



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής,
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας,
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινής αδένας

Adipose tissue as an endocrine gland

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΣΤΑΥΡΟΠΟΥΛΟΣ

EVANGELOS STAVROPOULOS

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

ΜΑΡΙΑ ΤΡΑΠΑΛΗ

MARIA TRAPALI

Αιγάλεω 2024

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Ευάγγελος Σταυρόπουλος του Λάμπρου, με αριθμό μητρώου 62111098 φοιτητής 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».

Ο δηλών, Ευάγγελος Σταυρόπουλος



Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7/10/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	
2 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Καθηγήτρια μου, κα. Τράπαλη Μαρία για την άριστη συνεργασία κατά την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, καθώς και για τις ουσιαστικές συμβουλές και πολύτιμες παρατηρήσεις που μου παρείχε καθ' όλη την διάρκεια της συνεργασίας μας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το επιστημονικό προσωπικό του τμήματος για την συνεχή βοήθεια του όλα τα χρόνια της φοίτησής μου. Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω την οικογένεια μου, για τη στήριξή της σε κάθε μου νέο βήμα και κάθε δυσκολία που αντιμετώπισα.

Περίληψη

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ένα εξειδικευμένο όργανο αποθήκευσης ενέργειας, καθώς μπορεί να αποθηκεύσει την πλεονάζουσα ενέργεια που λαμβάνεται σε συνθήκες αφθονίας τροφίμων. Τα λιποκύτταρα ή αλλιώς αδιποκύτταρα, μπορούν να αποθηκεύουν τριγλυκερίδια και στην συνέχεια να τα διασπών. Τα τριγλυκερίδια (τριακυκλογλυκερόλες) είναι αποθηκευμένες στο κυτταρόπλασμα ως σταγόνες που ανακυκλώνονται με μία μέση ημίσεια ζωή μόλις λίγων ημερών και κατά συνέπεια συντίθενται και διασπώνται συνεχώς στον λιπώδη ιστό. Στον άνθρωπο, υπάρχουν δύο τύποι λιπώδη ιστού: ο λευκός λιπώδης ιστός (WAT) και ο καφέ λιπώδης ιστός (BAT) που με την σειρά του ο λευκός λιπώδης ιστός περιλαμβάνει δύο αποθήκες το υποδόριο (SAT) και το σπλαχνικό λίπος (VAT). Ο λευκός λιπώδης ιστός λειτουργεί κυρίως ως αποθήκη ενέργειας, αλλά και θερμοπροστατευτικά, παρέχει προστασία στα όργανα και συμμετέχει στην έκκριση ορμονών. Ο καφέ λιπώδης ιστός, που συναντάται λιγότερο, βρίσκεται κυρίως στα βρέφη και παράγει θερμότητα (θερμογένεση). Επιπρόσθετα, κύρια λειτουργία του λιπώδους ιστού είναι η έκκριση ορμονών, όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες που συμβάλλουν σε ποικίλες βιολογικές διαδικασίες. Ακόμα, ο λιπώδης ιστός συμβάλει στην ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων και της γλυκόζης, συμμετέχει στην ανοσολογική απόκριση μέσω ανοσοκυττάρων προστατεύοντας έτσι τον οργανισμό και ρυθμίζει την όρεξη και την ενεργειακή ισορροπία του οργανισμού. Ο λιπώδης ιστός συνεπώς, διαδραματίζει πολλούς ρόλους υψίστης σημασίας για τον οργανισμό, με την ενδοκρινική δράση να αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους εξ αυτών.

Λέξεις κλειδιά: λιπώδης ιστός, λιποκύτταρο, κυτοκίνες, ενεργειακή ομοιόσταση, ενδοκρινής δράση, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο.

Abstract

Adipose tissue constitutes a specialized organic energy storage system, as it can store excess energy obtained in conditions of food abundance. Fat cells, or adipocytes, can store triglycerides and then break them down. Triglycerides (tricycloglycerols) are stored in the cytoplasm as droplets that are recycled with an average half-life of only a few days and consequently, they are constantly synthesized and broken down in adipose tissue. In humans there are two types of adipose tissue: white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT) which in turn white adipose tissue includes two depots, subcutaneous (SAT) and visceral fat (VAT). White adipose tissue functions mainly as an energy store, but also as a thermoprotector, provides protection to organs and participates in the secretion of hormones. Brown adipose tissue, which is less common, is mainly found in infants and produces heat (thermogenesis). Additionally, the main function of adipose is to secrete hormones, such as leptin, adiponectin, and pro-inflammatory cytokines that contribute to a variety of biological processes. Adipose tissue also contributes to the regulation of lipid and glucose metabolism, participates in the immune response through immune cells thus protecting the body and regulates the body's appetite and energy balance. Adipose tissue plays many roles of utmost importance for the body, with endocrine action being one of the most important of them.

Key words: adipose tissue, adipocytes, cytokines, energy homeostasis, endocrine action, obesity, metabolic syndrome.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract.....	6
Κεφάλαιο 1 ^ο : Λιπώδης ιστός	10
1.1 Γενικά.....	10
1.2 Λευκός/μονόχωρος λιπώδης ιστός (WAT).....	12
1.2.1 Ιστολογική εικόνα και ανατομία	13
1.3 Καφέ/πολύχωρος λιπώδης ιστός (BAT).....	16
1.3.1 Ιστολογική εικόνα και ανατομία	17
.....	19
Κεφάλαιο 2 ^ο : Λιποκύτταρο.....	19
2.1 Λειτουργίες λιποκύτταρου	20
2.2 Τύποι λιποκυττάρων	21
2.2.1 Αδιπογένεση.....	23
Κεφάλαιο 3 ^ο : Λιπογένεση.....	25
Κεφάλαιο 4 ^ο : Θερμογένεση.....	26
4.1 Ορισμός και μηχανισμός	26
4.2 Τύποι θερμογένεσης.....	27
4.3 UCP1 (uncoupling protein 1).....	28
4.4 Θερμορύθμιση	29
Κεφάλαιο 5 ^ο : Λιπώδης ιστός ως εκκριτικό όργανο	31
5.1 Λεπτίνη	32
5.1.1 Δομή και βιολογία.....	32
5.1.2 Δράσεις και λειτουργίες λεπτίνης.....	34
5.2 Αδιπονεκτίνη.....	36
5.2.1 Δομή και βιολογία.....	36

5.2.2	Δράσεις και λειτουργίες αδιπονεκτίνης	38
5.3	Ρεζιστίνη	40
5.3.1	Δομή και βιολογία.....	40
5.3.2	Δράσεις και λειτουργίες ρεζιστίνης.....	41
5.4	Βισφατίνη.....	44
5.4.1	Δομή και βιολογία.....	44
5.4.2	Δράσεις και λειτουργίες βισφατίνης	44
5.5	Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNFα).....	46
5.6	Ιντερλευκίνη IL-6	47
5.7	Νέες λιποκίνες	48
5.8	Αδιψίνη	49
5.9	Πρωτεΐνη που δεσμεύει λιπαρά οξέα 4 (Fatty acid binding protein 4, FABP4)...	49
5.10	Πρωτεΐνη επαγωγής ακυλίωσης (Acylation stimulating protein, ASP).....	50
5.11	Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1).....	50
5.12	Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21) 50	
5.13	Αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1).....	51
Κεφάλαιο 6 ^ο : Λιπώδης ιστός και αντίσταση στην ινσουλίνη.....		51
6.1	Χαρακτηριστικά ινσουλίνης.....	51
6.2	Δράση ινσουλίνης.....	53
6.3	Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	53
Κεφάλαιο 7 ^ο : Παχυσαρκία		55
7.1	Ορισμός και μέτρηση	55
7.2	Φυσιολογική ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου	57
7.3	Λιπώδης ιστός στην παχυσαρκία.....	57
7.4	Αιτίες παχυσαρκίας.....	59
7.5	Παθογένεια παχυσαρκίας	60

7.6 Λεπτίνη στην παχυσαρκία	60
Κεφάλαιο 8 ^ο : Μεταβολικό σύνδρομο.....	61
8.1 Ορισμός	61
8.2 Επιδημιολογία.....	61
8.2 Παθοφυσιολογία.....	61
Κεφάλαιο 9 ^ο : Λιπώδης ιστός ως θεραπευτικός στόχος	63
9.1 Αλλαγή τρόπου ζωής	63
9.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση παχυσαρκίας.....	65
9.3 Θειαζολιδινεδιόνες (TZD)	67
9.4 Χειρουργική επέμβαση.....	67
9.5 Λιπεκτομή.....	68
Κεφάλαιο 10 ^ο : Συμπεράσματα	69
Βιβλιογραφία	70

Κεφάλαιο 1^ο: Λιπώδης ιστός

1.1 Γενικά

Ο λιπώδης ιστός είναι ένας τύπος χαλαρού συνδετικού ιστού, που αποτελείται από λιποκύτταρα, τα οποία έχουν σφαιρικό ή πολυγωνικό σχήμα, μεγέθους έως 100 μm σε ενήλικα άτομα. Το κυτταρόπλασμα τους, είναι περιορισμένο καθώς το μεγαλύτερο μέρος του καταλαμβάνεται από την λιποσταγόνα, δηλαδή ένα μεγάλο κυστίδιο από τριγλυκερίδια και εστέρες της γλυκερόλης. Μία μεμβράνη φωσφολιπιδίων περιβάλλει την λιποσταγόνα και συνδέεται με πρωτεΐνες που ρυθμίζει την διάσπασή της και την σύνθεση λίπους. Ο πυρήνας των λιποκυττάρων, εξαιτίας της λιποσταγόνας δεν είναι σφαιρικός, αλλά πεπλατυσμένος και εκτοπίζεται στην περιφέρεια του κυττάρου (Badimon κ.ά., 2015).

Εκτός από τα λιποκύτταρα, ο λιπώδης ιστός αποτελείται από το αγγειακό κλάσμα του στρώματος (SVF-stromal vascular fraction), και από κολλαγόνο, αιμοφόρα αγγεία και ελαστικές ίνες. Στο αγγειακό κλάσμα περιέχονται διαφορετικοί τύποι κυττάρων:

- Ινοβλάστες, ενδοθηλιακά, αιμοποιητικά και λεία μυϊκά κύτταρα που χαρακτηρίζονται ως ώριμα
- Προλιποκύτταρα, ενδοθηλιακά, αγγειακά και αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα που χαρακτηρίζονται ως πρόδρομα
- Μεσεγχυματικά, αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα και περικύτταρα που χαρακτηρίζονται ως αρχέγονα (Ferroni κ.ά., 2022)

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί περίπου το 20% του σωματικού βάρους και κατανέμεται σε διάφορες περιοχές, στους άνδρες και σε γυναίκες κανονικού βάρους ο λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει το 15-20% και το 20-25% του σωματικού βάρους αντίστοιχα (Badimon κ.ά., 2015).

Βασική λειτουργία του, κρίνεται η αποθήκευση ενέργειας με την μορφή λίπους (τριγλυκεριδίων), τα οποία με την σειρά τους μπορούν να διασπαστούν σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη όταν οι ανάγκες του σώματος το απαιτούν (Zwick κ.ά., 2018). Επιπλέον, δρα ως μονωτικό υλικό σταθεροποιώντας την θερμοκρασία του σώματος μέσω του υποδόριου λίπους και παρέχει προστασία στα εσωτερικά όργανα, προσφέροντας μηχανική υποστήριξη (Frayn κ.ά., 2003). Ακόμα, έχει σημαντικό ενδοκρινικό ρόλο, εκκρίνοντας ορμόνες και μόρια που επηρεάζουν τον μεταβολισμό, την όρεξη, την αντίσταση στην ινσουλίνη κλπ και

ανοσολογικό ρόλο συμβάλλοντας στην άμυνα του οργανισμού σε λοιμώξεις και φλεγμονές(Nseir κ.ά., 2017).

Ρυθμίζοντας τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-γονάδων, ο λιπώδης ιστός επιδρά επίσης και στην αναπαραγωγή με πολύπλοκους μηχανισμούς όπου το λίπος παρέχει θρεπτικά συστατικά και ορμονικά σήματα και στα δύο φύλα, ανανεώνεται με ρυθμό 10% ετησίως, εξαιτίας των προγονικών κυττάρων που διαφοροποιούνται (Nseir κ.ά., 2017).

Οι αποθήκες του λιπώδους ιστού μπορούν να εντοπιστούν σε δύο διαμερίσματα στο σώμα:

1. Στις υποδόριες αποθήκες, που καλύπτουν όλο το σώμα κάτω από το δέρμα
2. Στις σπλαχνικές αποθήκες, που βρίσκονται μεταξύ των οργάνων του σώματος σε συγκεκριμένες θέσεις




Ο υποδόριος λιπώδης ιστός, αντιπροσωπεύει >80% του συνολικού ιστού. πιο συγκεκριμένα οι γυναίκες τείνουν να έχουν ψηλότερα ποσοστά υποδόριου λίπους σε σχέση με τους άντρες, ώστε να υποστηρίζεται η διαδικασία της αναπαραγωγής και του θηλασμού. Στις γυναίκες, το υποδόριο λίπος κατανέμεται κυρίως στους γοφούς, τους μηρούς και τους γλουτούς και στους άνδρες κυρίως στο άνω μέρος του σώματος, κυρίως στην περιοχή της κοιλιάς και του θώρακα (DeBari & Abbott, 2020).

Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός συναντάται στην κοιλιακή κοιλότητα, περιβάλλοντας τα εσωτερικά όργανα όπως πάγκρεας, ήπαρ και συμβάλλει ομοίως στην αποθήκευση ενέργειας, την ρύθμιση ορμονών αλλά και στον αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικές διαταραχές. Υποδιαιρείται σε οπισθοπεριτοναϊκό και ενδοπεριτοναϊκό λιπώδη ιστό και αποτελεί το 5-10% στις γυναίκες και το 10-20% του συνολικού λιπώδους ιστού στους άνδρες και ενέχει κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία, καθώς συνδέεται με σοβαρές μεταβολικές και καρδιαγγειακές διαταραχές, την κοιλιακή παχυσαρκία, γεγονός που απαιτεί πρόληψη μέσω σωστής διατροφής και άσκησης (Gastaldelli & Basta, 2010; Seidell, 2023).

Εξχωριστή αναφορά αξίζει να γίνει στον επικαρδιακό λιπώδη, που συγκεντρώνει τεράστια ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Ο επικαρδιακός λιπώδης ιστός βρίσκεται μεταξύ του σπλαχνικού περικαρδίου και της καρδιάς, σε άμεση επαφή με το μυοκάρδιο. Έχει κοινή εμβρυϊκή προέλευση με την καρδιά από το σπλαχνικό μεσόδερμα και αιματώνεται από τα στεφανιαία αγγεία, στοιχεία που υποδηλώνουν ότι μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στη φυσιολογία της καρδιάς και την παθογένεια των καρδιακών παθήσεων.

Καλύπτει έως και το 80% της επιφάνειας της καρδιάς και δεν πρέπει να συγχέεται με τον περικαρδιακό λιπώδη ιστό, που περιβάλλει το περικάρδιο (Sacks & Fain, 2007).

Σύμφωνα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, τον τύπο του λιποκυττάρου και τις λειτουργίες ο λιπώδης ιστός χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες στα θηλαστικά: : ο λευκός λιπώδης ή μονόχωρος ιστός (WAT) ,ο καφέ (φαιός) ή πολύχωρος λιπώδης ιστός (BAT) και ο μπεζ λιπώδης ιστός (Civelek & Ozen, 2022).

	White adipocyte	Brown adipocyte	Beige adipocyte
			
Mitochondria abundance	Low	High	High
Lipid droplet	Large unilocular	Small multilocular	Small multilocular
UCP1	-	+	+ (Some -)
Location in adult mice	WAT depots	Interscapular BAT (Also axillary, cervical, paravertebral, perirenal)	Induced within subcutaneous and inguinal WAT by cold and adrenergic stimuli
Location in adult humans	WAT depots	Supraclavicular, axillary, cervical, paravertebral, abdominal depots	Induced in fat depots by cold and adrenergic stimuli
Secreted factors	Leptin Adiponectin Resistin (Adipokines)	FGF21, IL-6 (Batokines)	FGF21 IL-6 SLIT-2
Function	Energy storage / Lipogenesis Lipolysis Glucose uptake Adipokine secretion	Thermogenesis Lipid clearance Glucose uptake / catabolism Batokine secretion	Thermogenesis Glucose uptake / catabolism

Εικόνα 1 Διαφορές μεταξύ λευκών, καφέ και μπεζ λιποκυττάρων. UCP1: πρωτεΐνη αποσύνδεσης, WAT: λευκός λιπώδης ιστός. BAT: καφέ λιπώδης ιστός. FGF21, :αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21, IL-6:ιντερλευκίνη 6, SLIT-2: πρόσδεμα καθοδήγησης σχισμής 2 (An κ.ά., 2023)

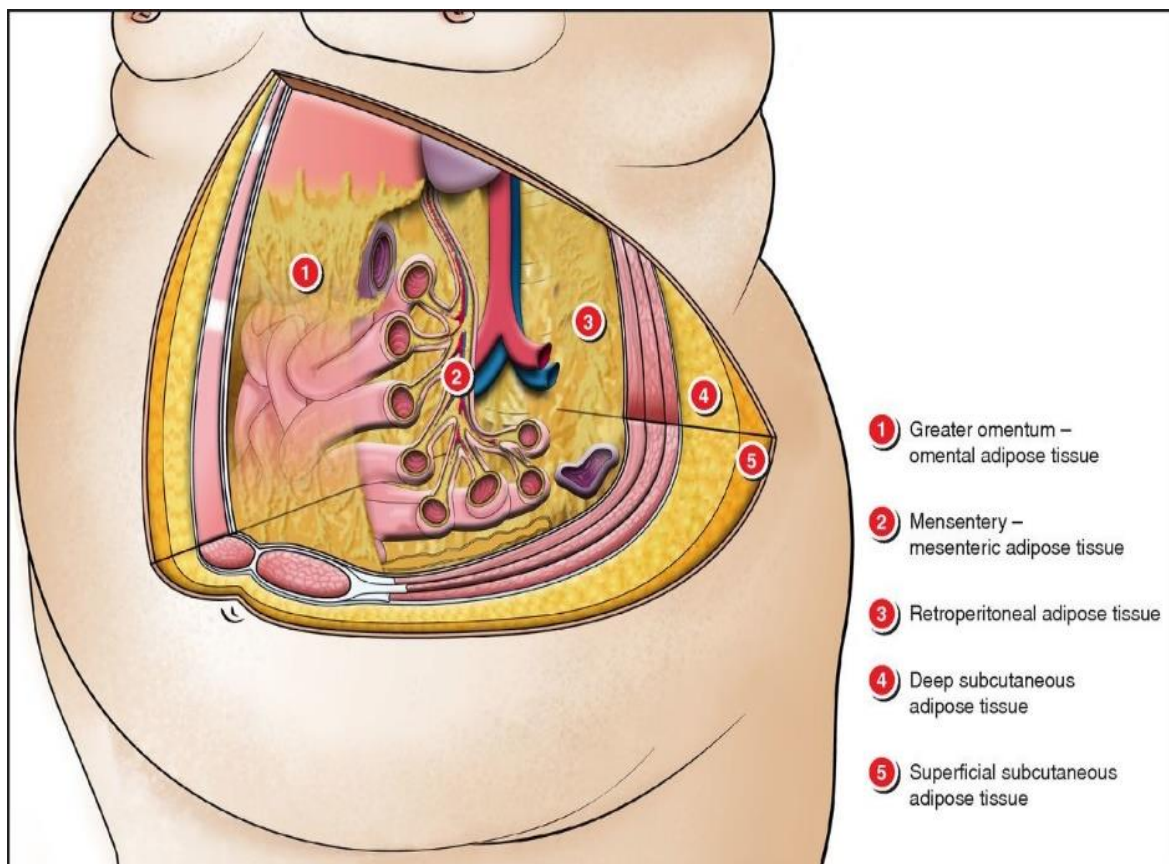
1.2 Λευκός/μονόχωρος λιπώδης ιστός (WAT)

Τα κύτταρα είναι μεγάλα, γεμίζουν με λιποσταγονίδια τα οποία συντήκονται σχηματίζοντας ένα μεγάλο λιποσταγονίδιο που καταλαμβάνει όλο το κύτταρο, με αποτέλεσμα ο πυρήνας είναι αποπεπλατυσμένος και βρίσκεται στην περιφέρεια. Το κυτταρόπλασμα είναι ελάχιστο στην περιφέρεια του κυττάρου και παρατηρούνται λίγα οργανίδια, κυρίως μιτοχόνδρια(Ferroni κ.ά., 2022).

Το χρώμα του WAT ανάλογα με την διατροφή, ποικίλλει από λευκό έως βαθύ κίτρινο και οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως: τα τριγλυκερίδια των λιποκυττάρων που έχουν

λευκή, υποκίτρινη απόχρωση, η περιεκτικότητα των λιποκυττάρων σε νερό που ενισχύει την λευκή εμφάνιση οι χρωστικές ουσίες που περιέχονται σε διάφορα τρόφιμα πχ καροτενοειδή και προσθέτουν μία πιο κίτρινη απόχρωση και η έλλειψη αιμοφόρων αγγείων σε σχέση με άλλους ιστούς (πχ μυϊκός που φαίνεται κόκκινος)(Gesta & Kahn, 2017).

Ο μονόχωρος λιπώδης ιστός βρίσκεται σε πολλές περιοχές του σώματος με κυριότερα: κάτω από το δέρμα (υποδόριος), σε εσωτερικά όργανα (σπλαχνικός), ενδομυϊκά, στον μαστό των γυναικών, στα άκρα (πέλματα, παλάμες) (van der Spek κ.ά., 2012).



Εικόνα 2 Κατανομή του λευκού λιπώδους ιστού στην κοιλιακή χώρα. (Tegernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Pgyiol Rev 2013: 359-404.

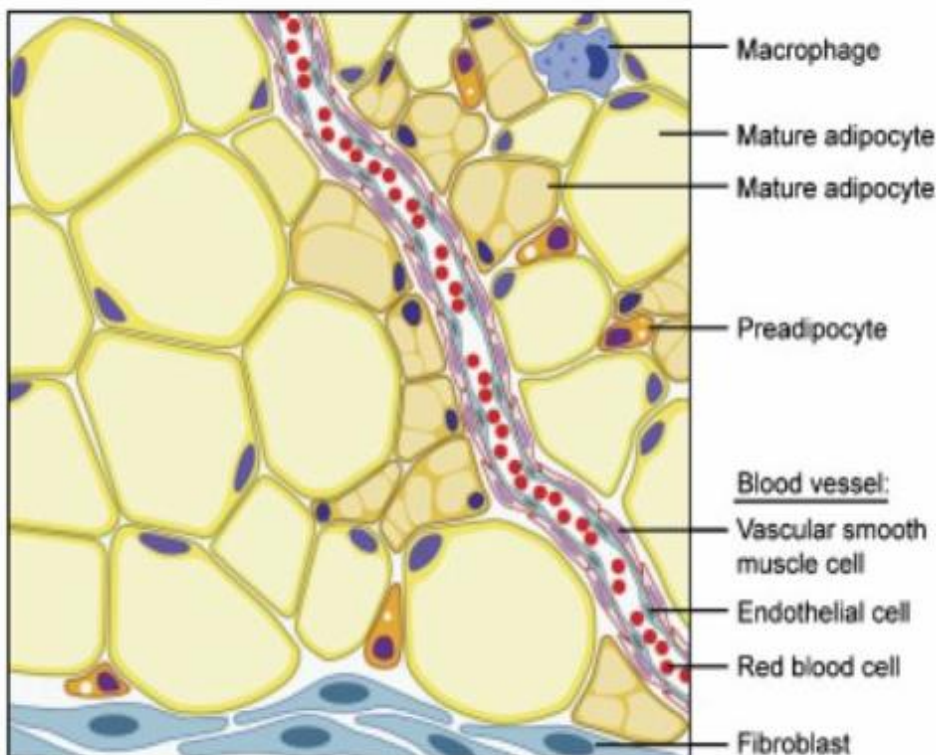
1.2.1 Ιστολογική εικόνα και ανατομία

Τα λιποκύτταρα του WAT μεμονωμένα έχουν σφαιρικό σχήμα, αλλά στον λιπώδη ιστό όπου είναι στιβαγμένα παίρνουν ένα πολυεδρικό σχήμα, με διάμετρο ανά κύτταρο από 50-150 μm. Στα συνήθη ιστολογικά παρασκευάσματα κάθε κύτταρο εμφανίζεται σαν ένας λεπτός δακτύλιος κυτταροπλάσματος γύρω από ένα κενोटόπιο, που παραμένει μετά την διάλυση

του σταγονιδίου του λίπους – κύτταρο σαν σφραγιδοφόρο δαχτυλίδι. Συνεπώς, τα κύτταρα εμφανίζονται με έκκεντρους πεπλατυσμένους πυρήνες (Tigner κ.ά., 2020).

Η παχύτερη περιοχή του κυτταροπλάσματος περιβάλλει τον πυρήνα αυτόν των κυττάρων και περιέχει ένα σύστημα Golgi, μιτοχόνδρια, αναπτυγμένες δεξαμενές του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και ελεύθερα πολυριβωσώματα. Τα σταγονίδια του λίπους περιβάλλονται από έναν δακτύλιο του κυτταροπλάσματος, ο οποίος διαθέτει δεξαμενές λείου ενδοπλασματικού δικτύου και πολυάριθμα πινοκυτταρικά κυστίδια (Barneda κ.ά., 2013; Gesta & Kahn, 2017).

Ο μονόχωρος λιπώδης ιστός περιέχει ατελή λοβία με διαφράγματα συνδετικού ιστού που περιέχουν αγγειακό και νευρικό δίκτυο. Παρόλο που τα αιμοφόρα αγγεία του ιστού δεν είναι πάντοτε ορατά στις ιστολογικές τομές, ο WAT διαθέτει αγγείωση που είναι κρίσιμη για την διατήρηση των λειτουργιών του. Τα αιμοφόρα αγγεία είναι ένα πυκνό δίκτυο τριχοειδών αγγείων και είναι απαραίτητα για την διάθεση οξυγόνου και άλλων θρεπτικών συστατικών στα λιποκύτταρα, αλλά και για την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα (Wronska & Kmiec, 2012).

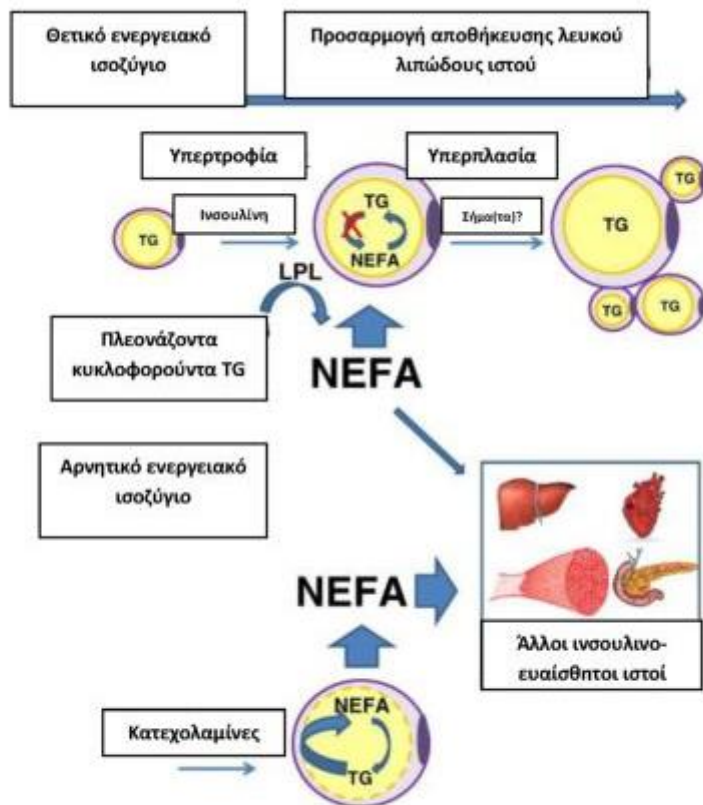


Εικόνα 3. Δομή του λευκού λιπώδους ιστού. (Judith Radin M et al. *Vet Clin Pathol* 2009; 38: 16-156).

Λευκά λιποκύτταρα:

Η λιποσταγόνα των λευκών λιποκυττάρων έχει διάμετρο 25-150 μm και καταλαμβάνει το 90% του συνολικού κυττάρου. Σε κατάσταση κορεσμού, η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) υδρολύει τα λιπίδια σε μη-εστεροποιημένα λιπαρά οξέα (non-esterified fatty acids –NEFA), που εστεροποιούνται ξανά σε τριγλυκερίδια (triacylglycerol – TG) μέσα στο λιποκύτταρο και στην συνέχεια αποθηκεύονται. Έτσι, όταν η υπερτροφία των λιποκυττάρων ξεπεραστεί παράγονται νέα λιποκύτταρα (υπερπλασία) (Tigner κ.ά., 2020; Wronska & Kmiec, 2012).

Σε καταστάσεις νηστείας, πραγματοποιείται η λιπόλυση (που καθοδηγείται από β-αδρενεργικά σήματα) όπου τα τριγλυκερίδια της λιποσταγόνας υδρολύονται ταχέως σε NEFA και γλυκερόλη. Στην συνέχεια, μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους υπόλοιπους ιστούς για παροχή ενέργειας (τα NEFA κατά κύριο λόγο στους σκελετικούς μύες και στην καρδιά και η γλυκερόλη στο ήπαρ. Η υδρόλυση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων παρέχει αποκλειστικά τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) που υπάρχουν στο πλάσμα (Bartness κ.ά., 2010).



