

Γιατί Παχαίνουμε;

Η Παθοφυσιολογία

Της Παχυσαρκίας

Ζουμάκης Μ^{1,*}

¹: Τελειόφοιτος Ιατρικής Σχολής Α.Π.Θ.

*: Correspondent Author, e-mail:

michailzoumakis@hotmail.com

Η παχυσαρκία αποτελεί μια από τις πιο απειλητικές ασθένειες των ημερών μας και γίνεται πολύ συζήτηση για τη διατροφή και τις προσλαμβανόμενες θερμίδες ως τα κυριότερα αίτια που την προκαλούν. Ωστόσο, στην καθημερινότητά μας, λίγο μας απασχολούν οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη γένεση της παχυσαρκίας, καθώς και τα μοριακά αίτια που προδιαθέτουν σε αυτήν. Στο παρόν άρθρο θα γίνει προσπάθεια να εξηγηθεί ο βασικός μηχανισμός με τον οποίο ρυθμίζεται η όρεξη και θα αναφερθούν οι κυριότεροι μη διαιτητικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη γένεση της παχυσαρκίας.

Λέξεις – κλειδιά: Παχυσαρκία, Μεταβολισμός, Ορεξιογόνος, Λεπτίνη, Αδενιοϊός 36

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνολο των βιοχημικών αντιδράσεων που απαιτούνται έτσι ώστε ένα κύτταρο να μεγαλώσει, να επιβιώσει και να ανταποκριθεί στα εξωτερικά ερεθίσματα είναι γνωστό σαν μεταβολισμός. Αυτές οι διαδικασίες κατηγοροποιούνται σε δύο ανεξάρτητες κατηγορίες: τον καταβολισμό και τον αναβολισμό. Ο καταβολισμός είναι το σύνολο των αντιδράσεων όπου πολύπλοκα μόρια διασπώνται για την παραγωγή ενέργειας. Από τη διαδικασία αυτή παράγονται NADH και ATP τα οποία χρειάζονται για τη σύνθεση μεγαλομορίων, όπως πρωτεΐνες, λιπίδια και νουκλεϊκά οξέα. Οι αντιδράσεις που απαιτούνται για τη σύνθεση των τελευταίων αποτελούν τον αναβολισμό. Η πιο γνωστή μεταβολική διαταραχή παγκοσμίως αναπτύσσεται όταν η πρόσληψη ενέργειας υπερκαλύπτει την κατανάλωσή της. Και είναι η παχυσαρκία. [1] [2] [3]

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.) ελέγχει την ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής και της ενέργειας που καταναλώνει ο ανθρώπινος οργανισμός μέσω πολλαπλών πληθυσμών νευρικών κυττάρων (νευρώνες). Ο υποθάλαμος είναι η περιοχή κλειδί του εγκεφάλου που ρυθμίζει την ομοιόσταση του ανθρώπινου οργανισμού. Ειδικότερα, συγκεκριμένες περιοχές του υποθαλάμου θεωρείται ότι ελέγχουν τη διατροφική συμπεριφορά μας. Τα κλασικά πειράματα του Hetherington και του Ranson καθιέρωσαν το μεσοκοιλιακό υποθάλαμο (VMH) ως το ανορεξιογόνο κέντρο (ή κέντρο κορεσμού) και μετέπειτα έρευνες ανέδειξαν την πλάγια υποθαλαμική χώρα (LHA) ως το ορεξιογόνο κέντρο (ή κέντρο της όρεξης). Ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου (ARH) είναι αναμφίβολα μία από τις πιο καλοχαρτογραφημένες περιοχές του εγκεφάλου σχετικά με τη ρύθμιση της διατροφικής συμπεριφοράς. [1] [4]

Υπάρχουν δύο διακριτοί πληθυσμοί νευρώνων στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου: οι ανορεξιογόνοι νευρώνες (POMC) που καταστέλλουν την όρεξη και οι ορεξιογόνοι νευρώνες (NPY/AgRP) που διεγείρουν την όρεξη. Πιστεύεται ότι οι POMC νευρώνες καταστέλλουν την όρεξη απελευθερώνοντας την ορμόνη α-MSH (ορμόνη διέγερσης των μελανοκυττάρων) η οποία με τη σειρά της συνδέεται στους ανορεκτικούς υποδοχείς της μελανοκορτίνης (MC4Rs) και προκαλεί καταστολή της όρεξης. Οι υποδοχείς MC4Rs υπάρχουν πάνω στην επιφάνεια των Sim1 νευρώνων οι οποίοι βρίσκονται στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου (PVH). [4] [5]

