

## Η ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Αλέξανδρος Κόκκινος,<sup>i</sup> Μαγδαληνή Μπρισιτιάνου,<sup>ii</sup> Γεωργία Αργυρακοπούλου<sup>iii</sup>

Το κεφάλαιο προσαρμόστηκε από: Lau DCW, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: The Science of Obesity (version 1, 2020). Available from: <https://obesitycanada.ca/healthcare-professionals/adult-clinical-practice-guideline>. © 2020 Obesity Canada

- <sup>i</sup> Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο, Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»
- <sup>ii</sup> Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διευθύντρια Παθολογικής Κλινικής, Υπεύθυνη Ιατρείου Διαβητικού ποδιού, Γ.Ν. Λαμίας
- <sup>iii</sup> MD, MSc, PhD, Παθολόγος – Διαβητολόγος, Διευθύντρια Διαβητολογικής Μονάδας και Ιατρείου Παχυσαρκίας, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών

### Παραθέστε αυτό το κεφάλαιο:

Η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Προσαρμογή Κατευθυντήριων Οδηγιών Κλινικής Πρακτικής για τη Διαχείριση της Παχυσαρκίας στους Ενήλικες (Συμμαχία για την Καταπολέμηση της Παχυσαρκίας, έκδοση 1, 2025) από: Κόκκινος Α, Μπρισιτιάνου Μ, Αργυρακοπούλου Γ. Το κεφάλαιο προσαρμόστηκε από: Lau DCW, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: The Science of Obesity (version 1, 2020). Available from: <https://obesitycanada.ca/healthcare-professionals/adult-clinical-practice-guideline>. © 2020 Obesity Canada. Διαθέσιμο στο: <https://www.action4obesity.gr/guidelines>. Πρόσβαση στις [Ημ/νία].

## Εισαγωγή

Η παχυσαρκία είναι μια πολύπλοκη, χρόνια νόσος στην οποία το μη φυσιολογικό ή υπερβολικό σωματικό λίπος βλάπτει την υγεία, αυξάνει τον κίνδυνο μακροπρόθεσμων επιπλοκών και μειώνει το προσδόκιμο ζωής. Ωστόσο, λόγω των διαφορών που παρατηρούνται στη σύσταση του σώματος, την κατανομή και τη λειτουργικότητα του σωματικού λίπους από άτομο σε άτομο, ο ουδός στον οποίο η συσσώρευση λιπώδους ιστού βλάπτει την υγεία ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ενηλίκων.<sup>1</sup> Επιδημιολογικές και πληθυσμιακές μελέτες ορίζουν την παχυσαρκία χρησιμοποιώντας τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, βάρος/ύψος<sup>2</sup>). Ο ΔΜΣ είναι μια αρκετά αξιόπιστη ανθρωπομετρική μέτρηση για τη διαστρωμάτωση των κινδύνων για την υγεία που σχετίζονται με την παχυσαρκία σε επίπεδο πληθυσμού. Η παχυσαρκία ορίζεται λειτουργικά ως ΔΜΣ που υπερβαίνει τα 30 kg/m<sup>2</sup> και υποταξινομείται σε Κατηγορία I (ΔΜΣ 30–34,9), Κατηγορία II (ΔΜΣ 35–39,9) και Κατηγορία III (ΔΜΣ >40).

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια νόσος που προκαλείται από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση γενετικών, μεταβολικών, συμπεριφορικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι τελευταίοι πιστεύεται ότι είναι η άμεση αιτία της δραματικής αύξησης του

επιπολασμού της παχυσαρκίας.<sup>2</sup> Η αυξημένη διαθεσιμότητα επεξεργασμένων, οικονομικά προσιτών και εύκολα εμπορεύσιμων τροφίμων, η αφθονία ζαχαρούχων ποτών, η οικονομική ανάπτυξη, οι αλλαγές συμπεριφοράς και η ταχεία αστικοποίηση σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος είναι μερικοί από τους βασικούς παράγοντες που ευνοούν την υπερκατανάλωση τροφίμων.<sup>3</sup> Όσον αφορά την ενεργειακή δαπάνη, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας για αναψυχή έχει παραμείνει σχετικά σταθερό ή και ελαφρώς αυξημένο τα τελευταία 50 χρόνια.<sup>4</sup> Αυτό το κεφάλαιο αναφέρεται στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό επίπεδο προκειμένου να καταρτισθεί μία ορθολογική προσέγγιση στη διαχείριση αυτής της πολύπλοκης νόσου.

## Η νευροβιολογία της ρύθμισης της όρεξης και της δυσλειτουργίας του ενεργειακού ισοζυγίου

Σε καταστάσεις ενεργειακής ανισορροπίας, όπου η πρόσληψη τροφής υπερβαίνει την ενεργειακή δαπάνη, το ενεργειακό πλεόνασμα μετατρέπεται σε λίπος και αποθηκεύεται ως λιπώδης ιστός. Το σωματικό βάρος ρυθμίζεται σχολαστικά, με πρωταρχικό στόχο την επιβίωση του ατόμου σε περιόδους επάρκειας και έλλειψης τροφής. Ακόμη και ένα μικρό πλεόνασμα

θερμιδικής πρόσληψης (λιγότερο από 1%) σε σχέση με την ενεργειακή δαπάνη μπορεί να συσσωρεύεται με την πάροδο των ετών, προκαλώντας αύξηση του βάρους.<sup>2</sup>

## Ο εγκέφαλος και η παχυσαρκία

Ο εγκέφαλος διαδραματίζει πιθανώς τον πιο σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία και στην ενεργειακή ισορροπία. Μια απλή προσέγγιση για την κατανόηση της νευροβιολογίας της παχυσαρκίας περιλαμβάνει τη διαίρεση του εγκεφάλου σε τρεις κύριες περιοχές που ρυθμίζουν το βάρος: τον υποθάλαμο, τη μεσομεταιχμιακή περιοχή και τον προμετωπιαίο λοβό. Η κατανόηση της ρύθμισης κάθε περιοχής και η σημασία των διασυνδέσεων μεταξύ αυτών των περιοχών συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της παχυσαρκίας.

