

Η παχυσαρκία αποτελεί συχνόν φαινόμενον δυσλειτουργίας του μεταιχμιακού συστήματος.

Σταύρος Ι. Μπαλογιάννης

Περίληψη

Το πολυδιάστατον παθογενετικόν υπόβαθρον της παχυσαρκίας ελκύει την προσοχήν πολλών κλινικών ιατρών, παθολόγων, νευρολόγων, παιδιάτρων, γεροντολόγων, χειρουργών και πολλών ερευνητών γενετιστών, νευροχημικών, ανοσοβιολόγων και ετέρων επιστημονικών αντικειμένων, οι οποίοι διά της διεισδύσεως εις τους παθογενετικούς μηχανισμούς θα δυνηθούν να προτείνουν αποτελεσματικά θεραπευτικά σχήματα, τα οποία θα συνέβαλαν εις την βελτίωσιν της ποιότητος της ζωής των πασχόντων και εις την επαύξησιν του προσδοκίμου της ζωής αυτών. Είναι γνωστόν ότι η παχυσαρκία, παρά το γεγονός ότι δεν αποτελεί καθ' εαυτήν το κύριον αίτιον του θανάτου, εν τούτοις είναι σοβαρός παράγων κινδύνου διά ευρείαν σειράν άλλων νοσημάτων, τα οποία συμβάλλουν εις την διακοπήν της οδού της ζωής. Λήξιν της ζωής, Πολλάι περιοχαί του κεντρικού νευρικού συστήματος, αι οποίαι συνδέονται με την λήψιν της τροφής και την ρύθμισιν του σωματικού βάρους ευλόγως εμπλέκονται εις την παθογένειαν της παχυσαρκίας. Εν μέσω, αυτών πρωτεύοντα ρόλον διαδραματίζει ο υποθάλαμος και το μεταιχμιακόν σύστημα του εγκεφάλου, εν συνεργασία μετά των πεπτιδίων του γαστρεντερικού συστήματος μετά των οποίων αναπτύσσεται αληθής εγκεφαλο-εντερικός άξων, ο οποίος ελέγχει την λήψιν της τροφής διά του αισθήματος της ορέξεως, ελέγχει την ανάλωσιν ενεργείας και καθορίζει την εναπόθεσιν του λιπώδους ιστού και την κατ' επέκτασιν διαμόρφωσιν του σωματικού βάρους. Επερχομένης της παχυσαρκίας, αι ψυχολογικά επιπτώσεις αυτής συνήθως οδηγούν, διά του αμυγδαλοειδούς πυρήνος, εις την επίτασιν της λήψεως τροφής και κατ' επέκτασιν εις την περαιτέρω αύξησιν της παχυσαρκίας.

Λέξεις κλειδιά: παχυσαρκία, υποθάλαμος, μεταιχμιακόν σύστημα, αμυγδαλοειδής πυρήν, νευροπεπτιδία

*Διεύθυνσις συγγραφέως:

Σταύρος Ι. Μπαλογιάννης, Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας, Αγγελάκη 5, Θεσσαλονίκη 54621. Τηλ. +302310270434, Fax +302310270434, Email: sibh844@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί έν σοβαρόν πολυδιάστατον πρόβλημα, το οποίον αυξάνεται διηλεκώς κυρίως εις τας κοινωνίας εκείνας, αι οποίαι αποδέχονται και ακολουθούν τον τρόπον ζωής και τα διαιτητικά πρότυπα της δύσεως [1, 2]. Είναι ιδιαιτέρως σοβαρόν το γεγονός ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται από υπερφαγίαν, υπερινσουλιναίμιαν, υπερλιπιδαιμίαν, διαταραχήν του συναισθήματος, του αισθήματος κοπώσεως, υπνηλίαν και διαταραχήν των βιολογικών ρυθμών, ενώ εκ παραλλήλου, αποτελεί ισχυρόν παράγοντα κινδύνου διά την εμφάνισιν υπερτάσεως, απνοίας, σακχαρώδους διαβήτου τύπου 2, λιπώδους εκφυλίσεως του ήπατος, καρδιοπαθειών, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αγγειακής ανοίας, νευροεκφυλιστικών παθήσεων, διαταραχών του ύπνου, καταθλίψεως και νεοπλασιών, [3,4], έχουσα εκ παραλλήλου βαρύνουσα σημασίαν διά την δυσμενή εξέλιξιν της πορείας των ασθενών, των προσβεβλημένων υπό κορωνοϊού (Covid-19) [5,6].

