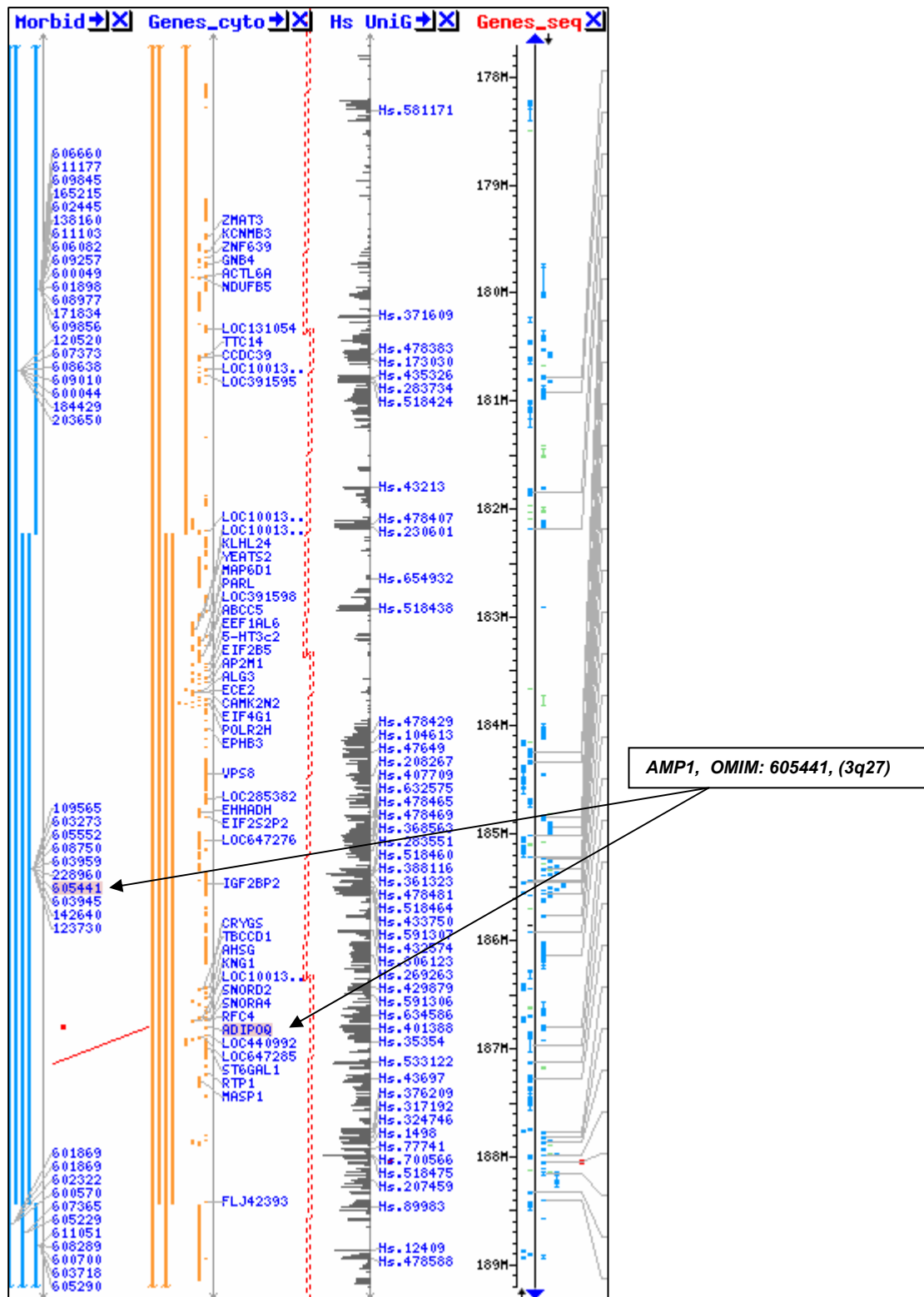
AMP1 (αντίγραφο 1 – αδιπονεκτίνη) (OMIM: 605441), (3q27)

χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο του αντιγράφου 1 της αδιπονεκτίνης (AMP1)

AMP1, OMIM: 605441, (3q27)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾



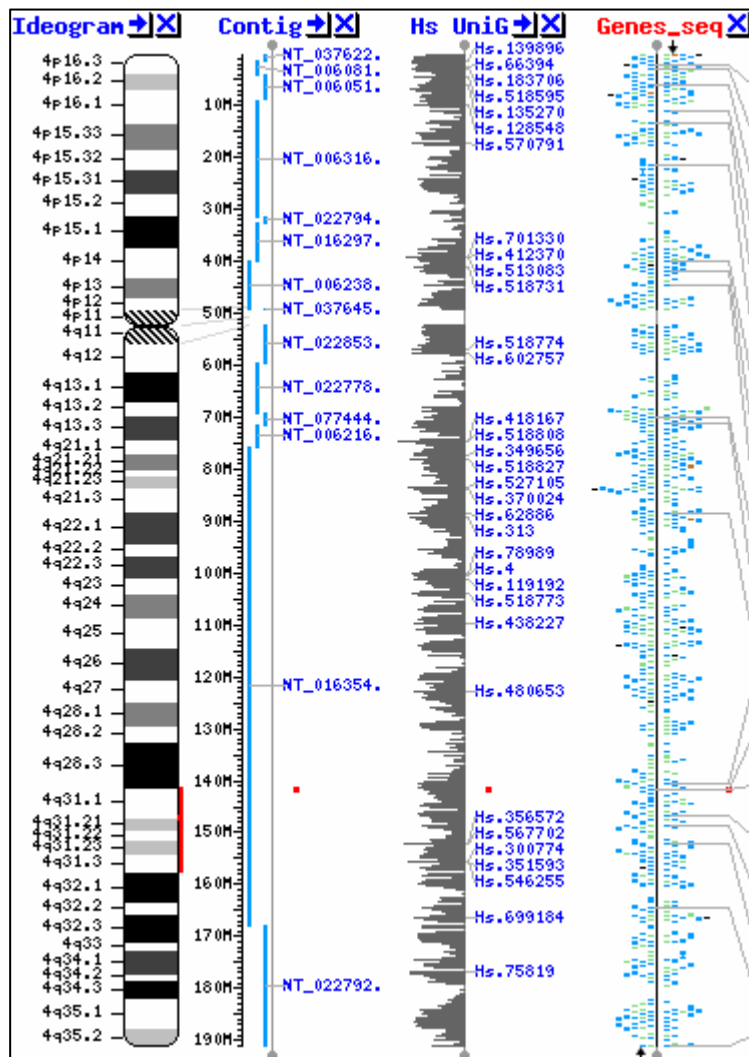


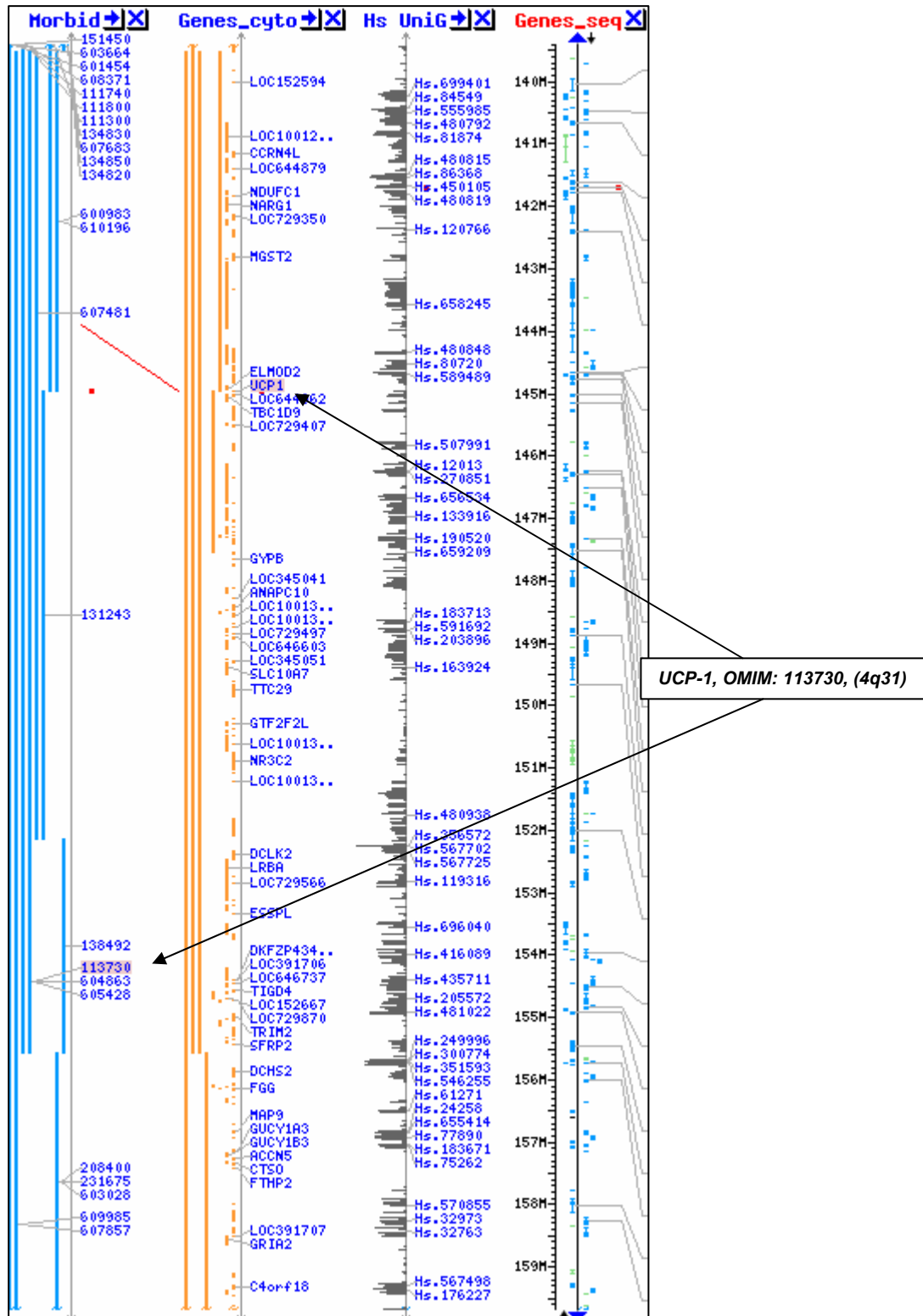
UCP-1 (αποσυνδεδεμένη πρωτεΐνη 1) (OMIM: 113730), (4q31)

χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο της αποσυνδεδεμένης πρωτεΐνης 1 (UCP-1)

UCP-1, OMIM: 113730, (4q31)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾



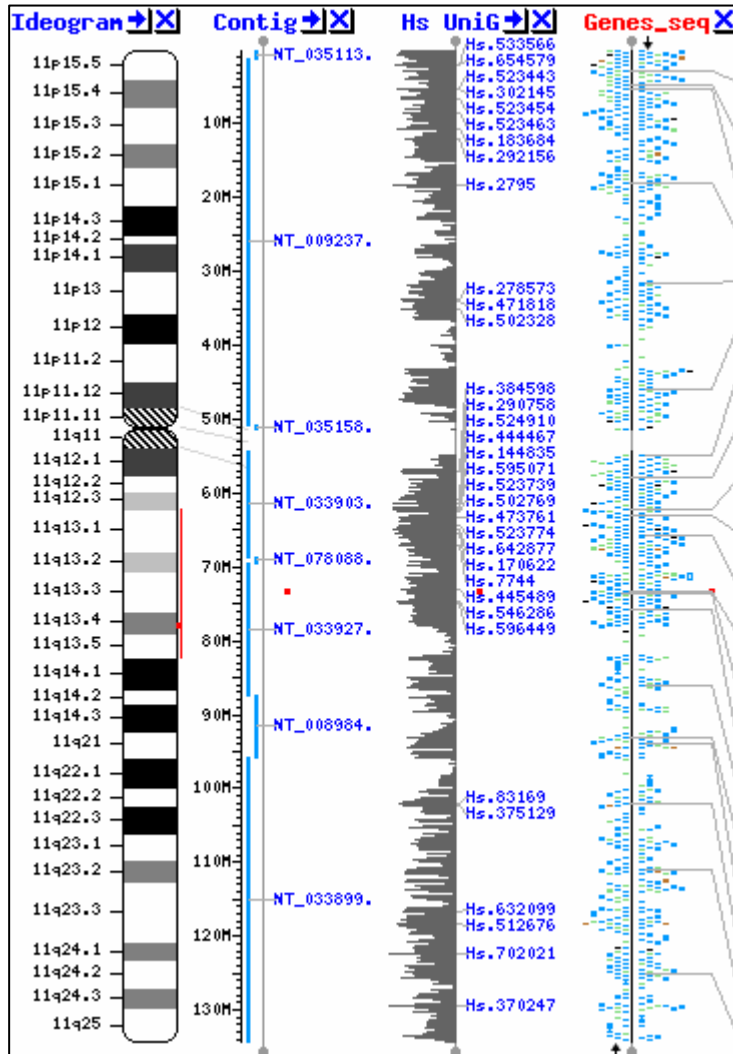


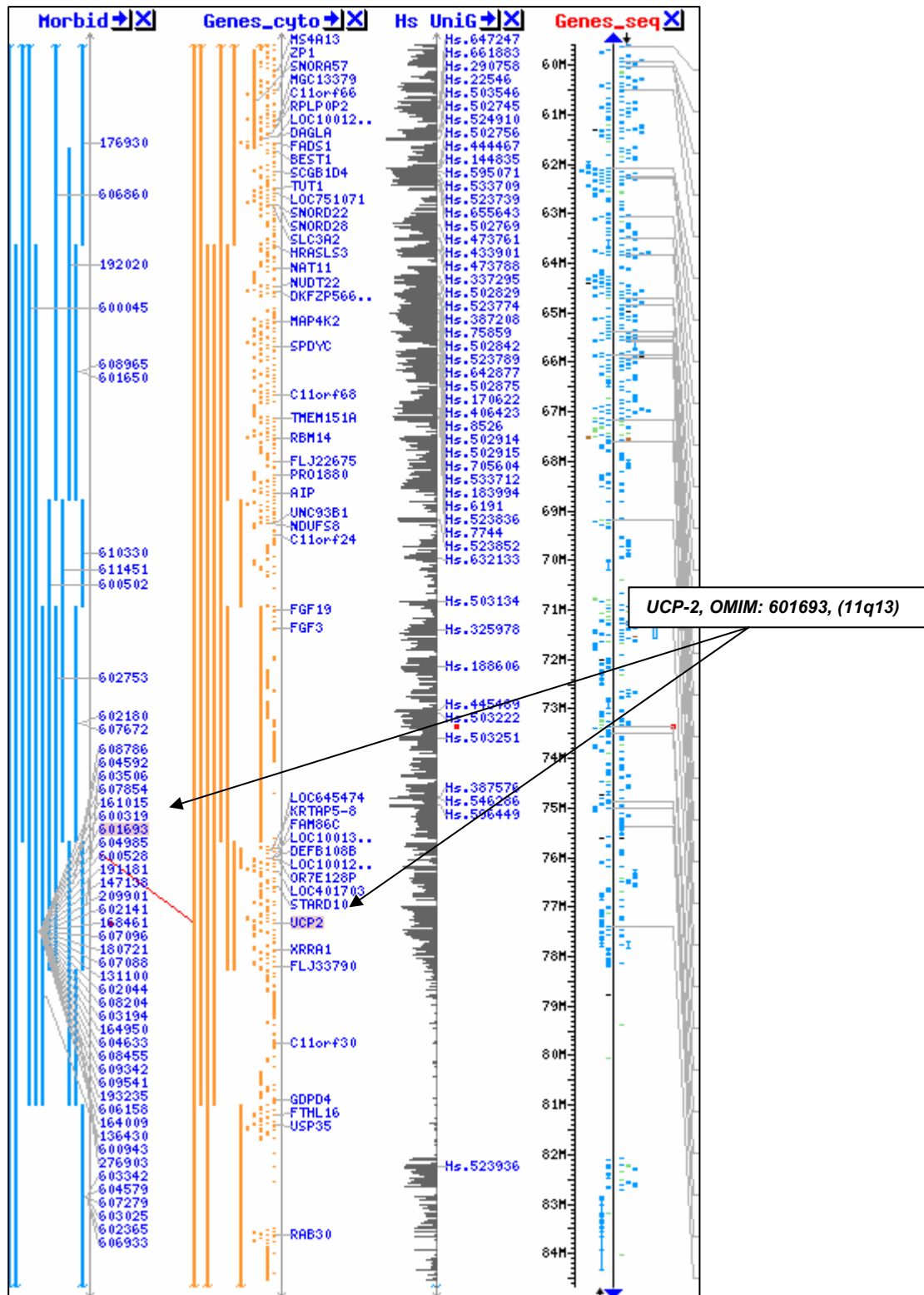
UCP-2, (αποσυνδεδεμένη πρωτεΐνη 2) (OMIM: 601693), (11q13)

χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο της αποσυνδεδεμένης πρωτεΐνης 2 (UCP-2)

UCP-2, OMIM: 601693, (11q13)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾



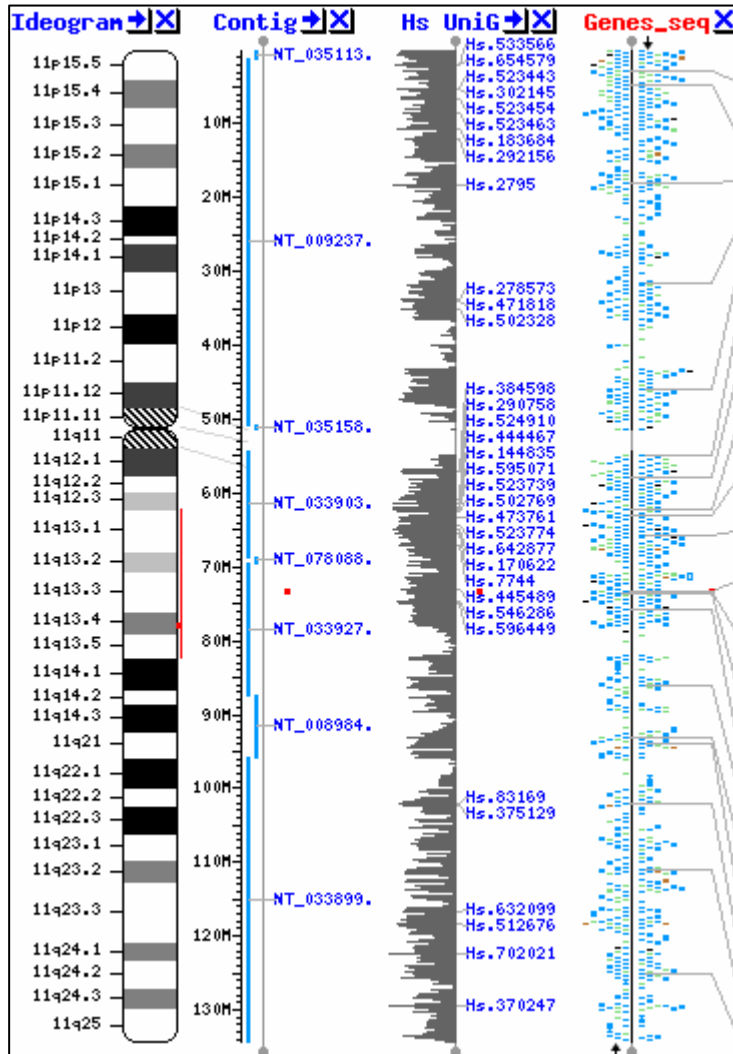


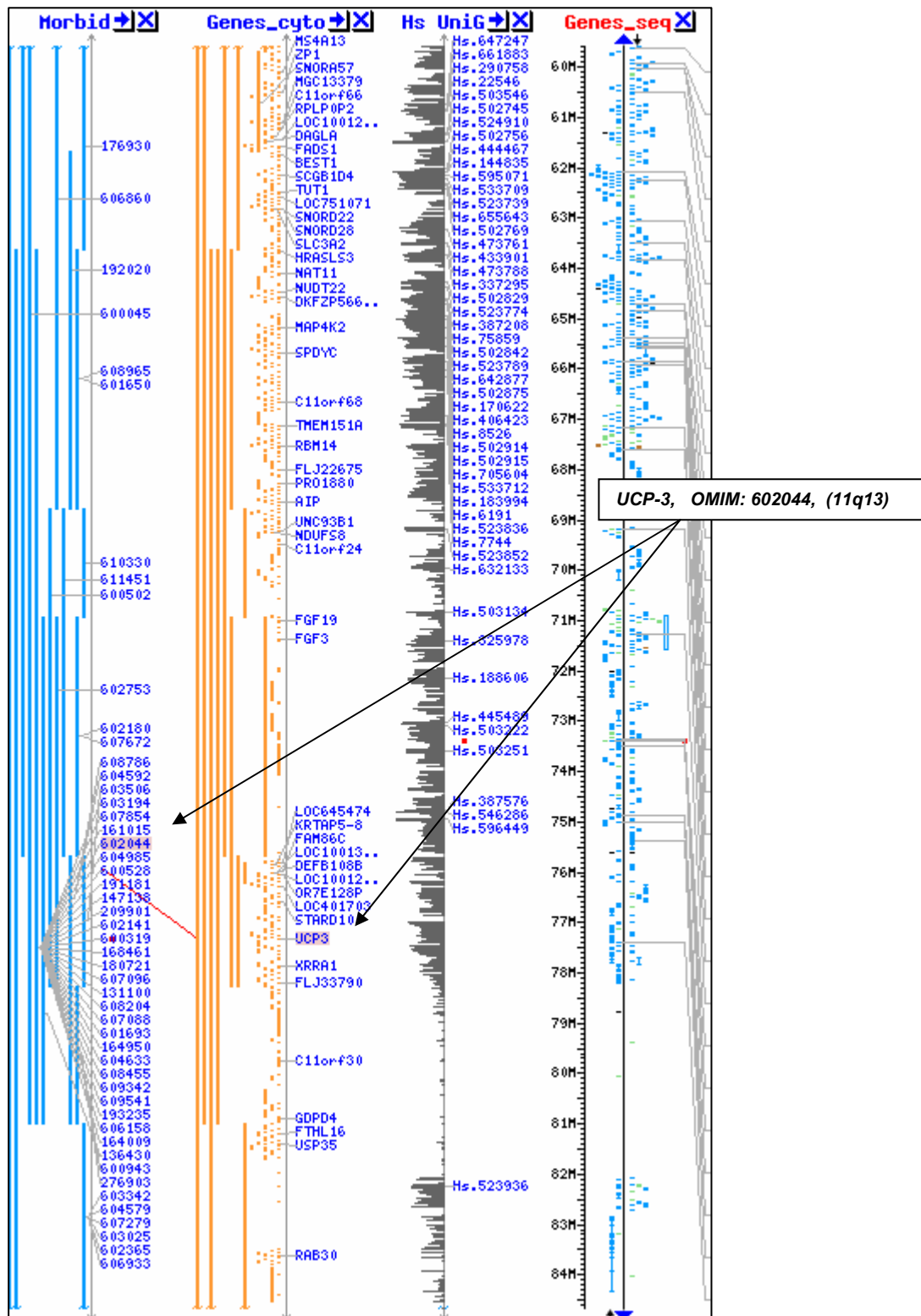
UCP-3 (αποσυνδεδεμένη πρωτεΐνη 3) (OMIM: 602044), (11q13)

χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται το γονίδιο της αποσυνδεδεμένης πρωτεΐνης 3 (UCP-3)

UCP-3, OMIM: 602044, (11q13)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾

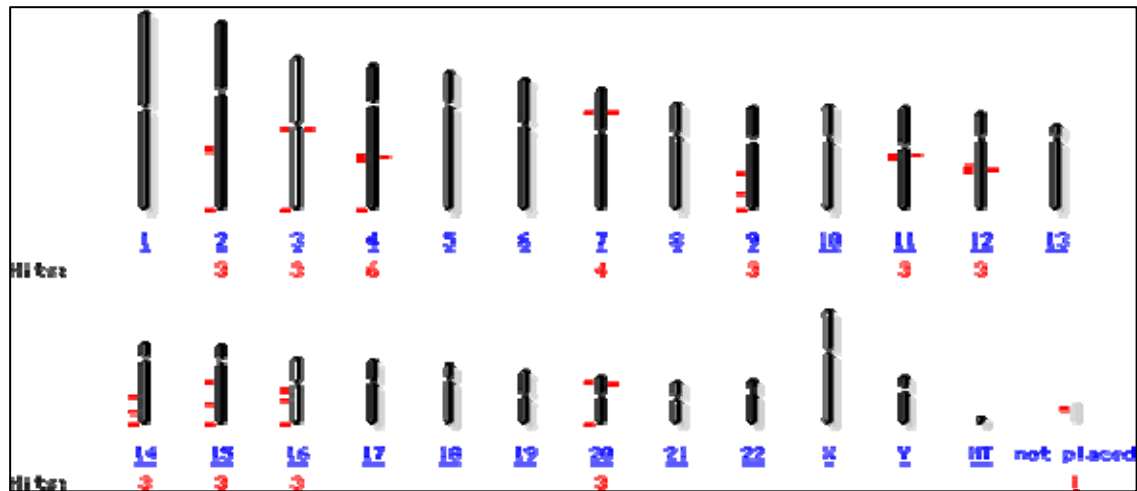




Bardet – Biedl Syndrome (OMIM: 209900)

Χαρτογράφηση: 11q13.1, 16q21, 3p13-p12, 15q22.3-q23, 2q31, 20p12, 4q26-q27, 14q32.1

Σχηματογραφημένη αναπαράσταση καρυότυπου όπου φαίνονται οι χρωμοσωμικές θέσεις (σημασμένες με κόκκινο χρώμα) στις οποίες εντοπίζονται γονίδια που σχετίζονται με το σύνδρομο Bardet – Biedl ⁽⁹⁶⁾

