

Νευροενδοκρινολογία της ενεργειακής ομοιοστασίας

Ανδρέας Ν. Μαργιωρής

1. ΟΡΙΣΜΟΣ

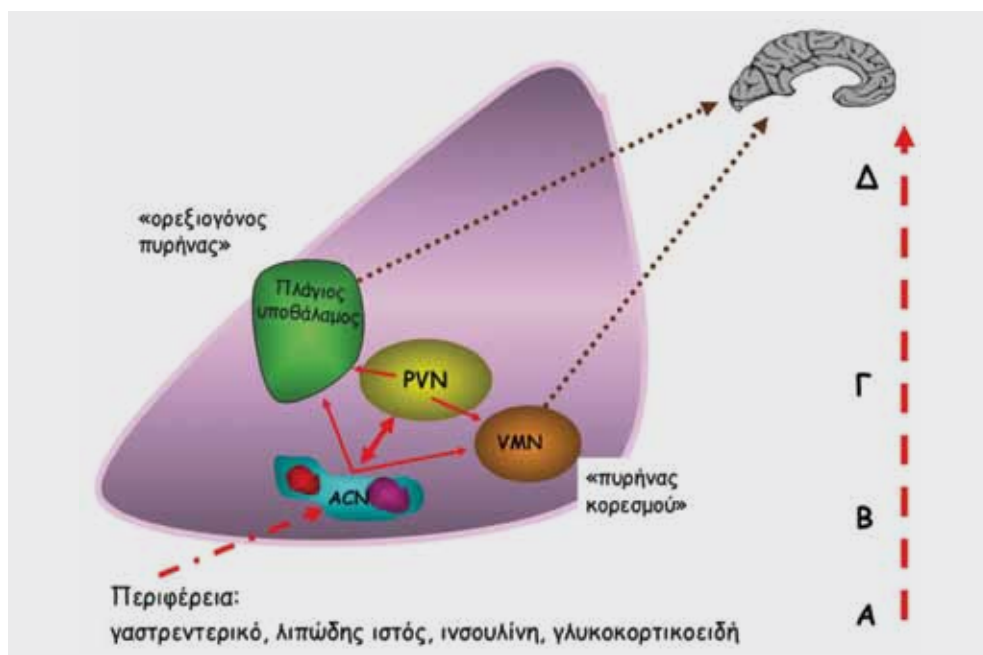
Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει αναπτύξει πολλαπλούς μηχανισμούς ενεργειακής ομοιοστασίας και διατήρησης σταθερού του σωματικού βάρους. Οι μηχανισμοί αυτοί ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και τον ρυθμό χρησιμοποίησης των προσλαμβανόμενων θερμίδων. Η διαδικασία πρόσληψης τροφής αποτελεί κλασσικό ομοιοστατικό μηχανισμό σύμφωνα με τον ορισμό του Selye. Όπως και οι άλλοι ομοιοστατικοί μηχανισμοί, ο μηχανισμός ρύθμισης πρόσληψης τροφής αναπτύχθηκε σταδιακά με αρχική έδρα το στέλεχος (άμεσα αντανακλαστικά), αργότερα το μεταιχμιακό σύστημα (έμμεσα αντανακλαστικά επενδυμένα συναισθηματικά) και τέλος τον φλοιό. Γενικά, το σύστημα παίρνει μηνύματα από την περιφέρεια, κυρίως από τον γαστρεντερικό σωλήνα, το λιπώδη ιστό, το πάγκρεας και ίσως και από αλλού, και μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας τα στέλνει στον υποθάλαμο όπου γίνεται η επεξεργασία τους και αξιολογείται ασυνείδητα, αν πρέπει να γίνει πρόσληψη τροφής ή να ενεργοποιηθούν οι μηχανισμοί κορεσμού. Ταυτόχρονα, μηνύματα από τον γαστρεντερικό σωλήνα μέσω του πνευμονογαστρικού πηγαίνουν στο στελέχους και τελικά προς τον υποθάλαμο δίνοντας περαιτέρω πληροφορίες. Το σύστημα είναι πολύπλοκο. Συνδέει συμπεριφορά (πρόσληψη τροφής - κορεσμό), ενδιάμεσο μεταβολισμό, ενεργειακό ισοζύγιο, κατανάλωση θερμίδων ως θερμότητα, (DIT και REE, βλ. κατωτέρω), ενδοκρινικούς άξονες (στρες, αναπαραγωγή, ανάπτυξη) και το ανοσοποιητικό.