Ένα από τα κύρια ανορεξιογόνα σήματα που ενεργοποιούν το κεντρικό μονοπάτι της μελανοκορτίνης είναι η σεροτονίνη (5 – HT). Η ανορεξιογόνος δράση της σεροτονίνης οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στους υποδοχείς 2C της σεροτονίνης (5 – HT_{2C}Rs) οι οποίοι βρίσκονται πάνω στους POMC νευρώνες. Η σύνδεση της σεροτονίνης με αυτούς τους υποδοχείς διεγείρει τους POMC νευρώνες οι οποίοι με τη σειρά τους αυξάνουν την απελευθέρωση της ορμόνης α – MSH, άρα μειώνουν και την όρεξη. Εκτός από τους υποδοχείς σεροτονίνης, πάνω στους POMC νευρώνες υπάρχουν και οι υποδοχείς της λεπτίνης (LepRs). Η σύνδεση της λεπτίνης στους υποδοχείς αυτούς προκαλεί επίσης διέγερση των POMC κυττάρων και παραγωγή μελανοκορτίνης. Ωστόσο, από πειράματα που γίνανε σε ποντίκια, φαίνεται ότι η ενεργοποίηση των POMC νευρώνων που προκαλείται από τη σύνδεσή τους με τη λεπτίνη δεν ενεργοποιεί το μονοπάτι της μελανοκορτίνης που οδηγεί σε ανορεξία, αλλά ενεργοποιεί μονοπάτια που προκαλούν αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση. [5]

Όσον αφορά τους ορεξιολόγους μηχανισμούς, οι NPY/AgRP νευρώνες απελευθερώνουν το NPY νευροπεπτίδιο και τη νευροδιαβιβαστική ουσία GABA (νευροδιαβιβαστικές ουσίες, ή νευροδιαβιβαστές, είναι οι χημικές ουσίες που βρίσκονται στις απολήξεις των νευρικών κυττάρων και βοηθούν τα νευρικά κύτταρα να επικοινωνούν το ένα με το άλλο). Θεωρείται ότι το NPY νευροπεπτίδιο αυξάνει την εναπόθεση του άσπρου λίπους (του λίπους δηλαδή που αποθηκεύει ο οργανισμός για μελλοντική χρήση) και συγχρόνως μειώνει την κατανάλωση του καφέ λίπους (του λίπους δηλαδή που είναι διαθέσιμο για άμεση καύση για τις ανάγκες του οργανισμού) με αποτέλεσμα θετικό θερμιδικό ισοζύγιο και αποθήκευση ενέργειας. Από την άλλη μεριά, το GABA προκαλεί αναστολή στη δράση των POMC και των Sim1 νευρώνων και ως εκ τούτου αναστέλει και την ανορεξιολόγο δράση των κυττάρων αυτών, δράει δηλαδή ως ορεξιολόγο. [4] [5] [6]

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΙΟΛΟΓΙΑ

Παραδοσιακά η παχυσαρκία θεωρούνταν ότι είναι μια υπερσυσσώρευση άσπρου λιπώδους ιστού. Παρόλο που τα λιποκύτταρα καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του όγκου του λιπώδους ιστού, ο λιπώδης ιστός περιλαμβάνει πολύ περισσότερες ομάδες κυττάρων όπως προλιποκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και λευκοκύτταρα. Ακόμα, ο λιπώδης ιστός θεωρούνταν σαν μία παθητική αποθήκη για τριγλυκερίδια και ενέργεια, αλλά τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει συνδεθεί με την παραγωγή ορμονών και ουσιών που οδηγούν σε φλεγμονή, όπως τη λεπτίνη, την οικογένεια των παραγόντων νέκρωσης των όγκων (TNF) και την χημειοελκτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (MCP – 1). Νεότερα δεδομένα λοιπόν υποδεικνύουν ότι μολυσματικοί παράγοντες μπορούν να αποτελέσουν αίτιο της παχυσαρκίας μέσω των παραπάνω μηχανισμών φλεγμονής. Ο πιο ευρέως μελετημένος μολυσματικός παράγοντας στους ανθρώπους που πιθανόν να σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι ο αδενιοϊός 36. [3] [7] [8]

