

# Παιδική Παχυσαρκία: Αίτια Κινδύνων και Μοριακοί Μηχανισμοί στον Λιπώδη Ιστό

Βασιλική Ε. Γκρέκα-Σπηλιώτη  
Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας  
Μονάδα Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη  
Παιδιατρικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Πατρών

# Μέρος Α: Παιδική Παχυσαρκία

- Τα τελευταία 30 χρόνια η συχνότητα έχει τριπλασιαστεί
- Είναι ο μεγαλύτερος παράγοντας κινδύνου για μεταβολικά προβλήματα στην παιδική και εφηβική ηλικία



Η *παιδική παχυσαρκία* αυξάνεται με επικίνδυνους ρυθμούς στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες.

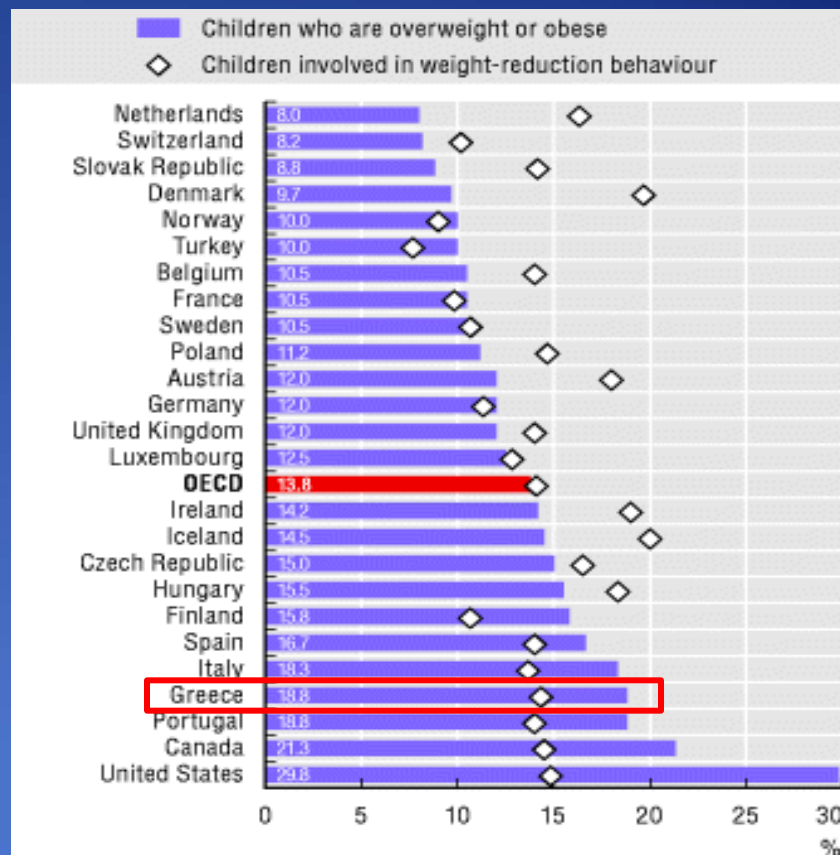
OECD Data

Υπολογίζεται ότι:

■ 38% των παιδιών στην Ευρώπη

■ >30% των παιδιών στην Ελλάδα

*Είναι Υπέρβαρα*



>42 εκατομμύρια του παιδικού πληθυσμού παγκοσμίως είναι υπέρβαρα

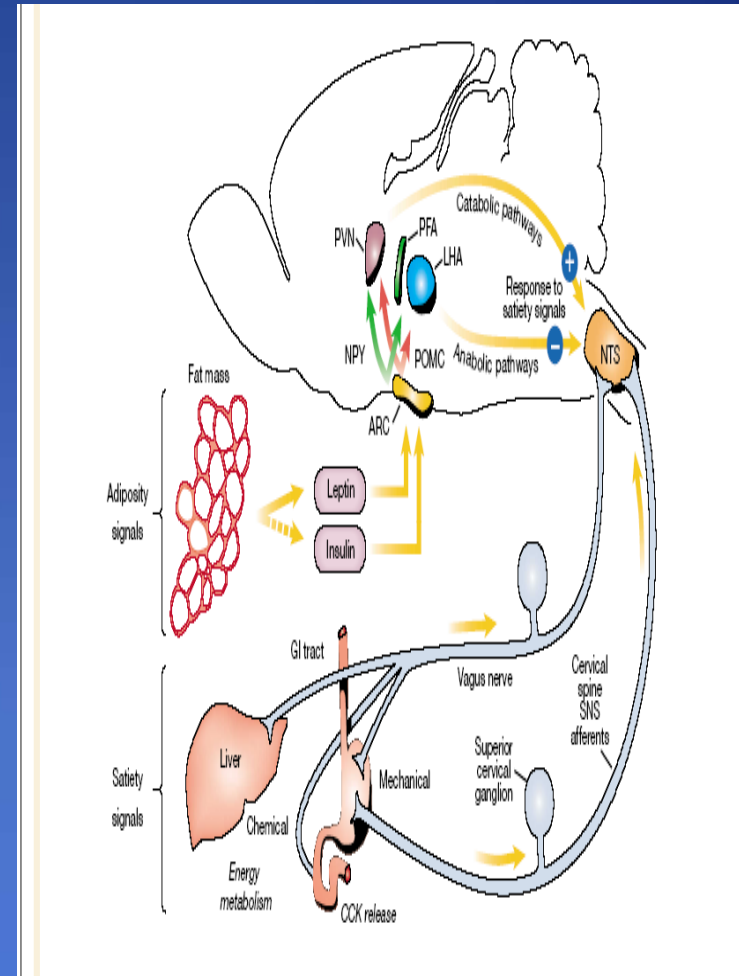
(WHO 2010)

# Μέρος Α

## Νευρορύθμιση Όρεξης και Κορεσμού

Τοξοειδή Πυρήνα  
Υποθαλάμου: 2 κέντρα

- 1) Κέντρο Ορέξεως:  
NPY/AGRP
- 2) Κέντρο Κορεσμού:  
POMC/CART

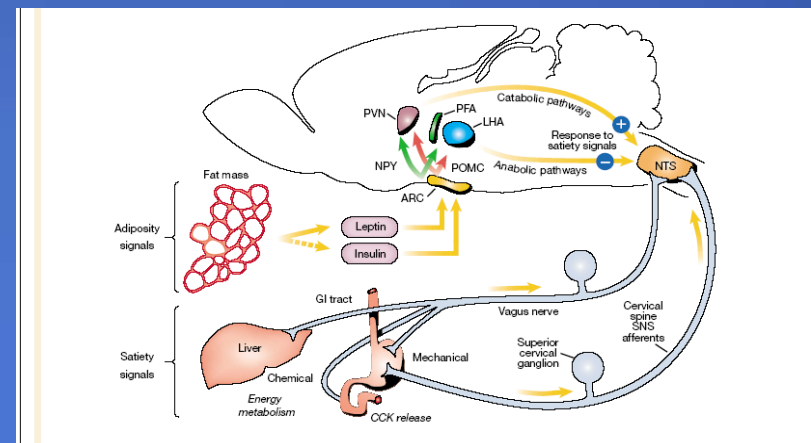
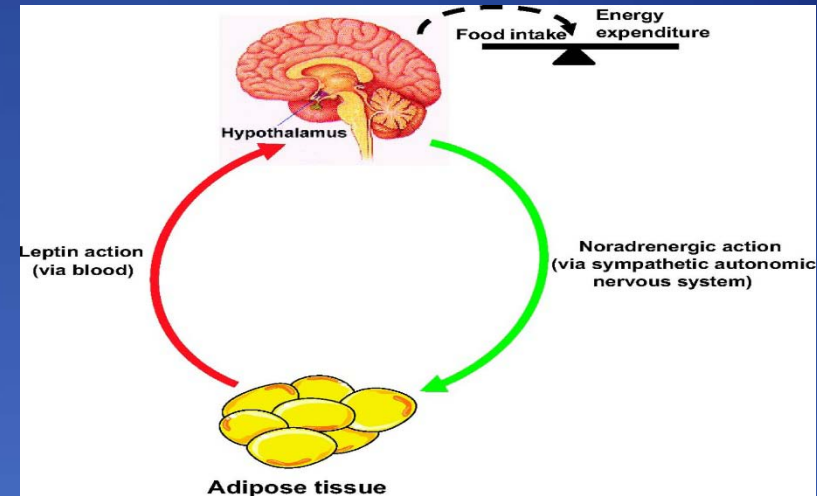


# Ανορεξιογόνο Δράση της Λεπτίνης στον Εγκέφαλο

- Η **λεπτίνη** (ανορεξιογόνος ουσία) εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και :

(1) καταστέλλει το σύστημα ορέξεως - **NPY/AGRP** και

(1) διεγείρει το σύστημα κορεσμού- **POMC/CART**



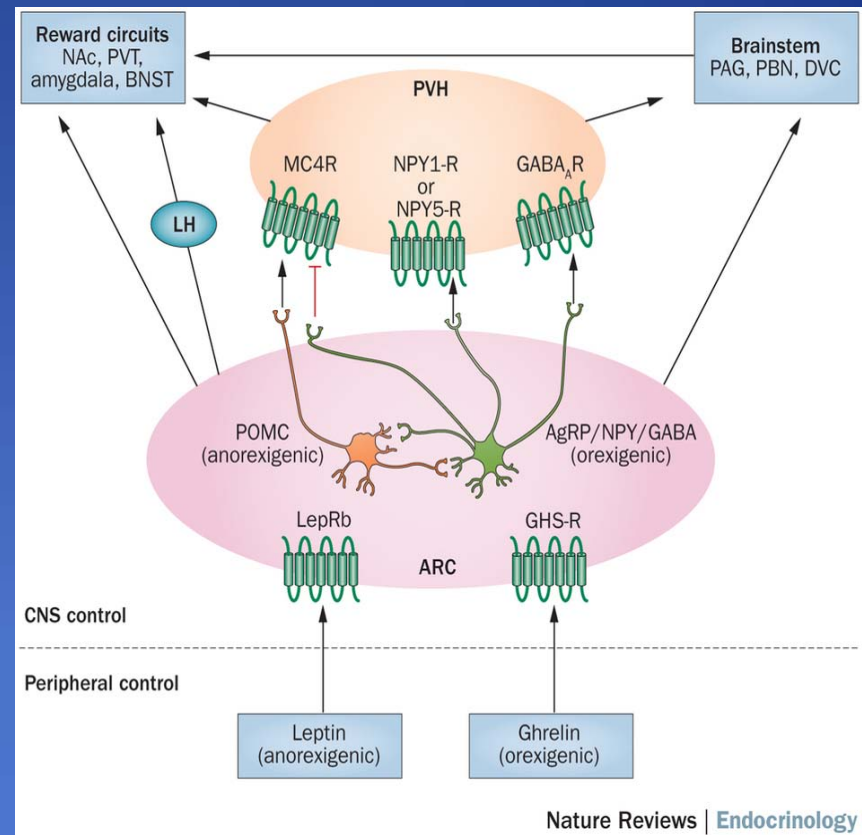
# Μελανοκορτίνη, MC4R + Κορεσμός

## 1) Η Προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC):

- Διεγείρεται από την λεπτίνη
- Είναι η πρόδρομος μορφή της Μελανοκορτίνης

## 2) Η Μελανοκορτίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα MC4-R

- Προκαλεί το αίσθημα του κορεσμού



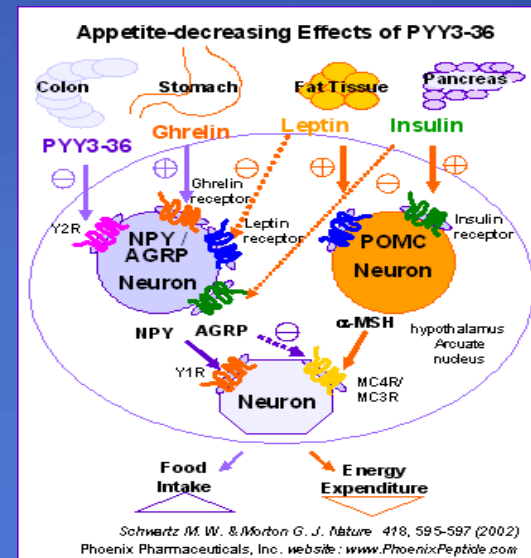
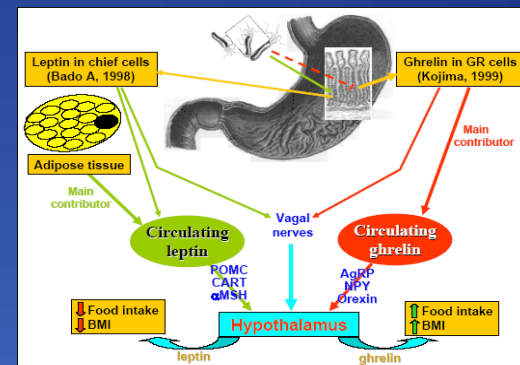


