

Ανασκοπήσεις

Παχυσαρκία III: Πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση

Δ. Πανίδης
Δ. Φλωράκης
Α. Καρκανάκη
Α. Πιούκα
Δ. Χατζηδημητρίου
Η. Κατούνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εφόσον η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, η θεραπευτική αντιμετώπισή της και, ιδιαίτερα, η πρόληψή της προσελκύουν έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον. Ο βαθμός συμμετοχής του γενετικού παράγοντα στην εκδήλωση της παχυσαρκίας είναι δεδομένος και μη τροποποιήσιμος, ενώ η επίδραση του περιβάλλοντος (τρόπος ζωής) είναι επίσης δεδομένη, αλλά τροποποιείται και αποτελεί τον κύριο στόχο στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Στην ανασκόπηση αυτή αναφέρεται, αρχικά, η αλλαγή του τρόπου ζωής, μέσω αύξησης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και κατάλληλης διατροφής, η τροποποίηση της συμπεριφοράς, η ψυχολογική υποστήριξη, και η συμπληρωματική φαρμακευτική ή και χειρουργική θεραπεία όταν απαιτείται. Η μέτρια απώλεια βάρους ελαττώνει σημαντικά τη θνησιμότητα στα παχύσαρκα άτομα από τα νοσήματα που συνοδεύουν την παχυσαρκία και βελτιώνει τις μεταβολικές επιπτώσεις του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Εντούτοις, η θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι δύσκολη και για το λόγο αυτό η πρόληψή της αποτελεί το σωστότερο τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματος. Με τη γενικευμένη πρόληψη συστήνονται μέτρα, που έχουν σχέση με τη Δημόσια Υγεία και αφορούν όλους τους πολίτες. Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στα παιδιά, μέσα από τα σχολεία και το οικογενειακό τους περιβάλλον, δεδομένου ότι τα παιδιά είναι οι αυριανοί παχύσαρκοι ενήλικες. Τα παιδιά πρέπει να εκπαιδεύονται στη σωστή διατροφή και, ακόμη, στη συστηματική σωματική δραστηριότητα, με σκοπό να σταματήσουν να έχουν ως τρόπο ζωής καθιστικές απολαύσεις, όπως η τηλεόραση, τα παιχνίδια στους υπολογιστές και οι συναντήσεις με τους συνομηλίκους τους στα ταχυφαγεία.

Όροι ευρετηρίου: παχυσαρκία, πρόληψη, θεραπευτική αντιμετώπιση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία είναι χρόνιο και υποτροπιάζον νόσημα. Η αντιμετώπιση της περιλαμβάνει, αρχικά, την αλλαγή του τρόπου ζωής, μέσω αύξησης της καθημερινής σωματικής δραστηριότητας και κατάλληλης διατροφής (υποθερμιδική δίαιτα), την τροποποίηση της συμπεριφοράς, την ψυχολογική υποστήριξη και τη συμπληρωματική φαρμακευτική ή ακόμη και χειρουργική θεραπεία, όταν απαιτείται. Η προσπάθεια είναι να προσλαμβάνεται λιγότερη ενέργεια από αυτή που καταναλώ-

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και
Ανθρώπινης Αναπαραγωγής,
Β' Μαιευτική και Γυναικολογική
Κλινική του Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Αλληλογραφία:
Δ. Πανίδης
Ενδοκρινολόγος
Μητροπόλεως 119
54 622 Θεσσαλονίκη
Τηλ.: (2310) 992915
E-mail: panidisd@med.auth.gr
Κατατέθηκε: 16/06/09
Εγκρίθηκε: 17/06/09

νεται καθημερινά, με σκοπό τη σταδιακή απώλεια σωματικού βάρους. Μολονότι, τα τελευταία χρόνια, έχουν γίνουν σημαντικά βήματα στην κατανόηση των βιολογικών και ψυχολογικών αιτιών που οδηγούν στην παχυσαρκία, η αντιμετώπισή της στις περισσότερες περιπτώσεις παραμένει αναποτελεσματική. Έτσι λοιπόν, αντιμετωπίζονται οι επιπλοκές της παχυσαρκίας, όπως για παράδειγμα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, και όχι η ίδια η παχυσαρκία, που είναι η γενεσιουργός αιτία του προβλήματος.

Είναι γνωστό ότι με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους, που είναι της τάξης του 0,5-1kg το έτος, ύστερα από την ηλικία των 30 ετών. Επομένως, η διατήρηση του σωματικού βάρους, με την πάροδο της ηλικίας, θεωρείται επιτυχία. Η προσπάθεια απώλειας βάρους χωρίζεται σε δύο φάσεις. Αρχικά, υπάρχει απώλεια βάρους, η οποία είναι σημαντική συνήθως στους πρώτους 6 μήνες, ενώ στη συνέχεια, υπάρχει δυσκολία στην περαιτέρω απώλεια σωματικού βάρους. Αυτό οφείλεται στη φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού, με πτώση του ημερήσιου βασικού μεταβολισμού (φαινόμενο plateau), που παρατηρείται ύστερα από απώλεια βάρους. Η δεύτερη φάση, που είναι και δυσκολότερη, στοχεύει στη διατήρηση της αρχικής απώλειας του σωματικού βάρους. Όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ιδανικά δια βίου, διατηρηθεί η απώλεια βάρους, τόσο αποτελεσματικότερη θεωρείται η θεραπευτική παρέμβαση που έγινε σε ένα παχύσαρκο άτομο.

Ο αρχικός στόχος που πρέπει να τίθεται σε ένα παχύσαρκο ασθενή είναι η μέτρια απώλεια βάρους, της τάξης του 5% έως 10% του αρχικού σωματικού βάρους. Η άποψη αυτή βασίζεται σε δεδομένα από πολλές μελέτες που δείχνουν ότι η μέτρια απώλεια βάρους μειώνει, σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο, τον κίνδυνο εμφάνισης νοσημάτων που συνοδεύουν την παχυσαρκία, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα και το σύνδρομο άπνοιας ύπνου¹⁻⁷.

Στη μελέτη του Schotte και των συνεργατών του, βρέθηκε ότι για κάθε χιλιόγραμμα απώλειας βάρους ελαττώνεται η συστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,5mmHg, και η διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 1,7mmHg⁸. Σε μετα-ανάλυση 70 μελετών βρέθηκε ότι η μείωση του σωματικού βάρους κατά 4,5kg οδηγεί σε ελάττωση της ολικής χοληστερόλης, κατά 13%, της LDL χοληστερόλης κατά 11%, και των τριγλυκεριδίων κατά 32%, ενώ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 8%⁹. Επιπλέον, η απώλεια 4,5kg έχει ως συνέπεια τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2,