Εικόνα 4. Λιποσταγόνα και κλασσικός μηχανισμός λιπογένεσης και λιπόλυσης. (Konige M, Wang H, Sztalryd C. Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis. *Biochem Biophys Acta* 2013: 1842: 393-401).

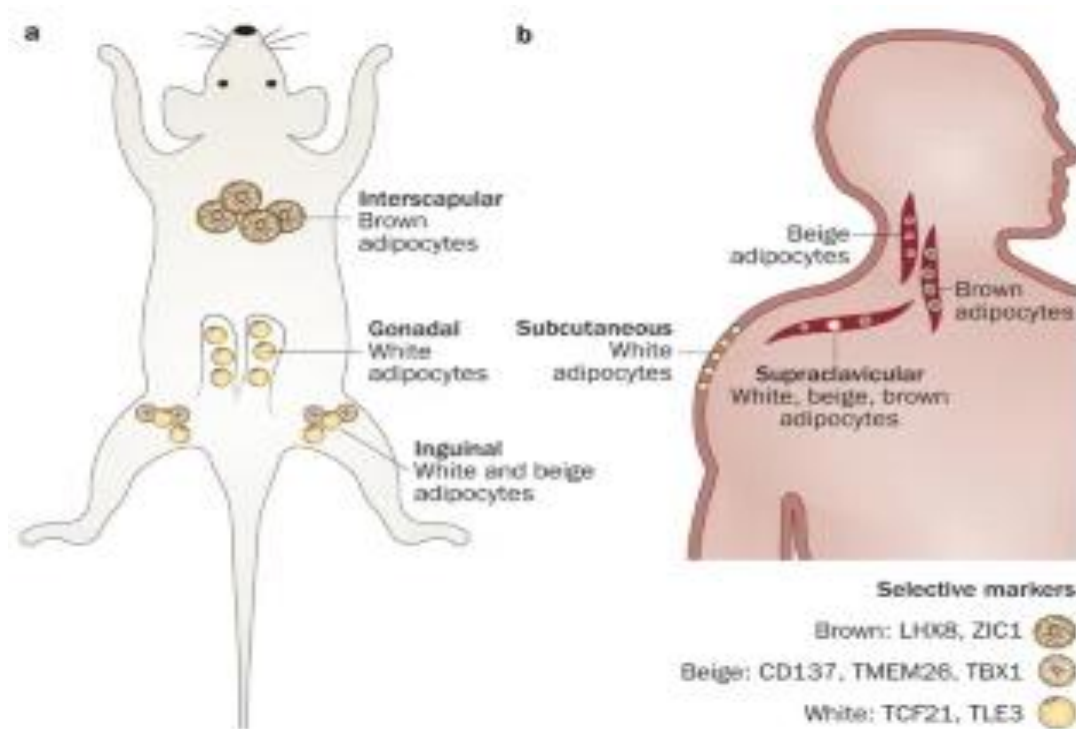
1.3 Καφέ/πολύχωρος λιπώδης ιστός (BAT)

Στον καφέ ή αλλιώς φαιό/πολύχωρο λιπώδη ιστό (ιστός με θερμορυθμιστική λειτουργία, απαντάται στα νεογνά των θηλαστικών και σε ζώα σε χειμερία νάρκη), τα κύτταρα γεμίζουν με ποικίλου μεγέθους λιποσταγονίδια, ο πυρήνας είναι μεγάλος, στρογγυλός στο κέντρο του κυττάρου. Παρατηρούνται πολλά μιτοχόνδρια στα οποία οφείλεται και το καφέ χρώμα του ιστού (Cannon & Nedergaard, 2004).

Το χρώμα του οφείλεται κυρίως στα μιτοχόνδρια που βρίσκονται σε μεγάλη περιεκτικότητα και πρωτεΐνη που ονομάζεται θερμογενίνη (ή αποσυνδεδετική πρωτεΐνη 1, UCP1), η οποία υπάρχει στην μιτοχονδριακή μεμβράνη και είναι υπεύθυνη για την θερμογένεση. Συνεπώς, σε αντίθεση με τον WAT που διαθέτει λιγότερα μιτοχόνδρια, άρα και λιγότερες θερμογενίνες, το χρώμα του πολύχωρου λιπώδους ιστού είναι το χαρακτηριστικό καφέ.

Επιπλέον, υπάρχει αυξημένη αιμάτωση και παρουσία αιμοφόρων αγγείων τα οποία επίσης συμβάλλουν στην πιο σκουρόχρωμη απόχρωση(Lee κ.ά., 2013).

Ο καφέ λιπώδης ιστός βρίσκεται κυρίως στα βρέφη (μικρές ποσότητες ανιχνεύονται στους ενήλικες στα νεφρά, στον τράχηλο, κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης), με κυριότερη λειτουργία την παραγωγή θερμότητας (θερμογένεση) και την προστασία του οργανισμού από το κύτταρο(Ferroni κ.ά., 2022).



Εικόνα 5. Κατανομή του καφέ λιπώδους ιστού στον ενήλικα και το μυ. (Bartelt, A. & Heeren, J. Adipose tissue browning and metabolic health Nat. Rev. Endocrinol. 2014;10;24-36).

1.3.1 Ιστολογική εικόνα και ανατομία

Τα λιποκύτταρα του BAT (καφέ αδιποκύτταρα) είναι μικρότερα σε μέγεθος σε σχέση με τα κύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού και σχήματος πολυέδρου. Σε αντίθεση με τα λευκά λιποκύτταρα που διαθέτουν μία μεγάλη λιποσταγόνα, τα καφέ λιποκύτταρα περιέχουν πολλά και μικρά λιπιδικά σταγονίδια, τα οποία συμβάλουν στην παραγωγή θερμότητας καθώς και στην γρήγορη μεταβολική δραστηριότητα. Ο πυρήνας βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου και γύρω του τα πολυάριθμα μιτοχόνδρια (Cinti κ.ά., 2001).

Ο BAT μοιάζει με ενδοκρινή αδένα καθώς τα κύτταρα του έχουν μια σχεδόν επιθηλιοειδή διάταξη στενά στιβαγμένων κυτταρικών αθροισμάτων σε στενή επαφή με τα αιμοφόρα

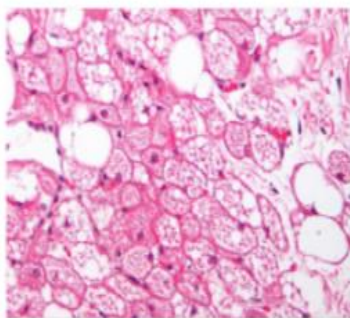
τριχοειδή αγγεία. Ο BAT αιματώνεται πολύ καλά και επιτρέπει την παροχή οξυγόνου και άλλων θρεπτικών συστατικών (Enerbäck, 2010).

Αυτός ο ιστός υποδιαιρείται με διαφράγματα συνδετικού ιστού σε λόβια, τα οποία διακρίνονται πιο ευκρινώς σε σύγκριση με τα λόβια του μονόχωρου λιπώδους ιστού. Τα καφέ αδιποκύτταρα είναι πλούσια σε νευρικές απολήξεις, ιδιαίτερα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Cinti κ.ά., 2001).

Καφέ και μπεζ λιποκύτταρα

Για καφέ λιποκύτταρα, εκτός από την αποθήκευση ενέργειας κυριότερη διαδικασία αποτελεί η θερμογένεση, που έχει ως αποτέλεσμα υψηλή κατανάλωση ενέργειας. Η UCP-1 πρωτεΐνη συντίθεται από πολλά μιτοχόνδρια που διαθέτουν τα καφέ λιποκύτταρα, όταν υπάρξουν θερμογόνα ερεθίσματα (ψύχος) (Fenzl & Kiefer, 2014).

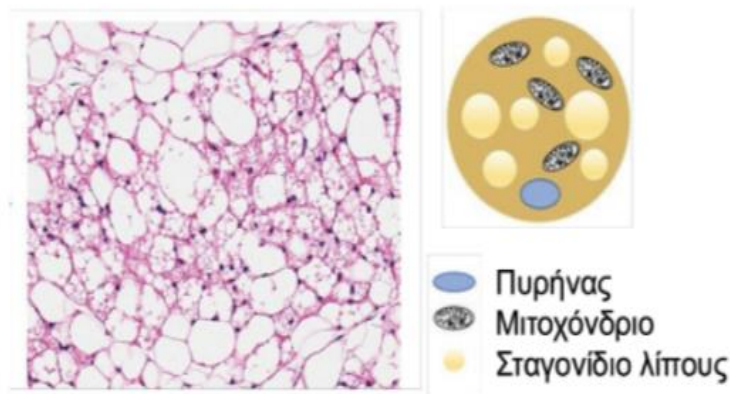
Τα μπεζ λιποκύτταρα χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσα λιποκύτταρα με ενδιάμεση μορφολογία και διαθέτουν διπλό ρόλο που εξαρτάται από τις συνθήκες και τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Όταν δεν υπάρχουν θερμογόνα ερεθίσματα, ο ρόλος τους είναι η αποθήκευση ενέργειας (όπως τα λευκά λιποκύτταρα) και υπό κατάλληλα σήματα ενεργοποιούνται και παράγουν θερμότητα με αποτέλεσμα την φαιοποίηση (Ruiz, 2017).



Κεφάλαιο 2^ο: Λιποκύτταρο

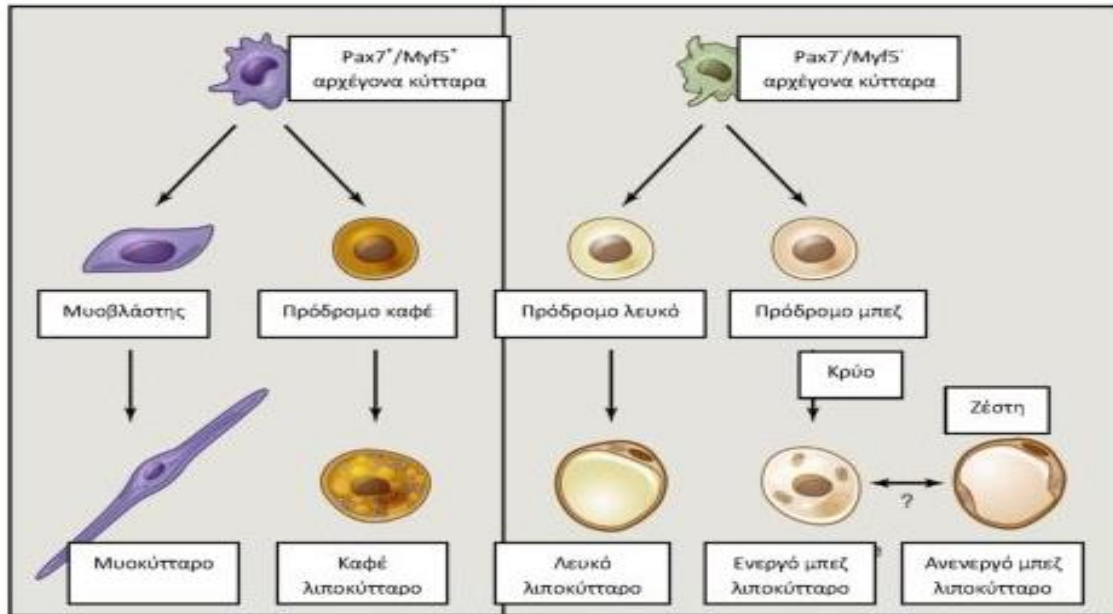
Τα λιποκύτταρα αναπτύσσονται από τις μεσεγχυματικής προέλευσης λιποβλάστες. Εμφανισιακά μοιάζουν με ινοβλάστες, μπορούν όμως να συσσωρεύσουν λίπος στο κυτταρόπλασμά τους. Τα λιπίδια που είναι συσσωρευμένα στη λιποβλάστη, αρχικά είναι διαχωρισμένα, γρήγορα όμως συγχωνεύονται προκειμένου να σχηματιστεί ένα μονήρες μεγάλο σταγονίδιο που χαρακτηρίζει τα κύτταρα του λιπώδη ιστού (Gurta, 2014).

Ο άνθρωπος γεννιέται με αποθέματα λίπους, τα οποία αρχίζουν να αθροίζονται από την 30^η



Εικόνα 6 Το φαιό (πάνω) και μπεζ (άτω) λιποκύτταρο. (Frigolet, M.E. and R. Gutierrez-aguilar, *The colors of adipose tissue. Gac Med Mex*, 2020: 156(2):142-149).

εβδομάδα της κύησης. Στην πορεία της ζωής, η ανάπτυξη νέων λιποκυττάρων είναι συνηθισμένη και εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων όπως διατροφή, ορμονολογικές αλλαγές και φυσική άσκηση (Vasquez-Rojas κ.ά., 2021).



Εικόνα 7. Σχηματική απεικόνιση της διαφορετικής προέλευσης των διαφόρων τύπων λιποκυττάρων. (Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat cell 2014: 156: 20-44).

Σε έναν ενήλικα το ποσοστό των λιποκυττάρων που αντιπροσωπεύει την λιπώδη μάζα είναι περίπου το 35-70%, ποσοστό που αντιστοιχεί μόνο στο 25% του συνολικού κυτταρικού πληθυσμού του λιπώδους ιστού (Zou & Shao, 2008).

Τα λιποκύτταρα, προκειμένου να ανταπεξέλθουν στην αυξομείωση του λίπους στο σώμα, μπορούν να μεταβάλλουν το μέγεθός τους (20 φορές την διάμετρό τους και μερικές χιλιάδες φορές τον όγκο τους) (Parlee κ.ά., 2014).

Κατά την διάρκεια της ανάπτυξής τους τα λιποκύτταρα συναντώνται σε δύο μορφές τα πρόδρομα και τα ώριμα λιποκύτταρα, ενώ με βάση την μορφολογία τους ταξινομούνται σε τα λευκά λιποκύτταρα, τα καφέ λιποκύτταρα και τα ενδιάμεσα μπεζ λιποκύτταρα. Τα τελευταία είναι ικανά να μετατρέπονται από λευκά σε καφέ, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες πχ ορμονικοί παράγοντες, κρύο (Giralt & Villarroya, 2013). Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως “browning” και συμβάλλουν στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας, καθώς συμμετέχουν στην θερμογένεση και την αύξηση κατανάλωσης ενέργειας (Zoico κ.ά., 2019).

2.1 Λειτουργίες λιποκύτταρου

Τα αδιποκύτταρα συμβάλλουν σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υγεία.

1. Αποθήκευση ενέργειας

Τα λιποκύτταρα αποθηκεύουν ενέργεια με την μορφή τριγλυκεριδίων. Σε συνθήκες πρόσληψης περίσσειας ενέργειας από την τροφή, εκείνη αποθηκεύεται ως λίπος στα λιποκύτταρα. Αντίθετα, όταν τα αποθέματα τροφής είναι περιορισμένα, αυξάνονται τα επίπεδα επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης στην κυκλοφορία, ενεργοποιούνται αδρενεργικοί υποδοχείς του λιποκυττάρου, καθώς και η ιστική λιπάση (με αύξηση του c-AMP) και επακόλουθη διάσπαση τριγλυκεριδίων (λιπόλυση) και τέλος τα παραγόμενα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και χρησιμοποιούνται ως πηγή ενέργειας (Καραλιώτα, 2009).

2. Θερμογένεση

Τα καφέ λιποκύτταρα μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται μη ρίγους θερμογένεση παράγουν θερμότητα, με τη βοήθεια της αποσυνδετικής πρωτεΐνης 1 (UCP1) που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια. Τα μπεζ λιποκύτταρα μπορούν όταν βρεθεί ο οργανισμός σε δυσμενείς συνθήκες (κρύο) δύναται να ενεργοποιηθούν και να παράγουν θερμότητα με παρόμοιο τρόπο με τα καφέ λιποκύτταρα (Lowell & Spiegelman, 2000).

3. Ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και της διατροφικής ομοιόστασης

Ο λιπώδης ιστός δεν αποτελεί μία παθητική αποθήκη ενέργειας, αλλά ένα ενδοκρινές όργανο που παράγει και εκκρίνει πληθώρα βιοενεργών πεπτιδίων (λιποκίνες). Σε αυτές συγκαταλλέγονται η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη. Ακόμα τα λιποκύτταρα ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των λιπών εκκρίνοντας λιπολυτικά ένζυμα (η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και η ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL)) και ρυθμίζουν της ευαισθησία στην ινσουλίνη και την γλυκόζη.

4. Ανοσολογική Λειτουργία

Τα λιποκύτταρα μέσω της έκκρισης κυτταροκινών και χημειοκινών, επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση και τη φλεγμονή. Η υπερβολική συσσώρευση λιποκυττάρων, είναι δυνατό να προκαλέσει χρόνια φλεγμονή, που μπορεί να συνδέεται την παχυσαρκία ή διαβήτη τύπου 2 (Grant & Dixit, 2015).

5. Μηχανική Προστασία και Μόνωση

Ο λιπώδης ιστός λειτουργεί προστατευτικά για τα εσωτερικά όργανα από μηχανικές βλάβες.

2.2 Τύποι λιποκυττάρων

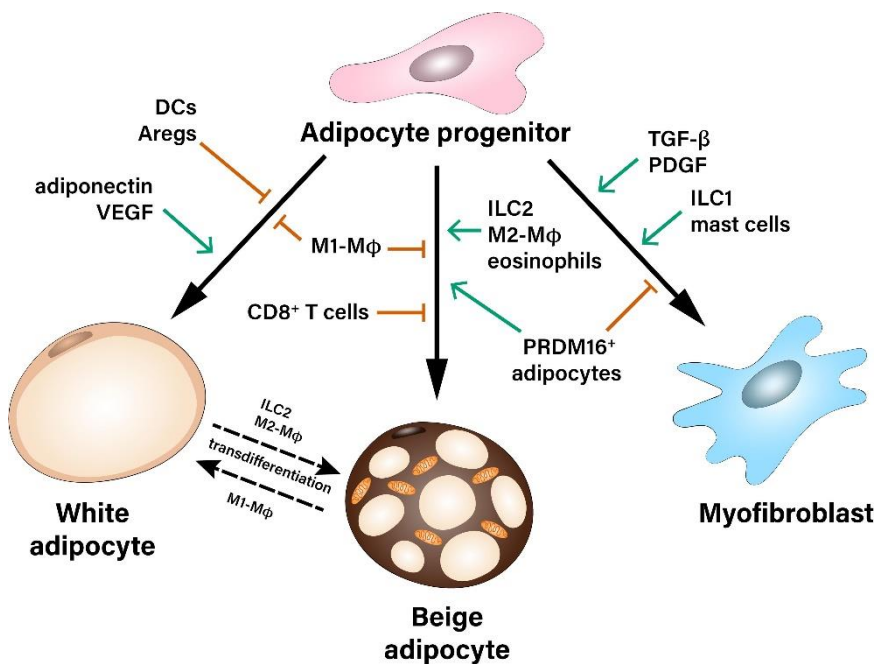
Κατά την διάρκεια της ανάπτυξής τους τα αδιποκύτταρα συναντώνται σε δύο μορφές:

A) Τα πρόδρομα λιποκύτταρα (προλιποκύτταρα) (adipose progenitor cells)

Μορφολογικά είναι μικρά και στρογγυλά ή πολυγωνικού σχήματος, ενώ ακόμα δεν έχουν σχηματιστεί οι λιπιδικές σταγόνες που αποτελούν χαρακτηριστικά των τυπικώς ώριμων λιποκυττάρων. Προέρχονται από μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα που υπάρχουν στον λιπώδη ιστό. Σε σχέση με τα ώριμα κύτταρα, ο πυρήνας τους τοποθετείται κεντρικότερα στο κύτταρο και είναι μεγαλύτερος αναλογικά με τον όγκο του και έχουν την δυνατότητα εν τέλει να διαιρούνται και να διαφοροποιούνται σε ώριμα λιποκύτταρα (Elkhwaga κ.ά., 2023)

B) Ωριμα λιποκύτταρα

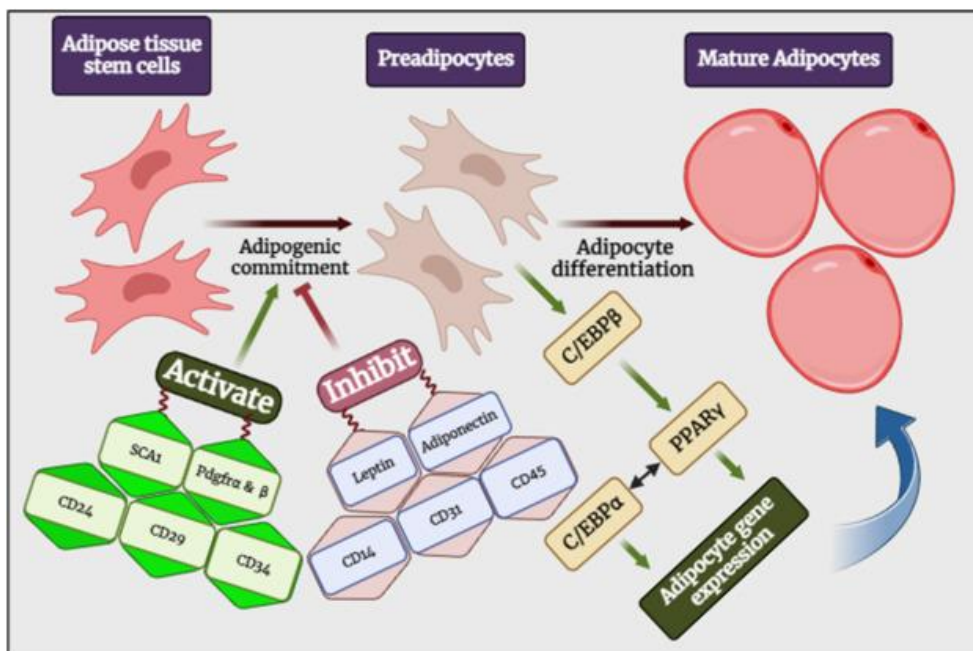
Μορφολογικά είναι σαφώς μεγαλύτερα, σχήματος σφαιρικού ή οβάλ και ο πυρήνας τους βρίσκεται περιφερειακά καθώς το μεγαλύτερο μέρος τους καταλαμβάνει η μεγάλη λιπιδική σταγόνα. Το κυτταρόπλασμά τους είναι περιορισμένο, αλλά περιέχει μία κεντρική λιπιδική σταγόνα που περιέχει τριγλυκερίδια και άλλες λιπιδικές ενώσεις για αποθήκευση ενέργειας. Όσον αφορά την διαίρεση και ανανέωσή τους, έχουν περιορισμένη ικανότητα καθώς ο βασικός στόχος τους είναι η αποθήκευση ενέργειας(Elkhwaga κ.ά., 2023) .



Εικόνα 8. Ωρίμανση πρόδρομων λιποκυττάρων σε λευκά, μπεζ λιποκύτταρα και μυοφιβροβλάστες

2.2.1 Αδιπογένεση

Η διαδικασία ωρίμανσης των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα ονομάζεται αδιπογένεση (γνωστή και ως διαφοροποίηση των λιποκυττάρων) και περιλαμβάνει ορισμένα διακριτά στάδια



Εικόνα 9 Κυτταρική και μοριακή βάση αδιπογένεσης (πηγή: Elkhawaga κ.ά., 2023)

1. Προκοινοτική φάση (commitment phase)

Δέσμευση μεσεγχυματικών προγονικών κυττάρων και μετατροπή τους σε προγενέστερους λιποβλάστες με την βοήθεια μεταγραφικών παραγόνων C/EBPβ και C/EBPδ. (Elkhawaga κ.ά., 2023)

2. Πρώιμη Φάση Διαφοροποίησης (Early Differentiation Phase):

Έκφραση μεταγραφικών παραγόντων PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) και C/EBPα (CCAAT/Enhancer Binding Protein alpha), που αποτελούν κεντρικούς ρυθμιστές της λιπογένεσης από τους λιποβλάστες. Οι αλλαγές των κυττάρων περιλαμβάνουν την αύξηση του μεγέθους τους και την έναρξη αποθήκευσης λιπιδίων (Savona-Ventura κ.ά., 2020)

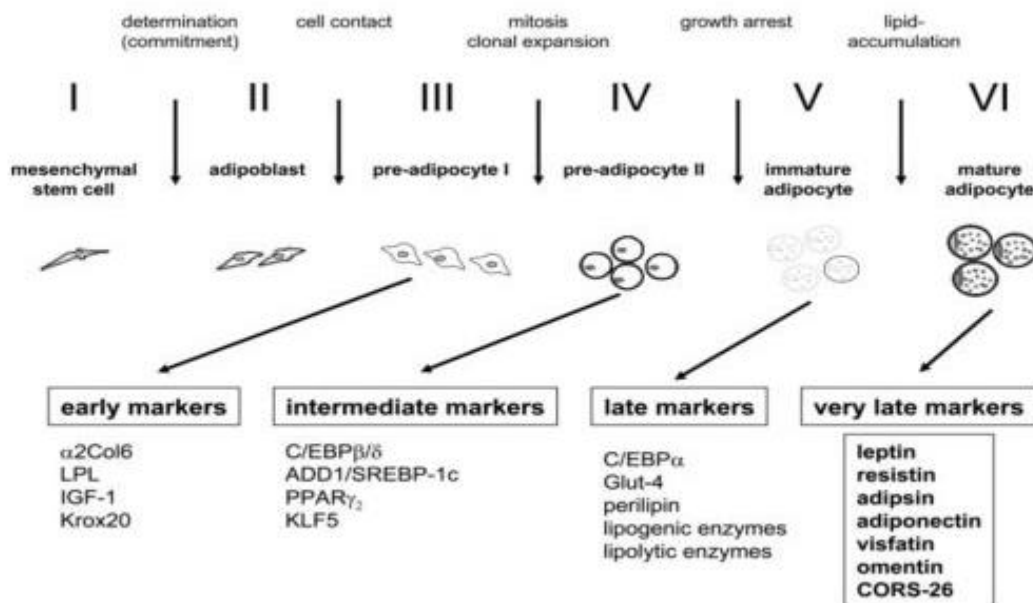
3. Ενδιάμεση Φάση Διαφοροποίησης (Intermediate Differentiation Phase):

Αποθήκευση λιπιδίων, ανάπτυξη χαρακτηριστικών ώριμων κυττάρων και παραγωγή απαραίτητων για την λιπογένεση ενζύμων όπως η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και η συνθεσάση των λιπαρών οξέων (FAS) (Elkhwaga κ.ά., 2023).

4. Τελική Φάση Διαφοροποίησης (Late Differentiation Phase):

Μετατροπή περογενέστερων λιποβλαστών σε ώριμα λιποκύτταρα τα οποία μπορούν να αποθηκεύσουν μεγάλα ποσά ενέργειας (τριγλυκερίδια), από μεταγραφικούς παράγοντες, (C/EBP, PPAR γ , του αυξητικού παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1) και της πρωτεΐνης που δεσμεύει το ρυθμιστικό στοιχείο της στερόλης (SREBP)) και συνέχιση της έκφρασης μεταγραφικών παραγόντων που διατηρούν την λειτουργία των ώριμων κυττάρων (Mukund κ.ά., 2017).

Γενικά η διαδικασία αυτή ρυθμίζεται από μεταγραφικούς παράγοντες όπως: PPAR γ και C/EBP α , CD24, CD29, CD34 ορμονικούς παράγοντες όπως η ινσουλίνη, θρεπτικά συστατικά όπως λιπαρά οξέα και γλυκόζη και εξωκυτταρικούς ρυθμιστές όπως οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες (Elkhwaga κ.ά., 2023).



Εικόνα 10. Αλληλουχία των σταδίων διαφοροποίησης στη διαδικασία της λιπογένεσης. Σε κάθε στάδιο αναφέρονται και οι παράγοντες που συμμετέχουν. (Schaffler A, et al. *Endocr Rev* 2006; 27: 449-467).

Κεφάλαιο 3^ο: Λιπογένεση

Η διαδικασία με την οποία συντίθενται τα λιπαρά οξέα από μόρια ακετυλοσυνένζυμου Α (acetyl CoA) ονομάζεται λιπογένεση. Τα acetyl CoA προέρχονται είτε από τον καταβολισμό υδατανθράκων είτε από τον καταβολισμό των πρωτεϊνών (όταν αυτές είναι παραπάνω από τις άμεσες ενεργειακές ανάγκες του σώματος) (Mitra & Metcalf, 2012). Πραγματοποιείται στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό και περιλαμβάνει την σύνθεση των λιπαρών οξέων, την επακόλουθη σύνθεση τριγλυκεριδίων (Kersten, 2001)

Η διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για την αποθήκευση ενέργειας και η υπερβολική λιπογένεση μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση λίπους και πιθανά παχυσαρκία. Γενικά η συσσώρευση του λίπους ρυθμίζεται από την ισορροπία μεταξύ αναβολικών (αδιπογένεση και λιπογένεση) και των καταβολικών (λιπόλυση, β-οξείδωση λιπαρών οξέων και θερμογένεση) βιοχημικών διεργασιών. Οι παράγοντες ρύθμισής της είναι ορμονικοί, διατροφικοί και γενετικοί. Οι χημικές αντιδράσεις της αποικοδόμησης (λιπόλυσης) και της σύνθεσης λιπαρών οξέων (λιπογένεσης) έχουν σχέση ειδώλου-αντικειμένου και βασίζονται σε τέσσερα κύρια βήματα (Chen, 2016).

