



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Βιοχημικές αναλύσεις στην παχυσαρκία**

GRADUATE THESIS

**Biochemical Analyses in Obesity**

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Μαρία-Άννα Ανδριανού

Maria-Anna Andrianou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Μαρία Τράπαλη**

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

## **Biochemical Analyses in Obesity**

MARIA-ANNA ANDRIANOU

09548

mariannaki29@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

SECOND SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

THIRD SUPERVISOR

CHRISTINA FOUNTZOULA

AIGALEO 2023

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 20 Φεβρουαρίου 2023

|                           | Ονόματα εξεταστών   | Υπογραφή |
|---------------------------|---------------------|----------|
| 1 <sup>ος</sup> Εξεταστής | Μαρία Τράπαλη       |          |
| 2 <sup>ος</sup> Εξεταστής | Πέτρος Καρκαλούσος  |          |
| 3 <sup>ος</sup> Εξεταστής | Χριστίνα Φούντζουλα |          |

## **Δήλωση Συγγραφέα Προπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ανδριανού Μαρία -Άννα του Χρήστου, με αριθμό μητρώου 09548 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτητή: Ανδριανού Μαρία- Άννα

Υπογραφή φοιτητή/των

## Αφιερώσεις

Στον γιο μου Λευτέρη.

Στη ζωή ποτέ δεν είναι αργά για τίποτα. Η ηλικία θα είναι πάντα ένας αριθμός, δεν υπάρχει όριο στα όνειρα. Να τα ζεις και να τα ακολουθείς μέχρι τέλους.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η παχυσαρκία είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα προβλήματα υγείας του 21ου αιώνα. Αρκετές από τις συστηματικές παρενέργειές του μπορεί να προκαλέσουν σημαντική βλάβη σε ζωτικά όργανα και ιστούς. Μέσα από αναλυτικές τεχνικές είναι δυνατό να προσδιοριστούν τα αίτια, οι παράγοντες και οι δείκτες που έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία.

**Σκοπός:** Η εργασία αυτή, λοιπόν, έχει ως σκοπό να ερευνήσει βιβλιογραφικά την παχυσαρκία και τα αίτια, τους παράγοντες και τους δείκτες που έχουν συσχετιστεί με αυτή.

**Μέθοδος:** Χρησιμοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση

**Αποτελέσματα:** Σημαντικοί δείκτες που έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι λιποκίνες, η Lpa λιποπρωτεΐνη, τα apo-A & apoB καθώς και η ομοκυστεΐνη.

**Συμπεράσματα:** Η απότομη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας έχει εγείρει μεγάλη παγκόσμια ανησυχία. Σαφώς, η επιδημία της παχυσαρκίας είναι το αποτέλεσμα πολύπλευρης αλληλεπίδρασης μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, της γενετικής ευαισθησίας και της ανθρώπινης συμπεριφοράς και απαιτεί επείγουσα προσοχή από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής και ακαδημαϊκοί

Λέξεις κλειδιά: βιοδείκτες, παχυσαρκία, αναλυτικές τεχνικές

## Abstract

**Introduction:** Obesity is one of the most widespread health problems of the 21st century. Several of its systemic side effects can cause significant damage to vital organs and tissues. Through analytical techniques it is possible to determine the causes, factors and indicators that have been associated with obesity.

**Purpose:** This work, therefore, aims to research obesity and the causes, factors and indicators that have been associated with it.

**Method:** A systematic literature review was used

**Results:** Important markers that have been associated with obesity are insulin resistance, lipokines, Lpa lipoprotein, apo-A & apoB as well as homocysteine.

**Conclusions:** The sharp increase in the prevalence of obesity has raised great global concern. Clearly, the obesity epidemic is the result of a multifaceted interaction between environmental factors, genetic susceptibility, and human behavior and requires urgent attention from health care providers, policymakers, and academics.

**Keywords:** biomarkers, obesity, analytical techniques

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Δήλωση Συγγραφέα Προπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας.....                        | iv                                  |
| Ευχαριστίες .....   | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| Αφιερώσεις .....  | v                                   |
| Περίληψη .....  | vi                                  |
| Abstract.....   | vii                                 |
| 1.Εισαγωγή.....   | 1                                   |
| 1.Παχυσαρκια .....  | 2                                   |
| 1.1 Ορισμοί Και Επιπολασμός .....   | 2                                   |
| 1.2 Ταξινόμηση .....  | 3                                   |
| 1.2.1 Λίπος μάζα και ποσοστό σωματικού λίπους.....                              | 3                                   |
| 1.2.2 Δείκτης μάζας σώματος.....  | 4                                   |
| 1.2.3 Κατανομή λίπους («ανδροειδής» ή κεντρική παχυσαρκία).....                 | 5                                   |
| 2.Επιπτώσεις Της Παχυσαρκίας Και Αντιμετώπιση.....                              | 8                                   |
| 2.1 Επιπτώσεις στη σωματική υγεία .....   | 8                                   |
| 2.2 Επίπτωση στην ψυχική υγεία .....  | 9                                   |
| 2.3 Επιπτώσεις στις κοινωνικές πλευρές της ζωής.....                            | 10                                  |
| 2.3 Πνευματικές πτυχές.....   | 11                                  |
| 3. Αιτια – παραγοντες και δεικτες που εχουν συσχετιστει με την παχυσαρκια ..... | 12                                  |
| 3.1 Ο ρόλος της γενετικής.....  | 12                                  |
| 3.2 Εξωγενετικές αιτίες παχυσαρκίας .....                                       | 14                                  |
| 3.2.1. Αύξηση βάρους δευτερογενώς σε ιατρικές καταστάσεις και φάρμακα... 14     |                                     |
| 3.3 Ατομικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες .....                          | 15                                  |
| 3.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες .....  | 18                                  |
| 4. Βιοδείκτες και παχυσαρκία .....  | 21                                  |
| 4.1 Αντίσταση Στην Ινσουλίνη .....  | 21                                  |



|   |    |
|---|----|
| 4.2 Μηχανισμοι Επαγομενης Απο Παχυσαρκια-Αντισταση Στην Ινσουλινη.....                              | 22 |
| 4.2.1 Ρολος Των Αδιποκινων Στην Αντισταση Της Ινσουλινης .....                                      | 23 |
| 4.2.2 Αντισταση Στην Ινσουλινη Που Προκαλειται Απο Υπερβολικη Και Εκτοπη<br>Εναποθεση Λιπιδιων..... | 23 |
| 4.3 Αδιποκινες Και Μεταβολικες Διαταραχες .....   | 27 |
| 4.4 Παχυσαρκια, Κυτοκινες Και Φλεγμονη .....  | 28 |
| 4.5 Παχυσαρκια, Λιποκινες Και Χρονιες Επιπλοκες .....   | 30 |
| 4.6 Απολιποπρωτεινες.....   | 35 |
| 4.7 Υπέρβαροι, Παχυσαρκία Και LDL-C Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνης-<br>Χοληστερόλη.....           | 41 |
| Μεθοδολογία.....  | 45 |
| Αποτελέσματα έρευνας - Βιοδείκτες.....  | 46 |
| Αντίσταση Στην Ινσουλίνη .....  | 1  |
| Αδιποκίνες.....   | 2  |
| Απολιποπρωτεΐνες.....   | 3  |
| Ομοκυστεΐνη .....   | 4  |
| Λιποπρωτεΐνη .....  | 5  |
| Συμπεράσματα.....   | 7  |
| Βιβλιογραφία .....  | 10 |

## 1.Εισαγωγή

Η παχυσαρκία είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα προβλήματα υγείας του 21ου αιώνα. Αρκετές από τις συστηματικές παρενέργειές του μπορεί να προκαλέσουν σημαντική βλάβη σε ζωτικά όργανα και ιστούς. Η συσσώρευση λιπώδους ιστού προκαλεί μηχανικές αλλαγές και τα λιποκύτταρα εκκρίνουν αρκετές κυτοκίνες που συμβάλλουν σε αυτά τα προβλήματα (Perderson et al, 2016).

Η παχυσαρκία επηρεάζει αρνητικά την αναπνευστική απόδοση επειδή μειώνει τον όγκο των πνευμόνων, ιδιαίτερα τον εκπνευστικό εφεδρικό όγκο και τη λειτουργική υπολειμματική ικανότητα. Εάν οι αναπνευστικοί μύες δεν λειτουργούν σωστά, μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια δύναμης και αντίστασης. Αυτοί οι παράγοντες σε συνδυασμό προκαλούν εισπνευστική υπερφόρτωση, η οποία αυξάνει την ποσότητα του οξυγόνου που χρησιμοποιείται, την αναπνευστική ενέργεια που χρησιμοποιείται και την ποσότητα της προσπάθειας που απαιτείται για την αναπνοή. Η συσσώρευση λίπους στο στήθος και την κοιλιά μπορεί να έχει άμεση μηχανική επίδραση στο πόσο αποτελεσματικά λειτουργεί το αναπνευστικό σύστημα, κάτι που είναι ένα ενδιαφέρον εύρημα. Θεραπείες που οδηγούν σε μειωμένο σωματικό βάρος, όπως δίαιτες χαμηλών θερμίδων, ενδογαστρικά μπαλόνια και βαριατρικές επεμβάσεις, έχει αποδειχθεί ότι έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στο μεταβολικό σύνδρομο και στη λειτουργία των πνευμόνων. Χρειάζονται ακόμη διαχρονικές τυχαιοποιημένες μελέτες για να μάθουμε πώς η απώλεια βάρους επηρεάζει το μεταβολικό σύνδρομο και τη λειτουργία των πνευμόνων, παρά τη βελτιωμένη γνώση μας για τις πνευμονικές και συστηματικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας (Stenlof et al, 2003). Πολυάριθμες συστηματικές ασθένειες, μερικές από τις οποίες έχουν καταστροφικές επιπτώσεις στα όργανα και τους ιστούς, έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία. Αυτά τα προβλήματα προκύπτουν από τη συσσώρευση λιπώδους ιστού, που προκαλεί μηχανικές αλλαγές, και από τις πολυάριθμες κυτοκίνες που παράγονται από τα λιποκύτταρα (Dhar-Mascareno et al, 2016).

Μέσα από αναλυτικές τεχνικές είναι δυνατό να προσδιοριστούν τα αίτια, οι παράγοντες και οι δείκτες που έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι λιποκίνες, η Lpa λιποπρωτεΐνη, τα apo-A & apoB καθώς και η ομοκυστεΐνη. Η εργασία αυτή, λοιπόν, έχει ως σκοπό να ερευνήσει

βιβλιογραφικά την παχυσαρκία και τα αίτια, τους παράγοντες και τους δείκτες που έχουν συσχετιστεί με αυτή.

## **1. Παχυσαρκία**

### **1.1 Ορισμοί Και Επιπολασμός**

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία ορίζονται ως η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που παρουσιάζει κίνδυνο για την υγεία. Ένας δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) άνω του 25 θεωρείται υπέρβαρος και άνω του 30 είναι παχύσαρκος. Το ζήτημα έχει πάρει διαστάσεις επιδημίας, με πάνω από 4 εκατομμύρια ανθρώπους να πεθαίνουν κάθε χρόνο ως αποτέλεσμα υπέρβαρων ή παχύσαρκων το 2017 σύμφωνα με το παγκόσμιο βάρος των ασθενειών (Barazzoni et al., 2018).

Τα ποσοστά υπέρβαρου και παχυσαρκίας συνεχίζουν να αυξάνονται σε ενήλικες και παιδιά. Από το 1975 έως το 2016, ο επιπολασμός υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών και εφήβων ηλικίας 5–19 ετών αυξήθηκε υπερτετραπλασιασμένος από 4% σε 18% παγκοσμίως (Kharb, Bala & Nanda, 2017).

Η παχυσαρκία είναι η μία πλευρά του διπλού βάρους του υποσιτισμού, και σήμερα περισσότεροι άνθρωποι είναι παχύσαρκοι παρά λιποβαρείς σε κάθε περιοχή εκτός από την υποσαχάρια Αφρική και την Ασία. Κάποτε θεωρούνταν πρόβλημα μόνο σε χώρες υψηλού εισοδήματος, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αυξάνονται τώρα δραματικά σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, ιδιαίτερα στις αστικές περιοχές. Η συντριπτική πλειονότητα των υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών ζει σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου το ποσοστό αύξησης ήταν πάνω από 30% υψηλότερο από αυτό των ανεπτυγμένων χωρών (Esquivel et al., 2018).

Η αναγνώριση ότι το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία είναι μια χρόνια ασθένεια και όχι απλώς λόγω ανεπαρκούς αυτοελέγχου ή έλλειψης δύναμης θέλησης είναι ένα συμπέρασμα που βασίζεται σε 70 χρόνια έρευνας για την απόκτηση γνώσης της φυσιολογίας που διέπει το σωματικό βάρος. Ουσιαστικά, ερευνώνται οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις αλλαγές στον εσωτερικό μεταβολισμό του σώματος, στη διαθεσιμότητα περιβαλλοντικής τροφής και στα επίπεδα δραστηριότητας, ώστε να διατηρηθεί το σωματικό βάρος και η σταθερότητα της περιεκτικότητας σε λίπος. Αυτή η παθοφυσιολογία που οδηγεί σε διατήρηση ανεπιθύμητης αύξησης βάρους και οι ρόλοι που παίζει το υπερβολικό βάρος και η κακή κατανομή του λίπους συμβάλλοντας σε

χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, οι καρδιακές παθήσεις, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και πολλές άλλες (Esquivel et al., 2018).

Όπως και με άλλες χρόνιες ασθένειες, η παχυσαρκία προκύπτει από μια αλληλεπίδραση μεταξύ της γενετικής προδιάθεσης ενός ατόμου για αύξηση βάρους και των περιβαλλοντικών επιρροών. Η ανακάλυψη γονιδίων στον τομέα της ρύθμισης του βάρους και της παχυσαρκίας έχει προσδιορίσει πολλές σημαντικές επιδράσεις ενός γονιδίου. Αυτές οι επιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα σοβαρή και πρόωπη παχυσαρκία και λοιπές επιδράσεις στο βάρος και την κατανομή του λίπους. Ωστόσο, τα επί του παρόντος γνωστά κύρια και δευτερεύοντα γονίδια εξηγούν μόνο ένα μικρό μέρος των διακυμάνσεων του σωματικού βάρους στον πληθυσμό. Έχουν επίσης εντοπιστεί αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, αλλά η αντιμετώπισή τους θα απαιτήσει πιθανώς πρωτοβουλίες που δεν εμπίπτουν πολύ στις συζητήσεις που γίνονται στο γραφείο του κλινικού ιατρού μεταξύ ασθενούς και παρόχου, καθώς περιλαμβάνουν σημαντικές κοινωνικές αλλαγές όσον αφορά την ποιότητα των τροφίμων, τις δραστηριότητες που σχετίζονται με την εργασία και τον ελεύθερο χρόνο, και κοινωνικοί καθοριστικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ανισοτήτων στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση (Laha et al., 2018).

Νέες ανακαλύψεις στους τομείς του νευροενδοκρινικού και γαστρεντερικού ελέγχου της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης έχουν προωθήσει πολύ αυτούς τους τομείς τα τελευταία χρόνια. Αυτές οι ιδέες οδήγησαν σε ένα αναδυόμενο χαρτοφυλάκιο φαρμάκων, που όταν προστεθούν με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής, μπορούν να βοηθήσουν στην αποκατάσταση του ελέγχου της όρεξης και να επιτρέψουν τη μέτρια διατήρηση της απώλειας βάρους. Οδήγησαν επίσης σε νέους μηχανισμούς που βοηθούν στην εξήγηση των ανώτερων αποτελεσμάτων (τόσο από την άποψη της ουσιαστικής και παρατεταμένης απώλειας βάρους, καθώς και από βελτιώσεις ή επίλυση συννοσηρών καταστάσεων) μετά από βαριατρικές επεμβάσεις, όπως η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή και η γαστρική παράκαμψη (Pedersen et al., 2016).

## **1.2 Ταξινόμηση**

### **1.2.1 Λίπος μάζα και ποσοστό σωματικού λίπους**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μάζα λίπους μπορεί να μετρηθεί άμεσα με μία από τις διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων των DEXA, CT και MRI, αλλά

αυτά τα συστήματα είναι μη πρακτικά και απαγορευτικά από το κόστος για γενική κλινική χρήση και, αντίθετα, χρησιμοποιούνται κυρίως για έρευνα. Η μάζα λίπους μπορεί να μετρηθεί έμμεσα χρησιμοποιώντας νερό (υποβρύχια ζύγιση) ή μετατόπιση αέρα (BODPOD) ή ανάλυση βιοεμπέδησης (BIA). Κάθε μία από αυτές τις μεθόδους υπολογίζει την αναλογία της μάζας λίπους ή μη λίπους και επιτρέπει τον υπολογισμό του ποσοστού σωματικού λίπους. Από αυτά, το BODPOD και το BIA συχνά προσφέρονται μέσω κέντρων γυμναστικής και κλινικών που διευθύνονται από ειδικούς της ιατρικής για την παχυσαρκία. Ωστόσο, η γενική χρήση τους στη φροντίδα υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών εξακολουθεί να μην συνιστάται. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων από αυτές τις διαδικασίες μπορεί να συγχέεται από κοινές παθήσεις που συνοδεύουν την παχυσαρκία, ειδικά όταν η κατάσταση των υγρών μεταβάλλεται, όπως σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή χρόνια νεφρική νόσο. Επίσης, τα εύρη για φυσιολογικά και μη φυσιολογικά δεν είναι καλά καθορισμένα για αυτές τις μεθόδους και, πρακτικά, η γνώση τους δεν θα αλλάξει τις τρέχουσες συστάσεις για να βοηθήσει τους ασθενείς να επιτύχουν παρατεταμένη απώλεια βάρους (Lau et al., 2021).

### **1.2.2 Δείκτης μάζας σώματος**

Ο δείκτης μάζας σώματος επιτρέπει τη σύγκριση βαρών ανεξάρτητα από το ανάστημα μεταξύ των πληθυσμών. Εκτός από άτομα που έχουν αυξημένο άπαχο βάρος ως αποτέλεσμα έντονης άσκησης ή προπόνησης με αντιστάσεις (π.χ., bodybuilders), ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) συσχετίζεται καλά με το ποσοστό του σωματικού λίπους, αλλά αυτή η σχέση επηρεάζεται και από το φύλο, την ηλικία και τη φυλή, ειδικά στους Νοτιοασιάτες όπου τα στοιχεία δείχνουν ότι το σωματικό λίπος που έχει προσαρμοστεί με το ΔΜΣ να είναι μεγαλύτερο από άλλους πληθυσμούς. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα δεδομένα από τη δεύτερη Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANESII) χρησιμοποιήθηκαν για να ορίσουν την παχυσαρκία στους ενήλικες ως ΔΜΣ 27,3 kg/m<sup>2</sup> ή περισσότερο για τις γυναίκες και ΔΜΣ 27,8 kg/m<sup>2</sup> ή περισσότερο για τους άνδρες. Αυτοί οι ορισμοί βασίστηκαν στις ειδικές για το φύλο 85ες εκατοστιαίες τιμές του ΔΜΣ για άτομα ηλικίας 20 έως 29 ετών (Lau et al., 2021).

Το 1998, ωστόσο, η ομάδα εμπειρογνομόνων του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH) για τον εντοπισμό, την αξιολόγηση και τη θεραπεία του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε ενήλικες υιοθέτησε την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας

(ΠΟΥ) για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία. Η ταξινόμηση του ΠΟΥ, η οποία εφαρμόζεται κυρίως σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, αποδίδει αυξανόμενο κίνδυνο για συννοσηρότητες -συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων- σε άτομα με υψηλότερο ΔΜΣ. Οι ασιατικοί πληθυσμοί, ωστόσο, είναι γνωστό ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη και υπέρταση σε χαμηλότερα εύρη του ΔΜΣ από εκείνα για μη ασιατικές ομάδες λόγω της κυριαρχίας της κεντρικής κατανομής λίπους. Κατά συνέπεια, ο ΠΟΥ έχει προτείνει χαμηλότερα σημεία αποκοπής για την εξέταση της θεραπευτικής παρέμβασης στους Ασιάτες: ένας ΔΜΣ από 18,5 έως 23 kg/m<sup>2</sup> αντιπροσωπεύει αποδεκτό κίνδυνο, 23 έως 27,5 kg/m<sup>2</sup> προσδίδει αυξημένο κίνδυνο και 27,5 kg/m<sup>2</sup> ή υψηλότερος αντιπροσωπεύει υψηλό κίνδυνο (Sørensen, 2018).

### **1.2.3 Κατανομή λίπους («ανδροειδής» ή κεντρική παχυσαρκία)**

Εκτός από την αύξηση του συνολικού σωματικού βάρους, αναλογικά μεγαλύτερη ποσότητα λίπους στην κοιλιά ή τον κορμό σε σύγκριση με τους γοφούς και τα κάτω άκρα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και καρδιακές παθήσεις τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Η κοιλιακή παχυσαρκία αναφέρεται συνήθως ως αναλογία μέσης-ισχίου, αλλά ποσοτικοποιείται πιο εύκολα με μία μόνο περιμετρική μέτρηση που λαμβάνεται στο επίπεδο της άνω λαγόνιας ακρολοφίας. Οι αρχικές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ κατηγοριοποιούσαν τους άνδρες με αυξημένο σχετικό κίνδυνο για συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, εάν έχουν περίμετρο μέσης μεγαλύτερη από 102 cm (40 ίντσες) και οι γυναίκες εάν η περίμετρος μέσης τους υπερβαίνει τα 88 cm (35 ίντσες). Έτσι, ένα υπέρβαρο άτομο με συσσώρευση κυρίως κοιλιακού λίπους θα θεωρείται «υψηλού» κινδύνου για αυτές τις ασθένειες ακόμα κι αν το άτομο αυτό δεν είναι παχύσαρκο με κριτήρια ΔΜΣ. Αυτά τα «υψηλού» κινδύνου μετρήσεις περιφέρειας μέσης χρησιμοποιούνται επίσης για τον καθορισμό του σύμφωνα με «Μεταβολικό Σύνδρομο» (ΜΣ) τις πιο πρόσφατες οδηγίες από την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιάς και την Εθνική Ένωση Λιπιδίων (Kawada, Takahashi & Fushiki, 2001).

Οι σχέσεις μεταξύ της παχυσαρκίας με λουπές συννοσηρότητες είναι επίσης ένα σημαντικό σχήμα αλληλοεξαρτώμενων μεταβλητών που ποικίλλουν ανάλογα με τη φυλή και την εθνικότητα. Για παράδειγμα, σε άτομα ασιατικής καταγωγής, η κοιλιακή (κεντρική)

παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί από καιρό ως καλύτερος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου ασθένειας, ειδικά για τον διαβήτη τύπου 2, από τον ΔΜΣ. Όπως εγκρίθηκε από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη και συνοψίστηκε σε μια έκθεση της ΠΟΥ το 2008, διαφορετικές χώρες και οργανισμοί υγείας έχουν υιοθετήσει διαφορετικές τιμές αποκοπής ανάλογα με το φύλο και τον πληθυσμό για τα κατώφλια της περιφέρειας μέσης που προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο για βάρος και σχετικές συννοσηρότητες. Εκτός από τα κριτήρια των ΗΠΑ, τα εναλλακτικά όρια για την κεντρική παχυσαρκία όπως μετρώνται με την περίμετρο της μέσης περιλαμβάνουν >94 cm (37 ίντσες) και >80 cm (31,5 ίντσες) για άνδρες και γυναίκες ευρωπαϊκής καταγωγής και >90 cm (35,5 ίντσες) και > 80 cm (31,5 ίντσες) για άνδρες και γυναίκες νοτιοασιατικής, ιαπωνικής και κινεζικής καταγωγής (Castro et al., 2014).