Σε πολύ γενικές γραμμές ο γαστρεντερικός σωλήνας ρυθμίζει την άμεση πρόσληψη τροφής (έναρξη και λήξη ενός γεύματος) ενώ ο λιπώδης ιστός ρυθμίζει την πιο χρόνια στάση μας απέναντι στην κατανάλωση τροφών και τη σταθερότητα του σωματικού βάρους. Η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, αλλά και σένα μεγάλο ποσοστό και της κατανάλωσης ενέργειας γίνεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα από παραμέτρους όπως τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, τα επίπεδα ινσουλίνης, λεπτίνης, γκρελίνης και άλλων.

2. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΥ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ

Ο υποθάλαμος αποτελεί το πιο πρόσφατο, εξελικτικά, στρατηγείο στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Ως γνωστό ο υποθάλαμος αποτελεί το κατ' εξοχή ομοιοστατικό όργανο για πολλαπλές φυσιολογικές λειτουργίες και το στρατηγείο προσαρμογής του οργανισμού σε αλλαγές του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος περιλαμβανομένης και της ενεργειακής ομοιοστασίας. Ο υποθάλαμος έχει στενή συνεργασία (κατά άλλους ανήκει) στο μεταιχμιακό σύστημα (Limbic System, limbic από τα λατινικά limbus = όριο, δακτύλιος). Ο Paul Broca είναι ο πρώτος που περιέγραψε το 1878 το μεταιχμιακό σύστημα που ως νευρικό ιστό που περιβάλλει τον αρχέγονο εγκέφαλο (εγκεφαλικό στέλεχος, brain stem).

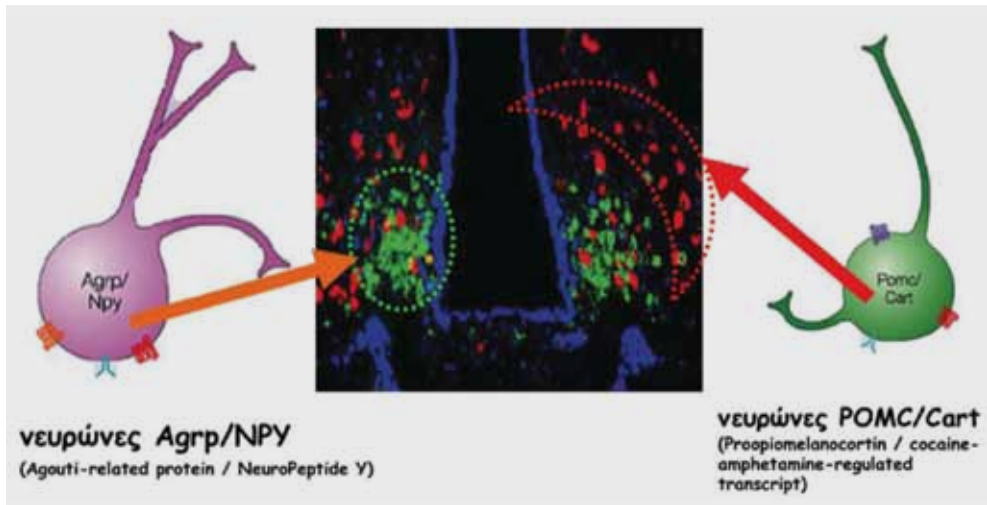
Ο υποθάλαμος δέχεται πληροφορίες από την περιφέρεια και προωθεί μηνύματα πρόσληψης τροφής ή κορεσμού στον φλοιό. Ο υποθάλαμος καθορίζει την όλη διαδικασία ενεργειακής ομοιοστασίας. Ο υποθαλαμικός πυρήνας που αυξάνει την πρόσληψη τροφής είναι ο πλάγιος υποθαλαμικός πυρήνας (Lateral hypothalamus, LH). Εντοπίζεται εξωτερικά του υποθάλαμου. Η περιοχή του κορεσμού εντοπίζεται εσωτερικά του υποθαλάμου στον μεσοκοιλιακό πυρήνα (Ventromedial nucleus, VMH) (Εικόνα 1). Καταστροφή του προκαλεί υπερφαγία. Ο πλάγιος ορεξιογόνος υποθάλαμος και ο μεσοκοιλιακός πυρήνας (κορεσμού) ρυθμίζονται από δύο άλλους κατώτερους υποθαλαμικούς πυρήνες. Τον παρακοιλιακό (Paraventricular nucleus, PVN) και τον τοξοειδή πυρήνα (Arcuate nucleus, AN). Ο τοξοειδής υποθαλαμικός πυρήνας είναι ο ενδιάμεσος σταθμός μεταξύ της περιφέρειας και των πυρήνων του



