

ETIOPATOGENIA OBEZITĂȚII

Dr. Adrian Copcea*

*medic primar Diabet, Nutriție, Boli Metabolice
Centrul Medical Asteco, Cluj-Napoca
www.astecomedical.com

Obezitatea este o boală multifactorială ce rezultă din interacțiuni complexe între determinanți genetici și factori de mediu, în mod particular alimentația și sedentarismul. Principala caracteristică, vizată de toate definițiile obezității, o reprezintă excesul de țesut adipos. Acesta rezultă din alterarea homeostaziei energetice în sensul în care aportul depășește cheltuielile energetice (balanță energetică pozitivă), excesul de energie convertindu-se în depozite de grăsime. Țesutul adipos este implicat la rândul său în patogeneza, fiind un organ endocrin și paracrin activ, cu sinteză hormonală proprie (leptina, adiponectina etc.)^[1]

Deși factorii genetici și factorii de mediu acționează simultan și sunt interconectați (relație abordată de ramuri medicale precum nutrigenetica și nutrigenomica^[20]), epidemia actuală de obezitate este un argument în favoarea rolului preponderent al factorilor de mediu, în contextul în care, pe de o parte, sunt bine documentați factori de mediu pro- obezogeni legați de stilul de viață modern, în timp ce, pe de alta parte, sunt improbabile modificări genetice recente care să explice epidemia, mutațiile genetice necesitând o propagare de-a lungul multor generații ^[2].

FACTORII ETIOLOGICI AI OBEZITĂȚII

FACTORII DE MEDIU

Factorii de mediu sunt implicați în patogeneza obezității prin promovarea sau facilitarea unui stil de viață caracterizat prin creșterea aportului caloric și scăderea cheltuielilor energetice (*tabel 1*). ^[3,4,5,6]. Rolul factorilor de mediu în etiologia obezității este susținut de documentarea modificărilor fenotipice ale unor populații cu caracteristici genetice comune, dar care trăiesc în medii diferite. Spre exemplu, indienii Pima care trăiesc în Arizona (S.U.A.) au o greutate mai mare în medie cu 25 kg decât indienii Pima din Mexic ^[14].

Tabelul 1. Factori de mediu potențial implicați în patogeneza obezității, prin impactul asupra aporturilor și/sau cheltuielilor energetice

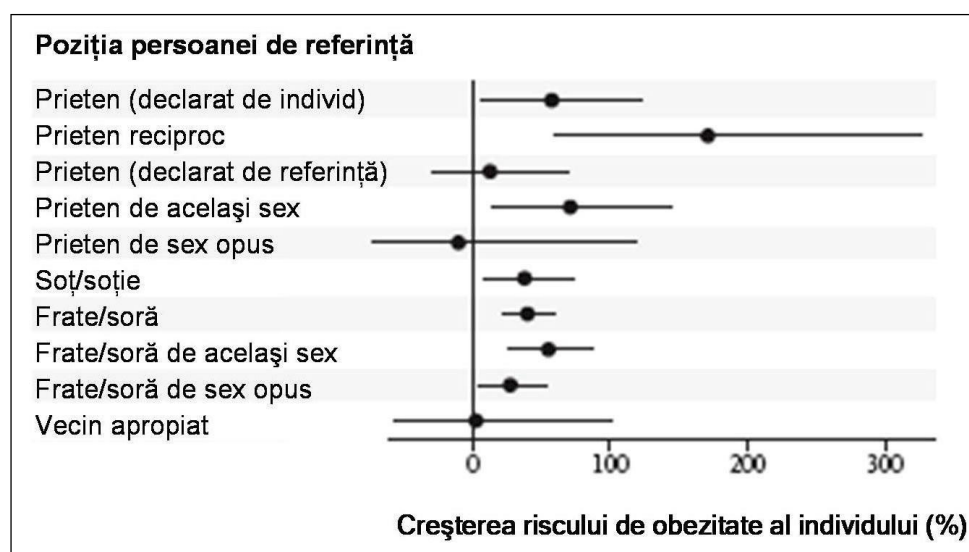
FACTORI DE MEDIU POTENȚIAL IMPLICAȚI ÎN CREȘTEREA APORTURILOR ENERGETICE	FACTORI DE MEDIU POTENȚIAL IMPLICAȚI ÎN SCĂDEREA CHELTUIELILOR ENERGETICE
<ul style="list-style-type: none"> -Disponibilitatea alimentelor cu conținut caloric și lipidic ridicat, a băuturilor răcoritoare calorigene -Alimentația în afara casei, scăderea timpului pentru prepararea meselor la domiciliu, disponibilitatea alimentelor cu timp scăzut de preparare (inclusiv răspândirea dispozitivelor pentru preparare rapidă: cuptoare cu microunde, blendere) -Conținutul caloric și lipidic ridicat al majorității produselor fast-food -Creșterea mărimii porțiilor achiziționate/consumate, diferențele mici de preț în achiziționarea unei porții mai mari -Publicitatea: televiziune, alte forme de mass-media, publicitatea pentru copii în restaurantele 	<ul style="list-style-type: none"> -Disponibilitatea mass-media; creșterea timpului alocat televiziunii, calculatorului, jocurilor video -Folosirea curentă a automobilului -Scăderea activității fizice ocupaționale: tehnologizarea -Disponibilitatea ascensoarelor, benzilor rulante în clădiri; arhitectura urbana -Scăderea timpului de joacă petrecut de copii în afara locuinței (scăderea timpului de supraveghere disponibil pentru părinți, teama legată de potențialele pericole) -Scăderea numărului de ore de activitate fizică în școli -Prețul crescut/accesibilitatea scăzută la anumite

fast-food; -Disponibilitatea produselor dense energetic în școli sau proximitate -Prețul scăzut al majorității alimentelor dense caloric -Ineficiența/absența măsurilor legislative și/sau a educației la nivel de populație referitor la conținutul alimentelor sau etichetarea produselor -Disproporția între calitatea senzorială și calitatea nutrițională a alimentelor; varietatea, palatabilitatea* alimentelor cu densitate calorică mare	activități fizice (înot, tenis) -Limite sociale (absența partenerilor pentru sporturi implicând minim 2 participanți). -Creșterea timpului petrecut la serviciu, (implicit scăderea timpului pentru alte activități) -Infrastructura inadecvată (lipsa de trotuare, de piste ciclabile)
---	--

*Palatabilitate =calitate a unui aliment al cărui consum produce o senzație agreabila

-Exista modele care descriu și o dimensiune sociologica a răspândirii obezității. Un astfel de model, dezvoltat pe baza studiului Framingham, sugerează că obezitatea se poate răspândi în rețele sociale după un tipar identificabil și cuantificabil, care depinde de natura legăturilor interumane. (figura 1)^[7].

Figura 1. Probabilitatea unui individ de a deveni obez în funcție de tipul de relație cu o persoană de referință care ar putea deveni obeză: analiza de subgrup a Framingham Heart Study



FACTORII GENETICI

Impactul factorilor genetici este dificil de cuantificat în formele comune de obezitate, datorita complexității interacțiunilor dintre factorii genetici și cei de mediu. Eritabilitatea, definită ca procent al variației interindividuale explicate prin factori genetici, este cel mai fiabil estimată prin studiile pe gemeni. În cazul indicelui de masa corporala, eritabilitatea la gemeni este estimată la 64-84%^[11], iar corelația intra-pereche pentru IMC în cazul gemenilor monoziagoți care trăiesc în medii diferite este de 70% pentru sexul masculin și de 66% pentru sexul feminin^[12]. În populația generală, se estimează că 25-40% dintre diferențele individuale în greutate sau adipozitate pot fi explicate prin factori genetici^[13].

-Aprofundarea cunoașterii rolului factorilor genetici în obezogeneză permite clasificarea obezității în 3 categorii în funcție de etiologia genetică: obezitatea poligenică, obezitatea sindromică și obezitatea monogenică.

1. *Formele poligenice de obezitate* sunt formele comune, în care interacțiunile genotip- fenotip sunt complexe, au loc în tot spectrul de IMC, la nivel populațional, iar influența anumitor locusuri genetice asupra obezității este moderată. Identificarea genelor a căror disfuncție poate fi implicată în obezitate, prin impactul asupra aporturilor și/sau cheltuielilor energetice, se face prin studii de asociere^[15]. Aproximativ 425 gene sau biomarkeri sunt în legătură directă sau indirectă cu apariția obezității la om, conform Obesity Gene Map Database 2005. Prin linkaj genetic s-au stabilit legături între anumiți cromozomi și fenotipuri de ingestie nutritivă: cromozomul 20 (aport caloric), 2 (aport de acizi grași saturați), 7 (dezinhibiție), 3 (foame) etc. (tabelul 2).^[19].

Tabelul 2. Locusuri genetice implicate în obezitatea la om (studii de asociere)

DETERMINANT GENETIC (gena candidata)	LOCUS	FENOTIP
LEPR (receptorul de leptină)	1p31	Compoziția corporala ^[71]
POMC (proopiomelanocortină)	2p23.3	Leptina la copiii obezi ^[19]
GHRL (grelina)	3p26-p25	Obezitatea la femei ^[19]
CART (transcripția modulată de cocaină și amfetamină)	5q	Indicele talie-șold la bărbați ^[72]
MC4R (receptorul pentru melanocortina 4)	18q22	Procentul de masă grasă la femei ^[19]
ADRB2 (receptorul β -2 adrenergic)	5q31-q32	IMC, circumferința abdominală, indicele talie-sold, leptina ^[19]
-	1p21.2	Consumul energetic total, carbohidrați, grăsimi ^[70]
-	20q13.13	Consumul de carbohidrați ^[70]
-	12q14.1	Consumul de grăsimi ^[70]