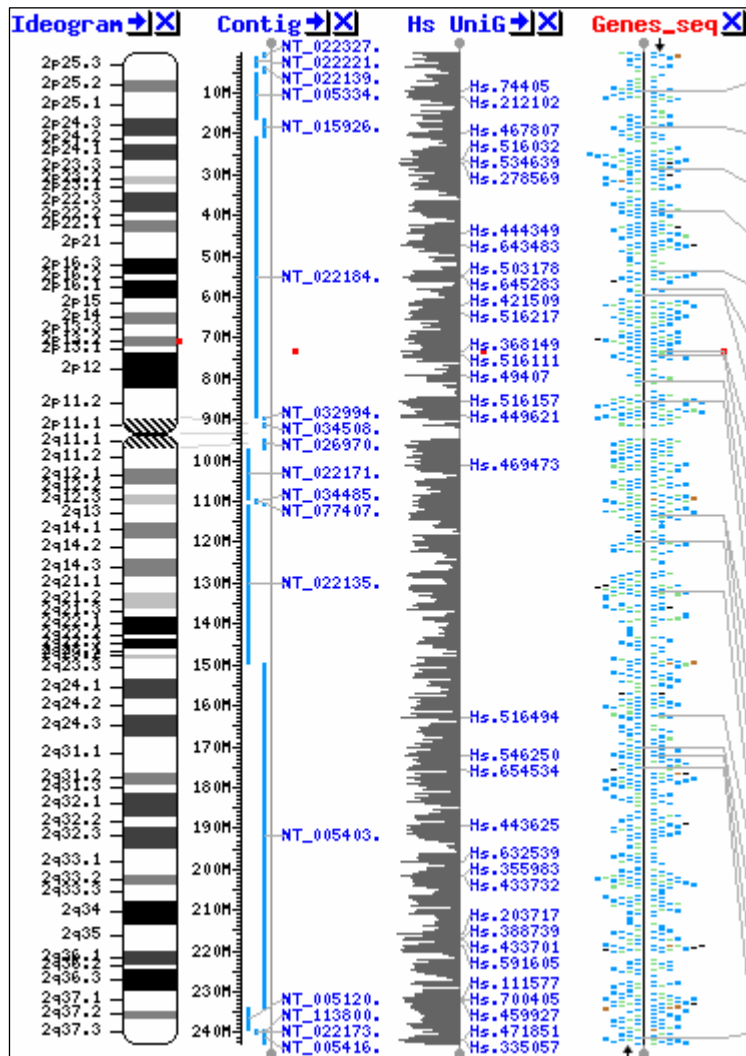


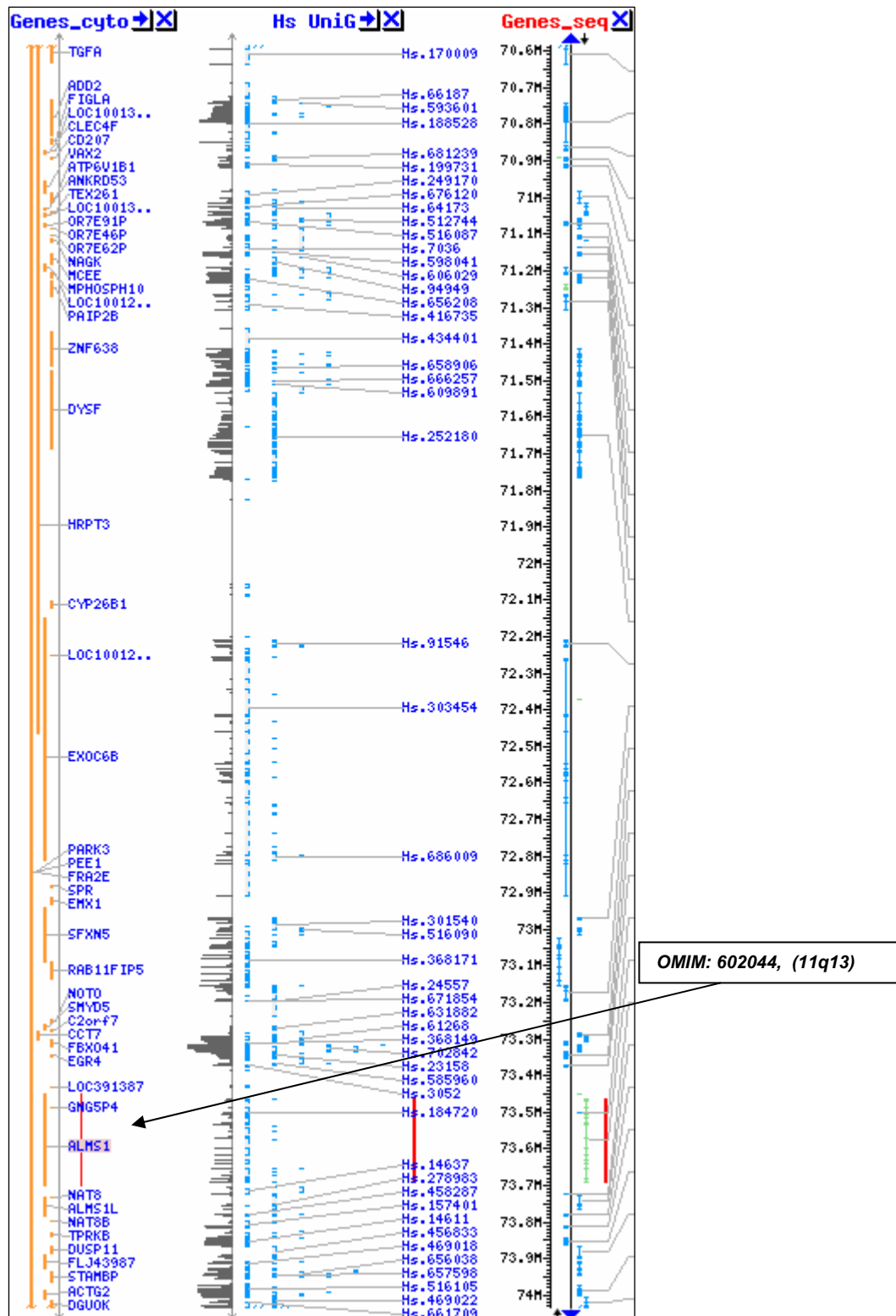
Alstrom-Wolframm syndrome (OMIM: 203800), (2p13-p12)

χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται η πληροφορία που σχετίζεται με το σύνδρομο Alstrom – Wolframm.

OMIM: 602044, (11q13)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾



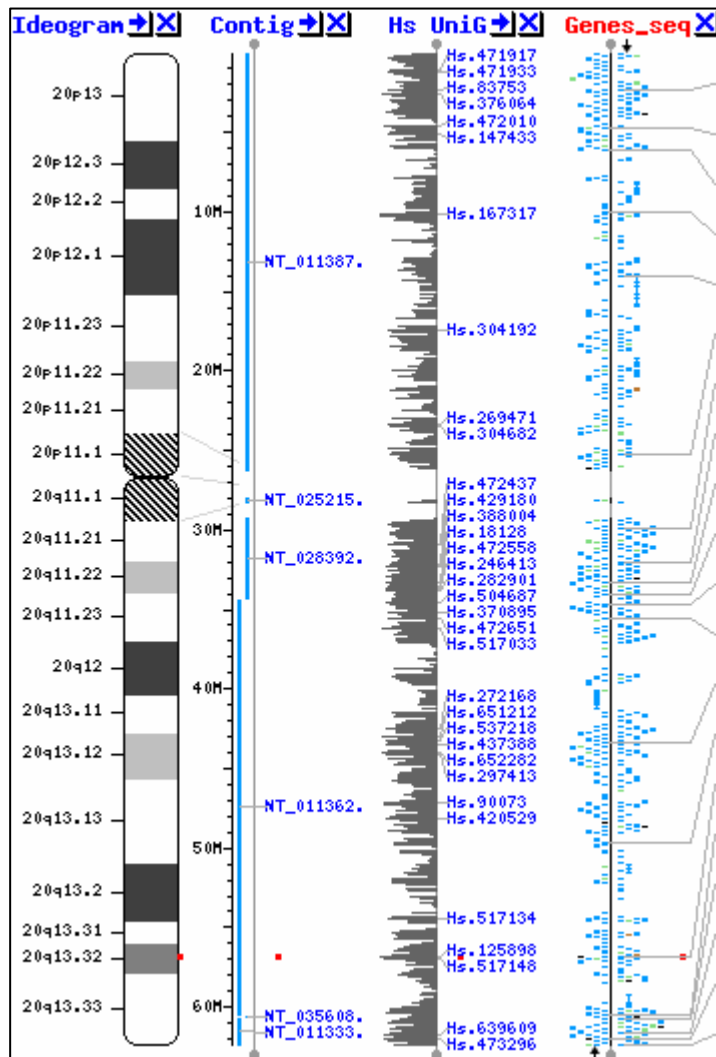


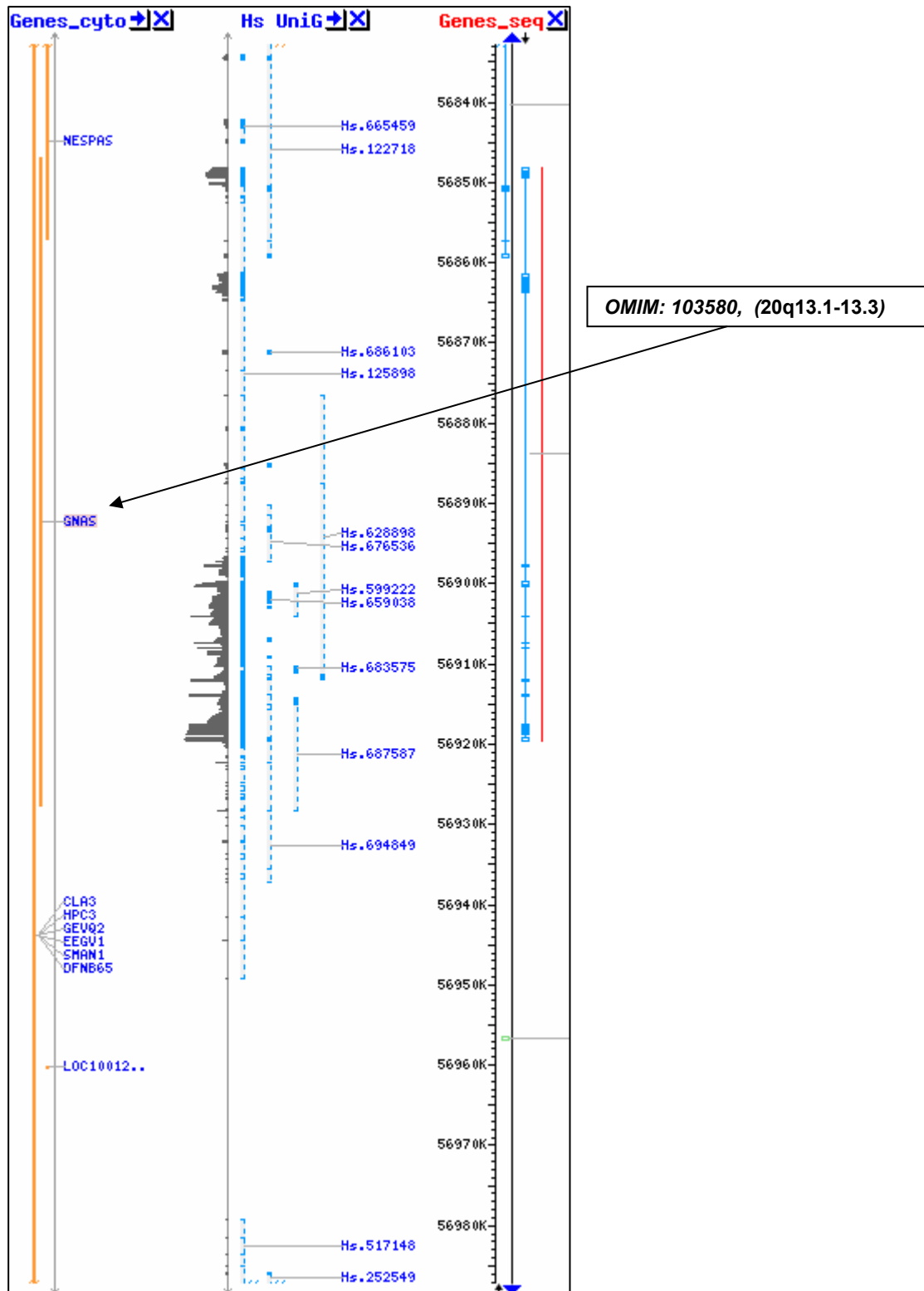
Κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright (OMIM: 103580), (20q13.1-13.3)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται η πληροφορία που σχετίζεται με το σύνδρομο της κληρονομικής οστεοδυστροφίας του Albright.

OMIM: 103580, (20q13.1-13.3)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾



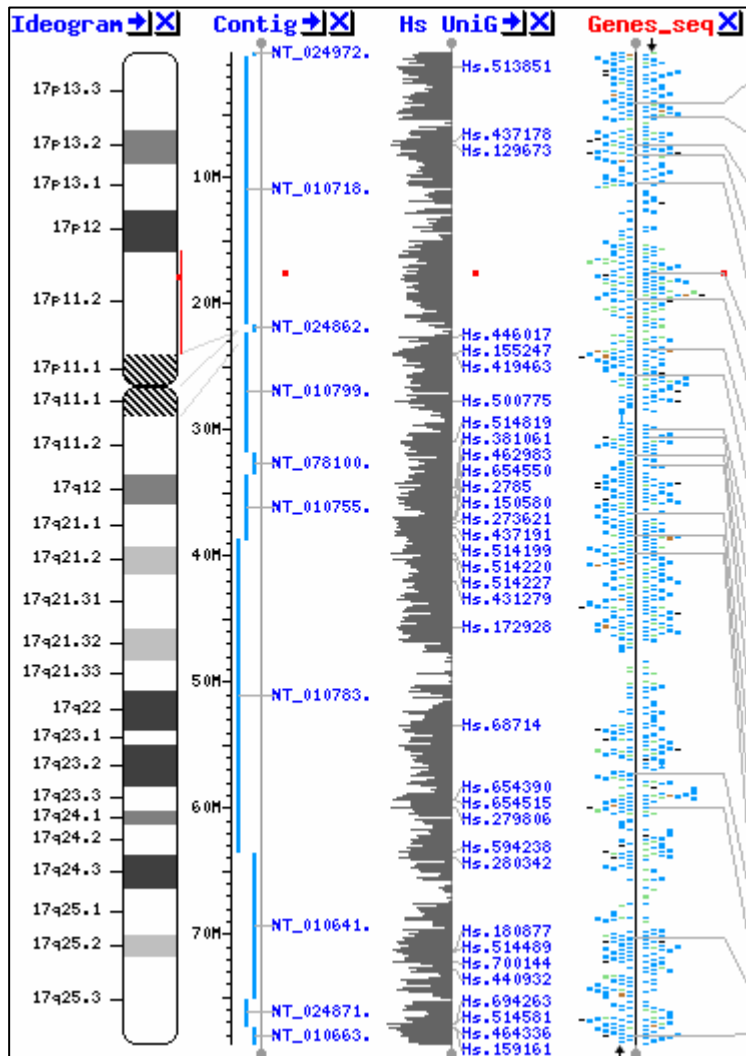


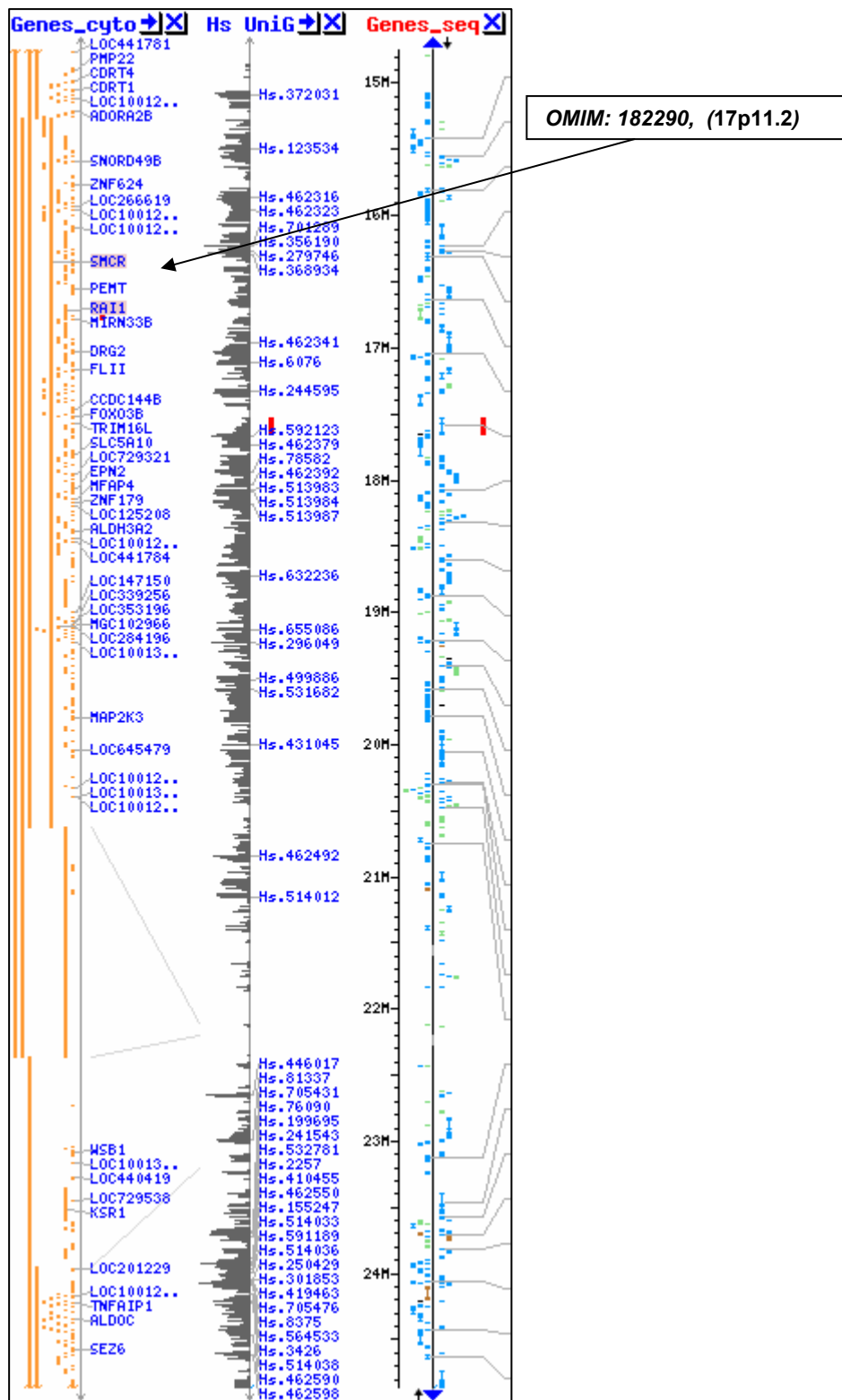
Σύνδρομο Smith – Magenis (OMIM: 182290), (17p11.2)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής όπου εντοπίζεται η πληροφορία που σχετίζεται με το σύνδρομο Smith - Magenis.

OMIM: 182290, (17p11.2)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾



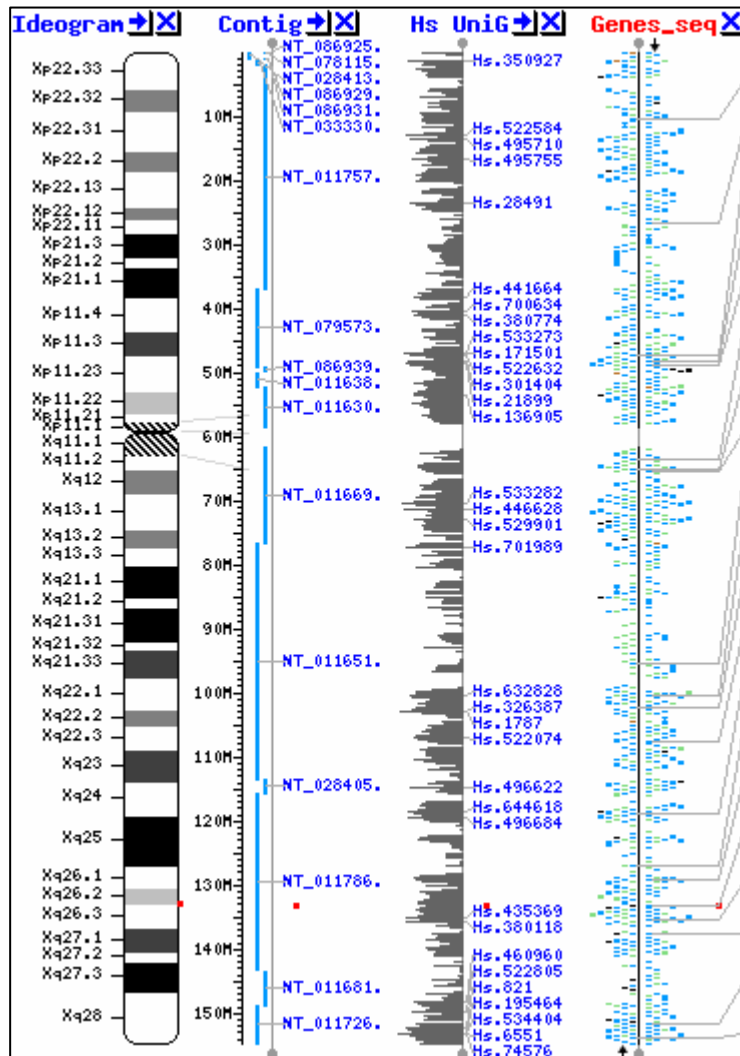


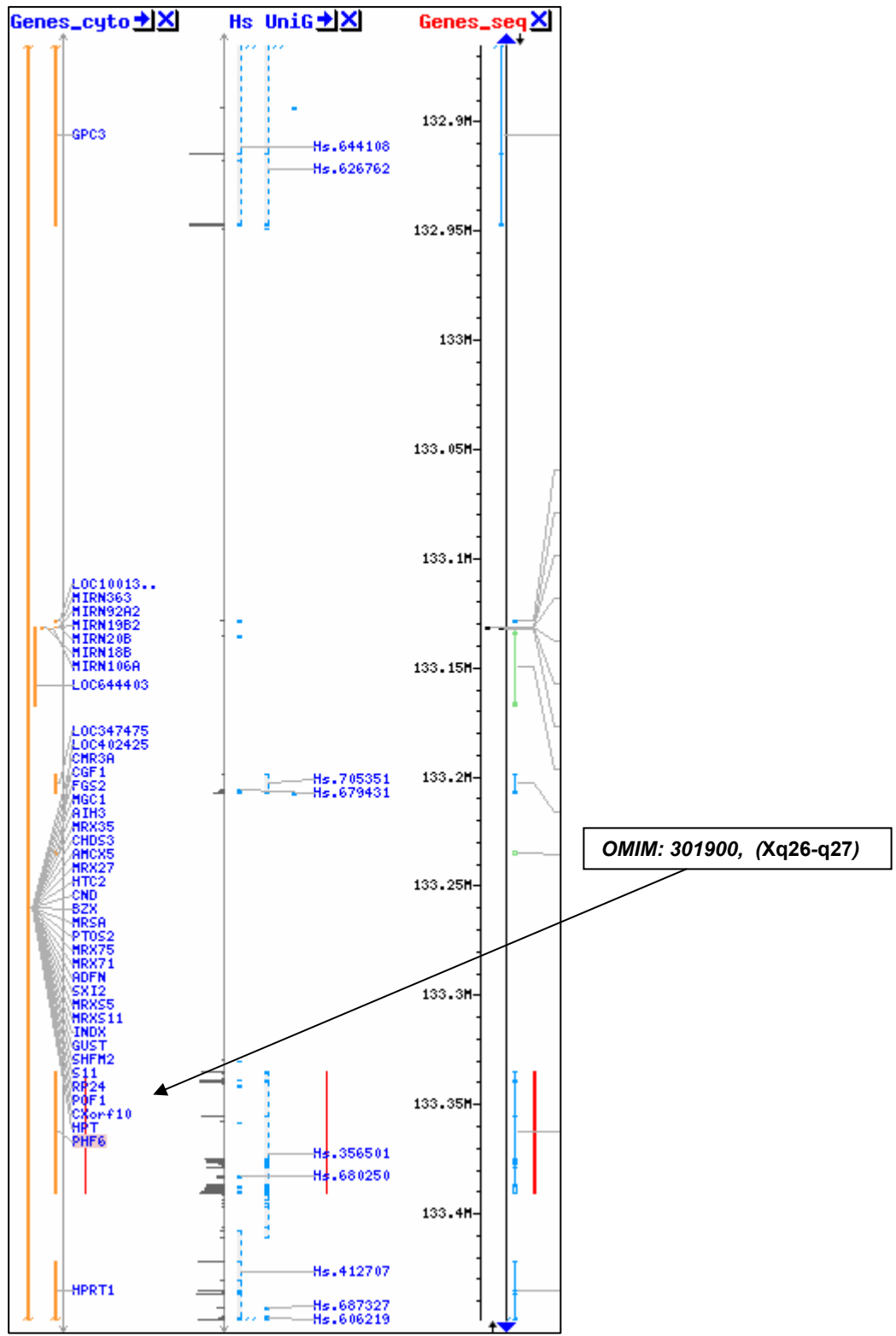
Σύνδρομο Borjesson-Forsman-Lehmann (OMIM: 301900), (Xq26-q27)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής του X χρωμοσώματος όπου εντοπίζεται η πληροφορία που σχετίζεται με το σύνδρομο Borjesson-Forsman-Lehmann.

OMIM: 301900, (Xq26-q27)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα) ⁽⁹⁶⁾



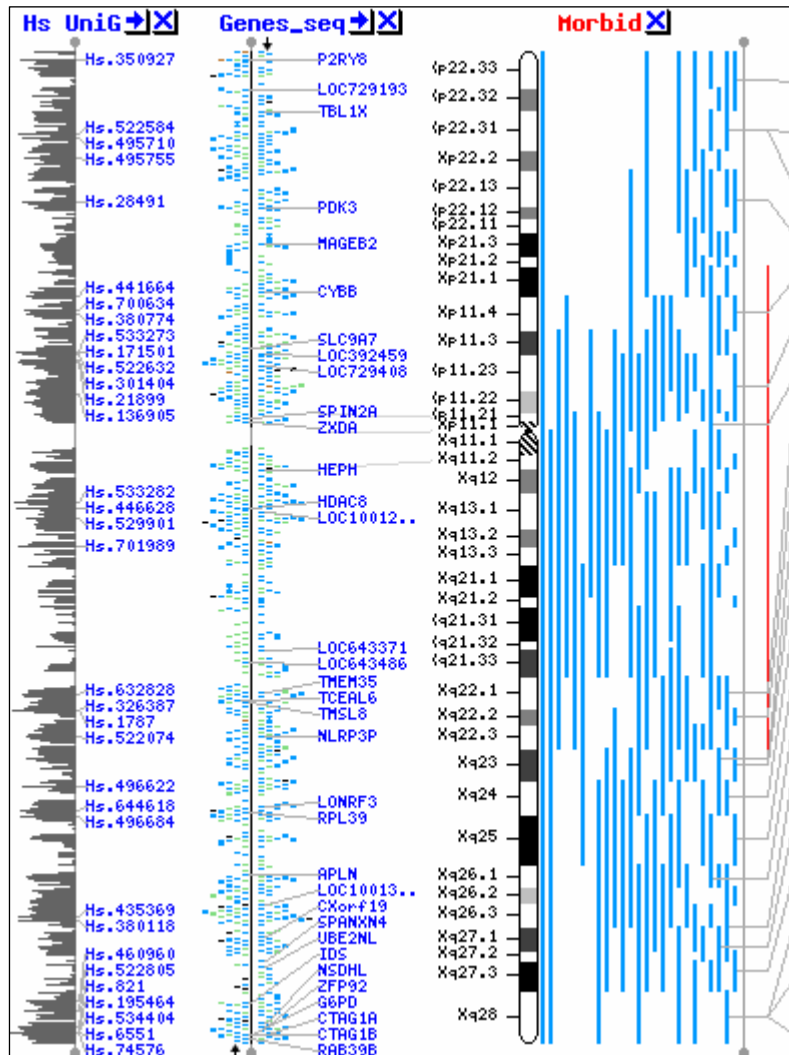


Σύνδρομο Wilson – Turner (OMIM: 309585), (Xp21.1-q22)

Χαρτογράφηση της χρωμοσωμικής περιοχής του X χρωμοσώματος όπου εντοπίζεται η πληροφορία που σχετίζεται με το σύνδρομο Wilson - Turner.

OMIM: 309585, (Xp21.1-q22)

(Πρόκειται για την περιοχή που σημαίνεται με κόκκινο χρώμα)⁽⁹⁶⁾



ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία μελέτησε το φαινόμενο της παχυσαρκίας σε συνδυασμό με την κληρονομικότητα. Αφού έγινε μια πρώτη προσέγγιση του όρου παχυσαρκία, αναφέροντας την ιστορία της, τις διάφορες μορφές της, τα αίτια που την προκαλούν αλλά και τις επιπτώσεις που επιφέρουν στα άτομα, προχωρήσαμε στη μελέτη του φαινομένου της κληρονομικότητας. Στην ενότητα αυτή, παρουσιάσαμε διάφορα γονίδια, που θεωρούνται ότι ευθύνονται για την παχυσαρκία και συνδέονται τόσο με γενετικούς όσο και με νευρολογικούς παράγοντες. Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένα T4 και T3, παίζουν ρόλο στη ρύθμιση των καύσεων και στην κατανάλωση ενέργειας του οργανισμού. Όταν διαταραχθεί η ισορροπία, εκδηλώνονται σοβαρές επιπτώσεις στον μεταβολισμό και στη λειτουργία των διάφορων συστημάτων του οργανισμού. Οι συνηθέστερες παθολογικές καταστάσεις είναι ο υπερθυρεοειδισμός και ο υποθυρεοειδισμός. Ο δεύτερος έχει την τάση να μειώνει το μεταβολισμό, κάνοντας την πρόσληψη βάρους πιο εύκολη. Θεωρείται σπάνια αιτία παχυσαρκίας στις μέρες μας. Η διατροφή και το ισοζύγιο ενέργειας του οργανισμού επηρεάζουν την λειτουργία του θυρεοειδούς. Όταν μειώνεται η πρόσληψη ενέργειας, ελαττώνεται η παραγωγή ορμονών με αποτέλεσμα την επιβράδυνση των καύσεων, ενώ η υπερκατανάλωση υδατανθράκων ή ενέργειας έχει τα αντίθετα αποτελέσματα⁽²⁰⁸⁾.

