

---

## Παχυσαρκία: Μεταβολικές διαταραχές Φαρμακευτική αντιμετώπιση

---

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής  
**Χρ. Μανές**

Συμμετέχουν  
**Ν. Σάιλερ, Ν. Ποντικίδης, Κ. Παζαΐτου, Κ. Σουλής,  
Ν. Δημητσίκογλου, Ηλ. Ευθυμίου**

---

### **Χρ. Μανές**

Κύριοι Συνάδελφοι,

Σας ευχαριστώ που τιμήσατε με την παρουσία σας την τράπεζα αυτή. Όπως βλέπετε είναι η τελευταία της σημερινής συνεδρίασης. Η στρογγυλή αυτή τράπεζα θα ασχοληθεί πάλι με την παχυσαρκία.

Λέγεται ότι στην εποχή που ο άνθρωπος κυνηγούσε τα ζώα για να βρει την τροφή του, άρα ήταν δύσκολη η ανεύρεση τροφής, δεν υπήρχε περίπτωση να είναι κανείς παχύσαρκος. Όμως μερικά αγαλματίδια της Αφροδίτης που βρέθηκαν και ανήκουν χρονολογικά περίπου στην εποχή αυτή (20000 π.Χ.) δείχνουν την εναποτεθείσα αυξημένη ποσότητα λίπους στο σώμα. Αργότερα δε στο Μεσαίωνα οι παχύσαρκες γυναίκες ήταν οι όμορφες της εποχής.

Στη βιομηχανική εποχή είναι χαρακτηριστική η εικόνα ενός κυρίου παχύσαρκου με αυξημένο κοιλιακό λίπος που κάθεται σε μια καρέκλα. Τα δύο στοιχεία αυτά (παχυσαρκία-καθιστική ζωή) αποτελούν και χαρακτηριστικές παραμέ-

τρους της εποχής μας. Σημαντικό στοιχείο επιπλέον στη σύγχρονη κοινωνία είναι η κοιλιακή παχυσαρκία με την οποία θα ασχοληθούν δύο συνάδελφοι ενδοκρινολόγοι, δηλαδή ο κ. Ποντικίδης και η Κ. Παζαΐτου.

Ένα άλλο ερώτημα που τίθεται στη συνέχεια είναι πως ο οργανισμός προσπαθεί να αντισταθεί στην υπερβολική πρόσληψη τροφής. Αυτό γίνεται μέσω μιας ορμόνης, της λεπτίνης. Ο κ. Σουλής θα αναλάβει να αναπτύξει το θέμα αυτό.

Σχετικά με την επιδημιολογία της παχυσαρκίας σας αναφέρω ότι στις Η.Π.Α. το ποσοστό των παχύσαρκων (άνω των 20 ετών) είναι περίπου 31% του πληθυσμού. Πιο ανησυχητικό είναι ομολογουμένως το γεγονός ότι στη Μ. Βρετανία οι παχύσαρκοι άνδρες (BMI >30) αυξήθηκαν σε 15 χρόνια (1980-1995) από 6% σε 15,3% του πληθυσμού και οι γυναίκες από 8% σε 17,5%.

Οι συνέπειες της παχυσαρκίας, όπως είναι γνωστό, είναι πολλές. Μεταξύ των άλλων οδηγεί στην εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη, θέμα που μας αφορά άμεσα. Το θέμα αυτό θα αναπτύξει ο κ. Δημητσίκογλου.

Το ερώτημα τελικά που τίθεται είναι αν υπάρχει και φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας εκτός από τη διαιτητική προσαρμογή και τη σωματική άσκηση. Θα προσπαθήσει να απαντήσει ο κ. Ευθυμίου.

Δεν μπορούμε όμως να αρχίσουμε τη στρογγυλή τράπεζα χωρίς να αναφερθούμε στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων σε παχύσαρκους, θέμα που έχει ουσιαστικό ενδιαφέρον και θα το αναπτύξει ο κ. Σάιλερ.

Παρακαλώ τον κ. Σάιλερ να πάρει το λόγο.

### Μεταβολισμός γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στην παχυσαρκία

*N. Σάιλερ*

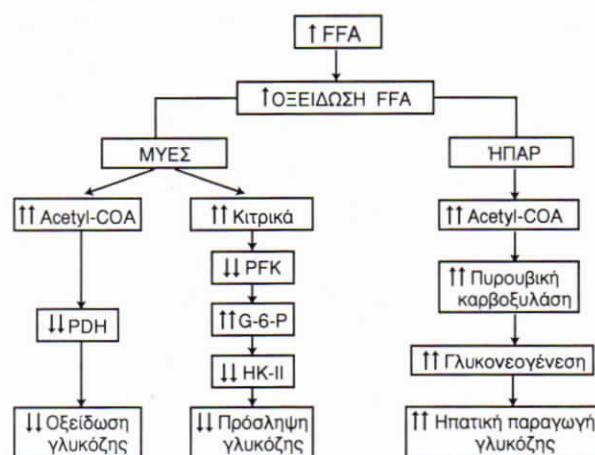
Η παχυσαρκία είναι κοινή κατάσταση στις δυτικές κοινωνίες της αφθονίας και παίρνει επιδημική μορφή, συνοδεύεται δε από διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, ιδίως της δράσης της ινσουλίνης. Επίσης προϋπάρχει και είναι ισχυρός παράγων κινδύνου του NIDDM που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη έκκριση ινσουλίνης και ινσουλινοαντίσταση. Η παχυσαρκία σχετίζεται με αρκετές αλλαγές του μεταβολισμού της γλυκόζης και λιπιδίων που εξηγούνται με τον ανταγωνισμό των υποστρωμάτων μεταξύ ελευθέρων λιπαρών οξέων (Free Acids-FFA) και γλυκόζης (κύκλος του Randle) που προκαλεί ινσουλινοαντίσταση, η οποία αντρροπείται από την υπερέκκριση του β-κυττάρου. Σύμφωνα μ' αυτό το σενάριο, η κεντρική κατανομή του λίπους είναι το κύριο χαρακτηριστικό μιας πιο σοβαρού τύπου παχυσαρκίας.

Η συσσώρευση περίσσειας σωματικού λίπους (παχυσαρκία) συμβαίνει λόγω ανισορροπίας πρόσληψης ενέργειας έναντι κατανάλωσης ενέργειας. Ο απώτερος σκοπός του μεταβολισμού είναι η παραγωγή ενέργειας από την οξείδωση διαφόρων υποστρωμάτων δηλαδή γλυκόζης λίπους και πρωτεΐνης και ενώ η οξείδωση των πρωτεϊνών είναι ελάχιστη υπό φυσιολογικές καταστάσεις, η οξείδωση του λίπους είναι η κυρίως πηγή ενέργειας. Μετά ένα γεύμα η επακολουθούσα έκκριση ινσουλίνης διεγείρει την οξείδωση της γλυκόζης και εμποδίζει την οξείδωση του λίπους, δηλαδή το σώμα στρέφεται από την επικρατούσα οξείδωση του ενός καυσίμου σε άλλο. Σε ιστούς που μπορούν να χρησιμοποιούν διάφορα οξειδωτικά καύσιμα η βάση για ανταγωνισμό καυσίμων είναι ότι η αυξημένη διάθεση του ενός υποστρώ-

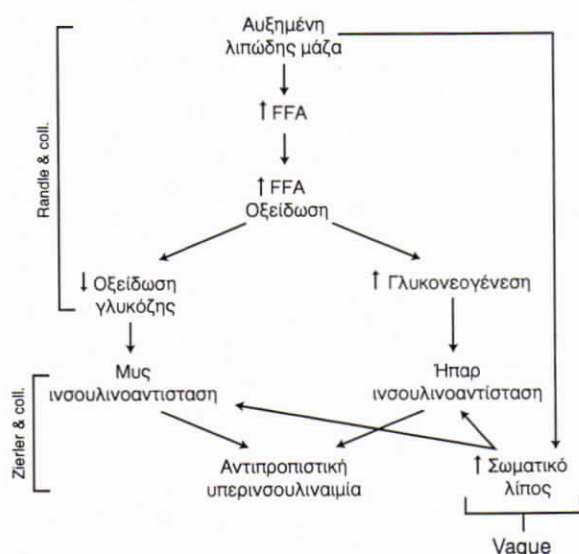
ματος καταστέλλει το μεταβολισμό του άλλου. Από τότε που ο Randle (1963) πρότεινε την ύπαρξη του κύκλου γλυκόζης-λιπαρών οξέων (FFA) στον ανταγωνισμό των υποστρωμάτων έχει αποδοθεί ένας ρόλος στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης στην παχυσαρκία και τον τύπου 2 διαβήτη (NIDDM). Παχύσαρκα και διαβητικά άτομα συχνά έχουν υψηλά επίπεδα FFA, με αποτέλεσμα αυξημένη οξείδωση FFA. Η αυξημένη διάθεση FFA και κετονικών σωμάτων για οξείδωση παρεμποδίζει την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς σύμφωνα με τον κύκλο γλυκόζης-λιπαρών οξέων ή κύκλο του Randle. Στην άλλη πλευρά του κύκλου αυξημένη διάθεση γλυκόζης προάγει την επανεστεροποίηση των κυκλοφορούντων FFA, μέσω αυξημένου σχηματισμού φωσφορικής γλυκερόλης. Έτσι έχουμε ελαττωμένη μεταφορά γλυκόζης, με ανάλογη ελάττωση της σύνθεσης του γλυκογόνου και περαιτέρω ελάττωση της παραγωγής πυρουβικού. Υψηλά επίπεδα FFA οδηγούν σε αύξηση της οξείδωσης του λίπους και ελάττωση της οξείδωσης της γλυκόζης. Ίσως η αύξηση των FFA να προάγει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (HGP) από γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση. Πιθανόν υψηλά FFA να επηρεάζουν τη διάσπαση και σύνθεση του γλυκογόνου. Η έκλυση και οξείδωση των FFA δεν είναι ευαίσθητη στην ινσουλίνη στους παχύσαρκους, έτσι ώστε να αποτελούν ιδανικό έδαφος για τη λειτουργία του κύκλου του Randle. Η ινσουλινοαντίσταση από την απελευθέρωση των FFA είναι σοβαρότερη στους παχύσαρκους με κεντρική κατανομή του λίπους παρά σ' αυτούς με περιφερική κατανομή του λίπους (Εικ. 1,2).

**Κύκλος του Randle.** Αυξημένη οξείδωση FFA στους μυς οδηγεί σε αύξηση του κυτταρικού ακετυλ-συνενζύμου Α και των επιπέδων του κυτταρικού. Το ακετυλ-συνένζυμο Α εμποδίζει την πυρουβική αφυδρογονάση (PDH) και συνεπώς την οξείδωση της γλυκόζης. Το κυτταρικό εμποδίζει την φωσφο-φρουκτοκινάση (PFK), προκαλώντας αύξηση του γλυκοξο-6-φωσφορικού (G-6-P), το οποίο μέσω παρεμπόδισης παραγώγου, καθυστερεί την εξοκινάση II (HK-II), το ειδικό ισοσηματισμό ειδικό για το μυ κι' έτσι εμποδίζει την πρόσληψη της γλυκόζης. Αυξημένη οξείδωση των FFA στο ήπαρ διεγείρει την πυρουβική καρβοξυλάση, έτσι ώστε να αυξάνει την γλυκονεογένεση/ηπατική παραγωγή γλυκόζης.

**Αλληλεπίδραση μεταξύ παχυσαρκίας και μεταβολισμού FFA/μεταβολισμού γλυκόζης.** Η παχυσαρκία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων FFA/



Εικ. 1. Ο κύκλος του Randle.



Εικ. 2. Σχηματική αναπαράσταση της υπόθεσης των Randle, Zierler, Vague περί αλληλεπιδράσεως μεταξύ παχυσαρκίας και μεταβολισμού γλυκόζης/FFA.

οξειδωσης FFA και σε διάφορη αύξηση του σωματικού λίπους. Τα FFA ελαττώνουν την οξειδωση της γλυκόζης και αυξάνουν την γλυκονεογένεση, οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση στο μυ και στο ήπαρ αντιστοίχως. Η αυξημένη οξειδωση των FFA, από μόνη της, προκαλεί ινσουλινοαντίσταση στο ήπαρ και στο μυ επίσης. Η ινσουλινοαντίσταση με τη σειρά της υποχρεώνει το β-κύτταρο να διατηρήσει μια κατάσταση προσαρμογής σε υπερινσουλιναμία.

**Μεταβολισμός γλυκόζης στο σκελετικό μυ.** Η σύνθεση του γλυκογόνου στο σκελετικό μυ, ρυθμίζεται σε 3 επίπεδα δηλαδή στους μεταφορείς γλυκόζης, στην εξοκινάση II, και στη συνθετάση

του γλυκογόνου. Η διαμεμβρανιακή μεταφορά και εξωκυττάριος φωσφορυλίωση της γλυκόζης είναι 2 ινσουλινοανθισταμένα στάδια στο μεταβολισμό της γλυκόζης στο μυ (De Fronzo). Ανωμαλία στην ενδοκυττάρια φωσφορυλίωση μπορεί να μην είναι στην ίδια την εξοκινάση αλλά πιο κάτω π.χ. στην συνθετάση του γλυκογόνου.

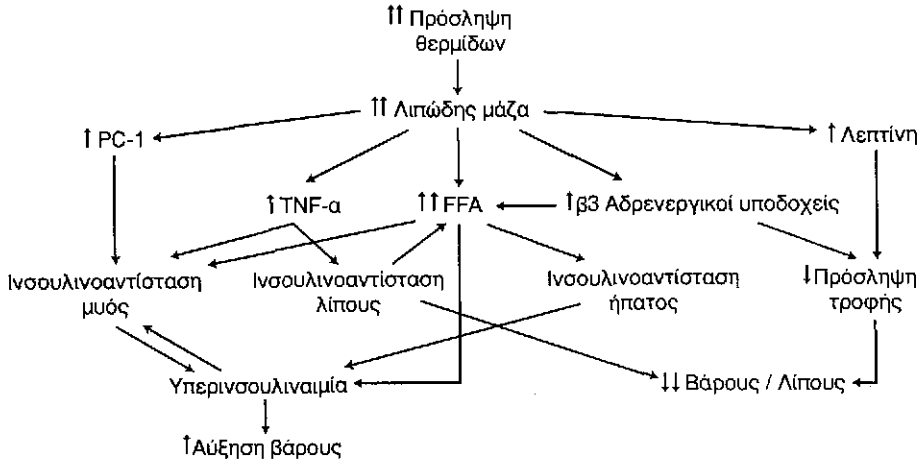
**Μεταφορείς γλυκόζης:** Η ινσουλίνη διεγείρει στη μεταφορά της γλυκόζης κυρίως αυξάνοντας τον αριθμό των μεταφορέων της γλυκόζης στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, μέσω μιας διεργασίας ονομαζόμενης μετάθεσης (Translocation), κατά την οποία οι μεταφορείς της γλυκόζης μεταφέρονται από την ενδοκυττάρια δεξαμενή στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Μελέτες έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι έχουν πολλαπλές ανωμαλίες στους μεταφορείς της γλυκόζης στον λιπώδη ιστό, στη λειτουργία της μετάθεσης και στην έκφραση του γονιδίου GLUT4 όπως φαίνεται από τα ελαττωμένα επίπεδα του GLUT4mRNA και πρωτεΐνης.

Οι αυξήσεις της έκφρασης των PC-1, TNF-α προκαλούν ινσουλινοαντίσταση στο μυ και στο λιπώδη ιστό. Τα FFAs με τη σειρά τους, οδηγούν σε γενικευμένη ινσουλινοαντίσταση. Η λεπτινή και οι β3-αδρενεργικοί υποδοχείς ελαττώνουν την πρόσληψη τροφής και αυξάνουν τη λιπόλυση. Μερικές από αυτές τις απαντήσεις δυνατόν να εξουδετερώσουν την αύξηση του βάρους. Η αντισταθμιστική υπερινσουλιναμία όμως δυνατόν να χειροτερεύσει ακόμη περισσότερο την ινσουλινοαντίσταση του μυός και να ευνοήσει την αύξηση του βάρους.

Τελευταία αρκετές εργασίες έριξαν μερικώς φως στους κυτταρικούς μηχανισμούς που κρύβονται κάτω από την ινσουλινοαντίσταση της παχυσαρκίας. Επίσης πρόσφατα καταδείχθηκε ότι υπερβολικά ποσά των FFA δύνανται να μεταβάλλουν την λειτουργία του β-κυττάρου και να χειροτερεύσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης στους μυς με μηχανισμούς και δράσεις που δεν συμπεριλαμβάνονται στον κύκλο του Randle (λιποτοξικότητα). Ο όρος **λιποτοξικότητα** είναι ανάλογος της «γλυκοτοξικότητας» και αντανακλά όλους εκείνους τους μηχανισμούς που αρχίζουν με την έκθεση του κυττάρου στα λιπίδια και μπορούν να χειροτερεύσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης αλλά δεν συμπεριλαμβάνονται στον κύκλο του Randle. Τα λιπίδια καθιστούν τους GLUT4, τους μεταφορείς δηλαδή της γλυκόζης, ινσουλινάντοχους.

Ακόμη ο νεκρωτικός παράγων-α (Tumor necrosis





Εικ. 3. Οι απαντήσεις της ευαισθησίας των PC-1, TNF-α, FFA, β3-αδρενεργικών υποδοχέων και λεπτίνης πλάσματος σε δυσανάλογη αύξηση πρόσληψης θερμίδων και λιπώδους μάζης.

rosis factor-α, TNF-α), η λεπτίνη, οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς, η γλυκοπρωτεΐνη PC-1 της κυτταροπλασματικής μεμβράνης μπορεί να παίζουν σπουδαίο ρόλο στην ινσουλινοαντίσταση και το μεταβολισμό στην παχυσαρκία.

**Οι νεοφερμένοι στην αρένα της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία**

**TNF-α** = κυτοκίνη, παραγόμενη από μακροφάγα. Σχετίζεται με τη φλεγμονώδη και ανοσολογική διεργασία. Ο λιπώδης ιστός παράγει TNF-α που αναστέλει την δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) στο λιπώδη ιστό και την ενδοκυττάρια σηματοδότηση (signaling) των υποδοχέων της ινσουλίνης, οδηγώντας σε ελαττωματική μεταφορά σημάτων.

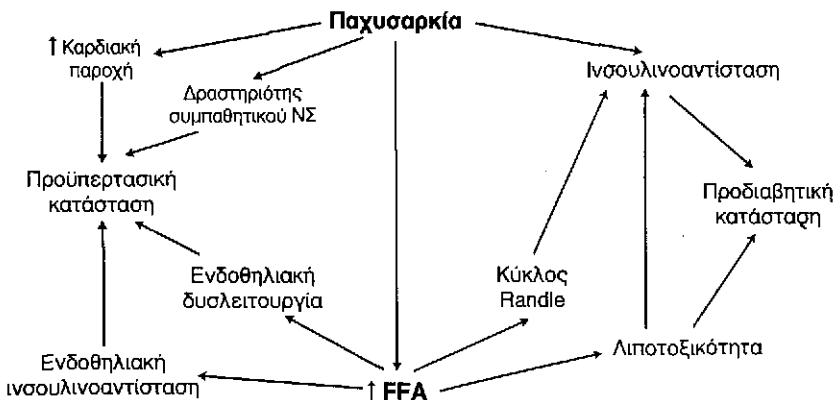
**Λεπτίνη** = πρωτεΐνη παραγόμενη από τα λιπώδη κύτταρα - δρα δια της κυκλοφορίας στον υποθάλαμο και προκαλεί ελάττωση της πρόσλη-

ψης τροφής και αυξημένη κατανάλωση ενέργειας. Είναι αυξημένη στην παχυσαρκία, πράγμα που αντανακλά την αύξηση της λιπώδους μάζης και την ύπαρξη αντίστασης στη λεπτίνη στην παχυσαρκία (λεπτινο-αντίσταση).

Οι **β2-αδρενεργικοί υποδοχείς** διεγείρουν τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό.

**Γλυκοπρωτεΐνη PC-1** της κυτταροπλασματικής μεμβράνης είναι γλυκοπρωτεΐνη, υπάρχει σε διάφορα κύτταρα όπως των σκελετικών μυών και αποτελεί αναστολέα της δραστηριότητας της κινάσης της τυροσίνης στον υποδοχέα σε NIDDM με ινσουλινοαντίσταση.

Τελικώς υπάρχουν πρόσφατες ενδείξεις ότι τα FFA παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην λειτουργία του ενδοθηλίου, έτσι ώστε να συνδέουν, από παθοφυσιολογικής απόψεως τις προδιαβητικές και προϋπερτασικές αλλαγές της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία αποτελεί προϋπερτασική και προδια-



Εικ. 4. Πιθανή σχέση παχυσαρκίας, ινσουλινοαντίστασης και FFA με προϋπερτασική και προδιαβητική κατάσταση.

βητική κατάσταση και ίσως να υπάρχει κάποιος συνδυαστικός κρίκος μεταξύ τους στο ίδιο άτομο. Πιθανόν λοιπόν κατά τους Bonadonna και Bonora (Diabetes Reviews, Vol 5, Number 1, 1997) ο κρίκος αυτός να βρίσκεται στις αγγειακές και αιμοδυναμικές δράσεις της ινσουλίνης και των FFA. Η αγγειοδιασταλτική απάντηση στην ινσουλίνη είναι ένα φαινόμενο που εξαρτάται από το ενδοθήλιο. Έτσι, έλλειψη αγγειοδιαστολής ως απάντηση στην ινσουλίνη αποτελεί αφ' εαυτής μια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ινσουλινοαντίσταση στο ενδοθήλιο. Ακόμη, η ινσουλίνη μπορεί να αυξήσει την ενδοθηλιακή απάντηση σε αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (Taddei-1995). Αυτή η απάντηση απουσιάζει στην παχυσαρκία. Τέλος τα FFAs φαίνεται να ελαττώνουν την αγγειοδιαστολή του ενδοθηλίου και να προκαλούν ενδοθηλιακή αντίσταση στην ινσουλίνη.

**Παθογένεια προϋπερτασικής και προδιαβητικής κατάστασης στην παχυσαρκία.** Η παχυσαρκία αυξάνει την καρδιακή παροχή και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω ινσουλινοαντίστασης. Η αύξηση των επιπέδων των FFA επιδεινώνει την προϋπερτασική κατάσταση προκαλώντας δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την προδιαβητική κατάσταση μέσω του κύκλου του Randle και της λιποτοξικότητας. Έτσι λοιπόν δημιουργείται ή/και διατηρείται η προϋπερτασική και προδιαβητική κατάσταση λόγω παχυσαρκίας, ινσουλινοαντίστασης και FFA.

### Βιβλιογραφία

- Ferrannini E. Insulin Resistance and Disease. Bailliere's Clinical endocrinology and metabolism, Vol 7/No 4 October 1993. Insulin action and substrate competition. LC Groop, 1007-1031.
- Cooney GJ, Storlien LH. Obesity ID. Caterson. Bailliere's Clinical endocrinology and metabolism Vol 8/No 3 July 1993. Insulin action, thermogenesis and obesity. 481-507.
- Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. Diabetes and its management. Blackwell Science Ltd 1996.
- Bonadonna RC, Bonora E. Glucose and free fatty acid metabolism in obesity. Diabetes Reviews, 1997; 5: 21-51.
- Mitrakou A, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. N Engl J Med 1992; 326: 22-29.
- Αιμενόπουλος Β. Ο ρόλος του σπλαγγνικού λίπους στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου. Σύγχρονες αντιλήψεις. Ελ Διαβ Χρονικά 1996; 9: 105-112.