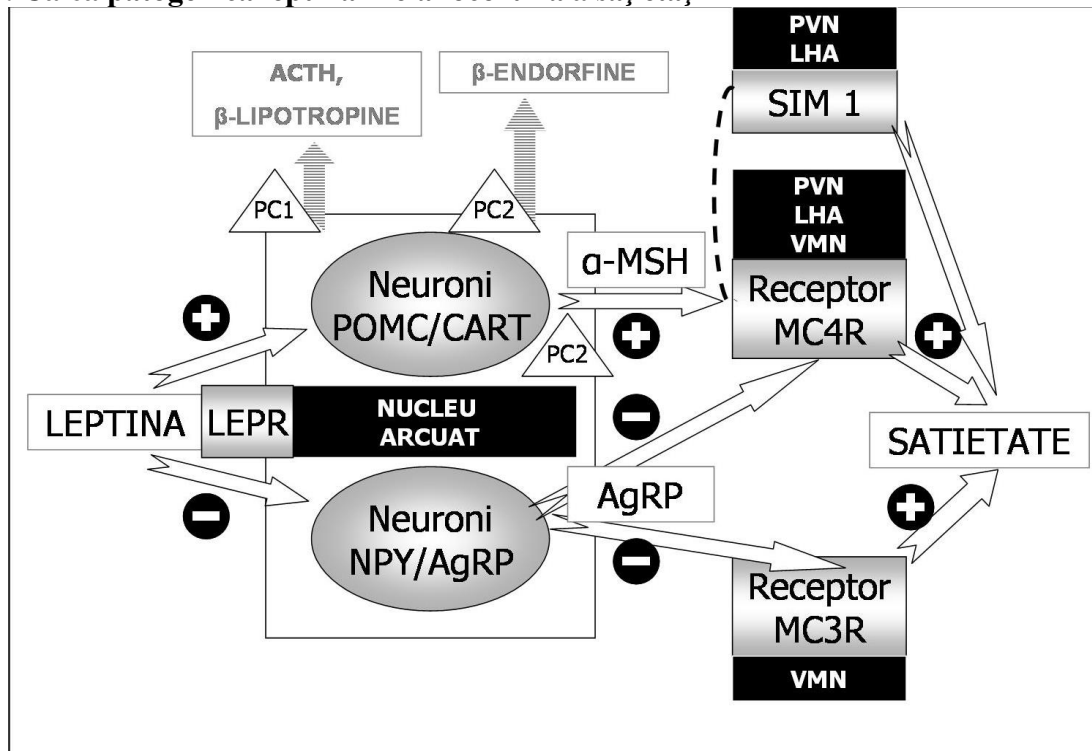
2. **Sindroamele genetice asociate cu obezitate** (sindroamele pleiotropice, formele de obezitate sindromică) sunt forme rare de obezitate cu determinism genetic mendelian. Există aproximativ 30 de afecțiuni, clasificate ca sindroame genetice, în care obezitatea este asociată cu disfuncții organice, mai frecvent retard mental și anomalii specifice de dezvoltare. Câteva din formele de obezitate sindromică, împreună cu prevalența și modalitatea de transmitere sunt redată în *tabelul 3*

Tabelul 3. Sindroame genetice cu obezitate: caracteristici fenotipice, prevalență și transmitere genetica

Afecțiune	Fenotip	Prevalență	Transmitere
Sindromul cromozomului X fragil	Obezitate, retard mental, macroorhidism, dismorfism, anomalii de comportament	1-5/10.000	x-linkată dominantă
Sindrom Prader-Willi	Obezitate, retard mental, statură mică, hipotonie, hipogonadism hipogonadotropic, hiperfagie	1/25.000	Autosomal dominantă
Sindrom Bardet-Biedl	Obezitate, retard mental, dismorfism al extremităților (sindactilie, brahidactilie sau polidactilie), distrofie retiniană sau retinopatie pigmentară, hipogonadism, anomalii renale	<1/100.000	Autosomal recesivă
Osteodistrofia ereditara Albright	Obezitate, statură mică, anomalii scheletale, rezistență la PTH, TSH	1-9/ 1.000.000	Autosomal dominantă
Sindrom ulnar-mamar (sindrom Shintzel)	Obezitate, hipogonadism, anomalii ulnare, disfuncția glandelor mamare și axilare	Excepțională	Autosomal dominantă
Sindrom Wilson-Turner	Obezitate, retard mental, ginecomastie	Excepțională	x-linkată recesivă
Sindrom Alstrom	Obezitate, diabet, surditate, disfuncție hepato-renală, distrofie retiniană	Excepțională	Autosomal recesivă
Sindrom Cohen	Obezitate, retard mental, hipotonie, dismorfism craniofacial	Excepțională	Autosomal recesivă
Sindrom Mehmo	Obezitate, retard mental sever, diabet, epilepsie, microcefalie	Excepțională	x-linkată recesivă

3. **Formele monogenice de obezitate** (formele de obezitate genetică “pură”) sunt cauzate de un defect al unei singure gene, cu transmitere mendeliană. Fenotipul constă în obezitate morbidă cu debut în copilărie, fără asocierea altor anomalii de dezvoltare întâlnite în sindroamele pleiotropice. Formele monogenice de obezitate sunt cunoscute din 1997, când au fost raportate primele cazuri de obezitate prin deficit congenital de leptină, reversibile prin tratament de substituție^[16]. Principala cale patogenică afectată în formele monogenice de obezitate este calea leptină-melanocortină (figura 2) ^[17,46,47].

Figura 2. Calea patogenică leptină-melanocortină a sațietății



LEPR=receptorul pentru leptina; POMC=pro-opiomelanocortina; CART=cocaine and amphetamine-related transcript ; NPY=neuropeptid Y; AgRP=Agouti-related protein; α -MSH=hormonul melanocito-stimulator α ; SIM-1=single minded homolog 1; PVN=nucleul paraventricular; LHA=aria hipotalamica laterala; VMN=nucleul hipotalamic ventro-medial; MC-4 R=receptorul pentru melanocortina 4; MC-3 R=receptorul pentru melanocortina 3; PC1=prohormon convertaza 1; PC2=prohormon convertaza 2

Actualmente se cunosc 10 forme monogenice de obezitate (tabelul 4)^[18], dintre care cele mai frecvente sunt cele datorate deficitului receptorului de melanocortina 4 (MC4R). Anomaliile acestui receptor au o prevalență în populația generală de 6-9/10.000 și par a fi implicate și în formele comune (poligenice) de obezitate. Anomaliile lanțului patogenic melanocortinic sunt responsabile de 5-6% din cazurile de obezitate severă la om.

Tabelul 4. Determinismul genetic în formele monogenice de obezitate

Gena	Produs genetic	Cromozom
LEP	Leptina	7q31
PCSK1	Prohormon convertaza 1	5q15-21
MC4R	Receptorul pentru melanocortina 4	18q22
LEPR	Receptorul pentru leptina	1p31
POMC	Pro-opiomelanocortina	2p23
SIM1	<i>Single-minded homolog 1</i>	6q16-21
MC3R	Receptorul pentru melanocortina 3	20q13.2
CRHR1	Factorul R1 de eliberare a corticotropinei	17p12-22
CRHR2	Factorul R2 de eliberare a corticotropinei	7p14.3
MCHR	Hormonul r de concentrare a melaninei	22q13.2

ALȚI FACTORI

Deși factorii genetici și de mediu discutați mai sus (implicit interacțiunea dintre aceștia) explică majoritatea cazurilor de obezitate (formele comune, poligenice, “obezitatea prin exces caloric”), există și forme de obezitate secundară, în care o afecțiune medicală determină alterarea unor mecanisme implicate în homeostazia energetică (senzația de foame/sațietate, metabolismul bazal, termogeneza indusă alimentar etc.). Aceste cazuri însumează sub 5% din toate cazurile de obezitate, și includ obezitatea hipotalamică (din afectarea traumatică, tumorală sau infecțioasă a hipotalamusului^[8]), obezitatea iatrogenă, obezitatea din bolile endocrine (sindrom Cushing, hipotiroidism, deficitul de hormon somatotrop etc.). Relația dintre obezitate și sistemul endocrin este complexă, majoritatea modificărilor endocrine fiind însă adaptative, și nu etiologice^[73]. Nu în ultimul rând, asocierea unor tulburări de comportament alimentar cu obezitatea (*binge-eating disorder*, bulimia nervoasă) ar putea indica o relație cauză-efect și astfel atribuirea etichetei de “obezitate secundară”. În schimb obezitatea nu este considerată o tulburare de comportament alimentar. Alți factori psihologici specificați ca fiind implicați în etiopatogeneza obezității (ex. stresul), își validează influența printr-o ingestie calorică ce depășește consumul energetic. Cercetări recente susțin ipoteza unei contribuții a infecțiilor virale în obezogeneza la om. Dintre cele 8 virusuri cunoscute a fi implicate cauzal în obezitate (5 virusuri animale, 3 umane), doar două virusuri au fost legate de obezitatea la om: un adenovirus aviar (SMAM-1) și un adenovirus uman (adenovirus 36, AD-36). Virusii Ad-36 (prezent la 30% dintre indivizii obezi și la 11% dintre non-obezi), Ad-37 și Ad-3 acționează direct asupra țesutului adipos, determinând acumularea de trigliceride și diferențierea pre-adipocitelor în adipocite mature^[9,10]. Deși crește adipozitatea, adenovirusul 36 ameliorează, paradoxal, profilul lipidic și sensibilitatea la insulină^[21,22]. Legătura dintre adenovirusul 36 și apariția obezității la om (“infectobezitate”) deschide noi perspective cu privire la patogeneza, prevenția și tratamentul obezității^[23].

MECANISME ETIOPATOGENICE ÎN OBEZITATE

Numeroase mecanisme sunt implicate în patogeneza obezității, prin inducerea sau favorizarea unei balanțe energetice pozitive. Homeostazia energetică este reglată, la nivel central și periferic, prin mecanisme dinamice, complexe, care au rolul de a menține în echilibru aporturile, cheltuielile și depozitele energetice, și implicit o greutate constantă sau corespunzătoare cu o dezvoltare normală. Alterarea acestor mecanisme, prin factori genetici și/sau de mediu, poate conduce la obezitate prin depozitarea diferenței energetice dintre aporturi și cheltuieli. Principalele mecanisme implicate în reglarea aporturilor și cheltuielilor energetice sunt prezentate în *tabelul 5* și *tabelul 6*.

