

ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ-ΜΟΡΙΑΚΗ  
ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΡΟΦΗΣ  
ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ

Αριστέα Ψηλοπαναγιώτη  
Παθολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πατρών  
Πανεπιστημιακή Υπότροφος



### Παρουσίαση περιστατικού

► Άνδρας ηλικίας 62 ετών, καπνιστής (30 packs year), με ύψος 170εκ και ΒΣ 92Kg (BMI= 31,8 Kg/m<sup>2</sup>) προσέρχεται για τον ετήσιο προληπτικό έλεγχο. Στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνετε παχυσαρκία κεντρικού τύπου και ΑΠ=145/80mmHg. Από τον παρακλινικό εργαστηριακό έλεγχο προκύπτουν τα εξής παθολογικά ευρήματα:

Εξέταση	Αποτέλεσμα
ΣΑΚΧΑΡΟ	109,4
ΧΥΛΟΛ	30
ΧΥΛΟΛ ΟΞΥ	4,6
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ	0,8
ΚΑΛΙΟ	4,0
ΝΑΤΡΙΟ	134,0
ΑΖΩΤΙΟ	9,1
ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ	203,0
ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ	38,8
LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ	146,8
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	102,7

### Μεταβολικό Σύνδρομο



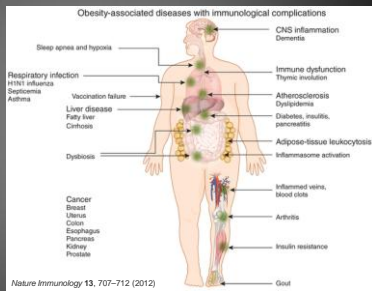
**Κεντρική Παχυσαρκία**  
 BMI >30 Kg/m<sup>2</sup>  
 ΠΜ >94 cm ♂  
 >80 cm ♀

+ 2 από τα παρακάτω:

- Trg > 150 mg/dL
- HDL <40 mg/dL στους ♂  
<50 mg/dL στις ♀
- ↑ ΑΠ (ΣΑΠ> 130 mm Hg ή ΔΑΠ>85)
- Γλυκόζη νηστείας > 100 mg/dL

### Η παχυσαρκία ως παράγων κινδύνου

- ✓ ΣΔ τύπου 2
- ✓ Υπέρταση
- ✓ Στεφανιαία νόσος
- ✓ ΑΕΕ
- ✓ Περιφερική αγγειακή νόσος
- ✓ Αναπνευστική ανεπάρκεια
- ✓ Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- ✓ Οστεοαρθρίτιδα
- ✓ Κατάθλιψη
- ✓ Καρκίνο
- ✓ Επιπλοκές κήρωσ/τοκετού

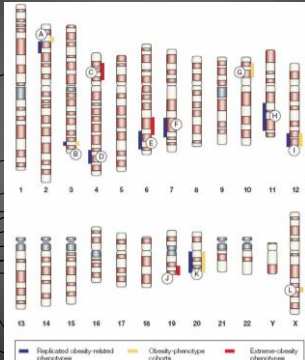


Br Med Bull (2014) 109 (1): 73-82

### Φαρμακευτική αγωγή έναντι της παχυσαρκίας

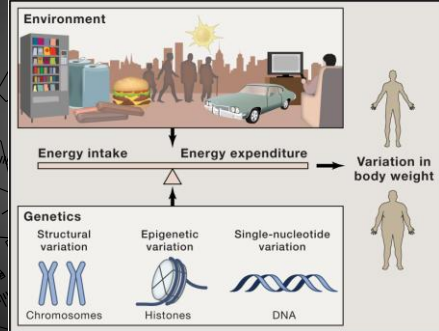
Drug (company)	Mechanism of action	Side effects	Comments
<b>Approved</b>			
Phentermine <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• An amphetamine that increases the release of noradrenaline, dopamine and serotonin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: elevation in blood pressure, tachycardia</li> <li>• CNS: insomnia, restlessness, altered sexual behaviour, hormonal secretion and mood</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approved by the FDA in 1959</li> <li>• Recommended for short term use (less than 3 months)</li> </ul>
Orlistat (Roche) <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatic lipase inhibitor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Steatorrhea, fecal incontinence, flatulence, and malabsorption of fat-soluble vitamins</li> <li>• Rare cases of severe liver injury</li> <li>• Possible risk of kidney injury</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Approved by the FDA in 2010</li> </ul>
Lorcaserin (Janssen Pharmaceuticals) <sup>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663</sup>			

Είναι η παχυσαρκία αποτέλεσμα μονογονιδιακών μεταλλάξεων;



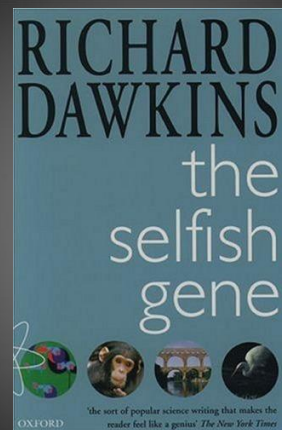
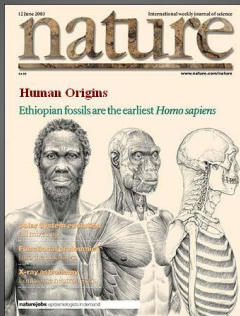
Nature Reviews Genetics 6, 221-234 (2005)

Συμβολή γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στην πρόσληψη βάρους

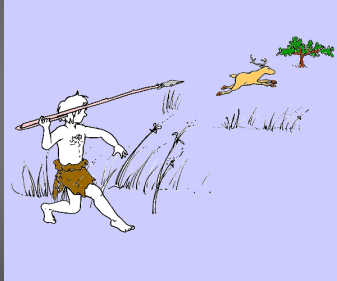


van der Klaauw AA, Farooqi LS. The Hunger: Genes: Pathways to Obesity. Cell 161, 1, 119-132 (2015)

Θεωρίες Εξέλιξης...



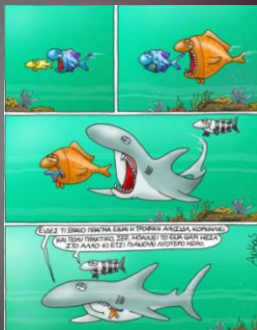
## Η υπόθεση του «φειδωλού γονιδίου»



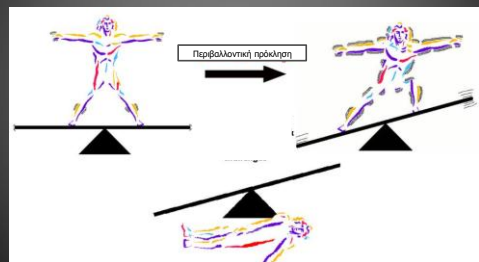
Neel, J. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"?  
*Am. J. Hum. Genet.* **14**, 353-362 (1962)

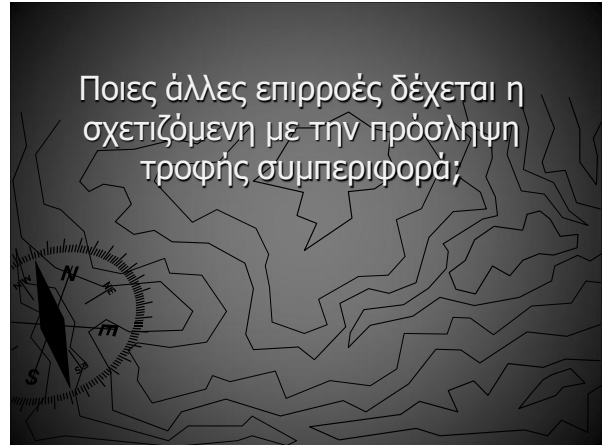
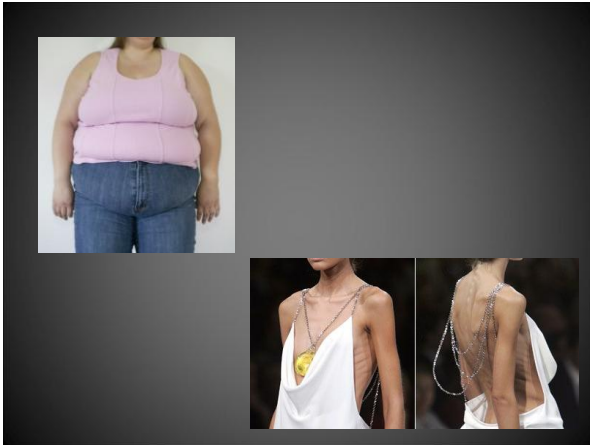


## Ομοιοστατική σίτιση



## Η πρόσληψη τροφής καθοδηγείται από τη βασική ομοιοστατική ρύθμιση;





- ▶ Νόηση
- ▶ Συναισθημα
- ▶ Ανταμοιβή
- ▶ Αναπαραγωγική κατάσταση
- ▶ Γενετικοί παράγοντες
- ▶ Κοινωνικοί παράγοντες

