



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΜΟΝΑΔΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΕΛΙΣΣΑΣ**

**ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2
ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΑΓΙΟ- ΠΛΑΓΙΑ ΝΗΣΤΙΔΟΕΙΛΕΙΚΗ
ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΣΕ ΣΑΚΧΑΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ**

ΔΡΑΚΟΣ Ι. ΠΕΙΡΑΣΜΑΚΗΣ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΜΕΛΙΣΣΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. DE BREE ELCO, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
(ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
3. ΡΩΜΑΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
(ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΜΕΛΙΣΣΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. DE BREE ELCO, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
(ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
3. ΡΩΜΑΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
(ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
4. ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
5. ΜΟΥΖΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
6. ΤΖΑΡΔΗ ΜΑΡΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
7. ΚΑΜΠΑ ΜΑΡΙΑ ΕΛΕΝΗ, ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Την στιγμή που ο καθηγητής κος Μελισσάς μου ανέθεσε αυτή τη διαδακτορική διατριβή, από τη μια είμουν ενθουσιασμένος, γιατί μου δεινόταν η ευκαιρία του σχεδιασμού και εκπόνησης μιας πρωτότυπης ερευνητικής εργασίας, αλλά από την άλλη ήμουν σοβαρά προβληματισμένος με το θέμα και με το αν θα μπορούσα να ανταπεξέλθω στις αυξημένες ανάγκες μιας τέτοιας καινοφανούς διαδικασίας. Το πάθος μου όμως για την έρευνα και κυρίως το πάθος, καθώς και η συνεχής επίβλεψη του καθηγητή με οδήγησαν στην πραγματοποίηση αυτής της ερευνητικής εργασίας.

Αξίопιστα επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία αποτελούν σήμερα ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας. Η ιδιαίτερη σημασία του προβλήματος του σακχαρώδη διαβήτη και της παχυσαρκίας συνίσταται αφ' ενός μεν στο γεγονός ότι αφορά πολύ μεγάλο κομμάτι του γενικού πληθυσμού (άνδρες, γυναίκες, παιδιά, όλων σχεδόν των κοινωνικο-οικονομικών τάξεων) αφ' ετέρου δε στο ότι η παρουσία τους συνδυάζεται σε πολύ σημαντικό βαθμό με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, λόγω των πολυποίκιλων προβλημάτων υγείας με τα οποία συνδυάζονται.

Είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό δεδομένο το ότι έχει κατανοηθεί διεθνώς η σημαντικότητα του προβλήματος, γεγονός που έχει οδηγήσει σε υψηλό βαθμό ευαισθητοποίησης της ιατρικής κοινότητας, αλλά και του γενικού πληθυσμού. Η ευαισθητοποίηση αυτή, ιδίως του γενικού πληθυσμού, είναι ιδιαίτερα σημαντική για την κατανόηση και αντιμετώπιση του προβλήματος, θα πρέπει όμως ταυτόχρονα να είναι ακριβής, αντικειμενική και να εδράζεται σε σαφή επιστημονικά δεδομένα.

Τα τελευταία χρόνια καταβάλλονται προσπάθειες από τους δημόσιους φορείς υγείας ώστε να ενημερωθεί το κοινό για την αξία της υγιεινής διατροφής και τη σημασία της καθημερινής άσκησης. Φαίνεται όμως ότι η αντιμετώπιση της νοσηρής τουλάχιστον παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη είναι ανεπαρκής με τη συντηρητική θεραπεία, γεγονός που καθιστά τη χειρουργική ίσως την μελλοντικά υποσχόμενη αποτελεσματική θεραπεία.

Στο σημείο αυτό θεωρώ υποχρέωση μου να εκφράσω την ευγνωμοσύνη και τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Ιωάννη Μελισσά, που με δίδαξε, την τέχνη και τις αρχές της χειρουργικής και ο οποίος με τίμησε με την εμπιστοσύνη του, δίνοντας μου την ευκαιρία της πραγματοποίησης αυτής της μελέτης. Με καθοδήγησε επιστημονικά με τη συνεχή επίβλεψη του, συμβάλλοντας έτσι στα μέγιστα στην ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης τους Καθηγητές Ι. Ρωμανό και E.De Bree που ως μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής, ήταν πάντα παρόντες προσφέροντας μου απλόχερα την βοήθεια και την καθοδήγηση τους καθόλη την διάρκεια της πραγματοποίησης της παρούσας μελέτης.

Τέλος θα ήταν παράβλεψη μου να μην ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής: Καθηγητές Εμμ. Γανωτάκη, Ι. Μουζά και Μαρία Τζαρδή καθώς επίσης και την επίκουρη καθηγήτρια Μαρία-Ελένη Καμπά, για την συμπαράσταση και την βοήθεια που μου προσέφεραν όποτε την είχα ανάγκη. Ιδιαίτερη μνεία θα ήθελα να κάνω για την συμβολή των συναδέλφων και φίλων Β. Χαραλαμπάκη, Ε. Δημητριάδη, Β. Λάμπρου και Ι. Παπαδάκη χωρίς την βοήθεια των οποίων θα ήταν δύσκολο να πραγματοποιηθεί μια τόσο δύσκολη επιστημονική μελέτη.

Πειρασμάκης Δράκος

Χειρουργός

Ηράκλειο 2015

Αφιερώνεται:

- **Στους γονείς μου Κυριακή και Ιωάννη**
- **Στον μονάκριβο γιο μου Ιωάννη Πειρασμάκη**
- **Στον αδελφό μου Νίκο**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1. Παχυσαρκία: Εισαγωγή, Ορισμός, Κατηγοριοποίηση και

Περιγραφή

1.1 Εισαγωγή 10

1.2 Ορισμός και κατηγοριοποίηση..... 11

1.3 Τύποι παχυσαρκίας..... 13

1.4 Κατανομή του λιπώδους ιστού..... 14

2. Ιστορική αναδρομή..... 16

3. Επιδημιολογία.....22

4. Παθογένεια και Αιτιολογία

4.1 Αιτιολογία της παχυσαρκίας..... 24

4.2 Περιβαλλοντικές επιδράσεις: Διατροφή και άσκηση..... 25

4.3 Παράγοντες γενετικής.....26

5. Συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας

5.1 Μεταβολικό σύνδρομο..... 29

5.2 Αντοχή στην ινσουλίνη και διαβήτης.....29

5.3 Καρδιαγγειακά νοσήματα.....30

5.4 Αρτηριακή υπέρταση..... 31

5.5 Αναπνευστικά νοσήματα..... 31

5.6 Γαστρεντερικά νοσήματα..... 33

5.7 Γενετήσια δυσλειτουργία.....34

5.8 Καρκινογένεση..... 34

6. Οφέλη από την απώλεια βάρους στον παχύσαρκο ασθενή

6.1 Μειωμένος κίνδυνος Διαβήτη..... 35

6.2 Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου..... 35

7. Συντηρητική θεραπεία της παχυσαρκίας

7.1 Γενικά.....	35
7.2 Τροποποίηση της συμπεριφοράς.....	36
7.3 Διαιτητική αγωγή.....	37
7.4 Φυσική άσκηση.....	38
7.5 Φαρμακευτική αγωγή.....	38

8. Χειρουργική θεραπεία της παχυσαρκίας

8.1 Ιστορική αναδρομή.....	40
8.2 Ενδείξεις και αντενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης.....	43
8.3 Προεγχειρητικός έλεγχος.....	44
8.4 Μετεγχειρητική παρακολούθηση.....	45

B. ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΛΕΠΤΙΝΗ

Ομοιοστασία της γλυκόζης και δράση της ινσουλίνης.....

Ινσουλίνη.....	48
----------------	----

Κεντρικά και περιφερικά σήματα που σχετίζονται με την ενεργειακή ομοιόσταση (Νευροπεπτίδια).....

Γκρελίνη.....	52
Αμυλίνη.....	54
Παγκρεατικό πολυπεπίδιο (PP)	55
Πεπτίδιο τυροσίνης-τυροσίνης-YY (PYY)	56
Προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1).....	57

Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινικό όργανο.....

Λεπτίνη.....	60
--------------	----

Γ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

1. Περιορισμός.....	61
2. Ορμονικές μεταβολές-Μεταβολική χειρουργική.....	61
3. Δυσασπορρόφηση.....	62

4. Αποτελέσματα των χειρουργικών επεμβάσεων

4.1 Απώλεια βάρους.....	64
4.2 Βελτίωση ή ίαση των συνοδών νοσημάτων.....	65
4.3 Αύξηση της επιβίωσης.....	66
4.4 Θνητότητα.....	66
4.5 Νοσηρότητα – Επιπλοκές	67

Δ. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1. Σακχαρώδης Διαβήτης. Εισαγωγή, Ορισμός, Ταξινόμηση και Περιγραφή

1.1 Εισαγωγή.....	71
1.2 Ορισμός Ταξινόμηση και Περιγραφή.....	72
1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1. Επιδ/λογία και Παθογένεση..	73
1.4 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2. Επιδ/λογία και Παθογένεση..	76
1.5 Σακχαρώδης Διαβήτης κήσεως.....	81
1.6 Διαγνωστικά κριτήρια Διαβήτη κήσεως.....	81
1.7 Άλλοι ειδικοί τύποι σακχαρώδους διαβήτη.....	83
2. Επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη.....	90
2.1 Εισαγωγή.....	90
2.2 Επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα.....	91
3. Ιστορική Αναδρομή.....	92
4. Αιτιολογία του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	94
5. Συμπτωματολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	97
6. Επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	100
6.1 Οξείες επιπλοκές του διαβήτη.....	100
6.2 Χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη.....	108
7. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια.....	111
8. Διαβητική Νεφροπάθεια.....	115
9. Διαβητική Νευροπάθεια.....	116
10. Το Διαβητικό πόδι.....	119

11. Άλλες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	122
12. Οφέλη της μείωσης ή διακοπής της αντιδιαβητικής θεραπείας...124	124
13. Συντηρητική θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	126
13.1 Δίαιτα.....	127
13.2 Σωματική άσκηση.....	127
13.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	127
13.4 Πρόληψη του Διαβήτη.....	129
13.5 Περίθαλψη των Διαβητικών στη χώρα μας.....	129
14. Χειρουργική Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	130
A. Εισαγωγή, Ιστορική αναδρομή, Rome Diabetes Surg. Summit...130	130
B. Εγχειρήσεις Παχυσαρκίας (Δακτύλιος, Γαστρική παράκαμψη, Χολοπαγκρεατική εκτροπή, Επιμήκης Γαστρεκτομή, Λαπαροσκοπικές τεχνικές).....	132
Γ. Μηχανισμοί δράσης των επεμβάσεων στο γαστρ/ικό σωλήνα (hindgut and foregut hypotesis).....	142
Δ. Ειδικές επεμβάσεις για τη θεραπεία του Διαβήτη τύπου 2.....	144
1. Δωδακαδακτυλονηστικό μανίκι (Duodenal-jejunal bypass sleeve or andobarrier).....	144
2. Νηστιδοδωδεκαδακτυλική παράκαμψη (Duodenal-jejunal bypass).....	146
3. Μετάθεση τμήματος ειλεού.....	147
4. Επιμήκης Γαστρεκτομή με ΓΕΑ.....	149

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή, σκοπός της μελέτης.....	152
1.1 Επιλογή των πειραματοζώων.....	152
1.2 Χαρακτηριστικά πειραματοζώων.....	152
2. Πειραματικά Υλικά και Μέθοδοι.....	153
2.1 Αρουραίοι και Διατροφή.....	153