Homeostazia energetică presupune mecanisme de reglare pe mai multe nivele:

- După sediul reglării: reglare centrală (sistem nervos central), periferică (țesut adipos, sistem digestiv, țesut muscular);
- După funcționalitatea temporală: reglare pe termen lung (feedback țesut adipos – sistem nervos central) sau pe termen scurt (feedback tub digestiv – sistem nervos central)
- După ritmicitatea proceselor: reglare tonică (prin semnale stabile în timp) sau episodică (prin semnale cu variații temporale semnificative)
- După implicarea factorilor genetici: mecanisme cu determinism sau cu susceptibilitate genetică

Tabelul 5. Mecanisme implicate în reglarea aporturilor energetice

Sediul reglării	Sistem biologic/organ implicat	Mecanism / efectori	Consecințe
CENTRAL	Centri nervoși superiori	-Declanșarea fazei cefalice a digestiei (salivație, secreție de hormoni gastrointestinali)	-Apariția /potențarea senzației de foame, în contextul expunerii la factori de mediu (alimente, reprezentarea alimentelor)
	Hipotalamus	-Integrarea semnalelor cerebrale și periferice (circulație, tract gastrointestinal); -Secreția de neuropeptide orexigene (NPY*, AgRP*) și anorexigene (melanocortine, serotonina)	-Menținerea echilibrului între aporturi și cheltuieli energetice (homeostazia energetică)
	Sistem endocannabinoid	-Secreția de canabinoizi (anandamida, 2-AG*)	-Creșterea aporturilor energetice; auto-perpetuarea semnalelor orexigene
PERIFERIC (mecanisme aferente)	Tract gastrointestinal	-Activarea mecano- și chemoreceptorilor	-Reglarea pe termen scurt a sațietății și a mărimii aporturilor alimentare
		-Secreția hormonilor gastrointestinali: (GLP-1*, GIP*, CCK*, grelina, NPY, alții)	-Scăderea aportului caloric (GLP-1, CCK, NPY), încetinirea golirii gastrice (GLP-1), creșterea aportului caloric (grelina)
	Pancreas	-Secreția de insulină, amilina, glucagon	-Scăderea aportului nutritiv la nivel central (insulina), scăderea cantitativă a aporturilor (glucagon), încetinirea golirii gastrice (amilina)
	Țesut adipos	-Secreția de leptină	-Inducerea sațietății prin acțiune directă la nivel hipotalamic
Alte mecanisme	Sistem endocrin	-Secreția de glucocorticoizi, somatostatina, STH*, estradiol, progesteron	-Creșterea aporturilor (glucocorticoizi, STH, progesteron+estradiol), scăderea aporturilor (estradiol, somatostatina)

*AgRP=Agouti-related protein; NPY=neuropeptidul Y; 2-AG=2-Arahidonil glicerol; GLP-1=Glucagon-like peptide-1, GIP=polipeptidul gastric inhibitor, *sin.* polipeptidul insulinotropic glucozo-dependent; CCK=colecistokinina, STH=hormon somatotrop

Tabelul 6. Mecanisme implicate în reglarea cheltuielilor energetice

Sediul reglării	Sistem biologic/organ implicat	Mecanism / efectori	Consecințe
CENTRAL	Centri nervoși superiori, hipotalamus	-Detectarea modificărilor de temperatură și de alimentație, activarea neuronilor POMC* și secreția de α MSH*	-activarea sistemului nervos simpatic -activarea termogenezei induse alimentar
PERIFERIC (mecanisme eferente)	Sistem nervos simpatic	-producția de epinefrină, norepinefrină	-activarea receptorilor adrenergici (în mod particular β -3): termogeneza -creșterea consumului muscular de oxigen
	Țesut adipos brun	-exprimarea proteinei UCP-1*	-termogeneza simpatico-indusă
	Sistem muscular scheletic	-contractie musculara	-cheltuiala energetică mecanică și termică
	Sisteme moleculare	-furnizarea de energie pentru funcționarea la nivel celular și de organ	-cheltuieli energetice obligatorii (metabolism bazal)
Alte mecanisme	Sistem endocrin	-Secreția de hormoni tiroidieni, corticoizi	-cheltuieli energetice (metabolism bazal)

*POMC=pro-opiomelanocortina; α MSH=hormonul melanotrop stimulator- α ; UCP- 1=*Uncoupling Protein-1*

FEEDBACK-UL ȚESUT ADIPOS - INGESTIE ALIMENTARĂ: LEPTINA ȘI INSULINA

Relația dintre țesutul adipos și controlul ingestiei alimentare este implicată în reglarea pe termen lung a homeostaziei energetice. Doi hormoni, sintetizați în periferie într-o concentrație proporțională cu mărimea țesutului adipos, și cu efecte directe de semnalare și reglare la nivel central (hipotalamic), au fost asociați cu reglarea pe termen lung a homeostaziei energetice, având rol de adipostat: leptina și insulina.

Leptina este considerată hormonul central al obezității, atribuindu-se rolul principal în reglarea pe termen lung a homeostaziei energetice, prin feedback-ul negativ între mărimea depozitelor adipoase și aporturile alimentare. Produs al genei obezității (gena *ob*, cromozomul 7: 7q31.3), leptina este un hormon proteic (167 aminoacizi) secretat în cea mai mare măsură în țesutul adipos alb, proporțional cu mărimea depozitelor energetice^[24], și preluat din circulație de țesuturile țintă (hipotalamus, ovar, prostată,

testicul), unde acționează prin intermediul receptorilor specifici (codificați de gena *lepr*), în special prin izoformele lungi: LRb.^[26] Funcționarea normală a acestui feedback energetic presupune o secreție crescută de leptină odată cu acumularea de țesut adipos, urmată de creșterea sațietății la nivel hipotalamic și scăderea ingestiei alimentare, cu scopul reechilibrării balanței energetice. Secreția hormonului este influențată și de statusul aporturilor calorice, stările de ingestie alimentară scăzută (*ex. post*) asociindu-se cu o concentrație scăzută de leptină. În schimb, leptina nu prezintă variații semnificative pe parcursul ingestiei alimentare. Legătura patogenică dintre leptină și obezitate a fost documentată odată cu primele cazuri de obezitate prin deficit genetic de leptină, reversibile prin tratament de substituție. În formele comune de obezitate feedbackul negativ leptină-aporturi este, în mod contrar, disfuncțional. Concentrația crescută de leptină (proporțională cu mărimea țesutului adipos) este acompaniată de o alterare a funcției reglatoare prin rezistență la leptină. Acest fapt contribuie esențial la eșecul terapiei cu analogi de leptină în formele comune de obezitate^[28].

Insulina este, în mod similar leptinei, un hormon a cărui concentrație sanguină este proporțională cu masa grasă, și al cărui efect fiziologic implică inducerea directă a sațietății, la nivel hipotalamic, prin inhibarea neuronilor orexigeni NPY/AgRP și prin stimularea neuronilor anorexigeni POMC/CART din nucleul arcuat.^[27] Insulina este un hormon proteic (51 aminoacizi) produs de celulele β pancreatice, cu secreție stimulată de glucide și proteine, având ca rol principal preluarea glucozei sanguine în țesuturile țintă (ficat, mușchi, țesut adipos). Similar leptinei, în obezitate insulina nu-și exercită eficient rolul fiziologic, datorită insulinoresistenței. Mai mult, rezistența la insulină este un element patogenic important în diabetul zaharat tip 2 și central în sindromul metabolic, a cărui definiție curentă implică obezitatea abdominală. În contrast cu potențialele efecte benefice ale insulinei în controlul ponderal, terapia insulinică se asociază, în practică, cu creștere în greutate^[29]. De asemenea, terapiile care amendează insulinoresistența, utilizate în tratamentul diabetului zaharat tip 2, nu se asociază cu o scădere ponderală importantă (metforminul: scădere medie de ~2 kg în 3 ani^[30]), sau se asociază cu creștere în greutate (tiazolidindionele, efect de clasă^[31]).

FEEDBACK-UL NEGATIV INGESTIE ALIMENTARĂ – INGESTIE ALIMENTARĂ: HORMONII GASTROINTESTINALI

Feedback-ul negativ ingestie alimentară – ingestie alimentară este implicat în reglarea pe termen scurt a homeostaziei energetice, și se referă la reglarea aporturilor nutritive prin reacțiile fiziologice declanșate de ingestia alimentară. În sens mai larg, acest feedback se regăsește în mecanismul complex de reglare a apetitului, care cuprinde atât momentele de ingestie alimentară, în care hormonii secretați de tubul digestiv joacă rolul primordial, cât și ansamblul comportamentului alimentar, în reglarea căruia rolul cheie revine sistemului nervos central, în mod particular hipotalamusului.

Hormonii gastrointestinali sunt peptide secretate de celulele endocrine ale tubului digestiv (stomac, intestin subțire, intestin gros), implicate în reglarea pe termen scurt a homeostaziei energetice, prin semnalarea, la nivel central, a statusului alimentar (distensie gastrică, variații de conținut în nutrienți), având ca și consecință adaptarea mărimii și frecvenței ingestiei alimentare (axul tub digestiv-creier al reglării apetitului).

Acțiunea acestor hormoni de reglare pe termen scurt cuprinde lanțuri patogenice comune cu ale hormonilor implicați în reglarea pe termen lung a homeostaziei energetice (leptina), precum sistemul melanocortinic al sațietății. Cunoașterea efectelor unor peptide intestinale (GLP-1, GIP) a fost aprofundată odată cu folosirea pe scară largă a terapiilor bazate pe rolul acestora în tratamentul diabetului zaharat tip 2 (terapiile incretinice: incretinomimetice, analogi de GLP-1, inhibitori de DPP-4). Hormonii gastrointestinali au efect anorexigen, cu o singură excepție: grelina. Rolul peptidelor intestinale în reglarea apetitului a fost evaluat ca bază pentru potențiale terapii farmacologice pentru obezitate (peptidul YY3-36, oxintomodulina, colecistokinina, blocanții de grelină).

Grelina (ghrelina), este un peptid (28 aminoacizi) secretat de celulele X/A din stomac, cu rol în inițierea meselor (secreție maximă preprandială, cu scădere rapidă odată cu ingestia alimentară^[37]). Grelina este singurul peptid orexigen cunoscut, având efect direct de stimulare a ingestiei alimentare la nivel hipotalamic, printr-un mecanism opus leptinei^[32]. Concentrația serică a grelinei reflectă statusul nutrițional, fiind crescută în stări de balanță energetică negativă (post, anorexie, scădere în greutate) și scăzută în stări de balanță energetică pozitivă (formele comune de obezitate). Anumite forme de obezitate sunt caracterizate, paradoxal, prin nivele crescute de grelină. În aceste cazuri, hormonului i se atribuie rol etiologic, prin promovarea unei senzații de foame exacerbate, care conduce la hiperfagie (sindromul Prader-Willi).

Colecistokinina (CCK), secretata de celulele I din intestinul proximal, într-o manieră ciclică, este primul hormon gastrointestinal cu rol dovedit în reglarea apetitului. Colecistokinina, a cărei secreție este stimulată de lipide și proteine, are rol în modularea contractilității colecistului, în stimularea secreției pancreatice (*sinonim*. pancreozimina), precum și în inducerea sațietății, prin mecanism vagal sau prin acțiune hipotalamică directă^[33].