Για τον ιατρό, η περίμετρος της μέσης θα πρέπει να μετράται με τυποποιημένο τρόπο στην επίσκεψη κάθε ασθενούς μαζί με το σωματικό βάρος. Αυτή η μέτρηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό αυξημένου κινδύνου για διαβήτη και καρδιαγγειακές παθήσεις ανεξάρτητα από το ΔΜΣ, κάτι που με τη σειρά του είναι σημαντικό για την ανάπτυξη μιας εξατομικευμένης προσέγγισης διαχείρισης βάρους και για την παροχή κινήτρων στους ασθενείς να συμμορφώνονται με τον προτεινόμενο τρόπο ζωής και τις ιατρικές θεραπείες. Η χρήση κατώτερων ορίων περιφέρειας μέσης από αυτά που συνιστώνται επί του παρόντος στις ΗΠΑ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την παροχή συμβουλών σε ασθενή με καταγωγή από τη Νότια και Νοτιοανατολική Ασία ή εάν άλλα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου (π.χ. υπέρταση, αυξημένη γλυκόζη νηστείας (100 – 125 mg/ dL, 5,5 – 6,9 mmol/L), δυσλιπιδαιμία) ή προδιαβήτη (αιμοσφαιρίνη A1c μεταξύ 5,7 και 6,4%) έχουν εντοπιστεί (Vayá et al., 2012).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2016), υπάρχουν περίπου 2 δισεκατομμύρια ενήλικες υπέρβαροι, από αυτούς τα 650 εκατομμύρια θεωρούνται ότι επηρεάζονται από την παχυσαρκία (ΔΜΣ  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Αυτό ισοδυναμεί με το 39% (39% των ανδρών και το 40% των γυναικών) των ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω που ήταν υπέρβαροι, ενώ το 13% είναι παχύσαρκοι. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της παχυσαρκίας σχεδόν τριπλασιάστηκε μεταξύ 1975 και 2016. Εκτιμάται τώρα ότι το μεγαλύτερο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού ζει σε χώρες όπου το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία σκοτώνουν περισσότερους ανθρώπους από τους λιποβαρείς. Εάν συνεχιστούν οι τρέχουσες τάσεις, υπολογίζεται ότι 2,7 δισεκατομμύρια ενήλικες θα είναι υπέρβαροι,

πάνω από 1 δισεκατομμύριο θα επηρεαστούν από παχυσαρκία και 177 εκατομμύρια ενήλικες θα επηρεαστούν σοβαρά από την παχυσαρκία μέχρι το 2025 (Lau et al., 2021).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, υπολογίζεται ότι 41 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα το 2016. Ο επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών και των εφήβων ηλικίας 5-19 ετών έχει αυξηθεί δραματικά από μόλις 4% το 1975 μόλις πάνω από 18% το 2016 (Lau et al., 2021).

Ενώ λίγο λιγότερο από το 1% των παιδιών και των εφήβων ηλικίας 5-19 ετών ήταν παχύσαρκοι το 1975, περισσότερα από 124 εκατομμύρια παιδιά και έφηβοι (6% των κοριτσιών και 8% των αγοριών) ήταν παχύσαρκοι το 2016. Η παιδική παχυσαρκία συνδέεται με μια σειρά από ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελέσματα σωματικής και ψυχικής υγείας, καθώς και ορισμένα αρνητικά κοινωνικά αποτελέσματα (Mahmoodi & Najafipour, 2022).

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, περισσότεροι από ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως είναι παχύσαρκοι, συμπεριλαμβανομένων 650 εκατομμυρίων ενηλίκων, 340 εκατομμυρίων εφήβων και 39 εκατομμυρίων παιδιών. Καθώς οι αριθμοί εξακολουθούν να αυξάνονται, ο ΠΟΥ εκτιμά ότι μέχρι το 2025, περίπου 167 εκατομμύρια άνθρωποι θα αποκτήσουν επιπλοκές στην υγεία τους επειδή είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (Mahmoodi & Najafipour, 2022).



## **2.Επιπτώσεις Της Παχυσαρκίας Και Αντιμετώπιση**

Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία μπορεί να έχει σοβαρό αντίκτυπο στην υγεία. Η μεταφορά επιπλέον λίπους οδηγεί σε σοβαρές συνέπειες για την υγεία, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις (κυρίως καρδιακές παθήσεις και εγκεφαλικό), διαβήτη τύπου 2, μυοσκελετικές διαταραχές, όπως η οστεοαρθρίτιδα και ορισμένοι καρκίνοι (ενδομήτριο, μαστό και κόλον). Αυτές οι καταστάσεις προκαλούν πρόωρο θάνατο και σημαντική αναπηρία (Aleksandrova et al., 2014).

Αυτό που δεν είναι ευρέως γνωστό είναι ότι ο κίνδυνος προβλημάτων υγείας ξεκινά όταν κάποιος είναι πολύ ελαφρώς υπέρβαρος και ότι η πιθανότητα προβλημάτων αυξάνεται καθώς κάποιος γίνεται όλο και πιο υπέρβαρος. Πολλές από αυτές τις καταστάσεις προκαλούν μακροχρόνια ταλαιπωρία σε άτομα και οικογένειες. Επιπλέον, το κόστος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να είναι εξαιρετικά υψηλό (Lau et al., 2021).

### **2.1 Επιπτώσεις στη σωματική υγεία**

Η παχυσαρκία είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που συνδέεται με αρκετά χρόνια νοσήματα καθώς και με τον τομέα που ονομάζεται καρκίνος (καρκίνος του μαστού, του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, των νεφρών, του παγκρέατος, του προστάτη), ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, το εγκεφαλικό, η στεφανιαία νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το άσθμα, χρόνιος πόνος στην πλάτη, οστεοαρθρίτιδα, πνευμονική εμβολή, νόσος της χοληδόχου κύστης και επίσης αυξημένος κίνδυνος αναπηρίας. Όλα αυτά οδηγούν σε περισσότερους από τρία εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως ετησίως (Faraj et al., 2006).

Υπάρχει επίσης σταθερή συσχέτιση μεταξύ του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας στην παιδική και εφηβική ηλικία με αυξημένο κίνδυνο τόσο πρόωρης νοσηρότητας όσο και θνησιμότητας, ιδιαίτερα καρδιο-μεταβολικής νοσηρότητας (Larsson et al., 2013).

Εκτιμάται ότι στις βιομηχανικές χώρες, η αναπηρία λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία θα αυξηθεί, με αυξητική τάση. Ο κύριος λόγος είναι η αυξημένη επιβίωση αυτών των ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα στις χώρες αυτές. Επιπλέον, λόγω της ανεπαρκούς προσφοράς ινσουλίνης σε αυτές τις χώρες,

η αναπηρία λόγω της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 θα αυξηθεί επίσης λόγω αρτηριοσκλήρωσης, νεφροπάθειας και αμφιβληστροειδοπάθειας. οι ασθενείς πάσχουν από νοσηρότητα και αναπηρία που σχετίζεται με την παχυσαρκία που θα αυξανόταν επίσης σημαντικά (Long et al., 2001).

Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η παχυσαρκία είναι ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένο προσδόκιμο ζωής, ειδικά στις νεότερες ηλικιακές ομάδες. Ο ίδιος ο ΔΜΣ ακόμη και χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα άλλα ανθρωπομετρικά μέτρα (είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για τη συνολική θνησιμότητα). Αυτή η εκτίμηση περιλαμβάνει και τις δύο τιμές, πάνω και κάτω από το αναμενόμενο επίπεδο περίπου 22,5-25 kg/m<sup>2</sup>. Πάνω από αυτό το καθορισμένο εύρος, η προοδευτική αύξηση της θνησιμότητας σχετίζεται κυρίως με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Στο εύρος των 30-35 kg/m<sup>2</sup>, ως επί το πλείστον, η μέση επιβίωση μειώνεται κατά 2-4 χρόνια, ενώ στα 40-45 kg/m<sup>2</sup> μειώνεται κατά 8-10 χρόνια. Η αναμενόμενη αύξηση της θνησιμότητας κάτω από 22,5 kg/m<sup>2</sup> δεν εξηγείται με σαφήνεια (Karatela & Sainani, 2009).

Μελέτες επιβεβαιώνουν επίσης ότι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία είναι ένα σημαντικό πρόβλημα για τον πληθυσμό της μειονότητας παρά για τους λευκούς, στους φτωχούς σε σύγκριση με τους πλούσιους και στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (Teng, Wang, Sun et al., 2020).

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία φέρουν επίσης σημαντικό βάρος για την υγεία και θα έχουν σημαντικό αντίκτυπο στις δαπάνες για την υγεία. Η παχυσαρκία έχει ισχυρή σχέση με την εμφάνιση χρόνιων ιατρικών προβλημάτων, την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία και την αύξηση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης και φαρμάκων. Το σχετικό κόστος υγειονομικής περίθαλψης για προβλήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τόσο για τα άτομα όσο και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, είναι σημαντικό (Larsson et al., 2013).

## **2.2 Επίπτωση στην ψυχική υγεία**

Η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των διαταραχών ψυχικής υγείας δεν είναι σαφής. Ωστόσο, το υπερβολικό βάρος αποτελεί στίγμα και η διάκριση της παχυσαρκίας μπορεί να οδηγήσει σε ορισμένες ψυχικές διαταραχές. Τα επιστημονικά στοιχεία τονίζουν τον αυξανόμενο κίνδυνο χαμηλής αυτοεκτίμησης, διαταραχής της διάθεσης, διαταραχών

κινήτρων, διατροφικών προβλημάτων, μειωμένης εικόνας σώματος, προβλημάτων διαπροσωπικής επικοινωνίας και όλα αυτά άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής (Berbee, 2005).

Από την άλλη πλευρά, σε ορισμένες περιπτώσεις, η εμπειρία της διάκρισης της παχυσαρκίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη ψυχοπαθολογίας και κακής υγείας που μέσα από έναν φαύλο κύκλο, θα ενισχύσει την υπερκατανάλωση τροφής, τη βουλιμία ή άλλα συναφή προβλήματα (Finkelstein et al., 2012).

Μερικές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η παχυσαρκία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο για φτωχότερη σεξουαλική υγεία. Τα παχύσαρκα άτομα το αποδίδουν στην εμφάνισή τους και στο βάρος τους και αντιμετωπίζουν συχνές δυσκολίες στις σεξουαλικές τους δραστηριότητες. Σεξουαλική δραστηριότητα και αποτελέσματα σεξουαλικής υγείας όπως η σεξουαλική ικανοποίηση, η ακούσια εγκυμοσύνη και η άμβλωση έχουν αναφερθεί ως σχετικά ζητήματα. Η σεξουαλική ποιότητα ζωής είναι ιδιαίτερα μειωμένη για τις παχύσαρκες γυναίκες που αντιμετωπίζουν επίσης την πολυπλοκότητα των θεραπευτικών διαδικασιών (Davis, 2011).

Ως εκ τούτου, πρέπει να δώσουμε έμφαση σε πιο ολοκληρωμένες μελέτες με βάση τον πληθυσμό για να ανακαλύψουμε τον αντίκτυπο του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας σε διάφορες πτυχές της ψυχικής υγείας, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών της διάθεσης, των προβλημάτων επικοινωνίας, της ικανοποίησης από τον εαυτό και των επιπτώσεών τους στη σεξουαλική υγεία, εκτός από διαφορετικές πτυχές της ποιότητας ζωής (Davis, 2011).

### **2.3 Επιπτώσεις στις κοινωνικές πλευρές τις ζωής**

Οι συνέπειες της σωματικής συννοσηρότητας που σχετίζεται με την παχυσαρκία περιλαμβάνουν ψυχολογικές βλάβες και στιγματισμό που βιώνουν οι παχύσαρκοι ασθενείς. Το υπέρβαρο στίγμα και οι αποδιδόμενες διακρίσεις τεκμηριώνονται σε όλους τους βασικούς τομείς της ζωής, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης και της ανάπτυξης, της εκπαιδευτικής διαδικασίας, της δομής απασχόλησης και της παροχής υγειονομικής περίθαλψης. Μερικές φορές υποφέρουν επίσης από διακρίσεις, γελοιοποίηση, κοινωνική προκατάληψη, απόρριψη και ταπείνωση. Ακόμη και συγκεκριμένες διαγνωστικές ή θεραπευτικές διαδικασίες παχυσαρκίας, όπως σχετικές ανθρωπομετρικές αξιολογήσεις,

θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την επαγγελματική στάση των φροντιστών τους και την επακόλουθη κλινική αξιολόγηση και την παροχή υπηρεσιών για παχύσαρκους άτομα όταν αναζητούν φροντίδα (Blüher, 2019).

Η διάκριση που σχετίζεται με το βάρος, από μόνη της σχετίζεται με κακή συμπεριφορά υγείας, όπως η παθολογική υπερφαγία, η υπερφαγία ή ακόμα και η καθιστική ζωή και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα που με τη σειρά της οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση βάρους. Αυτός ο φαύλος κύκλος ενισχύει και πάλι τον κίνδυνο έκθεσης σε διακρίσεις που σχετίζονται με το βάρος (Blüher, 2019).

### **2.3 Πνευματικές πτυχές**

Οι μελέτες για την παχυσαρκία και τις συνέπειές της στην πνευματική υγεία είναι πολύ περιορισμένες. Η διερευνητική αξιολόγηση για τη σχέση μεταξύ συναισθηματικής διατροφής και πνευματικής ευεξίας έδειξε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα πνευματικής ευεξίας συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα συναισθηματικής διατροφής ειδικά στις γυναίκες. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η συναισθηματική διατροφή συμβάλλει σε μειωμένες διατροφικές συμπεριφορές, όπως η υψηλότερη θερμιδική πρόσληψη, η υπερφαγία και οι βουλιμικές διατροφικές επιθυμίες. Κάποιες άλλες μελέτες έχουν δώσει έμφαση στον σημαντικό ρόλο της εκπαίδευσης που οδηγεί σε καλύτερη πνευματική αντίληψη (Zylke & Bauchner, 2016).

### **3. Αίτια – παράγοντες και δείκτες που έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία**

Η παχυσαρκία προκύπτει όταν το σώμα ενός ατόμου συσσωρεύει μη φυσιολογικές ποσότητες λίπους. Αυτό συμβαίνει όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή δαπάνη με την πάροδο του χρόνου. Πολλοί παράγοντες θα μπορούσαν να συμβάλουν στην αυξανόμενη επιδημία παχυσαρκίας (Kaaks & Lukanova, 2001).

#### **3.1 Ο ρόλος της γενετικής**

Αρχικά, η σημασία της γενετικής προδιάθεσης στην παχυσαρκία έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες. Σε μια μελέτη που εξέτασε την επίδραση της αυξημένης θερμιδικής πρόσληψης σε μονοζυγωτικά δίδυμα στον Καναδά, δόθηκε σε 12 ζευγάρια πανομοιότυπων αρσενικών διδύμων πρόσθετη πρόσληψη 1000 kcal την ημέρα για έξι ημέρες την εβδομάδα σε μια περίοδο 100 ημερών. Η συνολική αύξηση βάρους κυμαινόταν από 4 έως 13 κιλά. Στα ζευγάρια των διδύμων, τα μοτίβα αύξησης βάρους ήταν σχεδόν παρόμοια όσον αφορά το συνολικό βάρος, την κατανομή λίπους και το ποσοστό. Αυτά τα παρόμοια μοτίβα απόκρισης των πανομοιότυπων διδύμων υπογραμμίζουν ξεκάθαρα την επίδραση της γενετικής ευαισθησίας στο βάρος. Υπήρχε μεγαλύτερη διακύμανση στην αύξηση βάρους μεταξύ διαφορετικών διδύμων ζευγαριών παρά μέσα στο ίδιο ζευγάρι (Reaven, 2011).

Μια άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο *New England Journal of Medicine* και ανασκόπησε 540 υιοθετημένους ενήλικες παρέχει πρόσθετες ενδείξεις για την επίδραση της γενετικής στο σωματικό βάρος.<sup>5</sup> Μια ομάδα ενηλίκων που υιοθετήθηκαν ως παιδιά στη Δανία ταξινομήθηκαν σε τέσσερις ομάδες σύμφωνα με τον ΔΜΣ τους που κυμαίνονταν από λιποβαρείς σε παχύσαρκο. Είναι αξιοσημείωτο ότι η τάξη ΔΜΣ τους σχετιζόταν πολύ με αυτή των βιολογικών γονέων τους ( $P < 0,0001$  για τις μητέρες και  $P < 0,02$  για τους πατέρες). Δεν υπήρχε σημαντική σχέση μεταξύ της κατηγορίας ΔΜΣ των υιοθετούμενων και των θετών γονέων τους (Teng et al., 2020).

Ένα επιπλέον παράδειγμα της σημασίας της πολυγονιδιακής ευαισθησίας στην αύξηση βάρους είναι οι Ινδιάνοι Pima, μια ομάδα ιθαγενών Αμερικανών που ζουν στην Αριζόνα και σε μέρη του Μεξικού, οι οποίοι είναι ευρέως γνωστοί ως ομάδα που έχουν υψηλό ποσοστό επιπολασμού της παχυσαρκίας. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με

πολυγονιδιακή αιτιολογία. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική διακύμανση στη συνολική ανταπόκριση στην υψηλή πρόσληψη θερμίδων μεταξύ τους. Οι Lau et al. (2021) πρόσφεραν ότι μεταξύ αυτής της ομάδας, εκείνα τα άτομα που μπορούν να αντισταθμίσουν καλά την υψηλή ενεργειακή πρόσληψη, αντισταθμίζοντας τη συνολική ενεργειακή δαπάνη. Αυτές οι προσαρμοστικές αυξήσεις και μειώσεις στην ενεργειακή δαπάνη ως απάντηση στην αλλαγή στην πρόσληψη θερμίδων παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους του ατόμου (Lau et al., 2021).

Η γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία μπορεί να είναι πολυγονιδιακή, μονογονιδιακή ή συνδρομική. Η πιο γνωστή μονογονική πάθηση που προκαλεί παχυσαρκία είναι η ανεπάρκεια του υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 (MC4R) λόγω πολυμορφισμού που επηρεάζει το χρωμόσωμα 18. Άλλες μονογονικές αιτίες παχυσαρκίας περιλαμβάνουν: Προ-οπιό-μελανοκορτίνη (Pro-opiomelanocortin-*POMC*) μεταλλάξεις, ανεπάρκεια προκονβεργτάσης (*PC1*), μεταλλάξεις σε τρία γονίδια (*SIM1*, *BDNF* και *NTRK2*) που συμμετέχουν στη νευρική ανάπτυξη, φαίνεται να προκαλούν σπάνια μονογονιδιακή παχυσαρκία, καταστολέας κινάσης του RAS (μεταλλαγές στον *KSR2*, μετάλλαξη στο γονίδιο *TUB/ rs1528133* (πρωτεΐνη τύπου *tubby*) και γονίδιο Glutamate carboxypeptidase (Vayá et al., 2012).

Ορισμένα άλλα σπάνια γενετικά ελαττώματα, που οδηγούν σε σοβαρή παιδική παχυσαρκία, έχουν αναγνωρισθεί. Αυτά είναι παρόμοια με τα γνωστά γενετικά ελαττώματα που προκαλούν παχυσαρκία σε αρουραίους και είναι δευτερεύοντα, είτε σε σχετική, είτε απόλυτη ανεπάρκεια λεπτίνης (*ObR*), και ελαττώματα του υποδοχέα λεπτίνης. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που καθοδηγείται από λιποκύτταρα που δρα στον υποθάλαμο για να προκαλέσει κορεσμό και να μειώσει την πρόσληψη τροφής. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια λεπτίνης αναπτύσσουν σοβαρή παχυσαρκία, λόγω της αυξημένης πρόσληψης τροφής, κυρίως λόγω έλλειψης κορεσμός και μειωμένης ενεργειακής δαπάνης (Kaaks & Lukanova, 2001).

Ωστόσο, δοκιμές χρήσης συνθετικής λεπτίνης για τη θεραπεία της παχυσαρκίας σε ανθρώπους έδωσαν απογοητευτικά αποτελέσματα, υποδεικνύοντας ότι η ανεπάρκεια λεπτίνης δεν είναι σημαντικό αιτιολογικό στοιχείο στις περισσότερες μορφές ανθρώπινης παχυσαρκίας. Ορισμένες άλλες σπάνιες γενετικές παθήσεις μπορεί να οδηγήσουν σε συνδρομική παχυσαρκία λόγω ελαττώματος ενός μόνο γονιδίου ή μεγάλης χρωμοσωμικής περιοχής πολλαπλών γονιδίων. Αυτά περιλαμβάνουν: σύνδρομο Prader-Willi (*PWS* - μια

σύνθετη νευρο-αναπτυξιακή γενετική διαταραχή), σύνδρομο Bardet-Biedl (BBS, μια πλειοτροπική γενετική διαταραχή, που οφείλεται στη διαταραχή της δομής ή/και λειτουργίας των κροσσωτών επιθηλίων του), σύνδρομο Cohen (CS, μια σπάνια γενετική αναπτυξιακή διαταραχή), κληρονομική οστεοδυστροφία του Albright (AHO) και σύνδρομο Borjeson – Forssman -Lehmann (BFLS). Ωστόσο, ο ακριβής μοριακός μηχανισμός που προκαλεί αύξηση βάρους στα περισσότερα από αυτά παραμένει ασαφής (Teng et al., 2020).

## **3.2 Εξωγενετικές αιτίες παχυσαρκίας**

### **3.2.1. Αύξηση βάρους δευτερογενώς σε ιατρικές καταστάσεις και φάρμακα**

Η συσχέτιση μεταξύ πολλών ενδοκρινολογικών καταστάσεων και παχυσαρκίας είναι αναγνωρισμένη σε ικανοποιητικό επίπεδο. Ασθένειες, όπως η νόσος του Cushing και το σύνδρομο Cushing (μία σοβαρή ενδοκρινολογική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την υπερβολική έκκριση κορτιζόλης), και η υπολειτουργία του θυρεοειδούς (υπερθυρεοειδισμό, που συνίσταται στην παραγωγή πάρα πολλής T4, T3 ή και τα δύο) μπορεί να οδηγήσουν σε παχυσαρκία. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών που οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη/μπορεί επίσης να συμβάλει στην παχυσαρκία (Davis et al., 2011).

Ορισμένα φάρμακα μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε ταχεία αύξηση βάρους, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών και των αντικαταθλιπτικών. Ορισμένα αντιψυχωσικά, γνωστά και ως νευροληπτικά, (συμπεριλαμβανομένου του λιθίου, της κλοζαπίνης, της κουετιαπίνης και της αλοπεριδόλης) έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην αύξηση βάρους από άλλα. Το 30% έως σχεδόν το 90% των ασθενών που λαμβάνουν κλοζαπίνη θα πάρουν βάρος, έως και το ένα τρίτο των ασθενών που λαμβάνουν ολανζαπίνη, ενώ θα κερδίσουν περισσότερο από το 5% του σωματικού τους βάρους. Το λίθιο σχετίζεται με μικρότερη αλλά σημαντική αύξηση βάρους έως και 10 κιλά (Reaven, 2011).