**Χρ. Μανές:** Ευχαριστώ πολύ κ. Σάιλερ. Πιστεύω ότι διευκρινίσθηκαν πολλά σημεία του μεταβολισμού της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παρακαλώ τώρα τον κ. Ποντικίδη να αναπτύξει το θέμα της κοιλιακής παχυσαρκίας ή καλύτερα της παχυσαρκίας κεντρικού τύπου, όσον αφορά τις μεθόδους εκτίμησης και την κλινική σημασία της.

### Κεντρικού τύπου παχυσαρκία: Μέθοδοι εκτίμησης. Κλινική σημασία, αιτιολογία

N.E. Ποντικίδης

Ως παχυσαρκία ορίζεται η αύξηση του σωματικού λίπους και είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης σε σχέση με την ενεργειακή κατανάλωση για κάποιο χρονικό διάστημα. Παχύσαρκο θεωρείται ένα άτομο όταν έχει Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) μεγαλύτερο του 30 kg/m<sup>2</sup>.

Το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων αυξάνεται σταθερά τα τελευταία χρόνια, ιδίως στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες<sup>1</sup>. Υπολογίζεται ότι το ένα τρίτο των ενηλίκων Αμερικανών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ενώ το ποσοστό αυτό είναι ακόμη υψηλότερο σε ορισμένες εθνολογικές ομάδες<sup>2</sup>. Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι συνοδεύεται από ορισμένες μεταβολικές επιπλοκές και έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της ως παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ή επιδείνωση χρόνιων νοσημάτων όπως ο NIDDM, η δυσλιπιδαιμία και τα αθηροσκληρωτικά καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>3-6</sup>. Επιπλέον, η ινσουλινοαντίσταση που συχνά παρατηρείται στα παχύσαρκα άτομα, έχει διαπιστωθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση των παραπάνω επιπλοκών<sup>7-9</sup>. Γενικά ο κίνδυνος εμφάνισης των επιπλοκών αυτών είναι ανάλογος με τη συνολική ποσότητα του σωματικού λίπους.

Τα τελευταία χρόνια όμως αυξάνονται οι ενδείξεις, σύμφωνα με τις οποίες η σοβαρότητα ορισμένων επιπλοκών της παχυσαρκίας έχει σχέση κυρίως με την τοπογραφία ή την κατανομή του υπερβάλλοντος σωματικού λίπους και όχι τόσο με την ποσότητά του. Για πρώτη φορά ο Vague το 1947<sup>10</sup>, υπογράμμισε τη δυσμενή προγνω-

στική σημασία της κατανομής της παχυσαρκίας στο άνω ήμισυ του σώματος και εισήγαγε τους όρους γυνοειδής παχυσαρκία, που παρατηρείται τυπικά στις γυναίκες και οφείλεται στην εκλεκτική εναπόθεση λίπους στη γλουτομηριαία χώρα και ανδροειδής παχυσαρκία, που οφείλεται στην εναπόθεση λίπους στη κοιλιακή χώρα και παρατηρείται κυρίως σε άτομα με σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αθηροσκλήρωση. Η ανδροειδής παχυσαρκία διαπιστώθηκε ακολούθως ότι ήταν σοβαρότερος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση ορισμένων μεταβολικών διαταραχών όπως η μειωμένη ανοχή γλυκόζης, η υπερινσουλιναίμια και η υπερτριγλυκεριδαιμία<sup>11,12</sup>. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί από πολλές προοπτικές και διασταυρούμενες μελέτες ότι η συγκέντρωση υπερβολικού λίπους στο άνω ήμισυ του σώματος και κυρίως στην κοιλιακή χώρα, είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης νοσηρότητας από ότι η ολική ποσότητα του σωματικού λίπους<sup>13,14</sup>.

Στην ανασκόπηση αυτή θα εστιασθεί το ενδιαφέρον: α) στις μεθόδους εκτίμησης της κατανομής του σωματικού λίπους, β) στην κλινική σημασία της κεντρικής κατανομής του σωματικού λίπους στη κοιλιακή χώρα και γ) στην αιτιολογία του τύπου αυτού της παχυσαρκίας όπως και στην παθογένεια των μεταβολικών διαταραχών που τη συνοδεύουν.

## α) Μέθοδοι εκτίμησης του σωματικού λίπους

### I. Ολικό σωματικό λίπος

Ο απλός προσδιορισμός του βάρους του σώματος δεν βοηθά στη διάκριση αν το υπερβάλλον βάρος οφείλεται σε αύξηση του λιπώδους ή του μυϊκού ιστού. Οι μέθοδοι εκτίμησης του ολικού σωματικού λίπους που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι:

- I<sub>1</sub>. Η μέτρηση της πυκνότητας του σώματος
- I<sub>2</sub>. Λιποδιαλυτά αέρια (Κρυπτόν, Ξένον) ή διάλυση ισοτόπων Υδρογόνου (Δευτέριο, Τρίτιο)
- I<sub>3</sub>. Απορροφησιομέτρηση διπλής ενέργειας ακτίνων X (DEXA)
- I<sub>4</sub>. Βιοηλεκτρική αντίσταση ιστών
- I<sub>5</sub>. Υπέρυθρες ακτίνες
- I<sub>6</sub>. Μέτρηση δερματικών πτυχών
- I<sub>7</sub>. Εμπειρικές μέθοδοι.

### II. Κατανομή σωματικού λίπους

Η αυξανόμενη σημασία της κατανομής του σωματικού λίπους ώθησε τους ερευνητές στον προσδιορισμό κλινικών και εργαστηριακών δει-

κτών που εκφράζουν καλύτερα τους διάφορους τύπους παχυσαρκίας. Οι δείκτες αυτοί είναι ανθρωπομετρικοί και εργαστηριακοί.

### 1. Ανθρωπομετρικοί δείκτες

Ο περισσότερο χρησιμοποιούμενος δείκτης εκτίμησης της κατανομής του σωματικού λίπους είναι ο λόγος (Ratio) της περιμέτρου της μέσης (Waist) προς την περίμετρο στο ύψος των ισχίων (Hip) και ονομάζεται WHR<sup>15</sup>. Ο λόγος αυτός μπορεί να κυμαίνεται από 0,58 (κατ' εξοχήν γλουτομηριαία ή γυνοειδής παχυσαρκία), μέχρι 1,02 (κατ' εξοχήν κεντρικού τύπου κοιλιακή ή ανδροειδής παχυσαρκία). Όσο πιο υψηλός είναι ο δείκτης τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης μεταβολικών και καρδιαγγειακών προβλημάτων<sup>16-18</sup>. Παθολογικές θεωρούνται τιμές WHR > 0,80 για τις γυναίκες και >0,95 για τους άνδρες. Τιμές WHR που είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες και για τα δύο φύλα είναι οι μεγαλύτερες από 1,02. Ο WHR είναι ο ανθρωπομετρικός δείκτης που σχετίζεται με τον κίνδυνο ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου στους άνδρες<sup>18</sup>. Επίσης σχετίζεται πολύ καλύτερα από ό,τι άλλοι ανθρωπομετρικοί δείκτες με τα επίπεδα των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης. Μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι δεν έχει καλή επαναληψιμότητα σε υπερβολικά παχύσαρκα άτομα και ότι εκτιμά περισσότερο το υποδόριο λίπος παρά το σπλαχνικό που σχετίζεται ακόμη ισχυρότερα με ορισμένες μεταβολικές διαταραχές που συνοδεύουν την παχυσαρκία.

Παρόμοιας χρησιμότητας, λιγότερο όμως γνωστοί, είναι και άλλοι δείκτες, τους οποίους απλώς τους αναφέρουμε όπως: ο δείκτης περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο του μηρού (Thigh) WTR, ο δείκτης κεντρικότητας (centrality Index) και ο δείκτης ενδοκοιλιακού λίπους (Visceral Fat Index-VFI). Μοντέρνος και αξιόπιστος επίσης δείκτης είναι και η περίμετρος της μέσης που σχετίζεται κατά τους Poulriot και συν. καλύτερα με τα επίπεδα λιπιδίων και τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και στα δύο φύλα<sup>18a</sup>.

### 2. Εργαστηριακοί δείκτες

Μεγαλύτερης διαγνωστικής ακρίβειας σε σχέση με τους ανθρωπομετρικούς δείκτες και κατά φθίνουσα σειρά αξιολόγησης είναι οι εργαστηριακές απεικονιστικές εξετάσεις όπως: η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία, η DEXA και οι υπέρηχοι<sup>2,19</sup>. Μια από τις εξετάσεις εκλογής για την εκτίμηση του κοιλιακού λίπους με τη μεγαλύτερη αξιοπιστία είναι η υπολογιστική αξονική τομογραφία-YAT<sup>20</sup>. Έχει τη δυνατό-

τητα ακριβούς εκτίμησης τόσο του υποδόριου κοιλιακού λίπους όσο και του σπλαχνικού λίπους (ενδο - και εξω ή οπισθοπεριτοναϊκού). Η εκτίμηση του κοιλιακού λίπους που δίνει η ΥΑΤ συσχετίζεται, όπως και ο WHR, με τις μεταβολικές διαταραχές καθώς και τους κινδύνους νοσηρότητας και θνητότητας που συνοδεύουν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία<sup>21</sup>. Η ακρίβεια με την οποία εκτιμάται το σπλαχνικό λίπος με την ΥΑΤ βοήθησε στο να διαπιστωθεί ότι η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους παρουσιάζει ακόμη μεγαλύτερη συσχέτιση από ό,τι το ολικό σωματικό λίπος, με τους μεταβολικούς δείκτες όπως: η AUC της ινσουλίνης και του σακχάρου μετά φόρτιση γλυκόζης, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ινσουλίνης νηστείας καθώς και η αρτηριακή πίεση<sup>22,23</sup>. Παρόμοια χρησιμότητα στον υπολογισμό του σπλαχνικού λίπους με την ΥΑΤ έχει και η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού-MRI, η οποία λόγω του ότι στερείται ιονίζουσας ακτινοβολίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά και εγκύους<sup>19,24</sup>. Το μεγάλο μειονέκτημα και των δύο είναι το κόστος εξοπλισμού και εξέτασης καθώς και ο χρόνος της εξέτασης. Οι υπέρηχοι προσφέρουν ευκολία, δεν επηρεάζονται από το υπερβολικό πάχος και επιπλέον μπορούν να εκτιμήσουν ακόμη και μικρές μεταβολές στο ενδοκοιλιακό λίπος<sup>2,19,25</sup>. Έχουν όμως φτωχή συσχέτιση με τα ευρήματα της ΥΑΤ καθώς και μειωμένη ακρίβεια και επαναληψιμότητα, κάτι που περιορίζει βεβαίως τη χρησιμότητά τους<sup>2,19</sup>. Παρά την αδιαμφισβήτητη χρησιμότητα και εξαιρετική αξιοπιστία όλων των παραπάνω εξετάσεων, ο προσδιορισμός του WHR συνεχίζει να προσφέρει μια γρήγορη, μη επεμβατική και αναπαραγώγιμη μέθοδο εκτίμησης της κατανομής του σωματικού λίπους, ιδιαίτερα όταν ελέγχονται μεγάλοι πληθυσμοί.

## β) Κλινική σημασία της κεντρικής κατανομής του λίπους

Όπως ήδη αναφέρθηκε, σύμφωνα με τα πορίσματα αρκετών προοπτικών επιδημιολογικών μελετών, μεγαλύτερη κλινική σημασία για την εμφάνιση των επιπλοκών της παχυσαρκίας, έχει η εκλεκτική εναπόθεση λίπους στη κοιλιακή χώρα<sup>10-12,14,16-18</sup>.

Άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία ευρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II<sup>26</sup> (NIDDM). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και θανάτου από

καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>27</sup>. Μια από τις μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες αυτή της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Επιτερείας στην οποία πήραν μέρος 750.000 άνδρες και γυναίκες, αναφέρει αύξηση της θνητότητας ακόμη και όταν το βάρος αυξηθεί μόλις 10% πάνω από το μέσο όρο<sup>28</sup>. Ο δείκτης θνητότητας διπλασιάζεται όταν το ποσοστό αυτό φθάσει ή ξεπεράσει το 40% του μέσου όρου. Παχύσαρκα άτομα της κατηγορίας αυτής που δεν είναι καπνιστές έχουν τον ίδιο κίνδυνο με λιγότερο παχύσαρκα άτομα που είναι καπνιστές<sup>28</sup>.

Οι δυσμενείς επιπτώσεις της παχυσαρκίας στο καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να είναι άμεσες ή έμμεσες. Οι άμεσες επιπτώσεις έχουν σχέση με την ανάγκη για αυξημένη καρδιακή παροχή, που έχουν τα παχύσαρκα άτομα και που είναι συνάρτηση του βάρους προκειμένου να ανταποκριθεί ο οργανισμός στις πρόσθετες μεταβολικές του ανάγκες. Αυτό επιτυγχάνεται με αύξηση του όγκου εξώθησης παρά με αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Προκειμένου να αποφευχθεί η διάταση της αριστεράς κοιλίας, αυξάνεται η μάζα του μυοκαρδίου που τελικά οδηγεί σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Ο συνδυασμός πάχυνσης των καρδιακών τοιχωμάτων με φυσιολογικό ή αυξημένο μέγεθος κοιλοτήτων, είναι χαρακτηριστικό εύρημα στην παχυσαρκία. Εφόσον η αρτηριακή πίεση διατηρείται φυσιολογική, η πάχυνση αυτή ονομάζεται έκκεντρη (eccentric) υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Το εύρημα δε αυτό έχει παρατηρηθεί ακόμη και σε παχύσαρκα παιδιά<sup>29</sup>.

Οι έμμεσες επιπτώσεις έχουν σχέση με: α) την υπέρταση, β) το σακχαρώδη διαβήτη, γ) τη δυσλιπιδαιμία, ή δ) το συνδυασμό όλων αυτών (πολυμεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο X).

## 1. Υπέρταση

Υπέρταση και παχυσαρκία ιδίως κεντρικού τύπου είναι δύο κλινικές συχνότητες που σχετίζονται άμεσα<sup>30</sup>. Οι παχύσαρκοι παρουσιάζουν υπέρταση συχνότερα από τους κανονικού σωματικού βάρους συνομηλίκους τους, η δε ανάκτηση βάρους είναι προγνωστικό σημείο εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον<sup>31</sup>. Οι μηχανισμοί που ενέχονται είναι πολλοί όχι όμως πλήρως αποσαφηνισμένοι<sup>32</sup>. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται: η αυξημένη καρδιακή παροχή και ο αυξημένος ενδαγγειακός όγκος<sup>29,33</sup>, η κατακράτηση νατρίου και ο αποσυντονισμός της δράσης των νατριορυθμιστικών μηχανισμών<sup>34</sup>, η υπερινσουλιναίμια και η ιν-

σουλινοαντίσταση<sup>35-39</sup>, η συμπαθητικοτονία<sup>40</sup> και τελευταία διαταραχές στην αιμοδυναμική του νεφρού και της λειτουργίας του<sup>41</sup>. Όλες αυτές οι διαταραχές απαντώνται συχνότερα σε άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρά σε άτομα με γενικευμένη ή περιφερικού τύπου παχυσαρκία<sup>42</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι η μείωση της ποσότητας του ενδοκοιλιακού λίπους ελαττώνει την αρτηριακή πίεση τουλάχιστον στις γυναίκες<sup>43</sup>.

## 2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Ο πιο σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας για την εμφάνιση ΣΔ-II είναι η παχυσαρκία. Οι ασθενείς με ΣΔ-II είναι συχνά παχύσαρκοι και η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ-II πλησιάζει τη συχνότητα ανεύρεσης της παχυσαρκίας σε διάφορες χώρες και εθνολογικές ομάδες<sup>26</sup>.

Η κατανομή του σωματικού λίπους είναι μια σημαντική παράμετρος για τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ-II<sup>44</sup>. Η κεντρική κατανομή του λίπους έχει μεγαλύτερη επιβαρυντική σημασία για την εμφάνιση ΣΔ-II. Οι τυπικές μεταβολικές διαταραχές είναι η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και η ινσουλινοαντίσταση στους μυς. Μολονότι τα απόλυτα επίπεδα της ινσουλίνης μπορεί να ανευρίσκονται φυσιολογικά, υπάρχει ωστόσο πάντοτε μια σχετική ινσουλινοπενία στον ΣΔ-II. Η υπεργλυκαιμία<sup>45</sup> και η υπερινσουλιναιμία<sup>46</sup> εφόσον είναι παρούσες, λίγη σημασία έχει για το πια έχει μεγαλύτερη επιβαρυντική σημασία, διότι και οι δύο προάγουν την ινσουλινοαντίσταση, η οποία διαπιστώνεται ακόμη και σε άτομα που δεν θα εμφανίζουν ποτέ ΣΔ<sup>47</sup>.

## 3. Δυσλιπιδαιμία

Μεταξύ των διαφόρων τύπων παχυσαρκίας, τα αυξημένα επίπεδα ενδοκοιλιακού (σπλαχνικού) λίπους, φαίνεται πως είναι ένας σημαντικός, αν όχι ο πιο σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με τη δυσμενή λιπιδαιμική εικόνα. Οι κυριότερες διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που συνοδεύουν την κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι: η υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένα επίπεδα apo-B100 καθώς επίσης και αυξημένη αναλογία πυκνών μορίων της LDL και ελαττωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης και ιδιαίτερα του υποκλάσματος HDL<sub>2</sub><sup>48</sup>. Οι εκδηλώσεις αυτές είναι αντιπροσωπευτικές του συνδρόμου της ινσουλινοαντίστασης που πρωτοπεριέγραψε ο Reaven<sup>49</sup>. Οι μηχανισμοί που ενέχονται στην παθογένεια της διαταραγμένης ομοιοστασίας γλυκόζης-ινσουλίνης και στη δυσλιποπρωτεϊναιμία θα μπορούσαν να παρουσιαστούν συνοπτικά ως εξής: τα σπλα-

χνικά λιποκύτταρα έχει βρεθεί ότι έχουν μεγαλύτερη λιπολυτική δραστηριότητα<sup>2</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη προσφορά FFA στο ήπαρ μέσω της πύλαιας κυκλοφορίας. Η μεγάλη προσφορά FFA ελαττώνει την ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης συμβάλλοντας έτσι στη συστηματική υπερινσουλιναιμία. Επιπλέον διεγείρουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και τη σύνθεση τριγλυκεριδίων. Στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης συμβάλλει επίσης και η αυξημένη προσφορά γλυκερόλης που χρησιμεύει ως υπόστρωμα για την ηπατική νεογλυκογένεση. Έτσι και τα δύο παράγωγα της λιπόλυσης, τα FFA δηλαδή και η γλυκερόλη, συμβάλλουν στη διαταραχή του μεταβολισμού στο ήπαρ<sup>50</sup>. Επιπλέον έχει βρεθεί πως στα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του πλάσματος μετά χορήγηση ηπαρίνης είναι πολύ μειωμένη, ενώ αντίθετα η δραστηριότητα της ηπατικής τριγλυκεριδικής λιπάσης είναι αυξημένη<sup>51</sup>. Οι παραπάνω μεταβολές στη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης συμβάλλουν στη μείωση του ρυθμού αποδόμησης των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και σε αύξηση της αποδόμησης της HDL<sub>2</sub> ή στη μετατροπή της σε HDL<sub>3</sub>. Χαρακτηριστική επομένως εκδήλωση στη σπλαχνικού τύπου παχυσαρκία είναι η αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και η μείωση της HDL χοληστερόλης, ιδίως της HDL<sub>2</sub><sup>52,53</sup>.

## 4. Σύνδρομο X

Ο πλέον σημαντικός παράγοντας που στηρίζει την άποψη ότι υπάρχει μια συνάφεια μεταξύ της υπερινσουλιναιμίας-ινσουλινοαντίστασης και της αθηροσκλήρυνσης είναι η κεντρική ή ανδροειδής παχυσαρκία.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία δεν ταυτίζεται κατ' ανάγκη με το φαινόμενο της παχυσαρκίας γενικότερα. Το σύνδρομο X ή αλλιώς σύνδρομο της ινσουλινοαντίστασης χαρακτηρίζεται από: υπερινσουλινισμό και ινσουλινοαντίσταση, υπέρταση, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης. Έχει δε ισχυρή συσχέτιση με νοσηρότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Το σύνδρομο X είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοιο με τα κλινικοεργαστηριακό σύνδρομο που συνοδεύει την κεντρικού τύπου παχυσαρκία, έχοντας όμως επιπλέον ορισμένες διαταραχές που σχετίζονται με τον ινοδωλυτικό μηχανισμό και την αιμόσταση<sup>14,47,49,54,55</sup>. Επιπλέον συστατικές παράμε-



τροι του συνδρόμου θεωρούνται τελευταία η υπερλεπτιναιμία και η αντίσταση στη λεπτίνη<sup>56</sup>.

### γ) Αιτιολογία της παχυσαρκίας κεντρικού τύπου

Σε γενικές γραμμές υπάρχουν δύο κύριοι παράγοντες, γενετικοί και ορμονικοί, που φαίνεται πως παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της κατανομής του λίπους<sup>50,57,58</sup>.

#### 1. Γενετικοί παράγοντες

Παρόλο που υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν σε ποσοστό γύρω στο 25% το ολικό σωματικό λίπος και σε κάπως ανώτερα ποσοστά (30-50%) το υποδόριο σωματικό ή και το υποδόριο κοιλιακό λίπος, ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν το ίδιο και για την περίπτωση του σπλαχνικού λίπους στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, η δε ποσότητα του σπλαχνικού λίπους φαίνεται πως αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας και στα δύο φύλα<sup>50</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε μονοζυγωεείς διδύμους (άτομα δηλαδή που έχουν το ίδιο γενετικό υλικό), μόνον αυτοί που έχουν αυξημένα επίπεδα σπλαχνικού λίπους παρουσιάζουν μείζονες διαταραχές στη φόρτιση γλυκόζης και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη<sup>59</sup>.

#### 2. Ορμονικοί παράγοντες

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι σημαντικό παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας κεντρικού τύπου παίζει ο υποθαλαμο-υποφυσιακός-επινεφριδικός άξονας (Y-Y-E). Σύμφωνα με αυτή την άποψη που πρωτοϋποστηρίχθηκε από τον Bjorntorp<sup>57,60</sup>, υπάρχει μια απορρύθμιση του νευροενδοκρινικού συστήματος που οδηγεί σε χρόνια αυξημένη ευαισθησία και δραστηριότητα του Y-Y-E άξονα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης η οποία σε συνδυασμό με την υπερινσουλιναιμία οδηγεί σε υπερλιπιδαιμία. Η κορτιζόλη προάγει πιθανόν τη κεντρική εναπόθεση λίπους αυξάνοντας τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της ενδοκυττάριας λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό<sup>61</sup>. Τα λιποκύτταρα του μείζονος επιπλόου έχουν μεγαλύτερο αριθμό στεροειδικών υποδοχέων από ότι το υποδόριο κοιλιακό λίπος<sup>58,61</sup>. Φαίνεται πως η κορτιζόλη και η ινσουλίνη ασκούν ευοδωτικό ρόλο στην εναπόθεση κοιλιακού λίπους, ενώ η GH και η τεστοστερόνη ευνοούν στην κινητοποίηση του λίπους<sup>60</sup>.