Πολλοί παράγοντες απορρέοντες εκ του περιβάλλοντος καθώς και γενετικοί συντελεσταί [7, 8] αποτελούν προδιαθετικά στοιχεία διά την ανάπτυξιν της παχυσαρκίας, η οποία κυρίως συνδέεται με την λειτουργικότητα του μεταιχμιακού συστήματος του εγκεφάλου, εν συνεργασία μετά του υποθαλάμου, διά των οποίων καθορίζεται το μέτρον της λήψεως τροφής, η έκτασις της εναποθέσεως λιπώδους ιστού και ο έλεγχος του σωματικού βάρους [9,10,11].

Επί πλέον, πολλαί άλλαι περιοχαί του εγκεφάλου εμπλέκονται εις τας διεργασίας της λήψεως τροφής και της διαμορφώσεως του σωματικού βάρους, εις τα πλαίσια της ενεργειακής ομοιοστάσεως, συμμετέχουσαι εις την διαμόρφωσιν του παθογενετικού φάσματος της παχυσαρκίας [12]. Εν τούτοις, εν μέσω αυτών τον κύριον ρόλον διά τον έλεγχον του σωματικού βάρους διαδραματίζουν το μεταιχμιακόν ή κρικοειδές σύστημα και ο υποθάλαμος [13,14].

Ο ρόλος του κεντρικού νευρικού συστήματος εις την ανάπτυξιν της παχυσαρκίας

Η συμβολή του υποθαλάμου

Ο υποθάλαμος του ανθρώπου είναι μέρος του εγκεφάλου και αποτελεί μικράν μεν ανατομικήν δομήν, ευρισκομένην εις το έδαφος της τρίτης κοιλίας [15], εν τούτοις η λειτουργική σπουδαιότης αυτού είναι μεγίστη, καθ' όσον υπ' αυτού ρυθμίζεται η ορμονική ομοιοστάσις, η αρμονική λειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος, η θερμορρυθμισις του ατόμου [16] οι βιολογικοί κυκλικώς εναλλασσόμενοι ρυθμοί [17] και ο έλεγχος του σωματικού βάρους [18].

Εθεωρείτο παλαιότερον, ότι υφίσταται κέντρον της

ορέξεως, αναπτυσσόμενον εις τον πλάγιον υποθάλαμον [19] και εκ παραλλήλου διεμορφούτο κέντρον της πληρώσεως εις τον πλάγιον κοιλιακόν πυρήνα του υποθαλάμου (VMN) [20, 21]. Κατ' ουσίαν, σειρά δεδομένων κατέδειξεν, ότι υφίστανται πολλάι περιοχαί του εγκεφάλου αι οποίαι καθορίζουν και ελέγχουν την επιθυμίαν λήψεως της τροφής και το αίσθημα κορεσμού εξ αυτής, εν μέσω των οποίων ιδιαίτερον βαρύτητα έχουν αι δομαί του μεταιχμιακού συστήματος, οι πυρήνες του υποθαλάμου, τα μεσεγκεφαλικά νευρωνικά πλέγματα τα οποία εν συνεργασία μεταξύ των ελέγχουν την λήψιν τροφής, προκαλούν το αίσθημα της ορέξεως και της πληρώσεως και εν κατακλείδι ρυθμίζουν το σωματικόν βάρος του ατόμου [21].

Εκ παραλλήλου, η πλουσία εις λίπη δίαιτα προάγει την αύξησιν των κυκλοφορουμένων κυτοκινών διά των οποίων επέρχεται χρονία φλεγμονώδης αντίδρασις εις τον υποθάλαμον, επηρεάζουσα την λειτουργικότητα αυτού με αποτέλεσμα την πλημμελή ρύθμισιν του σωματικού βάρους και την ανάπτυξιν της παχυσαρκίας [22,23]. Η φλεγμονή αυτή συνίσταται κυρίως εις την αύξησιν του πληθυσμού των αστροκυττάρων και εις την ηυξημένην διήθησιν του υποθαλάμου υπό ενεργοποιημένων μικρογλοιακών κυττάρων και μακροφάγων, η οποία εμελετήθη εν εκτάσει εις πειραματικόν επίπεδον [24,25].