Peptidul glucagon-like 1 (GLP-1), secretat de celulele L din ileonul distal și colon, ca răspuns la ingestia de carbohidrați și lipide, este un peptid (30 aminoacizi) derivat din proglucagon, împreună cu GLP-2 și oxintomodulina (hormoni reușiți anterior sub termenul “enteroglucagon”). GLP-1 și **GIP** (peptidul insulinotrop glucozo-dependent *sin.* peptidul gastric inhibitor, secretat de celulele K duodenale), sunt principalii hormoni incretinici. Noțiunea de efect incretinic definește secreția de insulină semnificativ crescută după ingestia orală de glucoză comparativ cu infuzia intravenoasă (*intestinal secretion of insulin*). Acțiunile GLP-1 includ, în afara de stimularea glucozo-dependentă a insulinosecreției (axul entero-insular), inhibarea secreției de glucagon, scăderea secreției acide și a motilității gastrice, și promovarea sațietății la nivel central^[36]. În obezitate și în diabetul zaharat tip 2, secreția postprandială de GLP-1 este redusă^[38], însă, în diabetul tip 2, acțiunea GLP-1 este intactă^[35]. Rolul GIP în reglarea apetitului este echivoc. Un alt hormon derivat din proglucagon, *oxintomodulina*, are rol demonstrat în scăderea aporturilor alimentare, atât în administrarea periferică cât și centrală. Acțiunea sa cuprinde atât activarea receptorilor GLP-1, cât și mecanisme independente de GLP-1, precum suprimarea grelinei^[34].

Peptidul YY, (PYY) secretat de celulele L din intestinul subțire și gros, face parte, împreună cu *polipeptidul pancreatic (PP)*, secretat de celulele F pancreatice) și cu *neuropeptidul Y* (sintetizat exclusiv la nivel neuronal) din familia peptidelor cu structură terțiară de tip PP, cu acțiuni mediate de receptori comuni^[39]. **Polipeptidul pancreatic** (36 aminoacizi) inhibă secreția pancreatică exocrină și contracția colecistului, modulează motilitatea gastrointestinală. Efectele PP sunt opuse în funcție de tipul de administrare: scăderea aporturilor alimentare (administrare periferică) sau stimularea apetitului (administrare centrală). Concentrația serică de PP este invers proporțională cu aporturile nutritive (scăzută în cazul aporturilor mari, crescută în cazul aporturilor mici, de ex. anorexia nervoasă). Anumite studii au documentat eficiența administrării periferice de PP în forme de obezitate cu hiperfagie și alterarea senzației de sațietate, precum sindromul Prader-Willi^[40]. **Peptidul YY (PYY)** este co-secretat cu GLP-1 în segmentele distale ale tubului digestiv. Forma majoră a hormonului, atât la nivel enteral cât și în circulație, **PYY 3-36**, are efecte de inhibare a apetitului la concentrații fiziologice. Administrarea periferică de PYY 3-36 este urmată de o inhibiție a aportului alimentar de câteva ore, principalul mecanism fiind inhibarea neuronilor hipotalamici orexigeni NPY^[41].

FEEDBACK-UL NEGATIV INGESTIE ALIMENTARĂ – INGESTIE ALIMENTARĂ: METABOLIȚII CIRCULANȚI

Glucoza. Hipotalamusul este capabil a exercita funcția de senzor al glucozei circulante. Unul din mecanisme este similar celei β -pancreatice, el implicând transportul intracelular al glucozei prin GLUT-2, fosforilarea glucozei de către glucokinază, creșterea ATP intracelular, închiderea canalului K_{ATP} , acumularea de Ca intracelular și activarea funcțiilor specifice. GLUT-2 și glucokinaza sunt prezente în nucleul arcuat și nucleul paraventricular^[61]. Hipotalamusul dispune și de alte mecanisme de senzor al glucozei, fapt dovedit de păstrarea excitabilității la glucoză a neuronilor din nucleul arcuat privați de subunitatea Kir 6.2 a canalului de $K^{[62]}$. Glucoza activează neuronii anorexigeni POMC, și inhiba neuronii NPY ai nucleului arcuat, stabilind o legătură fiziologică între statusul alimentar și apetit.

Acizii grași liberi au, de asemenea, potențial de semnalare hipotalamică (prin esterificare de către acil-CoA sintetaza și activare consecutivă a canalelor K_{ATP}). Administrarea centrală de acizi grași cu lanț lung conduce la scăderea aporturilor alimentare printr-un mecanism independent de leptină^[63]. Nivelele circulante de acizi grași cu lanț lung (LCFA, *long-chain fatty acids*) sunt crescute la persoanele cu obezitate și/sau diabet zaharat tip 2, constituind o legătură patogenică clasică între obezitate, insulinorezistență și diabet zaharat tip 2^[64].

REGLAREA CENTRALĂ A HOMEOSTAZIEI ENERGETICE: HIPOTALAMUSUL

Integrarea semnalelor aferente pe termen lung (statusul țesutului adipos, semnalat de leptină și insulină) și pe termen scurt (statusul aporturilor alimentare, semnalat de hormonii gastrointestinali: grelină, colecistokinină, peptide derivate din proglucagon, hormoni incretinici, peptide PP, și de metaboliții circulanți) revine hipotalamusului. Acesta primește semnale aferente, via sistem nervos sau circulație, și procesează semnale eferente care modulează ingestia și cheltuiala energetică. În reglarea centrală a apetitului, hipotalamusul este legat funcțional de trunchiul cerebral (nucleul tractului solitar), arii corticale (aria prefrontală) și sistemul de recompensă (amigdală, nucleul accumbens). Teoria clasică a unei influențe duale a hipotalamusului (aria laterală: foame, aria ventro-medială: sațietate) a fost înlocuită de conceptul căilor neuronale discrete, integrate într-o rețea neuronală cu acțiune mediată prin neurotransmițători orexigeni (foame) sau anorexigeni (sațietate)^[42].

Nucleul arcuat deține rolul de “centru al apetitului”, rol privilegiat de o poziționare strategică, respectiv contactul cu o barieră hemato-encefalică incompletă, care permite recepționarea semnalelor periferice (insulină, leptină, hormoni gastro-intestinali, metaboliți circulanți). Nucleul arcuat cuprinde două populații neuronale implicate major în reglarea aporturilor alimentare: neuronii orexigeni NPY/AgRP, care co-exprima neuropeptidul Y (NPY) și AgRP (*Agouti-related protein*), și neuronii anorexigeni POMC/CART, care co-exprimă pro-opiomelanocortina (POMC) și neuropeptidul CART (*cocaine- and amphetamine-related transcript*). Nucleii orexigeni și anorexigeni sunt interrelaționați, proteina AgRP fiind antagonistul endogen al receptorului MC4-R pentru α -MSH, principala melanocortină produsă de neuronii POMC. Sistemul melanocortinic (*figura 2*) joacă un rol cheie în reglarea homeostaziei energetice, fiind responsabil de o “inhibiție tonică” a alimentației, cu perioade de relaxare în care influența primară revine AgRP care, inhibând receptorii melanocortinici MC3-R și MC4-R, stimulează alimentația^[42]. Eferentele nucleului arcuat includ alte arii hipotalamice: nucleii paraventricular (PVN), dorsomedial (DMN), ventromedial (VMN), aria hipotalamică laterală (LHA), implicați în diferite grade în reglarea aporturilor și cheltuielilor energetice. Distrucția DMN și VMN induce creștere în greutate (dramatică în cazul lezării VMN), în timp ce lezarea LHA induce scădere în greutate.

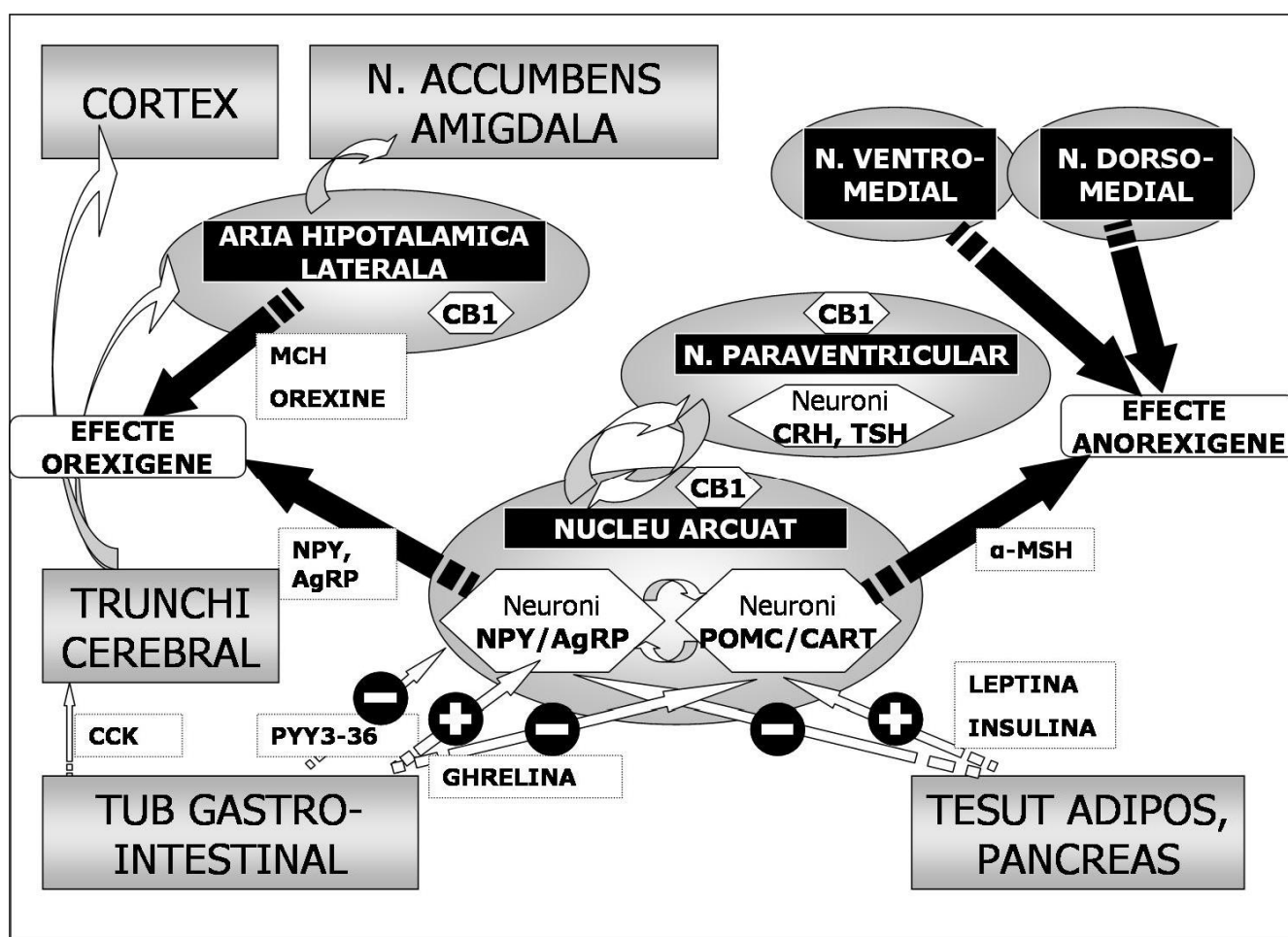
Nucleul paraventricular integrează semnale aferente de la nucleul arcuat, și secretă hormonii corticotrop (CRH) și tireotrop (TRH), implicați atât în reglarea aporturilor cât și a cheltuielilor energetice.