Η τεστοστερόνη ελαττώνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και διεγείρει τη λιπόλυση. Η δράση της δε αυτή είναι πολύ πιθανόν να ασκείται μέσω γονιδίων που τροποποιούν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η τεστοστερόνη αυξάνει τον αριθμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης των λιποκυττάρων και κατ' αυτόν τον τρόπο διεγείρει τη λιπόλυση<sup>58</sup>. Λιποκύτταρα που προέρχονται από το κοιλιακό λίπος ιδιαίτερα, είναι πιο ευαίσθητα στην τεστοστερόνη<sup>58</sup>. Οι στεροειδικές ορμόνες του φύλου σχετίζονται επίσης με διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης και στη μεταφορά των λιπιδίων στο πλάσμα<sup>57,61</sup>. Χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης θα προκαλέσουν ελάττωση της κινητοποίησης του λίπους και έτσι έμμεσα θα συμβάλλουν στην αύξησή του. Οι μεταβολές αυτές είναι περισσότερο εμφανείς στο κοιλιακό λίπος παρά στο υποδόριο και τούτο διότι το κοιλιακό λίπος σε σχέση με το υποδόριο, έχει περισσότερα κύτταρα ανά μονάδα, μεγαλύτερη αιματική ροή, περισσότερους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών και πιθανόν περισσότερους υποδοχείς ανδρογόνων. Τα υπόλοιπα στεροειδή του φύλου τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα επίσης διεγείρουν τη λιποπρωτεϊνική λιπάση και αναστέλλουν τη λιπόλυση<sup>58</sup> χωρίς ωστόσο ο μηχανισμός δράσης τους να είναι επακριβώς γνωστός.

Η αυξητική ορμόνη (GH) φαίνεται πως διεγείρει τη λιπόλυση με μηχανισμούς όμως που δεν είναι επακριβώς γνωστοί<sup>58,61</sup> και μάλιστα η λιπολυτική της δράση είναι εντονότερη στο κεντρικό λίπος. Αυτό φαίνεται ιδιαίτερα στα παιδιά και στους ενήλικες με ανεπάρκεια της GH που παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση υποδόριου λίπους στη κοιλιακή ιδίως χώρα. Η χορήγηση GH τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες με ανεπάρκεια GH, προκαλεί ταχεία αναδιανομή του λίπους από την κοιλιακή χώρα στη περιφέρεια<sup>62,63</sup>.

Η τεστοστερόνη και η GH φαίνεται πως εξισορροπούν τις δράσεις της κορτιζόλης και της ινσουλίνης. Η λεπτή δε αυτή ισορροπία κατευθύνει και την ακριβή κατανομή του λίπους μεταξύ κέντρου και περιφέρειας<sup>57</sup>.

Παραδείγματα διαταραχής αυτής της ισορροπίας είναι το σύνδρομο Cushing που χαρακτηρίζεται κλινικά από κεντρογενή παχυσαρκία και ορμονολογικά από αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και ινσουλίνης και χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης και GH. Κάτι παρόμοιο συμβαίνει και στην τρίτη ηλικία όπου υπάρχει μια αυξημένη τάση

για εναπόθεση λίπους στη κοιλιακή χώρα. Η γήρανση πράγματι συνοδεύεται από αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και κορτιζόλης και μείωση των επιπέδων της GH και της τεστοστερόνης<sup>57,60</sup>. Σημαντικό ρόλο, ανάλογο της ινσουλίνης, έχουν και οι κατεχολαμίνες αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη<sup>58</sup>. Η δράση τους ασκείται μέσω δύο ξεχωριστών υποδοχέων: των β-αδρενεργικών υποδοχέων που μεσολαβούν στη λιπολυτική δράση των κατεχολαμινών και των α2-υποδοχέων που είναι υπεύθυνοι για την αντιλιπολυτική τους δράση. Οι δύο αυτές κατηγορίες υποδοχέων είναι δυνατόν να συνυπάρχουν στο ίδιο λιποκύτταρο<sup>58</sup>.

Συνοψίζοντας θα μπορούσαμε να πούμε ότι η κεντρικού τύπου ή ανδροειδής ή κοιλιακή ή σπλαχνική παχυσαρκία, πολύ συχνή στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες, παίζει αιτιολογικό ρόλο σε πολλές μεταβολικές διαταραχές. Οι κυριότερες από αυτές είναι η παθολογική ανοχή υδατανθράκων και ο ΣΔ-II και η δυσλιπιδαιμία με άμεση ή έμμεση συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης και στεφανιαίας νόσου. Οι συνέπειες αυτές μάλιστα έχουν τεκμηριωθεί από πλήθος προοπτικών επιδημιολογικών και άλλων μελετών. Αξιόλογος κλινικός δείκτης εκτίμησης της παχυσαρκίας κεντρικού τύπου παραμένει ο WHR, ο οποίος έχει υψηλή συσχέτιση με άλλες πιο ακριβείς μεθόδους εκτίμησης του σπλαχνικού λίπους όπως η YAT και η MRI. Από αιτιολογικής πλευράς τέλος φαίνεται πως σημαντικό ρόλο παίζουν διαταραχές του υποθαλαμο-υποφυσιακού-επινεφριδικού και γοναδικού άξονα.

### Βιβλιογραφία

- Office of Population Censuses and surveys. Health Survey for England-London: HMSO. 1991.
- Kissebah AH. Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1997; 5: 8-20.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-513.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67: 969-977.
- Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322: 882-889.
- van Itallie TB. Health implication of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985; 103: 983-988.
- Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for developing non-insulin dependent diabetes: a 10 years follow up on men in Upsala. *Br Med J* 1991; 303: 755-760.
- Fontbonne AM, Eschwage EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991; 14: 461-469.
- Ferranini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422.
- Vague. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
- Kissebah A, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-260.
- Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-1162.
- Abate N, Garg A, Poshok R, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995; 96: 88-98.
- Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74: 761-811.
- Ashwell M, Cole TJ, Dixon AK. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. *Br Med J* 1985; 290: 1692-1694.
- Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12-year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-1261.
- Ohlsson L, Larsson B, Svardisudd K, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus-13,5 years of follow up of the participants in the study of Men Born in 1913. *Diabetes* 1984; 34: 1055-1058.
- Larsson B, Svardisudd K, Welin L, et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: a 13-year follow up of participants in the study of Men Born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-1404.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-468.
- van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Intern J Obes* 1993; 17: 187-196.
- Heymsfield SB, Noel RA. Radiographic analysis of body composition by computerized axial tomography. In: Newell GR, Ellison NM (eds), *Nutrition and Cancer*, vol 17, New York, Raven Press 1981: 161-172.
- Seidell JC, Oosterles A, Thijssen MAO, et al. Assessment of intraabdominal and subcutaneous abdominal fat:

- relation between anthropometry and computed tomography. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 7-13.
22. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54-59.
  23. Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, et al. Relationship of fat distribution to glucose intolerance: results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. *Diabetes* 1986; 35: 411-415.
  24. Staten MA, Totty WG, Kohrf WM. Measurement of fat distribution by magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 1989; 24: 345-349.
  25. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, et al. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes Relat Med Disord* 1991; 15: 847-852.
  26. Cooper R. Diabetes and the thrifty gene. *Lancet* 1994; 344: 1648.
  27. Waaler HT. Height, weight and mortality. The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984; 679 (Suppl): 1-15.
  28. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1034-1036.
  29. Kono Y, Yoshinaga M, Oka S, et al. Effect of obesity on echocardiographic parameters in children. *Int J Cardiol* 1994; 46: 7-13.
  30. Licata G, Corrao S, Parrinello G, Scaglione R. Obesity and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1994; 9: 29-32.
  31. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, et al. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. *Ann Int Med* 1967; 67: 48-59.
  32. Dustan HP. Mechanism of hypertension associated with obesity. *Ann Int Med* 1983; 98(II): 860-864.
  33. Licata G, Scaglione R, Capuana G, et al. Hypertension in obese subjects: distinct hypertensive subgroup. *J Hum Hypertens* 1990; 4: 37-41.
  34. Licata G, Volpe M, Scaglione R. Rubattus. Salt regulating hormones in young obese subjects. Effects of saline load. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl 1): 20-24.
  35. Recchini AP. Insulin resistance and blood pressure regulation in obese and non obese subjects. *Hypertension* 1991; 17: 837-842.
  36. Reaven G, Hoffman BB. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension. *Lancet* 1987; 11: 435-437.
  37. Donachne RP, Skyler JS, Schneiderman N, Prineas RJ. Hyperinsulinemia and elevated blood pressure: cause, confounder, or coincidence? *Am J Epidemiol* 1990; 132: 827-836.
  38. Freedman DS, Srinivasan SR, Burke GL, et al. Relation of body fat distribution to hyperinsulinemia in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1987; 41: 403-410.
  39. Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM. Insulin and blood pressure in obese. *Hypertension* 1985; 7: 702-706.
  40. Lnadberg L, Young JB. The role of sympathoadrenal system in modulating energy expenditure. *Metabolism* 1984; 13: 475-479.
  41. Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, et al. Central obesity and hypertension: pathophysiologic role of renal haemodynamics and function. *Inter J Obes* 1995; 19: 403-409.
  42. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, et al. Central obesity and hypertension: relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity and diastolic pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens* 1994; 7: 314-320.
  43. Kanai H, Tokunaga K, Fujiokas et al. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996; 27(1): 125-129.
  44. Hartz AJ, Rupley DC, Kalkhoff RK, Rimm AA. Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body-fat distribution. *Prev Med* 1983; 12: 351-357.
  45. Yki Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycemia on glucose metabolism. *Diabetologia* 1990; 33: 579-588.
  46. Howard CF, Yasudo M, Wolff J. Hyperinsulinemia in macaca nigra: Precession to obesity and/or diabetes? *Diabetes Res* 1990; 13: 163-168.
  47. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
  48. Despres JP. Body fat distribution and cardiovascular risk: importance of visceral fat. *Medicographia* 1994; 16(3): 11-15.
  49. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
  50. Bouchard C, Despres JP, Mauriege P. Genetic and non-genetic determination of regional fat distribution: *Endocr Rev* 1993; 14(1): 72-93.
  51. Despres JP, Ferland M, Moorjani S, et al. Role of hepatic triglyceride lipase activity in the association between intra-abdominal fat and plasma HDL-cholesterol in obese women. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 485-492.
  52. Despres JP. Lipoprotein metabolism in visceral obesity. *Int J Obes* 1991; 15: 45-52.
  53. Hsia SH, Leiter LA. Obesity and dyslipidemia: Epidemiology, physiology and effects of weight loss. *The Endocrinologist* 1995; 5: 118-131.
  54. Kaplan NM. The deadly quarter. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-1520.
  55. Reaven GM. The fourth musketter. *Diabetologia* 1995; 38: 3-13.
  56. Zimmet PZ, McCarty DJ, deCourten MP. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolism syndrome. *J Diabet and it Compl* 1997; 11(2): 60-68.
  57. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in human. *Intern J Obes* 1996; 20: 291-302.
  58. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue meta-

- bolism: causes implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res* 1995; 34 (1): 55-70.
59. *Ronneamaa T, Koskenvuo M, Marniemi J, et al.* Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 383-887.
60. *Bjorntorp P.* Visceral obesity: A "Civilization syndrome". *Obesity Res* 1993 (1): 206-222.
61. *Bjorntorp P, Oftosson M, Rebuffé-Scrive M, Xu X.* Regional obesity and steroid hormone interactions in human adipose tissue. In: *Bray GA, Ricquier D, Spiegelman B* (eds). *Obesity towards a molecular approach-UCLA Symposia on molecular and cellular biology*. NY, Wiley-Liss 1990; 132: 147-157.
62. *Bengtsson B-A, Eden S, Lonn L, et al.* Treatment of adults with growth hormone deficiency with recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 309-317.
63. *Christiansen JS.* Effects of growth hormone upon body composition. In: *Juul A, Jorgensen GL* (eds). *Growth hormone in adults* NY. Cambridge University Press 1996: 213-219.

**Χρ. Μανές:** Ευχαριστούμε τον κ. Ποντικίδη για την εμπειριστατώμενη εισήγηση. Έκανε επιπλέον και μια καλή εισαγωγή στο θέμα που ακολουθεί δηλαδή το θέμα των ορμονικών διαταραχών που ανευρίσκονται στην παχυσαρκία με κεντρική κατανομή του λίπους. Παρακαλώ την κ. Παζαΐτου να πάρει τον λόγο.

### Ενδοκρινικές ανωμαλίες στην παχυσαρκία

#### Κ. Παζαΐτου-Παναγιώτου

Ενδοκρινικές ανωμαλίες συχνά παρατηρούνται στην παχυσαρκία και περιλαμβάνουν ανωμαλίες των πεπτιδικών και των στεροειδικών ορμονών. Η προέχουσα ορμονική ανωμαλία στην παχυσαρκία είναι πιθανώς η αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης, που θεωρείται μια κύρια αντισταθμιστική απάντηση στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Και άλλες ορμόνες όπως π.χ. οι ορμόνες του γαστρεντερικού μπορεί να αποτελούν μέρος των ενδοκρινικών ανωμαλιών. Εδώ όμως δεν θ' αναφερθούμε σ' αυτές. Θα στραφούμε κυρίως στην περιγραφή των ανωμαλιών των στεροειδών και της αυξητικής ορμόνης.

Οι περισσότερες ορμονικές ανωμαλίες που παρατηρούνται θεωρείται ότι είναι δευτερογενείς στην εγκατεστημένη παχυσαρκία. Μερικές απ' αυτές συχνά ομαλοποιούνται με την απώλεια βάρους. Όμως παρά το γεγονός ότι δεν φαίνεται οι

ορμονικές αλλαγές να εμπλέκονται στην παθογένεση της παχυσαρκίας, υπάρχουν σήμερα αξιοσημείωτες μαρτυρίες ότι αυτές οι αλλαγές μπορούν να ρυθμίσουν στη συνέχεια τη σωματική κατανομή του λίπους και να επιδράσουν αμοιβαία στο να δημιουργήσουν μεταβολικές ανωμαλίες. Είναι ενδιαφέρον λοιπόν να εξετάσουμε τις τρέχουσες γνώσεις γύρω από τις ενδοκρινικές ανωμαλίες στην παχυσαρκία.

### Κορτιζόλη

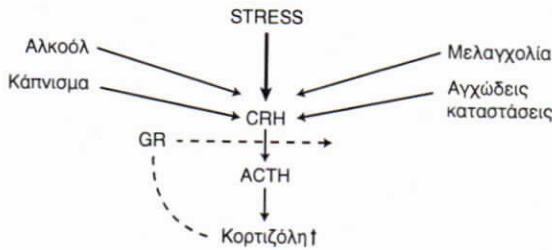
Η κορτιζόλη έγινε το αντικείμενο πολλών μελετών παχυσαρκίας, πιθανόν επειδή υπήρξαν κλινικές παρατηρήσεις ότι μερικοί παχύσαρκοι ασθενείς έχουν μια εμφάνιση τύπου Cushing, δηλαδή τυπική εναπόθεση λίπους κυρίως κεντρικά και επίσης παρατηρήσεις σε ασθενείς με έλλειψη γλυκοκορτικοειδών (π.χ. νόσος Addison), οι οποίοι παρουσιάζουν μεγάλη απώλεια βάρους και απώλεια του λίπους του σώματος.

Από τα αποτελέσματα αυτών των μελετών φαίνεται ότι ο ρυθμός έκκρισης της κορτιζόλης είναι αυξημένος στην παχυσαρκία αλλά τα επίπεδά της στο πλάσμα και τα ούρα είναι φυσιολογικά πιθανόν λόγω αυξημένης περιφερικής χρησιμοποίησής της<sup>1</sup>.

Περισσότερο πειστικά δεδομένα για τη συσχέτιση μεταξύ ανθρώπινης παχυσαρκίας και κορτιζόλης προέρχονται από μελέτες που ταξινομούν την παχυσαρκία σε κεντρικού (κοιλιακού) και περιφερικού τύπου (γλουτομηριαία) παχυσαρκία. Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε αυξημένη αποβολή κορτιζόλης στα ούρα και αυξημένη ευαισθησία της ACTH στα διάφορα ερεθίσματα, στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

Σε πρόσφατες μελέτες φαίνεται ότι το ποσό της κορτιζόλης που αποβάλλεται με τα ούρα είναι ευθέως ανάλογο με το δείκτη περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο των ισχύων (WHR), ένα δείκτη κεντρικής εναπόθεσης λίπους. Επιπλέον, η απάντηση της κορτιζόλης και της ACTH στα διεγερτικά ερεθίσματα (φαρμακευτικά ή στρεσογόνα) είναι μεγαλύτερη σε άτομα με αυξημένο WHR απ' ότι σ' εκείνα με μειωμένο WHR<sup>2</sup>. Τ' αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι ο υποθαλαμού-ποφυσιακός επινεφριδικός άξονας (ΥΥΕ) είναι υπερευαίσθητος ή υπεραπαντητικός στην κεντρική παχυσαρκία (Σχ. 1). Συγχρόνως όμως και άλλες ενδοκρινικές ανωμαλίες μπορεί να προέλθουν από μια αυξημένη ευαισθησία του ΥΥΕ άξονα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι και οι δύο υποθάλαμος - γονάδες και υποθάλαμος - αυξητική ορμόνη άξο-



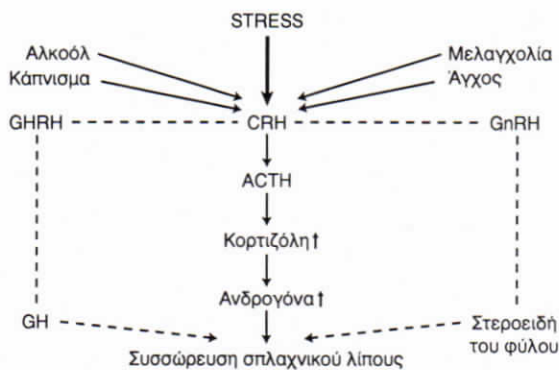


Σχ. 1. Υπερευαισθησία του ΥΥΕ άξονα με υπερπαραγωγή κορτιζόλης.

νες καταστέλλονται από την αυξημένη δραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα στην κοιλιακή παχυσαρκία (Σχ. 2). Έτσι η αυξημένη διέγερση των επινεφριδίων μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή κορτιζόλης και ανδρογόνων επίσης. Είναι γνωστό ότι η υπερανδρογοναιμία είναι ένα χαρακτηριστικό των κοιλιακών παχύσαρκων γυναικών.

Δεδομένου ότι η κοιλιακή παχυσαρκία είναι πρώιμο στάδιο του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM), είναι ενδιαφέρον να προσδιορίσουμε εάν ο ΥΥΕ άξονας διαταράσσεται στον εγκαταστημένο NIDDM. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα στον NIDDM, αλλά η διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης στον εγκατεστημένο διαβήτη μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθείς νευροενδοκρινικές και ενδοκρινικές διαταραχές που καθιστούν δύσκολη την εξήγηση.

Η εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και διαβήτη από την κορτιζόλη είναι γνωστά φαινόμενα. Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν αυτό το φαινόμενο, όπως αναστολή στη μεταφορά γλυκόζης και στη δραστηριότητα



Σχ. 2. Υπερευαισθησία του ΥΥΕ άξονα με υπερπαραγωγή κορτιζόλης και ανδρογόνων από τα επινεφρίδια και σύγχρονη καταστολή των υποθάλαμο-γονάδες και υποθάλαμο-αυξητική ορμόνη αξόνων.

τα της γλυκογόνο-συνθετάσης. Γι' αυτό η αυξημένη κορτιζόλη που προκύπτει από υπερδραστηριότητα του ΥΥΕ άξονα μπορεί να είναι ένας σημαντικός παθογενετικός παράγοντας, αντίστασης στην ινσουλίνη στην κοιλιακή παχυσαρκία<sup>3</sup> (Σχ. 1).

#### Άξονας υπόφυση-γονάδες

#### Όρχεις

Στους παχύσαρκους άνδρες διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της ολικής τεστοστερόνης μειώνονται καθώς ο δείκτης μάζης σώματος (BMI) αυξάνεται. Αυτό είναι το αποτέλεσμα της πτώσης των επιπέδων της φιλοσυνδετικής πρωτεΐνης (SHBS), που συμβαίνει με την αύξηση του BMI. Τα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης είναι αρχικά φυσιολογικά, εν τούτοις όταν αναπτυχθεί σοβαρή παχυσαρκία (BMI > 40) τότε τα επίπεδά της μειώνονται, ιδίως στους άνδρες με σπλαχνική παχυσαρκία<sup>4</sup>. Φαίνεται δηλαδή ότι η κατανομή του λίπους του σώματος σε κεντρικές περιοχές συμμετέχει σημαντικά στην ανάπτυξη υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού.

Τα επίπεδα οιστρονών και οιστραδιόλης είναι υψηλότερα στους παχύσαρκους άνδρες και αυτό είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης περιφερικής μετατροπής των πρόδρομων ανδρογόνων των επινεφριδίων σε οιστρογόνα στο λιπώδη ιστό. Η αύξηση των οιστρογόνων μπορεί να καταστείλλει το εύρος των ώσεων της υποφυσιακής LH. Τα αυξημένα οιστρογόνα συνήθως δεν προκαλούν κλινικά σημεία υπεροιστρογοναιμίας, όπως λόγου χάρι γυναικομαστία ή ατροφία των όρχεων. Είναι όμως σημαντικό να τονισθεί ότι η απώλεια βάρους δεν συνοδεύεται υποχρεωτικά από μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων στους παχύσαρκους άνδρες πιθανό διότι η αρωματάση είναι παρούσα στα στρωματικά κύτταρα των αγγείων, που δεν φαίνεται να μειώνονται με την απώλεια βάρους.

Πρόσφατα όμως πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα των στεροειδών του φύλου με τη μάζα του σπλαχνικού λίπους μετρημένη με MRI και δεν βρήκαν μια σημαντική σχέση μεταξύ στεροειδών του φύλου (Ολική τεστοστερόνη, ελεύθερη τεστοστερόνη και SHBG) και της μάζας του σπλαχνικού λίπους.

Επομένως τα επίπεδα, της ολικής τεστοστερόνης μειώνονται στην παχυσαρκία λόγω μείωσης της SHBG. Τα επίπεδα της FTe και των μεταβλητών της είναι φυσιολογικά μέχρι που να εμφανισθεί εκσεσημασμένη παχυσαρκία, που συνο-

δεύεται από υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Η μάζα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού μπορεί να σχετίζεται με τα επίπεδα στεροειδών των γονάδων, αυτό όμως είναι ακόμα αμφιλεγόμενο. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να λάβουν υπ' όψη τους το γεγονός ότι το ολικό σωματικό λίπος "συμμεταβάλλεται" με τη σπλαχνική λιπώδη μάζα.

