

ΠΡΑΚΤΙΚΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ
«ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: Η ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΝΟΣΟΣ»
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 17-19 ΜΑΪΟΥ 2024

ΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ ΤΟΥ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΛΙΠΟΥΣ

N. Αγγελόπουλος, MD, PhD

Ενδοκρινολόγος, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, ΑΠΘ

Ελληνικό Δίκτυο Ενδοκρινολόγων

Προέλευση λευκού λιπώδους ιστού

Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα λιποκύτταρα του υποδόριου (SAT) και του σπλαχνικού (VAT) λιπώδους ιστού προέρχονται από διαφορετικούς προγόνους, όπως φαίνεται από τις διαφοροποιήσεις στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών. Τα λιποκύτταρα του VAT έχουν μεγαλύτερη έκφραση γονιδίων όπως τα *HoxA5*, *HoxA4*, *HoxC8*, *Gprc4* και *Nc2f1*, ενώ τα λιποκύτταρα του SAT εμφανίζουν υψηλότερη έκφραση γονιδίων όπως τα *HoxA10*, *HoxC9*, *Twist 1*, *Tbx15*, *Shox2*, *En1* και *Sfpr2*. Οι παρατηρήσεις αυτές συμφωνούν με τα πρότυπα εμβρυϊκής ανάπτυξης, καθώς στα ποντίκια το WAT αναπτύσσεται πρώτα υποδορίως και μετά σπλαχνικά, ενώ στον άνθρωπο αναπτύσσεται κατά τη δεύτερη τριμηνιαία ενδομήτρια περίοδο, με και τους δύο τύπους λιπώδους ιστού να είναι καλά ανεπτυγμένοι κατά τη γέννηση.

Γενετικό υπόβαθρο

Μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) έχουν σχεδιαστεί για την εύρεση του γενετικού υποβάθρου της κατανομής του λίπους. Πληθυσμιακές μελέτες λιπώδους κατανομής παρατήρησαν περιοχές σύνδεσης για τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) στο D11S2006 στο 11q13. Τα γονίδια *UCP2* και *UCP3* που εντοπίστηκαν σε αυτήν την περιοχή συμμετέχουν ενεργά στον μεταβολισμό. Επιπλέον, γονίδια στην περιοχή 5q33 για το BMI, προσαρμοσμένα ως προς το SAT, περιλαμβάνουν το γονίδιο του γλυκοκορτικοειδούς υποδοχέα (GRL) και τα γονίδια του β2-αδρενεργικού υποδοχέα. Οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς είναι οι πλέον διαδεδомμένοι υποτύποι λιπολυτικών αδρενεργικών υποδοχέων και έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία λόγω της συσσώρευσης υποδόριου λίπους σε Ιάπωνες άνδρες. Σε μελέτη οικογενειών από το Κεμπέκ, τα γονίδια των β2-αδρενεργικών υποδοχέων έχουν επιδείξει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το γονίδιο του GRL όταν η επίδρασή τους αξιολογήθηκε στον συνολικό χώρο του κοιλιακού λίπους.¹

Η συσχέτιση με υποψήφια γονίδια παχυσαρκίας βασίζεται στην υπάρχουσα γνώση της βιολογίας και της παθοφυσιολογίας της νόσου. Από την ανακάλυψη του γονιδίου *fat mass and obesity-associated (FTO)*, οι πολυμορφισμοί του έχουν συσχετιστεί με παχυσαρκία και αυξημένο BMI σε πολλές πληθυσμιακές ομάδες.² Το FTO εμπλέκεται ενεργά στον έλεγχο της διατροφικής συμπεριφοράς και της ενεργειακής δαπάνης. Γενετικές παραλλαγές του FTO επηρεάζουν την παχυσαρκία και την κατανομή του σωματικού λίπους ανεξάρτητα από το BMI και το φύλο. Ένα άλλο υποψήφιο γονίδιο για την παχυσαρκία είναι το *MC4R (Melanocortin 4 receptor)*, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του σωματικού βάρους και της όρεξης. Η σημασία του MC4R στον έλεγχο του σωματικού βάρους είναι προφανής, αλλά μελέτες έχουν αναφέρει επίσης τη συσχέτισή του με την περίμετρο της μέσης, τον λόγο μέσης/περίμετρο της οσφύς (WHR) και το ποσοστό σωματικού λίπους (BF%).

Πληθυσμιακές μελέτες συσχέτισης (Genome-Wide Association Studies — GWAS) που επικεντρώθηκαν σε χαρακτηριστικά κατανομής λίπους, όπως η περιφέρεια μέσης (WC) και ο λόγος μέσης/γοφούς (WHR), αποκάλυψαν πολλές περιοχές του γονιδιώματος που σχετίζονται με την περιοχική εναπόθεση του λίπους. Μια μετα-ανάλυση 32 GWAS εντόπισε δεκατρείς νέες περιοχές κοντά στα γονίδια *VEGFA*, *RSPO3*, *NISCH-STAB1*, *TBX15-WARS2*, *LY86*, *NFE2L3*, *GRB14*, *ITPR2-SSPN*, *HOXC13*, *ADAMTS9*, *ZNRF3-KREMEN1*, *DNM3-*

PIGC και CREB4.³ Η απεικονιστική αξιολόγηση λιπώδους εναπόθεσης έδειξε ότι η εκτίμηση του φαινοτύπου εναπόθεσης λίπους μέσω τεχνικών απεικόνισης είναι πιο ακριβής από τα τυπικά ανθρωπομετρικά εργαλεία, καθώς η απεικόνιση μπορεί να διαχωρίζει τους υποδόριους αποθηκευτικούς χώρους από τους σπλαχνικούς αποθηκευτικούς χώρους λίπους. Οι GWAS που επικεντρώθηκαν σε ακριβέστερες μεθόδους ποσοτικοποίησης του σωματικού λίπους αποκάλυψαν επιπρόσθετες παραλλαγές που συμβάλλουν στον γενετικό έλεγχο της κατανομής του σωματικού λίπους.⁴ Μια νέα περιοχή κοντά στο THNSL2 εντοπίστηκε σε συσχέτιση με το VAT μεταξύ γυναικών ευρωπαϊκής καταγωγής. Για τον λόγο VAT/SAT, η πιο σημαντική τιμή P επιτεύχθηκε στο γονίδιο LYPLAL1, το οποίο είχε προηγουμένως εντοπιστεί σε συσχέτιση με τον λόγο WHR.⁵

Μηχανισμοί δράσης νέων γονιδίων

Ορισμένα από τα επαληθευμένα γονίδια, όπως το LYPLAL1, κωδικοποιούν πρωτεϊνικούς παράγοντες που μπορεί να δρουν ως λιπάσες τριγλυκεριδίων και αναφέρθηκε ότι υπερεκφράζονται στο υποδόριο λίπος παχύσαρκων ασθενών. Το TFAP2B είναι ένα άλλο επαληθευμένο γονίδιο που κωδικοποιεί έναν παράγοντα μεταγραφής κυρίως εκφρασμένο στον λιπώδη ιστό. Η υπερέκφραση του TFAP2B μειώνει την έκφραση της αδιπονεκτίνης, ενός ορμονικού παράγοντα που ευαισθητοποιεί την ινσουλίνη, με άμεση τρανσκριπτική καταστολή. Επιπλέον, το γονίδιο CYP17A1 εμπλέκεται στη βιοσύνθεση ανδρογόνων, οιστρογόνων, αλατο- και γλυκοκορτικοειδών.

Εμβρυϊκός προγραμματισμός

Ο εμβρυϊκός προγραμματισμός της παχυσαρκίας εξετάζει πώς το ενδομήτριο περιβάλλον μπορεί να επιφέρει μακροχρόνιες επιγενετικές αλλαγές που μεταδίδονται στους απογόνους. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από μελέτες που δείχνουν ότι παιδιά που γεννήθηκαν από παχύσαρκες μητέρες ή που είχαν χαμηλό βάρος γέννησης διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών.

Συμπέρασμα

Συνολικά, η κατανομή του λίπους και οι περιοχές αποθήκευσής του εξαρτώνται από γενετικές και επιγενετικές μεταβολές, οι οποίες επηρεάζουν το ορμονικό και μεταβολικό προφίλ του οργανισμού. Οι μελέτες συνεχίζονται για να κατανοηθούν οι ακριβείς μηχανισμοί και να αναπτυχθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, με στόχο την πρόληψη και την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και των σχετικών μεταβολικών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ukkola O, Pérusse L, Weisnagel SJ, et al. Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase, and adrenergic receptor genes and plasma insulin and lipid levels in the Quebec Family Study. *Metabolism* 2001; 50: 246-52. doi: 10.1053/meta.2001.18572.
2. Vasan SK, Karpe F, Gu HF, et al. FTO genetic variants and risk of obesity and type 2 diabetes: A meta-analysis of 28,394 Indians. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 964-70. doi: 10.1002/oby.20606.
3. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010; 42: 949-60. doi: 10.1038/ng.685.
4. Fox CS, Liu Y, White CC, et al. Genome-wide association for abdominal subcutaneous and visceral adipose reveals a novel locus for visceral fat in women. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002695. doi: 10.1371/journal.pgen.1002695.
5. Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE, Johansson Å. Genome-wide association study of body fat distribution identifies adiposity loci and sex-specific genetic effects. *Nat Commun* 2019; 10. doi: 10.1038/s41467-018-08000-4.

2

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Παναγιώτης Γ. Αναγνώστης MD, MSc, PhD, FRSPH

Ενδοκρινολόγος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Α' Κλινική Μαιευτικής και Γυναικολογίας,
Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπογονιμότητα αποτελεί νόσο του αναπαραγωγικού συστήματος, η οποία ορίζεται από την αποτυχία σύλληψης μετά από συνεχείς προσπάθειες ελεύθερων επαφών διάρκειας 12 μηνών, στην περίπτωση της ηλικίας της γυναίκας <35 ετών, ή 6 μηνών, για ηλικία γυναίκας ≥35 ετών. Είναι αρκετά συχνή νόσος, καθώς εκτιμάται ότι 1 στα 6 ζευγάρια παγκοσμίως θα αντιμετωπίσει κάποιο είδος υπογονιμότητας κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής. Σχετικά με την αιτιολογία, το 30% αφορά στον θήλυ παράγοντα, το 30% στον ανδρικό, 20% και στους δυο, ενώ περίπου το 20% χαρακτηρίζεται ως ανεξήγητη υπογονιμότητα. Η παχυσαρκία, η οποία αποτελεί παγκόσμιο επιδημικό φαινόμενο, δύναται να επηρεάσει τη γονιμότητα και στα δύο φύλα.

Όσον αφορά τη γυναίκα, υπάρχει σημαντική ετερογένεια στον τρόπο εκτίμησης της γονιμότητας. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι οι διαταραχές εμμήνου ρύσεως, η ηλικία εμμηνοπαύσης και οι δείκτες ωοθηκικής εφεδρείας (αντιμυλλέριος ορμόνη, ωοθυλακιότροπος ορμόνη και αριθμός ωοθυλακίων του άνδρου). Επιδημιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν μικρότερη ηλικία εμμηναρχής στις παχύσαρκες έφηβες σε σχέση με εκείνες με φυσιολογικό βάρος, καθώς και 1,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο υπογονιμότητας ανωοθυλακιόρρηκτικού τύπου σε γυναίκες με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30 kg/m² σε σύγκριση με εκείνες με ΔΜΣ 20-24,9 kg/m². Επιπλέον, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά αυτόματων κυήσεων, καθώς και χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (IVF). Σε μία μετα-ανάλυση, παρατηρήθηκε ότι τόσο ο ΔΜΣ >30 kg/m² όσο και 25-29,9 kg/m², σχετίζονται με υψηλότερο ποσοστό αποβολών και χαμηλότερο ποσοστό κλινικών κυήσεων και ζώντων νεογνών, σε σύγκριση με γυναίκες με ΔΜΣ <25,9 kg/m². Για ηλικίες >40 ετών, υπερτερεί η επίδραση της ηλικίας στη γονιμότητα. Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί, ενοχοποιούνται το υψηλό επίπεδο συστηματικής φλεγμονής στο ωοθυλακικό υγρό, η αυξημένη απόπτωση ωοθυλακίων, τα υψηλότερα ποσοστά ανευπλοειδίας, βλάβη σε επίπεδο μιτοχονδρίων και ενδοπλάσματικού δικτύου στις παχύσαρκες γυναίκες. Σημαντικός επίσης θεωρείται ο ρόλος της λιποτοξικότητας, της υπερλεπτιναιμίας και της ανεπάρκειας βιταμίνης D.

Όσον αφορά τους άνδρες, η παχυσαρκία σχετίζεται με μείωση του συνολικού όγκου σπέρματος, του συνολικού αριθμού, της συγκέντρωσης, της μορφολογίας και της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων, σε σχέση με το φυσιολογικό βάρος. Σχετίζεται επίσης με μείωση του ποσοστού κυήσεων ζώντων νεογνών μετά από τεχνικές IVF. Ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός, ενοχοποιείται η δυσμενής επίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη και των αυξημένων συγκεντρώσεων λεπτίνης και φλεγμονωδών παραγόντων (όπως ιντερλευκίνη-6, παράγων νέκρωσης όγκου-α) σε επίπεδο υποθαλάμου-υπόφυσης, αλλά και όρχεων, επηρεάζοντας και την έκκριση τεστοστερόνης. Πιθανός θεωρείται και ο ρόλος της ανεπάρκειας βιταμίνης D.

Η απώλεια βάρους στις γυναίκες φαίνεται να αυξάνει τους ωοθυλακιόρρηκτικούς κύκλους, το ποσοστό των συλλήψεων και των κλινικών κυήσεων, αλλά όχι το ποσοστό κυήσεων ζώντων νεογνών ή συλλήψεων μετά από IVF. Γενικά, δεν φαίνεται να υπερτερεί κάποια φαρμακευτική παρέμβαση έναντι κάποιας άλλης. Αντίθετα, φαίνεται ευεργετική επίδραση της

βαριατρικής χειρουργικής σε όλες αυτές τις παραμέτρους. Η απώλεια βάρους στους άνδρες, κυρίως μέσω της βαριατρικής χειρουργικής, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα τεστοστερόνης και να οδηγεί σε βελτίωση της μορφολογίας των σπερματοζωαρίων.

Συμπερασματικά, η παχυσαρκία σχετίζεται με έκπτωση της γονιμότητας και στα δύο φύλα. Ως βασικός παθογενετικός μηχανισμός ενοχοποιείται η επίδραση των αυξημένων συγκεντρώσεων λεπτίνης, ινσουλίνης και δεικτών φλεγμονής σε επίπεδο υποθαλάμου-υπόφυσης, γονάδων, ενδομητρίου και εμβρύου. Η απώλεια βάρους έχει ευεργετική επίδραση στη γονιμότητα και στα δύο φύλα (βελτίωση ωοθυλακιορρηξίας, ποσοστού κυήσεων, αύξηση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης και βελτίωση της μορφολογίας του σπέρματος), όχι όμως στο ποσοστό ζώντων νεογνών (πιθανή συνεπίδραση της ηλικίας). Πιο αποτελεσματική θεωρείται η βαριατρική χειρουργική και στα δύο φύλα, αν και τα δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες δεν είναι επαρκή για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 421-39. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018.
2. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 681-705. doi: 10.1093/humupd/dmx027.
3. Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, et al. Does bariatric surgery improve assisted reproductive technology outcomes in obese infertile women? *Obes Surg* 2017; 27: 2106-12. doi: 10.1007/s11695-017-2614-9.
4. Santi D, Lotti F, Sparano C, et al. Does an increase in adipose tissue 'weight' affect male fertility? A systematic review and meta-analysis based on semen analysis performed using the WHO 2010 criteria. *Andrology* 2024; 12: 123-36. doi: 10.1111/andr.13460.
5. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 225-35. doi: 10.1111/ijcp.12031.

ΤΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΓΛΟΥΚΑΓΟΝΟΥ/ΙΝΚΡΕΤΙΝΩΝ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Φωτεινή Αποστόλου

Παθολόγος, ΒΠΘ Κλινική ΠΓΝ Ιωαννίνων

Συμπληρωματικά της αλλαγής του τρόπου ζωής, συνιστάται ειδική φαρμακευτική αγωγή για την παχυσαρκία σε ασθενείς με BMI>30 kg/m² ή BMI>27 kg/m² και τουλάχιστον μια συννοσηρότητα που συσχετίζεται με την παχυσαρκία. Τα φάρμακα τα οποία είναι εγκεκριμένα από τον EMA (European Medicines Agency) για τη μείωση του σωματικού βάρους είναι η ορλιστάτη (αναστολέας λιπασών), ο συνδυασμός ναλτρεξόνης/βουπροπρόνης, ο οποίος επιδρά στο ΚΝΣ, και οι ινκρετινικές αγωγές, δηλαδή η λιραγλουτίδη (3 mg), η σεμαγλουτίδη (2,4 mg) που είναι αγωνιστές GLP-1 και η τирζεπατίδη που είναι διπλός αγωνιστής GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide)/GLP-1 οι οποίες τελευταίες επιδρούν στο ΚΝΣ και επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση.¹

Η αποτελεσματικότητα των ινκρετινικών αγωγών μελετήθηκε αρχικά για την αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη και ακολούθησε η έρευνα για την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση του σωματικού βάρους. Το ενδογενές GLP-1 αυξάνει τη γλυκοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και μειώνει τη μεταγευματική έκκριση γλυκαγόνης. Επιπρόσθετα, προκαλεί κορεσμό επειδή επιδρά στη γαστρική κένωση και μειώνει την όρεξη επιδρώντας στο ΚΝΣ. Η μελέτη SELECT έδειξε ότι η σεμαγλουτίδη μείωσε τα καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 20% και ο FDA ενέκρινε τη σεμαγλουτίδη για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.²

Η τирζεπατίδη έλαβε ένδειξη για τη θεραπεία του ΣΔ και της παχυσαρκίας το 2023 και είναι το πλέον αποτελεσματικό φάρμακο στη μείωση του ΣΒ. Η μελέτη SURMOUNT-1 έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν τирζεπατίδη σε όλες τις δόσεις (5-10-15 mg) είχαν σημαντική μείωση του ΣΒ (σε δόση 15 mg ↓ΣΒ 22,5%). Επιπρόσθετα, το προφίλ ασφάλειας της τирζεπατίδης είναι όμοιο με αυτό των GLP-1 αγωνιστών που είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα.^{1,3}

Για πολλά χρόνια υπήρχε η άποψη ότι το GIP είναι η «κακή» ινκρετίνη επειδή προάγει την έκκριση γλυκαγόνης. Ωστόσο, το GIP οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους με μηχανισμούς που δεν έχουν διευκρινιστεί. Προκλινικά δεδομένα και κλινικές μελέτες (Maridebart/Cafraglutide) έδειξαν ότι και ο ανταγωνισμός GIPr σε συνδυασμό με αγωνισμό GLP-1Rr οδήγησε σε μείωση του ΣΒ.⁴

Φάρμακα που αυξάνουν τη δαπάνη ενέργειας θα συνεισέφεραν στην απώλεια και τη διατήρηση της απώλειας του ΣΒ. Και αυτό επειδή η απώλεια βάρους με τη μειωμένη θερμιδική πρόσληψη οδηγεί σε μεταβολές των ορμονών που αυξάνουν την όρεξη και οδηγούν σε ανάκτηση του ΣΒ. Η γλυκαγόνη αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Ωστόσο μπορεί να συνεισφέρει στη μείωση του ΣΒ επειδή ενεργοποιεί τους υποδοχείς γλυκαγόνης στο ήπαρ και τον λιπώδη ιστό και προάγει τη θερμογένεση. Η αμυλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, εκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη, επιβραδύνει την κένωση του στομάχου, επιδρά στο ΚΝΣ και ελαττώνει το αίσθημα της πείνας.⁵

Οι επιμέρους δράσεις των αγωνιστών εναρμονίζονται με ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα, τα οποία απορρέουν από την επίδραση της γλυκαγόνης στην αύξηση της ενεργειακής δαπάνης, του GLP-1 στη μείωση της θερμιδικής πρόσληψης και του GIP πιθανά στην ενίσχυση της δράσης του GLP-1. Οι αγωνιστές GLP-1 μελετήθηκαν σε συνδυασμό με άλλα μόρια (αγωνιστές GIP, γλυκαγόνης, αμυλίνης) και αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση του ΣΒ σε ασθενείς με υπέρβαρο ή παχυσαρκία χωρίς ΣΔ. Πολλές μελέτες

έδειξαν ότι αυτά τα φάρμακα οδηγούν σε σημαντική μείωση του ΣΒ και ορισμένα είναι ήδη σε προχωρημένα στάδια κλινικής ανάπτυξης: υψηλότερη δόση υποδόριας σεμαγλουτίδης (7,2 mg/w), σεμαγλουτίδη peros (14 mg/d), η ορφοργλιπρόνη, ένας μη πεπτιδικός GLP-1 αγωνιστής που χορηγείται peros/d, και τέλος ένας συνδυασμός αγωνιστή αμυλίνης (Cagrilintide) με σεμαγλουτίδη 2,4 mg (CagriSema). Μελέτες έδειξαν ότι ο διπλός αγωνιστής sur-
votutide μείωσε σημαντικά το ΣΒ και βελτίωσε σημαντικά τη στεατοηπατίτιδα που συσχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία. Ο τριπλός αγωνιστής (GLP-1/GIP/GLU) retatrutide μείωσε σημαντικά το ΣΒ (-24,2%) και πλησίασε τα αποτελέσματα της μεταβολικής χειρουργικής.⁴

Τα φάρμακα για τη μείωση του ΣΒ συνεισφέρουν στη διαχείριση του καρδιομεταβολικού κινδύνου και το σύστημα γλυκαγόνης/ινκρετινών είναι το παρόν και το μέλλον στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *E Clinical Medicine* 2023; 58: 101882. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101882.
2. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
3. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022; 387: 205-16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
4. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*; 2024: 1-19. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
5. Conceição-Furber E, Coskun T, Sloop KW, Samms RJ. Is glucagon receptor activation the thermogenic solution for treating obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 868037. doi: 10.3389/fendo.2022.868037.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΕΠΑΝΑΦΟΡΑΣ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΡΟΠΙΣΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ

Δέσποινα Τ. Βασιλάκου, MD, Msc

Παθολόγος-Κλινικός Διαιτολόγος, Β΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ

Σε σταδερές συνθήκες η προσλαμβανόμενη ενέργεια χρησιμοποιείται για να τροφοδοτήσει τον βασικό μεταβολισμό, την τροφογενή θερμογένεση και τη δαπανώμενη ενέργεια. Η ανισορροπία μεταξύ προσλαμβανόμενης και δαπανώμενης ενέργειας οδηγεί σε αύξηση ή μείωση του σωματικού βάρους. Η απώλεια τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους και η διατήρηση, σε άτομα με υπερβάλλον βάρος, προσφέρει πολύ σοβαρά οφέλη στην υγεία.¹ Παρότι η διατροφική παρέμβαση έχει σημαντικά ποσοστά επιτυχίας, η διατήρηση της απώλειας παραμένει η πιο σοβαρή πρόκληση. Υπολογίζεται πως μόνο το 20% των ατόμων με σημαντική απώλεια σωματικού βάρους, καταφέρνει να διατηρήσει την απώλεια αυτή σε βάθος χρόνου. Η ανάκτηση βάρους συχνά αποδίδεται στην έλλειψη συμμόρφωσης των ασθενών. Όμως, αυτή η απίλοκή ερμηνεία βασίζεται στην εσφαλμένη υπόθεση ότι το σωματικό βάρος είναι εξολοκλήρου υπό εκούσιο έλεγχο και ότι η απώλεια βάρους είναι μόνο θέμα αυτοελέγχου.²

Υπάρχει σημαντική διακύμανση στην απώλεια σωματικού βάρους με συγκεκριμένο ενεργειακό έλλειμμα κι αυτό στηρίζεται σε γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ορισμένα άτομα είναι πιο ευαίσθητα από άλλα στην αύξηση/ανάκτηση βάρους ενόψει διαταραχών του ενεργειακού ισοζυγίου. Η παχυσαρκία τείνει να θεωρείται πολυγονιδιακή νόσος, αφού οι μονογονιδιακές της μορφές είναι σπάνιες (12 αναγνωρισμένες μορφές μη συνδρομικής μονογονιδιακής παχυσαρκίας). Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωριστεί γονίδια που σχετίζονται με τη θρέψη, με την πρόσληψη βάρους και την πρόσληψη τροφής, γονίδια που σχετίζονται με τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και γονίδια που σχετίζονται με τη φλεγμονή, την εξωκυττάρια μάζα και τον οστικό μεταβολισμό.³ Η αναγνώριση των γονιδιακών πολυμορφισμών που καθιστούν το άτομο ευαίσθητο στην επαναπρόσληψη σωματικού βάρους μετά από απώλεια μπορεί να αποτελέσει εφαλτήριο για πιο στοχευμένες και εντατικοποιημένες στρατηγικές απώλειας.

Παράλληλα, επιγενετικές αλλαγές φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επαναφορά του σωματικού βάρους, όπως η μεθυλίωση του DNA, η μετα-μεταφραστική τροποποίηση των ιστονών, τα μη κωδικοποιούμενα RNA καθώς και οι θέσεις των νουκλεοσωμάτων.

Για την απώλεια σωματικού βάρους είναι απαραίτητο το ισοζύγιο ενέργειας να καταστεί αρνητικό. Η μείωση του σωματικού βάρους και πιο συγκεκριμένα η απώλεια μυϊκής μάζας οδηγεί σε μια αναμενόμενη μείωση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας. Όμως, η μεταβολική προσαρμογή/προσαρμοστική θερμογένεση εκφράζει τη δυσανάλογη πτώση της ενεργειακής δαπάνης σε σχέση με το βάρος που χάθηκε. Μέσω της προσαρμογής της θερμογένεσης που επισυμβαίνει στον φαιό λιπώδη ιστό προωθείται η επαναπρόσληψη βάρους, μέσω της γρήγορης αναπλήρωσης κυρίως λιπώδους ιστού έναντι της άλιπης μάζας. Έχει παρατηρηθεί σε μεγάλο βαθμό και μετά από βαριατρικά χειρουργεία και φαίνεται να σχετίζεται με τα επίπεδα λεπτίνης καθώς και με το μέγεθος του αρχικού ενεργειακού ελλείμματος.

Η μείωση της άλιπης μάζας δεν οδηγεί μόνο στην αναμενόμενη πτώση της ενεργειακής δαπάνης αλλά και σε αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης, μέσω σημάτων στον υποθάλαμο, με σκοπό την επανάκτησή της. Όμως η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας οδηγεί σε παράλληλη αύξηση και της λιπώδους μάζας και μάλιστα με ταχύτερους ρυθμούς. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται παράπλευρη πάχυνση.⁴

Η απώλεια σωματικού βάρους, επιπρόσθετα, οδηγεί σε αύξηση της όρεξης μέσω αύξησης

της γκρελίνης και μείωση των ανορεξιογόνων πεπτιδίων. Παράλληλα, με τη μείωση της άλιπης μάζας, των επιπέδων της λεπτίνης αλλά και της δράσης του συμπαθητικού που επισυμβαίνουν λόγω απώλειας βάρους, μειώνεται η ενεργειακή δαπάνη. Έτσι δημιουργείται το κενό ενέργειας, όπου ασκεί μια βιολογική πίεση για επανάκτηση του χαμένου σωματικού βάρους.⁵

Η πείνα, η λαχτάρα για φαγητό, η προσμονή και η απόλαυσή του είναι όλες ψυχολογικές εμπειρίες που στηρίζονται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ της περιφερικής και της κεντρικής νευροβιολογίας. Η ρύθμιση της όρεξης περιλαμβάνει μια περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ πείνας/κορεσμού, διαδικασίες ανταμοιβής και διαδικασίες γνωστικού ελέγχου.

Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί φαίνεται να «ενοχοποιούνται» για την επαναπρόσληψη βάρους μετά από μια επιτυχημένη προσπάθεια απώλειας. Για να προληφθεί το φαινόμενο πρέπει να είναι σαφές πως η παχυσαρκία είναι μια διά βίου νόσος και η προσπάθεια αντιμετώπισής της πρέπει να είναι συνεχής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Machado AM, Guimarães NS, Bocardi VB, et al. Understanding weight regain after a nutritional weight loss intervention: systematic review and meta-analysis. Clin Nutr ESPEN 2022; 49: 138-53. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.03.020.
2. Busetto L, Bettini S, Makaronidis J, Roberts CA, Halford JCG, Batterham RL. Mechanisms of weight regain. Eur J Intern Med 2021; 93: 3-7. doi: 10.1016/j.ejim.2021.01.002.
3. Thonusin C, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. The impact of genetic polymorphisms on weight regain after successful weight loss. Br J Nutr 2020; 124: 809-23. doi: 10.1017/S0007114520001968.
4. Dulloo AG. Collateral fattening: when a deficit in lean body mass drives overeating. Obesity (Silver Spring). 2017; 25: 277-9. doi: 10.1002/oby.21734.
5. Melby CL, Paris HL, Foright RM, Peth J. Attenuating the biologic drive for weight regain following weight loss: must what goes down always go back up? Nutrients 2017; 9: 468. doi: 10.3390/nu9050468.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ – ΕΞΙΣΟΡΡΟΠΩΝΤΑΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

A.-M. Βασιλείου

Παθολόγος – Διαβητολόγος, Ερευνητικό Εργαστήριο Διαβήτη και Μεταβολισμού,
Τμήμα Νοσηλευτικής, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος

Η παχυσαρκία έχει αναδειχθεί σε μια σύγχρονη πανδημία, αφού υπολογίζεται ότι αφορά περισσότερα από 1 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως.

Υπέρβαρο και παχυσαρκία είναι αντίστοιχα η «παθολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους, που συνιστά κίνδυνο για την υγεία του ατόμου» και συμπεριλαμβάνεται πλέον στις σημαντικότερες αιτίες θνησιμότητας παγκοσμίως.¹ Είναι μια σύνθετη, πολυπαραγοντική διαταραχή, που η εκδήλωσή της αποτελεί τη συνισταμένη περιβαλλοντικών, συμπεριφορικών, αναπτυξιακών και γενετικών παραγόντων.

Στους παράγοντες που συμβάλλουν στην εκδήλωσή της, συμπεριλαμβάνονται:²

Το φύλο και η ηλικία (συχνότερη στις γυναίκες).

Η εθνικότητα.

Ο τόπος και ο τρόπος διαβίωσης (αστικοποίηση που ενίσχυσε τον καθιστικό τρόπο ζωής με δραματική μείωση του χρόνου κίνησης και των καταναλισκόμενων θερμίδων).

Το είδος της εργασίας (μέσω της τεχνολογίας, το έργο συχνά παράγεται χωρίς μεγάλη σωματική προσπάθεια, ενώ το κυκλικό ωράριο έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένη επίπτωση παχυσαρκίας).

Τα γεύματα τύπου fast-food (συχνή κατανάλωση, μεγάλες μερίδες, τρόφιμα πλούσια σε λίπη, υδατάνθρακες και αλάτι, που τα καθιστούν εύγευστα και «εθιστικά»).

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (η παχυσαρκία αυξάνεται στα χαμηλά εισοδήματα, κυρίως γιατί τα «υγιεινά» τρόφιμα, δηλαδή οι λιγότερο επεξεργασμένες τροφές, το άπαχο κρέας, τα φρέσκα φρούτα και τα λαχανικά είναι πολύ ακριβότερα από τα αντίστοιχα «ανθυγιεινά»).

Το μορφωτικό επίπεδο (συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την παχυσαρκία).

Η χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών και ο «χρόνος οθόνης» (συνδυάζονται με μείωση του συνολικού χρόνου άσκησης και ταυτόχρονη αύξηση της κατανάλωσης θερμιδογόνων τροφίμων).

Εκτός των ανωτέρω, φαίνεται ότι στην παχυσαρκία συμβάλλουν σημαντικά και γενετικά αίτια. Γονιδιακά, η παχυσαρκία διακρίνεται σε:³

Συνδρομική. Τα πιο συχνά σύνδρομα που συνδέονται με παχυσαρκία είναι τα σύνδρομα Prader-Willi και Bardet-Biedl, τα οποία δεν αφορούν μονογονιδιακή μετάλλαξη, αλλά επηρεασμό πολλαπλών γονιδίων.

Μονογονιδιακή. Οφείλεται κυρίως σε αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις σε γονίδια που ρυθμίζουν τον υποθαλαμικό έλεγχο της πρόσληψης τροφής.

Πολυπαραγοντική/πολυγονιδιακή. Είναι η πιο συχνή μορφή. Οφείλεται στην αλληλεπίδραση πολλών αλληλόμορφων (alleles) με μικρή επίδραση στο ΣΒ αλλά εξαιρετικά διαδεδομένων στον γενικό πληθυσμό, με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το πρώτο σχετικό γονίδιο που ανακαλύφθηκε ήταν το FTO (fat mass and obesity-associated gene), ενώ έκτοτε ανακαλύφθηκαν και πολλά άλλα.⁴

Τέλος, σημαντικό ρόλο παίζουν και οι επιγενετικές μεταβολές. Αυτές πραγματοποιούνται μέσω μεθυλίωσης του DNA, τροποποίησης των ιστονών και μέσω μη κωδικοποιούντων RNAs και ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων, κληρονομούνται δε στους απογόνους. Προκαλούνται τόσο κατά την ενδομήτρια, όσο και κατά την εξωμήτρια ζωή του ατόμου, ενώ μπορούν

—μέσω αλλαγών στις γονάδες— να επηρεάζουν και τις επόμενες γενιές. Μπορεί να οφείλονται στη διατροφή, το κάπνισμα, την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, το στρες, την επίδραση ποικίλων χημικών ουσιών κ.ά.³

Ο κίνδυνος εμφάνισης της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων ξεκινά από τη σύλληψη και αυξάνεται σταδιακά λόγω αθροιστικής επίδρασης των παραγόντων κινδύνου στα επόμενα στάδια της ζωής, επιβεβαιώνοντας τη ρήση του Dr Bray ότι «τα γονίδια οπλίζουν το όπλο, ο τρόπος ζωής τραβάει τη σκανδάλη».