Aria hipotalamică laterală conține neuroni care secretă neuropeptide orexigene: hormonul de concentrare a melaninei (MCH), orexinele A și B (denumite și hipocretine). În reglarea apetitului la nivel hipotalamic

intervin, în relație cu aceste structuri, numeroase alte sisteme biologice, precum: sistemul endocannabinoid (în particular la nivelul PVN), sistemul de recompensă (în raport cu LHA, VMN), nicotina (la nivelul nucleului arcuat, VMN), nivelele circulante de metaboliților - glucoza (VMN) etc.

Neuromediatorii sistemului de recompensă (serotonina, dopamina, opioizii, noradrenalina) au efect direct asupra apetitului atunci când sunt injectați la nivel hipotalamic. Aceste căi patogenetice au fost cercetate ca posibile ținte ale terapiilor farmacologice adresate obezității, unele dintre ele fiind deja utilizate în practică: sibutramina și rimonabant. Administrarea de sibutramină (inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei) promovează sațietatea prin mecanisme ce includ activarea neuronilor POMC și inhibiția neuronilor NPY din nucleul arcuat^[44]. Inhibitorul receptorului cannabinoid CB1, rimonabant, are la nivel hipotalamic efecte asupra mai multor nuclee: arcuat (neuronii POMC, dar nu și neuronii NPY), paraventricular (neuronii ce produc CRH), aria hipotalamică laterală (neuronii ce produc MCH și orexinele)^[45]. Câteva din mecanismele de reglare a homeostaziei energetice la nivelul hipotalamusului sunt prezentate în figura 3.

Figura 3. Mecanisme de reglare a homeostaziei energetice la nivel hipotalamic



*CCK=colecistokinina, NPY=neuropeptid Y, AgRP=Agouti-related protein, POMC=pro- opiomelanocortina, CART=cocaine- and amphetamine-related transcrip, CRH=hormon corticotrop, TSH=hormon tireotrop, α -MSH=hormon α -melanocitostimulator, CB1=receptorul cannabinoid 1

FEEDBACK-UL POZITIV INGESTIE ALIMENTARĂ – INGESTIE ALIMENTARĂ: SISTEMUL ENDOCANABINOID

Sistemul endocannabinoid reprezintă un sistem fiziologic larg răspândit în organism, implicat în numeroase procese și, prezumtiv, în interconexiuni ale acestora: homeostazia energetică, inflamația, hemodinamica, imunitatea, funcția reproductivă, metabolismul glucidic, lipidic, funcțiile cognitive și emoționale, percepția durerii. El este constituit din receptorii canabinoizi (CB1 și CB2), liganzii acestora (endocanabinoizii: anandamida și 2-arahidonilglicerol) și enzimele implicate în producerea și metabolizarea endocanabinoizilor (lipaze, hidrolaze). Receptorii CB1 au fost identificați în creier, țesut adipos, tract gastro-intestinal, miocard, endoteliu vascular, terminații nervoase simpatice, iar receptorii CB2 au fost localizați în principal în sistemul imun. Sistemul endocannabinoid nu este activat în mod fiziologic (nu are o funcționare tonică), endocanabinoizii fiind produși “la cerere” (din fosfolipide membranare) și inactivați rapid după exercitarea acțiunii. În schimb, în anumite afecțiuni precum obezitatea sau comportamentele adictive, sistemul endocannabinoid este hiperactivat, iar modalitatea particulară de transmitere sinaptică (difuzia endocanabinoizilor din neuronul postsinaptic în neuronul presinaptic) determină o perpetuare auto-întreținută a semnalului^[48]. Întreruperea acestui feed-back pozitiv prin blocarea receptorilor CB1 (în special la nivelul hipotalamusului și al sistemului de recompensă, sedii cheie în reglarea aporturilor alimentare) s-a dovedit eficientă în tratamentul obezității. Cu toate acestea, potențialele beneficii ale blocanților de receptori CB1 (rimonabant, taranabant) sunt anulate de o balanță risc/beneficiu defavorabilă prin posibilitatea apariției unor efecte secundare potențial grave, în special de ordin psihiatric. (primul blocant CB1, rimonabant, disponibil în Uniunea Europeană din 2006 fiind retras de pe piață în 2008^[49]).

FEEDBACK-URI MOLECULARE: ADIPOKINELE

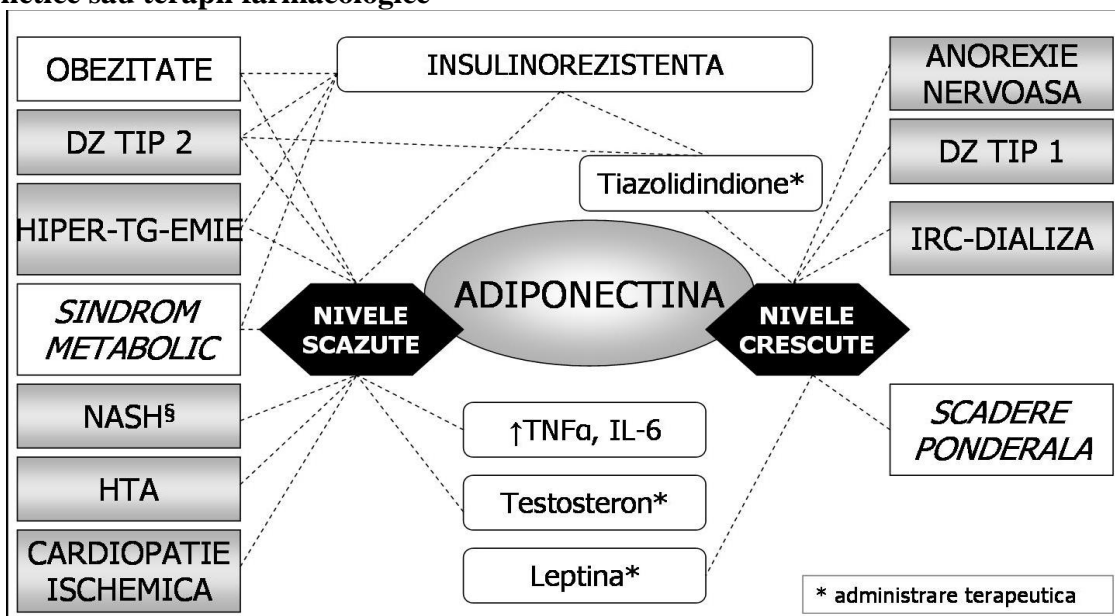
Țesutul adipos, al cărui exces reprezintă elementul definitoriu al obezității, este un țesut metabolic activ, cu secreție autocrină, paracrină și endocrină proprie. Odată cu descoperirea leptinei (1994), țesutul adipos a fost recunoscut ca organ endocrin. Peptidele sau citokinele secretate de țesutul adipos, cu rol hormonal sau enzimatic, sunt reunite sub termenul de adipokine. Acestea sunt implicate în lanțuri patogenice complexe, ce leagă funcțional afecțiuni precum obezitatea, tulburările metabolismului glucidic, dislipidemiile, hipertensiunea, statusul protrombotic, statusul proinflamator. Asocierea acestor afecțiuni, observată frecvent, a fost interpretată de-a lungul timpului în diferite maniere, alocând rolul primordial unor anumite elemente patogenetice cheie precum insulinorezistența sau, mai recent, obezitatea viscerală. Majoritatea abordărilor tind să înglobeze aceste afecțiuni într-o entitate patologică comună, eforturile medicinei contemporane regăsindu-se în definirea moderna a așa-numitului “sindrom metabolic”. Deși termenul, definirea și implicațiile practice ale unui astfel de concept sunt controversate, pașii către o teorie unificatoare a acestor afecțiuni converg înspre mecanisme moleculare comune. În concepția actuală, se atribuie un rol cheie în sindromul metabolic unei adipokine, *adiponectina*, ale cărei nivele sunt în strânsă legătură cu cvasi-majoritatea elementelor patogenetice sau afecțiunilor vizate de conceptul de sindrom metabolic: obezitatea, țesutul adipos visceral, insulino-rezistența,

diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea, boala cardiaca ischemica, inflamația, ateroscleroza.