2.2 Πειραματικός σχεδιασμός.....	153
2.3 Χειρουργικές τεχνικές, Πλαγιο-Πλάγια αναστόμωση.....	154
2.4 Πρακτικό Χειρουργείου.....	155
2.5 Φωτογραφικό Υλικό Χειρουργείου.....	156
2.6 Βιοχημικές Εξετάσεις.....	160
3. Στατιστική ανάλυση.....	160
4. Αποτελέσματα.....	169
4.1 Χρόνος επέμβασης, Μετεγχειρητικός χρόνος αποκατάστασης, και μετεγχειρητικές επιπλοκές.....	169
4.2 Μήκος λεπτού εντέρου.....	170
4.3 Μεταβολισμός της Γλυκόζης.....	171
4.4 Επίπεδα Χοληστερόλης και Τριγλυκεριδίων.....	172
5. Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	172
Περίληψη.....	176
Summary.....	186
Βιβλιογραφία.....	192

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

1. Παχυσαρκία: Εισαγωγή, Ορισμός, Κατηγοριοποίηση και Περιγραφή

1.1 Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας, που έχει λάβει χαρακτηριστικά σύγχρονης επιδημίας. Αναγνωρίστηκε επίσημα ως νόσος το 1948, όταν ιδρύθηκε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (W.H.O.) και τη συμπεριέλαβε στη Διεθνή Ταξινόμηση των παθήσεων (International Classification of Disease). Οι διαστάσεις του προβλήματος είναι τεράστιες, αν αναλογιστεί κανείς την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των παχύσαρκων ατόμων από παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (44% οφείλεται στην παχυσαρκία), η υπέρταση, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (23% οφείλεται στην παχυσαρκία) αλλά και μερικές μορφές καρκίνου (υπολογίζεται ότι σε ποσοστό από 7 έως 41% οφείλεται στην παχυσαρκία).¹

Η μόνη αποδεκτή στρατηγική για την αντιμετώπιση του προβλήματος που θα μπορούσε να είναι αποδοτική, όχι μόνο με υγειονομικούς αλλά και οικονομοτεχνικούς όρους, θα ήταν μία πληθυσμιακή θεραπευτική προσέγγιση, όμως μία τέτοια στρατηγική σήμερα αν όχι ουτοπική, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί τουλάχιστον θεραπευτική πρόκληση. Συνεπώς σήμερα στηρίζομαστε αποκλειστικά στους θεράποντες ιατρούς, οι οποίοι σε καθημερινή βάση έρχονται σε επαφή με παχύσαρκα άτομα. Η βασική επιθυμία αυτής της ομάδας ατόμων είναι η απώλεια σωματικού βάρους και η μακροχρόνια διατήρηση αυτής της απώλειας. Έχοντας εξαντλήσει κάθε άλλη προσέγγιση (είτε πρόκειται για απλό διαιτητικό πρόγραμμα, είτε για δίαιτα με διαιτολογική καθοδήγηση, είτε για εμπορικά διαθέσιμα προγράμματα απώλειας βάρους), αποτυγχάνοντας να επιτύχουν σταθερή και μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους μία μεγάλη ομάδα νοσηρά παχύσαρκων ατόμων φαίνεται να στρέφονται σήμερα στα χειρουργεία παχυσαρκίας.

Η αύξηση του σωματικού βάρους και η παχυσαρκία αντιπροσωπεύουν μία ραγδαία αναπτυσσόμενη απειλή για την υγεία του πληθυσμού που επηρεάζει χώρες σε όλα τα γεωγραφικά μήκη και πλάτη, ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες και αποτελεί μείζονα πηγή ανησυχίας για τους ασθενείς, τους παροχείς υγείας, τα εμπλεκόμενα στο σύστημα υγείας άτομα και τις κατά τόπου ρυθμιστικές υγειονομικές αρχές.

Πράγματι στις ημέρες μας η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι τόσο συχνά πρόβληματα που πιο κλασικές νοσηρές καταστάσεις όπως ο υποσιτισμός και τα

λοιμώδη νοσήματα χάνουν τον πρωταγωνιστικό τους ρόλο σαν αιτιολογικοί παράγοντες κακής υγείας.^{2, 1}

Φαίνεται πλέον σήμερα ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι η πιο αποτελεσματική διαθέσιμη θεραπεία για τη νοσογόνο παχυσαρκία, η οποία εξασφαλίζει μακροπρόθεσμη απώλεια σωματικού βάρους και πλήρη ή σχεδόν πλήρη υποχώρηση μίας σειράς συνοσηρών καταστάσεων που σχετίζονται αιτιολογικά με την υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους.³

1.2 Ορισμός και Κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας

Το 1997 ο W.H.O. όρισε την παχυσαρκία “ ως τη νόσο που λιπώδης ιστός συσσωρεύεται σε τέτοιο βαθμό, που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την κατάσταση της υγείας του ατόμου.”

«Ιδανικό» ή «επιθυμητό» βάρος ορίζεται το επίπεδο του σωματικού βάρους για δεδομένο ύψος που συνοδεύεται με τη μικρότερη θνητότητα (σύμφωνα με στατιστικές που διενεργήθηκαν από ασφαλιστικές εταιρείες). «Υπερβάλλον» βάρος ονομάζεται το πλεόνασμα του σωματικού βάρους σε σχέση με το «ιδανικό» βάρος. Μπορεί να εκφραστεί και σαν η εκατοστιαία αύξηση του βάρους σε σχέση με το «ιδανικό» (παρόν βάρος-ιδανικό βάρος / ιδανικό βάρος X 100%). Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενοι πίνακες υπολογισμού του «ιδανικού» βάρους είναι αυτοί της Metropolitan Life Insurance Company.⁴ Αν και αυτοί οι πίνακες χρησιμοποιούνταν από τις αρχές του 20ου αιώνα, η παχυσαρκία γενικά δεν αντιμετωπιζόταν ως «νόσος» από τις ασφαλιστικές εταιρείες, τον ιατρικό κόσμο ή το κοινωνικό σύνολο, τουλάχιστον μέχρι την τελευταία δεκαετία.

Για το λόγο αυτό ο χειρουργός J. Howard Payne εισήγαγε τον όρο «νοσογόνος παχυσαρκία» το 1963, προκειμένου να δώσει έμφαση στη νοσηρότητα που τη συνοδεύει και να πείσει τις ασφαλιστικές εταιρείες ότι η χειρουργική προσέγγιση έχει θέση και είναι επιβεβλημένη, σε πολλές περιπτώσεις, στην αντιμετώπιση της «υπέρμετρης παχυσαρκίας».⁵ Ο ορισμός που δόθηκε και αναφέρεται στις περιπτώσεις εκείνες όπου το βάρος του ατόμου είναι διπλάσιο του «ιδανικού» ή το υπερβαίνει κατά 100 lbs (45,5 Kg), επέτρεψε στις ασφαλιστικές εταιρείες να αρνηθούν την κάλυψη ατόμων που πλησίαζαν ή ξεπερνούσαν το διπλάσιο του «ιδανικού» βάρους για το ύψος τους.

Για τον προσδιορισμό του σωματικού λίπους υπάρχουν διάφοροι άμεσοι μέθοδοι, όπως η υδροπυκνομέτρηση (hydrodensitometry), ο υπολογισμός του ολικού σωματικού ύδατος, του ολικού σωματικού καλίου, της ολικής σωματικής ηλεκτρικής αγωγιμότητας, της

απορροφησιμότητας διπλού φωτονίου (absorptiometry dual photon-DEXA), η ανάλυση της σωματικής αντίστασης, η εμφύσηση, η ενεργοποίηση των νετρονίων, το τρίτιο, το οξείδιο του δευτερίου, τα λιποδιαλυτά αέρια, η πληθυσμογραφία, η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία.^{5,6,7} Οι μέθοδοι αυτοί όμως είτε είναι πολύπλοκες είτε δαπανηρές.

Για το λόγο αυτό στην καθημερινή κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται έμμεσοι ανθρωπομετρικοί δείκτες (δερματικές πτυχές, περίμετροι) που δεν είναι όμως ακριβείς, αλλά είναι πολύ πιο εύχρηστοι. Τέτοιοι δείκτες είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ή Body Mass Index (BMI) ή δείκτης Quetelet από τον πρώτο βιοστατιστικολόγο L.A.J. Quetelet που τον εφήρμοσε το 1835.⁸

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) υπολογίζεται από τη σχέση του σωματικού βάρους προς το τετράγωνο του ύψους (kg/m^2) του ατόμου και είναι ο πλέον διαδεδομένος δείκτης για τον προσδιορισμό του βαθμού της παχυσαρκίας. Η ταξινόμηση που βασίζεται στον δείκτη της μάζας του σώματος είναι ενίοτε παραπλανητική, εφόσον κάθε σχέση βάρους / ύψους είναι πιθανόν να επηρεάζεται, σε κάποιον βαθμό, από παράγοντες όπως το βάρος του σκελετού και το μυϊκό σύστημα. Έχει βρεθεί σε πολλές μελέτες σωματικής ανάλυσης, ότι το BMI σχετίζεται με το σωματικό λίπος (συντελεστής συσχέτισης $\geq 0,9$) και τις περισσότερες εργαστηριακές μεθόδους του σωματικού λίπους, ως εκ τούτου χρησιμοποιείται σαν ένας αξιόπιστος δείκτης της παχυσαρκίας.⁵ Εξάλλου έχει διαπιστωθεί ότι η νοσηρότητα και η θνητότητα που συνοδεύουν την παχυσαρκία μπορεί να προβλεφθούν με βάση την τιμή του BMI.

Οι οργανισμοί: W.H.O. το 1997⁹ και National Institutes of Health (N.I.H.) το 1998,¹⁰ υιοθέτησαν το BMI για την εκτίμηση της παχυσαρκίας και την κατηγοριοποίηση των ενήλικων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους. (Πίνακας 1)

Ο κίνδυνος της συνοδού νοσηρότητας και θνητότητας που σχετίζεται με αυτές τις κατηγορίες είναι αυξημένος για τους υπέρβαρους, υψηλός για την κατηγορία σταδίου I, πολύ υψηλός για την κατηγορία σταδίου II και εξαιρετικά υψηλός για την κατηγορία σταδίου III.¹⁰

Η συμφωνία κατά το N.I.H. Consensus Development Panel όπου συμμετείχαν ιατροί πολλών ειδικοτήτων καθώς και χειρουργοί, υπέδειξε τον όρο «σοβαρή νοσογόνο παχυσαρκία» σε συμπλήρωση του όρου «νοσογόνος παχυσαρκία», για να περιγράψει τους ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας.¹¹ Έμπειροι χειρουργοί που ασχολούνται με τη χειρουργική της παχυσαρκίας, αναγνώρισαν μία σχετικά μικρή ομάδα σοβαρά παχύσαρκων ασθενών που έχουν ιδιαίτερες ανάγκες: η κατηγορία των υπερπαχύσαρκων ή super παχύσαρκων με $\text{BMI} \geq 50 \text{ kg/m}^2$.

ΔΜΣ (Kg/m ²)	Κατηγορία
<18,5	Λιποβαρές
18,5-24,9	Φυσιολογικό
25-29,9	Υπέρβαρο
30-34,9	Παχυσαρκία σταδίου I
35-39,9	Παχυσαρκία σταδίου II
≥40	Παχυσαρκία σταδίου III(νοσογόνος)
≥50	Υπερπαχύσαρκο

Πίνακας 1. Κατηγοριοποίηση σωματικού βάρους ανάλογα με το BMI

Στα παιδιά και στους εφήβους υπέρβαρο θεωρείται ένα άτομο όταν το BMI ξεπερνάει την 95η θέση στους πίνακες ανάπτυξης που καθορίζονται από το National Center of Health Statistics και αντιστοιχούν στην ηλικία και στο φύλο του.