Μέσω του εγκεφάλου επίσης ελέγχονται οι λειτουργίες της όρεξης και του κορεσμού. Ο κύριος παράγοντας που καθορίζει το μέγεθος του γεύματος είναι ο κορεσμός, ένα βιολογικό αίσθημα που προκαλείται από νεύρο-ορμονικές διεγέρσεις που δρουν στον υποθάλαμο, οι οποίες δημιουργούνται κατά την πρόσληψη τροφής και οδηγούν στη λήξη του γεύματος. Στα παχύσαρκα άτομα αυτό το αίσθημα του κορεσμού επέρχεται αργότερα και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης τροφής. Η συχνότητα και η ώρα των γευμάτων μπορεί να καθορίζεται από εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες, όμως η λήξη τους είναι περισσότερο βιολογικά ρυθμισμένη⁽²⁰⁹⁾. Την τελευταία δεκαπενταετία οι γνώσεις μας σχετικά με τους νευροορμονικούς παράγοντες που ρυθμίζουν την όρεξη και το κορεσμό εμπλουτίστηκαν με την ανακάλυψη νέων ορμονών και πεπτιδίων (λεπτίνη, γκρελίνη, PYY3-36). Έτσι σήμερα γνωρίζουμε ότι στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου εδρεύουν δύο νευρωνικά δίκτυα με αντίθετες δράσεις:

α) δίκτυο που διεγείρει την όρεξη και

β) δίκτυο που καταστέλλει την όρεξη.

Τα δύο αυτά δίκτυα δέχονται επιδράσεις από περιφερικές ορμόνες όπως λεπτίνη, ινσουλίνη, γκρελίνη και το πεπτίδιο YY3-36. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη διεγείρουν την έκκριση α-MSH και καταστέλλουν την έκκριση του NPY και του AgRP. Αντίθετα η γκρελίνη διεγείρει την έκκριση του NPY και του AgRP, διεγείροντας έτσι την όρεξη.

Σύμφωνα με τον W.H. Dietz, υπάρχουν τρεις περίοδοι στην παιδική ηλικία που είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη παχυσαρκίας που θα παραμείνει στην ενήλικη ζωή. Η εμβρυϊκή περίοδος, η περίοδος αναστροφής του ΔΜΣ (adiposity rebound) και η εφηβεία ⁽²¹⁰⁾. Η κατάσταση θρέψης στην εμβρυϊκή ηλικία θεωρείται κρίσιμη για την μετέπειτα ανάπτυξη και την εν γένει υγεία του εμβρύου. Έτσι η υποθρεψία του εμβρύου, όπως εκφράζεται με το χαμηλό βάρος γέννησης για την ηλικία κύησης, συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλικών επεισοδίων, αυξημένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου, αυξημένο κίνδυνο μη-ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένο κίνδυνο για αρτηριακή υπέρταση και αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία στους ενήλικες ⁽²¹¹⁾. Η εφηβεία αποτελεί κρίσιμη ηλικία για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας με κίνδυνο παραμονής στην ενήλικη ζωή. Έτσι έχει βρεθεί ότι όσο ωριμάζει ο παχύσαρκος έφηβος, τόσο περισσότερο αυξάνονται οι πιθανότητες για παραμονή της παχυσαρκίας. Τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα όσον αφορά την σχολική ηλικία αφού άλλες μελέτες δίνουν αυξημένες πιθανότητες για παραμονή της παχυσαρκίας του παιδιού και άλλες όχι. Έτσι ο σχετικός κίνδυνος για τις ηλικίες 3-5 ετών υπολογίστηκε σε 4,1 (δηλαδή 4,1 φορές κίνδυνος για παραμονή της παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή σε σχέση με τα κανονικού βάρους παιδιά), για τις ηλικίες 6-9 ετών σε 10,3, για τις ηλικίες 10-14 ετών σε 28,3 και για τις ηλικίες 15-17 ετών σε 20,3 ⁽²¹²⁾. Μια άλλη μελέτη επιβεβαιώνει ότι η παχυσαρκία στην ηλικία των 35 ετών είναι *άριστα* προβλέψιμη από την παχυσαρκία του ατόμου στην ηλικία των 18 ετών, *καλά* στην ηλικία των 13 ετών και *μέτρια* στις ηλικίες κάτω των 13 ετών.

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Όπως είδαμε ορισμένοι εξωγενείς παράγοντες, μπορούν να οδηγήσουν στην υπερβολική κατανάλωση παροχής θερμίδων ή στη μείωση της φυσικής

δραστηριότητας ή συνδυασμός και των δύο μαζί. Όταν οι παράγοντες αυτοί ασκήσουν επίδραση για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορούν να γίνουν η αιτία για την αύξηση του σωματικού βάρους. Πολύ άνθρωποι όταν εκτεθούν σε εξωγενείς παράγοντες γίνονται ευάλωτοι, αυξάνοντας παράλληλα το βάρος τους, ενώ σε άλλους φαίνεται να μην έχει σοβαρή επίδραση στο σωματικό τους βάρος.

Περιβαλλοντικοί και κοινωνικοί παράγοντες μπορούν να είναι οι λόγοι οι οποίοι ευθύνονται για την αρνητική επίδραση της πρόσληψης τροφής και τις συνήθειες σωματικής δραστηριότητας. Σε ορισμένες περιβαλλοντοκοινωνικές καταστάσεις χρησιμοποιείται το φαγητό ως βράβευση, η στέρηση του γλυκού ως τιμωρία και άλλα, βοηθώντας στην απόκτηση συνηθειών που ευνοούν την εμφάνιση της παχυσαρκίας⁽²¹³⁾. Το κλίμα και η θερμοκρασία του περιβάλλοντος μπορούν να συμβάλουν με τη σειρά τους στην αύξηση του σωματικού βάρους. Τα θερμικά ερεθίσματα μπορούν να επηρεάσουν τα κέντρα της όρεξης. Η πτώση της εξωτερικής θερμοκρασίας στο περιβάλλον προκαλεί το αίσθημα της πείνας, ενώ η αύξηση της θερμοκρασίας μειώνει την όρεξη. Είναι λοιπόν πιθανό η θερμοκρασία -του περιβάλλοντος να διεγείρει όχι μόνο το θερμορυθμιστικό κέντρο αλλά και το κέντρο της πείνας και του κορεσμού που βρίσκονται πολύ κοντά. Η φυσιολογική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής γίνεται με το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού που ρυθμίζονται κυρίως από τα υποθαλαμικά κέντρα.

Όσον αφορά τη θερμογένεση των φαγητών, έχει αποδειχθεί ότι τις πρωινές ώρες είναι μεγαλύτερη και μειώνεται με την πάροδο των ωρών. Αυτό σημαίνει ότι ένα πλούσιο πρωινό αποδίδει στον οργανισμό λιγότερες θερμίδες από ένα μεσημεριανό, ενώ ένα πλούσιο βραδινό αποδίδει τις περισσότερες από όλα τα γεύματα θερμίδες. Στις εύπορες κοινωνίες, στη προσπάθεια για αδυνάτισμα πολύ οδηγούνται στην αποφυγή κατανάλωσης πρωινού γεύματος, με αποτέλεσμα την υπερκατανάλωση τροφής αργότερα κατά την διάρκεια της ημέρας.

3.1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Γενικά, ή άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση των παχυσάρκων ασθενών δεν διαφέρει από αυτή των συνήθων ενδοκοιλιακών επεμβάσεων. Έμφαση πρέπει να δοθεί στη χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, την προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, το ισοζύγιο του ύδατος και τον έλεγχο του σακχάρου του αίματος. Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης συνηθίζεται στα περισσότερα κέντρα χειρουργικής της παχυσαρκίας, χωρίς όμως να έχει πιστοποιηθεί ότι είναι απαραίτητη. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συνεχής και στενή από ειδικευμένο προσωπικό. Τα πρώτα 24ωρα είναι σημαντικά για την άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανής καρδιοαναπνευστικής επιπλοκής, διαφυγής ή ενδοκοιλιακής λοίμωξης. Η ταχεία κινητοποίηση των ασθενών, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία και η συνεχής παρακολούθηση είναι παράγοντες που ελαχιστοποιούν την εμφάνιση άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών. Οι ασθενείς δε σιτίζονται μέχρι να αναφέρουν την αποβολή αερίων, συνήθως την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. Από την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα και μετά λαμβάνουν συνήθως συμπλήρωμα διατροφής με νερό από το στόμα, μέχρι την έξοδό τους από το νοσοκομείο, συνήθως την 5^η ή 6^η μετεγχειρητική ημέρα.

Η απώτερη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών είναι επίσης έργο εξειδικευμένης ομάδας ιατρών που εκτός από το χειρουργό θα πρέπει να περιλαμβάνει και διαιτολόγο. Οι ασθενείς μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο και για τις δύο επόμενες εβδομάδες παραμένουν σε υδρική δίαιτα και προχωρούν προσεκτικά σε πλήρη δίαιτα περίπου στο τέλος της 6^{ης} εβδομάδας. Οι περισσότεροι ασθενείς επιστρέφουν βαθμιαία στη φυσιολογική διατροφή γύρω στους 3-4 μήνες από την εγχείρηση, αλλά υπάρχει σημαντική μείωση της ποσότητας της προσλαμβανόμενης τροφής, γιατί επέρχεται γρήγορα κορεσμός. Δυσκολίες μπορεί να υπάρχουν στην κατανάλωση κρέατος. Οι περισσότεροι ασθενείς αρχίζουν σταδιακά με βρώση λευκού κρέατος (κοτόπουλο, ψάρι) και γύρω στο 10^ο-12^ο μετεγχειρητικό μήνα μπορούν να τραφούν και με κόκκινο κρέας. Περίπου στο τέλος του τρίτου μήνα, οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν μία μικρή αλλά ισορροπημένη δίαιτα. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση (follow-up) πρέπει να γίνεται κατά τακτά χρονικά διαστήματα (1-2-3-6-9-12 μήνες και στη συνέχεια σε εξαμηνιαία βάση). Η παρακολούθηση αυτή περιλαμβάνει εκτίμηση του ρυθμού απώλειας βάρους, της

σίτισης και της κατάστασης της θρέψης των ασθενών, πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο και αναζήτηση πιθανών επιπλοκών από την επέμβαση.

3.2. ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Για πολλές δεκαετίες η ψυχανάλυση κυριάρχησε στη θεραπευτική σκηνή και αφορούσε σε δυαδικές θεραπευτικές συνεδρίες. Η παραδοσιακή προσωπική ψυχοθεραπεία με έναν ασθενή και ένα θεραπευτή συμπληρώθηκε με μία νέα δομή, στην οποία άλλοτε ένας ή καμιά φορά και δύο θεραπευτές δούλευαν ψυχοθεραπευτικά με ομάδα ατόμων. Αυτή η νέα δομή περιλαμβάνει θεραπεία σε ζευγάρια, θεραπεία οικογένειας και ομαδική θεραπεία. Η επικρατούσα μέθοδος ψυχοθεραπείας σε οποιαδήποτε εποχή επηρεάζεται από τις τρέχουσες πολιτισμικές τάσεις. Η επιλογή της θεραπευτικής μεθόδου εξαρτάται ευθέως και ευρέως από την προσωπική προτίμηση του θεραπευτή. Ο Frank υπογράμμισε έξι κοινά χαρακτηριστικά σε όλες τις ψυχοθεραπείες: α) Μία έντονη, συναισθηματικά φορτισμένη σχέση εμπιστοσύνης με ένα πρόσωπο που μπορεί να προσφέρει βοήθεια, συχνά μέσα από την ομάδα. β) Μία λογική που εξηγεί τις αιτίες του άγχους των γονέων και μία μέθοδο ανακούφισης από αυτό. γ) Πληροφόρηση που αφορά στη φύση του προβλήματος και της πιθανής αιτιολογίας του όπως και εναλλακτικούς τρόπους ανακούφισης από αυτό. δ) Ενίσχυση των προσδοκιών του ασθενούς για τη βοήθεια που μπορεί να έχει από το θεραπευτή του, και για τις αλλαγές που μπορεί να προκύψουν στη ζωή του μέσα στο περιβάλλον που κινείται (εργασιακό και ευρύτερο). ε) Αναφορά σε επιτυχημένες προσπάθειες άλλων και τόνωση των προσδοκιών του πως και εκείνος μπορεί να τα καταφέρει, ενισχύοντας το συναίσθημα της αυτοπεποίθησής του. στ) Διευκόλυνση της συναισθηματικής του εκτόνωσης, που φαίνεται ότι είναι απαραίτητο και προαπαιτούμενο να γίνει για να επιτευχθούν ουσιαστικές αλλαγές στη συμπεριφορά.

Αυτές οι ψυχοθεραπευτικές προσπελάσεις στηρίζονται στην ανθρώπινη ικανότητα για μάθηση. Οι εμπλεκόμενοι παράγοντες αφορούν διαπροσωπικές σχέσεις, τις προσδοκίες του ασθενούς, μίμηση προτύπου και εξιδανίκευση, ερμηνείες και όλα αυτά επιτρέπουν στον ασθενή να συνειδητοποιήσει τους λόγους για την προηγούμενη συμπεριφορά και τους οποίους αγνοούσε. Πιο πρακτικοί χειρισμοί έχουν να κάνουν με υιοθέτηση νέων συμπεριφορών και αντιλήψεων που αναδύονται

πλέον μέσα από τη θεραπεία. Τέτοιες προσεγγίσεις είναι κατεξοχήν υποστηρικτικές, εκπαιδευτικές και επικοινωνιακές. Ο σκοπός ποικίλει από το να βελτιώσει την ικανότητα επιλογής προτύπων για αντιγραφή μέχρι να εισαγάγει νέα συναισθηματικά και εξελικτικά στοιχεία προσωπικότητας.