# Ρύθμιση του Βάρους Σώματος (1)

Βραχυπρόθεσμη ρύθμιση:

1) **Γκρελίνη**: ένα γαστρικό πεπτίδιο που διεγείρει την όρεξη όταν το στομάχι είναι αδειανό και μειώνεται 30 λεπτά μετά το γεύμα

1) **Cholecystokinin (CCK)**: εκκρίνεται από το λεπτό έντερο και προκαλεί το αίσθημα κορεσμού

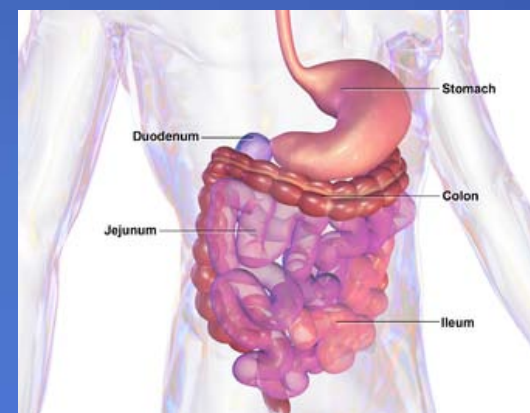
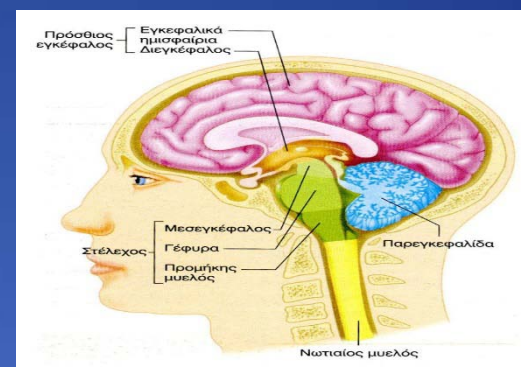


# Ρύθμιση του Βάρους Σώματος (2)

Βραχυπρόθεσμη ρύθμιση:

3) **GLP-1**: εκκρίνεται από τα κύτταρα του αυλού του εντέρου και από νευρώνες του στελέχους στον εγκέφαλο και προκαλεί το αίσθημα κορεσμού

4) **PYY<sub>3-36</sub>**: εκκρίνεται από το παχύ έντερο 30 λεπτά μετά το γεύμα και προκαλεί το αίσθημα κορεσμού

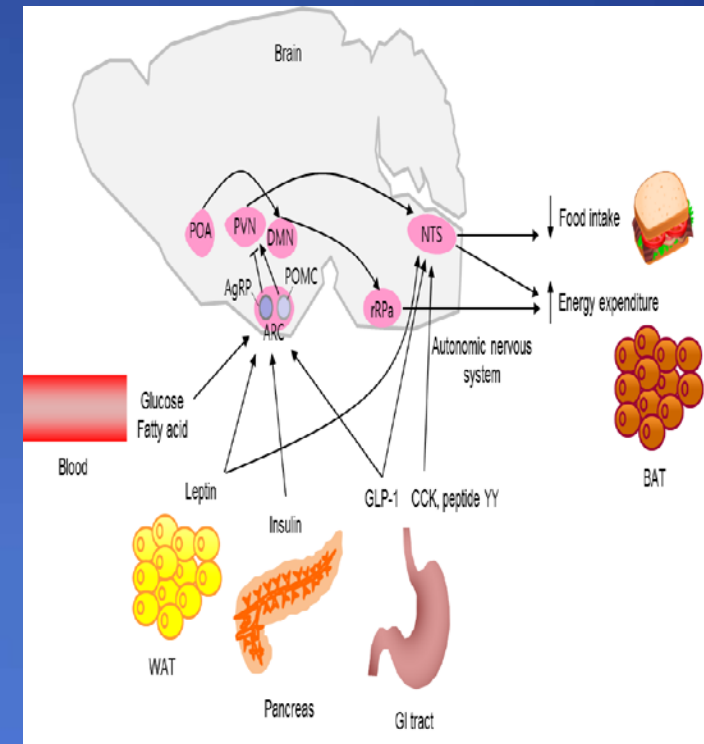




# Ρύθμιση του βάρους σώματος

## Μακροπρόθεσμη ρύθμιση

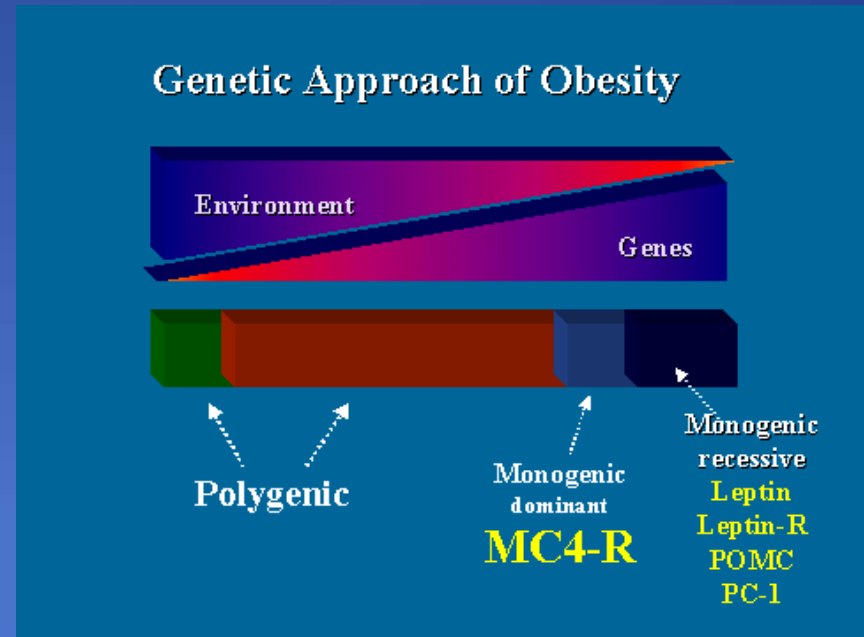
- Η **Λεπτίνη** και η **Ινσουλίνη** δρουν στον εγκέφαλο για να ρυθμίσουν το βάρος σώματος
- Στην παχυσαρκία όμως, υπάρχει **Αντίσταση στην Λεπτίνη** και στην **Ινσουλίνη**



# Γονίδια, Μεταγραφικοί Παράγοντες και Παχυσαρκία

- >200 γονίδια παίζουν ρόλο στην παχυσαρκία
- **Μονογονιδιακή παχυσαρκία:**
  - 1) Διαταραχές Λεπτίνης
  - 2) Μεταλλάξεις στον MC4 υποδοχέα

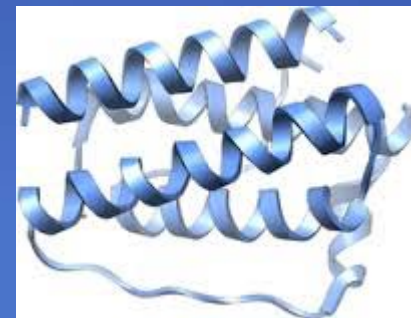
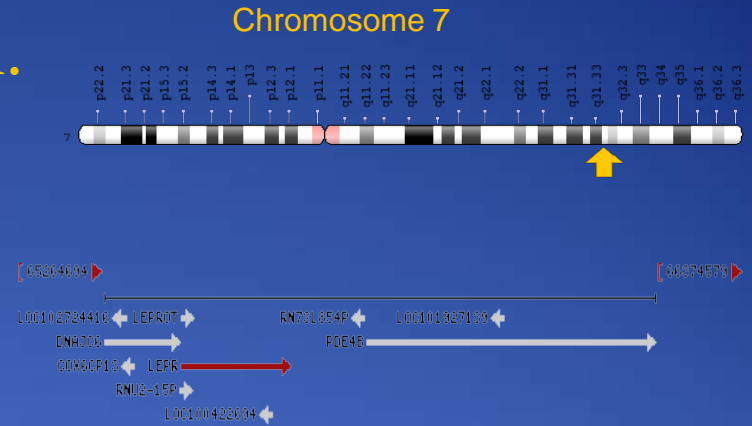
Farooqi, N Engl J Med 348: 1085-1095, 2003



# Διαταραχές Λεπτίνης

Προκαλούνται από μεταλλάξεις :

- (1) στο γονίδιο της λεπτίνης (**chrom. 7, θέση 32.1**)<sup>1</sup>
- (2) στον υποδοχέα της λεπτίνης (**chrom.1**)<sup>2</sup>
- (3) στο μόριο της λεπτίνης (Bioinactive Leptin- **p.N103K mutation in leptin gene**)<sup>3</sup>



1. *Nature* 392: 398-401, 1998

2. *Cell* 84 (3): 491-495, 1996

3. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(9): 3227-3230, 2015

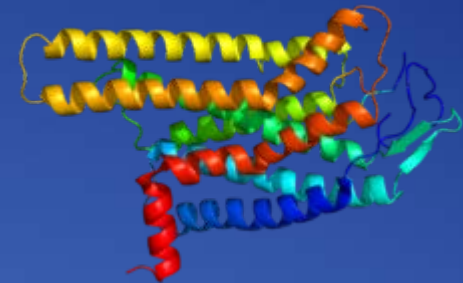
# Διαταραχές Λεπτίνης

- Υπερφαγία
- Νοσογόνο Παχυσαρκία από την βρεφική ηλικία
- Διαταραχή στην Ήβη
- Υποφυσιακή Δυσλειτουργία
- Θεραπεύονται με βιοσυνθετική λεπτίνη



# Μεταλλάξεις στο γονίδιο του MC4R

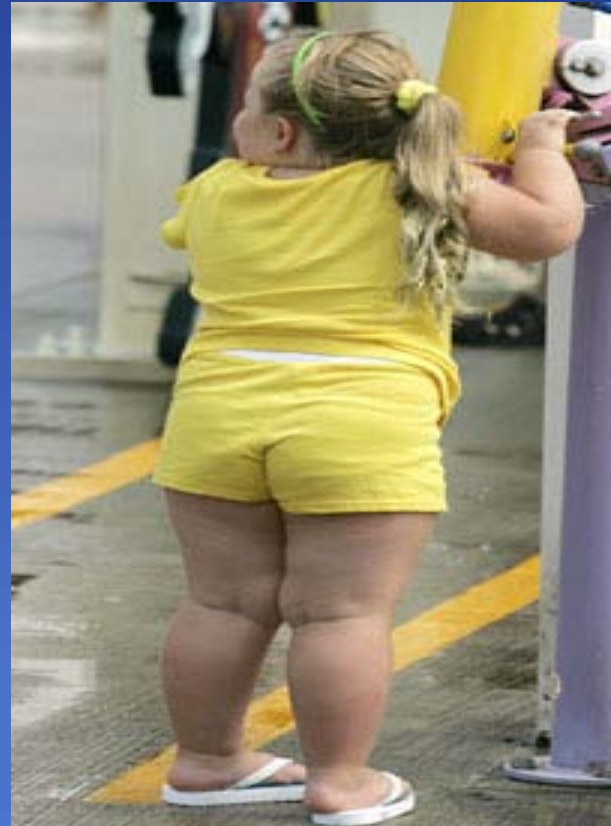
- 4 % των παχύσαρκων παιδιών έχουν διαταραχή στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης -4 (chrom. 18)
- Υπερφαγία
- Έντονη παχυσαρκία από την βρεφική ηλικία
- Καθυστέρηση Έβης
- Φυσιολογική γονιμότητα
- Δεν υπάρχει θεραπεία



# Επιπλοκές της Κοινής Παχυσαρκίας στα Παιδιά

*NEJM* 346(11):802-810, 2002

- Αντίσταση στην Ινσουλίνη
- Υπερλιπιδαιμία
- Υπέρταση
- Αρχή Καρδιοαγγειακής Νόσο
- Πρώιμη αδρεναρχή/Πρώιμη ήβη
- Υπερανδρογονισμό/PCOS
- Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου II