Στάδια λιπογένεσης:

1) Γλυκόλυση:

Διάσπαση της γλυκόζης μέσω της και μετατροπή της σε πυροσταφυλικό οξύ, το οποίο εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA μέσω της οξείδωσης του πυροσταφυλικού (Meliala κ.ά., 2021).

2) Κύκλος κιτρικού οξέος:

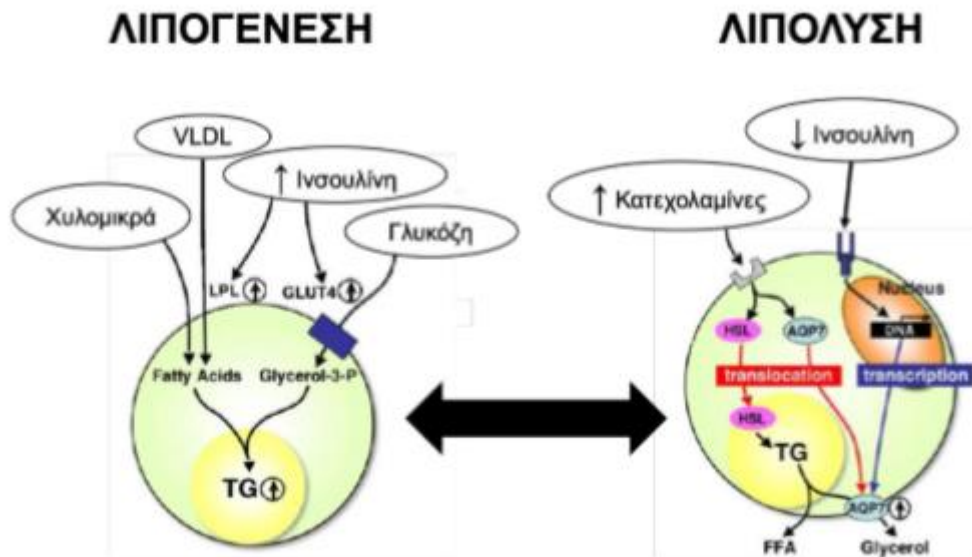
Το ακετυλο-CoA ενώνεται με το οξαλοξικό οξύ προς σχηματισμό κιτρικού οξέος, το οποίο μπορεί να μεταφερθεί έξω από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα όπου διασπάται σε ακετυλο-CoA και οξαλοξικό οξύ.

3) Σύνθεση λιπαρών οξέων

Στο κυτταρόπλασμα το ακετυλο-CoA μέσω της διαδικασίας που καταλύεται από το σύμπλεγμα της συνθεσάσης των λιπαρών οξέων (FAS), χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων

4) Δημιουργία τριγλυκεριδίων

Σύνδεση λιπαρών οξέων με γλυκερόλη προς σχηματισμό τριγλυκεριδίων, τα οποία αποθηκεύονται στον λιπώδη ιστό (Griffin & Abbott, 2022).



Εικόνα 11. Οι διαδικασίες της λιπογένεσης και της λιπόλυσης σε επίπεδο λευκού λιποκυττάρου. (Hibuse et al. *Biochim Biophys Acta. Rev* 2006:10).

Κεφάλαιο 4^ο: Θερμογένεση

4.1 Ορισμός και μηχανισμός

Μία από τις κυριότερες λειτουργίες του φαιού λιπώδους ιστού είναι η ενέργεια που παράγεται να διαχέεται υπό τη μορφή θερμότητας (θερμογένεση) σε ψυχικά περιβάλλοντα, λειτουργώντας ως προστατευτικός μηχανισμός (Blatteis, 2007).

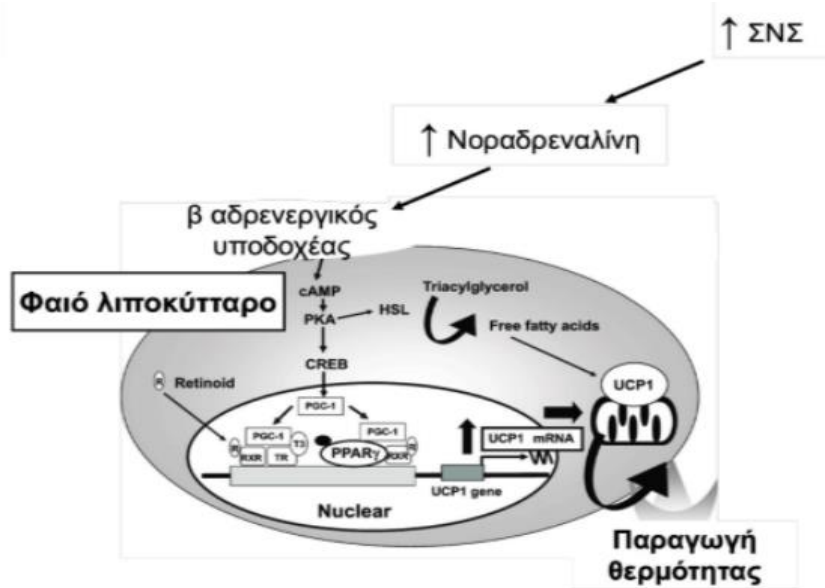
Η θερμογένεση των φαιών λιποκυττάρων έχει δύο απαιτήσεις:

1. Τη μιτοχονδρική βιογένεση
2. Την έκφραση της μεταφορικής πρωτεΐνης αποσύνδεσης -1 (uncoupling protein-1, UCP-1).

Επιθηλιακοί αδένες κατά την περιγραφή των μεταφορέων UCP στα μιτοχόνδρια, η UCP-1 εξαλείφει την κλίση συγκέντρωσης των πρωτονίων διαμέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, που δημιουργείται με την μεταφορά των ηλεκτρονίων δια μήκους της αλυσίδας μεταφοράς (Campbell, 2006).

Η θερμογένεση λαμβάνει χώρα διότι η UCP-1 εξαιτίας της ανάστροφης ροής πρωτονίων, που είχαν αρχικά μεταφερθεί στο διαμεμβρανικό χώρο, και την επανείσοδό τους εντός της μιτοχονδριακής θεμέλιας ουσίας, μετακινούμενα από υψηλότερη σε χαμηλότερη συγκέντρωση (Clapham, 2012).

Συνεπώς, η UCP-1 λειτουργεί ως αποσυζευκτής, με την αποσύνδεση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων από τη φωσφορυλίωση για την παραγωγή του ATP. Αυτό έχει ως συνέπεια η ενέργεια που παράγεται εξαιτίας της ροής των ηλεκτρονίων να μην χρησιμοποιείται για τη σύνθεση του ATP αλλά να διαχέεται ως θερμότητα (Clapham, 2012).



Εικόνα 12. Η διαδικασία της θερμογένεσης σε επίπεδο φαιού λιποκυττάρου. (Olekrug, R., Polymeropoulos, M. Jastrosh, Brown adipose tissue: physiological function and evolutionary significance. Rev 2015:185:587-606).

4.2 Τύποι θερμογένεσης

1. Βασική θερμογένεση (Basal Thermogenesis):

Η παραγωγή θερμότητας για την διατήρηση των βασικών λειτουργιών του σώματος όταν αυτό βρίσκεται σε ηρεμία (πχ αναπνοή, κυκλοφορία αίματος) (Zheng κ.ά., 2013)

2. Θερμογένεση Πρόκλησης Τροφής (Diet-Induced Thermogenesis - DIT):

Η κατανάλωση τροφής και συγκεκριμένα οι διεργασίες της διάσπασης, της απορρόφησης, της μεταφοράς και της αποθήκευσης θρεπτικών ενώσεων έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή θερμότητας (Westerterp, 2004).

3. Προσαρμοστική ή Ρυθμιζόμενη Θερμογένεση (Adaptive or Regulatory Thermogenesis):

Διατήρηση της θερμοκρασίας του οργανισμού όταν εκείνος βρεθεί σε περιβαλλοντικές μεταβολές (πχ υπερβολική ζέστη, κρύο). Υποκατηγορίες της προσαρμοστικής θερμογένεσης είναι η θερμογένεση εξαιτίας των σκελετικών μυών (shivering thermogenesis) και την μη ρίγωση θερμογένεση, κατά κύριο λόγο μέσω του BAT(Cannon & Nedergaard, 2004).

4. Θερμογένεση Μέσω Σωματικής Άσκησης (Exercise-Induced Thermogenesis):

Η σωματική άσκηση αυξάνει την παραγωγή θερμότητας, καθώς αυξάνεται ο μεταβολικός ρυθμός των διεργασιών (Vidal & Stanford, 2020)

4.3 UPC1 (uncoupling protein 1)

Η UPC1 είναι μέρος των διαζευκτικών πρωτεϊνών, είναι ανιόν λιπαρού οξέος που εντοπίζεται στην μιτοχονδριακή μεμβράνη εσωτερική) και ως βασικός της ρόλος είναι η διάχυση πρωτονίων που προκύπτουν από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Συγκεκριμένα, κατά την αναπνοή, εκτρέπουν την ενέργεια από την ATP-σύνθεση (αποσύζευξη οξειδωτικής φωσφορυλίωσης) για παραγωγή θερμότητας μέσω διαρροής πρωτονίων(Baschiera κ.ά., 2021). Στα κύτταρα των θηλαστικών συναντώνται τρία ομόλογα UCP: UCP1, UCP2 και UCP3. Η UCP1 βρίσκεται στον καφέ λιπώδη ιστό, και παρά το μικρό ποσοστό BAT στους ενήλικες η UCP3 έχει βρεθεί σε μεγάλο ποσοστό στους σκελετικούς μύες (Rusyniak & Sprague, 2006).

Η οξειδωτική φωσφορυλίωση έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας με την μορφή ATP. Κατά την διάσπαση υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπών παράγεται το ακετυλου-συνενζύμου Α και μέσω του κύκλου του Krebs πραγματοποιείται η παραγωγή ηλεκτρονίων (e^-) με τη μορφή NADH και FADH₂ στα μιτοχόνδρια. Με την σειρά τους, τα τελευταία μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας οξειδώνονται, με αποτέλεσμα τα ηλεκτρόνια να μεταφέρονται στο σύμπλοκο οξειδάση του κυτοχρώματος και τελικά στο οξυγόνο. Με την ροή ηλεκτρονίων, γίνεται άντληση πρωτονίων εκτός μιτοχονδρίου συνεπώς μεταβολή του pH και του ηλεκτρικού δυναμικού γύρω από την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Εν συνεχεία, τα πρωτόνια μεταφέρονται προς τη μιτοχονδριακή μήτρα βάσει εξαιτίας της ηλεκτροχημικής τους μεταβολής και η συνθάση του ATP χρησιμοποιεί την ενέργεια, για τη μετατροπή του ADP σε ATP. Οι διαδικασίες της φωσφορυλίωσης και της αναπνευστικής αλυσίδας είναι δύο διαδικασίες που συνδέονται μεταξύ τους και η UPC1 προκαλεί την αποσύζευξή τους, καθώς επιτρέπει την διαρροή πρωτονίων, με αποτέλεσμα να μην

διέρχονται μέσω της ATP συνθάσης και τελικά παράγεται ενέργεια με την μορφή θερμότητας (Crichton κ.ά., 2017; Hinkle, 2005).

4.4 Θερμορύθμιση

Η θερμοκρασία του ανθρώπινου σώματος παραμένει σχετικά σταθερή παρά τις μεταβολές στην θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Αυτή η ομοιοθερμία εφαρμόζεται μόνο στην θερμοκρασία του πυρήνα ($\approx 37^{\circ}\text{C}$) του σώματος. Τα άκρα και το δέρμα (περίβλημα) παρουσιάζουν ποικιλοθερμία, δηλαδή η θερμοκρασία τους μεταβάλλεται κατά ένα μέρος σύμφωνα με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Για να διατηρηθεί η θερμοκρασία του πυρήνα σταθερή, το σώμα πρέπει να ισορροπήσει την ποσότητα της θερμοκρασίας που παράγει και απορροφάει με την θερμοκρασία που χάνει, μέσω της θερμορύθμισης (Sahni & Polin, 2013).

Η θερμοκρασία του πυρήνα παρουσιάζει κερκαδική μεταβολή. Κυμαίνεται σε περίπου $0,6^{\circ}\text{C}$. Οι μεταβολές του σημείου αναφοράς ελέγχονται από ένα εσωτερικό βιολογικό ρολόι. Παρατεταμένες διακυμάνσεις του σημείου αναφοράς εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου και σε πυρετό (Cheshire, 2016; Sahni & Polin, 2013).

Το κέντρο ελέγχου για την θερμοκρασία του σώματος και οι κεντρικοί θερμοαισθητήρες βρίσκονται στον υποθάλαμο. Επιπλέον θερμοαισθητήρες βρίσκονται στον νωτιαίο μυελό και στο δέρμα. Το κέντρο ελέγχου συγκρίνει την πραγματική θερμοκρασία του πυρήνα με την τιμή του σημείου αναφοράς και παίρνει μέτρα για να αντισταθμίσει κάθε διαφορά (Mendoza & Griffin, 2010).

Όταν η θερμοκρασία του πυρήνα αυξάνει πάνω από το σημείο αναφοράς (πχ κατά τη διάρκεια άσκησης) το σώμα αυξάνει την εσωτερική ροή θερμότητας διαστέλλοντας τα αγγεία του δέρματος. Αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις ανοίγουν στην περιφέρεια, ειδικά στα δάκτυλα. Ο όγκος αίματος που μεταφέρεται ανά μονάδα χρόνου δεν μεταφέρει μόνο θερμότητα, αλλά ελαττώνει και την ανταλλαγή της θερμότητας μεταξύ των αρτηριών και των φλεβών. Επιπλέον, η φλεβική επιστροφή στα άκρα ανακατευθύνεται από τις εν τω βάθει, συνοδευτικές φλέβες προς τις επιπολής φλέβες. Επίσης αυξάνεται και η έκκριση του ιδρώτα. Κεντρικοί θερμοαισθητήρες παράγουν ώσεις που ενεργοποιούν τους ιδρωτοποιούς αδένες. Οι προσαγωγές νευρικές ίνες προς τους ιδρωτοποιούς αδένες είναι χολινεργικές ίνες που συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Mendoza & Griffin, 2010; Williams κ.ά., 2009).

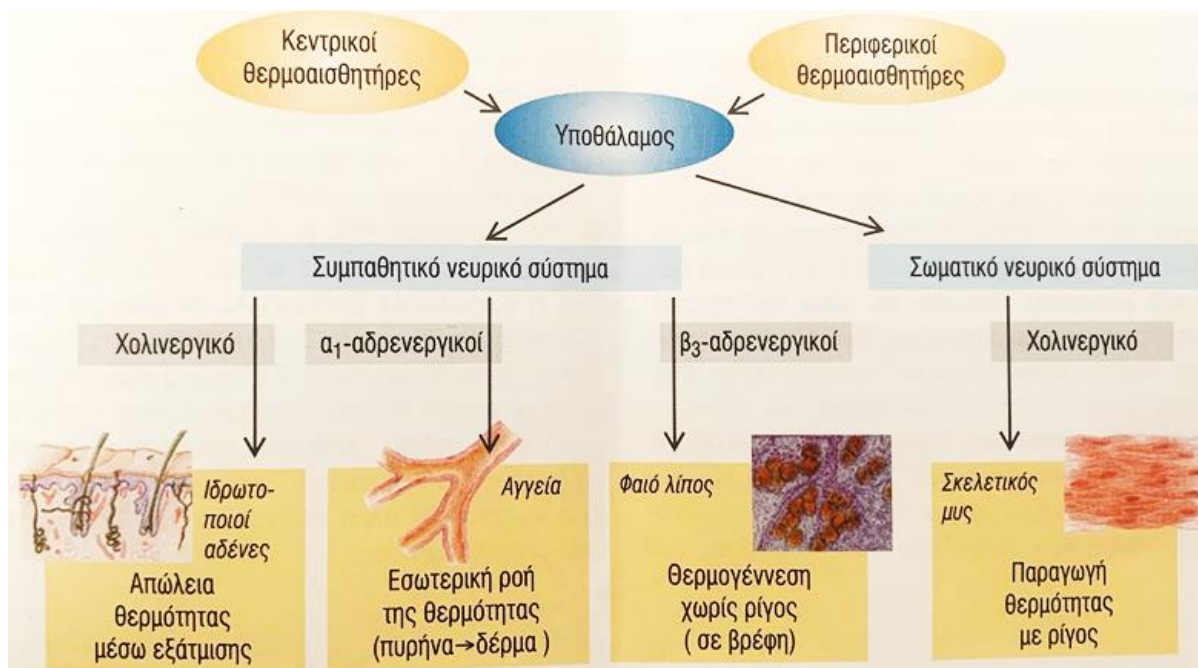
Όταν η θερμοκρασία του πυρήνα πέσει κάτω από το σημείο αναφοράς το σώμα ελέγχει την απώλεια της θερμότητας με τη σύσπαση των αγγείων στο περίβλημα και αυξάνει την

παραγωγή θερμότητας δημιουργώντας εκούσια και ακούσια (ρίγος) μυϊκή σύσπαση (Williams κ.ά., 2009).

Αν και τα βρέφη μπορούν να γίνουν γρήγορα υποθερμικά λόγω της μεγάλης αναλογίας επιφάνειας/όγκου, το φαιό τους λίπος επιτρέπει σε αυτά να παράγουν θερμότητα (θερμογένεση χωρίς ρίγος).

Σε έκθεση σε χαμηλές περιβαλλοντικές θερμοκρασίες, αυτοί οι τρεις μηχανισμοί ενεργοποιούνται από τους υποδοχείς του κρύου κάτω από το δέρμα.

Το εύρος των περιβαλλοντικών θερμοκρασιών μεταξύ των ουδών εφίδρωσης και ρίγος είναι γνωστός ως θερμοουδέτερη ζώνη. Βρίσκεται περίπου μεταξύ 27 οC και 32 οC σε σχεδόν γυμνά άτομα. Το μοναδικό αναγκαίο μέτρο θερμορύθμισης σε αυτό είναι η μεταβολή της ροής του αίματος στο δέρμα. Το στενό εύρος αυτής της ζώνης δείχνει την θερμορυθμιστική σημασία της συμπεριφοράς. Η θερμοουδέτερη ζώνη γίνεται υποκειμενικά αντιληπτή ως ζώνη άνεσης. Σε κατάσταση ηρεμίας ένα γυμνό άτομο αισθάνεται άνετο σε περίπου 28 οC και περίπου 31 οC με 36 οC στο νερό, ανάλογα με το πάχος του υποδόριου λίπους (μονωτής θερμότητας) (Cheshire, 2016; Mendoza & Griffin, 2010).



Εικόνα 13. Νευρικοί παράγοντες που επηρεάζουν την θερμορύθμιση . (Silbernagl S, Desporoulos A. Εγχειρίδιο Φυσιολογίας 2010: 9: 227).

Κεφάλαιο 5^ο: Λιπώδης ιστός ως εκκριτικό όργανο

Για πολλά χρόνια ο λιπώδης ιστός θεωρούταν ως ένα απλό, παθητικό όργανο αποθήκευσης ενέργειας με την μορφή τριγλυκεριδίων, όμως τα τελευταία χρόνια μέσω της έρευνας και της επιστημονικής προόδου έχει προκύψει το συμπέρασμα ότι δεν είναι απλώς ένα αδρανές όργανο. Αντίθετα, είναι ένα δυναμικό όργανο με ενδοκρινικές λειτουργίες, που μπορεί να συνθέσει ενεργές ενώσεις που ρυθμίζουν την μεταβολική ομοιόσταση καθώς και να επικοινωνήσει με άλλα όργανα όπως το ήπαρ και το πάγκρεας (Coelho κ.ά., 2013). Οι λιποκίνες ή αδιποκίνες είναι βιοδραστικά μόρια και ασκούν πληθώρα δράσεων και ρυθμίζουν σημαντικές διεργασίες σε πολλά όργανα στόχους όπως το ήπαρ, ο εγκέφαλος, το καρδιαγγειακό σύστημα κ.ά και πολλές από αυτές έχουν άμεση συσχέτιση με καταστάσεις όπως η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Προέρχονται από λιποκύτταρα, από άλλους τύπους κυττάρων που υπάρχουν στον λιπώδη ιστό (μακροφάγα, λεμφοκύτταρα κ.ά), αλλά και από κύτταρα άλλων οργάνων (πχ ηπατικά). Η έρευνα για τις εκκριτικές ιδιότητες του λιπώδους ιστού είναι σχετικά πρόσφατες, με σημαντικές προοπτικές για το μέλλον καθώς νέες λιποκίνες συνεχίζουν να προστίθενται, και παράλληλα ανοίγει ο δρόμος για θεραπευτικές χρήσεις τους έναντι διαφόρων νοσηροτήτων (Fève κ.ά., 2016).

Πίνακας 1. Παράγοντες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία του αίματος και αντίστοιχη λειτουργία/επίδραση στους στόχους τους (πηγή: Coelho κ.ά., 2013).

Μόριο	Λειτουργία/επίδραση
Λεπτίνη	Σήματα στον εγκέφαλο σχετικά με τα αποθέματα σωματικού λίπους. Ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής δαπάνης. Μεγάλη ποικιλία φυσιολογικών λειτουργιών
Αδипονεκτίνη	Παίζει προστατευτικό ρόλο στην παθογένεση του διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών παθήσεων
Ρεζιστίνη	Υποθετικός ρόλος στην αντίσταση στην ινσουλίνη
TNF-α	Επηρεάζει τη σηματοδότηση των υποδοχέων ινσουλίνης, πιθανή αιτία ανάπτυξης αντίστασης στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία
IL-6	Προφλεγμονώδης, μεταβολισμός λιπιδίων και γλυκόζης, ρύθμιση σωματικού βάρους
PAI-1 Αγγειοτασινολυγόνο	Αναστολέας του ινωδολυτικού συστήματος με αναστολή της ενεργοποίησης του πλασμινογόνου Πρόδρομος της αγγειοτενσίνης II; ρυθμιστής της αρτηριακής πίεσης και της ομοιόστασης των ηλεκτρολυτών
FFA	Οξειδώνεται στους ιστούς για την παραγωγή τοπικής ενέργειας. Χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τριγλυκερίδια και δομική μοριακή σύνθεση. Συμμετέχει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη
ASP VEGF	Επηρεάζει το ρυθμό σύνθεσης τριακυλογλυκερόλης στον λιπώδη ιστό Διέγερση αγγειογένεσης
Αδιψίνη	Πιθανή σχέση μεταξύ της οδού του συμπληρώματος και του μεταβολισμού του λιπώδους ιστού
Γλυκερίνη	Δομικό συστατικό των κύριων κατηγοριών βιολογικών λιπιδίων και γλυκονεογονικού προδρόμου
IGF-1	Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό μιας μεγάλης ποικιλίας κυττάρων και μεσολαβεί σε πολλά κύτταρα και πολλές από τις επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης

5.1 Λεπτίνη

5.1.1 Δομή και βιολογία

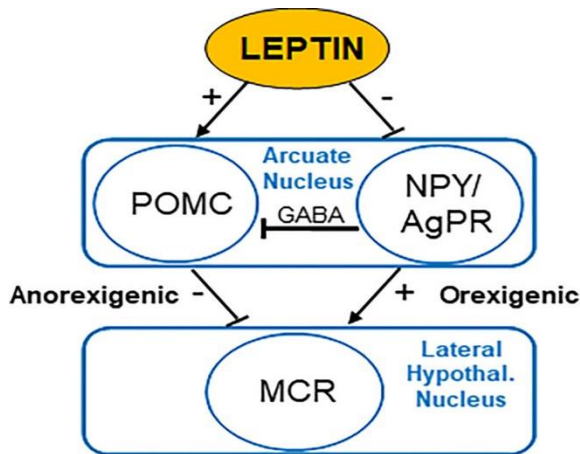
Η λεπτίνη ή υποδοχέας λεπτίνης (LepR ή LR) ή αλλιώς υποδοχέας της παχυσαρκίας (Ob-R) είναι ένα πολυπεπίδιο 146 αμινοξέων που εκκρίνεται από τον λευκό λιπώδη ιστό και βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος, αναλογικά με την μάζα σώματος. Είναι μία πεπτιδική ορμόνη, ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων κυτοκινών τύπου I (κυτοκίνης γλυκοπρωτεΐνης), και έχει μοριακό βάρος 16 kDa, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q31 και

κωδικοποιείται από το γονίδιο *LEPR*. Έχει 6 ισομορφές, με παρόμοια εξωκυτταρική περιοχή δέσμευσης συνδέτη στο N-άκρο της πεπτιδικής αλυσίδας και μία διαμεμβρανική περιοχή στην οποία ο υποδοχέας μεταδίδει σήματα κατά μήκος της κυτταρικής μεμβράνης (Gorska κ.ά., 2010).

Από τις 6 ισομορφές του υποδοχέα στον άνθρωπο (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf), ο Ob-Rb σχετίζεται με τη μετάδοση του σήματος, καθώς βρίσκεται στο μεγαλύτερο μέρος του ενδοκυτταρικού τμήματος. Ο Ob-Rb εκφράζεται στον υποθάλαμο και οι Ob-Ra, Ob-Rc συμβάλουν στην πρόσληψη της λεπτίνης από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η μεταφορά του σήματος σε ενδοκυτταρικό επίπεδο, ενεργοποιείται με διάφορες οδούς (JAK2/STAT3, JAK2/STAT5, PI3K, MAPK, AMPK, mTOR) (Dornbush & Aeddula, 2024).

Στον μηχανισμό δράσης, ακολουθείται η οδός JAK-STAT, για τον διμερισμό της LR. Αποτέλεσμα του διμερισμού είναι η φωσφορυλίωση της κινάσης τυροσίνης JAK2 σε τρία υπολείμματα τυροσίνης που χρησιμεύουν ως θέσεις πρόσδεσης για τις πρωτεΐνες SHP2, STAT5 και STAT3. Το SHP να συμμετέχει στη σηματοδότηση ERK, ενώ η λειτουργία του STAT 5 δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Το STAT 3 δρα ως μεταγραφικός παράγοντας υπεύθυνος για τη μεσολάβηση των πρωταρχικών δράσεων της λεπτίνης (Myers κ.ά., 2008).

Η ισομορφή Ob-Re είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση των επιπέδων της ελεύθερης λεπτίνης στην κυκλοφορία του αίματος. Η λεπτίνη παράγεται κυρίως από τον υποδόριο λιπώδη ιστό, ενώ σε μικρότερες ποσότητες μπορεί να παραχθεί και από άλλους ιστούς, όπως ο μαζικός αδένας, ο στόμαχος, οι σκελετικοί μύες, ο μυελός των οστών, οι ωοθήκες και ο πλακούντας. Βρίσκεται και σε ελεύθερη μορφή, αλλά και συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Η συγκέντρωσή της στον ορό του αίματος μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του 24ώρου, καθώς επηρεάζεται από τη διατροφική κατάσταση του ατόμου. Έτσι, είναι μειωμένη μετά τη νηστεία, ενώ αντιθέτως αυξάνεται με τη σίτιση και η έλλειψή της συμβάλει σε λοιμώξεις και φλεγμονές (El Ayadi κ.ά., 2018).



Εικόνα 14. Ρύθμιση της όρεξης από τη λεπτίνη που δρα στον τόξο πυρήνα του υποθαλάμου. POMC, προοπιομελανοκορτίνη; NPY, νευροπεπτίδιο Y; AgRP, πρωτεΐνη σχετιζόμενη με αγούτι. MCR, υποδοχείς μελανοκορτίνης; GABA, γ-αμινοβουτυρικό οξύ. (πηγή: Obradovic κ.ά.)

5.1.2 Δράσεις και λειτουργίες λεπτίνης

Η λεπτίνη στον ανθρώπινο οργανισμό είναι σε αναλογία με το σωματικό λίπος και τον δείκτη μάζας σώματος, οπότε όσο αυξάνονται τα λιποκύτταρα τόσο αυξάνεται και η παραγωγή της. Έτσι, επιδρά στον εγκέφαλο (ειδικά στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον υποθάλαμο) προκειμένου να ελαττωθεί η όρεξη, ρυθμίζοντας τον κορεσμό και επηρεάζοντας τον μεταβολικό ρυθμό (Dardeno κ.ά., 2010).

Στον υποθάλαμο, η πλευρική υποθαλαμική περιοχή και οι πυρήνες είναι οι θέσεις που δρα κατά κύριο λόγο η λεπτίνη. Όταν ενεργοποιούνται οι περιοχές αυτές, επέρχονται αλλαγές στους άξονες του θυρεοειδούς, των γονάδων, της αδρενοκορτικοτροπικής ορμόνη, στην ανάπτυξη κορτιζόλης και αλλαγές στη γνωστική λειτουργία του εγκεφάλου, αλλά και στα συναισθήματα και στη μνήμη (Dardeno κ.ά., 2010; Scarpace κ.ά., 2005).

