

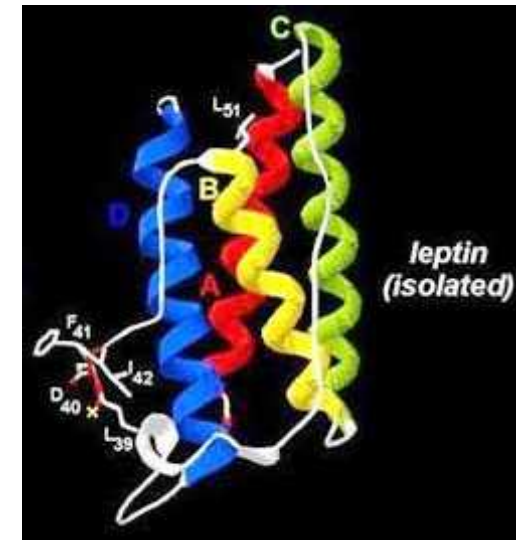
Ενεργειακή Ισορροπία – Ο Ρόλος Της Λεπτίνης

Θανάσης Τζιαμούρτας, Ph.D.

Καθηγητής Βιοχημείας της Άσκησης

Λεπτίνη

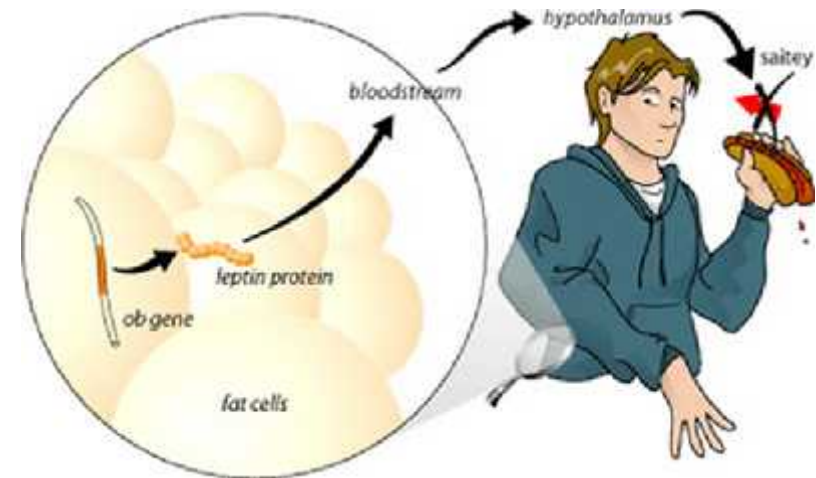
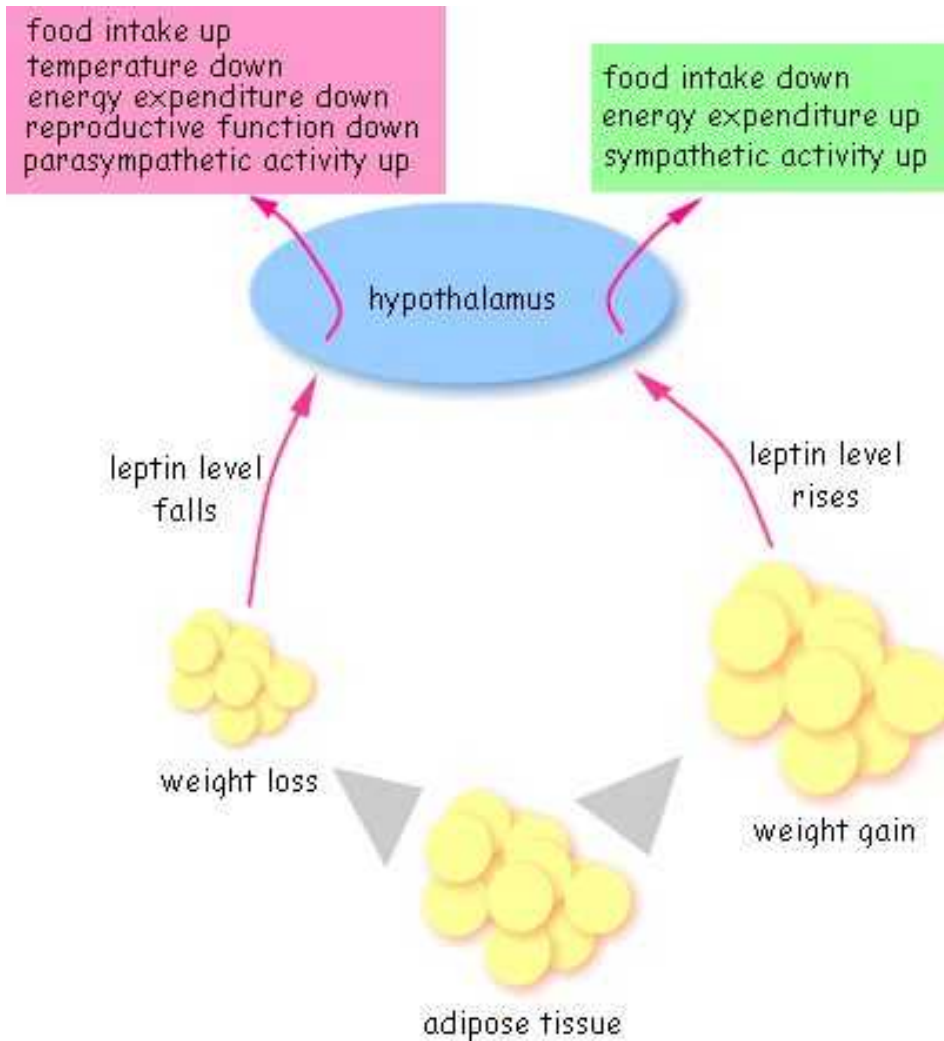
- Μία από τις πιο εξερευνημένες ουσίες τα τελευταία χρόνια είναι η λεπτίνη. Το όνομα της λεπτίνης προέρχεται από την ελληνική λέξη **λεπτός** και όταν ανακαλύφθηκε θεωρήθηκε πως θα αποτελέσει το φάρμακο κατά της παχυσαρκίας.



Λεπτίνη

- Το 1994 ο Friedman και οι συνεργάτες του μπόρεσαν να απομονώσουν το γονίδιο *ob*. Βρήκαν πως αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί την έκφραση μίας ορμόνης η οποία εκφράζεται κυρίως στον λευκό λιπώδη ιστό.
- Η λεπτίνη είναι υπεύθυνη να ενημερώνει τον εγκέφαλο για το μέγεθος των αποθεμάτων λίπους στο σώμα.

Λιπώδης ιστός και Λεπτίνη



Φυσιολογία της λεπτίνης

- Πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από 167 αμινοξέα. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη έχει διατηρηθεί αρκετά καλά κατά την διάρκεια της εξέλιξης αφού η ομολογία μεταξύ της λεπτίνης του ποντικού και του ανθρώπου είναι 84%.
- Η συγκέντρωση της λεπτίνης στο πλάσμα εξαρτάται κυρίως από την ποσότητα των λιποαποθηκών, αλλά και από άλλους ρυθμιστικούς παράγοντες που δεν είναι απαραίτητα συνδεδεμένοι με την ενεργειακή ισορροπία (φάρμακα για το διαβήτη).

Φυσιολογία της λεπτίνης

- Από τη στιγμή που εισέρχεται η λεπτίνη στο ΚΝΣ, ενώνεται με συγκεκριμένους υποδοχείς, κυρίως στον **υποθάλαμο**, δραστηριοποιώντας ένα σύμπλεγμα το οποίο ελέγχει την ενεργειακή ισορροπία.
- Υπερβολικά μεγάλη συγκέντρωση λεπτίνης οδηγεί στη **μείωση της πρόσληψης τροφής** και αύξηση στην ενεργειακή κατανάλωση διαμέσου της **αύξησης της θερμογένεσης**.

Χαρακτηριστικά της Λεπτίνης

- 1) Η λεπτίνη εκκρίνεται **από όλα** τα λιπώδη κύτταρα ανεξαρτήτου θέσεως στο σώμα
- 2) Κυκλοφορεί στο πλάσμα σε τέτοιες συγκεντρώσεις που είναι **ανάλογες με την ποσότητα της λιπώδους μάζας** στο σώμα.
- 3) Τα παχύσαρκα άτομα έχουν **μεγαλύτερη συγκέντρωση** λεπτίνης από τα αδύνατα
4. Όταν τα παχύσαρκα άτομα **χάνουν βάρος τότε μειώνεται** και η συγκέντρωση της λεπτίνης.
5. Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι **χαμηλά τόσο σε υποσιτιζόμενα** άτομα όσο και σε άτομα τα οποία πάσχουν από **ανορεξία**.

Λεπτίνη

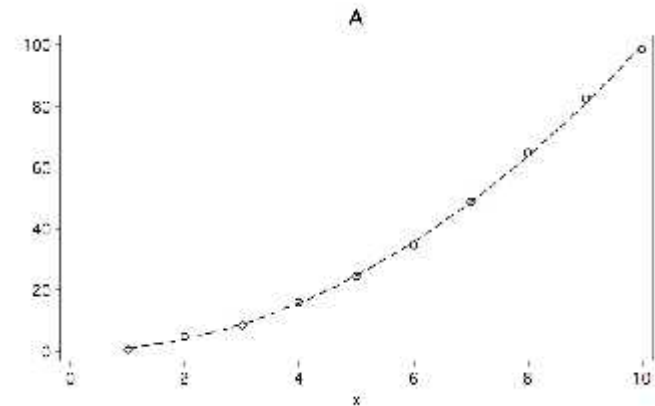
6. Επιδρά στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, ρυθμίζοντας την όρεξη και την θερμογένεση. Η χορήγηση λεπτίνης οδηγεί στη μείωση του σωματικού βάρους εξαιτίας της μειωμένης πρόσληψης τροφής, και μπορεί ακόμα να οδηγήσει και στο **θάνατο του ζώου**.
7. Η καταστροφή περιοχών του υποθαλάμου οδηγεί στην παχυσαρκία και **υπερλεπτινεμία**, κάτι που αποδεικνύει πως τα επίπεδα της λεπτίνης είναι άμεσα εξαρτημένα από τα αποτελέσματα της δράσης του κεντρικού ρυθμιστή.

Καινούρια άποψη για τον ρόλο της λεπτίνης

- Η λεπτίνη παράγεται από διαφορετικούς ιστούς, έχει σαν στόχο διάφορους ιστούς και συμμετέχει στον καθορισμό διαφόρων λειτουργιών του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων:
 - της ενεργειακής ισορροπίας,
 - του μεταβολισμού,
 - τη λειτουργία του νευρο-ενδοκρινολογικού και ανοσοποιητικού συστήματος, και
 - της ανάπτυξης του παιδιού.