# Διαταραχές του Μεταβολισμού στα Παιδια

Arch Ped Adol Med 157(8):821-827,2003

- 30-50% από τα παιδιά με BMI > 95% > 6 ετών έχουν:
- 1) Κεντρική Παχυσαρκία: περίμετρο μέσης > 95%
- 2) Δυσλιπιδαιμία: ψηλά τριγλυκερίδια (> 135 mg/dl) και χοληστερίνη (> 180 mg/dl), ψηλό LDL και χαμηλό HDL
- 3) Υπέρταση: Συστολική ΑΠ > 95%
- 4) Παθολογική γλυκόζη νηστείας (> 100 mg/dl) ή/και διαταραχή ανοχής γλυκόζης (γλυκόζη αίματος 140-199 mg/dl στα 120')



# Αίτια των Επιπλοκών της Παιδικής Παχυσαρκίας (Α)

(Α) Χαμηλό Βάρος Γέννησης και Ενδομήτρια Καθυστέρηση της Ανάπτυξης (SGA, IUGR)

- Μεταβολικός Αναπρογραμματισμός (Reprogramming) κατά την εμβρυική ηλικία
- Μεγάλος κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα, υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη II κατά την εφηβεία εάν γίνει παχύσαρκο μετά από 12 μηνών ζωής

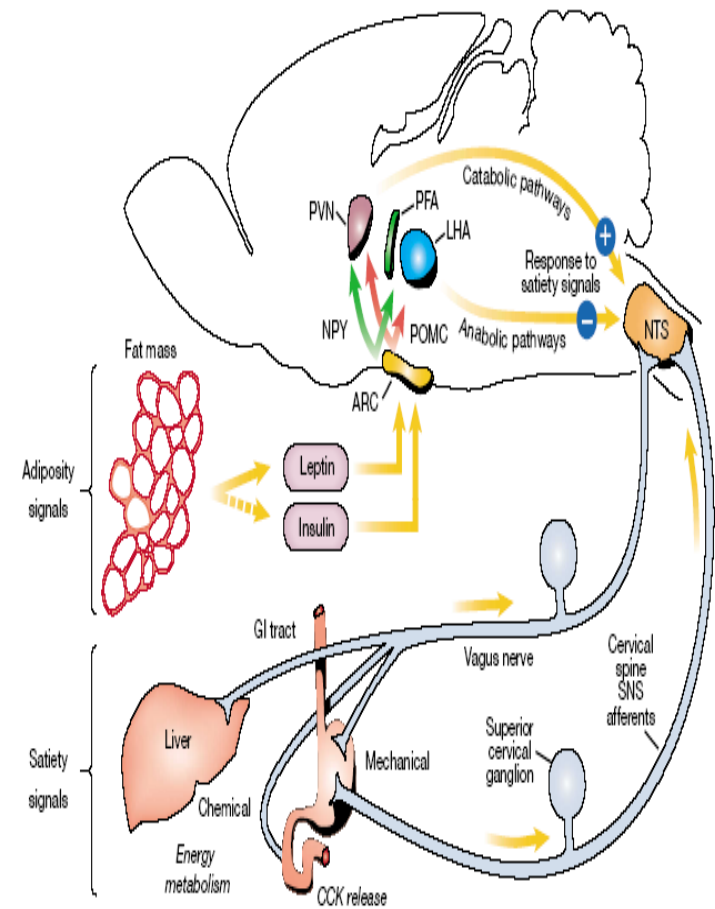


# Αίτια των Επιπλοκών της Παιδικής Παχυσαρκίας (B)

- **(B)** Κακές διατροφικές συνήθειες στους πρώτους 6-12 μήνες ζωής συμβάλλουν σε:

- (1) μεταβολικό αναπρογραμματισμό στον εγκέφαλο προδιαθέτοντας το άτομο στην:
- (2) παχυσαρκία, καρδιοαγγειακά νοσήματα, και σακχαρώδη διαβήτη II

Exp Biol Med 228: 15-23, 2003



# Αίτια Μεταβολικού Αναπρογραμματισμού

- Υπερβολική διατροφή με «τεχνητό» γάλα στους πρώτους 6 μήνες ζωής
- Πρώιμη χορήγηση τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη

Exp Biol Med 228: 15-23, 2003

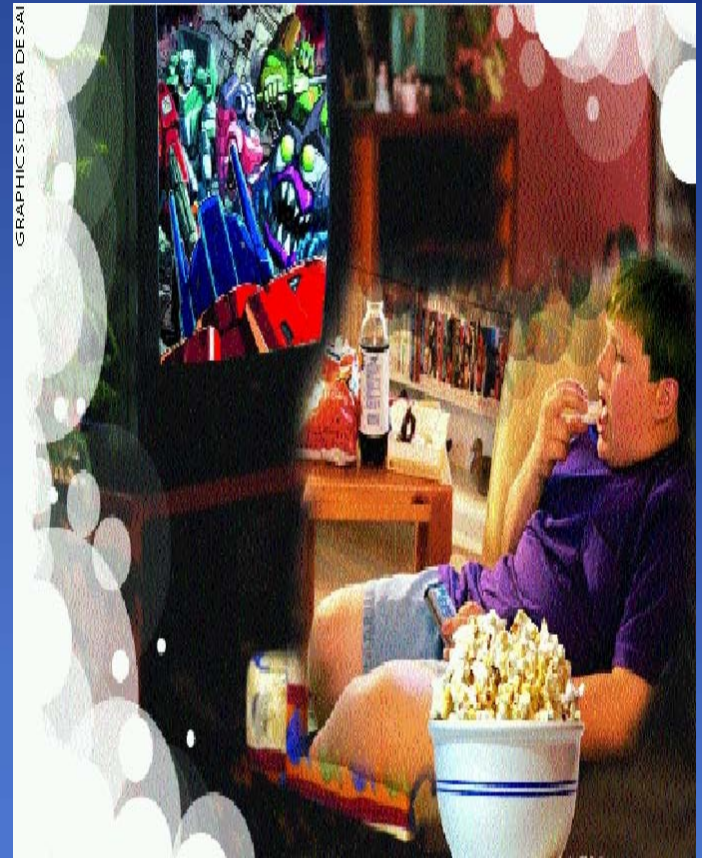




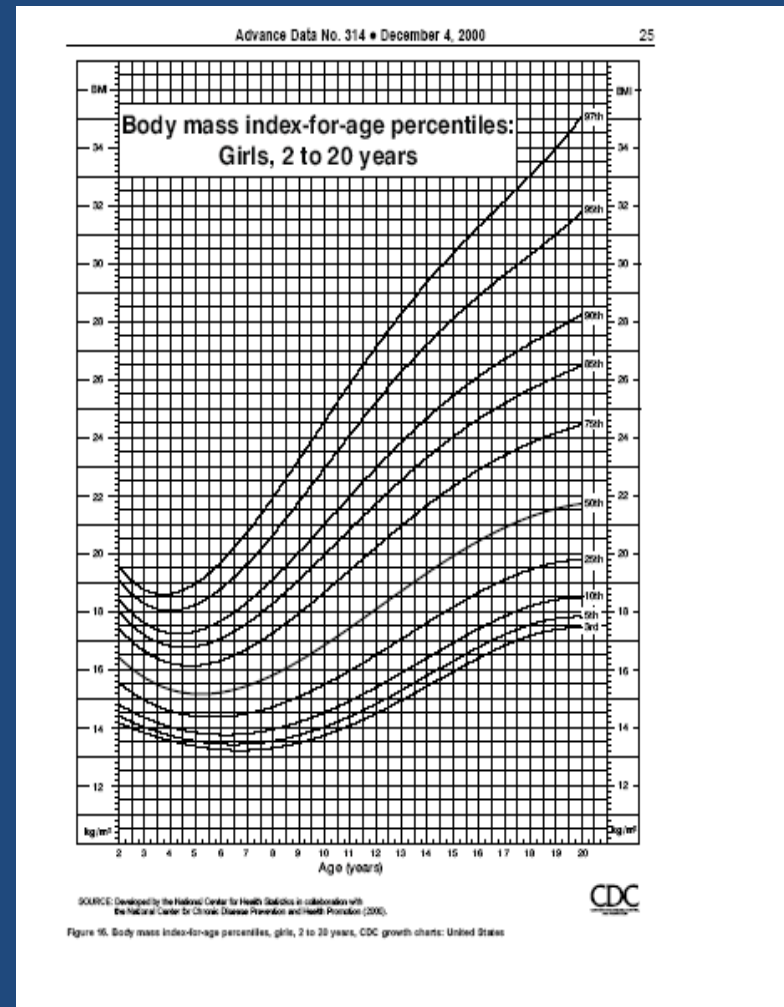
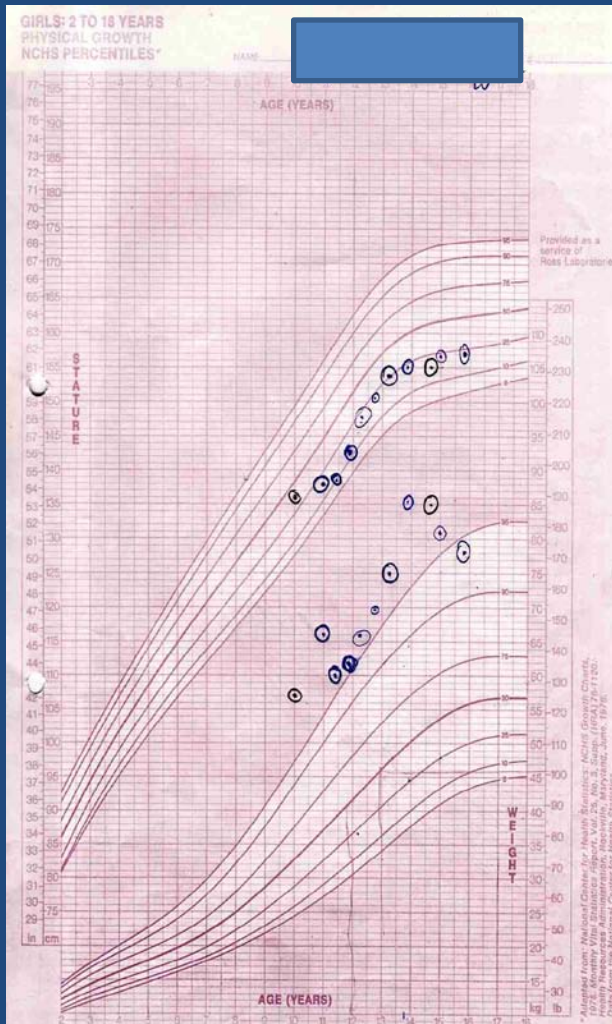
## Αίτια των Επιπλοκών της Παιδικής Παχυσαρκίας (Γ)

- (Γ) Δραματική ελάττωση στις ώρες παιχνιδιού και άσκησης στα παιδιά τα τελευταία 20 χρόνια
- 4 φορές > κίνδυνος για νοσογόνο παχυσαρκία στα παιδιά που βλέπουν > 5 ώρες τηλεόραση

*Int J Obes Relat Metab Disord* 27:827-833, 2003.

