



Ο ρόλος της γενετικής στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας

Η κατανόηση των παραγόντων που οδηγούν σε αυτή τη χρόνια μεταβολική νόσο είναι σημαντική για την ανάπτυξη αποτελεσματικών τρόπων παρέμβασης.



Του ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Α. ΣΤΡΑΤΑΚΗ

Καθηγητή Παιδιατρικής, Ενδοκρινολογίας και Γενετικής Ιατρικές σχολές Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ), Georgetown, European University Cyprus (EUC), π. επιστημονικού διευθυντή Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού και Ανάπτυξης, Βεθεσδά, Μαίρυλαντ, ΗΠΑ, διευθυντή Ερευνών Α', Γενετική του Ανθρώπου και Ιατρική Ακρίβειας, IMBB, ΙΤΕ, Ηράκλειο

Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ αναγνωρίζεται πλέον ως μια χρόνια μεταβολική νόσος που οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών (και κοινωνικοοικονομικών) παραγόντων. Σχεδόν τα δύο τρίτα του πληθυσμού είναι υπέρβαροι. Η παχυσαρκία επηρεάζει σοβαρά τη σωματική και την ψυχολογική υγεία, αποτελεί βασικό συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου και η παρουσία της συνδέεται με διάφορους καρκίνους, νευροεκφυλιστικά, καρδιαγγειακά και άλλα νοσήματα. Η κατανόηση των παραγόντων που οδηγούν στην παχυσαρκία είναι σημαντική για την ανάπτυξη τρόπων παρέμβασης.

Είναι γνωστό ότι για την εμφάνιση της παχυσαρκίας απαιτείται θετικό ισοζύγιο ενέργειας. Η αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων, καθώς και

η απουσία άσκησης, δηλαδή ο συνδυασμός αύξησης της προσλαμβανόμενης ενέργειας και μείωσης της κατανάλωσης οδηγούν σε αύξηση της εναπόθεσης λίπους και του συνολικού βάρους, αλλά η σχέση δεν είναι ακριβώς ανάλογη, καθώς κάθε άνθρωπος είναι διαφορετικός. Δύο είναι οι επικρατέστεροι παθογενετικοί μηχανισμοί. Ο πρώτος στηρίζεται στην ενεργειακή ισορροπία - το ενεργειακό μοντέλο - και ο δεύτερος στην πρόσληψη υδατανθράκων και στην επίδρασή τους στη συγκέντρωση της ινσουλίνης - το ινσουλινοκεντρικό μοντέλο. Είναι σαφές ότι και στα δύο αυτά συστήματα συμμετέχουν πολλά γονίδια, πάνω από 200, που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Άλλωστε, ξέρουμε ότι ορισμένοι άνθρωποι παχαίνουν πιο εύκολα και άλλοι λιγότε-



ρο. Ορισμένοι χάνουν βάρος πιο εύκολα και άλλοι όχι. Η γενετική προσφέρει τη δυνατότητα για εντοπισμό παραλλαγών στην κωδικοποίηση πρωτεϊνών με μεγάλη φαινοτυπική επίδραση, πρωτεϊνών που μπορεί να αποτελέσουν και στόχο θεραπευτικής αντιμετώπισης.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ανθρωπίνη παχυσαρκία με έναρξη από τη βρεφική ηλικία είναι γενετικής προέλευσης. Τα υπεύθυνα γονίδια επιδρούν στο σύστημα λεπτίνης-μελανοκορτίνης, που είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της όρεξης. Η πιο κοινή μονογονιδιακή μορφή ανθρωπίνης παχυσαρκίας είναι παρούσα σε 1 στα 200 άτομα (μεταλλάξεις στο γονίδιο MC4R), εμφανίζεται ήδη στα νήπια (σε ηλικία δύο ετών) και υπάρχει ήδη φάρμακο γι' αυτήν. Αντίθετα, στην παχυσαρκία των εφήβων και των ενηλίκων οι μελέτες δείχνουν την πολυγονιδιακή συμβολή στην κληρονομική βάση της παχυσαρκίας.

Σε άτομα με γενετική προδιάθεση, η έναρξη συστηματικής άσκησης και υγιεινής διατροφής σε οποιαδήποτε ηλικία (όσο νωρίτερα, τόσο καλύτερα) μπορεί να οδηγήσει στην αποφυγή της νόσου. Πρόσφατη μελέτη σε μονοζυγωτικούς διδύμους έδειξε ότι η καθημερινή άθληση μπορεί όχι μόνο να μειώσει το βάρος, αλλά και να επιδράσει σε μοριακό επίπεδο επιγενετικά και να τροποποιήσει την έκφραση γονιδίων προς το καλύτερο. Η μελέτη αυτή προτείνει την ύπαρξη μοριακού μηχανισμού που συνδέει τη φυσική δραστηριότητα με το μεταβολικό σύνδρομο.