Επιπλέον, πολλά αντικαταθλιπτικά συμπεριλαμβανομένων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCA), όπως η αμιτριπτυλίνη (Μέση αύξηση βάρους 0,5->7,0 kg) και η νορτριπτυλίνη (μέση αύξηση έως και 4 kg) και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAOIs), όπως η φαινελζίνη και ορισμένοι SSRI, όπως η σιταλοπράμη (citalopram) (μέση

αύξηση βάρους 0,1-7 kg) συνδέονται καλά με την αύξηση βάρους. Τα φάρμακα που μειώνουν τη γλυκόζη, όπως η ινσουλίνη, οι σουλφονουλουρίες οι θειαζολιδινεδιόνες, και ορισμένα αντιυπερτασικά, όπως η κλονιδίνη και η ατενολόλη μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση βάρους (Kharb, Bala & Nanda, 2017).

### **3.3 Ατομικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες**

Τρεις κύριοι παράγοντες συμβάλλουν στη δαπάνη ενέργειας. Ο πρώτος είναι ο Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός (BMR Basal Metabolic Rate), ο οποίος είναι η ενέργεια που απαιτείται για τη διατήρηση του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού σε κατάσταση ηρεμίας. Επιπλέον, απαιτείται ενέργεια για τη διάσπαση της τροφής και τέλος υπάρχει η ενέργεια που απαιτείται για κάθε σωματική δραστηριότητα. Τόσο η πρόσληψη θερμίδων, όσο και η ενεργειακή δαπάνη ελέγχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτό περιλαμβάνει διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές και πολύπλοκους μηχανισμούς μέσα στον υποθάλαμο για να προκαλέσουν, είτε κορεσμό, είτε πείνα. Αυτό καθοδηγείται από τη γενετική προδιάθεση, αλλά υπόκειται επίσης σε εθελοντικό έλεγχο σε κάποιο βαθμό. Στην εξέλιξη, τα περισσότερα από αυτά τα συστήματα προορίζονται να εξοικονομούν ενέργεια σε περιόδους σπανιότητας αντί να τη μειώνουν ή να τη σπαταλούν σε περιόδους πλεονασμού. Είναι σαφές ότι οποιοσδήποτε ρόλος παίζει η γενετική προδιάθεση στην αύξηση βάρους, η παχυσαρκία θα συμβεί μόνο εάν το περιβάλλον είναι ενθαρρυντικό (όπως η ενεργειακά πυκνή τροφή και ο ανενεργός τρόπος ζωής). Το περιβάλλον είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην απότομη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας τα τελευταία χρόνια (Mahmoodi & Najafipour, 2022).

Η σημασία της συμβολής των περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται σε μια μελέτη που διεξήχθη σε 2 ομάδες Ινδιάνων Pima. Όσοι ζουν στην Αριζόνα των Ηνωμένων Πολιτειών έχουν αναγνωρισμένο υψηλό ποσοστό παχυσαρκίας. Παρά την παρόμοια γενετική ευαισθησία, οι Ινδιάνοι Pima που ζούσαν σε απομόνωση στο Μεξικό είχαν σημαντικά χαμηλότερο ΔΜΣ. Οι δύο ομάδες χωρίστηκαν περίπου πριν από 500 - 1000 χρόνια και τώρα είναι εντελώς διαφορετικές, όσον αφορά τη σύνθεση της διατροφής/ τη θερμιδική πρόσληψη και την ενεργειακή δαπάνη. Οι Ινδιάνοι του Μεξικού Pima καταναλώνουν μια απλή δίαιτα, χαμηλότερη σε λιπαρά και θερμιδική πυκνότητα από τους



συνομηλίκους τους στην Αριζόνα, και η βαριά σωματική τους εργασία οδηγεί σε μεγαλύτερα επίπεδα ενεργειακής δαπάνης (Mahmoodi & Najafipour, 2022).

Κατά την εξέταση περιβαλλοντικών παραγόντων, οι θεμελιώδεις παράγοντες που πιθανώς συνέβαλαν στις επιδημίες της παχυσαρκίας είναι οι αλλαγές στην ποσότητα και την ποιότητα της τροφής στη διατροφή (ενεργειακή πυκνότητα) και οι αλλαγές στο επίπεδο της ενεργειακής δαπάνης, όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα που πραγματοποιούνται από τον πληθυσμό. Ο πλεονασμός και η εύκολη πρόσβαση σε ποικίλες δίαιτες με πολλές θερμίδες, πλούσιες σε λιπαρά και επεξεργασμένους υδατάνθρακες είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην επιδημία παχυσαρκίας. Τα αναψυκτικά, τα αλκοολούχα ποτά και το γρήγορο φαγητό τείνουν να είναι πλούσια σε θερμίδες (Blüher, 2019).

Στη Μεγάλη Βρετανία έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση της ποσότητας λίπους στη διατροφή κατά περισσότερο από 50% τα τελευταία 50 χρόνια. Από την άλλη πλευρά, τα επίπεδα της ενεργειακής δαπάνης όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα έχουν μειωθεί σημαντικά την ίδια περίοδο με λιγότερες χειρωνακτικές εργασίες και την ευρεία χρήση των αυτοκινήτων ως μέσο μεταφοράς. Η οδήγηση αυτοκινήτου και ο χρόνος που αφιερώνεται στην παρακολούθηση τηλεόρασης συσχετίζονται σημαντικά με την αύξηση της παχυσαρκίας στην Αγγλία. Ειδικά ο χρόνος παρακολούθησης της τηλεόρασης είναι μια αυξανόμενη ανησυχία μεταξύ των παιδιών καθώς συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας. Επιπλέον, τα στοιχεία δείχνουν ότι η οικονομική προσιτότητα και η σχετική δυνατότητα απόκτησης διαφορετικών προϊόντων διατροφής επηρεάζουν σαφώς την κατανάλωση τροφίμων (Blüher, 2019 & Osés et al., 2019).

Το αποτέλεσμα του σημείου αγοράς παίζει σημαντικό ρόλο στην επιδημία της παχυσαρκίας. Το περιβάλλον όπου γίνεται μία αγορά συχνά μπορεί να παρακινήσει τους ανθρώπους να λάβουν παρορμητικές αποφάσεις σχετικά με τον τύπο και την ποσότητα του φαγητού που θα αγοράσουν. Οι άνθρωποι συχνά δεν μπορούν να αποφύγουν την αγορά ενός προϊόντος, λόγω των πολύπλοκων στρατηγικών μάρκετινγκ, που μερικές φορές λειτουργούν μέσω μη γνωστικών διαδικασιών. Η βιομηχανία τροφίμων αναγνωρίζει το ρόλο της παρουσίας των προϊόντων στον επηρεασμό των αγορών. Στην πραγματικότητα, αυτό αναγνωρίστηκε στη δεκαετία του 1970 και από τότε παγκοσμίως, οι βιομηχανίες επεξεργασίας τροφίμων ξοδεύουν πολύ περισσότερα για το μάρκετινγκ στα καταστήματα. Στις ΗΠΑ, οι δαπάνες των βιομηχανιών τροφίμων, για τη διαφήμιση στα

καταστήματα, ήταν λίγο πάνω από το 25% του κόστους μάρκετινγκ τη δεκαετία του 1960. Αυτό έχει εκτιναχθεί κοντά στο 70% το 2009 (Osés et al., 2019).

Η παχυσαρκία, αν και παρατηρείται κυρίως στις οικονομικά προνομιούχες δυτικές χώρες, είναι πιο διαδεδομένη σε άτομα από χαμηλότερες κοινωνικές ομάδες σε αυτές τις ομάδες, με μειωμένη σωματική δραστηριότητα, ιδιαίτερα με την οπισθοδρόμηση στα συνήθη χειρωνακτικά επαγγέλματα. Μια συστημική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2007, έδειξε ότι οι εθνοτικές μειονότητες και οι ομάδες χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στις Ηνωμένες Πολιτείες επηρεάζονται περισσότερο, από την παχυσαρκία σε όλες τις ηλικίες. Το 2003, οι εθνοτικές μειονότητες είχαν υψηλότερο επιπολασμό της παχυσαρκίας από τους λευκούς κατά σχεδόν 10% (76,1 τοις εκατό έναντι 64,2 τοις εκατό). Αυτές οι διαφορές αναγνωρίστηκαν περισσότερο στους άνδρες παρά στις γυναίκες (Blüher, 2019).

Είναι ενδιαφέρον ότι μια άλλη συστημική ανασκόπηση διαφορετικών μελετών, που εξέταζε τη σχέση μεταξύ της κοινωνικοοικονομικής τάξης και της παχυσαρκίας στις αναπτυσσόμενες χώρες, έδειξε ότι σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, τα άτομα με υψηλότερο εισόδημα ή/και υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, είναι πιο πιθανό να είναι υπέρβαρα. Στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλότερο εισόδημα, η συσχέτιση που σημειώθηκε προηγουμένως γίνεται μικτή για τους άνδρες και σχεδόν ανύπαρκτη για τις γυναίκες. Η παιδική παχυσαρκία φαίνεται να επηρεάζει, κυρίως την ανώτερη κοινωνικοοικονομική τάξη στις αναπτυσσόμενες χώρες (Osés et al., 2019).

Μια σαφής πιθανή εξήγηση γι' αυτό θα ήταν η έλλειψη τροφίμων σε χώρες χαμηλού εισοδήματος που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής μεταξύ των άτυχων οικογενειών με χαμηλό εισόδημα. Επιπλέον, αυτά τα άτομα είναι πιθανό να είναι πολύ σωματικά δραστήρια, συμμετέχοντας σε χειρωνακτική εργασία. Αντίθετα, οι πλούσιοι είναι πιο επιρρεπείς στην παχυσαρκία, λόγω της προσβασιμότητας, σε υπερβολική τροφή και της λιγότερης συμμετοχής σε χειρωνακτικά επαγγέλματα. Είναι επίσης κοινό σε πολλούς πολιτισμούς να θεωρούν την παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος ως σημάδι ευμάρειας. Αντίθετα, στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλότερο εισόδημα, η έλλειψη τροφίμων γίνεται λιγότερο πρόβλημα. Στη θέση της, η πρόσβαση σε υγιεινά τρόφιμα γίνεται ο κινητήριος παράγοντας που διαφοροποιεί τους περισσότερους από τους λιγότερο εύπορους. Τα υγιεινά τρόφιμα με χαμηλή ενεργειακή πυκνότητα (π.χ. δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά) πιθανότατα δεν θα είναι οικονομικά

προσιτά για τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική ομάδα, οδηγώντας έτσι στην κατανάλωση μιας οικονομικά προσιτής, λιγότερο υγιεινής και πιο ενεργειακής πυκνότητας διατροφής, όπως φαίνεται σε μια μελέτη του 2011 στο αγροτική Νότια Αφρική που συνέκρινε τις τιμές ορισμένων από τα κοινά καταναλωμένα τρόφιμα και ανέφερε ότι οι πιο υγιεινές δίαιτες κοστίζουν έως και 60% περισσότερο από τις λιγότερο υγιεινές επιλογές (Vaya et al., 2012).

### **3.4 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Η επίδραση του εργασιακού περιβάλλοντος στον επιπολασμό της παχυσαρκίας είναι καλά αναγνωρισμένη. Οι πολλές ώρες εργασίας μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο ΔΜΣ, λόγω μειωμένου χρόνου για άσκηση και σωματική δραστηριότητα. Μπορεί επίσης να οδηγήσει σε στρόφη προς έτοιμα επεξεργασμένα γεύματα και γρήγορο φαγητό παρά σε σπιτικά γεύματα. Αυτό θα μπορούσε επίσης να επηρεάσει τα παιδιά του ατόμου μειώνοντας τον χρόνο επίβλεψης. Αυτό εξετάστηκε σε μια μελέτη το 2009, η οποία ανέφερε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των μεγαλύτερων ωρών εργασίας και του αυξημένου ΔΜΣ του ατόμου και των παιδιών του, αν και ασήμαντη αύξηση του ΔΜΣ του συντρόφου του υποκειμένου (η εργασία 10 ωρών αυξάνει το P κατά 1,3 ποσοστιαίες μονάδες στατιστικά σημαντικό και ουσιαστικά δεν έχει καμία επίδραση στο P του συντρόφου). Μια άλλη μελέτη παρατήρησης που εξέτασε περισσότερους από 1100 συμμετέχοντες, ανέφερε αυξημένο ΔΜΣ με πολλές ώρες εργασίας στις γυναίκες (το OR για την παχυσαρκία που αποδίδεται σε πολλές ώρες εργασίας ήταν 2,42 (95 % CI, 1,05–5,57) (Wright & Aronne, 2012).

Οι πολλές ώρες εργασίας μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένες ώρες ύπνου και να συμβάλουν στην παχυσαρκία. Μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης στο Χονγκ Κονγκ που περιελάμβανε περισσότερους από 4700 συμμετέχοντες με περίπου 49% άνδρες και 51% γυναίκες έδειξε αυξημένο αριθμό ωρών εργασίας και λιγότερες ώρες ύπνου, ενώ σχετιζόνταν σημαντικά με αυξημένο ΔΜΣ. Τα άτομα που εργάστηκαν περισσότερες από 9 ώρες είχαν υψηλότερος ΔΜΣ και περίμετρος μέσης. Ωστόσο, το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ήταν γενικά γενικό και υπήρχε έλλειψη αξιολόγησης της αξιοπιστίας που δημιουργούσε μεροληψία μέτρησης. Ωστόσο, αυτή η μελέτη επιβεβαίωσε την εικαζόμενη σχέση μεταξύ των ωρών εργασίας, της έλλειψης ύπνου και της παχυσαρκίας (Bray et al., 2016).

Η έλλειψη ύπνου μπορεί να οδηγήσει σε ορμονική ανισορροπία (μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και αυξημένη νυχτερινή κορτιζόλη) και να επηρεάσει αρνητικά τη γνωστική λειτουργία που οδηγεί σε παχυσαρκία. Μια προοπτική μελέτη στρατολόγησε περισσότερους από 100 ασθενείς από την πρωτοβάθμια περίθαλψη στις ΗΠΑ για να επανεξετάσει τη σχέση μεταξύ των ωρών ύπνου και το ΔΜΣ. Υπήρχε μια γραμμική σχέση μεταξύ έλλειψης ύπνου και αυξημένου ΔΜΣ. Ανάμεσα στα δυνατά σημεία αυτής της μελέτης είναι οι μεγάλες ετερογενείς ομάδες ατόμων από διαφορετικές τοποθεσίες. Ωστόσο, λόγω του παρατηρητικού χαρακτήρα της μελέτης, δεν μπορούν να αποκλειστούν συγχυτικοί παράγοντες (Lau et al., 2021).

Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των ωρών ύπνου και της παχυσαρκίας αποδείχθηκε σε πολλές μελέτες παγκοσμίως. Περισσότερα από 8000 παιδιά στην Ιαπωνία εξετάστηκαν σε μια μελέτη το 2002. Σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ωρών ύπνου και του ΔΜΣ αναφέρθηκε μεταξύ των παιδιών με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,49 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,08–2,14) για περισσότερες από 9 ώρες ύπνου, 1,89 (1,34)–2,73) για 8 έως 9 ώρες και 2,87 (1,61–5,05) για λιγότερο από 8 ώρες ύπνου. Ομοίως, μια άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 300 άτομα, έδειξε αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας με λιγότερο από 6 ώρες ύπνο ή ύπνο πέρα από τα μεσάνυχτα. Στην Αυστραλία, περισσότεροι από 1100 συμμετέχοντες εξετάστηκαν σε ένα συγχρονικό πληθυσμό, για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ των συνθηκών εργασίας και της παχυσαρκίας. Σημείωσαν ότι οι περισσότερες ώρες εργασίας συνδέονται με αυξημένο ΔΜΣ. Είναι ενδιαφέρον ότι δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της εργασιακής πίεσης και του ΔΜΣ, ωστόσο η υψηλή ψυχολογική ζήτηση και η χαμηλή ανταμοιβή συνέβαλαν στην αύξηση του ΔΜΣ (Stenlöf, et al., 2003).

Επιπλέον, το περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει τις επιλογές μετακίνησης από οικονομική άποψη και από άποψη συμπεριφοράς. Οι μετακινήσεις με οχήματα συνδέονται με πολλά δυσμενή αποτελέσματα. Τα νοικοκυριά θα πραγματοποιούσαν λιγότερες μετακινήσεις με οχήματα εάν βρίσκονταν σε περιοχές με καλύτερες υποδομές.

Μια συστημική ανασκόπηση, σχετικά με τη σχέση μεταξύ του περιβάλλοντος και της παχυσαρκίας, έδειξε ότι η πρόσβαση σε ευκαιρίες σωματικής δραστηριότητας και η πρόσβαση σε καταστήματα τροφίμων μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το σωματικό βάρος. Η έλλειψη πεζοδρομίων και η ελλιπής πρόσβαση σε εγκαταστάσεις αναψυχής συσχετίστηκε με την παχυσαρκία/ το υπερβολικό βάρος. Ενώ η ημερήσια απόσταση με τα

πόδια συσχετίστηκαν με μειωμένη παχυσαρκία, ο αυξημένος χρόνος παραμονής σε αυτοκίνητο συσχετίστηκε με το αντίστροφο. Η αυξημένη διαθεσιμότητα ανοιχτών χώρων και τοπικών πάρκων συσχετίστηκε με μειωμένη παχυσαρκία. Υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ του υψηλού ΔΜΣ και των διανυόμενων χιλιομέτρων με την χρήση οχήματος ( $r=0,79$ ) και του χρόνου μετακίνησης ( $r=0,55$ ) (Sørensen, 2018).

Τέλος, ο ρόλος των κοινωνικών δικτύων και η επίδραση των συνομηλίκων στην αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας δεν μπορεί να αγνοηθεί. Αυτό εξετάστηκε σε μια μελέτη που εξέτασε ένα κοινωνικό δίκτυο περισσότερων από 12.000 ατόμων από τη Μελέτη Καρδιάς Framingham, για να εξετάσει την επίδραση της αύξησης βάρους στο δίκτυο φίλων, συντρόφου και οικογένειας ενός ατόμου. Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος αύξησης βάρους ενός ατόμου αυξάνεται κατά περισσότερο από 50%, εάν ένας φίλος έγινε παχύσαρκος και περισσότερο από 30% εάν ένας σύντροφος είναι παχύσαρκος (Barazzoni et al., 2018).

## 4. Βιοδείκτες και παχυσαρκία

### 4.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, γνωστά ως νησίδια του Langerhans και παίζει πρωτεύοντα ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθρακών (σακχάρων) και στη ρύθμιση του σακχάρου στο αίμα. Επιτρέπει στο σώμα να χρησιμοποιήσει την γλυκόζη από τους υδατάνθρακες που καταναλώνουμε μέσω των γευμάτων μας ή να την αποθηκεύσει για μελλοντική χρήση. Η ινσουλίνη βοηθάει το σώμα να κρατάει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σταθερά, έτσι ώστε να αποφεύγονται επεισόδια υπο- ή υπεργλυκαιμίας. Η ινσουλίνη δρα μέσω διαμεμβρανικών υποδοχέων οι οποίοι αποτελούνται από τέσσερις υπομονάδες, δύο εξωκυττάρια (α) και δύο διαμεμβρανικές (β) με εξωκυττάρια, διαμεμβρανική και μεγάλη ενδοκυττάρια μοίρα. Οι α-υπομονάδες συνδέονται μεταξύ τους καθώς και με τις β-υπομονάδες με δισουλφιδικές γέφυρες. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης (IR) ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων που είναι τυροσινικές κινάσες, στην οποία ανήκουν επίσης ο υποδοχέας του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα (IGF1R) καθώς και ένας ορφανός υποδοχέας γνωστός ως συγγενικός του IR (IR-related receptor, IRR) (Petersen & Shulman, 2006). Ο καθένας τους είναι προϊόν διαφορετικού γονιδίου και οι δύο υπομονάδες, α και β προέρχονται από ένα πρόδρομο πολυπεπτιδίο μονής αλυσίδας (προ-υποδοχέας) το οποίο υφίσταται ενζυματική μετατροπή σε διμερές σύμπλεγμα α-β. Δύο διμερή α-β συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς και σχηματίζουν το τετραμερές μόριο του ώριμου υποδοχέα ή μπορούν να σχηματίσουν υβριδικό σύμπλεγμα IR-IGF1R με το αντίστοιχο α-β διμερές του IGF1R. Το υβριδικό τετραμερές λειτουργεί σαν πρόσθετη ισομορφή του υποδοχέα (Phillips & Perry, 2015).

Η μείωση της σηματοδότησης ινσουλίνης κυρίως στο υπόστρωμα του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS)/ φωσφοϊνοσιτιδία 3-κινάση PI3K / πρωτεϊνοκινάση B (PKB) πυροδοτεί την αντίσταση στην ινσουλίνη που θα μπορούσε να επηρεάσει τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέεται συνήθως με την παχυσαρκία, η οποία είναι ένας παθοφυσιολογικός παράγοντας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2). Ο Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι μια χρόνια νόσος που εμφανίζεται, όταν το πάγκρεας δεν παράγει την απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης ή ο ίδιος ο οργανισμός δε μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει. Το αποτέλεσμα είναι η

αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Ως παχυσαρκία θεωρείται η ακραία διόγκωση του λιπώδους ιστού λόγω αύξησης της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και ανεπαρκούς ενεργειακής δαπάνης. Θετικό ισοζύγιο ενέργειας έχει ως αποτέλεσμα αρχικά διόγκωση και μετά δημιουργία νέων κυττάρων για την αποθήκευση της ενέργειας. Επομένως, η αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού είναι αποτέλεσμα υπερτροφίας (αυξημένου μεγέθους) ή/ και υπερπλασίας (αυξημένος αριθμός) των κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια πολύπλοκη χρόνια ασθένεια που εκδηλώνεται με υψηλό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα ή υπεργλυκαιμία, που προκύπτει από ελλείψεις στην έκκριση ινσουλίνης, στη δράση ή και στα δύο. Ο Διαβήτης τύπου 2 είναι μία πολυσύνθετη νόσος που περιλαμβάνει πολύ περισσότερα στοιχεία από την ανεπάρκεια ινσουλίνης ή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία θα μπορούσε να προκαλέσει χρόνια χαμηλής ποιότητας συστηματική και τοπική φλεγμονή, που οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, παρόλο που ο μηχανισμός δεν είναι ξεκάθαρος. Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας (Khan et al., 2014).