3.3.ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Κατέχει μία πολύ σημαντική θέση στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Υπάρχουν δύο πολύ σημαντικές συνιστώσες για την επιλογή της συγκεκριμένης ψυχοθεραπείας. Αρχικά, όπως είναι οφθαλμοφανές, η προσπάθεια για δίαιτα μπορεί να εμψυχωθεί ή να σαμποταρισθεί από το οικείο περιβάλλον. Βελτίωση των συνηθειών διατροφής πρέπει να επιτευχθεί για όλη την οικογένεια. Επιπλέον, αφού τα δυναμικά της σχέσης μητέρας-παιδιού παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας, αυτή η σχέση πρέπει να τεθεί υπό εξέταση. Να μην υποτιμούμε το γεγονός ότι τις περισσότερες φορές η παχυσαρκία του ενός μέλους της οικογένειας είναι το σύμπτωμα της ασθένειας της οικογένειας και όλο αυτό το σύστημα της οικογένειας πρέπει να αλλάξει προκειμένου ο επίσημα ασθενής να βρει τη θέση του μέσα σε αυτήν ⁽²¹⁴⁾. Ο Minuchin παρατήρησε πως η παρουσία ευαλωτότητας μέσα σε μία οικογένεια, η λεγόμενη ψυχοσωματική οικογένεια, προάγει την ανάπτυξη νόσου σε κάποιο από τα μέλη της και συνήθως στα παιδιά. Σε τέτοιες καταστάσεις σημείωσε, ένα φάσμα από πρότυπα που κινούνται και ανταλλάσσονται στη διαδικασία εξέλιξης αυτής της οικογένειας: μπλεξίματα, υπερπροστατευτικότητα, ακαμψία, απουσία διαλόγου ουσιαστικού για επίλυση προβλημάτων. Η συνέπεια είναι να μην μπορέσει να αναπτυχθεί η διαφορετικότητα του κάθε ατόμου και επομένως η αυτονομία των παιδιών, η δε δραστηριότητα και αναζήτηση έξω από την «ασφάλεια» της οικογένειας είναι υποβαθμισμένη ως ξεχασμένη.

3.4. ΟΜΑΔΕΣ ΑΥΤΟΒΟΗΘΕΙΑΣ (SELF-HELP GROUPS) – ΚΕΝΤΡΑ ΒΟΗΘΕΙΑΣ

Στην τελευταία δεκαετία έχει υπάρξει μία ραγδαία αύξηση των ομάδων αυτοβοήθειας στο γενικό πληθυσμό. Πολλές από τις ομάδες αυτές δημιουργήθηκαν από κάποια άτομα που ένοιωθαν πως το πρόβλημά τους δεν μπορούσε να βρει τον

κατάλληλο χειρισμό του από τις υπηρεσίες υγείας. Ο Stunkard ⁽²¹⁵⁾ είχε αναφερθεί σε αυτό το φαινόμενο επισημαίνοντας: «...στις πρώτες μέρες του έθνους μας, ο Alex de Tocqueville περιέγραψε την τάση των Αμερικανών να οργανώνονται σε ανεπίσημες ομάδες για να επιτύχουν στόχους που είναι ευθύνη της κυβέρνησης σε άλλες κοινωνίες. Στις ημέρες μας αυτή η τάση εκδηλώνεται πολύ έντονα στο σχηματισμό ομάδων από ασθενείς για να αντιμετωπίσουν την ασθένειά τους. Παρόλο που αυτή η κινητοποίηση αυτοβοήθειας έχει τις ρίζες της στην Αγγλία του 19^{ου} αιώνα, η πιλοτική κινητοποίηση των Αμερικανών ήταν με τους Ανώνυμους Αλκοολικούς...». Αυτές οι ομάδες αυτοβοήθειας αποτελούν μία από τις πιο δημοφιλείς προσεγγίσεις στο πρόβλημα μείωσης του βάρους των παχυσάρκων και όλο και περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν βοήθεια από τέτοιους μη ιατρικούς θεσμούς σε σχέση με εκείνους που ζητούν αμιγώς ιατρική βοήθεια. Ο Stuart ⁽²¹⁶⁾ το 1977 είχε χαρακτηρίσει την προσφορά από αυτές τις ομάδες σαν ένα γοητευτικό, διαθέσιμο και καθόλου ακριβό τρόπο για να αντιμετωπίσει κανείς το πρόβλημα της παχυσαρκίας. Ο Henry⁽²¹⁷⁾ το 1978 είχε σκιαγραφήσει την προσωπικότητα της παχύσαρκης γυναίκας που αναζητά παρηγοριά σε μία ομάδα αυτοβοήθειας σε ένα άρθρο του με τίτλο: «Ένας οδηγός καταναλωτών για τα ινστιτούτα αδυνατίσματος στον Καναδά. Πολεμήστε την παχυσαρκία με ηθική υποστήριξη και καθοδήγηση.» «... ένας τυπικός ασθενής είναι μία γυναίκα που έχει δοκιμάσει κάθε δίαιτα του βιβλίου. Δεν έχει φάει για μέρες παρά μπανάνες και γάλα. Μετράει θερμίδες και γυμνάζεται. Έχει αποκλείσει από το διαιτολόγιό της τις πατάτες, το ψωμί και τα γλυκά. Δεν έχει προσπαθήσει να φάει τίποτε άλλο παρά μόνο τα επιτρεπόμενα. Έχει παραδώσει τον εαυτό της στη μακροβιοτική δίαιτα σύμφωνα με το ζεν, στη δίαιτα «μόνο-υγρά», στη δίαιτα «τελευταία ευκαιρία», στη δίαιτα «γρήγορη απώλεια πόντων», στη δίαιτα «μόνο με πρωτεΐνες». Έπεσε θύμα σε όλους εκείνους της show-biz που πρότειναν έξυπνες λύσεις για την παχυσαρκία».

Στην κοινωνία μας οι ασθενείς συνεχίζουν να περιμένουν το μαγικό χαπάκι αδυνατίσματος, αλλά όπως επεσήμανε και ο Henry το πόσο αποτελεσματικό θα είναι εξαρτάται από παράγοντες οι οποίοι δεν αναγράφονται σε ένα συνταγόχαρτο, και τέτοιοι είναι η δύναμη, η ηθική υποστήριξη, σωστά διατροφικά πρότυπα.

Η απώλεια βάρους έχει μπει πια σε βιομηχανικούς ρυθμούς. Η έμφαση που δίνεται σήμερα στην απώλεια βάρους με δίαιτα και άσκηση, από υγιεινή ενασχόληση κατά τον ελεύθερο χρόνο έχει καταντήσει εθνικός καταναγκασμός. Καθημερινά παρουσιάζονται και άλλα ινστιτούτα αδυνατίσματος που υπόσχονται απώλεια

βάρους με τις πιο ξεκούραστες συνθήκες και διατήρηση του νέου βάρους, χωρίς υπερβολικές θυσίες. Και όλες αυτές είναι κερδοφόρες εταιρείες.

Η αλήθεια είναι ότι δύσκολα μπορεί να δοθεί μία αντικειμενική απάντηση σε αυτό γιατί δε γίνονται ανεξάρτητες έρευνες και το επίπεδο συναγωνισμού μεταξύ τους είναι πολύ μεγάλο. Ο Stunkard το 1985 είχε επισημάνει: «...Πρώτον, ένας μεγάλος αριθμός από άτομα μπορούν να πλουτίσουν με αυτά τα μέτρα. Δεύτερον, ακόμη και αν το επίπεδο συναγωνισμού είναι μεγάλο και επομένως πολλά μπορούν να γίνονται στα παρασκήνια, αυτό από μόνο του δεν είναι απαραίτητα αδυναμία. Η ευκολία να αποσύρεται κάποιος από το πρόγραμμα όπως και να ξαναμπαίνει όποτε αξιολογεί πως το χρειάζεται επιτρέπει στα άτομα να διαθέτουν τον εαυτό τους στις υπηρεσίες όποτε το έχουν ανάγκη. Τέλος, λαμβάνοντας υπόψιν όλα αυτά, ο λόγος κόστους προς την αποτελεσματικότητα είναι θετικός. Για κάποιον λοιπόν, με μέτρια παχυσαρκία και με κίνητρο να κάνει κάτι για το βάρος του, ίσως αυτά τα εμπορικά προγράμματα απώλειας βάρους να είναι η καλύτερη αρχή».

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η παχυσαρκία είναι μία νόσος με αξιοσημείωτα πολύπλοκη αιτιολογία. Υπάρχουν διάφοροι τύποι και βαθμοί παχυσαρκίας, άλλοι ανθεκτικοί στη θεραπεία και άλλοι όχι. Η απώλεια βάρους μπορεί να επιβάλλεται ή όχι, λιγότερο ή περισσότερο από συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας.. Το να είναι ο ασθενής σε καλή ψυχολογική κατάσταση δε σημαίνει απαραίτητα ότι έχει το ιδανικό βάρος σώματος, γιατί έχει φανεί ότι υπέρβαρα άτομα μπορεί να είναι πολύ καλά προσαρμοσμένα στην πραγματικότητά τους, όπως και ότι άτομα με ικανοποιητικό βάρος να βρίσκονται σε μία συνεχή ενασχόληση με αυτό.

Οι ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου , όμως σίγουρα η κατάσταση είναι πιο σοβαρή και επιβάλλει πιο άμεση αντιμετώπιση αν ο ασθενής αντιμετωπίζει προβλήματα υγείας παράλληλα του βάρους του (υπέρταση, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, οστεοαρθρίτιδα, sleep apnea, κ.α.). Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία γενικότερα και πολύ περισσότερο η κακοήθης παχυσαρκία αυξάνει τον παράγοντα κινδύνου δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί ,αλλά φαίνεται εν μέρει ότι επηρεάζονται τόσο οι αιμοδυναμικές όσο και οι αναπνευστικές απαιτήσεις του οργανισμού όπως και ότι συμβαίνουν αλλαγές σε παθοφυσιολογικό και ορμονικό επίπεδο. Η ίδια η παχυσαρκία πάντως από μόνη της , έχει γίνει πλήρως κατανοητό, ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρών χρονίων ασθενειών (σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, υπέρταση, διάφορα ψυχολογικά προβλήματα).

Παράγοντες οι οποίοι συνεισφέρουν στην αύξηση του βάρους είναι η διαίτα, η φυσική δραστηριότητα και παράγοντες που έχουν να κάνουν με το ενεργειακό ισοζύγιο. Ο καθένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να επηρεαστεί από γενετικά χαρακτηριστικά - χωρίς όμως αυτά τα χαρακτηριστικά να έχουν τη δυνατότητα να προκαθορίσουν το βάρος του ασθενούς εξ' ολοκλήρου- ή από περιβαλλοντικούς παράγοντες ,οι οποίοι φαίνεται να έχουν σημαντικότερη συμμετοχή.

Το να χάσει βάρος ένας παχύσαρκος και να διατηρήσει το ικανοποιητικό βάρος του είναι σαφέστατα πολύ δύσκολο. Οι ασθενείς με κάθε βαθμό παχυσαρκίας φαίνεται να χωρίζονται σε δύο κατηγορίες : σε αυτούς που νοιώθουν επιτακτική την ανάγκη να διορθώσουν το πρόβλημα με το βάρος τους και θέλουν να γίνει αμέσως, και σε αυτούς που δεν είναι ακόμη έτοιμοι να αναλάβουν το βάρος αυτής της διαδικασίας και της ενδεχόμενης αλλαγής. Ο ενθουσιασμός του ασθενούς να ανταποκριθεί στην πρόκληση του ελέγχου του βάρους, δεν είναι κατ' ανάγκη και προγνωστικός της επιτυχίας ή αποτυχίας της προσπάθειας.

Αναγνωρίζοντας πως η παχυσαρκία είναι μία πολυπαραγοντική νόσος, μία θεραπευτική προσέγγιση πολλών κατευθύνσεων αυξάνει τις πιθανότητες να καλυφθούν οι ανάγκες των ασθενών. Βέβαια η θεραπεία εξατομικεύεται, φαίνεται όμως ότι σε γενικές γραμμές η παρέμβαση γίνεται σε τρία επίπεδα : δίαιτα μετά τη χειρουργική επέμβαση (αναφερόμαστε στην κακοήθη παχυσαρκία), φυσική άσκηση και τέλος τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς με ψυχολογική υποστήριξη και ψυχιατρική καθοδήγηση⁽²¹⁸⁾. Τα προγράμματα που περιλαμβάνουν και τα τρία αυτά είδη παρεμβάσεων, που ουσιαστικά είναι αλληλένδετα και αλληλοϋποστηριζόμενα, έχουν τις περισσότερες πιθανότητες για έλεγχο του σωματικού βάρους επί μακρόν.

Από αυτούς που ζητούν ψυχιατρική βοήθεια, και στην Ελλάδα ακόμη είναι λίγοι αυτοί, οι περισσότεροι είναι άτομα τα οποία έχουν φθάσει σε απροχώρητο στάδιο και τα συναισθήματα χαμηλής αυτοεκτίμησης και ενοχής, τους καθιστούν ανίκανους να ανταπεξέλθουν πλέον στις δυσκολίες.