Adiponectina, cea mai abundentă adipokină (descoperită în 1995), este un hormon polipeptidic (244 aminoacizi), codificat de gena adiponectinei de pe cromozomul 3p27 (locus căruia îi este atribuită susceptibilitatea genetică pentru obezitate, diabet zaharat tip 2 și sindrom metabolic), secretat exclusiv de către țesutul adipos, cu acțiuni modulate de receptorii adipoR1/R2 prezenți în organe precum ficatul, mușchii scheletici, cardiomiocitele, țesutul adipos, macrofage. Mutațiile genei adiponectinei conduc la diabet zaharat tip 2, hipertensiune, dislipidemie și ateroscleroză^[51]. Adiponectina exercită o pleiada de efecte metabolice favorabile: antiaterosclerotice, insulino-senzibilizante, antiinflamatorii, antifibrotice. Nivelul seric se corelează invers cu adipozitatea viscerală, IMC, tensiunea arterială sistolică și diastolică, colesterolul total și LDL-colesterolul, trigliceridele, acidul uric^[50]. Mecanismul de acțiune include creșterea oxidării acizilor grași la nivel tisular, cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină. Anumite condiții patologice sunt, însă, asociate cu nivele scăzute de adiponectină: obezitatea, diabetul zaharat tip 2, hipertrigliceridemia, steatohepatita non-alcoolica, hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică. Dealtfel, adiponectina este singura adipokină a cărei secreție este scăzută în obezitate (paradoxal). Aceste evidențe susțin ipoteza conform căreia o parte din mecanismele patogenice implicate în afecțiunile metabolice menționate ar putea fi datorate limitării efectelor protective ale adiponectinei. Reciproc, creșterea sintezei de adiponectină, observată în scăderea ponderală, ar putea fi responsabilă, cel puțin parțial, de efectele benefice (glicemice, tensionale, lipidice etc.) care o acompaniază. Mecanismele de reglare a nivelurilor de adiponectină sunt complexe, și intersectează alte mecanisme patogenice din obezitate (ex. hiperinsulinismul și insulinoresistența, hiperleptinemia și leptinorezistența).

Feedback-negativ între țesutul adipos însuși și nivelele de adiponectină este sugerat de corelația inversă între greutate și nivelul de adiponectină, inclusiv la valori normale ale IMC. Feedback-ul negativ dintre insulinoresistență și nivelele de adiponectină se reflectă indirect și în creșterea nivelurilor de adiponectină în terapia cu agoniști PPAR- γ (tiazolidindione) care ameliorează insulinoresistența. Un alt mecanism de feedback implică secreția de testosteron, care reduce nivelul de adiponectină, explicând astfel nivelele de adiponectină mai scăzute la bărbați decât la femei. Feedback-ul negativ reciproc adiponectină-TNF α susține legătura patogenică între obezitate, inflamație și ateroscleroză. Toate aceste mecanisme (*figura 4*) susțin potențialul farmacologic al adiponectinei, reflectat de efectele benefice ale terapiilor care cresc nivelul seric de adiponectină, utilizate (glitazone: agoniști PPAR- γ) sau cercetate (glitazari: agoniști duali PPAR α/γ) în diabetul zaharat tip 2. Utilizarea adiponectinei recombinante se proiectează ca o perspectivă promițătoare în obezitate, diabet zaharat tip 2, sindrom metabolic și alte afecțiuni înrudite.

Figura 4. Relații între nivelele de adiponectină și diferite afecțiuni, lanțuri patogenice sau terapii farmacologice



Leptina prezintă, din punct de vedere funcțional, asemănări cu adiponectina din cel puțin două puncte de vedere: ambii hormoni sunt programați să exercite efecte favorabile, însă, în același timp, efectele favorabile sunt reduse la persoanele obeze. Nivelele crescute de leptină sunt însoțite de rezistența la leptina, în timp ce, în mod invers, nivelele de adiponectină sunt scăzute în obezitate. Până în prezent terapia cu leptină nu a dat rezultate în tratamentul formelor comune de obezitate (fără deficit de leptină), iar cercetarea terapiilor adresate obezității bazate pe lanțul patogenic al adiponectinei este abia la început.

TNF- α (cașexina) este o citokină cu efecte pro-inflamatorii și pro-apoptotice produsă în principal în sistemul imun, dar și în alte celule: adipocite, miocite, celule endoteliale. Expresia TNF- α este mai mare în țesutul adipos visceral. TNF- α este implicată în numeroase procese patogenice ale homeostaziei energetice, precum suprimarea hipotalamică a apetitului, creșterea insulinorezistenței hepatice, modularea răspunsului inflamator (împreună cu IL-1 și IL-6). Tratamentul cu antagoniști TNF- α (infliximab, etanercept) utilizat în boli autoimune (poliartrita reumatoidă, psoriazis, boala Crohn etc.) se asociază uneori cu creștere în greutate și hiperleptinemie^[52]

Rezistina este o adipokină implicată în creșterea rezistenței la insulină. Concentrațiile serice de rezistină sunt crescute în obezitate, iar rosiglitazona (antidiabetic oral cu rol în scăderea insulinorezistenței) scade nivelele de rezistină, sugerând o legătură patogenică nouă între obezitate, insulinorezistență și diabet zaharat^[53].

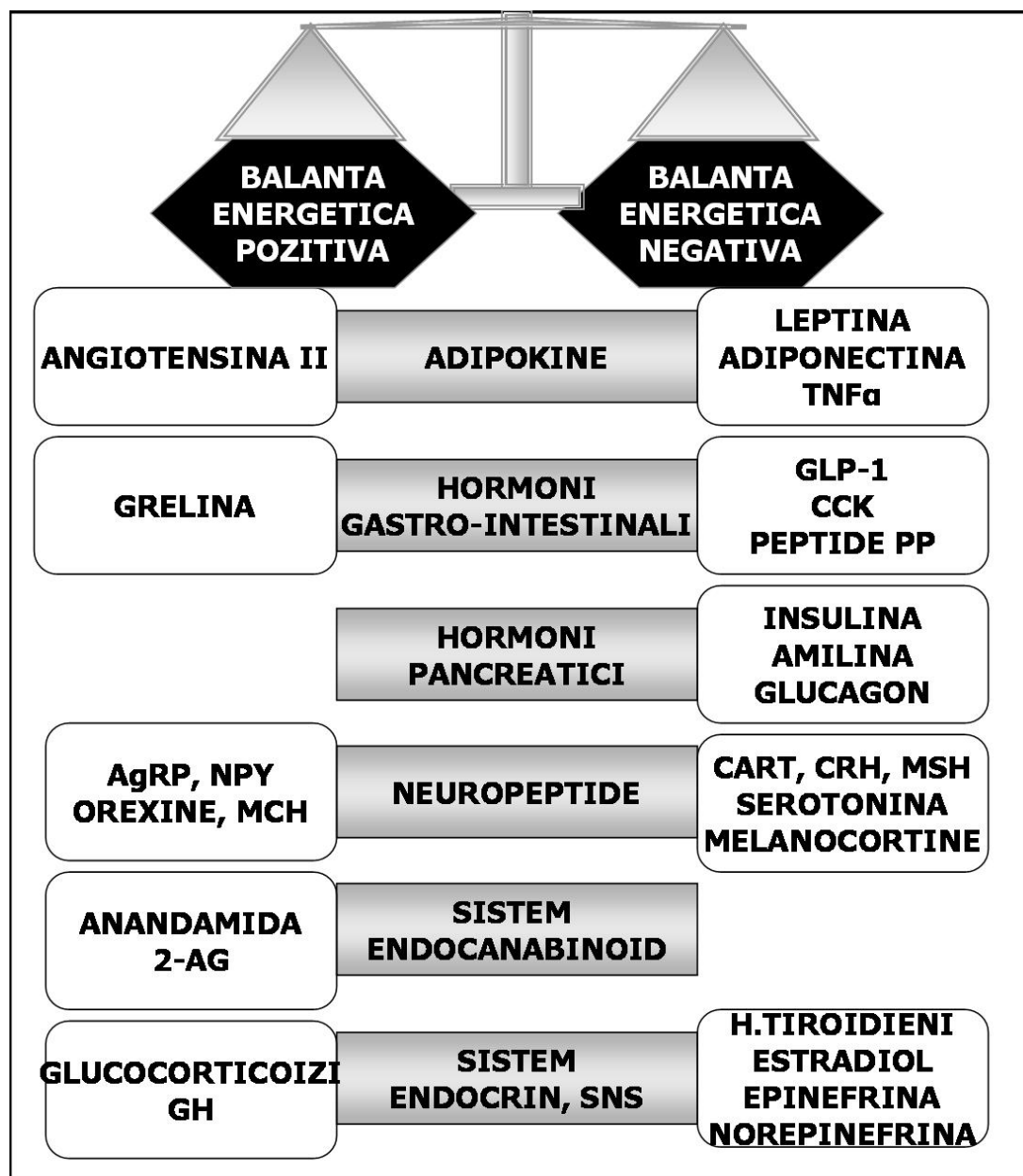
Sistemul renina-angiotensină (SRA) este prezent la nivel adipocitar prin toate componentele necesare producției de angiotensină II. Dealtfel, numeroase organe sunt dotate cu sisteme locale complete renină-angiotensină (inimă, vase sanguine, rinichi, pancreas, sistem nervos central, sistem reproductiv, țesut adipos). SRA constituie, alături de sensibilitatea la insulină, sistemul nervos simpatic și sistemul peptidelor natriuretice atriale, o legătura fiziopatologică între obezitatea viscerală și complicațiile ei cardiometabolice. Mai mult, angiotensina II este considerată un factor de creștere adipocitar^[54]. Descrieri clasice a sistemului i s-a adăugat, din 2006, o nouă cale patogenică, implicând un metabolit activ, Ang-(1-7), ale cărui acțiuni sunt opuse acțiunilor angiotensinei II mediate de receptorii AT₁. Ang-(1-7) a fost asociat patogenic cu numeroase afecțiuni cardiometabolice: hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă congestivă, infarctul miocardic, diabetul gestațional, nefropatia diabetică, insuficiența renală cronică^[55]. Dealtfel, creșterii nivelului de Ang-(1-7) i-ar putea fi atribuite o parte din beneficiile observate în blocarea sistemului renină-angiotensină prin inhibitorii enzimei de conversie și prin blocanții receptorilor AT₁^[56]. În obezitate, sistemul renină-angiotensină este hiperactivat^[57].

PAI-1 (inhibitorul activatorului plasminogenului - tipul 1) este secretat în mod primar de celulele endoteliale, însă majoritatea PAI-1 circulant provine din țesutul adipos. Expresia PAI-1 tisular este semnificativ crescută în țesutul adipos visceral^[58]. PAI-1 se corelează nu doar cu obezitatea ci cu toate componentele sindromului metabolic, fiind considerat element constitutiv al acestuia în accepțiunea mai largă a conceptului, care include sindromul protrombotic. Scăderea ponderală se asociază prompt cu scăderea nivelului de PAI-1^[59].