Μη ομοιοστατική σίτιση

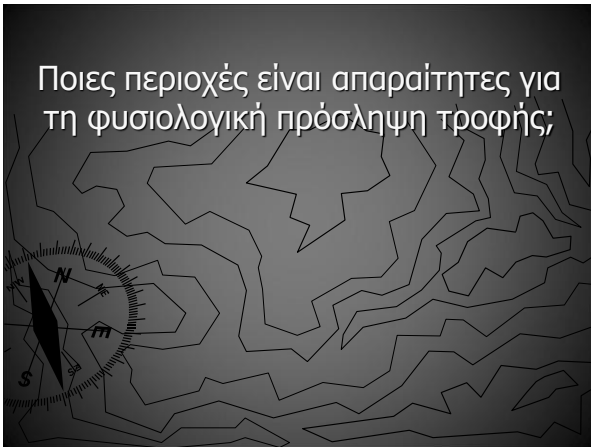
# Ομοιοστατική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής



# Πρώιμες «Περιφερικές» Θεωρίες



# Ποιες περιοχές είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική πρόσληψη τροφής;



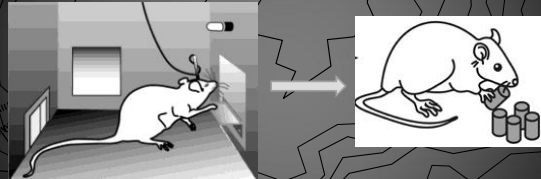
# Η πλάγια υποθαλαμική περιοχή ως το κέντρο πρόσληψης τροφής- lesion



Ποιες περιοχές του εγκεφάλου, όταν διεγείρονται, προκαλούν αύξηση της πρόσληψης τροφής;

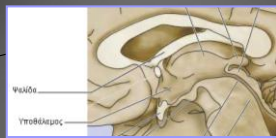


Η πλάγια υποθαλαμική περιοχή ως το κέντρο πρόσληψης τροφής- ηλεκτρική διέγερση

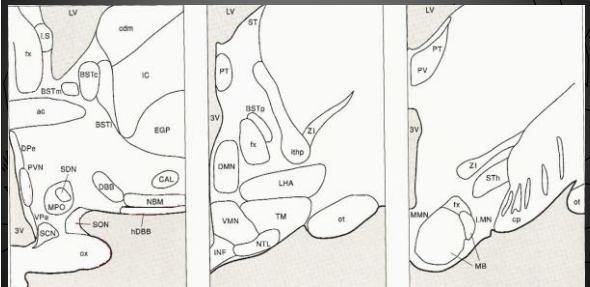


DeGedo JM, Anand BK. (1953) Increase of food intake induced by electrical stimulation of the lateral hypothalamus. Am J Physiol. 172,162-6

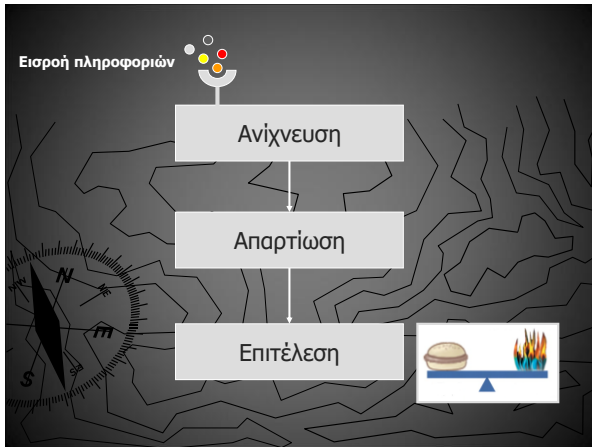
Το αρχικό «υποθαλαμοκεντρικό» μοντέλο



Ο Υποθάλαμος



Swaab DF. Handbook of clinical neurology. The human hypothalamus: basic and clinical aspects. Part I: Nuclei of the human hypothalamus. 1st edition. Elsevier, Netherlands, 2003.



### Η αρχική γλυκοστατική/λιποστατική θεωρία

**Γλυκόζη**

**Λιπαρά οξέα**

Mayer, J., 1955. Regulation of energy intake and the body weight: **the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis.** Annals of the New York Academy of Sciences 63, 15-43.  
Kennedy, G.C., 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. Proceedings of the Royal Society of London Series B, Containing Papers of a Biological Character Royal Society (Great Britain) 140, 578-596.

### Χημικά σήματα Θρεπτικά συστατικά

Έγχυση λιπαρών οξέων i.c.v.

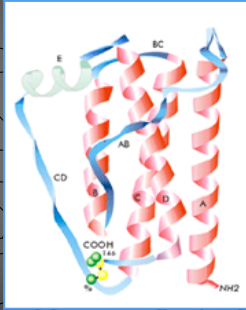
🚫 πρόσληψης τροφής

Lopez, M. et al. Sensing the fat: fatty acid metabolism in the hypothalamus and the melanocortin system. Peptides: 26, 1753-1758 (2005).

### Παρατηρήσεις από παραβιοτικά μοντέλα

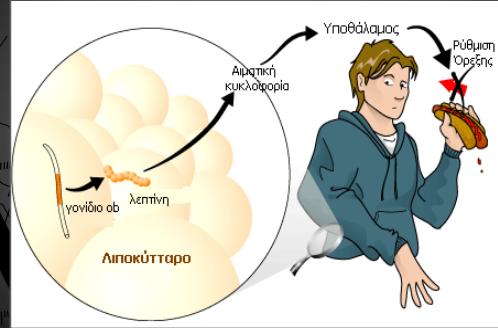


## Λεπτίνη



Zhang et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. (1994). Nature.

## Επικοινωνία λιπώδους ιστού-εγκεφάλου



Margetic, S et al. 2002. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J of Obesity & Related Metabolic Disorder 26, 1407-1433

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Volume 341:879-884

September 16, 1999

Number 12

### Effects of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency

Sadaf Farooqi, M.D., Susan A. Jebb, Ph.D., Gill Langmack, B.Sc., Elizabeth Lawrence, Ph.D., Christopher H. Cheetham, M.D., Andrew M. Prentice, Ph.D., Juan A. Hughes, M.D., Mark A. McCamish, M.D., Ph.D., and Stephen O'Rahilly, M.D.

Ασθενής θήλυ, 9 ετών με ΒΣ 86 Kg, με φυσιολογικό ΒΣ στη γέννηση, αρχίζει να αποκτά υπερβολικό βάρος περίπου σε ηλικία 4 μηνών. Έχει σημαντική υπερφαγία, ήταν συνεχώς πεινασμένη, ζητούσε διαρκώς τροφή και εμφανιζόταν παραγμένη όταν της την αρνούσαν.



♀, 9 γ, 86 Kg

Υπερφαγία

Μη ανιχνεύσιμα επίπεδα λεπτίνης

Μετάλλαξη αλλαγής πλαισίου ανάπτυξης

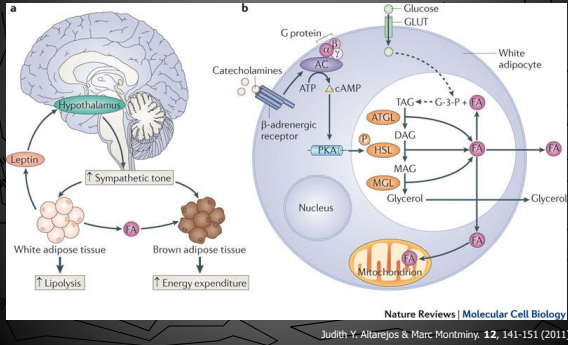


Χορήγηση rec λεπτίνης (12 mo)

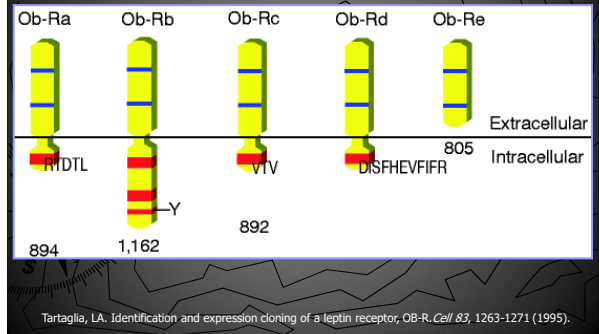
Μείωση πρόσληψης τροφής

Παρόμοιοι βαθμοί κατανάλωσης Ε

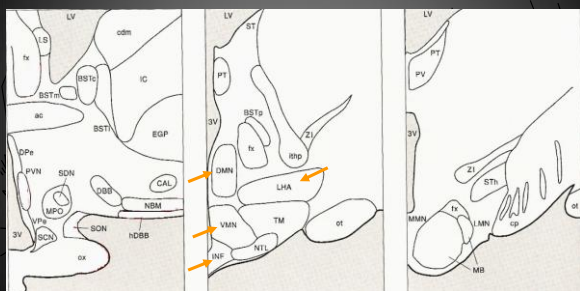
## Η λεπτίνη προάγει τη λιπόλυση και την κατανάλωση ενέργειας



## Υποδοχείς Λεπτίνης

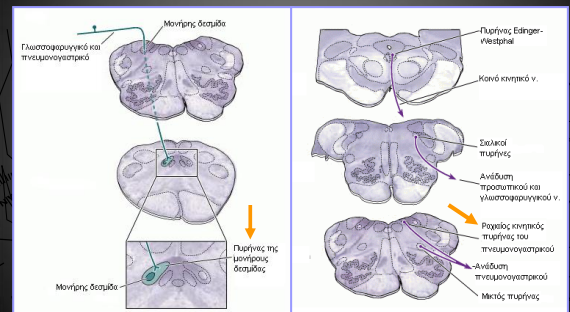


## Έκφραση Υποδοχέων Λεπτίνης στον Υποθάλαμο



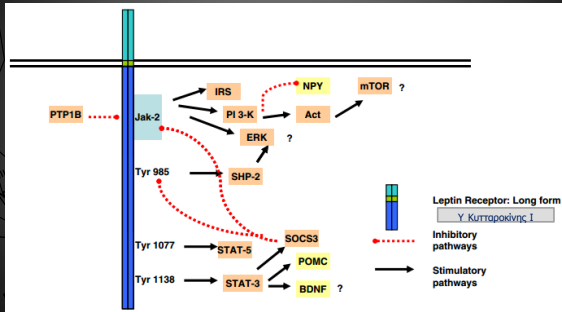
Elmqvist, J.K. et al. 1998. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 395, 535-547.