Αντίσταση στις επιδράσεις της λεπτίνης σε παχύσαρκα άτομα

- Η συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της λεπτίνης και της παχυσαρκίας είναι καμπυλόγραμμη (curvilinear), κάτι που υποδεικνύει πως η αύξηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης συμβαίνει με λογαριθμικό ρυθμό όταν αυξάνεται το ποσοστό του λίπους.

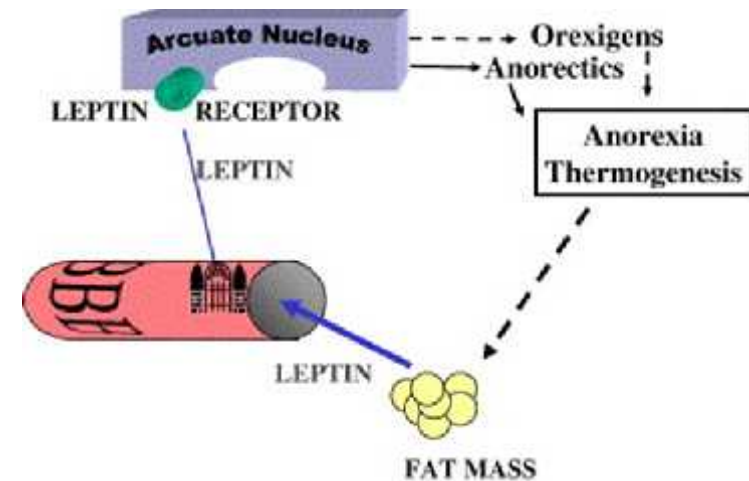


Αντίσταση στις επιδράσεις της λεπτίνης σε παχύσαρκα άτομα

- Η αναμενόμενη αντίδραση στα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης θα ήταν να μειωθεί η πρόσληψη ενέργειας και να αυξηθεί κατανάλωση της. Ωστόσο, φαίνεται πως τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν αντίσταση στην ενδογενή παραγωγή λεπτίνης.

Ο ρόλος του υποδοχέα

- Στην πλειονότητα τους τα παχύσαρκα άτομα δεν παρουσιάζουν κάποια μετάλλαξη τόσο στο γονίδιο της λεπτίνης (*ob*) όσο και στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την έκφραση του υποδοχέα της λεπτίνης (*db*).
- Μόνο σε μία περίπτωση (Kabyle family) δεν υπάρχουν οι διαπερατές περιοχές στην Κ.Μ. και οι ενδοκυττάρια περιοχές του υποδοχέα με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η μεταφορά των ενεργειών της λεπτίνης στο εσωτερικό του κυττάρου.
- Άρα αυξημένη αντίσταση στις δράσεις της λεπτίνης όπως συμβαίνει και στην περίπτωση του διαβήτη τύπου II.

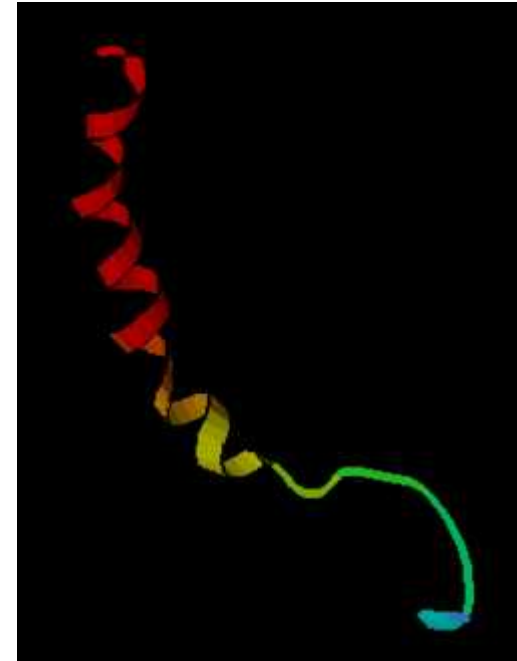


Πρόβλημα μεταφοράς λεπτίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό;

- Σε παχύσαρκα άτομα, τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης στο αίμα δεν συμβαδίζουν με υψηλά επίπεδα λεπτίνης και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, κάτι που υποδεικνύει πως υπάρχει **πρόβλημα μεταφοράς** της λεπτίνης προς το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Caro et al, 1996)

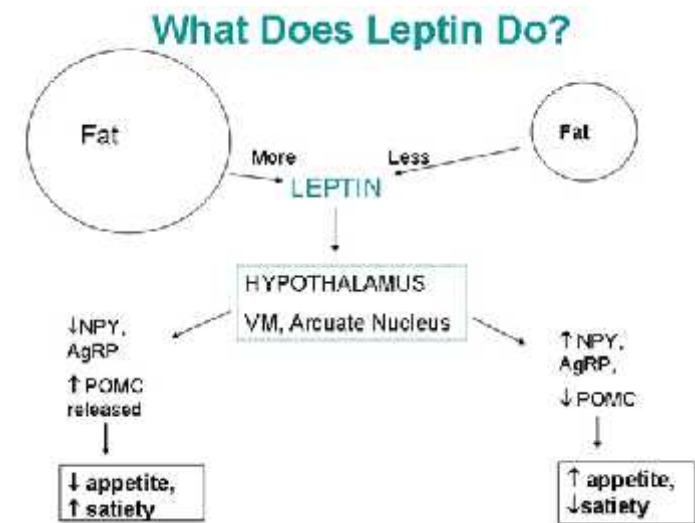
Το μονοπάτι του νευροπεπτιδίου Ψ

- Το NPY είναι γνωστό πως αποτελεί **ισχυρό ερέθισμα για την αύξηση της πρόσληψης της τροφής** όταν εκχύεται στον εγκέφαλο.
- Η δράση του NPY γίνεται διαμέσου του **ΠΣΝ** και προκαλεί:
 - υπερινσουλιεμία και
 - αύξηση παραγωγής γλυκοκορτικοειδών,
- κάτι που έχει σαν αποτέλεσμα:
 - τη συσσώρευση λίπους στο λιπώδη ιστό,
 - μειωμένη θερμογένεση και
 - Μειωμένη απορρόφηση γλυκόζης από το μυϊκό ιστό.



Το μονοπάτι του νευροπεπτιδίου Ψ

- Η λεπτίνη, διαμέσου των υποθαλαμικών υποδοχέων της, **μειώνει** την έκφραση και έκκριση του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) με αποτέλεσμα την μείωση της πρόσληψης τροφής και αύξηση της μεταβολικής δραστηριότητας.



Η λεπτίνη και το μονοπάτι του νευροπεπτιδίου Ψ

- Τα *ob/ob* ποντίκια (τα οποία δεν έχουν λειτουργική λεπτίνη και παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα NPY) όταν τους απομονώνεται το γονίδιο του NPY οδηγούνται σε μείωση της παχυσαρκίας, κάτι που υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο αυτού του μονοπατιού.
- Τα ποντίκια **εξακολουθούν** να είναι παχύσαρκα. Άρα και άλλοι παράγοντες μπλεγμένοι με την λεπτίνη και την πρόσληψη τροφής.

Το μονοπάτι του νευροπεπτιδίου Ψ

- Το NPY επιφέρει τα λειτουργικά του αποτελέσματα διαμέσου υποδοχέων.
- NPY5 και NPY1 διεγείρουν την πρόσληψη της τροφής όταν ενώνονται με το NPY
- NPY2 αναστέλλουν την πρόσληψη της τροφής.
- Υπάρχει μία μεγάλη ερευνητική περιοχή που σχετίζεται με την δημιουργία φαρμάκων που να επιδρούν στους υποδοχείς του NPY και να ελέγχεται η όρεξη και η πρόσληψη της τροφής.

Το μονοπάτι του γονιδίου agouti και ο υποδοχέας MC4 της μελανοκορτίνης

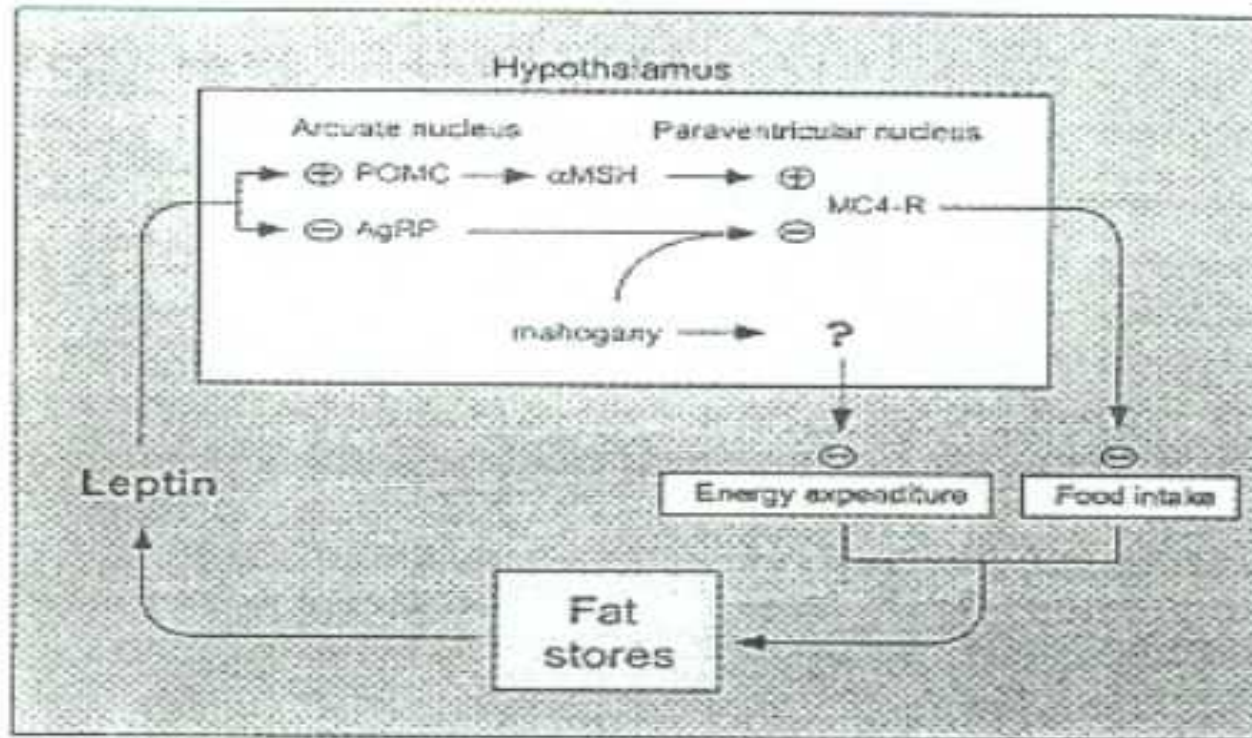


Fig. 4 The MC4-R pathway. A model of leptin action in the hypothalamus throughout the MC4-R melanocortin receptor pathway. Leptin positively regulates POMC (the precursor of α MSH), and negatively regulates AGRP. Neuronal release of α MSH activates MC4-R and thereby reduces food intake. Conversely, reduced MC4-R signalling induced by AGRP causes hyperphagia and obesity. *POMC* pro-opiomelanocortin.