Η δράση της λεπτίνης στον τοξοειδή πυρήνα του εγκεφάλου (ARC), είναι σημαντική για την ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης. Περιέχονται ορεξιγονικούς νευρώνες (νευροπεπτίδιο AgRP/NPY) και νευρώνες που περιέχουν ανορεξιγόνο προοπιομελανοκορτίνη (POMC). Η λεπτίνη διεγείρει τους νευρώνες POMC και αναστέλλει τους AgRP/NPY- με αποτέλεσμα την μειωμένη όρεξη (El Ayadi κ.ά., 2018).

Ακόμα, η λεπτίνη εμφανίζει και αντιδιαβητική δράση με την ρύθμιση της λιπογένεσης στο ήπαρ και την αύξηση της οξειδωσης των λυπαρών οξέων στους μύες, ανεξάρτητα από την σίτιση και την κατανάλωση ενέργειας (Meek & Morton, 2012).

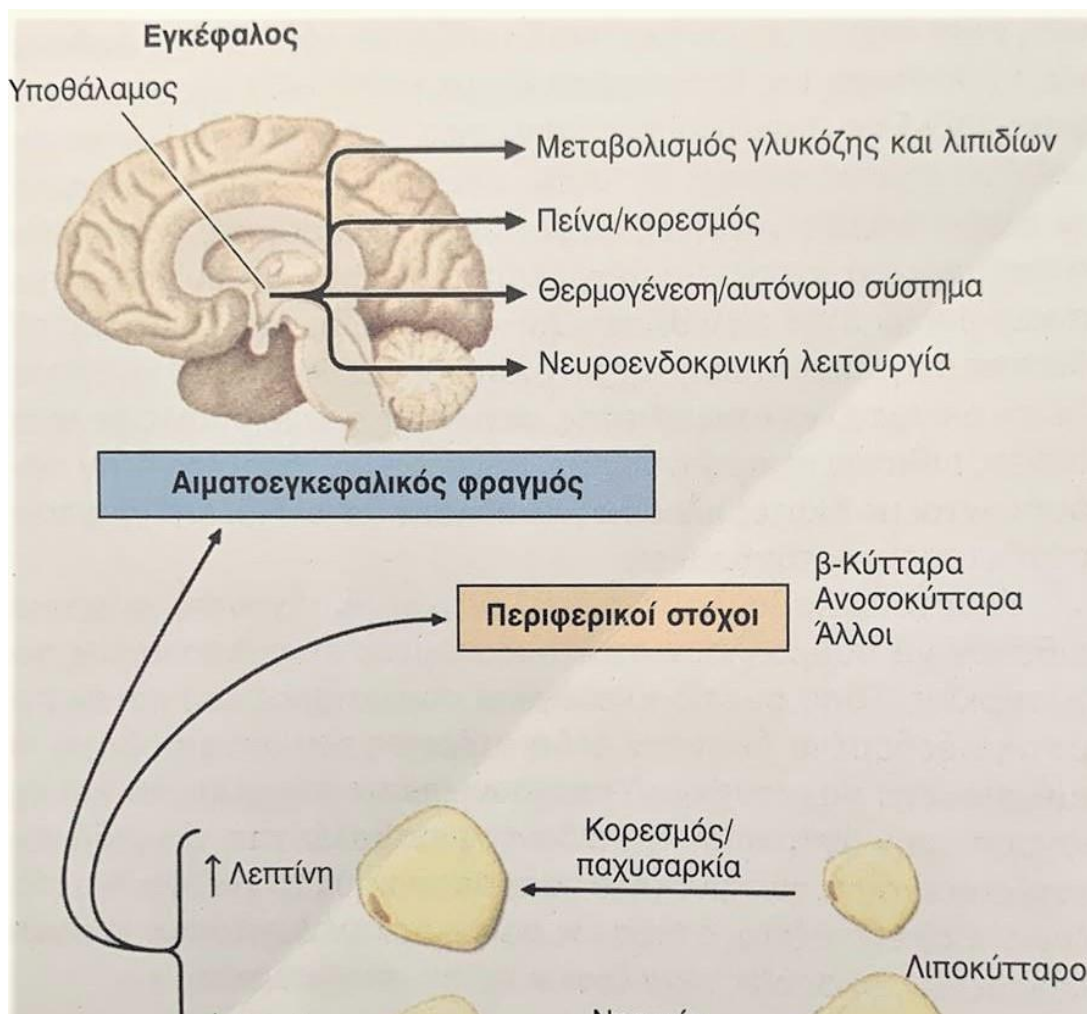
Όσον αφορά το ανοσοποιητικό σύστημα, η λεπτίνη παρουσιάζει ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και η έκκρισή της μπορεί να προκληθεί από διάφορα στεροειδή, θυροειδείς

ορμόνες και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNFα) (La Cava, 2017). Προάγεται η ενεργοποίηση και η παραγωγή T- λεμφοκυττάρων και διάφορων κυτοκινών όπως ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), για ενίσχυση της κυτταρικής ανοσίας. Επίσης, προάγει και την παραγωγή φλεγμονόδων κυτοκινών, όπως η TNFα, η IL-6 και η IL-1β με σκοπό την αντιμετώπιση λοιμώξεων. Τέλος, διαδραματίζει ρόλο και σε αυτοάνοσες νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Ait Eldjoudi κ.ά., 2022; COJOCARU κ.ά., 2013; Fantuzzi, 2009)

Όσον αφορά ανθρώπους που πάσχουν από παχυσαρκία, εντοπίστηκαν υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό (λόγω αυξημένης παραγωγής της από τα λιποκύτταρα). Παρόλα αυτά παρουσιάζουν αντίσταση στην λεπτίνη, αντίστοιχη με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II., δηλαδή το σώμα δεν ανταποκρίνεται αποτελεσματικά στα σήματά της. Οι ασθενείς αυτοί δεν έχουν το αίσθημα του κορεσμού κατά τη σίτιση, παρά τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης στον οργανισμό τους. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αντίσταση δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί και πορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες (Obradovic κ.ά., 2021).

Αν και η ρύθμιση της αποθήκευσης του λίπους θεωρείται η κύρια λειτουργία της λεπτίνης, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, χωρίς να είναι πλήρως ξεκάθαρο αν δρα προστατευτικά ή όχι. Έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό και συνδέεται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, γεγονός που συσχετίζει και την παχυσαρκία με τις τελευταίες. Μέσω διατροφής και άσκησης μπορεί να επιτευχθεί μείωση των επιπέδων λεπτίνης λόγω αλλαγών στο ενεργειακό ισοζύγιο, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στον μεταβολισμό των λιπιδίων (Rahnama, 2009; Sattar κ.ά., 2009).

Η λεπτίνη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για τη θεραπεία της αντίστασης της ινσουλίνης και της ηπατικής στεάτωσης ανθρώπους με συγγενή βαριά λιποδυστροφία, με ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία (Matsuzawa, 2005).



Εικόνα 15. Το οργανικό σύστημα που ρυθμίζει η λεπτίνη. Τα αυξανόμενα ή ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης δρουν μέσω του υποθαλάμου επηρεάζοντας την όρεξη, την ενεργειακή κατανάλωση και την νευροενδοκρινική λειτουργία, και μέσω των περιφερειακών σημείων επηρεάζοντας συσ

5.2 Αδιπονεκτίνη

5.2.1 Δομή και βιολογία

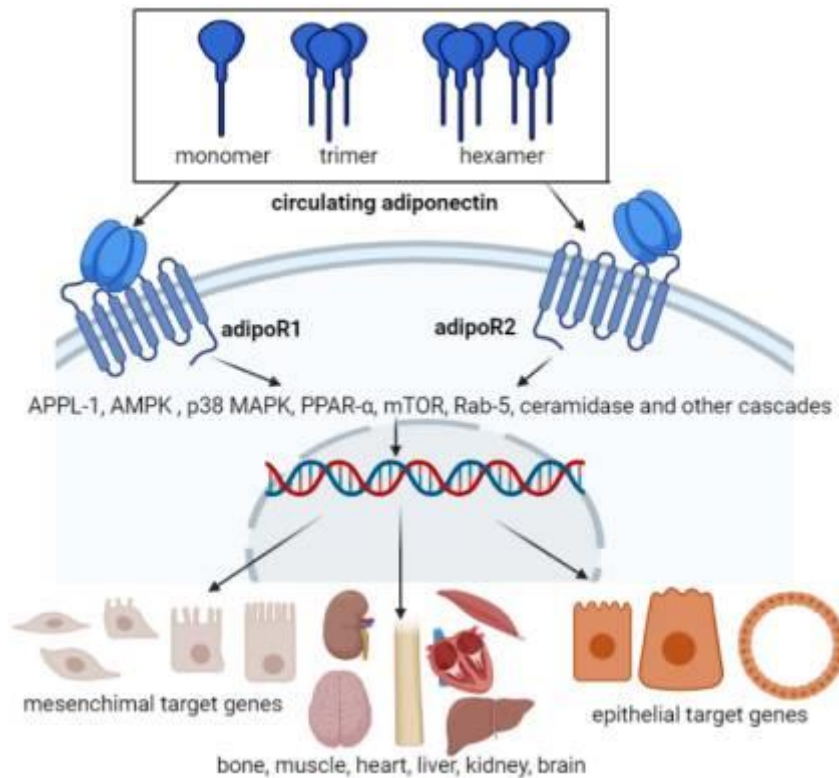
Η αδιπονεκτίνη (APN, Acrp 30) είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 244 αμινοξέα, η οποία δομικά μοιάζει με τα κολλαγόνα VIII και X και συμπληρωματικό παράγοντα C1q, ανήκει και εκείνη στις κυτοκίνες όπως η λεπτίνη, εκκρίνεται κυρίως από τα λευκά λιποκύτταρα (σε πολύ μικρά ποσοστά από άλλους τύπους κυττάρων πχ καρδιακά) απελευθερώνεται στο αίμα. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27 και κωδικοποιείται από το γονίδιο *apM1* και μπορεί να απομονωθεί από τον ορό του αίματος, στον οποίο βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις (5–30 μg/mL) αντιπροσωπεύει το 0,01% των συνολικών πρωτεϊνών του και είναι αντιστρόφως ανάλογες με τις συγκεντρώσεις της κοιλιακής παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του διαβήτη τύπου II (Krause κ.ά., 2019; Ziemke & Mantzoros, 2010).

Υπάρχουν τρεις γνωστοί υποδοχείς: AdipoR1, AdipoR2 και T-cadherin που έχουν διακριτές συγγένειες για τις διάφορες μορφές APN που κυκλοφορούν. Η βασική μορφή APN που υπάρχει μόνο στα αδιποκύτταρα είναι ένα μονομερές 30kDa, και οι κυκλοφορίζουσες μορφές της είναι: ένα τριμερές χαμηλού μοριακού βάρους (LMW), ένα εξαμερές μεσαίου μοριακού βάρους (MMW) που σχηματίζεται μέσω της αυτοσύνδεσης δύο τριμερών και πολυμερή υψηλού μοριακού βάρους (HMW) (έως 800kDa) (Allegra κ.ά., 2018). Η τελευταία είναι η πιο βιολογικά δραστική και ωφέλιμη μορφή για τον οργανισμό. Άλλες δύο μορφές της είναι η πλήρους μήκους (fAPN) και η σφαιρική gAPN. (Alzahrani κ.ά., 2014)

Η έκφρασή της είναι μία πολύπλοκη διαδικασία με διάφορους ρυθμιστικούς παράγοντες. Οι κύριοι μεταγραφικοί παράγοντες του γονιδίου της αδιπονεκτίνης ο PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma) ο οποίος επιδρά στην διαφοροποίηση των λιποκυττάρων αλλά και στην έκφραση γονιδίων για τον μεταβολισμό των λιπών, και ο C/EBP α (CCAAT-Enhancer-Binding Protein Alpha). Η φωσφορυλίωση AMPK χρησιμοποιεί την γλυκόζη με αποτέλεσμα την οξείδωση λιπαρών οξέων, την άυξηση πρόσληψης γλυκόζης από τους μύες και την μείωση της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ (Khoramipour κ.ά., 2021).

Από τους τρεις υποδοχείς οι AdipoR1, AdipoR2 έχουν κοινά αμινοξέα σε ποσοστό 67% και διαθέτουν 7 διαμεμβρανικές περιοχές, βρίσκεται στους σκελετικούς μύες και ο δεύτερος στο ήπαρ (Allegra κ.ά., 2018). Διαθέτουν επτά εγκάρσιες μεμβρανικές περιοχές και βρίσκονται σε διακριτή θέση από τη συνήθη τοποθέτηση των πρωτεϊνών υποδοχέα που συνδέονται με την πρωτεΐνη G (GPCR). Η λειτουργική της σημασία του 3^{ου} υποδοχέα (T-cadherin) δεν έχει πλήρως προσδιοριστεί, αλλά θεωρείται ότι δεν επιδρά στην σηματοδότηση των κυττάρων ή στην λειτουργία APN, λόγω έλλειψης ενδοκυτταρικού τμήματος. Όταν υπάρχει σύνδεση με τους υποδοχείς, ενεργοποιείται η AMPK (βασική πρωτεϊνική κίνηση), του πυρηνικό υποδοχέα PPAR α , καθώς και της οδού PI3K/AKT (Kim & Park, 2019).

Η ινσουλίνη και το IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor 1) προάγουν την έκφραση της APN, ενώ αντίστροφα η αυξητική ορμόνη (GH) και η προλακτίνη (PRL) (που αποτελούν ισχυρούς STAT5 ενεργοποιητές) δρουν ανασταλτικά και μειώνουν την έκκρισή της. Στις γυναίκες οι συγκεντρώσεις APN είναι υψηλότερες σε σχέση με τους άνδρες (ανεξάρτητο από τη μάζα ή την κατανομή του λίπους), πιθανώς εξαιτίας των διαφορών των συγκεντρώσεων σε οιστρογόνα και ανδρογόνα (Krause κ.ά., 2019; Orrù κ.ά., 2017).



Εικόνα 16 Η αδιπονεκτίνη και οι υποδοχείς της και σχηματική αναπαράσταση της οδού σηματοδότησης που προκαλείται από την αδιπονεκτίνη. Η αδιπονεκτίνη αλληλεπιδρά με το C-άκρο (καρβοξυλικό άκρο) των υποδοχέων, το οποίο αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη-προσαρμόσιμη πρωτεΐνη (APPL1) στις περισσότερες από τις επτά περιοχές με το ενδομωικό της N άκρο. Η T-καντερίνη είναι ένας υποδοχέας με υψηλή συγγένεια για ισομορφές αδιπονεκτίνης υψηλού μοριακού βάρους (HMW), που οδηγεί σε έναν πολύπλοκο καταρράκτη γεγονότων.

5.2.2 Δράσεις και λειτουργίες αδιπονεκτίνης

Η αδιπονεκτίνη είναι μία ορμόνη που ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, τον μεταβολισμό των λιπιδίων καθώς και την ενεργειακή ομοιόσταση. Ακόμα, έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και καρδιοπροστατευτικές δράσεις και διαδραματίζει ρόλο και στην αναπαραγωγή και ενδέχεται να σχετίζεται με διάφορες δειδλιουργίες (Kadowaki & Yamauchi, 2005).

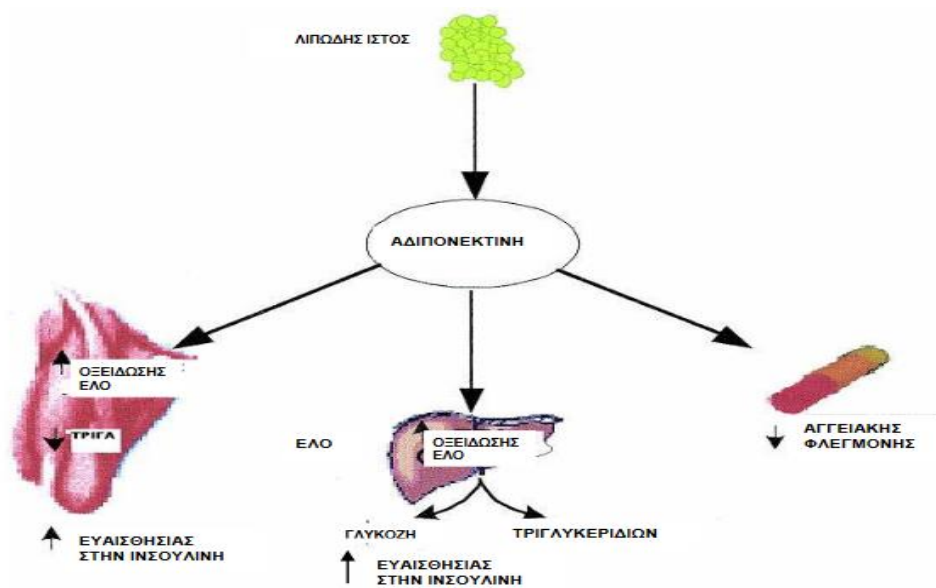
Η APN αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και εξαιτίας των αντιφλεγμονώδων και αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων της επιδρά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Μέσω της εισόδου της στον εγκέφαλο από την περιφερειακή κυκλοφορία μπορεί να ελέγξει την ενεργειακή ομοιόσταση επηρεάζοντας την κατανάλωση και την αποθήκευση ενέργειας. Η APN βελτιώνει βελτιώνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη, μειώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη (Krause κ.ά., 2019).

Ακόμα μέσω υποθαλάμου, δύναται να επηρεάσει το αίσθημα της όρεξης και της πρόσληψης τροφής. Διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης από του μύες και το ήπαρ και ταυτόχρονα μειώνει την γλυκονεογένεση (ρύθμιση επιπέδων γλυκόζης στο αίμα). Στους παχύσαρκους

ανθρώπους οι συγκεντρώσεις της είναι χαμηλές, ενώ αυξάνονται σε περιπτώσεις νευρικής ανορεξίας. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα σχετίζονται με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου II και αθηροσκλήρωση. (Delporte κ.ά., 2003)

Με ενεργοποίηση του PPARα για προωθείται η οξείδωση των λιπαρών οξέων και μειώνεται η αποθήκευση λιπιδίων στους ιστούς, κυρίως στο ήπαρ με αποτέλεσμα την μείωση της ηπατικής στεατώσης. Ακόμα μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα (NF-κΒ) και της παρεμπόδισης της απελευθέρωσης κυτοκινών όπως η TNFα και η IL-6, ενισχύεται η αντιφλεγμονώδης δράση της (Alzahranι κ.ά., 2014). Επιπλέον, μέσω διάφορων μηχανισμών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων η APN δρα προστατευτικά έναντι της καρδιαγγειακής νόσου, προστατεύει τα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα και δρα κατασταλτικά έναντι της ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας (Peng κ.ά., 2023)

Τέλος, δίνεται έμφαση στην θεραπεία με APN για καταπολέμηση του διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου, την παχυσαρκία και καρδιαγγειακές παθήσεις (Achari & Jain, 2017).



Εικόνα 17 Αύξηση φωσφορυλίωσης Tyr- στους σκελετικούς μύες με αποτέλεσμα την αύξηση της ευαισθησίας στην δράση της ινσουλίνης. Η APN αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων που στο ήπαρ η ελαττωμένη προσφορά ΕΛΟ όσο και η αύξηση της οξείδωσής τους, συνεπάγεται την μείωση κατανάλωσης της ηπατικής γλυκόζης και της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων. Στο ενδοθήλιο των αγγείων, η APN μειώνει την συγκόλληση των μονοκυττάρων και αναστέλλεται η δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. (Chandran 2003: 220: 47-59).

5.3 Ρεζιστίνη

5.3.1 Δομή και βιολογία

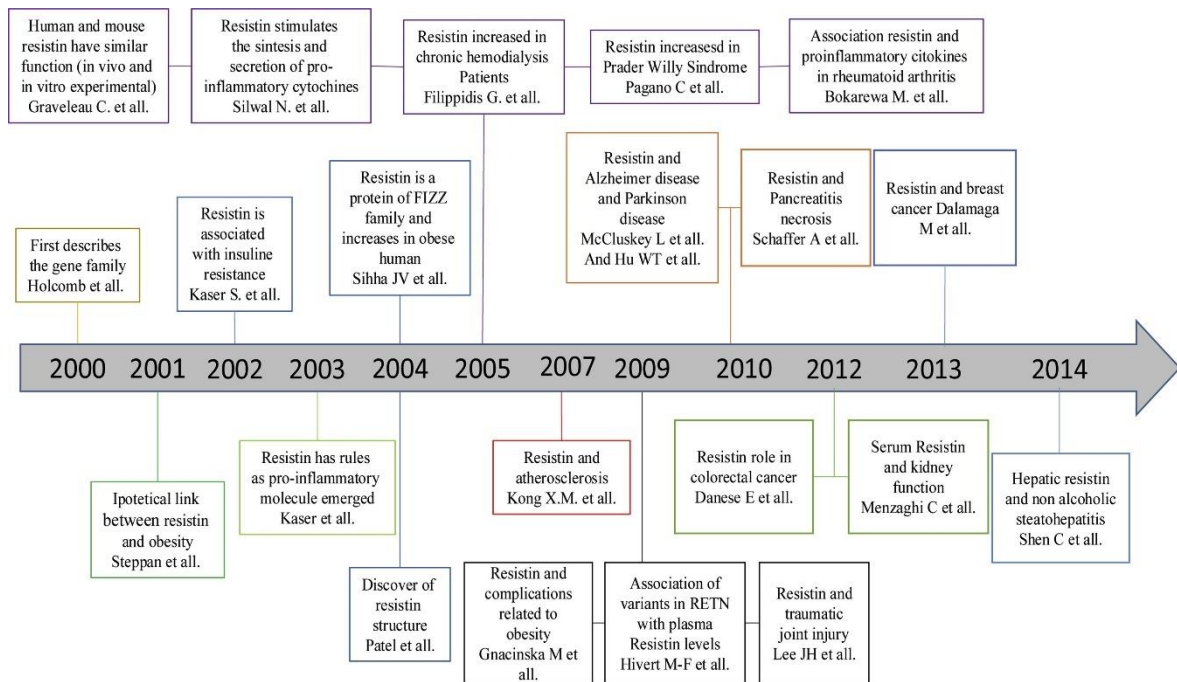
Η ρεζιστίνη είναι μια πρωτεΐνη πλούσια σε κυστεΐνη, αποτελείται από 108 αμινοξέα 12,5 kDa και οι δισουλφιδικοί δεσμοί που σχηματίζονται είναι ιδιαίτερα κρίσιμοι για την σταθερότητά της. Ανακαλύφθηκε το 2001 και θεωρείται ότι συμβάλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου II (Way κ.ά., 2001).

Ανήκει στην οικογένεια ορμονών «που μοιάζουν με ρεζιστίνη» και περιλαμβάνει τις RELMα, RELMβ και RELMγ και είναι το μόνο μέλος που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα (Li κ.ά., 2021). Βρίσκεται κυρίως σε δύο μορφές στον άνθρωπο: ένα ολιγομερές μοριακού βάρους 660 kDa και ένα τριμερές μοριακού βάρους 45 kDa, οι διαφορές των οποίων δε έχουν ακόμα προσδιοριστεί (Acquarone κ.ά., 2019).

Στον άνθρωπο, το γονίδιο της ρεζιστίνης βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19p13.2, εκφράζεται σχεδόν ολοκληρωτικά στον WAT (έχει εντοπιστεί και στον υποθάλαμο, το πάγκρεας, στον γαστρεντερικό σωλήνα και σε άλλους ιστούς) και η παραγόμενη πρωτεΐνη είναι ανιχνεύσιμη στα προ-λιποκύτταρα και στο αίμα. Σε ποσοστό περίπου 12% της ολικής της αλληλουχίας, η ρεζιστίνη αποτελείται από κυστεΐνη και στον ορό του αίματος βρίσκεται σε αδύνατα άτομα σε συγκεντρώσεις $21,5 \pm 3,2$ ng/ml και σε παχύσαρκα σε $28,8 \pm 5,8$ ng/ml (Kageyama, 2016).

Οι μεταγραφικοί παράγοντες που λαμβάνουν μέρος στην έκφραση της ρεζιστίνης περιλαμβάνουν τους NF-κB και το C/EBP που συνδέονται με τον υποκινητή και η έκκρισή της επάγεται επίσης από φλεγμονώδη ερεθίσματα όπως TNF-α και IL-6, αυξάνοντας τα επίπεδά της στο αίμα και ενισχύοντας παραπάνω την φλεγμονώδη κατάσταση (Acquarone κ.ά., 2019).

Η έκφρασή της επηρεάζεται επίσης και από ορμονικούς παράγοντες και τα επίπεδα γλυκόζης. Στους ανθρώπους, η αυξημένη έκφραση της ρεζιστίνης σχετίζεται με υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, ενώ η ινσουλίνη, ορμόνες του θυροειδούς, η επινεφρίνη, η ισοπροτερενόλη και ο PPARγ αναστέλλουν την έκφραση της. Αντίθετα, η κορτιζόλη (που συνδέεται με το στρες), υπεργλυκαιμία, ο PPARα, τις, το νευροπεπτίδιο Y και η γήρανση αυξάνουν την έκκριση της ρεζιστίνης (Kageyama, 2016).



Εικόνα 18. Ιστορική ανασκόπηση ρεζιστίνης (πηγή: Acquarone κ.ά.)

5.3.2 Δράσεις και λειτουργίες ρεζιστίνης

Οι βασικές λειτουργίες της ρεζιστίνης μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω:

- Μεταβολισμό και αντίσταση στην ινσουλίνη
- Παχυσαρκία
- Φλεγμονώδεις καταστάσεις

Έχει αποδειχθεί ότι η ρεζιστίνη συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς αναστέλλει την σηματοδότησή της με αποτέλεσμα να προάγεται η αντίσταση στην ινσουλίνη και να αυξάνεται η ηπατική γλυκονογένεση. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η έκφραση τα ρεζιστίνης είναι μεγαλύτερη στα προ-λιποκύτταρα από τα ώριμα, γεγονός που υποδηλώνει μία σχέση με την αδιπογένεση (Musi & Guardado-Mendoza, 2014).

Σε αρκετές μελέτες (Stepan et al., 2001a , Stepan et al., 2001b) η ρεζιστίνη ενοχοποιήθηκε για την σύνδεση μεταξύ παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου II σε μοντέλα τρωκτικών, ενώ έχει αποδειχθεί ότι συμμετέχει στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στη ρύθμιση των κυττάρων της υπόφυσης σωματοτροπίνης και του υποθαλαμικού κέντρου κορεσμού, στη ρύθμιση των κυττάρων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και συμβάλλει στη σύνθεση και έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα (Acquarone κ.ά., 2019).

Τέλος, έχει συσχετιστεί με παθολογικές καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση και η καρδιαγγειακή νόσος, η οστεοπόρωση, ο καρκίνος, μεταβολικές παθήσεις και αυτοάνοσα νοσήματα (Acquarone κ.ά., 2019).

Πίνακας 2. Μελέτες σε ανθρώπους για τον ρόλο της ρεζιστίνης σε χρόνιες ασθένειες

ΜΟΝΤΕΛΟ	ΑΝΑΛΥΣΗ	ΑΠΟΔΕΙΞΗ	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ
Ο άνθρωπος	Επίπεδα ρεζιστίνης πλάσματος και παράμετροι αίματος	Η ρεζιστίνη σχετίζεται ασθενώς με το σωματικό λίπος στην αντίσταση στην ινσουλίνη ή το MetS	(Utzschneider et al., 2005)
Ο άνθρωπος	CT	Η ρεζιστίνη συσχετίζεται διατομικά με τις αποθήκες λίπους	(Jain et al., 2009)
Ο άνθρωπος	Επίπεδα ρεζιστίνης πλάσματος και παράμετροι αίματος	Τα επίπεδα ρεζιστίνης στο πλάσμα δεν σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το MetS	(Won et al., 2009)
Ο άνθρωπος	Παράμετροι αίματος	Το υπερβολικό βάρος μετά την εμμηνόπαυση επιδεινώνει τα επίπεδα IR και αδιποκυτταροκινών	(Chu et al., 2006)
Ο άνθρωπος	Επίπεδα ρεζιστίνης πλάσματος και παράμετροι αίματος	Η ρεζιστίνη σχετίζεται με την ανθρώπινη παχυσαρκία και θα μπορούσε να είναι δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη	(Azuma et al., 2003)

Η έκφραση του mRNA αλλά και του μορίου της ρεζιστίνης στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος αυξάνεται μετά από επίδραση *in vitro* με TNF α , ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6 και λιποπολυσακχαρίτες (ΛΠΣ) πιθανότατα μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού του πυρηνικού παράγοντα κB ενώ και η πρόκληση πειραματικής ενδοτοξιναιμίας σε υγιείς μάρτυρες οδήγησε σε ισχυρή αύξηση της κυκλοφορούσας ρεζιστίνης (Gao κ.ά., 2022).

Διέγερση ανθρώπινων λιποκυττάρων από τον κοιλιακό υποδόριο λευκό λιπώδη ιστό με ΛΠΣ αύξησε την έκκριση ρεζιστίνης, αποτέλεσμα το οποίο δεν παρατηρήθηκε μετά διέγερση με TNF α και ιντερλευκίνη-6. Αυξημένη συγκέντρωση ρεζιστίνης παρατηρήθηκε τοπικά στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αύξηση αυτή συσχετίστηκε με την ένταση της φλεγμονής, όπως η τελευταία προσδιορίστηκε από τον ενδο-αρθρικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και ιντερλευκίνης-6 αλλά και η σχέση με συστηματικούς δείκτες φλεγμονής πχ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ) και είναι συγκεχυμένη (Pang & Le, 2006; Park κ.ά., 2017)

Διέγερση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος με ρεζιστίνη οδήγησε στην επαγωγή γονιδίων και στην απελευθέρωση κυτταροκινών όπως ο TNF α , η ιντερλευκίνη-1 β , η ιντερλευκίνη-6 αλλά και το mRNA της ίδιας της ρεζιστίνης (Pang & Le, 2006).