### **Ωοθήκη**

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία εμπλέκεται νωρίς στην αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας. Τα παχύσαρκα κορίτσια έχουν πρώιμη εμφάνιση της εφηβείας τους. Αντίθετα με ότι συμβαίνει στους άνδρες οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν αυξημένα επίπεδα ολικής τεστοστερόνης και ελεύθερης τεστοστερόνης. Όμως η SHBG είναι και εδώ χαμηλή<sup>5</sup>. Η υπερανδρογοναιμία φαίνεται ότι είναι περισσότερο έντονη στις γυναίκες με κεντρική ή σπλαχνική παχυσαρκία και η παρατήρηση αυτή έχει επιβεβαιωθεί σε διάφορες μελέτες. Η υπερανδρογοναιμία στις γυναίκες ακολουθείται από αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία που ακολουθεί την αντίσταση αυτή προκαλεί αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων με απ' ευθείας δράση στις ωοθήκες (Σχ. 2) και ούτω καθ' εξής. Ομοφυλόφιλες γυναίκες στις οποίες χορηγείται τεστοστερόνη με σκοπό την αλλαγή φύλου, συσσωρεύουν σπλαχνικό λίπος, όπως όταν έχουν αφαιρεθεί οι ωοθήκες. Αυτό πιστοποιεί ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη προκαλεί συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, στις γυναίκες και επομένως η τεστοστερόνη μπορεί να αποτελέσει ένα βασικό παράγοντα για συσσώρευση σπλαχνικού λίπους σε υπερανδρογονικές γυναίκες. Η παρατήρηση ότι η εναπόθεση λίπους στα σπλάχνα γίνεται μόνο σε ομοφυλόφιλες γυναίκες με ωθηκεκτομή πιστοποιεί, ότι τα οιστρογόνα που παραμένουν πριν την ωθηκεκτομή είναι προστατευτικά. Επίσης τα οιστρογόνα από μόνα τους φαίνεται ότι προστατεύουν τις μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες που παίρνουν ορμονική υποκατάσταση, από τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Η ισορροπία μεταξύ ανδρογόνων και οιστρογόνων φαίνεται ότι είναι σημαντική. Ίσως η απώλεια οιστρογόνων είναι πιο σημαντική από τη σχετικά μικρή αύξηση των ανδρογόνων σε υπερανδρογοναιμικές γυναίκες με σπλαχνική συλλογή σωματικού λίπους.

Πολλοί ερευνητές έχουν παρατηρήσει αυξημένη παραγωγή των οιστρογόνων στην παχυσαρκία, ιδίως στην μετεμμηνοπauσιακή γυναίκα. Αυ-

τό οφείλεται κυρίως στην περιφερική αρωματοποίηση των κυκλοφορούντων ανδρογόνων σε οιστρογόνα από τα στρωματικά αγγειακά κύτταρα του λιπώδους ιστού (έτσι η ανδροστενδιόλη μετατρέπεται σε οιστρόνη και η τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη). Αρωματοποίηση συμβαίνει και στις προεμμηνοπauσιακές γυναίκες αλλά αυτή υπερσκιάζεται από την παραγωγή των ωθηκικών οιστρογόνων. Μέσω της αρωματοποίησης των ανδρογόνων σε οιστρογόνα η παχυσαρκία μεταβάλλει το πηλίκo ανδρογόνων/οιστρογόνων στις παχύσαρκες γυναίκες.

Μια έντονα αντίστροφη σχέση υπάρχει μεταξύ SHBG και BMI. Η πτώση της SHBG που συνοδεύει την παχυσαρκία καταλήγει σε μια αυξημένη κάθαρση των ανδρογόνων. Η αυξημένη κάθαρση μπορεί να προηγείται ή να ακολουθεί την αυξημένη παραγωγή των ανδρογόνων. Ο μηχανισμός της μείωσης της SHBG με την αύξηση της λιπώδους μάζας φαίνεται ότι σχετίζεται με τα επίπεδα ινσουλίνης. Η μείωση της SHBG έχει ως αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων ανδρογόνων κυρίως στις γυναίκες με κεντρικού τύπου παχυσαρκία όταν συγκριθούν με γυναίκες με περιφερική ή γλουτομηριαία παχυσαρκία.

Η LH και FSH στις παχύσαρκες προεμμηνοπauσιακές γυναίκες παραμένουν συνήθως φυσιολογικές.

### **GH**

Η GH παράγεται από τα σωματοτρόφα κύτταρα της υποφύσεως. Η σωματοστατίνη είναι ο πρωταρχικός αρνητικός ρυθμιστής της παραγωγής της, ενώ τα στεροειδή του φύλου, (η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη) έχουν θετικά αποτελέσματα στην παραγωγή της GH όπως επίσης το σεροτονινεργικό σύστημα. Μετά την παραγωγή της κυκλοφορεί στο αίμα και συνδέεται με τους υποδοχείς της. Διέγερση του ήπατος από την GH έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του IGF-1, που τώρα είναι γνωστό ότι παράγεται και από άλλα όργανα και ιστούς. Ο IGF-1 που κυκλοφορεί επιστρέφει στην υπόφυση, καταστέλλει την παραγωγή της GH, κλείνοντας έτσι το μηχανισμό της αρνητικής παλίνδρομης ανατροφοδότησης.

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από μείωση της έκκρισης της GH και από αλλαγές στο ρυθμό εκκρίσεώς της (εκκριτικά κύματα λίγα και μικρά), ιδίως στη σπλαχνική παχυσαρκία. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν μειωμένη έκκριση GH σε απάντηση στις φυσιολογικές και φαρμακευτικές διεγέρσεις όπως υπογλυκαιμία, αργινίνη, κλονιδίνη και L-



Dopa. Αυτό οφείλεται όχι μόνο στη μειωμένη παραγωγή GHRH αλλά επίσης στην σωματοστατική αναστολή ή ακόμη και σε μια αντίσταση στη δράση του GHRH.

Τα επίπεδα του IGF-1 στην παχυσαρκία μπορεί να είναι αυξημένα, φυσιολογικά ή μειωμένα. Η υπερινσουλιναμία που συνοδεύει την παχυσαρκία μειώνει τα επίπεδα της IGFBP1 και επομένως μειώνει τα IGF-1 επίπεδα. Άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία έχουν χαμηλότερα επίπεδα ολικού IGF-1 ανεξάρτητα από την ολική μάζα λίπους. Αυτό είναι το αποτέλεσμα μιας θετικής συσχέτισης μεταξύ σπλαχνικού λιπώδους ιστού και επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.

Οι λόγοι που οδηγούν στη μείωση της GH και του ολικού IGF-1 μπορεί να είναι:

α) μια βλάβη στο ΥΥ άξονα στους παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες που επομένως είναι αδύναμοι να αυξήσουν την παραγωγή της GH ως απάντηση στις χαμηλές συγκεντρώσεις των IGF-1 (ίσως μέσω αυξημένου σωματοστατινεργικού τόνου).

β) Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που είναι σχεδόν ομοιόμορφα αυξημένα στην παχυσαρκία καταστέλλουν την έκκριση της GH στους ανθρώπους ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του σωματοστατινεργικού τόνου. Μια εναλλακτική υπόθεση είναι ότι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα έχουν αυξημένη ευαισθησία στα αποτελέσματα του IGF-1 feed back ή τη συγκέντρωση του IGF-1. Τεχνικές για τη μέτρηση του ελεύθερου IGF-1 μπορούν να βοηθήσουν για να αποφασίσουμε μεταξύ των δύο τελευταίων υποθέσεων. Παρ' όλο που τα παχύσαρκα παιδιά έχουν μειωμένα επίπεδα GH και μειωμένη απάντηση στις διεγερτικές δοκιμασίες εν τούτοις φαίνεται ότι μεγαλώνουν φυσιολογικά όσον αφορά το ύψος τους. Πρόσφατες μετρήσεις του IGF-1 στην παχυσαρκία δείχνουν ότι τα επίπεδα του ελεύθερου IGF-1 είναι αυξημένα στους παχύσαρκους άνδρες και λιγότερο στις παχύσαρκες γυναίκες. Η πηγή του αυξημένου ελεύθερου IGF-1 μπορεί να είναι η παραγωγή του IGF-1 από το λιπώδη ιστό. Ο IGF-1 είναι ισχυρός παράγοντας στον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση του λιπώδους ιστού.

Δεδομένης της μάζας του λιπώδους ιστού στους παχύσαρκους και την παρουσία και παραγωγή του IGF-1, ο λιπώδης ιστός μπορεί να είναι μια μεγάλη πηγή IGF-1 μεγαλύτερη από εκείνη του ήπατος. Ανεξάρτητα από την πηγή παραγωγής η αύξηση του ελεύθερου IGF-1 φαίνεται να είναι η αιτία της μείωσης της GH όταν αυξάνει το σωματικό λίπος μέσω αναστολής της GH

στην υπόφυση.

### Προλακτίνη

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από αλλαγές στη συγκέντρωση της προλακτίνης και από τη μειωμένη ικανότητα ορμονικών και φαρμακευτικών παραγόντων να διεγείρουν την αύξησή της. Η σπουδαιότητα αυτών των αλλαγών είναι αβέβαιη. Η PRL μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας ή μπορεί να έχει μια σχέση μ' αυτήν. Παρά του ότι η σημασία της ανωμαλίας δεν είναι γνωστή μπορεί να είναι ένας δείκτης ενός γενικότερου λειτουργικού προβλήματος του ΥΥ άξονα.

Μειωμένη απάντηση της PRL στο TRH είχε παρατηρηθεί σε παχύσαρκα παιδιά και μια μειωμένη απάντηση στην μετοκλοπραμίδη παρατηρήθηκε σε παχύσαρκους άνδρες.

Όλες όμως οι μελέτες δεν δείχνουν σημαντική σχέση μεταξύ PRL και παχυσαρκίας. Η PRL μετρήθηκε σε 217 μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες. Δεν βρέθηκε καμιά σχέση της PRL με το BMI ή το βάρος τους. Η μειωμένη απάντηση της PRL στο TRH μειώνεται μετά την απώλεια βάρους, αν και οι βασικές τιμές PRL δεν αλλάζουν με την απώλεια βάρους. Από αυτές τις παρατηρήσεις φαίνεται ότι οι αλλαγές στην PRL δεν είναι πρωτοπαθείς ανωμαλίες της παχυσαρκίας αλλά μπορεί να είναι δευτεροπαθείς σε άλλες ανωμαλίες των παχυσάρκων, όπως μια κεντρική αλλαγή στο σεροτονινεργικό σύστημα ή σε διαιτητικούς παράγοντες.

### Βιβλιογραφία

1. Strain GW, Zumoff B, Strain JJ. Cortisol production in obesity. *Metabolism* 1980; 29: 980-985.
2. Marin P, Darin N, Ameriya T, Andersson B, Jern B, Bjorn-torp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992; 41: 882-886.
3. Bjorn-torp P. Endocrine abnormalities in obesity. *Diabetes reviews*, 1997; 1: 52-68.
4. Glass AR, Swardloff RS, Bray GA. Low testosterone and sex hormone binding globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1211-1219.
5. Kissebah AH, Vydellingum N, Muttary R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relationship of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-260.

**Χρ. Μανές:** Ευχαριστούμε την κ. Παζαΐτου για τη σαφή ανάπτυξη του θέματός της. Ο κ. Σουλής θα μας πει πάλι για το λιπώδη ιστό που παράγει εκτός από τον IGF1 που ανέφερε η κ. Παζαΐτου και μια άλλη ορμόνη, τη λεπτίνη.

**Λεπτίνη**

Κ. Σουλής

Ήδη από τον 18ο αιώνα, με τους Lavoisier and Laplace, η παχυσαρκία υπήρξε το επίκεντρο συζητήσεων. Από τότε ήδη είχε αρχίσει να εκφράζεται η αντίληψη ότι το ενεργειακό ισοζύγιο, πρόσληψη τροφής προς ενεργειακή κατανάλωση, υπάγεται στον έλεγχο ενός ρυθμιστικού μηχανισμού. Η θέση και το είδος αυτού του μηχανισμού υπήρξε το επίκεντρο εντονότατων συζητήσεων κατά τον τελευταίο αιώνα. Από τις αρχές του αιώνα ήδη είχε προταθεί σαν πιθανότερη περιοχή ο εγκέφαλος, και ειδικότερα ο υποθάλαμος (VMH) και ο παρακείμενος τοξοειδής πυρήνας.

Αναφορικά με τον τρόπο ενημέρωσης του υποθαλάμου σχετικά με το μέγεθος της σωματικής λιπώδους μάζας και τους αγγελιοφόρους αυτής της πληροφορίας υπήρξαν πολλές θεωρίες εκ των οποίων η πλέον επικρατέστερη είναι η λιποστατική θεωρία.

Σύμφωνα με αυτήν το μέγεθος των αποθηκών λίπους ρυθμίζεται από το ΚΝΣ, με ένα προϊόν του μεταβολισμού του λίπους που κυκλοφορεί στο αίμα και πληροφορεί τον υποθάλαμο.

Το 1953 ο Kennedy<sup>1</sup> πιθανολόγησε την ύπαρξη κάποιου λιποστατικού μηχανισμού με δράση τον υποθάλαμο, ενώ το 1958 ο Hausberger<sup>2</sup> και αργότερα ο Coleman<sup>3</sup> πιθανολόγησαν την ύπαρξη ενός αιματογενούς παράγοντα που είναι διαταραγμένος.

Για να αληθεύει όμως η λιποστατική θεωρία πρέπει να πληρούνται 4 κριτήρια<sup>4</sup>:

1. Το αγγελιοφόρο προϊόν πρέπει να ευρίσκεται σε αναλογία με την ποσότητα του σωματικού λίπους,

2. πρέπει να κυκλοφορεί στο αίμα,

3. πρέπει να δρα στον εγκέφαλο και

4. πρέπει να έχει προβλέψιμες επιδράσεις στη συμπεριφορά σίτισης και στο μεταβολισμό.

Η αναγνώριση αυτού του αγγελιοφόρου υπήρξε η μεγάλη αδυναμία αυτής της θεωρίας. Κατά καιρούς πληθώρα ουσιών (η αδιψίνη, ο λιπώδης παράγοντας κορεσμού, η γλυκερόλη, τα οιστρογόνα, οι κετόνες, τα ΕΛΟ, οι προσταγλανδίνες, η ινσουλίνη, τα γλυκοκορτικοειδή) έχουν προταθεί. Εξαυτών πλέον επικρατέστερη υπήρξε η ινσουλίνη που πληρεί και τα 4 κριτήρια, όμως θα πρέπει να υπάρχει και άλλη αγγελιοφόρος ουσία δεδομένου ότι μερικά γενετικά παχύσαρκα ζώα με κεντρική ινσουλινοαντίσταση ρυθμίζουν

την παχυσαρκία τους αλλά σε αυξημένο επίπεδο<sup>5-7</sup>.

**Ποντικός ob/ob και ποντικός db/db**

Εδώ θα πρέπει να κάνουμε μια παρένθεση και να μιλήσουμε για τους αφανείς ήρωες της ιατρικής έρευνας, τους ποντικούς. Και θα αρχίσω με τους ποντικούς ob/ob. Οι ποντικοί αυτοί μετά την γέννησή τους εμφανίζουν προοδευτικά μεγάλου βαθμού παχυσαρκία και διαβήτη. Εμφανίστηκαν αυτόματα σε αποικία ποντικών του εργαστηρίου Jackson κατά τη διάρκεια του '50, παρουσιάζουν δε αυτοσωματική υπολειπόμενη μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 6<sup>8</sup>.

Τη δεκαετία του '60 παρουσιάστηκε μια άλλη μετάλλαξη σε ποντίκια που φαινοτυπικά ήταν όμοια με τα ob/ob ποντίκια, αναπτύσσοντας παχυσαρκία και διαβήτη με την πάροδο της ηλικίας τους, όμως παρουσιάζει μετάλλαξη όχι στο χρωμόσωμα 6 αλλά στο 4. Έτσι έχει διαπιστωθεί ότι δύο τουλάχιστον γονίδια ήταν υπεύθυνα για την παχυσαρκία. Υπήρχε όμως μια σημαντική διαφορά. Σε πειράματα παραβίωσης ob/ob με φυσιολογικά ζώα, τα παχύσαρκα ζώα έχαναν βάρος χωρίς να επηρεάζονται τα φυσιολογικά. Εάν όμως αντικατασταθούν οι ob/ob με db/db τότε παρατηρείται το ενδιαφέρον γεγονός ότι αποθνήσκουν τα φυσιολογικά ζώα λόγω αστίας<sup>2,3</sup>.

Τα παραπάνω ευρήματα ενισχύουν την άποψη ότι ο λιπώδης ιστός παράγει ένα ερέθισμα που πληροφορεί τον εγκέφαλο για την κατάσταση των σωματικών αποθηκών λίπους. Αυτή η ουσία θα πρέπει να κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 6. Αυτή η ουσία επίσης θα πρέπει να αναγνωρίζεται από ένα υποδοχέα στην περιοχή του υποθαλάμου που κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 4. Έτσι τα ποντίκια ob/ob, στερούμενα αυτής της πρωτεΐνης (ή παράγοντας αδρανή μορφή), όταν την αποκτήσουν χάνουν βάρος ενώ τα db/db την υπερεκκράζουν χωρίς όμως αυτή να έχει δράση στα ίδια, είναι όμως σε αρκούντως μεγάλη ποσότητα ώστε να οδηγήσει τα φυσιολογικά ζώα ακόμη και σε θάνατο από αστία, πληροφορώντας λανθασμένα τον υποθάλαμό τους για την κατάσταση των αποθηκών λίπους.

Το 1994 η ομάδα του Friedman διευκρίνησε την αλληλουχία του γονιδίου της λεπτίνης στους ποντικούς ob/ob. Στα ομόζυγα ζώα η μετάλλαξη αυτού του γονιδίου είχε σαν αποτέλεσμα:

1. αύξηση της πρόσληψης τροφής,

2. μείωση της κατανάλωσης ενέργειας,

3. αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και κορτιζόλης,



4. μαζική παχυσαρκία και
5. μη ινσουλινο-εξαρτώμενο διαβήτη.

Η λεπτίνη είναι μια μεγάλη υδρόφιλη πρωτεΐνη που πιθανόν να ανήκει στην οικογένεια των κυτοκινών. Υπάρχει δομική ομοιότητα μεταξύ της λεπτίνης και της IL-2<sup>9,10</sup>.

Η λεπτίνη εκκρίνεται μόνο από τα λιποκύτταρα και κυκλοφορεί στο αίμα, δρα στον εγκέφαλο όπου έχει ισχυρές δράσεις στην συμπεριφορά σίτισης, μειώνοντας την εκούσια λήψη τροφής, και το μεταβολισμό<sup>11</sup>.

Η έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης αυξάνεται υπό την επίδραση αρκετών παραγόντων. Ο πλέον σημαντικός από αυτούς είναι η ινσουλίνη. Πληθώρα μελετών έχουν συσχετίσει τα επίπεδα λεπτίνης με τα επίπεδα της βασικής υπερινσουλιναιμίας. Επίσης έχει δείχθει ότι τα διαβητικά άτομα με σοβαρή έλλειψη ινσουλίνης (αρρυθμιστος διαβήτης) έχουν μικρότερες τιμές λεπτίνης συγκριτικά με φυσιολογικά άτομα ίδιου BMI και φύλου. Επίσης η έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης μειώνεται με τη νηστεία ενώ αυξάνεται γρήγορα με την σίτιση, αύξηση που πιθανότατα οφείλεται στην αύξηση της ινσουλίνης που προηγείται και συνοδεύει τη λήψη τροφής. Μελέτες με υπερινσουλιναιμικά clamp έδειξαν ότι η υπερινσουλιναιμία, άσχετα από τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος ασκεί άμεση διεγερτική δράση στην έκφραση της λεπτίνης<sup>12-16</sup>.

Σε μελέτη με ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp σε παχύσαρκους και ισχνούς αρουραίους παρατηρήθηκε ότι:

1. τα επίπεδα λεπτίνης ήταν σημαντικά αυξημένα στα παχύσαρκα ζώα.
2. μετά από 2 ώρες υπερινσουλιναιμίας τα ισχνά ζώα εμφάνισαν τριπλάσια αύξηση της λεπτίνης γεγονός που δεν εμφανίσθηκε στα παχύσαρκα ζώα και
3. 30' μετά το πέρας του clamp τα επίπεδα λεπτίνης είχαν επανέλθει στα προ του clamp σε κάθε μία από τις δύο ομάδες.

Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ινσουλίνη ρυθμίζει την in vivo έκκριση λεπτίνης από το λιπώδη ιστό αλλά ίσως να μην είναι τόσο δραστική στα παχύσαρκα ζώα<sup>17</sup>.

Σε φυσιολογικούς αρουραίους η λεπτίνη, υπό τον έλεγχο της ινσουλίνης, δρα σαν σήμα κορεσμού επηρεάζοντας την έκκριση του NPY, λειτουργία που διαταράσσεται στους παχύσαρκους αρουραίους<sup>18</sup>.

Η μακροχρόνια υπερινσουλιναιμία καθώς και η παρατεταμένη υπερινσουλιναιμία με clamp

στον άνθρωπο οδηγεί σε αύξηση των τιμών της λεπτίνης. Ο Larsson διαπίστωσε ότι η έκκριση ινσουλίνης και τα επίπεδα λεπτίνης σχετίζονται σε γυναίκες με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης αλλά όχι σε γυναίκες με παθολογική ανοχή<sup>19</sup>.

Σε μελέτη ατόμων με φυσιολογική ανοχή, παθολογική ανοχή γλυκόζης, ελεγχόμενου και μη ελεγχόμενου διαβήτη και παρόμοιου BMI διαπιστώθηκε μείωση των τιμών της λεπτίνης με την επιδείνωση της δυσανεξίας στην γλυκόζη που έφθανε σε στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομάδων ελέγχου και μη ελεγχόμενου διαβήτη. Στην τελευταία μάλιστα δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των λαμβανόντων σουλφονουλουρία, διγουανίδη ή ινσουλίνη. Οι ερευνητές καταλήγουν στην υπόθεση ότι αυτή η σχετική υπο-λεπτιναιμία μπορεί να συμβάλλει στο φαύλο κύκλο της διατήρησης ή και επιδείνωσης της παχυσαρκίας με όλες τις επακόλουθες συνέπειες<sup>20</sup>.

Σε άλλη μελέτη κατά την οποία συγκρίθηκαν ισχνά, παχύσαρκα και παχύσαρκα MIEΣΔ άτομα παρατηρήθηκαν<sup>21,22</sup>:

- Οι μέσες τιμές λεπτίνης ήταν μεγαλύτερες στα παχύσαρκα και παχύσαρκα διαβητικά άτομα συγκριτικά με τα ισχνά (41,7-30,8-12,0 αντίστοιχα).

- Σε όλες τις ομάδες οι μέγιστες τιμές παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της νύκτας και οι ελάχιστες κατά τη διάρκεια του μεσημεριού και των πρώτων ωρών του απογεύματος.

- Δεν υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ της ινσουλίνης ή της γλυκόζης με τη λεπτίνη.

Από τους παράγοντες που ελέγχουν την έκκριση λεπτίνης η ινσουλίνη είναι ο σημαντικότερος, ικανή να τα μεταβάλλει γρήγορα, ισχυρά και αναστρέψιμα, όμως δεν είναι ο αποκλειστικός δεδομένου ότι δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ινσουλίνης και λεπτίνης.

Εκτός όμως από την ινσουλίνη και τα γλυκοκορτικοειδή πιθανόν να συμβάλλουν στην έκφραση της λεπτίνης.

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης των γλυκοκορτικοειδών είναι:

- αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης
- αύξηση της σύνθεσης πρωτεΐνης
- αύξηση της μεταγραφής του ob mRNA.

Ο ob/ob ποντικός έχει αυξημένα επίπεδα κορτικοστερόνης, ενώ σε ζώα που υποβλήθηκαν σε επινεφριδεκτομή παρατηρείται σημαντική μείωση της παχυσαρκίας<sup>23</sup>.

Όμως υπάρχει διαφωνία όσον αφορά την

επίδραση των εξωγενώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών στην έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης με εργασίες να υποστηρίζουν την αύξηση και άλλες να διαπιστώνουν μείωση της έκφρασης του και απώλεια βάρους<sup>24,25</sup>.

Άλλη ορμόνη που αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης είναι η 17-β-οιστραδιόλη που διπλασιάζει την έκφραση του γονιδίου της παχυσαρκίας, ενώ η τεστοστερόνη δεν έχει καμία δράση<sup>24</sup>.