Παράγοντες κορεσμού προερχόμενοι από το πεπτικό σύστημα

- Τα πεπτίδια κορεσμού (CCK, galanin) και η γαστρική διόγκωση μεταφέρουν τα σήματα τους διαμέσου των νευρικών ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου ή της κυκλοφορίας του αίματος σε περιοχές του εγκεφάλου και επηρεάζουν την πρόσληψη της τροφής.

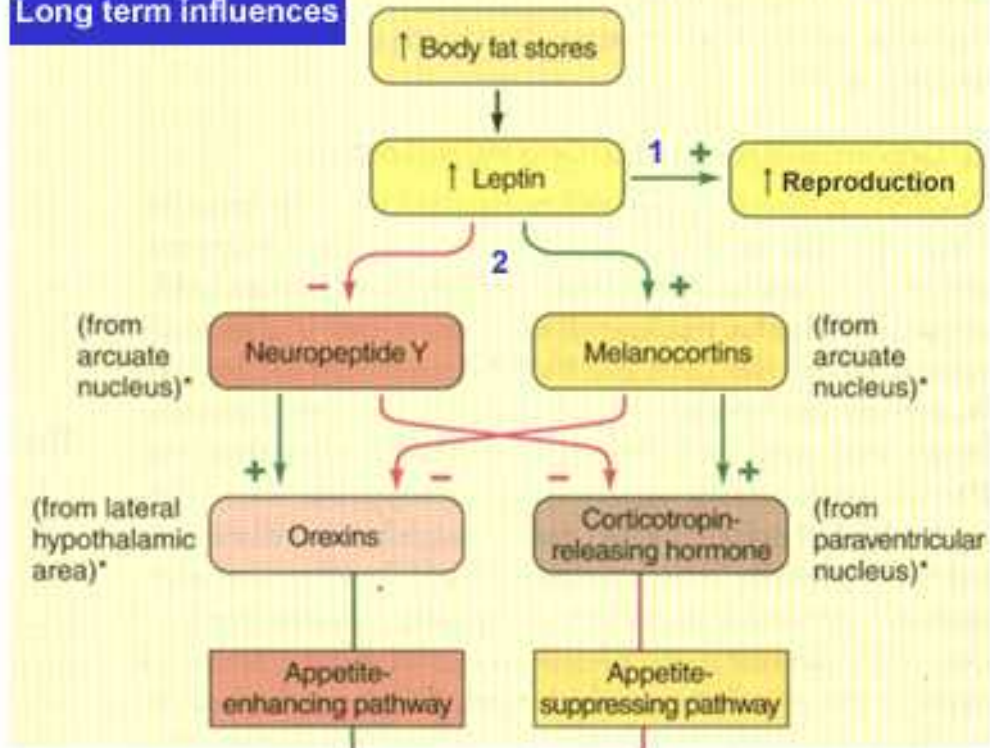
- Ωστόσο, ενώ θα περίμενε κανείς πως η θεραπευτική χορήγηση αυτών των πεπτιδίων θα οδηγούσε στην μείωση του σωματικού βάρους, βρέθηκε πως η μείωση της πρόσληψης της τροφής που επέρχεται από την χορήγηση αυτών των πεπτιδίων ισοσκελίζεται με την πρόσληψη πιο **συχνών** γευμάτων και έτσι δεν μεταβάλλεται το σωματικό βάρος.

Ο ρόλος της λεπτίνης ως συνδετικός κρίκος μεταξύ ενδογενών και εξωγενών ενεργειακών πηγών

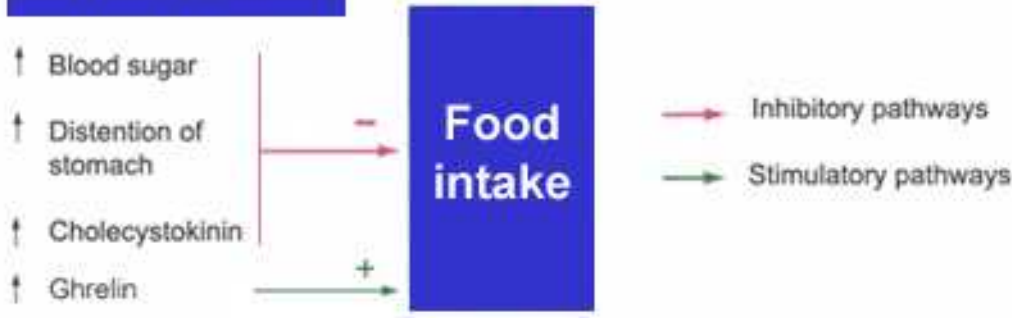
- Πρόσληψη τροφής = + CCK = επίδραση αδένων λεπτίνης στο στομάχι του ανθρώπου = έκκριση λεπτίνης = επίδραση στο κέντρο κορεσμού (VMH) = - πρόσληψη τροφής

Short and Long Term Weight Regulation

Long term influences



Short term influences



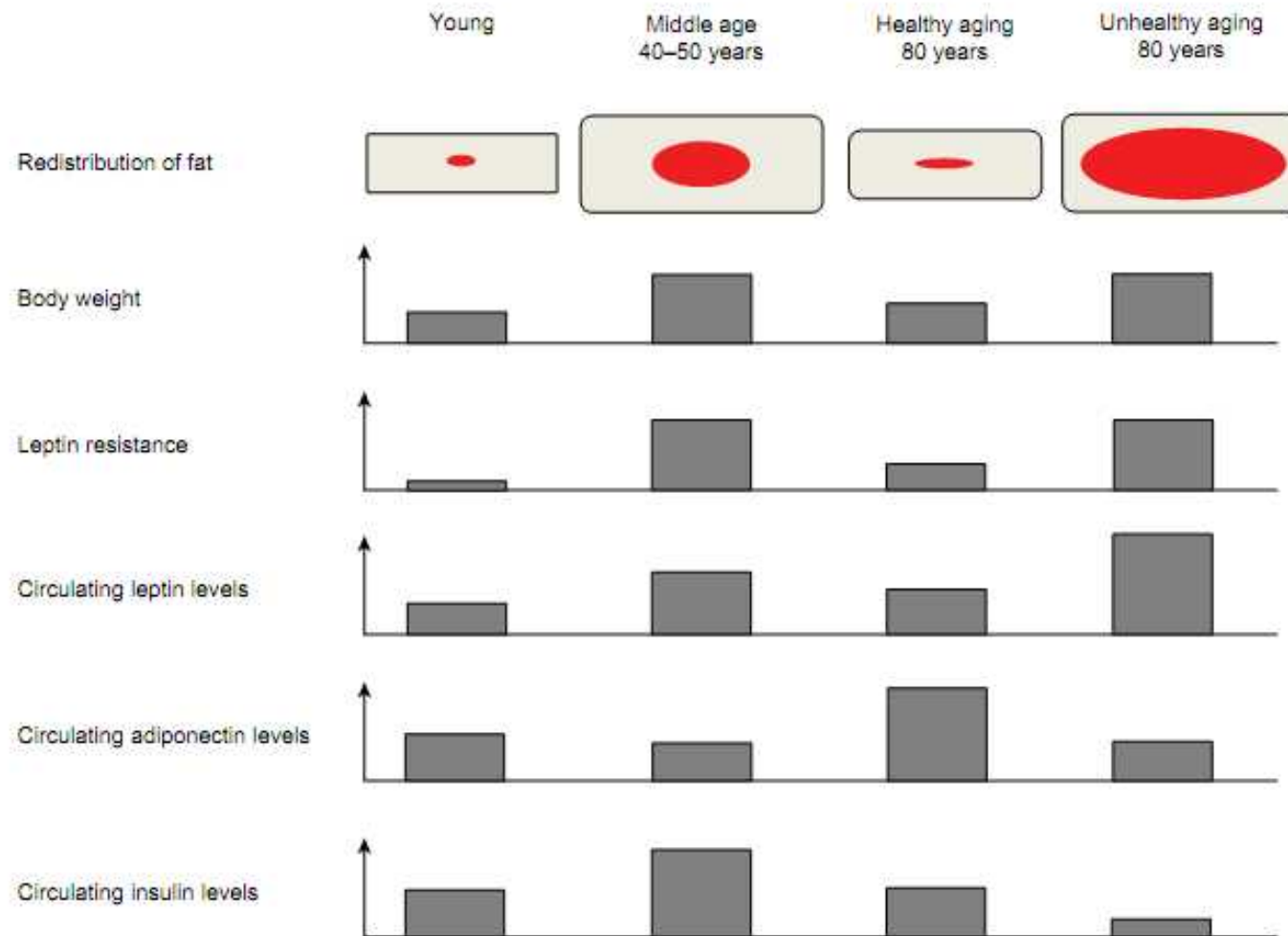


Figure 2 Representation of the different modifications regarding the redistribution of body fat, body weight, leptin resistance, and circulating levels of leptin, adiponectin, and insulin in conditions of youth, middle age, healthy aging, and unhealthy aging. Red and grey represent visceral and subcutaneous adipose tissue, respectively.