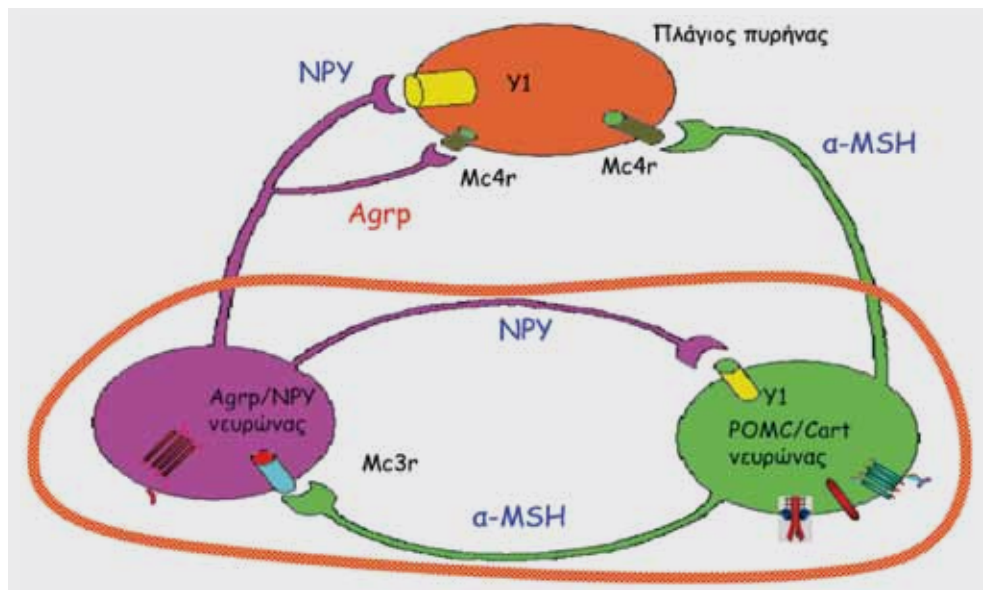
Εικόνα 1. Πυρήνες υποθαλάμου σχετιζόμενοι με τη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου.

πλάγιου υποθαλαμικού (όρεξης) και μεσοκοιλιακού (κορεσμός). Ο τοξοειδής πυρήνας είναι στη βάση του υποθάλαμου και εκτός αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Τα σήματα όρεξης ή κορεσμού της περιφέρειας δρουν σε αντίστοιχους υποδοχείς που βρίσκονται μόνο στον τοξοειδή πυρήνα. Πράγματι, τα περισσότερα περιφερικά σήματα όρεξης ή ανορεξίας δρουν σε υποδοχείς του τοξοειδή πυρήνα στον υποθάλαμο όπου υπάρχουν σε δύο ειδών νευρώνες. Αυτούς που αυξάνουν την όρεξη (νευρώνες *Agrp/NPY*, *Agouti-related protein/NeuroPeptide Y*) και αυτούς που ελαττώνουν την όρεξη (νευρώνες *POMC/Cart*, *Proopiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated transcript*). Οι νευρώνες που αυξάνουν την όρεξη στον τοξοειδή πυρήνα είναι σε ανατομικά διαφορετική περιοχή από τους νευρώνες κορεσμού (Εικόνα 2). Οι ανατομικές αυτές περιοχές του τοξοειδή πυρήνα συγκοινωνούν μεταξύ τους και αλληλο-επηρεάζονται εντός και εκτός πυρήνα (Εικόνα 3).

Όπως θα δούμε και πιο κάτω, η ορμόνη του στομάχου γκρελίνη διεγείρει τους ορεξιόγόνους νευρώνες ενώ η ορμόνη του λιπώδους ιστού λεπτίνη και η ινσουλίνη και τους δύο (διεγείρουν τους ανορεξιόγόνους και καταστέλλουν τους ορεξιόγόνους). Ο τοξοειδής πυρήνας επικοινωνεί με τα ανώτερα κέντρα ρύθμισης της όρεξης με κλασσικούς νευροδιαβιβαστές αλλά κυρίως με νευροπεπίδια. Τα νευροπεπίδια αυτά ασκούν τη δράση τους στους νευρώνες στόχους με συναπτική μεταφορά και κατατάσσονται σε ορεξιόγόνους και ανορεξιόγόνους. Το ισχυρότερο ορεξιόγόνου νευροπεπίδιο είναι το νευροπεπίδιο Y (NPY). Παράγεται στον τοξοειδή πυρήνα από τους ίδιους νευρώνες με την πρωτεΐνη *Agouti-related (Agrp)*. Πιο δευτερεύων είναι η *Melanin-concentrating hormone (MCH)*, που παράγεται κυρίως στον πλάγιο υποθάλαμο. Το ισχυρότερο ανορεξιόγόνου νευροπεπίδιο είναι η *aMSH* που παράγεται στον τοξοειδή πυρήνα και η *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (Cart)* που εκφράζεται στα ίδια κύτταρα του τοξοειδή πυρήνα που παράγουν και την *aMSH*.