1.3 Τύποι παχυσαρκίας

Υπάρχουν δύο βασικές μορφές τοπικής κατανομής του λίπους. Ο κεντρικός ή σωματικός ή σπλαγγνικός ή ανδροειδής και ο περιφερικός ή μηρογλουτιαίος ή γυναικοειδής. Οι επιπλοκές της παχυσαρκίας σχετίζονται περισσότερο με το λίπος που εντοπίζεται στην κοιλιά και λιγότερο με το λίπος που εντοπίζεται στους μηρούς και τους γλουτούς.^{12, 13}. Οι πιο ακριβείς μέθοδοι για τη μέτρηση του κοιλιακού λίπους είναι η υπολογιστική και η μαγνητική τομογραφία, η χρήση τους είναι δαπανηρή και συνεπώς ακατάλληλη για την εφαρμογή σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες.

Στην κλινική πράξη το κοιλιακό λίπος μπορεί εύκολα να προσδιορισθεί με τη μέτρηση της περιμέτρου της μέσης ή με το λόγο της περιμέτρου της μέσης προς την περίμετρο των γοφών (waist-to-hip ratio ή WHR). Η περίμετρος της μέσης προσδιορίζεται ως η στενότερη περιφέρεια της απόστασης μεταξύ των πλευρικών τόξων και των λαγονίων ακρολοφιών, ενώ η περίμετρος των γοφών ορίζεται σαν η ευρύτερη περιφέρεια στο επίπεδο των γλουτών. Αν και οι τιμές >0,72 θεωρούνται παθολογικές,¹⁴ η συχνότητα των επιπλοκών της παχυσαρκίας αυξάνεται ουσιαστικά σε τιμές >1 για τους άνδρες και >0,9 για τις γυναίκες.¹⁵

1.4 Κατανομή του λιπώδους ιστού

Οι μελέτες για τη σημασία της κατανομής του λίπους επικράτησαν τη δεκαετία του 1980 και τις αρχές του 1990, εκτοπίζοντας τις έρευνες της κυτταρικότητας του λιπώδους ιστού που κυριάρχησαν στις δεκαετίες του 1960 και του 1970. Οι παλιές έννοιες της «υπερτροφικής παχυσαρκίας» και «υπερπλαστικής παχυσαρκίας» επανήλθαν στο προσκήνιο. Η «υπερτροφική παχυσαρκία» αναφέρεται στο αυξημένο μέγεθος των λιποκυττάρων και στην εναπόθεση του λίπους στην κοιλία παρατηρείται δε σε μέτριες μορφές παχυσαρκίας, ενώ η «υπερπλαστική παχυσαρκία» αναφέρεται στην αύξηση τόσο του αριθμού όσο και του μεγέθους των λιποκυττάρων με εναπόθεση του λίπους στην κοιλία αλλά και στην περιφέρεια και παρατηρείται δε κυρίως στους σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς.^{16, 17} Η «υπερτροφική παχυσαρκία» σχετίζεται περισσότερο με τις μεταβολικές διαταραχές της παχυσαρκίας (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας).⁶ Ο μηρογλουτιαίος τύπος της παχυσαρκίας εμφανίζει μικρότερο κίνδυνο μεταβολικών διαταραχών,^{18, 19} ενώ η «υπερπλαστική παχυσαρκία» στους σοβαρά παχύσαρκους ασθενείς δε συνδέεται τόσο με αυτά τα προβλήματα, αλλά εμφανίζει αυξημένη θνητότητα από άλλα αίτια.^{20, 21}

Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι η αφαίρεση του σπλαγγνικού λίπους βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη,²² ενώ η μείωση του υποδόριου λίπους προκαλεί μεταβολικές διαταραχές.²³ Εντούτοις υπάρχουν αποδείξεις ότι η κατανομή καθώς και το ποσό του λίπους του σώματος επιδρά στους παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα, αν και η παχυσαρκία προσδίδει ένα σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη της τάξης του 3,7% σε μία ομάδα λευκών γυναικών, η κεντρική παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο σε 10,3% στην ίδια ομάδα.²⁴ Αυτό βέβαια δε σημαίνει ότι ο μηρογλουτιαίος τύπος της παχυσαρκίας δεν ενέχει κινδύνους, αλλά απλώς ότι ο κίνδυνος είναι μικρότερος. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το ενδοκοιλιακό λίπος είναι πιο επικίνδυνο από ό,τι το υποδόριο λίπος του κοιλιακού τοιχώματος,²⁵ ενώ άλλοι υποστηρίζουν ότι τόσο το ενδοκοιλιακό λίπος όσο και το υποδόριο κοιλιακό λίπος είναι συνυπεύθυνα για την αυξημένη ανοχή στην ινσουλίνη που παρατηρείται στους παχύσαρκους ασθενείς.²⁶

Θεωρείται ότι η κατανομή του λίπους μπορεί να καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ λιπογεννητικών και λιπολυτικών δράσεων ή μεταξύ των παραγόντων που επηρεάζουν αυτές τις δράσεις. Τα λιποκύτταρα στους γλουτούς και τους μηρούς των παχύσαρκων γυναικών (όπως άλλωστε και των αδύνατων γυναικών) είναι μεγαλύτερα από

τα λιποκύτταρα του επιγαστρίου.^{27, 28} Ομοίως τα λιποκύτταρα του υπογαστρίου των παχύσαρκων γυναικών είναι μεγαλύτερα από τα λιποκύτταρα του επιγαστρίου.²⁷

Περίεργως, τα λιποκύτταρα του επιπλόου των παχύσαρκων γυναικών έχουν σχεδόν το μισό μέγεθος από ό,τι τα λιποκύτταρα του υποδορίου ή του μεσεντερίου.²⁹ Σε αντίθεση με τις γυναίκες, οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν μικρότερη ετερογένεια όσον αφορά στο μέγεθος των λιποκυττάρων τους στις διάφορες περιοχές του σώματος.^{18, 29} Τα λιποκύτταρα του μεσεντερίου στους παχύσαρκους άνδρες είναι τα πιο μεγάλα λιποκύτταρα και τα λιποκύτταρα του επιπλόου έχουν το ίδιο μέγεθος με τα λιποκύτταρα του υποδορίου της κοιλιάς, των γλουτών και των μηρών. Σε σύγκριση με τους ανάλογα παχύσαρκους άνδρες, οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερα λιποκύτταρα στους γλουτούς και τους μηρούς, ενώ οι άνδρες στο μεσεντέριο και το επίπλου.²⁹

Το μεγάλο μέγεθος των λιποκυττάρων στους γλουτούς και τους μηρούς των γυναικών φαίνεται να εξηγείται από την αυξημένη ικανότητα για πρόσληψη και αποθήκευση λιπιδίων. Αυτό επιτυγχάνεται με την αυξημένη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, του ενζύμου που καταλύει την πρόσληψη των λιπαρών οξέων στο λιποκύτταρο.^{29, 30} Επιπλέον η ικανότητα των λιποκυττάρων στους γλουτούς και τους μηρούς να κινητοποιούν τα αποθηκευμένα λιπίδια σαν απάντηση στις φυσιολογικές κατεχολαμίνες είναι μικρότερη από άλλες περιοχές.³⁰ Αυτό εξηγείται από τη σχετική υπεροχή των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, οι οποίοι αναστέλλουν τη λιπόλυση συγκριτικά με τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, οι οποίοι διεγείρουν τη λιπόλυση.^{31, 32} Οι διαφορές στο σχετικό αριθμό των α- και β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί επίσης να εξηγήσει γιατί οι άνδρες τείνουν να εναποθέτουν λίπος στην κοιλιακή χώρα. Σε σύγκριση με τις γυναίκες, οι άνδρες έχουν αυξημένη α2-αδρενεργική δράση στα λιποκύτταρα της κοιλιάς.³¹ Όσον αφορά στα λιποκύτταρα του επιπλόου, αυτά είναι περισσότερο ευαίσθητα στα λιπολυτικά ερεθίσματα από ό,τι τα υποδώρα κοιλιακά λιποκύτταρα, εξαιτίας του σχετικά μικρού αριθμού α2-αδρενεργικών υποδοχέων, καθώς και λιγότερο ευαίσθητα στα αντιλιπολυτικά ερεθίσματα της ινσουλίνης.³³ ³⁴ Τέλος υπάρχουν κάποιες αποδείξεις ότι, τουλάχιστον στις γυναίκες, η απόθεση του κοιλιακού λίπους συνδέεται με τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων.³⁵

Η ανακάλυψη της λεπτίνης το 1994,³⁶ που παράγεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα επανέφερε το ενδιαφέρον στην έρευνα του λιπώδους ιστού σαν ενδοκρινές όργανο. Οι πιο πρόσφατες ανακαλύψεις της ρεξιστίνης, της σχετιζόμενης πρωτεΐνης με το συμπλήρωμα του λιποκυττάρου (Adipocyte complement related protein-Acrp 30)³⁷ και της συστηματικής δράσης του μεταφορέα της γλυκόζης του λιπώδους ιστού (GLUT-4),³⁸

ανέδειξαν τη σημασία του λιπώδους ιστού στην παθοφυσιολογία των σχετιζομένων με την παχυσαρκία μεταβολικών νόσων.

2. Ιστορική αναδρομή

Αν και θεωρείται νόσος της σύγχρονης εποχής, η παχυσαρκία υπήρχε σ' όλες τις φάσεις της εξελικτικής πορείας της ανθρωπότητας. Στους προϊστορικούς μάλιστα χρόνους η παχυσαρκία απέκτησε ένα θετικό σημειολογικό χαρακτήρα που κράτησε αρκετές χιλιετηρίδες. Στην παλαιολιθική εποχή (23.000-25.000 πχ), ο υποσιτισμός και η πείνα ταλαιπωρούσαν καθημερινά τους τροφοσυλλέκτες – κυνηγούς που ζούσαν στις παρυφές των παγετώνων.

Παρ' όλα αυτά η παχυσαρκία δεν ήταν άγνωστη, όπως φαίνεται από τα εκατοντάδες ειδώλια της παχύσαρκης γυναικείας θεότητας που έχουν ανακαλυφθεί σε όλη την Ευρώπη. Η χαρακτηριστική μορφή αγαλματιδίου που αναπαριστά μια γυναίκα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, με υπερτροφικό στήθος και φαρδείς γλουτούς, συμβολίζει τη μητρότητα, τη γονιμότητα και την αφθονία της γης.^{39, 40} Το πιο γνωστό από αυτά είναι η Αφροδίτη του Willendorf που βρίσκεται στο μουσείο φυσικής ιστορίας της Βιέννης και έχει ηλικία περίπου 25000 ετών.