Η ρεζιστίνη εντοπίστηκε σε πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, Β λεμφοκύτταρα και ινοβλάστες από δείγματα ιστού αρθρικού θυλάκου ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και οστεοαρθρίτιδα. Η συγκέντρωση αυτής στο πλάσμα αλλά όχι στο αρθρικό υγρό συσχετίστηκε θετικά με τη CRP (Demirci κ.ά., 2017). Η προσθήκη ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ρεζιστίνης συντέλεσε στην αυξημένη έκκριση TNF α και ιντερλευκίνης-12 στα μακροφάγα ανεξάρτητα από την ισομορφή της ρεζιστίνης και TNF α , ιντερλευκίνης-6 και toll-like υποδοχέα 2 (TLR-2) στα λιποκύτταρα (Demirci κ.ά., 2017; Hivert κ.ά., 2008).

Η ρεζιστίνη επήγαγε την έκφραση των vascular cell-adhesion molecule I (VCAM-I), intercellular adhesion molecule I (ICAM-I) και chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) και την παραγωγή ενδοθελίνης -1 σε καλλιέργεια ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα συσχετίστηκε θετικά με τον αριθμό των λευκοκυττάρων και την CRP υψηλής ευαισθησίας (Norata κ.ά., 2007).

5.4 Βισφατίνη

5.4.1 Δομή και βιολογία

Η βισφατίνη ή νικοτιναμιδική φωσφοριβοσυλτρανσφεράση (NAMPT) ή παράγοντας ενίσχυσης αποικίας προ-B κυττάρων (PBEF1) , είναι ένα ένζυμο που συμβάλλει στον μεταβολισμό των νικοτιναμιδών και στη βιοσύνθεση του NAD, που με την σειρά του επιδιορθώνει λάθη στο γενετικό υλικό, είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την ενεργειακή μεταβολή και για άλλες κυτταρικές λειτουργίες (Dalamaty κ.ά., 2018). Αναγνωρίστηκε πρώτη φορά το 2004, το μοριακό της βάρος είναι 52 KDa αποτελείται από 491 αμινοξέα και το ανθρώπινο γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q22 (Saddi-Rosa κ.ά., 2010).

Η βισφατίνη εκκρίνεται από μεγάλο αριθμό κυττάρων, στον WAT σε ηπατοκύτταρα και σε μύες στον άνθρωπο και έχει βρεθεί ότι απελευθερώνεται κυρίως από μακροφάγα παρά από λιποκύτταρα στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό (Saddi-Rosa κ.ά., 2010)

Ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα επάγουν την παραγωγή της βισφατίνης, μέσω της ιντερλευκίνης-1β παρουσία διαφόρων φλεγμονωδών ερεθισμάτων, αναστέλλοντας την απόπτωση τους σε αυτές τις καταστάσεις μέσω της caspase 3 και 8. Πρόκειται για διαδεδομένο μόριο το οποίο επιτελεί διαφορετικές λειτουργίες ανάλογα με τον ιστό στο οποίο εκφράζεται (Sonoli κ.ά., 2011).

5.4.2 Δράσεις και λειτουργίες βισφατίνης

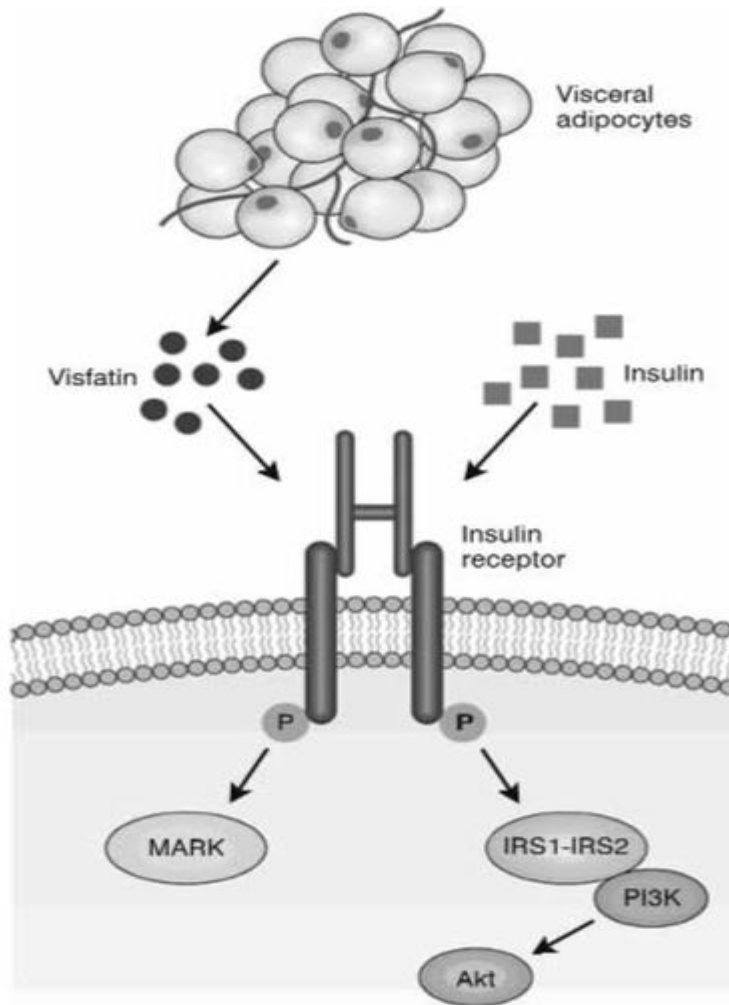
Η βισφατίνη φαίνεται να εμπλέκεται σε πολλές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από την παρουσία φλεγμονής. Η συγκέντρωσή είναι μεγάλη σε εκείνους που πάσχουν από ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Επιπλέον, σηπτικοί ασθενείς με μετάλλαξη που μειώνει το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου της βισφατίνης διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης οξείας πνευμονικής βλάβης. Επίσης εικάζεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στον προκαλούμενο από λοίμωξη πρόωρο τοκετό (Heo κ.ά., 2019; Sonoli κ.ά., 2011).

Η ίδια η βισφατίνη συμμετέχει στη φλεγμονή προωθώντας την παραγωγή της ιντερλευκίνης-6 στα μονοκύτταρα. Η IL-6 αποτελεί σημαντικό διαμεσολαβητή της φλεγμονής και μεταξύ των άλλων, είναι ο κυριότερος ενεργοποιητής της παραγωγής CRP στο ήπαρ. Η βισφατίνη μάλιστα έχει την ισχυρότερη επίδραση στην ιντερλευκίνη-6 μεταξύ των λιποκινών. Από την άλλη, η σχέση μεταξύ βισφατίνης και CRP είναι πολύ ασθενέστερη και μάλλον μόνο έμμεση μέσω της ιντερλευκίνης-6 (K. Xiao κ.ά., 2015).

Είναι γνωστό ότι η βισφατίνη συμμετέχει στη διαδικασία της συστηματικής φλεγμονής και στην ανάπτυξη αγγειακής βλάβης και ως εκ τούτου μπορεί να συσχετιστεί και με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία πολλών μορφών καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένου της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, της στεφανιαίας νόσου και της χρόνιας νεφρικής νόσου. Η αυξημένη έκφραση της βισφατίνης σε ένα δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό επηρεάζει αρνητικά το ενδοθήλιο ασθενών με καρδιαγγειακά νοσήματα και κατ' επέκταση αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την παρουσία φλεγμονής και αντοχής στην ινσουλίνη, τα οποία ούτως ή άλλως είναι γνωστοί παράγοντες (Nielsen κ.ά., 2018; K. Xiao κ.ά., 2015).

Η βισφατίνη έχει ινσουλινομιμητική δράσης συνδεδεμένη με τους υποδοχείς της ινσουλίνης αλλά σε διαφορετική θέση. Χορηγώντας ανασυνδυασμένη βισφατίνη διαπιστώθηκε μια δόσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων γλυκόζης του πλάσματος, ακόμα και παρουσία ινσουλινοαντοχής (Saddi-Rosa κ.ά., 2010).

Οι δράσεις της μπορεί να είναι ενδοκρινικές, παρακρινές και αυτοκρινείς και η κυκλοφορία στο πλάσμα αποτελεί το 3-10% της ινσουλίνης. Σε αντίθεση με την ινσουλίνη, η έκκρισή είναι ανεπηρέαστη από πρόσληψη τροφής καθώς και από την ινσουλινοευαισθητοποιό δράση των θειαζολιδινεδιονών ή της μετφορμίνης, γεγονός που υποδεικνύει την ύπαρξη ενός πολυπλοκότερου ρυθμιστικού μηχανισμού (Fukuhara κ.ά., 2005).



Εικόνα 19. Ενεργοποίηση υποδοχέων ινσουλίνης από την βισφατίνη σε διαφορετικές θέσεις (πηγή: Anb Myrghy K, Bloom S. Are all facts created equal? Nature medicine 2006; 12: 32-33)

5.5 Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF α)

Ο TNF α είναι μία κυτοκίνη 233 αμινοξέων και συναντάται σε δύο μορφές: την διαμεμβρανική πρωτεΐνη (tmTNF) που αρχικά συντίθεται στην μεμβράνη του πλάσματος, και ένα διαλυτό μόριο (sTNF) 17 kDa που παράγεται με την βοήθεια ενός μετατρεπτικού ενζύμου TNF- α (TACE) μέσω διάσπασης (Comerford & Bickston, 2004). Απελευθερώνεται κατά κύριο λόγο από μακροφάγα κύτταρα και λιγότερο από ινοβλάστες, μαστοκύτταρα κλπ. Διαθέτει 2 υποδοχείς R₁, R₂, με τον πρώτο να είναι προ-αποπτικός και τον δεύτερο αντι-αποπτικός και βιολογικά δεν έχει ενδοκυτταρικό θάνατο. Η έκφραση του TNF-R₁ γίνεται σε κύτταρα όγκου και ενδοθηλιακά κύτταρα όγκου και ο TNF-R₂ εκφράζεται σε κύτταρα του ανοσοποιητικού (Bertics κ.ά., 2014).

Εμπλέκεται σε παθολογικές καταστάσεις του οργανισμού και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απόκριση και στον καρκίνο. Προκαλεί νέκρωση καρκινικών κυττάρων μέσω κυτταρικής απόπτωσης, ενεργοποίησης κυττάρων τελεστών T (μακροφάγα

και κύτταρα NK) και αποκλείοντας τα ανοσοκατασταλτικά κύτταρα T-Reg, μέσω κατάρρευσης μικροαγγείων του όγκου, επαγωγής ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων κατά του όγκου και τέλος μείωσης της έκφρασης της IL-13 (Josephs κ.ά., 2018).

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου είναι στόχος θεραπευτικών παρεμβάσεων για την καταπολέμηση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών παθήσεων όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσο του Crohn, ψωρίαση κλπ, ενώ σε περιπτώσεις καρκίνου οι προσπάθειες για θεραπεία δεν ήταν επιτυχείς λόγω τοξικότητας του παράγοντα. (Gong κ.ά., 2021).

Ο TNF-α μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό των λιπιδίων και των γλυκοζών, καθώς και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ο παράγοντας συμβάλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω πρόκλησης φλεγμονωδών αντιδράσεων, επηρεάζοντας την ικανότητα των κυττάρων να ανταποκριθούν στην ινσουλίνη και μέσω αναστολής σηματοδότησης της (πχ αναστολή υποδοχέα IRS-1). Επίσης αυξάνει την διάσπαση λιπιδίων απελευθερώνοντας μεγάλο αριθμό ΕΛΟ. Ως αποτέλεσμα, ο TNFα μπορεί να συσχετιστεί με παχυσαρκία διαβήτη τύπου II (Olszanecka-Glinianowicz κ.ά., 2004; Swaroop κ.ά., 2012)

5.6 Ιντερλευκίνη IL-6

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη με πολλές βιολογικές δραστηριότητες, έχει μοριακό βάρος 25 kDa, αποτελείται από 184 αμινοξέα και εμπλέκεται σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες. Σχετίζεται με την αιμοποίηση, την αναγέννηση των νευρών και του ήπατος. Παράγεται από μονοκύτταρα και μακροφάγα, αλλά δύναται επίσης να εκκριθεί από T λεμφοκύτταρα, B λεμφοκύτταρα, ηπατοκύτταρα, ινοβλάστες, μυϊκά κύτταρα (R. Xiao κ.ά., 2023).

Με ενεργοποίηση του υποδοχέα IL-6R ή του διαλυτού υποδοχέα sIL-6R προάγει προ- και αντι- φλεγμονώδη δράση. Αφού η IL-6 συνδεθεί με τον υποδοχέα της, σχηματίζεται ένα σύμπλεγμα το οποίο συνδέεται με την πρωτεΐνη gp130 και προκαλείται διμερισμός αυτής. Έτσι ενεργοποιούνται οι σηματοδοτήσεις JAK/STAT, MAPK και PI3K (Tanaka κ.ά., 2014).

Η σχέση IL-6 και ινσουλίνης είναι περίπλοκη. Υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορούν να προκαλέσουν προβλήματα όπως φλεγμονές σε ήπαρ και μύες που μειώνουν την ικανότητα του σώματος να αντιδράσει στην ινσουλίνη. Επίσης μπορεί να μειώσει την φωσφορυλίωση του υποδοχέα ινσουλίνης και του υποστρώματος-1 του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS-1) με αποτέλεσμα την αδυναμία πρόσδεσής της. Τέλος, ενισχύεται η έκφραση της SOCS-3 που αναστέλλει στην σύνθεση της ινσουλίνης και (Rehman κ.ά., 2017). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι η επίδραση της ιντερλευκίνης

στην ινσουλίνη δεν είναι απόλυτα σαφής, καθώς διάφορες μελέτες επιβεβαιώνουν πως συμβάλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλες ότι είναι απαραίτητη για την ρύθμισή της (Akbari & Hassan-Zadeh, 2018).

Η απορρύθμισή της σχετίζεται με την παθογένεση αρκετών αυτοάνοσων και φλεγμονωδών ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη τύπου II. Έχει βρεθεί ότι τα συστηματικά επίπεδα της IL-6 είναι αυξημένα σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II και ότι μεγάλες συγκεντρώσεις της κυκλοφορούσας IL-6 αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του διαβήτη τύπου II (Akbari & Hassan-Zadeh, 2018).

Στον λευκό λιπώδη ιστό παχύσαρκων ατόμων τα μακροφάγα M1 που είναι υπερβολικά ενεργά ενισχύουν μία χαμηλής ποιότητας φλεγμονή και τα επίπεδα TNF α και IL-6 συναντώνται αυξημένα (Kern κ.ά., 2018)

Παρά τις συσχετίσεις της ιντερλευκίνης με τον διαβήτη τύπου II και την παχυσαρκία, διαθέτει και θεραπευτικές δράσεις. Συγκεκριμένα η τοσιλιζουμάμπη (Tocilizumab), ένα αντίσωμα αντι-IL-6 χρησιμοποιείται για φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, σύνδρομο καταγίδας κυττάρων (CRS) και σε ασθενείς με σοβαρές επιπτώσεις του Covid-19 (Tanaka κ.ά., 2014; Tleyjeh κ.ά., 2021)

5.7 Νέες λιποκίνες

Όπως έγινε κατανοητό, λιποκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση διάφορων ασθενειών, κυρίως μεταβολικών διαταραχών και φλεγμονώδων καταστάσεων και διαθέτουν προ- και αντί- φλεγμονώδεις λειτουργίες. Στις λιποκίνες που προάγουν την παχυσαρκία ανήκει η FSTL1, που ενισχύει την αδιπογένεση, την φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Το WISP1 /CCN4 ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αντίστασης στην ινσουλίνη, και η ασπροσίνη αυξάνει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (Cheng & Yu, 2022).

Η SFRP5 έχει πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση (απαιτούνται περισσότερες μελέτες για εξερεύνηση των βιολογικών μηχανισμών) και ισορροπεί τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Το Metrnl/Subfatin βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη και τον πολλαπλασιασμό των β κυττάρων, ενώ η RG4 βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά αυξάνει την ηπατική γλυκονογένεση (Cheng & Yu, 2022).

5.8 Αδιψίνη

Η αδιψίνη ήταν η πρώτη αδιποκίνη που περιγράφηκε το 1987 και στην συνέχεια αναγνωρίστηκε ως συμπληρωματικός παράγοντας D που δρα καταλυτικά σε ένα στάδιο της εναλλακτικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Από τότε, έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο σε μοντέλα επαναιμάτωσης ισχαιμίας και σήψης, αλλά η σχέση της με την ενεργειακή ομοιόσταση δεν έχει εξακριβωθεί (Lo κ.ά., 2014).

Ο σχηματισμός του συμπλόκου προσβολής της μεμβράνης και τη δημιουργία μορίων σηματοδότησης όπως οι αναφυλατοξίνες είναι κάποιες από τις λειτουργίες της αδιψίνης. Όταν ενεργοποιηθεί η εναλλακτική οδός του συμπληρώματος D στους ανθρώπους, είναι πιθανή η εκδήλωση αρνητικών επιδράσεων όπως καρδιαγγειακές παθήσεις και η αδιψίνη μπορεί να τροποποιήσει την φλεγμονή σε διάφορα όργανα (Rosen κ.ά., 1989).

Αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι η αδιψίνη έχει θετικό ρόλο στην λειτουργία των β κυττάρων, ενώ η προσθήκη της σε ποντίκια με διαβήτη αντιμετώπισε την υπεργλυκαιμία και ενίσχυσε την έκκριση ινσουλίνης και οι ασθενείς με διαβήτη τύπου II έχουν μειωμένα β-κύτταρα και έλλειψη αδιψίνης (Lo κ.ά., 2014).

5.9 Πρωτεΐνη που δεσμεύει λιπαρά οξέα 4 (Fatty acid binding protein 4, FABP4)

Η FABP4 ή A-FABP ή aP2, είναι μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που κατά κύριο λόγο εκφράζεται σε λιποκύτταρα και μακροφάγα. Υπάρχουν διάφορες ισομορφές της οικογένειας FABP (οικογένεια πρωτεϊνών 14–15 kDa) όπως L-FABP/FABP1 στο ήπαρ, H-FABP/FABP3 στην καρδιά και A-FABP/FABP4/aP2 στα λιποκύτταρα και έκφραση της FABP4 επάγεται κατά την διαδικασία της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων με την βοήθεια μεταγραφικών παραγόντων όπως PPAR γ , λιπαρά οξέα και ινσουλίνη (Gargari κ.ά., 2022).

Κύριες λειτουργίες της είναι η μεταφορά των λιπαρών οξέων, η επίδραση στην ενεργειακή ομοιόσταση και φλεγμονή, και η ρύθμιση του μεταβολισμού και παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη και αθηροσκλήρωσης ιδιαίτερα σε σχέση με την χρόνια φλεγμονή. Μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων (αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα) και την φλεγμονής (παραγωγή προφλογμονώδων κυτοκινών) συμβάλλει την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και αθηροσκλήρωσης (Furuhashi κ.ά., 2015).

Έχουν βρεθεί υψηλότερα ποσοστά της πρωτεΐνης στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες και στα παχύσαρκα άτομα ενώ έχει αναφερθεί πως τα αυξημένα επίπεδα FABP4 στην

κυκλοφορία σχετίζονται με παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, διαβήτη τύπου II, υπέρταση, καρδιακή δυσλειτουργία και αθηροσκλήρωση (Furuhashi κ.ά., 2015; Shaik κ.ά., 2024).

5.10 Πρωτεΐνη επαγωγής ακυλίωσης (Acylation stimulating protein, ASP)

Η ASP προέρχεται από τα λιποκύτταρα και απομονώθηκε με βάση την δράση της για την αποθήκευση του λίπους. Αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα C5L2 στα λιποκύτταρα και ενεργοποιεί μία ενδοκυτταρική οδό σηματοδότησης που προάγει την σύνθεση τριγλυκεριδίων και την αποθήκευσή τους ως λίπος. Αυξημένα επίπεδα ASP έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία, με το μεταβολικό σύνδρομο και τον διαβήτη τύπου II (Cianflone κ.ά., 1999)

5.11 Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)

Το γονίδιο του PAI-1 βρίσκεται στο 7^ο χρωμόσωμα και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη 402 αμινοξέων και 45 kDa. Η α1-αντιθρυψίνη και αντιθρομβίνη III παρουσιάζουν δομικές αλλαγές με τον PAI-1. Προέρχεται κυρίως από ενδοθηλιακά κύτταρα, ηπατοκύτταρα, λιποκύτταρα και τα αιμοπετάλια και η παραγωγή του επάγεται από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως TNF-α, η IL-6 και η IL-1β, ινσουλίνη και κορτιζόλη (Reveille & Bruce, 2004)

Εμπλέκεται στην ινωδολύση, δηλαδή στην διαδικασία διάσπασης των θρόμβων του αίματος. Ο PAI-1 αναστέλλοντας τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου (ουροκινάση και t-PA), εμποδίζει τη μετατροπή του σε πλασμίνη, που διασπά την ινική που αποτελεί κύριο συστατικό των θρόμβων του αίματος. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις σχετίζονται με παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο, εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Ο λιπώδης ιστός δεν έχει αποδειχθεί ότι εκκρίνει σημαντικές ποσότητες PAI-1 in vivo (Kietsiriroje κ.ά., 2023).

5.12 Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21)

Ανήκει στην οικογένεια των αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών και το γονίδιο του (FGF21) βρίσκεται στο 19^ο χρωμόσωμα. Η έκκριση του γίνεται κυρίως μέσω του ήπατος και των λιποκυττάρων. Η παραγωγή του από το ήπαρ επάγεται σε καταστάσεις μεγάλης

νηστείας, ή έλλειψης πρωτεΐνης και συνεπώς αυξάνεται η γλυκονεογένεση στο ήπαρ, η οξείδωση των λιπαρών οξέων και η κετογένεση(Nedergaard & Cannon, 2018)

Μέσω ενεργοποίησης του μηχανισμού AMPK, του υποδοχέος FGFR1 και σε συνδυασμό με την β-κετοθαλική πεπτιδική αλυσίδα, βελτιώνει την ρύθμιση της γλυκόζης και των λιπιδίων. Καθώς προάγει την καύση του λίπους και την μετατροπή του σε ενέργεια με αποτέλεσμα να ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιόσταση. Ασκεί θεραπευτικές ιδιότητες σε μεταβολικές ασθένειες και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες στο ήπαρ, το καρδιαγγειακό σύστημα και τα νεφρά όταν οι φλεγμονές τους σχετίζονται με παχυσαρκία και διαβήτη τύπου II(Luo κ.ά., 2017).

5.13 Αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης 1 (Insulin-like growth factor 1, IGF-1)

Η παραγωγή του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης 1 πραγματοποιείται κυρίως από το ήπαρ ως απόκριση την αυξητική ορμόνη (GH) και εν συνεχεία εκκρίνεται στο αίμα. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το IGF-1 βρίσκεται στο 12^ο χρωμόσωμα στον άνθρωπο (Ricceri κ.ά., 2013). Παχύσαρκα άτομα ή άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου II έχουν μειωμένη συγκέντρωση του αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης 1 στο αίμα, ενώ τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να την αυξήσουν (Leyrolle κ.ά., 2019)

Ο IGF-1 προάγει την ανάπτυξη των κυττάρων και των ιστών μέσω δέσμευσης των υποδοχέων του σε διάφορους ιστούς, επηρεάζοντας έτσι την ανάπτυξη των οστών και των μυών (Philippou κ.ά., 2007). Ακόμα, ρυθμίζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης με ενεργοποίηση του υποδοχέα του IGF-1 αυξάνεται η πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και βελτιώνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη (Laron, 2001).

Οι ρυθμιστικοί παράγοντες του IGF-1 είναι η αυξητική ορμόνη που εκκρίνεται από την υπόφυση, οι πρωτεΐνες Δεσμεύσεως IGF (IGFBPs) που δεσμεύουν τον αυξητικό παράγοντα στο αίμα, ρυθμίζοντας την μεταβολική δραστηριότητα καθώς και διάφοροι φλεγμονώδεις παράγοντες(Laron, 2001)

Κεφάλαιο 6^ο: Λιπώδης ιστός και αντίσταση στην ινσουλίνη

6.1 Χαρακτηριστικά ινσουλίνης

Η ινσουλίνη είναι ένα πεπτίδιο 6 kDa (51 αμινοξέα, αα) που σχηματίζεται από την C αλυσίδα που αποχωρίζεται από την προ-ινσουλίνη (84αα), η πρόδρομη ένωση της οποίας είναι πρεπροϊνσουλίνη, μια πρεπροορμόνη. Το γονίδιο την ινσουλίνης βρίσκεται στο 11^ο χρωμόσωμα και συντίθεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος. Η ινσουλίνη περιέχει δύο

πεπτιδικές αλυσίδες (A και B) που συγκρατούνται από δισουλφιδικές γέφυρες (Pandini κ.ά., 2002).

Η ινσουλίνη συνδέεται με τον υποδοχέα της στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων και η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί την τυροσινική κινάση του υποδοχέα, οδηγώντας στην αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα σε συγκεκριμένα υπολείμματα τυροσίνης. Οι θέσεις που δημιουργούνται χρησιμεύουν ως σημεία πρόσδεσης για τα υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης (IRS), όπως το IRS-1, που επίσης φωσφορυλιώνονται σε υπολείμματα τυροσίνης. Οι πρωτεΐνες IRS δρουν ως σημεία πρόσδεσης για άλλες σηματοδοτικές πρωτεΐνες, όπως η PI3K (φωσφοϊνositιδική κινάση 3) η οποία μετατρέπει την PIP2 σε PIP3 που εν συνεχεία δρα ως σημείο πρόσδεσης για την Akt (επίσης γνωστή ως πρωτεϊνική κινάση B). Έτσι, ξεκινά μία σειρά από ενδοκυτταρικές οδούς που προάγουν την πρόσληψη γλυκόζης, τη σύνθεση γλυκογόνου, την πρωτεϊνοσύνθεση και την αναστολή της γλυκονεογένεσης (Conlon, 2001).

Αποικοδόμηση : η ινσουλίνη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 5-8 λεπτά και ανοικοδομείται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και στους νεφρούς (Petersen & Shulman, 2018)

Έκκριση : η ινσουλίνη εκκρίνεται σε παλμικές ώσεις, κυρίως ως ανταπόκριση στις αυξήσεις των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, ως εξής : γλυκόζη πλάσματος \uparrow \rightarrow γλυκόζη στα B κύτταρα \uparrow \rightarrow οξείδωση της γλυκόζης \uparrow \rightarrow κυτοσολικό ATP \uparrow \rightarrow σύγκλιση ATP – ελεγχόμενη διαύλων K^+ \rightarrow εκπόλωση \rightarrow διάνοιξη των τασεο-ελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} \rightarrow κυτοσολικό Ca^{2+} \uparrow (Berg κ.ά., 2015).

Το αυξανόμενο Ca^{2+} στα B κύτταρα οδηγεί σε :

- a. εξωκυττάρωση της ινσουλίνης, και
- b. διάνοιξη των διαύλων K^+ (απενεργοποιημένοι από έλεγχο ανάδρασης)

Διέγερση : έκκριση της ινσουλίνης διεγείρεται κυρίως κατά τη διάρκεια πέψης της τροφής μέσω της ακετυλοχολίνης, γαστρίνης, εκκριτίνη, GIP και GLP-1 (glucagon-like πεπτίδιο, εντερογλυκαγόνη), ένα πεπτίδιο το οποίο διαχωρίζεται από την εντερική προγλυκαγόνη. Συγκεκριμένα αμινοξέα (ειδικά η αργινίνη και η λευκίνη), ελεύθερα λιπαρά οξέα, πολλές ορμόνες της υπόφυσης και μικρότερες στεροειδικές ορμόνες αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης (Berg κ.ά., 2015).

Αναστολή : η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη και το νευροπεπτίδιο γαλανίνη αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης. Όταν εμφανίζεται υπογλυκαιμία λόγω, πχ νηστείας η παρατεταμένης φυσικής άσκησης, η χαμηλής συγκέντρωση γλυκόζης του αίματος γίνεται

αντιληπτή από χημειούποδοχείς για την γλυκόζη, καταλήγοντας σε αντανάκλαστική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (Berg κ.ά., 2015).

6.2 Δράση ινσουλίνης

Η ινσουλίνη έχει αναβολικές και λιπογενείς δράσεις και προωθεί την αποθήκευση της γλυκόζης, ειδικά στο ήπαρ, όπου ενεργοποιεί ένζυμα τα οποία προωθούν τη γλυκόλυση και τη γλυκογένεση. Η ινσουλίνη αυξάνει επίσης τον αριθμό των GLUT-4 uniporter στα σκελετικά μυοκύτταρα. Όλες αυτές οι δράσεις έχουν σκοπό την ελάττωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο πλάσμα, που αυξάνεται μετά την κατανάλωση τροφής (Petersen & Shulman, 2018).