## Έκφραση Λεπτινικών Υποδοχέων στο Στέλεχος



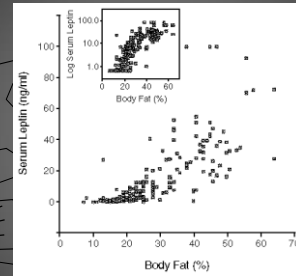
Elmqvist, J.K. et al. 1998. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 395, 535-547.

## Σηματοδοτικό μονοπάτι λεπτίνης



Pandit, R., et al., Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond, Eur. J. Pharmacol. (2011)

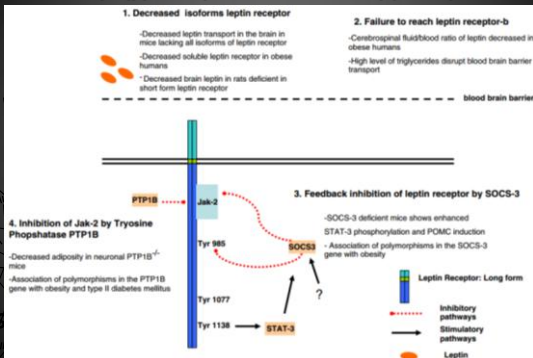
## Η αντίσταση στη λεπτίνη στην παχυσαρκία



The Relation between the Percentage of Body Fat and the Serum Leptin Concentration in 136 Normal-Weight and 139 Obese Subjects.

Considine, RV et al., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. NEJM 334, 292-295.

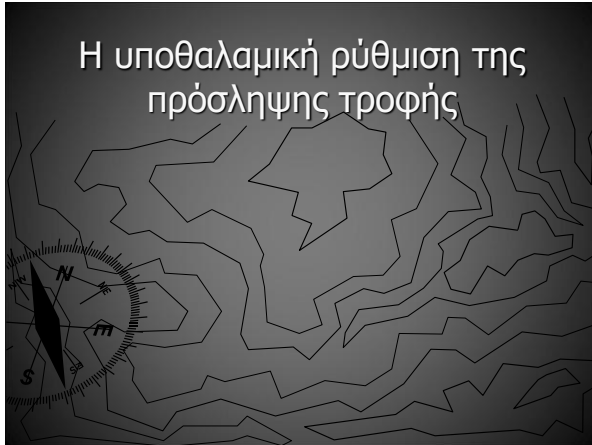
## Πιθανοί μηχανισμοί αντίστασης στη λεπτίνη



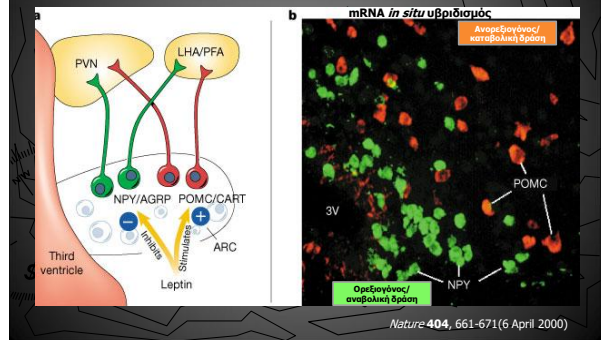
Pandit, R., et al., Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond, Eur. J. Pharmacol. (2011)

## Ποιος είναι τελικά ο μηχανισμός αντίστασης στη λεπτίνη;

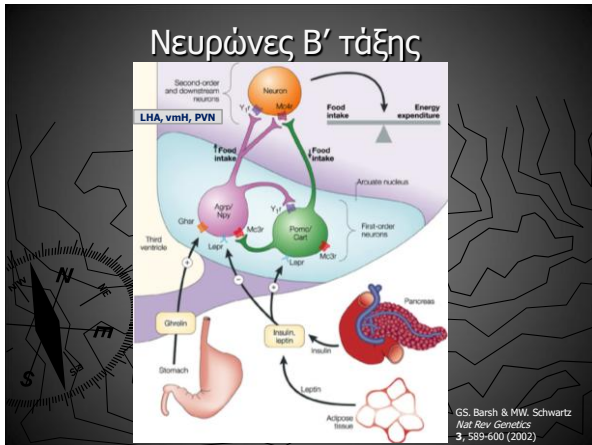
# Η υποθαλαμική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής



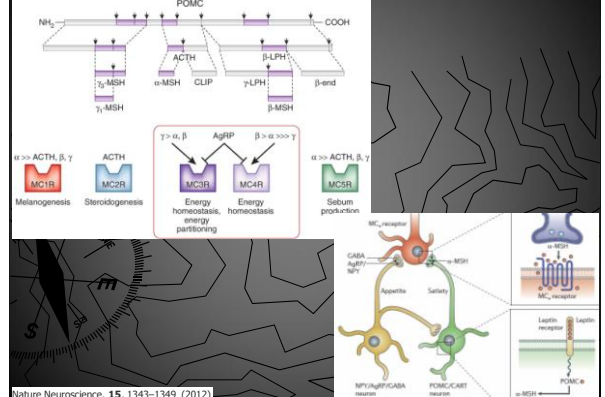
# Νευρώνες NPY/AGRP και POMC/CART στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου.

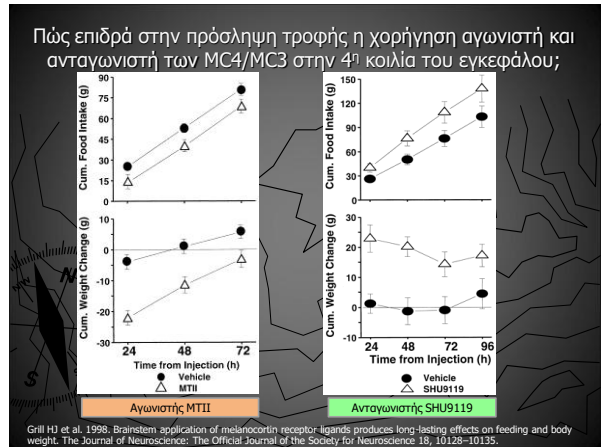
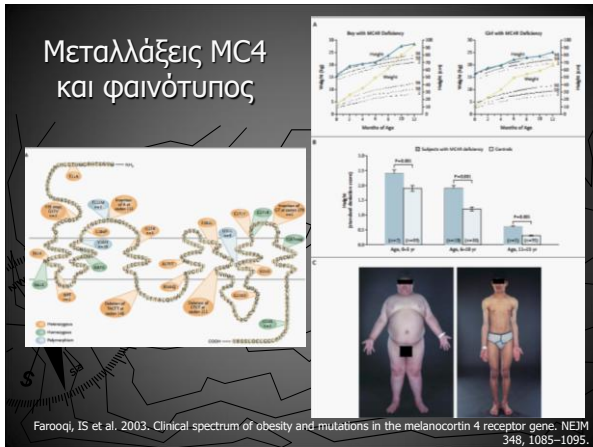
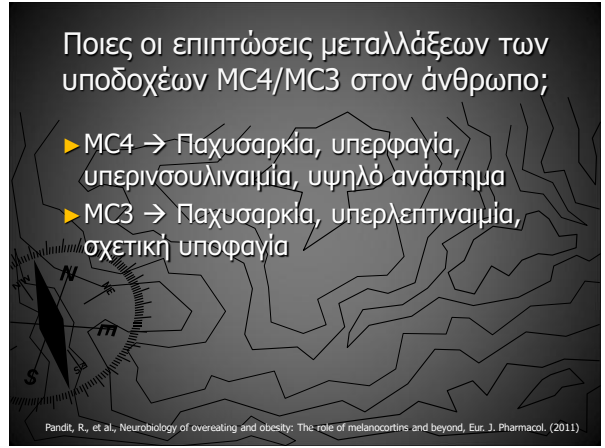
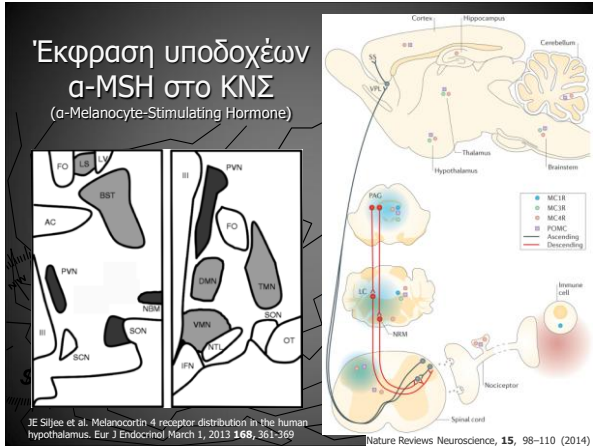