Σχετικά με το φύλο, σε οποιοδήποτε περιεχόμενο σωματικού λίπους τα αρσενικά τρωκτικά έχουν μικρότερα επίπεδα λεπτίνης από τα αντίστοιχα θηλυκά. Ενώ σε διαίτα πλούσια σε λίπος τὰ θηλυκά ζώα αποκτούν μεγαλύτερη παχυσαρκία<sup>26</sup>.

Τα αρσενικά ζώα σε πλούσιες θερμιδικά διαίτες εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση των τιμών λεπτίνης (3/πλάσιο ποσοστό αύξησης) από τα θηλυκά<sup>27</sup>.

Στον άνθρωπο παρατηρήθηκαν ανάλογα αποτελέσματα. Σε οποιοδήποτε BMI οι γυναίκες παρουσίαζαν μεγαλύτερες τιμές λεπτίνης. Μεγαλύτερες τιμές λεπτίνης είχαν οι παχύσαρκες γυναίκες (BMI = 40) συγκρινόμενες με ισχνές (BMI = 24) απ' ότι οι παχύσαρκοι άνδρες συγκρινόμενοι με ισχνούς<sup>28</sup>.

Επίσης σε μελέτη 251 ατόμων με παθολογική παχυσαρκία διαπιστώθηκε ότι η λεπτίνη στις γυναίκες ήταν υψηλότερη αυτής των ανδρών παρά τον ίδιο μέσο BMI ( $62,6 \pm 24,0$  ng/ml προς  $36,5 \pm 19,0$  ng/ml), μεταξύ δε των προ- και μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά<sup>29</sup>.

Όμως είναι γνωστό ότι οι γυναίκες έχουν μικρότερη ισχνή μάζα από τους άνδρες και σε ίδιο BMI οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη λιπώδη μάζα. Εάν συγκριθούν άνδρες με γυναίκες, όχι με τον ίδιο BMI αλλά με το ίδιο ποσοστό σωματικού λίπους τότε αυτές οι διαφορές αμβλύνονται μέχρι εξαφανίσεως<sup>30</sup>.

Έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι ο λιπώδης ιστός, και πιο συγκεκριμένα το λιποκύτταρο εκφράζει αποκλειστικά το γονίδιο της λεπτίνης. Όμως οι λιποαποθήκες διαφέρουν μεταξύ τους από πλευράς προέλευσης, έκκρισης γαλακτικού, κίρκαδιανής απάντησης στην πρόσληψη τροφής, στο στρες, το διαβήτη και την επιλογή των μακρο-θρεπτικών ουσιών. Μοιραία λοιπόν ανακύπτει το ερώτημα εάν όλες οι λιποαποθήκες εκφράζουν με την ίδια ένταση το γονίδιο της λεπτίνης.

Σε φυσιολογικούς ποντικούς υπάρχει μεγαλύτερη έκφραση του γονιδίου στο λίπος της επιδιδυμίδος, της κοιλιακής περιοχής και του παραμητρίου από το περινεφρικό και το βουβωνικό. Σε αρουραίους ο λευκός λιπώδης ιστός της επιδιδυμίδας, του οπισθοπεριτοναίου και του περικαρδίου εκφράζει περισσότερο το γονίδιο από το μεσεντέριο και υποδόριο λίπος<sup>31</sup>.

Στον άνθρωπο αντίθετα βρέθηκε ότι το γονίδιο εκφράζεται περισσότερο στο υποδόριο λίπος από το οπισθοπεριτόναιο, επίπλου και μεσεντέριο. Θα πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί όμως στην ερμηνεία αυτών των ευρημάτων δεδομένου ότι προέκυψαν από μελέτες σε νοσοκώματα και όχι υγιή άτομα<sup>32</sup>.

Η πλειοψηφία των μελετών μέχρι τώρα μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι το υποδόριο λίπος εκκρίνει λιγότερη λεπτίνη αναλογικά με τη μάζα του και ότι η ενεργοποίηση της έκφρασης του γονιδίου κατά την αύξηση του βάρους είναι πλέον καθυστερημένη συγκριτικά με τις άλλες περιοχές, μεσεντέριο.

Συγκρίνοντας τη χωρητικότητα των διάφορων λιποαποθηκών διαπιστώνουμε ότι ο υποδόριος ιστός έχει τη μεγαλύτερη χωρητικότητα ακολουθούμενος από τις γονάδες και τελευταίο το κοιλιακό. Συγκρίνοντας την ικανότητα έκφρασης της λεπτίνης διαπιστώνουμε μια ακριβώς αντίθετη διαδοχή με τη μεγαλύτερη έκφραση να απαντάται στο κοιλιακό λίπος και τη μικρότερη στο υποδόριο<sup>33</sup>.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η λεπτίνη είναι πολύ αποτελεσματική στη σηματοδότηση της έναρξης της παχυσαρκίας, και μάλιστα της κοιλιακής, ενώ στα άτομα με νοσηρή παχυσαρκία ίσως να μην είναι τόσο αποτελεσματική στη σηματοδότηση του σχετικού ποσοστού παχυσαρκίας.

Αξίζει εδώ να αναφερθεί ότι η συσσώρευση κοιλιακού λίπους σχετίζεται με τους κινδύνους της παχυσαρκίας. Έτσι η μεγαλύτερη έκκριση λεπτίνης από αυτήν τη συγκεκριμένη λιποαποθήκη εγείρει το ερώτημα μήπως η λεπτίνη δρα προστατευτικά ενημερώνοντας εγκαίρως τον υποθάλαμο και για τις μικρότερες μεταβολές του κοιλιακού λίπους.

Πού μπορεί να οφείλεται όμως αυτή η διαφορετική ικανότητα έκφρασης του γονιδίου της λεπτίνης μεταξύ των διαφόρων λιποαποθηκών; Πιθανόν το μέγεθος των λιποκυττάρων, ο αριθμός τους και το περιεχόμενό τους σε τριγλυκερίδια να επηρεάζουν τα επίπεδα της λεπτίνης, αλλά μπο-

ρεί να μην είναι οι αποκλειστικοί καθοριστικοί παράγοντες.

### Προς τι δρα η λεπτίνη στο ενεργειακό ισοζύγιο;

Δεχόμενοι την λιποστατική θεωρία και τη λεπτίνη σαν το σήμα που παράγεται από το λιπώδη ιστό, ας δούμε τι στοιχεία υπάρχουν σχετικά με τη δράση της στο ενεργειακό ισοζύγιο.

Η λεπτίνη χορηγούμενη σε φυσιολογικά ζώα οδηγεί σε μείωση της λήψης τροφής και απώλεια βάρους. Λογικά θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η απώλεια βάρους οφείλεται στον περιορισμό της σίτισης μόνο. Αληθεύει; Μελετώντας δύο ομάδες ζώων με ίδια απώλεια βάρους εκ των οποίων στη μία χορηγήθηκε λεπτίνη και υπήρξε εκούσια μείωση της σίτισης και στην άλλη περιορίστηκε η χορηγούμενη τροφή κατά το ίδιο ποσοστό βρέθηκαν μερικές ενδιαφέρουσες διαφορές<sup>34,35</sup>.

- Η απώλεια βάρους στην ομάδα της λεπτίνης δεν συνοδεύθηκε από μείωση της κατανάλωσης ενέργειας, φαινόμενο που παρατηρείται πάντοτε στην απώλεια βάρους λόγω περιορισμού της τροφής.

- Η απώλεια βάρους στην ομάδα λεπτίνης οφείλεται μόνο σε απώλεια λιπώδους ιστού χωρίς να επηρεασθεί η ισχνή μάζα.

- Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης στο λιπώδη ιστό, ούτε αύξηση των ΕΛΟ και των κετονικών σωμάτων.

- Αναφορικά με τις υπόλοιπες ορμόνες δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των θυρεοειδικών (T3, T4) των κορτικοστεροειδών (αύξηση της κορτικοστερόνης υπό κανονικές συνθήκες), ενώ υπήρξε αύξηση της νορεπινεφρίνης ενδεικτική ίσως της συμμετοχής του ΣΝΣ.

- Δεν παρατηρήθηκε μείωση της θερμοκρασίας του σώματος.

- Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή στην ωοθυλακιορρηξία και γονιμότητα των θηλυκών ζώων.

Η αιτία αυτών είναι ασαφής, σίγουρα, όμως, έχει σχέση με τον υποθάλαμο.

Υπό το φως αυτών των δράσεων της λεπτίνης το παρατηρηθέν φαινόμενο της ύπαρξης πολλής λεπτίνης στους παχύσαρκους και σχετικά λίγης στους ισχνούς φαίνεται παράδοξο.

Η πλέον λογική εξήγηση είναι η αδυναμία πρόσβασης της στο σημείο στόχο, δηλαδή τον υποθάλαμο ή η ύπαρξη αντίστασης στη δράση της λεπτίνης στο επίπεδο του υποθαλάμου.

Η λεπτίνη δεν διαχέεται μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού έχοντας άμεση πρόσβαση

στον εγκέφαλο μόνο σε περιοχές όπου αυτός λείπει ή είναι ατελής. Μπορεί όμως να μεταφέρεται ενεργητικά κατά μήκος του με κάποιο ειδικό μηχανισμό που μπορεί να κορεσθεί. Κατά συνέπεια τα επίπεδα λεπτίνης εντός του εγκεφάλου δεν είναι ανάλογα αυτών της συστηματικής κυκλοφορίας. Αυτό εγείρει την πιθανότητα της μειωμένης μεταφοράς της λεπτίνης κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα παχύσαρκα άτομα χωρίς να υπάρχει διαταραχή στο επίπεδο του εγκεφάλου. Αυτό ενισχύεται από την ανευρισκόμενη χαμηλότερη κατά 4-5 φορές σχέση λεπτίνης ΕΝΥ/πλάσματος των παχυσάρκων συγκριτικά με τους ισχνούς<sup>36</sup>.

Μελετώντας το γονίδιο στο οποίο εμφανίζονται μεταλλάξεις τα ποντίκια db/db βρέθηκε ότι αυτό κωδικοποιεί τον υποδοχέα της λεπτίνης που εμφανίζει γνωρίσματα της οικογένειας των υποδοχέων της κυτοκίνης 1 τάξης, μοιράζοντας με τον υποδοχέα της IL-6 και άλλων, με ενδοκυττάρια περιοχή περιέχουσα μεγάλο αριθμό σερινών, χαρακτηριστικό των υποδοχέων των κυτοκινών<sup>37</sup>.

Η μεταγραφή αυτού του γονιδίου έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση 5 μορίων υποδοχέως (a-e). Εξ αυτών η e-μορφή είναι διαλυτή και θεωρείται ότι συμβάλλει στη μεταφορά της λεπτίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Η b- είναι η μεγάλη μορφή, θεωρείται και η πλήρης, περιλαμβάνουσα ενδοκυττάρια περιοχή, ενώ οι υπόλοιπες μορφές στερούνται ή έχουν ανώμαλη αυτήν την περιοχή. Με πειράματα καταδείχθηκε ότι στα φυσιολογικά ζώα η μορφή b- του υποδοχέα εμφανίζεται στο χοριοειδές πλέγμα, το μεσοκυτταρικό υποθάλαμο και τον τοξοειδή πυρήνα.

Στα ποντίκια db/db παρατηρήθηκε μετάλλαξη που έχει σαν αποτέλεσμα την αδυναμία μεταγραφής του b- υποδοχέα, αντ' αυτού μεταγράφεται ένας ανώμαλος υποδοχέας που μοιάζει με τον a-.

Όσον αφορά την αντίσταση στο επίπεδο του υποθαλάμου, είναι εξαιρετικά δύσκολο να ανιχνευθεί, όμως τα πειράματα στα τρωκτικά έδωσαν κάποιες ενδιαφέρουσες πληροφορίες<sup>34</sup>.

- Κατ' αρχήν τα ποντίκια ob/bo δεν εκφράζουν τη λεπτίνη.

- Τα ποντίκια db/db, ή μερικά εξ αυτών τουλάχιστον, παρουσιάζουν διαταραχή στη μεταφορά της λεπτίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού χωρίς να εμφανίζουν πραγματική αντίσταση στη λεπτίνη.

- Τα ποντίκια που καθίστανται παχύσαρκα

λόγω διατροφής, εάν αντικατασταθεί η συνήθης τροφή τους με τροφή υψηλή σε θερμιδική αξία, απαντούν στην εξωγενή χορήγηση λεπτίνης, αλλά λιγότερο καλά από τα ισχνά. Ενώ τα ισχνά χάνουν όλη τη λιπώδη μάζα τους αυτά χάνουν μόνο το 1/3 της. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε ποντίκια NZO. Αυτό δείχνει ότι αυτά τα ζώα απέκτησαν μερική αντίσταση στη λεπτίνη. Έτσι η αντίσταση στη λεπτίνη εκτός από τα γενετικά αίτια έχει οπωσδήποτε και ένα τουλάχιστον περιβαλλοντολογικό αίτιο, την υψηλή σε λίπος διατροφή.

- Μια άλλη ομάδα μεταλλαγμένων ποντικών, Ay, εμφανίζουν αντίσταση στη λεπτίνη η οποία δεν υποχωρεί ούτε σε υποδόρια, ενδοπεριτοναϊκή, ή ενδοεγκεφαλική χορήγηση λεπτίνης, παρά μόνο σε υπερβολικά μεγάλες δόσεις ενδοεγκεφαλικά, ενδεικτικό ύπαρξης πραγματικής αντίστασης στην λεπτίνη.

Έτσι στο κύκλωμα λιπώδης μάζα - λεπτίνη - υποδοχέας db (υποθάλαμος) τα πιθανά σημεία διαταραχής είναι η έκφραση λεπτίνης, όπως παρατηρείται στους ποντικούς ob/ob, σημείο στο οποίο μέχρι πρόσφατα δεν υπήρξε αντίστοιχο στον άνθρωπο. Τελευταία όμως έχει αναφερθεί η περίπτωση δύο εξαδελφών με μαζική παχυσαρκία που στερούνταν πλήρως της δραστηκής λεπτίνης. Ένα άλλο σημείο είναι ο λιπώδης ιστός ο οποίος μπορεί να μην εκφράζει πλήρως τη λεπτίνη με αποτέλεσμα να απαιτείται περισσότερη λιπώδης μάζα για να εκκριθεί η φυσιολογική ποσότητα λεπτίνης. Πράγματι οι μέχρι τώρα μελέτες επί των ανθρώπων έχουν δείξει ότι το 5-10% περίπου των παχύσαρκων έχουν τιμές λεπτίνης, που ευρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Και τέλος σε περίπτωση διαταραχής του υποδοχέα θα πρέπει να αναμένουμε υψηλά επίπεδα λεπτίνης, γεγονός που παρατηρείται στην πλειοψηφία των παχυσαρκών<sup>34</sup>.

Η διάκριση αυτή είναι ουσιώδης δεδομένου ότι εδώ ευρίσκεται η απάντηση στο ερώτημα εάν θα είναι δραστική ή σε ποιο βαθμό θα είναι δραστική η χορήγηση εξωγενώς λεπτίνης.

Συμπερασματικά η ανακάλυψη της λεπτίνης αναμφίβολα μας βοήθησε στην καλύτερη κατανόηση των γεγονότων αναφορικά με την παχυσαρκία. Όμως η λεπτίνη πιθανότατα αποτελεί μέρος μόνο ενός γενικότερου συνόλου όπου ο ρόλος του υποθαλάμου παραμένει καταλυτικός. Αυτό που απομένει είναι να βρεθεί η θέση της μέσα στο γενικότερο σύνολο.

## Βιβλιογραφία

1. *Kennedy GC*. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in rats. *Proc R Soc* 1953; 140: 578-592.
2. *Hausberger FX*. Parabiosis and transplantation experiments in hereditary obese mice (Abstract). *Anat Rec* 1958; 130: 313.
3. *Coleman DL*. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973; 9: 924-998) (Coleman DL, Hummel KP: Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol* 1069; 217: 1928-1304.
4. *Matson CA, Wiater MF, Mat MS, Weigle DS*. Leptin and the regulation of body adiposity, a critical review. *Diabetes reviews* 1996; 4: 488-508.
5. *Porte D Jr, Woods SC*. Regulation of food intake and body weight by insulin. *Diabetologia* 20 (Suppl): 1981: 274-279.
6. *Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D Jr*. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrine Rev* 1992; 13: 387-414.
7. *Woods SC*. Insulin and the brain: a mutual dependency. *Prog Psychobiol Physiol Psych* 1995; 16: 53-81.
8. *Zhnag 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: 425-432.
9. *Madej T, Boguski MS, Bryani SH*. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lettr* 1995; 373: 13-18.
10. *Considine RV, Caro JF*. Leptin in Humans: Current Progress and Future Directions (Editorial). *Clin Chem* 1996; 42: 843-844.
11. *Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P*. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Inter J Obes* 1997; 21: 255-260.
12. *Bray GA, ed*. Program abstracts. NAASO annual meeting, October 12-15, 1996. *Obesity Res* 1996; 4(Suppl 1): 1-70S.
13. *Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Roden G, Nolan JJ, Henry R, et al*. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
14. *Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, Courten M, Moore J, et al*. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *BMJ* 1996; 313: 965-969.
15. *Leroy P, Dessolin S, Vilageois P, Moon BC, Friedman JM, Ailhaud G, Dani C*. Expression of obese gene in dipose cells-regulation by insulin. *J Biol Chem* 1996; 271: 2365-2368.
16. *Clemment K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bougnère P, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P*. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Inter J Obes* 1997; 21: 556-561.
17. *Pagano C, Englaro P, Granzotto M, Blum WF, Sagrillo F, Ferretti F, Federspil G, Vettor R*. Insulin induces



- rapid changes of plasma leptin in lean but not in genetically obese (fa/fa) rats. *Int J Obes* 1997; 21: 614-648.
18. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-1470.
  19. Larsson H, Elmstahl S, Ahrén B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996; 45: 1580-1584.
  20. Clemm K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bougnère P, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Inter J Obes* 1997; 21: 556-561.
  21. Sinha MK, Ohannessian JP, Heiman ML, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97/5: 1344-1347.
  22. Katsilambros N. Circadian leptin changes in humans. *Intern Diab Monitor* 1996; 8: 14-15.
  23. Saito M, Bray GA. Adrenalectomy and food restriction in the genetically obese (ob/ob) mouse. *Am J Physiol* 1984; 246: R20-R25.
  24. Murakami T, Iida M, Shima K. Dexamethasone regulates obese expression in isolated rat adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 214: 1260-1267.
  25. Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett* 1996; 379: 55-59.
  26. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nature Med* 1995; 1: 1311-1314.
  27. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1: 1155-1161.
  28. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1: 1155-1161.
  29. Clemm K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bougnère P, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P. Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Intern J Obes* 1997; 21: 556-561.
  30. Considine R, Sinha MK, Helman ML, Kriaclunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
  31. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee Gh, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1: 1155-1161.
  32. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, Mori K, et al. Human obese gene expression: adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44: 855-888.
  33. Matson CA, Wiater MF, Mat MS, Weigle DS. Leptin and the regulation of body adiposity, a critical review. *Diabetes reviews* 1996; 4: 485-508.
  34. Friedman JM. Elli-Lilly lecture. EASD 1997 Congress, Helsinki.
  35. Ahib RS, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
  36. Caro J, et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for insulin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161.
  37. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994; 76: 253-262.

**Χρ. Μανές:** Ευχαριστώ τον κ. Σουλή για την ωραία εισαγωγή του και την τήρηση του χρόνου. Οφείλω όμως να σας αναφέρω πως, όταν συζητούσαμε τι θα περιλαμβάνει η στρογγυλή τράπεζα ο κ. Ευθυμίου έθεσε πολύ εύστοχα το θέμα της ονομασίας της λεπτίνης, μιας σημαντικής ορμόνης, που είναι καθαρά ελληνικό. Ο επόμενος ομιλητής είναι ο κ. Δημητρίκογλου που θα δια φωτίσει τους μηχανισμούς μέσω των οποίων η παχυσαρκία (ιδίως η κεντρικού τύπου) οδηγεί στην εμφάνιση Σακχ. Διαβήτη.

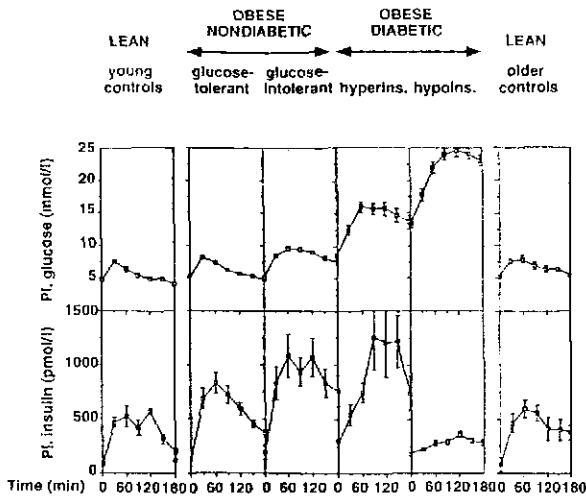
## Από την παχυσαρκία στο διαβήτη τύπου 2

*N. Δημητρίκογλου*

Ότι η παχυσαρκία αποτελεί το μείζονα αντι-στρεπτό διαβητογόνο παράγοντα κινδύνου είναι πολύ καλά τεκμηριωμένο. Ο σχετικός κίνδυνος είναι ανάλογος προς το βαθμό της παχυσαρκίας, το βαθμό κεντρικότητας της κατανομής του λίπους και τη διάρκεια της παχυσαρκίας, στην οποία θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά.

Στην πορεία προς τον διαβήτη, οι μεταβολές επέρχονται σιγά-σιγά και αποτελούν ένα συνεχές φάσμα, χωρίς ευκρινή όρια ανάμεσά τους. Μπορούμε, παρ' όλα αυτά, με βάση τη γλυκαιμία και ινσουλιναιμία κατά τη φόρτιση με γλυκόζη, να ταξινομήσουμε τους παχύσαρκους σε τέσσερις ομάδες<sup>1</sup>, οι οποίες μπορεί ν' αντιστοιχούν σε στάδια της επιδείνωσης από την απλή παχυσαρκία, μέχρι το βαρύ διαβήτη. Μπορούμε, λοιπόν, να διακρίνουμε (Σχ. 1).

- ένα αρχικό στάδιο απλής παχυσαρκίας,



**Σχ. 1.** Η γλυκαιμία και ινσουλιναίμία κατά τη διάρκεια 3ωρης δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης στις τέσσερες ομάδες των παχύσαρκων ατόμων (παχύσαρκοι με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης παχύσαρκοι με μειωμένη ανοχή γλυκόζης χωρίς διαβήτη, παχύσαρκοι με υπερινσουλιναϊκό διαβήτη και παχύσαρκοι με υποϊνσουλιναϊκό διαβήτη). Στα δύο άκρα οι νέοι και οι ηλικιωμένοι λεπτόσωμοι για σύγκριση-ομάδες ελέγχου.

χωρίς καμία διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης (2η στήλη)

- ένα επόμενο στάδιο με μείωση της ανοχής στη γλυκόζη, χωρίς διαβήτη
- το επόμενο στάδιο του υπερινσουλιναϊκού διαβήτη και, τέλος,
- το τελικό στάδιο του υποϊνσουλιναϊκού διαβήτη των παχύσαρκων.

Τα τέσσερα αυτά στάδια δεν είναι αμετάκλητα. Μπορεί να υπάρχει ρευστή μετάπτωση από το ένα στο άλλο στον ίδιο αριθμό, βαθμιαία επιδεινωση από τα πρώτα προς τα τελευταία ή, αντίστροφα, αναστρεψιμότητα από τα τελευταία προς τα πρώτα.