### Ο υποθάλαμος (ομοιοστατική περιοχή)

Είναι γνωστό από παλιά ότι ο εγκέφαλος, και ιδίως ο υποθάλαμος, παίζει κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση της ενέργειας, ρυθμίζοντας την πρόσληψη και τη δαπάνη ενέργειας. Η τρέχουσα πρόοδος στην έρευνα έχει προσθέσει νεότερες γνώσεις για τον πολύπλοκο έλεγχο της όρεξης, με σημαντικές επιπτώσεις στη ρύθμιση του σωματικού βάρους.<sup>5-7</sup>

Ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου, που συχνά ονομάζεται το κέντρο της πείνας, ελέγχει τις διατροφικές συμπεριφορές. Υπάρχουν δύο ομάδες νευρωνικών πληθυσμών που εδράζονται στον τοξοειδή πυρήνα. Οι νευρώνες που συνεκφράζουν την agouti-related protein (AgRP) και το νευροπεπτίδιο Y (NPY) στον τοξοειδή πυρήνα, ενεργοποιούνται από ορμονικά και νευρικά σήματα από τον γαστρεντερικό σωλήνα, τον λιπώδη ιστό και τα περιφερικά όργανα και διεγείρουν το αίσθημα της πείνας, πυροδοτώντας συμπεριφορές αναζήτησης τροφής.<sup>8</sup>

Η δραστηριότητα αυτών των νευρώνων μειώνεται ταχέως μετά την πρόσβαση σε τροφή. Αυτοί οι νευρώνες εμπλέκονται κυρίως στην αναζήτηση τροφής ή στον ομοιοστατικό έλεγχο της όρεξης, αλλά είναι λιγότερο πιθανό να οδηγήσουν φυσιολογικά στην κατανάλωση τροφής. Μεσολαβούν τις κατάντη επιδράσεις τους μέσω των υποδοχέων μελανοκορτίνης-4, που βρίσκονται στον παρακείμενο παρακοιλιακό πυρήνα. Οι νευρώνες AgRP/NPY προβάλλουν απευθείας στους νευρώνες δευτέρου επιπέδου που συνεκφράζουν την προ-οπιόμελανοκορτίνη (POMC) και το amphetamine-regulated transcript (CART), που καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής, πυροδοτώντας μέσω των κατάντη

ανασταλτικών υποδοχέων Y1 και γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA).<sup>8</sup> Ο ομοιοστατικός έλεγχος της όρεξης στον τοξοειδή πυρήνα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες: τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού, την ανίχνευση θρεπτικών συστατικών και τη διαθεσιμότητά τους, τη γεύση, την οσμή και την προτίμηση για συγκεκριμένα τρόφιμα.

### Η μεσομεταιχμιακή (ηδονική περιοχή)

Εκτός από το κέντρο ελέγχου της ομοιοστατικής όρεξης στον υποθάλαμο, εμπλέκονται και άλλα νευρικά συστήματα, τα οποία παρέχουν το συναίσθημα, την ευχαρίστηση και την ανταμοιβή που ακολουθεί την πρόσληψη τροφής, γνωστή και ως ηδονική πρόσληψη τροφής. Το ηδονικό φαγητό βασίζεται στα συναισθήματα ανταμοιβής και ευχαρίστησης που σχετίζονται με τη θέαση, την οσμή και την κατανάλωση τροφής.<sup>9</sup> Αυτή η οδός υποδεικνύει ότι ο εγκέφαλος μπορεί να επιθυμήσει έντονα ή να απολαύσει το φαγητό, ακόμη και όταν το άτομο αισθάνεται πλήρη κορεσμό. Τα σήματα μεταδίδονται μέσω των ντοπαμινεργικών, οπιοειδών και ενδοκανναβινοειδών οδών, μέσω των αντίστοιχων υποδοχέων στους κατάντη στόχους.<sup>10</sup> Η ντοπαμίνη απελευθερώνεται στον εγκέφαλο, σηματοδοτώντας την επιθυμία για φαγητό, ως απόκριση σε συναισθηματικά ερεθίσματα, όπως η λύπη, ή περιβαλλοντικά ερεθίσματα, όπως η μυρωδιά και η θέαση νόστιμου φαγητού.<sup>11</sup> Τα οπιοειδή και ενδοκανναβινοειδή σήματα απελευθερώνονται όταν καταναλώνεται το φαγητό και είναι υπεύθυνα για το αίσθημα ευχαρίστησης που σχετίζεται με το φαγητό.<sup>12</sup> Μερικοί άνθρωποι που ζουν με παχυσαρκία εμφανίζουν αυξημένη προσμονή (επιθυμία) για την ευχαρίστηση που ακολουθεί την πρόσληψη τροφής που προκαλείται από διαταραγμένη ρύθμιση της ντοπαμίνης.<sup>13</sup> Δυστυχώς, η ευχαρίστηση της κατανάλωσης τροφής (ανταμοιβή) είναι επίσης δυσλειτουργική και υποβαθμισμένη σε σύγκριση με την αναμονή, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανάγκη για υπερκατανάλωση τροφής για να επιτευχθεί το επίπεδο προσμονής.<sup>14</sup> Αυτό οδηγεί σε ένα φαύλο κύκλο και μπορεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον συνεχούς υπερφαγίας. Ο έλεγχος αυτής της διαταραγμένης ρύθμισης μεταξύ επιθυμίας και ανταμοιβής με φαρμακευτική αγωγή, ορμονική ρύθμιση και γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία αποτελεί στόχο για τη θεραπεία της παχυσαρκίας.

Ο πλάγιος υποθάλαμος είναι μια περιοχή του εγκεφάλου που συνδέεται με καταναλωτικές συμπεριφορές και μεσολαβεί στη θετική ενίσχυση.<sup>15</sup> Αυτά τα κυκλώματα οδηγούν την πρόσληψη τροφής

και την ηδονική σίτιση. Η ηδονική σίτιση ελέγχεται επίσης από το φλοιομεταιχμιακό σύστημα, το οποίο αποτελείται από φλοιώδεις περιοχές, τα βασικά γάγγλια, τον υπόκαμπο και την αμυγδαλή στον μεσεγκέφαλο.<sup>7</sup>

## Ο προμετωπιαίος λοβός (εκτελεστική λειτουργία)

Ο προμετωπιαίος λοβός είναι υπεύθυνος για την εκτελεστική λειτουργία και την παράκαμψη των πρωτόγονων συμπεριφορών που καθοδηγούνται από το μεσομεταιχμιακό σύστημα.<sup>16</sup> Η γνωστική λειτουργία λειτουργεί καλά υπό βέλτιστες συνθήκες (ανάπαυση, οξυγόνο, μειωμένο στρες και υποστήριξη), που βοηθούν στην αντιμετώπιση δυσμενών καταστάσεων. Η υπερβολική κατανάλωση τροφής συμβαίνει συχνά το βράδυ, κατά τη διάρκεια μη βέλτιστων συνθηκών, μετά τη συσσώρευση στρεσογόνων παραγόντων καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, κόπωσης και χαμηλότερων επιπέδων δύναμης της θέλησης.