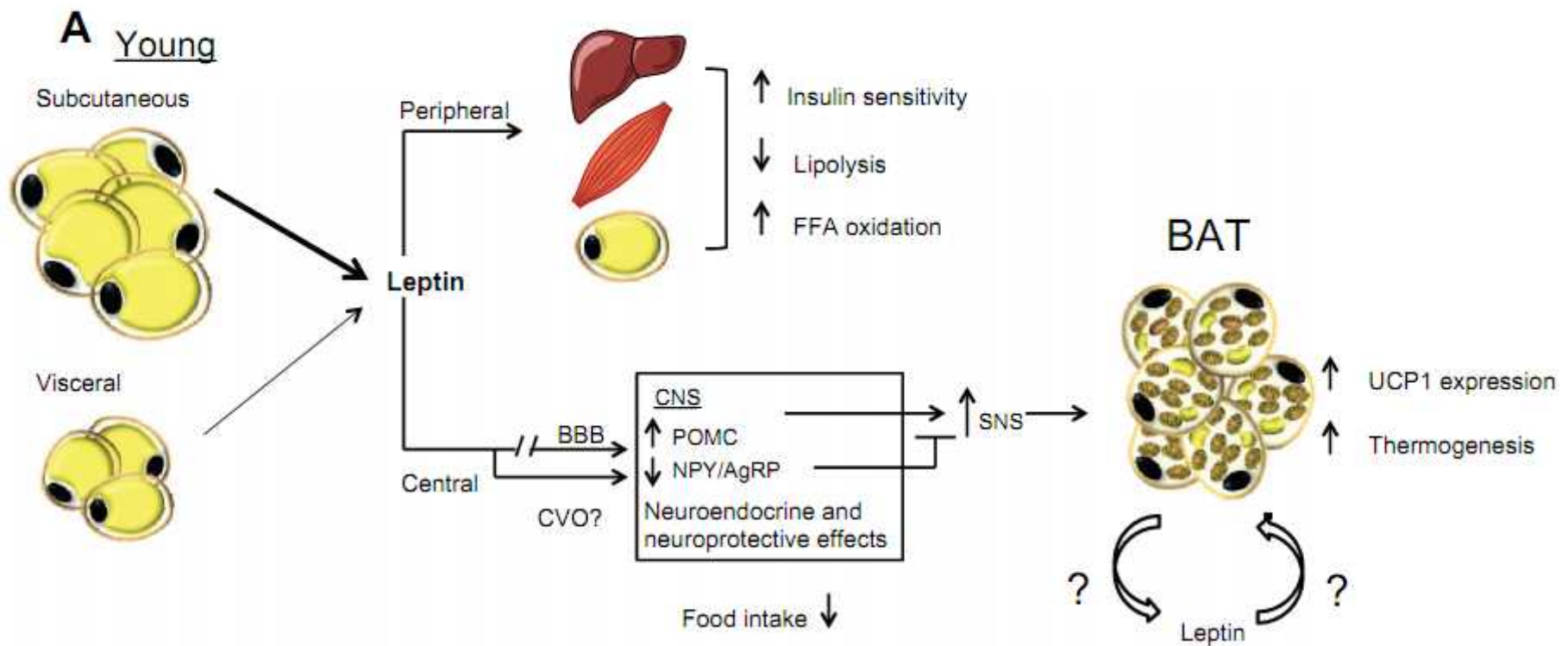
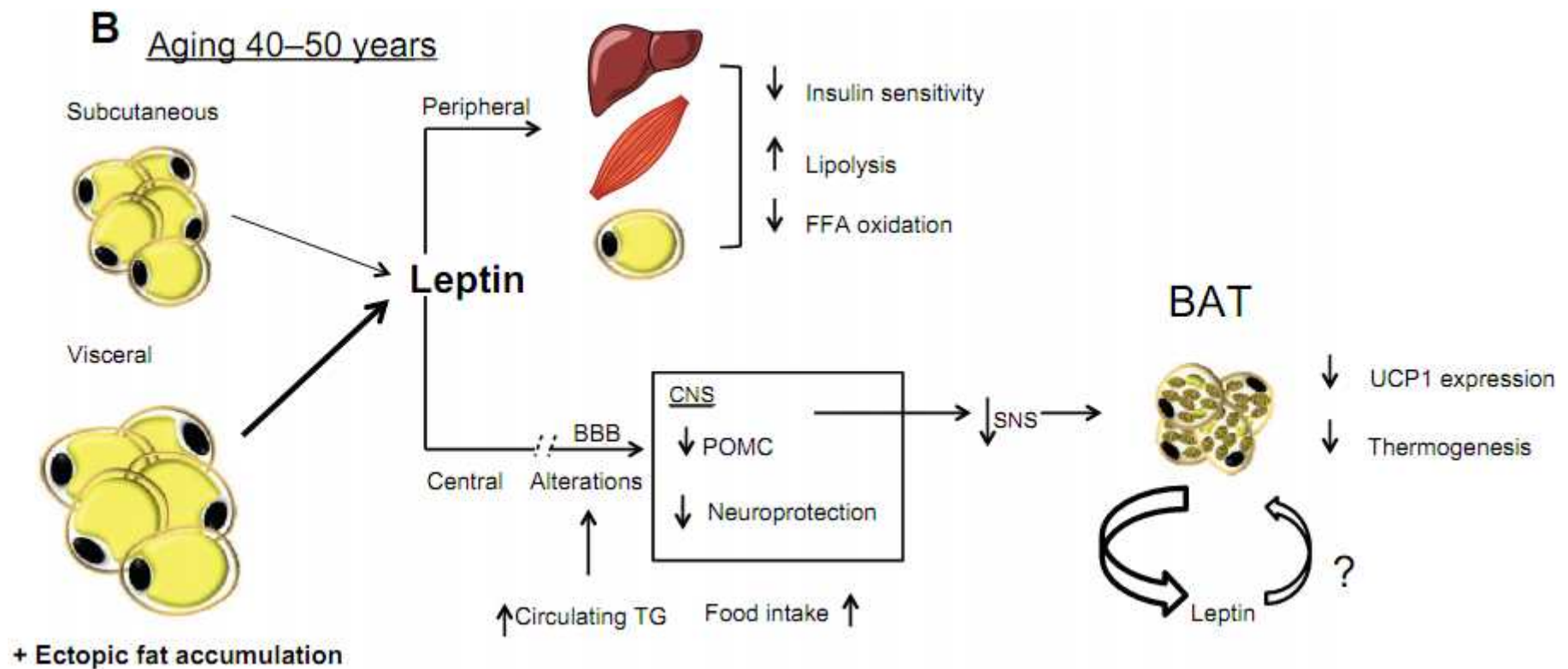
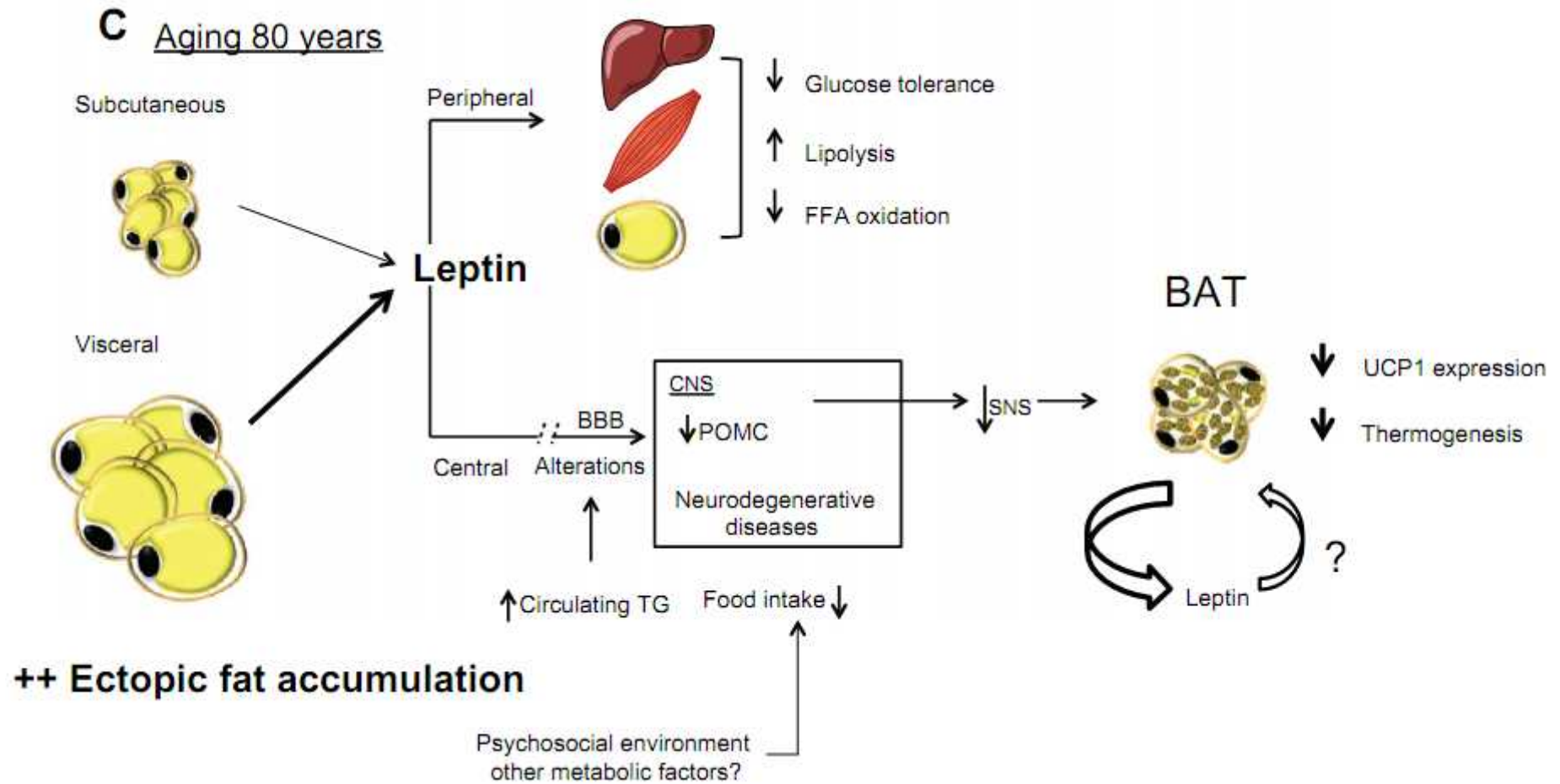


Figure 1 (A) Effects of leptin production in a young state. White adipocytes, mostly subcutaneous, secrete normal levels of leptin. Peripherally, leptin contributes to insulin sensitivity and free fatty acids oxidation in liver, muscle, and adipose tissue. Centrally, leptin reach its targets through its transport across the blood brain barrier provided by an active saturable transport system. Leptin is also transported through the circumventricular organs. Its binding to LEPRs expressed in the arcuate nucleus of the hypothalamus leads to an increase of POMC and a decrease of NPY/AgRP levels. This modulation of specific neuronal populations triggers SNS activation, which leads to an increase of UCP1



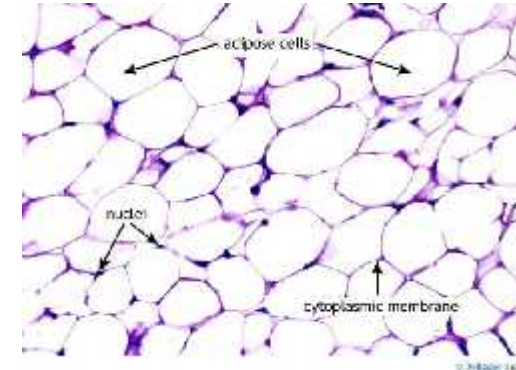
transcription and thermogenesis in BAT. **(B)** Effects of leptin production in middle-age condition. Subcutaneous fat begins to be redistributed and white adipocytes, mostly visceral, produce a high amount of leptin. Peripherally, leptin resistance develops in the liver, muscle, and adipose tissue and causes a decrease in insulin sensitivity and FFAs oxidation and an increase in lipolysis. Centrally, alterations in the blood brain barrier decrease leptin transport to the CNS, which leads to a reduction in the production of POMC. This diminution blunts SNS signaling and induces BAT atrophy and leads to a decrease in both UCP1 levels and thermogenesis. This BAT atrophy also contributes to an increase in leptin secretion.