#### **4.2 Μηχανισμοί επαγόμενης από παχυσαρκία - Αντίσταση στην ινσουλίνη**

Η παχυσαρκία κλιμακώνει την παθογένεση του ΣΔτ2 μέσω της διέγερσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο Διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται με κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερος από αυτόν των ατόμων που δεν έχουν Διαβήτη. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος οφείλεται πιθανώς στα μη φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων (δυσλιπιδαιμία). Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα τριγλυκερίδια και συνήθως η χοληστερόλη ανευρίσκονται συχνά σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα. Η θεραπεία με ΣΔτ2 έχει περιοριστεί λόγω ελάχιστης κατανόησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (Taniguchi, 2006). Κρίσιμοι Ωστόσο, αρκετές μελέτες περιέγραψαν τη συσχέτιση μεταξύ της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, της φλεγμονής, της υπερινσουλιναιμίας και της λιποτοξικότητας με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου, το οξειδωτικό στρες, το γενετικό υπόβαθρο, η γήρανση, η υποξία και η λιποδυστροφία αναφέρονται επίσης στην παθογένεση του ΣΔτ2 μέσω της επαγωγής αντίστασης στην ινσουλίνη. Ωστόσο, καμία από αυτές τις έννοιες δεν οδήγησε στην ανακάλυψη αποτελεσματικών φαρμάκων για τον

ΣΔ2. Ο λόγος μπορεί να είναι η έλλειψη συμφωνίας για διασταυρούμενους μηχανισμούς αντίστασης στην ινσουλίνη στον ΣΔ2. Στις επόμενες ενότητες, διάφορες φυσιολογικές αλλαγές που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την παχυσαρκία θα συζητηθούν συγκριτικά (IDF Diabetes Atlas, 2014).

#### **4.2.1 Ρόλος των αδιποκινών στην αντίσταση της ινσουλίνης**

Οι ασθενείς με ΣΔτ2 και αντίσταση στην ινσουλίνη συχνά εμφανίζουν σημάδια μειωμένου μεταβολισμού, εναπόθεσης και συγκέντρωσης λιπιδίων στους σκελετικούς μύες και στο αίμα. Η αφθονία των ελεύθερων FA στο πλάσμα μειώνει τον ρυθμιζόμενο από την ινσουλίνη μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ ένα χαμηλό επίπεδο λιπιδίων στο πλάσμα ενισχύει τη λειτουργία της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα, στο ήπαρ και στα κύτταρα των σκελετικών μυών. Η αύξηση των FA του πλάσματος για μεγάλα χρονικά διαστήματα σε ανθρώπους και τρωκτικά μειώνει την ενεργοποίηση της ινσουλίνης της δραστηριότητας PI-3K που συνδέεται με το IRS-1 στους σκελετικούς μύες (Wilcox, 2005). Η αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με τα λιπίδια έχει επίσης αποδειχθεί ότι συνδέεται με ελαττώματα στη μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης 4 (GLUT4). Επιπλέον, διάφορες αδιποκίνες (όπως αδιπονεκτίνη, TNF-α, ρεζιστίνη και IL) εμπλέκονται σε αυτή την κατάσταση ασθένειας. Έτσι, μια αύξηση στο επίπεδο της αδιπονεκτίνης ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ η ρεζιστίνη εμφανίζει ανταγωνιστικά αποτελέσματα της ινσουλίνης. Η ρεζιστίνη προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της αναστολής της μεταφοράς γλυκόζης *in vitro* και αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας στο αίμα «έν ζωή». Μια μελέτη διαπίστωσε ότι η ηλεκτρική τρελαγλιπτίνη CAS NO: 1029877-94-8 μείωσε το περιεχόμενο αντίστασης, που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα, υποδηλώνοντας ότι η τρελαγλιπτίνη μπορεί να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη στα λιποκύτταρα (Update, 2014).

#### **4.2.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από υπερβολική και έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων**

Η ικανότητα αποθήκευσης των μεμονωμένων λιποκυττάρων είναι περιορισμένη, αν και έχουν μια εξαιρετικά προηγμένη ικανότητα να δεσμεύουν λίπος. Μετά από μια βραχυπρόθεσμη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, τα διευρυμένα λιποκύτταρα προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, απουσία μεγάλης διήθησης μακροφάγων στον



λιπώδη ιστό. Ως εκ τούτου, η περίσσεια λιπιδίων στα λιπώδη κύτταρα οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμη και χωρίς φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί καθώς η υπερβολική και έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων στα λιποκύτταρα, στο ήπαρ, στους μύες και στο εξωτερικό μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω του σχηματισμού μεταβολικά τοξικών προϊόντων. Για παράδειγμα, η παραγωγή κεραμιδίου έχει αυξηθεί από κορεσμένα λιπαρά οξέα (fatty acids, FA), τα οποία σε αντάλλαγμα συμβάλλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Sheetz & King, 2002). Επιπλέον, το επίπεδο της ηπατικής διακυλογλυκερόλης δείχνει ισχυρή σχέση με τη συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη, ειδικά στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Αυτά τα λιπίδια μπορεί να ενεργοποιήσουν μονοπάτια σηματοδότησης που επηρεάζουν αρνητικά τη μεταγωγή σήματος ινσουλίνης όπως μία ή περισσότερες από τις πρωτεΐνες κινάσης C της πρωτεΐνης. Τα μη ολοκληρωμένα προϊόντα οξείδωσης FA μπορεί επίσης να επηρεάσουν τα βήματα στον καταρράκτη σηματοδότησης της ινσουλίνης ή τις οδούς που ελέγχει (Wondmku, 2020).

Ο λιπώδης ιστός ανήκει στην κατηγορία των συνδεδετικών ιστών και αποτελείται από λιποκύτταρα, προλιποκύτταρα, ινοβλάστες, στρωματικά κύτταρα και μακροφάγα. Οι λειτουργίες του λιπώδους ιστού στο σώμα περιλαμβάνουν την αποθήκευση ενέργειας, τη θερμομόνωση, την υποτίμηση των εσωτερικών οργάνων και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού και ενδοκρινικού συστήματος. Μέχρι τη δεκαετία του 1980, η ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού ήταν άγνωστη και ο λιπώδης ιστός θεωρούνταν ως μια ανενεργή αποθήκη ενέργειας συσσωρευμένης με τη μορφή τριγλυκεριδίων. Στο σώμα ενός ενήλικου άνδρα θα πρέπει να υπάρχει κατά μέσο όρο 15–20% λιπώδης ιστός, ενώ στο σώμα μιας γυναίκας η αντίστοιχη τιμή κυμαίνεται από 20 έως 25%. Ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε δύο τύπους: το λευκό λιπώδη ιστό και το φαίο λιπώδη ιστό. Μεταξύ των δύο τύπων υπάρχουν πολλές διαφορές τόσο λειτουργικές, όσο και στην μορφολογία των κυττάρων τους. Από φυσιολογική άποψη, και οι τέσσερις τύποι λιπωδών κυττάρων έχουν ενδοκρινικές ιδιότητες. Είναι γνωστό ότι τα λιποκύτταρα επιτελούν λειτουργίες πέραν της αποθήκευσης λίπους, καθώς εκκρίνουν ουσίες που επηρεάζουν άμεσα τον μεταβολισμό και αποτελούν σημείο συστηματικής φλεγμονής που μπορεί να οδηγήσει σε ινσουλινοαντίσταση. Τα θηλαστικά, εκτός από τον λιπώδη ιστό στον οποίο αποθηκεύουν το λίπος τους, έχουν κι έναν άλλον ιστό που λόγω του χρώματός του ονομάζεται καφές λιπώδης ιστός. Υπάρχουν δηλαδή δύο λιπώδεις ιστοί στο σώμα μας:

ο λευκός που συγκεντρώνει το ενοχλητικό λίπος κάτω από το δέρμα και αυτό που βρίσκεται στα σπλάχνα (μεταξύ των ζωτικών οργάνων), και ο καφές ιστός που σκοπό δεν έχει την αποθήκευση του λίπους αλλά την παραγωγή θερμότητας στο σώμα (Lee et al., 2005). Ο καφέ λιπώδης ιστός διαδραματίζει ευεργετικό ρόλο στη ρύθμιση του μεταβολισμού και του σωματικού βάρους. Αντίθετα, ο λευκός λιπώδης ιστός, ιδιαίτερα της ενδοκοιλιακής περιοχής, σχετίζεται με μεταβολικές νόσους όπως ο διαβήτης τύπου 2. Τα miRNA είναι σημαντικοί ρυθμιστές βιολογικών διεργασιών, όπως της διαφοροποίησης και λειτουργίας των καφέ και του λευκών λιποκυττάρων. Έχει δειχθεί ότι με την πάροδο της ηλικίας, η επεξεργασία των miRNA στον λιπώδη ιστό μειώνεται εξαιτίας της ενδοριβονουκλεάσης Dicer, ενός ενζύμου που μετατρέπει τα pre-miRNAs σε ώριμα miRNAs. Τα επίπεδα της Dicer φαίνεται ότι μειώνονται με την ηλικία, αυξάνουν με τον θερμιδικό περιορισμό, και επηρεάζουν την αντίσταση στο στρες (Wondmkun, 2020).

Ένα λιποκύτταρο μπορεί να αλλάξει σε μια άλλη μορφή με δύο τρόπους. Μπορεί να αλλάξει τα αντίστοιχα γονίδια του σε μια διαδικασία γνωστή ως transdifferentiation. Ή, η αλλαγή μπορεί να επιτευχθεί με την επαναφορά οποιωνδήποτε ώριμων λιποκυττάρων στην κοινή γονική τους μορφή (dedifferentiation) και στη συνέχεια επαναπρογραμματισμό των γονιδίων τους (redifferentiation). Η δεύτερη διαδικασία συνήθως επιτυγχάνεται σε εργαστηριακές ρυθμίσεις (Lee et al., 2005). Τα λευκά λιποκύτταρα σχηματίζουν λευκό λιπώδη ιστό (WAT), ο οποίος αποθηκεύει ενέργεια. Τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού είναι το καθένα γεμάτα με μια μεγάλη σταγόνα τριγλυκεριδίων, που αξιοποιεί στο έπακρο τον κυτταρικό τους όγκο. Τόσο τα κυτταρικά οργανίδια όσο και το κυτταρόπλασμα βρίσκονται περιφερειακά. Ο λευκός λιπώδης ιστός είναι λιγότερο αγγειοποιημένος και περιέχει λιγότερη εξωκυτταρική μήτρα σε σύγκριση με τον καφέ λιπώδη ιστό, που προκύπτει από διαφορετικές λειτουργίες των δύο τύπων λιπώδους ιστού. Το WAT χωρίζεται σε δύο τοπικές και λειτουργικές αποθήκες — vWAT και υποδόριο λευκό λιπώδη ιστό (sWAT). Το vWAT σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη φλεγμονή, τη δυσλιπιδαιμία, την παχυσαρκία και τον ΣΔ2 που προκαλείται από την παθολογική επέκταση του WAT. Αντίθετα, το sWAT συνδέεται συχνά με τη μεταβολική βελτίωση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς περιέχει κύτταρα, που μοιάζουν με καφέ γνωστά ως μπεζ λιποκύτταρα ή επαγωγίμα καφέ λιποκύτταρα που εκτελούν μιτοχονδριακές και θερμογονικές λειτουργίες και καίνε λίπη (Yahagi et al., 2003). Το λιπώδες όργανο έχει εξέχουσα ικανότητα πλαστικότητας. Τα μπεζ λιποκύτταρα έχουν

χαρακτηριστικά μεταξύ του λευκού και του καφέ. Προέρχονται από λευκά γονικά κύτταρα με μια διαδικασία που ονομάζεται αμαύρωση (browning), αλλά λειτουργούν σαν καφέ λιποκύτταρα καίγοντας ενέργεια για να παράγουν θερμότητα όταν μειώνεται η θερμοκρασία του σώματος του πυρήνα. Τη διαδικασία μαυρίσματος βοηθούν οι κρύες θερμοκρασίες, το νευρικό και το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα μπεζ λιποκύτταρα χαρακτηρίζονται από την πολυτοπική μορφολογία σταγονιδίων λιπιδίων, τον υψηλό αριθμό μιτοχονδρίων και την έκφραση των καφέ λιποκυττάρων γονιδίων. Τα καφέ λιποκύτταρα που αναπτύχθηκαν σε WAT αναγνωρίζονται επίσης ως brite. Αυτά τα brite (καφέ σε λευκό) λιποκύτταρα είναι επίσης γνωστά ως μπεζ, επαγωγίμα καφέ ή καφέ λιποκύτταρα (Lee et al., 2005).

Τα καφέ λιποκύτταρα οργανώνονται για να σχηματίσουν καφέ λιπώδη ιστό (BAT). Τα καφέ λιποκύτταρα είναι μικρότερα και έχουν πολλά μικρά σταγονίδια λιπιδίων ανά κύτταρο. Περιέχουν επίσης πολλά οργανίδια που παράγουν ενέργεια και ονομάζονται μιτοχόνδρια. Αυτά είναι πλούσια σε σίδηρο, που τους δίνουν καφέ χρώμα όταν εκτίθενται σε οξυγόνο. Τα καφέ λιποκύτταρα είναι μικρότερα από τα λευκά λιποκύτταρα και το κυτταρόπλασμά τους περιέχει πολλά σταγονίδια λιπιδίων, έναν στρογγυλό πυρήνα και πολυάριθμα, μεγάλα, γενικά σφαιρικά μιτοχόνδρια με στρωτούς κρύστες (Lee et al., 2005). Αυτά τα κύτταρα ονομάζονται επίσης πολύτοπα λιποκύτταρα. Τα λιποκύτταρα του καφέ λιπώδους ιστού είναι πλούσια σε πρωτεΐνη αποσύζευξης-1 (*ucp-1*), η οποία εμπλέκεται στην επιτάχυνση της παραγωγής θερμότητας αποσυνδέοντας τη σύνθεση τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Η ενέργεια που λαμβάνεται από την οξείδωση των λιπαρών οξέων, αντί να αποθηκεύεται σε ATP, διασπείρεται με τη μορφή θερμότητας. Ο καφές λιπώδης ιστός έχει άφθονη εξωκυτταρική μήτρα και πλούσια αγγείωση. Βρίσκεται σε λιγότερες ανατομικές θέσεις από τον λευκό λιπώδη ιστό. Μελέτες μοριακής, ανοσοϊστοχημικής και ηλεκτρονικής μικροσκοπίας των τελευταίων δεκαετιών έχουν αποκαλύψει ότι το λιπώδες όργανο είναι σε θέση να συνεργάζεται μεταξύ WAT και BAT (Yahagi et al., 2003). Έχει βρεθεί ότι η κύρια λειτουργία του λιπώδους οργάνου είναι η διαίρεση της ενέργειας που προέρχεται από τα θρεπτικά συστατικά σε δύο διακριτές οδούς, δηλαδή, WAT για μεταβολισμό και BAT για θερμογένεση. Μάλιστα, κατά τη χρόνια έκθεση στο κρύο, τα λευκά λιποκύτταρα του WAT μετατρέπονται σε BAT. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται browning ή μετατροπή WAT σε BAT. Από την άλλη πλευρά, κατά το χρόνιο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, τα καφέ λιποκύτταρα της BAT μετατρέπονται σε

WAT. Η διαδικασία ονομάζεται λεύκανση. Τα καφέ λιποκύτταρα συνδέονται με καλύτερη υγεία. Ενθαρρύνουν την απώλεια βάρους η οποία μπορεί στη συνέχεια να μειώσει την παχυσαρκία και άλλες σχετικές ασθένειες που προκαλούνται από το υπερβολικό βάρος. (Blüher, 2009).

Ένα στοιχείο που παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον είναι οι ομοιότητες που παρουσιάζουν τα κύτταρα του φεού λιπώδους ιστού με τα μυϊκά κύτταρα (τα πλέον ενεργά κύτταρα του οργανισμού). Και οι δύο τύποι κυττάρων φαίνεται να προέρχονται από το ίδιο πρόδρομο κύτταρο του εμβρύου. Η διαφοροποίηση στην εξέλιξη των δύο κυττάρων φαίνεται να οφείλεται στο παράγοντα PRDM16. Η έλλειψη αυτού του παράγοντα φαίνεται να οδηγεί στη δημιουργία των μυϊκών κυττάρων και όχι σε «φαιά λιποκύτταρα». Η κατανόηση των μηχανισμών της διαφοροποίησης των συγκεκριμένων τύπων κυττάρων θα δώσει μεγάλη ώθηση στην κατανόηση της λειτουργίας του φαιού λιπώδους ιστού. Τα λιποκύτταρα του φεού λιπώδους ιστού παράγουν μία πρωτεΐνη τη UCP1, η οποία βοηθά στην καύση του λίπους για την παραγωγή θερμότητας. Τα ποντίκια που μπορούν να εκφράζουν τη UCP1 και στο λευκό λιπώδη ιστό φαίνεται να είναι ανθεκτικά στην παχυσαρκία (Yahagi et al., 2003). Ο δείκτης μάζας σώματος φαίνεται να είναι αντιστρόφως ανάλογος με την υπάρχουσα ποσότητα φεού λιπώδους ιστού ειδικά σε μεγαλύτερους ασθενείς και αυτό μπορεί να αποτελέσει άλλη μία ένδειξη για το πιθανό ρόλο του συγκεκριμένου λιπώδους ιστού στην πρόληψη της παχυσαρκίας (IDF Diabetes Atlas, 2014).

### **4.3 Αδипοκίνες και μεταβολικές διαταραχές**

Στα τέλη του 20ου αιώνα παρατηρήθηκε αυξημένο ενδιαφέρον για τον λιπώδη ιστό. Αυτό προκλήθηκε από τον ταχέως αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας σε όλο τον κόσμο. Μια σημαντική ανακάλυψη στην αντίληψη του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινικού οργάνου ήταν η ανακάλυψη της πρώτης αδипοκίνης, της λεπτίνης. Μέχρι τώρα, έχουν ανακαλυφθεί και περιγραφεί πολλές ουσίες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό και οι μεταβολικές τους επιδράσεις και η συμβολή τους στην παθογένεση ασθενειών που σχετίζονται με τον πολιτισμό μελετώνται εκτενώς. Είναι ενδιαφέρον ότι τόσο οι παχύσαρκοι όσο και οι λιποδυστροφικοί ασθενείς εμφανίζουν παρόμοιες κλινικές διαταραχές: υπερτριγλυκεριδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και λιπώδες ήπαρ. Οι διαταραχές

οδηγούν σε διαβήτη, υπέρταση, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), στεφανιαία νόσο (CAD) και καρκίνους (Lee et al., 2005).

Οι παρατηρήσεις που έγιναν οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι ο λιπώδης ιστός σε φυσιολογικά επιθυμητές ποσότητες βοηθά στη διατήρηση της ομοιόστασης του σώματος. Οι ουσίες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό ελέγχουν τον μεταβολισμό της ενέργειας, των λιπιδίων και των υδατανθράκων στο σώμα και μπορούν να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε μια μη φυσιολογική κατάσταση, όπως η παχυσαρκία, ο λιπώδης ιστός δεν εκτελεί πλέον τις αιμοστατικές του λειτουργίες, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση των μηχανισμών που εμπλέκονται στη διατήρηση της σταθερότητας του εσωτερικού περιβάλλοντος και την ενεργοποίηση των διεργασιών που διέπουν την ανάπτυξη πολυάριθμων μεταβολικών διαταραχών. Η οδός απορρύθμισης των λιποκινών δυνητικά οδηγεί σε μεταβολικές διαταραχές και χρόνιες επιπλοκές στην πορεία της παχυσαρκίας (Blüher, 2009).

#### **4.4 Παχυσαρκία, κυτοκίνες και φλεγμονή**

Η παχυσαρκία είναι μια διαταραχή που ευνοεί την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής. Η περίσσεια λιπώδους ιστού και υπερτροφικών λιποκυττάρων οδηγούν σε υψηλά επίπεδα ινωδογόνου, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη CRP και άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης συμπεριλαμβανομένων των (TNF $\alpha$ ), (IL6) και ιντερλευκίνης 34 (IL34) στην κυκλοφορία του αίματος. Η αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στο πλάσμα προκαλεί αγγειακή ενδοθηλιακή απόκριση. Υπάρχει ενισχυμένη παραγωγή μορίων προσκόλλησης, τα οποία, μαζί με τις επαγόμενες από αδιποκίνη χημειοκίνες, διεγείρουν τη στρατολόγηση μακροφάγων στον λιπώδη ιστό. Η προκύπτουσα τοπική φλεγμονή προάγει την τοπική αντίσταση στην ινσουλίνη (Blüher, 2009). Ένας παρόμοιος μηχανισμός παρατηρείται περιφερικά, που οδηγεί σε συστηματική φλεγμονή και στη συνέχεια σε συστηματική αντίσταση στην ινσουλίνη. Ιδιαίτερο ρόλο παίζει η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η οποία είναι ένας ευαίσθητος και αναπαραγόμενος δείκτης φλεγμονής. Συντίθεται στο ήπαρ ως απόκριση στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF $\alpha$ ), IL1 $\beta$  και (IL6). Τα επίπεδα της CRP αυξάνονται γρήγορα στη διαδικασία της φλεγμονής, γεγονός που επιτρέπει τη χρήση της ως δείκτη φλεγμονωδών καταστάσεων. Λόγω του μικρού χρόνου ημιζωής αποβολής της CRP, που είναι περίπου 6 ώρες, τα επίπεδά της εξαρτώνται κυρίως από τη σύνθεσή της και

πέφτουν γρήγορα μετά την εξαφάνιση του αιτιολογικού παράγοντα. Ελαφρώς αυξημένες τιμές CRP, που μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδο, την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP), υποδεικνύουν μια φλεγμονώδη κατάσταση. Η HsCRP είναι ένας βασικός δείκτης φλεγμονής που σχετίζεται με την αθηρογένεση που είναι ευρέως διαθέσιμος, αξιόπιστος τυποποιημένος και ακριβής. Ο χαμηλός, ο μέτριος και ο υψηλός κίνδυνος CAD συσχετίζονται με τιμές <1,0, από 1,0 έως 3 και >3 mg/L, αντίστοιχα, κάτι που έχει παρατηρηθεί σε πολυάριθμες πληθυσμιακές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των προοπτικών μελετών. Οι Del CañizoGómezetal. έδειξαν στις μελέτες τους σε 376 ασθενείς με ΣΔ2 χωρίς διαβητικές επιπλοκές ότι 4 χρόνια αργότερα αναπτύχθηκε διαβητική μικροαγγειοπάθεια σε 95 ασθενείς (25,2%). Η ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε ότι οι κύριοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μικροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ2 ήταν η hsCRP > 3 mg/L και η υπέρταση (Wang et al., 2000).

Πάνω από 10 χρόνια πριν, παρατηρήθηκε ότι ο λιπώδης ιστός εξέφραζε ιντερλευκίνη 34 (IL34). Υψηλά επίπεδα IL34 ανιχνεύθηκαν στον ορό παχύσαρκων ασθενών σε σύγκριση με τους ελέγχους. Επιπλέον, οι συγγραφείς παρατήρησαν μια θετική συσχέτιση μεταξύ των μεταβολικών παραμέτρων που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ΔΜΣ, συστολική ΑΠ, ινσουλίνη πλάσματος νηστείας, HOMA-IR, λεπτίνη ορού, hsCRP, VAT και SAT και υψηλότερα επίπεδα IL34 σε ΦΠΑ σε σύγκριση με SAT. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα IL34 στον ορό αποδείχθηκαν υψηλά σε ασθενείς με ΣΔ2 σε σύγκριση με τους μάρτυρες και η λειτουργική ανάλυση καμπύλης έδειξε ότι η IL-34 έχει μεγαλύτερη διακριτική δύναμη από την CRP για τον κίνδυνο διαβητικών επιπλοκών (Wondmkun, 2020).