Υπάρχουν, επίσης, και άλλοι τομείς εκτελεστικής δυσλειτουργίας σε ορισμένα άτομα με παχυσαρκία, κυρίως στη λήψη αποφάσεων, την αναστολή απόκρισης σε ερεθίσματα και τη γνωστική ευελιξία.<sup>17</sup> Τα άτομα που ζουν με παχυσαρκία μπορεί να έχουν μια δυσλειτουργική σύνδεση μεταξύ του προμετωπιαίου λοβού και του λοιπού εγκεφάλου, που οδηγεί στην αδυναμία ελέγχου των διατροφικών συμπεριφορών.<sup>16</sup>

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομοιοστατικής και ηδονικής λήψης τροφής, η οποία διαμεσολαβείται από πολλά ενδοκρινικά σήματα, καθώς και από τα σήματα που προέρχονται από το έντερο. Η λεπτίνη, η ινσουλίνη, η γκρελίνη και το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 (GLP-1) δρουν επίσης στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στον μεσεγκέφαλο για να ρυθμίσουν την ανταμοιβή που ακολουθεί την τροφή και την ηδονική πρόσληψη τροφής.<sup>18</sup>

Ένα άλλο δίκτυο καταστολής της όρεξης περιλαμβάνει νευρώνες του πεπτιδίου που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) στον παραβραχιόνιο πυρήνα (PBN), οι οποίοι καταστέλλουν ισχυρά τη λήψη φαγητού όταν ενεργοποιούνται, αλλά δεν αυξάνουν την πρόσληψη τροφής όταν αναστέλλονται. Οι νευρώνες PBN-CGRP ενεργοποιούνται από σήματα που σχετίζονται με την πρόσληψη τροφής και παρέχουν σήματα κορεσμού που έχουν αρνητικό πρόσημο όταν ενεργοποιούνται ισχυρά.<sup>7</sup>

Πρόσφατα δεδομένα υπογραμμίζουν ότι το κερκαδικό υποθαλαμικό δίκτυο συμμετέχει ενεργά στην ευθυγράμμιση της νηστείας και της σίτισης με τον κύκλο ύπνου/εγρήγορσης μέσω των νευρώνων AgRP, συντονίζοντας την απόκριση της λεπτίνης και τον μεταβολισμό της γλυκόζης με την αφύπνιση.<sup>19</sup> Οι γνωστικές περιοχές στον προμετωπιαίο φλοιό ασκούν εκτελεστικό έλεγχο στην απόφαση για φαγητό και στις διατροφικές επιλογές.

Συνοπτικά, ο βιολογικός έλεγχος της όρεξης είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει την ενσωμάτωση των κεντρικών νευρωνικών δικτύων με σήματα από το έντερο, τον λιπώδη ιστό και άλλα όργανα για να επηρεάσουν την ομοιοστατική και ηδονική κατανάλωση τροφής και ο εκτελεστικός έλεγχος από ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα επικεντρώνεται στην απόφαση για το πότε και τι θα φάει ένα άτομο. Αυτά τα νευρωνικά δίκτυα έχει φανεί ότι μεταβάλλονται στην παχυσαρκία.

## Λιπώδης ιστός και πρόσληψη τροφής

Η λεπτίνη και η ινσουλίνη είναι οι δύο βασικές ορμόνες που σηματοδοτούν τον ομοιοστατικό έλεγχο του μακροπρόθεσμου ενεργειακού αποθέματος και της διατροφικής κατάστασης του σώματος. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον λευκό λιπώδη ιστό εις αναλογία με τη λιπώδη μάζα του σώματος. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη συνδέονται με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους στον τοξοειδή πυρήνα για να μειώσουν την πρόσληψη τροφής και να αυξήσουν την ενεργειακή δαπάνη. Σε καταστάσεις μείωσης των αποθεμάτων σωματικού λίπους, τα κυκλοφορούντα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται και σηματοδοτούν στον υποθάλαμο την απενεργοποίηση των νευρώνων που εκφράζουν τα POMC/CART προάγοντας τη σίτιση, ενώ ταυτόχρονα μειώνουν την ανασταλτική επίδρασή της στους νευρώνες που εκφράζουν τα AgRP/NPY για να αυξήσουν την όρεξη και να μειώσουν την ενεργειακή δαπάνη. Καθώς αυξάνεται η λιπώδης μάζα, τα επίπεδα λεπτίνης αυξάνονται στην κυκλοφορία και ασκούν αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση για να καταστείλουν την όρεξη και να αποτρέψουν περαιτέρω αύξηση του βάρους. Ωστόσο, η αντίσταση στη λεπτίνη, η οποία εμφανίζεται σε ορισμένα άτομα με ιδιαίτερα υψηλή λιπώδη μάζα, μπορεί να διαιωνίσει τον φαύλο κύκλο της συσσώρευσης λιπώδους μάζας.<sup>20</sup>

## Σήματα που προέρχονται από το έντερο και σχετίζονται με τη διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών

Το GLP-1, μια ισχυρή ινκρετίνη, και το πεπτίδιο YY3-36 (PYY), το οποίο καθυστερεί τη γαστρική κένωση, είναι ισχυρές ανορεξιογόνες ορμόνες του εντέρου που εκκρίνονται από τα εντεροενδοκρινικά L-κύτταρα του λεπτού εντέρου ως απόκριση στην κατάποση τροφής. Και οι δύο προάγουν τον κορεσμό (τερματισμός γεύματος) και το αίσθημα πληρότητας ενεργοποιώντας τους νευρώνες POMC/CART, μειώνοντας παράλληλα την πείνα μέσω των νευρώνων AgRP/NPY. Μεταδίδουν στο ομοιοστατικό σύστημα τη γευματική κατάσταση του ατόμου και την ανίχνευση και διαθεσιμότητα θρεπτικών συστατικών.<sup>21</sup> Η οξυτομοντουλίνη είναι ένα ακόμα πεπτίδιο που εκκρίνεται ταυτόχρονα με το GLP-1 και το PYY. Η οξυτομοντουλίνη ενισχύει τον κορεσμό και μειώνει την κατανάλωση τροφής.<sup>22</sup>

Αρκετές ακόμα ορμόνες του εντέρου εμπλέκονται στον έλεγχο της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης. Η χολοκυστοκινίνη (CCK) εκκρίνεται ως απόκριση στην πρόσληψη λίπους και πρωτεϊνών. Η CCK διεγείρει τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης και την έκκριση παγκρεατικών ενζύμων και επιβραδύνει τη γαστρική κένωση. Η CCK εμπλέκεται, επίσης, στον κορεσμό μετά την κατανάλωση λίπους και πρωτεϊνών, καθώς και στις ρυθμιστικές επιδράσεις της γλυκόζης στον υποθάλαμο, αλλά και μέσω των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού. Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) εκκρίνεται από τα F-κύτταρα των παγκρεατικών νησιδίων υπό τον έλεγχο του πνευμονογαστρικού και απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της μεταγευματικής φάσης ενισχύοντας τον κορεσμό.<sup>22</sup>

Αντίθετα, η γκρελίνη είναι μια ορεξιογόνος ορμόνη που παράγεται στον γαστρικό θόλο. Αυξάνει την πείνα και διεγείρει την πρόσληψη τροφής. Τα επίπεδα γκρελίνης αυξάνονται σε κατάσταση νηστείας και μειώνονται γρήγορα μετά τη λήψη φαγητού.