Εικόνα 2. Οι νευρώνες που αυξάνουν την όρεξη είναι σε ανατομικά διαφορετική περιοχή από τους νευρώνες κορεσμού.



Εικόνα 3. Αλληλεπίδραση ορεξιόγόνων και ανορεξιόγόνων νευρώνων στον τοξοειδή πυρήνα.

3. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΥΠΟΘΑΛΑΜΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΠΕΠΤΙΔΙΩΝ ΠΟΥ ΡΥΘΜΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ

3.1. NPY (νευροπεπτίδιο Υ)

Αποτελείται από 36 αμινοξέα και απομονώθηκε το 1982 στον γαστρεντερικό σωλήνα χοίρων. Ανήκει στην οικογένεια του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου PYY. Ανιχνεύεται στο συμπαθητικό σύστημα (στα ίδια εκκριτικά κοκκία με τις κατεχολαμίνες), στον υποθάλαμο (τοξοειδή πυρήνα), στον εγκεφαλικό φλοιό και στο στέλεχος. Η βιολογική δράση του NPY γίνεται μέσω 5 διαφορετικών υποδοχέων G-πρωτεϊνών. Μόνο ο υποδοχέας Y1 σχετίζεται με την όρεξη. Ο υποδοχέας Y1 ανιχνεύεται στον μεσοκοιλιακό πυρήνα (VMN), τόπος δράσης του NPY και στον ίδιο τον τοξοειδή πυρήνα όπου το NPY δρα παρακρινικά (καταστέλλει τους αMSH νευρώνες). Χορήγηση NPY στις κοιλίες του ΚΝΣ πειραματόζωων αυξάνει την κατανάλωση τροφής και ΣΒ. Η λεπτίνη καταστέλλει το NPY.

3.2. Agouti-related protein (Agrp)

Οι ίδιοι νευρώνες που παράγουν NPY συνθέτουν και την Agrp¹ που είναι παραλλαγή της πρωτεΐνης agouti. Είναι ισχυρό ορεξιόγόνιο ανταγωνιζόμενη την κατασταλτική δράση της α-MSH στο επίπεδο των υποδοχέων MC3 και MC4 του μεσοκοιλιακού πυρήνα. Πράγματι, ο Agrp είναι ο πρώτος ενδογενής ανταγωνιστής φυσιολογικών νευροπεπτιδίων που απομονώθηκε. Η λεπτίνη καταστέλλει την έκφραση του γονιδίου της Agrp στον τοξοειδή πυρήνα. Υπερ-έκφραση της AGRP σε διαγονιδιακά ποντί-

κια προκαλεί παχυσαρκία αλλά όχι και διαταραχές στο χρώμα των τριχών και του δέρματος αφού δεν αναγνωρίζει τους MC1 υποδοχείς. Πρέπει εδώ να διευκρινιστεί ότι η πρωτεΐνη agouti δεν έχει σχέση με την όρεξη. Στους ανθρώπους συντίθεται στους θύλακες των τριχών όπου δρα παρακρινικά ανταγωνιζόμενη στο επίπεδο του υποδοχέα MC1 τη δράση της αMSH του δέρματος στη σύνθεση μελανίνης. Ποντίκια με μετάλλαξη της agouti (ποντίκια agouti ay/ay) την εκφράζουν και στον υποθάλαμο όπου ανταγωνίζεται και εκεί την ανορεξιογόνο δράση της αMSH. Εκτός του κιτρινωπού τριχώματος τα ποντίκια agouti αναπτύσσουν στην ενήλικη ζωή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπεργλυκαιμία. Η επίδραση της μεταλλαγμένης Agouti πρωτεΐνης αντιστρέφεται μερικώς με εξωτερική χορήγηση αMSH.