Πώς όμως φθάνουμε από την απλή παχυσαρκία μέχρι το βαρύ διαβήτη; Θα γίνει μια σύνθεση σχετικών δεδομένων και θα υποστηριχθεί μια παθοφυσιολογική ερμηνεία.

Η αύξηση της οξειδωσης των λιπών και η αντίστοιχη μείωση της οξειδωσης της γλυκόζης στην παχυσαρκία είναι το πρώτο και το πυροδοτικό της εκτροπής δεδομένο. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι αυξημένα στην παχυσαρκία, οξειδώνονται κατά προτίμηση και ανταγωνίζονται στην οξείδωση τη γλυκόζη (ο γνωστός από το 1964 κύκλος γλυκόζης-λιπαρών οξέων του Randle). Η αυξημένη οξείδωση των λιπών (Σχ. 2, αριστερά)

είναι μεταβολικό χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας, υπάρχει υπό βασικές συνθήκες (επάνω) και καταστέλλεται λιγότερο κατά τη φόρτιση με γλυκόζη (κάτω)<sup>2</sup>. Ακόμη, παρουσιάζεται άσχετη προς τη διάρκεια της παχυσαρκίας. Προς την αύξηση αυτή της οξειδωσης των λιπών στην παχυσαρκία σχετίζεται και μία ανάλογη μείωση της πρόσληψης της γλυκόζης από το μυ, της οξειδωσης της, καθώς και της εναποθήκευσής της με σύνθεση γλυκογόνου, μεταβολές δηλαδή που οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Είναι λογικό ότι, για να διατηρείται η ομοιόσταση στη γλυκαιμία, η εισροή και η απομάκρυνση της γλυκόζης προς και από το αίμα, θα πρέπει να είναι ίσες ή, έστω, να μπορούν να εξισώνονται ταχέως. Οι σκελετικοί μύες είναι ο κύριος ιστός για την απομάκρυνση φορτίων γλυκόζης από το αίμα, τόσο σε περιόδους νηστείας, όσο και μετά από κάθε γεύμα, και - υπό συνθήκες ηρεμίας - το πλείστο της προσλαμβανόμενης γλυκόζης εναποθηκεύεται στο μυ με τη μορφή του γλυκογόνου<sup>3</sup>. Η ικανότητα, επομένως, προς απομάκρυνση από το αίμα φορτίων γλυκόζης είναι ανάλογη με την ικανότητα σύνθεσης γλυκογόνου και εναποθήκευσης έτσι της γλυκόζης.

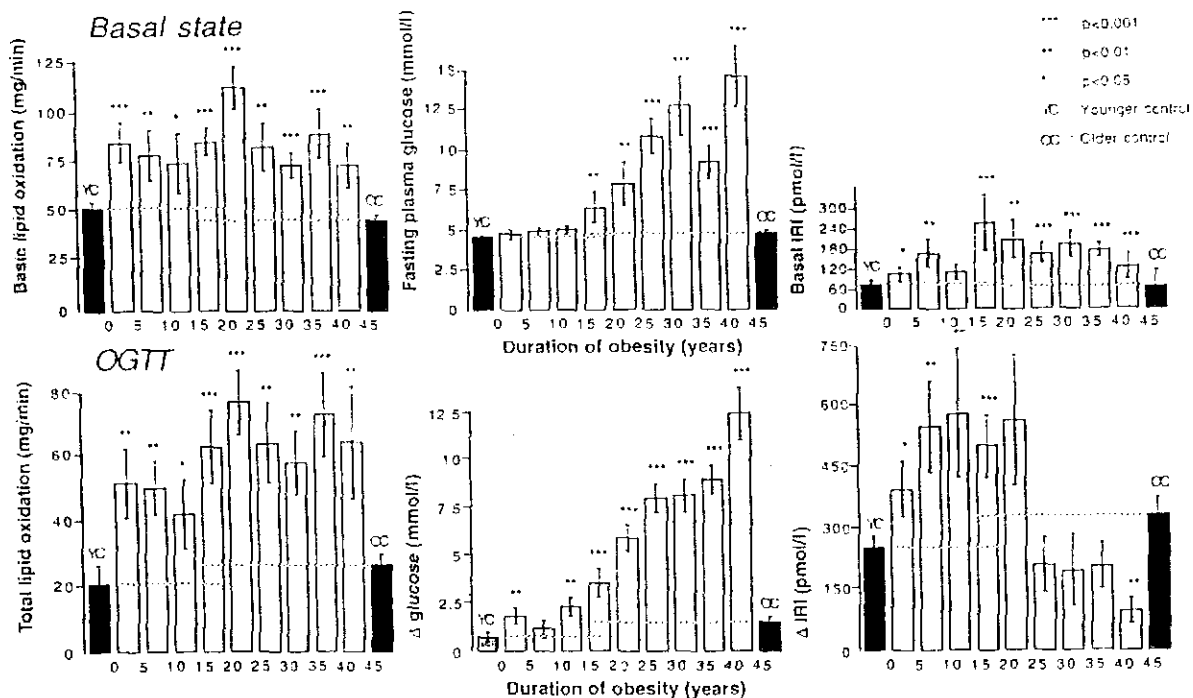
Ως μέτρο, όμως, της ικανότητας προς διάθεση και εναποθήκευση της γλυκόζης έχουμε την ποσότητα της εξωγενούς γλυκόζης που απαιτείται στο ευγλυκαιμικό-υπερινσουλιναϊκό clamp (EYK). Όσο λιγότερη εξωγενής γλυκόζη χρειάζεται, τόσο μικρότερη η ικανότητα προς εναποθήκευση γλυκόζης, και τόσο μεγαλύτερη η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Το 2ο δεδομένο είναι, ακριβώς, ότι όλοι οι παχύσαρκοι, μη διαβητικοί και διαβητικοί, εμφανίζουν στο EYK μειωμένη εναποθήκευση της γλυκόζης<sup>1</sup> - θα επανέλθουμε σ' αυτό.

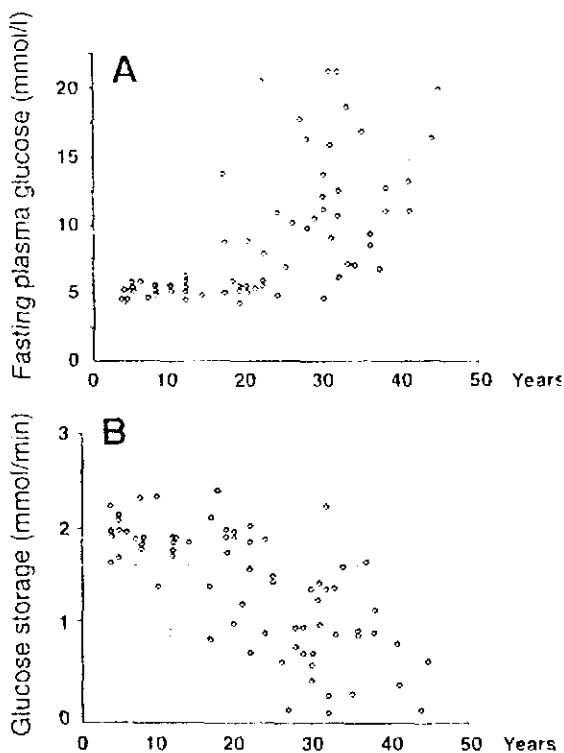
Ένα 3ο δεδομένο είναι ο καθοριστικός ρόλος της διάρκειας της παχυσαρκίας. Έτσι:

α) Η γλυκαιμία νηστείας αρχίζει ν' αυξάνεται μετά 17 περίπου χρόνια παχυσαρκίας<sup>2</sup> (επάνω), και βαίνει αυξανόμενη, ολοένα και περισσότερο (Σχ. 2).

β) Ταυτόχρονα, όμως, με την έναρξη βασιικής υπεργλυκαιμίας (Σχ. 3, αριστερά) (με την έναρξη του διαβήτη δηλαδή) - μετά 17 περίπου χρόνια παχυσαρκίας - αρχίζει και η μείωση της εναποθήκευσης της γλυκόζης κατά τη φόρτιση<sup>4</sup> (και υπό μη ευγλυκαιμικές δηλαδή συνθήκες) (δεξιά), και βαίνει επιδεινούμενη ολοένα και περισσότερο. Προφανώς, τα δύο φαινόμενα σχετίζονται με σχέση αιτίου-αποτελέσματος.



Σχ. 2. Η οξείδωση των λιπών, η γλυκαιμία και η ινσουλιναμία στη διάρκεια της παχυσαρκίας (σε έτη), υπό βασικές συνθήκες (επάνω) και μετά φόρτιση με γλυκόζη (κάτω). Οι σκιασμένες στήλες παριστάνουν τις ομάδες ελέγχου (νέοι λεπτόσωμοι αριστερά και ηλικιωμένοι λεπτόσωμοι δεξιά).

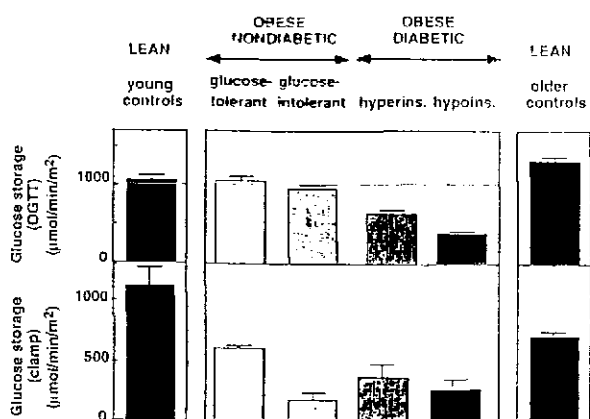


Σχ. 3. Η γλυκαιμία νηστείας (A) και η εναποθήκευση γλυκόζης (B) κατά τη φόρτιση με γλυκόζη, στη διάρκεια της παχυσαρκίας (σε έτη).

Στο ΕΥΚ όμως, όπως προαναφέρθηκε, όχι μόνο οι διαβητικοί παχύσαρκοι, αλλά και οι μη διαβητικοί (πριν τα 17 χρόνια δηλαδή) εμφανίζουν ήδη μειωμένη εναποθήκευση γλυκόζης<sup>1</sup> (Σχ. 4, κάτω), ενώ στη φόρτιση μείωση της εναποθήκευσης της γλυκόζης εμφανίζουν μόνο οι διαβητικοί (επάνω). Προφανώς, κάτω από τις υπεργλυκαιμικές συνθήκες της φόρτισης με γλυκόζη οι μη διαβητικοί παχύσαρκοι (οι δύο πρώτες στήλες επάνω) αντιρροπούν το έλλειμμα της εναποθηκτικής ικανότητας που εμφανίζουν υπό τις ευγλυκαιμικές συνθήκες του clamp. Η ρήξη της αντιρρόπησης αυτής σηματοδοτεί την έναρξη του διαβήτη.

γ) Η αρχική υπερινσουλιναμική απάντηση στη φόρτιση (Σχ. 2, δεξιά), από την άλλη μεριά, μεταπίπτει, μάλλον απότομα, σε υποϊνσουλιναμική, μετά 23 περίπου χρόνια παχυσαρκίας<sup>2</sup>, 5 δηλαδή χρόνια κατά μέσο όρο, μετά την έναρξη του διαβήτη – παρά τη διατήρηση κάποιας βασικής υπερινσουλιναμίας, ακόμα και τώρα. Είναι η φάση που ο υπερινσουλιναμικός μεταπίπτει στον υποϊνσουλιναμικό διαβήτη των παχύσαρκων.





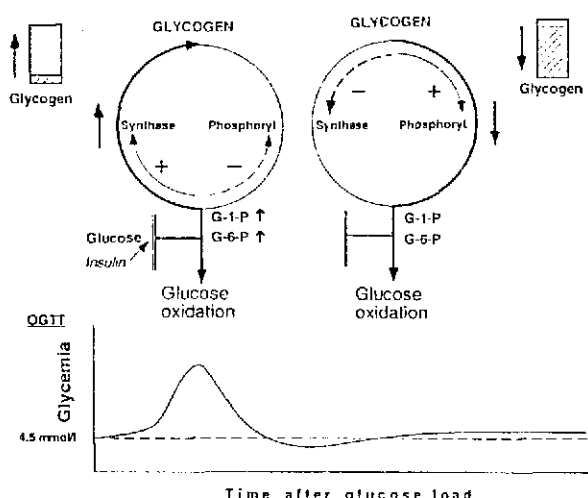
Σχ. 4. Ο ρυθμός εναποθήκευσης της γλυκόζης, σε μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα (με φυσιολογική και μειωμένη ανοχή γλυκόζης), καθώς και σε διαβητικά παχύσαρκα άτομα (με υπερ- και υπο-ινσουλιναιμικό διαβήτη) κατά τη διάρκεια εγγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp (κάτω) και κατά τη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης (επάνω).

Η φυσιολογική εναλλαγή σύνθεσης/διάσπασης του γλυκογόνου και η άποψη της παλίνδρομης αναστολής της συνθετάσης του γλυκογόνου στην ερμηνεία της μείωσης της ικανότητας εναποθήκευσης της γλυκόζης

Στη δυνατότητα σύνθεσης γλυκογόνου και εναποθήκευσης έτσι της περίσσειας γλυκόζης στηρίζεται η απομάκρυνση φορτίων γλυκόζης από το αίμα. Αυτό συμβαίνει κατά τη λήψη γευμάτων (Σχ. 5, αριστερά), οπότε η υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία διεγείρουν ορθόδρομα την συνθετάση του γλυκογόνου – ενώ ταυτόχρονα αναστέλλουν τη φωσφορυλάση – και η σύνθεση του γλυκογόνου ευοδώνεται<sup>5</sup>. Αντίθετα, στις περιόδους νηστείας ανάμεσα στα γεύματα (δεξιά), με την επάνοδο της γλυκαιμίας στο φυσιολογικό, ευνοείται η αντίστροφη διαδικασία (η διάσπαση του γλυκογόνου) και τα ενδοκυττάρια εναποθέματα του γλυκογόνου μειώνονται εκ νέου, γεγονός που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη δυνατότητα νέας σύνθεσης γλυκογόνου στο επόμενο γεύμα, και πρόληψης έτσι της μεγάλης υπεργλυκαιμίας.

Αν η γλυκόζη που προκύπτει από τη διάσπαση του γλυκογόνου υποχρησιμοποιείται, τα ενδοκυττάρια αποθέματα γλυκογόνου θα παραμένουν υψηλά και η δυνατότητα νέας σύνθεσης γλυκογόνου θα περιορίζεται. Αυτό συμβαίνει στην παχυσαρκία, λόγω της αυξημένης οξειδωσης των λιπών και της μειωμένης της γλυκόζης.

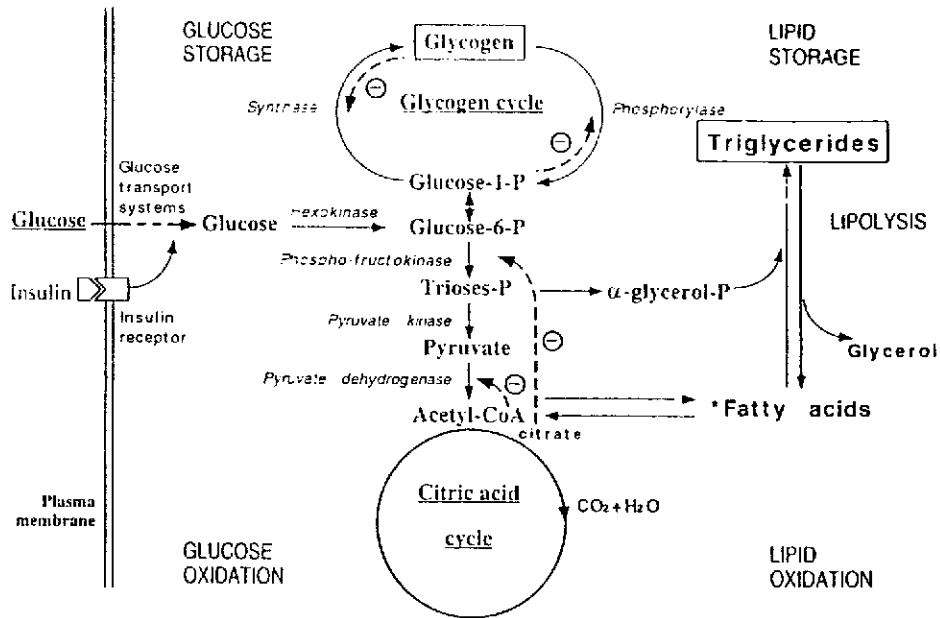
Στα ενζυμικά συστήματα – γνωρίζουμε – η



Σχ. 5. Η φυσιολογική ρύθμιση της σύνθεσης και διάσπασης του γλυκογόνου. Κατά τη φόρτιση με γλυκόζη (αριστερά), η αύξηση της γλυκαιμίας και ινσουλιναιμίας ακολουθείται από αύξηση του γλυκοζο-6-φωσφορικού οξέος, το οποίο διεγείρει τη δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου και επομένως και τη σύνθεση του γλυκογόνου, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη δραστηριότητα της φωσφορυλάσης. Μετά την επάνοδο της γλυκαιμίας στα βασικά της επίπεδα (δεξιά), απ' ενός πάλι η αναστολή της φωσφορυλάσης και την αυξημένη συγκέντρωση του γλυκοζο-6-φωσφορικού οξέος, ενώ απ' ετέρου η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση του γλυκογόνου την ενεργοποιεί. Έτσι, διεγείρεται η διάσπαση του γλυκογόνου και η διάθεση της γλυκόζης για οξειδωτικές διεργασίες. Παράλληλα, η αυξημένη συγκέντρωση του γλυκογόνου θα πρέπει ν' αναστέλλει τη συνθετάση του γλυκογόνου.

άθροιση των προϊόντων της αντίδρασης μπορεί να καταστέλλει την ενζυμική δραστηριότητα από το υπόστρωμα προς τα προϊόντα. Στην παχυσαρκία με την αύξηση της οξειδωσης των λιπών (Σχ. 6, δεξιά), προϊόντα της γλυκόλυσης και του κύκλου Crebs (όπως το ακετυλο-συνένζυμο Α από τα λιπαρά οξέα και το κιτρικό από τον κύκλο) μπορούν να αθροίζονται και να καταστέλλουν έτσι τη διάσπαση του γλυκογόνου (διακεκομμένα βέλη με -) και, στη συνέχεια, λόγω των μεγάλων ενδοκυττάρια αποθεμάτων γλυκογόνου, και τη δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου. Αυτή είναι η άποψη της παλίνδρομης αναστολής της συνθετάσης<sup>6</sup>.

Αν η παλίνδρομη αυτή αναστολή της συνθετάσης δεν υπεραντιρροπείται από ορθόδρομη διεγερση υπεργλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας, τότε η ικανότητα σύνθεσης γλυκογόνου, και εναποθήκευσης έτσι επιπλέον φορτίων γλυκόζης, θα είναι περιορισμένη και η υπεργλυκαιμία θα διατηρεί-



Σχ. 6. Οι μεταβολικές οδοί του κύκλου του γλυκογόνου, της γλυκόλυσης και του κύκλου του κιτρικού οξέος, καθώς και η σχέση ανάμεσα στο μεταβολισμό των λιπών και το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην άποψη της παλίνδρομης αναστολής της συνθετάσης του γλυκογόνου σημειώνονται με διακεκομμένα βέλη.

ται. Όσο όμως διαρκεί η υπεργλυκαιμία, και επομένως η αναστολή της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου, διάσπαση γλυκογόνου δε γίνεται. Αυτή μπορεί να ξαναρχίσει εάν και όταν η υπεργλυκαιμία μειωθεί στο φυσιολογικό.

Εάν ισχύει η παλίνδρομη αναστολή της συνθετάσης του γλυκογόνου, τότε συγκέντρωση γλυκογόνου και δραστηριότητα συνθετάσης θα πρέπει να συσχετίζονται αρνητικά. Αυτό πράγματι βρέθηκε στη μελέτη των Münger και συν.<sup>7</sup> σε 13 παχύσαρκα άτομα, στο τέλος του EYK. Ο Vilar-Palasi<sup>8</sup> ακόμη, απέδειξε τη βαθμιαία ανασταλτική επίδραση αυξανόμενων συγκεντρώσεων γλυκογόνου στην ενεργοποίηση της συνθετάσης του γλυκογόνου από τη φωσφορυλάση της συνθετάσης.

Ανακεφαλαιώνοντας, στην πορεία από την απλή παχυσαρκία μέχρι τον βαρύ διαβήτη των παχύσαρκων μπορούμε να διακρίνουμε<sup>6</sup> (Σχ. 7).

A) Ένα πρώτο στάδιο με απλή παχυσαρκία, χωρίς καμία διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, στο οποίο όμως ήδη υπάρχει:

- αυξημένη και ανταγωνιζόμενη εκείνη της γλυκόζης οξείδωση των λιπών,
- υπερινσουλιναιμία, βασική και κατά τη φόρτιση, και αντίσταση στην ινσουλίνη,
- μειωμένη ικανότητα εναποθήκευσης της γλυκόζης στο YEK, αλλά φυσιολογική και πλή-

ρως διορθούμενη από την υπερινσουλιναιμία κατά τη φόρτιση με γλυκόζη.

- Η συνθετάση του γλυκογόνου διεγείρεται ορθόδρομα, ο κύκλος του γλυκογόνου λειτουργεί και η ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι φυσιολογική.

B) Ένα επόμενο στάδιο, όπου αναπτύσσεται μείωση της ανοχής στη γλυκόζη, χωρίς διαβήτη, και στο οποίο:

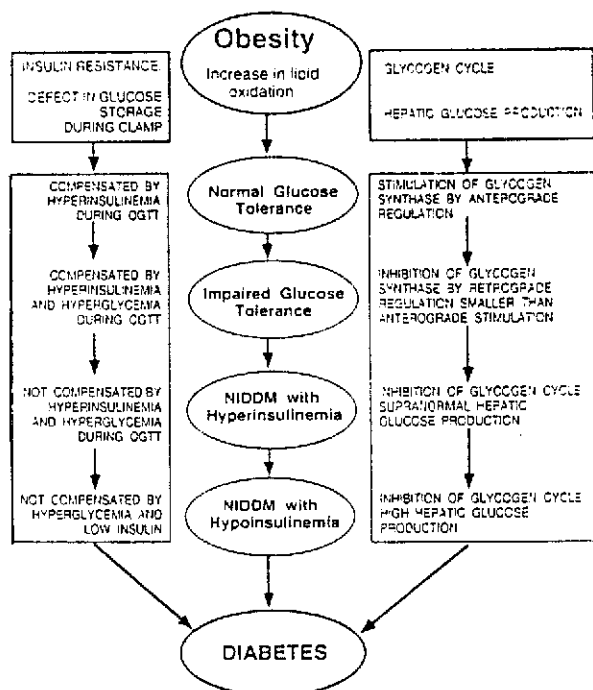
- το έλλειμμα της εναποθηκευτικής ικανότητας στις ευγλυκαιμικές συνθήκες του YEK αντιρροπείται και τώρα πλήρως από την υπεργλυκαιμία-υπερινσουλιναιμία της φόρτισης με γλυκόζη, αλλά καθυστερημένα, με υπεργλυκαιμία-υπερινσουλιναιμία δηλαδή όλο και μεγαλύτερης διάρκειας, μέχρι την επάνοδο της γλυκαιμίας στη βασική της τιμή.

- Ο κύκλος του γλυκογόνου λειτουργεί, αλλά με μια παράταση της αναστολής της διάσπασης του γλυκογόνου μετά από κάθε γεύμα.

- Για τη ρύθμιση της συνθετάσης του γλυκογόνου μπορούμε να υποθέσουμε ότι η ορθόδρομη διέγερση είναι μεγαλύτερη της παλίνδρομης αναστολής.