Τόσο για την απώλεια του βάρους όσο και για τη διατήρησή της απαιτείται αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, κοινωνική υποστήριξη και άσκηση. Πρωταρχικά όμως χρειάζεται να συνειδητοποιήσει το άτομο πως , όπως μέχρι εκείνο το σημείο είχε ακολουθήσει λάθος δρόμο το ίδιο θα μπορούσε να ξανασυμβεί. Εδώ έχει τη θέση της η ψυχοθεραπεία προκειμένου να προστατεύσει το άτομο από παρόμοιες λανθασμένες και επικίνδυνες συμπεριφορές. Η ψυχοθεραπεία με τις διάφορες μορφές της μπορεί να βοηθήσει στην ανθρώπινη εξέλιξη, να μειώσει τις εσωτερικές διαμάχες και βοηθά στις διαπροσωπικές και κοινωνικές σχέσεις, ενώ βοηθά στην προσαρμογή σε νέα πρότυπα ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Κατσιλάμπρος Ν.Α. Τσίγκος Κ., 2000. παχυσαρκία, η Πρόληψη και η Αντιμετώπιση μιας παγκόσμιας Επιδημίας. Αθήνα: ιατρικές Εκδόσεις
2. Κακλαμάνος Ι. Η. 2005, Η ιστορία της παχυσαρκίας: από τον Ιπποκράτη στην Ορλιστάτη.(European Association for the study of obesity 2002).
3. .(European Association for the study of obesity 2002).
4. Lee RD and Nieman DC. Anthropometry. Chapter 6. In: Nutritional Assessment (2nd ed.), edited By Lee RD and Nieman DC. USA: WCB/McGraw-Hill, 1996.
5. American Dietetic Association, The South Suburban Dietetic Association and Canada Do. Nutrition assessment of adults. Chapter 1. In: Manual of clinical dietetics (6th ed.)Chicago, Illinois, 2000.
6. Brodie DA and Stewart AD. Body composition measurement: a hierarchy of methods. J Pediatr Endocrinol Metab 12: 801-816, 1999.
7. Katch F,Michael ED and Horvath SM. Estimation of body volume by underwater weighing:description of a simple method.J Appl Physiol 23:811-813, 1967.
8. Dempster P and Aitkens S.A new air displacement method for the determination of human body composition.Med Sci sports Exerc 27:1692-1697,1995.
9. Ellis KG. Human body composition:in vivo methods.Physiol Rev 80:649-680,2000.
10. Genton L, Hans D, Kyle UG and Pichard C.Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and body composition:Differences between devices and comparison with reference methods. Nutrition 18:66-70,2002.
11. Kanis GA McCloskey EV, de Takats D and Pande K. Clinical assessment of bone mass,quality and architecture.Osteoporos int 9Suppl 2:S24-28,1999
12. Hidmarsh PC and Cole TJ. Disorders of growth. Medicine 29: 81-88, 2001
13. Cole TJ, Paul AA and Whitehead RG. Weight reference charts for British long-term breastfed infants.Acta Paediatr 91: 1296-1300, 2002b.
14. Neovius M,Linne Y, Barkeling B and Rossner S.Diskrepancies between classification systems of childhood obesity.Obes Rev 5:105-114,2004.
15. Rodrviguez G,Moreno LA,Blay MG,Blay VA,Garagorri JM,Sarrva A and Bueno M.Body composition adolescents:measurements and metabolic aspects.Int J obes 28:S54-S58,2004.
16. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. Pgyiol Rev 1994 Oct;74(4):761-811. Review.
17. Tittelbach TJ, Berman DM, Nicklas BJ, Ryan AS, Goldberg AP. Racial differences in adipocyte size and relationship to the metabolic syndrome in obese women. Obes Res. 2004 Jun;12(6):990-8.
18. Rev-Lan A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. Diabetes Metab Res Rev. 2001 Sep-Oct;17(5):347-62.Review.
19. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. Proc Nutr Soc. 2000 Nov;59(4):505-9. Review.
20. IOTF - International Obesity Task Force. EU Platform on Diet, Physical activity and Health. EU Platform Briefing Paper prepared in collaboration

- with the European Association for the Study of Obesity. Brussels March 2005.
21. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Risvas G, Kontogianni MD, Zampelas A, Stefanidis C. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA study. *Obes Res* 12:1914-20, 2004.
 22. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, Gonzalez CA, Seidell JC, Boeing H, Giurdanella MC, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Skeie G, Hjartaker A, Rodriguez M, Quiros JR, Berglund G, Janlert U, Khaw KT, Spencer EA, Overvad K, Tjonneland A, Clavel-Chapelon F, Tehard B, Miller AB, Klipstein-Grobusch K, Benetou V, Kiriazi G, Roboli E, Slimani N. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 5:1147-62, 2002.
 23. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD and Dietz WH. Predicting obesity. *N Engl J Med* 337: 869-873, 1997.
 24. Stein CJ and Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2522-2525, 2004.
 25. Manios Y, Magkos F, Christakis G and Kafatos AG. Twenty-year dynamics in adiposity and blood lipids of Greek children: regional differences in Crete persist. *Acta Paediatr* 94: 859-865, 2005.
 26. Soriguer Escofet FJ, Esteva de Antonio I, Tinahones FJ, Pareja A. Adipose tissue fatty acids and size and number of fat cells from birth to 9 years of age—a cross-sectional study in 96 boys. *Metabolism* 1996; 45: 1395-401
 27. Chumlea WC, Siervogel RM, Roche AF, Mukherjee D, Webb P. Changes in adipocyte cellularity in children 10 to 18 years of age. *Int J Obes* 1982; 6: 383-9.
 28. Wabitch M. The acquisition of obesity: insights from cellular and genetic research. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:325-30
 29. Ailhaud G, Grimaldi P, Negrel R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. *Ann Rev Nutr* 1992; 12:207-33
 30. Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel JS et al. The human obesity gene map: The 1999 update. *Obes Res* 2000 Jan;8(1) :89-117 Review
 31. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Long-term measurements of energy expenditure in humans using a respiratory chamber. *Am J Clin Nutr*, 1983, 38:989-998.
 32. Zurlo F, Ferraro RT, Fontlieille AM. Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians. *Am J Physiol*, 1992, 263:E296-E300.
 33. Loos RJ, Bouchard C. Obesity—is it a genetic disorder. *J Intern Med* 2003;254:401-25
 34. Ravussin E, Bogardus C. Relationship of genetics, age and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *Amer J Clin Nutr* 1989;49:968-75
 35. Bray GA. Obesity: a time bomb to be defused. *Lancet* 1998;352:160-1
 36. Maes HH, Neale MC, Eaves IJ. Genetics and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1987;27:325-35
 37. Stunkard AJ, Sorensen TI, Haniss C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schyll WJ, Schylsinger F. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986;314:193-8

38. Loos RJ, Bouchard C. Obesity—is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254:401-25
39. Coleman DL. Effects of paradiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973;9:294-8
40. Krubde H, Birbrmann, Luck W, hon R, Brabant G, Grutes A. Severe early onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentantion caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155-7
41. Gura. T Uncoupling proteins provide new clue to obesity’s causes. *Science* 1998;280:1369
42. Arner P. Obesity-a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* 2003;83(Suppl 1):S9-S19
43. Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller F, Elahi D, Cheskin LJ, Andres R, Roth J, Shuldiner AR. Association of the Pro 12 Alavariant in the perixisome proliferator – activated receptor – gamma 2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998;47:1806-8
44. Chagnon YC, Rankinen T, Synder EE, Weisagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The Human obesity Gene mop. *Obes Res* 2003;11:313-67
45. Whitman B, Accardo P. Emotional symptoms in Prader-Willi syndrome adolescents. *Am J Med Genetics* 1987;28:897-905
46. Marrison SF. Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis. *News Physiol Sci* 2004;19:67-74
47. Cannon B, Nedergaad J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Ppysiol Sci* 2004;84:277-359
48. Lowell B, S-Susulic V, Hamann A, Lawitts JA, Himms-Hagen J, Boyer BB, Kozak LP, Flier JS. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. *Nature* 1993;366:740-2
49. Himms-Hagen J. Does brown adipose tissue (BAT) have a role in the physiology of treatment of human obesity/ *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:395-401
50. Trayhurn P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005;184:285-93
51. Shultz LO, Shoeller DA. A compilation of total daily energy expenditure and body weights in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1994;60:676-81
52. Health Education Authority. Health update: physical activity. London HEA, 1995
53. Wareham NJ, Hennigs SJ, Byrne CD, Hales Cn, Prentice AM, Day NE. A quantitative analysis of the relationship between habitual energy expenditure, fitness and the metabolic cardiovascular syndrome. *Br J Nutr* 1998;80:235-41
54. Smith SR, Ravussin E, Genetic and physiological factors in obesity. *J La State Med Soc.* 2005 Jan;157 Spec No 1:S12-8. Review
55. Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion size to the US obesity epidemic. *Am J Publ Health* 2002;92:246-49
56. Rissanen AM, Eliovaara M, Knerkt P, Reunanen A, Aromaa A. Determinants of weght gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:419-30
57. Friedman JM. Obesity in the New Millennium. *Nature* 2000;404:632
58. French SA, Jeffery RW, Murray D. Is dieting good for you?: Prevalence, duration and associated weight and behavior changes for specific weight loss strategies over four years in US adults. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;

59. Sims EA, Danforth E Jr, Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973;29:457-96
60. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61
61. Di Pietro L, Anda RF, Williamson DF, Stunkard AJ. Depressive symptoms and weight change in a national cohort of adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:745-753
62. Stunkard AJ, Fernstrom MH, Price A, Frank E, KupferBDJ. Direction of weight change in recurrent depression. Consistency across episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:857-60
63. Devlin MJ, Yanovski SZ, Wilson GT. Obesity: What mental health professionals need to know. *Am J Psychiatry* 200;157:854-866
64. Stahl SM. How to appease the appetite of psychotropic drugs. *J Clin Psychiatry* 1998;59:500-1
65. Alvarez- Cordero R, Aragon-Viruet e. Comparative analysis of three bariatric techniques with the BAROS system. *Obes surg* 1999; 9:131-2.
66. Rodin J. Recent Advances in Obesity Research: In: Bjorntorp P, Cairella M, Howard AN eds. *Recent Advances in obesity Research*. London: John Libby, 1981: 106-123
67. Greene JA Clinical study of the etiology of obesity. *Ann. Intern.Med.*1939,12:1797-1803.
68. Alexander F. The influence of psychologic factors upon gastrointestinal disturbances. *Psychoanal. Q.*1934, 3: 501-539.
69. Papageorgiou G, Papakonstantinou A, Mamplekou E, Terzis I, Melissas J. Pre- and postoperative psychological characteristics in morbidly obese patients. *Obes. Surg*, 2002 Aug; 12(4): 534-9.
70. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP, Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34:416-22
71. Wilson PW, D' Agostoni RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB, Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-72.
72. Golditz GA, Willet WC, Rotnisky A& Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. *Arch Intern Med* 1995;122:481-86
73. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Obesity, fat distribution and Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in men. *Diabetes care* 1994;17:961-69
74. Wannamethee SG, Shaper AG. Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes care* 1999;22:1266-72.
75. Haffman RP, Armstrong PT, Glucose effectiveness , peripheral and hepatic insulin sensitivity in obese and lean prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:521-5
76. Rissanen AM, Eliovaara M, Knerkt P, Reunanen A, Aromaa A. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin* 1991;45:419-30.
77. Oliveira SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JL, Walker AM, Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip and knees. *Epidemiology* 1999;10:161-6
78. Worthmann RL, Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:281-6

79. Chen Y, Rennie DC, Reeder BA, Age-related association between body mass index and blood pressure: the Humboldt Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:825-31
80. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabati R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clothing factors and long term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park study. *Lancet* 1993;342:1076-9.
81. Kopelman PG. Sleep apnea and hypoventilation in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(Suppl.2):S37-S42
82. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Bard S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
83. Harman EM, Block AJ. Why does weight loss improve the respiratory insufficiency of obesity? *Chest* 1986;90:153-4.
84. Everhart JE. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Ann Intern Med* 1993;119:1029-35.
85. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985;103:1034-6.
86. Williamson D F, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-41
87. World Cancer Research Fund in association with the American institute for Cancer Research. Food nutrition and the prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: American institute for Cancer Research, 1997.
88. Stunkard AJ, Sobal J. Psychological consequences of obesity. In: Brownell KD, Fairburn CG, eds. *Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook*. Gylford Press, London, 1995.
89. Wadden TA, Stunkard AJ. Social and psychological consequences of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103:1062-7
90. Gortmaker SL, Must A, Perrin JM, Sobol AM, Dietz WH. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. *N Engl J Med* 1993;329:1008-12
91. Ward KD, Sparrow D, Landsberg et al.. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J Hypertens*. 1996 Mar;14(3):301-8..
92. Wardle J, Carnell S, Haworth C, Plomin R. Evidence suggests for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment *American Journal of Clinical Nutrition* 2008 Feb; 87(2): 398-404
93. Gabriel A, Martos-Moreno, Jesus Argente. Molecular Basis of Human Obesity. *Jurnal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2005; 18: 1187-1197
94. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1525
95. Santi MJ, Barba A, Mangas A. Bases moleculares de la obesidad: Regulacion del apetito y control del metabolismo energetico. *Medicina Clinica* 2001; 117: 463-476
96. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man (accessed Mars 2005). www.ncbi.nlm.nih.gov

97. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908
98. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina S, Chambaz J, Lacorte GM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401
99. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6:221-234
100. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat – how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 2003; 349:926-928
101. Comuzzie AG. The emerging pattern of the genetic contribution to human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 13:381-490
102. Krud H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by *POMC* mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-157
103. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160-1163
104. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085-1095
105. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Buchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res* 2005; 13: 381-490
106. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentz K-U, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutation. *N Engl J Med* 2003; 348:1096-1103
107. Damcott CM, Sack P, Shuldiner AR. The genetics of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 761-786
108. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, Reinhard W, Sonnenberg GE, Olivier M, Erdmann J, Schunkert H, Doering A, Jacob HJ, Comuzzie AG, Kissebah AH, Kwitek AE. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes* 2005; 54: 259-267
109. Cruz M, Bosch J. Atlas de Síndroms Pediátrics. Barcelona : ESPAXS Publicacions Medicas, 1998.
110. Michaud JL, Heon E, Guilbert F, Weill J, Puech B, Benson L, Smallhorn JF, Shuman CT, Buncic JR, Levin AV, Weksberg R, Brevier GM. Natural history of Alstrom Syndrome in early childhood: onset with dilated cardiomyopathy. *J Pediatr* 1996; 128: 225-229
111. Michaud JL, Boucher F, Melnyk A, Gauthier F, Goshu E, Levy E, Mitchell GA, Himms-Hagen J, Fan CM. Sim 1 haploinsufficiency causes hyperphagia, obesity and reduction of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Hum mol Genet* 2001; 10: 1465-1473
112. Spiegel AM, Weinstein LS. Inherited diseases involving G proteins and G protein-coupled receptors. *Annu Rev Med* 2004; 55: 27-39
113. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. 2000 Genetics of body-weight regulation. *Nature* 404: 644–651

114. Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M et al. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 526–31
115. Fumeron F, Durack-Brown I, Betoulle D et al. Polymorphisms of uncoupling protein (UCP) and beta 3 adrenoreceptor genes in obese people submitted to a low calorie diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 1051–4.
116. Kogure A, Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Takakura Y, Kondo M. Synergic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and β_3 -adrenergic receptor genes on weight loss in obese Japanese. *Diabetologia* 1998; 41: 1399.
117. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: The 2002 update. *Obes Res* 2003; 11.
118. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. *Nat Genet* 1997; 15: 273–6.
119. Hixson JE, Almasy L, Cole S et al. Normal variation in leptin levels in associated with polymorphisms in the proopiomelanocortin gene, POMC. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3187–91.
120. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271: 10 697–703
121. Arita Y, Kihara S, Ouchi H et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257: 79–83.
122. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *PNAS* 2000; 97: 14 478–83.
123. Wu X, Cooper RS, Borecki IB et al. A combined analysis of genomewide linkage scans for body mass index from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Blood Pressure Program. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1247–56.
124. Walder K, Hanson RL, Kobes S, Knowler WC, Ravussin E. An autosomal genomic scan for loci linked to plasma leptin concentration in Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 559–65.
125. Comuzzie AG, Funahashi T, Sonnenberg G et al. The genetic basis of plasma variation in adiponectin, a global endophenotype for obesity and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4321–5.
126. Zhu X, Cooper RS, Luke A et al. A genome-wide scan for obesity in African-Americans. *Diabetes* 2002; 51: 541–4.
127. Hsueh WC, Mitchell BD, Schneider JL et al. Genome-wide scan of obesity in the Old Order Amish. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1199–205.
128. Feitosa MF, Borecki IB, Rich SS 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* 2002; 70: 72–82.
129. Hager J, Dina C, Francke S et al. A genome-wide scan for human obesity genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 10. *Nat Genet* 1998; 20: 304–8.