3.3. αMSH

Η α MSH^{1,2} είναι το κυρίως ανορεξιογόνο νευροπεπτίδιο στον τοξοειδή πυρήνα. Ασκεί όμως και άλλες δράσεις όπως διεγερτική στην έκκριση ινσουλίνης και εν γένει στην λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος, αυξάνει της μεταγευματική θερμογένεση (diet-induced thermogenesis, DIT), αυξάνει τον τόνο του συμπαθητικού και την κατανάλωση οξυγόνου ως επίσης και την έκφραση της UCP-1 στον λιπώδη και μυϊκό ιστό. Η α-MSH δρα στον μεσοκοιλιακό πυρήνα μέσω του υποδοχέα MC4. Υποδοχείς αMSH είναι ο MC1 (δέρμα, τρίχωμα), ο MC2 (επινεφρίδια, της ACTH), ο MC3 (ΚΝΣ, υποθάλαμος) και ο MC4 (ΚΝΣ, υποθάλαμος). Στα ποντίκια, μετάλλαξη στο γονίδιο της POMC ή του MC4R υποδοχέα προξενεί υπερφαγία, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Η α-MSH δουλεύει με την Agpr σε ένα αμοιβαία ανταγωνιστικό σύστημα στο επίπεδο του MC4R υποδοχέα (yin yang). Τα τρανσγονιδιακά agouti έχουν τον ίδιο φαινότυπο (παχυσαρκία) με τα POMC KO και MC4-R KO ποντίκια.

3.4. Πολυμορφισμοί του συστήματος α MSH και του υποδοχέα της melanocortin-4 (MC4R)

Πολυμορφισμοί στο σύστημα α MSH/MC4R ευθύνονται για το 5% των παχυσαρκιών σε παιδιά (πιο συχνή γονιδιακή αιτία). Πρόσφατη έρευνα σε 16.876 ανθρώπους Ευρωπαϊκής καταγωγής έδειξε συσχέτιση παχυσαρκίας με SNP και σε περιοχή του MC4R downstream του γονιδίου (188 kb πιο κάτω). Τα SNP αυτά συσχετίζονται με το ποσό του σπλαχνικού λιπώδους ιστού και του σωματικού βάρους. Άτομα με διπλά SNP (στο FTO και στο MC4R) είναι βαρύτεροι κατά 4 περίπου kg. Πρέπει να αναφερθεί ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου FTO έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση παχυσαρκίας και ινσουλινοάντοχου διαβήτη. Η συγκέντρωση του FTO γονιδίου αυξάνει στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου τρωκτικών μετά από στέρση τροφής. Η συσχέτιση πολυμορφισμών του γονιδίου με την παχυσαρκία εντοπίζονται στις περιοχές rs1421085, rs17817449, και rs9939609 στο πρώτο ιντρόνιο. Η πρώτη έρευνα έγινε σε 38,759 Ευρωπαίους όπου το SNP rs9939609 του FTO βρέθηκε ότι συσχετίζεται με παχυσαρκία. Άτομα που είχαν το SNP στο ένα μόνο αλληλίο (45% του πληθυσμού στη δυτική και κεντρική Ευρώπη, 52% στους Yoruba τα δυτικής Αφρικής και μόνο 14% στους Κινέζους και τους Γιαπωνέζους) ήταν κατά 1.2 kg βαρύτεροι. Όσοι είχαν το SNP και στα δύο αλληλία (16% του πληθυσμού) ζύγιζαν 3 kg περισσότερο. Το γονίδιο

συσχετίστηκε επίσης με αυξημένο κίνδυνο για τύπου 2 διαβήτη. Η συχνότητα του αλληλίου rs9939609 του FTO γονιδίου ανά κατηγορία δείκτη μάζας σώματος έχει ως εξής. Σε γυναίκες με μεγάλο βαθμού παχυσαρκία BMI >35 kg/m² η ισχυρότερη συσχέτιση βρέθηκε με το δεύτερο SNP rs1421085 ενώ οι αδύνατες αδελφές τους (discordant sisters) (BMI <25) είχαν συσχέτιση με το rs17817449.

3.5. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο της νευρεξίνης 3 και διαταραχές στην ενεργειακή ομοιοστασία

Η νευρεξίνη και ο υποδοχέας της αποτελούν σύστημα πρόσδεσης ενός προ-συναπτικού νευρώνα με έναν μετα-συναπτικό. Σήμερα ξέρουμε ότι και οι δύο αυτές πρωτεΐνες είναι δια-μεμβρανικές (νευρεξίνη και νευρολιγκίνη) και συμπλέκονται στις γλυκοζυλιωμένες περιοχές τους στον μέσω της συναπτικής σχισμής. Εκτός αυτού του συστήματος πρόσδεσης υπάρχει και πληθώρα άλλων όπως οι κατηρίνες, οι πρωτο-κατηρίνες, οι ιντεγκρίνες, το σύστημα νεκτινών κ.λπ. Πολυμορφισμοί στις νευρεξίνες σχετίζονται με παχυσαρκία. Πρόσφατη μελέτη σε 31,373 άτομα καυκάσιας γενεαλογίας αφενός επιβεβαίωσε τη σημασία των πολυμορφισμών των γονιδίων FTO και MC4R στην συσχέτιση με παχυσαρκία αφετέρου έδειξε συσχέτιση ενός πολυμορφισμού στο γονίδιο της νευρεξίνης 3 (NRXN3) στη θέση rs10146997 με παχυσαρκία. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από τη μελέτη GIANT consortium.