Με το λιώσιμο των παγετώνων η ανθρωπότητα πέρασε στη νεολιθική εποχή (8000-5500 π.Χ.). Οι άνθρωποι από κυνηγοί μεταβλήθηκαν σταδιακά σε καλλιεργητές της γης. Η μέση κατανάλωση τροφής αυξήθηκε, αλλά οι πρωτόγονοι καλλιεργητές δεν έπαψαν να έχουν την ανάγκη και να σέβονται την παχύσαρκη θεά που ευνοούσε την αφθονία και την γονιμότητα.⁴⁰

Παρόμοια αγαλματίδια που ανήκουν στη νεολιθική εποχή μέχρι και την εποχή του χαλκού (2900-1500 π.Χ.), έχουν βρεθεί εκτός από την Ευρώπη και στις περιοχές της Ανατολίας και της Μεσοποταμίας. Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι ενώ ο κάθε πολιτισμός έδινε ίσως διαφορετικό όνομα σε αυτή τη Μητέρα-Θεά, τα ειδώλια έχουν παντού την ίδια μορφή: μεγάλη κοιλιά, στήθη και μεγάλους γλουτούς. Στους αρχαϊκούς χρόνους η πρόοδος στο εμπόριο, τις αγροτικές καλλιέργειες και η κοινωνική οργάνωση ήταν ήδη μεγάλη. Οι άνθρωποι κατάφεραν τελικά να δαμάσουν τη φύση και έλυσαν το πρόβλημα του υποσιτισμού. Από την εποχή αυτή και μετά, η παχυσαρκία χάνει τη σπανιότητά της και στην αρχαία εποχή η παχυσαρκία μεταστρέφεται από σύμβολο αφθονίας και γονιμότητας, σε προβληματική ασθένεια. Τέτοιες αναφορές που δείχνουν ότι στους αρχαίους χρόνους η

παχυσαρκία αντιμετωπιζόταν πλέον σαν ιατρικό πρόβλημα απαντώνται στην Ελληνική, την Αιγυπτιακή, την Κινεζική, την Ινδική, μέχρι και στην ιατρική των Αζτέκων.⁴¹

Ελληνορωμαϊκά χρόνια και παχυσαρκία

Ο πατέρας της σύγχρονης ιατρικής Ιπποκράτης υποστηρίζει στα γραπτά του ότι "ο αιφνίδιος θάνατος είναι πιο συνηθισμένος στους παχύσαρκους απ' ό,τι στους αδύνατους ανθρώπους". Αναφέρει επίσης ότι η παχυσαρκία προκαλεί στειρότητα γιατί οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν διαταραχές στην έμμηνο ρύση.⁴²

Ο Γαληνός, κατέταξε για πρώτη φορά την παχυσαρκία σε δύο κατηγορίες: μέτρια (moderate) και υπερβολική (immoderate).⁴³ Την πρώτη την αποκάλεσε «φυσιολογική» ενώ τη δεύτερη «νοσογόνο». Άλλες αρχαίες αναφορές συνδέουν επίσης την παχυσαρκία με υπνηλία, άπνοια στον ύπνο και αιφνίδιο θάνατο.

Η θεραπεία της παχυσαρκίας στηριζόταν από τότε στη δίαιτα και την άσκηση. Τόσο ο Ιπποκράτης και ο Γαληνός όσο και ο πολύ μεταγενέστερος Άραβας ιατρός Αβικέννας (5ος αι μΧ), πρότειναν με τον ένα ή τον άλλο τρόπο τα ίδια πράγματα: σκληρή δουλειά, άσκηση, γρήγορο τρέξιμο, λιτή διατροφή και εγκράτεια. «Ο Ιπποκράτης συνιστούσε σε όσους επιθυμούσαν να χάσουν βάρος, να εκτελούν κάποια επίπονη εργασία πριν το φαγητό και να γευματίζουν όσο είναι κουρασμένοι ακόμη από την προσπάθεια. Τα γεύματα έπρεπε να περιέχουν σουσάμι ή καρυκεύματα και να είναι λιπαρά, ώστε να επέρχεται κορεσμός με μικρότερη ποσότητα. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να τρώνε μόνο μία φορά την ημέρα, να μην κάνουν μπάνιο, να κοιμούνται σε σκληρό κρεβάτι και να κυκλοφορούν γυμνοί όσο περισσότερο μπορούν». ⁴²

Βυζαντινά χρόνια και Αραβική Ιατρική

Η παχυσαρκία απασχόλησε εκτενώς τους βυζαντινούς ιατρούς και συγγραφείς ιατρικών κειμένων. Η ονοματολογία περιλαμβάνει τους όρους «πολυσαρκία», «παχύτης», «παχυσαρκία», «κατασαρκία». Σαν παχυσαρκία θεωρούν: α) Την άμετρη «πολυσαρκία», η οποία αποτελεί εκτροπή από το φυσιολογικό και μπορεί να αποτελέσει αιτία νόσησης. Σαν αίτια θεωρούνταν «η βλαβερά παχύχυμος τροφή τα πολύτροφα σιτία τα παχύματα», η παράλειψη των συνήθων γυμνασίων και ασκήσεων, οπότε «ωμός τις χυμός ήθροισται κατά το σώμα». β) Επίσης αναφέρεται και η ιδιοπαθής παχυσαρκία, σύμφωνα με την οποία η κράση του ατόμου συμβάλλει στην παχυσαρκία. γ) Τέλος αναφέρεται η παθολογική ορμονολογική παχυσαρκία, που γι' αυτήν συγκεκριμένα λέγεται «Οι γυναικώδεις και οι την

έξιν έχοντες καταπίμελοι σφόδρα εισί». Σαν θεραπεία θεωρούν την κατάλληλη δίαιτα, τα φάρμακα, την κάθαρση, τη φυσιοθεραπεία, τη φλεβοτομία, την ψυχική υγιεινή και εκλογή του κατάλληλου κλίματος διαβίωσης.^{44, 45}

Μία από τις κυριότερες μορφές της αραβικής ιατρικής ήταν ο Πέρσης ιατρός Αβικέννας, ο οποίος ασχολήθηκε εκτεταμένα με την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Στον «Κανόνα της Ιατρικής» περιγράφει τη «μέθοδο μείωσης βάρους για τα υπέρβαρα άτομα», η οποία απαιτεί: ταχεία κάθοδο της τροφής από το στομάχι και το έντερο, έτσι ώστε να εμποδίζεται η ολοκλήρωση της απορρόφησης από το μεσεντέριο, κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων φαγητού φτωχού σε θρεπτική αξία, μπάνιο πριν από το φαγητό συχνά και έντονη άσκηση.⁴⁴

Ιατρική του 18^{ου} αιώνα

Ο Thomas Short (1727) αναφέρει⁴⁶: «Εγώ πιστεύω πως σε καμιά εποχή δεν υπήρχαν τόσες πολλές περιπτώσεις παχυσαρκίας όσο στη δική μας και αυτό αναμφισβήτητα είναι μία νοσηρή κατάσταση». Σαν αιτία αναφέρει τα μεγάλα αποθέματα αίματος με λιπαρά τμήματα που δεν είναι αρκετά διαλυμένα, ώστε να εξαλειφθούν με τον ιδρώτα». Για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας προτείνεται: «η δίαιτα, η άσκηση, η ελάττωση του ύπνου, το κάπνισμα έτσι ώστε να ερεθίζονται τα νεύρα του στόματος, να αποβάλλονται τα φλέγματα και να ελαττώνονται τα υγρά του σώματος». Υποστηρίζει πως οι παχύσαρκοι ασθενείς στερούνται αυτοσεβασμού και δεν ελέγχουν τους μηχανισμούς εκείνους που εξασφαλίζουν υγιεινό τρόπο ζωής.

Την ίδια εποχή ο J. Tweedy, παρά το γεγονός πως προτείνει μία ή δύο αφαιμάξεις για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας (η αφαιμάξη ήταν ως γνωστόν διαδεδομένη θεραπευτική μέθοδος την εποχή εκείνη), συνιστά και αύξηση της σωματικής άσκησης προοδευτικά.

Ιατρική του (1750-1800) στο Εδιμβούργο

Το 1760 ο Malcolm Flemyng αναφέρει⁴⁷: «Η παχυσαρκία, όταν είναι σημαντικού βαθμού, μπορεί να θεωρηθεί σαν ασθένεια. Παρακωλύει την ελεύθερη λειτουργία των ζωτικών οργάνων μερικώς και έχει την τάση να ελαττώνει το προσδόκιμο επιβίωσης, προετοιμάζοντας το έδαφος για επικίνδυνες ασθένειες». Αναφέρει ότι η παχυσαρκία οφείλεται στην μεγάλη κατανάλωση λιπαρών τροφών, στη χαλαρή υφή των κυττάρων ή μεμβρανών των λιπών, στη μη φυσιολογική σύσταση του αίματος που διευκολύνει την

εναπόθεση λιπών σαν μικρές κύστεις και στην διαταραχή στην αποβολή των λιπών. Υποστήριζε πως ο ιδρώτας, τα ούρα και τα κόπρανα περιέχουν λίπη και ότι μπορούν να αποβάλλονται με μία από αυτές τις οδούς.

Αναφέρει επίσης πως τα γεύματα θα πρέπει να είναι μέτρια σε ποσότητα, οι παχύσαρκοι θα πρέπει να σηκώνονται από το τραπέζι χωρίς να έχουν χορτάσει εντελώς. Αυτό είναι μία άμεση απόδειξη της προσωπικής τους ευθύνης για το βάρος τους.

Ιατρική του 1800-1850 και παχυσαρκία

Από το Εδιμβούργο το κέντρο της ιατρικής μετατοπίστηκε στο Παρίσι⁴⁸. Κατά την περίοδο αυτή αναπτύχθηκε η κλινική ιατρική και αρκετές διδακτορικές διατριβές και μονογραφίες αναφέρονται στην παχυσαρκία. Οι μελέτες αυτές οδήγησαν στην αναγνώριση ειδικών τύπων παχυσαρκίας⁴⁹, όπως την υποφυσιακή παχυσαρκία την οποία περιέγραψε πιθανότατα ο Charman (1814)⁵⁰ και αργότερα οι Rayer (1823)⁵¹ και Mohr (1840)⁵². Παρ'όλα αυτά, το σύνδρομο της υποθαλαμικής παχυσαρκίας έγινε σαφές τον 20ό αιώνα.⁵³

Στη συνέχεια ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ταυτοποίησαν το σύνδρομο που γνωρίζουμε στις ημέρες μας σαν Prader-Willi Syndrome.^{54, 55} Επίσης το σύνδρομο υποαερισμού των παχυσάρκων, γνωστό σήμερα σαν Pickwician Syndrome, είχε περιγραφεί τότε.⁵⁶

Κατά την περίοδο αυτή υποστηρίζεται ότι για την παθογένεση της παχυσαρκίας εκτός από την υπέρμετρη χρήση τροφών και την έλλειψη σωματικής άσκησης, η γενετική προδιάθεση παίζει πολύ σημαντικό ρόλο.

Για τη θεραπεία συστήνεται ο περιορισμός στη λήψη τροφής, η σκληρή σωματική άσκηση, η ελάττωση του ύπνου, η έξαψη των πνευματικών λειτουργιών και η αύξηση όλων των εκκρίσεων, ιδίως του ιδρώτα. Στις ακραίες περιπτώσεις παχυσαρκίας γίνονταν χορήγηση ιωδίου.⁵⁷

Το 1825 ο Γάλλος πολιτικός, δικαστής και συγγραφέας Jean Anthelme Brillat-Savarin, ο οποίος ασχολήθηκε με τη διατροφή και τη γαστρονομία εκτεταμένα, αναφέρει ως αιτίες παχυσαρκίας την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και τις κακές διατροφικές συνήθειες και προτείνει ένα τρίπτυχο θεραπείας, που αποτελείται από: σύνεση στη διατροφή (με μία διατροφή φτωχή σε άμυλο και δημητριακά), μέτρο στον ύπνο και άσκηση με τα πόδια ή πάνω σε άλογο.