κατά 30%¹⁰. Διαβητικοί ασθενείς που έχασαν κατά μέσο όρο 9,9kg ύστερα από 1 χρόνο, παρουσίασαν σημαντική μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κατά 1,1%¹¹. Τα αποτελέσματα μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης, της UKPDS, που έγινε στη Μεγάλη Βρετανία, έδειξαν ότι η ελάττωση κατά 1% της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης είναι κλινικά σημαντική, δεδομένου ότι οδηγεί σε μείωση κατά 21% όλων των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, και ειδικότερα σε μείωση κατά 35% της μικροαγγειοπάθειας¹²⁻¹⁴. Σε δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, την Finnish Diabetes Prevention Study¹⁵ και την Diabetes Prevention Program Study¹⁶, διάρκειας ενός έτους και 2,8 ετών αντίστοιχα, βρέθηκε ότι η μέτρια απώλεια βάρους 5% και 7% αντίστοιχα του αρχικού σωματικού βάρους, προκαλεί μείωση κατά 58% της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Σε μια άλλη κλινική μελέτη, όπου εκτιμήθηκε η θνησιμότητα σε παχύσαρκες γυναίκες που έχασαν 1 έως 10kg, διαπιστώθηκε μείωση κατά 20% στη συνολική θνησιμότητα, κατά 9% στην καρδιαγγειακή νόσο και κατά 53% στον καρκίνο που σχετίζεται με την παχυσαρκία¹⁷.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ: ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η διατροφή ενός παχύσαρκου πρέπει να είναι ισορροπημένη, να περιλαμβάνει δηλαδή σε ημερήσια βάση 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 30% λίπος. Το προσλαμβανόμενο λίπος της τροφής πρέπει να αποτελείται από 10% κερκορεσμένα, 10% πολυακόρεστα και 10% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ο γενικός κανόνας της απώλειας σωματικού βάρους είναι 0,5-1kg την εβδομάδα, που μεταφράζεται σε εβδομαδιαίο έλλειμμα 3.500-7.000 θερμίδων. Η ποσότητα των υδατανθράκων δεν πρέπει να περιορίζεται σημαντικά, όπως στη διαδεδομένη δίαιτα του Atkins, γιατί μπορεί να προκληθεί οξέωση, απώλεια ύδατος, αφυδάτωση, χολολιθίαση και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οι οποίες ενδέχεται να οδηγήσουν σε καρδιακές αρρυθμίες και θάνατο. Οι υποθερμιδικές δίαιτες, επίσης, δεν πρέπει να είναι κάτω από 1200 θερμίδες την ημέρα, διότι η σημαντική μείωση της πρόσληψης θερμίδων μπορεί να οδηγήσει σε γρήγορη απώλεια βάρους, αλλά είναι προσωρινή, και η γρήγορη επανάκτηση του σωματικού βάρους, δηλαδή η υποτροπή, είναι ο κανόνας. Η μέθοδος της πολύ χαμηλής υποθερμιδικής διαίτας (Very Low Calory Diet: VLCD), η οποία εφαρμόζεται περιορισμένα και σήμερα, περιλαμβάνει ημερήσια πρόσληψη πρωτεΐνης 0,8 έως 1gr/mg σωματικού βάρους, υδατανθράκων 45 έως 50gr και μικρή ποσότητα απαραίτητων λιπαρών οξέων. Η ημερήσια συνολική πρόσληψη δεν ξεπερνάει τις 680 – 715 θερμίδες. Μολονότι η δίαιτα αυτή είναι αποτελεσματική, δεν μπορεί να εφαρμοσθεί γιατί

οι ασθενείς δε συμμορφώνονται. Το σωματικό βάρος επανακτάται πολύ γρήγορα και επιβραδύνεται σημαντικά ο βασικός μεταβολισμός με αποτέλεσμα, ύστερα από μια γρήγορη αρχική απώλεια βάρους, να μην επιτυγχάνεται περαιτέρω απώλεια σωματικού βάρους¹⁸⁻²⁰.

Οι τροφές, οι οποίες πρέπει να καταναλώνονται σε ημερήσια βάση, χρειάζεται να ακολουθούν τη γνωστή πυραμίδα των τροφών. Η πρόσληψη αυξημένης ποσότητας λαχανικών και φρούτων, όπως και στη μεσογειακή δίαιτα, πρέπει να είναι σε καθημερινή βάση.

Οι βασικές διατροφικές αρχές είναι αναγκαίο να τηρούνται. Πρέπει να γίνεται κατανομή των γευμάτων του εικοσιτετραώρου σε πολλά μικρά γεύματα, δηλαδή πρωινό, μεσημεριανό, βραδινό, και 2 έως 3 μικρογεύματα ανάμεσα στα κυρίως γεύματα. Επίσης, πρέπει να τηρείται η ισορροπία ανάμεσα στις κατηγορίες των τροφών και να καταναλώνονται, στη σωστή αναλογία οι υδατάνθρακες, τα λίπη, οι πρωτεΐνες, οι φυτικές ίνες και τα διάφορα απαραίτητα ιχνοστοιχεία.

Σε εξατομικευμένο επίπεδο είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του ημερήσιου βασικού μεταβολισμού σε θερμίδες, με βάση την ηλικία, το ύψος και το σωματικό βάρος, με τη χρήση των εξισώσεων υπολογισμού του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Στη συνέχεια, με βάση αυτόν τον υπολογισμό, πρέπει να χορηγείται υποθερμιδικό διαιτολόγιο με ημερήσιο έλλειμμα 500 - 1000 θερμίδων περίπου. Στον υπολογισμό των ημερήσιων θερμίδων επιβάλλεται, επίσης, να προσθέτουμε την ημερήσια ενεργειακή κατανάλωση του ατόμου με βάση την καθημερινή σωματική δραστηριότητα (Πίνακας 1)²¹.

ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ – ΑΣΚΗΣΗ

Ως άσκηση ή σωματική δραστηριότητα ορίζεται κάθε ρυθμική δραστηριότητα που αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό πάνω από τα επίπεδα της ανάπαυσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας, η οποία όταν δεν αντισταθμίζεται από αύξηση της πρόσληψης τροφής, οδηγεί σε απώλεια βάρους και διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους²²⁻²⁵. Παραδείγματα τέτοιων ασκήσεων είναι το περπάτημα, το ανέβασμα σκάλας, το τρέξιμο, το ποδήλατο, η αεροβική γυμναστική και η κολύμβηση. Επίσης, η συμμετοχή σε ομαδικά αθλήματα ορίζεται ως άσκηση. Εντούτοις, οι σημερινές συνθήκες διαβίωσης και εργασίας ευνοούν την καθιστική ζωή με αποτέλεσμα την εμφάνιση παχυσαρκίας.

Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη μειωμένη σωματική δραστηριότητα και στην αύξηση του σωμα-

τικού βάρους. Συγκεκριμένα, στη μελέτη NHANES I²⁶, που διενεργήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής σε 9.000 άτομα για χρονικό διάστημα παρακολούθησης 10 ετών, βρέθηκε ότι το σωματικό βάρος αυξήθηκε πάνω από 13kg σε μια δεκαετία. Έχει υπολογισθεί, επίσης, ότι η χρήση των ηλεκτρονικών συσκευών, όπως είναι το κινητό και το ασύρματο τηλέφωνο και το τηλεχειριστήριο της τηλεόρασης, μειώνουν τη σωματική δραστηριότητα μέσα στο σπίτι, οδηγώντας σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 0,5kg ετησίως σε χρονικό διάστημα μιας δεκαετίας²⁷. Σε μετα-ανάλυση επτά κλινικών μελετών διαπιστώθηκε ότι η μέση απώλεια βάρους ήταν 1kg περίπου μεγαλύτερη, όταν σε μια πολύ χαμηλή θερμιδική δίαιτα (VLCD) προστίθεται και σωματική άσκηση (μέση απώλεια βάρους 9,7kg έναντι 8,6kg, αντίστοιχα)²⁸. Επίσης, σε μια άλλη ανασκόπηση βρέθηκε διαφορά 1,5kg, όταν σε υποθερμιδική δίαιτα 1000 θερμίδων και διάρκειας 8 έως 16 εβδομάδων, προστέθηκε και σωματική άσκηση (απώλεια βάρους 12,7kg έναντι 11,2kg αντίστοιχα)²⁹. Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι η δίαιτα πολύ χαμηλής θερμιδικής περιεκτικότητας μπορεί να ελαττώσει τη μυϊκή μάζα από την οποία εξαρτάται ο ημερήσιος βασικός μεταβολισμός, και φαίνεται ότι η άσκηση βοηθά, έτσι ώστε να μη συμβαίνει αυτό το φαινόμενο. Επιπλέον, η συστηματική σωματική άσκηση παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της απώλειας του αρχικού σωματικού βάρους που έχει επιτευχθεί. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου ότι το 90% περίπου των παχύσαρκων που έχασαν βάρος, το επανακτούν μέσα στα επόμενα δύο χρόνια.

Οι οδηγίες για άσκηση, σύμφωνα με την κατάταξη του Αμερικανικού Κολλεγίου Αθλητιατρικής (American College of Sports Medicine) του 1990, αναφέρουν ότι πρέπει η ελάχιστη ένταση της άσκησης να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου του O₂ κατά 50% ή την αύξηση του μέγιστου καρδιακού ρυθμού, κατά 60% (heart rate max: HRmax). Τονίζεται ότι ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός είναι χαμηλότερος στους παχύσαρκους, και αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο στον υπολογισμό του πρέπει να αφαιρείται από τον αριθμό 200 το γινόμενο 0,5 επί την ηλικία. Στα φυσιολογικού σωματικού βάρους άτομα, ο μέγιστος καρδιακός ρυθμός προσδιορίζεται αφαιρώντας από τον αριθμό 220 την ηλικία. Για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας συστήνεται σωματική άσκηση με χαμηλή έως μέτρια ένταση³⁰.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), για την απώλεια σωματικού βάρους προτείνει τρεις έως πέντε φορές την εβδομάδα (ιδανικά καθημερινά) μετρίου βαθμού σωματική δραστηριότητα, όπως το περπάτημα, το ποδήλατο, το κολύμπι, η οικιακή ερ-

Πίνακας 1. Υπολογισμός του ημερήσιου Βασικού Μεταβολισμού (Kcal/ημέρα).

Αδρή εκτίμηση	$BM = 24 \times \text{Σωματικό Βάρος σε χιλιόγραμμα (Kg)}$
Εξίσωση Owen	$BM \text{ γυναικών} = 795 + (7,18 \times \Sigma B \text{ σε Kg})$ $BM \text{ ανδρών} = 879 + (10,2 \times \Sigma B \text{ σε Kg})$
Εξίσωση Harris & Benedict	$BM \text{ γυναικών} = 65,5 + (9,6 \times \Sigma B \text{ σε Kg}) + (1,8 \times \text{Ύψος σε cm}) - (4,7 \times \text{Ηλικία σε έτη})$ $BM \text{ ανδρών} = 66 + (13,7 \times \Sigma B \text{ σε Kg}) + (5 \times \text{Ύψος σε cm}) - (6,8 \times \text{Ηλικία σε έτη})$

Όταν εκτιμάται η ημερήσια κατανάλωση ενέργειας, εκτός από τον υπολογισμό του ΒΜ, πρέπει να υπολογίζεται και η ημερήσια σωματική δραστηριότητα. Σε άτομα με καθιστική δραστηριότητα, που δεν κινούνται πολύ, όπως φοιτητές που διαβάζουν, πρέπει αδρά να προστίθεται 30% στον αντίστοιχο υπολογισμό του ΒΜ, ενώ σε άτομα που κάνουν άσκηση, όπως περπάτημα 5 έως 6 χιλιόμετρα την ημέρα, πρέπει να προστίθεται 60-70% στον αντίστοιχο υπολογισμό του ΒΜ. Άτομα που απασχολούνται σε δραστηριότητα πολλές ώρες την ημέρα, όπως εργάτες, πρέπει να προστίθεται 100% στον αντίστοιχο υπολογισμό του ΒΜ.

γασία και η κηπουρική. Η διάρκεια της άσκησης πρέπει να είναι 30 έως 45 λεπτά την ημέρα ή πάνω από 150 λεπτά την εβδομάδα³¹. Η μέτρια αυτή σωματική δραστηριότητα έχει υπολογισθεί ότι αντιστοιχεί σε 150 περίπου θερμίδες ενεργειακής κατανάλωσης την ημέρα³¹⁻³³.

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ: ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ, ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Από την πλευρά του θεράποντα γιατρού, στις συναντήσεις με τον παχύσαρκο ασθενή πρέπει να αναπτύσσεται φιλική σχέση, να τίθενται ρεαλιστικοί στόχοι απώλειας βάρους και να υπάρχει συχνή επαφή μαζί του. Οι ιατρικές συμβουλές προς τον παχύσαρκο ασθενή για αλλαγή της συμπεριφοράς πρέπει να αφορούν τον αυτοέλεγχο (ο ασθενής πρέπει να κάνει ημερήσια καταγραφή του διαητολογίου του και τακτική παρακολούθηση του σωματικού του βάρους) και την καθημερινή σωματική του δραστηριότητα. Επίσης, ο θεράπωντας γιατρός πρέπει να ανταμείβει τον παχύσαρκο ασθενή και να αναγνωρίζει την προσπάθειά του όταν χάνει βάρος. Χρειάζεται να τον συμβουλεύει με τέτοιο τρόπο, ώστε να αποφεύγει τους διατροφικούς πειρασμούς και να επικεντρώνεται σε μηνύματα που έχουν σημασία. Επιπλέον, ο θεράπωντας γιατρός επιβάλλεται να υποστηρίζει ψυχολογικά τον παχύσαρκο ασθενή, διότι έχει βρεθεί ότι η μείωση του σωματικού βάρους αυξάνει την αυτοεκτίμηση και μειώνει την κατάθλιψη, ενώ η επανάκτηση του σωματικού βάρους έχει τα αντίθετα

αποτελέσματα. Τα τελευταία χρόνια, στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας προτείνονται γνωσιακά και συμπεριφερειολογικά μοντέλα, προερχόμενα από τη θεωρία της μάθησης, με σκοπό την αλλαγή συμπεριφοράς στον τρόπο ζωής. Αυτά τα μοντέλα εκπαίδευσης είναι ιδιαίτερα χρήσιμα σε παχύσαρκους με διαταραχές της διατροφής, όπως η ψυχογενής βουλιμία και το σύνδρομο επεισοδιακής υπερφαγίας³⁴⁻³⁶.