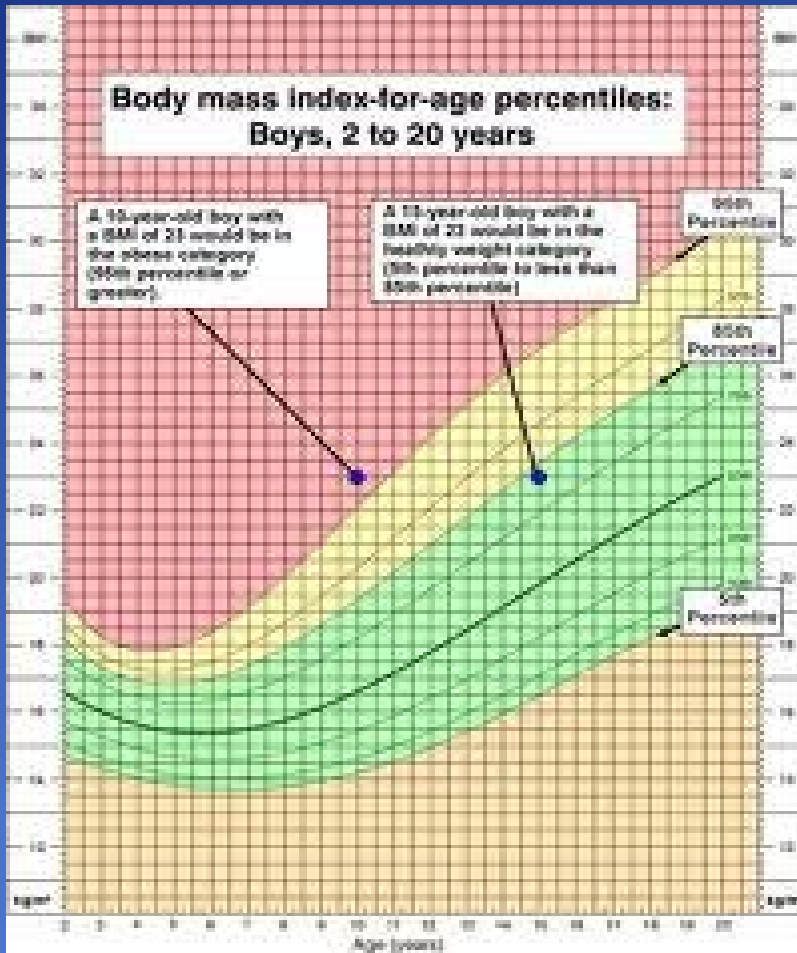


# Καμπύλη Βάρος και ΒΜΙ% καμπύλη





# Πίνακας εκατοστιαίων θέσεων του δείκτη σωματικής μάζας



- Δείκτης Σωματικής Μάζας (BMI)

$$\frac{\text{Βάρος}}{\text{Υψος}} = \frac{\text{Kg}}{\text{m}_2}$$

Παχυσαρκία (obesity): BMI >95%  
Υπέρβαρο Παιδί (overweight):  
BMI: 85%-95%

Crit Rev Food Sci Nutr 33(4-5) 313-20, 1993

# Μέτρηση Περιμέτρου Μέσης στα Παιδιά

*Eur J Clin Nutr* 55, 902-907, 2001

**Table 3** Sample size and percentage values of percentiles of waist circumference by age and sex

Sex	Age	n	Percentiles						
			5th	10th	25th	50th	75th	90th	95th
Boys	5+	254	46.8	47.7	49.3	51.3	53.5	55.6	57.0
	6+	349	47.2	48.2	50.7	52.2	54.6	57.1	58.7
	7+	334	47.9	48.9	50.9	53.3	56.1	58.8	60.7
	8+	333	48.7	49.9	52.1	54.7	57.8	60.9	62.9
	9+	337	49.7	51.0	53.4	56.4	59.7	63.2	65.4
	10+	357	50.8	52.3	55.0	58.2	61.9	65.6	67.9
	11+	298	51.9	53.6	56.6	60.2	64.1	67.9	70.4
	12+	347	53.1	55.0	58.4	62.3	66.4	70.4	72.9
	13+	319	54.8	56.9	60.4	64.6	69.0	73.1	75.7
	14+	279	56.9	59.2	62.6	67.0	71.6	76.1	78.9
	15+	288	59.0	61.1	64.8	69.3	74.2	79.0	82.0
	16+	90	61.2	63.3	67.0	71.6	76.7	81.8	85.2
	Girls	5+	401	45.4	46.3	48.1	50.3	52.8	55.4
6+		400	46.3	47.3	49.2	51.5	54.2	57.0	58.9
7+		376	47.4	48.4	50.3	52.7	55.6	58.7	60.8
8+		413	48.5	49.6	51.5	54.1	57.1	60.4	62.7
9+		395	49.5	50.6	52.7	55.3	58.5	62.0	64.5
10+		364	50.7	51.8	53.9	56.7	60.0	63.6	66.2
11+		357	52.0	53.2	55.4	58.2	61.6	65.4	68.1
12+		375	53.6	54.8	57.1	60.0	63.5	67.3	70.5
13+		390	55.2	56.4	58.7	61.7	65.3	69.1	71.8
14+		404	56.5	57.8	60.2	63.2	66.8	70.6	73.2
15+	433	57.6	58.9	61.3	64.4	67.9	71.7	74.3	
16+	462	58.4	59.8	62.2	65.3	68.8	72.6	75.1	

5+ means: group of children aged 5.00–5.99 y.

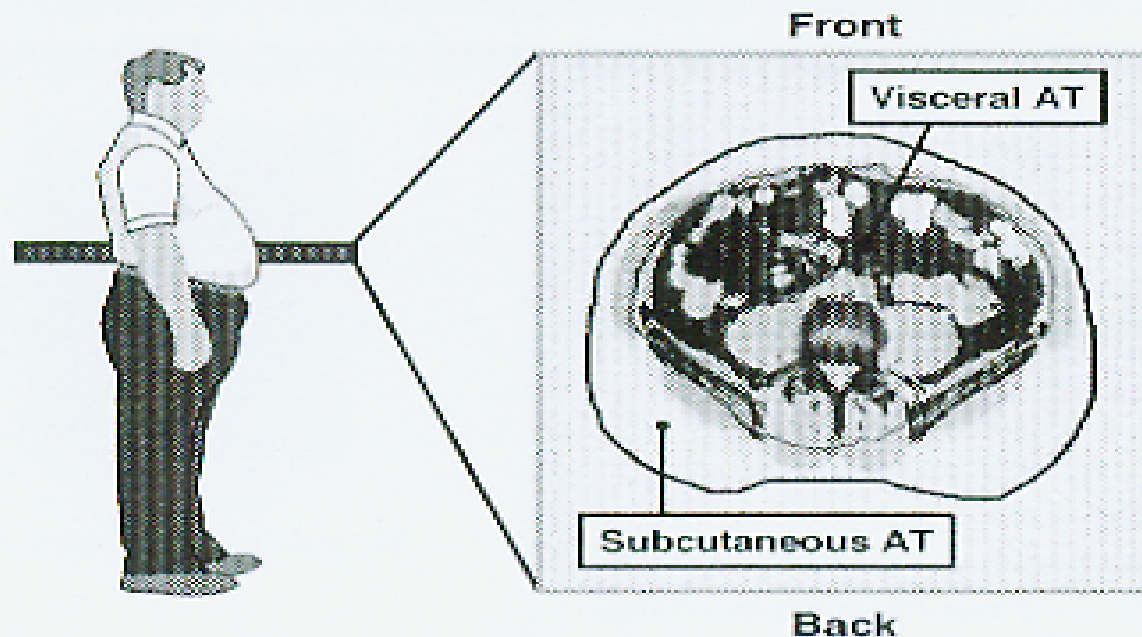


www.shutterstock.com · 300393173

# Ενδοκοιλιακό Λίπος – το επικίνδυνο λίπος

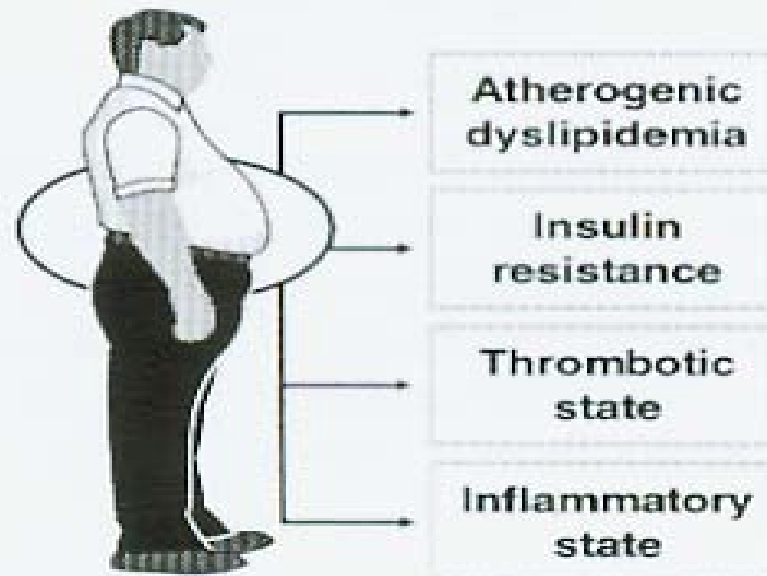
## Intra-abdominal (visceral) fat

The dangerous inner fat!



# Μεταβολικές Διαταραχές + Αυξημένο Ενδοκοιλιακό Λίπος

## Metabolic abnormalities of visceral obesity



# Λιποτοξικότητα στους Μύες και Αντίσταση στην Ινσουλίνη στα Παιδιά

*N Engl J Med* 350:2362, 2004

412 R. Weiss and S. Caprio

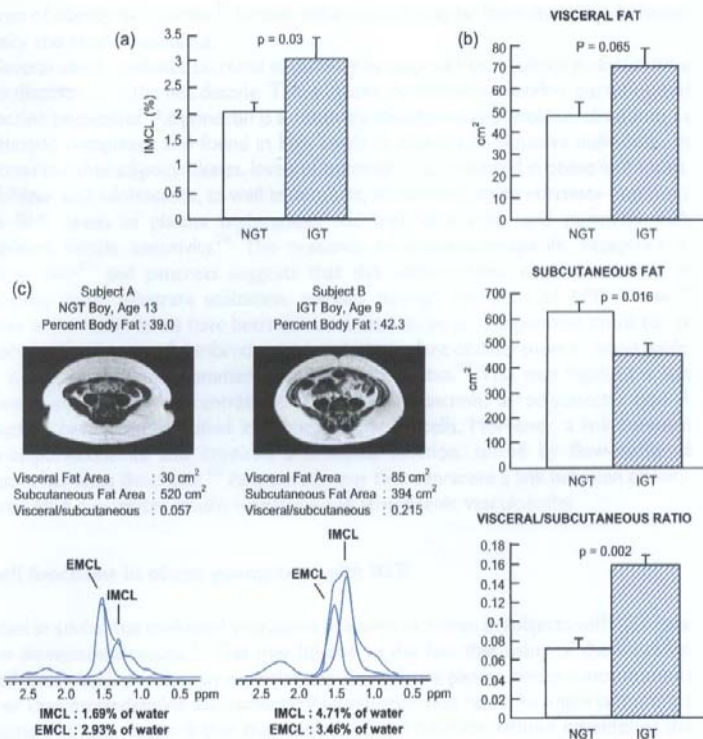
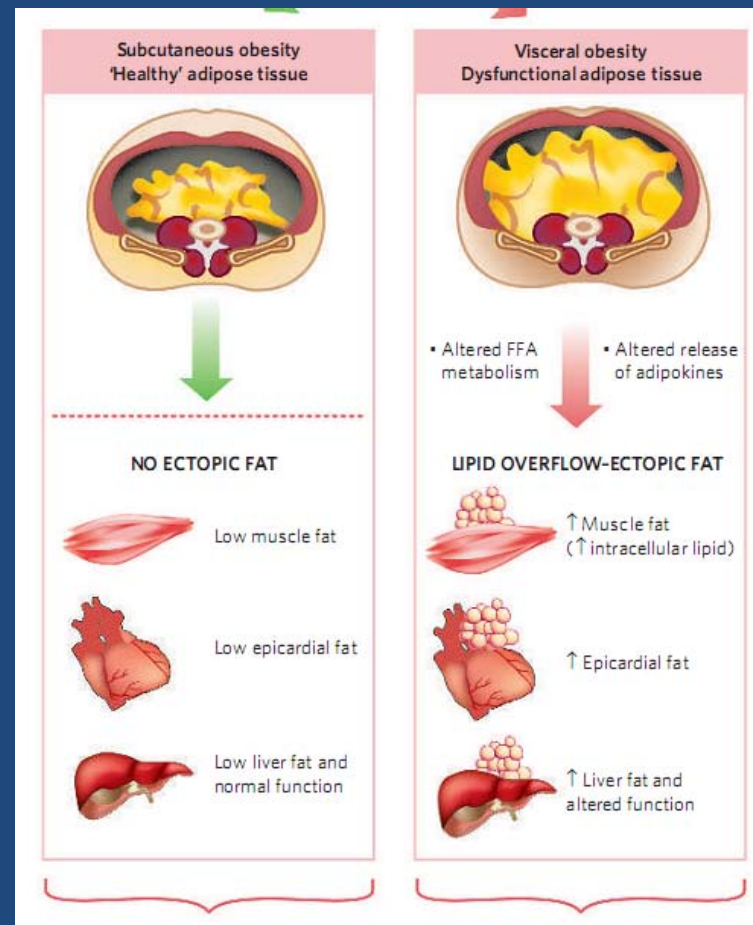


Figure 2. Lipid distribution in obese children and adolescents. NGT, normal glucose tolerance; IGT, impaired glucose tolerance; IMCL, intramyocellular fat; EMCL, extramyocellular fat.