Ο ρόλος του αμυγδαλοειδούς πυρήνος

Η παχυσαρκία, κατά την ανοδικήν πορείαν της, συνδέεται κατά το πλείστον με μορφολογικάς ή λειτουργικάς αλλοιώσεις του αμυγδαλοειδούς πυρήνος, ο οποίος αποτελεί κεντρικόν στοιχείον του μεταιχμιακού συστήματος [26, 27, 28]. Εν συνεργασία μετά του έσω κοιλιακού πυρήνος του υποθαλάμου, ο αμυγδαλοειδής πυρήν είναι δυνατόν να οδηγήσει το άτομον εις υπερφαγίαν [29, 30], και συγχρόνως να ελαττώσει την ανάλωσιν θερμίδων, να προκαλέσει διαταραχήν του ισοζυγίου μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος, ελάττωσις της αυξητικής ορμόνης, φαινόμενα τα οποία, εν τω συνόλω, συμβάλλουν εις την αύξησιν του σωματικού βάρους [31].

Το πυκνόν νευρωνικόν δίκτυον, το οποίον συνδέει τον υποθάλαμον μετά του οπτικού θαλάμου, του ιπποκάμπου, του αμυγδαλοειδούς πυρήνος, των μαστίων της προμετωπιαίας περιοχής του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων, των βασικών γαγγλίων, των πυρήνων της ραφής, της παρεγκεφαλίδος και του φλοιού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων συμβάλλει ουσιωδώς εις την επίδρασιν των νοητικών διεργασιών, του συναισθήματος, της κινητικότητας, της επικοινωνίας του ατόμου μετά του περιβάλλοντος και των βιολογικών ρυθμών επί της επιθυμίας λήψεως τροφής και της θερμιδικής αναλώσεως, αμφότεραι των οποίων θα ασκήσουν καθοριστικόν ρόλον εις την διαμόρφωσιν του σωματικού βάρους και κατ' επέκτασιν εις την ανάπτυξιν της παχυσαρκίας. [32, 33].

Αι ορμόνοι του γαστρεντερικού συστήματος

Αι ορμόνοι, αι οποίαι συντίθενται εις το γαστρεντερικόν σύστημα όπως είναι η χολοκυστοκινόνη, αι σωματοστατίναι, η γρελίνη, η οξυνομοδουλίνη, το πεπτιδίου -2 το

ομοιάζον προς το γλουκαγόνον και το εξαρτώμενον εκ της ινσουλίνης ινσουλινοτροπικόν πεπτιδίου διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλον εις την διαμόρφωσιν του σωματικού βάρους, εν συνεργασία προς τον εγκέφαλον, εις το οποίον αυτά λειτουργούν ως νευροδιαβιβασταί. [34], δημιουργουμένου αληθούς λειτουργικού άξονος μεταξύ του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού συστήματος [35].

Ο ραχιαίος πυρήν του πνευμονογαστρικού συμβάλλει ουσιωδώς εις την ερμηνείαν και συσχέτισιν περιφερικών ώσεων και εις την μεταφοράν πληροφοριών εις τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και εις τον υποθάλαμον, εν μέσω των υπολοίπων διεγκεφαλικών κέντρων, τα οποία κινητοποιούν ή καταστέλλουν την επιθυμίαν προς λήψιν τροφής [36].

Εις τα πλαίσια της λειτουργικότητας του εγκεφαλοεντερικού άξονος, πεπτιδία όπως είναι το πεπτιδίου ΥΥ, το παγκρεατικόν πολυπεπτιδίου, το ομοιάζον προς το γλουκαγόνον πεπτιδίου-1 και η οξυνομοδουλίνη καταστέλλουν το αίσθημα της ορέξεως [37], ενώ αντιθέτως η γρελίνη αυξάνει την επιθυμίαν προς λήψιν τροφής [38, 39].