Η αποτελεσματική αντιμετώπιση προϋποθέτει πρωτίστως την αναγνώριση της παχυσαρκίας ως χρόνιου νοσήματος και απαιτεί πρόληψη:

Πρωτογενή, για όσους παρουσιάζουν προδιάθεση.

Δευτερογενή, επί παχυσαρκίας χωρίς επιπλοκές, προς αποφυγή επιδείνωσης.

Τριτογενή, επί επιπλεγμένης παχυσαρκίας, προς αντιμετώπιση των επιπλοκών και περαιτέρω επιδείνωσης.

Η τρέχουσα αντιμετώπιση περιλαμβάνει παρεμβάσεις με: διατροφή και άσκηση, φάρμακα (κυρίως ενέσιμα) και βαριατρικές επεμβάσεις.

Στο προσεχές μέλλον αναμένονται ακόμα πιο αποτελεσματικές φαρμακευτικές αγωγές. Αναμφισβήτητο όμως, απαιτείται άμεσα η δημιουργία κατάλληλης υποδομής σε κρατικό και κοινοτικό επίπεδο, καθώς και η εξασφάλιση σημαντικών πόρων, ώστε να αναχαιτισθεί επιτυχώς το φαινόμενο της παχυσαρκίας, που εξελίσσεται στην πλέον επιθετική πανδημία της εποχής.⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *World Health Organization*. Obesity and Overweight Fact Sheet. March 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. *Yadav HM, Jawahar A*. Environmental factors and obesity. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580543/>.
3. *Thaker VV*. Genetic and epigenetic causes of obesity. *Adolesc Med State Art Rev* 2017; 28: 379-405.
4. *Loos RJF, Yeo GSH*. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet* 2022; 23: 120-33. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
5. *Garvey WT*. Is obesity or adiposity-based chronic disease curable: the set point theory, the environment, and second-generation medications. *Endocr Pract* 2022; 28: 214-22. doi: 10.1016/j.eprac.2021.11.082.

ΤΑ ΠΙΘΑΝΑ ΟΦΕΛΗ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ ΧΑΜΗΛΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ

Χ. Δερδεμέζης, PhD

Κλινικός Διαιτολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων και η διαλειμματική νηστεία έχουν κερδίσει σημαντική δημοτικότητα τα τελευταία χρόνια ως αποτελεσματικές μέθοδοι για την απώλεια βάρους και τη βελτίωση της υγείας. Παρά τις διαφορές τους και οι δύο προσφέρουν πλεονεκτήματα που αξίζουν την προσοχή μας.

Δίαιτα Χαμηλών Υδατανθράκων (ΔΧΥ)

Η ΔΧΥ επικεντρώνεται στη μείωση της κατανάλωσης υδατανθράκων και στην αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης και λίπους. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα οφέλη για την υγεία με κυρίαρχη την απώλεια βάρους. Βασίζεται στη θεωρία ότι με τη μείωση των υδατανθράκων, ο οργανισμός στρέφεται στα αποθέματα λίπους ως πηγή ενέργειας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική απώλεια βάρους. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που ακολουθούν ΔΧΥ χάνουν βάρος πιο γρήγορα σε σύγκριση με αυτούς που ακολουθούν δίαιτες χαμηλών λιπαρών. Ωστόσο σε βάθος χρόνου η απώλεια βάρους είναι παρόμοια, ενώ μείζον ζήτημα αποτελεί, όπως σε κάθε μορφή δίαιτας, η συμμόρφωση και η μακροχρόνια διατήρηση του βάρους. Επιπλέον, η ΔΧΥ βελτιώνει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, τόσο μέσω της μείωσης της κατανάλωσης υδατανθράκων, όσο και μέσω της απώλειας βάρους, γεγονός ιδιαίτερα ευεργετικό για τα άτομα με ΣΔτ2 ή προδιαβήτη. Τέλος, αρκετά δεδομένα συνάδουν στο ότι συνδέεται με βελτίωση των δεικτών καρδιομεταβολικής υγείας, όπως η μείωση της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων τριγλυκεριδίων.

Διαλειμματική Δίαιτα (ΔΝ)

Η ΔΝ περιλαμβάνει περιόδους νηστείας και φαγητού. Η πιο δημοφιλής μορφή είναι η νηστεία 16:8, όπου οι άνθρωποι νηστεύουν για 16 ώρες και καταναλώνουν τα γεύματά τους εντός ενός παραθύρου 8 ωρών. Κατά τη διάρκεια του διατροφικού παραθύρου, τα άτομα δεν υποχρεούνται να παρακολουθούν την πρόσληψη τροφής. Η ξαφνική αύξηση της δημοτικότητας της ΔΝ οφείλεται πιθανότατα στην απλότητά της και στο γεγονός ότι δεν απαιτεί από τα άτομα να μετρούν θερμίδες για να χάσουν βάρος. Αυτό το χαρακτηριστικό της μπορεί να προσελκύσει ορισμένα άτομα με παχυσαρκία και αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στην παραγωγή μόνιμων βελτιώσεων της μεταβολικής υγείας.

Η ΔΝ σύμφωνα με μελέτες κυρίως σε πειραματόζωα επάγει την οξειδωση του λίπους που συχνά αναφέρεται ως κετογένεση και μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και λίπους, ιδιαίτερα του κοιλιακού λίπους. Βέβαια, σημαντικές κλινικές μελέτες δεν έχουν καταδείξει κάποιο μεγαλύτερο όφελος έναντι συμβατικών διαιτών, κάτι που ερμηνεύεται και ως μία εξίσου αποτελεσματική εναλλακτική για την απώλεια βάρους. Επίσης, φαίνεται ότι νηστεύοντας περιοδικά, τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα μειώνονται, βελτιώνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και μειώνοντας τον κίνδυνο ΣΔτ2. Τέλος, επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μειώνει τους δείκτες φλεγμονής και βελτιώνει παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως τα επίπεδα χοληστερόλης και αρτηριακής πίεσης.

Συμπέρασμα

Οι ΔΧΥ και ΔΝ προσφέρουν πολλά πιθανά οφέλη για την υγεία και την απώλεια βάρους. Με την ορθή εφαρμογή και εξατομίκευση στις ανάγκες και προτιμήσεις του ασθενούς, οι παραπάνω διατροφικές στρατηγικές μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση της γενικής ευεξίας και της ποιότητας ζωής. Ωστόσο, πριν ξεκινήσει κάποιος οποιαδήποτε νέα δίαιτα, είναι ση-

μαντικό να συμβουλευτεί έναν ειδικό υγείας για να διασφαλίσει ότι είναι κατάλληλη για τις προσωπικές του ανάγκες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kazeminasab F, Miraghajani M, Khalafi M, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Santos HO. Effects of low-carbohydrate diets, with and without caloric restriction, on inflammatory markers in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Nutr* 2024; 78, 569-84. doi: 10.1038/s41430-024-01431-x.
2. Speakman JR, Hall KD. Carbohydrates, insulin, and obesity: insulin plays a role in body fat regulation independent of dietary carbohydrates. *Science* 2021; 372: 577-8. doi: 10.1126/science.aav0448.
3. Ezpeleta M, Cienfuegos S, Lin S, et al. Time-restricted eating: watching the clock to treat obesity. *Cell Metab* 2024; 6: 301-14. doi: 10.1016/j.cmet.2023.12.004.
4. Marko DM, Conn MO, Schertzer JD. Intermittent fasting influences immunity and metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2024; 35: 821-33. doi: 10.1016/j.tem.2024.04.014.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ**Μ.Α. Ζαφείρη, MD, MSc, BCMAS, Υποψήφια διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ**Παθολόγος με μετεκπαίδευση σε Σακχαρώδη Διαβήτη και Γηριατρική,
Medical Manager, Ιατρικό τμήμα Novo Nordisk

Η παχυσαρκία συνιστά μία χρόνια, υποτροπιάζουσα, εξελισσόμενη πολυπαραγοντική νόσο, απαιτώντας μακροχρόνια διαχείριση. Συνιστά μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας, χαρακτηριζόμενη από υπερβολική συσσώρευση λίπους, με βλαπτικές επιδράσεις σε πολλαπλά όργανα και συστήματα. Ορίζεται βάσει τιμών δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

Παγκοσμίως πάνω από 764 εκατομμύρια ενήλικες εμφανίζουν παχυσαρκία, ενώ μέχρι το 2030 οι εκτιμήσεις καθίστανται δυσοίωνες, με περισσότερους από 1 δισεκατομμύριο ανθρώπους να νοσούν. Στην Ελλάδα με βάση πρόσφατα δεδομένα, σχεδόν 1 στα 3 ενήλικα άτομα εμφανίζει παχυσαρκία.

Μεγάλος αριθμός συννοσηροτήτων και επιπλοκών συνδέεται με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένων μεταβολικών (ΣΔτ2, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος), καρδιαγγειακών, μηχανικών (οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία) και νοητικών (αγχώδης διαταραχή, κατάθλιψη).

Μία ιδιαιτέρως σημαντική αλλά ταυτόχρονα υποεκτιμώμενη επιπλοκή της παχυσαρκίας αποτελεί η Αποφρακτική Υπνική Άπνοια (Obstructive Sleep Apnoea, OSA). Συνιστά διαταραχή της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, που χαρακτηρίζεται από πλήρη ή μερική απόφραξη των αεραγωγών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία απνοιών (πλήρους παύση της αναπνοής) ή υποπνοιών (ασυνήθιστα αργή ή ρηχή αναπνοή), διάρκειας ≥ 10 δευτερόλεπτα. Πάνω από 80% των ενηλίκων με αποφρακτική υπνική άπνοια είναι υπέρβαροι, ενώ σχεδόν 2 στους 3 ασθενείς πάσχουν από παχυσαρκία.

Η παχυσαρκία προκαλεί υπνική άπνοια κυρίως μέσω εναπόθεσης λίπους και συνοδού υπερτροφίας των μαλακών ιστών, αλλά και μέσω μεταβολών στους μηχανισμούς του κεντρικού νευρικού συστήματος, που ρυθμίζουν τον αναπνευστικό τόνο (νευροενδοκρινικοί παράγοντες, όπως η λεπτίνη). Κατά τη διάρκεια του ύπνου, η κατάρρευση της γλώσσας και των γύρω υπερτροφικών μαλακών ιστών προκαλεί απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών.

Πέραν της παχυσαρκίας, έτερα ανατομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια ύπνου είναι η περίμετρος τραχήλου $\geq 43 \text{ cm}$ (άντρες) ή $\geq 40 \text{ cm}$ (γυναίκες), αλλά και κρανιοπροσωπικές και συγγενείς ανωμαλίες του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (σκολίωση ρινικού διαφράγματος, υπερτροφικές ρινικές κόγχες ή αμυγδαλές, μακριά σταφυλή, περιορισμένος χώρος μεταξύ γλώσσας και μαλθακής υπερώας).

Μεταξύ παχυσαρκίας και αποφρακτικής υπνικής άπνοιας υφίσταται αμφίδρομη σχέση. Αφενός η παχυσαρκία προκαλεί αποφρακτική άπνοια μέσω εναπόθεσης λίπους στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, αφετέρου το υπνοαπνοϊκό σύνδρομο δυνάμει επιδεινώνει προϋπάρχουσα παχυσαρκία, μέσω επιδράσεων στην ποιότητα ζωής (υπνηλία, μείωση της σωματικής δραστηριότητας, επιθυμία για κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων) και επιτείνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Αναφορικά με τα κλασικά συμπτώματα και σημεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, παρατηρείται διατάραξη της αρχιτεκτονικής του ύπνου με απότομες αφυπνίσεις, διαλείπουσα διακοπή αναπνοής, έντονο ροχαλητό, υπνηλία στη διάρκεια της ημέρας και δυσκολία συγκέντρωσης, πρωινή κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, αυξημένη αρτηριακή πίεση, νυκτουρία, στυτική δυσλειτουργία κ.ά.

Η διάγνωση τελείται μέσω νυχτερινής πολυυπνογραφίας (μελέτη ύπνου), όπου καταγράφονται διάφορες παράμετροι όπως ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροοφθαλμογράφημα,

ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα, κορεσμός αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο, καταγραφή τύπου αναπνοής. Η σοβαρότητα αξιολογείται συνηθέστερα με τον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας (apnoea-hypopnoea index, AHI), που αποτελεί τον αριθμό επεισοδίων άπνοιας ή υπόπνοιας, διά τις συνολικές ώρες ύπνου. Η πρόσληψη βάρους και η αύξηση του σπλαχνικού λίπους αυξάνουν τον δείκτη AHI και κατ' επέκταση τη σοβαρότητα της νόσου.

Θεραπεία εκλογής της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αποτελεί η παροχή συνεχούς δετικής πίεσης αεραγωγών (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), επιδεικνύοντας αποδεδειγμένα οφέλη, αλλά χαμηλή ανοχή και συμμόρφωση από τους ασθενείς. Από τις επιστημονικές εταιρείες παρέχεται επιπρόσθετα ισχυρή σύσταση για απώλεια σωματικού βάρους σε άτομα με υπέρβαρο ή παχυσαρκία και αποφρακτική υπνική άπνοια. Επιπλέον των υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με χρήση φαρμάκων με ένδειξη για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, έναντι εικονικού φαρμάκου, εξετάζοντας εκβάσεις σχετικές με τη βελτίωση του δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας σε ενήλικες με παχυσαρκία και υπνική άπνοια, καταδεικνύοντας βελτίωση στη σοβαρότητα της νόσου.

Η καταπολέμηση της παχυσαρκίας μέσω πρόληψης, εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών παρεμβάσεων και έτερων θεραπευτικών επιλογών (φαρμακοθεραπεία, βαριατρική χειρουργική) αναλόγως ενδείξεων, μειώνει τον κίνδυνο ή τη σοβαρότητα επιπλοκών σχετικών με την παχυσαρκία, όπως η αποφρακτική υπνική άπνοια. Η ευαισθητοποίηση των ατόμων αναφορικά με τους κινδύνους της παχυσαρκίας και η διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους κρίνεται ζωτικής σημασίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *World Obesity Federation*. World Obesity Atlas 2022. Available from: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2022> [Last accessed April 2024].
2. *Touloumi G, Karakosta A, Kalpourtzis N, et al; EMENO study group*. High prevalence of cardiovascular risk factors in adults living in Greece: the EMENO National Health Examination Survey. *BMC Public Health* 2020; 20: 1665. doi: 10.1186/s12889-020-09757-4.
3. *Goyal M, Johnson J*. Obstructive sleep apnea diagnosis and management. *Mo Med* 2017; 114: 120-4.
4. *Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O*. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med* 2019; 14: 8. doi: 10.1186/s40248-019-0172-9.
5. *Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al*. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.

ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**Θ.Π. Κακουλίδης M.D., Med. Lic.**

Η παχυσαρκία αποτελεί μία μάστιγα της εποχής μας, η οποία έχει εξελιχθεί σε μία χρόνια, υποτροπιάζουσα και προοδευτική ασθένεια. Η νόσος αυτή, οδηγεί σε ποικίλες συννοσηρότητες και μείωση του προσδόκιμου ζωής. Πάνω από 13% του παγκοσμίου πληθυσμού έχει δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) άνω του 30.¹

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την παχυσαρκία (OMM – obesity management medications) μπορεί να έχουν ως ενδείξεις τον ΣΔτ2 ή/και την παχυσαρκία. Τη δεκαετία του 1990 εμφανίστηκε η πρώτη γενιά φαρμακοθεραπείας της νοσογόνου παχυσαρκίας, η οποία περιελάμβανε διάφορα σκευάσματα (Orlistat, Sibutramin, Rimonabant, Qsiva). Αυτά οδηγούσαν σε ελάχιστη απώλεια βάρους (< 5%), ενώ παρουσίαζαν πολλές και επικίνδυνες παρενέργειες, κάτι που κατέληξε στην απόσυρση πολλών φαρμάκων. Η δεύτερη γενιά φαρμακοθεραπείας περιλαμβάνει τους αγωνιστές του πεπτιδίου GLP-1 (glucagon-like peptide-1), οι οποίοι επιβραδύνουν την κένωση του στομάχου, μειώνουν την όρεξη, αυξάνουν τον κορεσμό, μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης, αυξάνουν την ινσουλίνη και μειώνουν το γλυκαγόνο. Σήμερα τα πιο γνωστά είναι τα Exenatide, Mysimba (διαφορετικός τρόπος δράσης), Liraglutide και Semaglutide. Μελλοντικές και πολλά υποσχόμενες φαρμακοθεραπείες περιλαμβάνουν το Bimagrumab, αλλά και διπλούς (CagriSema, AMG-133, Survodutide, Pemvidutide) ή και τριπλούς (Tirzepatide, Retatrutide) αγωνιστές πεπτιδίων.