Κατά την κατάποση τροφής, οι αισθητηριακές πληροφορίες σχετικά με τον όγκο και τη σύσταση των γευμάτων, και κυρίως τον κορεσμό, μεταδίδονται στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (NTS) στο εγκεφαλικό στέλεχος από τις προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού. Ο NTS, με τη σειρά του, ενσωματώνει και μεταδίδει τα σήματα στις ομοιοστατικές οδούς ελέγχου στον υποθάλαμο, επηρεάζοντας κυρίως τον κορεσμό και τον τερματισμό του γεύματος.<sup>6</sup>

## Γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Η γενετική και επιγενετική ποικιλότητα των ατόμων επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο αυτορρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και εξηγεί γιατί δεν αναπτύσσουν παχυσαρκία όλοι οι άνθρωποι που εκτίθενται σε παχυσαρκιογόνους παράγοντες. Πολλά γονίδια έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη της παχυσαρκίας και περισσότερες από 140 γενετικές περιοχές είναι πλέον γνωστό ότι επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά της παχυσαρκίας.<sup>23</sup> Μελέτες με διδύμους έχουν δείξει σχετικά υψηλό βαθμό συσχέτισης της μάζας σώματος και των διατροφικών συμπεριφορών (50%-80%).<sup>24</sup> Μελέτες συσχέτισης σε τρωκτικά με παχυσαρκία οφειλόμενη σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις και προσεγγίσεις βασισμένες σε υποψήφια γονίδια σε ανθρώπους με σοβαρή παχυσαρκία έχουν εντοπίσει έναν αριθμό μεταλλάξεων σε γονίδια που εμπλέκονται στην όρεξη.<sup>25</sup> Οι μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας στη λεπτίνη, τον υποδοχέα λεπτίνης, την προ-οπιομελανοκορτίνη και τον υποδοχέα μελανοκορτίνης-4 είναι παραδείγματα όπου τα άτομα εμφανίζουν έντονες συμπεριφορές υπερφαγίας και αναζήτησης τροφής. Η διόρθωση αυτών των σπάνιων διαταραχών, όπως είναι η θεραπεία των ατόμων με ανεπάρκεια λεπτίνης με χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια βάρους.<sup>26</sup> Έντεκα μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας έχουν ανακαλυφθεί. Είναι σπάνιες και η πιο κοινή αιτία, η ετερόζυγη μετάλλαξη στον MC4R, αντιπροσωπεύει περίπου το 2-5% της σοβαρής παχυσαρκίας στον παιδιατρικό πληθυσμό.<sup>27</sup> Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και εμπλέκονται κυρίως στις λειτουργικές και δομικές πτυχές της νευροδιαβίβασης. Οι συνδρομικές μορφές παχυσαρκίας είναι, επίσης, ασυνήθιστες. Περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Prader-Willi, Bardet-Biedl και Cohen. Ενδοκρινικά αίτια παχυσαρκίας, όπως η νόσος Cushing, ο υποθυρεοειδισμός και ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός, είναι επίσης σπάνια και συμμετέχουν σε λιγότερο από 1% όλων των περιπτώσεων παχυσαρκίας.<sup>28</sup>

## Λιπώδης ιστός και παχυσαρκία

Ο λιπώδης ιστός θεωρείται εδώ και καιρό παθητική αποθήκη ενέργειας για την αποθήκευση λίπους με τη μορφή τριγλυκεριδίων, έτσι ώστε να μπορεί να απελευθερωθεί σε περιόδους ζήτησης ενέργειας, όπως η ένδεια τροφής ή η άσκηση. Ο λιπώδης ιστός, ωστόσο, είναι ένα δυναμικό όργανο, που μπορεί να

ανταποκριθεί σε μεταβολές στις αποθήκες ενέργειας μέσω της υπερτροφίας και υπερπλασίας των λιποκυττάρων. Ο λιπώδης ιστός μπορεί να φτάσει έως και το 50% της συνολικής σύστασης του σώματος.<sup>29</sup> Στους ενήλικες, το υποδόριο λίπος αντιπροσωπεύει περίπου το 85% του συνολικού σωματικού λίπους, ενώ το ενδοκοιλιακό ή το σπλαγχνικό λίπος αντιπροσωπεύει το υπόλοιπο. Μέσα σε κάθε αποθήκη λίπους, ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελείται από μεγάλα ώριμα λιποκύτταρα (που αντιπροσωπεύουν περίπου το 50% όλων των κυττάρων), προλιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα και φλεγμονώδη κύτταρα (έως και το 10% των κυττάρων). Η επέκταση του λιπώδους ιστού επιτυγχάνεται μέσω της υπερτροφίας των λιποκυττάρων, το μέγεθος των οποίων μπορεί να αυξηθεί έως και επτά φορές. Η υπερπλασία των λιποκυττάρων βασίζεται στη λιπογένεση, η οποία περιλαμβάνει την επιλογή, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων, για την απόκτηση του φαινότυπου των ώριμων λιποκυττάρων. Η ρύθμιση της λιπογένεσης ελέγχεται σχολαστικά σε μεταγραφικό επίπεδο. Οι βασικοί παράγοντες για αυτό είναι οι πρωτεΐνες που δεσμεύουν τον ενισχυτή CCAAT και ο ενεργοποιητής πολλαπλασιασμού υπεροξεισωμάτων PPARγ.<sup>30</sup> Αυτοί οι μεταγραφικοί παράγοντες υπόκεινται σε τροποποίηση από τις κυκλοφορούσες ορμόνες, καθώς και από τα θρεπτικά συστατικά, και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την κατανομή του σωματικού λίπους. Η λιπογένεση σχετίζεται με την παραγωγή μεγάλου αριθμού πρωτεϊνών. Πολλές από αυτές λειτουργούν ως σημαντικά μόρια σηματοδότησης στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και στην ενεργειακή ομοιόσταση. Το σπλαγχνικό λίπος διαφέρει από αυτό του υποδόριου λιπώδους ιστού όσον αφορά τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, την αυξημένη λιπολυτική δραστηριότητα, το χαμηλότερο αγγειογενετικό δυναμικό, την αυξημένη έκφραση των φλεγμονωδών λιποκινών, καθώς και τη μειωμένη παραγωγή των «καλών» ορμονών και κυτταροκινών.

## **Ορμόνες και κυτταροκίνες που προέρχονται από λιπώδη ιστό**

Μεταξύ των πρωτεϊνών που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη έχουν μελετηθεί εκτενώς και παρέχουν νέες γνώσεις για τη βιολογία και τη ρύθμιση του λιπώδους ιστού. Η λεπτίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και τα επίπεδά της στο πλάσμα αυξάνονται με την αύξηση του βάρους και μειώνονται με την απώλεια του βάρους, σύμφωνα

με τον βασικό της ρόλο ως σήμα που ενημερώνει για τα αποθέματα λιπώδους ιστού. Η λεπτίνη συνδέεται με συγκεκριμένους υποδοχείς, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχών ιντερλευκίνης-6, υποδοχών κυτταροκινών κατηγορίας I, και ασκεί ανασταλτική επίδραση στην πρόσληψη τροφής και στην όρεξη. Η επίδρασή της δεν περιορίζεται στη ρύθμιση της όρεξης και στην ενεργειακή ομοιόσταση, αλλά ασκεί επίσης ένα ευρύ φάσμα ενδοκρινικών και μεταβολικών επιδράσεων στο σώμα. Καταστέλλει την έκκριση ινσουλίνης από τα β κύτταρα του παγκρέατος και παίζει ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη.<sup>31</sup>