Τόσον εντός του αμυγδαλοειδούς πυρήνος όσον και εντός του υποθαλάμου πολυάριθμα νευρωνικά πλέγματα ευαισθητοποιούνται εις την απελευθέρωσιν του πεπτιδίου Υ (NPY) και του AgRP (agouti-related peptide), τα οποία αυξάνουν την επιθυμίαν προς λήψιν τροφής και κατ' επέκτασιν προάγουν την παχυσαρκίαν [40]. Τα αυτά νευρωνικά δίκτυα (NPY/AgRP, POMC/CART) επηρεάζονται σημαντικώς, εκ παραλλήλου, υπό των πεπτιδίων του γαστρεντερικού συστήματος και ιδίως υπό της λεπτίνης, της ινσουλίνης και επί πλέον υπό της γλυκόζης και των κυκλοφορούντων αλιφατικών οξέων.

Ο ρόλος του BDNF εις την πρόσληψιν της τροφής

Ο υπό του εγκεφάλου παραγόμενος νευροτρόφος παράγων (BDNF), ο οποίος εν εκτάσει επιδρά επί του έσω κοιλιακού πυρήνος του υποθαλάμου, συμβάλλει εις την καταστολήν της επιθυμίας προς λήψιν τροφής ανταγωνιζόμενος τους νευρώνας οι οποίοι προάγουν την δράσιν του πεπτιδίου Υ [41], με τελικόν αποτέλεσμα την εμφάνισιν παχυσαρκίας εις περίπτωσιν κατά την οποίαν ελαττούται η παραγωγή ή η δράσις του BDNF [42].

Η χρονία δίαιτα η περιέχουσα υψηλάς ποσότητας λίπους και αλιφατικών εν γένει οξέων δύναται να επιφέρει εκφύλισιν των νευρώνων, οι οποίοι απελευθερώνουν προ-οπιομελανοκορτινίνη POMC/CART (co-expressing pro-opiomelanocortin), η οποία επηρεάζει την αυτοφαγίαν και την συναπτογένεσιν με αποτέλεσμα την ανθεκτικότητα εις την δράσιν της ινσουλίνης και την επέλευσιν νοητικών διαταραχών.

Η διεργασία της αυτοφαγίας εις το μεταιχμιακόν σύστημα και τον υποθάλαμον [43] έχει βαρύνουσαν σημασίαν εις την ενεργοποίησιν των ορεξιγενών και των ανορεξιγενών νευρώνων, οι οποίοι εποπτεύουν επί της λήψεως της τροφής ιδίως κατά την εμφάνισιν αντιδράσεων πανικού, άγχους, καταθλίψεως ή εις περιόδους μεγάλης ψυχικής καταπονήσεως [44,45].

Επί πλέον η ανεπαρκής κεντρική δράσις της ινσου-

λίνης [46] και η ελάττωση της ευαισθησίας εις την δράσιν της λεπτίνης αποτελούν σημαντικούς αιτιολογικούς παράγοντας διά την διαταραχήν του ενεργειακού ισοζυγίου και την κατ' επέκτασιν ανάπτυξιν της παχυσαρκίας [47], δεδομένου ότι η λεπτίνη και η ινσουλίνη κατ' ουσίαν αποτελούν ανορεξιγόνους ορμόνας, αι οποίοι δρῶσαι επί του υποθαλάμου ενεργοποιούν τους POMC νευρώνας, οι οποίοι χαρακτηρίζονται διά την παρουσίαν υποδοχέων της λεπτίνης εις υψηλήν πυκνότητα.

Εύλογον είναι, ότι η αντίστασις του υποθαλάμου και του μεταίχμιακού συστήματος εις την δράσιν της λεπτίνης και της ινσουλίνης συνεπάγονται τελικῶς την ανάπτυξιν της παχυσαρκίας [48], λόγω της ηυξημένης λήψεως τροφῆς εις τα πλαίσια του καθ' ἡμέραν καθιερωμένου τρόπου ζωῆς του ατόμου [59].