Τα βασικά χαρακτηριστικά της συμπεριφερειολογικής και γνωσιακής ψυχοθεραπείας σταδιοποιούνται ως ακολούθως:

- Στάδιο 1: Κλινική και διαγνωστική αποτίμηση.
- Στάδιο 2: Εισαγωγή εκπαιδευτικών και συμπεριφερειολογικών τεχνικών για την τροποποίηση της διαταραγμένης συμπεριφοράς.
- Στάδιο 3: Επαναπροσδιορισμός ζητημάτων σχετιζόμενων με τη μειωμένη αυτοεκτίμηση και την εικόνα του εαυτού του.
- Στάδιο 4: Έμφαση στη σημασία που αποδίδει το άτομο στους διαμεσολαβητικούς παράγοντες, που υπόκεινται στη διαταραγμένη συμπεριφορά και στα διαταραγμένα συναισθήματά του.
- Στάδιο 5: Σωκρατική μέθοδος, κατά την οποία η διατύπωση ερωτήσεων στοχεύει στο να βοηθήσει τον πάσχοντα να κατανοήσει τους υποκείμενους νοσηρούς μηχανισμούς, να αντιληφθεί τις εναλλακτικές λύσεις και να τροποποιήσει τις στάσεις ζωής.
- Στάδιο 6: Προσήλωση στη συμπεριφερειολογική και γνωσιακή ψυχολογία, κατά την οποία η θεωρία μορφοποιείται επί τη βάση μαθη-

σιακών κανόνων. Επίσης, εμπεριέχει τη δυνατότητα της αντικειμενότερης διαμόρφωσης και αποτίμησης των θεραπευτικών στόχων.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η αλλαγή του τρόπου ζωής, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν είναι αποτελεσματική, μιας και τα παχύσαρκα άτομα που χάνουν βάρος υποτροπιάζουν, επανακτώντας, έτσι, το σωματικό βάρος που έχασαν μέσα στα πρώτα δύο έως πέντε χρόνια³⁷. Επομένως, η συμπληρωματική φαρμακευτική θεραπεία στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι σε αρκετές περιπτώσεις αναγκαία, και έχει αποδειχθεί ότι διατηρεί, σε ποσοστό υψηλότερο από το 50%, την αρχική απώλεια του σωματικού βάρους για χρονικό διάστημα δύο έως τεσσάρων ετών. Εντούτοις, ύστερα από τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, παρατηρείται σταδιακή επανάκτηση του σωματικού βάρους.

Η φαρμακευτική θεραπεία στην παχυσαρκία συνιστάται σε παχύσαρκους ασθενείς με Δείκτη Μάζας Σώματος πάνω από 30 ή πάνω από 27kg/m² και συνοδό μεταβολικό νόσημα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 που μπορεί να συνυπάρχει με δυσλιπιδαιμία ή με αρτηριακή υπέρταση. Ο στόχος της θεραπείας είναι η μέτρια απώλεια βάρους, της τάξης του 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους, διότι έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική βελτίωση στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου της παχυσαρκίας.

Τα φάρμακα έναντι της παχυσαρκίας, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης τους, με βάση την εξίσωση της ενεργειακής ισορροπίας, χωρίζονται σε δυο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν τα φάρμακα με κεντρική δράση, που μειώνουν την πρόσληψη τροφής, ελατώνοντας το αίσθημα της πείνας και αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού, ή αυξάνουν την ενεργειακή κατανάλωση. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν φάρμακα με περιφερική δράση τα οποία μειώνουν την απορρόφηση του λίπους^{31,38-40}.

Φάρμακα με κεντρική δράση που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν είναι οι αμφεταμίνες, η φεντερμίνη, η φενφλουραμίνη και η δεξφενφλουραμίνη, αλλά έχουν αποσυρθεί από τη φαρμακευτική αγορά, λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η ψυχική και σωματική εξάρτηση και οι βαλβιδοπάθειες^{41,42}. Η φλουοξετίνη, η οποία προκαλεί αναστολή της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Serotonin Reuptake Inhibitor: SSRI), είναι αντικαταθλιπτικό φάρμακο με ανορεξιογόνο δράση, και χρησιμοποιείται σε παχύσαρκους καταθλιπτικούς ασθενείς με ψυχογενή βουλιμία⁴³. Φάρμακα που αυξάνουν τη θερμογένεση,

αυξάνοντας το βασικό μεταβολισμό, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται διότι προκαλούν σοβαρές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό, κυρίως, σύστημα. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η θυροξίνη, η καφεΐνη, η νικοτίνη, τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα, όπως η εφεδρίνη, η ψευδοεφεδρίνη και οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές. Επίσης, η αυξητική ορμόνη και η τεστοστερόνη έχουν λιπολυτική δράση και προκαλούν ανακατανομή του σωματικού λίπους, αλλά δεν χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της παχυσαρκίας.

Παλαιότερα, όταν ανακαλύφθηκε η λεπτίνη, υπήρξε ένας αρχικός ενθουσιασμός για τη χρησιμοποίησή της στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Εντούτοις, η χορήγηση λεπτίνης στους ανθρώπους έδειξε ότι δεν έχει αποτέλεσμα, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς ανέπτυξαν αντισώματα έναντι της εξωγενούς χορήγησης λεπτίνης. Επιπλέον, υπάρχει το φαινόμενο της αντοχής στη λεπτίνη στον άνθρωπο, όπως συμβαίνει και με την ινσουλίνη^{44,46}.

Η ορλιστάτη (orlistat), η οποία χρησιμοποιείται σήμερα στη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας, δρα περιφερικά στην απορρόφηση του λίπους της τροφής⁴⁷. Η ορλιστάτη προκαλεί αναστρέψιμη αναστολή των γαστρεντερικών λιπασών, με αποτέλεσμα τη μείωση της απορρόφησης του λίπους της τροφής, κατά 30%^{38,47,48}. Η χορήγηση ορλιστάτης δεν επηρεάζει σημαντικά τη δραστηριότητα άλλων ενζύμων, όπως η θρυψίνη, η αμυλάση, η χυμοθρυψίνη και οι φωσφολιπάσες, με αποτέλεσμα να μη διαταράσσει την απορρόφηση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων. Η ορλιστάτη, ύστερα από μακροχρόνια χορήγηση, μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως οι βιταμίνες A, D, E και K, και επομένως συνιστάται η συγχορήγησή τους. Βασικό μειονέκτημα της θεραπείας είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές. Προκαλεί, κυρίως, διαρροϊκές λιπαρές κενώσεις, οι οποίες αποτελούν την αιτία διακοπής της θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς, με αποτέλεσμα την κακή συμμόρφωση των παχύσαρκων ασθενών στη θεραπεία. Υπολογίζεται ότι το ημερήσιο όφελος σε απώλεια θερμίδων από τη χορήγηση της ορλιστάτης είναι 150 περίπου θερμίδες.