(C) Effects of old age on leptin secretion. The subcutaneous depot is atrophied and fat accumulates viscally and mostly in ectopic depots. High levels of leptin are secreted by visceral adipose tissue, concomitantly with an increase in glucose intolerance peripherally probably attributed to a loss of leptin signaling. Centrally, levels of POMC are still decreased, which leads to a more important atrophy of BAT and quiescent thermogenesis. Since BAT is inactive, levels of secreted leptin by this tissue are increased.

Λιπώδης ιστός

- Μέχρι πριν από 10 χρόνια θεωρούσαν το λιπώδη ιστό ως αποθηκευτικό όργανο
- Σήμερα θεωρείται εκκριτικός αδένας που εκκρίνει πολλούς παράγοντες με ποικίλες λειτουργίες (επηρεάζουν την ευαισθησία της ινσουλίνης)
- Ελεύθερα λιπαρά οξέα
- **Λιποκυτταροκίνες**



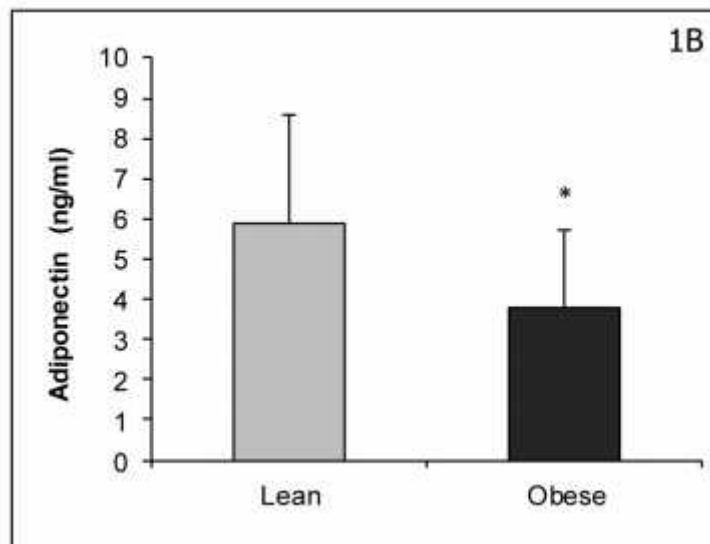
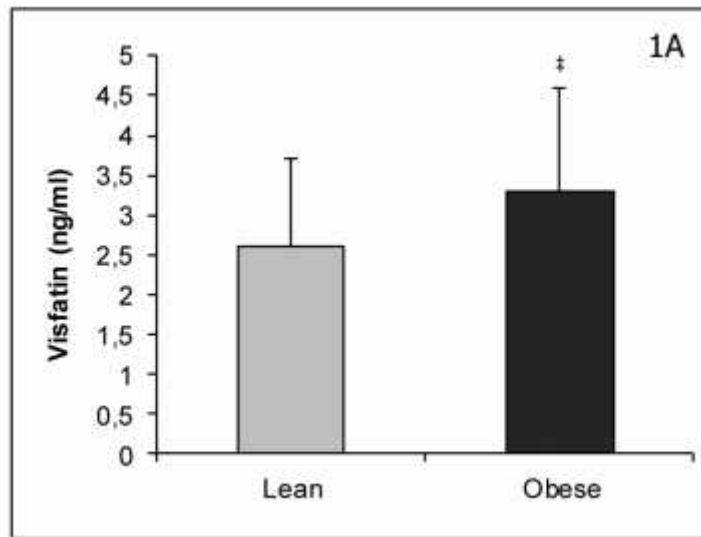


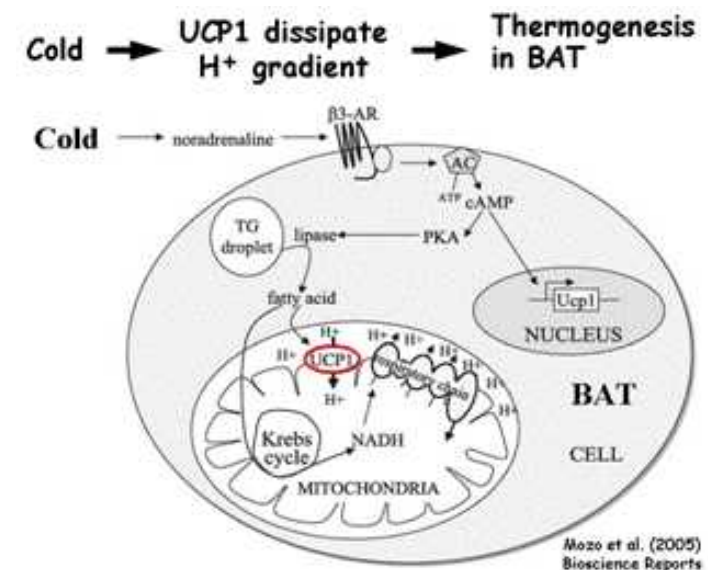
Table 1 Age, Physical Characteristics and Biochemical Variables in Lean and Obese Children (Mean± SD)

	Lean (n = 24)	Obese (n = 18)
Age (yrs)	12.4 ± 2.2	12.3 ± 1.6
Weight (kg)	46.8 ± 11.8	57.8± 11.2*
Height (m)	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1
BMI (kg·m ²)	18.8 ± 1.7	23.1 ± 2.3*
% Body Fat	17.8 ± 7.5	29.1 ± 9.3*
Pubertal Stage	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5
Resistin (ng/ml)	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2
Insulin (mIU/ml)	10.1 ± 3.5	12.3 ± 3.7*
Glucose (mM)	4.6 ± 0.6	4.8 ± 0.5
HOMA	2.1 ± 0.8	2.6 ± 0.9*

*Significantly different from the Lean group

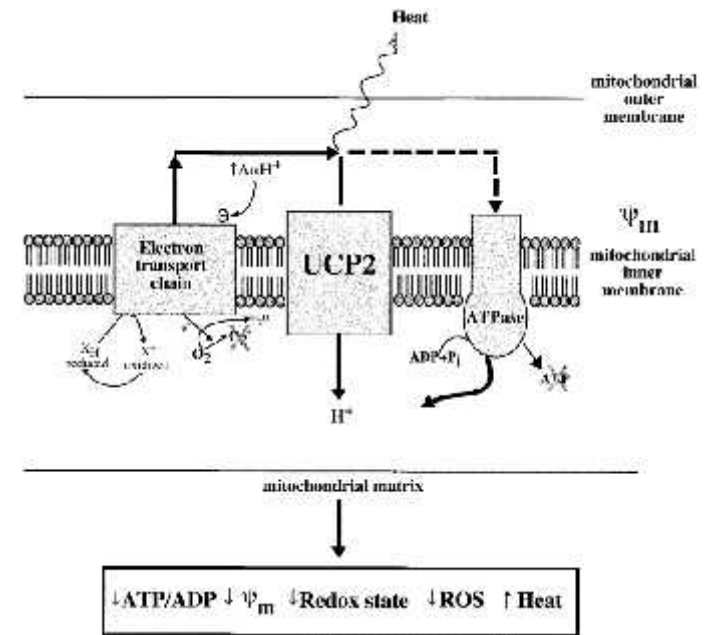
Θερμογένεση

- Ο φαιός λιπώδης ιστός περιέχει πολλές απολήξεις του **ΣΝΣ**, και έχει πάρα πολύ καλό αγγειακό δίκτυο.
- Περιέχει πολλά **μιτοχόνδρια** και πολλές **αποσυζευστικές πρωτεΐνες (UCPs)**.
- Παράγει θερμότητα λόγω κρύου και δίαιτας και ο τρόπος έγκειται στην μη-μεταφορά H^+ προς την συνθάση του ATP για σύνθεση ATP αλλά διαμέσου των UCP **παραγωγής θερμότητας**.



Αποσυζευκτικές πρωτεΐνες

- Υπάρχουν τριών μορφών UCP. Η UCP1, η UCP2, και η UCP3.
- Η UCP1 μπορεί με το κατάλληλο ερέθισμα να εμφανιστεί και σε άλλους ιστούς (λευκός λιπώδης ιστός, **μύες**).
- Οι UCP2 και UCP3 εκφράζονται και σε άλλους ιστούς (λευκός λιπώδης ιστός, **μύες**) και πιστεύεται πως παίζουν ρόλο στην θερμογένεση. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν πως ποντίκια που παρουσιάζουν μεγάλη συγκέντρωση UCP3 στο σκελετικό μυ είναι **υπέρφαγα αλλά ζυγίζουν λιγότερο**.