# Νευρώνες Β' τάξης

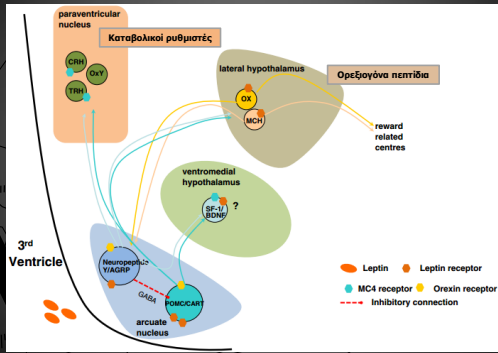


# Προοπιμελανοφλοιότροπος ορμόνη και υποδοχείς



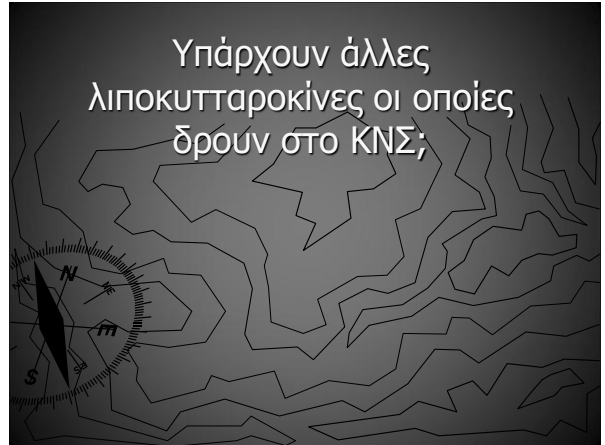


Ο ρόλος του υποθαλάμου στην ενεργειακή ομοίωση.

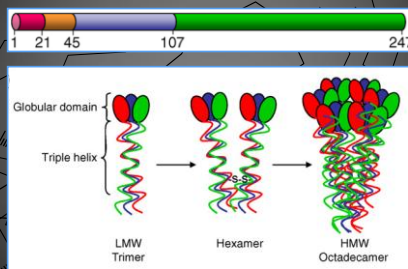


Pandit R. et al., Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond, Eur. J. Pharmacol. (2011)

Υπάρχουν άλλες λιποκυτταροκίνες οι οποίες δρουν στο ΚΝΣ;

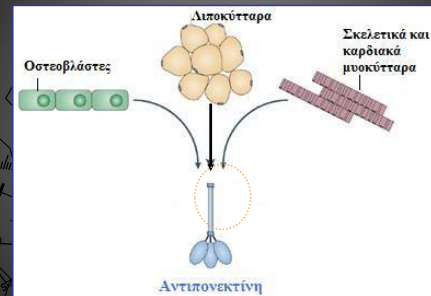


Αντιπνεκτίνη (Adiponectin)



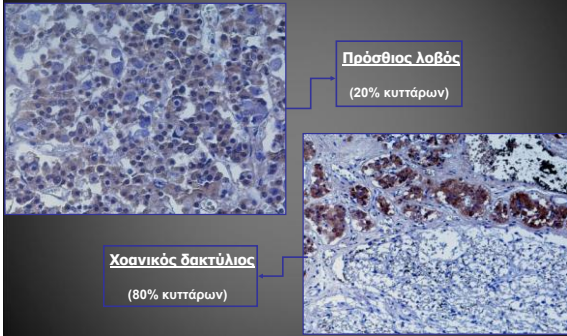
Hu et al. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. 1996. J Biol Chem

Ποιοι ιστοί παράγουν αντιπνεκτίνη;



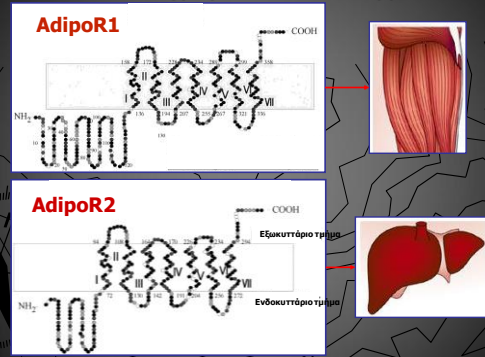
Pinciro R. et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. FEBS Lett 2003. Delagte AM, et al. Induction of adiponectin in skeletal muscle by inflammatory adipocytokines. Endocrinology 2004. Berner HS, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone forming cells. Bone 2004.

Έκφραση αντιπνεκτίνης στην ανθρώπινη υπόφυση



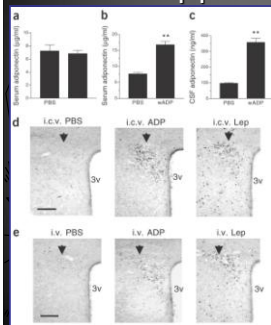
Paliopanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. Neuroendocrinology. 2009;89:38-47.

Υποδοχείς αντιπνεκτίνης



Yamauchi T, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003.

Η επίδραση της αντιπνεκτίνης στην ενεργειακή ισορροπία (1)

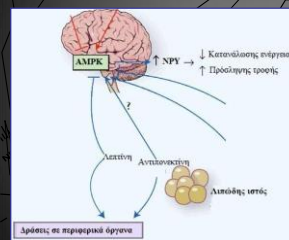


i.c.v. έγχυση αντιπνεκτίνης

- ▶ Επαγωγή γονιδίου c-fos στον παρακλιμακίο υποθαλαμικό πυρήνα.
- ▶ Μείωση ΒΣ, μέσω αύξησης της κατανάλωσης ενέργειας.

Qi Y, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat Med. 2004.

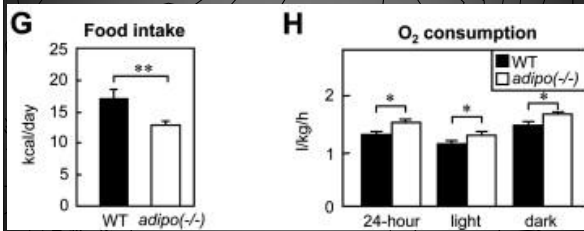
Η επίδραση της αντιπνεκτίνης στην ενεργειακή ισορροπία (2)



▶ Περιφερική χορήγηση αντιπνεκτίνης σε επίτιμες επιτάγει την έκφραση της AMPK στον υποθάλαμο και επιδρά στην ενεργειακή ισορροπία.

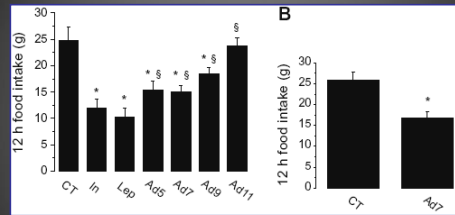
Kubota N, et al. Adiponectin stimulates AMPK in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metab. 2007.

### Απενεργοποίηση γονιδίου αντιπνεκτίνης και ενεργειακή ισορροπία



Kubota N, et al. Adiponectin stimulates AMPK in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metab. 2007.

### Η επίδραση της αντιπνεκτίνης στην ενεργειακή ισορροπία (3)

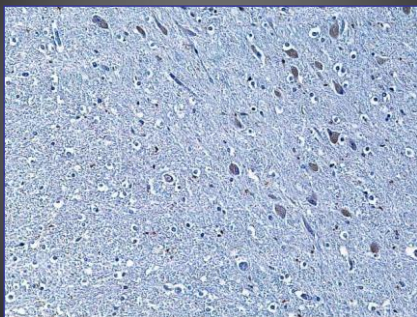


- ▶ Η αντιπνεκτίνη καταστέλλει την πρόσληψη τροφής
- ▶ Ενεργοποιώντας τα σηματοδοτικά μονοπάτια IRS1/2-Akt-FOXO1 και JAK2-STAT3 στον υποθάλαμο.

Coope A, et al. AdipoR1 mediates the anorexigenic and insulin/leptin-like actions of adiponectin in the hypothalamus. FEBS Lett. 2008.

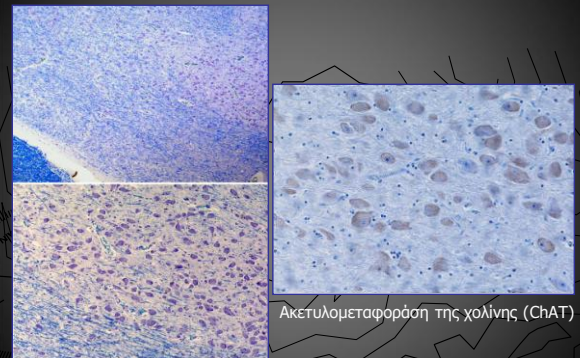
### Έκφραση του AdipoR1 στο ΚΝΣ του ανθρώπου

Πλάγια υποθαλαμική περιοχή



Pislopapanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. Neuroendocrinology. 2009;89:38-47.