Η ελάττωση της αντιστάσεως των νευρώνων εις την δράσιν της ινσουλίνης και της λεπτίνης είτε υπό την επίδρασιν φαρμακευτικῶν παραγόντων, είτε διά του εκουσίου περιορισμοῦ της λήψεως τροφῆς και της ηυξημένης παραλλήλως σωματικῆς ασκήσεως ἔχει ως θετικόν ἀποτέλεσμα την ὑφεσιν και αντιρρόπησιν της παχυσαρκίας, καταδεικνύουσα εμφανῶς τον σημαντικόν ρόλον τον ὁποῖον διαδραματίζου η ινσουλίνη και η λεπτίνη εις την παθογένειαν της παχυσαρκίας [50].

Η καταπόνησις του ενδοπλασματικού δικτύου επί διαλειμματικῆς ἢ περιοδικῆς νηστείας

Η διαλειμματικῆ ἢ περιοδικῆ νηστεία (IF), η ὁποία πολλάκις εφαρμόζεται, διά την αντιμετώπισιν της παχυσαρκίας, χωρίς να υφίσταται ἀπόλυτος επιστημονικῆ εδραίωσις [51,52,53,54], δύναται να αὐξήσῃ την φλεγμονώδη ἀντίδρασιν εις τον υποθάλαμον [55], γεγονός το ὁποῖον θα συμβάλλει σημαντικῶς εις την ἀντίστασιν εις την δράσιν της λεπτίνης και της ινσουλίνης. Η φλεγμονή αὐτή του υποθαλάμου διαταράσσει την ενεργειακὴν ομοιόστασιν και την ἀρμονικὴν λήψιν τροφῆς, ἐν σχέσει πρὸς την κινητικὴν ἢ νοητικὴν δραστηριότητα του ατόμου [56,57], προκαλοῦσα ἐπεισόδια υπερφαγίας και ἐπέλευσιν της παχυσαρκίας [58], η ὁποία υποθάπτει την αἰσθησιν της ψυχικῆς δυσανεξίας, η ὁποία ἐν συνεχείᾳ διά της συμμετοχῆς του ἀμυγδαλοειδούς πυρήνος αὐξάνει την καταφυγὴν εις την λήψιν τροφῆς, ἐπαυξάνουσα περαιτέρω την παχυσαρκίαν [59].

Το παθογενετικόν υπόβαθρον της υποθαλαμικῆς φλεγμονώδους ἀντιδράσεως περιλαμβάνει, συν τοις ἄλλοις και την καταπόνησιν του ἐνδοπλασματικῆ δικτύου των νευρώνων (ER stress) [60], διά του ὁποῖου ἐπέρχεται μεταγραφὴ γονιδίων συνδεομένων με την διεργασίαν της φλεγμονῆς [61, 62], αὐξανομένης περαιτέρω της ἀντιστάσεως εις την δράσιν της ινσουλίνης και ἐπιδεινουμενῆς εὐλόγως της παχυσαρκίας [63, 64].

Ἐν γένει, η παχυσαρκία προσφέρει εὐρὺ πεδῖον διά ἔρευναν, η ὁποία τελικῶς θα διαλευκάνει ὅλους τους παθογενετικὸς μηχανισμοὺς αὐτῆς και θα ὀδηγήσῃ εις την ὀρθὴν και ἐδραιωμένην θεραπευτικὴν αντιμετώπισιν, αἴρουσα ἀποτελεσματικῶς το σωματικόν και ψυχικόν βᾶρος ἀπὸ εκατομμύρια πασχόντων.