130. Norman RA, Tataranni PA, Pratley R et al. Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 659–68.
131. Hanson RL, Ehm MG, Pettitt DJ 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* 1998; 63: 1130–8.
132. Norman RA, Tataranni PA, Pratley R et al. Autosomal genomic scan for loci linked to obesity and energy metabolism in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 659–68.
133. Stone S, Abkevich V, Hunt SC et al. A major predisposition locus for severe obesity, at 4p15-p14. *Am J Hum Genet* 2002; 2002: 1459–68.
134. Lee JH, Reed DR, Li WD et al. Genome scan for human obesity and linkage to markers in 20q13. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 196–209.
135. Dong C, Wang S, Li WD, Li D, Zhao H, Price RA. Interacting genetic loci on chromosomes 20 and 10 influence extreme human obesity. *Am J Hum Genet* 2003; 2003: 115–24.
136. Ravussin E, Swinburn B. Pathophysiology of obesity. *Lancet*, 1992, 340:404-413
137. Dreon DM, Krauss RM. Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism. *J Am Coll Nutr* 1997;16:313–24.
138. Jensen DR, Schlaepfer IR, Morin CL, et al. Prevention of diet-induced obesity in transgenic mice overexpressing skeletal muscle lipoprotein lipase. *Am J Physiol* 1997;273:R683–9.
139. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
140. Bjorntorp, P. International textbook of obesity (2001) Wiley.
141. Froquel P., Boutin P. Genetics of pathways regulating body weight in the development of obesity in humans. *Exp Biol Med.* (2001),vol 226(11):991-996.
142. Krude H., Biebermann H., et al. Severe, early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature America* (1998) vol.19,June, pp. :155-157.
143. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina S, Chambaz J, Lacorte GM, Basdevant A, Bougneres P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
144. Bagdade, J.D. et al. (1967) The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 46, 1549–1557
145. Considine, R.V. et al. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 334, 292–295
146. Corp, E.S. et al. (1986) Localization of 125I-insulin binding sites in the rat hypothalamus by quantitative autoradiography. *Neurosci. Lett.* 70, 17–22
147. Marks, J.L. et al. (1990) Localization of insulin receptor mRNA in rat brain by in situ hybridization. *Endocrinology* 127, 3234–3236
148. Schwartz,M.W. et al. (1996) Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest.* 98, 1101–1106

149. Dryden, S. et al. (1998) Hyperphagia induced by hypoglycemia in rats is independent of leptin and hypothalamic neuropeptide Y (NPY). *Peptides* 19, 1549–1555
150. Carlson, M.G. and Campbell, P.J. (1993) Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes* 42, 1700–1707
151. Schwartz, M.W. et al. (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 661–671
152. Wang, J. et al. (2001) Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 50, 2786–2791
153. ¹ Buettner, R. et al. (2000) Correction of diet-induced TRENDS in Endocrinology and Metabolism Vol.15 No.8 368 October 2004 hyperglycemia, hyperinsulinemia, and skeletal muscle insulin resistance by moderate hyperleptinemia. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 278, E563–E569
154. ¹ Houmard, J.A. et al. (2002) Effect of weight loss on insulin sensitivity and intramuscular long-chain fatty acyl-CoAs in morbidly obese subjects. *Diabetes* 51, 2959–2963
155. Woods, S.C. et al. (1979) Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 282, 503–505
156. 503–505
157. Air, E.L. et al. (2002) Acute third ventricular administration of insulin decreases food intake in two paradigms. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 72, 423–429
158. Niswender, K.D. et al. (2003) Insulin activation of phosphatidylinositol 3-kinase in the hypothalamic arcuate nucleus: a key mediator of insulin-induced anorexia. *Diabetes* 52, 227–231
159. Benoit, S.C. et al. (2002) The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.* 22, 9048–9052
160. 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: 656-60.
161. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidora K, Wisse BE, Weigle DS 2001 A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50: 1714-1719.
162. Greenman Y, Golani N, Gilad S, Yaron M, Limor R, Stern N 2004 Ghrelin secretion is modulated in a nutrient - and gender-specific manner. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 60: 382-388.
163. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M 2001 Minireview : ghrelin and the regulation of energy balance - a hypothalamic prospective. *Endocrinology* 142: 4163-4169.
164. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawagushi A, Mondal MS, Suganamu T, 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: 4255-61.
165. Gualillo O, Caminos JE, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel Placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001, 142: 788-94.
166. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett* 2000, 486: 213-6.

167. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The Expression of the Growth Hormone Secretagogue Receptor Ligand Ghrelin in Normal and Abnormal Human Pituitary and Other Neuroendocrine Tumours. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 881-7.
168. Ghizzoni L, Vottero A, Mastorakos G, Folli F, Ziveri M, Bernasconi S. Spontaneous 24-hour ghrelin secretion in short-normal prepubertal children. *Horm Res* 2002,58 (suppl 2): 152.
169. PINKNEY J, WILLIAMS G. Ghrelin gets hungry. *Lancet* 2002,359:1360–1361
170. ASAKAWA A, INUI A, KAGA T, YUZURIHA H, NAGATA T, UENO N ET AL. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001, 120:337–345
171. DUBE MG, BERETTA E, DHILLON H, UENO N, KALRA PS, KALRA SP. Central leptin gene therapy blocks high-fat diet-induced weight gain, hyperleptinemia, and hyperinsulinemia: increase in serum ghrelin levels. *Diabetes* 2002, 51:1729–1736
172. BECK B, MUSSE N, STRICKER-KRONGRAD A. Ghrelin, macronutrient intake and dietary preferences in long-evans rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 292:1031–1035
173. Van der Lely A.J, Tchop M, Heiman ML, Ghigo E 2004 Biological, physiological, pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews*, 25, 426-457.
174. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Chatei MA, Bloom SR 2000 The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and hormone secretion. *Endocrinology* 141: 4325-4328.
175. Hosata H, Kojima M, Kangawa K 2002 Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Molecular Interventions* 2: 494-503.
176. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM 2002 Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 143: 155-162.
177. Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M, Papotti M, Muccioli M 2005 Ghrelin : more than a natural GH secretagogue and / or an orexigenic factor. *Clinical Endocrinology*, 62, 1-17.
178. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa - Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inau G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K 2001 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* 50: 227-232.
179. Lawrence CB, Snape AC, Baudoin FM, Luckman SM 2002 Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. *Endocrinology* 143: 155-162.
180. Bangasco M, Tulipano G, Melis MR, Argiolas A, Cocchi D, Muller EE 2003 Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regulatory Peptides* 111: 161-167.
181. Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T 2003 Ghrelin directly interacts with neuropeptide – Ycontaining neurons in the rat arcuate nucleus : Ca⁺⁺ signaling via protein kinase A and N – type channel – dependent mechanisms and cross – talk with leptin and orexin. *Diabetes*, 52: 948-956.

182. 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
183. NAKAGAWA E, NAGAYA N, OKUMURA H, ENOMOTO M, OYA H, ONO F 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 (Lond)* 2002, 103:325–328
184. MOHLIG M, SPRANGER J, OTTO B, RISTOW M, TSCHOP M, PFEIFFER AF. Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest* 2002, 25:RC36–RC38
185. FLANAGAN DE, EVANS ML, MONSOD TP, RIFE F, HEPTULLA RA, TAMBORLANE WV ET AL. The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 284:E313– E316
186. BROGLIO F, ARVAT E, BENSO A, GOTTERO C, MUCCIOLI G, PAPOTTI M ET AL. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:5083–5086
187. EGIDO EM, RODRIGUEZ-GALLARDO J, SILVESTRE RA, MARCO J. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002, 146:241–244
188. Tschöp M, Viswanath D, Weyer C, Tataranni PA, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001, 50: 707-9.
189. English PJ, Ghatei M A, Malik I A, Bloom S R, Wilding J PH. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 2984-87.
190. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, et al. Ghrelin, a natural gh secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycaemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrin Metab* 2001, 86: 50-83.
191. Ravussin E, Tschop M, Morales S, Bouchard C, Heiman ML. Plasma ghrelin concentration and energy balance: Overfeeding and negative energy studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 45-7.
192. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Long-term measurements of energy expenditure in humans using a respiratory chamber. *Am J Clin Nutr.*,1983, 38:989-998.
193. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome *Pathologie Biologie*. Elsevier 2006; 54:375-386.
194. Gi-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004;23:963-974.
195. Zurlo F, Ferraro RT, Fontlieille AM. Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians. *Am J Physiol*, 1992, 263:E296-E300.
196. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-3240.
197. Krassas GE, Appetite, adiposity and thyroid function. *Thyroid* 2007;17;411-12

198. Shelley Kirk, B.J.S., Stephen R Daniels, Pediatric Obesity Epidemic: Treatment Options. Supplement to the Journal of the American Dietetic Association, 2005:p. S44-S51.
199. Mycek J Mary, H.A.R., Champe C Pamela, Farmakologia, 2nd ed. 2003, Athina: Epistimonikes ekdoseis. 531-533.
200. Horgan Santiago, H.M.J., et al, Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of adolescent morbid abesity in the United States: a safe alternative to gastric bypass. Journal of Pediatric Surgery, 2005. 40:p. 86-91.
201. Luebbers, P.E., Youth Sports & Health: The right time for kids to eercise. American College of Sports Medicine, 2003:p. 1-14.
202. Magarey AM, D.L.B.T., Reducing the fat content of children’s diet: nutritional implications and pracrical considerations. Australian Journal Of Nutrition and Dietetics, 1993. 50:p. 69-74.
203. BM, N.S.P., Patterns and trends in food portion sizes 1977-1998. Journal of the America Medical Association, 2003. 289:p. 450-453.
204. Katharine, S., Treatment options. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. 19(3):p. 455-469.
205. Schwingshandl J, S.K., Brigitte E et al, Effect of an individualized composition: a randomized trial. Archives of Disease in Chilhood, 1991. 66:p. 1426-1433.
206. Riddoch C,S.J., Murphy N et al, Long term health implications of fitness and physical activity patterns. Archives of Disease in Chilhood, 1991. 66:p. 1426-1433.
207. Reilly JJ, M.Z., Physical activity interventions in the prevention and treatment of pediatric obesity : systematic review and critical appraisal. Proc Nutr Soc, 2003. 62:p. 611-619.
208. Σκρέκας Γ., 2005, Η χειρουργική θεραπεία της νοσογόνου Παχυσαρκίας στην Κλινική πράξη. Χειρουργός Επιμελητής Α’ Χειρουργικής Κλινικής 251 ΓΝ. Εκδόσεις «ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ:4-21
209. Παπαβραμίδης Σ.Θ. 2002, Παχυσαρκία Θεωρία και Πράξη: Θεσσαλονίκη Ίατρικές εκδόσεις Σιώκης
210. Dietz WH. Periods of risk in childhood for the development of adult obesity – What do we need to learn? *J Nutr* 1997; 127: 1884s –1886s.
211. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JAE, Speizer FE, Stampfer MJ. *Circulation* 1996; 94: 1310-1315.
212. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Eng J Med* 1997; 337: 869-873. \Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Long-term measurements of energy expenditure in humans using a respiratory chamber. *Am J Clin Nutr.*,1983
213. Jequier E, Acheson K, Schutz Y. Long-term measurements of energy expenditure in humans using a respiratory chamber. *Am J Clin Nutr.*,1983
214. Minuchin S. The use of an ecological framework in the treatment of a child. In: E. J. Anthony and C. Koupernik (Eds.) *The Child in his Family.* Wiley and Sons, New York 1970, pp. 41-57.
215. Stunkard A. J. Obesity. In: A. S. Bellack, M. Hersen and A. E. Kazdin (Eds), *International Handbook of Behaviour Modification and Therapy.* Plenum Press, New York 1982, pp.535-573.

216. Stuart R. B. Self-help group approach to self-management. In: R.B. Stuart (Ed), Behavioural Self-Management. Brunner/Mazel, New York 1977. pp:120-145.
217. Henry S. (1978). A consumers' guide to diet clubs in Canada. Battling obesity with moral support and guidance. Can. Med. Assoc. J.1978 Dec 23; 119(12):1432-1435.
218. Faith M, Allison D: Assesment of psychological status among obese persons. *In* Thompson J (ed): Body image, eating Disorders and Obesity. Washington, DC, American Psychological Association, 1996, pp.365-388.