Περίπου δύο-τρίτα της γλυκόζης που απορροφάται από το έντερο μετά από ένα γεύμα (postprandial) αποθηκεύεται παροδικά και είναι έτοιμο για μετακίνηση (μέσω γλυκαγόνου) κατά τη διάρκεια της φάσης μεσογευμάτων. Αυτό δίνει μια σχετικά σταθερή παροχή γλυκόζης για το γλυκόζη-εξαρτώμενο ΚΝΣ και τα ζωτικά όργανα σε απουσία πρόσληψης τροφής (Petersen & Shulman, 2018).

Η ινσουλίνη αναστέλλει τη γλυκονογένεση στο ήπαρ, μειώνοντας την παραγωγή γλυκόζης από μη-υδατανθρακικές πηγές, προάγει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και τη λιπογένεση στα λιπώδη κύτταρα, αυξάνοντας την αποθήκευση λίπους. Επίσης, αναστέλλει τη λιπόλυση, τη διάσπαση των λιπιδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, μειώνοντας την ποσότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα (Mayer κ.ά., 2007).

Η ινσουλίνη αυξάνει την αποθήκευση αμινοξέων (αα) με τη μορφή πρωτεϊνών, ειδικά στους σκελετικούς μύες (αναβολισμός) (Everman κ.ά., 2016).

Επιπλέον, προωθεί την αύξηση, αναστέλλει την εξωηπατική λιπόλυση και επηρεάζει την κατανομή K^+ (Berg κ.ά., 2015).

6.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη ορίζεται όταν ένα φυσιολογικό ή αυξημένο επίπεδο ινσουλίνης παράγει μια εξασθενημένη βιολογική απόκριση, γεγονός που συνήθως αναφέρεται σε μειωμένη ευαισθησία στην απόρριψη γλυκόζης με τη μεσολάβηση της ινσουλίνης

Το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη περιλαμβάνει ένα σύνολο ανωμαλιών και των σωματικών τους επιπτώσεων που εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα με ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη. Λόγω των διαφορών στους ιστούς όσον αφορά την εξάρτηση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι εκδηλώσεις του συνδρόμου αυτού πιθανόν να αντανάκλουν τις

πολύπλοκες επιδράσεις της υπερβολικής ινσουλίνης και την ποικίλη αντίσταση στις δράσεις της.

Ο μηχανισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι πολύπλοκος και περιλαμβάνει διάφορες βιολογικές διεργασίες. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η σύνδεση του υποδοχέα της ινσουλίνης με την ινσουλίνη στην επιφάνεια των κυττάρων, ενεργοποιεί οδούς που οδηγούν στην πρόσληψη γλυκόζης από το αίμα. Επίσης, δρα συντονιστικά με την αυξητική ορμόνη και τον IGF-1 (Petersen & Shulman, 2018).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη πιστεύεται ότι εκδηλώνεται σε κυτταρικό επίπεδο μέσω ελαττωμάτων στην σηματοδότησή της. Οι υποδοχείς ινσουλίνης γίνονται λιγότερο ευαίσθητοι ή/και αριθμητικά λιγότεροι και παρά την ύπαρξη της ινσουλίνης στο αίμα, η σήμανση για την απορρόφηση της γλυκόζης δεν μεταδίδεται σωστά (Lamounier-Zepter κ.ά., 2006).

Πιθανοί μηχανισμοί για την ανθρώπινη αντίσταση στην ινσουλίνη, περιλαμβάνουν την μειωμένη ρύθμιση, γενετικές αλλαγές ή ανεπάρκειες της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης, των πρωτεϊνών IRS ή της κινάσης PIP-3, καθώς και ανωμαλίες στη λειτουργία του μεταφορέα γλυκόζης GLUT 4 (Petersen & Shulman, 2018).

Σε παρεμπόδιση της σηματοδότησης και εν τέλει σε αναστολή της δράσης της ινσουλίνης, οδηγεί η έκθεση των κυττάρων στον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF α) ή σε αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ), καθώς ενεργοποιείται αναστολή της φωσφορυλίωσης των σερίνικων υπολειμμάτων του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS-1) (Wolf, 2004).

Η παχυσαρκία σχετίζεται στενά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ειδικά στο άνω μέρος του σώματος. Η συσσώρευση λίπους στα αδιποκύτταρα μπορεί να ενισχύσει την παραγωγή των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) μέσω της ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης, με αποτέλεσμα την αύξηση των προ-φλεγμονώδων κυτοκινών πχ TNF- α , IL-6 που εμποδίζουν την σηματοδότηση της ινσουλίνης (Karpe κ.ά., 2011). Οι οδοί που περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της καταστολής των πρωτεϊνών σηματοδότησης κυτοκίνης (SOCS) και της επαγωγίσιμης συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) ενδέχεται να εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλείται από τις κυτοκίνες (Kahn κ.ά., 2006). Επίσης, τα υψηλά επίπεδα των ΕΛΟ στο αίμα επηρεάζουν την ικανότητα του ήπατος και των μυϊκών κυττάρων να ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να μειώνεται η πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες και να αυξάνεται στο

ήπαρ. Η υπερλιπιδαιμία αυξάνει το στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο του λιπώδους ιστού και του ήπατος, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του NF-κΒ (Kagre κ.ά., 2011).

Η αυξημένη συσσώρευση λίπους στα λιποκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα το κυτταρικό στρες και συμβάλει στην αυξημένη έκφραση μεταγραφικών παραγόντων και άλλων πρωτεϊνών (πχ χημειοκίνη MCP-1), που προσελκύουν δενδριτικά κύτταρα, T-κύτταρα μνήμης, μονοκύτταρα και ο PAI-1(Wolf, 2004).

Η φλεγμονή, εμφανίζεται ακόμη και στις αρχικές εναπόθεσης λίπους στα αρτηριακά τοιχώματα, αυξάνοντας τα μόρια προσκόλλησης που προσελκύουν μονοκύτταρα στον λιπώδη ιστό. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα, τα οποία παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που συμβάλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη(Tyszkowski & Mehrzad, 2023).

Η υπερβολική έκκριση των αντιρυθμιστικών ορμονών όπως η γλυκαγόνη, τα γλυκοκορτικοειδή και οι κατεχολαμίνες μπορούν επίσης να συμβάλουν στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η γλυκαγόνη προάγει τη γλυκογονόλυση, τη γλυκονεογένεση και την κετογένεση και η αναλογία της προς την ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για βαθμό φωσφορυλίωσης ή αποφωσφορυλίωσης των σχετικών ενζύμων. Οι κατεχολαμίνες ενισχύουν τη διάσπαση του λίπους και του γλυκογόνου, ενώ τα γλυκοκορτικοειδή προάγουν τη μυϊκή καταβολή, τη γλυκονεογένεση και τη λιπόλυση(Petersen & Shulman, 2018).

Κεφάλαιο 7^ο: Παχυσαρκία

7.1 Ορισμός και μέτρηση

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) «Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία ορίζονται ως η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που παρουσιάζει κίνδυνο για την υγεία». Άτομα με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ ή BMI) άνω του 25 θεωρούνται υπέρβαρα και άνω του 30 είναι παχύσαρκα, και παρόλο που δεν αποτελεί άμεσο μέτρο της ποσότητας του λιπώδους ιστού, είναι η ευρύτερη χρησιμοποιημένη μέθοδος εκτίμησης της παχυσαρκίας και υπολογίζεται ως εξής: $\text{βάρος}/\text{ύψος}^2$ (σε kg/m^2)

Άλλες μέθοδοι προσδιορισμού της παχυσαρκίας είναι η ανθρωπομετρία (πάχος δερματικής πτυχής), η πυκνομετρία (ζύγιση κάτω από το νερό), η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η ηλεκτρική εμπέδηση

Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών (CDC) ο ΔΜΣ για τους ενήλικες με φυσιολογικό βάρος κυμαίνεται από 18.5 έως 24.9 kg/m² . Οι γυναίκες με ίδιο ΔΜΣ με τους άντρες, τείνουν να έχουν περισσότερο σωματικό λίπος, ενώ ο ΔΜΣ εξαρτάται από την εθνικότητα, την ηλικία καθώς και την άθληση. Ως παχύσαρκα άτομα ορίζονται εκείνα ΒΜΙ ίσος και μεγαλύτερος του 30 και αποδεδειγμένα, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για πολλές ασθένειες και καταστάσεις υγείας όπως η θνησιμότητα, υπέρταση, διαβήτη τύπου II, στεφανιαία νόσος κλπ (CDC, 2022).

Από ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι η εμφάνιση μεταβολικών, καρκινικών και καρδιαγγειακών ασθενειών αρχίζει να αυξάνει (αν και με αργό ρυθμό) όταν ο ΔΜΣ υπερβαίνει το (Chung & Rhie, 2021).

Η κατανομή του λιπώδους ιστού σε διάφορες ανατομικές αποθήκες έχει επίσης σημαντικές συνέπειες στη νοσηρότητα. Το λίπος στην κοιλιακή και υποδόρια περιοχή είναι περισσότερο επιβαρυντικό σε σχέση με το λίπος των γλουτών και των κάτω άκρων. Αυτή η διάκριση γίνεται εύκολα στην κλινική πράξη μέσω του υπολογισμού της αναλογίας μέσης-ισχίου, η οποία θεωρείται φυσιολογική όταν είναι >0,9 στις γυναίκες και >1,0 στους άνδρες(Chung & Rhie, 2021).

Πολλές από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της παχυσαρκίας, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο υπερανδρογονισμός των γυναικών, έχουν στενότερη σχέση με το ενδοκοιλιακό ή/και λίπος του κορμού παρά με το συνολικό λίπος στο σώμα. Ο μηχανισμός που βρίσκεται πίσω από την συσχέτιση αυτή είναι άγνωστος, ίσως όμως συνδέεται με το γεγονός ότι στα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα η λιπόλυση είναι πιο έντονη από ό,τι στις άλλες αποθήκες. Η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων μέσα στη κυκλοφορία έχει δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις, κυρίως στο ήπαρ. Το εάν η έκκριση λιποκινών και κυτταροκινών από τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα παίζουν επιπρόσθετο ρόλο στις συστηματικές επιπλοκές της παχυσαρκίας αποτελεί ένα ζήτημα, το οποίο βρίσκεται υπό ενεργό διερεύνηση(Pedersen κ.ά., 2012; Romahacova κ.ά., 2023).

Πολλές από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της παχυσαρκίας, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο διαβήτης, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο υπερανδρογονισμός των γυναικών, έχουν στενότερη σχέση με το ενδοκοιλιακό ή/και λίπος του κορμού παρά με το συνολικό λίπος στο σώμα. Ο μηχανισμός που βρίσκεται πίσω από την συσχέτιση αυτή είναι άγνωστος, ίσως όμως συνδέεται με το γεγονός ότι στα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα η λιπόλυση είναι πιο έντονη από ό,τι στις άλλες αποθήκες. Η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων μέσα στη

πυλαία κυκλοφορία έχει δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις, κυρίως στο ήπαρ. Το εάν η έκκριση λιποκινών και κυτταροκινών από τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα παίζουν επιπρόσθετο ρόλο στις συστηματικές επιπλοκές της παχυσαρκίας αποτελεί ένα ζήτημα, το οποίο βρίσκεται υπό ενεργό διερεύνηση (Chung & Rhie, 2021; Pomahacova κ.ά., 2023)

7.2 Φυσιολογική ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου

Πολλές έρευνες υποδεικνύουν ότι το σωματικό βάρος ελέγχεται μέσω ενδοκρινικών και νευρικών μηχανισμών, που τελικά επηρεάζουν την πρόσληψη και την κατανάλωση ενέργειας. Οι ανισορροπίες μεταξύ της ενέργειας που προσλαμβάνεται και εκείνης που καταναλώνεται επιδρούν τελικά στο σωματικό βάρος, γεγονός που καθιστά απαραίτητο ένα ρυθμιστικό σύστημα (Hill κ.ά., 2013).

Αυτή η ακριβής ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου δεν μπορεί να ελεγχθεί εύκολα μέσω του υπολογισμού των θερμίδων σε αντιστοιχία με τη σωματική δραστηριότητα. Αντίθετα, η ρύθμιση ή η απορρύθμιση του σωματικού βάρους εξαρτάται από μια σύνθετη αλληλεπίδραση ορμονικών και νευρικών σημάτων (Hill κ.ά., 2013).

Οι μεταβολές του σταθερού βάρους με αναγκαστικό υπερσιτισμό ή στέρηση τροφής προκαλούν φυσιολογικές αλλαγές, οι οποίες ανθίστανται σε αυτές τις διαταραχές : κατά την απώλεια βάρους αυξάνεται η όρεξη και ελαττώνεται η κατανάλωση ενέργειας ενώ κατά τον υπερσιτισμό η όρεξη ελαττώνεται και αυξάνει η κατανάλωση ενέργειας (Webber, 2003).

Ο τελευταίος, πάντως, αντισταθμιστικός μηχανισμός συχνά αποτυγχάνει και αρχίζει η ανάπτυξη παχυσαρκίας, όταν η τροφή είναι άφθονη και η φυσική δραστηριότητα περιορισμένη. Ένας σημαντικός ρυθμιστής των εν λόγω προσαρμοστικών απαντήσεων είναι η προερχόμενη από το λιποκύτταρο ορμόνη λεπτίνη, η οποία δρα μέσω εγκεφαλικών κυκλωμάτων (κυρίως στον υποθάλαμο) και επηρεάζει την όρεξη, την κατανάλωση ενέργειας και τη νευροενδοκρινολογική λειτουργία (Webber, 2003).

7.3 Λιπώδης ιστός στην παχυσαρκία

Ο λιπώδης ιστός όπως προαναφέρθηκε απαρτίζεται από τα λιποκύτταρα που αποθηκεύουν λιπίδια και από ένα στρωματικό/αγγειακό τμήμα, στο οποίο βρίσκονται κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν τα προλιποκύτταρα και τα μακροφάγα. Η λιπώδης μάζα αυξάνει με τη διόγκωση των λιποκυττάρων λόγω εναπόθεσης λιπιδίων καθώς και με την αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων (Trayhurn, 2005).

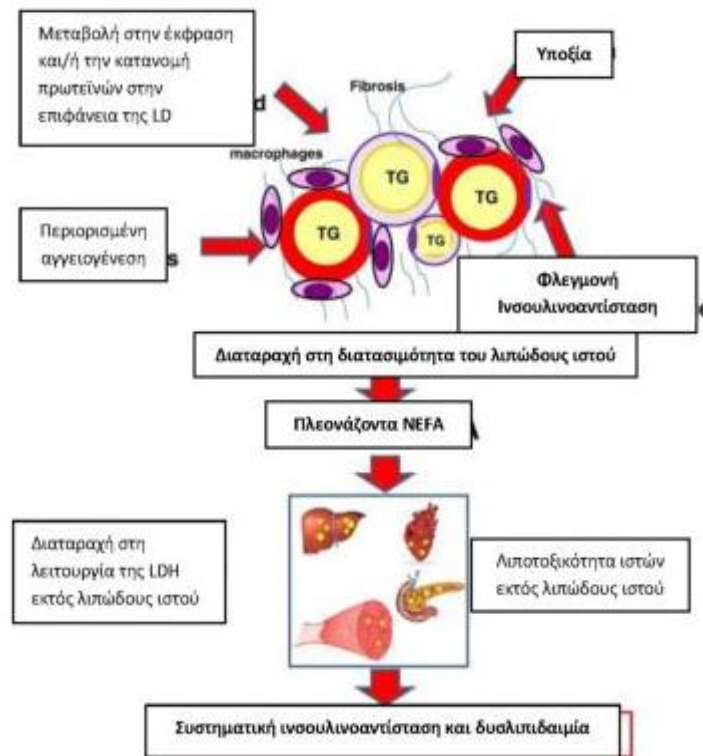
Ο λιπώδης ιστός στην παχυσαρκία χαρακτηρίζεται επίσης από αυξημένο αριθμό διηθητικών μακροφάγων. Η διεργασία, με την οποία παράγονται λιποκύτταρα από τα μεσεγχυματικά προλιποκύτταρα, περιλαμβάνει μια ενορχηστρωμένη σειρά σταδίων διαφοροποίησης με τη μεσολάβηση ενός καταρράκτη από ειδικούς παράγοντες μεταγραφής (Makki κ.ά., 2013).

Ένας από τους βασικούς παράγοντες μεταγραφής είναι ο ενεργοποιημένος υποδοχέας γ υπεροξειδοσωματίου-πολλαπλασιαστή (PPRγ), ένας πυρηνικός υποδοχέας ο οποίος συνδέεται με την ομάδα της θειαζολιδενοδιόνης των φαρμάκων που ευαισθητοποιούν στην ινσουλίνη και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 (Grant & Dixit, 2015).

Μολονότι το λιποκύτταρο θεωρείται γενικά αποθήκη λίπους, είναι επίσης ενδοκρινικό κύτταρο που απελευθερώνει πολυάριθμα μόρια κατά ορισμένο τρόπο. Τέτοια μόρια είναι η ρυθμίζουσα το ισοζύγιο ενέργειας ορμόνη λεπτίνη, κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α και η IL-6, παράγοντες του συμπληρώματος, όπως ο παράγων D (γνωστός και ως αδιψίνη), προθρομβωτικοί παράγοντες, όπως ο αναστολέας I του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και ένα συστατικό του συστήματος ρύθμισης της πίεσης αίματος, το αγγειοτασινολύσιο (Grant & Dixit, 2015; Makki κ.ά., 2013).

Η αντιπονεκτίνη, μια πρωτεΐνη η οποία σχηματίζεται σε μεγάλες ποσότητες στον λιπώδη ιστό και της οποίας τα επίπεδα είναι μειωμένα στην παχυσαρκία, συμβάλλει στην αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη καθώς και την οξείδωση των λιπιδίων προστατεύοντας παράλληλα τα αγγεία, ενώ η ρεζιστίνη και η RBP4, τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα στην παχυσαρκία, μπορεί να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη (Trayhurn, 2005).

Αυτοί οι παράγοντες, και άλλοι που μέχρι στιγμής δεν έχουν αναγνωρισθεί, παίζουν ρόλο στη φυσιολογία την ομοιόστασης των λιπιδίων, στη ευαισθησία στην ινσουλίνη, στον έλεγχο την πίεσης του σώματος, στην πήξη και στη αγγειακή υγεία, ενώ είναι πιθανόν να λαμβάνουν μέρος στις παθολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκία(Makki κ.ά., 2013).



Εικόνα 20. Επιπτώσεις παχυσαρκίας στην διατασιμότητα των αδιποκυττάρων για την αποθήκευση των λιπιδίων (Konige M, Wang κ.ά).

7.4 Αιτίες παχυσαρκίας

Παρά το γεγονός ότι ερευνώνται όλο και περισσότερο οι μοριακές οδοί που ρυθμίζουν το ισοζύγιο ενέργειας, η παχυσαρκία δεν παύει να παραμένει ένα πολύπλοκο και πολυπαραγοντικό πρόβλημα υγείας που σχετίζεται με πολλούς παράγοντες.

Η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας μπορεί να φαίνεται απλή: όταν κάποιος καταναλώνει συνεχώς περισσότερα θρεπτικά συστατικά από αυτά που χρειάζεται για την ενέργεια. Ωστόσο, τα υπάρχοντα νευροενδοκρινικά και μεταβολικά συστήματα του οργανισμού που ελέγχουν την πρόσληψη, την αποθήκευση και την κατανάλωση ενέργειας, είναι εξαιρετικά πολύπλοκα και συνεπώς δύσκολο να μετρηθούν με ακρίβεια όλοι οι παράγοντες που εμπλέκονται όπως η πρόσληψη και κατανάλωση τροφής(Jebb, 2004).

7.5 Παθογένεια παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία μπορεί να προέλθει από αυξημένη πρόσληψη ενέργειας, μειωμένη κατανάλωση ενέργειας ή συνδυασμό των δύο. Άρα, η αναζήτηση της αιτιολογίας της παχυσαρκίας θα πρέπει να περιλαμβάνει μετρήσεις και των δυο παραμέτρων. Εντούτοις, είναι σχεδόν αδύνατο να γίνουν άμεσες και ακριβείς μετρήσεις της ενεργειακής πρόσληψης σε μη έγκλειστα άτομα (Wright & Aronne, 2012).

Υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για τη θεωρία του «σημείου ρύθμισης» (set point) του σωματικού βάρους. Η ιδέα αυτή υποστηρίζεται από φυσιολογικούς μηχανισμούς επικεντρωμένους σε ένα αισθητήριο σύστημα, που βρίσκεται στο λιπώδη ιστό και ελέγχει τα αποθέματα λίπους, και σε έναν υποδοχέα, η λιποστάτη, που βρίσκεται στα κέντρα του υποθαλάμου. Όταν οι αποθήκες λίπους εξαντλούνται, το σήμα του λιποστάτη ελαττώνεται και ο υποθάλαμος απαντά με διέγερση της πείνας και μείωση της ενεργειακής κατανάλωσης, για να εξοικονομηθεί ενέργεια. Αντίθετα, όταν τα αποθέματα λίπους είναι άφθονα, το σήμα ενισχύεται και ο υποθάλαμος απαντά με μείωση της πείνας και αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης (P.H. Wilding, 2001; Wright & Aronne, 2012).

7.6 Λεπτίνη στην παχυσαρκία

Η συντριπτική πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, χωρίς παρόλα αυτά να παρουσιάζουν μεταλλάξεις της λεπτίνης ή του υποδοχέα της. Επομένως, φαίνεται ότι χαρακτηρίζονται από μια μορφή λειτουργικής «αντίστασης στη λεπτίνη». Τα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι μερικά άτομα παράγουν λιγότερη λεπτίνη ανά μονάδα μάζας λίπους από άλλα ή ότι έχουν κάποια μορφή σχετικής ανεπάρκειας λεπτίνης, η οποία προδιαθέτει σε παχυσαρκία, είναι προς το παρόν αντιφατικά και απροσδιόριστα. Ο μηχανισμός της αντίστασης στη λεπτίνη και το κατά πόσο μπορεί να ξεπεραστεί με την αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί. Μερικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η λεπτίνη ίσως να μη διέρχεται αποτελεσματικά από τον αιματικό εγκεφαλικό φραγμό όσο τα επίπεδά της αυξάνονται. Είναι επίσης εμφανές από μελέτες ότι οι αναστολείς των σημάτων της λεπτίνης, όπως ο SOCS3 και ο PTP1b, να παίζουν ρόλο στην αντίσταση στη λεπτίνη (Obradovic κ.ά., 2021; Paracchini κ.ά., 2005).

Κεφάλαιο 8^ο: Μεταβολικό σύνδρομο

8.1 Ορισμός

Το μεταβολικό σύνδρομο (σύνδρομο X, ή σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη) συνίσταται από σύνολο μεταβολικών διαταραχών που συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVD) και σακχαρώδους διαβήτη. Τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου έχουν εξελιχθεί από τον αρχικό ορισμό του από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1998, αντικατοπτρίζοντας τα αυξανόμενα κλινικά δεδομένα και τις αναλύσεις ποικίλων επιτροπών συναίνεσης και επιστημονικών οργανισμών. Τα κύρια χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου περιλαμβάνουν την κεντρική παχυσαρκία, την υπερτριγλυκεριδαιμία, την χαμηλή HDL, την υπεργλυκαιμία και την υπέρταση (Han & Lean, 2015)

8.2 Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ποικίλλει στα διάφορα μέρη του κόσμου, εν μέρει αντικατοπτρίζοντας τη μέση ηλικία και την εθνικότητα του πληθυσμού που μελετάται και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Γενικά, με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται και αύξηση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου (Huang, 2009).

Η περιγραφή του μεταβολικού συνδρόμου παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, αλλά η παγκόσμια επιδημία αυξημένου σωματικού βάρους/παχυσαρκίας ήταν η αιτία της σχετικά πρόσφατης αναγνώρισης του μεταβολικού συνδρόμου (Matsuzawa, 2005).

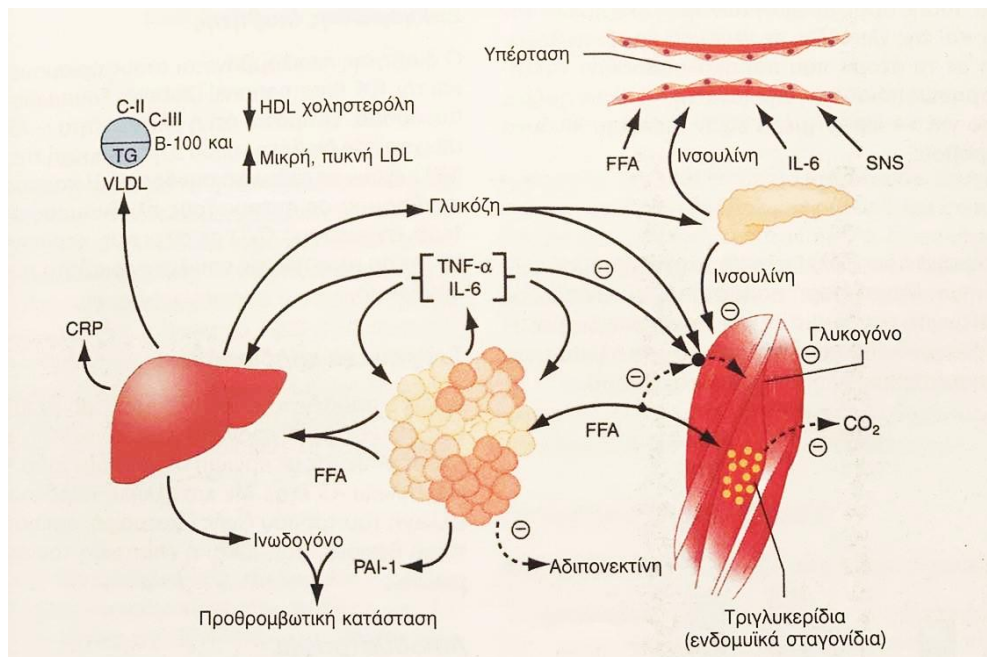
Η κεντρική εναπόθεση λίπους είναι το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου, το οποίο αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου καθορίζεται από την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της περιφέρειας της μέσης και της αυξημένης εναπόθεσης λίπους. Ωστόσο, παρά τη σημασία της παχυσαρκίας, υπάρχουν και ασθενείς με φυσιολογικό βάρος, οι οποίοι παρουσιάζουν αντίσταση την ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο (Huang, 2009).

8.2 Παθοφυσιολογία

Ο λιπώδης ιστός απελευθερώνει σε μεγάλη ποσότητα ελεύθερων λιπαρών οξέως (ΕΛΟ ή FFA). Τα ΕΛΟ προκαλούν αυξημένη παραγωγή γλυκόζης τριγλυκεριδίων και έκκριση VLDLs στο ήπαρ. Οι συναφείς διαταραχές λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνουν την μείωση της HDL χοληστερόλης και την αυξημένη πυκνότητα των LDLs. Τα ΕΛΟ επίσης μειώνουν την ευαισθησία της ινσουλίνης στους μύς αναστέλλοντας τη μέσω ινσουλίνης πρόσληψη γλυκόζης. Οι συναφείς διαταραχές περιλαμβάνουν τη μείωση της συμμετοχής

της γλυκόζης στο γλυκογόνο και την αυξημένη συσσώρευση λιπιδίων στα τριγλυκερίδια (TG). Η αύξηση γλυκόζης στην κυκλοφορία και σε κάποιο βαθμό των ΕΛΟ αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης από το πάγκρεας, προκαλώντας υπερινσουλιναιμία. Η υπερινσουλιναιμία μπορεί να αυξήσει την παλιρρόφηση του Na και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος (SNS) συμβάλλοντας στην πρόκληση υπέρτασης και πιθανώς της στάθμης των FFA (Laclaustra κ.ά., 2007; McCracken κ.ά., 2018).

Ακόμα, η προφλεγμονώδης κατάσταση πιθανώς συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω υπερπαραγωγής FFA. Η αυξημένη έκκριση IL-6 και TNF-α οδηγεί σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και λιπόλυση των τριγλυκεριδίων του λιπώδους ιστού σε κυκλοφορόντα ΕΛΟ (Laclaustra κ.ά., 2007). Η IL-6 καθώς και άλλες κυτοκίνες ενισχύουν την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, την παραγωγή VLDL από το ήπαρ και την αντίσταση της ινσουλίνης στους μύες. Οι κυτοκίνες και τα ΕΛΟ επίσης αυξάνουν την παραγωγή του ινωδογόνου στο ήπαρ και του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) με αποτέλεσμα προθρομβωτική κατάσταση. Τα υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών στο αίμα επίσης ενεργοποιούν την ηπατική παραγωγή CRP. Η μειωμένη παραγωγή της αντιφλεγμονώδους και ινσουλινοευαίσθητης αδιπονεκτίνης σχετίζεται επίσης με το μεταβολικό σύνδρομο (McCracken κ.ά., 2018; Sookoian & Pirola, 2011)



Εικόνα 21. Παθφυσιολογία μεταβολικού συνδρόμου. (Longo D.L. κ.ά.)