Εργαστηριακή ιατρική και παχυσαρκία στη Γερμανία

Ο Hassall⁵⁸ υποστηρίζει πως μερικοί τύποι παχυσαρκίας θα μπορούσαν να είναι το αποτέλεσμα αυξημένου αριθμού λιποκυττάρων. Ο Helmholtz^{59, 60} με την εφαρμογή της θερμιδομετρίας μελέτησε την ενεργειακή κατανάλωση στα παχύσαρκα άτομα. Στη συνέχεια εφαρμόστηκαν ποσοτικές μέθοδοι για τη μελέτη της παχυσαρκίας, ενώ κατά την περίοδο αυτή αναπτύχθηκε και η ιατρική στατιστική. Το 1835 ο Βέλγος αστρονόμος, μαθηματικός, στατιστικολόγος και κοινωνιολόγος Lambert Adolphe Jacques Quetelet στο πλαίσιο της έρευνάς του, εισήγαγε την έννοια του «μέσου ανθρώπου» και χρησιμοποίησε την αναλογία του σωματικού βάρους ενός ατόμου προς το τετράγωνο του ύψους του ως μονάδα μέτρησης της παχυσαρκίας.^{51, 61} Ο Δείκτης Μάζας Σώματος, γιατί περί αυτού πρόκειται, παρά το γεγονός ότι έχουν περάσει 167 χρόνια από τότε, αποτελεί μέχρι και σήμερα το επικρατέστερο κριτήριο για την εκτίμηση του σωματικού βάρους και την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας και ένα σημαντικό εργαλείο για τους γιατρούς.

Παχυσαρκία και ιατρική στην Αγγλία του 19ου αιώνα

Η αγγλική παρουσία στη μελέτη της παχυσαρκίας στον αιώνα αυτό επισημαίνεται σε βιβλία και σε ανακοινώσεις περιπτώσεων, που είναι σχεδόν εξ'ολοκλήρου περιγραφές της ίδιας εικόνας.^{62, 63} Ο Wadd αναφέρει πως ο αιφνίδιος θάνατος είναι συχνότερος στους παχύσαρκους, όπως προγενέστερα ανέφερε ο Ιπποκράτης. «Μια αιφνίδια ταχυαρρυθμία που προκαλείται στην καρδιά παχύσαρκων ατόμων, μπορεί να είναι θανατηφόρος σα μία βόμβα στο θώρακα». Οι θεραπευτικές αναζητήσεις κατά την περίοδο αυτή είναι έντονες και όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται «μερικοί γιατροί αφήνουν τους ασθενείς τους να πεθάνουν αβοήθητοι, γιατί θεωρούν κάθε θεραπευτική παρέμβαση επικίνδυνη. Άλλοι όμως, σκοτώνουν τους ασθενείς τους με ατυχείς και λανθασμένες παρεμβάσεις». Αυτή είναι μία αντιπροσωπευτική κατάσταση για τις ακραίες θεραπευτικές παρεμβάσεις στις αρχές του 19ου αιώνα.

Η πρώτη σοβαρή προσπάθεια για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας με σαφείς και αναλυτικές διατροφικές οδηγίες έγινε μόλις το 1867 από το William Banting με το έντυπο του "Επιστολή προς το Κοινό σχετικά με την Παχυσαρκία" (Letter on Corpulence, addressed to the public)⁶², πρόδρομο των σημερινών Guidelines. Η δίαιτα που πρότεινε ήταν πολύ αυστηρή, αλλά το βιβλίο έγινε άρπαστο και επανεκδόθηκε πολλές φορές.^{64, 65} Η πρώτη αυτή προσπάθεια προτεινόμενης διατροφής για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έγινε με τη βοήθεια του γιατρού William Harvey,⁶⁶ αλλά ήταν ο ίδιος ο Banting που έγραψε και

χρηματοδότησε την έκδοση και την προώθηση του εντύπου, με σκοπό να βοηθήσει τους παχύσαρκους να αντιμετωπίσουν το πρόβλημά τους.

Η Παχυσαρκία του 20ού αιώνα στην Αμερικανική

Στον 20ό αιώνα, η πρόοδος σε όλους τους τομείς της ιατρικής επέτρεψε στους επιστήμονες να ασχοληθούν πλέον διεξοδικά με τη διατροφή και το πρόβλημα της παχυσαρκίας δίνοντας απάντηση σε πολλά ερωτήματα που εκκρεμούσαν από το 19ο αιώνα.⁶⁷ Αναπτύσσεται η άποψη ότι η παχυσαρκία είναι ένα σύνδρομο με πολλές αιτιολογίες και αναπτύσσονται νέες μέθοδοι για την αντιμετώπισή της.

Το τρίπτυχο της σύγχρονης ιατρικής για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δεν άλλαξε από την εποχή του Ιπποκράτη (δίαιτα και άσκηση) και αποτελείται από:^{68, 69}

1. Υγιεινή διατροφή
2. Τροποποίηση διατροφικής συμπεριφοράς
3. Σωματική δραστηριότητα

Το 1948, η παχυσαρκία αναγνωρίστηκε και επίσημα ως νόσος από τη νεο-ιδρυθείσα Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας που τη συμπεριέλαβε και στη Διεθνή Ταξινόμηση των Παθήσεων (International Classification of Diseases).

Οι πρώτες προσπάθειες χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου ανάγονται στα μέσα της δεκαετίας του '50. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί περίπου 30 χειρουργικές τεχνικές και ακόμη περισσότερες τροποποιήσεις τους, που στοχεύουν όχι μόνο σε ικανοποιητικά αποτελέσματα σε σχέση με την απώλεια βάρους αλλά ταυτόχρονα στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας.

Σήμερα, σε αντίθεση με το παρελθόν, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να είναι άρρηκτα συνδεδεμένη και με την πρόληψη. Είναι φανερό ότι στην αρχαιότητα οι ιατροί και οι κάθε είδους επιστήμονες – θεραπευτές προσπαθούσαν να αντιμετωπίσουν το φαινόμενο όταν αυτό είχε πλέον εμφανιστεί. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι δίνονταν οδηγίες ή συμβουλές για να μη γίνει κάποιος παχύσαρκος.

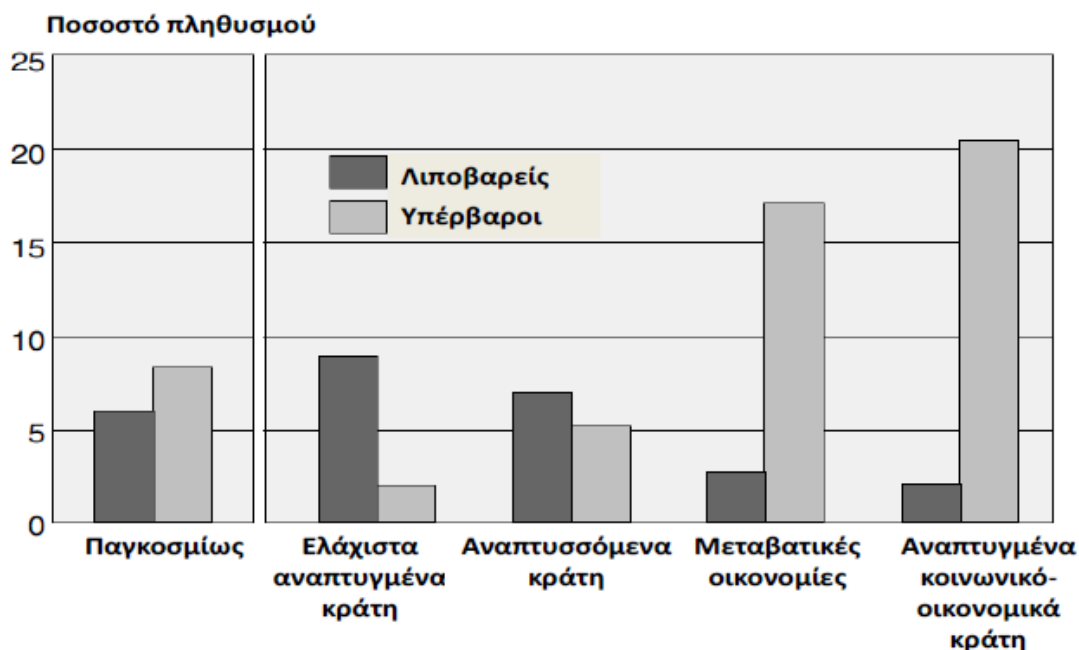
Οι στρατηγικές πρόληψης στο γενικό πληθυσμό στηρίζονται κυρίως στην προσπάθεια συνολικής εκπαίδευσης και ενημέρωσης των πολιτών σε θέματα διατροφής, σωματικής δραστηριότητας και της σχέσης τους με την υγεία των ατόμων. Είναι πρωταρχικής σημασίας και πρέπει να περάσει στη συνείδηση του κάθε πολίτη το μήνυμα ότι η παχυσαρκία είναι μία χρόνια νόσος με σοβαρές επιπλοκές, η οποία ίσως ευκολότερα προλαμβάνεται παρά αντιμετωπίζεται.

3. Επιδημιολογία

Το 1958, ο οικονομολόγος John Kenneth Galbraith ανέφερε πως στις Η.Π.Α, στην κοινωνία της αφθονίας, περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν από υπερβολική λήψη τροφής παρά από ασιτία. Οι παρατηρήσεις αυτές ισχύουν περισσότερο στις ημέρες μας από ότι στις ημέρες της δεκαετίας του '50. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ανακοίνωσε ότι η παχυσαρκία έχει λάβει χαρακτήρα επιδημίας σε όλη την υφήλιο και δεν αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας μόνο των ανεπτυγμένων χωρών αλλά και των αναπτυσσόμενων.¹ (Εικόνα 2)

Πρόσφατα δεδομένα από τον WHO δείχνουν ότι η παχυσαρκία έχει διπλασιαστεί παγκοσμίως από το 1980 έως σήμερα. Το 2008 πάνω από 1,4 δισεκατομμύρια ενήλικες άνω των 20 ετών ήταν υπέρβαροι εκ των οποίων τα 500 εκατομμύρια παχύσαρκοι, ενώ ως το 2015 αναμένεται οι υπέρβαροι να φτάσουν τα 2,3 δισεκατομμύρια και οι παχύσαρκοι να είναι περισσότεροι από 700 εκατομμύρια. Σε 40 εκατομμύρια υπολογίζονται παγκοσμίως τα παχύσαρκα παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Σε ποσοστά, το 2008 το 35% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 11% παχύσαρκοι, με τη συχνότητα της παχυσαρκίας να αυξάνει ταχύτατα και στις αναπτυσσόμενες χώρες, γεγονός που υποδεικνύει την τεράστια σημασία των περιβαλλοντικών παραγόντων στην ανάπτυξή της.¹ Φαίνεται λοιπόν ότι η παχυσαρκία αποτελεί ενά μείζων κοινωνικοοικονομικό πρόβλημα που μαστίζει όλο τον πλανήτη και για αυτό απαιτεί άμεση και επιτακτική ανάγκη, η αντιμετώπιση και ο κατά το δυνατόν έλεγχος αυτής και των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας να αποτελέσει στόχο όλων των κρατών ώστε να αποφευχθεί το ενδεχόμενο η παγκόσμια αυτή απειλή να γίνει ακόμη μεγαλύτερη.

Τοσό το κοινωνικό όσο και το οικονομικό πρόβλημα που υπάρχει αν δεν αντιμετωπισθεί άμεσα θα αποτελέσει τεράστια ανισοροπία στο παγκόσμιο στερέωμα, στο βαθμό που υγειονομικοί ,αλλά και κυβερνητικοί σχηματισμοί θα χρειασθεί να δείνουν υπέρογκα ποσά για την αντιμετώπιση της.