Πριν όμως εμφανιστούν τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, η βαριατρική χειρουργική (αργότερα προσθέτοντας σωστά τη λέξη μεταβολική) έδειχνε τον δρόμο. Η ερευνητική ομάδα του Γκέτεμποργκ Σουηδίας, με τη μελέτη SOS (Swedish Obese Subjects, η οποία δημοσίευσε πάνω από 140 άρθρα από το 1992), απέδειξε ότι η βαριατρική χειρουργική σε σχέση με τη συντηρητική θεραπεία μειώνει την παχυσαρκία, τον ΣΔτ2, τα καρδιακά και εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και τον καρκίνο.² Από τότε, πολλές μελέτες, έχουν δείξει ότι η βαριατρική χειρουργική επιφέρει σταθερή μείωση βάρους σε βάθος χρόνου, αλλαγή του μεταβολικού σημείου ισορροπίας/ομοιόστασης του οργανισμού, και ορμονικές αλλαγές, όπως μείωση της γκρελίνης, του πεπτιδίου YY, GLP-1 και GIP, αλλά και αύξηση της λεπτίνης.

Μια μετα-ανάλυση έκανε σύγκριση βαριατρικών επεμβάσεων με αγωνιστές GLP-1,³ δείχνοντας ότι η σεμαγλουτίδη οδηγεί σε σημαντική μείωση του βάρους, όμως με αντίτιμο ανεπιθύμητες ενέργειες (γαστρεντερικές, ταχυκαρδία), μακροπρόθεσμη αύξηση κιλών και καρδιαγγειακών δεικτών πίσω στις αρχικές τιμές μετά από διακοπή θεραπείας, ενώ η βαριατρική χειρουργική (γαστρική παράκαμψη και γαστρικό μανίκι) επιφέρει μεγαλύτερη μείωση βάρους και βελτίωση του διαβήτη, με αντίτιμο όμως αυξημένη επίπτωση σοβαρών επιπλοκών.

Ταυτόχρονα, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η φαρμακοθεραπεία οδηγεί σε βελτίωση παθήσεων, όπως η καρδιαγγειακή, νεφρική, ηπατική και ο διαβήτης. Δυστυχώς όμως, λόγω μεγάλης ζήτησης και ακολούθως έλλειψης των σκευασμάτων, είναι απαραίτητο να περιοριστεί η συνταγογράφηση σύμφωνα με τις συγκεκριμένες ενδείξεις.

Συνοπτικά, οι διάφορες θεραπείες επιφέρουν τα εξής αποτελέσματα στην απώλεια βάρους: Liraglutide: 8%-11%, Semaglutide: 15%-16%, Tirzepatide: 20%-22%, μεταβολική και βαριατρική χειρουργική: 30%.⁴

Πλεονέκτημα της φαρμακοθεραπείας είναι η ικανοποιητική απώλεια βάρους με μικρότερο κόπο σε σχέση με τη βαριατρική χειρουργική και η δυνατότητα να προταθεί σε ασθενείς που δεν επιδέχονται ολική νάρκωση. Επιπρόσθετα δύναται να χρησιμοποιηθεί προεγχειρητικά ως «γέφυρα» πριν τη βαριατρική επέμβαση και μετεγχειρητικά σε περίπτωση μη ικανοποιητικής απώλειας βάρους ή αύξησης βάρους. Τα μειονεκτήματα της φαρμακοθεραπείας έχουν

σχέση με την επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, τη χαμηλή συμμόρφωση ασθενών, την ανάγκη χορήγησης της αγωγής εφ' όρου ζωής με ό,τι αυτό μπορεί να συνεπάγεται σε ό,τι αφορά το κόστος αλλά και τυχόν άγνωστες αρνητικές επιδράσεις και πιθανές (παρ)ενέργειες στο βάθος χρόνου, τη μη μόνιμη επίδραση στην ομοιόσταση του ασθενούς (σε αντιδιαστολή με τις βαριατρικές επεμβάσεις) που συχνά οδηγεί σε υποτροπή της νόσου με τη διακοπή της αγωγής, και τέλος την έλλειψη δεδομένων από μακροχρόνιες μελέτες ή σε άτομα με ιδιαίτερα αυξημένο ΔΜΣ.

Η μεταβολική και βαριατρική χειρουργική σε αντιδιαστολή έχει τα εξής προτερήματα: μέγιστη απώλεια βάρους σε όλη τη γκάμα του ΔΜΣ, σταθερό αποτέλεσμα στον χρόνο, μείωση θνησιμότητας, καρκίνων και επιπλοκών της νοσογόνου παχυσαρκίας, μείωση της ομοιόστασης, χαμηλότερο κόστος σε βάθος χρόνου. Παράλληλα όμως, μετά από χειρουργική επέμβαση υπάρχει ο κίνδυνος επιπλοκών (αν και πολύ χαμηλός), ο ασθενής πρέπει να λαμβάνει συμπληρωματικά διαίτης εφ' όρου ζωής, και ένα ποσοστό ασθενών δεν πετυχαίνει την αναμενόμενη απώλεια βάρους.

Συμπερασματικά, η φαρμακοθεραπεία και η μεταβολική/βαριατρική χειρουργική αλληλοσυμπληρώνονται και ο γιατρός θα επιλέξει τη συγκεκριμένη θεραπεία για τον κατάλληλο ασθενή. Το πιο σημαντικό είναι να αντιμετωπιστεί η νοσογόνος παχυσαρκία νωρίς, έτσι ώστε ο ασθενής να έχει μεγαλύτερες πιθανότητες να θεραπευτεί από τυχόν συνοδά νοσήματα, να πετύχει τη μέγιστη απώλεια βάρους (κάτι που σχετίζεται αρνητικά με την ηλικία), να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και προπαντός να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *World Health Organization*. Obesity and Overweight Fact Sheet. March 2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. *Carlsson LM, Sjöholm K, Jacobson P, et al*. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *N Engl J Med* 2020; 383:1535-43. doi: 10.1056/NEJMoa2002449.
3. *Klair N, Patel U, Saxena A, et al*. What Is best for weight loss? A comparative review of the safety and efficacy of bariatric surgery versus glucagon-like peptide-1 analogue. *Cureus* 2023;15: e46197. doi: 10.7759/cureus.46197.
4. *International Federation for Surgical Obesity*, Βιέννη 05/2024, Προσωπικές σημειώσεις. <https://www.ifso-ec2024.com/general-information/>

ΓΙΑΤΙ Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΕΙΝΑΙ ΝΟΣΟΣ

Ε. Καπάντας

Παθολόγος με εξειδίκευση στον σακχαρώδη διαβήτη

Τμήμα Διαβήτη – Παχυσαρκίας – Μεταβολισμού, Νοσοκομείο Metropolitan

Ίσως να φαίνεται παράδοξο που επιχειρείται τεκμηρίωση ότι η παχυσαρκία είναι νόσος, όμως η πράξη αποδεικνύει ότι αρκετοί ιατροί και λοιποί επαγγελματίες υγείας, που δεν ασχολούνται με τα μεταβολικά νοσήματα, δεν τη θεωρούν πάθηση και κυρίως η συντριπτική πλειοψηφία των συμπολιτών μας τη θεωρεί απλά ένα χαρακτηριστικό, όπως για παράδειγμα υψηλός-κοντός.

Η παχυσαρκία έχει όλα τα χαρακτηριστικά της νόσου, αφού είναι μία επιβλαβής για την υγεία απόκλιση από τη φυσιολογική κατάσταση, με αιτιοπαθογένεια, με δομικές αλλαγές (μορφολογικές αλλαγές) που σχετίζονται με λειτουργικές συνέπειες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας από το 1948 ενέταξε την παχυσαρκία στο σύστημα της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (ICD), στο οποίο διατηρείται μέχρι και σήμερα με συγκεκριμένη κωδικοποίηση.

Το κύριο σύμπτωμα της παχυσαρκίας είναι η αύξηση του σωματικού λίπους λόγω αυξημένης λήψης τροφής-θερμίδων. Φαίνεται ότι η βασική αιτία της αυξημένης λήψης τροφής σε αυτά τα άτομα είναι η μειωμένη δραστηριότητα του ντοπαμινεργικού συστήματος, που εκφράζεται με πολύ μεγαλύτερη επιθυμία λήψης τροφής, ιδιαίτερα λήψης εύγευστης τροφής, αλλά και με σημαντικά μειωμένη ικανοποίηση από αυτή την πρόσληψη τροφής, με αποτέλεσμα την κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων τροφής και θερμίδων.¹

Η αύξηση του σωματικού λίπους επιτελείται τόσο με αύξηση του αριθμού των λευκών λιποκυττάρων όσο κυρίως με αύξηση του μεγέθους τους. Αυτή η διαφοροποίηση του λευκού λιπώδους ιστού συνοδεύεται από στρες του ενδοπλασματικού δικτύου των λιποκυττάρων, με οξειδωτικό στρες, με υποξία που προκαλεί νεοαγγειογένεση μη κατασκευαστικά άρτιων αγγείων, με ινσουλινοαντίσταση, με τροποποίηση των κυττοκινών που εκκρίνει και με προσέκλυση μακροφάγων που επάγουν την εγκατάσταση χρόνιας χαμηλής δραστηριότητας φλεγμονής.²

Ο λευκός λιπώδης ιστός, εκτός από αποθήκη ενέργειας, είναι ο μεγαλύτερος ενδοκρινής αδένας του ανθρώπινου σώματος και εκκρίνει πλήθος αντιποκινών, που μέσω ενός πολύπλοκου δικτύου ενδοκρινών, παρακρινών και αυτοκρινών σημάτων επηρεάζουν την απόκριση πολλών ιστών και εμπλέκονται σε μεγάλο αριθμό φυσιολογικών και μεταβολικών διεργασιών. Όμως, στην παχυσαρκία τροποποιείται η έκκριση του είδους και της ποσότητας των αντιποκινών, με συνέπεια αυτές να συμβάλουν στην εμφάνιση πολλών φθοροποιών καταστάσεων και παθήσεων.³ Έτσι σήμερα, η παχυσαρκία θεωρείται πολυσυστηματική νόσος, αφού σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔτ2, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, στεφανιαίας νόσου, με πληθώρα καρκίνων και πολλών άλλων νοσηρών καταστάσεων.

Η παχυσαρκία και ο βαθμός παχυσαρκίας σήμερα αναμφισβήτητα σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, όπως αποδεικνύεται από πολλές μελέτες. Ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας αυξάνει 51% και 30% για ευρωπαίους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, για κάθε αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος κατά 5 kg/m², με πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας για τις μικρότερες ηλικίες και αύξηση του κινδύνου θνητότητας από στεφανιαία νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό κατά 42% για κάθε 5 kg/m² αύξησης του Δείκτη Μάζας Σώματος.⁴

Το προσδόκιμο επιβίωσης στα άτομα με παχυσαρκία είναι μειωμένο και μπορεί η απώλεια χρόνων ζωής να ξεπεράσει τα 12 και 8 χρόνια αντίστοιχα για νέους άνδρες και γυναίκες με τρίτου βαθμού παχυσαρκία. Επίσης, γυναίκες και άνδρες που στην ηλικία των 35 ετών

είχαν παχυσαρκία τρίτου βαθμού, επιβιώνουν και φθάνουν στην ηλικία των 80 ετών οι μισές γυναίκες και το 1/3 των ανδρών, σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους.

Η εκούσια απώλεια βάρους έχει πολύ ευνοϊκές επιδράσεις σε όλους τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, αλλά και της ολικής θνητότητας. Η μείωση της θνητότητας που προκαλείται από την απώλεια βάρους παρατηρήθηκε σε μελέτες τροποποίησης του τρόπου ζωής σε υγιεινότερο μέσω δίαιτας και άσκησης, σημειώθηκε με χορήγηση φαρμάκων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και αποδείχθηκε σημαντικότερη μείωση της θνητότητας και εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με τη βαριατρική-μεταβολική χειρουργική.⁵

Επομένως, η παχυσαρκία πληροί όλα τα κριτήρια της νόσου, αφού μειώνει την ποσότητα αλλά και την ποιότητα της ζωής, έχει θεραπευτική αντιμετώπιση, την απώλεια βάρους, που βελτιώνει όλες τις βλαβερές επιπτώσεις της στην υγεία και επιμηκύνει το προσδόκιμο επιβίωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 37-46. doi: 10.1016/j.tics.2010.11.001.
2. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785-8. doi: 10.1172/JCI20514.
3. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E827-47. doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.6.E827.
4. Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, et al; Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1.
5. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al. Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* 2021; 397: 1830-41. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00591-2.

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΙΣΟΖΥΓΙΟΥ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΤΡΟΦΗΣ**Σ. Καρράς, PhD, Ενδοκρινολόγος**

Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ

Ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος περιέχουν νευρωνικά κυκλώματα που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή δαπάνη και συντονίζουν αυτές τις δραστηριότητες για την επίτευξη ενεργειακής ομοιόστασης. Ο υποθάλαμος λαμβάνει αισθητικά ερεθίσματα από το εξωτερικό περιβάλλον και πληροφορίες σχετικά με το εσωτερικό περιβάλλον. Ο υποθάλαμος ενσωματώνει όλες αυτές τις πληροφορίες και με τη σειρά του προβάλλει κινητικές οδούς, σε βασικές ρυθμιστικές θέσεις συμπεριλαμβανομένης της πρόσθιας υπόφυσης, της οπίσθιας υπόφυσης, του εγκεφαλικού φλοιού, των προκινητικών και κινητικών νευρώνων στο εγκεφαλικό στέλεχος και τον νωτιαίο μυελό και αυτόνομους (παρασυμπαθητικούς και συμπαθητικούς) προγαγγλιακούς νευρώνες.

Η προβολή των υποθαλαμικών οδών, στις ανωτέρω θέσεις τελεστών, καταλήγει σε συντονισμένες ενδοκρινικές, συμπεριφορικές και αυτόνομες αποκρίσεις που διατηρούν την ομοιόσταση σε διάφορα φυσιολογικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου του ενεργειακού ισοζυγίου. Μέσα στον υποθάλαμο, αρκετοί νευρωνικοί πληθυσμοί θεωρείται ότι είναι κομβικοί για τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης. Η κύρια ομάδα περιλαμβάνει θέσεις που βρίσκονται στον έσω υποθάλαμο, συμπεριλαμβανομένου του τοξοειδούς πυρήνα, του κοιλιακού έσω πυρήνα (VMH), του ραχιαίου έσω πυρήνα και του παρακοιλιακού πυρήνα.

Ο τοξοειδής πυρήνας είναι ίσως ο καλύτερα χαρακτηρισμένος υποθαλαμικός πυρήνας που εμπλέκεται στον έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου. Συγκεκριμένα, οι νευρώνες προοπιο-μελανοκορτίνης (POMC) και οι νευρώνες που σχετίζονται με την πρωτεΐνη Agouti (AgRP) που βρίσκονται εντός του τοξοειδούς πυρήνα, είναι απαραίτητοι για τη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, της πρόσληψης τροφής και της ομοιόστασης της γλυκόζης. Στον εγκέφαλο, τα πεπτίδια μελανοκορτίνης συμπεριλαμβανομένης της ορμόνης διέγερσης των α-μελανοκυττάρων (α-MSH), είναι βασικά παράγωγα, που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ομοιόσταση. Η α-MSH είναι ο αγωνιστής για το MC4R, το οποίο έχει καθιερωθεί ως κλειδί στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ομοιόστασης σε ανθρώπους. Επιπρόσθετα, υπάρχει ένας ενδογενής ανταγωνιστής MC4R (AgRP) και συνεκφράζεται με το νευροπεπτίδιο Y (NPY) σε μια δεύτερη ευδιάκριτη κατηγορία νευρώνων στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Πληθώρα δεδομένων έχει ενισχύσει τη θεώρηση ότι οι νευρώνες AgRP είναι βασικοί ρυθμιστές της πρόσληψης τροφής. Συγκεκριμένα, η πλήρης απαλοιφή των νευρώνων AgRP οδηγεί σε ανορεξία. Επιπλέον, η οξεία οπτογενετική ή χημειογενετική ενεργοποίηση των νευρώνων AgRP αυξάνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος. Είναι σημαντικό ότι οι νευρώνες NPY/AgRP επιδρούν με ανασταλτικά σήματα στους γειτονικούς νευρώνες POMC, και επομένως οι ορεξιόγονοι νευρώνες NPY/AgRP και οι ανορεξιόγονοι νευρώνες POMC του τοξοειδούς πυρήνα ρυθμίζονται συντονισμένα από μια μεγάλη ποικιλία ορμονών, φαρμάκων και θρεπτικών συστατικών.