Βιβλιογραφία

1. Jackson SE, Llewellyn CH, Smith L. The obesity epidemic - Nature via nurture: A narrative review of high-income countries. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120918265. doi: 10.1177/2050312120918265.
2. Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Hu G, Maher C, Maia J, Olds T, Sarmiento OL, Standage M, Tremblay MS, Tudor-Locke C. International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): Contributions to Understanding the Global Obesity Epidemic. *Nutrients.* 2019;11(4):848. doi: 10.3390/nu11040848.
3. López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism.* 2019;92:136-146. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.013.
4. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Ann Hepatol.* 2019 Nov-Dec;18(6):810-815. doi: 10.1016/j.aohep.2019.07.004.
5. Peña JE, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel JJ, González-Figueroa E, Fernández-Gárate JE, Medina-Gómez OS, Borja-Bustamante P, Santillán-Oropeza JA, Borja-Aburto VH. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res.* 2021;52(4):443-449. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.12.002.
6. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
7. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism.* 2019;92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007.
8. Loos RJJ, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):120-133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
9. Lee CH, Suk K, Yu R, Kim MS. Cellular Contributors to Hypothalamic Inflammation in Obesity. *Mol Cells.* 2020;43(5):431-437. doi: 10.14348/molcells.2020.0055.
10. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, Gojbori T, Isenovic ER. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
11. Flores Ocampo PM. The limbic system as a neuroanatomical link between obesity and depression. *Neuroimaging findings 2021.*
12. Kuzawa CW, Blair C. A hypothesis linking the energy demand of the brain to obesity risk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(27):13266-13275. doi: 10.1073/pnas.1816908116.
13. Schepers J, Gebhardt C, Bracke A, Eiffler I, von Bohlen Und Halbach O. Structural and functional consequences in the amygdala of leptin-deficient mice. *Cell Tissue Res.* 2020;382(2):421-426. doi: 10.1007/s00441-020-03266-x.
14. Azevedo EP, Ivan VJ, Friedman JM, Stern SA. Higher-Order Inputs Involved in Appetite Control. *Biol Psychiatry.* 2022;91(10):869-878. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.07.015.
15. Dudás B. Anatomy and cytoarchitectonics of the human hypothalamus. *Handb Clin Neurol.* 2021;179:45-66. doi: 10.1016/B978-0-12-819975-6.00001-7.
16. Schönknecht P, Anwander A, Petzold F, Schindler S, Knösche TR, Möller HE, Hegerl U, Turner R, Geyer S. Diffusion imaging-based subdivision of the human hypothalamus: a magnetic resonance study with clinical implications. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(6):497-508. doi: 10.1007/s00406-012-0389-5.
17. Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, Purba JS, Raadsheer FC, Van de Nes JA. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol (Berl).* 1993;187(4):317-30. doi: 10.1007/BF00185889.
18. Roger C, Lasbleiz A, Guye M, Dutour A, Gaborit B, Ranjeva JP. The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective. *Front Nutr.* 2022;8:760914. doi: 10.3389/fnut.2021.760914.
19. Yousefvand S, Hamidi F. Role of Lateral Hypothalamus Area in the Central Regulation of Feeding. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics.* 2022; 28(3), 1-9.
20. Rabin BM. Ventromedial hypothalamic control of food intake and satiety: a reappraisal. *Brain Res.* 1972;43(2):317-42. doi: 10.1016/0006-8993(72)90391-5.
21. King BM. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol Behav.* 2006;87(2):221-44. doi: 10.1016/j.physbeh.2005.10.007.
22. Velloso LA, Araújo EP, de Souza CT. Diet-induced inflammation of the hypothalamus in obesity. *Neuroimmunomodulation.* 2008;15(3):189-93. doi: 10.1159/000153423.
23. Guillemot-Legrís O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci.* 2017;40(4):237-253. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005.
24. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, Nguyen HT, Fischer JD, Matsen ME, Wisse BE, Morton GJ, Horvath TL, Baskin DG, Tschöp MH, Schwartz MW. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012;122(1):153-62. doi: 10.1172/JCI59660.
25. Buckman LB, Thompson MM, Moreno HN, Ellacott KL. Regional astrogliosis in the mouse hypothalamus in response to obesity. *J Comp Neurol.* 2013;521(6):1322-33. doi: 10.1002/cne.23233.
26. Ip CK, Zhang L, Farzi A, Qi Y, Clarke I, Reed F, Shi YC, Enriquez R, Dayas C, Graham B, Begg D, Brüning JC, Lee NJ, Hernandez-Sanchez D, Gopalasingam G, Koller J, Tasan R, Sperk G, Herzog H. Amygdala NPY Circuits Promote the Development of Accelerated Obesity under Chronic Stress Conditions. *Cell Metab.* 2019;30(1):111-128.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.04.001.
27. Graff H, Stellar E. Hyperphagia, obesity, and finickiness. *J Comp Physiol Psychol.* 1962;55:418-24. doi: 10.1037/h0044939.
28. Perlaki G, Molnar D, Smeets PAM, Ahrens W, Wolters M, Eiben G, Lissner L, Erhard P, Meer FV, Herrmann M, Janszky J, Orsi G; I.Family Consortium. Volumetric gray matter measures of amygdala and accumbens in childhood overweight/obesity. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205331. doi: 10.1371/journal.pone.0205331.
29. Rollins BL, King BM. Amygdala-lesion obesity: what is the role of the various amygdaloid nuclei? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;279(4):R1348-56. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.4.R1348.
30. Li G, Hu Y, Zhang W, Ding Y, Wang Y, Wang J, He Y, Lv G, von Deneen KM, Zhao Y, Chen A, Han Y, Cui G, Ji G, Manza P, Tomasi D, Volkow ND, Nie Y, Wang GJ, Zhang Y. Resting activity of the hippocampus and amygdala in obese individuals predicts their response to food cues. *Addict Biol.* 2021; 26(3):e12974. doi: 10.1111/adb.12974.
31. Kim MS, Luo S, Azad A, Campbell CE, Felix K, Cabeen RP, Belcher BR, Kim R, Serrano-Gonzalez M, Herting MM. Prefrontal Cortex and Amygdala Subregion Morphology Are Associated With Obesity and Dietary Self-control in Children and Adolescents. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:563415. doi: 10.3389/fnhum.2020.563415.
32. Sowards TV, Sowards MA. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull.* 2003; 61(1):25-49. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00069-8.
33. Roger C, Lasbleiz A, Guye M, Dutour A, Gaborit B, Ranjeva JP. The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective. *Front Nutr.* 2022; 8:760914. doi: 10.3389/fnut.2021.760914.
34. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology.* 2005;128(1):175-91. doi: 10.1053/j.gastro.2004.10.043.
35. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55(1 Pt 2):137-54.
36. MacDonald AJ, Holmes FE, Beall C, Pickering AE, Ellacott KLJ. Regulation of food intake by astrocytes in the brainstem dorsal vagal complex. *Glia.* 2020; 68(6):1241-1254. doi: 10.1002/glia.23774.
37. le Roux CW, Bloom SR. Peptide YY, appetite and food intake. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(2):213-6. doi: 10.1079/pns2005427.
38. Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1130-6. doi: 10.1038/sj.ijo.0803001.
39. de Guia RM, Hassing AS, Skov LJ, Ratner C, Plucińska K, Madsen S, Diep TA, Dela Cruz GV, Trammell SAJ, Sustarsic EG, Emanuelli B, Gillum MP, Gerhart-Hines Z, Holst B, Treebak JT. Fasting- and ghrelin-induced food intake is regulated by NAMPT in the hypothalamus. *Acta Physiol (Oxf).* 2020; 228(4):e13437. doi: 10.1111/apha.13437.
40. Marcos P, Coveñas R. Regulation of Homeostasis by Neuropeptide Y: Involvement in Food Intake. *Curr Med Chem.* 2022;29(23):4026-4049. doi: 10.2174/0929867328666211213114711.
41. Yousefvand S, Hamidi F. The role of ventromedial hypothalamus receptors in the central regulation of food intake. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics.* 2021; 27(1), 689-702.
42. Podyma B, Parekh K, Güler AD, Deppmann CD. Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):488-499. doi: 10.1016/j.tem.2021.04.005.
43. Dionysopoulou S, Charmandari E, Bargiota A, Vlahos N, Mastorakos G, Valsamakis G. The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced

- duced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients*. 2021;13(2):498. doi: 10.3390/nu13020498.
44. Barson JR. Orexin/hypocretin and dysregulated eating: Promotion of foraging behavior. *Brain Res*. 2020;1731:145915. doi: 10.1016/j.brainres.2018.08.018.
45. Mattar P, Uribe-Cerda S, Pezoa C, Guarnieri T, Kotz CM, Teske JA, Morselli E, Perez-Leighton C. Brain site-specific regulation of hedonic intake by orexin and DYN peptides: role of the PVN and obesity. *Nutr Neurosci*. 2022 ;25(5):1105-1114. doi: 10.1080/1028415X.2020.1840049.
46. Kullmann S, Kleinridders A, Small DM, Fritsche A, Häring HU, Preissl H, Heni M. Central nervous pathways of insulin action in the control of metabolism and food intake. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):524-534. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30113-3.
47. Wingrove J, O'Daly O, De Lara Rubio A, Hill S, Swedroska M, Forbes B, Amiel S, Zelaya F. The influence of insulin on anticipation and consummatory reward to food intake: A functional imaging study on healthy normal weight and overweight subjects employing intranasal insulin delivery. *Hum Brain Mapp*. 2022; 43(18):5432-5451. doi: 10.1002/hbm.26019.
48. Lee YH, Hsu HC, Kao PC, Shiao YJ, Yeh SH, Shie FS, Hsu SM, Yeh CW, Liu HK, Yang SB, Tsay HJ. Augmented Insulin and Leptin Resistance of High Fat Diet-Fed APP^{swe}/PS1^{dE9} Transgenic Mice Exacerbate Obesity and Glycemic Dysregulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2333. doi: 10.3390/ijms19082333.
49. Niswender KD, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and its evolving partnership with leptin in the hypothalamic control of energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(8):362-9. doi: 10.1016/j.tem.2004.07.009.
50. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003; 284(4):R882-92. doi: 10.1152/ajpregu.00602.2002.
51. Michalsen A, Li C. Fasting therapy for treating and preventing disease - current state of evidence. *Forsch Komplementmed*. 2013;20(6):444-53. doi: 10.1159/000357765.
52. Yoon G, Song J. Intermittent Fasting: a Promising Approach for Preventing Vascular Dementia. *J Lipid Atheroscler*. 2019;8(1):1-7. doi: 10.12997/jla.2019.8.1.1
53. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, Kelly L. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician*. 2020;66(2):117-125.
54. Halpern B, Mendes TB. Intermittent fasting for obesity and related disorders: unveiling myths, facts, and presumptions. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(1): 14-23. doi: 10.20945/2359-3997000000322.
55. Zenz G, Jačan A, Reichmann F, Farzi A, Holzer P. Intermittent Fasting Exacerbates the Acute Immune and Behavioral Sickness Response to the Viral Mimic Poly(I:C) in Mice. *Front Neurosci*. 2019;13:359. doi: 10.3389/fnins.2019.00359.
56. Kälin S, Heppner FL, Bechmann I, Prinz M, Tschöp MH, Yi CX. Hypothalamic innate immune reaction in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):339-51. doi: 10.1038/nrendo.2015.48.
57. Seong J, Kang JY, Sun JS, Kim KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. *Arch Pharm Res*. 2019;42(5):383-392. doi: 10.1007/s12272-019-01138-9.
58. Cavadas C, Avelaira CA, Souza GF, Velloso LA. The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus - from obesity to ageing. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(12):723-733. doi: 10.1038/nrendo.2016.107.
59. Iovino M, Messana T, Lisco G, Mariano F, Giagulli VA, Guastamacchia E, De Pergola G, Triggiani V. Neuroendocrine Modulation of Food Intake and Eating Behavior. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2022;22(13):1252-1262. doi: 10.2174/1871530322666220127114326.
60. Liu Y, Yu J, Shi YC, Zhang Y, Lin S. The role of inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity-related cognitive impairment. *Life Sci*. 2019;233: 116707. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116707. Epub 2019 Jul 31.
61. Perner C, Krüger E. Endoplasmic Reticulum Stress and Its Role in Homeostasis and Immunity of Central and Peripheral Neurons. *Front Immunol*. 2022; 13:859703. doi: 10.3389/fimmu.2022.859703.
62. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr, Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab*. 2009;9(1):35-51. doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.004.
63. Purkayastha S, Zhang H, Zhang G, Ahmed Z, Wang Y, Cai D. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):2939-44. doi: 10.1073/pnas.1006875108.
64. Bánhegyi G, Baumeister P, Benedetti A, Dong D, Fu Y, Lee AS, Li J, Mao C, Margittai E, Ni M, Paschen W, Piccirella S, Senesi S, Sitia R, Wang M, Yang W. Endoplasmic reticulum stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:58-71. doi: 10.1196/annals.1391.007.