Κεφάλαιο 9^ο: Λιπώδης ιστός ως θεραπευτικός στόχος

Όπως γίνεται εύκολα κατανοητό από τους μηχανισμούς δράσης του λιπώδους που αναφέρθηκαν, ο λιπώδης ιστός είναι ένα σύνθετο όργανο με συνεχή ενδοκρινική δραστηριότητα, πολλαπλές αλληλεπιδράσεις σε επίπεδο μορίου και κυττάρου και συνεχή επικοινωνία με διάφορα όργανα και ιστούς.

Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας είναι η βελτίωση των σχετιζόμενων με την παχυσαρκία συνοδών νοσημάτων καθώς και η ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης συνοδών νοσημάτων στο μέλλον. Η θεραπεία της παχυσαρκίας ξεκινά πάντοτε με αλλαγή του γενικότερου τρόπου ζωής, ενώ μπορεί να περιλαμβάνει φαρμακοθεραπεία ή χειρουργική αντιμετώπιση, ανάλογα με το ύψος του BMI. Ένας ρεαλιστικός στόχος είναι η αρχική απώλεια του 10% του βάρους μέσα σε διάστημα 6 μηνών (Sun κ.ά., 2011).

9.1 Αλλαγή τρόπου ζωής

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιλαμβάνει τρία βασικά στοιχεία του τρόπου ζωής: τις διατροφικές συνήθειες, τη σωματική άσκηση και την τροποποίηση της συμπεριφοράς. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία είναι κατά βάση μια νόσος που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου, πρέπει να γίνει κατανοητό στους πάσχοντες με ποιον τρόπο και πότε προσλαμβάνεται ενέργεια (δίαιτα) και με ποιον τρόπο και πότε καταναλώνεται ενέργεια (σωματική δραστηριότητα), καθώς και με ποιον τρόπο μπορούν να ενσωματώνουν τις πληροφορίες αυτές στη δική τους καθημερινότητα (θεραπεία συμπεριφοράς). Η αλλαγή του τρόπου ζωής έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μέτρια (τυπικά 3-5 κιλά) απώλεια βάρους, συγκριτικά με τη θεραπεία ή τη συνήθη φροντίδα (WHO, 2024a).

Το επίκεντρο της διαιτητικής θεραπείας είναι η ελάττωση της συνολικής πρόσληψης θερμίδων. Οι οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος των Ηνωμένων Πολιτειών (NHLBI) συστήνουν την έναρξη της θεραπείας με μια ελάττωση των θερμίδων που συνήθως προσλαμβάνει ο ασθενής, κατά 500-1000 kcal/ημέρα. Η ελάττωση αυτή συνάδει με έναν στόχο για απώλεια περίπου 0,5-1 κιλό την εβδομάδα. Το θερμιδικό αυτό έλλειμμα μπορεί να επιτευχθεί παρέχοντας προτάσεις για υποκατάστατα ή εναλλακτικές λύσεις στη συνήθη δίαιτα (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2019, 2022).

Ένα ζήτημα το οποίο εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο αντιπαράθεσης είναι η χρήση διαιτών που η πρόσληψη υδατανθράκων είναι χαμηλή, ενώ αντίθετα η περιεκτικότητα σε

πρωτεΐνη υψηλή. Οι δίαιτες αυτές βασίζονται στην αντίληψη ότι οι υδατάνθρακες αποτελούν το κύριο αίτιο της παχυσαρκίας και προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται κατά κύριο λόγο με την συνολική μείωση της πρόσληψης θερμίδων. Οι ποσότητες των μακροθρεπτικών συστατικών (υδατάνθρακες, λιπαρά, πρωτεΐνη) μπορεί να ποικίλλουν ανάλογα την διαίτα, αλλά για μία ισορροπημένη διατροφή κρίνονται απαραίτητα και τα τρία σε διαφορετική αναλογία. Ακόμα, διάφοροι ιατρικοί λόγοι μπορούν να επηρεάσουν την σύνθεση της κατάλληλης διαίτας και η διατροφή του ασθενούς να είναι εξατομικευμένη ανάλογα με το μεταβολικό προφίλ και το ιατρικό του ιστορικό(Jiao, 2023)

Μια άλλη προσέγγιση όσον αφορά στη διαίτα είναι η έννοια της ενεργειακής πυκνότητας, η οποία αναφέρεται στον αριθμό των θερμίδων (ενέργεια) που περιέχει ένα τρόφιμο ανά μονάδα βάρους. Οι άνθρωποι τείνουν να προσλαμβάνουν ένα σταθερό όγκο τροφής, ανεξάρτητα της περιεκτικότητάς του σε θερμίδες και μακροθρεπτικά συστατικά. Η προσθήκη νερού ή φυτικών ινών σε ένα τρόφιμο ελαττώνει την ενεργειακή του πυκνότητα, λόγω του ότι αυξάνεται το βάρος του χωρίς να έχει επηρεαστεί η περιεκτικότητά του σε θερμίδες. Δίαιτες οι οποίες περιέχουν τρόφιμα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας έχει αποδειχθεί ότι ελέγχουν το αίσθημα της πείνας με αποτέλεσμα την ελάττωση της θερμιδικής πρόσληψης και την απώλεια βάρους(Rouhani κ.ά., 2016).

Κατά περίπτωση, συστήνονται οι πολύ χαμηλών θερμίδων δίαιτες (VLCD : Very low calorie diets) ως μιας μορφής επιθετικής διαιτητικής θεραπείας. Ο αρχικός στόχος είναι η ταχεία και σημαντική απώλεια βάρους (13-23 κιλά) σε σύντομο χρονικό διάστημα (3-6 μήνες). Λόγω της ανάγκης για στενή παρακολούθηση των μεταβολικών λειτουργιών, οι δίαιτες αυτές συνήθως συνταγογραφούνται από εξειδικευμένους στην παχυσαρκία ιατρούς(Janssen κ.ά., 2023).

Η φυσική (ΦΔ) ορίζεται ως «οποιαδήποτε κίνηση που προέρχεται από τους σκελετικούς μύες, με αποτέλεσμα την κατανάλωση ενέργειας». Περιλαμβάνει μία μεγάλη ποικιλία δραστηριοτήτων όπως περπάτημα, τρέξιμο, χορός και καθημερινές δραστηριότητες όπως δουλειές σπιτιού. Η φυσική άσκηση ορίζεται ως «προγραμματισμένη, δομημένη και επαναλαμβανόμενη κίνηση του σώματος με σκοπό να βελτιώσει ή να διατηρήσει τη φυσική κατάσταση» και συνήθως είναι εντονότερη και πιο στοχευμένη συγκριτικά με την γενική φυσική δραστηριότητα(WHO, 2024b).

Πίνακας 3. Τρέχουσες συστάσεις του Αμερικανικού Κολλεγίου Αθλητικής για τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, ανάλογα με το βάρος-στόχο

Συστάσεις για φυσική δραστηριότητα	
Διατήρηση και βελτίωση της υγείας	150 λεπτά/εβδομάδα
Πρόληψη της αύξησης του βάρους	150-250 λεπτά/εβδομάδα
Επίτευξη κλινικά σημαντικής απώλειας βάρους	225-420 λεπτά/εβδομάδα
Πρόληψη της αύξησης, ξανά, του βάρους μετά από επιτυχή απώλεια	200-300 λεπτά/εβδομάδα

Η τακτική σωματική άσκηση βοηθά στην διατήρηση και την αύξηση της μυϊκής μάζας συνδυαστικά και με ισορροπημένη διατροφή. Η μυϊκή μάζα συμβάλει στην μείωση του λιπώδους ιστού και της περιμέτρου της μέσης χωρίς να είναι απαραίτητη η απώλεια βάρους, γεγονός που σχετίζεται θετικά με την μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών και άλλως παθήσεων.

Πίνακας 4. Αναμενόμενη αρχική απώλεια βάρους και πιθανότητα επίτευξης κλινικώς σημαντικής απώλειας βάρους μέσω διαφορετικών τρόπων άσκησης

Μέθοδος	Απώλεια βάρους	Κλινικώς σημαντική απώλεια βάρους
Βηματομετρητής	Εύρος 0-1 kg	Απίθανη
Αεροβική άσκηση	Εύρος 0-2 kg	Πιθανή, αλλά μόνο με άσκηση μεγάλης έντασης
Άσκηση αντιστάσεων	Καμία	Απίθανη
Αεροβική άσκηση και αντιστάσεις	Εύρος 0-2 kg	Πιθανή, αλλά μόνο με άσκηση μεγάλης έντασης
Δίαιτα και αεροβική άσκηση	Εύρος 9-13 kg	Πιθανή

9.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση παχυσαρκίας

Η συμπληρωματική φαρμακοθεραπεία μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς με ΔΜΣ >30 kg/m² ή με ΔΜΣ >27 kg/m², οι οποίοι παρουσιάζουν ταυτόχρονα κάποια από τα συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας και στους οποίους η αντιμετώπιση μέσω δίαιτας και της φυσικής δραστηριότητας δεν είχε αποτέλεσμα. Όταν τους συστήνεται κάποιο φάρμακο έναντι της παχυσαρκίας, οι ασθενείς θα πρέπει να υιοθετήσουν ενεργά ένα πρόγραμμα ζωής, το οποίο

να παρέχει τις στρατηγικές και τις δεξιότητες που απαιτούνται για την αποτελεσματική χρήση του φαρμάκου, δεδομένου ότι αυτού του είδους η υποστήριξη αυξάνει τη συνολική απώλεια βάρους.

Πολλοί είναι οι δυνητικοί στόχοι της φαρμακευτικής θεραπείας στην παχυσαρκία. Η πιο ενδεδειγμένη μελετημένη θεραπεία είναι η καταστολή της όρεξης με τη βοήθεια φαρμάκων, τα οποία δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τροποποιώντας τους νευροδιαβιβαστές των μονοαμινών. Μια δεύτερη στρατηγική είναι η ελάττωση της απορρόφησης επιλεγμένων μακροθρεπτικών συστατικών από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως το λίπος (Ioannides-Demos κ.ά., 2005).

Ανορεξιογόνα φάρμακα που δρουν κεντρικά : τα φάρμακα που καταστέλλουν την όρεξη επηρεάζουν τον κορεσμό, την απουσία της πείνας μετά την πρόσληψη τροφής και την πείνα (την βιολογική αίσθηση που κινητοποιεί την πρόσληψη τροφής). Μέσω της αύξησης της όρεξης και της ελάττωσης της πείνας, οι παράγοντες αυτοί βοηθούν τους ασθενείς να ελαττώσουν τη θερμιδική πρόσληψη χωρίς να βιώσουν το αίσθημα της στέρησης. Το σημείο-στόχο της δράσης τους είναι οι μεσοκοιλιακές και οι οπίσθιες περιοχές του υποθαλάμου στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η βιολογική τους επίδραση στη ρύθμιση της όρεξης οφείλεται στην κλιμάκωση της νευροδιαβίβασης τριών μονοαμινών : της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και σε μικρότερο βαθμό της ντοπαμίνης. Οι κλασικοί συμπαθομιμητικοί αδρενεργικοί παράγοντες (benzphetamine, phendimetrazine, diethylpropion, mazindol και phentermine λειτουργούν διεγείροντας την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης ή παρεμποδίζοντας την επαναπρόσληψή της. Αντίθετα, η σιμπουτραμίνη (merida) λειτουργεί ως αναστολέας της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης. Η σιμπουτραμίνη είναι το μόνο ανορεξιογόνο που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για μακροχρόνια χορήγηση. Η χρήση της προκαλεί μια μέση απώλεια της τάξης του 5-9% του αρχικού σωματικού βάρους σε 12 μήνες. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στη διατήρηση της απώλειας βάρους για μέχρι και 2 χρόνια. Οι συνηθέστερα αναφερόμενες παρενέργειες είναι πονοκέφαλος, ξηροστομία, αυπνία και δυσκοιλιότητα (Ioannides-Demos κ.ά., 2005; Sweeting κ.ά., 2015).

Φάρμακα που δρουν περιφερικά : η ορλιστάτη (Xenical) είναι ένα σύνθετο υδρογονωμένο παράγωγο της λιποστατίνης, ενός φυσικού αναστολέα της λιπάσης, το οποίο παράγεται από της δράση ενός βακτηριδίου, του *Streptomyces toxytricini* (Azadbakht κ.ά., 2015). Η ορλιστάτη είναι ένας ισχυρός, αργά αναστρέψιμος αναστολέας των παγκρεατικών,

γαστρικών και καρβοξυλεστερικών λιπασών και της φωσφολιπάσης A2, οι οποίες είναι απαραίτητες για την υδρόλυση του διατροφικού λίπους σε λιπαρά οξέα και μονοακυλγλυκερόλες. Τα φάρμακα αυτά δρα στον αυλό του στομάχου και του λεπτού εντέρου, σχηματίζοντας ομοιοπολικό δεσμό με το ενεργό σημείο των λιπασών αυτών. Όταν προσλαμβάνεται σε θεραπευτικές δόσεις η ορλιστάτη εμποδίζει την πέψη και την απορρόφηση του 30% περίπου του διατροφικού λίπους. Μετά τη διακοπή της λήψης του φαρμάκου το λίπος των κοπράνων επανέρχεται στις φυσιολογικές συγκεντρώσεις μέσα σε 48-72 ώρες. Μετά από ένα χρόνο η ορλιστάτη προκαλεί απώλεια βάρους σχεδόν 9-10%. Λόγω του ότι η ορλιστάτη απορροφάται ελάχιστα (<1%) από το γαστρεντερικό σύστημα, δεν προκαλεί συστηματικές παρενέργειες. Η ανοχή στο φάρμακο σχετίζεται με τη δυσαπορρόφηση του διατροφικού λίπους και την επακόλουθη αποβολή λίπους στα κόπρανα. Οι παρενέργειες που αναφέρονται στο 10% των ασθενών περιλαμβάνουν μετεωρισμό, επείγουσα ανάγκη για αφόδευση, λιπαρά/ελαιώδη κόπρανα και αυξημένη συχνότητα αφόδευσης (Drew κ.ά., 2007).

9.3 Θειαζολιδινεδιόνες (TZD)

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιούνται κυρίως για την θεραπεία του διαβήτη τύπου II και δρουν ως αγωνιστές των υποδοχέων PPAR γ , βελτιώνουν την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα παραμένουν χαμηλά. Επιπλέον, προάγεται η αποθήκευση λιπών στους λιπώδεις ιστούς έναντι άλλων οργάνων όπως το ήπαρ και συνίσταται να συνδυάζονται με αλλαγή του τρόπου ζωής όπως διατροφή, άσκηση και μείωση βάρους (Eggleton & Jialal, 2024).

Υπάρχουν αρκετές ανεπιθύμητες παρενέργειες από την χρήση τους, ορισμένες από τις οποίες περιλαμβάνουν: οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αύξηση βάρους, κατάγματα, καρκίνος της ουροδόχου κύστης, ηπατοτοξικότητα κ.ά. (Eggleton & Jialal, 2024).

9.4 Χειρουργική επέμβαση

Υποψήφιοι για την εφαρμογή βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης είναι οι ασθενείς με παχυσαρκία ($\Delta M\Sigma \geq 40 \text{kg/m}^2$) ή οι ασθενείς με μέτρια παχυσαρκία ($\Delta M\Sigma \geq 35 \text{kg/m}^2$) η οποία σχετίζεται με σοβαρές ιατρικές καταστάσεις. Η χειρουργική απώλεια βάρους λειτουργεί μέσω της ελάττωσης της θερμιδικής πρόσληψης και, ανάλογα με τη μέθοδο, μέσω της ελάττωσης της απορρόφησης των μακροθρεπτικών συστατικών (Runkel κ.ά., 2011).

Με την χειρουργική επέμβαση επιτυγχάνονται αλλαγές στον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού, καθώς και στην απόκριση ορμονών από το έντερο. Ως αποτέλεσμα είναι η απώλεια βάρους καθώς και η βελτίωση μεταβολικών νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία (O'Brien, 2010).

Η απώλεια λίπους, ιδιαίτερα σπλαχνικού, επιφέρει αλλαγές στον μεταβολισμό και την έκκριση ορμονών, βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια μειώνει τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου II. Η μείωση του σπλαχνικού λίπους μπορεί να βοηθήσει στην μείωση επιπέδων φλεγμονής στο σώμα καθώς και να μειώσει την ροή των ΕΛΟ, τα επίπεδα IL-6, TNFα και CRP και να αυξήσει τα επίπεδα αδιπονεκτίνης (Rao, 2012).

Η θνησιμότητα της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης ανέρχεται γενικά στο <1%, ανάλογα με τη μέθοδο, την ηλικία του ασθενούς και τη συνοσηρότητα (Robertson κ.ά., 2021).

Οι επεμβάσεις της βαριατρικής χειρουργικής, όπως και οι περισσότερες επεμβάσεις ενέχουν πιθανούς κινδύνους και πιθανές επιπλοκές τόσο βραχυπρόθεσμα (λοίμωξη, αιμορραγία κλπ) όσο και μακροπρόθεσμα. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές περιλαμβάνουν κυρίως διατροφικές ανεπάρκειες, το σύνδρομο dumping όπου η τροφή κινείται πολύ γρήγορα από το στομάχι στο λεπτό έντερο, προκαλώντας συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο, διάρροια, υπόταση, την στένωση ή απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τις πέτρες στην χοληδόχο κύστη, ψυχολογικές επιπτώσεις και επαναπρόσληψη βάρους (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,).

9.5 Λιπεκτομή

Η χειρουργική διαδικασία αυτή έχει ως στόχο της αφαίρεση της περίσσειας λίπους από ορισμένες περιοχές του σώματος όπως κοιλιά, γλουτούς κ.ά, όπου είναι δυνατόν να αφαιρεθεί και περίσσεια δέρματος αν αυτό κριθεί απαραίτητο.

Η λιποαναρρόφηση, που συχνά συγχέεται με την λιπεκτομή αφορά την αφαίρεση τοπικού λίπους μέσω μίας κάνουλας με στόχο την διαμόρφωση του περιγράμματος του σώματος.

Οι πιθανοί κίνδυνοι και επιπλοκές που συνοδεύουν την λιπεκτομή είναι γενικά περιορισμένες και μικρή συχνότητα, αλλά περιλαμβάνουν αιμορραγία και λοίμωξη, ουλές και ανώμαλη επιφάνεια δέρματος (Bellini κ.ά., 2017; Semer κ.ά., 2008)

Κεφάλαιο 10^ο: Συμπεράσματα

Ο λιπώδης ιστός συνιστά έναν τύπο συνδετικού ιστού που αποτελείται από λιπώδη κύτταρα (λιποκύτταρα), τα οποία εντοπίζονται μεμονωμένα, ή σε μικρές ομάδες στο ιστικό πεδίο του χαλαρού συνδετικού ιστού, ενώ κατά κύριο λόγο σχηματίζουν συσσωματώματα μεγάλου μεγέθους. το λευκό και το φαιό λιπώδη ιστό. Ανάλογα με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά, τον τύπο του λιποκυττάρου και τις λειτουργίες ο λιπώδης ιστός χωρίζεται στις εξής τρεις κατηγορίες στα θηλαστικά: λευκός λιπώδης ή μονόχωρος ιστός, καφέ (φαιός) ή πολύχωρος λιπώδης ιστός και μπεζ λιπώδης ιστός

Μία από τις κύριες λειτουργίες του φαιού λιπώδους ιστού είναι η ενέργεια που παράγεται να διαχέεται υπό τη μορφή θερμότητας (θερμογένεση) σε ψυχρά περιβάλλοντα, λειτουργώντας ως προστατευτικός μηχανισμός. Τα λιπίδια του λευκού λιπώδους ιστού είναι ένα ενεργειακό απόθεμα που χρησιμοποιείται όταν οι ανάγκες του οργανισμού για ενέργεια είναι αυξημένες. Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό του λιπώδους ιστού και αυξάνεται σε μάζα όταν η πρόσληψη ενέργειας είναι μεγαλύτερη από την κατανάλωσή της. Κατά συνέπεια, μακροπρόθεσμα κρίνεται υπεύθυνος για καταστάσεις παχυσαρκίας.

Εκτός από τις ήδη γνωστές λειτουργίες του λιπώδους ιστού, τα τελευταία χρόνια ξεκίνησε περαιτέρω έρευνα για την σημασία και την χρήση του ως εκκριτικό όργανο, καθώς ανακαλύφθηκαν ουσίες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα και δρουν ρυθμιστικά στην λιπιδική ομοιόσταση και στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Επιπλέον, οι ουσίες αυτές χρησιμεύουν ως διαμεσολαβητές για την επικοινωνία του ιστού με άλλα μεταβολικά όργανα, όπως το ήπαρ, οι μύες και το πάγκρεας καθώς και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Μολονότι το λιποκύτταρο θεωρείται γενικά αποθήκη λίπους, είναι επίσης ενδοκρινικό κύτταρο που απελευθερώνει πολυάριθμα μόρια κατά ορισμένο τρόπο. Τέτοια μόρια είναι η ρυθμίζουσα το ισοζύγιο ενέργειας ορμόνη λεπτίνη, κυτταροκίνες, όπως ο παράγων νέκρωσης όγκου α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη (IL) – 6, παράγοντες του συμπληρώματος, όπως ο παράγων D (αδιψίνη), προθρομβωτικοί παράγοντες, όπως ο αναστολέας I του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και ένα συστατικό του συστήματος ρύθμισης της πίεσης αίματος, το αγγειοτασινολύσιο.

Τα αυξανόμενα ή ελαττωμένα επίπεδα λεπτίνης δρουν μέσω του υποθαλάμου επηρεάζοντας την όρεξη, την ενεργειακή κατανάλωση και την νευροενδοκρινική λειτουργία, και μέσω των περιφερειακών σημείων επηρεάζοντας συστήματα, όπως το ανοσοποιητικό σύστημα.

Η αντιπυονεκτίνη, μια πρωτεΐνη η οποία σχηματίζεται σε μεγάλες ποσότητες στον λιπώδη ιστό και της οποίας τα επίπεδα είναι μειωμένα στην παχυσαρκία, αυξάνει την ευαισθησία στη ινσουλίνη καθώς και την οξείδωση των λιπιδίων προστατεύοντας παράλληλα τα αγγεία, ενώ η ρεζιστίνη και η RBP4, τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα στην παχυσαρκία, μπορεί να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη.

Αυτοί οι παράγοντες παίζουν ρόλο στη φυσιολογία της ομοιόστασης των λιπιδίων, στη ευαισθησία στην ινσουλίνη, στον έλεγχο της πίεσης του αίματος, στην πήξη και την αγγειακή υγεία, ενώ επίσης λαμβάνουν μέρος στις παθολογικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας.

Οι ενδοκρινικές λειτουργίες του λιπώδους ιστού και η κατανόησή τους βοηθά στην αναγνώριση πολλών εκκριτικών προϊόντων, που πιθανά μπορούν να δράσουν θεραπευτικά για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου και των συνεπειών του.

Σύμφωνα με την εκτενή παρουσίαση της δομής, των λειτουργιών και των μηχανισμών του λιπώδους ιστού τόσο υπό φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε καταστάσεις παχυσαρκίας γίνεται πλήρως κατανοητό ότι δεν πρόκειται για μία απλή αποθήκη ενέργειας. Αντιθέτως, είναι ένα πολύπλοκο όργανο, με ποικίλες δράσεις συμπεριλαμβανομένου και της ενδοκρινικής λειτουργίας με επίδραση σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, καθώς και στην επικοινωνία με άλλα όργανα και ιστούς.

Βιβλιογραφία

- Καραλιώτα, Σ. (2009). *Μελέτη επίδρασης διατροφικών και ενδογενών παραγόντων στην πορεία διαφοροποίησης των λιποκυττάρων* [Διδακτορική Διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Θετικών Επιστημών. Τμήμα Χημείας]. <http://hdl.handle.net/10442/hedi/22523>
- Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
- Acquarone, E., Monacelli, F., Borghi, R., Nencioni, A., & Odetti, P. (2019). Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Development*, 178, 46–63. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.01.004>

- Ait Eldjoudi, D., Cordero Barreal, A., Gonzalez-Rodríguez, M., Ruiz-Fernández, C., Farrag, Y., Farrag, M., Lago, F., Capuozzo, M., Gonzalez-Gay, M. A., Mera Varela, A., Pino, J., & Gualillo, O. (2022). Leptin in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Player or Bystander? *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(5), 2859. <https://doi.org/10.3390/ijms23052859>
- Akbari, M., & Hassan-Zadeh, V. (2018). IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*, *26*(3), 685–698. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0458-0>
- Allegra, A., Innao, V., Gerace, D., Allegra, A. G., Vaddinelli, D., Bianco, O., & Musolino, C. (2018). The adipose organ and multiple myeloma: Impact of adipokines on tumor growth and potential sites for therapeutic intervention. *European Journal of Internal Medicine*, *53*, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.033>
- Alzahrani, B., Iseli, T. J., & Hebbard, L. W. (2014). Non-viral causes of liver cancer: Does obesity led inflammation play a role? *Cancer Letters*, *345*(2), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.08.036>
- An, S.-M., Cho, S.-H., & Yoon, J. C. (2023). Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes & Metabolism Journal*, *47*(5), 595–611. <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0011>
- Azadbakht, L., Jamali-Gojani, Z., & Heidari-Beni, M. (2015). Anti-Obesity Drug Orlistat (Xenical) Is a Novel Antitumor Medication. *Shiraz E-Medical Journal*, *16*(1), Article 1. <https://doi.org/10.17795/semj26242>
- Badimon, L., Oñate, B., & Vilahur, G. (2015). Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells and Their Reparative Potential in Ischemic Heart Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, *68*(7), 599–611. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.02.025>

- Barneda, D., Frontini, A., Cinti, S., & Christian, M. (2013). Dynamic changes in lipid droplet-associated proteins in the “browning” of white adipose tissues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1831(5), 924–933. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.01.015>
- Bartness, T. J., Shrestha, Y. B., Vaughan, C. H., Schwartz, G. J., & Song, C. K. (2010). Sensory and sympathetic nervous system control of white adipose tissue lipolysis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 318(1), 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.031>
- Baschiera, E., Sorrentino, U., Calderan, C., Desbats, M. A., & Salviati, L. (2021). The multiple roles of coenzyme Q in cellular homeostasis and their relevance for the pathogenesis of coenzyme Q deficiency. *Free Radical Biology and Medicine*, 166, 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.039>
- Bellini, E., Grieco, M. P., & Raposio, E. (2017). A journey through liposuction and liposculture: Review. *Annals of Medicine and Surgery*, 24, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.10.024>
- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., & Gatto, G. J. (2015). *Biochemistry*. https://biu.primo.exlibrisgroup.com/discovery/fulldisplay/alma990012281530205776/972BIU_INST:972BIU
- Bertics, P. J., Koziol-White, C. J., Gavala, M. L., & Wiepz, G. J. (2014). 11—Signal Transduction. Στο N. F. Adkinson, B. S. Bochner, A. W. Burks, W. W. Busse, S. T. Holgate, R. F. Lemanske, & R. E. O’Hehir (Επιμ.), *Middleton’s Allergy (Eighth Edition)* (σσ. 184–202). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-08593-9.00012-7>

- Blatteis, C. M. (2007). Thermal Stress*. Στο G. Fink (Επιμ.), *Encyclopedia of Stress (Second Edition)* (σσ. 723–726). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012373947-6.00375-5>
- Campbell, I. T. (2006). Chapter 65—Regulation of intermediary metabolism. Στο H. C. Hemmings & P. M. Hopkins (Επιμ.), *Foundations of Anesthesia (Second Edition)* (σσ. 783–793). Mosby. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03707-5.50071-1>
- Cannon, B., & Nedergaard, J. (2004). Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. *Physiological Reviews*, 84(1), 277–359. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>
- CDC. (2022, Ιούλιος 3). *All About Adult BMI*. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
- Chen, Z. (2016). Progress and prospects of long noncoding RNAs in lipid homeostasis. *Molecular Metabolism*, 5(3), 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.003>
- Cheng, J.-X., & Yu, K. (2022). New Discovered Adipokines Associated with the Pathogenesis of Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 15, 2381–2389. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S376163>
- Cheshire, W. P. (2016). Thermoregulatory disorders and illness related to heat and cold stress. *Autonomic Neuroscience*, 196, 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2016.01.001>
- Chung, Y. L., & Rhie, Y.-J. (2021). Severe Obesity in Children and Adolescents: Metabolic Effects, Assessment, and Treatment. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 30(4), 326–335. <https://doi.org/10.7570/jomes21063>

- Cianflone, K., Maslowska, M., & Sniderman, A. D. (1999). Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: New directions. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 10(1), 31–41. <https://doi.org/10.1006/scdb.1998.0272>
- Cinti, S., Zingaretti, M. C., Cencello, R., Ceresi, E., & Ferrara, P. (2001). Morphologic Techniques for the Study of Brown Adipose Tissue and White Adipose Tissue. Στο G. Ailhaud (Επιμ.), *Adipose Tissue Protocols* (σσ. 21–51). Springer New York. <https://doi.org/10.1385/1-59259-231-7:021>
- Civelek, E., & Ozen, G. (2022). The biological actions of prostanoids in adipose tissue in physiological and pathophysiological conditions. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 186, 102508. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2022.102508>
- Clapham, J. C. (2012). Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology*, 63(1), 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.014>
- Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Archives of Medical Science: AMS*, 9(2), 191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
- COJOCARU, M., COJOCARU, I. M., SILOȘI, I., & ROGOZ, S. (2013). Role of Leptin in Autoimmune Diseases. *Mædica*, 8(1), 68–74.
- Comerford, L. W., & Bickston, S. J. (2004). Treatment of luminal and fistulizing Crohn's disease with infliximab. *Gastroenterology Clinics of North America*, 33(2), 387–406. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2004.02.014>
- Conlon, J. M. (2001). Evolution of the insulin molecule: Insights into structure-activity and phylogenetic relationships. *Peptides*, 22(7), 1183–1193. [https://doi.org/10.1016/S0196-9781\(01\)00423-5](https://doi.org/10.1016/S0196-9781(01)00423-5)