Πρόσθετα της λεπτίνης, έχουν περιγραφεί και άλλα βασικά μεταβολικά ερεθίσματα, που δρουν απευθείας στους νευρώνες POMC και AgRP στον τοξοειδή πυρήνα. Για παράδειγμα, η γκρελίνη εκπολώνει άμεσα τους νευρώνες AgRP/NPY. Ένας άλλος βασικός ρυθμιστής της ενεργειακής ισορροπίας είναι το σύστημα σεροτονίνης (5-HT) στο κεντρικό νευρικό σύστημα και περιλαμβάνει 14 διαφορετικούς υποδοχείς 5-HT (5-HTRs) και δρουν κυρίως μέσω των κεντρικών οδών 5-HT₂CRs και απαγωγές οδούς της μελανοκορτίνης για την καταστολή της σίτισης. Ο πλάγιος υποθάλαμος (LHA) είναι επίσης βασικός ρυθμιστής της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής ομοιόστασης. Συμμετέχει στη ρύθμιση της συμπεριφοράς πρόσληψης

τροφής, κυρίως διαμέσου των πεπτιδίων μελανινο-συγκεντρώσας ορμόνης —melanin concentrating hormone (MCH)— και των ορεξινών. Εκφράζονται κυρίως σε ειδικούς κυτταρικούς υποπληθυσμούς στον LHA, αλλά εμφανίζονται σε όλο το δίκτυο νευρώνων του υποθαλάμου, του φλοιού, και της σπονδυλικής στήλης.

Εκτός από τον υποθάλαμο, νευρωνικά κυκλώματα στο εγκεφαλικό στέλεχος εμπλέκονται επίσης στον συντονισμένο έλεγχο της πρόσληψης τροφής. Το εγκεφαλικό στέλεχος λαμβάνει μια ποικιλία σημάτων από τα σπλαχνικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού συστήματος, το οποίο στέλνει σήματα από τις σπλαχνικές αισθητικές προσαγωγές ίνες που συγκλίνουν στο ραχιαίο πνευμονογαστρικό σύμπλεγμα (DVC), που περιλαμβάνει τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (NTS), τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού (DMV) (κινητικοί νευρώνες του πνευμονογαστρικού) και την περιοχή της έσχατης πτέρυγας. Οι προσαγωγές ίνες που μεταφέρουν αυτές τις πληροφορίες καταλήγουν στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bloom S. Hormonal regulation of appetite. *Obes Rev* 2007; 8: 63-5. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00320.x.
2. Takeda E, Terao J, Nakaya Y, et al. Stress control and human nutrition. *J Med Invest* 2004; 51: 139-45. doi: 10.2152/jmi.51.139.
3. Neary NM, Goldstone AP, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 153-60. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01839.x.
4. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav* 2007; 91: 449-58. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.011.
5. Hirschberg AL. Hormonal regulation of appetite and food intake. *Ann Med* 1998; 30: 7-20. doi: 10.3109/07853899808999380.

ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ**Θ.Ι. Κουφάκης, MD, PhD**

Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο

Με τον όρο σαρκοπενική παχυσαρκία ορίζεται ο συνδυασμός υψηλής ποσότητας λίπους στο ανθρώπινο σώμα και ελαττωμένης μυϊκής μάζας, η οποία συνοδεύεται από έκπτωση της μυϊκής λειτουργικότητας. Η αναγνώριση αυτής της νέας νοσολογικής οντότητας ανατρέπει το κλασικό στερεότυπο πως άνθρωποι με αυξημένο σωματικό βάρος έχουν απαραίτητα και επαρκή μυϊκή μάζα.

Η σαρκοπενική παχυσαρκία είναι κατά κανόνα νόσος της μεγάλης ηλικίας, με πρόσφατα δεδομένα να αναδεικνύουν ότι περίπου 8% των ανθρώπων άνω των 70 ετών εμφανίζει αυτή τη διαταραχή. Ωστόσο, φαίνεται να αφορά άτομα με παχυσαρκία όλων των ηλικιών, συμπεριλαμβανομένων παιδιών και εφήβων. Από άποψη μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξη της, πιστεύεται ότι κομβικό ρόλο διαδραματίζει η συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει την παχυσαρκία και η οποία πυροδοτεί την απόπτωση των μυϊκών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα ως συνέπεια της σαρκοπενίας συμβάλλει στην περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους, οδηγώντας σε έναν φαύλο κύκλο και μία αμφίδρομη σχέση μεταξύ σαρκοπενίας και παχυσαρκίας. Η κλινική σημασία της σαρκοπενικής παχυσαρκίας είναι ιδιαίτερα μεγάλη, καθώς σχετικές μελέτες δείχνουν πως συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, καταγμάτων, καρκίνου, σακχαρώδη διαβήτη, νοσηλείας, θνητότητας αλλά και πτωχότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με την παχυσαρκία χωρίς σαρκοπενία. Ωστόσο, δεν είναι απολύτως σαφές αν οι παραπάνω σχέσεις είναι αιτιολογικές ή αν απλά η σαρκοπενική παχυσαρκία αποτελεί δείκτη ευθραυστότητας ενός ατόμου.

Δεν υπάρχει ως σήμερα ομοφωνία για τα διαγνωστικά κριτήρια αυτής της διαταραχής. Η διάγνωση βασίζεται σε έναν συνδυασμό ερωτηματολογίων (SARC-F), λειτουργικών δοκιμασιών (handgrip strength, chair stand test) και απεικονιστικών μεθόδων (DEXA, μαγνητική και αξονική τομογραφία, υπερηχογράφημα) που θα τεκμηριώσουν την παθολογική σύσταση του σώματος ως προς την ποσότητα και την κατανομή του λίπους, τη μείωση της μυϊκής μάζας και την έκπτωση της μυϊκής λειτουργικότητας. Τονίζεται ιδιαίτερα ο ρόλος των γιατρών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας οι οποίοι θα πρέπει να έχουν υψηλό βαθμό κλινικής υποψίας για την παραπομπή αυτών των ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα. Από θεραπευτικής άποψης, η εφαρμογή άσκησης αντιστάσεων σε συνδυασμό με υποθερμιδική δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη θεωρείται μέχρι στιγμής η πλέον κατάλληλη προσέγγιση. Τελευταία, ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής, καθώς έχει καταδειχθεί μειωμένος κίνδυνος σαρκοπενίας σε ηλικιωμένα άτομα που εμφανίζουν προσήλωση στη μεσογειακή δίαιτα. Στρατηγικές όπως η χορήγηση τεστοστερόνης (σε άνδρες) και βιταμίνης D έχουν επίσης δοκιμαστεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο περισσότερα δεδομένα είναι απαραίτητα σχετικά με την ιδανική χρονική διάρκεια και δοσολογία αυτών των παρεμβάσεων.

Συμπερασματικά, η σαρκοπενική παχυσαρκία αποτελεί αναδυόμενη νοσολογική οντότητα με μεγάλη κλινική σημασία, καθώς ο συνδυασμός σαρκοπενίας και παχυσαρκίας σχετίζεται με χειρότερες εκβάσεις από ό,τι η κάθε διαταραχή χωριστά. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τον καθορισμό της βέλτιστης διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obes Facts* 2022; 15: 321-35. doi: 10.1159/000521241.
2. Prado CM, Batsis JA, Donini LM, Gonzalez MC, Siervo M. Sarcopenic obesity in older adults: a clinical overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2024; 20: 261-77. doi: 10.1038/s41574-023-00943-z.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ

Α. Λιάκος, MD, PhD

Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Ο ΣΔτ2 και η παχυσαρκία έχουν κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο στο οποίο πρωταγωνιστικό ρόλο διαδραματίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αποτελούν μία «συνδημία» που σχετίζεται με τον δυτικό τρόπο ζωής και για τον λόγο αυτό περιγράφονται εξάλλου διεθνώς με τον όρο “diabetes”. Μελέτες σε πληθυσμούς μεταναστών σε δυτικές χώρες έχουν τεκμηριώσει την επίδραση του τρόπου ζωής στον κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔτ2. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν επίσης καταδείξει ότι η αύξηση του εφ' όρου ζωής κινδύνου εμφάνισης ΣΔτ2 είναι αναλογική του δείκτη μάζας σώματος και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος όσο περισσότερα χρόνια ζει κανείς με παχυσαρκία (obesity years lived).¹ Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα ποσοστά παχυσαρκίας σε παιδιά και εφήβους έχουν τετραπλασιαστεί οι προβλέψεις μοιάζουν επομένως εξαιρετικά δυσοίωτες.

Η εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικών μέτρων με σκοπό τη μείωση του σωματικού βάρους σε άτομα με σχετικά πρόσφατη διάγνωση ΣΔτ2 οδηγεί σε ύφεση του νοσήματος σε ποσοστά της τάξης του 57% και 86% μετά από ένα έτος, όταν η απώλεια βάρους αγγίζει τα 10-15 kg ή υπερβαίνει τα 15 kg αντίστοιχα, όπως φάνηκε στη μελέτη DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial).² Παρόμοια είναι τα ευρήματα από τη μακροχρόνια παρακολούθηση ατόμων με διαβήτη που υποβλήθηκαν σε βαριατρικές επεμβάσεις στο πλαίσιο της μελέτης SOS (Swedish Obese Subjects) από την οποία προέκυψε ότι οι ασθενείς που έχασαν βάρος μετά από χειρουργική παρέμβαση πέτυχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ύφεσης του ΣΔτ2 και το αποτέλεσμα αυτό ήταν μάλιστα διατηρήσιμο σε βάθος αρκετών δεκαετιών.³

Σε ανθρώπους που πάσχουν από διαβήτη πολλές μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση τύπου “J” μεταξύ του σωματικού βάρους και του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου καθώς και μείωση της ολικής θνησιμότητας μετά από εκούσια απώλεια βάρους υποστηρίζοντας έτσι τις τρέχουσες συστάσεις για τουλάχιστον 5% απώλεια βάρους για τους πάσχοντες από ΣΔτ2.⁴ Αμφιλεγόμενα ωστόσο είναι τα συμπεράσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)⁵ στην οποία εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος μείωσης της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων και αύξησης της φυσικής δραστηριότητας για την ελάττωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 5.145 άτομα με ΣΔτ2. Σε ό,τι αφορά τη «σκληρή» αυτή κλινική έκβαση δεν καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (αναλογία κινδύνου HR 0,95, 95% CI 0,83 έως 1,09, $P=0,51$), αν και στην ομάδα παρέμβασης τα οφέλη ήταν πολλαπλά, όπως καλύτερα ποσοστά γλυκαιμικής ρύθμισης και μερικής ύφεσης του διαβήτη, μικρότερες ανάγκες για ινσουλίνη, βελτίωση της ποιότητας ζωής συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, της κινητικότητας, της υπνικής άπνοιας και της ακράτειας των ούρων. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι η αρχική μείωση του σωματικού βάρους στον βραχίονα της παρέμβασης ήταν 8,6%, ενώ μετά από σχεδόν 10 έτη παρακολούθησης οι δύο ομάδες διέφεραν μεταξύ τους μόλις κατά 2,5% ως προς την απώλεια βάρους, υπογραμμίζοντας έτσι πόσο δύσκολο είναι να διατηρηθεί η απώλεια κιλών σε βάθος χρόνου.

Συμπερασματικά, τα διαρκώς αυξανόμενα ποσοστά ΣΔτ2 και παχυσαρκίας έχουν ως συνέπεια την αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας και είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τον καθιστικό τρόπο ζωής και τα ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής. Στις επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν τα δύο αυτά νοσήματα σε μεγάλο βαθμό η παχυσαρκία οριοθετείται αποκλειστικά από τον δείκτη μάζας σώματος, ωστόσο φαίνεται πως πρόκειται

για σαφώς πιο ετερογενή νόσο στην οποία μεταξύ των άλλων σημασία έχει η μάζα και η κατανομή του λιπώδους ιστού καθώς και οι συννοσηρότητες που σχετίζονται με το αυξημένο σωματικό βάρος. Τα επόμενα χρόνια νέες, πιο αποτελεσματικές φαρμακολογικές παρεμβάσεις με βάση τους αγωνιστές του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1) αναμένεται να συμβάλουν στην καλύτερη διαχείριση των ατόμων που ζουν με διαβήτη και παχυσαρκία, αν και εκφράζονται αρκετοί προβληματισμοί σχετικά με το κόστος και τη δυνατότητα ισότιμης πρόσβασης στις θεραπείες αυτές ιδιαίτερα για τις πιο απομονωμένες κοινωνικά ομάδες που πλήττονται εξάλλου περισσότερο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Narayan KM V, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007; 30: 1562-6. doi: 10.2337/dc06-2544.
2. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.
3. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014; 311: 2297-304. doi: 10.1001/jama.2014.5988.
4. Pi-Sunyer FX. Weight loss and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1451-2. doi: 10.1111/j.1464-5491.1990.tb01375.x.
5. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-54. doi: 10.1056/NEJMoa1212914.

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗ

Κ.Γ. Μιχαλάκης, Ενδοκρινολόγος, MD, PhD

SCOPE International Teaching Fellow in Obesity, Clinical Fellow, NIH, USA, Hon.
Consultant, Imperial College, UK

Ως παχυσαρκία ορίζεται η νόσος του ενεργειακού μεταβολισμού η οποία χαρακτηρίζεται από παθολογικά αυξημένη συσσώρευση λίπους στο ανθρώπινο σώμα και η οποία συχνά σχετίζεται (ιδιαίτερα η κοιλιακή παχυσαρκία) με πολλά νοσήματα και μεταβολικές διαταραχές καθώς και με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ειδικό τύπο συνδετικού ιστού στον οποίο επικρατούν τα λιπώδη κύτταρα (λιποκύτταρα). Τα λιποκύτταρα απαντούν μεμονωμένα, σε μικρές ομάδες και ως επί το πλείστον σε μεγάλες συσσωρεύσεις που περιβάλλονται από δοκίδες ινώδους συνδετικού ιστού. Μακροσκοπικά, ο λευκός λιπώδης ιστός εμφανίζει χρώμα από λευκό έως υποκίτρινο, σε αντίθεση με τον φαιό, ο οποίος έχει καστανό χρώμα, λόγω των πολυάριθμων τριχοειδών και του μεγάλου αριθμού χρωματισμένων —εξαιτίας του κυτοχρώματος— μιτοχονδρίων.

Ο λευκός λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει το μεγαλύτερο ενδοκρινές όργανο του σώματος. Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες, ένζυμα, κυτταροκίνες, παράγοντες συμπληρώματος και δομικές πρωτεΐνες.

Ο λιπώδης ιστός επίσης εκφράζει υποδοχείς για μόρια που εμπλέκονται στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, της ενεργειακής δαπάνης, της μεταβολικής ομοιόστασης, της ανοσίας και της ρύθμισης της ΑΠ. Τα σήματά του κινούνται με δίκτυα ενδοκρινικά (με μηνύματα να διατρέχουν όλο το σώμα), παρακρινικά (σήματα τοπικά σε κυτταρικό επίπεδο) και αυτοκρινικά (σε παρόμοια ή στα ίδια τα κύτταρα), με επίδραση στο πάγκρεας, το ήπαρ, τον υποθάλαμο, το ενδοθήλιο, τον σκελετικό μυ και τους νεφρούς.

Ο λευκός λιπώδης ιστός όμως διηθείται και από φαιό λιπώδη ιστό που εκφράζει την uncoupling protein 1 (UCP-1). Αυτή η πρωτεΐνη βρίσκεται στα μιτοχόνδρια του φαιού λιπώδους ιστού και παράγει θερμότητα από θερμογένεση (ATP).

Ο λευκός λιπώδης ιστός εκκρίνει έναν αριθμό βιοενεργών μορίων, όπως οι αδιποκυτοκίνες. Μη ισορροπημένη παραγωγή προ- και αντιφλεγμονωδών αδιποκυτοκινών σε παχύσαρκους συμβάλλει σε πολλές πτυχές του μεταβολικού συνδρόμου (MetS). Παράλληλα, η υπερέκκριση δυνητικά επιβλαβών αδιποκυτοκινών, όπως ο PAI-1, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και οι αδιποκυτοκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη, συνδέονται με τον ΣΔτ2, την υπερλιπιδαιμία, την υπέρταση και την αρτηριοσκλήρωση (Μεταβολικό Σύνδρομο – MetS).

Η παχυσαρκία θεωρείται πλέον ως κατάσταση συστημικής, χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει α) λεπτίνη, β) αδιπονεκτίνη, γ) ρεζιστίνη, δ) TNFα, ε) ιντερλευκίνη 6, στ) βασπίνη, ζ) ομεντίνη, η) βισφατίνη, θ) αγγειοτενσινογόνο, και ι) αναστολέα του ενεργοποιητή του πλάσμινογόνου. Όλα αυτά τα επιμέρους μόρια εκκρίνονται —σύμφωνα με την αρχέγονη αποστολή του λιπώδους ιστού— για αποθήκευση ενέργειας υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων, ωστόσο με την αύξησή του σε υπέρμετρο βαθμό, αφενός χάνει την ικανότητα αποθήκευσης, οπότε αυτά υδρολύονται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα, αφετέρου η αρχική φλεγμονή για αμυντική απάντηση σε βλαπτικά ερεθίσματα, μεταβαίνει σε φλεγμονή βλαπτική, με συνέπεια το μεταβολικό σύνδρομο.