Η αδιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται σε αφθονία από τα λιποκύτταρα. Ασκεί πλειοτρόπες δράσεις σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένης της ενεργειακής ομοιόστασης, της αγγειακής λειτουργίας, της συστηματικής φλεγμονής και της κυτταρικής ανάπτυξης. Μία από τις πιο σημαντικές δράσεις της φαίνεται να είναι ότι λειτουργεί ως παράγοντας ευαισθητοποίησης στην ινσουλίνη διεγείροντας την έκφραση των γονιδίων της ινσουλίνης και την έκκρισή της. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης έχουν αρνητική συσχέτιση με την παχυσαρκία και τις καταστάσεις ινσουλινοαντοχής και αντανakλούν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ολόκληρου του σώματος. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στην κυκλοφορία είναι χαμηλότερα σε άτομα με παχυσαρκία, στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών και σε άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, ή αλλιώς η υποαδιπονεκτιναιμία, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2 σε κατά τα άλλα υγιή άτομα.<sup>32</sup>

## **Δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού**

Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού μπορεί να αναπτυχθεί υπό συνθήκες συνεχούς θετικού ενεργειακού ισοζυγίου, σε άτομα με διαταραγμένη δυνατότητα έκπτυξης του υποδόριου λιπώδους ιστού. Η αδυναμία αποθήκευσης των υπερβαλλουσών θερμίδων σε υγιείς αποθήκες υποδόριου λίπους μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους και έκτοπη εναπόθεση λίπους στο ήπαρ, στους μυς, καθώς και επικαρδιακά. Η επέκταση του λιπώδους ιστού συχνά οδηγεί σε δυσλειτουργικές αλλαγές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή, ακατάλληλη αναδιαμόρφωση του εξωκυτταρικού υποστρώματος και ανεπαρκές αγγειογενετικό δυναμικό. Η κυτταρική υποξία θεωρείται ότι είναι η κύρια αιτία για τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού.<sup>32</sup> Μια συνέπεια του δυσλειτουργικού λιπώδους

ιστού, ειδικά στις σπλαχνικές αποθήκες, είναι η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, ή αλλιώς λιποκινών, που προέρχονται από λίπος. Αυτές οι λιποκίνες, που περιλαμβάνουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNFα), ιντερλευκίνες, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και τη χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων, μπορούν με τη σειρά τους να επιταχύνουν την εξέλιξη σε ίνωση, να προκαλέσουν επιτάχυνση της αγγειογένεσης, απόπτωση και αυτοφαγία, προάγοντας τη μετανάστευση των κυττάρων του ανοσοποιητικού στον λιπώδη ιστό. Είναι σημαντικό ότι ο δυσλειτουργικός λιπώδης ιστός μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη πολλών συννοσηροτήτων, όπως ο ΣΔ2, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος και η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος.<sup>33</sup>

## Φαίό και μπεζ λίπος

Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι, εκτός από τον λευκό λιπώδη ιστό, υπάρχει και ο φαίος λιπώδης ιστός, ο οποίος βρίσκεται επίσης σε μικρές ποσότητες σε ενήλικα θηλαστικά και ανθρώπους και εμπλέκεται στην ενεργειακή ομοιόσταση ολόκληρου του σώματος μέσω της θερμογένεσης. Τα μπεζ λιποκύτταρα, τα οποία είναι επαγωγίμες μορφές θερμογονικών λιποκυττάρων, έχουν επίσης ανευρεθεί στον λευκό λιπώδη ιστό. Η στρατολόγηση μπεζ λιποκυττάρων, ή η μπεζ μετατροπή του λευκού λίπους, μπορεί να προκληθεί από χρόνια έκθεση σε χαμηλές θερμοκρασίες και σε κάποιο βαθμό, από την άσκηση.<sup>34</sup> Η περαιτέρω διαλεύκανση των πιθανών ρόλων του φαίου/μπεζ λίπους στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης ολόκληρου του σώματος, καθώς και στον μεταβολισμό και την ομοιόσταση της γλυκόζης και των λιπιδίων, θα ανοίξει νέους δρόμους για τη διαχείριση της παχυσαρκίας στο μέλλον.

## Εντερικό μικροβίωμα και παχυσαρκία

Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελεί το σύνολο όλων των μικροοργανισμών του γαστρεντερικού σωλήνα.<sup>35</sup> Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου μπορεί να επηρεάσει την αύξηση βάρους και την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω διαφορετικών οδών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παροχής ενέργειας από τη βακτηριακή ζύμωση, της σηματοδότησης των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου και του μεταβολισμού των χολικών οξέων.<sup>36</sup> Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας για τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου έχει διεξαχθεί σε μελέτες σε ζώα. Αυτές οι μελέτες έχουν συμπεράνει ότι ορισμένα

βακτήρια είναι υπεύθυνα για την προαγωγή της κατακράτησης ενέργειας, ενώ άλλα βακτήρια είναι υπεύθυνα για την ενεργειακή δαπάνη.<sup>37</sup> Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα κύρια βακτήρια που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του βάρους είναι τα firmicutes, που προάγουν την αύξηση του βάρους, και τα bacteroidetes, που είναι πιο συχνά παρόντα σε αδύνατα άτομα.<sup>38</sup> Η κατανόηση του περιβάλλοντος που θα ευνοούσε μεγαλύτερα επίπεδα firmicutes, σε σύγκριση με τα bacteroidetes, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της εξέλιξης της παχυσαρκίας, καθώς και σε πιθανές θεραπείες. Μεταμοσχεύσεις κοπράνων από λεπτόσωμα άτομα σε άτομα με παχυσαρκία έχουν διεξαχθεί και είναι ακόμα σε πολύ πρώιμα στάδια, αλλά εμφανίζουν ήδη πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα όσον αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τις μεταβολές του σωματικού βάρους.<sup>39</sup> Η χρήση προβιοτικών για τη μεταβολή της χλωρίδας του εντέρου προς όφελος των βακτηρίων που προάγουν την απώλεια βάρους είναι επίσης υπό διερεύνηση.<sup>40</sup> Η βαριατρική χειρουργική και τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας μπορεί να έχουν αντίκτυπο στο μικροβίωμα του εντέρου, εξηγώντας μερικούς από τους λόγους επιτυχίας αυτών των παρεμβάσεων.<sup>41,42</sup> Νεότερα δεδομένα μας επιτρέπουν να κατανοήσουμε ότι η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αλληλεπιδρά με τη νευροχημεία του εγκεφάλου και πως αυτό, εν μέρει, μπορεί να επηρεάσει τις μεταβολές του βάρους.<sup>43</sup> Το πεδίο αυτό αναπτύσσεται ιδιαίτερα και μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα νέες παρεμβάσεις που στοχεύουν ειδικά στη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Μέχρι στιγμής, ωστόσο, υπάρχουν λίγες πρακτικές εφαρμογές.