Σε μετα-ανάλυση κλινικών μελετών, διάρκειας ενός έτους, όπου χορηγήθηκε ορλιστάτη μαζί με κατάλληλη υποθερμιδική δίαιτα, βρέθηκε ότι τα άτομα που έλαβαν ορλιστάτη και υποθερμιδική δίαιτα παρουσίασαν στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους, της τάξης του 9% από το αρχικό σωματικό βάρος, σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν εικονικό φάρμακο και υποθερμιδική δίαιτα, όπου η απώλεια βάρους ήταν 5% από το αρχικό σωματικό βάρος. Εντούτοις, η συμμόρφωση στη θεραπεία ήταν μέτρια, ενώ υπήρ-

ξε μέτρια βελτίωση στους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση³⁸. Σε άλλη πολυκεντρική μελέτη (XENDOS study)⁴⁹, που διεξήχθη σε 3.305 ασθενείς για χρονικό διάστημα τεσσάρων ετών, χορηγήθηκε ορλιστάτη με υποθερμιδική δίαιτα (ημερήσιο θερμιδικό έλλειμα 800 θερμίδων), και οδηγίες για καθημερινή μέτρια σωματική άσκηση. Σκοπός της μελέτης ήταν η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, σε σχέση με τη μεταβολή του σωματικού βάρους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν ορλιστάτη, μειώθηκε σημαντικά το σωματικό βάρος, κατά 6,9kg, ενώ η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο είχε απώλεια της τάξης των 4,1kg. Η διαφορά αυτή των 2,8kg του σωματικού βάρους, ανάμεσα στις δύο ομάδες που μελετήθηκαν, οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, κατά 37%, στα άτομα που έλαβαν ορλιστάτη⁴⁹.

Τέλος, σε δική μας μελέτη⁵⁰, χορηγήθηκε ορλιστάτη, σε δόση 120mg τρεις φορές την ημέρα, και υποθερμιδική δίαιτα (-600 θερμίδες) για 24 εβδομάδες, σε 18 υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και σε 14 υπέρβαρες και παχύσαρκες μάρτυρες, με παρόμοια ηλικία και δείκτη μάζας σώματος. Βρέθηκε σημαντική απώλεια βάρους (Δείκτης Μάζας Σώματος από $36,00 \pm 1,26 \text{ kg/m}^2$ σε $30,36 \pm 1,18 \text{ kg/m}^2$ στις 24 εβδομάδες) και βελτίωση των επιπέδων της ινσουλίνης ορού και των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη (επίπεδα ινσουλίνης ορού από $17,45 \pm 1,69 \mu\text{IU/ml}$ σε $10,17 \pm 1,18 \mu\text{IU/ml}$ στις 12 και σε $9,41 \pm 0,88 \mu\text{IU/ml}$ στις 24 εβδομάδες, HOMA-IR από $4,42 \pm 0,45$ σε $2,47 \pm 0,30$ στις 12 και σε $2,30 \pm 0,21$ στις 24 εβδομάδες) στις γυναίκες με PCOS, αλλά και στις μάρτυρες. Επιπλέον, τα επίπεδα της τεστοστερόνης ελαττώθηκαν σημαντικά στις γυναίκες με PCOS, μόνο κατά τις 12 πρώτες εβδομάδες (τεστοστερόνη ορού από $83,26 \pm 6,86$ σε $63,05 \pm 6,16 \text{ ng/dl}$ στις 12 και σε $61,50 \pm 4,97 \text{ ng/dl}$ στις 24 εβδομάδες). Παρατηρήθηκε τάση για μεγαλύτερη βελτίωση των μεταβολικών και ορμονικών παραμέτρων στις γυναίκες με PCOS, κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων⁵⁰.

Τα τελευταία χρόνια κυκλοφόρησε μια νέα κατηγορία φαρμάκων έναντι της παχυσαρκίας, οι αποκλειστές των καναβινοειδικών υποδοχέων τύπου 1, με κύριο εκπρόσωπο τη rimonabant^{51,52}. Στις κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι το φάρμακο μειώνει σημαντικά το σωματικό βάρος, μέσω μείωσης της πρόσληψης τροφής, και βελτιώνει όλους τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, που συνοδεύουν την παχυσαρκία. Βασικό μειονέκτημα της αγωγής με rimonabant είναι οι σοβαρές ψυχικές διαταραχές που προκα-

λεί, κυρίως η κατάθλιψη και οι τάσεις αυτοκτονίας. Πρόσφατα, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) απέσυρε το συγκεκριμένο φάρμακο από τη φαρμακευτική αγορά, λόγω των σοβαρών αυτών ανεπιθύμητων ενεργειών⁵³.

Το τρίτο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι η σιμπουτραμίνη. Η σιμπουτραμίνη είναι αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης και αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας³⁸.

Η ανακάλυψη της υδροχλωρικής σιμπουτραμίνης, η οποία είναι τεταρτογενής αμίνη, έγινε το 1980, και, αρχικά, μελετήθηκε ως αντικαταθλιπτικό φάρμακο, διότι ο τρόπος δράσης της είναι παρόμοιος με τους άλλους αναστολείς της επαναπρόσληψης νευρομεταβιαστών, όπως η βενλαφαξίνη, που χρησιμοποιούνται στην κατάθλιψη. Η κλινική παρατήρηση όμως, ότι προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς με κατάθλιψη, μετατόπισε το ερευνητικό ενδιαφέρον για την αξιολόγησή της στη θεραπεία της παχυσαρκίας⁵⁴⁻⁵⁹.

Η σιμπουτραμίνη έχει κεντρική δράση στον υποθάλαμο. Στον υποθάλαμο υπάρχει το κέντρο του κορεσμού, ο μεσοκοιλιακός πυρήνας, και το κέντρο της πείνας, η πλάγια υποθαλαμική περιοχή. Οι νευρομεταβιαστές όπως η σεροτονίνη, η νοραδρεναλίνη και η ντοπαμίνη, διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης. Η σιμπουτραμίνη μέσω, κυρίως, της αναστολής της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης, ασκεί τη δράση της και στις δυο πλευρές του ενεργειακού ισοζυγίου, αυξάνοντας το μεταγευματικό κορεσμό (αποτέλεσμα η μείωση της πρόσληψης τροφής) και την κατανάλωση ενέργειας (θερμογένεση), συγκρατώντας, έτσι, την πτώση του βασικού μεταβολισμού, που παρατηρείται ύστερα από την απώλεια βάρους. Οι ασθενείς, που έλαβαν σιμπουτραμίνη στις κλινικές μελέτες, κατάφεραν να μειώσουν την καθημερινή πρόσληψη τροφής, κατά 20% περίπου⁶⁰. Έχει υπολογισθεί ότι το όφελος από τη χορήγηση της σιμπουτραμίνης αντιστοιχεί σε μείωση 350 θερμίδων, περίπου, στην ημερήσια πρόσληψη θερμίδων⁶⁰.