FEEDBACK-URI ALE HOMEOSTAZIEI ENERGETICE: DE LA COMPLEX LA SIMPLU

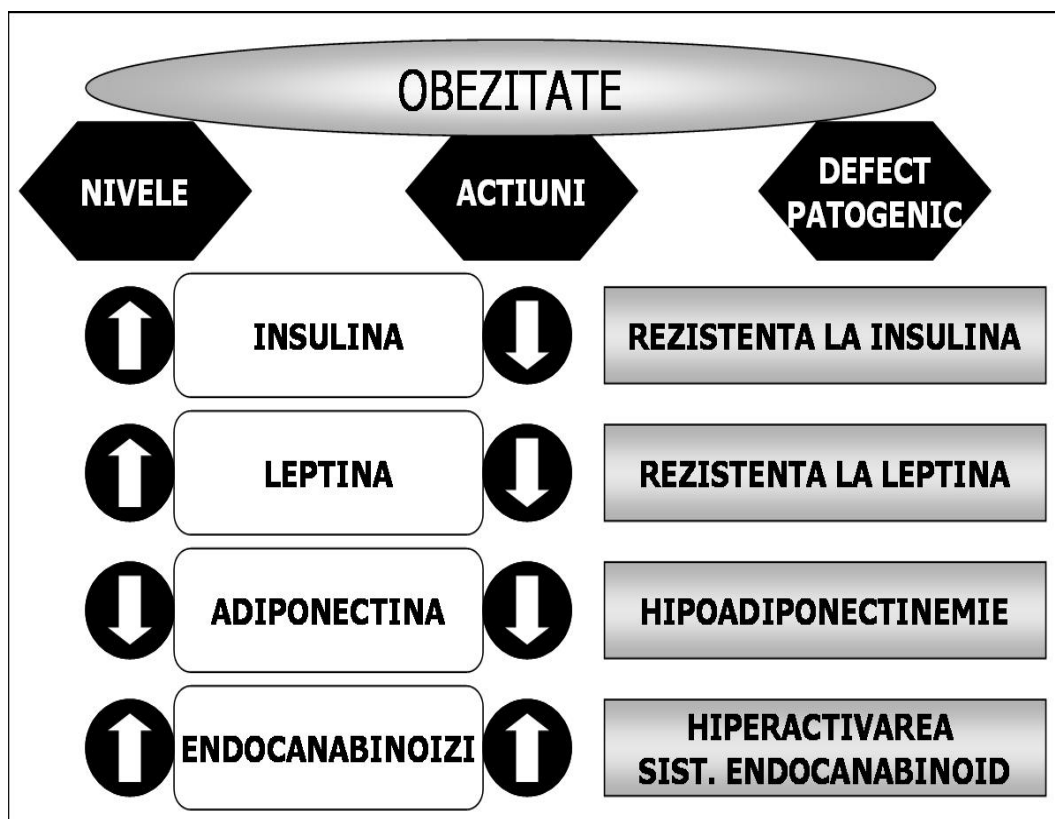
În ansamblul lor, factorii implicați în căile etiopatogenice din obezitate sunt interrelaționați într-un mod complex și dinamic. Individual, fiecare din acești factori ar exercita, fiziologic, efecte asupra homeostaziei energetice predominant în sensul pozitivării balanței energetice (pro-obezogen) sau al negativării acesteia (anti-obezogen) (figura 5). Din cunoașterea acestor efecte derivă potențialele acțiuni terapeutice ale agoniştilor substanțelor implicate în negativarea balanței energetice sau ale antagoniştilor substanțelor implicate în pozitivarea ei. Spre exemplu analogii de leptină (hormon ale cărui acțiuni fiziologice negativează balanța energetică) sau blocații de grelină (hormon ale cărui acțiuni fiziologice pozitivează balanța energetică) au fost testați experimental ca potențiale terapii adresate obezității.

Figura 5. Roluri fiziologice ale unor substanțe implicate în patogenia obezității



În obezitate, însă, multe din feedback-urile implicate în menținerea homeostaziei energetice sunt disfuncționale, fapt reflectat de nivelele patologice și/sau defectele de acțiune (figura 6)

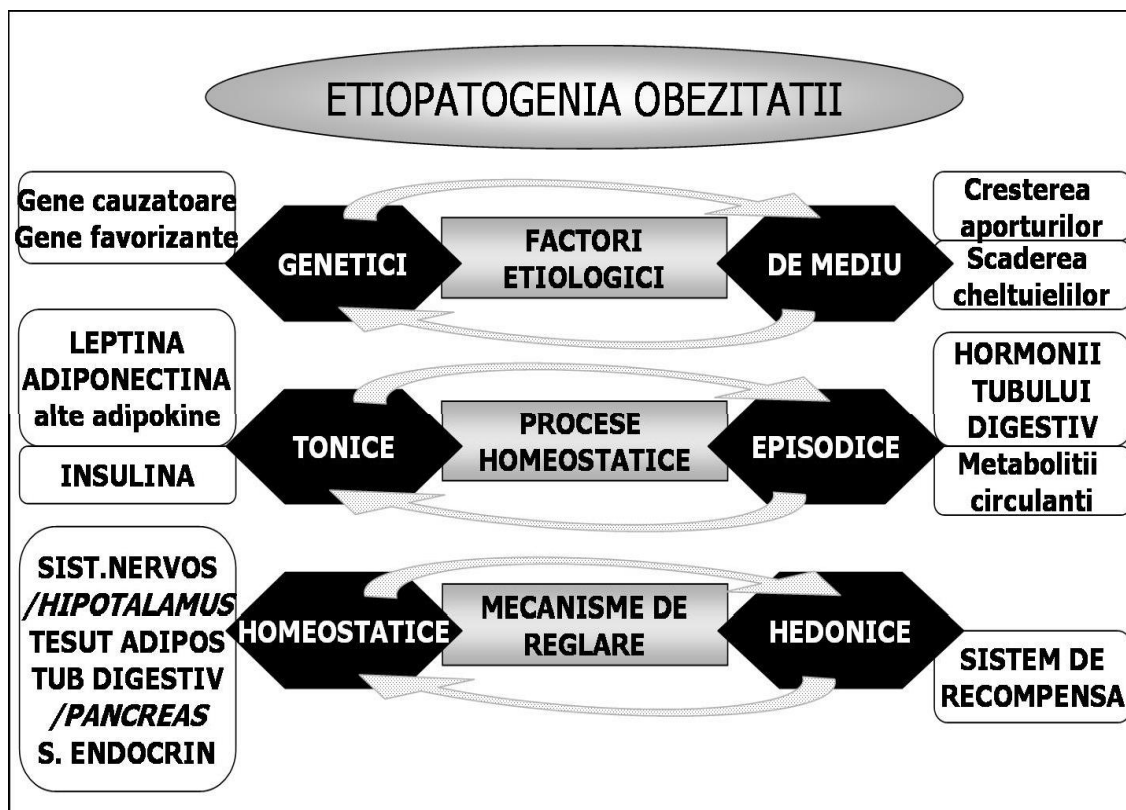
Figura 6. Caracteristici ale unor factori etiopatogenici în formele comune de obezitate



ANULAREA FEEDBACK-URILOR: CARACTERUL HEDONIC AL ALIMENTAȚIEI

Reglarea homeostaziei energetice comportă multiple aspecte (detaliate anterior). Există o reglare tonică (semnalarea statusului țesutului adipos, de către leptină, adiponectină și alte adipokine, și insulină) și o reglare episodică (semnalarea statusului nutrițional pe termen scurt, mediată de hormonii gastro-intestinali, pancreatici și metaboliții circulanți). Există mecanisme de reglare la nivel central (hipotalamus, sistem mezolimbic, cortex) sau periferic (mecanisme autocrine și paracrine la nivelul țesutului adipos, mediate de adipokine). Există feed-back-uri complexe, dinamice, între sistemele de reglare, având ca finalitate menținerea, cu o mare precizie, a unei greutate constante. Eficiența acestor mecanisme de reglare este evidentă în situațiile, frecvente în practica clinică, în care o scădere ponderală prin intervenție externă este urmată prompt de o revenire la greutatea anterioară în cazul întreruperii intervenției. Mai mult, se pare că organismul tinde să apere o anumită greutate: greutatea programată genetic (conceptul de “ponderostat”), sau greutatea maximă atinsă. O posibilă explicație se regăsește în ipoteza *genotipului econom*, propusă de James Neel în 1962 (“thrifty genotype”)^[65]. Conform acestei teorii, genele “econome” sunt programate să stocheze eficient energia, sub formă de depozite adipoase, în perioadele de abundență a alimentelor, pentru ca energia să fie disponibilă în perioadele de foamete. Acest mecanism ar fi constituit un avantaj în perioadele de selecție naturală, în care lipsa alimentelor reprezenta un obstacol, dar, în același timp, constituie un dezavantaj în perioada modernă, în care alimentele sunt larg disponibile. Două din elementele patogenice cheie în etiopatogenia obezității sunt posibile expresii fenotipice ale genotipului econom: insulinorezistența și rezistența la leptină^[66]. Importanța recunoscută a factorilor de mediu în etiologia obezității a condus însă la cercetarea și elaborarea unor noi teorii, având în centru *factorii de mediu*. Dacă sedentarismul este un factor cauzal clasic al obezității, printr-un mecanism simplu (scăderea cheltuielilor energetice), în schimb rolul alimentelor în etiopatogenie este complex. Modificările moderne ale factorilor de mediu cuprind atât disponibilitatea crescută a alimentelor (exemplu clasic: restaurantele fast-food) cât și calitățile senzoriale crescute ale alimentelor, în mod particular ale alimentelor cu densitate calorică mare. Consumul alimentelor palatabile (care provoacă senzații plăcute) activează sistemul dopaminergic mezolimbic (componentă cheie a sistemului de recompensă). Mai mult, activarea sistemului de recompensă se asociază cu eșecul reglării homeostatice a apetitului^[67]. Sunt descrise, la mai multe nivele, căi de interferență ale consumului de alimente palatabile cu reglarea normală a homeostaziei energetice^[69]. În același timp, la nivel central există legături intime între reglarea apetitului și sistemul hedonic, nucleul arcuat fiind implicat, prin intermediul nucleului accumbens, în modularea răspunsului hedonic la alimente^[68]. Mediatorii sistemului de recompensă sunt ținte sau căi actuale sau viitoare în terapiile farmacologice pentru obezitate: endocanabinoizii, glutamatul, opioizii, acidul γ -amino-butiric, dopamina. În concluzie, sistemul hedonic, ce constituie prin el însuși un lanț patogen important în etiopatogenia obezității (*figura 7*), furnizează probabil răspunsul cel mai adecvat la întrebările referitoare la impactul deosebit al factorilor de mediu asupra obezității, la eșecul organismului de a se apăra de excesul ponderal, și, în sens mai larg, la epidemia mondială de obezitate.