Ο αδενιοϊός 36 μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία μέσω χρόνιας φλεγμονής. Ο ιός αυξάνει τα επίπεδα της (MCP – 1), ενεργοποιείται ο παράγοντας κΒ του πυρήνα (NF – κΒ) και τα μακροφάγα κύτταρα διεισδύουν μέσα στα λιποκύτταρα και αλλάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων. Τα υπερτροφικά λιποκύτταρα παράγουν περαιτέρω ουσίες της φλεγμονής, όπως MCP-1, παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF – α), αναστολέα ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI – 1) και άλλες. Η παραγωγή της MCP-1 συνεχίζει να τροφοδοτεί τον λιπώδη ιστό με μακροφάγα, ο TNF – α με τη σειρά του αυξάνει τον αριθμό των μακροφάγων στο λιπώδη ιστό, και δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος συντήρησης της φλεγμονής, άρα και της παχυσαρκίας. [3] [7] [8]

Τέλος, μηχανισμός παχυσαρκίας από λοίμωξη με αδενιοϊό 36 αποτελεί και αυτός της λεπτίνης. Η λεπτίνη δράει σαν ένα γενικό σήμα ενεργειακών αποθεμάτων και ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής. Τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνουν ανάλογα με τη μάζα λίπους, πράγμα που οδηγεί σε υψηλά επίπεδα λεπτίνης στους παχύσαρκους. Η αναστολή του γονιδίου της λεπτίνης από την λοίμωξη από αδενιοϊό 36 μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του λίπους υπέρ της παχυσαρκίας καθώς και την όρεξη και την πρόσληψη τροφής, μιας και τα επίπεδα της λεπτίνης μειώνονται (λόγω αναστολής του γονιδίου της). Η λεπτίνη αποτελεί ανορεξιολόγο παράγοντα όπως είδαμε πιο πάνω). [7]

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Παρόλο που οι κυριότεροι παράγοντες που προκαλούν παχυσαρκία είναι η αυξημένη λήψη τροφής, η καθιστική ζωή και η γενετική προδιάθεση, πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε περιβαλλοντικά παχυσαρκόγωνα μπορεί να προκαλέσει προδιάθεση για παχυσαρκία. Η από μικρή ηλικία έκθεση στους χημικούς ενδοκρινικούς διαταραχτές (EDCs) έχει συνδεθεί με απώτερη εμφάνιση παχυσαρκίας και επιπλοκών αυτής. Ως EDCs έχουν οριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κάθε εξωγενής ουσία ή μίγμα που τροποποιεί τη/τις λειτουργία/ες του ενδοκρινικού συστήματος και ως αποτέλεσμα προκαλεί επιπτώσεις στην υγεία ενός (κατά τ' άλλα υγειούς) οργανισμού, ή στους απογόνους του, ή σε υποπληθυσμούς αυτού. Έκθεση στα EDCs μπορεί να γίνει μέσω της μητέρας (κάθε καταναλωτικό προϊόν που μπορεί να διασχίσει τον πλακούντα ή να περάσει στο μητρικό γάλα) ή μέσω χρήσης προϊόντων που τα περιέχουν, όπως πλαστικά, προϊόντα προσωπικής υγιεινής, οικιακά προϊόντα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός με τον οποίο οι EDCs μπορούν να οδηγήσουν τον γενετικό προγραμματισμό του εμβρύου προς την παχυσαρκία είναι μέσω της ικανότητας που έχουν να συνδέονται με υποδοχείς στον πυρήνα του κυττάρου και με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργία των διαφόρων γονιδίων του εμβρύου. [9]

Ο PPARγ είναι ένας σημαντικός πυρηνικός υποδοχέας που εμπλέκεται στη ρύθμιση γονιδίων που αφορούν το μεταβολισμό κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης των κυττάρων του εμβρύου και θεωρείται ως ο κύριος ρυθμιστής της λιπογένεσης. Κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων της εμβρυϊκής ανάπτυξης ο βαθμός έκφρασης των γονιδίων που αφορούν τον PPARγ καθορίζει το κατά πόσο τα μεσεγχυματικά κύτταρα του εμβρύου (κύτταρα δηλαδή που δεν έχουν πάρει ακόμα μορφή συγκεκριμένου κυττάρου) θα γίνουν οστεοκύτταρα ή λιποκύτταρα. Οι κυριότεροι EDCs που συνδέονται με τον PPARγ και προκαλούν προδιάθεση για παχυσαρκία είναι οι ενώσεις τρι – βουτυλο – κασιτέρου (TBT) (υπάρχει στα δάπεδα