- Crichton, P. G., Lee, Y., & Kunji, E. R. S. (2017). The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism. *Biochimie*, *134*, 35–50. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.12.016>
- Dalamaga, M., Christodoulatos, G. S., & Mantzoros, C. S. (2018). The role of extracellular and intracellular Nicotinamide phosphoribosyl-transferase in cancer: Diagnostic and therapeutic perspectives and challenges. *Metabolism*, *82*, 72–87. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.01.001>
- Dardeno, T. A., Chou, S. H., Moon, H.-S., Chamberland, J. P., Fiorenza, C. G., & Mantzoros, C. S. (2010). Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *31*(3), 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.06.002>
- DeBari, M. K., & Abbott, R. D. (2020). Adipose Tissue Fibrosis: Mechanisms, Models, and Importance. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/ijms21176030>
- Delporte, M. L., Brichard, S. M., Hermans, M. P., Beguin, C., & Lambert, M. (2003). Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clinical Endocrinology*, *58*(1), 22–29. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01702.x>
- Demirci, S., Aynalı, A., Demirci, K., Demirci, S., & Arıdoğan, B. C. (2017). The Serum Levels of Resistin and Its Relationship with Other Proinflammatory Cytokines in Patients with Alzheimer’s Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *15*(1), 59–63. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.59>
- Dornbush, S., & Aeddula, N. R. (2024). Physiology, Leptin. Στο *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/>
- Drew, B. S., Dixon, A. F., & Dixon, J. B. (2007). Obesity management: Update on orlistat. *Vascular Health and Risk Management*, *3*(6), 817–821. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s12187420>

- Eggleton, J. S., & Jialal, I. (2024). Thiazolidinediones. Στο *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551656/>
- El Ayadi, A., Herndon, D. N., & Finnerty, C. C. (2018). 21—Biomarkers in Burn Patient Care. Στο D. N. Herndon (Επιμ.), *Total Burn Care (Fifth Edition)* (σσ. 232-235.e2). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4.00021-6>
- Elkhawaga, S. Y., Ismail, A., Elsakka, E. G. E., Doghish, A. S., Elkady, M. A., & El-Mahdy, H. A. (2023). miRNAs as cornerstones in adipogenesis and obesity. *Life Sciences*, *315*, 121382. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121382>
- Enerbäck, S. (2010). Human Brown Adipose Tissue. *Cell Metabolism*, *11*(4), 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.008>
- Everman, S., Meyer, C., Tran, L., Hoffman, N., Carroll, C. C., Dedmon, W. L., & Katsanos, C. S. (2016). Insulin does not stimulate muscle protein synthesis during increased plasma branched-chain amino acids alone but still decreases whole body proteolysis in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, *311*(4), E671–E677. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00120.2016>
- Fantuzzi, G. (2009). Three questions about leptin and immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*(4), 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.10.007>
- Fenzl, A., & Kiefer, F. W. (2014). Brown adipose tissue and thermogenesis. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *19*(1), 25–37. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0022>
- Ferroni, L., De Francesco, F., Pinton, P., Gardin, C., & Zavan, B. (2022). Chapter 12—Methods to isolate adipose tissue-derived stem cells. Στο I. Vitale, G. Manic, & L. Galluzzi (Επιμ.), *Methods in Cell Biology* (τ. 171, σσ. 215–228). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2022.04.011>

- Fève, B., Bastard, C., Fellahi, S., Bastard, J.-P., & Capeau, J. (2016). New adipokines. *Annales d'Endocrinologie*, 77(1), 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.01.001>
- Frayn, K. N., Karpe, F., Fielding, B. A., Macdonald, I. A., & Coppack, S. W. (2003). Integrative physiology of human adipose tissue. *International Journal of Obesity*, 27(8), 875–888. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802326>
- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Matsuki, Y., Murakami, M., Ichisaka, T., Murakami, H., Watanabe, E., Takagi, T., Akiyoshi, M., Ohtsubo, T., Kihara, S., Yamashita, S., Makishima, M., Funahashi, T., Yamanaka, S., ... Shimomura, I. (2005). Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science (New York, N.Y.)*, 307(5708), 426–430. <https://doi.org/10.1126/science.1097243>
- Furuhashi, M., Saitoh, S., Shimamoto, K., & Miura, T. (2015). Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent Clinical Biomarker of Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 8(Suppl 3), 23–33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S17067>
- Gao, J., Deng, M., Li, Y., Yin, Y., Zhou, X., Zhang, Q., & Hou, G. (2022). Resistin as a Systemic Inflammation-Related Biomarker for Sarcopenia in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Nutrition*, 9, 921399. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.921399>
- Gargari, P., Mukhopadhyay, P., Saboo, B., Misra, A., & Ghosh, S. (2022). Fabkin and glucose homeostasis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(8), 102565. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102565>
- Gastaldelli, A., & Basta, G. (2010). Ectopic fat and cardiovascular disease: What is the link? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(7), 481–490. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.05.005>

- Gesta, S., & Kahn, C. R. (2017). White Adipose Tissue. Στο M. E. Symonds (Επιμ.), *Adipose Tissue Biology* (σσ. 149–199). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-52031-5_5
- Giralt, M., & Villarroya, F. (2013). White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions? *Endocrinology*, *154*(9), 2992–3000. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1403>
- Gong, K., Guo, G., Beckley, N., Zhang, Y., Yang, X., Sharma, M., & Habib, A. A. (2021). Tumor necrosis factor in lung cancer: Complex roles in biology and resistance to treatment. *Neoplasia*, *23*(2), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.12.006>
- Gorska, E., Popko, K., Stelmazczyk-Emmel, A., Ciepiela, O., Kucharska, A., & Wasik, M. (2010). Leptin receptors. *European Journal of Medical Research*, *15*(Suppl 2), 50–54. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-15-S2-50>
- Grant, R. W., & Dixit, V. D. (2015). Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *23*(3), 512–518. <https://doi.org/10.1002/oby.21003>
- Griffin, M. D., & Abbott, R. D. (2022). Chapter 8—Bioreactors and microphysiological systems for adipose-based pharmacologic screening. Στο L. Kokai, K. Marra, & J. P. Rubin (Επιμ.), *Scientific Principles of Adipose Stem Cells* (σσ. 121–146). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819376-1.00011-1>
- Gupta, R. K. (2014). Adipocytes. *Current Biology*, *24*(20), R988–R993. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.09.003>
- Han, T. S., & Lean, M. E. J. (2015). Metabolic syndrome. *Medicine*, *43*(2), 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.11.006>
- Heo, Y. J., Choi, S.-E., Jeon, J. Y., Han, S. J., Kim, D. J., Kang, Y., Lee, K. W., & Kim, H. J. (2019). Visfatin Induces Inflammation and Insulin Resistance via the NF-κB and

- STAT3 Signaling Pathways in Hepatocytes. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 4021623. <https://doi.org/10.1155/2019/4021623>
- Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2013). The Importance of Energy Balance. *European Endocrinology*, 9(2), 111–115. <https://doi.org/10.17925/EE.2013.09.02.111>
- Hinkle, P. (2005). P/O ratios of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Biochimica et biophysica acta*, 1706, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2004.09.004>
- Hivert, M.-F., Sullivan, L. M., Fox, C. S., Nathan, D. M., D'Agostino, R. B., Sr., Wilson, P. W. F., & Meigs, J. B. (2008). Associations of Adiponectin, Resistin, and Tumor Necrosis Factor- α with Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(8), 3165–3172. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0425>
- Huang, P. L. (2009). A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, 2(5–6), 231–237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>
- Ioannides-Demos, L. L., Proietto, J., & McNeil, J. J. (2005). Pharmacotherapy for Obesity. *Drugs*, 65(10), 1391–1418. <https://doi.org/10.2165/00003495-200565100-00006>
- Janssen, T. A. H., Van Every, D. W., & Phillips, S. M. (2023). The impact and utility of very low-calorie diets: The role of exercise and protein in preserving skeletal muscle mass. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 26(6), 521–527. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000980>
- Jebb, S. (2004). Obesity: Causes and consequences. *Women's Health Medicine*, 1(1), 38–41. <https://doi.org/10.1383/wohm.1.1.38.55418>
- Jiao, J. (2023). The Role of Nutrition in Obesity. *Nutrients*, 15(11). <https://doi.org/10.3390/nu15112556>
- Josephs, S. F., Ichim, T. E., Prince, S. M., Kesari, S., Marincola, F. M., Escobedo, A. R., & Jafri, A. (2018). Unleashing endogenous TNF- α as a cancer immunotherapeutic.

- Journal of Translational Medicine*, 16(1), 242. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1611-7>
- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439–451. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
- Kageyama, H. (2016). Subchapter 34D - Resistin. Στο Y. Takei, H. Ando, & K. Tsutsui (Επιμ.), *Handbook of Hormones* (σσ. 312-e34D-1). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00194-X>
- Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840–846. <https://doi.org/10.1038/nature05482>
- Karpe, F., Dickmann, J. R., & Frayn, K. N. (2011). Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation. *Diabetes*, 60(10), 2441–2449. <https://doi.org/10.2337/db11-0425>
- Kern, L., Mittenbühler, M. J., Vesting, A. J., Ostermann, A. L., Wunderlich, C. M., & Wunderlich, F. T. (2018). Obesity-Induced TNF α and IL-6 Signaling: The Missing Link between Obesity and Inflammation—Driven Liver and Colorectal Cancers. *Cancers*, 11(1), 24. <https://doi.org/10.3390/cancers11010024>
- Kersten, S. (2001). Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Reports*, 2(4), 282–286. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve071>
- Khoramipour, K., Chamari, K., Hekmatikar, A. A., Ziyaiyan, A., Taherkhani, S., Elguindy, N. M., & Bragazzi, N. L. (2021). Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*, 13(4), 1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
- Kietsiriroje, N., Ajjan, R. A., & Grant, P. J. (2023). Chapter 8—Hemostatic abnormalities associated with diabetes and their clinical implications. Στο A. J. Krentz & R. J.

- Chilton (Επιμ.), *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism* (σσ. 199–220). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99991-5.00005-X>
- Kim, Y., & Park, C. W. (2019). Mechanisms of Adiponectin Action: Implication of Adiponectin Receptor Agonism in Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(7), 1782. <https://doi.org/10.3390/ijms20071782>
- Krause, M. P., Milne, K. J., & Hawke, T. J. (2019). Adiponectin—Consideration for its Role in Skeletal Muscle Health. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/ijms20071528>
- La Cava, A. (2017). Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*, *98*, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.10.011>
- Laclaustra, M., Corella, D., & Ordovas, J. M. (2007). Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *17*(2), 125–139. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.10.005>
- Lamounier-Zepter, V., Ehrhart-Bornstein, M., & Bornstein, S. R. (2006). Insulin resistance in hypertension and cardiovascular disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *20*(3), 355–367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2006.07.002>
- Laron, Z. (2001). Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): A growth hormone. *Molecular Pathology*, *54*(5), 311–316.
- Lee, P., Swarbrick, M. M., & Ho, K. K. Y. (2013). Brown Adipose Tissue in Adult Humans: A Metabolic Renaissance. *Endocrine Reviews*, *34*(3), 413–438. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1081>
- Leyrolle, Q., Layé, S., & Nadjar, A. (2019). Direct and indirect effects of lipids on microglia function. *Neuroscience Letters*, *708*, 134348. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134348>

- Li, Y., Yang, Q., Cai, D., Guo, H., Fang, J., Cui, H., Gou, L., Deng, J., Wang, Z., & Zuo, Z. (2021). Resistin, a Novel Host Defense Peptide of Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, *12*, 699807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.699807>
- Lo, J. C., Ljubicic, S., Leibiger, B., Kern, M., Leibiger, I. B., Moede, T., Kelly, M. E., Bhowmick, D. C., Murano, I., Cohen, P., Banks, A. S., Khandekar, M. J., Dietrich, A., Flier, J. S., Cinti, S., Blüher, M., Danial, N. N., Berggren, P.-O., & Spiegelman, B. M. (2014). Adipsin is an Adipokine that Improves β Cell Function in Diabetes. *Cell*, *158*(1), 41–53. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.005>
- Lowell, B. B., & Spiegelman, B. M. (2000). Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, *404*(6778), 652–660. <https://doi.org/10.1038/35007527>
- Luo, Y., Ye, S., Chen, X., Gong, F., Lu, W., & Li, X. (2017). Rush to the fire: FGF21 extinguishes metabolic stress, metaflammation and tissue damage. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, *38*, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.08.001>
- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *International Scholarly Research Notices*, *2013*(1), 139239. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>
- Matsuzawa, Y. (2005). White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *19*(4), 637–647. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2005.07.001>
- Mayer, J. P., Zhang, F., & DiMarchi, R. D. (2007). Insulin structure and function. *Peptide Science*, *88*(5), 687–713. <https://doi.org/10.1002/bip.20734>
- McCracken, E., Monaghan, M., & Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, *36*(1), 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>

- Meek, T. H., & Morton, G. J. (2012). Leptin, diabetes, and the brain. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(Suppl 3), S534. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.105568>
- Meliala, I. T. S., Hosea, R., Kasim, V., & Wu, S. (2021). Chapter 5—Yin and Yang of YY1 regulation on tumor metabolic reprogramming. Στο Β. Bonavida (Επιμ.), *YY1 in the Control of the Pathogenesis and Drug Resistance of Cancer* (σσ. 79–99). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821909-6.00014-6>
- Mendoza, K. C., & Griffin, J. D. (2010). Thermoregulation. Στο G. F. Koob, M. L. Moal, & R. F. Thompson (Επιμ.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (σσ. 400–404). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00169-X>
- Mitra, V., & Metcalf, J. (2012). Metabolic functions of the liver. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *13*(2), 54–55. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2011.11.006>
- Mukund, V., Mukund, D., Sharma, V., Mannarapu, M., & Alam, A. (2017). Genistein: Its role in metabolic diseases and cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *119*, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.09.004>
- Musi, N., & Guardado-Mendoza, R. (2014). Chapter 14—Adipose Tissue as an Endocrine Organ. Στο A. Ulloa-Aguirre & P. M. Conn (Επιμ.), *Cellular Endocrinology in Health and Disease* (σσ. 229–237). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408134-5.00014-7>
- Myers, M. G., Cowley, M. A., & Münzberg, H. (2008). Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual Review of Physiology*, *70*, 537–556. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707>
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2019, Μάιος 13). *Obesity, Nutrition, and Physical Activity* | NHLBI, NIH. <https://www.nhlbi.nih.gov/science/obesity-nutrition-and-physical-activity>

- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2022, Μάρτιος 24). *Overweight and Obesity - What Are Overweight and Obesity? | NHLBI, NIH*.
<https://www.nhlbi.nih.gov/health/overweight-and-obesity>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (χ.χ.). *Weight-loss Surgery Side Effects—NIDDK*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Ανακτήθηκε 14 Αύγουστος 2024, από <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/bariatric-surgery/side-effects>
- Nedergaard, J., & Cannon, B. (2018). Chapter 9—Brown adipose tissue as a heat-producing thermoeffector. Στο A. A. Romanovsky (Επιμ.), *Handbook of Clinical Neurology* (τ. 156, σσ. 137–152). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00009-6>
- Nielsen, K. N., Peics, J., Ma, T., Karavaeva, I., Dall, M., Chubanava, S., Basse, A. L., Dmytriyeva, O., Treebak, J. T., & Gerhart-Hines, Z. (2018). NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis is indispensable for adipose tissue plasticity and development of obesity. *Molecular Metabolism*, *11*, 178–188.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.02.014>
- Norata, G. D., Ongari, M., Garlaschelli, K., Raselli, S., Grigore, L., & Catapano, A. L. (2007). Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *European Journal of Endocrinology*, *156*(2), 279–284.
<https://doi.org/10.1530/eje.1.02338>
- Nseir, I., Delaunay, F., Latrobe, C., Bonmarchand, A., Coquerel-Beghin, D., & Auquit-Auckbur, I. (2017). Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, *103*(6), 927–932.
<https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.05.017>
- Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical

- Implication. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 585887.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>
- O'Brien, P. E. (2010). Bariatric surgery: Mechanisms, indications and outcomes. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25(8), 1358–1365.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06391.x>
- Olszanecka-Glinianowicz, M., Zahorska-Markiewicz, B., Janowska, J., & Zurakowski, A. (2004). Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)- α and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity. *Metabolism*, 53(10), 1268–1273. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.07.001>
- Orrù, S., Nigro, E., Mandola, A., Alfieri, A., Buono, P., Daniele, A., Mancini, A., & Imperlini, E. (2017). A Functional Interplay between IGF-1 and Adiponectin. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), 2145.
<https://doi.org/10.3390/ijms18102145>
- Pandini, G., Frasca, F., Mineo, R., Sciacca, L., Vigneri, R., & Belfiore, A. (2002). Insulin/Insulin-like Growth Factor I Hybrid Receptors Have Different Biological Characteristics Depending on the Insulin Receptor Isoform Involved *. *Journal of Biological Chemistry*, 277(42), 39684–39695.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M202766200>
- Pang, S., & Le, Y. (2006). Role of resistin in inflammation and inflammation-related diseases. *Cellular & molecular immunology*, 3, 29–34.
- Paracchini, V., Pedotti, P., & Taioli, E. (2005). Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, 162(2), 101–114.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwi174>

- Park, H. K., Kwak, M. K., Kim, H. J., & Ahima, R. S. (2017). Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *32*(2), 239–247. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.229>
- Parlee, S. D., Lentz, S. I., Mori, H., & MacDougald, O. A. (2014). Chapter Six—Quantifying Size and Number of Adipocytes in Adipose Tissue. Στο O. A. Macdougald (Επιμ.), *Methods in Enzymology* (τ. 537, σσ. 93–122). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411619-1.00006-9>
- Pedersen, S. D., Sjödén, A., & Astrup, A. (2012). Obesity as a Health Risk. Στο *Present Knowledge in Nutrition* (σσ. 709–720). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781119946045.ch45>
- Peng, J., Chen, Q., & Wu, C. (2023). The role of adiponectin in cardiovascular disease. *Cardiovascular Pathology*, *64*, 107514. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2022.107514>
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- P.H. Wilding, J. (2001). Causes of obesity. *Practical Diabetes International*, *18*(8), 288–292. <https://doi.org/10.1002/pdi.277>
- Philippou, A., Maridaki, M., Halapas, A., & Koutsilieris, M. (2007). The Role of the Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) in Skeletal Muscle Physiology. *In Vivo*, *21*(1), 45–54.
- Pomahacova, R., Paterova, P., Nykodymova, E., Polak, P., Sladkova, E., Skalicka, E., & Sykora, J. (2023). Overweight and obesity in children and adolescents with endocrine disorders. *Biomedical Papers*, *167*(4), 328–334. <https://doi.org/10.5507/bp.2023.036>
- Rahnama, N. (2009). *Leptin, Heart Disease and Exercise*. https://www.academia.edu/49987379/Leptin_Heart_Disease_and_Exercise

- Rao, S. R. (2012). Inflammatory markers and bariatric surgery: A meta-analysis. *Inflammation Research*, 61(8), 789–807. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0473-3>
- Rehman, K., Akash, M. S. H., Liaqat, A., Kamal, S., Qadir, M. I., & Rasul, A. (2017). Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 27(3), 229–236. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2017019712>
- Reveille, J. D., & Bruce, G. S. (2004). 4—MHC CLASS II AND NON-MHC GENES IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. Στο R. G. Lahita (Επιμ.), *Systemic Lupus Erythematosus (Fourth Edition)* (σσ. 109–151). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012433901-9/50007-7>
- Ricceri, L., De Filippis, B., & Laviola, G. (2013). Rett syndrome treatment in mouse models: Searching for effective targets and strategies. *Neuropharmacology*, 68, 106–115. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.010>
- Robertson, A. G. N., Wiggins, T., Robertson, F. P., Huppler, L., Doleman, B., Harrison, E. M., Hollyman, M., & Welbourn, R. (2021). Perioperative mortality in bariatric surgery: Meta-analysis. *The British Journal of Surgery*, 108(8), 892–897. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab245>
- Rosen, B. S., Cook, K. S., Yaglom, J., Groves, D. L., Volanakis, J. E., Damm, D., White, T., & Spiegelman, B. M. (1989). Adipsin and complement factor D activity: An immune-related defect in obesity. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4911), 1483–1487. <https://doi.org/10.1126/science.2734615>
- Rouhani, M. H., Haghightdoost, F., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2016). Associations between dietary energy density and obesity: A systematic review and meta-analysis

- of observational studies. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(10), 1037–1047. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.017>
- Rui, L. (2017). BROWN AND BEIGE ADIPOSE TISSUES IN HEALTH AND DISEASE. *Comprehensive Physiology*, 7(4), 1281–1306. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170001>
- Runkel, N., Colombo-Benkmann, M., Hüttl, T. P., Tigges, H., Mann, O., & Sauerland, S. (2011). Bariatric Surgery. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(20), 341–346. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0341>
- Rusyniak, D. E., & Sprague, J. E. (2006). Hyperthermic Syndromes Induced by Toxins. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26(1), 165–184. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2006.01.007>
- Sacks, H. S., & Fain, J. N. (2007). Human epicardial adipose tissue: A review. *American Heart Journal*, 153(6), 907–917. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.03.019>
- Saddi-Rosa, P., Oliveira, C. S., Giuffrida, F. M., & Reis, A. F. (2010). Visfatin, glucose metabolism and vascular disease: A review of evidence. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2, 21. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-21>
- Sahni, R., & Polin, R. A. (2013). Physiologic Underpinnings for Clinical Problems in Moderately Preterm and Late Preterm Infants. *Clinics in Perinatology*, 40(4), 645–663. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.07.012>
- Sattar, N., Wannamethee, G., Sarwar, N., Chernova, J., Lawlor, D. A., Kelly, A., Wallace, A. M., Danesh, J., & Whincup, P. H. (2009). Leptin and Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(2), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.035>
- Savona-Ventura, C., Hasan, A., & Mahmood, T. (2020). Chapter 3—Obesity based on genetic and molecular influences. Στο T. A. Mahmood, S. Arulkumaran, & F. A.

- Chervenak (Επιμ.), *Obesity and Obstetrics (Second Edition)* (σσ. 25–35). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817921-5.00003-5>
- Scarpace, P. J., Matheny, M., Tümer, N., Cheng, K. Y., & Zhang, Y. (2005). Leptin resistance exacerbates diet-induced obesity and is associated with diminished maximal leptin signalling capacity in rats. *Diabetologia*, *48*(6), 1075–1083.
<https://doi.org/10.1007/s00125-005-1763-x>
- Seidell, J. C. (2023). Chapter 2—Obesity and fat distribution in children and adolescents. Στο Η. J. Lamb (Επιμ.), *Visceral and Ectopic Fat* (σσ. 19–24). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822186-0.00013-4>
- Semer, N. B., Ho, W. C., Mills, S., Rajashekara, B., Taylor, J. R., Trung, N. B., Young, H., & Kivuls, J. (2008). Abdominal Lipectomy: A Prospective Outcomes Study. *The Permanente Journal*, *12*(2), 23–27.
- Shaik, S. parveen, Karan, H. hyder, Singh, A., Attuluri, S. kiran, Khan, A. A. N., Zahid, F., & Patil, D. (2024). HFpEF: New biomarkers and their diagnostic and prognostic value. *Current Problems in Cardiology*, *49*(1, Part C), 102155.
<https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102155>
- Sonoli, S., Shivprasad, S., Prasad, C., Patil, A., Desai, P., & Somannavar, M. (2011). Visfatin—A review. *European review for medical and pharmacological sciences*, *15*, 9–14.
- Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2011). Metabolic Syndrome: From the Genetics to the Pathophysiology. *Current Hypertension Reports*, *13*(2), 149–157.
<https://doi.org/10.1007/s11906-010-0164-9>
- Sun, K., Kusminski, C. M., & Scherer, P. E. (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(6), 2094–2101.
<https://doi.org/10.1172/JCI45887>

- Swaroop, J. J., Rajarajeswari, D., & Naidu, J. N. (2012). Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Indian Journal of Medical Research*, *135*(1), 127–130. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.93435>
- Sweeting, A. N., Hocking, S. L., & Markovic, T. P. (2015). Pharmacotherapy for the treatment of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *418*, 173–183. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.005>
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *6*(10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- Tigner, A., Ibrahim, S., & Murray, I. (2020). *Histology, White Blood Cell*.
- Tleyjeh, I. M., Kashour, Z., Damraj, M., Riaz, M., Tlayjeh, H., Altannir, M., Altannir, Y., Altannir, M., Tleyjeh, R., Hassett, L., & Kashour, T. (2021). Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: A living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(2), 215–227. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.036>
- Trayhurn, P. (2005). Adipose Tissue in Obesity—An Inflammatory Issue. *Endocrinology*, *146*(3), 1003–1005. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1597>
- Tyszkowski, R., & Mehrzad, R. (2023). Chapter 6—Inflammation and obesity. Στο R. Mehrzad (Επιμ.), *Inflammation and Obesity* (σσ. 71–81). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90960-0.00010-2>
- van der Spek, R., Kreier, F., Fliers, E., & Kalsbeek, A. (2012). Chapter 11—Circadian rhythms in white adipose tissue. Στο A. Kalsbeek, M. Meroz, T. Roenneberg, & R. G. Foster (Επιμ.), *Progress in Brain Research* (τ. 199, σσ. 183–201). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00011-3>

- Vasquez-Rojas, W. V., Martín, D., Miralles, B., Recio, I., Fornari, T., & Cano, M. P. (2021). Composition of Brazil Nut (*Bertholletia excels* HBK), Its Beverage and By-Products: A Healthy Food and Potential Source of Ingredients. *Foods*, *10*(12), 3007. <https://doi.org/10.3390/foods10123007>
- Vidal, P., & Stanford, K. I. (2020). Exercise-Induced Adaptations to Adipose Tissue Thermogenesis. *Frontiers in Endocrinology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00270>
- Way, J. M., Görgün, C. Z., Tong, Q., Uysal, K. T., Brown, K. K., Harrington, W. W., Oliver, W. R., Willson, T. M., Kliewer, S. A., & Hotamisligil, G. S. (2001). Adipose Tissue Resistin Expression Is Severely Suppressed in Obesity and Stimulated by Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Agonists *. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(28), 25651–25653. <https://doi.org/10.1074/jbc.C100189200>
- Webber, J. (2003). Energy balance in obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, *62*(2), 539–543. <https://doi.org/10.1079/PNS2003256>
- Westerterp, K. R. (2004). Diet induced thermogenesis. *Nutrition & Metabolism*, *1*(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-1-5>
- WHO. (2024a). *Obesity and overweight*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- WHO. (2024b). *Physical activity*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- Williams, F. N., Herndon, D. N., & Jeschke, M. G. (2009). The Hypermetabolic Response to Burn Injury and Interventions to Modify this Response. *Clinics in Plastic Surgery*, *36*(4), 583–596. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2009.05.001>

- Wolf, G. (2004). Insulin resistance and obesity: Resistin, a hormone secreted by adipose tissue. *Nutrition Reviews*, 62(10), 389–394. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00009.x>
- Wright, S. M., & Aronne, L. J. (2012). Causes of obesity. *Abdominal Radiology*, 37(5), 730–732. <https://doi.org/10.1007/s00261-012-9862-x>
- Wronska, A., & Kmiec, Z. (2012). Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiologica*, 205(2), 194–208. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02409.x>
- Xiao, K., Zou, W.-H., Yang, Z., Rehman, Z. U., Ansari, A. R., Yuan, H.-R., Zhou, Y., Cui, L., Peng, K.-M., & Song, H. (2015). The role of visfatin on the regulation of inflammation and apoptosis in the spleen of LPS-treated rats. *Cell and Tissue Research*, 359(2), 605–618. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1997-3>
- Xiao, R., Lei, C., Zhang, Y., & Zhang, M. (2023). Interleukin-6 in retinal diseases: From pathogenesis to therapy. *Experimental Eye Research*, 233, 109556. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109556>
- Zheng, W.-H., Lin, L., Liu, J.-S., Xu, X.-J., & Li, M. (2013). Geographic variation in basal thermogenesis in little buntings: Relationship to cellular thermogenesis and thyroid hormone concentrations. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 164(3), 483–490. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2012.12.004>
- Ziemke, F., & Mantzoros, C. S. (2010). Adiponectin in insulin resistance: Lessons from translational research. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(1), 258S–261S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28449C>

- Zoico, E., Rubele, S., De Caro, A., Nori, N., Mazzali, G., Fantin, F., Rossi, A., & Zamboni, M. (2019). Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Frontiers in Endocrinology*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00368>
- Zou, C., & Shao, J. (2008). Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *19*(5), 277–286. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.06.006>
- Zwick, R. K., Guerrero-Juarez, C. F., Horsley, V., & Plikus, M. V. (2018). Anatomical, Physiological, and Functional Diversity of Adipose Tissue. *Cell Metabolism*, *27*(1), 68–83. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.002>