Πολλά δεδομένα (Wondmkun, 2020, Wilcox, 2005, Nway et al., 2016), δείχνουν ότι τα επίπεδα του TNFα αυξάνονται μαζί με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η έκθεση του λιπώδους ιστού σε αυξανόμενα επίπεδα TNFα αναστέλλει την περαιτέρω αύξησή του. Ωστόσο, η αυξημένη σωματική μάζα που διατηρείται για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλεί αντίσταση στον TNFα, ο οποίος βλάπτει τον μηχανισμό που περιγράφηκε παραπάνω και οδηγεί σε περαιτέρω συσσώρευση λίπους. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου παράγεται από τον λιπώδη ιστό και συμβάλλει στην παθογένεση της υπέρτασης, ιδιαίτερα της υπέρτασης που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Έχει αποδειχθεί από τον Wondmkun (2020), ότι σε μια ομάδα ατόμων με

ΔΜΣ από 27 έως 35 kg/m<sup>2</sup> υπάρχει μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του τόπου TNFα και των τόπων παχυσαρκίας και υπέρτασης. Οι τρέχουσες περιγραφόμενες πιθανές διαδρομές TNFα συνδέονται κυρίως με την έμμεση επίδρασή του στη διέγερση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο TNFα ενισχύει τη λιπόλυση, αυξάνοντας έτσι τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του ορού και με αυτόν τον τρόπο ευνοώντας την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, μέσω διέγερσης και ενεργοποίησης μορίων αγγειακής προσκόλλησης, ο TNFα ευνοεί αθηρογένεση (Wondmkun, 2020). Ένας άλλος μηχανισμός που εμπλέκεται στην πρόκληση TNFα αντίστασης στην ινσουλίνη στους περιφερειακούς ιστούς είναι η ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα - κB (NF- κB) και η διέγερση της μεταγραφής των κυτοκινών και των μορίων προσκόλλησης. Επιπλέον, ο TNFα δρα ως χημειοελκτικό για τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα και τα ενεργοποιεί παρόμοια με τα μακροφάγα. Ενισχύει την κυτταροτοξικότητα των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, αποτελώντας ταυτόχρονα έναν από τους μεσολαβητές κυτταροτοξικότητας. Ο TNFα είναι μία από τις κυτοκίνες που επάγει τη διάσπαση του φραγμού αίματος-αμφιβληστροειδούς ανοίγοντας σφιχτές συνδέσεις μεταξύ των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων χρωστικής του αμφιβληστροειδούς. Εκτός από τη συμμετοχή του σε φλεγμονώδεις διεργασίες, ο TNFα παίζει σημαντικό ρόλο στη νεοαγγείωση και την αγγειοκινητική απόκριση. Η έκκριση του TNFα προκαλείται σημαντικά από την υποξαιμία και τις μη φυσιολογικά τροποποιημένες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν προς τα πάνω την έκφραση mRNA του TNFα. Οι πολυάριθμες λειτουργίες του διαμεσολαβούνται, μεταξύ άλλων, από την ικανότητά του να επάγει τη σύνθεση άλλων κυτοκινών που συνδέονται λειτουργικά με τον TNFα, τις πρωτεΐνες εξωκυτταρικής μήτρας, τη ρύθμιση της χημειοταξίας των μονοκυττάρων και των ινοβλαστών, καθώς και την επίδραση στην έκφραση μορίου αγγειακής προσκόλλησης (Update, 2014).

#### **4.5 Παχυσαρκία, λιποκίνες και χρόνιες επιπλοκές**

Τα λιποκύτταρα και άλλα κύτταρα του λιπώδους ιστού είναι υπεύθυνα για την παραγωγή και την έκκριση πολυάριθμων βιολογικά ενεργών αυτοκρινών, παρακρινών και ενδοκρινών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης, της

ρεζιστίνης, της βισφατίνης, της χεμερίνης κ.λπ., που μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνιες επιπλοκές (Blüher, 2009).

Η λεπτίνη, μια αδιποκίνη που προέρχεται από λιποκύτταρα 16-kDa, είναι το προϊόν του γονιδίου της παχυσαρκίας (Ob). Η λεπτίνη ενεργοποιεί τα μακροφάγα/μονοκύτταρα και τα φυσικά κύτταρα φονείς και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, τη φαγοκυττάρωση, τη χημειοταξία και την απελευθέρωση ριζών οξυγόνου των ουδετερόφιλων. Η λεπτίνη παράγεται κυρίως σε ώριμα κύτταρα του WAT. Η βιοσύνθεση και η έκκριση της λεπτίνης εξαρτάται από τη μάζα WAT και αντανακλά την κατάσταση των αποθεμάτων ενέργειας. Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα περιλαμβάνουν τη μάζα του λιπώδους ιστού και το μέγεθος των λιποκυττάρων. Αυτά τα μέτρα δείχνουν θετική συσχέτιση με τη βιοσύνθεση της λεπτίνης στον λιπώδη ιστό και το επίπεδό της στο κυκλοφορούν αίμα. Η λεπτίνη θεωρείται επί του παρόντος ως ορμόνη κορεσμού. Η λεπτίνη, που απελευθερώνεται στο κυκλοφορούν αίμα, μεταφέρεται στον εγκέφαλο και συνδέεται με τους υποδοχείς του στον υποθάλαμο, όπου προκαλεί καταστολή των γονιδίων που κωδικοποιούν το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και επαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν την προμοιμελανοκορτίνη (POMC) και την κορτικολιμπερίνη (CRH) (Blüher, 2009).

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη όρεξη και μειωμένη πρόσληψη τροφής με επακόλουθη μείωση σωματικού λίπους και αυξημένη ενεργειακή δαπάνη, η οποία τελικά οδηγεί σε μείωση της μάζας σώματος. Σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς, στην πορεία της εξέλιξης, η λεπτίνη εμφανίστηκε ως παράγοντας προστασίας από την πείνα ή την παχυσαρκία σε περιόδους διαθεσιμότητας υπερβολικής τροφής. Η λεπτίνη θεωρείται ότι ασκεί πλειοτροπικά αποτελέσματα, επηρεάζοντας πολυάριθμες μεταβολικές οδούς. Πρώιμες μελέτες των επιπέδων λεπτίνης και της έκφρασης στα ανθρώπινα όργανα έδειξαν ότι τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό αυξάνονται μαζί με αυξημένη σωματική μάζα λίπους, γεγονός που υποστηρίζει την υπόθεση ότι τα λευκά λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού είναι πλούσια πηγή αυτής της ορμόνης. Επιπλέον, η λεπτίνη έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς και αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης και την οξειδωση στους σκελετικούς μύες. Επιπλέον, η λεπτίνη επηρεάζει τη θερμογένεση μέσω της ρύθμισης των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών του καφέ λιπώδους ιστού. Συμμετέχει όχι μόνο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης και στην



απόκριση του ανοσοποιητικού σώματος, αλλά και στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, στην πήξη του αίματος και στη γονιμότητα (Nway et al., 2016).

Η αδιπονεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη 244 αμινοξέων που εκκρίνεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό, με παρόμοια δομή με τον TNFα, το κολλαγόνο VIII και IV και τον παράγοντα συμπληρώματος C1q. Μελέτες των Nway et al. (2016), έδειξαν ότι η αδιπονεκτίνη έχει αντιαθηρογόνο δράση μέσω της αναστολής της προσκόλλησης μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και του μετασχηματισμού των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη ασκεί τα αντιαθηρογόνα της αποτελέσματα μέσω της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της μειωμένης παραγωγής μορίων προσκόλλησης και της καταστολής του TNFα και του μεταγραφικού παράγοντα NFκ B. Η αδιπονεκτίνη στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων αναστέλλει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα ως αποτέλεσμα της μειωμένης ρύθμισης της έκφρασης των πρωτεϊνών προσκόλλησης και αναστέλλει τον μετασχηματισμό των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα (Nway et al., 2016). Επιπλέον, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, ενισχύει τη σύνθεση οξειδίου του αζώτου και διεγείρει την αγγειογένεση. Πολυάριθμες μελέτες παρουσιάζουν την αδιπονεκτίνη ως αντιφλεγμονώδη κυτοκίνη. Η αντιφλεγμονώδης δράση της αδιπονεκτίνης οφείλεται στην αλλοιωμένη δραστηριότητα του TNFα. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι ο TNFα μειώνει την έκφραση του γονιδίου της αδιπονεκτίνης μέσω της καταστολής του επαγόμενου από την αδιπονεκτίνη πυρηνικού παράγοντα NFκ B. Μελέτες σε ανθρώπους υποδεικνύουν μειωμένη έκκριση TNFα στον λιπώδη ιστό σε άτομα με υψηλό mRNA αδιπονεκτίνης, ενώ η αυξανόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη και η αυξημένη σωματική μάζα λίπους ρυθμίζουν προς τα πάνω την έκφραση του TNFα με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Η αδιπονεκτίνη αποδείχθηκε επίσης ότι αυξάνει άμεσα την παραγωγή IL10 από τα μακροφάγα και μειώνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNFα και IL 6. Η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και την παραγωγή κυτοκινών στα μακροφάγα, καταστέλλοντας έτσι τις φλεγμονώδεις διεργασίες που συμβαίνουν στις πρώιμες φάσεις της αθηροσκλήρωσης και της μικροαγγειοπάθειας. Αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στον ορό πιστεύεται ότι συμβαίνουν ως απόκριση σε αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη. Η αδιπονεκτίνη, τα μειωμένα επίπεδα της οποίας σχετίζονται με την

παχυσαρκία, βρίσκεται επίσης σε χαμηλότερα επίπεδα με περιστατική υπέρταση (Nway et al., 2016).

Από την άλλη πλευρά, οι Nway et al. (2016), έχουν αναφέρει αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης ορού και ούρων σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της αδιπονεκτίνης και του βαθμού διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας έχει, επίσης, αποδειχθεί σε ασθενείς με ΣΔ2. Η ρεζιστίνη είναι μια αδιποκυτταροκίνη που εμπλέκεται στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία αντανακλάται στο όνομα του μορίου. Η ρεζιστίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 12 kDa που ανήκει σε μια μοναδική οικογένεια πλούσιων σε κυστεΐνη μορίων που μοιάζουν με ρεζιστίνη. Οι κύριες πηγές σύνθεσης ρεζιστίνης είναι τα φλεγμονώδη κύτταρα του περιφερικού αίματος, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η παρουσία ρεζιστίνης έχει επίσης αποδειχθεί στον μυελό των οστών, στους πνεύμονες, στον πλακούντα, στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και στα κύτταρα του λιπώδους ιστού. Μερικοί συγγραφείς ανίχνευσαν ρεζιστίνη σε αυτά τα κύτταρα καθώς και σε φλεγμονώδεις θέσεις και στο περιφερικό αίμα (Nway et al., 2016). Οι International Diabetes Federation (2014), διερεύνησε πιθανή συσχέτιση μεταξύ ρεζιστίνης, φλεγμονής, μεταβολικών παραγόντων και αθηροσκλήρωσης σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΣΔτ2. Και οι δύο ομάδες έδειξαν αυξημένα επίπεδα ρεζιστίνης σε γυναίκες έναντι ανδρών και σε ασθενείς με ΣΔτ2 έναντι υγιών ατόμων. Τα επίπεδα ρεζιστίνης συσχετίστηκαν με δείκτες φλεγμονής, ιδιαίτερα τον TNF-R2, και στους δύο πληθυσμούς που μελετήθηκαν. Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, η ρεζιστίνη ήταν προγνωστικός παράγοντας αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Μια μελέτη 238 ασθενών με ΣΔτ2 έδειξε ότι τα επίπεδα της ρεζιστίνης στον ορό συσχετίστηκαν με το στάδιο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, της νεφροπάθειας και της νευροπάθειας, ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου, καθώς και με το ΔΜΣ (International Diabetes Federation, 2014).

Η βισφατίνη είναι ένα πρωτεϊνικό προϊόν 52 kDa του γονιδίου του παγκρεατικού αυξητικού παράγοντα βήτα κυττάρων (PEBF), που συντίθεται κυρίως από λιποκύτταρα και μακροφάγα του λιπώδους ιστού και σε μικρότερο βαθμό από ηπατοκύτταρα και ουδετερόφιλα. Αυτή η αδιποκίνη εμπλέκεται στη διαδικασία διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων σε λιποκύτταρα και δρα ως παράγοντας διέγερσης αποκικίας προ-βήτα λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, διεγείρει τη σύνθεση και αποθήκευση των τριακυλογλυκερολών στον λιπώδη ιστό. Η παραγωγή του ρυθμίζεται από πολλούς

παράγοντες, με σημαντικότερο ρόλο τον TNF  $\alpha$ . Ασκεί τις βιολογικές του επιδράσεις μέσω του υποδοχέα ινσουλίνης. Παρουσιάζει αγγειοδιασταλτικά αποτελέσματα (διεγείρει τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου) αλλά και προφλεγμονώδεις δράσεις προκαλώντας την έκφραση συγκολλητικών μορίων όπως το μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1) και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως οι TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  και IL 6 (Nway et al., 2016). Επιπλέον, η βισφατίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, με τη μεσολάβηση της παραγωγής παραγόντων ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και την ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων. Ωστόσο, μελέτες των Nway et al. (2016), σχετικά με το ρόλο του στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη έδωσαν ασυνεπή αποτελέσματα. Σε παχύσαρκους ασθενείς, τα αυξημένα επίπεδα βισφατίνης, παρόμοια με τα αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης, μπορεί να διαδραματίσουν προστατευτικό ρόλο. Σε μια μελέτη από τους Nway et al. (2016), σε διαβητικά ποντίκια db / db έδειξε ότι η βισφατίνη μπορεί να έχει προστατευτική δράση στη διαβητική νεφροπάθεια χωρίς την υπογλυκαιμική δράση. Σε άλλη μελέτη τους φάνηκε ότι, λόγω των σχετικά χαμηλών επιπέδων του, η επίδρασή του στον μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι αμελητέα και η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης αναποτελεσματική. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν τις δυσμενείς επιδράσεις της βισφατίνης στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η βισφατίνη έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες που διαμεσολαβούνται από την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και τη διέγερση της απελευθέρωσης TNF $\alpha$ , IL6 και IL1 $\beta$ , η οποία μειώνει τις οδούς σηματοδότησης της ινσουλίνης (Nway et al., 2016). Μελέτες των Khan et al. (2014), έχουν δείξει ότι η βισφατίνη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΣΔ2 (OR 5,534; 95% CI 1,605–19,079,  $p = 0,007$ ) και ο κίνδυνος για ΣΔ2 αυξάνεται σε κάθε επόμενο τεταρτημόριο. Αυξημένα επίπεδα βισφατίνης σε άτομα με παχυσαρκία/υπέρβαρα, ΣΔ2, μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν επίσης επιβεβαιωθεί σε μια μετα-ανάλυση (Khan et al., 2014).

Η ομεντίνη και η χεμερίνη είναι αδιποκίνες που μπορεί να ρυθμίζουν τη δράση της ινσουλίνης. Συσχετίζονται επίσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από την παχυσαρκία. Είναι πιθανοί υποψήφιοι για να παίξουν ρόλο στην παθογένεση της παχυσαρκίας και των ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ2 με ή χωρίς αγγειακές επιπλοκές. Η ομεντίνη είναι μια πρωτεΐνη που ανακαλύφθηκε στον ΦΠΑ αλλά βρίσκεται σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις

στον υποδόριο λιπώδη ιστό καθώς και σε άλλους ιστούς. Υπάρχουν δύο ισομορφές omentin: omentin-1 και omentin-2. Το πρώτο βρίσκεται πρώτα από όλα στο αίμα που κυκλοφορεί. Μειωμένα επίπεδα ομεντίνης-1 ανιχνεύθηκαν σε ασθενείς με διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη και πρόσφατα διαγνωσθέντα, χωρίς θεραπεία ΣΔ 2 (Nway et al., 2016). Τα επίπεδά του μειώνονται σε παχύσαρκα και υπέρβαρα άτομα και μειώνονται όταν τα παχύσαρκα άτομα χάνουν βάρος. Η ιντελεκτίνη-1, (επίσης γνωστή ως ομεντίνη ή εντερικός υποδοχέας λακτοφερρίνης) αναστέλλει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και την ασβεστοποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Τα μειωμένα επίπεδα ομεντίνης σε ασθενείς με σπλαχνική παχυσαρκία έχει προταθεί ότι προκαλούν την εξέλιξη της ασβεστοποίησης των αρτηριών (Nway et al., 2016). Σε μελέτη των Mehta et al. (2015), ανιχνεύθηκαν μειωμένα επίπεδα ομεντίνης-1 στο πλάσμα σε ασθενείς με ΣΔ2 με ΣΝ. Επιπλέον, τα επίπεδα ομεντίνης συσχετίστηκαν αρνητικά με την παχυσαρκία, την υπεργλυκαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη φλεγμονή και τα επίπεδα χεμερίνη (chemerin). Η χεμερίνη είναι μια πολυλειτουργική πρωτεΐνη που εκκρίνεται ως αδρανής πρόδρομος, η προχεμερίνη (prochemerin), η οποία διασπάται πρωτεολυτικά στο C-άκρο και γίνεται ενεργό μόριο σηματοδότησης, δηλαδή χεμερίνη. Η χεμερίνη δεσμεύει τρεις υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνη (G-protein coupled): ChemR23, GPR1 και CCRL2 και δρα ως χημειοκίνη, κυρίως μέσω του υποδοχέα ChemR23 που εκφράζεται σε ανώριμα δενδριτικά κύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα και μακροφάγους. Ο ρόλος της χεμερίνης κατά τη διάρκεια της φλεγμονής παραμένει αμφιλεγόμενος (Mehta et al., 2015). Ωστόσο, πολλές μελέτες (Mehta et al., 2015, Nway et al., 2016), έχουν αναφέρει αυξημένα επίπεδα χεμερίνης σε ασθενείς που πάσχουν από μια πληθώρα φλεγμονωδών και μεταβολικών ασθενειών. Αυτή η μείωση των επιπέδων ομεντίνης μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης στους σπλαχνικούς και υποδόριους λιπώδεις ιστούς και σε άλλους ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς. Η IL-6 αποδείχθηκε ότι είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδα omentin-1 (Mehta et al., 2015, Nway et al., 2016).

#### **4.6 Απολιποπρωτεΐνες**

Η απολιποπρωτεΐνη (Apo), ένα πρωτεϊνικό συστατικό της λιποπρωτεΐνης του πλάσματος, μπορεί να δεσμεύσει και να μεταφέρει τα λιπίδια του αίματος σε διάφορους ιστούς του

σώματος για μεταβολισμό και χρήση. Συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και εν μέρει στο λεπτό έντερο. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει βρει ότι η μετάλλαξη των γονιδίων της απολιποπρωτεΐνης, ο σχηματισμός διαφορετικών αλληλικών πολυμορφισμών και περαιτέρω η δημιουργία διαφορετικών φαινοτύπων απολιποπρωτεΐνης, μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό και τη χρήση των λιπιδίων του αίματος, πυροδοτώντας έτσι την εμφάνιση και ανάπτυξη υπερλιπιδαιμίας, αθηροσκλήρωσης, καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά νοσήματα. Εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν από ασθένειες που σχετίζονται με την απολιποπρωτεΐνη (Κυπραίος et al., 2009).

Η απολιποπρωτεΐνη περιλαμβάνει υποοικογένειες A, B, C, D, E, L, F, H, M, N και R, καθεμία από τις οποίες έχει διαφορετικές λειτουργίες. Πέρα από τη βασική λειτουργία της μεταφοράς λιπιδίων και της σταθεροποίησης της δομής των λιποπρωτεϊνών, ορισμένοι τύποι απολιποπρωτεϊνών μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μεταβολικά ένζυμα των λιποπρωτεϊνών και να αναγνωρίσουν τους υποδοχείς. Οι αλλαγές στο επίπεδο έκφρασης, στη χωρική δομή και στη λειτουργία των απολιποπρωτεϊνών σχετίζονται στενά με μια ποικιλία ασθενειών. Για παράδειγμα, η εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρωσης συχνά συνοδεύεται από μη φυσιολογική έκφραση λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και ApoA - I. Επιπλέον, το αυξημένο επίπεδο της ApoB μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Μελέτες υποδεικνύουν ότι το ApoM παίζει ρόλο στην αντιαθηρογόνο λειτουργία της HDL μέσω πολλαπλών οδών, όπως ο μεταβολισμός των λιπιδίων, η ανοσολογική ρύθμιση και η αντιφλεγμονώδης δράση Σε ασθενείς με διαβήτη, το επίπεδο ApoM μειώνεται σημαντικά και η διάσωση του επιπέδου ApoM μπορεί να μειώσει το αίμα. Επίπεδο σακχάρου, αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, χρησιμεύοντας έτσι ως προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη διαβήτη. Έτσι, η σωστή αναγνώριση των απολιποπρωτεϊνών και των υποοικογενειών τους θα μπορούσε να παρέχει σημαντικές ενδείξεις για την κατανόηση της λειτουργίας και του ρόλου τους σε διάφορες ασθένειες (Κυπραίος et al., 2009).

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα μη πρωτεϊνικό αμινοξύ που παράγεται κατά τον μεταβολισμό της μεθειονίνης. Η μοίρα της ομοκυστεΐνης είναι είτε η επαναμεθυλίωση σε μεθειονίνη είτε η μετατροπή σε κυστεΐνη μέσω της οδού μεταθείωσης. Το φυλλικό οξύ λειτουργεί ως ο συμπαράγοντας απαραίτητος για την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη (Vayá et al., 2012). Τα δύο βασικά ένζυμα που απαιτούνται για τη διαθείωση

Hcy σε κυστεΐνη είναι η β-συνθάση της κυσταθειονίνης (CBS) και η γ-λυάση της κυσταθειονίνης (CSE). Στο στάδιο περιορισμού του ρυθμού, το CBS καταλύει τη σύνθεση του ενδιάμεσου, η κυσταθειονίνη από το Hcy και η CSE μετατρέπει την κυσταθειονίνη σε κυστεΐνη (Vayá et al., 2012). Η υπερομοκυστεΐναιμία (HHcy) είναι μια ιατρική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από το επίπεδο της ομοκυστεΐνης που είναι περισσότερο από 15 μmol/L ομοκυστεΐνης (Hcy) στο αίμα λόγω της αδυναμίας του σώματος να μεταβολίσει σωστά την ομοκυστεΐνη (Vayá et al., 2011). Το HHcy είναι υπεύθυνο για μια σειρά από παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, η αγγειακή δυσλειτουργία που οδηγεί σε στεφανιαίες παθήσεις και έμφραγμα του μυοκαρδίου (Vayá et al., 2011). Ελλείψεις σε φολικό οξύ, βιταμίνες B6 και B12 και μεταλλάξεις στο γονίδιο CBS έχουν αποδοθεί στο HHcy σε βρέφη και ενήλικες. Συμπληρώματα διατροφής με Φολικό οξύ, Βιταμίνη B6 (πυριδοξάλη-5'-φωσφορική) και Βιταμίνη 12 (Κοβαλαμίνη) (Sreckovic et al., 2017, Komorniak et al., 2019), χρησιμοποιούνται ως θεραπεία για την HHcy, μια καθορισμένη θεραπεία για τη συγγενή HHcy δεν έχει ακόμη καθιερωθεί. Το HHcy είναι επίσης ένας από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στην παχυσαρκία. Η περίσσεια Hcy καταστέλλει τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων (Vayá et al., 2012) και τη λιπόλυση στα πρωτογενή λιποκύτταρα (Wang et al. 2011). Η μειωμένη λιπόλυση στα λιποκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα FFA για ενεργειακή δαπάνη και συσσώρευση τριγλυκεριδίων στους λιπώδεις ιστούς. Ταυτόχρονα, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σε παχύσαρκα άτομα με υπέρταση έχουν βρεθεί ότι είναι πολύ περισσότερα από ό,τι σε μη παχύσαρκα άτομα με υπέρταση (Sreckovic et al., 2017). Τα παχύσαρκα άτομα με υψηλά επίπεδα Hcy έχουν προδιάθεση για κρυπτογενή εγκεφαλικά (Vaya et al. 2011) και αντίσταση στην ινσουλίνη (Vaya et al. 2012). Αν και είναι καλά τεκμηριωμένο ότι το Hcy είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στην παχυσαρκία και στους κινδύνους υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία, ο ακριβής ρόλος του Hcy στην αλλαγή των σχετικών μοριακών μηχανισμών δεν έχει ακόμη μελετηθεί (Sreckovic et al., 2017).