βινυλίου), ο βρωμιούχος διφαινυλαιθέρας 47 (BDE – 47) και οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες (PAHs) (προκύπτουν από την καύση των οργανικών ενώσεων). [9] [10]

Ο οιστογονικός υποδοχέας ERα είναι ένας άλλος σημαντικός μεταγραφικός παράγοντας που συνδέεται με απώτερη εμφάνιση παχυσαρκίας. Οι κυριότεροι EDCs που συνδέονται με τον ERα και προκαλούν προδιάθεση για παχυσαρκία είναι η γενιστεΐνη (που βρίσκεται στη σόγια) και η δισφαινόλη Α (BPA) (βρίσκεται στις κονσέρβες, στα CD, στο χαρτί αποδείξεων, στα κινητά τηλέφωνα και αλλού). Παρόλο που έχουμε αρκετά δεδομένα που υποδεικνύουν την παχυσαρκιόγνο δράση των EDCs, η συσχέτισή τους (μέσω των γενετικών μηχανισμών του κυττάρου) με την παχυσαρκία συνεχίζει ακόμα να βρίσκεται υπό έρευνα. [9] [10]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι σίγουρο ότι όλοι μας έχουμε, και θα έχουμε, την κλασική άποψη ότι η παχυσαρκία είναι ένα καθαρά διαιτητικά εξαρτώμενο φαινόμενο. Ωστόσο, αυτό το άρθρο του my-fitness.gr κάνει περισσότερο σαφές ότι η δίαιτα είναι μόνο ένας από τους λόγους που προκαλούν τη μεγαλύτερη ίσως σύγχρονη νόσο του πλανήτη. Οι άλλοι απλά περιμένουν να τους ανακαλύψουμε.

ABSTRACT

Why do we gain weight? The pathophysiology of obesity

Correspondent Author: Zoumakis Michail, e – mail: michailzoumakis@hotmail.com

Obesity is one of the most life – threatening diseases of our time. Much discussion has been made regarding nutrition and calorie intake as obesity’s basic causes. However, in our daily routine, little we are concerned about the pathophysiology behind obesity and its molecular causes. In this review, we aimed to explain the core mechanism governing appetite regulation, as well as indicate the main non-dietary factors predisposing to obesity.

Key words: Obesity, Metabolism, Orexigenic, Leptin, Adenovirus 36

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Manieri E, Sabio G. Stress kinases in the modulation of metabolism and energy balance. *J Mol Endocrinol.* 2015 Oct; 55(2): R11-22. doi: 10.1530/JME-15-0146
- [2] Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, Hall KD et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet.* 2015 Jun 20; 385(9986): 2510-20. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3. Epub 2015 Feb 19
- [3] Ponterio E, Gnessi L. Adenovirus 36 and Obesity: An Overview. *Viruses.* 2015 Jul 8; 7(7): 3719-40. doi: 10.3390/v7072787
- [4] Keen-Rhinehart E, Ondek K, Schneider JE. Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Front Neurosci.* 2013 Nov 15; 7: 213. doi: 10.3389/fnins.2013.00213
- [5] Jong-Woo Sohn. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.* 2015 April; 48(4): 229-233. doi: 10.5483/BMBRep.2015.48.4.272
- [6] Zhang W, Cline MA, Gilbert ER. Hypothalamus-adipose tissue crosstalk: neuropeptide Y and the regulation of energy metabolism. *Nutr Metab (Lond).* 2014 Jun 10; 11: 27. doi: 10.1186/1743-7075-11-27. eCollection 2014
- [7] Na HN, Kim H, Nam JH. Prophylactic and therapeutic vaccines for obesity. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014 Jan; 3(1): 37-41. doi: 10.7774/cevr.2014.3.1.37. Epub 2013 Dec 18
- [8] Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015 Oct 14; 114(7): 999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093. Epub 2015 Jul 31
- [9] Stel J, Legler J. The Role of Epigenetics in the Latent Effects of Early Life Exposure to Obesogenic Endocrine Disrupting Chemicals. *Endocrinology.* 2015 Oct; 156(10): 3466-72. doi: 10.1210/en.2015-1434. Epub 2015 Aug 4
- [10] Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 May 6; 354 (1-2): 74-84. doi: 10.1016/j.mce.2012.01.001. Epub 2012 Jan 10