3.6. Πολυμορφισμοί προ-κονβερτασών και διαταραχές στην ενεργειακή ομοιοστασία

SNP στην Pro-convertase subtilisin / kexin - like type 1 (PCSK1) ή PC1 (prohormone convertase 1) έχουν συσχετισθεί με παχυσαρκία. Η PC1 είναι μία πρωτεάση με υποστρώματα μεταξύ των άλλων και πολλών νευροπεπτιδίων που ρυθμίζουν την όρεξη όπως είναι η προ-δυνορφίνη, η προοπιομελανοκορτίνη (παράγει την αMSH), η σωματοστατίνη και η προ-γλυκαγόνη. Το γονίδιο της PC1 εκφράζεται σε νευρο-ενδοκρινικά κύτταρα, στο ΚΝΣ, στα βήτα κύτταρα των νησιδίων και στα κάπα και λάμδα κύτταρα του ΓΣ. Ορισμένοι μη-συνώνυμοι πολυμορφισμοί του γονιδίου της PCSK1 (προκαλούν αλλαγές στην μεταγραφόμενη πρωτεΐνη PC1) και σχετίζονται με παχυσαρκία. Ειδικότερα, τα SNPs rs6232 και rs6235 συσχετίζονται με αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας σε ενήλικες και παιδιά.

4. ΛΕΠΤΙΝΗ ΚΑΙ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ

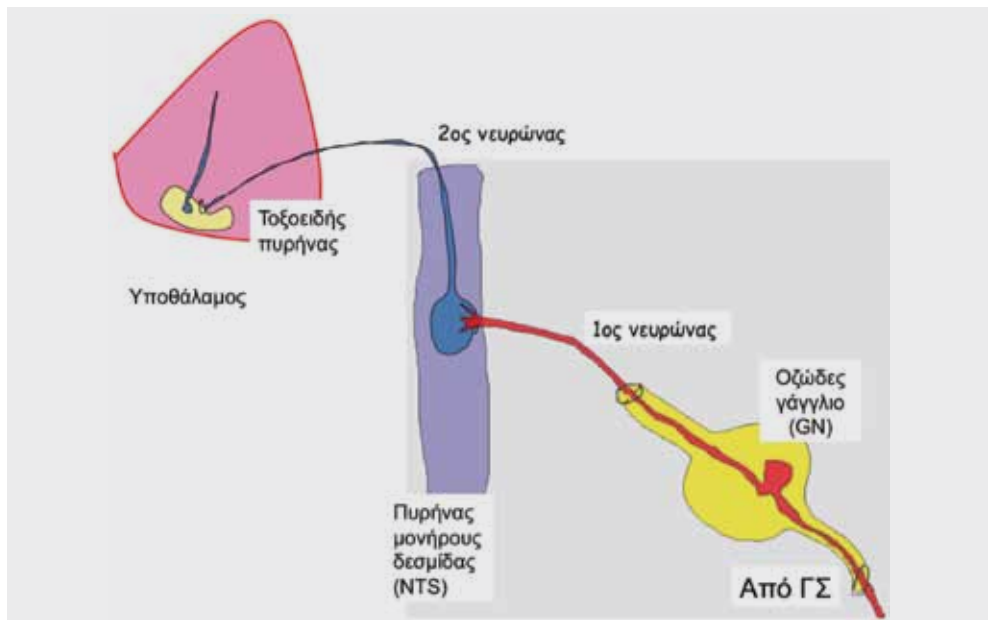
Αποτελείται από 146 αμινοξέα και έχει MB 16 kDa και 67% ομολογία με τις περισσότερες λεπτίνες των θηλαστικών. Έχει τριτοταγή δομή 4 ελίκων όπως και η κυτοκίνη IL-2 και η αυξητική ορμόνη. Η λεπτίνη παράγεται από το γονίδιο ob κυρίως στα λιποκύτταρα. Ο υποδοχέας της λεπτίνης παράγεται από το γονίδιο db. Η λεπτίνη και η ινσουλίνη καταστέλλουν δραστικά την κατανάλωση τροφής. Η λεπτίνη είναι ο ισχυρότερος καταστολέας της όρεξης καταστέλλοντας την έκφραση των υποθαλαμικών ορεξιόγόνων νευροπεπτιδίων NPY/Agpr και ταυτόχρονα διεγείροντας την έκφραση των ανορεξιόγόνων νευροπεπτιδίων αMSH/CART. Οι παχύσαρκοι ενώ