Η πυρόπτωση είναι ένας προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος με τη μεσολάβηση της φλεγμονής που χαρακτηρίζεται από διόγκωση κυττάρων και διαταραχή της μεμβράνης. Η πυρόπτωση εμφανίζεται με την ενεργοποίηση της Κασπάσης 1 που ακολουθείται από τη συναρμολόγηση και το σχηματισμό του φλεγμονώδους NLRP3 (Komorniak et al., 2019). Η φλεγμονώδης απόκριση που προκαλείται από πυρόπτωση έχει

αναφερθεί ότι προκαλείται όχι μόνο από λοιμώξεις μέσω παθογόνων μικροοργανισμών αλλά και από την υπερέκφραση ορισμένων μακρομορίων. Τα υψηλά επίπεδα Hcy μπορούν να προκαλέσουν πυρόπτωση παρουσία και απουσία λιποπολυσακχαρίτη (LPS) (Komorniak et al., 2019). Το LPS που συνήθως υπάρχει στις μεμβράνες των Gram-αρνητικών βακτηρίων και μπορεί να προκαλέσει ανοσοαπόκριση. Αυτό βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα παχύσαρκων ατόμων που καταναλώνουν δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (Sreckovic et al., 2017, Komorniak et al., 2019). Τα παχύσαρκα λιποκύτταρα έχουν αναφερθεί ότι υπερεκφράζουν το φλεγμονώδες NLRP3 και υφίστανται πυρόπτωση που προκαλείται από το στρες (Sreckovic et al., 2017). Προβλέπεται επίσης ότι η πυρόπτωση μπορεί να είναι ένας τρόπος κυτταρικού θανάτου στην ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (AMD) που προκαλείται από HHcy, μια διαταραχή που επικρατεί επίσης σε παχύσαρκα άτομα (Sreckovic et al., 2017, Komorniak et al., 2019). Είναι ενδιαφέρον ότι το μικροβίωμα του εντέρου έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην υγιή ζωή ενός ατόμου. Το μικροβίωμα του εντέρου αποτελείται από αναρίθμητα βακτήρια και ιούς και ο αριθμός τους, το γονιδιώμά τους και το περιβάλλον είναι δυναμικά σε σχέση με τη διατροφή ενός ατόμου. Αυτή η φυσιολογική σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου μεταβάλλεται σε μεγάλο βαθμό λόγω της διαρκούς κατανάλωσης δίαιτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και αυτό μπορεί να συμβάλει στην παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2 (Sreckovic et al., 2017, Komorniak et al., 2019). Αυτό επιτρέπει έναν αυξημένο αριθμό αρνητικών κατά Gram βακτηρίων που εκφράζουν LPS και επομένως, ικανά να προκαλέσουν πυρόπτωση. Ο ακριβής μηχανισμός της πυρόπτωσης που προκαλείται από το στρες από παχύσαρκα λιποκύτταρα δεν είναι σαφής, επιτρέποντάς μας να υποθέσουμε ότι το Hcy /LPS μεσολαβεί στην πυρόπτωση στα παχύσαρκα λιποκύτταρα λόγω της ανισορροπίας της μικροχλωρίδας του εντέρου. Υπάρχουν αρκετές μελέτες (Vaya et al. 2012, Sreckovic et al., 2017, Komorniak et al., 2019), που υποδηλώνουν ότι η μεταμόσχευση μικροχλωρίδας του εντέρου (GMT) θα είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για την παχυσαρκία και τις διαταραχές που σχετίζονται με την παχυσαρκία, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα της GMT μελέτες (Vaya et al. 2012, Sreckovic et al., 2017, Komorniak et al., 2019).

Οι λιποπρωτεΐνες είναι στρογγυλά σωματίδια που αποτελούνται από λίπος (λιπίδια) και πρωτεΐνες που ταξιδεύουν στην κυκλοφορία του αίματος στα κύτταρα σε όλο

το σώμα σας. Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια είναι δύο τύποι λιπιδίων που βρίσκονται στις λιποπρωτεΐνες (Stadler & Marsche, 2020).

Η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια είναι κηρώδη λίπη που κυκλοφορούν στο αίμα σας. Το σώμα σας παράγει και χρησιμοποιεί αυτά τα λίπη διαφορετικά (Stadler & Marsche, 2020):

- **Χοληστερόλη:** Το συκώτι σας παράγει χοληστερόλη. Το λαμβάνετε επίσης από τα τρόφιμα που τρώτε, όπως τα ζωικά λίπη, όπως το κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Αυτό το λίπος βοηθά το σώμα σας να παράγει βιταμίνη D και τις ορμόνες οιστρογόνα, τεστοστερόνη και κορτιζόλη. Βοηθά επίσης στη δημιουργία κυττάρων στο νευρικό σύστημα (Stadler & Marsche, 2020).
- **Τριγλυκερίδια:** Το συκώτι και τα έντερα σας στο πεπτικό σύστημα παράγουν τριγλυκερίδια. Όταν τρώτε πολλά λίπη και θερμίδες, το σώμα σας παράγει ακόμη περισσότερα τριγλυκερίδια. Αποθηκεύει την περίσσεια στα λιποκύτταρα. Αυτές οι αποθήκες λίπους απελευθερώνουν τριγλυκερίδια στην κυκλοφορία του αίματος όταν το σώμα σας χρειάζεται ενέργεια (Stadler & Marsche, 2020).
- **Μια κοινά παρατηρούμενη λιπιδική ανωμαλία σε παχύσαρκα άτομα (ιδιαίτερα εκείνα με περίσσεια κεντρικού λιπώδους ιστού), είναι η αυξημένη παρουσία μικρής πυκνής λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (sdLDL).** Αυτή η κυριαρχία των σωματιδίων sdLDL σχετίζεται με αυξημένα τριγλυκερίδια (TG) και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-C), σχηματίζοντας τη λεγόμενη «αθηρογόνο τριάδα λιπιδίων». Ο λιπώδης ιστός παράγει επίσης μια ποικιλία λιποκινών που παίζουν ρόλο στην παθογένεση της φλεγμονής, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης που αυξάνουν το ποσοστό καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας που συνδέονται με την παχυσαρκία, τον ΣΔ2 και το MetS. Η υπερβολική σπλαχνική παχυσαρκία ενισχύει τη διαθεσιμότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) που οδηγούν σε συσσώρευση TG στους μυς και το ήπαρ (λιπώδες ήπαρ) και αυξάνουν τα επίπεδα TG στην κυκλοφορία, λόγω της ενισχυμένης ηπατικής παραγωγής χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL). Επιπλέον, η αυξημένη ροή FFA και TG στους μυς και άλλους ιστούς προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη (IR) (Stadler & Marsche, 2020).



- Η LDL ποικίλλει σε μέγεθος, πυκνότητα και μεταβολικά χαρακτηριστικά και περιλαμβάνει τουλάχιστον τέσσερις διακριτές υποκατηγορίες (μεγάλη LDL-I, μεσαία LDL-II, μικρή LDL-III και πολύ μικρή LDL-IV, με τη sdLDL να σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο κίνδυνος. Αν και η συσχέτιση μεταξύ IR και αυξημένων επιπέδων LDL-C δεν είναι τυπική, τα αυξημένα επίπεδα sdLDL με χαμηλότερες μεγάλες συγκεντρώσεις LDL σχετίζονται με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και αυξημένη παχυσαρκία. Γενικά, έχουν περιγραφεί δύο φαινότυποι: το πρότυπο A, με υψηλότερη αναλογία μεγαλύτερης, πιο πλευστής ή μεσαίου μεγέθους LDL, και το σχέδιο B, με κυριαρχία της sdLDL. Η διαφορά στο μέγεθος και την πυκνότητα μεταξύ των υποκατηγοριών της LDL οφείλεται σε διακυμάνσεις στην περιεκτικότητα σε λιπίδια της επιφάνειας και στις διαμορφωτικές αλλαγές στο apoB-100, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης έκθεσης στην επιφάνεια των σωματιδίων (Stadler & Marsche, 2020).
- Η sdLDL τείνει να συνυπάρχει με αυξημένα επίπεδα TG και χαμηλά επίπεδα HDL-C και μαζί αποτελούν το πρότυπο της «αθηρογόνουδυσλιπιδαιμίας», το οποίο φαίνεται να είναι κληρονομικό, αλλά και αρκετοί μη γενετικοί παράγοντες, όπως το κοιλιακό λίπος, επηρεάζουν την έκφραση αυτού του φαινοτύπου. Ωστόσο, εξακολουθεί να συζητείται εάν το μέγεθος των σωματιδίων της LDL είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα TG και HDL-C (Stadler & Marsche, 2020).
- Σε σχέση με τη μεγάλη πλευστική LDL, τα σωματίδια sdLDL προσλαμβάνονται πιο εύκολα από τον αρτηριακό ιστό, παρουσιάζουν χαμηλότερη συγγένεια για τον υποδοχέα LDL, έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής στο πλάσμα και μεγαλύτερη ευαισθησία στην οξειδωτική και γλυκοζυλίωση, υποδηλώνοντας μια σύνδεση μεταξύ των σωματιδίων sdLDL και της αθηρογένεσης. Έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα με υψηλά επίπεδα σωματιδίων sdLDL έχουν περίπου τριπλάσια έως επταπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (CHD), ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση της LDL-C. Οι μελέτες των Stadler & Marsche (2020), διαπίστωσαν ότι άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως αυτά με περιφερική αρτηριακή νόσο ή ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, μπορεί επίσης να έχουν υψηλότερα επίπεδα αυτών των σωματιδίων. Επιπλέον, αναφέρθηκε μια σημαντική σχέση μεταξύ του μεγέθους της LDL και της εμφάνισης

αθηροσκλήρωσης της καρωτίδας. Σε διάφορες μεταβολικές ασθένειες (π.χ. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης (GH)) και σε γυναίκες με διαβήτη κύησης, βρέθηκαν επίσης αυξημένα επίπεδα sdLDL (Stadler & Marsche, 2020).

- Η sdLDL αντιπροσωπεύει επίσης έναν δείκτη για τη διάγνωση και τη σοβαρότητα του MetS. Σε αυτό το πλαίσιο, επιβεβαιώσαμε ότι τα sdLDL είναι αυξημένα στο MetS και δείξαμε έναν ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο για μελλοντικά καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα. Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η αναλογία sdLDL -C/LDL-C συσχετίζεται με διάφορες παραμέτρους που σχετίζονται με το MetS παρά με τα επίπεδα LDL-C ή sdLDL -C, αντιπροσωπεύοντας έτσι έναν πιο χρήσιμο κλινικό δείκτη. Επιπλέον, η αυξημένη αναλογία sdLDL -C/LDL-C ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας που καθορίζει τα μειωμένα επίπεδα αδιπνονεκτίνης στο MetS ασθενείς, αλλά οι μηχανισμοί που εμπλέκονται πρέπει να διευκρινιστούν (Stadler & Marsche, 2020).

#### **4.7 Υπέρβαροι, παχυσαρκία και LDL-C χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-Χοληστερόλη**

Η σπλαχνική παχυσαρκία και η IR έχουν αναγνωριστεί ως οι κύριες αιτίες των αυξημένων επιπέδων sdLDL, επειδή αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία. Ένας βασικός μηχανισμός είναι η αυξημένη απελευθέρωση FFA από τα λιποκύτταρα, η οποία διεγείρει την παραγωγή TG του ήπατος. Επιπλέον, εάν υπάρχει λιπώδες ήπαρ, η αυξημένη de novo σύνθεση FFA μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ηπατικής TG και να επηρεάσει τον ηπατικό μεταβολισμό της TG και/ή της LDL-C, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα sdLDL και ταχεία αθηρογένεση σε ασθενείς με MetS ή T2 DM (Wang & Peng, 2011). Σε τέτοιες μεταβολικές καταστάσεις, το λιπώδες ήπαρ μπορεί να ενισχύσει την αθηρογένεση αυξάνοντας τα επίπεδα της sdLDL σωματίδια. Οι Nikolic et al., (2013), υποδηλώνουν ότι το λιπώδες ήπαρ μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος των σωματιδίων της LDL ανεξάρτητα τόσο από τη σπλαχνική παχυσαρκία όσο και από το IR. Έτσι, η θεραπεία του λιπώδους ήπατος μπορεί να μειώσει την αθηρογένεση σε MetS ή T2DM μειώνοντας τα επίπεδα sdLDL- C (Nikolic et al., 2013).

- Επί του παρόντος, υπάρχει ανανεωμένο ενδιαφέρον για τη χρησιμότητα της μέτρησης των μη νηστικών TG, ως ισχυρότερου και ανεξάρτητου παράγοντα πρόβλεψης του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου από τα επίπεδα νηστείας. Σε αυτό το πλαίσιο, μια ομάδα εμπειρογνομόνων (Nikolic et al., 2013, Phillips & Perry, 2015, Wang & Peng, 2011) παρείχαν μια συναινετική δήλωση σχετικά με την ταξινόμηση των συγκεντρώσεων TG που δεν νηστεύουν και άλλες σχετικές κλινικές συστάσεις. Προτάθηκαν τυπικές τιμές αναφοράς για τα επίπεδα TG μετά το γεύμα με βάση μια πρόσφατη μετα- ανάλυση (Nikolic et al., 2013, Phillips & Perry, 2015, Wang & Peng, 2011).
- Στοιχεία από μελέτη των Phillips & Perry (2015), δείχνει ότι ένας πολυμορφισμός του γονιδίου του βήτα (3)-αδρενεργικού υποδοχέα (ο γενετικός δείκτης για χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την παχυσαρκία) συσχετίζεται με το ποσοστό της περιοχής της sdLDL ( $p < 0,05$ ), ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ.), το κάπνισμα και ο δείκτης IR, υποδηλώνοντας γενετική προδιάθεση για αυξημένη sdLDL παρουσία αυτού του πολυμορφισμού (Phillips & Perry, 2015).
- Οι επιδράσεις των ροφημάτων με γλυκόζη ή φρουκτόζη έχουν διερευνηθεί σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα και έχουν διαφοροποιηθεί οι επιδράσεις στην κατανομή του λίπους. Τόσο ο όγκος του ολικού κοιλιακού λίπους όσο και ο όγκος του σπλαχνικού λιπώδους ιστού αυξήθηκαν σε άτομα που κατανάλωναν φρουκτόζη, ενώ μόνο ο όγκος του υποδόριου λιπώδους ιστού αυξήθηκε σημαντικά σε αυτά που κατανάλωναν γλυκόζη. Η φρουκτόζη αύξησε τη sdLDL, την οξειδωμένη LDL (oxLDL) και τα υπολειμματικά σωματίδια λιποπρωτεΐνης-χοληστερόλης (RLP-C) και RLP-TG, ενώ η κατανάλωση γλυκόζης όχι. Επιπλέον, η sdLDL επηρεάστηκε ως επί το πλείστον από προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου MetS (MSRF) και η αύξηση των επιπέδων sdLDL κατά την κατανάλωση φρουκτόζης ήταν υπερδιπλάσια σε άτομα με τρία MSRF από ό,τι σε αυτά με μηδέν έως δύο MSRF. Τέλος, η κατανάλωση φρουκτόζης στο 25% των ενεργειακών απαιτήσεων με μια δίαιτα κατά βούληση μείωσε την ανοχή στη γλυκόζη και την ευαισθησία στην ινσουλίνη (μεγαλύτερη στις γυναίκες παρά στους άνδρες) σε σύγκριση με την κατανάλωση γλυκόζης (Nikolic et al., 2013).

- Υψηλός επιπολασμός sdLDL σε παχύσαρκα παιδιά, καθώς και σχέση μεταξύ της μέγιστης διαμέτρου LDL και της συσσώρευσης κοιλιακού λίπους και του επιπέδου τόσο της HDL-C όσο και της TG. Όταν διερευνήθηκαν από τους Nikolic et al. (2013), οι αλλαγές στα υποκλάσματα LDL κατά τη διάρκεια μιας παρέμβασης απώλειας βάρους για υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, βρέθηκε μια μείωση στη συγκέντρωση χοληστερόλης των σωματιδίων LDL III (54,1 έναντι 40,4 mg/dL,  $p < 0,01$ ) και μετατόπιση της μέσης κορυφής σωματιδίων LDL-C πυκνότητα (1,041 έναντι 1,035 g/mL) (Nikolic et al., 2013). Αυτές οι αλλαγές συσχετίστηκαν επίσης θετικά και σημαντικά με τις αλλαγές στον μεταβολισμό της VLDL. Αντίθετα, σε μια μεταγενέστερη μελέτη των Phillips & Perry (2015), αναφέρθηκε στατιστική διαφορά στο μέγεθος των σωματιδίων της LDL μεταξύ 26 παχύσαρκων και 27 υγιών παιδιών ( $p = 0,575$ ). Το μέγεθος των σωματιδίων LDL δεν συσχετίστηκε με το ΔΜΣ, την αξιολόγηση του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA)-IR ή τα λιπίδια του ορού, αν και τα παχύσαρκα παιδιά είχαν αυξημένα TGs και χαμηλά επίπεδα HDL (Phillips & Perry, 2015). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, οι συγγραφείς πρότειναν ότι η μέτρηση του μεγέθους των σωματιδίων της LDL δεν είναι απαραίτητη στην παιδική παχυσαρκία ως διαδικασία ρουτίνας. Μια πιθανή εξήγηση για αυτά τα διαφορετικά αποτελέσματα μπορεί να είναι γενετικοί παράγοντες και ηλικία σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Οι μεταγευματικοί προ-αθηρογόνοι παράγοντες σε παχύσαρκα αγόρια βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από δύο διαφορετικά γεύματα: μέτρια λιπαρά (MF: 61% υδατάνθρακες, 27% λιπαρά) έναντι υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (HF: 37% υδατάνθρακες, 52% λίπος). Η συγκέντρωση της OxLDL αυξήθηκε μετά το HF, αλλά όχι μετά το γεύμα MF (9,3 (2, 2)% έναντι 1,8(2,2)% από την αρχική τιμή,  $p < 0,02$ ) και τα πιο πυκνά σωματίδια LDL συσχετίστηκαν θετικά ( $p < 0,05$ ) με τα επίπεδα oxLDL. Η συγκέντρωση HDL-C ήταν χαμηλότερη ( $p < 0,05$ ) στα 300 λεπτά μετά από γεύμα HF έναντι MF. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αξιολόγηση των μεταγευματικών λιπιδίων μπορεί να είναι σχετική στα παιδιά (Phillips & Perry, 2015).
- Η μειωμένη έκκριση GH στην παχυσαρκία θα μπορούσε να συσχετιστεί με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων σωματιδίων sdLDL, δεδομένου ότι η μειωμένη διεγερμένη από την κορυφή GH στην παχυσαρκία συσχετίστηκε ανεξάρτητα με ένα πιο αθηρογενές προφίλ

λιποπρωτεϊνών που ορίστηκε ως προς το μέγεθος σωματιδίων ( $p < 0,0001$ ). Σε αυτή τη μελέτη, οι παχύσαρκοι ασθενείς με μειωμένη έκκριση GH είχαν μικρότερο μέσο μέγεθος σωματιδίων LDL και HDL σε σύγκριση με φυσιολογικό βάρος ή παχύσαρκα άτομα με επαρκή GH ( $p < 0,0001$ ) (Phillips & Perry, 2015).

## Μεθοδολογία

Η έρευνα αυτή θα ακολουθήσει συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση με την μεθοδολογία PRISMA. Από την βιβλιογραφία ανιχνεύθηκαν κάποιοι βιοδείκτες τους οποίους θα αναζητήσουμε στη συνέχεια σε εμπειρικές έρευνες.