### Βασικός πυρήνας του Meynert

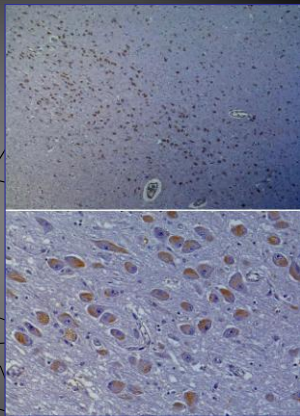


Pislopapanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. Neuroendocrinology. 2009;89:38-47.



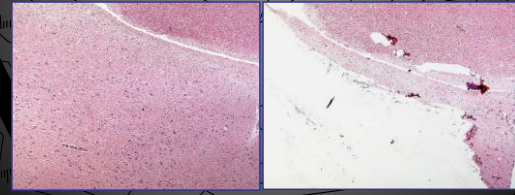
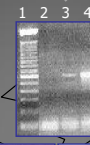
**Έκφραση του AdipoR1 στο ΚΝΣ του ανθρώπου.**  
**Βασικός πυρήνας του Μeynert**

Ισχυρή ανοσοθετικότητα	23/40
Μέτρια ανοσοθετικότητα	13/40
Ασθενής ανοσοθετικότητα	4/40



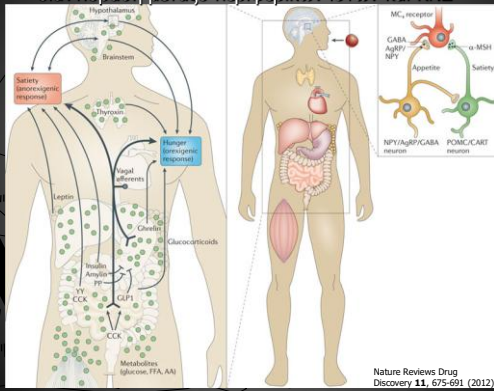
Pisilapanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology*. 2009;89:38-47.

**Έκφραση του mRNA του AdipoR1 mRNA στο Βασικό Πυρήνα του Meynert**



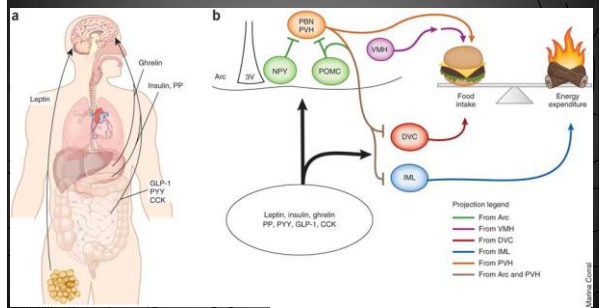
Pisilapanagioti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology*. 2009;89:38-47.

**Ομοιοστατική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής: διαντίδραση μεταξύ περιφερικών ιστών και ΚΝΣ**



Nature Reviews Drug Discovery **11**, 675-691 (2012)

**Από τη νευροανατομία στη συμπεριφορά**



KW Williams & JK Elmquist. *Nature Neuroscience*, **15**, 1350-1355 (2012)

## Ηδονική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής

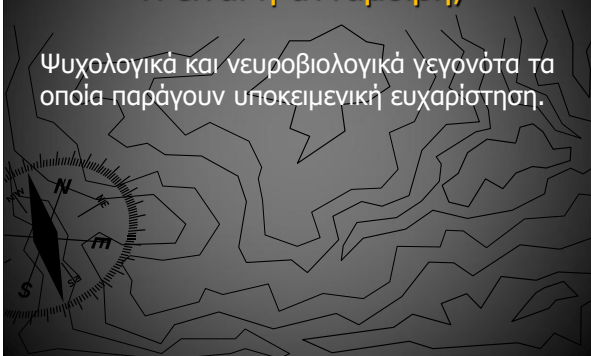


## Αυξημένη κατανάλωση πέραν των ομοιοστατικών αναγκών



## Τι είναι η ανταμοιβή;

Ψυχολογικά και νευροβιολογικά γεγονότα τα οποία παράγουν υποκειμενική ευχαρίστηση.



### Positive hedonic 'liking'



### Negative aversive 'disliking'



Curr Opin Pharmacol. 2009; 9(1): 65-73

Είναι η υποκειμενική ευχαρίστηση  
το μοναδικό συστατικό στοιχείο  
της ανταμοιβής;

Συστατικά στοιχεία της ανταμοιβής

**Αρέσκεια (Liking):** το ευχάριστο συναίσθημα που σχετίζεται με την απολαβή και κατανάλωση μιας ανταμοιβής.

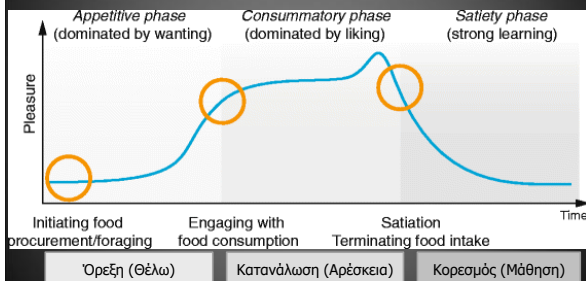
**Θέλω (Wanting):** υποκειμενική επιθυμία που επάγει μια στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά με στόχο την κτήση της ανταμοιβής.

**Μάθηση (Learning):** Συσχετίσεις, αναπαραστάσεις και προβλέψεις σχετικά με μελλοντικές ανταμοιβές.

(Καταναγκασμός= συμπεριφορά συνεχής ή επαναλαμβανόμενη, παρά το γεγονός ότι έχει απουσηθεθεί από έναν εμφανή στόχο ή παρά τις δεδομένες επιπτώσεις της.)

Pandit, R., et al., Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond, Eur. J. Pharmacol. (2011)

Τα συστατικά στοιχεία της ανταμοιβής



Morten L. Krügelbach et al. Physiology & Behavior. 106 (3), 2012, 307–316

Ποιο το νευρωνικό υπόστρωμα  
της ανταμοιβής;

## Ποιο το νευρωνικό υπόστρωμα της αρέσκειας ("liking");

### ΔΟΜΕΣ

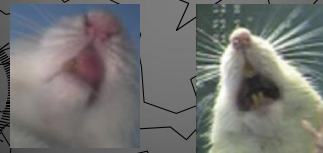
- ▶ Επικλινής πυρήνας (Nucleus Accumbens)
- ▶ Κοιλιακή ωχρά (Ventral Pallidum)
- ▶ Κογχομετωπιαίος φλοιός (Orbitofrontal Cortex).
- ▶ Δομές του στελέχους (σπλαγχοαισθητικότητα)

### ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

- ▶ GABA, οπιοειδή, ενδοκανναβινοειδή

## Η πλάγια υποθαλαμική περιοχή είναι υπεύθυνη για την ηδονιστική επενέργεια της τροφής;

*[The rat] actively resists having milk placed in its mouth by a medicine dropper, and it does not swallow the milk once it is there, but rather allows it to dribble out the side of the mouth. Ordinarily a normal rat does not show such behavior... This suggests that mouth contact with food and water is highly aversive to a rat with lateral lesions during this stage.*



Teichbaum P., Epstein A. N. (1962). The lateral hypothalamic syndrome: recovery of feeding and drinking after lateral hypothalamic lesions. *Psychol. Rev.* 69, 74-90  
 Curr Opin Pharmacol. 2009; 9(1): 65-73

Published in final edited form as:  
 Eur J Neurosci. 2014 November ; 40(10): 3556-3572. doi:10.1111/ejn.12720.

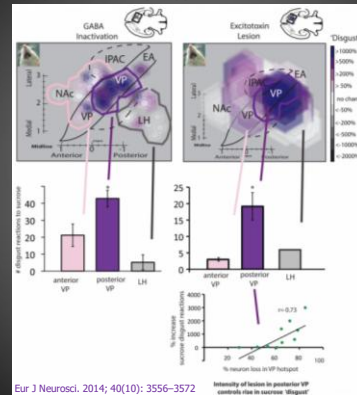
### Excessive disgust caused by brain lesions or temporary inactivations: Mapping hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum

Chao-Yi Ho and Kent C. Berridge<sup>1</sup>  
 Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor

#### Abstract

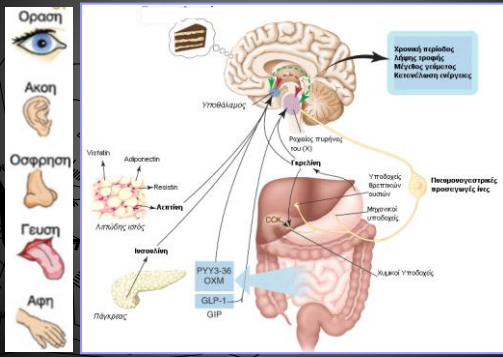
Disgust is a prototypical type of negative affect. In animal models of excessive disgust, only a few brain sites are known in which localized dysfunction (lesions or neural inactivations) can induce intense 'disgust reactions' (e.g., gapes) to a normally pleasant sensation such as sweetness. Here we aimed to map forebrain candidates more precisely to identify where either local neuronal damage (excitotoxin lesions) or local pharmacological inactivation (muscimol-baclofen microinjections) caused rats to emit excessive sensory disgust reactions to sucrose. Our study compared subregions of nucleus accumbens shell, ventral pallidum, lateral hypothalamus and adjacent extended amygdala. Results indicated the posterior half of ventral pallidum to be the only forebrain site where intense sensory disgust gapes to sucrose were induced by both lesions and temporary inactivations (this site was previously identified as a hedonic hotspot for enhancements of sweetness 'liking'). By comparison, for the nucleus accumbens, temporary GABA inactivations in the caudal half of the medial shell also generated sensory disgust but lesions never did at any site. Further, even inactivations failed to induce disgust in the rostral half of accumbens shell (which also contains a hedonic hotspot). In other structures, neither lesions nor inactivations induced disgust as long as the posterior ventral pallidum remained spared. We conclude that the posterior ventral pallidum is an especially crucial hotspot for producing excessive sensory disgust by local pharmacological/lesion dysfunction. By comparison, the nucleus accumbens appears to segregate sites for pharmacological disgust induction and hedonic enhancement into separate posterior versus rostral halves of medial shell.