Η άθληση, δηλαδή, από μόνη της παρεμβαίνει στην επιγενετική, τροποποιεί τη μεθυλίωση του DNA και άλλες μοριακές διεργασίες και δημιουργεί αλλαγές που αποτρέπουν την εκδήλωση της παχυσαρκίας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και λοιπών επιπλοκών. Μαζί με την άσκηση, άλλοι παράγοντες, όπως η διατροφή και η ψυχική υγεία, επίσης δρουν επιγενετικά και μπορούν να τροποποιήσουν την προδιάθεση για παχυσαρκία.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΖΩΗΣ

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της γενετικής στην επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στον βασικό μεταβολικό ρυθμό. Αν και ο βασικός μεταβολικός ρυθμός είναι κοινός στα άτομα με βάση την ηλικία τους, γενετικές και επιγενετικές διαφορές παρεμβαίνουν στην αναλογία λιπώδους και ελεύθερου λίπους ιστού, τροποποιώντας τελικά την κατανάλωση ενέργειας και τη σύσταση του σώματος. Και εδώ η συστηματική καθημερινή άσκηση προλαμβάνει την παχυσαρκία, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και συμβάλλοντας στην ψυχολογική ενίσχυση του ατόμου, που είναι πολύ σημαντικό για τη συνέχιση της άσκησης.

Η διατροφή επιδρά στην παχυσαρκία με ποικίλους τρόπους και ένας από αυτούς είναι επιγενετικές τροποποιήσεις του γονιδιώματος μέσω της έκθεσης σε χημικά, ενδοκρινικούς διαταράκτες, αλλά και επίμονους οργανικούς ρύπους (Persistent Organic Pollutants, POS). Μάλιστα, σύγχρονη μελέτη υπο-

γράμμισε την προγεννητική έκθεση σε χημικά ως υπεύθυνη για την εμφάνιση παιδικής παχυσαρκίας με κυρίαρχους δείκτες, ανάμεσα σε άλλα, και το εξαχλωροβενζόλιο. Οι δείκτες αυτοί μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολικό προγραμματισμό των λιποκυττάρων ή να δράσουν επιγενετικά, τροποποιώντας τη μεθυλίωση του DNA των κυττάρων.

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Η παχυσαρκία προκαλεί μεταβολικές επιπλοκές, με πιο σημαντική διαταραχή την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ινσουλinoαντίσταση με την έκπτωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων είναι ο παράγοντας που προκαλεί σταδιακά υπερινσουλιναιμία, διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ή διαταραχή της ανοχής γλυκόζης και τελικά ΣΔ2. Γενετικές επιδράσεις σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΔ2 στην παχυσαρκία. Συνολικά μέχρι σήμερα έχουν εντοπιστεί πάνω από 400 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με τον ΣΔ2. Αυτά τα γονίδια σχηματίζουν ένα πολύπλοκο δίκτυο αλληλεπιδράσεων που καθορίζουν τη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και ΣΔ2.

Συνοπτικά, η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα της γενετικής, της αθροιστικής επίδρασης περιγεννητικών παραγόντων κατά τα πρώτα στάδια της ζωής μας και ενός πολύπλοκου περιβαλλοντικού συνόλου συμπεριφορών που επιδρούν κατά τη διάρκεια της ζωής και συντηρούν ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Η κατανόηση των γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την παχυσαρκία είναι χρήσιμη για την ανάπτυξη στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης της παχυσαρκίας, και ήδη υπάρχουν συγκεκριμένα παραδείγματα φαρμάκων που αναπτύχθηκαν και στοχεύουν σε ορισμένα από τα γονίδια που αναφέραμε. Για να πετύχουν, όμως, τα προγράμματα παρέμβασης και πρόληψης της παχυσαρκίας, ακόμα και τα στοχευμένα φάρμακα, απαιτείται να αλλάξει το παχυσαρκιογόνο περιβάλλον μας και ο τρόπος ζωής μας. ■■

**ΜΑΖΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ,
ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ,
ΟΠΩΣ Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΚΑΙ Η ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ,
ΕΠΙΣΗΣ ΔΡΟΥΝ
ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΑ
ΚΑΙ ΜΠΟΡΟΥΝ
ΝΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΟΥΝ
ΤΗΝ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ
ΓΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.**