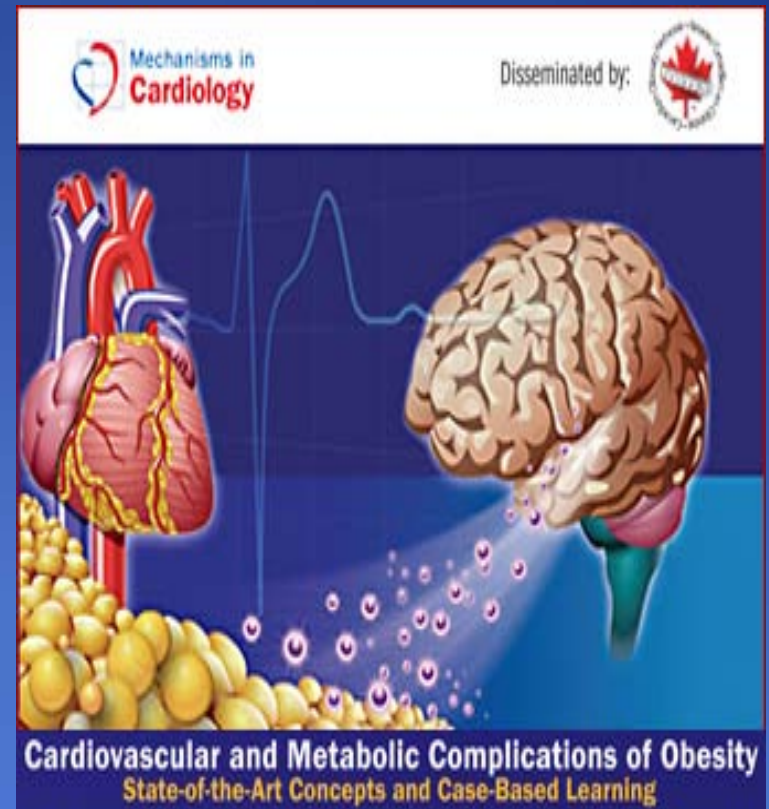


# Αθηρωμάτωση από την παιδική ηλικία

*Pediatr Pathol Mol Med 21:213-237,2002*

Παιδιά 3-15 ετών με BMI > 95 % και ψηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών:

- **50%** : λιπώδη γραμμώσεις στις στεφανιαίες αρτηρίες από 3 ετών
- **8 %**: ινώδες πλάκες στις στεφανιαίες αρτηρίες από 8 ετών
- **12 %** : προχωρημένη αθηρωμάτωση στις στεφανιαίες αρτηρίες από 13 ετών





# Prevalence of Impaired Glucose Tolerance (IGT) and Diabetes (DM2) in obese children and adolescents of Greek origin

*Obesity 15(4): 860-869, 2007*

- IGT was present in 14.5% of studied subjects (9%: pre-pubertal and 18%:pubertal). The prevalence of DM2 was 0%.
- USA and Germany prevalence of IGT and DM2 was 22.1 % and 2.4%, respectively
- Triglyceride levels significantly lower in the Greek children



# Πρόληψη Παχυσαρκίας και Μεταβολικών Διαταραχών της Παιδικής Παχυσαρκίας

- Μητρικός θηλασμός
- Αποφυγή γλυκών και φαγητών με αυξημένα λιπαρά



# Πρόληψη Παχυσαρκίας και Μεταβολικών Διαταραχών της Παιδικής Παχυσαρκίας

- Σωστή διατροφή χαμηλή σε λιπαρά χωρίς υπερβολικούς υδατάνθρακες
- Καλή πρωινή διατροφή πριν φύγουν τα παιδιά για το σχολείο





# Πρόληψη Παχυσαρκίας και Μεταβολικών Διαταραχών της Παιδικής Παχυσαρκίας

- Απαραίτητο η διδασκαλία και εφαρμογή να αρχήσει από την προσχολική ηλικία



# Πρόληψη Παχυσαρκίας και Μεταβολικών Διαταραχών της Παιδικής Παχυσαρκίας

- Οι γονείς πρέπει να «φυλλάνε» τουλάχιστον 1 ώρα καθημερινά για παιχνίδι και φυσική άσκηση

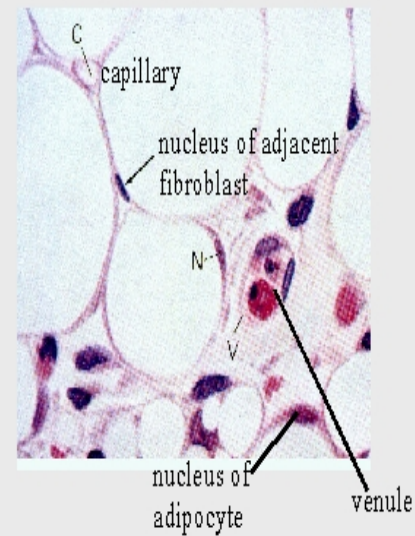


## Μέρος Β

# Μοριακοί Μηχανισμοί Υπεύθυνοι για τις Επιπλοκές της Παιδικής Παχυσαρκίας στον Λιπώδη Ιστό

- Ο Λιπώδης Ιστός είναι ένα ενδοκρινείς όργανο το οποίο αποθηκεύει ενέργεια και ρυθμίζει τον μεταβολισμό

Adipose Tissue  
high power





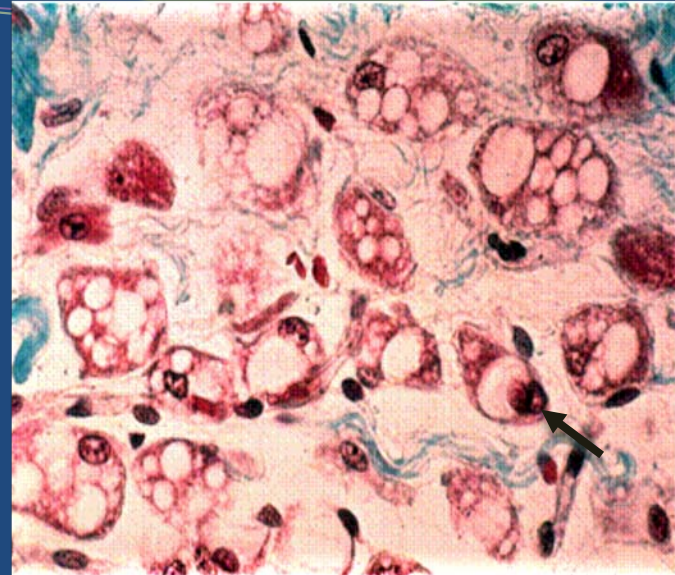
# Λιπώδης ιστος

*Διακρίνεται σε:*

## ■ Φαίο λιπώδη Ιστό

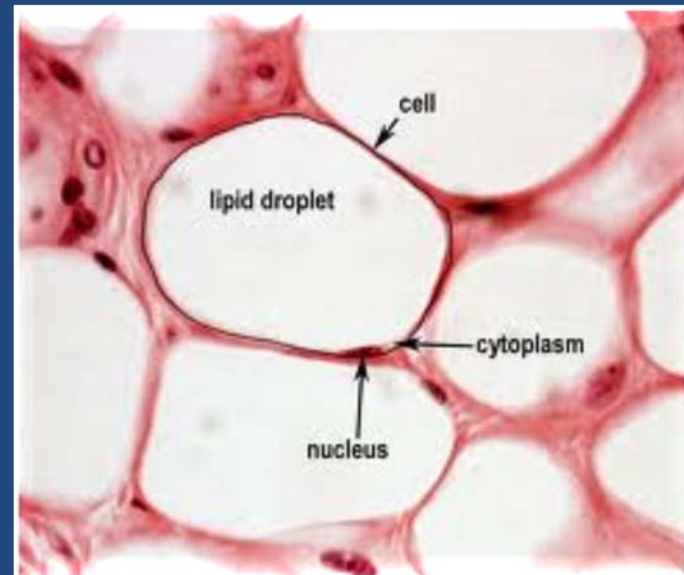
### ■ Θερμογένεση

- εγκλιματισμό στο κρύο
- μεταβολικό ρυθμό



## ■ Λευκό λιπώδη Ιστό

- αποθήκευση ενέργειας
- ρύθμιση μεταβολισμού



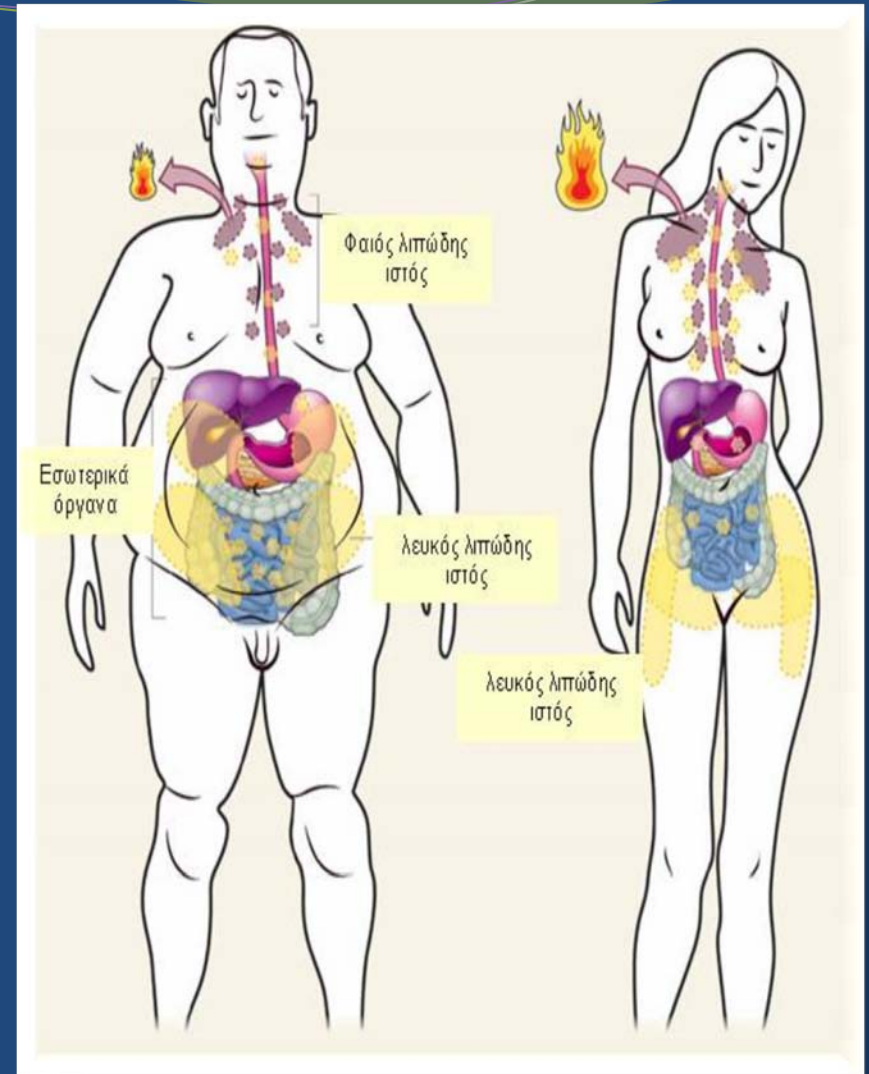
# Λιπώδης ιστός

## Φαίος λιπώδης Ιστός

- πίσω από τους μύες του *αιχένα* και του *τραχήλου*
- κατά μήκος της σπονδυλικής στήλης στο *στήθος* και στην *κοιλιακή χώρα*

## ■ Λευκός λιπώδης Ιστός

- Κοιλιακή χώρα
  - *Υποδόρια*
  - *Σπλαχνικά*
  - *Οπισθοπεριτοναϊκά*
- Κάτω άκρα
  - *Μηριαία*
  - *Γλουτιαία*