Προφανώς πέρα από τοπικές δράσεις, συμβάλλουν και στη ρύθμιση (αύξηση) της ΑΠ σε παχύσαρκους καθώς και στις ιδιαίτερες μεταβολικές τους απαντήσεις. Ανάλογα με την έκταση υπερέκκριση ή με την ενδεχόμενη μειωμένη απάντηση (αντίσταση) σε κάθε παράγωγο του λιπώδους ιστού, διαμορφώνεται μία νέα ισορροπία. Τα μόρια που θα σηματοδοτούσαν για επάρκεια (λεπτίνη, ινσουλίνη) υφίστανται μειωμένη δράση λόγω αντίστασης και άλλα

μόρια (όπως ενεργοποιημένα μακροφάγα, ουδετερόφιλα, T και B κύτταρα, IL-6, IL-8) υπερεκκρίνονται, προκαλώντας αύξηση ενεργών ριζών οξυγόνου και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

Τελική συνέπεια είναι η διαδικασία μόνιμης χαμηλού βαθμού φλεγμονής και η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Scheja L, Heeren J.* The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease. *NatRev Endocrinol* 2019;15: 507-24. doi: 10.1038/s41574-019-0230-6.
2. *Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M.* An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: towards therapeutic applications. *Rev Endocr Metab Disord* 2024; 25: 279-308. doi: 10.1007/s11154-023-09850-0.
3. *Michalakis K.* Adiponectin: the “unusual suspect” between insulin resistance and cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22: 636-7. doi: 10.1038/s41391-019-0142-5.
4. *Henning RJ.* Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis* 2021; 11: 504-29. PMID: PMC8449192.
5. *Michalakis K, Mintzioti G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG.* The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013; 62: 457-78. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ. ΥΠΑΡΧΕΙ ΣΥΝΔΕΣΗ;**A. Μπουρδάκης, MD, PhD Παθολόγος-Διαβητολόγος**Διευθυντής ΕΣΥ Β΄ Παθολογική Κλινική, Διαβητολογικό Ιατρείο &
Ιατρείο Λιπιδίων και Παχυσαρκίας, ΓΝ Τρικάλων

Η παχυσαρκία και το κάπνισμα έχουν τουλάχιστον έναν κοινό παρονομαστή: τη χρόνια, συστηματική φλεγμονή, η οποία με τη σειρά της σχετίζεται με πολλαπλές καρδιομεταβολικές και άλλες συννοσηρότητες. Η νικοτίνη φαίνεται να είναι ο βασικός συνδετικός κρίκος μεταξύ καπνίσματος και παχυσαρκίας καθώς ρυθμίζει την ενεργειακή ισορροπία με πολλαπλούς μηχανισμούς: Προάγει τη θερμογένεση, ρυθμίζει τη λιπόλυση και την αποθήκευση των λιπιδίων στον λιπώδη ιστό, επηρεάζει την όρεξη, οδηγώντας τελικά σε αυξημένη ενεργειακή δαπάνη. Σε αυτή τη διαδικασία εμπλέκονται μόρια και μοριακά μονοπάτια όπως η σεροτονίνη, το GABA, η προοπιμελανοκορτίνη, το νευροπεπτιδίο Υ, η ινσουλίνη και άλλα.¹ Η διακοπή καπνίσματος φαίνεται πράγματι να σχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους, με τη σημαντικότερη να παρατηρείται τους πρώτους μήνες μετά τη διακοπή και να αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες υποτροπής, αλλά και αύξησης του κινδύνου πρωτοεμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης.^{2,3} Παρά ταύτα, το όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να υπερκαλύπτει τον κίνδυνο της όποιας αύξησης σωματικού βάρους. Χαρακτηριστικά έχει φανεί πως *“it’s better to be a fat ex-smoker than a thin smoker”*.⁴ Έτσι, η διακοπή του καπνίσματος θα προκαλέσει αυτό που ονομάζουμε «παράδοξο της παχυσαρκίας» κατά το οποίο θα αυξηθεί μεν το σωματικό βάρος, αλλά θα βελτιωθεί η ευαισθησία στην ινσουλίνη και θα μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.⁵ Η φαρμακευτική θεραπεία για τη διακοπή του καπνίσματος δεν επηρεάζει σημαντικά τις μεταβολές στο ΣΒ που παρατηρούνται κατά τη διακοπή του καπνίσματος. Τα μέχρι στιγμής δεδομένα δεν δείχνουν κάποιον φαρμακευτικό παράγοντα να παρουσιάζει μεγαλύτερη επίδραση στην πρόσληψη ΣΒ μετά τη διακοπή. Οι τρόποι περιορισμού πρόσληψης σωματικού βάρους μετά τη διακοπή καπνίσματος εστιάζονται κυρίως σε υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις, θερμιδικό περιορισμό και σωματική άσκηση. Η χορήγηση GLP1-RA είναι πολλά υποσχόμενη στην πρόληψη αύξησης βάρους και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.⁶

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Harris KK, Zoepoy M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 299-308. doi:10.1038/nrendo.2016.32.
2. Park SE, Seo MH, Cho JH, et al. Dose-dependent effect of smoking on risk of diabetes remains after smoking cessation: a nationwide population-based cohort study in Korea. *Diabetes Metab J* 2021; 45: 539-46. doi: 10.4093/dmj.2020.0061.
3. Choi JW, Kim TH, Han E. Smoking cessation, weight change, diabetes, and hypertension in Korean adults. *Am J Prev Med* 2021; 60: 205-12. doi: 10.1016/j.amepre.2020.08.024.
4. Siahpush M, Singh GK, Tibbits M, Pinard CA, Shaikh RA, Yaroch A. It is better to be a fat ex-smoker than a thin smoker: findings from the 1997-2004 National Health Interview Survey-National Death Index linkage study. *Tob Control* 2014; 23: 395-402. doi: 10.1136/tobacco-control-2012-050912.
5. Yu XY, Song P, Zou MH. Obesity paradox and smoking gun: a mystery of statistical confounding? *Circ Res* 2018; 122: 1642-4. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312897.
6. Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A, et al. Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. *EClinicalMedicine* 2023; 57: 101865. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101865.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΧΟΛΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ**A. Καπαμά, MD¹, M. Παπαγιάννη, MD, PhD^{1,2}**¹ Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας² Γ΄ Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει επιφέρει αλλαγές στον τρόπο διατροφής με όλο και περισσότερες ανθυγιεινές επιλογές, μείωση της φυσικής δραστηριότητας, αυξημένο χρόνο μπροστά σε οθόνη και μείωση της διάρκειας του ύπνου, γεγονότα που έχουν οδηγήσει σε αύξηση της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία. Ο εκτιμώμενος αριθμός υπέρβαρων παιδιών ηλικίας κάτω των 5 ετών αγγίζει τα 37 εκατομμύρια σύμφωνα με την έκδοση του ΠΟΥ το 2022. Η Ελλάδα κατατάσσεται στην τετράδα των χωρών στις οποίες εντοπίζονται τα υψηλότερα ποσοστά παιδικής παχυσαρκίας. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ένας κοινά αποδεκτός και ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης για την αξιολόγηση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας, χρησιμοποιείται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά. Όμως λόγω των συνεχώς μεταβαλλόμενων τιμών ύψους και βάρους κατά τη διάρκεια της αύξησης των παιδιών, η παχυσαρκία στα παιδιά συνήθως ορίζεται χρησιμοποιώντας παραμέτρους όπως weight-for-height SDS, BMISDS, BMI εκατοστιαίες θέσεις και τα κριτήρια COLE.¹

Η αιτιολογία της παχυσαρκίας στα παιδιά είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Γενετικά αίτια στα οποία περιλαμβάνονται μονογονιδιακές διαταραχές όπως η ανεπάρκεια του υποδοχέα 4 μελανοκορτίνης (MC4R) και γενετικά σύνδρομα με συνηθέστερο το Prader-Willi, ευθύνονται για λιγότερο από 1% των περιπτώσεων παιδικής παχυσαρκίας. Όμως, σε παιδιά προσχολικής ηλικίας και ιδιαίτερα κάτω των 2 ετών αποτελούν σημαντικά αίτια. Ενδοκρινολογικές διαταραχές όπως ο υποθυρεοειδισμός, η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης και το σύνδρομο Cushing ανευρίσκονται επίσης σε λιγότερο από 1% των παιδιών με παχυσαρκία και χαρακτηρίζονται από χαμηλό ρυθμό αύξησης. Βλάβη στην περιοχή του υποθαλάμου (όπου βρίσκονται τα μονοπάτια ρύθμισης της όρεξης), όπως τραύμα, ακτινοβολία, όγκοι μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία.² Σημαντικό ρόλο στη ραγδαία αύξηση της παχυσαρκίας φαίνεται να παίζουν περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. ενδοκρινικοί διαταράκτες). Κοινωνικοοικονομικοί λόγοι, όπως χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και χρήση junkfood, προγεννητικοί λόγοι όπως κακές διατροφικές συνήθειες και κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης της μητέρας, μειωμένη φυσική δραστηριότητα και καθιστική ζωή καθώς και ψυχολογικές και διατροφικές διαταραχές αποτελούν σημαντικά αίτια παχυσαρκίας επηρεάζοντας σημαντικά και την εξέλιξη παιδιών με πολυγονιδιακή παχυσαρκία.³ Τέλος, προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία μπορεί να αποτελεί η χρόνια φαρμακευτική αγωγή (π.χ. γλυκοκορτικοειδή, κάποια αντιεπιληπτικά κ.ά.).

Η εκτίμηση του παιδιού με παχυσαρκία πρέπει να είναι λεπτομερής και συστηματική. Η κλινική εξέταση θα πρέπει να εστιάζει στη λήψη σωματομετρικών παραμέτρων και τη χρήση των ανάλογων διαγραμμάτων, στη σταδιοποίηση της εφηβείας, στην αναγνώριση δύσμορφων χαρακτηριστικών καθώς και σημείων υπερινσουλιναϊμίας. Το ατομικό ιστορικό θα πρέπει να περιλαμβάνει την αναζήτηση χαρακτηριστικών ύποπτων για γενετικά σύνδρομα, βλάβες ΚΝΣ, ενδοκρινικές διαταραχές, τις διατροφικές συνήθειες και το ιστορικό φυσικής δραστηριότητας, ενώ το οικογενειακό ιστορικό θα πρέπει να εστιάζει στην αναζήτηση παχύσαρκων συγγενών και μακροχρόνιων επιπλοκών της παχυσαρκίας αυτών. Ο παρακλινικός έλεγχος—βιοχημικός, ορμονολογικός, απεικονιστικός και γενετικός— αναλόγως των ευρημάτων συνεισφέρει στην αναζήτηση της αιτιολογίας και στην αξιολόγηση των επιπλοκών της παχυσαρκίας.⁴

Η σημαντικότερη επιπλοκή της παιδικής παχυσαρκίας είναι η εξέλιξή της σε παχυσαρκία

στην ενήλικη ζωή με την εμφάνιση μεταβολικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία προδιαθέτουν σε εμφάνιση πρώιμης έναρξης της ενήβωσης.⁵ Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι πολυπαραγοντική και οφείλει να εστιάζει πρωτίστως στην πρόληψη, με νευραλγικό τον ρόλο του παιδιάτρου τόσο στην ευαισθητοποίηση και ενημέρωση των γονέων για τους παράγοντες κινδύνου για παχυσαρκία όπως η απουσία δηλασμού, η κακή διατροφή, η μειωμένη διάρκεια ύπνου και άσκησης και ο αυξημένος χρόνος στην οδόνη, όσο και στην εξέταση των παιδιών και στην έγκαιρη ανίχνευση γενετικών αιτιών παχυσαρκίας και παραπομπή τους σε ειδικά κέντρα όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση περιορίζεται σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις μονογονιδιακής αιτιολογίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 1240-3. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240.
2. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 251-65. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017.
3. Weihrauch-Blüher S, Wiegand S. Risk factors and implications of childhood obesity. *Curr Obes Rep* 2018; 7: 254-9. doi: 10.1007/s13679-018-0320-0.
4. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 709-57. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
5. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Cradock AL, Gortmaker SL. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N Engl J Med* 2017 30; 377: 2145-53. doi: 10.1056/NEJMoA1703860.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΔΙΑΘΕΣΗΣ, ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΥΠΕΡΦΑΓΙΑΣ

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου

Α΄ Παθολογικό Τμήμα & Διαβητολογικό Κέντρο ΓΝΠ Τζάνειο

Η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως διαγνωστική κατηγορία των διαταραχών πρόσληψης τροφής στην πέμπτη έκδοση του DSM (2013) και χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια υπερφαγίας (binge eating). Χαρακτηριστικό της επεισοδιακής υπερφαγίας είναι ότι η λήψη της τροφής συμβαίνει σε συγκεκριμένη χρονική περίοδο, η ποσότητα της τροφής που καταναλώνεται είναι μεγαλύτερη από ό,τι συνήθως και συνοδεύεται από αίσθηση έλλειψης ελέγχου. Επίσης, η συμπεριφορά υπερφαγίας θα πρέπει να συμβαίνει κατά μέσο όρο τουλάχιστον δύο ημέρες την εβδομάδα για έξι μήνες. Τέλος, η συμπεριφορά υπερφαγίας δεν συνοδεύεται από αντιρροπτικές συμπεριφορές (π.χ. πρόκληση εμέτου, δίαιτα, έντονη σωματική άσκηση) και το άτομο βιώνει έντονο άγχος σχετικά με τη συμπεριφορά του αυτή.

Η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας έχει ελαφρώς μεγαλύτερη συχνότητα από την ψυχογενή βουλιμία (2%-3% στον γενικό πληθυσμό, ενώ στα παχύσαρκα άτομα αγγίζει το 5%-8%). Η έναρξη της διαταραχής υπερφαγίας συμβαίνει περίπου στο τέλος της μετεφηβείας και στην αρχή της ενήλικης ζωής (22-25 ετών). Στις γυναίκες, το ποσοστό που εμφανίζει συμπτώματα ανεξέλεγκτης υπερφαγίας είναι 4,9%-11,2%, ενώ η διάγνωση έχει τεθεί στο 3,6%. Αντίθετα, στους άνδρες, η συχνότητα εμφάνισης είναι χαμηλότερη με το 4,0%-7,5% να εμφανίζει συμπτώματα και το 2,1% να έχει διαγνωσθεί με τη διαταραχή αυτή.

Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη γένεση της διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας διακρίνονται σε περιβαλλοντικούς, ψυχολογικούς και γενετικούς. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες βασικό ρόλο κατέχουν η κοινωνική πίεση, τα αρνητικά σχόλια και ο εκφοβισμός που μπορεί να υφίσταται το άτομο για την εικόνα του σώματός του. Όσον αφορά το τελευταίο, ιδιαίτερα αρνητική είναι η επιρροή των εικόνων που προβάλλουν τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και κοινωνικής δικτύωσης, τα οποία προωθούν ιδανικά της ομορφιάς και συμβάλλουν με τον τρόπο αυτό στη δυσανεξία όσον αφορά την εμφάνιση του σώματος. Η κριτική των γονέων σχετικά με το σωματικό βάρος, οι υψηλές προσδοκίες της οικογένειας και τραυματικά γεγονότα (όπως ο θάνατος γονέα, χωρισμός γονιών) ή το τέλος μιας σχέσης) έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας. Τέλος, η σεξουαλική κακοποίηση, η κατάχρηση ουσιών και ψυχολογικοί παράγοντες, όπως η αγχώδης/συναισθηματική και η διπολική διαταραχή, αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες (67% των ατόμων με συναισθηματική υπερφαγία έχει τουλάχιστον μία ψυχιατρική διαταραχή).

Τέλος, σημαντική δέση στην εμφάνιση συναισθηματικής υπερφαγίας έχουν οι γενετικοί παράγοντες. Μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο βάρος των γονιών και των παιδιών (41%-57% κληρονομικότητα), εύρημα που προκύπτει από το γεγονός ότι σε υιοθετημένα παιδιά το σωματικό βάρος τους συνδεόταν με το βάρος των βιολογικών και όχι των θετών γονιών. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί συμπεριλαμβάνουν αλλαγές στο ντοπαμινεργικό (ανταμοιβή) και στο οπιοειδές (ηδονική απόκριση) σύστημα, που συμβάλλουν σε διαδικασίες παρορμητικότητας-καταναγκασμού και ανταμοιβής από τη λήψη τροφής.

Οι επιπτώσεις της διαταραχής επεισοδιακής υπερφαγίας είναι ποικίλες και περιλαμβάνουν την κοινωνική αποξένωση, τη διαταραχή προσωπικότητας [ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή (14%), αποφευκτική διαταραχή (12%) ή/και μεταιχμακή διαταραχή (9%)], γαστρεντερικές διαταραχές (όπως παλινδρόμηση, δυσφαγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια και δυσκοιλιότητα), διαταραχές του έμμηνου κύκλου (αμηνόρροια, oligomenόρροια), διατα-

ραχές της γονιμότητας και διαταραχές του ύπνου (52% των ατόμων που υποβάλλονται σε βαριατρική επέμβαση έχει υπνική άπνοια). Λόγω της παχυσαρκίας που συνοδεύει τη διαταραχή της επεισοδιακής υπερφαγίας τα άτομα αυτά εμφανίζουν συχνά σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Τέλος, λόγω των κακών διαιτητικών συνηθειών συχνά παρουσιάζουν οστεοπόρωση, χαμηλά επίπεδα βιταμινών, ασβεστίου και φυλλικού οξέος καθώς και κακοήθειες από το πεπτικό (παχύ έντερο, οισοφάγος, ήπαρ, πάγκρεας, χοληδόχος κύστη), από τον νεφρό, τον μαστό, το ενδομήτριο, τον προστάτη, τον θυρεοειδή αδένα, καθώς και non-Hodgkin λεμφώματα και πολλαπλό μυέλωμα.