Στις κλινικές μελέτες με πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι οι νευρομεταβιαστές νοραδρεναλίνη (NA) και σεροτονίνη (5-HT), που ανήκουν στην κατηγορία των μονοαμινών, επάγουν την απισχναντική τους δράση, μέσω των $\alpha 1$ και $\beta 1$ αδρενεργικών υποδοχέων και μέσω των 5-HT_{2A/2C} υποδοχέων αντίστοιχα. Έχει βρεθεί, επίσης, ότι η σιμπουτραμίνη στα πειραματόζωα, μέσω ενεργοποίησης των $\beta 3$ αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνει τη συμπαθητική δραστηριότητα στο φαιό λιπώδη ιστό. Κλινικές μελέτες

που έγιναν σε παχύσαρκους ανθρώπους, έδειξαν ότι η χορήγηση σιμπουτραμίνης προκαλεί αύξηση του βασικού μεταβολισμού. Εντούτοις, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε όλες τις κλινικές μελέτες⁶¹⁻⁶³. Σε δείγματα πλάσματος από εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε σιμπουτραμίνη, παρατηρήθηκε σημαντική αναστολή κατά 73% και κατά 54% της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης, αντίστοιχα, χωρίς σημαντική αναστολή (16%) της επαναπρόσληψης της δοπαμίνης. Η απισχναντική δράση της σιμπουτραμίνης, ύστερα από τον αρχικό ηπατικό της μεταβολισμό, οφείλεται, κυρίως, στους δυο φαρμακολογικά δραστικούς μεταβολίτες της, μιας πρωτοταγούς (M1) και μιας δευτεροταγούς (M2) αμίνης⁵⁹.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις των μεταβολιτών M1 και M2 στο πλάσμα επιτυγχάνονται τρεις ώρες ύστερα από τη χορήγηση της σιμπουτραμίνης, ενώ η ημιπερίοδος ζωής τους είναι 14 και 16 ώρες, αντίστοιχα. Σταθερή συγκέντρωση των μεταβολιτών της επιτυγχάνεται στο πλάσμα ύστερα από τέσσερις ημέρες συνεχούς χορήγησης. Οι M1 και M2 μεταβολίζονται σε αδρανείς μεταβολίτες, οι οποίοι απεκκρίνονται, κυρίως, από τα ούρα, σε ποσοστό 77%, και από τα κόπρανα σε ποσοστό 8%. Λόγω της νεφρικής, κυρίως, απέκκρισής της, αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης, δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, διότι μπορεί να παρατηρηθεί μέτρια αύξηση κατά 23%, των δραστικών μεταβολιτών της. Η σιμπουτραμίνη δεν προκαλεί απελευθέρωση των μονοαμινοξικών νευρομεταβιβαστών και δεν αναστέλλει το ένζυμο της μονοαμινοοξειδάσης (ΜΑΟ), με αποτέλεσμα να μην προκαλεί τις γνωστές αντιχολινεργικές και καρδιοτοξικές παρενέργειες των φαρμάκων αυτών. Η σιμπουτραμίνη, επίσης, δεν έχει χημική συγγένεια με τους υποδοχείς της σεροτονίνης, τους αδρενεργικούς, τους δοπαμινεργικούς, τους μουςκαρινικούς, τους ισταμινικούς υποδοχείς, καθώς και με τους υποδοχείς του γλουταμικού οξέος και των βενζοδιαζεπινών⁵⁹.

Η σιμπουτραμίνη στερείται ψυχοδιεγερτικής δράσης και σωματικής εξάρτησης. Επίσης, δεν προκαλεί βαλβιδοπάθειες ή πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση. Στα πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι στερείται τερατογόνου, μεταλλαξιογόνου και καρκινογόνου δράσης. Η φαρμακοκινητική των μεταβολιτών της σιμπουτραμίνης είναι γραμμική, και για το λόγο αυτό χορηγείται μια φορά την ημέρα. Το ισοένζυμο το οποίο ευθύνεται, κυρίως, για τον μεταβολισμό της σιμπουτραμίνης είναι το CYP3A4 του κυτοχρώματος 450. Επομένως, χρειάζεται προσοχή στη συγχορήγηση αναστολέων του ισοενζύμου CYP3A4, όπως

η κετοκοναζόλη και η ερυθρομυκίνη, γιατί μπορεί να προκληθεί αύξηση των συγκεντρώσεων της σιμπουτραμίνης στο πλάσμα^{54,58,59}.

Η αποτελεσματικότητα της σιμπουτραμίνης, στην αρχική απώλεια σωματικού βάρους και στη μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους, έχει εκτεταμένα μελετηθεί σε κλινικές μελέτες, διάρκειας μέχρι και δύο ετών. Ο πληθυσμός που έλαβε μέρος στις κλινικές μελέτες ήταν γυναίκες και άνδρες, με αυξημένο σωματικό βάρος (υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα), με ή χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση. Οι ασθενείς, δηλαδή, που έλαβαν μέρος σε αρκετές κλινικές μελέτες είχαν τα χαρακτηριστικά ευρήματα του μεταβολικού συνδρόμου.

Σε μεγάλη ευρωπαϊκή, διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη (STORM study) βρέθηκε ότι η χορήγηση σιμπουτραμίνης για έξι μήνες, σε συνδυασμό με ήπια υποθερμιδική δίαιτα, είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια 12kg κατά μέσο όρο⁶⁴. Στην ίδια μελέτη, βρέθηκε ότι τρεις φορές περισσότεροι ασθενείς κατάφεραν να διατηρήσουν την αρχική απώλεια βάρους για δύο χρόνια, εφόσον συνέχισαν να λαμβάνουν σιμπουτραμίνη. Επίσης, στους ασθενείς που έλαβαν σιμπουτραμίνη και πέτυχαν μέτρια απώλεια βάρους, πάνω από 5% και 10% του αρχικού σωματικού τους βάρους, παρατηρήθηκε μείωση της περιμέτρου της μέσης και βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων. Ειδικότερα, βρέθηκε σημαντική αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 21%, η οποία ήταν πολύ μεγαλύτερη από την αναμενόμενη αύξηση της HDL χοληστερόλης λόγω της απώλειας βάρους⁶⁴.

Διαβητικοί ασθενείς, που έλαβαν σιμπουτραμίνη, λόγω της σημαντικής απώλειας βάρους, πέτυχαν μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Βελτίωση της λιπιδαιμικής εικόνας, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL χοληστερόλης, παρατηρήθηκε και στους διαβητικούς ασθενείς⁶⁵. Επίσης, λόγω της απώλειας βάρους, μειώθηκαν και τα επίπεδα του ουρικού οξέος⁶⁶⁻⁶⁸.

Η επίδραση της σιμπουτραμίνης στα παχύσαρκα άτομα με διατροφικές διαταραχές, όπως η επεισοδιακή υπερφαγία (Binge Eating Disorder: BED), είναι επίσης σημαντική. Σε μελέτη του Appolinario και των συνεργατών του, στην οποία αξιολογήθηκε η επίδραση της σιμπουτραμίνης στο σύνδρομο της επεισοδιακής υπερφαγίας, βρέθηκε ότι το φάρμακο προκαλεί σημαντική μείωση του σωματικού βάρους (7,4kg έναντι αύξησης 1,4kg στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) και των επεισοδίων υπερφαγίας. Επίσης, βρέθηκε ότι βελτιώνει τα συμπτώματα

που σχετίζονται με την κατάθλιψη, βάσει ενός ειδικού ερωτηματολογίου, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κατάθλιψης στις κλινικές μελέτες (Beck Depression Inventory: BDI)⁶⁹.