## Λειτουργία

### ■ Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

↓  
■ Νορανδρεναλίνη

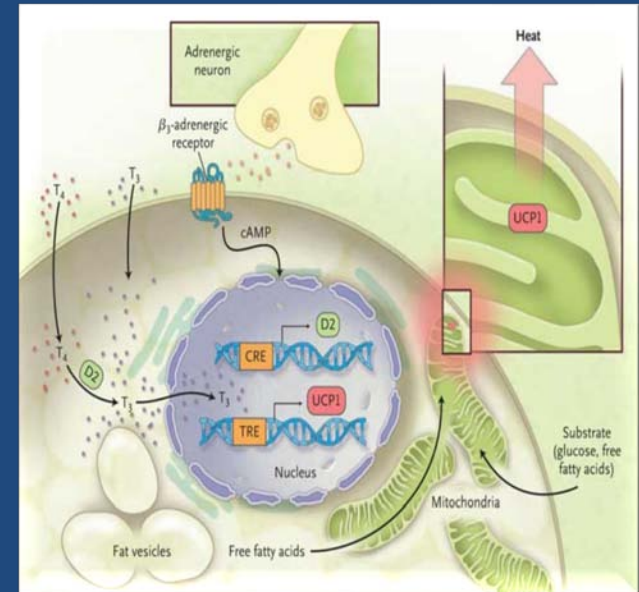
↓  
■ α- και β- αδρενεργικοί υποδοχείς

### ■ Πολλαπλασιασμός φαίων λιποκυττάρων

### ■ Μιτοχονδριογένεση

■ Ενεργοποίηση θερμογενίνης (thermogenin-UCP-1)

■ Διάσπαση λιπιδίων και γλυκόζη διατροφής



*Ενεργοποιείται από διατροφή χαμηλή σε λιπαρά μέσω της λεπτίνης*



# Λευκος Λιπωδης ιστος

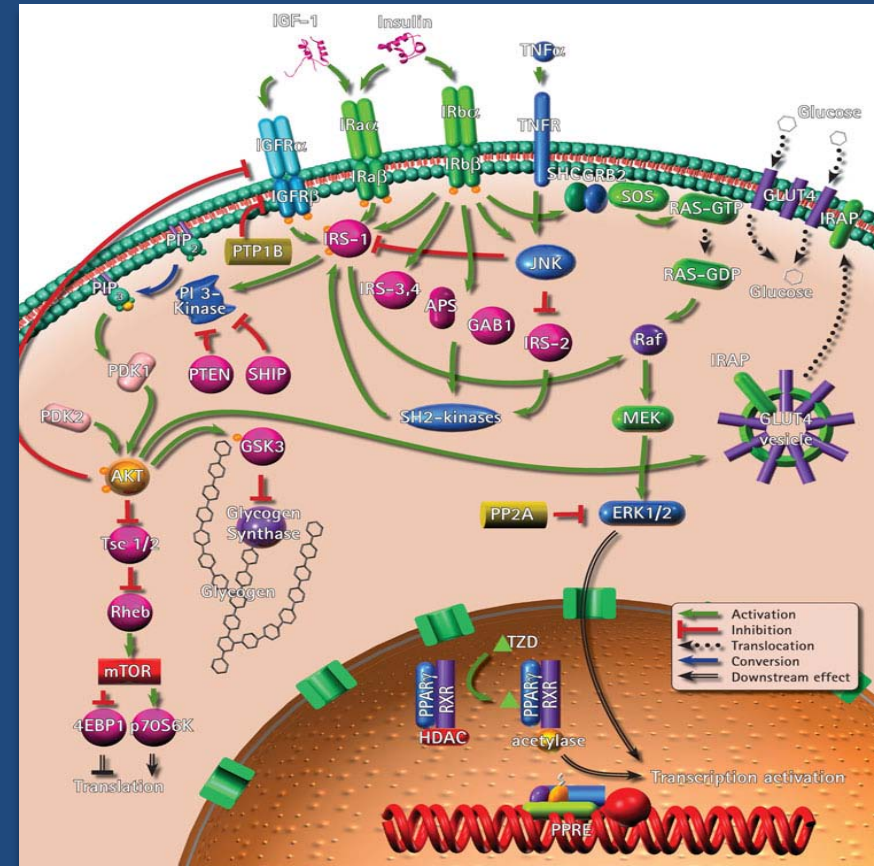
## Λειτουργίες

### ■ Πρόσληψη Γλυκόζης

- Σηματοδότηση ινσουλίνης
- Φωσφορυλίωση PI3K και Akt
- μετατόπιση GLUT4 στην πλασματική μεμβράνη

### ■ Γλυκονεογένεση/ Γλυκόλυση

- μεταβολισμός γλυκερόλης
- υδρόλυση γλυκογόνου



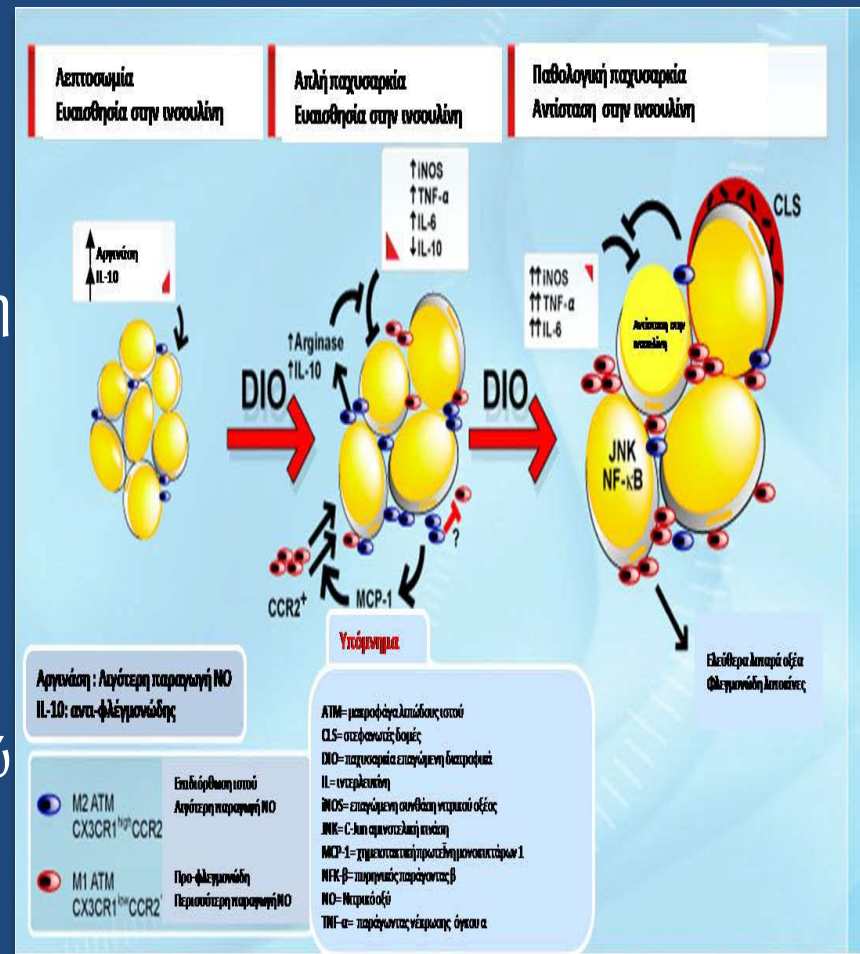
# Παχυσαρκία - Φλεγμονή και υπερτροφία Λιπώδους Ιστού

## Φλεγμονή

- ↑ έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων
- Στρατολόγηση και διήθηση μακροφάγων
- Χρόνια φλεγμονή

## Υπερτροφία

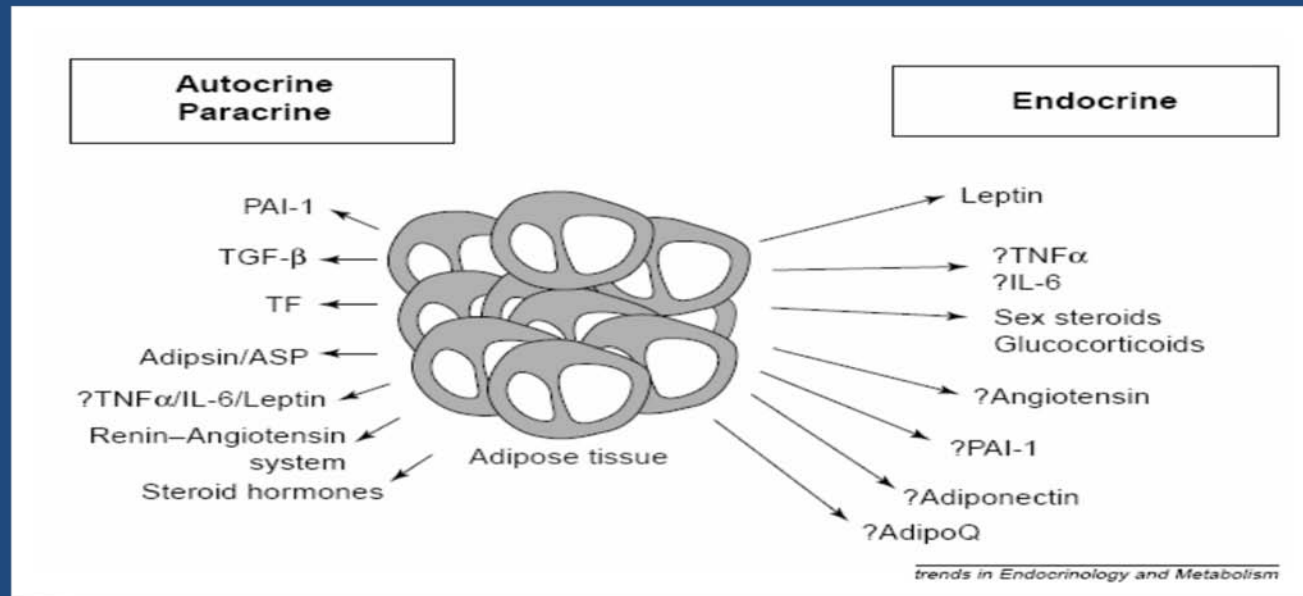
- Διαταραχή μεταβολισμού λιποκυττάρων
- Ινσουλινοαντίσταση
- λιπώδης διήθηση άλλων ιστών





# Λευκος Λιπωδης Ιστος

## Παρακρινής και Ενδοκρινής δράση



- **Αντιποκίνες:** Λεπτίνη, Αντιπονεκτίνη, Ρεζιστίνη
- **Πρωτεΐνες συμπληρώματος:** Αδιψίνη
- **Πρωτεΐνες οξείας φάσης:** PAI, CRP
- **Προφλεγμονώδεις παράγοντες:** TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1

# ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

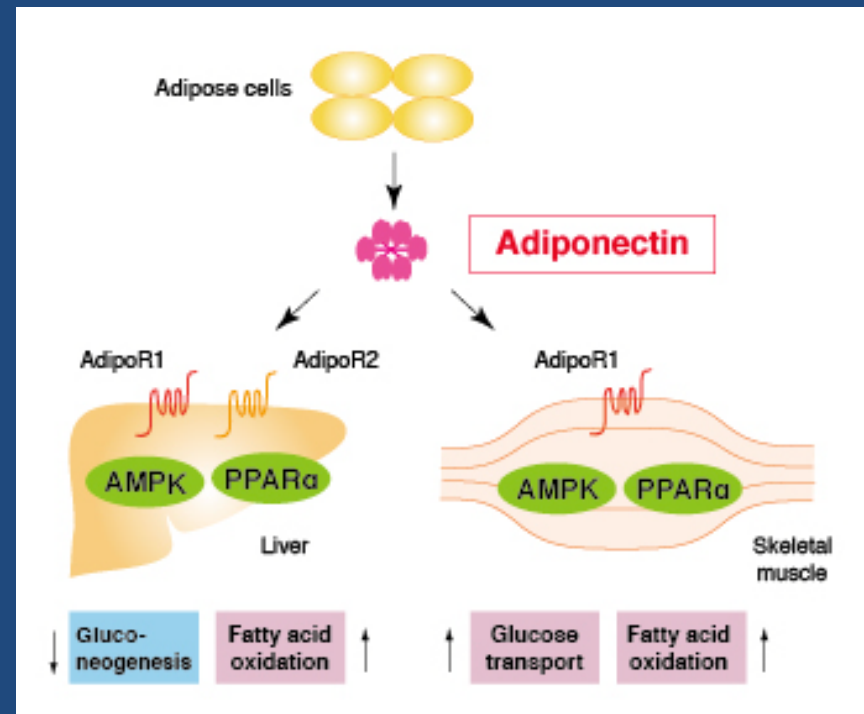
✓ Λιποκίνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό

✓ Επάγει:

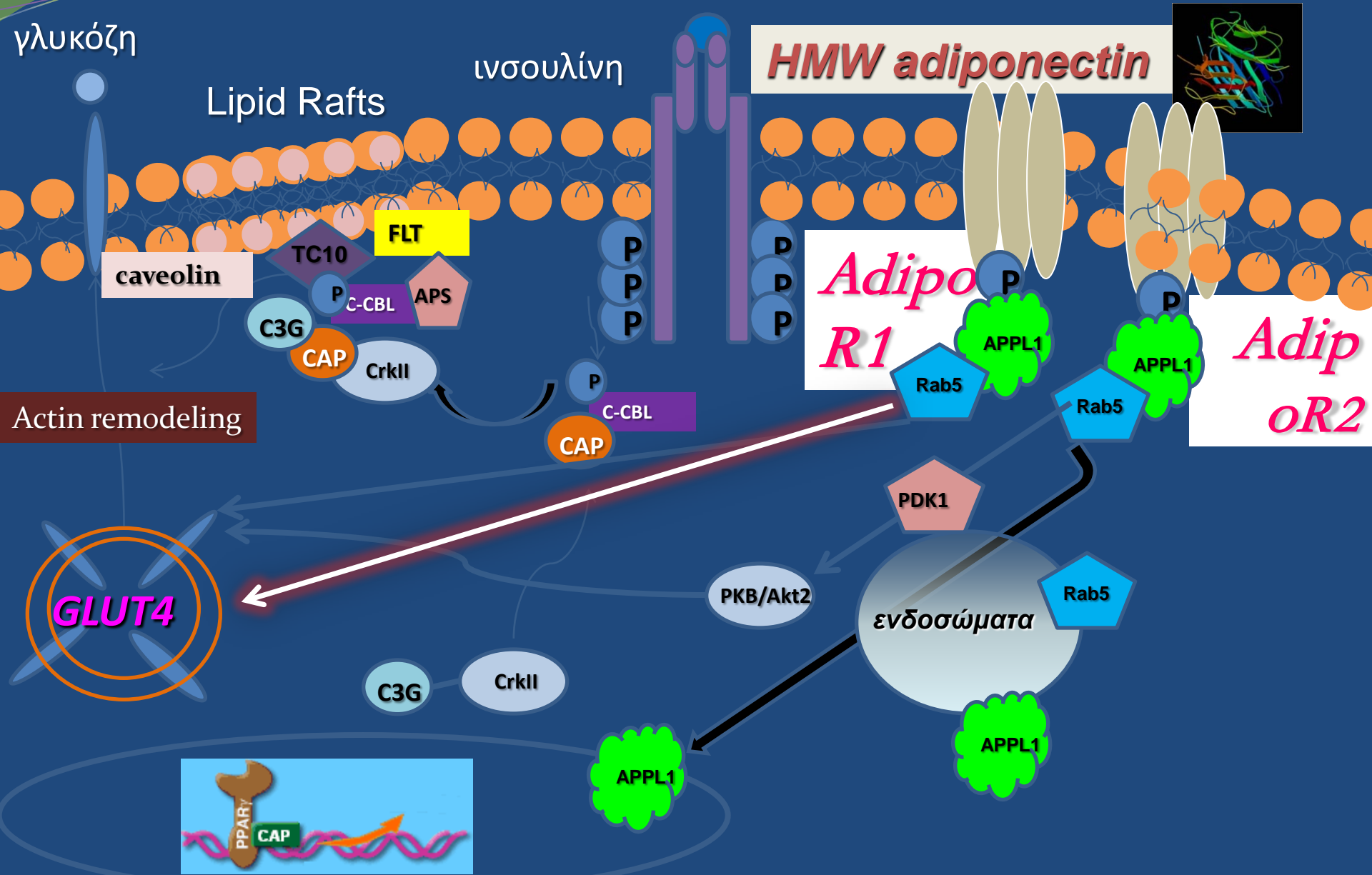
- Ινσουλινο-ευαισθησία
- Οξείδωση λιπαρών οξέων
- Μεταβολισμό γλυκόζης

✓ 2 υποδοχείς: AdipoR1 και AdipoR2

✓ Σε παχυσαρκία: ↓ υποδοχέων

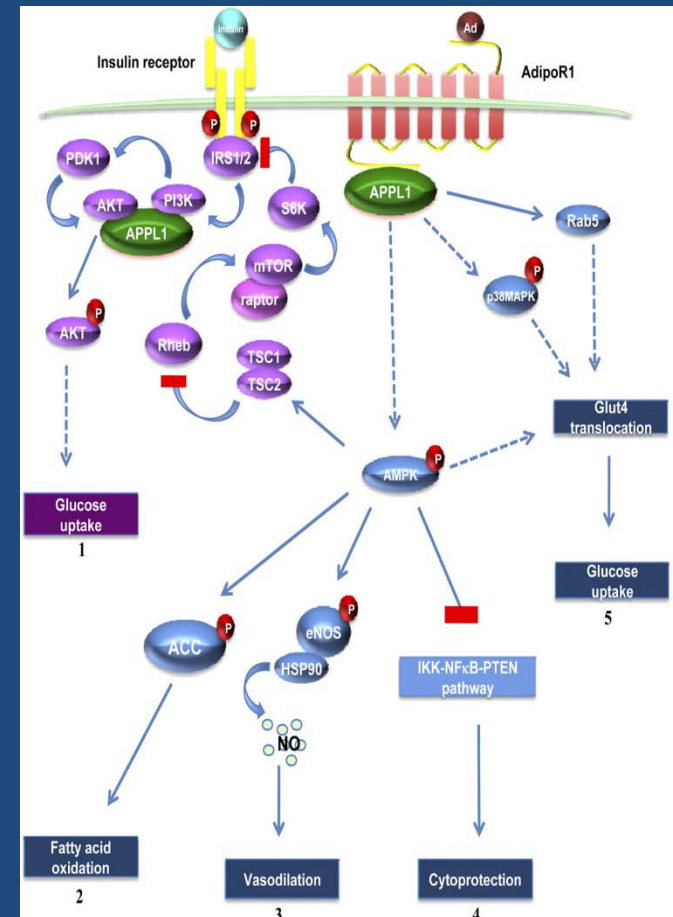


# Μονοπάτι Αδιπονεκτίνης - Ινσουλίνης



# Μονοπάτι Αντιπονεκτίνης και RAB5 στον λιπώδη ιστό

- 1) Η **Αντιπονεκτίνη** συνδέεται με το υποδοχέα AdipoR1 και
- 2) ενεργοποιείται η **APPL1** και
- 3) ενεργοποιείται η **GTPase RAB5** και
- 4) προκαλείται η μεταφορά του μεταφορέα γλυκόζης **GLUT4** στην πλασματική μεμβράνη για
- 5) να μεταφερθεί η **γλυκόζη** μέσα στο κύτταρο



# Μεθοδολογία της Μελέτης

- Αναπτύχθηκαν **Πρωτογενείς καλλιέργειες** λιποκυττάρων από βιοψίες χειρουργείων ρουτίνας κοιλιακού υποδόριου λιπώδους ιστού από **66 παχύσαρκα** (BMI > 95%) και **96 λεπτόσωμα παιδιά** (BMI < 85%) .
- Τα παιδιά χωρίστηκαν σε δύο ηλικιακές ομάδες :
  - **Ομάδα A:** 2 μηνών -7 ετών (προεφηβικά)
  - **Ομάδα B:** 9-12 ετών (προεφηβικά)
  - **Ομάδα C :** 10-15 ετών (εφηβικά)
- Η πρωτεϊνική έκφραση της Αντιπονεκτίνης και των AdipoR1, APPL1 και GTPaseRAB5 μελετήθηκαν σε **Western Immunoblotting**.
- Η ολική και HMW Αδιπονεκτίνη και η ινσουλίνη μετρήθηκαν στον ορό του αίματος με **Elisa**



# Πρωτεϊνική έκφραση Αντιπονεκτίνης

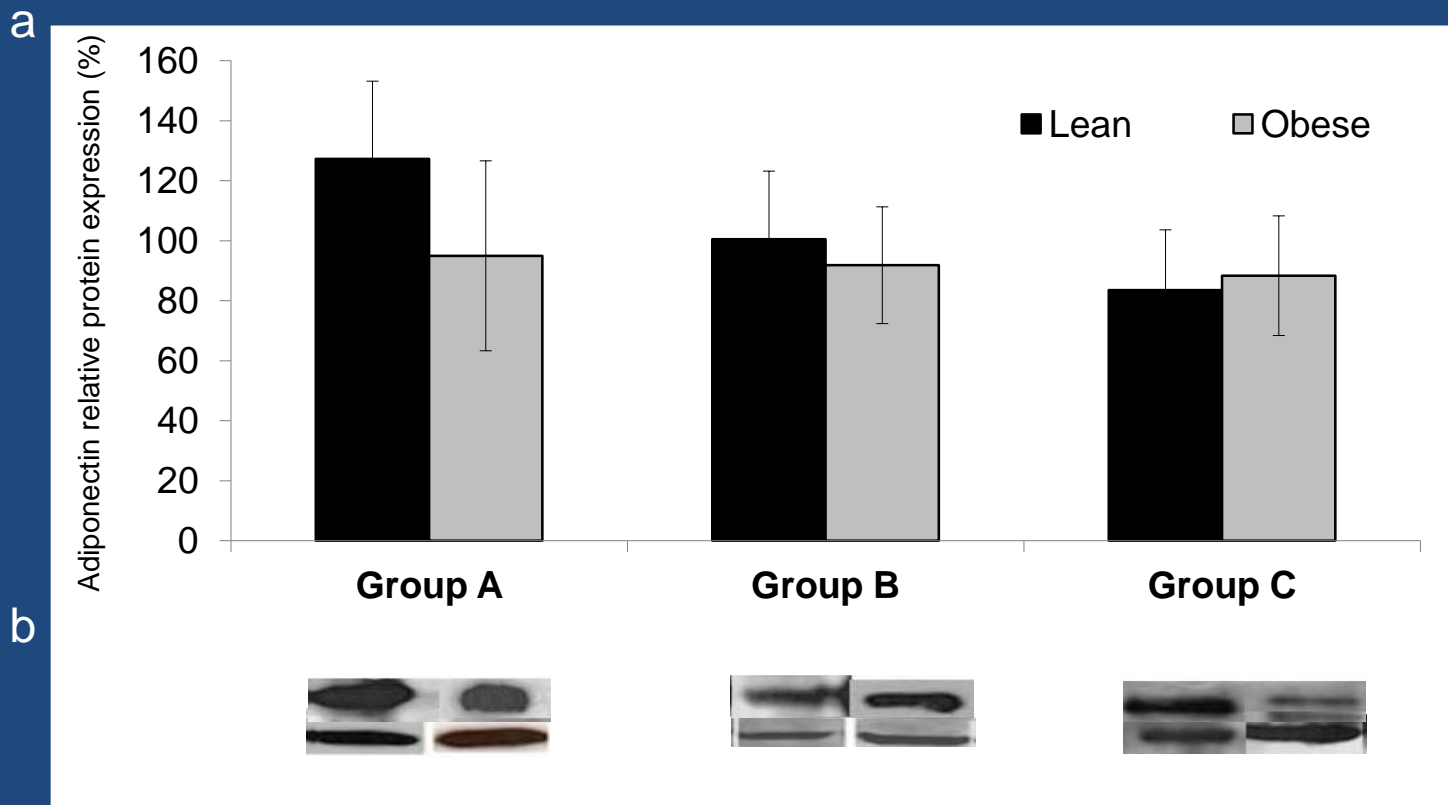


Figure 3. Human mature adipocytes' (MA) adiponectin protein expression in lean and obese prepubertal children and adolescents. a) protein quantification expressed as percent ratio of adiponectin: $\beta$ -tubulin estimated by densitometry showing that adiponectin's protein expression showed no significant differences between the lean and obese prepubertal children and adolescents. b) representative bands of western blots in lean and obese children. Values are mean  $\pm$  SEM (error bars). **(καμία σημαντική διαφορά)**