## Η βλάβη ποιων περιοχών συνδέεται με απέχθεια;

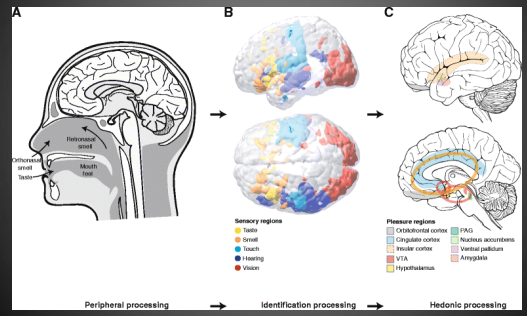


Eur J Neurosci. 2014; 40(10): 3556-3572

Πρωτογενή αισθητικά συστήματα (ειδικές αισθήσεις)  
Σπλαγχνοαισθητικό σύστημα



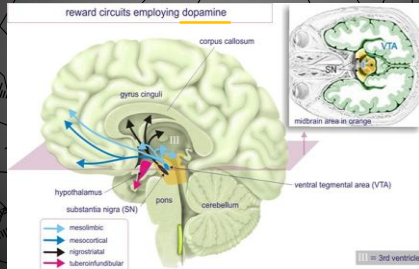
Η ευχαρίστηση της λήψης τροφής:  
από τους υποδοχείς στον εγκέφαλο.



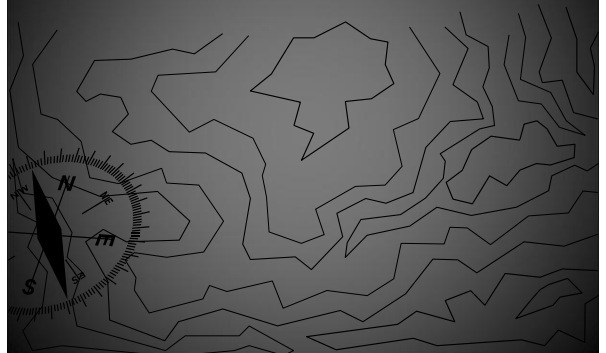
Morten L. Kringsbach. The pleasure of food: underlying brain mechanisms of eating and other pleasures. BMC Flavour. 2015 4:20

Ποιο τα νευρωνικό υπόστρωμα του  
θέλω (wanting);

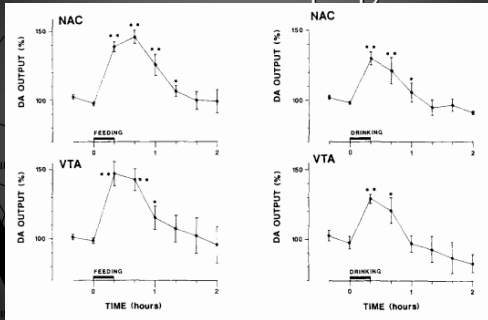
ΔΟΜΕΣ → Μεσομεταιχμιακό σύστημα και συνδέσεις με  
προμετωπιαίο φλοιό και αμυγδαλή.



Ντοπαμίνη και υπερφαγία



## Η επίδραση της λήψης τροφής στα επίπεδα ντοπαμίνης



Yoshida, M. et al. 1992. Eating and drinking cause increased dopamine release in the nucleus accumbens and ventral tegmental area in the rat: measurement by in vivo microdialysis. *Neuroscience Letters* 139, 73–76.

## Ντοπαμινεργικοί Υ και παχυσαρκία

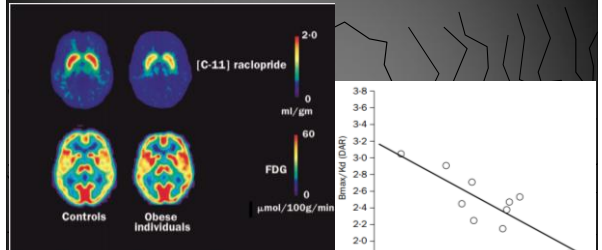


Figure 1: Group average images of [C-11]raclopride (distribution volume image) and FDG (metabolic image) PET for obese individuals and controls at the level of the basal ganglia

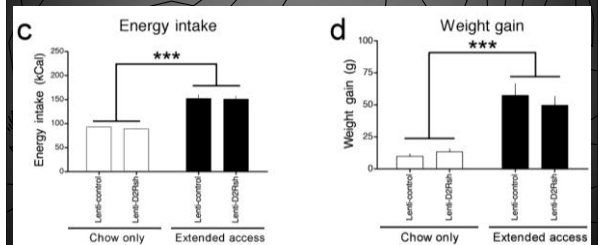
Figure 2: Linear regression between dopamine receptor availability (Bmax/Kd) and BMI in obese individuals

Wang, G.J et al. 2001. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 357, 354–357

Είναι η υπερφαγία  
αντιρροπιστικός μηχανισμός  
προσαρμογής στη μειωμένη  
ντοπαμινεργική δραστηριότητα;

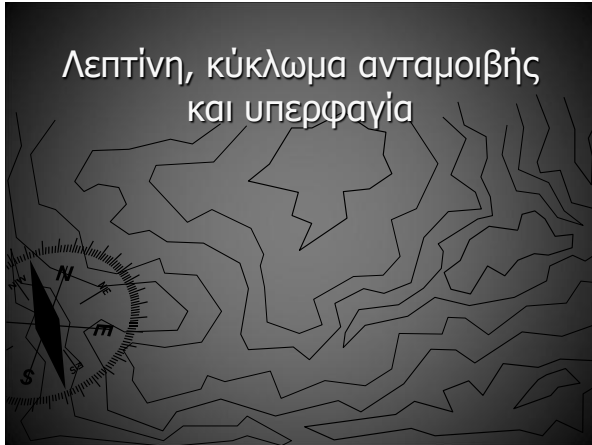
Reward deficiency syndrome

Αναστολή της έκφρασης του γονιδίου (knockdown) του υποδοχέα D2 στο ραβδωτό σώμα ↑ την καταναγκαστική λήψη τροφής υψηλής θερμιδικής αξίας σε επιμύες



PM, Johnson & PJ, Kenny. Addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats: Role for dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci.* 2010; 13(5): 635–641

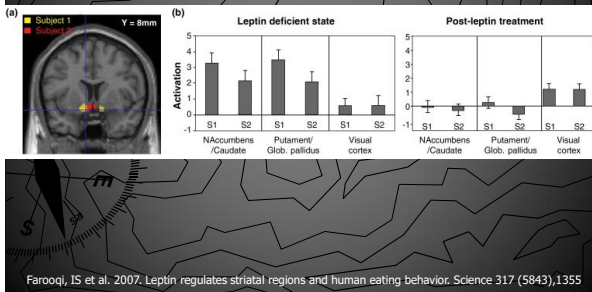
# Λεπτίνη, κύκλωμα ανταμοιβής και υπερφαγία



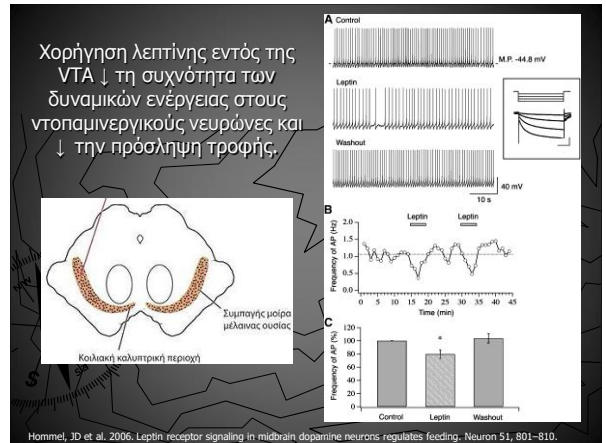
# Παρουσία μεταβολικά ενεργών Υ λεπτίνης στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή



Χορήγηση rec λεπτίνης, σε συγγενή έλλειψη, τροποποιεί τη δραστηριότητα του κοιλιακού ραβδωτού, ↓ την πρόσληψη τροφής και ↓ την αρέσκεια.