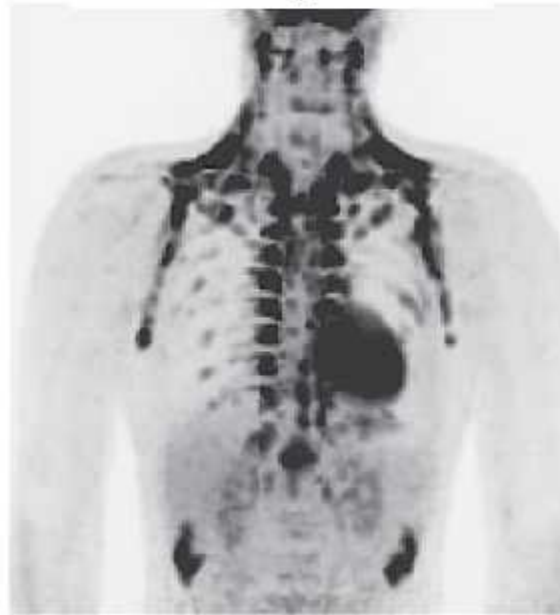


Brown Adipose Tissue Activity (PET-CT with ^{18}F -FDG)

**Lean,
Thermoneutral**



**Lean,
Cold Exposure**



**Overweight,
Cold Exposure**



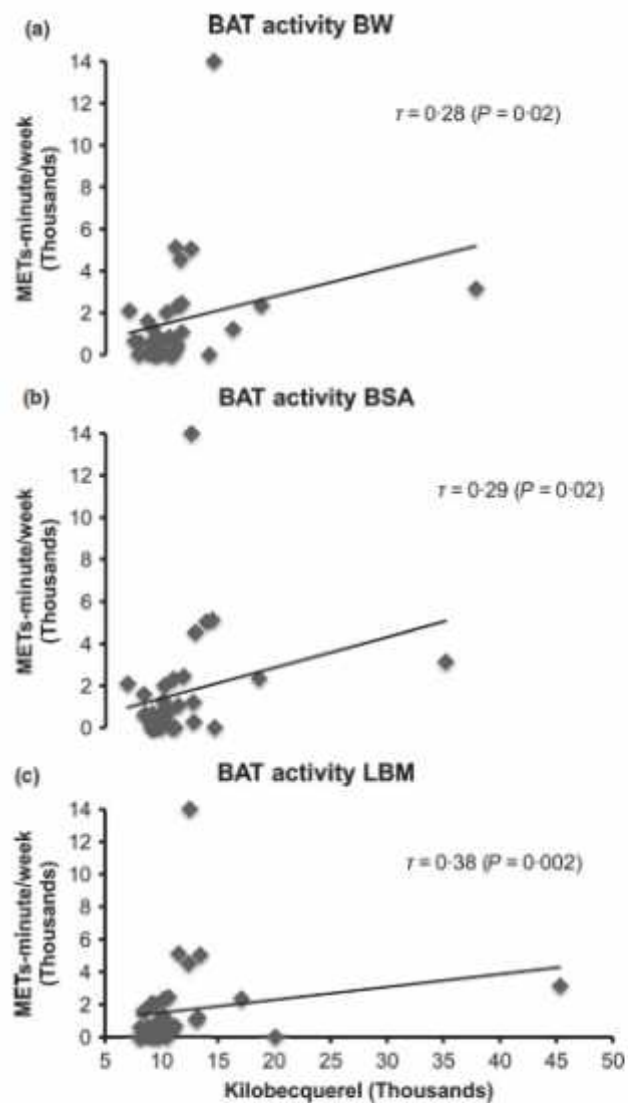


Fig. 1 Correlations between habitual physical activity (METs-minute/week) and brown adipose tissue activity normalized by body weight (a), body surface area (b) and lean body mass (c). Note: BAT = brown adipose tissue; BW = body weight; BSA = body surface area; LBM = lean body mass.

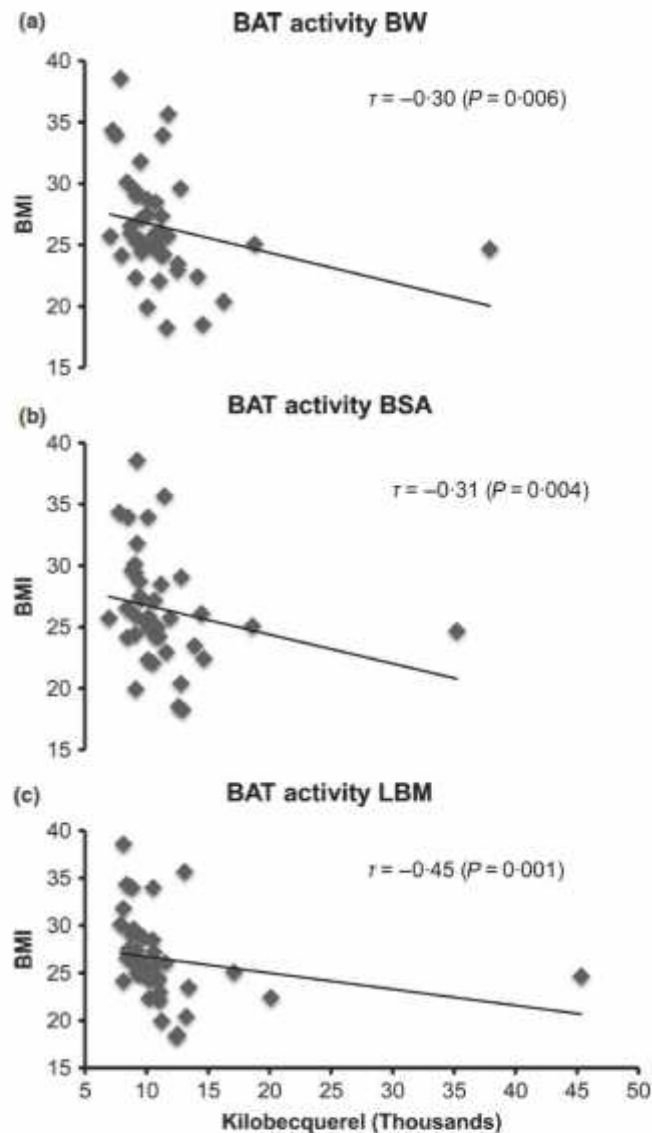


Fig. 2 Correlations between body mass index and brown adipose tissue activity normalized by body weight (a), body surface area (b) and lean body mass (c). Note: BAT = brown adipose tissue; BW = body weight; BMI = body mass index; BSA = body surface area; LBM = lean body mass.

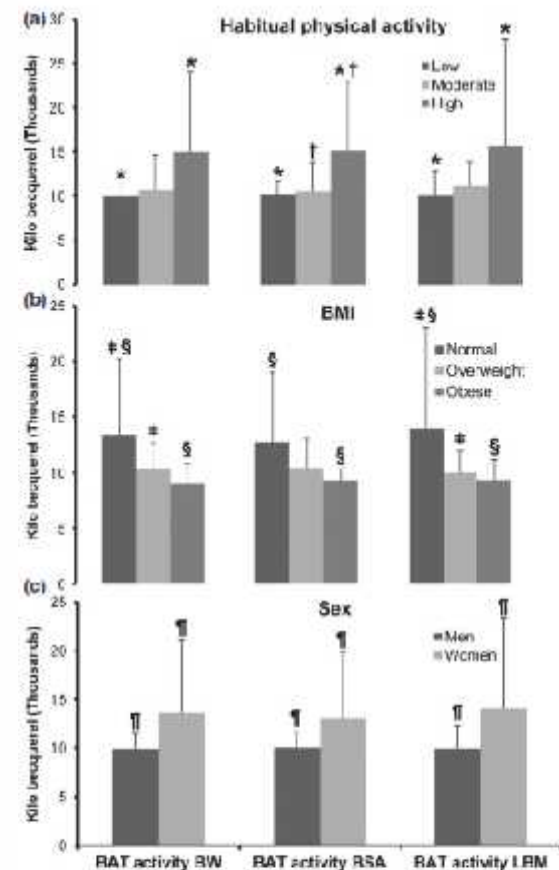


Fig. 3 Results from *post hoc* Mann-Whitney U tests for brown adipose tissue activity normalized by body weight, body surface area and lean body mass with respect to habitual physical activity (a), body mass index categories (b) and sex (c). Note: BMI = body mass index; BAT = brown adipose tissue; BW = body weight; BSA = body surface area; LBM = lean body mass. *Significant differences between low and high levels of habitual physical activity with respect to BAT activity normalized by BW ($P = 0.002$), BSA ($P = 0.003$) and LBM ($P = 0.006$). †Significant differences between moderate and high levels of habitual physical activity with respect to BAT activity normalized by BSA ($P = 0.03$). ‡Significant differences between normal and overweight individuals with respect to BAT activity normalized by BW ($P = 0.02$) and LBM ($P = 0.01$). §Significant differences between normal and obese individuals with respect to BAT activity normalized by BW ($P = 0.01$), BSA ($P = 0.02$) and LBM ($P = 0.01$). *Significant differences between men and women with respect to BAT activity normalized by BW ($P = 0.01$), BSA ($P = 0.02$) and LBM ($P = 0.005$).

Θερμογένεση

- Η θερμογένεση του φαιού λιπώδους ιστού μπορεί να ρυθμιστεί από αλλαγές που συμβαίνουν:
 - Στην ενδογενή δραστηριότητα της UCP1
 - Στον αριθμό των UCP1
 - Στον αριθμό των μιτοχονδρίων και λιποκυττάρων
 - Στην υπερπλασία του φαιού λιπώδους ιστού