Εικόνα 2: Αύξηση της παχυσαρκίας από τις λιγότερο στις περισσότερα αναπτυγμένες χώρες FAO, The Developing World's New Burden: Obesity, Food and Agriculture Organization, United Nations, Geneva, Switzerland, 2002

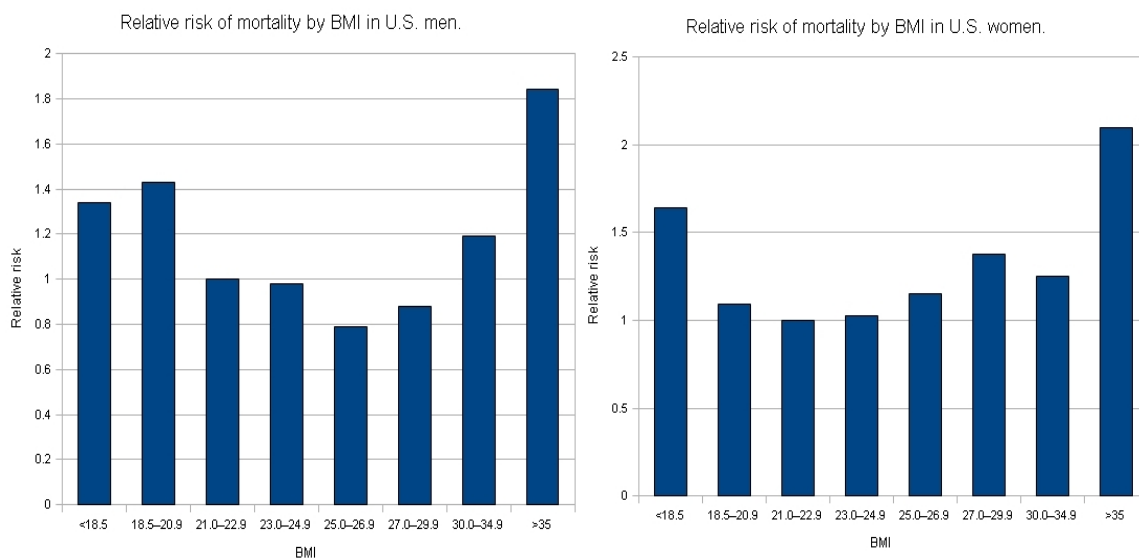
Στην Ευρώπη το 2010, 150 εκατομμύρια ενήλικες και 15 εκατομμύρια παιδιά ήταν παχύσαρκοι, με το ρυθμό αύξησης της παχυσαρκίας στα παιδιά και τους έφηβους να αγγίζει τα επίπεδα συναγερμού και να είναι 10πλάσιος σε σχέση με το 1970. Ο επιπολασμός της νόσου στις ευρωπαϊκές χώρες όσον αφορά τους ενήλικες κυμαίνεται από 10% έως 27% για τους άνδρες και φθάνει το 38% στις γυναίκες.⁷⁵

Στην Ελλάδα, ο συνολικός επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι 22,5% (26% για τους άντρες και 18,2% για τις γυναίκες). Αντίστοιχα, ο συνολικός επιπολασμός των υπέρβαρων ανέρχεται σε 35,2% (41,1% για τους άντρες και 29,9% για τις γυναίκες)⁷⁰

Το κόστος της παχυσαρκίας σε ανθρώπινες ζωές αλλά και σε ιατροφαρμακευτικές δαπάνες είναι υψηλό. Στις ΗΠΑ, οι δαπάνες που σχετίζονται με την παχυσαρκία και τα συνοδά αυτής νοσήματα ανέρχονται σε 117 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως.⁷³ (Εικόνα 3) Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι ένας παχύσαρκος ασθενής έχει 25% υψηλότερο κόστος στο σύστημα υγείας σε σχέση με ένα ασθενή με φυσιολογικό βάρος.⁷⁴

Στην Ευρώπη οι αντίστοιχες δαπάνες υπολογίζονται σε 32,8 δισεκατομμύρια ευρώ⁷⁶, ποσό που αντιστοιχεί στο 0,9% του ακαθάριστου εθνικού προϊόντος.

Οι θάνατοι λόγω της παχυσαρκίας υπολογίζονται από τον W.H.O. σε 2,8 εκατομμύρια ετησίως.⁷¹ Ο Fontaine δημοσίευσε το 2003 στο JAMA ότι κατά μέσο όρο η παχυσαρκία μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης κατά 12 έτη.



Εικόνα 3: Συσχέτιση BMI και θνητότητας κατά φύλο στις Η.Π.Α.

Freedman DM et al "Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort". *Int J Obes (Lond)* 30 (5): 822–9.

Σε αντιδιαστολή με τα νεοπλασματικά νοσήματα, η δεύτερη σήμερα αιτία θανάτου, δηλαδή η παχυσαρκία, είναι ιάσιμη χειρουργικά νόσος, στις σοβαρές και συνεπώς τις πιο επικίνδυνες μορφές της.⁷²

Παρά τις μεγάλες προσπάθειες που καταβάλλονται από τους δημόσιους φορείς υγείας, για την σημασία της υγιεινής διατροφής και της άσκησης, η παχυσαρκία αυξάνει παγκοσμίως με ραγδαίους ρυθμούς, ενώ η αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας με συντηρητικά μέσα φαίνεται ότι είναι ανεπαρκής, γεγονός που καθιστά την χειρουργική αντιμετώπιση τη μόνη αποτελεσματική θεραπεία επί του παρόντος⁷⁷

4. Παθογένεια και αιτιολογία

4.1 Αιτιολογία της παχυσαρκίας

Τα αίτια που εμπλέκονται στη γένεση της παχυσαρκίας είναι ποικίλα, ενώ στην όλη διαδικασία συμβάλλει η αλληλεπίδραση μεταξύ πολλαπλών γονιδίων και του περιβάλλοντος. Το ποσοστό της παχυσαρκίας που οφείλεται αμιγώς σε γενετικές μεταλλάξεις είναι μικρό και όχι πάνω από 5%, ενώ η σπουδαιότερη περιβαλλοντική μεταβολή φαίνεται να είναι η αύξηση της πρόσληψης θερμίδων και λίπους, σε συνδυασμό με τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα.⁷⁸

4.2 Περιβαλλοντικές επιδράσεις, διατροφή και φυσική άσκηση

Ο ειδικός γενετιστής της παχυσαρκίας Claude Bouchard σημειώνει ότι ακόμη και αν η παχυσαρκία απορρέει από τη βλάβη σε ένα γονίδιο «κλειδί» υπεύθυνο για τη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και παρά την απόδειξη προδιαθεσικών γονιδίων, η επιδημία της παχυσαρκίας οφείλεται κυρίως στον τρόπο που ζούμε.⁷⁹ Οι περισσότερες περιπτώσεις παχυσαρκίας στον άνθρωπο φαίνεται ότι αντιστακτούν το αποτέλεσμα μίας σύνθετης αλληλεπίδρασης μεταξύ πολλαπλών γονιδίων και του περιβάλλοντος.⁸⁰

Αν και η «σοβαρή» παχυσαρκία συναντάται σε οποιοδήποτε κοινωνικό στρώμα, στις ανεπτυγμένες χώρες άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου είναι πιο πιθανό να είναι παχύσαρκα, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες, οι γυναίκες υψηλού οικονομικού επιπέδου είναι συχνότερα παχύσαρκες.⁸¹ Στα παιδιά η επίπτωση της παχυσαρκίας συνδέεται με τις ώρες που παρακολουθούν τηλεόραση,⁸² πιθανώς γιατί γίνονται αποδέκτες διαφημίσεων τροφών πλούσιων σε λίπος, καταναλώνουν «σνακς» και γιατί πρόκειται για καθιστική ενασχόληση.

Σε μελέτες όπου η κατανάλωση ενέργειας μετρήθηκε με διπλά σεσημασμένο ύδωρ και η πρόσληψη ενέργειας υπολογίσθηκε από το διαιτολόγιο, βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς υποεκτιμούν το ποσό της προσλαμβανόμενης τροφής κατά 34%-54%, ενώ τα αδύνατα άτομα κατά 0%-20%.

Στα πλαίσια αυτά, η σπουδαιότερη περιβαλλοντική μεταβολή μπορεί να είναι η σαφώς τεκμηριωμένη αλλαγή του συνήθους τύπου διαίτας και της φυσικής δραστηριότητας που παρατηρείται στις βιομηχανικές χώρες. Παρατηρείται σήμερα μία σημαντική αύξηση στην πρόσληψη λιπών, ειδικά κορεσμένων, συνοδευόμενη από μία ελάττωση του επιπέδου της σωματικής άσκησης.⁸³ Ακόμη και σε χώρες με παραδοσιακά «υγιή» διατροφή, όπως τα κράτη της Νότιας Ευρώπης, ο κόσμος σήμερα τρώει περισσότερο λίπος από ότι στο παρελθόν. Μέρος του προβλήματος μπορεί να είναι το ότι οι άνθρωποι έχουν μία έμφυτη τάση στη λιπαρή διατροφή. Σε πολλές τροφές, το λίπος είναι αυτό που προσφέρει περισσότερο άρωμα και «γεύση». Πιστεύεται ότι το λίπος στέλνει ασθενή μηνύματα κορεσμού από το γαστρεντερικό σωλήνα στα κέντρα ελέγχου της όρεξης στον εγκέφαλο. Υπάρχει γενική συμφωνία ότι η πρωτεΐνη έχει ισχυρή δράση στον κορεσμό⁸⁴ και υπάρχει απόδειξη ότι οι υδατάνθρακες προκαλούν αποτελεσματική αναστολή της όρεξης βραχυπρόθεσμα όμως.⁸⁵

Επιπλέον ο καλύτερος τρόπος αποθήκευσης πολλών θερμίδων είναι με τη μορφή του λίπους. Είναι δυσκολότερο για τον οργανισμό να μετατρέψει την περίσσεια υδατανθράκων ή

πρωτεϊνών σε λίπος.⁸⁶ Σύμφωνα με την εξελικτική ψυχολογία, οι άνθρωποι διατηρούν μία προτίμηση για τροφές που μπορούν να αποθηκεύσουν, σαν μία βιολογική άμυνα κατά της «πείνας».

4.3 Παράγοντες γενετικής

Σήμερα, έχουν προσδιοριστεί τουλάχιστον 20 γονίδια, τόποι ή χρωμοσωμικές περιοχές, οι οποίες μπορεί να καθορίζουν την παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας.⁸⁷ Ένας σημαντικός αριθμός μονογονιδιακών διαταραχών προκαλεί σοβαρή παχυσαρκία στα τρωκτικά, ενοχοποιώντας ειδικά γονίδια και τις κωδικοποιημένες πρωτεΐνες τους για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Τα γονίδια τα υπεύθυνα για την παχυσαρκία στα ποντίκια ob/ob και τα ποντίκια db/db έχουν ήδη περιγραφεί. Τα ποντίκια ob/ob εμφανίζουν μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης, που παραβλάπτει αλλά δε διακόπτει τη μετάδοση του μηνύματος της λεπτίνης.⁸⁸ Δύο άλλα μονογονιδιακά σύνδρομα οφείλονται σε μεταλλάξεις στους επίτοπους tub και agouti. Ο πρώτος κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη άγνωστης λειτουργίας που εκφράζεται στον υποθάλαμο. Βλάβη αυτού του γονιδίου προκαλεί αυτοσωμική υπολειπόμενη παχυσαρκία, εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και νευροαισθητήριο βαρηκοΐα.⁸⁹ Η μετάλλαξη στον επίτοπο agouti προκαλεί αυτοσωμική επικρατούσα παχυσαρκία λόγω έκτοπης γενικευμένης έκφρασης της πρωτεΐνης agouti, η οποία φυσιολογικά εκφράζεται μόνο στο δέρμα.

Αν και γενετικές μορφές παχυσαρκίας συμβαίνουν στους ανθρώπους, δε συνδέονται με ειδικούς φαινοτύπους που να οδηγούν εύκολα στην ταυτοποίησή τους. Τα υπεύθυνα γονίδια για τα σύνδρομα Prader-Willi, Alstrom, Bardet- Biedl και Cohen έχουν χαρτογραφηθεί αλλά δε φαίνεται να είναι ισοδύναμα με κάποιο από τα αναγνωρισμένα γονίδια παχυσαρκίας στα ποντίκια.