Τα θεραπευτικά στάδια για τη διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας περιλαμβάνουν: την εκπαίδευση γύρω από την παχυσαρκία, τη διερεύνηση των ερεθισμάτων στα οποία συμβαίνουν οι υπερφαγικές κρίσεις καθώς και των γνώσεων (κυρίως γύρω από τον έλεγχο). Ιδιαίτερη δέση στη θεραπευτική διαχείριση των ατόμων με διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας κατέχουν οι συμπεριφοριστικοί χειρισμοί που έχουν ως στόχο την αύξηση του ελέγχου πάνω στην τροφή, τη μείωση της ποσότητάς της (αποεστίαση από το φαγητό – υπενθυμίσεις για τη δερμιδομετρική αξία της) και τη βελτίωση των δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων.

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαταραχής, το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο από τον FDA είναι η λισδεξαμφεταμίνη (lisdexamfetamine). Η λισδεξαμφεταμίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαταραχής ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ). Η δράση που έχει ως κατασταλτικό της όρεξης και της παρορμητικής διαταραχής που χαρακτηρίζει τη ΔΕΠΥ αποτέλεσαν τη βάση για τη χρήση του στη συναισθηματική υπερφαγία. Οι κλινικές δοκιμές με τη λισδεξαμφεταμίνη κατέδειξαν την ασφάλεια του φαρμάκου αλλά και την αποτελεσματικότητά του καθώς μείωσε τις ημέρες υπερφαγίας, τις εμμονές και τους καταναγκασμούς που σχετίζονται με την υπερφαγία και είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της υπερφαγίας πιο συχνά από το placebo.

Συμπερασματικά, η διαταραχή επεισοδιακής υπερφαγίας αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό καθώς για τη διάγνωση και αντιμετώπισή της απαιτείται πολυπαραγοντική προσέγγιση με επίκεντρο τη συμπεριφορική ψυχοθεραπεία. Τέλος, υπάρχουν ευρήματα από μελέτες μικρής κλίμακας, που δείχνουν την ευνοϊκή επίδραση των νεότερων φαρμακευτικών αγωγών έναντι της παχυσαρκίας (σεμαγλουτίδη), που ωστόσο θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από μεγαλύτερες πολυκεντρικές δοκιμές.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington DC: APA 2013.
2. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 348-58. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.040.
3. Cossrow N, Pawaskar M, Witt EA, et al. Estimating the prevalence of binge eating disorder in a community sample from the United States: comparing DSM-IV-TR and DSM-5 criteria. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: e968-74. doi: 10.4088/JCP.15m10059.
4. Schulz S, Laessle RG. Associations of negative affect and eating behaviour in obese women with and without binge eating disorder. *Eat Weight Disord* 2010; 15: e287-93. doi: 10.1007/BF03325311.
5. McElroy SL, Guerdjikova AI, Mori N, O'Melia AM. Pharmacological management of binge eating disorder: current and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 219-41. doi: 10.2147/TCRM.S25574.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΥΠΝΟΥ ΚΑΙ ΚΙΡΚΑΔΙΑΣ ΔΥΣΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

M. Σώμαλη, MD, PhD, Ενδοκρινολόγος

Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Σακχαρώδη Διαβήτη και Μεταβολισμού, Διαβητολογικό Κέντρο EUROMEDICA,
Γενική Κλινική Θεσσαλονίκης

Οι κιρκάδιοι ρυθμοί ή τα βιολογικά ρολόγια είναι ενδογενείς ρυθμιστές που υπάρχουν στα κύτταρα ή στους οργανισμούς και ευθύνονται για τον συντονισμό των φυσιολογικών λειτουργιών και της συμπεριφοράς παρέχοντας στους οργανισμούς τη δυνατότητα προσαρμογής στις αλλαγές του περιβάλλοντος ανάλογα με την κυκλικότητα του 24ώρου.^{1,2}

Πρωταρχικός ρόλος αυτού του συστήματος είναι η πρόβλεψη και οργάνωση περιόδων δραστηριότητας και ανάπαυσης. Οι ρυθμοί αυτών των διεργασιών ελέγχονται από εσωτερικά «ρολόγια» με το κεντρικό ρολόι που συντονίζει όλα τα υπόλοιπα να βρίσκεται στον υπεροπτικό πυρήνα του υποθαλάμου. Η διατήρηση συγχρονισμού μεταξύ των εσωτερικών ρολογιών αφενός και μεταξύ του εξωτερικού περιβάλλοντος αφετέρου είναι εξαιρετικής σημασίας για τη διατήρηση καλής υγείας.⁵ Ο συγχρονισμός με το εξωτερικό περιβάλλον επιτελείται κυρίως μέσω ερεθισμάτων φωτός που φτάνουν στον υπεροπτικό πυρήνα διαμέσου των γαγγλιονικών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς.^{1,2}

Ο συγχρονισμός των περιφερικών ρολογιών συντελεί στην εύρυθμη λειτουργία συστημάτων και διεργασιών, όπως η θερμοκρασία σώματος, η λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και η έκκριση ορμονών όπως η κορτιζόλη και η μελατονίνη.⁴ Τα περιφερικά ρολόγια μπορούν να συγχρονίζονται και από άλλα ερεθίσματα, όπως η νηστεία ή η λήψη τροφής. Επομένως, χρόνια διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού, όπως στην περίπτωση κυκλικού ωραρίου, ακατάστατων ωρών ύπνου ή γευμάτων, μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και ο σακχαρώδης διαβήτης.^{1,2,4}

Από μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις διαφαίνεται ότι οι εργαζόμενοι σε κυκλικό ωράριο που διαταράσσει τη φυσιολογική κυκλικότητα του ύπνου στη διάρκεια της νύχτας, παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα για παχυσαρκία ή υπερβάλλον βάρος κατά 23%, σακχαρώδη διαβήτη κατά 14%, μεταβολικό σύνδρομο κατά 11%-35%, αρτηριακή πίεση κατά 10% και αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο που περιλαμβάνει υψηλή αρτηριακή πίεση, αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας, αυξημένα επίπεδα hsCRP, ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, χαμηλής HDL καθώς και αυξημένη περίμετρο μέσης, και ειδικότερα σε όσους εργάζονται νύχτα χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης ούρων 24ώρου και απαλοιφή της φυσιολογικής ημερήσιας διακύμανσης κορτιζόλης.^{1,2,4,5}

Έχουν επίσης μελετηθεί οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες των εργαζομένων σε κυκλικά ή νυχτερινά ωράρια και πιθανολογείται ότι η λήψη τροφής σε διαφορετικές ώρες του 24ώρου καθημερινά και κυρίως η λήψη γευμάτων κατά τις νυχτερινές ώρες που συνήθως είναι πλούσιες σε λιπαρά διαταράσσει τις ισορροπίες των ορμονών της όρεξης, επιφέρει δυσαρμονία του κιρκάδιου ρυθμού, αυξάνει την πρόσληψη θερμίδων και τελικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{4,5}

Η έλλειψη ποιοτικού και ποσοτικού ύπνου και η παχυσαρκία εμφανίζουν επιδημικές διαστάσεις με το 33% του ενήλικου πληθυσμού να έχει λιγότερες από 7 ώρες ύπνου και 40% να παρουσιάζει παχυσαρκία. Η συσχέτιση άρχισε να γίνεται αντιληπτή μόλις το 1960 και οι μελέτες συσχετίζουν την έλλειψη ύπνου με αντισταθμιστική λήψη τροφής πλούσια σε υδατάνθρακες. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μελέτες που αναφέρονται στον μεσημεριανό ύπνο (siesta) που υποστηρίζουν ότι ίσως να μην είναι ωφέλιμος όσο γενικότερα πιστεύεται αν δεν είναι ολιγόλεπτος.^{3,4,6}

Η ανάπτυξη του συνδρόμου απνοιών ύπνου και η σχέση με την παχυσαρκία είναι γνωστή χωρίς όμως να είναι απόλυτα γνωστοί οι μηχανισμοί ανάπτυξης που οδηγούν στα καρδιο-μεταβολικά νοσήματα και αν είναι άμεσοι, όπως η υποξία, ή έμμεσοι, όπως οι αλλαγές στον τρόπο ζωής. Φαίνεται, όμως, ότι ο βαθμός παχυσαρκίας ευθύνεται για το 70% του τελικού αποτελέσματος.⁷ Γενικότερα αν και διαφαίνεται ο σημαντικός ρόλος των διαταραχών του ύπνου στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών και μεταβολικών νοσημάτων δεν έχει ακόμη απαντηθεί το ερώτημα αν αποτελούν το αίτιο ή το αποτέλεσμα.

Σημαντική είναι όμως η προσπάθεια των επιστημονικών εταιρειών όπως η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία να ενσωματωθεί ο παράγοντας ύπνου στις κατευθυντήριες οδηγίες στη διατήρηση καλής μεταβολικής υγείας.⁵ Υπάρχουν ήδη αρκετά στοιχεία από πρόσφατες μελέτες που υποστηρίζουν πως οδηγίες για καλύτερη ποιότητα ύπνου βελτιώνουν την προσπάθεια απώλειας βάρους και θα πρέπει να ενσωματωθούν στην φαρέτρα των ειδικών στην καταπολέμηση της παχυσαρκίας.⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Baidoo VA, Knutson KL.* Associations between circadian disruption and cardiometabolic disease risk: a review. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31: 615-24. doi: 10.1002/oby.23666.
2. *Deota S, Panda S.* New horizons: circadian control of metabolism offers novel insight Into the cause and treatment of metabolic diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: e1488-93. doi: 10.1210/clinem/dgaa691.
3. *Sooriyaarachchi P, Jayawardena R, Pavey T, King NA.* Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2022; 23: e13489. doi: 10.1111/obr.13489.
4. *Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ.* Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev* 2016; 37: 584-608. doi: 10.1210/er.2016-1083.
5. *Zuraikat FM, Jelic S, St-Onge MP.* Wake up! It's time to recognize the importance of sleep in metabolic health. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31: 1188-91. doi: 10.1002/oby.23776.
6. *Vizmanos B, Cascales AI, Rodríguez-Martín M, et al.* Lifestyle mediators of associations among siestas, obesity, and metabolic health. *Obesity (Silver Spring)* 2023; 31: 1227-39. doi: 10.1002/oby.23765.
7. *Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K, et al.* Obstructive sleep apnea, a risk factor for cardiovascular and microvascular disease in patients with type 2 diabetes: findings from a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2020; 43: 1868-77. doi: 10.2337/dc19-2116.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1**Π.Ι. Τριανταφύλλου, Παιδοδιαβητολόγος**

Ακαδημαϊκή Υπότροφος Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ

Η παχυσαρκία είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από χαμηλού βαθμού φλεγμονή και αποτελεί σημαντική απειλή της δημόσιας υγείας τόσο για τους ενήλικες όσο και για τα παιδιά. Τα τελευταία χρόνια φάνηκε πως αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου και για τους ασθενείς με ΣΔτ1 αυξάνοντας τον κίνδυνο ινσουλινοαντίστασης, δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακών διαταραχών. Ο ΣΔτ1 αφορά 9 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και περίπου 1,5 εκατομμύριο από αυτούς είναι παιδιά και έφηβοι και η πρόβλεψη είναι πως στα επόμενα 20 χρόνια ο πληθυσμός αυτός θα διπλασιαστεί.

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (SEARCH, T1D Exchange, DPV) αλλά και η καταγραφή SWEET έχουν δείξει πως περίπου το 1/3 των παιδιών και εφήβων με ΣΔτ1 είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα. Αντίστοιχα τα 2/3 των ενηλίκων με ΣΔτ1 είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι. Η παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας στον ΣΔτ1 φαίνεται πως είναι πολυπαραγοντική και δεν αποτελεί μόνο αντανάκλαση του παχυσαρκογόνου περιβάλλοντος στο οποίο ζούμε. Αναμφισβήτητο ο κίνδυνος παχυσαρκίας σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες, με την ηλικία και τη διάρκεια του διαβήτη. Η αντιμετώπιση του ΣΔτ1 και ειδικότερα η ινσουλινοθεραπεία οδηγεί σε περιφερικό υπερινσουλινισμό που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση παχυσαρκίας. Παράλληλα, ο υπαρκτός κίνδυνος αλλά και ο φόβος υπογλυκαιμίας οδηγεί σε συχνότερη κατανάλωση εύκολα απορροφήσιμων υδατανδράκων (σάκχαρη, χυμός) αλλά και μικρογευμάτων που αυξάνουν τη δερμιδική πρόσληψη. Επίσης όπως συχνά συμβαίνει σε χρόνια νοσήματα μπορεί να υπάρχουν περίοδοι κατάθλιψης, υπερκόπωσης με ενδεχόμενα επεισόδια υπερφαγίας ή κατανάλωσης εύκολου φαγητού που μας κάνει να αισθανθούμε καλύτερα (comfort food).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η παχυσαρκία όχι μόνο αποτελεί επιπλοκή του ΣΔτ1, αυξάνοντας παράλληλα τον κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών, αλλά μπορεί να αποτελέσει και παράγοντα κινδύνου για την εμφάνισή του. Γνωρίζοντας πως ο ΣΔτ1 είναι αυτοάνοσης αιτιολογίας, φαίνεται πως η παχυσαρκία μπορεί να ενεργοποιήσει την αυτοάνοση.

Η παχυσαρκία ως χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε δυσλειτουργία των T και B λεμφοκυττάρων, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη που προκαλεί οδηγεί σε απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων που οδηγούν σε παραγωγή ιντερλευκινών που προάγουν την αυτοάνοση. Η απόπτωση λιποκυττάρων οδηγεί σε απελευθέρωση νέων αντιγόνων στο ανοσιακό σύστημα και έτσι βλέπουμε αυξημένο τίτλο αυτοαντισωμάτων σε υπέρβαρα/παχύσαρκα άτομα και συγγενείς ατόμων με ΣΔτ1.

Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε ασθενείς με ΣΔτ1 έχει διττό ρόλο, τον έλεγχο του βάρους και παράλληλα τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στις βασικές αρχές της σημαίνει υγιεινή διατροφή και άσκηση. Περιοριστικό παράγοντα στον ΣΔτ1 αποτελεί ο φόβος της υπογλυκαιμίας και σε αυτό βοηθάει σημαντικά η σύγχρονη προσέγγιση και παρακολούθηση με τη χρήση της τεχνολογίας. Η βαριατρική χειρουργική έχει τη θέση της στις πολύ σοβαρές περιπτώσεις, ενώ τα τελευταία χρόνια υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις στη φαρμακευτική αγωγή με τη χρήση σκευασμάτων όπως τα GLP-1 (glucagon-like peptide 1) και GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) ανάλογα, και ο συνδυασμός τους. Πρόκειται για ενέσιμα σκευάσματα που ελέγχουν την όρεξη και βοηθούν στον έλεγχο του βάρους. Η σεμαγλουτίδη και η tirzepatide έχουν δοκιμαστεί σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο προς το παρόν δεν έχουν επίσημη ένδειξη σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔτ1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kueh MTW, Chew NWS, Al-Ozairi E, le Roux CW. The emergence of obesity in type 1 diabetes. *Int J of Obes (Lond)* 2024; 48: 289-301. doi: 10.1038/s41366-023-01429-8.
2. Oboza P, Ogarek N, Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P. Can type 1 diabetes be an unexpected complication of obesity? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1121303. doi: 10.3389/fendo.2023.1121303.
3. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ; *Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACTION)*. Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. *Endocr Rev* 2018; 39: 629-63. doi: 10.1210/er.2017-00191.
4. Garg SK, Akturk HK, Kaur G, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy and safety of tirzepatide in overweight and obese adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2024; 26: 367-74. doi: 10.1089/dia.2024.0050.
5. Garg SK, Kaur G, Haider Z, Rodriguez E, Beatson C, Snell-Bergeon J. Efficacy of semaglutide in overweight and obese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2024; 26: 184-9. doi: 10.1089/dia.2023.0490.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**Βασίλης Τσιμικόδημος, Καθηγητής Παθολογίας**

Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί δραματικά, σε επιδημικές σχεδόν διαστάσεις. Υπολογίζεται πως περίπου 2,8 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως, σε παγκόσμιο επίπεδο, οφείλονται σε σχετιζόμενες με την παχυσαρκία νοσηρότητες και μεταξύ αυτών τα καρδιαγγειακά συμβάματα και η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν τα κύρια αίτια θνητότητας αλλά και υποβάθμισης της ποιότητας ζωής.