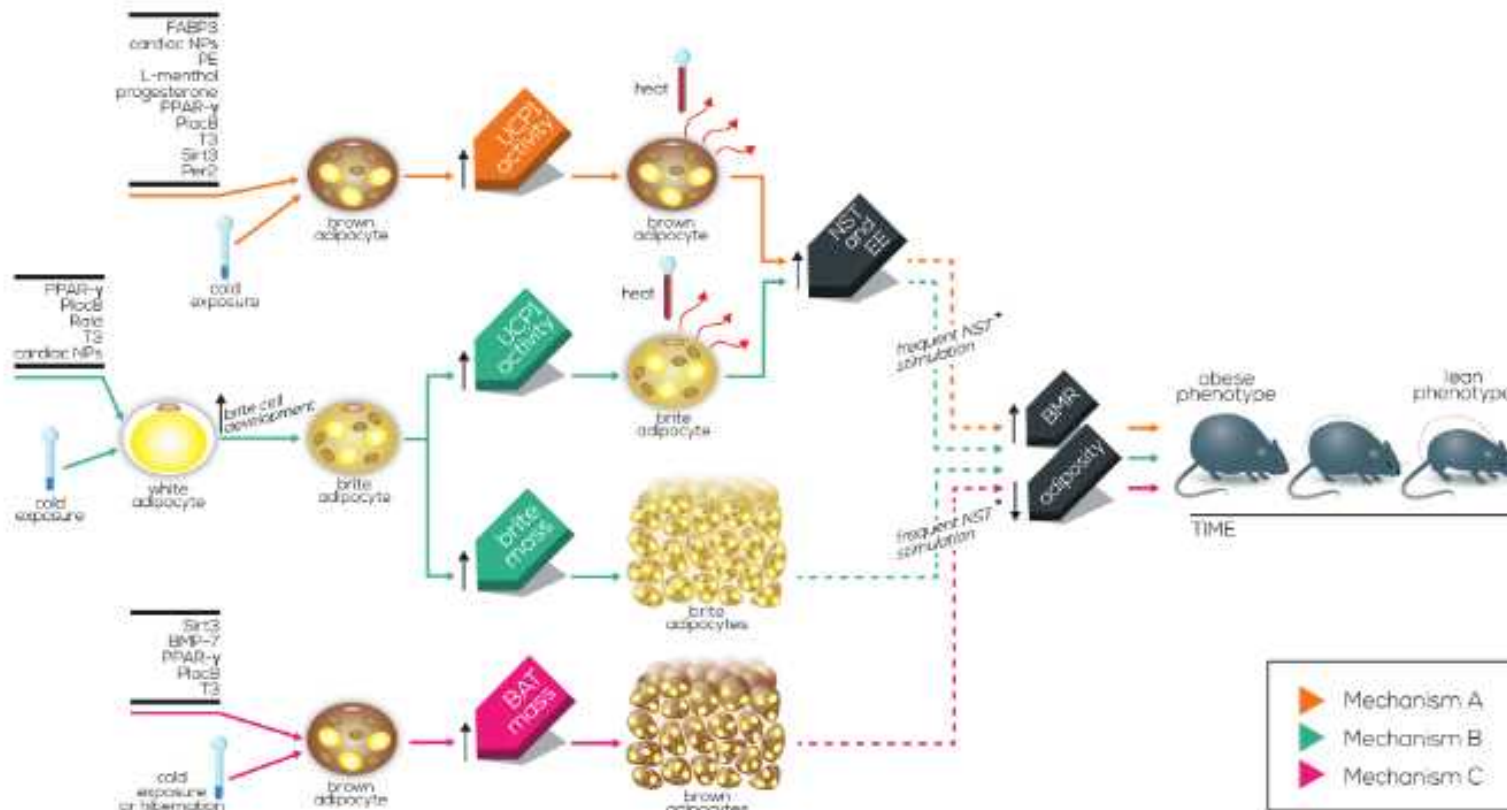
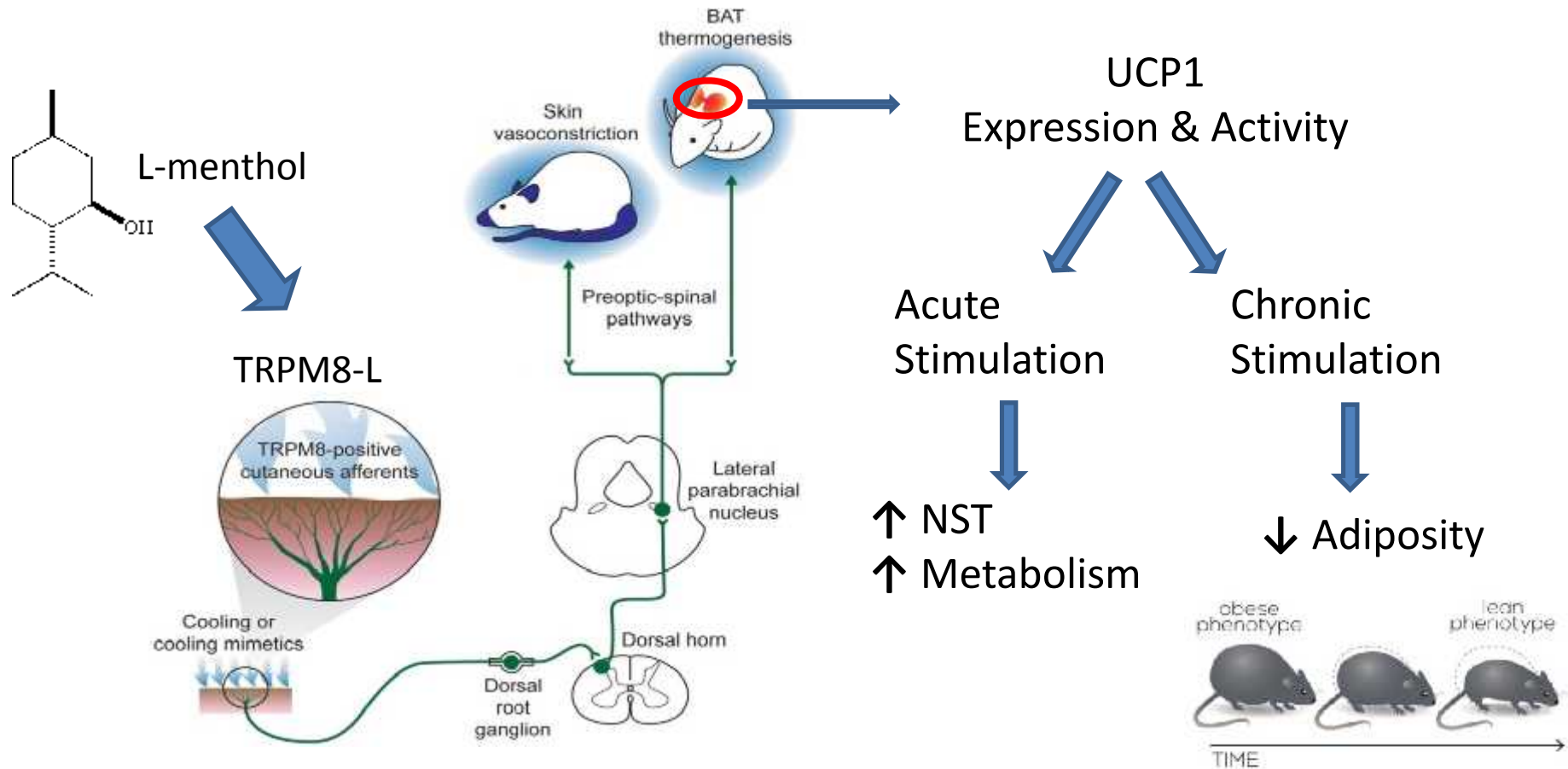


Fig. 2. Schematic representation of the effect of specific molecules, hibernation, and cold on brown adipose tissue (BAT)/brite development, non-shivering thermogenesis (NST) stimulation and adiposity based on the results of the present systematic analysis. In mechanism A, cold stimuli or specific molecules activate uncoupling protein-1 (UCP1) in the existing brown adipocytes. In mechanism B, certain molecules or cold exposure stimulate brite cell development, increasing the number of brite cells (i.e. brite mass) and the expression of UCP1 in brite adipocytes. In mechanism C, specific molecules, or hibernation, or cold exposure lead to increased BAT mass. The up-regulation of UCP1 expression in brown (mechanism A) and brite (mechanism B) adipocytes enhances NST and energy expenditure (EE). Finally, all three mechanisms can lead to augmented BMR and reduced adiposity levels in mammals when frequent NST stimulation without food intake compensation occurs. * = without food intake compensation; ↑ = increase; ↓ = decrease; BMP-7 = bone morphogenetic protein 7; BMR = basal metabolic rate; FABP3 = fatty acid-binding protein 3; NPs = natriuretic peptides; PE = *Pinellia ternate* extract; Per2 = Period2; Plac8 = placenta-specific 8; PPAR- γ = peroxisome proliferator-activated receptor γ ; Rald = retinaldehyde dehydrogenase 1; Sirt3 = silent mating type information regulation 2, homolog 3; T3 = tri-iodothyronine.

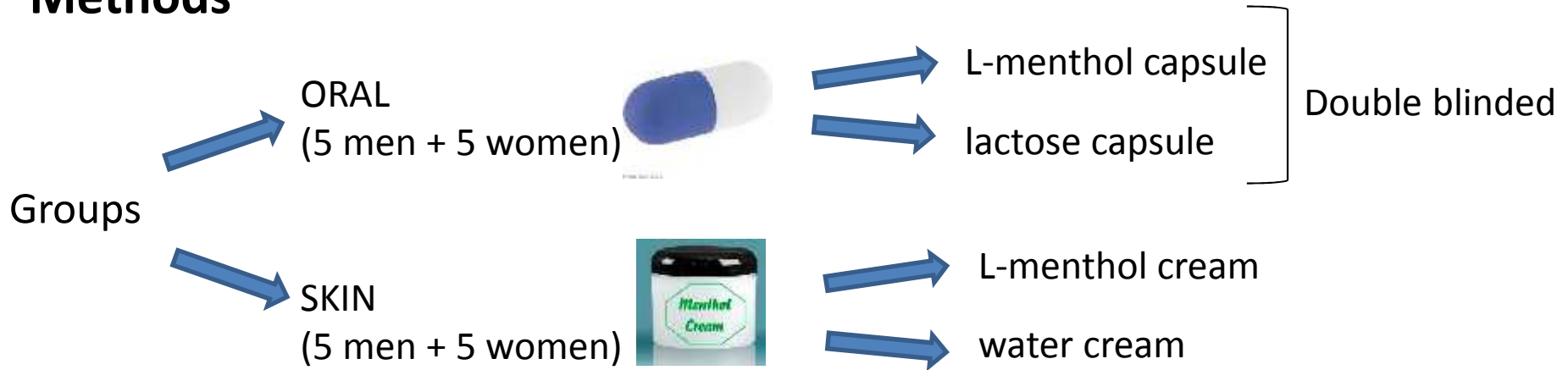
Valente A, Carrillo AE, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Tsatsakis AM, Kenny GP, Koutedakis Y, Jamurtas AZ, Flouris AD. **The absorption and metabolism of a single L-menthol ORAL versus SKIN administration: effects on thermogenesis and metabolic rate.** Food Chem Toxicol. 2015 Sep 28.