Το σύνδρομο Prader-Willi χαρακτηρίζεται από βρεφική υποτονία, νηπιακή παχυσαρκία, διανοητική καθυστέρηση, χαμηλό ανάστημα, βραχεία χέρια και πόδια και υπογοναδισμό.⁹⁰ Στο 70% των ασθενών υπάρχει έλλειμμα ποικίλου μήκους στο χρωμόσωμα 15 (15q11-q13).

Το σύνδρομο Alstrom εκδηλώνεται σαν παιδική τύφλωση λόγω εκφύλισης του κερατοειδούς, βρεφική παχυσαρκία (που μπορεί να εξαφανισθεί στην ενηλικίωση), νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, σακχαρώδη διαβήτη με αντίσταση στην ινσουλίνη, μελαγχρωστική ακάνθωση, χρόνια νεφροπάθεια και υπογοναδισμό στους άνδρες αλλά όχι

στις γυναίκες.⁹¹ Ο υπογοναδισμός φαίνεται να είναι πρωτοπαθής επειδή οι όρχεις είναι μικροί, τα επίπεδα της τεστοστερόνης είναι χαμηλά και της γοναδοτροπίνης υψηλά

Το σύνδρομο Bardet-Biedl εμφανίζεται σαν αμφιβληστροειδίτιδα, παχυσαρκία, διανοητική καθυστέρηση, πολυδακτυλία και υπογοναδισμό με χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπίνης.⁹¹ Σακχαρώδης διαβήτης, βαρηκοΐα και νεφροπάθεια μπορεί να επισυμβούν.

Το σύνδρομο Carpenter χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, διανοητική καθυστέρηση, υπογοναδισμό στους άνδρες, οξυκεφαλία, πολυδακτυλία και συνδακτυλία.

Το σύνδρομο Cohen εκδηλώνεται σαν μικροκεφαλία, χαμηλό ανάστημα, σοβαρή διανοητική καθυστέρηση, ανωμαλίες του προσώπου και μέτρια παχυσαρκία.⁹²

Η νόσος του Blount περιλαμβάνει τοξοειδή κάτω άκρα με συστροφή των κνημών και παχυσαρκία.⁹³ Αν και η παχυσαρκία είναι συχνή, μπορεί να μην είναι ενδογενής σε αυτή τη νόσο.

Η συνήθης παχυσαρκία δεν κληρονομείται με βάση τα απλά πρότυπα του Mendel αλλά τα παχύσαρκα παιδιά τείνουν να έχουν παχύσαρκους γονείς. Οι συγγενείς α΄ βαθμού ατόμων με παιδική παχυσαρκία είναι δύο φορές πιθανότερο να είναι επίσης παχύσαρκοι σε σύγκριση με τους συγγενείς ατόμων με ενήλικο παχυσαρκία.⁹⁴ Εντούτοις η παχυσαρκία στις οικογένειες είναι δύσκολο να αποδοθεί σε γενετικές ή περιβαλλοντικές επιδράσεις. Η καλύτερη απόδειξη της γενετικής επίδρασης προέρχεται από μελέτες υιοθετημένων στη Δανία⁹⁵ και διδύμων που ανατράφηκαν ξεχωριστά στη Σουηδία.⁹⁶ Το BMI των υιοθετημένων είναι περισσότερο όμοιο με αυτό των βιολογικών γονέων παρά με αυτό των θετών γονέων.⁹⁵ Τα μονογενή δίδυμα μοιάζουν περισσότερο μεταξύ τους ως προς το BMI από ότι τα διογενή δίδυμα, ανεξαρτήτως αν έχουν ανατραφεί μαζί ή χωριστά.^{96, 97} Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ο μεταβολικός ρυθμός στην ηρεμία και η χαμηλής προσπάθειας σωματική άσκηση είναι κληρονομήσιμος μέχρι ενός βαθμού.^{98, 99}

Οι κωδικοποιημένες αλληλουχίες της λεπτίνης¹⁰⁰ και του υποδοχέα της λεπτίνης¹⁰¹ έχουν ελεγχθεί σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία και δεν έχουν βρεθεί μεταλλάξεις ή παραλλαγές. Μία παραλλαγή στο γονίδιο που κωδικοποιεί το β3-αδρενεργικό υποδοχέα έχει περιγραφεί σε μερικά έθνη. Η παραλλαγή αυτή συνίσταται σε μία αλλαγή ενός αμινοξέως στην πρώτη ενδοκυττάρια αγκύλη του υποδοχέα και συνδέεται με ελαφρώς μειωμένο μεταβολικό ρυθμό στους Πίμα Ινδιάνους, πρώιμη έναρξη σακχαρώδη διαβήτη στους παχύσαρκους Πίμα Ινδιάνους και Φιλανδούς, καθώς και με κεντρική παχυσαρκία και αντοχή στην ινσουλίνη στους Φιλανδούς. Επιβεβαίωση των παραπάνω ευρημάτων θεωρείται απαραίτητη επειδή η συσχέτιση αυτής της παραλλαγής με την παχυσαρκία δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλες σειρές.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Το μεταβολικό σύνδρομο X που συνδέεται με την κεντρική ή ανδροειδή παχυσαρκία είναι πολυπαραγοντικό, αν και ανωμαλίες σε μεμονωμένα γονίδια στα ζώα σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου. Μερικά από αυτά τα γονίδια επηρεάζουν τα εγκεφαλο-εντερικά πεπτίδια που σχετίζονται με τη ρύθμιση της όρεξης. Αυτά τα πεπτίδια μπορεί να είναι είτε διεγερτικά- ορεξιογόνα, όπως το νευροπεπτίδιο Y, είτε ανασταλτικά, όπως η χολοκυστοκινίνη και το πεπτίδιο 1 ανάλογο της γλυκαγόνης (GLP1).¹⁰⁵

Έλεγχος του γονιδιώματος σε 2209 άτομα αναγνώρισε ένα στίγμα στο χρωμόσωμα 3 (3q27) το οποίο συνδέεται ισχυρά με τους φαινοτύπους του μεταβολικού συνδρόμου X.¹⁰⁶ Αυτός ο επίτοπος εμφανίζει αλληλεπίδραση με επίτοπο του χρωμοσώματος 17 (17p12) που συνδέεται με τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα. Έτσι, δύο γονίδια έχουν ταυτοποιηθεί στους ανθρώπους που μπορεί να επηρεάζουν το μεταβολικό σύνδρομο X. Η υπερινσουλιναμία νηστείας σαν πρόδρομος του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχει γενετικά συνδεθεί με περιοχή του χρωμοσώματος 3, η οποία περιέχει τον επίτοπο που κωδικοποιεί το μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT 2).¹⁰⁷

Γονίδια που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και επηρεάζουν τη νευρική, τις έξεις και την εξάρτηση από το κάπνισμα έχουν ταυτοποιηθεί.^{108,109} Το γονίδιο του μεταφορέα της σεροτονίνης στον άνθρωπο εμφανίζει πολυμορφισμό (5HTTLPR) και έχει περιγραφεί σε παχύσαρκους ασθενείς με χαρακτηριστικά όπως παρορμητικότητα, ροπή στο άγχος, αρνητικό θυμικό, καταναγκασμό και κοινωνική απομόνωση.¹⁰⁹ Αξιοσημείωτο είναι ότι ο μεταφορέας της σεροτονίνης κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 17 (17q12), το ίδιο χρωμόσωμα που συνδέεται και με το μεταβολικό σύνδρομο X.

5. Συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία, συνεπάγεται ένα μεγάλο αριθμό συνοδών νοσημάτων, που συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και στην πρόωμη θνητότητα αλλά και από ένα αριθμό ψυχολογικών επιπτώσεων που προέρχονται από τη στάση του ατόμου και του κοινωνικού συνόλου απέναντι στο πρόβλημα της παχυσαρκίας. Επειδή η παχυσαρκία θεωρείται κοσμητικά μη ελκυστική στις Δυτικές Κοινωνίες, τα παχύσαρκα άτομα και ειδικά οι γυναίκες έχουν μία αρνητική εικόνα για το σώμα τους με συνοδά στοιχεία χαμηλή αυτοεκτίμηση και έλλειψη αυτοσεβασμού.^{193,194}

Η παχυσαρκία θεωρείται «αμαρτία» και ασχήμια, με αποτέλεσμα οι σοβαρού βαθμού παχύσαρκοι να εμφανίζουν κάποιες φορές ευαισθησία στις διαπροσωπικές τους σχέσεις με εχθρικότητα ίσως, αισθήματα ενοχής και σωματικές αιτιάσεις.¹⁹⁵ Βεβαίως, δεν

είναι σπάνιες οι συνέπειες της παχυσαρκίας στον καθημερινό τρόπο ζωής των ατόμων, αφού επηρεάζεται η φυσιολογική δραστηριότητα του ατόμου λόγω της δυσκολίας στην αναπνοή, του πόνου στις αρθρώσεις, του οιδήματος από στάση και της μυϊκής κόπωσης. Όλα αυτά δε συμβαίνουν συνήθως πολύ πριν εκδηλωθούν φανερά οι επιπλοκές της νόσου. Επίσης, δεν είναι σπάνιο το σύνδρομο απόσυρσης, όπου το άτομο αποφεύγει τις κοινωνικές επαφές λόγω της αμηχανίας που νιώθει στις συναναστροφές του.

5.1 Το μεταβολικό σύνδρομο

Το 2001, η εθνική επιτροπή για την επιμόρφωση και θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας των ΗΠΑ εξέδωσε τα κριτήρια βάσει των οποίων καθορίζεται το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Κοινός παρονομαστής της κλινικής εκδήλωσης του μεταβολικού συνδρόμου θεωρείται η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ασθενείς με τρία ή περισσότερα κριτήρια του πίνακα 2 έχουν μεταβολικό σύνδρομο.¹⁹⁶

Παράμετρος	Μετρήσιμη τιμή
Κοιλιακή παχυσαρκία(περίμετρος μέσης)	>102cm άντρες, >88cm γυναίκες
Τριγλυκερίδια	>150mg/dL
HDL χοληστερόλη	<40mg/dL άντρες, <50mg/dL γυναίκες
Αρτηριακή πίεση	≥130 ≥ 85 mmHg
Γλυκόζη νηστείας	>110mg/dL

Πίνακας 2: Διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου JAMA 2001;285:2486-97.