Η σχέση ανάμεσα στην παχυσαρκία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο για πολλά χρόνια δεν ήταν ιδιαίτερα ξεκάθαρη. Μάλιστα, υποστηριζόταν πως στους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιακή νόσο, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος σχετιζόταν με καλύτερη πρόγνωση και μειωμένο κίνδυνο θανάτου (το λεγόμενο παράδοξο της παχυσαρκίας). Στη μελέτη ORIGIN, σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους συνοδευόταν από μείωση του κινδύνου νέου συμβάματος, ενώ το αντίθετο συνέβαινε με τη μείωση του σωματικού βάρους. Έχουν προταθεί διάφορες εξηγήσεις για το παράδοξο της παχυσαρκίας. Μία από τις σημαντικότερες, που αφορά γενικότερα τις μελέτες που γίνονται σε ασθενείς με υπερβάλλον σωματικό βάρος, είναι πως ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) αποτελεί έναν πολύ αδρό δείκτη διάγνωσης και ταξινόμησης της νόσου, ο οποίος δεν δίνει πολλές πληροφορίες για την ποσότητα του έκτοπα αποθηκευμένου σπλαχνικού λίπους. Επιπρόσθετα, για το παράδοξο της παχυσαρκίας έχουν προταθεί ως εξηγήσεις η ανάστροφη αιτιότητα (reverse causality), η μη ικανοποιητική στάθμιση των ομάδων για συγχυτικούς παράγοντες (κάπνισμα, πνευμονοπάθειες, άλλες χρόνιες νόσοι) καθώς και η μη αξιολόγηση του κατά πόσο η απώλεια βάρους στις διάφορες μελέτες ήταν επιδιωκόμενη ή όχι.

Μια άλλη θεωρία η οποία διατυπώθηκε στο παρελθόν και εξακολουθεί να έχει υποστηρικτές μέχρι και σήμερα, είναι αυτή που ισχυρίζεται πως οι ασθενείς με παχυσαρκία εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μόνο παρουσία επιπρόσθετων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Αντίθετα, σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, οι ασθενείς με παχυσαρκία που δεν έχουν τέτοιους παράγοντες (οι λεγόμενοι και μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι) εμφανίζουν καρδιαγγειακό κίνδυνο παρόμοιο με αυτόν του γενικού πληθυσμού. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αυξάνονται τα δεδομένα που δείχνουν πως οι θεωρούμενοι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι έχουν πολύ μεγάλη πιθανότητα να εμφανίσουν σε βραχύ χρονικό διάστημα τους προαναφερόμενους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετα, μελέτη με στοιχεία από την UK Biobank σε πάνω από 380.000 ασθενείς έδειξε πως σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς παχυσαρκία, οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι έχουν 60% μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, 18% υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο και 22% μεγαλύτερη ολική θνητότητα.

Η μεγάλη ποσότητα σπλαχνικού λίπους αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με διάφορους τρόπους. Καταρχάς οι ασθενείς με παχυσαρκία πολύ συχνά καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ανθυγιεινής τροφής, ενώ λόγω του μεγέθους του σώματος και της επιβάρυνσης των αρθρώσεων η φυσική τους δραστηριότητα είναι συνήθως περιορισμένη. Επιπρόσθετα, η περίσσεια σπλαχνικού λίπους προάγει, με διάφορους μηχανισμούς, την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης η οποία οδηγεί, μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, στην ανάπτυξη των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου (δυσγλυκαιμία, υπέρταση, μικτή αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, ηπατική στεάτωση, υπερπηκτικότητα) τα οποία επιταχύνουν την εμφάνιση και εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Τέλος, ο ίδιος ο έκτοπος λιπώδης ιστός παράγει, ανεξάρτητα από την παρουσία των προαναφερόμενων παραγόντων κινδύνου, βιοδραστικές ουσίες (λιποκίνες,

διαβιβαστές φλεγμονής, miRNAs, εξωσώματα κ.λπ.) οι οποίες επιτείνουν την αγγειακή φλεγμονή αλλά επιδρούν δυσμενώς και σε παρακείμενα όργανα, η δυσλειτουργία των οποίων αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Παράδειγμα τέτοιας επίδρασης είναι η συσχέτιση της ποσότητας του επικαρδιακού λίπους με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), αλλά και με τη λειτουργικότητα και την πρόγνωση των ασθενών με αυτή τη νοσολογική οντότητα.

Η διαχείριση του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα με παχυσαρκία έχει δύο βασικούς άξονες. Ο πρώτος αφορά την επιθετική διαχείριση των κλασικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (παραδόξως ο βαθμός της παχυσαρκίας δεν περιλαμβάνεται ως μεταβλητή στους περισσότερους αλγόριθμους υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου). Ο δεύτερος άξονας αφορά παρεμβάσεις που μειώνουν το σωματικό βάρος και παράλληλα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέτοιες παρεμβάσεις αφορούν είτε τη βαριατρική-μεταβολική χειρουργική είτε τη χορήγηση αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1. Πολύ πρόσφατα, στη μελέτη SELECT η χορήγηση σεμαγλουτίδης σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους μη διαβητικούς ασθενείς οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης του σύμπλοκου πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) κατά 20%. Αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη αντίστοιχη μελέτη με την τριζεπατίδη, η οποία σε μελέτες φάσης 3 μειώνει το σωματικό βάρος σημαντικά περισσότερο από τη σεμαγλουτίδη και έχει ευνοϊκή επίδραση στους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 2218-37. doi: 10.1093/eurjpc/zwac187.
2. Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia* 2021; 64: 1963-72. doi: 10.1007/s00125-021-05484-6.
3. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-32. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
4. Sattar N, Welsh P. The obesity paradox in secondary prevention: a weighty intervention or a wait for more evidence? *Eur Heart J* 2020; 41: 2678-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa398.

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΦΥΛΟΥ ΣΤΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ**Γ.Λ. Τσούτσας, MD, MSc, Ενδοκρινολόγος-Διαβητολόγος**

Υποψήφιος Διδάκτορας ΑΠΘ

Το ανθρώπινο σώμα αποτελεί ένα πολύπλοκο χημικό εργοστάσιο στο οποίο λαμβάνει χώρα ένας μεγάλος αριθμός απλών αλλά και πολύπλοκων αντιδράσεων που στοχεύουν στη διατήρηση της υγείας και της καλής του κατάστασης. Χιλιάδες μόρια αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και η διαδικασία αυτή των βιοχημικών αντιδράσεων που στοχεύει στην ομοίωση του συστήματος αποτελεί τον μεταβολισμό.

Ο μεταβολισμός εμπεριέχει την έννοια του βασικού μεταβολικού ρυθμού ή βασικού μεταβολισμού, ο οποίος αναφέρεται στην ελάχιστη απαιτούμενη ενέργεια που χρειάζεται ο οργανισμός σε κατάσταση ηρεμίας. Ο βασικός μεταβολισμός αφορά το 60%-70% της ενεργειακής δαπάνης του οργανισμού. Το υπόλοιπο αφορά τον ρυθμό δραστηριότητας, δηλαδή τις θερμίδες που απαιτούνται για τις καθημερινές διαδικασίες του σώματος. Τέτοιες δραστηριότητες είναι η πέψη, η μεταφορά και η απορρόφηση των τροφών και οποιαδήποτε άλλη μορφή κίνησης.

Οι γυναίκες έχουν χαμηλότερο μεταβολισμό από τους άνδρες.¹ Η διαφορά στη σύσταση της μάζας σώματος μεταξύ ανδρών και γυναικών φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκφραση των απαιτήσεων σε ενέργεια μεταξύ των δύο φύλων. Οι άνδρες από τη φύση τους έχουν πιο αυξημένο μεταβολισμό διότι έχουν υψηλότερα ποσοστά μυϊκής μάζας, το οποίο σημαίνει ότι δαπανούν περισσότερες θερμίδες και λίπος. Αντίθετα οι γυναίκες έχουν μικρότερες απαιτήσεις σε ενέργεια, αφού έχουν χαμηλότερη μυϊκή μάζα και περισσότερο λίπος. Από τη φύση τους οι γυναίκες έχουν διπλάσια μάζα λίπους από τους άνδρες και διαθέτουν περίπου 40 δισεκατομμύρια λιποκύτταρα, ενώ οι άνδρες μόνο 20 δισεκατομμύρια. Έτσι το βάρος των γυναικών αποτελείται κατά 20%-25% από λίπος, ενώ των ανδρών κατά 10%-15% από λίπος. Ακόμη, το 20%-25% του βάρους των γυναικών αποτελείται από μυς, ενώ των ανδρών το 40%. Επίσης, οι άνδρες έχουν 22 κιλά περισσότερη μυϊκή μάζα, όσο όμως περισσότερους μυς έχει κανείς τόσο μεγαλύτερα ποσά ενέργειας χρειάζεται γιατί η μυϊκή μάζα αποτελεί την κύρια μεταβολική μάζα. Επομένως οι γυναίκες έχουν μικρότερες απαιτήσεις σε ενέργεια, αφού έχουν περισσότερο λίπος.² Άρα υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα στη μυϊκή μάζα και την ενέργεια που απαιτεί για τη διατήρησή της, σε αντίθεση με τον λιπώδη ιστό. Όσο δηλαδή υψηλότερο ποσοστό μυϊκής μάζας έχει κάποιος τόσο μεγαλύτερα ποσά ενέργειας (θερμίδες) χρειάζεται.⁴ Από την άλλη οι γυναίκες με δεδομένη τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα του σώματός τους, σε «μεταβολικά ανενεργό» λίπος (δεν καταναλώνει ενέργεια ο λιπώδης ιστός), είναι φυσιολογικό να παρουσιάζουν μικρότερες απαιτήσεις σε ενέργεια. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να ερμηνευθούν, αφενός η μείωση των ενεργειακών απαιτήσεων που παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας αφού συνοδεύεται ταυτόχρονα και από μείωση της μεταβολικά ενεργούς μυϊκής μάζας, αφετέρου το φαινόμενο του «αδρανούς μεταβολισμού» που παρατηρείται σε άτομα που έχουν επανειλημμένα χάσει και επαναπροσλάβει βάρος κι έχουν εφαρμόσει αλλεπάλληλες δίαιτες.

Συμπερασματικά, οι υπάρχουσες διαφορές αλλά και ομοιότητες σε φυσιολογικό και παθολογικό επίπεδο μεταξύ ανδρών και γυναικών επηρεάζουν σημαντικά τη βιολογική και την ψυχοκοινωνική πλευρά της υγείας και έχουν κλινική σημασία για την πρόληψη, διάγνωση και θεραπεία για τη βελτίωση του επιπέδου υγείας των ανδρών και των γυναικών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Gray J.* Why can't a woman be more like a man? Clin Pharmacol Ther 2007; 82, 15-7. doi: 10.1038/sj.clpt.6100261.
2. *Bird CE, Rieker PP.* Gender matters: an integrated model for understanding men's and women's health. Soc Sci Med 1999; 48, 745-55. doi: 10.1016/s0277-9536(98)00402-x.
3. *Arnold AP.* Sex chromosomes and brain gender. Nat Rev Neurosci 2004; 5, 701-8. doi: 10.1038/nrn1494.
4. *Redman LM, Heilbronn LK, Martin CK, Alfonso A, Smith SR, Ravussin E; Pennington CALERIE Team.* Short term effect of caloric restriction with or without exercise on fat distribution. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 865-72. doi: 10.1210/jc.2006-2184.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΚΑΙ MAFLD**Μ. Φλωρεντίν, MD, PhD**

Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Η λιπώδης νόσος του ήπατος που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MAFLD) και η στεατική ηπατική νόσος που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD) αποτελούν αναθεωρημένους ορισμούς για τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD). Η τελευταία ουσιαστικά ήταν μια νόσος εξ αποκλεισμού αφού προϋπέθετε την απουσία αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ (η οποία δεν είναι πάντα εύκολο να πιστοποιηθεί) και τον αποκλεισμό άλλων ηπατικών νοσημάτων ως αιτίων της ηπατικής στεάτωσης. Αντίθετα, η MAFLD/MASLD έχει μόνο κριτήρια ένταξης και μπορεί να συνυπάρχει με άλλα νοσήματα του ήπατος. Θεωρείται η ηπατική έκφανση του μεταβολικού συνδρόμου και για τη διάγνωσή του απαιτείται η παρουσία ηπατικής στεάτωσης και τουλάχιστον 2 μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου. Οι τελευταίοι απαρτίζονται από τα 5 κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, τον δείκτη HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) $\geq 2,5$ και την υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη >2 mg/L.

Έχει βρεθεί ότι ο επιπολασμός της NAFLD και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Non-alcoholic steatohepatitis, NASH) είναι υψηλότερος σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, περίπου το 20% των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων με NAFLD έχει κλινικά σημαντική ίνωση (στάδια F2-4), ενώ προχωρημένη ίνωση (F3-4) εμφανίζεται περίπου στο 7% αυτών. Τα στοιχεία αυτά είναι αρκετά δορυβώδη δεδομένης της συνεχώς αυξανόμενης επίπτωσης της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο.

Έχει προταθεί ότι όταν ξεπεραστεί η ικανότητα έκπτυξης του υποδόριου λιπώδους ιστού, που είναι ο πλέον κατάλληλος για την αποθήκευση λίπους, τα λιπαρά οξέα αποθηκεύονται σε έκτοπους ιστούς (π.χ. ήπαρ, μύες) προάγοντας την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Από την άλλη, η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη στον σπλαχνικό λιπώδη ιστό, που αφορά στην αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης, επίσης οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση στο ήπαρ και τους μύς. Συγκεκριμένα, από τον δυσλειτουργικό λιπώδη ιστό απελευθερώνονται ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη που οδηγούν σε συσσώρευση τριγλυκεριδίων και λιποτοξικότητα στο ήπαρ, τους μύς και το πάγκρεας, διαταράσσοντας την έκκριση ινσουλίνης. Τέλος, η έκκριση αδιποκινών από τον λιπώδη ιστό ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις οδούς στα παραπάνω όργανα. Οι παθοφυσιολογικοί αυτοί μηχανισμοί ερμηνεύουν εν μέρει και τη συσχέτιση του ΣΔτ2 με τη MAFLD/MASLD.

Παρά τη συσχέτιση της παχυσαρκίας με τη MAFLD, φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορετικοί φαινότυποι ατόμων με MAFLD με βάση τη σωματοδομή τους. Συγκεκριμένα, έχουν αναγνωριστεί 4 τέτοιοι φαινότυποι: 1. Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι (metabolically healthy obese; MHO), 2. Μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκοι (metabolically unhealthy obese; MUO), 3. Νορμοβαρείς και 4. Σαρκοπενικοί παχύσαρκοι (sarcopenic obese).

Η πρώτη κατηγορία ασθενών έχει περισσότερο υποδόριο λίπος και δεν εμφανίζει διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων. Επομένως, περιλαμβάνει άτομα ήπιου ως μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη δεύτερη κατηγορία ασθενών υπερτερεί το σπλαχνικό λίπος με συνολικό μικρή ελάττωση της μυϊκής μάζας και επικρατούν η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και ο προδιαβήτης. Επομένως, τα άτομα της δεύτερης κατηγορίας έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρόμοια παθοφυσιολογία παρατηρείται και στην τρίτη ομάδα ασθενών, ωστόσο η καρδιαγγειακή

νοσηρότητα αφορά κυρίως το ήπαρ. Η τέταρτη ομάδα ασθενών είναι άτομα με σημαντική ελάττωση της μυϊκής μάζας και εμφανίζουν όχι μόνο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά και υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων, ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης και θνητότητα από όλα τα αίτια. Τέλος, τα άτομα με ΣΔτ2 και MAFLD έχουν υπεροχή του σπλαγχνικού λίπους, αντίσταση στην ινσουλίνη και σημαντική φλεγμονή και ο κίνδυνός τους είναι όμοιος με αυτόν της προηγούμενης ομάδας ασθενών.

Η προσέγγιση των ατόμων με MAFLD περιλαμβάνει την αναγνώριση και αντιμετώπιση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου (παχυσαρκία, ΣΔτ2, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) και την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ηπατικής κίρρωσης. Εφόσον ο τελευταίος είναι ενδιάμεσος ή υψηλός θα πρέπει να γίνει παραπομπή σε ειδικό ηπατολογικό ιατρείο.

Τέλος, αρκετές μελέτες με διάφορα μόρια για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της MAFLD σε διαφορετικές φάσεις ανάπτυξης βρίσκονται σε εξέλιξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020; 73: 202-9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
2. *Ding Y, Deng Q, Yang M, Niu H, Wang Z, Xia S.* Clinical classification of obesity and implications for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023; 16: 3303-29. doi: 10.2147/DMSO.S431251.
3. *Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023; 77: 1797-835. doi: 10.1097/HEP.0000000000000323.
4. *Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME.* Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2024; 79: 1212-9. doi: 10.1097/HEP.0000000000000670.
5. *Gastaldelli A, Cusi K.* From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: mechanisms and treatment options. *JHEP Rep* 2019; 1: 312-28. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.