Figura 7. Etiopatogenia obezității: o viziune integrată



BIBLIOGRAFIE

1. Ahima R and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 11: 327–332, 2000
2. Gabriele E Sonnenberg; Glenn Matfin; Rickey R Reinhardt. Drug Treatments for Obesity: Where Are We Heading and How Do We Get There?. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2007;7(3):111-118
3. French SA, Story M, Jeffrey RW. Environmental influences on eating and physical activity. *Annu Rev Public Health* 2001; 22:309-35
4. French SA. Pricing effects on food choices. *J Nutr* 2003; 133:841S-3S
5. St-Onge MP et al. (2003) Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights. *Am J Clin Nutr* 78: 1068–1073
6. Mencinicopschi Gh. *Biblia alimentara*, Ed Litera International, 2008: pag. 10-13
7. Christakis N, Fowler J. The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 370-379
8. Bray GA. Syndromes of hypothalamic obesity in man. *Ped Ann* 1984; 13: 525-536
9. Dhurandhar et al. Increased adiposity in animals due to a human virus. *International Journal of Obesity* (2000) 24: 989-996
10. Atkinson RL (2007). "Viruses as an etiology of obesity". *Mayo Clin. Proc.* 82 (10): 1192–8
11. Stunkard, A.J., Foch, T.T. & Hrubec, Z.. A twin study of human obesity. *J. Am. Med. Assoc.* 256, 51- 54, 1986
12. Stunkard A.J., Harris, J.R., Pedersen, N.I. & Mc Cleary G.E. 1990 The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl. J. Med.* 322(21), 1483-1487, 1990
13. The National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Internet NIH Publication No. 98-4083. 2005. 11-22-0005. Ref Type: Electronic Citation. Available at http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_gdlns.htm. Accesat Martie 1, 2009
14. Kopelman, P.G. 2000 Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635-643
15. O'Rahilly S, Farooqi IS (2006) Genetics of obesity. *Phil Trans R Soc B* 361:1095-1105

16. Farooqi IS, Mararese G, Lord GM, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110:1093-1103.
17. Farooqi. Monogenic Human Obesity. *Korbonits M (ed): Obesity and Metabolism. Front Horm Res. Basel, Karger, 2008, vol 36, pp 1-11*
18. Heather K. Stein. Highlights of the Annual Scientific Meeting of NAASO, The Obesity Society. October 20-24, 2006; Boston, Massachusetts. Conference Report.. *Medscape Diabetes & Endocrinology.* Posted 01/05/2007. Disponibil la: http://www.medscape.com/viewarticle/548881_print. Accesat 01.03.2009
19. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14:529-644
20. Mutch DD, Wahli W, Williamson G: Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. *FASEB J.* 19, 1602–1616 (2005)
21. Zhong Q. Wang; William T. Cefalu; V. Dhurandhar et al. *Human adenovirus type 36 enhances glucose uptake in diabetic and nondiabetic human skeletal muscle cells independent of insulin signaling.* *Diabetes.* 2008;57(7):1805-1813
22. Augustus A.S., Atkinson R.L.; Dhurandhar N.V., et al (2005). "Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids." *International Journal of Obesity* 29: 281-286
23. Pasarica Magdalena; Dhurandhar Nikhil V. *Infectobesity: obesity of infectious origin.* *Advances in food and nutrition research* 2007;52:61-102
24. Bluher S, Mantzoros C.S. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J. Nutr* 2004, 134: 2469S-2474S
25. Wolfgang Lieb, MD1, Lisa M. Sullivan et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease and total mortality in the elderly. *Diabetes Care* Publish Ahead of Print published online ahead of print December 29, 2008. DOI: 10.2337/dc08-1596
26. Martin G. Myers, Jr. Leptin Receptor Signaling and the Regulation of Mammalian Physiology. *Recent Progress in Hormone Research* 2004; 59:287-304
27. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW: Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 60:S20-S29, 2002 [discussion S68-S84, S85-S87]
28. El-Haschimi K, Lehnert H. Leptin resistance - or why leptin fails to work in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003 Feb;111(1):2-7
29. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853
30. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403
31. J. Wilding. Thiazolidinediones, Insulin Resistance And Obesity: Finding A Balance *Int J Clin Pract.* 2006;60(10):1272-1280
32. Klok M.D., Jakobsdottir S, Drent M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Rev* (2007) 8:21–34
33. Reidelberger R.D. Cholecystokinin and control of food intake. *J Nutr* 1994; 124:1327S-1333S
34. Murphy K.G., Bloom S.R. Gut hormones in the control of appetite. *Exp Physiol* 89.5 pp 507-516
35. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2001 Mar;50(3):609-13.
36. Holst JJ. Gut hormones as pharmaceuticals: from enteroglucagon to GLP-1 and GLP-2. *Regul Pept* 2000; 93:45-51
37. Soule S; Pemberton C; Hunt P; Cole D; Raudsepp S; Inder W. Prandial Regulation of Ghrelin Secretion in Humans: Does Glucagon Contribute to the Preprandial Increase in Circulating Ghrelin? *Clin Endocrinol.* 2005;63(4):412-417
38. Ranganath L, Beety JM, Morgan LM, Wright JW, Howland R, Marks V. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? *Gut* 1996; 38:916-919
39. Berglund MM, Hipskind PA, Gehlert DR. Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. *Exp Biol Med* (Maywood). 2003 Mar;228(3):217- 44

40. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides*. 1993 May-Jun;14(3):497-503
41. Le Roux CW, Bloom SR. Peptide YY, appetite and food intake. *Proc Nutr Soc*. 2005 May;64(2):213-6
42. Simpson K.A., Martin N.M., Bloom R. Hypothalamic regulation of appetite. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2008; 3(5):577-592
43. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348(12):1085-1095
44. Levin B.E., Dunn-Meynell A.A. Sibutramine alters the central mechanisms regulating the defended body weight in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279:2222-2228
45. Horvath T.L. Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J. Clin. Invest*. 112:323-326(2003). Doi:10.1172/JCI200319376
46. Li-Ying Fu, van den Pol A. N. Agouti-Related Peptide and MC3/4 Receptor Agonists Both Inhibit Excitatory Hypothalamic Ventromedial Nucleus Neurons. *The Journal of Neuroscience*, May 21, 2008, 28(21):5433-5449
47. Mazurkiewicz J.E., Corliss D, Slominska A. Spatiotemporal Expression, Distribution, and Processing of POMC and POMC-derived Peptides in Murine Skin. *J Histochem Cytochem* 48(2000):905-914
48. Iqbal O. Endocannabinoid System and Pathophysiology of Adipogenesis: Current Management of Obesity. *Personalized Medicine*. 2007;4(3):307-319
49. European Medicines Agency. Press Release. The European Medicines Agency recommends suspension of the marketing authorisation of Acomplia. Disponibil online la www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia. Accesat: 21 martie 2009.
50. Yamamoto Y, Hirose H, et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Aug;103(2):137-42
51. Kondo H, Shimomura I, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes*. 2002 Jul;51(7):2325-8
52. Franchimont D, Roland S, Gustot T et al. Impact on Infliximab on serum leptin levels in patients with Crohn's Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (2005): 3510-3516
53. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):292-3.
54. Sarzani R, Salvi F, Dessì-Fulgheri P, Rappelli A. Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans. *J Hypertens*. 2008 May;26(5):831-43
55. Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):787-803
56. Santos Robson S.A, Pinheiro B, Sergio V, Ferreira, Anderson J. The ACE2-Ang-(1-7)-Mas Axis and Cardioprotection. *Current Cardiology Reviews*, Volume 3, Number 1, February 2007, pp. 57-64(8)
57. Boustany C.M., Bharadwaj K, Daugherty A., Brown D.R., Randall D.C., Cassis L.A. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R943-R949, 2004
58. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, Miura M, Fukuda Y, Takemura K, Tokunaga K, Matsuzawa Y. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996 Jul;2(7):800-3
59. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002 May;3(2):85-101
60. Takashi Kadowaki, Toshimasa Yamauchi. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* (2005) 26(3):439-451
61. Roncero I, Alvarez E, Chowen JA, Sanz C, Rábano A, Vázquez P, Blázquez E. Expression of glucose transporter isoform GLUT-2 and glucokinase genes in human brain. *J Neurochem*. 2004 Mar;88(5):1203-10
62. Fioramonti X., Lorsignol A, Taupignon A., Penicaud L. A new ATP-sensitive K channel-independent mechanism is involved in glucose-excited neurons of mouse arcuate nucleus. *Diabetes* 2004, 53:2767-2775
63. Obici, S. et al. Central administration of oleic acid inhibits glucose production and food intake. *Diabetes* 51, 271-275 (2002)

64. Lam T.K.T, Pocai A; Gutierrez-Juarez R; Obici S; Bryan J.; Aguilar-Bryan L.; Schwartz G.J., Rossetti L. Hypothalamic Sensing of Circulating Fatty Acids Is Required for Glucose Homeostasis. *Nat Med* 2005;11(3): 320-327
65. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet.* 1962 Dec;14:353-62
66. Flier, J.S. What's in a name? in search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May;83(5):1407-13
67. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Pharmacol Toxicol.* 2005;97:61-73
68. Blundell J.E. Perspective on the Central Control of Appetite. *Obesity Research* (2006) 14, S160–S163; doi: 10.1038/oby.2006.298
69. Lindqvist A, de la Cour CD, Stegmark A, Håkanson R, Erlanson-Albertsson C. Overeating of palatable food is associated with blunted leptin and ghrelin responses. *Regul Pept.* 2005 Sep 15;130(3):123-32
70. Collaku A, Rankinen T, Rice T, Leon A, Rao D, Skinner J, Wilmore J, Bouchard C. A genome-wide linkage scan for dietary energy and nutrient intakes: the health, risk factors, exercise training, and genetics (HERITAGE) family study. *Am J Clin Nutr* 2004 79:881-886
71. Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2004 79:881-886
72. Challis BG, Yeo GS, Farooqi IS, Luan J, Aminian S, Halsall DJ, Keogh JM, Wareham NJ, O'Rahilly S. The CART gene and human obesity: mutational analysis and population genetics. *Diabetes* 2000 49:872- 875
73. Bray GA., Bouchard C (eds), *Handbook of obesity. Etiology and Pathophysiology*, 2-nd edition, New York: Marcel Dekker, 2004. 655-664.