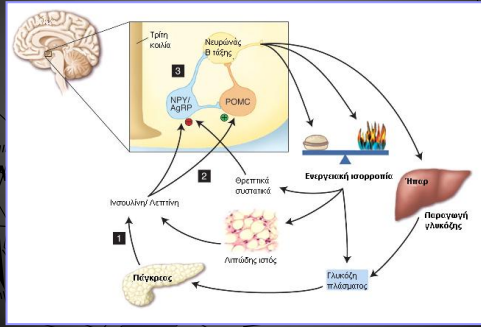
Χορήγηση λεπτίνης εντός της VTA ↓ τη συχνότητα των δυναμικών ενέργειας στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες και ↓ την πρόσληψη τροφής.



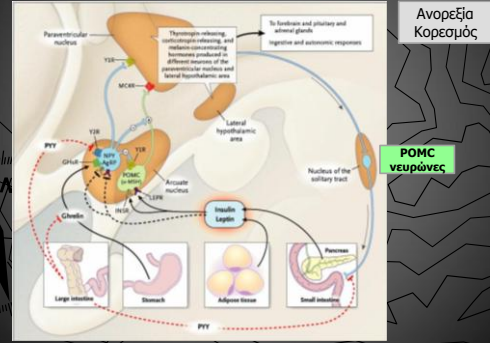




## Το Μελανοφλοιώδες Σύστημα σχετίζεται με την ανταμοιβή;

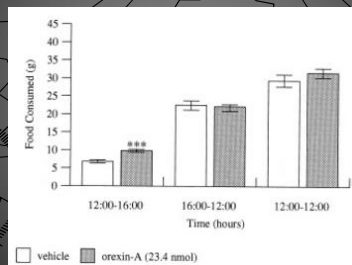


## Ποιος ο ρόλος του μελανοφλοιώδους συστήματος στην ανταμοιβή που σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής;



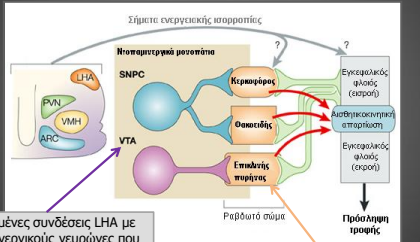
## Ορεξίνες και υπερφαγία

Η εφάπαξ ίεν χορήγηση ορεξίνης A προάγει την κατανάλωση τροφής σε τρωκτικά που βρίσκονται σε συνθήκες κορεσμού.



Haynes, A.C et al. 1999. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides* 20, 1099-1105

Ορεξινεργικές ίνες από πλάγιο υποθάλαμο προβάλλουν τόσο στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή, όσο και στον επικλινή πυρήνα.

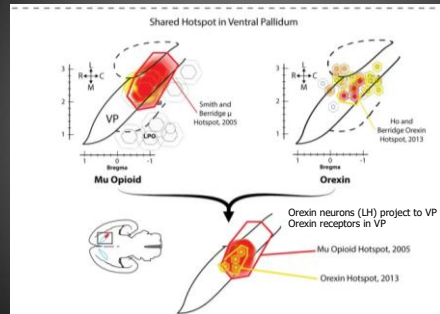


Εκτεταμένες συνδέσεις LHA με υποθαλαμικούς νεύρωνες που εκκράζουν OX<sub>1</sub> και OX<sub>2</sub>.

Έγχυση ορεξίνης απευθείας στον επικλινή πυρήνα → αυξημένη κινητικότητα και πρόσληψη τροφής.

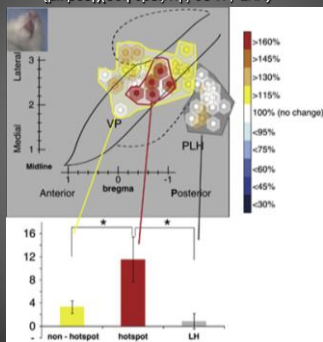
Pandit, R., et al., Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond, Eur. J. Pharmacol. (2011)

Το ηδονικό hotspot στην κοιλιακή μοίρα της ωχράς σφαίρας.



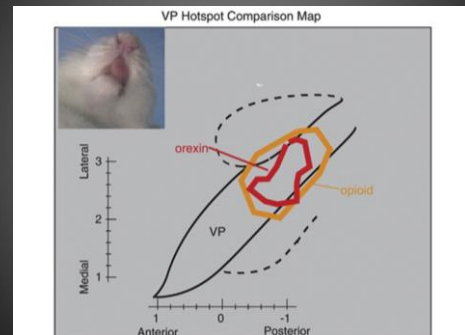
Castro DC, Cole SL, Berridge KC. Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015;9:50

Λειτουργικός χάρτης επαύξησης της ευχαρίστησης στην κοιλιακή μοίρα της ωχράς σφαίρας (μικροέγχυση ορεξίνης σε VP, LHA)



Ho C-Y, Berridge KC. An Orexin Hotspot in Ventral Pallidum Amplifies Hedonic "Liking" for Sweetness. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(9):1655-1664

Σύγκριση hotspot ορεξίνης και οπιοειδών στην κοιλιακή μοίρα της ωχράς σφαίρας.



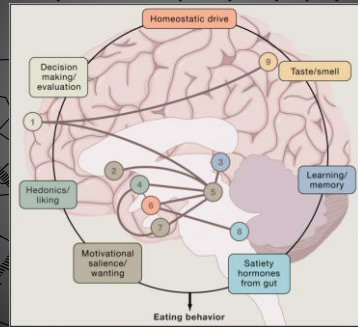
Ho C-Y, Berridge KC. An Orexin Hotspot in Ventral Pallidum Amplifies Hedonic "Liking" for Sweetness. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(9):1655-64

Η αλληλεπίδραση νευροδιαβιβαστικών συστημάτων στο νευρωνικό κύκλωμα ανταμοιβής.

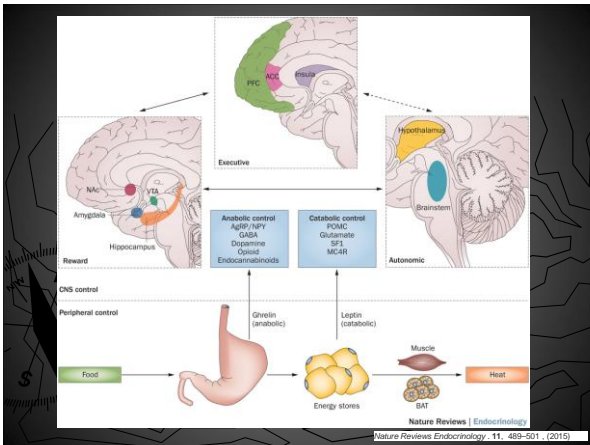


Pandit, R., et al., Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond, Eur. J. Pharmacol. (2011)

Νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη σιτιστική συμπεριφορά



van der Klaauw AA, Farooqi LS. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. Cell 161, 1, 119-132 (2015)



Nature Reviews | Endocrinology, 11, 489-501 (2015)

Η ιστορία της Ε.Ρ...

Η Ε.Ρ. ήταν μια γυναίκα που ανέπτυξε ΝΑ στα 13 της χρόνια. Οι γονείς της την περιγράφουν ως ένα υπόκοο αλλά ντροπαλό παιδί, ευαίσθητο στις αλλαγές και την κριτική. Ήταν αγχώδης και ανήσυχη μήπως κάτι συμβεί στους γονείς της. Ήταν τελειομανής, είχε σε όλα Α και επέδεικνε εμμονική οργάνωση των ρούχων και του γραφείου της. Γύρω στην ηλικία των 13, μετά την εμμηνόρρξη (είχε μόνο 1 έμμηνο ρύση), άρχισε να περιορίζει την πρόσληψη τροφής και να παραπονείται ότι αισθάνεται εύρωμη. Εκείνη την περίοδο είχε ύψος 160 cm και ζύγισε 43 kg. Έγινε χορτοφάγος, δηλώνοντας αφίσιασμένη από την κατανάλωση κρέατος και άρχισε να αθλείται υπερβολικά, τρέχοντας αρκετά χιλιόμετρα καθημερινά. Ανησυχούσε ιδιαίτερα για την πιθανότητα να υποπέσει σε σφάλματα και για τις επερχόμενες συνέπειες. Με την πάροδο του χρόνου ανέπτυξε πιο περιοριστικές συμπεριφορές, συχνά αρνιόταν να φάει με την οικογένειά της και καταλάβαινε μικρά γεύματα χαμηλής θερμιδικής αξίας με ασυνήθεις συνδυασμούς τροφίμων, με τελετουργικό τρόπο. Οι γονείς της, αν και παρατήρησαν ότι είχε χάσει πολύ βάρος, δεν ανησυχούσαν υπερβολικά γιατί τα πήγαινε πολύ καλά στο σχολείο. Όταν την πήγαν στο παιδίατρο για εξέταση ρουτίνας, διαπιστώθηκε ότι είχε χάσει πάνω από 9 kg και η ΑΠ, οι αφύξεις και η θερμοκρασία της ήταν ασυνήθιστα χαμηλά. Ο παιδίατρος έθεσε τη Δχ της ΝΑ. Η Ε.Ρ. Δεν ανησυχούσε, αρνούμενη ότι ήταν απισιασμένη, ενώ ρωτούσε τον παιδίατρο «Δεν μπορείτε να δείτε πόσο χοντρή είμαι;». Νοσηλεύθηκε λόγω της ιατρικής της αστάθειας. Μετά από αρκετούς μήνες ενδοσσκοπειακής νοσηλείας, κέρδισε βάρος (μετά από πολύ αγώνα, αφού συχνά έλεγε ότι τίποτα δεν είναι πιο σημαντικό για εκείνη από το να είναι αδύνατη). Μετά την έξοδό της, υποτροπίασε και επανεισήχθη. Ξεκινώντας ένα κύκλο ενδοσσκοπειακής πρόσληψης βάρους και εξουσοσκοπειακής απώλειας βάρους για τα επόμενα 10 χρόνια, μέχρι που η οικογένειά της, εξουθενωμένη από το συνεχές αγώνα, σταμάτησε να την πιέζει να λάβει θεραπεία. Στη συνέχεια, μετακόμισε αρνούμενη να έχει οποιαδήποτε επαφή με τους γονείς της, λόγω των ανησυχιών τους για το βάρος της και κατέληξε από υποσιτισμό στην ηλικία των 25.