## Επιπλοκές στην υγεία που σχετίζονται με την παχυσαρκία

Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και η υπερβολική συσσώρευση λίπους προδιαθέτουν στην ανάπτυξη πολλών επιπλοκών στην υγεία. Η πιο συχνή μεταβολική επιπλοκή είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και, σε άτομα με σχετική προδιάθεση, ο ΣΔ2. Η κυρίαρχη θεωρία που συνδέει την παχυσαρκία με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο έχει ως εξής: η παχυσαρκία προκαλεί μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω δύο κύριων μηχανισμών: μιας ελαττωματικής σηματοδότησης της ινσουλίνης και μιας χρόνιας φλεγμονής των ιστών με αυξημένα μακροφάγα στον λιπώδη ιστό.<sup>44</sup> Ο λιπώδης ιστός είναι πηγή αυξημένων επιπέδων κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων λόγω της αυξημένης λιπόλυσης. Στο ήπαρ, η αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε

αυξημένη παραγωγή γλυκόζης, σύνθεση τριγλυκεριδίων και έκκριση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας. Άλλες διαταραχές των λιπιδίων περιλαμβάνουν τη μείωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας και την αύξηση στα επίπεδα των μικρών πυκνών αθηρογόνων σωματιδίων λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας. Μεγάλες ποσότητες κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων προσλαμβάνονται επίσης από τους μυς και το πάγκρεας και μπορεί να οδηγήσουν στην εναπόθεση έκτοπου λίπους. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διαταράσσουν την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και μειώνουν τη σηματοδότησή της στους μυς και το ήπαρ, οδηγώντας σε ινσουλινοαντοχή σε αυτά τα όργανα. Φαίνεται ότι ο λιπώδης ιστός που βρίσκεται στις σπλαγχνικές αποθήκες είναι πιο σημαντικός ως πηγή αυξημένων κυκλοφορούντων λιποκινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών από ό,τι ο υποδόριος λιπώδης ιστός.<sup>45,46</sup> Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι τα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα, μεταναστεύουν στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό των ατόμων με παχυσαρκία, αυξάνοντας περαιτέρω τη φλεγμονώδη κατάσταση και μειώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Η παχυσαρκία συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για πολλές μορφές καρκίνου, μέσω της απελευθέρωσης ορμονικών αυξητικών παραγόντων και φλεγμονωδών αδιποκινών.<sup>47</sup>

## Το παράδοξο της παχυσαρκίας

Παρά την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του υπερβολικού σωματικού λίπους και του καρδιομεταβολικού κινδύνου, δεν θα εμφανίσουν ΣΔ ή καρδιαγγειακή νόσο όλα τα άτομα που ζουν με υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Ένα υποσύνολο ατόμων με παχυσαρκία δεν εμφανίζει χρόνιες ασθένειες και καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Αυτά τα άτομα συχνά αναφέρονταν ως «μεταβολικά υγιή άτομα με παχυσαρκία». Ο επιπολασμός των μεταβολικά υγιών ατόμων με φαινότυπο παχυσαρκίας στον γενικό πληθυσμό ποικίλλει ανάλογα με τα χρησιμοποιούμενα κριτήρια και μπορεί να φτάνει έως και το 32%.<sup>48</sup> Πιο πρόσφατα δεδομένα από την Εθνική Έρευνα για την Εξέταση Υγείας και Διατροφής των Η.Π.Α. (NHANES III) διαπίστωσαν ότι μόνο 40 από τα 1.160 άτομα με παχυσαρκία στη μελέτη πληρούσαν τα κριτήρια των μεταβολικά υγιών ατόμων με παχυσαρκία. Τα άτομα με μεταβολικά υγιή φαινότυπο δεν διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, αλλά τα κλινικά προφίλ κινδύνου τους ήταν χειρότερα από αυτά των

μεταβολικά υγιών αδύνατων ατόμων. Από την άλλη πλευρά, ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν την ύπαρξη ενός παράδοξου της παχυσαρκίας. Μερικά άτομα με υπερβολικό βάρος (υπέρβαρο) και άτομα με παχυσαρκία τάξης Ι (ΔΜΣ μεταξύ 30 και 35 kg/m<sup>2</sup>), μπορεί να έχουν καλύτερη πρόγνωση σε ορισμένες χρόνιες παθήσεις ή χαμηλότερη θνησιμότητα από τα μη υγιή αδύνατα ή νορμοβαρή άτομα.<sup>49</sup> Το παράδοξο της παχυσαρκίας έχει αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς με υπέρβαρο και παχυσαρκία και με εγκατεστημένες καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή και περιφερική αρτηριακή νόσο. Αυτά τα άτομα παρουσίασαν καλύτερη πρόγνωση από αδύνατους ασθενείς με τις ίδιες ασθένειες.<sup>50</sup>

## Οφέλη από τη μέτρια απώλεια βάρους

Η διαχείριση της παχυσαρκίας, καθώς και η καρδιοαναπνευστική φυσική κατάσταση, είναι κρίσιμης σημασίας για τη βελτίωση της συνολικής καρδιαγγειακής υγείας των ατόμων που έχουν υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Πράγματι, η διαχείριση της παχυσαρκίας ωφελεί όλους τους ασθενείς με παχυσαρκία, ανεξάρτητα από την ποσότητα απώλειας βάρους. Οι ασθενείς που μπορούν να επιτύχουν απώλεια βάρους 5-10% του αρχικού θα παρουσιάσουν μείωση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ, μείωση της γλυκόζης στο αίμα και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ2 και άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Τα οφέλη της μέτριας απώλειας βάρους (5-10%) αξίζει να τονιστούν αναφορικά με την πρόληψη και τη διαχείριση του ΣΔ2. Στη χρηματοδοτούμενη από το NIH μελέτη-ορόσημο Diabetes Prevention Program, 3234 συμμετέχοντες που ζούσαν με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και είχαν επίσης μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη τυχαιοποιήθηκαν στη συνήθη θεραπεία (ομάδα ελέγχου) ή σε μια εντατική συμπεριφορική παρέμβαση. Ο στόχος ήταν να επιτύχουν και να διατηρήσουν μια 7% μείωση του αρχικού σωματικού τους βάρους, μέσω μιας υποθερμιδικής δίαιτας με έλλειμμα 500 kcal/ημέρα και μέτριας έντασης σωματικής δραστηριότητας για τουλάχιστον 150 λεπτά την εβδομάδα. Μια τρίτη ομάδα έλαβε μετφορμίνη 850 mg δύο φορές την ημέρα. Μετά από παρακολούθηση 2,8 ετών, η ομάδα της παρέμβασης στον τρόπο ζωής έχασε 5,6 kg (6%), ενώ η ομάδα της μετφορμίνης έχασε 2,1 kg (2,2%) και η ομάδα ελέγχου 0,1 kg. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η επίπτωση του διαβήτη μειώθηκε κατά 58% με τη συμπεριφορική παρέμβαση και κατά 31% με τη