# Πρωτεϊνική έκφραση AdipoR1

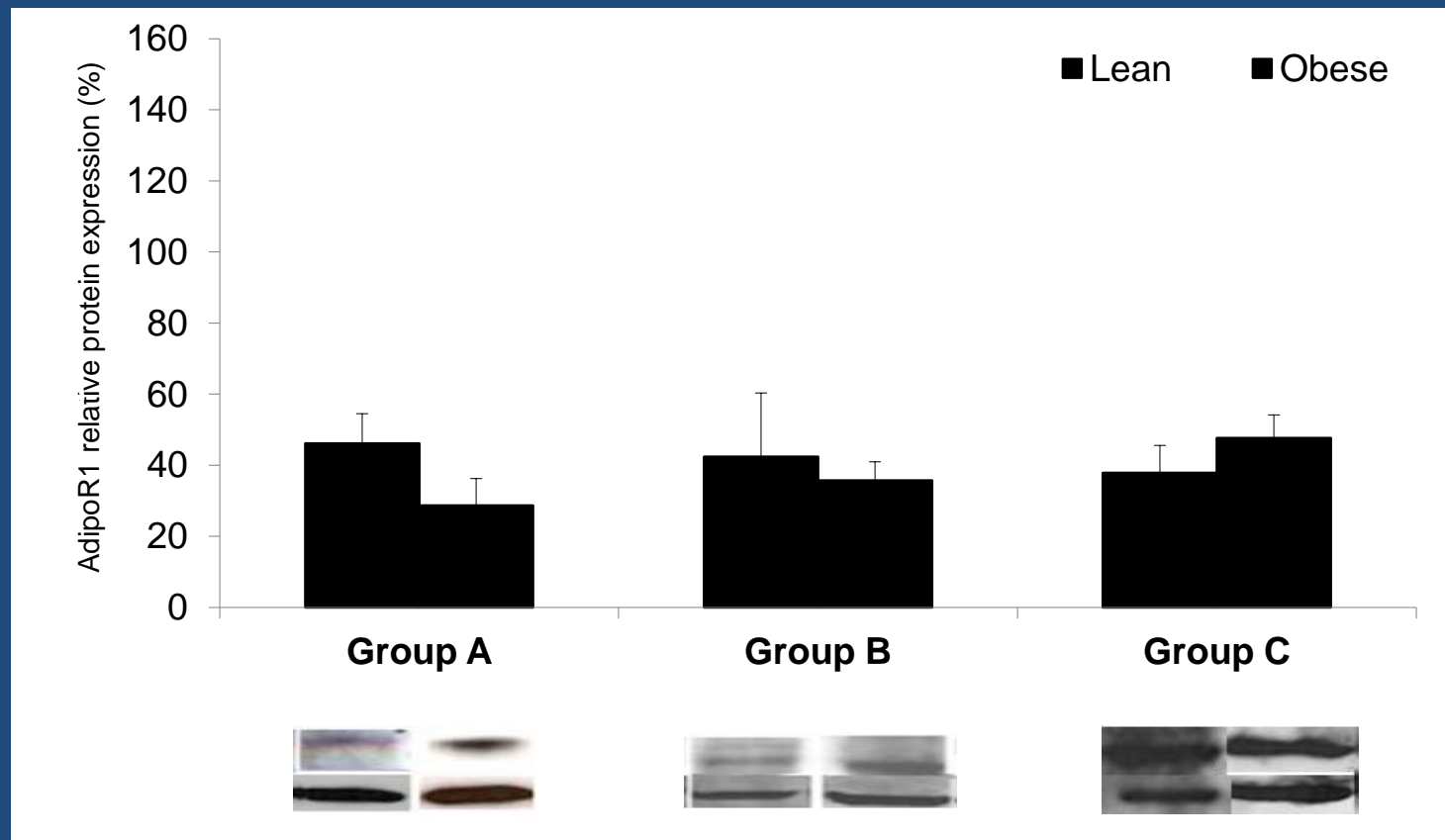
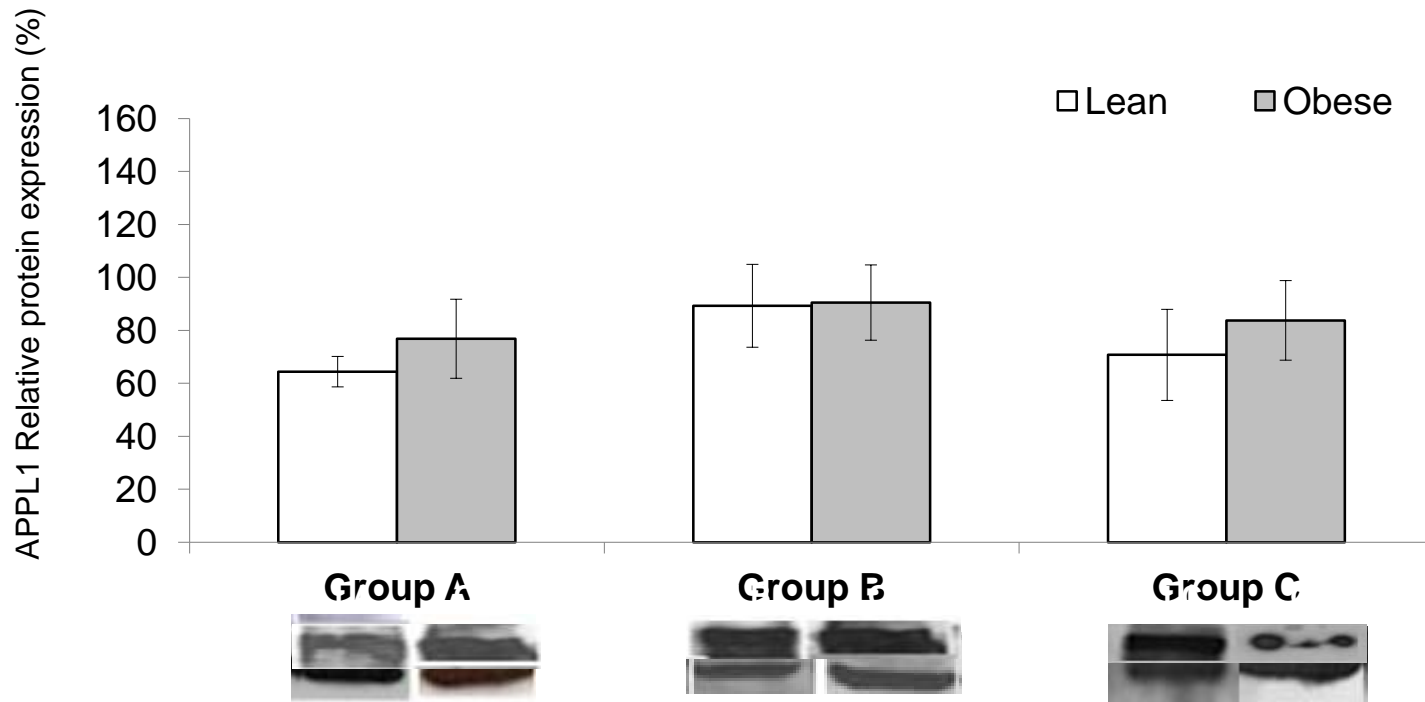
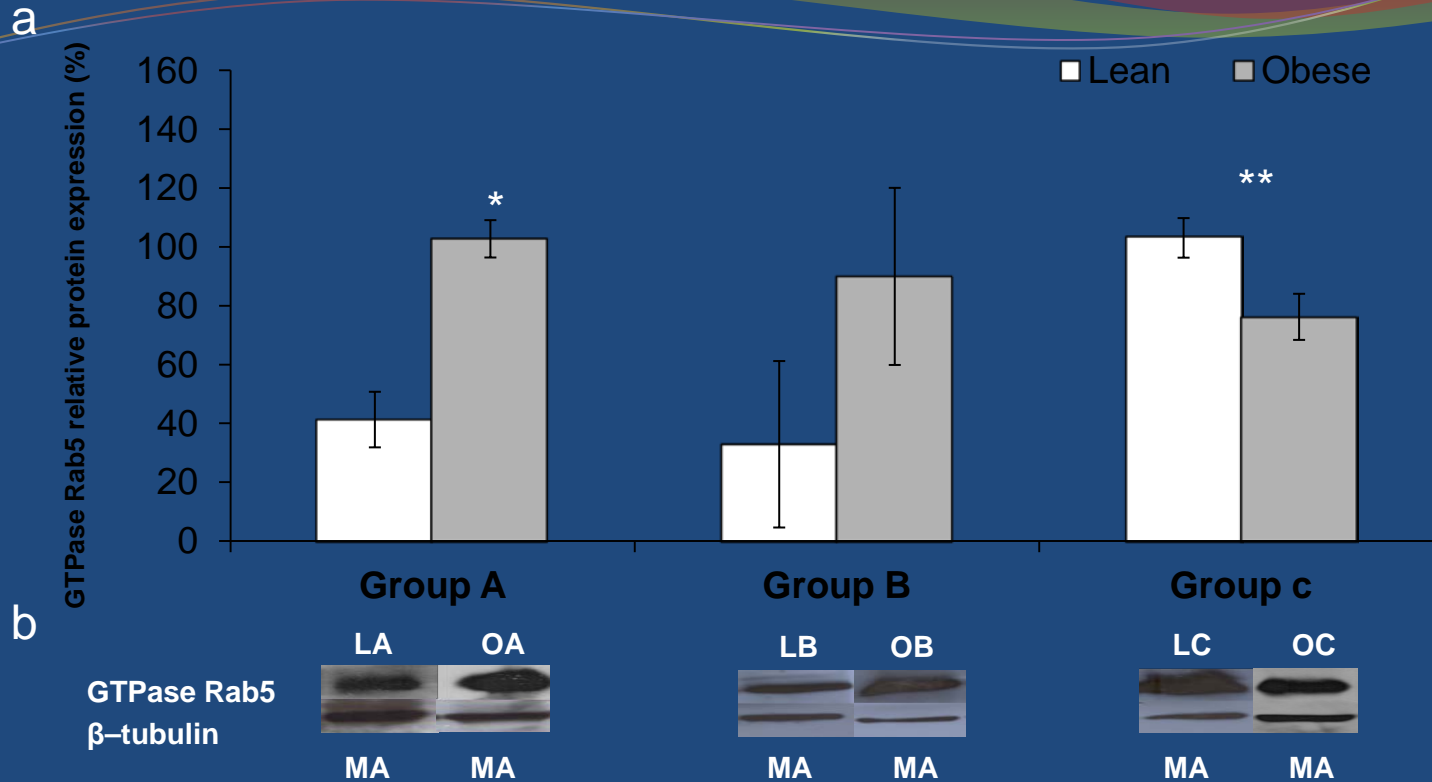


Figure 1. Human mature adipocytes' (MA) AdipoR1 protein expression in lean and obese prepubertal children and adolescents. a) protein quantification expressed as percent ratio of AdipoR1: $\beta$ -tubulin estimated by densitometry showing that AdipoR1's protein expression showed no significant differences between the lean and obese prepubertal children and adolescent. b) representative bands of western blots in lean and obese children. Values are mean  $\pm$  SEM (error bars). **(καμία σημαντική διαφορά)**



## Πρωτεϊνική έκφραση APPL1

Figure 2. Human mature adipocytes' (MA) APPL1 protein expression in lean and obese prepubertal children and adolescents. a) protein quantification expressed as percent ratio of APPL1:β-tubulin estimated by densitometry showing that APPL1's protein expression showed no significant differences between the lean and obese prepubertal children and adolescents. b) representative bands of western blots in lean and obese children. Values are mean  $\pm$  SEM (error bars). **(καμία σημαντική διαφορά)**



## Πρωτεϊνική Έκφραση της GTPase RAB5

Σημαντική μείωση της GTPaseRAB5 στους παχύσαρκους έφηβους

Figure 4. Human mature adipocytes' (MA) GTPaseRab5 protein expression in lean and obese prepubertal children and adolescents. a) protein quantification expressed as percent ratio of GTPaseRab5: $\beta$ -tubulin estimated by densitometry showing that GTPaseRab5's protein expression showed a significant increase in the younger obese prepubertal children in comparison to their respective lean (\*  $p=0.0001$ ), a significant increase in the lean adolescents in comparison to the lean prepubertal children (\*\*  $p=0.001$ ) and a significant decrease in the obese adolescents in comparison to the lean adolescents (\*\*  $p=0.001$ ). b) representative bands of western blots in lean and obese children. Values are mean  $\pm$  SEM (error bars)

# Συμπέρασμα της Μελέτης

- Η σημαντική μείωση της GTPase RAB5 στα λιποκύτταρα των παχύσαρκων εφήβων πιθανόν να τους βάζει σε κίνδυνο για μειωμένη μεταφορά του μεταφορέα γλυκόζης στην πλασματική μεμβράνη με πιθανό αποτέλεσμα της μειωμένης πρόσληψης γλυκόζης μέσα στο κύτταρο.