## Νευρογενής ανορεξία- DSM V

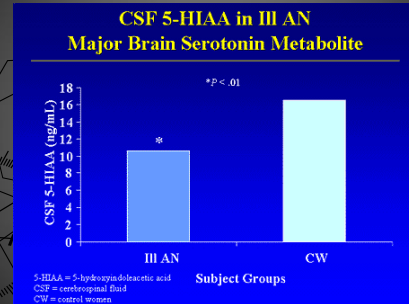
- A. **Restriction of energy intake** below what is necessary to maintain a healthy weight
- B. Intense fear of fat, as evidenced by verbalizations or **behaviors that interfere with the maintenance of a healthy weight**
- C. Body image disturbance, undue influence of body shape/weight on self-evaluation, or persistent denial of the seriousness of low weight

### Two subtypes:

**Restricting subtype:** weight loss is accomplished exclusively through caloric restriction (i.e. dieting, fasting) and/or excessive exercise; the individual has not binged or purged in the last 3 months

**Binge-eating/purging subtype:** the individual has binged (subjective or objective binge episodes) or purged in the last 3 months

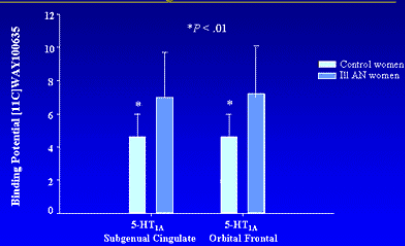
## Νευροβιολογικές διαταραχές- Σερτονίνη



Kaye, WH. et al. Nat Rev Neurosc 10, 573-584 (2009)

## Νευροβιολογικές διαταραχές- 5-HT<sub>1A</sub>

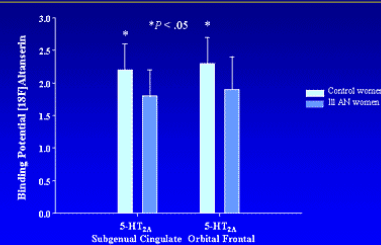
### 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Activity in Ill AN PET Using [<sup>11</sup>C]WAY100635 Radionuclide Binding Potential



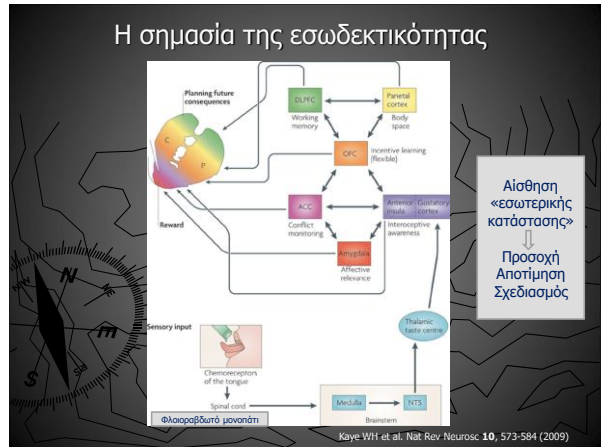
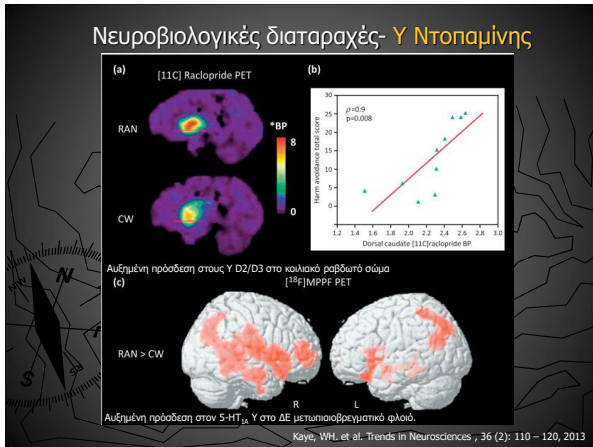
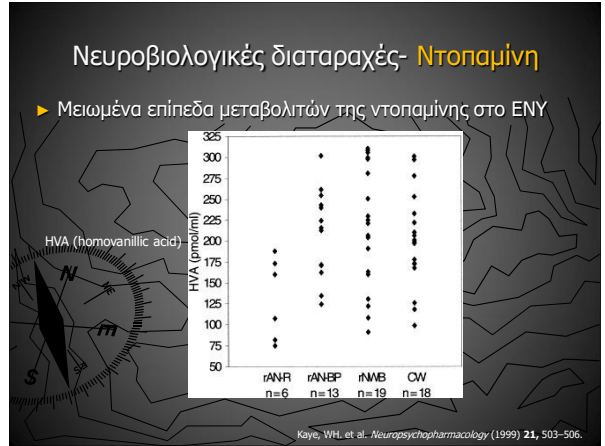
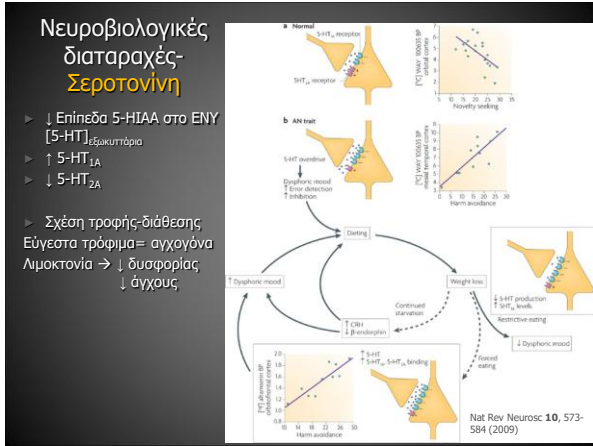
Kaye, WH. et al. Nat Rev Neurosc 10, 573-584 (2009)

## Νευροβιολογικές διαταραχές- 5-HT<sub>2A</sub>

### 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Activity in Ill AN Women PET Using [<sup>18</sup>F]Altanserin Radionuclide Binding Potential

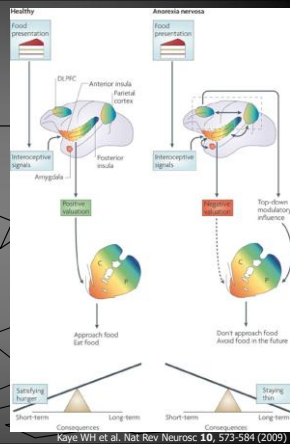


Kaye, WH. et al. Nat Rev Neurosc 10, 573-584 (2009)



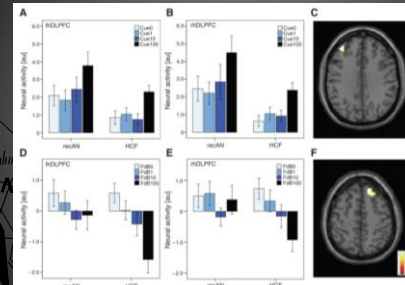
Διαταραχή της ισορροπίας εσωδεκτικότητας-ανταμοιβής

NA: οι πληροφορίες εσωδεκτικότητας «μεροληπτούν» προς τις αρνητικές ή τις απεχθείς ιδιότητες των τροφίμων. Φλοιϊκά κυκλώματα αναλαμβάνουν την επίλυση της σύγκρουσης ανάμεσα στην ανάγκη για τροφή και την αποτρεπτική εσωδεκτική αξιολόγηση, (ηρόσθια νήσος).



Kaye WH et al. Nat. Rev Neurosci 10, 573-584 (2009)

Αυξημένη δραστηριότητα στον dlPFC σε προσδοκία και λήψη ανταμοιβής



Προσδοκία ανταμοιβής

Λήψη ανταμοιβής

Παθολογία που ανέρχεται από NA δείχνουν αυξημένη δραστηριότητα στον dlPFC κατά την προσδοκία χρηματικής ανταμοιβής αποτυγχάνουν να απενεργοποιήσουν την περιοχή κατά την φάση της αναστροφώδησης και έχουν μεγαλύτερη λειτουργική συνδεσιμότητα dlPFC και mPFC.

J Psychiatry Neurosci. 2015; 40(5): 307-315.