Σε μελέτες μας^{70,71} χορηγήθηκε συμπτωτραμίνη σε δόση 10mg την ημέρα και υποθερμιδική δίαιτα (-600 θερμίδες) για έξι μήνες, σε 59 υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση των επιπέδων της ινσουλίνης και των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη στις γυναίκες με PCOS. Η βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, στην ομάδα αυτή των γυναικών, δεν θα μπορούσε να ερμηνευθεί, πλήρως, από την απώλεια βάρους. Η ελάττωση των επιπέδων της τεστοστερόνης ορού, του δείκτη ελεύθερων ανδρογόνων (FAI) και των τριγλυκεριδίων θα μπορούσε να αποτελεί έναν ενδεχόμενο μηχανισμό.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της συμπτωτραμίνης, που παρατηρήθηκαν συχνότερα στις κλινικές μελέτες, είναι η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα, η αϋπνία, η εφίδρωση και η κεφαλαλγία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά ήπιες, παρατηρούνται συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας (τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες), ενώ η ένταση και η συχνότητά τους μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Επίσης, σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, περίπου στο 3%, μπορεί να παρατηρηθεί μικρή αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, λόγω της αδρενεργικής δράσης του φαρμάκου. Για το λόγο αυτό πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα, ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο της θεραπείας. Εντούτοις, στους ασθενείς που χάνουν βάρος, πάνω από το 5% ή πάνω από το 10% του αρχικού σωματικού τους βάρους, παρατηρείται μείωση της αρτηριακής πίεσης, μια και είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους προκαλεί μείωση της αρτηριακής πίεσης. Μελέτες σε παχύσαρκους υπέρτασικούς ασθενείς, που λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα και συμπτωτραμίνη έδειξαν ότι οι ασθενείς έχασαν σωματικό βάρος, χωρίς να επηρεασθεί αρνητικά η αρτηριακή τους πίεση⁷². Εντούτοις, η συμπτωτραμίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό καρδιοαγγειοπάθειας, και δεν πρέπει επίσης να συγχρηγείται με άλλα αντικαταθλιπτικά ή ψυχιατρικά φάρμακα.

ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η βαριατρική χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να προτείνεται με μεγάλη προσοχή, και να πληρούνται ορισμένα κριτήρια, τα οποία έχουν καθιερωθεί διεθνώς από την Παγκό-

σμια Οργάνωση Χειρουργικής της Παχυσαρκίας (International Federation Surgery of Obesity: IFSO) και από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (NIH)⁷³⁻⁷⁵. Οι οδηγίες αυτές είναι:

- Δείκτης μάζας σώματος πάνω από 40 ή πάνω από 35kg/m², με σοβαρό συνοδό νόσημα, όπως το σύνδρομο σοβαρής μορφής άπνοιας ύπνου, το σύνδρομο Pickwick, η καρδιομυοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία και ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.
- Επανεπιλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες απώλειας βάρους με άλλες μεθόδους, όπως η αλλαγή του τρόπου ζωής και η φαρμακευτική αγωγή.
- Επιπλοκές της παχυσαρκίας, που απειλούν άμεσα τη ζωή του ασθενή.
- Απουσία νοσήματος που προκαλεί παχυσαρκία, όπως η ψυχογενής βουλιμία.
- Απουσία κατάθλιψης ή προβλήματος αλκοολισμού.
- Έλλειψη έντονων κοινωνικών και ψυχολογικών προβλημάτων, που οφείλονται στην παχυσαρκία.
- Πλήρης ενημέρωση του παχύσαρκου ασθενή για την επέμβαση και τις επιπλοκές που μπορεί να εμφανισθούν και λήψη της συγκατάθεσής του.

Σε κλινική μελέτη, που έγινε στη Σουηδία (Swedish Obese Subject Study: SOS), βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αντιμετώπιση, κατάφεραν να διατηρήσουν για χρονικό διάστημα δέκα ετών απώλεια βάρους 16% από το αρχικό σωματικό τους βάρος. Στους ασθενείς αυτούς μειώθηκε σημαντικά η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2⁷⁶⁻⁷⁷. Η εφημερία της μακροχρόνιας διατήρησης της απώλειας βάρους, μέσω της βαριατρικής χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, σχετίζεται, ενδεχομένως, με τις μεταβολές των επιπέδων ενός ισχυρού ορεξιογόνου πεπτιδίου, της γκρελίνης⁷⁸, που παρατηρείται ύστερα από επεμβάσεις στο στομάχι^{79,80}.

Συμπερασματικά, η θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αποτελεί δύσκολη και πολύπλοκη προσέγγιση και για το λόγο αυτό η πρόληψή της αποτελεί το σωστότερο τρόπο αντιμετώπισης του προβλήματος. Με τη γενικευμένη πρόληψη (universal prevention) προτείνονται μέτρα, που έχουν σχέση με τη Δημόσια Υγεία και αφορούν όλους τους πολίτες. Προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στα παιδιά, μέσα από τα σχολεία και το οικογενειακό τους περιβάλλον, δεδομένου ότι τα παιδιά είναι οι αυριανοί παχύσαρκοι ενήλικες. Τα παιδιά πρέπει να εκπαιδεύονται στη σωστή διατροφή και στη συστηματική σωματική δραστηριότητα. Επιπλέον, επιβάλλεται στα παιδιά να διακόψουν τις καθιστικές απολαύ-

σεις, όπως είναι η τηλεόραση, τα παιχνίδια στους υπολογιστές και οι συναντήσεις με τους συνομηλίκους τους στα ταχυφαγεία.

Summary

Panidis D, Florakis D, Karkanaki A, Piouka A, Chatzidimitriou D, Katsikis I
Obesity III: prevention and treatment
Hellen Obstet Gynecol 22(4):155-166, 2010

Recognizing obesity as a major global public-health problem, weight management and especially obesity's prevention programs obtain increasing field for scientific research. Although the genetic factors that cause obesity are well established, they cannot be modified. Therefore, the environmental influence of obesity, which can be changed, should be our target therapeutically. Weight management of obesity, which is the aim of this review article, includes lifestyle modifications, such as diet modification, daily physical activity, appropriate eating behavioral treatment and drug and surgery therapy, when it is indicated. Moderate amount of weight loss may significantly reduce the risk of mortality among subjects with medical complications of obesity, and ameliorate all the metabolic consequences of the polycystic ovary syndrome. However, weight management it is a very difficult approach. Therefore, universal prevention should be our target as a public-health intervention. The prevention of childhood obesity should be the first priority, through the family and school environment. Educational programs for eating habits and increase physical activity to children should be introduced, in order to avoid the modern lifestyle, such as fast-foods meetings and long hours playing games electronically and watching television.

Key words: *obesity, prevention, treatment.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained weight loss in obesity. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2001; 11:401-416.
2. Mertens IL, Van Gall LF. Overweight, obesity and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000; 8:270-278.
3. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007; 107:1755-1767.
4. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:433-439.
5. Avenell A, Brown TJ, McGee MA, Campbell MK, Grant AM, Broom J, Jung RT, Smith WC. What are the long-term benefits of weight reducing diets in adults? A systematic review of randomized controlled trials. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:317-335
6. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9:326S-334S.
7. Miller WC, Kocaja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:941-947.
8. Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:1701-1704.
9. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320-328.
10. Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Lang W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:350-359 .
11. Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Nowalk MP, Gooding W, Becker D. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987; 147:1749-1753.
12. UK Prospective Diabetes 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.
13. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317:703-713.
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.
15. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinönen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-1350.

16. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
17. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1128-1141.
18. Rossner S. Intermittent vs continuous VLCD therapy in obesity treatment. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:190-192.
19. Van Gaal LF. Dietary treatment of obesity, in Bray GA, Bouchard C, James WPT (Editors): *Handbook of Obesity*. New York, Marcel Dekker 1998; 875-890.
20. Garrow JS. The safety of dieting. *Proc Nutr Soc* 1991; 50:493-499.
21. Dumin JV. Practical estimates of energy requirements. *J Nutr* 1991; 121: 1907-1913.
22. Blair SN. Evidence for success of exercise in weight loss and control. *Ann Intern Med* 1993; 119:702-706.
23. Pronk N, Wing RR. Physical activity and long-term maintenance of weight loss. *Obes Res* 1994; 2:587-599.
24. Votruba SB, Horvitz MA. The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition* 2000; 16:179-188.
25. Goran MI, Reynolds KD, Lindquist CH. Role of physical activity in the prevention of obesity in children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:18-33.
26. National Health and Nutrition Examination Survey, current version <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> (Accessed February 10, 2009).
27. Lajunen HR, Keski-Rahkonen A, Pulkkinen L, Rose RJ, Rissanen A, Kaprio J. Are computer and cell phone use associated with body mass index and overweight? A population study among twin adolescents. *BMC Public Health* 2007; 7:24.
28. Garrow J, Summerbell C. Meta-analysis: effect of exercise, with or without dieting on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutr* 1995; 45:1-10.
29. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in Energy Expenditure Resulting from Altered Body Weight. *N Engl J Med* 1995; 332:621-628.
30. Pate RR, Pratt M, Blair SN. Physical activity and public health: recommendation from the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273:402-407.
31. WHO. Technical Report 916 Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases 2003.
32. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity. *The Practical Guide Identification, Evaluation and Treatment of overweight and obesity in adults*. NIH publication number 00-4084. October 2000.
33. Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician* 2009; 79:29-36.
34. Schmidt U. Behavioral therapy, cognitive behavioral therapy and cognitive-analytic methods in treatment of anorexia. *Psychother Psychosom* 1997; 47:316-321.
35. Spragler DL. Cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa an illustration. *J Clin Psychol* 1999; 55:699-713.
36. Παπαγεωργίου Χ. Γνωσιακά – Συμπεριφορειακά μοντέλα των διαταραχών διατροφής. *Παχυσαρκία, 4ος Κύκλος Εντατικής Εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία, Φεβρουάριος 2001*: 447-453.
37. Wadden TA, Sternberg JA, Letizia KA, Stunkard AJ, Foster GD. Treatment of obesity by very low calorie diet, behavior therapy, and their combination: a five-year perspective. *Int J Obes* 1989; 13:39-46.
38. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:591-602.
39. Bray GA. Drug treatment of obesity. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2:403-418.
40. Bray GA. Obesity. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1996; 25:781-1048.
41. Connolly HM, Grady JL, McGoan MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337:581-588.
42. Jick H. Heart valve disorders and appetite-suppressant drugs. *JAMA* 2000; 283:1738-1740.
43. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic Drugs: Effects on Appetite Expression and Use for the Treatment of Obesity. *Drugs* 2007; 67:27-55.
44. Considine RV, Sinha MK, Heiman MI. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
45. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-161.

46. Heymsfield SB, Greenberg A, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999; 282:1568-1575.
47. Zhi J, Melia AT, Eggers H, Joly R, Patel IH. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1103-1108.
48. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB, Patel IH. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:82-85.
49. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjogström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27:155-161.
50. Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril* 2008; 89:899-906.
51. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, Thomas GN. Rimonabant for the treatment of obesity. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2008; 3:187-193.
52. Després JP. Pleiotropic effects of rimonabant: clinical implications. *Curr Pharm Des* 2009; 15:553-570.
53. European Medicines Agency recommends suspension of Acomplia [press release], October 2008.
54. Luque CA, Rey JA. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol* 2002; 440:119-128.
55. Ryan DH. Use of sibutramine to treat obesity. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30:405-426.
56. Buckett WR, Thomas PC, Luscombe GP. The pharmacology of sibutramine hydrochloride (BTS 54 524), a new antidepressant which induces rapid noradrenergic down-regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1988; 12:575-584.
57. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Karademir BM, Anarat R. Effects of sibutramine in non-dieting obese women. *J Endocrinol Invest* 2001; 25:101-105.
58. Nicoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Reviews* 2000; 1:127-139.
59. Reductil. Μονογραφία Προϊόντος, Απρίλιος 2002
60. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. *Obes Research* 1998; 6:1-11.
61. Walsh KM, Leen E, Lean MEJ. The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes* 1999; 23:1009-1015.
62. Hansen DL, Tourbo S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes* 1999; 23:1016-1024.
63. Hansen DL, Tourbo S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The thermogenic effects of sibutramine in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1180-1186.
64. James WPT, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Røssner S, Saris WH, Van Gaal LF. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2119-2125.
65. Vettor R, Serra R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes. A meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 28:942-949.
66. Kaukua JK, Pekkarinen TA, Rissanen AM. Health-related quality of life in a randomised placebo-controlled trial of sibutramine in obese patients with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:600-605.
67. Serrano-Rios M, Melchionda N, Moreno-Carretero E. Role of sibutramine in the treatment of obese Type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med*. 2002; 19:119-124.
68. McNulty SJ, Ur E, Williams G. A Randomized Trial of Sibutramine in the Management of Obese Type 2 Diabetic Patients Treated With Metformin. *Diabetes Care* 2003; 26:125-131.
69. Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, Claudino AM, Godoy-Matos A, Morgan C, Zanella MT, Coutinho W. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sibutramine in the treatment of binge-eating disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1109-1116.
70. Florakis D, Diamanti-Kandarakis E, Katsikis I, Nassis G P, Karkanaki A, Georgopoulos N, Panidis D. Effect of hypocaloric diet plus sibutramine treatment on hormonal and metabolic features in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 24-week study. *Int J Obes* 2008; 32:692-699.

71. Georgopoulos NA, Katsikis I, Florakis D, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Effect of sibutramine on weight reduction and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* In press 2009.
72. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology* 2000; 94:152-158.
73. Consensus Development Conference Panel. NIH conference: gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; 115:956-961.
74. American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery [AACE/TOS/ASMBS]. Bariatric Surgery Guidelines. *Endocrine Practices* 2008; 14:1-84.
75. Παπακωνσταντίνου Α. Χειρουργική αντιμετώπιση νοσογόνου παχυσαρκίας. *Παχυσαρκία, 4ος Κύκλος Εντατικής Εκπαίδευσης στην Ενδοκρινολογία, Φεβρουάριος* 2001; 483-493.
76. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351:2683-2693.
77. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönnroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357:741-752.
78. Panidis D, Farmakiotis D, Koliakos G, Rouso D, Kourtis A, Katsikis I, Asteriadis C, Karayannis V, Diamanti-Kandarakis E. Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls. *Hum Reprod* 2005; 20:2127-2132.
79. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1594-1602.
80. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effects of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3177-3183.