παράγουν πολύ λεπτίνη δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σ' αυτή δηλαδή αναπτύσσουν αντίσταση στην λεπτίνη πράγμα που την κάνει ανενεργό. Πράγματι, οι παχύσαρκοι μοιάζουν περισσότερο με ποντίκια db/db (ΚΟ υποδοχείς λεπτίνης) παρά με ob/ob (ΚΟ γονιδίου λεπτίνης) γιατί ο υποθάλαμος απαντά καλύτερα σε χαμηλά επίπεδα λεπτίνης παρά σε αυξημένα επίπεδα. Είναι κλασσικές αλλά σπάνιες οι περιπτώσεις παχυσαρκίας από γονιδιακές διαταραχές της λεπτίνης στους ανθρώπους. Έχουν περιγραφεί οικογένειες με παχύσαρκα μέλη ομόζυγα σε μετάλλαξη στο γονίδιο της λεπτίνης αντίστοιχου των ποντικών ob/ob. Επίσης, έχουν περιγραφεί οικογένειες με παχύσαρκα μέλη ομόζυγα σε μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης αντίστοιχου των ποντικών db/db. Οι ετερόζυγοι και σε όλες τις οικογένειες είχαν μικρού βαθμού παχυσαρκία.

5. ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ

Πρωτεΐνες που παράγονται στο ΓΣ επιδρούν τοπικά στις απολήξεις του παρασυμπαθητικού και μέσω αυτού στο εγκεφαλικό στέλεχος και από εκεί στον υποθάλαμο και στον φλοιό. Η περισσότερες ορμόνες του ΓΣ προκαλούν κορεσμό μέσω του στέλεχους. Η διαδρομή του σήματος από το ΓΣ ως το υποθάλαμο είναι η εξής. Ο πρώτος νευρώνας είναι το οζώδες γάγγλιο που μεταφέρει μηνύματα από το ΓΣ στον δεύτερο νευρώνα της μονήρους δεσμίδας (NTS) που καταλήγει στον υποθάλαμο (Εικόνα 4).

Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι εξελικτικά, ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι το τελικό προϊόν τριών εγκεφάλων, που εμφανίστηκαν διαδοχικά κατά την εξέλιξη των



Εικόνα 4. Η διαδρομή του σήματος από το γαστρεντερικό σωλήνα.

σπονδυλωτών, και ο νεότερος επικαλύπτει το παλαιότερο. Το στέλεχος είναι ο σαυροειδής εγκέφαλος. Το στέλεχος είναι ο πλέων αρχέγονος εγκέφαλος και ρυθμίζει την αντανakλαστική ρύθμιση λήψης τροφής. Το μεταιχμιακό σύστημα ρυθμίζει την ανταποδοτική πρόσληψη τροφής (rewarding system) και ο φλοιός την κοινωνική και γαστριμαργική ρύθμιση πρόσληψης τροφής. Η παρατηρούμενη αύξηση της πρόσληψης τροφής και η εξ αυτής παχυσαρκία οφείλεται πρωτίστως στην παράκαμψη των ρυθμιστικών μηχανισμών πρόσληψης τροφής και κορεσμού του υποθαλάμου και του στελέχους και φαίνεται ότι συσχετίζεται με την εύκολη πρόσβαση, τα τελευταία 50 χρόνια, σε τροφές μεγάλης θερμιδικής αξίας, στις ελκυστικές συσκευασίες τους, στην γευστική τους αναβάθμιση και στην κοινωνικοποίηση της αγοράς τροφής και στο μοντέρνο life style με την ελαχιστοποίηση της σωματικής δραστηριότητας.

6. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΤΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟ

6.1. Γκρελίνη (Ghrelin)

Είναι η μόνη γαστρεντερική ορμόνη που αυξάνει την άμεση κατανάλωση τροφής (πείνα). Η Ghrelin απαρτίζεται από 28 αμινοξέα και συντίθεται στο στομάχι. Ο υποδοχέας της Ghrelin ήταν γνωστός πολύ πιο πριν ως growth hormone secretagogue receptor (GHS-R), δηλαδή η Ghrelin είναι και ισχυρότατος ενδογενής διεγέρτης της ανάπτυξης. Τα επίπεδα της Ghrelin στο πλάσμα αυξάνονται με τη νηστεία και ελαττώνονται αμέσως μετά από γεύματα. Η Ghrelin επιδρά διεγερτικά στην όρεξη μέσω νευρώνων NPY/AgRP.