μετφορμίνη.<sup>51</sup> Τα οφέλη της μέτριας απώλειας βάρους από τα 2,8 χρόνια εντατικής συμπεριφορικής παρέμβασης διατηρήθηκαν στη 10ετή Diabetes Prevention Program Observation Study. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι κάθε κιλό (1,1%) απώλειας σωματικού βάρους μέσω έντονης τροποποίησης της συμπεριφοράς συσχετίστηκε με 16% μείωση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2 σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και καθυστέρησε την εμφάνιση της νόσου κατά τέσσερα χρόνια.<sup>52</sup> Η θεραπεία με μετφορμίνη ήταν κατά το ήμισυ λιγότερο αποτελεσματική από την εντατική παρέμβαση συμπεριφοράς και την απώλεια βάρους. Πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση 17 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με την αποτελεσματικότητα της συμπεριφορικής παρέμβασης για την πρόληψη ή την καθυστέρηση του ΣΔ2. Σε περισσότερους από 8000 συμμετέχοντες με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η συμπεριφορική παρέμβαση υπερείχε έναντι της τυπικής συμβουλευτικής. Ο σχετικός κίνδυνος (hazard ratio) ήταν 0,51. Αυτό αντιστοιχούσε σε έναν αριθμό ατόμων που χρειαζόταν να υποβληθούν στην παρέμβαση για να αποδειχθεί όφελος (number needed to treat) της τάξεως του 6,4.<sup>53</sup>

## Ορθολογική προσέγγιση στη διαχείριση της παχυσαρκίας

Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και στη βελτίωση της υγείας μέσω της ιατρικής διατροφικής θεραπείας και της σωματικής δραστηριότητας αποτελούν την προσέγγιση που είναι ο ακρογωνιαίος λίθος για τα περισσότερα άτομα που έχουν υπέρβαρο ή παχυσαρκία. Η ιατρική διατροφική θεραπεία συνίσταται στη μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, μαζί με διατροφικά πρότυπα που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη διαχείριση της παχυσαρκίας και στη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Η τακτική σωματική δραστηριότητα αυξάνει την ενεργειακή δαπάνη και βελτιώνει την καρδιαγγειακή υγεία. Οι αλλαγές συμπεριφοράς είναι μακράν το πιο σημαντικό στοιχείο για την ενσωμάτωση επιτυχημένων προτύπων διατροφής και δραστηριότητας μακροπρόθεσμα. Μπορεί να περιλαμβάνουν αυτοπαρακολούθηση ή καταγραφή ημερολογίου τροφής και άσκησης, υποστήριξη από άτομα του οικείου περιβάλλοντος και ατομική ή ομαδική συμβουλευτική. Οι βραχυπρόθεσμες αλλαγές συμπεριφοράς οδηγούν σε μέτρια απώλεια βάρους της τάξης του 3-5%, αλλά αυτή συχνά είναι δύσκολο να διατηρηθεί. Τα ποσοστά

επανάκτησης του απολεσθέντος βάρους είναι υψηλά, επειδή το σώμα μας είναι σχεδιασμένο να αντιστέκεται στην απώλεια βάρους. Η μείωση της ενεργειακής δαπάνης και οι προσαρμοστικές ορμονικές αποκρίσεις μετά την απώλεια βάρους μπορεί να ευνοήσουν την ανάκτηση του βάρους. Μια συστηματική ανασκόπηση διαπίστωσε ότι ο μέσος ρυθμός ενεργειακής δαπάνης ηρεμίας, μειώθηκε κατά περίπου 15 kcal/kg απώλειας βάρους, όπως παρατηρήθηκε σε 2997 άτομα. Αυτή η μείωση μπορεί να σχετίζεται με την ανάκτηση του σωματικού βάρους.<sup>54</sup> Επιπλέον, μετά από μακροχρόνια απώλεια βάρους μέσω δίαιτας, τα επίπεδα κυκλοφορούντων ορμονών, όπως της λεπτίνης, της ινσουλίνης, του GLP-1, της CCK, του PYY και της γκρελίνης, δεν επανέρχονται στα επίπεδα που καταγράφηκαν πριν από την απώλεια βάρους και αντίθετα ενεργούν κατά τρόπο που ενισχύει την ανάκτηση βάρους.<sup>55</sup> Οι ανορεξιογόνες ορμόνες (λεπτίνη, ινσουλίνη, GLP-1) μειώνονται, ενώ τα επίπεδα της ορεξιογόνου ορμόνης γκρελίνης αυξάνονται. Η τακτική σωματική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί αναπόσπαστο συστατικό της μακροπρόθεσμης και διατηρήσιμης απώλειας βάρους.<sup>56,57</sup>

Όταν οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις δεν επαρκούν για την επίτευξη των στόχων για τη διαχείριση της παχυσαρκίας που θα επιφέρουν βελτίωση στην υγεία, η ψυχολογική θεραπεία, η φαρμακολογική θεραπεία και η βαριατρική χειρουργική είναι θεραπευτικές επιλογές που μπορούν να διευκολύνουν και να διατηρήσουν την απαραίτητη απώλεια βάρους και να βοηθήσουν στην πρόληψη της ανάκτησης βάρους. Τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, όταν χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία στην ιατρική διατροφική αγωγή και τη σωματική δραστηριότητα, μπορούν να οδηγήσουν σε πρόσθετη μέση απώλεια βάρους 5-20%, ανάλογα με το φάρμακο και τη δοσολογία. Η βαριατρική χειρουργική έχει αναδειχθεί γρήγορα ως μια βιώσιμη, ρεαλιστική και επιτυχημένη μακροπρόθεσμα θεραπευτική επιλογή για πολλούς ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία.<sup>58</sup> Πιο πρόσφατα, η βαριατρική χειρουργική έχει εξελιχθεί ως μια νέα θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔ2.<sup>59</sup>

## Συμπεράσματα

Η παχυσαρκία, ή η υπερβολική συσσώρευση λίπους, είναι το αποτέλεσμα μιας ανισορροπίας μεταξύ της κατανάλωσης ενέργειας και της ενεργειακής δαπάνης ενός ατόμου. Τα αίτια της παχυσαρκίας είναι πολύπλοκα και προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις

μεταξύ βιολογικών, συμπεριφορικών, ψυχοκοινωνικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η καλύτερη κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που οδηγούν στη εμφάνιση