Γ) Ένα επόμενο στάδιο, όπου αναπτύσσεται πλέον διαβήτης, αρχικά με υπερινσουλιναιμία. Λόγω της πολυετούς διάρκειας της παχυσαρκίας και της παρατεινόμενης αυξημένης οξείδωσης

## Evolution from Obesity to Diabetes



Σχ.7. Η πορεία από την απλή παχυσαρκία μέχρι το βαρύ διαβήτη των παχύσαρκων. Η ερμηνεία δίνεται στο κείμενο.

των λιπών, η αντιρροπιστική προσπάθεια της υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναιμίας εξαναγκάζεται να διαρκεί όλο και περισσότερο, περιορίζοντας έτσι το διαθέσιμο για διάσπαση του γλυκογόνου χρόνο, όλο και περισσότερο. Τελικά, ο κύκλος του γλυκογόνου αναστέλλεται σχεδόν πλήρως και μόνιμα, και η διαταραχή στην εναποθήκευση της γλυκόζης δεν είναι δυνατό πλέον ν' αντιρροπισθεί, παρά την υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία. Η γλυκαιμία μετά τη φόρτιση ουδέποτε επανέρχεται στη βασική της τιμή και η υπεργλυκαιμία γίνεται μόνιμη (διαβήτης). Η υπεργλυκαιμία συντηρεί την αναστολή της εναποθήκευσης της γλυκόζης, και αυτή την υπεργλυκαιμία. Ο φαύλος κύκλος διαιωνίζεται. Ο κύκλος του γλυκογόνου αναστέλλεται σχεδόν πλήρως και στη διπλή ρύθμιση της συνθετάσης του γλυκογόνου μπορούμε να υποθέσουμε ότι η παλίνδρομη καταστολή είναι μεγαλύτερη της ορθόδρομης διεγερσης. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης γίνεται υπερφυσιολογική.

Η υπερινσουλιναιμία κατά τη φόρτιση διατηρείται για μερικά χρόνια, αλλά η εξάντληση και η αδυναμία αναπλήρωσης των κυστιδίων των β-κυττάρων μαζί με την γλυκοτοξικότητα οδηγούν στο τελικό στάδιο.

Δ) Στο τελικό στάδιο υπάρχει παχυσαρκία με υποϊνσουλιναιμικό διαβήτη. Η αντιρροπιστική προσπάθεια του εναποθηκευτικού ελλείμματος γίνεται, τώρα, μόνο από την υπεργλυκαιμία (η υπερινσουλιναιμία έπαυσε να υπάρχει), το αποτέλεσμα είναι ακόμη πιο πτωχό και επιδεινώνεται ακόμη περισσότερο από την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Ο κύκλος του γλυκογόνου έχει ανασταλεί και στη διπλή ρύθμιση της συνθετάσης κυριαρχεί η μόνιμη παλίνδρομη καταστολή.

Παρ' όλα αυτά, ακόμη και τώρα, τόσο όψιμα, μια μερική αναστρεψιμότητα των παθολογικών διαταραχών είναι δυνατή με την απώλεια βάρους και/ή τη σωματική δραστηριότητα και την κινητοποίηση του γλυκογόνου.

Από τις μελέτες που στηρίζουν την επιδεινωτική διαδοχή των σταδίων, από το πρώτο προς το τελευταίο, με την πάροδο των ετών σε παχύσαρκα άτομα, πιο αντιπροσωπευτική είναι αυτή των Jallut και συν.<sup>9</sup> Στο δεύτερο έλεγχο των ασθενών τους, 6 χρόνια μετά τον πρώτο, βρήκαν ότι μερικοί παχύσαρκοι από κάθε ένα στάδιο είχαν ήδη μεταπέσει στο επόμενο στάδιο.

Ακόμη πιο ενισχυτική των σταδίων και του ρόλου της μειονεκτικής εναποθήκευσης της γλυκόζης, αλλά και του αιτιολογικού θεραπευτικού ρόλου της απώλειας βάρους είναι η μελέτη των Golay και συν.<sup>10</sup> σε 26 παχύσαρκους, ταξινομημένους σε 4 ομάδες - όπως τα στάδια - με δοκιμασία ανοχής και έμμεση θερμοδομετρία, πριν και 2-10 μήνες μετά από ολιγοθερμιδική διαίτα και απώλεια βάρους. Οι ερευνητές βρήκαν ότι (Σχ. 8):

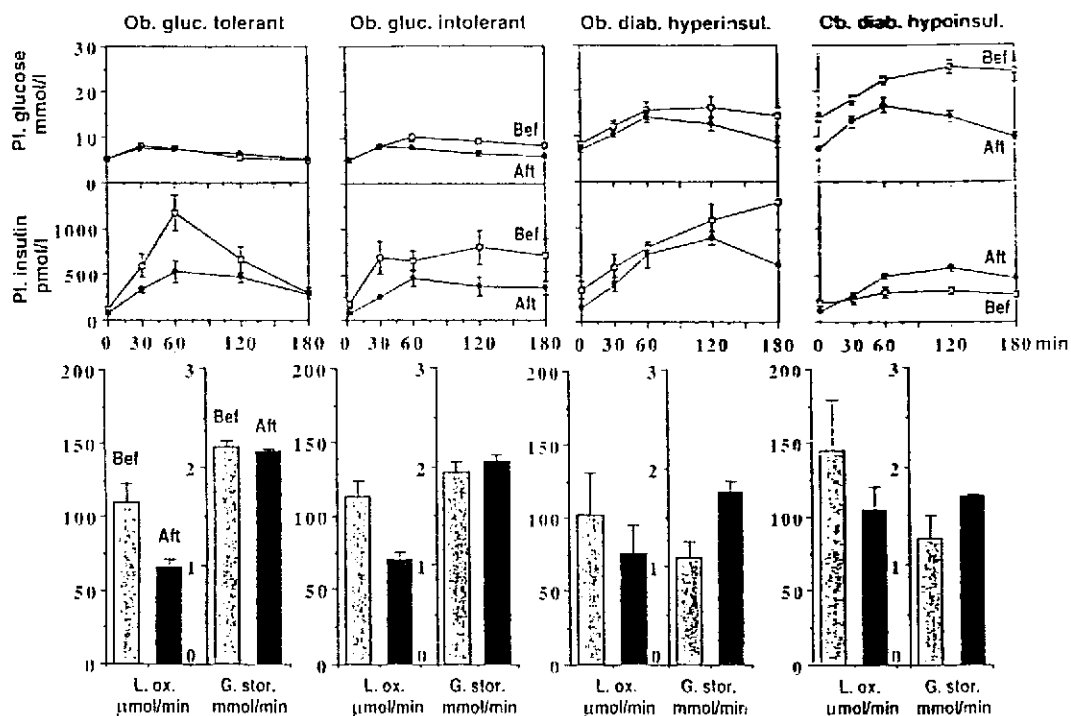
α) Στα άτομα με φυσιολογική ανοχή (αριστερή κατακόρυφη στήλη) η μείωση του ρυθμού οξειδωσης των λιπών (κάτω αριστερά) μείωσε την υπερινσουλιναιμία, δηλαδή την ινσουλινοαντίσταση.

β) Στα άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη (δεύτερη στήλη) μειώθηκαν ο ρυθμός οξειδωσης των λιπών, η γλυκαιμία και η ινσουλιναιμία.

γ) Στα υπερινσουλιναιμικά διαβητικά άτομα ( τρίτη στήλη) μειώθηκε η οξειδωση των λιπών, αυξήθηκε η μειωμένη εναποθήκευση της γλυκόζης και μειώθηκαν η γλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία.

δ) Στα υποϊνσουλιναιμικά, τέλος, διαβητικά άτομα (τελευταία στήλη), ακόμη κι αυτή η χαμηλή επίπεδη ινσουλιναιμική καμπύλη βελτιώθηκε.





Σχ. 8. Η επίδραση της απώλειας βάρους (>10 κιλά στην οξείδωση των λιπών L.ox.), στη γλυκαιμία, στην ινσουλιναίμια, καθώς και στην εναποθήκευση της γλυκόζης (G. stor) κατά τη διάρκεια 3ωρης δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης στις τέσσερες ομάδες των παχύσαρκων ατόμων (bef = προ, Aft = μετά).

## Βιβλιογραφία

1. Felber JP, Ferrannini E, Golay A, Meyer HU, Thiebaut D, Curchod B, Maeder E, Jequier E, DeFronzo RA. Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes. *Diabetes* 1987; 36: 1341-1350.
2. Felber JP, Acheson KJ, Tappy L. From obesity to Diabetes. Wiley. New York, 1993.
3. Thiebaut D, Jacot E, DeFronzo RA, Maeder E, Jequier E, Felber JP. The effects of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation and glucose storage in man. *Diabetes* 1982; 31: 957-963.
4. Felber JP, Golay A, Jequier E, Curchod B, Temler E, DeFronzo RA, Ferrannini E. The metabolic consequence of long-term human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1988; 12: 377-389.
5. Felber JP, Golay A. Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. *Metabolism* 1995; 44(Suppl 2): 4-9.
6. Golay A, Munger R, Felber JP. Obesity and NIDDM: the retrograde regulation concept. *Diabetes Reviews* 1997; 1: 69-82.
7. Munger R, Golay A, Assimacopoulos-Jeannet F, Jeanrenaud B, Felber JP. Negative feedback of muscle glycogen concentration on glycogen synthase activity in lean and obese patients (Abstract). *Diabetologia* 1995; (Suppl 1): 66A.
8. Villar-Palasi C. Oligo and polysaccharide inhibition of muscle transferase D-phosphatase. *Ann NY Acad Sci* 1969; 166: 719-730.
9. Jallut D, Golay A, Munger R, Frascarob P, Schutz Y, Jequier E, Felber JP. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism* 1990; 39: 1068-1075.
10. Golay A, Felber JP, Dusmet M, Gomez F, Curchod B, Jequier E, Felber JB. Effects of weight loss on glucose disposal in obese and obese diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1985; 9: 181-190.

**Χρ. Μανές:** Ευχαριστώ πολύ κ. Δημητρίκογλου. Δεν ξέρω αν κουράστηκε το ακροατήριο. Στο σημείο αυτό έχουν τελειώσει οι εισηγήσεις με θέμα την παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας. Τώρα μπαίνουμε σε πρακτικότερα θέματα. Θα μας ξεναγήσει ο κ. Ευθυμίου. Πριν όμως θα ήθελα να αναφερθώ σε παλαιότερες (προ 60 ετών) διαφημίσεις φαρμακευτικών ουσιών στον ημερήσιο και περιοδικό τύπο υποσχόμενες λύση του προβλήματος της παχυσαρκίας. Θα παρακαλέσω λοιπόν τον κ. Ευθυμίου να μας πει τι ισχύει σήμερα για τη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας.

**Κ. Παπαζογλου (ερώτημα):** Κύριε πρόεδρε, οι διαφάνειες δείχνουν ότι οι αδύνατες γυναίκες είναι πιο «γόνιμες»;

**Χρ. Μανές:** Ας απαντήσει η κ. Παζαΐτου, αν θέλει.

**Κ. Παζαΐτου:** Θα αναφερθώ στους άνδρες κυρίως, αλλά και στις γυναίκες.

Είπαμε ότι οι παχύσαρκοι άνδρες είναι υπογοναδικοί. Προς ευχάριστη έκπληξη όλων μας θα αναφέρω ότι χαιρέτησα σήμερα κάποιον γνωστό μου, που είναι κλασικά παχύσαρκος και περιμένει διδύμα. Σημειωτέον ότι και η σύζυγος είναι παχύσαρκη.

**Χρ. Μανές:** Ας προχωρήσουμε στην εισήγηση του κ. Ευθυμίου.

### Φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας

*Ηλ. Ευθυμίου*

Η παχυσαρκία είναι σοβαρό πρόβλημα υγείας, που εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε αναπτυγμένες τεχνολογικά χώρες, σε αναπτυσσόμενες και σε αγροτικές κοινωνίες.

Είναι αποδεκτό ότι η παχυσαρκία εκδηλώνεται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα όταν από την επίδραση εξωτερικών περιβαλλοντικών παραγόντων επηρεάζεται η ψυχική τους διάθεση. Στα άτομα αυτά τότε αναπτύσσεται μια ψυχοβιολογική αντίδραση που έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της συμπεριφοράς τους. Ακραίες εκδηλώσεις της συμπεριφοράς αυτής είναι αφ' ενός η έντονη καθιστική ζωή και αφ' ετέρου η κακή διατροφή με αποτέλεσμα την αυξημένη πρόσληψη τροφής και ιδιαίτερα του λίπους<sup>1</sup>.

Η παχυσαρκία εκδηλώνεται με ποικιλία συμπτωμάτων – όπως διαταραχή του ύπνου, αρθρίτις, κίρσοι, χαμηλή οσφυαλγία – που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ατόμου. Όταν συνυπάρχει με άλλες ασθένειες όπως υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια τότε αποτελεί σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα. Συνεπώς η παχυσαρκία σήμερα θεωρείται νόσημα που επιβάλλεται να αντιμετωπισθεί.

Η θεραπεία της παχυσαρκίας περιλαμβάνει τη διαίτα, την άσκηση και την τροποποίηση της συμπεριφοράς του ατόμου. Η θεραπεία αυτή είναι συνήθως αναποτελεσματική για τη μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας του βάρους. Γι' αυτό συμπληρωματικά – με την κλασική θεραπεία – χρησιμοποιούνται φάρμακα που έχουν ως στόχο την περαιτέρω απώλεια βάρους κατά την περίοδο στασιμότητάς του: τα φάρμακα συμβάλ-

λουν επίσης στη σταθεροποίηση του χαμηλού βάρους για μεγάλο χρονικό διάστημα<sup>2</sup>.

Η φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας έχει ευρύ φάσμα που αρχίζει από τη βελτίωση της διαταραχής της συμπεριφοράς μέχρι τη γενετική βλάβη που επηρεάζει τη λειτουργία των λιποκυττάρων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρησιμοποίηση φαρμάκων που ελέγχουν την όρεξη, τροποποιούν τις διαιτητικές συνήθειες και αυξάνουν τη συνολική κατανάλωση ενέργειας<sup>3</sup>. Το φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της παχυσαρκίας πρέπει να πληροί τις παρακάτω προϋποθέσεις<sup>4</sup>.

1) Να ελαττώνει την όρεξη και το βάρος του σώματος.

2) Να μην επηρεάζει τους μυς.

3) Να προλαμβάνει την ελάττωση του βασικού μεταβολισμού που παρατηρείται με τη διαίτα.

4) Να χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς παρενέργειες.

Προϋπόθεση για τη χορήγηση ενός φαρμάκου για τη θεραπεία της παχυσαρκίας είναι να γνωρίζουμε τον μηχανισμό της δράσης του. Οι παρενέργειές του πρέπει να είναι προσωρινές ή ανεκτές και να μην προκαλεί εθισμό. Οι στόχοι της φαρμακευτικής θεραπείας είναι να αυξηθεί το αίσθημα του κορεσμού στον ασθενή ή η κατανάλωση ενέργειάς του ή ο συνδυασμός τους.

Τα φάρμακα δρουν σε ένα ή περισσότερα επίπεδα του συστήματος ελέγχου πρόσληψης της τροφής και μεταβολισμού των θρεπτικών ουσιών. Το σύστημα αυτό αφορά:<sup>5</sup> 1) την πρόσληψη, απορρόφηση και μεταβολισμό του λίπους, των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών, 2) κεντρικό έλεγχο, 3) τα προσαγωγά νευρικά και ορμονικά ερεθίσματα που πληροφορούν τον εγκέφαλο για την σύνθεση του σώματος, 4) τα απαγωγά ερεθίσματα (κινητικό, αυτόνομο σύστημα, ορμόνες) που ρυθμίζουν την πρόσληψη και τον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών.

Ειδικότερα, υπάρχουν 3 κατηγορίες φαρμάκων<sup>6</sup> που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Η 1η ομάδα περιλαμβάνει φάρμακα που ελαττώνουν την πρόσληψη της τροφής, καταστρέφοντας την όρεξη με κεντρική δράση (νοραδρενεργικά ή σεροτονινεργικά).

Η 2η ομάδα περιλαμβάνει τα φάρμακα που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών πριν ή μετά την απορρόφησή τους από το πεπτικό σύστημα.

Η 3η ομάδα τα φάρμακα που αυξάνουν την κατανάλωση της ενέργειας-θερμογένεση.

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα του ανθρώπου προσδιορίσθηκε ποικιλία υποδοχέων των αμινών (αδρεναλίνης, ντοπαμίνης, ισταμίνης) που ελαττώνουν ή αυξάνουν την πρόσληψη της τροφής και επηρεάζουν το βάρος του σώματος<sup>7,8</sup>. Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει ο προσδιορισμός πεπτιδικών ορμονών στον εγκέφαλο ή στην περιφέρεια που ελαττώνουν ή αυξάνουν την πρόσληψη της τροφής<sup>9</sup>.

Η χρησιμοποίηση αγωνιστών ή ανταγωνιστών ουσιών - που θα αυξάνουν ή ελαττώνουν αντίστοιχα τη δράση τους - θα συμβάλει μελλοντικά στην πιο αποτελεσματική θεραπεία της παχυσαρκίας.

Η απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών από το πεπτικό σύστημα και ο μεταβολισμός τους επηρεάζουν την εναπόθεση του σωματικού λίπους. Φάρμακα και τεχνικές που τροποποιούν την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών (π.χ. για τους υδατάνθρακες, ο αναστολέας της α-γλυκοσιδάσης, για το λίπος η εντεροστατίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά<sup>10</sup>.

Στην κινητοποίηση του λίπους και την αλλαγή της σχέσης του με τους μυς σπουδαίο ρόλο παίζει η δράση ορισμένων ορμονών. Η αυξητική ορμόνη και τα ανδρογόνα αυξάνουν τη μυϊκή μάζα και ελαττώνουν το λιπώδη ιστό<sup>11</sup>. Η κορτιζόλη προκαλεί καταβολισμό των πρωτεϊνών και συσσωρευση του λίπους στην κοιλιακή χώρα. Οι αδρενεργικοί υποδοχείς  $\beta_2$ - $\beta_3$  αυξάνουν τις συσπάσεις των μυών - το μυϊκό έργο - με αποτέλεσμα την ελάττωση του λίπους<sup>12</sup>.

Η θερμογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του λιπώδους ιστού. Οι τρεις συνιστώσες της θερμογένεσης είναι:

1. Η κατανάλωση ενέργειας σε φάση ηρεμίας (BMR).
2. Το θερμογενετικό αποτέλεσμα από τη λήψη τροφής ή τη διαίτα.
3. Η φυσική δραστηριότητα του ατόμου.

Φάρμακα που αυξάνουν τη θερμογένεση είναι οι θυρεοειδικές ορμόνες, η αυξητική ορμόνη, η τεστοστερόνη και τα παράγωγά της και οι αδρενεργικοί αγωνιστές (αδρεναλίνη, νοραδρεναλίνη).

Η Terbutaline είναι  $\beta_2$ -αδρενεργικός διεγέρτης. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία των πνευμονικών παθήσεων. Διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τη θερμογένεση και προκαλεί απώλεια βάρους<sup>12</sup>. Η εφεδρίνη είναι συνθετικό νοραδρενεργικό φάρ-

μακο που αυξάνει τη θερμογένεση σε φυσιολογικά και παχύσαρκα άτομα. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της παχυσαρκίας μόνη ή σε συνδυασμό με καφεΐνη<sup>13</sup>. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα στρέφεται στη χρησιμοποίηση φαρμάκων που αυξάνουν τη θερμογένεση αλλά ακόμη δεν έχει διευκρινισθεί αν η δράση τους στην κινητοποίηση του λίπους είναι ανεξάρτητη από παρόμοια δράση στους μυς.

### Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της παχυσαρκίας

Φάρμακα που ελαττώνουν την πρόσληψη της τροφής.

#### α. Τα νοραδρενεργικά φάρμακα

Τα νοραδρενεργικά φάρμακα απελευθερώνουν τη νοραδρεναλίνη από τις αποθήκες στα προσυναπτικά κυστίδια ή αποκλείουν την επαναπρόσληψή της στους νευρώνες. Είναι παράγωγα της β-φαινυλεθουλαμίνης πλην της μαζινδόλης. Η νοραδρεναλίνη δρα στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς στην περιοχή (perifornical) του υποθαλάμου και αυξάνει το αίσθημα του κορεσμού. Η μαζινδόλη είναι τρικυκλική ουσία που ελαττώνει την επαναπρόσληψη της Ν.Ε. στα προσυναπτικά άκρα, αυξάνει την ποσότητά της ανάμεσα στους νευρώνες και δρα στους β' υποδοχείς του υποθαλάμου. Ο βαθμός της σύνδεσής τους σχετίζεται με την καταστολή της όρεξης<sup>14</sup>. Τα νοραδρενεργικά φάρμακα δρουν κυρίως στο Κ.Ν.Σ. στον καρδιαγγειακό και στον περιφερικό μεταβολισμό<sup>15</sup>. Οι παρενέργειές τους είναι διέγερση του Κ.Ν.Σ., αϋπνία, νευρικότητα, ξηροστομία, ταχυκαρδία, υπέρταση<sup>15</sup>. Τα μεταβολικά αποτελέσματα των φαρμάκων αυτών είναι η αυξημένη κινητοποίηση του λίπους και πρόσληψη της γλυκόζης.

Νοραδρενεργικά φάρμακα που δρουν ως  $\alpha_1$  αδρενεργικοί αγωνιστές PPA φαινυλ-προπανολαμίνη είναι παράγωγο της φαινυλεθουλαμίνης που διαφέρει λόγω διαφορετικών χημικών ισομερών. Στον άνθρωπο χρησιμοποιείται ως αποσυμφορητικό της ρινός, διαπιστώθηκε δε ότι ελαττώνει το βάρος του σώματος<sup>16</sup>. Η χορήγησή του δεν είναι απόλυτα ασφαλής σε συνδυασμό δε με caffeine διαπιστώθηκαν στους ασθενείς παρενέργειες όπως παραισθήσεις και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

#### β. Σεροτονινεργικά φάρμακα

Αντιπροσωπευτικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι οι fenfluramine (F) και D-



fenfluramine (D-F). Είναι παράγωγο της φαινυλεθουλαμίνης. Ο μηχανισμός δράσης τους είναι η αύξηση της σεροτονίνης. Η D-F αναστέλλει επίσης την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης<sup>6</sup>. Η D-F έχει ανορεξιογόνο δράση, ενώ η L-Fenfluramine δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στην πρόσληψη της τροφής<sup>6</sup>. Η F και η D-F δεν επηρεάζουν την έκκριση της νοραδρεναλίνης. Το μεταβολικό προϊόν της D-F είναι δραστικό για 32 ώρες, γι' αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εφ' έπαξ χορήγηση<sup>5</sup>. Από την ανάλυση μεγάλου αριθμού εργασιών<sup>19</sup> ευνοϊκά αποτελέσματα στην απώλεια του βάρους των ασθενών - ιδιαίτερα στην περίοδο στασιμότητας του βάρους (plateau) - διαπιστώθηκαν στους ασθενείς<sup>18</sup> εργασιών<sup>17</sup>. Όλοι οι ασθενείς δεν είναι ευαίσθητοι στη δράση της D-F. Αν δεν παρατηρηθεί απώλεια βάρους 1,8 kg σε 4 μήνες, τότε θεωρείται ότι ο ασθενής δεν απαντά στη θεραπεία και πρέπει να διακοπεί.