6.2. Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Είναι οκταπεπτιδίο που παράγεται κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο. Εκκρίνεται κατά τη διάρκεια της προώθησης τροφών στο λεπτό έντερο από το όξινο περιβάλλον της πέψης. Συνθετική CCK καταστέλλει την κατανάλωση τροφής ενώ ανταγωνιστές του υποδοχέα CCKaR την αυξάνουν. Η χολοκυστοκινίνη έχει και άλλες δράσεις. Στη χοληδόχο κύστη προωθεί τη χολή στο λεπτό έντερο ενώ στο πάγκρεας διεγείρει την έκκριση των πεπτικών ένζυμων της εξωκρινούς μοίρας,

6.3. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)

Είναι παράγωγο της προπρογλυκαγόνης η οποία υφίσταται διαφορετική μεταμεταφραστική ωρίμανση ανάλογα με τον ιστό στον οποίο εκφράζεται. Η GLP-1 παράγεται στα εντερικά κύτταρα και λямδα κύτταρα του διάσπαρτου νευροενδοκρινικού συστήματος του ileού και παχέως εντέρου όπου οι κονβερτάσες 1 και 3 κόβουν την προπρογλυκαγόνη σε GLP-1, GLP-2 και Oxyntomodulin. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι στα α-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος η κονβερτάση 2 παράγει τη γλυκαγόνη από την προ-προ-γλυκαγόνη. Η GLP-1 ανήκει στις ινκρετίνες, μόρια που μεταβιβάζουν την άμεση επίδραση των γευμάτων στους μηχανισμούς ρύθμισης της έκκρισης ινσουλίνης και γλυκαγόνης από τα νησίδια του παγκρέατος. Η GLP-1

έχει πολλαπλές δράσης: αυξάνει τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης ενώ ταυτόχρονα καταστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των β-κύτταρων των νησιδίων του παγκρέατος ενώ ταυτόχρονα καταστέλλει την απόπτωσή τους, αυξάνει την έκφραση των GLUT-2 και της γλυκοκινάσης, αναστολή παραγωγής πρωτονίων στο στομάχι, αναστολή κένωσης του στομάχου (ανορεκτική δράση), διέγερση του παρασυμπαθητικού (ανορεκτική δράση).

7. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟΥ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ

(Α) Κατανάλωση θερμίδων στα πλαίσια της πέψης της τροφής (diet-induced thermogenesis, DIT) 10%, (Β) κατανάλωση θερμίδων με άσκηση 15-30%, (Γ) κατανάλωση θερμίδων ηρεμίας από τον βασικό μεταβολισμό (resting metabolic rate, RMR) (resting thermogenesis) 60-75 %. Με την άσκηση μπορούμε να καταναλώσουμε το πολύ το 20% των καθημερινών θερμίδων. Χρειάζεται πολύ άσκηση για κάτι τέτοιο. Η σημερινή θεώρηση της άσκησης είναι ότι είναι κυρίως απαραίτητη για τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου που συνοδεύουν την παχυσαρκία (αντίσταση στην ινσουλίνη, χρόνια φλεγμονή, υπέρταση, καρδιαγγειακά) και όχι ως μέθοδος απώλειας θερμίδων.

Η ενεργειακή κατανάλωση ηρεμίας (REE) είναι εργαλείο πρόγνωσης του βαθμού απώλειας βάρους σε διάφορα διαιτητικά σχήματα. Η ενεργειακή κατανάλωση ηρεμίας υπολογίζεται είτε άμεσα (υπολογισμός κατανάλωσης οξυγόνου και παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα) είτε έμμεσα με μαθηματικούς τύπους (πλείονες των διακοσίων). Η πιο κοινή είναι η έμμεση μέτρηση των Harris-Benedict του 1919. Το ΚΝΣ εκτός της ρύθμισης της πρόσληψης τροφής ρυθμίζει και τη χρησιμοποίηση της. Πράγματι, το ΚΝΣ μέσω του συμπαθητικού συστήματος αυξάνει την θερμογένεση στο λιποκύτταρο και στους μύες μέσω β3 αδρενεργικών υποδοχέων και την UCP-1. Επίσης, το ΚΝΣ ρυθμίζει τον ρυθμό του βασικού μεταβολισμού και με δύο ενδοκρινικούς άξονες: τον θυρεοειδικό και γοναδικό άξονα. Η λεπτίνη, εκτός της κατασταλτικής της δράσης στην όρεξη αυξάνει επίσης και την κατανάλωση των ενεργειακών αποθεμάτων, μέσω του ΚΝΣ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fekete C, Marks DL, Sarkar S, Emerson CH, et al. Effect of Agouti-related protein in regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in the melanocortin 4 receptor knockout mouse. *Endocrinology* 2004;145:4816-21.
2. Cone RG. Anatomy and regulation of central melanocortin system. *Nature Neurosci* 2005;8:571-8.
3. Ellacott KL, Cone RD. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006;361:1265-74.