Σκοπός της έρευνας αυτής ήταν να αναζητήσει βιοδείκτες οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία σε εμπειρικές έρευνες

Ερευνητικό ερώτημα: Ποιοι βιοδείκτες έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία σε εμπειρικές έρευνες;

Λέξεις κλειδιά Και Booleans κατά την αναζήτηση: Biomarker, insulin, Apo-A, Apo-B (AND) obesity (OR) BMI

Βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν: PubMed, GoogleScholar, ResearchGate, Taylor & Francis

Κριτήρια Συμπερίληψης:

Άρθρα που έχουν γραφτεί μετά το 2000

Άρθρα που περιέχουν τον συνδυασμό από key-words

Άρθρα που είναι γραμμένα στα Ελληνικά ή Αγγλικά

Άρθρα στα οποία έχουμε πρόσβαση στο σύνολο του κειμένου

Άρθρα τα οποία είναι δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά

Κριτήρια αποκλεισμού:

Άρθρα που δεν έχουν γραφτεί μετά το 2000

Άρθρα που δεν περιέχουν τον συνδυασμό από key-words

Άρθρα που δεν είναι γραμμένα στα Ελληνικά ή Αγγλικά

Άρθρα στα οποία δεν έχουμε πρόσβαση στο σύνολο του κειμένου

Άρθρα τα οποία δεν είναι δημοσιευμένα σε επιστημονικά περιοδικά

## Προσδιορισμός μελετών μέσω βάσεων δεδομένων και μητρώων

Αναγνώριση

Αρχεία που ταυτοποιήθηκαν από τις βάσεις δεδομένων (n 245)

Εγγραφές που αφαιρέθηκαν πριν από την προβολή:

Κατάργηση διπλότυπων εγγραφών (n = 121)

Εγγραφές που έχουν επισημανθεί ως μη επιλέξιμες από εργαλεία αυτοματισμού (n = 11)

Εγγραφές που αφαιρέθηκαν για άλλους λόγους (n = 34)

Εγγραφές που ελέγχθηκαν (n = 152)

Εξαιρούνται οι εγγραφές (n = 50)

Επιλογή

Άρθρα που έγινε ανάκτηση (n = 101)

Άρθρα που ελέγχθηκαν σχετικά με τα κριτήρια (n = 56)

Περιλαμβάνονται

Μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση (n = 16)

## Αποτελέσματα έρευνας - Βιοδείκτες

| Παραπομπή - Συγγραφέας   | Δείκτης             | Τύπος έρευνας | Δείγμα                                     | Συμπεράσματα  |   |
|--|---------------------|---------------|--|---|---|
| 1. Reaven, G. M. (2011). <i>Insulin Resistance: the Link Between Obesity and Cardiovascular Disease. Medical Clinics of North America, 95(5), 875–892.</i> doi:10.1016/j.mcna.2011.06.002  | Αντίσταση ινσουλίνη | στην          | Μελέτη κοόρτης                             | 330 φαινομενικά υγιή άτομα  | η απώλεια ευαισθησίας στην ινσουλίνη εξηγεί γιατί τα παχύσαρκα άτομα είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο  |
| 2. Kahn, S., Hull, R. & Utzschneider, K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. <i>Nature</i> <b>444</b> , 840–846 (2006). <a href="https://doi.org/10.1038/nature05482">https://doi.org/10.1038/nature05482</a>  | Αντίσταση ινσουλίνη | στην          | Μελέτη κοόρτης                             | 224 υπέρβαρα άτομα  | Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναιμία μια πιθανή σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και χρόνιων ασθενειών όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο διαβήτης                                   |
| 3. Aleksandrova, K., Drogan, D., Boeing, H., Jenab, M., Bas Bueno-de-Mesquita, H., Jansen, E., van Duijnhoven, F. J., Rinaldi, S., Fedirko, V., Romieu, I., Kaaks, R., Riboli, E., Gunter, M. J., Romaguera, D., Westphal, S., Overvad, K., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Boutron-Ruault, M. C., Clavel-Chapelon, F., ... Pischon, T. (2014). Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. <i>International journal of cancer, 134(3), 612–621.</i> <a href="https://doi.org/10.1002/ijc.28368">https://doi.org/10.1002/ijc.28368</a> | Αντίσταση ινσουλίνη | στην          | προοπτική ένθετη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου | 662 περιστατικά καρκίνου του παχέος εντέρου αντιστοιχίστηκαν εντός του κινδύνου σε 662 μάρτυρες | μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζονται θετικά με τον ΔΜΣ και μπορεί να αντιπροσωπεύουν έναν πρωταρχικό μηχανισμό δράσης στη σχέση λιπαρότητας |
| 4. Kalupahana, N. S., Moustaid-Moussa, N., & Claycombe, K. J. (2012). Immunity as a link between obesity and insulin resistance. <i>Molecular aspects of medicine, 33(1), 26–34.</i> <a href="https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.011">https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.011</a>   | Αντίσταση ινσουλίνη | στην          |  |   | Η παχυσαρκία σχετίζεται με χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, η οποία έχει προταθεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη                         |
| 5. Mahmoodi, M. R., & Najafipour, H. (2022). Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study. <i>PLoS one, 17(5), e0268927.</i> <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268927">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268927</a>   | Λρα λιποπρωτεΐνη    |               | ένθετη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου           | 53 συμμετέχοντες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και έλεγχο  | Η λιποπρωτεΐνη(α) μπορεί να είναι ανεξάρτητος βιοδείκτης κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.  |



|     |   |                  |                   |   |  |
|-----|---|------------------|-------------------|---|--|
| 6.  | Teng, RL., Wang, H., Sun, BC. <i>et al.</i> Interaction between lipoprotein (a) levels and body mass index in first incident acute myocardial infarction. <i>BMC Cardiovasc Disord</i> <b>20</b> , 350 (2020). <a href="https://doi.org/10.1186/s12872-020-01626-7">https://doi.org/10.1186/s12872-020-01626-7</a>  | Λρα λιποπρωτεΐνη | Συγχρονική μελέτη | 1522 υποθέσεις<br>1691 έλεγχοι  | Σημαντική αλληλεπίδραση εντοπίζεται μεταξύ Lp(a) και ΔΜΣ   |
| 7.  | Faraj, M., Messier, L., Bastard, J. P., Tardif, A., Godbout, A., Prud'homme, D., & Rabasa-Lhoret, R. (2006). Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women. <i>Diabetologia</i> , 49(7), 1637–1646. doi:10.1007/s00125-006-0259-7   | Απολιποπρωτεΐνες | Μελέτη κοόρτης    | 77 μη διαβητικές υπέρβαρες και παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες | Το ApoB είναι ο κύριος προγνωστικός παράγοντας των φλεγμονωδών δεικτών σε μετεμμηνοπαυσιακές υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες.                              |
| 8.  | Kharb, S., Bala, J., & Nanda, S. (2017). <i>Markers of obesity and growth in preeclamptic and normotensive pregnant women. Journal of Obstetrics and Gynaecology</i> , 37(5), 610–615. doi:10.1080/01443615.2017.1286463  | Απολιποπρωτεΐνες | Μελέτη κοόρτης    | 25 προεκλαμπτικά (ομάδα II) και 25 νορμοτασικές έγκυες γυναίκες       | Το Apo-A2 θεωρείται ισχυρός προγνωστικός παράγοντας μεταβολικού συνδρόμου και παράγοντας κινδύνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων                      |
| 9.  | Wang, W., Blackett, P., Khan, S., & Lee, E. (2017). Apolipoproteins A-I, B, and C-III and Obesity in Young Adult Cherokee. <i>Journal of lipids</i> , 2017, 8236325. <a href="https://doi.org/10.1155/2017/8236325">https://doi.org/10.1155/2017/8236325</a>  | Απολιποπρωτεΐνες | Μελέτη κοορτής    | 1051 άνδρες εκ των οποίων οι 477 ήταν παχύσαρκοι                      | Οι απολιποπρωτεΐνες δεν κρίθηκαν δείκτες παχυσαρκίας με εξαίρεση την apoA-I, το οποίο κρίθηκε δείκτης της αναλογίας μέσης/ύψους.                             |
| 10. | Larsson, M., Vorrstö, E., Talmud, P., Lookene, A., & Olivecrona, G. (2013). Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets. <i>The Journal of biological chemistry</i> , 288(47), 33997–34008. <a href="https://doi.org/10.1074/jbc.M113.495366">https://doi.org/10.1074/jbc.M113.495366</a> | Απολιποπρωτεΐνες | Μελέτη κοόρτης    | Μη ανθρώπινος ορός πλάσμα   | Το Apo-A2 θεωρείται ισχυρός προγνωστικός παράγοντας μεταβολικού συνδρόμου και παράγοντας κινδύνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων                      |
| 11. | Jong M.C., Voshol P.J., Muurling M., Dahlmans V.E., Romijn J.A., Pijl H., Havekes L.M. Protection from Obesity and Insulin Resistance in Mice Overexpressing Human Apolipoprotein C1. <i>Diabetes</i> . 2001;50:2779–2785. doi: 10.2337/diabetes.50.12.2779.  | Απολιποπρωτεΐνες | Μελέτη κοόρτης    | Μη ανθρώπινος ορός πλάσμα   | Η σημαντική μείωση της πρόσληψης λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα μπορεί να αποτελεί τη βάση της προστασίας από την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη |
| 12. | Berbée J.F.P., Van Der Hoogt C.C., Sundararaman D., Havekes L.M., Rensen P.C.N. Severe  | Απολιποπρωτεΐνες | Μελέτη κοόρτης    | Ανθρώπινος ορός – πλάσμα και μη                                       | Οι απολιποπρωτεΐνες οδηγούν σε υπερτριγλυκεριδαμία   |

|   |                |                |   |  |
|---|----------------|----------------|---|--|
| hypertriglyceridemia in human APOC1 transgenic mice is caused by apoC-I-induced inhibition of LPL. <i>J. Lipid Res.</i> 2005;46:297–306. doi: 10.1194/jlr.M400301-JLR200.   |                |                | ανθρώπινος ορός πλάσμα  |  |
| 13. Karatela, R. A., & Sainani, G. S. (2009). Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. <i>Indian heart journal</i> , 61(2), 156–159.   | Ομοκυστεϊνη    | Μελέτη κοόρτης | Εξήντα πέντε υπερτασικοί και εξήντα πέντε νορμοτασικοί ασθενείς | αύξηση του ΔΜΣ συσχετίστηκε με αυξημένη ομοκυστεϊνη και μειωμένα επίπεδα βιταμινών μεταξύ των υπερτασικών                                    |
| 14. Vayá, A., Rivera, L., Hernández-Mijares, A., de la Fuente, M., Solá, E., Romagnoli, M., Alis, R., & Laiz, B. (2012). Homocysteine levels in morbidly obese patients: its association with waist circumference and insulin resistance. <i>Clinical hemorheology and microcirculation</i> , 52(1), 49–56. <a href="https://doi.org/10.3233/CH-2012-1544">https://doi.org/10.3233/CH-2012-1544</a> | Ομοκυστεϊνη    | Μελέτη κοόρτης | 66 νοσηρά παχύσαρκοι ασθενείς και 66 νορμοβαρείς ασθενείς       | τα αυξημένα επίπεδα Hcy σχετίζονται κυρίως με κοιλιακή παχυσαρκία και με αντίσταση στην ινσουλίνη  |
| 15. Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. <i>Nature reviews. Immunology</i> , 6(10), 772–783. <a href="https://doi.org/10.1038/nri1937">https://doi.org/10.1038/nri1937</a>   | Αδικοκυτοκίνες | Μελέτη κοόρτης |   | αρκετές λιποκυτοκίνες έχουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, καθώς και πολλές πτυχές της φλεγμονής και της ανοσίας.  |
| 16. Roman, A. A., Parlee, S. D., & Sinal, C. J. (2012). Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. <i>Endocrine</i> , 42(2), 243–251. <a href="https://doi.org/10.1007/s12020-012-9698-8">https://doi.org/10.1007/s12020-012-9698-8</a>  | Αδικοκυτοκίνες | Μετα-ανάλυση   | 123 μελέτες   | Τα αυξημένα επίπεδα χημειμερινής που εμφανίζονται με την παχυσαρκία υποτίθεται ότι αποτελούν αιτιώδη παράγοντα στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 |

Ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τις επιβλαβείς επιπτώσεις της παχυσαρκίας που ορίζονται από τα κλασικά ανθρωπομετρικά μέτρα στα αποτελέσματα της υγείας, οι υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί είναι λιγότερο κατανοητοί. Η ενδοκρινική λειτουργία του λιπώδους ιστού, ειδικότερα του σπλαχνικού λιπώδους ιστού, και των εκκρινόμενων από αυτό διαφόρων κυτοκινών και αδιποκινών έχουν προταθεί ως βιολογικός σύνδεσμος μεταξύ της παχυσαρκίας και των χρόνιων ασθενειών (Gregor & Hotamisligil, 2011).

Η μέτρηση των βιοδεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία σε επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν την παχυσαρκία με τον κίνδυνο χρόνιας νόσου μπορεί να δώσει σημαντικές πληροφορίες για την αιτιολογία της νόσου που σχετίζεται με την παχυσαρκία και τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια. Η γνώση που προκύπτει μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έναν εκτεταμένο ορισμό της παχυσαρκίας πέρα από τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, δηλαδή για τον καθορισμό ενός φαινοτύπου παχυσαρκίας επιρρεπούς στην ανάπτυξη ασθένειας με βάση τους βιοδείκτες που προκαλούν νόσο. Ωστόσο, η τρέχουσα γνώση σχετικά με τον ειδικό ρόλο των βιοδεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία στην ανάπτυξη της νόσου είναι περιορισμένη και ως εκ τούτου, η μέτρηση των βιοδεικτών της παχυσαρκίας δεν πραγματοποιείται επί του παρόντος στο πλαίσιο της διάγνωσης της παχυσαρκίας στην κλινική ιατρική. Τα τελευταία 15 χρόνια, ένας αυξανόμενος αριθμός επιδημιολογικών μελετών διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ βιοδεικτών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και κινδύνου ασθένειας (Lau et al., 2021).

### **Αντίσταση στην ινσουλίνη**

Άξονας ινσουλίνης/IGF: Είναι γνωστό για περισσότερες από τρεις δεκαετίες ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης που προκαλείται από την ινσουλίνη, δηλαδή αντίσταση στην ινσουλίνη. Μακροπρόθεσμα, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με υπερινσουλιναίμια, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται σε αντιστάθμιση των αυξημένων συγκεντρώσεων γλυκόζης στο αίμα με υψηλότερη έκκριση ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος (Gregor & Hotamisligil, 2011). Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμια έχουν προταθεί ως πιθανή σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και των χρόνιων ασθενειών όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις και ο διαβήτης (Finkelstein, 2012).

Οι βιοδείκτες του άξονα ινσουλίνης και IGF έχουν διερευνηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο χρόνιας νόσου προκειμένου να παρασχεθούν ορολογικές ενδείξεις για αυτές τις οδούς που παίζουν αιτιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Έχουν διερευνηθεί διάφοροι βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης νηστείας, του C-πεπτιδίου, το οποίο διασπάται από την προϊνσουλίνη και θεωρείται δείκτης ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την ίδια την ινσουλίνη και τον IGF-1 καθώς και τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν IGF. Η ινσουλίνη νηστείας και το C-πεπτίδιο έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζονται θετικά με το ΔΜΣ. Ωστόσο, η σχέση του IGF-1 με την παχυσαρκία είναι λιγότερο προφανής λόγω των παραπάνω περιγραφόμενων επιδράσεων της παχυσαρκίας στη σύνθεση του IGF-1 από τη μία πλευρά και της βιοδιαθεσιμότητας του IGF-1 από την άλλη (Blüher, 2019).

Η παχυσαρκία σχετίζεται με χρόνια συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού, η οποία έχει προταθεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη (Faraj et al., 2006).

## **Αδιποκίνες**

Στον λιπώδη ιστό ατόμων με παχυσαρκία, η απελευθέρωση κυτοκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ρυθμίζεται προς τα πάνω, γεγονός που διεγείρει την ηπατική έκκριση πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP). Επιπλέον, η επαγόμενη από την παχυσαρκία φλεγμονή προκαλείται από την έκκριση προφλεγμονωδών αδιποκινών όπως η λεπτίνη και η ρεζιστίνη και η μειωμένη παραγωγή της αντιφλεγμονώδους αδιπονεκτίνης (Mahmoodi & Najafipour, 2022).

Ο λιπώδης ιστός είναι ως ενεργό ενδοκρινικό όργανο που εκκρίνει μια ποικιλία ορμονών, που ονομάζονται συλλογικά αδιποκίνες, που μεσολαβούν στις μεταβολικές και φλεγμονώδεις συνέπειες της παχυσαρκίας και μπορεί να αποτελέσουν σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου ασθένειας (Larsoon et al., 2013). Οι πιο άφθονες και πιο καλά κατανοητές αδιποκίνες είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, ενώ πιο πρόσφατα οι αδιποκίνες όπως η πρωτεΐνη δεσμεύουσας λιπαρών οξέων ρεσιστίνης 4 (FABP-4), η ομεντίνη, η λιποκαλίνη-2 και η χεμερίνη (Roman et al, 2012) έχουν προταθεί να παίζουν ρόλο στις συνέπειες της παχυσαρκίας στην υγεία. Τόσο η αδιπονεκτίνη όσο και η λεπτίνη

εκφράζονται κυρίως από τον λιπώδη ιστό. Σε αντίθεση με τις περισσότερες άλλες αδιποκίνες, η έκφραση της αδιπονεκτίνης ρυθμίζεται προς τα κάτω στον λιπώδη ιστό σε άτομα με παχυσαρκία, με αποτέλεσμα την παρατήρηση ότι τα άτομα με παχυσαρκία έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης από τα άτομα με φυσιολογικό βάρος (Kharb et al., 2017).

### **Απολιποπρωτεΐνες**

Οι απολιποπρωτεΐνες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στον μεταβολισμό και τη μεταφορά των λιπιδίων, οπότε τα επίπεδά τους θα μπορούσαν να συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας και άλλων μεταβολικών διαταραχών. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι ένα δομικό συστατικό των λιποπρωτεϊνών που ασκούν επιδράσεις στη δραστηριότητα των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό των λιπιδίων, ρυθμίζοντας την ισορροπία των λιπιδίων. Οι απολιποπρωτεΐνες διαφέρουν ως προς τις βιολογικές τους ιδιότητες και τις κλινικές τους λειτουργίες (Larrson et al., 2013). Η απολιποπρωτεΐνη A1 (Apo-A1) εμπλέκεται στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τους περιφερικούς ιστούς στο ήπαρ. Αντίθετα, η απολιποπρωτεΐνη A2 (Apo-A2) παρουσιάζει αθηρογονική δράση. Είναι ενδιαφέρον ότι το Apo-A2 θεωρείται ισχυρός προγνωστικός παράγοντας του μεταβολικού συνδρόμου και παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (Larrson et al, 2013). Επιπλέον, οι απολιποπρωτεΐνες C1, C2 και C3 (Apo-C1, Apo-C2 και Apo-C3) ρυθμίζουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης των ενδοθηλιακών κυττάρων (LPL) και επηρεάζουν άμεσα τα επίπεδα της τρι-ακυλογλυκερόλης (TAG) που απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η δυσλειτουργία της δραστηριότητας του LPL οδηγεί σε υπερτριγλυκεριδαιμία, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη παχυσαρκίας (Gregor & Hotamisligil, 2011).

Οι ανωμαλίες στα επίπεδα Apo συνδέονται με την ανάπτυξη συστατικών του μεταβολικού συνδρόμου (Castro et al, 2014). Οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται η ανάπτυξη ενός φάσματος διαταραχών στο μεταβολισμό των λιπιδίων σε επιζώντες από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι ακόμη ασαφείς. Έτσι, ο σκοπός αυτής της συγχρονικής μελέτης ήταν να εξετάσει τις αλλαγές στην περιεκτικότητα στον ορό μιας ευρείας ομάδας εννέα απολιποπρωτεϊνών σε όλους τους επιζώντες. Είναι σημαντικό να

αναζητηθούν αλλαγές που σχετίζονται με τη θεραπεία στο μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και οι πιθανοί δείκτες της εμφάνισης παχυσαρκίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία στο παρελθόν, και να αξιολογηθούν οι σχέσεις μεταξύ βάρους, φύλου, αντικαρκινικής θεραπείας και συγκεντρώσεων Apo (Janesick & Blumberg, 2012).

Νέα δεδομένα σε αυτή τη μελέτη (Faraj et al, 2006) καταδεικνύουν ότι, σε μετεμμηνοπαυσιακές υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες: (1) η ApoB στο πλάσμα ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ενδο-ατομικής παραλλαγής της IL-6, της hsCRP, του στοματοκυοειδούς, της απτοσφαιρίνης και α1-αντιθρυψίνη, (2) αρκετοί παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 και CHD (ιδιαίτερα αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση) σχετίζονται θετικά με τις συγκεντρώσεις των φλεγμονωδών δεικτών στο πλάσμα και μπορεί να αυξήσουν την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών διεργασιών από αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες που σχετίζονται με το ApoB. και (3) σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογικό ApoB και ισοδύναμο βάρος, κατανομή λίπους και ΑΠ, οι γυναίκες με υπεραποB έχουν σημαντικά υψηλότερο hsTNF-α, IL-6, hsCRP και στοματοειδές στο πλάσμα. Προηγούμενες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η CRP πλάσματος δεν μπορούσε να προβλεφθεί από την ολική ή την LDL χοληστερόλη (Karatela & Sainani, 2009).

### **Ομοκυστεΐνη**

Σε ένα δείγμα εξήντα πέντε υπερτασικών και εξήντα πέντε φυσιολογικών ασθενών που μελετήθηκαν από τους Karatela & Sainani (2009) εκτιμήθηκαν η ομοκυστεΐνη πλάσματος, η βιταμίνη B12 και το φολικό οξύ, οι παράμετροι λιπιδίων, η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα παλμικής πίεσης, ο δείκτης μάζας σώματος σε Όλα τα άτομα.. Παρατήρησαν αυξημένο επιπολασμό υπερομοκυστεϊναιμίας, δυσλιπιδαιμίας και μειωμένα επίπεδα βιταμινών μεταξύ των υπερτασικών σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς. Παρατηρήσαμε, μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων υπερτασικών, σημαντική αύξηση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, μείωση των επιπέδων βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, αυξημένη αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική), παλμική πίεση και σοβαρή δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με υπερτασικούς με φυσιολογικό βάρος. Επίσης, μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων νορμοτασικών ατόμων, παρατηρήσαμε σημαντική αύξηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος, μαζί με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς φυσιολογικούς δείκτες βάρους. Ακόμη και τα επίπεδα της αρτηριακής

πίεσης ήταν σε υψηλότερο φυσιολογικό εύρος σε παχύσαρκους και υπέρβαρους φυσιολογικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους φυσιολογικού βάρους. Μεταξύ των υπερτασικών, η ομοκυστεΐνη συσχετίστηκε θετικά σημαντικά με την παχυσαρκία και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, και συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα βιταμινών. Έτσι, μια αύξηση του ΔΜΣ συνδέθηκε με αυξημένη ομοκυστεΐνη και μειωμένα επίπεδα βιταμινών στους υπερτασικούς (Karatela & Sainani, 2009).

Οι Vayá, et al. (2012) διαπίστωσαν ότι η συσχέτιση μεταξύ νοσογόνου παχυσαρκίας και υπερομοκυστεοϊναιμίας (HH) παραμένει αμφιλεγόμενη και η φύση αυτής της σχέσης πρέπει να διευκρινιστεί καθώς μπορεί να εμπλέκονται διάφορες μεταβολικές, λιπιδικές, φλεγμονώδεις και ανθρωπομετρικές αλλοιώσεις που συνοδεύουν τη νοσογόνο παχυσαρκία. Σε 66 νοσηρώς παχύσαρκους ασθενείς, 47 γυναίκες και 19 άνδρες ηλικίας  $41 \pm 12$  ετών και 66 άτομα με φυσιολογικό βάρος, 43 γυναίκες και 23 άνδρες, ηλικίας  $45 \pm 11$  ετών, προσδιορίσαμε τα επίπεδα ομοκυστεΐνης (Hcy) μαζί με λιπιδικά, ανθρωπομετρικά, φλεγμονώδη και δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, διερευνήσαμε την επίδραση του Μεταβολικού Συνδρόμου (ΜΣ) και των συστατικών του στα επίπεδα Hcy. Οι παχύσαρκοι ασθενείς είχαν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα Hcy από τους ελέγχους. Επιπλέον, τα νοσηρά παχύσαρκα άτομα εμφάνισαν υψηλότερη περιφέρεια μέσης, γλυκόζη, ινσουλίνη, HOMA, λεπτίνη, τριγλυκερίδια, ινωδογόνο, αντιδρώσα πρωτεΐνη C (CRP) ( $p < 0,001$ , αντίστοιχα) και χαμηλότερη βιταμίνη B12 στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης. Η περιφέρεια μέσης, τα επίπεδα γλυκόζης, λεπτίνης και φολικού οξέος ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τις τιμές Hcy ( $p < 0,050$ ). Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα Hcy σχετίζονται κυρίως με την κοιλιακή παχυσαρκία και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι, η HH μπορεί να αυξήσει τον αθηροθρομβωτικό και θρομβοεμβολικό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς (Zylke & Bauchner, 2016).