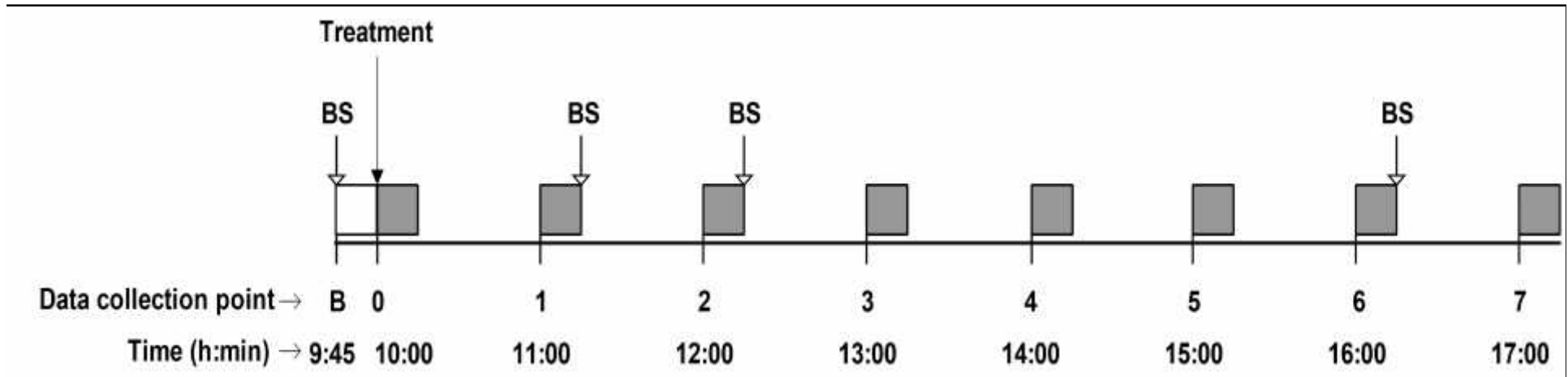
(Bautista et al. 2007; Colburn et al. 2007; Tajino et al. 2011; Tajino 2007; Ma et al. 2012)

Chapter 3 – Acute Human Study

Methods

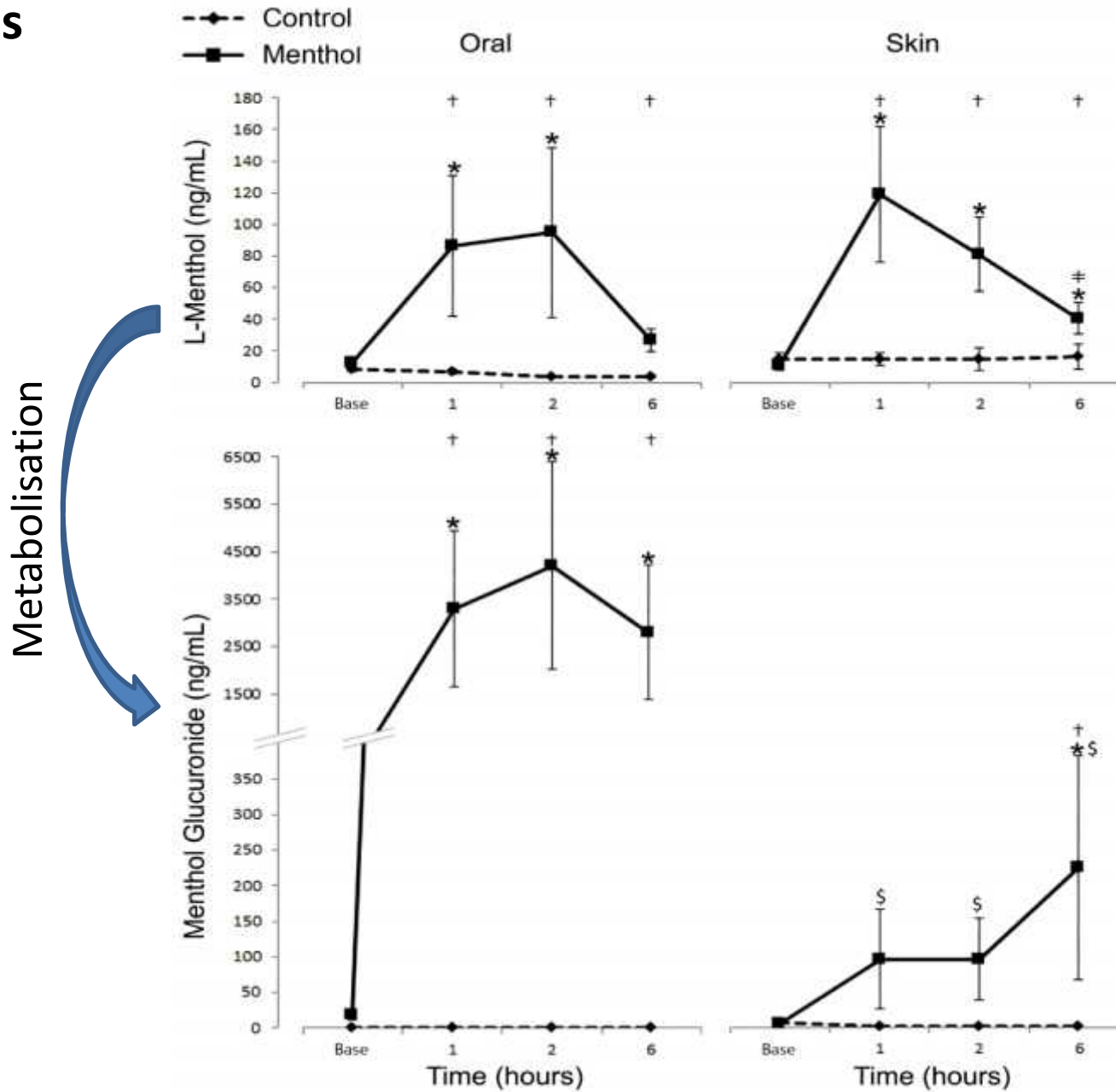


[L-menthol crystals] = 10 mg·kg⁻¹ body weight



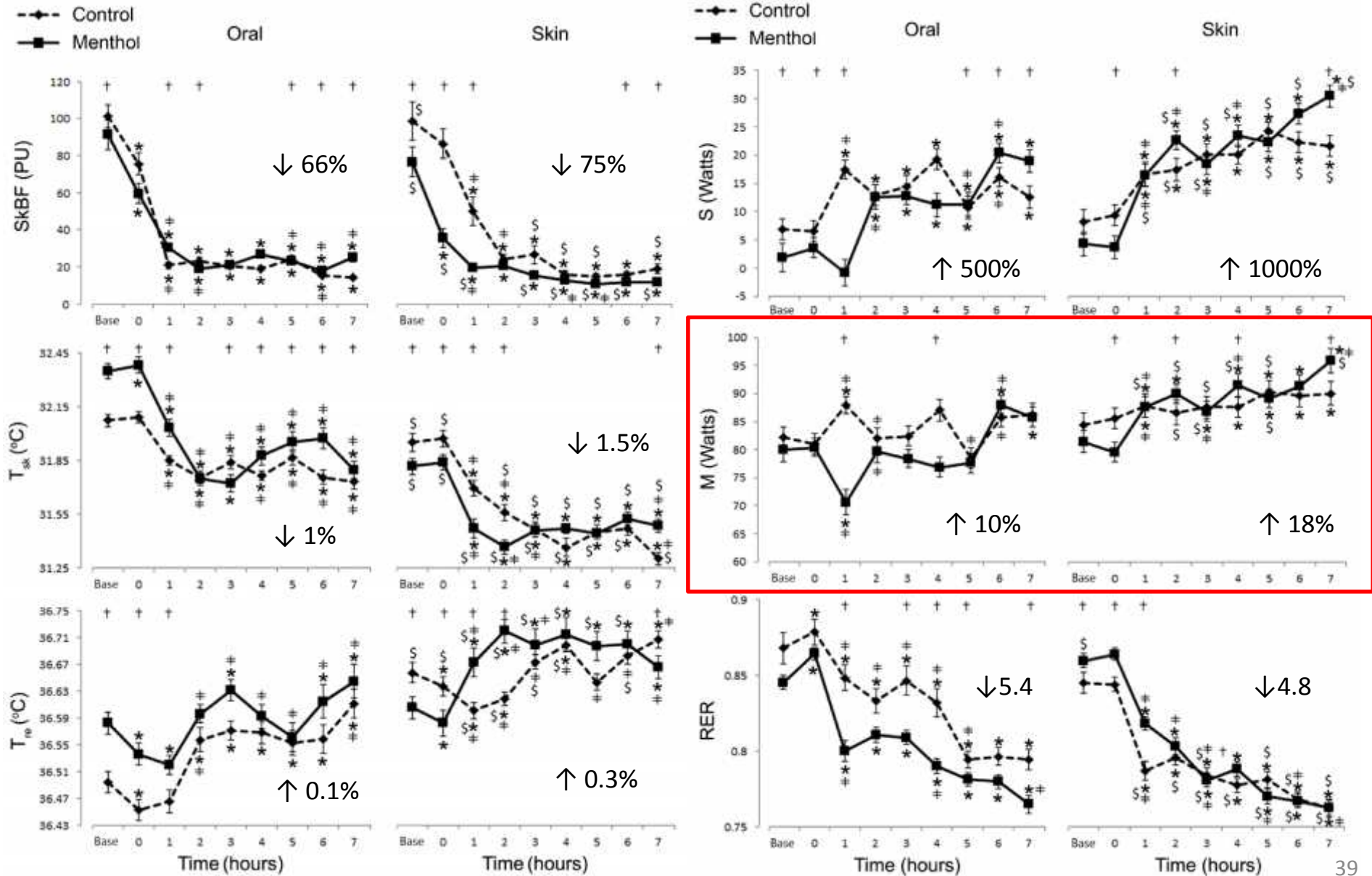
Chapter 3 – Acute Human Study

Results



Chapter 3 – Acute Human Study

Results



- Αύξηση της θερμογένεσης και του μεταβολικού ρυθμού μετά από την τοποθέτηση της κρέμας με μέντα
- Μικρές αλλαγές μετά τη λήψη της μέντας από το στόμα, πιθανόν εξαιτίας του μεγαλύτερου ρυθμού διάσπασης της (*Hiki et al, 2011*).

Ο ρόλος της ΝΕ στη θερμογένεση

- Αυξάνει την δραστηριότητα και την σύνθεση των UCP1 (διαμέσου των $\beta 3$ αδρενεργών υποδοχέων και την αύξησης του cAMP ενδοκυττάρια),
- Οδηγεί στη διαίρεση των κυττάρων του φαιού λιπώδους ιστού, και
- Αυξάνει το χρόνο ημιζωής των UCP1.

Ο ρόλος της ΝΕ στη θερμογένεση

- ΝΕ = ενεργοποίηση β3 αδρεν. Υποδοχέων = + cAMP = + λιπόλυση = + [Λ.Ο.] = παροχή Ε και + δραστηριότητα μεταφοράς πρωτονίων.

- Η «διατροφή καφετέριας» οδηγεί σε υπερπλασία του φαιού λιπώδους ιστού, σε αυξημένη συγκέντρωση των UCP1 και αυξημένη έκφραση του mRNA των UCP2.
- Μέσο προστασίας εναντίον της παχυσαρκίας.

- Μιτοχόνδρια διαφορετικών περιόδων μιτοχονδριακής γένεσης παρουσιάζουν διαφορετική θερμογόνα ικανότητα.
- **Η άσκηση αυξάνει τον αριθμό και τον όγκο των μιτοχονδρίων στο μυϊκό ιστό. Έχει κάποια επίδραση στην αύξηση της θερμογόνας ικανότητας διαμέσου της δραστηριότητας των UCP; Αποτελέσματα έρευνας υποδεικνύουν κάτι τέτοιο (Lanouette et al. 2002).**
- Χρόνια άσκηση
- Χρόνια χορήγηση μέντας