της υπερβολικής συσσώρευσης λίπους που βλάπτει την υγεία θα καθοδηγήσει τον ιατρό να αναπτύξει μια ορθολογική προσέγγιση και διαχείριση αυτής της πολύπλοκης ασθένειας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bluher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(2):163-77. DOI: 10.1016/j.beem.2013.02.005.
2. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006;27(7):750-61. DOI: 10.1210/er.2006-0032.
3. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378(9793):804-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60813-1.
4. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One* 2011;6(5):e19657. DOI: 10.1371/journal.pone.0019657.
5. Andermann ML, Lowell BB. Toward a Wiring Diagram Understanding of Appetite Control. *Neuron* 2017;95(4):757-778. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.06.014.
6. Berthoud HR, Munzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. *Gastroenterology* 2017;152(7):1728-1738. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.050.
7. Sternson SM, Eiselt AK. Three Pillars for the Neural Control of Appetite. *Annu Rev Physiol* 2017;79:401-423. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-104948.
8. Dhillo WS, Small CJ, Stanley SA, et al. Hypothalamic interactions between neuropeptide Y, agouti-related protein, cocaine- and amphetamine-regulated transcript and alpha-melanocyte-stimulating hormone in vitro in male rats. *J Neuroendocrinol* 2002;14(9):725-30. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2002.00832.x.
9. Papies E, Stroebe W, Aarts H. Pleasure in the mind: Restrained eating and spontaneous hedonic thoughts about food. *Journal of Experimental Social Psychology* 2007;43(5):810-817. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2006.08.001>.
10. Barbano MF, Cador M. Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(3):497-506. DOI: 10.1007/s00213-006-0521-1.
11. Meye FJ, Adan RA. Feelings about food: the ventral tegmental area in food reward and emotional eating. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35(1):31-40. DOI: 10.1016/j.tips.2013.11.003.
12. Gosnell BA, Levine AS. Reward systems and food intake: role of opioids. *Int J Obes (Lond)* 2009;33 Suppl 2:S54-8. DOI: 10.1038/ijo.2009.73.
13. Bello NT, Hajnal A. Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97(1):25-33. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.04.016.
14. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011;15(1):37-46. DOI: 10.1016/j.tics.2010.11.001.
15. Hurley SW, Johnson AK. The role of the lateral hypothalamus and orexin in ingestive behavior: a model for the translation of past experience and sensed deficits into motivated behaviors. *Front Syst Neurosci* 2014;8:216. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00216.
16. Cserjesi R, Luminet O, Poncelet AS, Lenard L. Altered executive function in obesity. Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite* 2009;52(2):535-9. DOI: 10.1016/j.appet.2009.01.003.
17. Fagundo AB, de la Torre R, Jimenez-Murcia S, et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PLoS One* 2012;7(8):e43382. DOI: 10.1371/journal.pone.0043382.
18. Mebel DM, Wong JC, Dong YJ, Borgland SL. Insulin in the ventral tegmental area reduces hedonic feeding and suppresses dopamine concentration via increased reuptake. *Eur J Neurosci* 2012;36(3):2336-46. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08168.x.
19. Cedernaes J, Huang W, Ramsey KM, et al. Transcriptional Basis for Rhythmic Control of Hunger and Metabolism within the AgRP Neuron. *Cell Metab* 2019;29(5):1078-1091 e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.023.
20. Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36(7):461-70. DOI: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
21. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest* 2014;124(10):4473-88. DOI: 10.1172/JCI75276.
22. Bliss ES, Whiteside E. The Gut-Brain Axis, the Human Gut Microbiota and Their Integration in the Development of Obesity. *Front Physiol* 2018;9:900. DOI: 10.3389/fphys.2018.00900.
23. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent Advances in Human Genetics and Epigenetics of Adiposity: Pathway to Precision Medicine? *Gastroenterology* 2017;152(7):1695-1706. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.054.
24. Thornton LM, Mazzeo SE, Bulik CM. The heritability of eating disorders: methods and current findings. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;6:141-56. DOI: 10.1007/7854\_2010\_91.
25. Thaker VV. Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. *Adolesc Med State Art Rev* 2017;28(2):379-405. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30416642>).
26. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002;110(8):1093-103. DOI: 10.1172/JCI15693.
27. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* 2015;161(1):119-132. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
28. Karam JG, McFarlane SI. Secondary causes of obesity. *Therapy* 2007;4(5):641-650. DOI: 10.2217/14750708.4.5.641.
29. Clarys JP, Martin AD, Marfell-Jones MJ, Janssens V, Caboor D, Drinkwater DT. Human body composition: A review of adult dissection data. *Am J Hum Biol* 1999;11(2):167-174. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6300(1999)11:2<167::AID-AJHB4>3.0.CO;2-G.
30. Ma X, Lee P, Chisholm DJ, James DE. Control of adipocyte differentiation in different fat depots; implications for pathophysiology or therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;6:1. DOI: 10.3389/fendo.2015.00001.
31. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S152-8. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s152.
32. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest* 2017;127(1):74-82. DOI: 10.1172/JCI88883.
33. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88. DOI: 10.1186/1471-2458-9-88.

34. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The Common and Distinct Features of Brown and Beige Adipocytes. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29(3):191-200. DOI: 10.1016/j.tem.2018.01.001.
35. Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract* 2015;30(6):734-46. DOI: 10.1177/0884533615609899.
36. Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology* 2017;152(7):1671-1678. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.048.
37. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(44):15718-23. DOI: 10.1073/pnas.0407076101.
38. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/nature05414.
39. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome-A Systematic Review. *Nutrients* 2019;11(10). DOI: 10.3390/nu11102291.
40. John GK, Wang L, Nanavati J, Twose C, Singh R, Mullin G. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes (Basel)* 2018;9(3). DOI: 10.3390/genes9030167.
41. Guo Y, Huang ZP, Liu CQ, Qi L, Sheng Y, Zou DJ. Modulation of the gut microbiome: a systematic review of the effect of bariatric surgery. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):43-56. DOI: 10.1530/EJE-17-0403.
42. Al-Assal K, Martinez AC, Torrinhas RS, Cardinelli C, Waitzberg D. Gut microbiota and obesity. *Clinical Nutrition Experimental* 2018;20:60-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnex.2018.03.001>.
43. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7(1):91-109. DOI: 10.2217/fmb.11.142.
44. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci* 2019;20(9). DOI: 10.3390/ijms20092358.
45. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017;13(4):851-863. DOI: 10.5114/aoms.2016.58928.
46. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol* 2015;2015:508409. DOI: 10.1155/2015/508409.
47. Zhang Z, Scherer PE. Adipose tissue: The dysfunctional adipocyte - a cancer cell's best friend. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14(3):132-134. DOI: 10.1038/nrendo.2017.174.
48. Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168(15):1617-24. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1617.
49. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes* 2012;2012:460321. DOI: 10.1155/2012/460321.
50. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Healthy obese versus unhealthy lean: the obesity paradox. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(1):55-62. DOI: 10.1038/nrendo.2014.165.
51. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
52. Diabetes Prevention Program Research G, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374(9702):1677-86. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
53. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334(7588):299. DOI: 10.1136/bmj.39063.689375.55.
54. Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev* 2010;11(7):531-47. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
55. Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev* 2017;97(1):411-463. DOI: 10.1152/physrev.00031.2014.
56. Goldberg JH, King AC. Physical activity and weight management across the lifespan. *Annu Rev Public Health* 2007;28:145-70. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144105.
57. Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs* 2009;24(1):58-80. DOI: 10.1097/01.JCN.0000317471.58048.32.
58. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(9):1223-1232. DOI: 10.1111/dom.12922.
59. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386(9997):964-73. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00075-6.