### **Λιποπρωτεΐνη**

Οι Mahmoodi & Najafirour (2022) αναζήτησαν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λιποπρωτεΐνης (α) και C-πεπτιδίου ορού (καρδιομεταβολικούς βιοδείκτες) ως δύο προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτή η ένθετη μελέτη περιπτώσεων ελέγχου διεξήχθη σε 253 συμμετέχοντες με σακχαρώδη διαβήτη

τύπου 2 και έλεγχο από τη δεύτερη φάση της μελέτης κούρτης KERCADR. Οι συμμετέχοντες ήταν τυχαίοι. - κατανέμονται σε ομάδες περιπτώσεων και ελέγχου. Τα ποσοτικά επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) και C-πεπτιδίου μετρήθηκαν με ELISA. Μετρήθηκαν οι αθηρογονικοί δείκτες του πλάσματος. Υπήρχε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του υψηλότερου τεταρτημορίου του C-πεπτιδίου και των υψηλότερων ανθρωπομετρικών τιμών στους συμμετέχοντες, και υψηλότερους αθηρογόνους δείκτες πλάσματος και ανθρωπομετρικές τιμές στους συμμετέχοντες ελέγχου. Το αυξημένο C-πεπτίδιο ορού από την αυξημένη Λιποπρωτεΐνη(α) μπορεί να είναι ένας προηγούμενος προγνωστικός κίνδυνος καρδιομεταβολικής νόσου σε υγιείς συμμετέχοντες και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με αυξημένους καρδιομεταβολικούς βιοδείκτες. Τα περιστατικά και τα άρρενα μάρτυρες με γενική και σπλαχνική παχυσαρκία και τα περιστατικά και τα θηλυκά μάρτυρες με σπλαχνική παχυσαρκία εκτίθενται σε αυξημένο C-πεπτίδιο, αντίστοιχα. Η λιποπρωτεΐνη (α) μπορεί να είναι ανεξάρτητος βιοδείκτης κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μείωση των αυξημένων επιπέδων Λιποπρωτεΐνης (α) σε λιγότερο από 30 ng/ml με αυστηρό έλεγχο της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας θα ήταν η καλύτερη προσέγγιση για την πρόληψη των συνεπειών της στεφανιαίας νόσου. Προτείνεται η δημιουργία ενός συστήματος προσυμπτωματικού ελέγχου για τη μέτρηση των επιπέδων Lp(a) στην κοινότητα για φαινομενικά υγιή άτομα ή άτομα με έναν ή περισσότερους καρδιομεταβολικούς βιοδείκτες (Mahmoodi & Najafipour, 2022).

Σε μια μελέτη διατομής 1522 περιπτώσεων με αρχικό AMI και 1691 μαρτύρων, χωρίς στεφανιαία νόσο (CAD) αναλύθηκαν αναδρομικά χρησιμοποιώντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Τα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το Lp(a) και το ΔΜΣ και συγκρίθηκαν ως προς την εμφάνιση AMI με τον υπολογισμό των αναλογιών πιθανοτήτων (ORs) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs). Μια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ της Lp(a) και του ΔΜΣ αξιολογήθηκε με τα μέτρα τροποποίησης της επίδρασης τόσο στην πρόσθετη κλίμακα (Σχετικός υπερβολικός κίνδυνος λόγω αλληλεπίδρασης, RERI) όσο και στην πολλαπλασιαστική κλίμακα (Teng et al., 2020).

Αυτή η μελέτη καταδεικνύει ότι τα επίπεδα ΔΜΣ και Lp(a) είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης AMI. Βρίσκεται σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ Lp(a) και BMI στον αρχικό AMI σε προσθετική κλίμακα, υποδεικνύοντας ότι το Lp(a) ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για αρχικό AMI όταν ο BMI είναι



αυξημένος. Για εκείνους των οποίων ο ΔΜΣ δεν ελέγχεται επαρκώς, η μείωση του Lp(a) μπορεί να είναι μια επιλογή (Kharb et al., 2017).

## **Συμπεράσματα**

Η παγκόσμια επιδημία της παχυσαρκίας αυξάνεται σχεδόν σε όλες τις χώρες παγκοσμίως και αναμένονται περαιτέρω αυξήσεις για το μέλλον. Ο υψηλότερος επιπολασμός της παχυσαρκίας παρατηρείται στους άνδρες στις δυτικές χώρες υψηλού εισοδήματος και στις γυναίκες στην Κεντρική Ασία, τη Μέση Ανατολή και τη Βόρεια Αφρική. Η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μια σειρά από χρόνιες ασθένειες, με πιο αξιοσημείωτη τον διαβήτη τύπου 2, τη στεφανιαία νόσο και ορισμένους τύπους καρκίνου και σχετίζεται με χαμηλότερο προσδόκιμο ζωής. Έτσι, η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας της εποχής μας και έχει μεγάλη σημασία τόσο για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης όσο και για την υγεία του ατόμου (Kalarahana et al., 2012).

Για να διευκρινιστεί το πρόβλημα, η παχυσαρκία συχνά συνδέεται με την αύξηση του επιπολασμού των μη μεταδοτικών ασθενειών (Davis et al., 2011). Επιπλέον, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δήλωσε ότι η παχυσαρκία θεωρείται πλέον επιδημία και ως εκ τούτου θεωρείται απειλή για την ατομική υγεία για μεγάλο πληθυσμό σε πολλές ηπείρους (Blüher, 2019). Εκτός από αυτό, πολλαπλές μελέτες δείχνουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με τα διαφορετικά επίπεδα ποιότητας ζωής, όπως το περιβαλλοντικό, κοινωνικό, νοητικό και σωματικό επίπεδο (Bray et al., 2016). Ειδικά, οι επιβλαβείς σωματικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας σε πληθυσμούς όπως οι καρδιακές παθήσεις, τα εγκεφαλικά επεισόδια, ο διαβήτης τύπου 2 υψηλής αρτηριακής πίεσης και η οστεοαρθρίτιδα είναι καλά μελετημένες και ευρέως γνωστές (Pedersen et al., 2016).

Σε αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση βρέθηκε ότι ο άξονας ινσουλίνης/IGF και η χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού έχουν αναγνωριστεί ως κύρια μονοπάτια και συγκεκριμένες αδιποκίνες όπως η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη και η ρεζιστίνη έχουν συσχετιστεί με την έκβαση της νόσου. Με τη συνεχή εφαρμογή μεθόδων υψηλής απόδοσης, μπορούν να εντοπιστούν νέοι βιοδείκτες σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης, επιγενετικού, μεταβολισμού ή μικροβιώματος. Δεδομένου ότι πολλοί από τους βιοδείκτες που συζητούνται εδώ έχουν αποδειχθεί σε μεμονωμένες μελέτες ότι σχετίζονται με τον

κίνδυνο ασθένειας ακόμη και αφού ληφθεί υπόψη ο ΔΜΣ και η περίμετρος της μέσης, οι γνώσεις σχετικά με τους βιοδείκτες παχυσαρκίας που προκαλούν νόσο υπόσχονται ότι θα χρησιμοποιηθούν για μια πιο εκλεπτυσμένη διάγνωση της παχυσαρκίας πέρα από τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις για τον ακριβέστερο εντοπισμό ατόμων με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ασθένειας. Ωστόσο, η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη είναι επί του παρόντος πρόωρη και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες (Lau et al., 2021).

Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι απολιποπρωτεΐνες συνδέονται με την παχυσαρκία. Οι απολιποπρωτεΐνες ρυθμίζουν το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών και επομένως παίζουν ζωτικούς ρόλους των λιποπρωτεϊνών στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Οι απολιποπρωτεΐνες έχουν μια μοναδική λειτουργία στον μεταβολισμό της χοληστερόλης με την απόδοσή τους ως ένζυμα καθώς και ως συνδέτες για την τροποποίηση και απορρόφηση των λιπιδίων μέσω των υποδοχέων (Laha et al., 2018).

Άλλοι δείκτες ήταν η αντίσταση στην ινσουλίνη. Εάν το κεLAN γίνει πολύ ανθεκτικό στην ινσουλίνη, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση βάρους, προδιαβήτη και διαβήτη τύπου 2. Η απώλεια βάρους με αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο δύσκολη επειδή το σώμα αποθηκεύει το υπερβολικό σάκχαρο στο αίμα ως λίπος. Η ομοκυστεΐνη ήταν επίσης μια συνδεδεμένη βιοαγορά με την παχυσαρκία. Τα υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης προκαλούν συσσώρευση λίπους, επηρεάζοντας την ινσουλίνη και καταλήγοντας σε περαιτέρω αύξηση βάρους (Kalurahana et al., 2012).

Τέλος, οι λιποκυτταροκίνες μεσολαβούν στη διασταύρωση μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών κυττάρων εντός του λιπώδους ιστού και επίσης ταξιδεύουν σε απομακρυσμένα όργανα για να ρυθμίσουν τον συστημικό μεταβολισμό της ενέργειας. Το επίπεδο και η δράση των λιποκυτταροκινών συχνά μεταβάλλονται σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που συμβάλλει σε διαταραχές που προκαλούνται από την παχυσαρκία (Teng et al., 2020).

Η απότομη αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας έχει εγείρει μεγάλη παγκόσμια ανησυχία. Σαφώς, η επιδημία της παχυσαρκίας είναι το αποτέλεσμα πολύπλευρης αλληλεπίδρασης μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, της γενετικής ευαισθησίας και της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Η επίδραση της γενετικής και της ασθένειας στην αύξηση του σωματικού βάρους έχει επεξηγηθεί καλά σε αρκετές μελέτες.

Ωστόσο, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πιθανό να είναι οι κύριοι παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση της επιδημίας της παχυσαρκίας (Perderson et al, 2016).

Είναι βέβαιο ότι η παχυσαρκία οφείλεται σε ανισορροπία μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και ενεργειακής δαπάνης. Η υπερβολική πρόσληψη τροφής με πυκνή ενέργεια και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα είναι πιθανώς οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην παχυσαρκία. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι η άμεσα διαθέσιμη και η προσιτή τιμή των διαφόρων προϊόντων διατροφής επηρεάζουν την κατανάλωση τροφίμων. Η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η επίδραση των ομοτίμων και τα κοινωνικά δίκτυα είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Η επιδημία της παχυσαρκίας έχει αρνητικό αντίκτυπο στην οικονομία με το υψηλό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. Το πρόβλημα του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας έχει, ως εκ τούτου, εμφανιστεί ως ένα από τα πιο προκλητικά προβλήματα παγκοσμίως τις επόμενες δεκαετίες και απαιτεί επείγουσα προσοχή από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης, τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής και ακαδημαϊκοί (Roman et al., 2012).

## Βιβλιογραφία

Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, et al., Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer* 2014; 134:612 – 21.

Barazzoni, R., Gortan Cappellari, G., Ragni, M., & Nisoli, E. (2018). Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight disorders-studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 23(2), 149-157.

Berbee JF, van der Hoogt CC, Sundararaman D, Havekes LM, Rensen PC: *Severe hypertriglyceridemia in human APOC1 transgenic mice is caused by apoC-I-induced inhibition of LPL*. *J Lipid Res* 46:297–306, 2005.

Blüher, M. (2019). *Obesity: global epidemiology and pathogenesis*. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 288-298.

Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. (2016). *Management of obesity*. *The Lancet*, 387(10031), 1947-1956.

Castro, A. V. B., Kolka, C. M., Kim, S. P., & Bergman, R. N. (2014). *Obesity, insulin resistance and comorbidities–Mechanisms of association*. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58, 600-609.

Davis, C., Zai, C., Levitan, R. D., Kaplan, A. S., Carter, J. C., Reid-Westoby, C.,... & Kennedy, J. L. (2011). Opiates, overeating and obesity: a psychogenetic analysis. *International journal of obesity*, 35(10), 1347-1354.

Dhar-Mascareno, M., Ramirez, S. N., Rozenberg, I., Rouille, Y., Kral, J. G., & Mascareno, E. J. (2016). *Hexim1, a novel regulator of leptin function, modulates obesity and glucose disposal*. *Molecular Endocrinology*, 30(3), 314-324.

Esquivel, I. C., Perez, P. C., Gonzalez, L. T., & Muñoz Espinosa, L. E. (2018). *Acute phase markers in obese children and adolescents with metabolic disorders*. *Archivos argentinos de pediatria*, 116(4), 275-279.

Faraj M., Messier L., Bastard J. P., Tardif A., Godbout A., Prud'homme D., Rabasa-Lhoret R. 2006. *Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women*. *Diabetologia*. 49: 1637–1646.

Finkelstein, E. A., Khavjou, O. A., Thompson, H., Trogon, J. G., Pan, L., Sherry, B., & Dietz, W. (2012). *Obesity and severe obesity forecasts through 2030. American journal of preventive medicine, 42(6), 563-570.*

Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). *Inflammatory mechanisms in obesity. Annual review of immunology, 29(1), 415-445.*

Janesick, A., & Blumberg, B. (2012). *Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. International journal of andrology, 35(3), 437-448.*

Jong M.C, Voshol P.J., Muurling M., Dahlmans V.E. , Romijn J.A., Pijl H., Havekes L.M. (2001), *Protection from obesity and insulin resistance in mice overexpressing human apolipoprotein C1. Diabetes. 2001; 50: 2779-2785*

Kaaks R, Lukanova A. *Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. Proc Nutr Soc. 2001;60:91–106.*

Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N, and Claycombe KJ (2012) Immunity as a link between obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med. 33:26-34. PubMed*

Karatela RA, Sainani GS (2009) *Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. Indian Heart J 61(2):156–159 48.*

Kawada, T., Takahashi, N., & Fushiki, T. (2001). *Biochemical and physiological characteristics of fat cell. Journal of nutritional science and vitaminology, 47(1), 1–12.*

Kharb, S., Bala, J., & Nanda, S. (2017). *Markers of obesity and growth in preeclamptic and normotensive pregnant women. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 37(5), 610-615.*

Laha, A., Majumder, A., Singh, M., & Tyagi, S. C. (2018). Connecting homocysteine and obesity through pyroptosis, gut microbiome, epigenetics, peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , and zinc finger protein 407. *Canadian journal of physiology and pharmacology, 96(10), 971-976.*

Larsson, M., Vorrsjö, E., Talmud, P., Löökene, A., Olivecrona, G. *Apolipoproteins C-I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets // Journal of biological chemistry (2013) Vol. 288, 47, p. 33997-34008 : ill.*

Lau, E. S., Paniagua, S. M., Zarbafian, S., Hoffman, U., Long, M. T., Hwang, S. J.,... & Ho, J. E. (2021). *Cardiovascular Biomarkers of Obesity and Overlap With Cardiometabolic Dysfunction. Journal of the American Heart Association, 10(14), e020215.*

Mahmoodi MR, Najafipour H (2022) Association of C-peptide and lipoprotein(a) as two predictors with cardiometabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes in KERCADR population-based study. *PloS one*, 17(5). E0268927.

Oses, M., Margareto Sanchez, J., Portillo, M. P., Aguilera, C. M., & Labayen, I. (2019). Circulating miRNAs as biomarkers of obesity and obesity-associated comorbidities in children and adolescents: a systematic review. *Nutrients*, 11(12), 2890.

Pedersen, J. M., Budtz-Jørgensen, E., Mortensen, E. L., Bruunsgaard, H., Osler, M., Sørensen, T. I.,... & Lund, R. (2016). Late midlife C-reactive protein and interleukin-6 in middle aged danish men in relation to body size history within and across generations. *Obesity*, 24(2), 461-468.

Reaven, G.M. (2011) Relationships among Insulin Resistance, the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):875-92.

Roman, A.A.; Parlee, S.D.; Sinal, C.J. Chemerin: A potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine* 2012, 42, 243–251.

Sørensen, T. I. (2018). From fat cells through an obesity theory. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(10), 1329-1335.

Stenlöf, K., Wernstedt, I., Fjällman, T., Wallenius, V., Wallenius, K., & Jansson, J. O. (2003). Interleukin-6 levels in the central nervous system are negatively correlated with fat mass in overweight/obese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4379-4383.

Teng RL, Wang H, Sun BC, et al. (2020), Interaction between lipoprotein (a) levels and body mass index in first incident acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord* 20, 350.

Tilg, H. and Moschen, A.R. (2006) Adipocytokines Mediators Linking Adipose Tissue, Inflammation and Immunity. *Nature Reviews Immunology*, 6, 772-783.

Vayá, A., Rivera, L., Hernández-Mijares, A., de la Fuente, M., Solá, E., Romagnoli, M.,... & Laiz, B. (2012). Homocysteine levels in morbidly obese patients. Its association with waist circumference and insulin resistance. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 52(1), 49-56.

Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Radiology*, 37(5), 730-732.

.Zylke, J. W., & Bauchner, H. (2016). The unrelenting challenge of obesity. *Jama*, 315(21), 2277-2278.

#### Ελληνόγλωσση

Κυπραίος , ΚΕ, Καραγιαννίδης , Ι., Φωτιάδου , ΕΗ, Καραβία , ΕΑ, Brinkmeier , MS, Γιακουμή , ΣΜ, & Τσομπανίδη , ΕΜ (2009). Μηχανισμοί παχυσαρκίας και συναφείς παθολογίες: ρόλος της απολιποπρωτεΐνης Ε στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. *The FEBS Journal* , 276 (20), 5720-5728.

#### Ξενόγλωσση

Blüher , M. (2009). Δυσλειτουργία λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία. *Experimental and κλινική ενδοκρινολογία & διαβήτης* , 117 (06), 241-250.

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2014.

Khan SE, Cooper ME, and Del Prato S. *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future*. *Lancet*. 2014; 383:1068-83.

Komorniak , N., Szczuko , M., Kowalewski , B., & Stachowska , E. (2019). Διατροφικές ελλείψεις, βariatρική χειρουργική και επίπεδο ομοκυστεΐνης ορού: ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας. *Obesity χειρουργική* , 29 (11), 3735-3742.

Laha , A., Majumder, A., Singh, M., & Tyagi, SC (2018). Σύνδεση ομοκυστεΐνης και παχυσαρκίας μέσω πυρόπτωσης , μικροβιώματος του εντέρου, επιγενετικής, υποδοχέα γ που ενεργοποιείται από πολλαπλασιαστική υπεροξισώματος και πρωτεΐνης δακτύλου ψευδαργύρου 407. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 1–6. doi:10.1139/cjpp-2018-0037

Lee, YH, Nair, S., Rousseau, E., Allison, DB, Page, GP, Tataranni , PA,... & Permana , PA (2005). Προφίλ μικροσυστοιχίας απομονωμένων κοιλιακών υποδόριου λιποκυττάρων από παχύσαρκους έναντι μη παχύσαρκων Ινδιάνων Pima: αυξημένη έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. *Diabetologia*, 48 (9), 1776-1783.

Mehta, N., Ahlawat, SS, Sharma, DP, & Dabur, RS (2015). Νέες τάσεις στην ανάπτυξη προϊόντων κρέατος πλούσιων σε διαιτητικές ίνες - μια κριτική ανασκόπηση. *Journal of food Science and Technology* , 52 (2), 633-647.

Nikolic, D., Katsiki , N., Montalto, G., Isenovic , ER, Mikhailidis , DP, & Rizzo, M. (2013). Υποκλάσματα λιποπρωτεϊνών στο μεταβολικό σύνδρομο και την παχυσαρκία: κλινική σημασία και θεραπευτικές προσεγγίσεις. *Nutrients* , 5 (3), 928-948.

Nway , NC, Sitticharoon , C., Chatree , S., &Maikaew , P. (2016). Συσχετισμοί μεταξύ της έκφρασης των ορμονών που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη, της αδιπνονεκτίνης, της βισφατίνης και της ομεντίνης, και της ρυθμιστικής ορμόνης της όρεξης, του νευροπεπτιδίου Υ και των υποδοχέων του στον υποδόριο και στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό. *Έρευνα για την παχυσαρκία και κλινική πρακτική* , 10 (3), 256-263.

Petersen, KF, & Shulman, GI (2006). Αιτιολογία αντίστασης στην ινσουλίνη. *The American journal of medicine* ,119 (5), S10-S16.

Phillips, CM, & Perry, IJ (2015). Προφίλ υποκατηγορίας σωματιδίων λιποπρωτεϊνών μεταξύ μεταβολικά υγιών και ανθυγιεινών παχύσαρκων και μη παχύσαρκων ενηλίκων: έχει σημασία το μέγεθος;. *Atherosclerosis* , 242 (2), 399-406.

Sreckovic, B., Sreckovic, VD, Soldatovic , I., Colak , E., Sumarac-Dumanovic , M., Janeski , H.,... &Mrdovic , I. (2017). Η ομοκυστεΐνη είναι δείκτης για το μεταβολικό σύνδρομο και την αθηροσκλήρωση. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* , 11 (3), 179-182.

Stadler, JT, & Marsche , G. (2020). Αλλαγές που σχετίζονται με την παχυσαρκία στον μεταβολισμό και τη λειτουργία των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας. *International Journal of Molecular Sciences* , 21 (23), 8985.

Taniguchi, CM, Emanuelli, B., & Kahn, CR (2006). Κρίσιμοι κόμβοι στα μονοπάτια σηματοδότησης : πληροφορίες για τη δράση της ινσουλίνης. *Nature reviews Molecular cell biology* ,7 (2), 85-96.

Update 2014. «International Diabetes Federation». IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: *International Diabetes Federation*, 2014. Available at: <https://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.

Vayá , A., Rivera, L., Hernández- Mijares , A., de la Fuente, M., Solá , E., Romagnoli , M.,... &Laiz , B. (2012). Επίπεδα ομοκυστεΐνης σε νοσηρώς παχύσαρκους ασθενείς. Η σχέση του με την περίμετρο της μέσης και την αντίσταση στην ινσουλίνη. *Clinical hemorheology and microcirculation* ,52 (1), 49-56.



Vayá , A., Ejarque , I., Tembl , J., Corella, D., & Laiz , B. (2011). Υπερομοκυστεϊναιμία , παχυσαρκία και κρυπτογενές εγκεφαλικό επεισόδιο. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* ,47 (1), 53-58.

Wang, Z., Zhou, YT, Kakuma, T., Lee, Y., Kalra, SP, Kalra, PS,... & Unger, RH (2000). Αντοχή στη λεπτίνη των λιποκυττάρων στην παχυσαρκία: ρόλος καταστολών της σηματοδότησης κυτοκίνης. *Biochemical and biophysical research communications* ,277 (1), 20-26.

Wang, H., & Peng, DQ (2011). Νέες ιδέες για τον μηχανισμό της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στην παχυσαρκία. *Λιπίδια στην υγεία και την ασθένεια* , 10 (1), 1-10.

Wilcox, G. (2005). Ινσουλίνη και αντίσταση στην ινσουλίνη. *Κριτικές κλινικών βιοχημικών*, 26 (2), 19.

Wondmkun YT (2020). Παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτης τύπου 2: συσχετισμοί και θεραπευτικές επιπτώσεις. Διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία: στόχοι και θεραπεία, 13, 3611-3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>.

Yahagi, N., Shimano, H., Matsuzaka, T., Najima , Y., Sekiya, M., Nakagawa, Y,... & Yamada, N. (2003). p53 Ενεργοποίηση σε λιποκύτταρα παχύσαρκων ποντικών. *Journal of Biological Chemistry* ,278 (28), 25395-25400.