Οι παρενέργειες του φαρμάκου, αϋπνία, ξηρότητα στόματος, διάρροιες, είναι ανεκτές και προσωρινές. Δεν προκαλεί εθισμό. Μετά χρόνια λήψη του φαρμάκου σε μερικούς ασθενείς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη αναστρέψιμης πνευμονικής υπέρτασης<sup>18</sup>, ενώ σε άλλους αλλοιώσεις στις γλαχίνες των βαλβίδων των καρδιακών κοιλοτήτων<sup>18a</sup>. Οι παρενέργειες αυτές είχαν σαν αποτέλεσμα την προσωρινή διακοπή της κυκλοφορίας και την επανεκτίμησή τους.

### **Fluoxetine**

Χρησιμοποιείται σαν αντικαταθλιπτικό φάρμακο. Ο μηχανισμός της δράσης του είναι η εκλεκτική αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης. Μετά τη χορήγηση του σε ασθενείς με κατάθλιψη διαπιστώθηκαν ευνοϊκά αποτελέσματα στην απώλεια του βάρους που σχετίζονταν θετικά με τη δόση του φαρμάκου<sup>19</sup>. Παράδοξα όμως μετά θεραπεία 12-16 μηνών σε πολλούς ασθενείς διαπιστώθηκε αύξηση του σωματικού βάρους.

### **Συνδυασμένη θεραπεία**

Τα τελευταία χρόνια σε παχύσαρκους ασθενείς εφαρμόζεται συνδυασμένη θεραπεία από νοραδρενεργικά και σεροτονινεργικά φάρμακα. Η λογική της συνδυασμένης φαρμακευτικής θεραπείας είναι ότι με το ήμισυ της δόσης ενός εκάστου των φαρμάκων, θα έχουμε το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα και παράλληλα ελάττωση των παρενεργειών τους. Τα αποτελέσματα που αναφέρονται στη βιβλιογραφία<sup>21,22</sup> από τη συνδυασμένη θεραπεία είναι αμφιλεγόμενα.

## **Νέα φάρμακα**

### **Sibutramine**

Ικανοποιητικά αποτελέσματα από τη χρησιμοποίηση της sibutramine σε παχύσαρκους ασθενείς που αφορούν τόσο την δράση της όσο την ανοχή και παρενέργειές της. Είναι παράγωγο της β-φαινυλεθουλαμίνης με μια κυκλοβουτυλική ομάδα στην πλαγία άλυσσο που μετά την απομεθυλίωσή της, σχηματίζονται 2 ενεργοί μεταβολίτες, με μικρά ημιπερίοδο ζωής 14-16 ώρες, και γι' αυτό είναι δυνατή, η εφ' έπαξ χορήγηση της<sup>23</sup>. Ο μηχανισμός της δράσης του φαρμάκου είναι μεικτός: αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης και αυξάνει έτσι το αίσθημα κορεσμού με αποτέλεσμα την ελάττωση του βάρους. Η χορήγηση της sibutramine δεν προκαλεί εθισμό<sup>24</sup>. Η απώλεια του βάρους είναι δοσοεξαρτώμενη και τα καλύτερα αποτελέσματα, επιτυγχάνονται με ημερήσια δόση 10-15 mg, σε εφ' άπαξ χορήγηση. Από τα αποτελέσματα πολλών εργασιών προκύπτει ότι απώλεια βάρους 3-5 kg διαπιστώθηκε σε 24 εβδομάδες<sup>25</sup> και η διατήρησή του μέχρι 52 εβδομάδες εξασφαλίστηκε με ημερήσια δόση 10-15 mg<sup>25,26</sup>. Όλοι οι ασθενείς δεν είναι ευαίσθητοι στη χορήγηση του φαρμάκου. Αν δεν παρατηρηθεί απώλεια βάρους - τουλάχιστον 2 kg σε 1 μήνα - τότε θεωρείται ότι ο ασθενής δεν απαντά στη θεραπεία<sup>27</sup>. Σε συγκριτική μελέτη παχύσαρκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία sibutramine και D-F διαπιστώθηκε παρόμοια απώλεια του βάρους (4,5 kg για Sibutramine-3,2 kg για D-F) που δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά<sup>29</sup>. Ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χορήγηση του φαρμάκου παρατηρήθηκαν στη λιπιδαιμική εικόνα των παχύσαρκων ασθενών με την ελάττωση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL και την αύξηση της HDL<sup>4,23</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II όπου η απώλεια του βάρους συνοδεύθηκε από την ελάττωση της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης<sup>26</sup>. Η sibutramine χορηγείται συμπληρωματικά, πάντοτε, μετά την κλασική θεραπεία της παχυσαρκίας ήτοι δίαιτα, άσκηση και τροποποίηση της συμπεριφοράς. Τα ευεργετικά της αποτελέσματα αποδεικνύονται αφενός από την περαιτέρω απώλεια βάρους στην περίοδο στασιμότητάς του, - plateau - και αφ' ετέρου από τη συμβολή του, στη μακροχρόνια διατήρησή του.

### Αναφορά σε φάρμακα που έχουν δυνητική χρήση στη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας

**1. Πεπτιδία:** Τα τελευταία χρόνια προσδιορίστηκαν διάφορα πεπτιδία τα οποία μειώνουν ή αυξάνουν την πρόσληψη της τροφής. Υπάρχει έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη χρησιμοποίηση αγωνιστών ή ανταγωνιστών ουσιών των πεπτιδίων που θα βοηθήσουν στη θεραπεία της παχυσαρκίας<sup>5</sup>. Αντιπροσωπευτικό πεπτιδίο της ομάδας που μειώνει την όρεξη είναι η χολοκυστοκίνη και καταβάλλονται προσπάθειες για την παραγωγή αγωνιστού της δράσης της. Το νευροπεπτιδίο Υ και η Γαλανίνη θεωρούνται ότι αυξάνουν την πρόσληψη των υδατανθράκων και λίπους. Η έρευνα κατευθύνεται για την ανακάλυψη και χρησιμοποίηση ανταγωνιστών τους. Η βομβεσίνη είναι δεκατετραπεπτιδίο που ελαττώνει την πρόσληψη της τροφής, ενώ το πενταπεπτιδίο της εντεροστατίνης ελαττώνει εκλεκτικά την απορρόφηση του λίπους.

Η λεπτίνη είναι πεπτιδική ορμόνη - 167 αμινοξέων - παράγεται από τα λιποκύτταρα. Δρα στο Κ.Ν.Σ. όπου καταστέλλει το νευροπεπτιδίο Υ που είναι υπεύθυνο για την όρεξη. Σε παχύσαρκα άτομα βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης λόγω αντίστασης της δράσης της στον υποθάλαμο και στους περιφερικούς ιστούς.

**2. Φάρμακα που επηρεάζουν:** α) την απορρόφηση και στον μεταβολισμό των θρεπτικών ουσιών, β) την θερμογένεση και γ) ορμόνες που αλλάζουν τη σχέση του λίπους του σώματος προς τους μυς.

Την απορρόφηση των υδατανθράκων και του λίπους επηρεάζουν αντίστοιχα η χρησιμοποίηση αναστολέων της α-γλυκοζιδάσης<sup>4,5,10</sup> και της παγκρεατικής λιπάσης (orlistat)<sup>4,5,10</sup>. Διάφορες γλυκαντικές ουσίες έχουν επίσης αναφερθεί ότι μπορούν να βοηθήσουν στην κινητοποίηση του λίπους. Οι ερευνητικές προσπάθειες κατευθύνονται προς την ανακάλυψη θερμογόνων φαρμάκων, τα οποία μέσω των αδρενεργικών υποδοχέων  $\beta_2$ - $\beta_3$  θα αυξάνουν την κινητοποίηση του λίπους και θα ελαττώνουν το βάρος του σώματος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η Tertubaline<sup>12</sup>  $\beta_2$  αδρενεργικός υποδοχέας που χρησιμοποιείται στη θεραπεία των πνευμονικών παθήσεων και προκαλεί στους ασθενείς σημαντική απώλεια βάρους. Η λιπολυτική δράση της αυξητικής ορμόνης (GH)<sup>11</sup> χρησιμοποιήθηκε σε περιορισμένο αριθμό μελετών αλλά εγκαταλείφθηκε σύντομα λόγω παρενεργειών ανάπτυξης ακρομεγαλίας ή εξεργασίων.

Από την παρούσα ανασκόπηση το ερώτημα που προκύπτει είναι αν υπάρχει σήμερα διαθέσιμο φάρμακο που να πληροί τις προδιαγραφές, δηλαδή:

1. Να ελαττώνει την όρεξη και το βάρος του σώματος.
2. Να μη προσβάλλει το μυϊκό σύστημα.
3. Να προκαλεί περαιτέρω απώλεια βάρους στη περίοδο στασιμότητας.
4. Να μπορεί να χορηγηθεί για μακρύ χρόνο.
5. Οι παρενέργειές του να είναι ήπιες, ανεκτές και να μη προκαλούν εθισμό.

Η απάντηση είναι ότι σήμερα τουλάχιστον (πλην της sibutramine) δεν κυκλοφορεί φάρμακο με αυτές τις προϋποθέσεις. Είναι ανάγκη να βρεθούν τα κατάλληλα φάρμακα για να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά με την κλασική θεραπεία.

### Βιβλιογραφία

1. *Blundell JE, Halford JGG.* Pharmacological aspects of obesity treatment: towards the 21st century. In *J of Obes* 1995; (suppl 3): 551-555.
2. *Guy-Grand B.* Pharmacological approaches to intervention. In *J of Obes* 1997; (Suppl 1): 522-524.
3. *Blundell JE.* Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends in Pharm Soc* 1991; 12: 147-157.
4. *Sullivan AC, Hogan S, Triscari J.* New development in pharmacological treatments for obesity. In: *Human Obesity.* Wurtman RI, Wurtman JJ (eds). *Ann of NY Acad of Sc*, 1987: 269-279.
5. *Flatt JP.* Opposite effects of variations in food-intake on carbohydrate and fat oxidation in ad-libitum fed mice (technical note). *J Nutr Bioc* 1991; 2: 186-196.
6. *Bray AG, Ryan HD.* Drugs used in the treatment of obesity. *Diabetes Reviews*, 1997; 5: 83-103.
7. *Leibowitz SF.* Reciprocal hunger-regulating circuits involving alpha and beta-adrenergic receptors located, respectively in the ventromedial and lateral hypothalamous. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970; 67: 1063-1070.
8. *Baez M, Kursar JD, Helfan LA, et al.* Molecular biology of serotonin receptors. *Obes Res* 1997; 3: 4415-4447.
9. *Morley JE.* Neuropeptide regulation of appetite and weight *Endocr Rev* 1987; 8: 256-287.
10. *Reeds PJ, Mersmann HJ.* Protein and energy requirements of animals treated with Beta adrenergic agonist: a discussion. *J Ann Sci* 1991; 69: 1532-1550.
11. *Bray CA, Raben MS, Londano J, Gallaghes TF. Jr.* Effects of triiodothyronine, growth hormone and anabolic steroids on nitrogen excretion and oxygen consumption of obese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 293-300.
12. *Scheidegger K, O'connel M, Robbins DC, et al.* Effects of chronic sympathetic beta-receptor stimulation on ner-

- vous system activity, energy expenditure and thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 895-903.
13. *Stock MI, Dulloo AG (eds)*. Ephedrin, xanthines, aspirin and other thermogenic drug to assist the dietary management of obesity. In *J Obes Relat Metab Disord* 1973; 17 (Suppl 1): 15-835.
  14. *Hauger R, Huliman-Giblin B, Angel T, et al*. Glucose regulates (3H) (1)-amphetamine binding and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in the hypothalamus: a proposed mechanism for the glucostatic control of feeding and satiety. *Brain Res Bull* 1986; 6: 281-288.
  15. *Scoville BA*. Review of amphetamine like drugs by the Food and Drug Administration: clinical data and value judgements. In *Obesity in Perspective*. DHEW Publ No (NIH) 75-708 Bethesda M.P. Govt Printing office 1974: 441-443.
  16. *Weintraub M*. Phenylpropanolamine as an anorexiatic agent in weight control: a review of published and unpublished studies. In: *Phenylpropanol amine: Risks, Benefits and controversies*. Morgan JP, Kagan DV, Brody JS. Eds. Clinical Pharmacology and Therapeutics series 5. New York Praeger 1985: 53-79.
  17. *Guy-Grand B, Apfelbaum M, Grepaldi G, et al*. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989; 2: 1142-1144.
  18. *Fotiadis I, Apostolo T, Koukoula A, Michalec N, Kremasti D*. Fenfluramine induces irreversible pulmonary-hypertensions (letter). *Prostgrad Med J* 1991; 67: 776-777.
  - 18a. *Kurtzman DG*. Editorial. Diet pills redux. *N Engl J Med* 1997; 337: 629-630.
  19. *Levine LR, Enas GG, Thompson WL, et al*. Use of fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor in the treatment of obesity: a dose response study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1989; 13: 635-645.
  20. *Dagra LL, Carrol-Michals L, Botsford SJ, Lucas CP*. Fluoxetine effect on weight loss in obese subjects 1-3. *Am J Clin Nutr* 1991: 54-321.
  21. *Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH*. A double-blind clinical trial in weight control: uses of fenfluramine and phentermine alone and in combination. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1143-1148.
  22. *Weintraub M*. Long term weight control (parts 1-7): The National heart lung and blood institute funded multimodal intervention study. *Clin Pharm Ther* 1992; 51: 581-641.
  23. *Lean MEJ*. Sibutramine a review of clinical efficacy. *Int J of Obes* 1997; 21: 530-536.
  24. *Cole JO, Kaiser PE, Dettan HA*. Sibutramine hydrochloride: evaluation of abuse potential. *Obes Res* 1991; 1(Suppl 2): 71.
  25. *Bray GA, et al*. Sibutramine dose response and long-term efficacy in weight loss. A double blind study. *Int J Obes* 1994; (Suppl 2): 60.
  26. *Jones SP, Smith IG, Kelly F, Gray JA*. Long term weight loss with sibutramine. *Int J Obes* 1995; 16 (Suppl 2): 41.
  27. *Data on file*: Knoll Pharmaceuticals, Nottingham UK.
  28. *Griffiths J, et al*. Sibutramine in the treatment of overweight non-insulin dependent diabetics. *Int J Obes* 1995; 19 (Suppl 2): 41.
  29. *Drouin P, Hanoti C, Coureier S, Lentenegger E*. A dose ranging study: efficacy and tolerability of sibutramine in weight loss. In: *J Obes* 1994; 18 (Suppl 2): 60.
- Χρ. Μανές:** Ευχαριστώ κ. Ευθυμίου για τη σαφή εισήγησή σας.
- Μ. Αλεβιζός:** Θα ήθελα να πω σχετικά με το καινούργιο φάρμακο τη σιβουτραμίνη, πως εφόσον έχει την ίδια δράση με τη φενφλουραμίνη δηλαδή εκλύει σεροτονίνη και εμποδίζει την επαναπρόσληψή της και επειδή έχει θεωρηθεί πως η αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης είναι υπεύθυνη για την ίνωση των βαλβίδων, θα πρέπει να περιμένουμε τα ίδια προβλήματα και από το φάρμακο αυτό πιθανόν ύστερα από λίγα χρόνια.
- Η. Ευθυμίου:** Καταρχήν η σιβουτραμίνη έχει μεικτό μηχανισμό δράσης. Αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης. Υπάρχει γενικότερη επιφύλαξη ως προς το καρδιαγγειακό σύστημα όσον αφορά τη χρήση της σιβουτραμίνης.
- Χρ. Μανές:** Ένα άλλο πρόβλημα για τη σιβουτραμίνη είναι το εξής: Αυξάνοντας τη δράση της νοραδρεναλίνης θα περιμενε κανείς να έχει τις αδρενεργικές δράσεις των κατεχολαμινών (αύξηση σφύξεων, αρτηριακής πίεσης κλπ), ενώ αντίθετα αναμένουμε από ένα φάρμακο κατά της παχυσαρκίας να έχουμε ως απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (λόγω μείωσης του σωματικού βάρους). Μερικές μελέτες δείχνουν ότι όντως αυξάνεται στην αρχή η αρτηριακή πίεση, αλλά τελικά ύστερα από ένα έως δύο χρόνια υπάρχει μείωσή της κατά 5 mmHg σε σχέση με το placebo. Χρειάζονται ωστόσο περισσότερες μελέτες για το θέμα αυτό.
- Σ. Μπακατσέλος:** Συγχαίρω το Panel των ομιλητών για τη γλαφυρή παρουσίαση όλων των θεμάτων. Μια ερώτηση για τη κ. Παζαΐτου. Στην ήδη υπάρχουσα παχυσαρκία τα επίπεδα κορτιζόλης είναι αυξημένα σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα; Έχουν βρεθεί παθολογοανατομικά ευρήματα υπερτροφίας του προσθίου λοβού της υπόφυσεως και των επινεφριδίων; Ευθύνονται πράγματι τα επίπεδα της κορτιζόλης για την επιδείνωση της παχυσαρκίας;
- Κ. Παζαΐτου:** Η αύξηση της κορτιζόλης που παρατηρείται στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία δεν φτάνει ποτέ την αύξηση που βρίσκουμε στο



σύνδρομο Cushing. Στον τύπο αυτόν της παχυσαρκίας έχουμε επιπλέον και αυξημένη χρησιμοποίηση της κορτιζόλης, ενώ στο σύνδρομο Cushing η χρησιμοποίηση δεν μεταβάλλεται και υπάρχει συγκεκριμένη εστία υπερπαραγωγής κορτιζόλης. Δεν υπάρχουν μελέτες (από ότι γνωρίζω) για παθολογοανατομικά ευρήματα υπερπλασίας του προσθίου λοβού υποφύσεως και των επινεφριδίων στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

**Ν. Παπάζογλου:** Είναι γνωστή η glucose toxicity στο β-κύτταρο. Πώς αποδεικνύεται η λιποτοξικότητα στα β-κύτταρα;

**Α. Μητράκου:** Η λιποτοξικότητα (δηλαδή από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, Ε.Λ.Ο.) στα β-κύτταρα είναι θεωρία των δύο τελευταίων ετών. Υπάρχει πειραματική απόδειξη. Μερικοί ερευνητές απομόνωσαν β-κύτταρα και τα έβαλαν σε περιβάλλον ελευθέρων λιπαρών οξέων. Το αποτέλεσμα ήταν πως τα Ε.Λ.Ο. στην αρχή μεν βοηθούν το κύτταρο στην έκκριση ινσουλίνης αλλά όταν είναι σε περίσσεια εμποδίζουν τη δράση της γλυκόζης (όσον αφορά την έκκριση ινσουλίνης) στο β-κύτταρο. Στον άνθρωπο τώρα γίνονται ανάλογες μελέτες.

**Σ. Μπακατσέλος:** Η λιποτοξικότητα είναι αποδεδειγμένη σύμφωνα με τον κύκλο του Randle.

**Χρ. Μανές:** Η λιποτοξικότητα θεωρείται ότι είναι ανεξάρτητη από τον κύκλο του Randle.

**Ν. Παπάζογλου:** Νομίζω ότι δεν υπάρχει γενετική προδιάθεση για την παχυσαρκία ούτε ότι η παχυσαρκία είναι ασθένεια. Δεν συμφωνώ ότι ένας παχύσαρκος πρέπει να πάρει φάρμακα και αν ακόμα δεν χάσει κιλά σε 4-6 μήνες. Δεν βλέπω να υπάρχει μέλλον για τη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας.

**Η. Ευθυμίου:** Σε τελευταίες ανασκοπήσεις περιγράφεται ότι η παχυσαρκία έχει και γενετική προδιάθεση και υπάρχει επίσης θέμα ψυχικής διάθεσης και συμπεριφοράς, γιαυτό και στα άτομα που χάνουν βάρος, σε 5-10 μήνες επανέρχονται όλα τα προβλήματα και επανακτούν το βάρος τους. Ο ψυχολόγος πιθανόν θα ανακαλύψει προβλήματα στον παχύσαρκο άνθρωπο και θα τον βοηθήσει. Αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή ήδη ξέρουμε ότι πολλά φάρμακα κατά της παχυσαρκίας αποσύρθηκαν λόγω των παρενεργειών τους. Η φαρμακευτική αγωγή χρειάζεται ως συμπληρωματική αγωγή αφού προηγουμένως αντισταθμιστούν τα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι.

Η παχυσαρκία θεωρείται ότι είναι ασθένεια δηλαδή προκαλεί νοσηρές εκδηλώσεις π.χ. διαταραχές ύπνου, αρθρίτιδες, οσφυαλγία κλπ.

**Θ. Τζώτζας:** Θα πρέπει να γίνει προσπάθεια

αδυνατίσματος ενός ατόμου π.χ. ηλικίας 30 ετών γυναίκας με BMI > 30, χωρίς κεντρική κατανομή λίπους, χωρίς άλλες διαταραχές π.χ. άπνοια, διαβήτη, αρθρίτιδες, λαμβάνοντας υπόψιν τις τυχόν επιπλοκές της θεραπείας (π.χ. κίνδυνο από τις αυξομειώσεις του βάρους κλπ); Ποιοι τελικά πρέπει να αδυνατίσουν;

**Η. Ευθυμίου:** Άτομο με BMI > 30 είναι παχύσαρκο. Χρειάζεται διερεύνηση της διαιτητικής συμπεριφοράς του και της ψυχολογίας του. Θέλει συγκεκριμένο διαιτολόγιο και παρακολούθηση για να χάσει βάρος.

**Γ. Παπαδόπουλος:** Διέκρινα κάποιον ενθουσιασμό στον κ. Ευθυμίου για την σιβουτραμίνη.

**Η. Ευθυμίου:** Όχι, αντίθετα είχα πολλές επιφυλάξεις.

**Γ. Παπαδόπουλος:** Εντάξει. Οι αναστολές επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης απευθύνονται και σε διαβητικούς που το καρδιαγγειακό τους σύστημα δεν είναι και στην καλύτερη δυνατή κατάσταση, άρα πρέπει να υπάρχει αυστηρή επιλογή στη χορήγησή τους. Υπάρχουν οδηγίες ότι δόσεις των 40-50 mg δεν πρέπει να χορηγούνται άνω των 6 μηνών.

**Η. Ευθυμίου:** Λαμβάνεται πάντα υπόψιν η κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος. Ανέφερα ότι θεωρητικά το ιδανικό φάρμακο θα μπορούσε να χορηγηθεί μακροχρόνια.

**Μ. Αλεβίζος:** Υπάρχει διαφορά στο μέγεθος των λιπιδίων κυττάρων στην κεντρική και στην περιφερική παχυσαρκία;

**Κ. Σουλής:** Τα λιπώδη κύτταρα στο μεσεντέριο είναι μεγαλύτερα και έχουν περισσότερα τριγλυκερίδια.

**Κ. Βολιώτης:** Όλοι οι παχύσαρκοι έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη;

**Ν. Σάιλερ:** Ναι, όλες οι κατηγορίες παχύσαρκων (φυσιολογική ανοχή γλυκόζης, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, διαβητικοί) εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη εφόσον υπάρχει αυξημένη διάθεση Ε.Λ.Ο.

**Μ. Αλεβίζος:** Οι παχύσαρκοι με περιφερικού τύπου παχυσαρκία δεν εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση ή εμφανίζουν ελάχιστη.

**Α. Μητράκου:** Στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία τα φαινόμενα της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης λόγω της ινσουλινοαντίστασης είναι πιο εκσεσημασμένα, ενώ στην περιφερικού τύπου οι διαταραχές είναι μακροχρόνιες και δεν γίνονται εύκολα αντιληπτές.

**Χρ. Μανές:** Ευχαριστώ θερμά τους εισηγητές και επιπλέον όσους συμμετείχαν στη συζήτηση.