5.2 Αντοχή στην ινσουλίνη και διαβήτης

Η ανοχή στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία είναι ο σημαντικότερος από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για τον μη ινσουλινεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (NIDDM) και στα δύο φύλα^{197,198} και ποσοστό έως 80% των ασθενών με NIDDM είναι παχύσαρκοι.¹⁹⁹ Ο κίνδυνος ανάπτυξης NIDDM αυξάνεται με την αύξηση του BMI, ακόμη και σε άτομα κάτω του κατώτερου ορίου παχυσαρκίας (π.χ. τιμή BMI <30).^{197, 198}

Η αιτία του NIDDM είναι άγνωστη, αλλά η αντοχή στην ινσουλίνη παίζει πρωτεύοντα ρόλο.^{200, 201} Η αντοχή στην ινσουλίνη παρατηρείται στον NIDDM, ανεξαρτήτως

της ύπαρξης παχυσαρκίας. Η συνύπαρξη όμως της παχυσαρκίας με το σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει τη σοβαρότητα της ινσουλινοαντοχής.²⁰²

Ένας πιθανός μεσολαβητής της ανοχής στην ινσουλίνη στην παχυσαρκία είναι τα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA).²⁰³ Η παχυσαρκία συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα των FFA, αντανακλώντας τον αυξημένο ρυθμό του μεταβολισμού των λιπιδίων. Τα FFA αναστέλλουν τη διεγερόμενη από την ινσουλίνη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στους μύες,²⁰⁴ διεγείρουν την απελευθέρωση της ηπατικής γλυκόζης²⁰⁵ και αναστέλλουν την ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης.²⁰⁶ Η οξεία αύξηση των FFA σε παχύσαρκα άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη δεν επηρεάζει τη διάθεση της γλυκόζης, αλλά προκαλεί ηπατική ινσουλινοαντοχή.²⁰⁷

Η έκφραση του TNF-a είναι αυξημένη στα λιποκύτταρα των παχύσαρκων και τα επίπεδά του συνδέονται με τη συνολική αντοχή στην ινσουλίνη. Ο ακριβής μοριακός μηχανισμός δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί, αλλά ο TNF-a αναστέλλει τη μετάδοση του μηνύματος της ινσουλίνης στο επίπεδο της κινάσης της τυροσίνης (υποδοχέας της ινσουλίνης) και την επακόλουθη ενεργοποίηση της φωσφορυλίωσης και του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης IRS- 1.²⁰⁸⁻²¹⁰

5.3 Καρδιαγγειακά νοσήματα

Η μελέτη Framingham έδειξε ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (στηθάγχη και θάνατος από έμφραγμα του μυοκαρδίου), για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στις γυναίκες για αποπληξία αυξάνεται λόγω της παχυσαρκίας αυτής καθαυτής.²¹¹ Σε άλλες μελέτες, βρέθηκε ότι η παχυσαρκία ήταν προάγγελος στεφανιαίας νόσου, ο κίνδυνος όμως λόγω της παχυσαρκίας συνήθως δε διαχωρίζεται από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία. Όπως υποστηρίζεται, η παχυσαρκία μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο περισσότερο μέσω της δράσης της σε άλλους παράγοντες κινδύνου, παρά δια μέσου μιας απευθείας δράσης της. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου που συνδέεται με την αύξηση βάρους ακόμη και μεταξύ γυναικών μετρίου βάρους και εκείνων οι οποίες είναι ελαφρά υπέρβαρες, αν και η θνησιμότητα αυξάνεται ουσιωδώς σε επίπεδα BMI \geq 27.²¹²

Άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι η κατανομή των αποθεμάτων λίπους εντός του σώματος, μπορεί να είναι ένας ακριβέστερος παράγοντας πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου από ό,τι ο βαθμός της παχυσαρκίας.^{213, 214} Οι διαταραχές των λιπιδίων που παρατηρούνται στην παχυσαρκία ενοχοποιούνται για την αθηρογένεση.^{214, 215}

Η παχυσαρκία προκαλεί κυκλοφορικές αλλαγές, λόγω της αναγκαιότητας της αιμάτωσης μίας αυξημένης μάζας σώματος. Ο συστηματικός και πνευμονικός όγκος αίματος καθώς και η καρδιακή παροχή είναι αυξημένοι.²¹⁶ Το αυξημένο έργο της καρδιάς οδηγεί σε διάταση και υπερτροφία, ιδιαίτερα αν οι συστηματικές αντιστάσεις είναι αυξημένες από την υπέρταση. Ταυτόχρονα οι ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο αυξάνονται. Αυτές οι κυκλοφορικές αλλαγές οδηγούν το άτομο σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αν συνυπάρχει αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων, έμφραγμα και θάνατος μπορεί να επισυμβούν. Πάντως, υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η απώλεια βάρους μειώνει τη μάζα της αριστερής καρδιακής κοιλίας.²¹⁷

5.4 Αρτηριακή υπέρταση

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν μία σταθερή σχέση μεταξύ της παρουσίας της παχυσαρκίας και μίας αυξημένης συχνότητας εμφάνισης υπέρτασης.^{211, 215} Η υπέρταση βελτιώνεται ή εξαφανίζεται με την απώλεια βάρους.²¹⁵

Η αιτιολογία της εμφάνισης υπέρτασης στους παχύσαρκους δεν είναι γνωστή. Ο αυξημένος όγκος αίματος και οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις φαίνεται να συνδέονται με την αυξημένη καρδιακή παροχή.²¹⁸ Ο Framingham και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι για κάθε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10% η συστολική πίεση αυξάνεται κατά 6,5mmHg.²¹⁹ Τα παχύσαρκα άτομα έχουν επίσης αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης που συμβάλλουν στη αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων.²²⁰ Τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, ρενίνης και αλδοστερόνης μειώνονται με την απώλεια βάρους.²²⁰

Υποστηρίζεται ότι η ανοχή στην ινσουλίνη προκαλεί την εμφάνιση υπέρτασης σε παχύσαρκα²²¹ αλλά και μη παχύσαρκα άτομα.²²² Η ανοχή στην ινσουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάκια²²³ και αυξάνει τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.²²⁴ Αν και πιθανός, ο αιτιολογικός ρόλος της ινσουλινοαντοχής στην υπέρταση δεν έχει αποδειχθεί.

5.5 Αναπνευστικά νοσήματα

Η πνευμονική δυσλειτουργία είναι συχνή στη «σοβαρού βαθμού παχυσαρκία» και ειδικά στην ύπτια θέση.^{216, 218, 225} Η μηχανική του θωρακικού τοιχώματος μεταβάλλεται και αφορά στη μειωμένη αναπνευστική διατασιμότητα και τη διαταραχή στη λειτουργία των αναπνευστικών μυών λόγω της υπερβολικής εναπόθεσης υποδορίου λίπους και του αυξημένου έργου της αναπνοής. Οι παχύσαρκοι ασθενείς παίρνουν γρήγορες και επιπόλαιες

αναπνοές. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος αέρα είναι μειωμένοι. Η μέγιστη εκπνευστική ροή είναι χαμηλή στους παχύσαρκους άνδρες (αλλά όχι στις γυναίκες), ακόμη και αν δεν είναι καπνιστές. Ο αερισμός γίνεται κυρίως στους άνω λοβούς, ενώ η αιμάτωση είναι μεγαλύτερη στα κατώτερα τμήματα, με αποτέλεσμα μία άνιση κατανομή αερισμού-αιμάτωσης και υποξαιμία. Σοβαρά παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο υποαερισμού με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερκαπνίας. Η υποξαιμία μόνη της παρατηρείται στην παχυσαρκία, αλλά όταν συνδυάζεται με υπερκαπνία θέτει τη διάγνωση του συνδρόμου υποαερισμού ή συνδρόμου Pickwick. Η αιτία του υποαερισμού είναι μία ελαττωμένη ανταπόκριση στα ερεθίσματα της υποξαιμίας και της υπερκαπνίας, αν και μηχανικοί παράγοντες και η αδυναμία των αναπνευστικών μυών παίζει αναμφισβήτητο σημαντικό ρόλο.²²⁶ Η άπνοια στον ύπνο είναι συνήθης στους παχύσαρκους ασθενείς με κυψελιδικό υποαερισμό. Δεν είναι γνωστό όμως κατά πόσο εμφανίζεται συχνότερα στους παχύσαρκους παρά στα άτομα φυσιολογικού βάρους.²²⁶ Εντούτοις, η άπνοια στον ύπνο έχει πιο σοβαρές συνέπειες στην παχυσαρκία λόγω της συνυπάρχουσας πνευμονικής δυσλειτουργίας. Το σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο μπορεί να είναι **κεντρικής** (δεν υπάρχουν αναπνευστικές κινήσεις), **αποφρακτικής** (δεν υπάρχει ροή κατά τις αναπνευστικές κινήσεις), ή **μικτής αιτιολογίας**. Η μελέτη ύπνου είναι χρήσιμη για τη διάκριση της κεντρικής από την αποφρακτική άπνοια. Στους παχύσαρκους ασθενείς με αποφρακτική άπνοια, η αντιμετώπιση αρχικά περιλαμβάνει την απώλεια βάρους και μπορεί να υπάρχει βελτίωση με σχετικά μικρή απώλεια βάρους (10-20 Kg). Ο ασθενής πρέπει να κοιμάται σε πλάγια θέση και να αποφεύγει τη χρήση ηρεμιστικών, υπναγωγών ή αλκοόλ. Ο αποφρακτικός τύπος είναι πιθανώς πιο συχνός στην παχυσαρκία και μπορεί να απαιτηθεί τραχειοστομία.²²⁷ Ο κεντρικός τύπος μπορεί να απαντήσει θετικά στη θεραπεία με μεδροξυπρογεστερόνη.²²⁸ Η συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς είναι συχνά αποτελεσματική. Οι χειρουργικές τεχνικές που έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία είναι η τραχειοστομία, η φαρυγγοπλαστική της υπερώας και της σταφυλής και στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού παχυσαρκία οι περιοριστικού τύπου γαστρικές επεμβάσεις και το γαστρικό by-pass.^{229, 230}

Η πνευμονική υπέρταση, η πολυκυτταραιμία και η πνευμονική καρδιά είναι αποτέλεσμα της πνευμονικής δυσλειτουργίας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς με πνευμονική δυσλειτουργία βρίσκονται σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και μπορεί να πεθάνουν αιφνιδίως (πιθανώς λόγω αρρυθμίας) στη διάρκεια της επέμβασης ή στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο.²¹⁶

5.6. Γαστρεντερικά νοσήματα

Μη αλκοολική στεάτοηπατίτιδα

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Θεωρείται ότι οφείλεται στην εναπόθεση γλυκαγόνου στο ήπαρ, το οποίο μεταβολίζεται σε λίπος. Το λίπος που συσσωρεύεται στο ήπαρ μεταβολίζεται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία προκαλούν φλεγμονώδη διήθηση και ίνωση, χαρακτηρίζοντας τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση.²³¹

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)

Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση είναι υπεύθυνη για την αυξημένη επίπτωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης.^{232, 233} Ο κατώτερος οισοφαγικός σφιγκτήρας, αν και φυσιολογικός ανεπαρκεί λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης. Η προκαλούμενη οισοφαγίτιδα θεωρείται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και την αυξημένη επίπτωση καρκίνου του οισοφάγου.²³⁴

Χολολιθίαση

Η χολολιθίαση παρουσιάζεται με μία αυξημένη συχνότητα σε άτομα με υψηλότερο σωματικό βάρος.²³⁵ Οι γυναίκες είναι ιδιαίτερα εκτεθειμένες σε αυτό τον κίνδυνο, αφού η ετήσια συχνότητα χολολιθίασης είναι άνω του 1% σε γυναίκες με BMI>30. Άτομα με βάρος 50% μεγαλύτερο του «ιδανικού» εμφανίζουν 6 φορές συχνότερα συμπτωματική χολολιθίαση.²³⁶ Ο μηχανισμός μπορεί να έχει σχέση με ένα πλεόνασμα χοληστερόλης στη χολή. Ο υπερκορεσμός αυξάνεται επιπλέον στη νηστεία, επειδή η συγκέντρωση των διαλυτών φωσφολιπιδίων μειώνεται ενώ η συγκέντρωση της χοληστερόλης παραμένει υψηλή. Σε αντίθεση, οι δίαιτες χαμηλών θερμίδων δεν προκαλούν αυτή την αλλαγή. Συνεπώς, σε ό,τι αφορά στη χολολιθίαση, η παρατεταμένη νηστεία δεν αποτελεί την πιο κατάλληλη αγωγή.²³⁷

Οξεία παγκρεατίτιδα

Λόγω της δυσλιπιδαιμίας και των μεταβολών στη σύσταση της χολής οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν υψηλότερο κίνδυνο λιθιακής οξείας παγκρεατίτιδας²³⁸

5.7 Γενετήσια δυσλειτουργία

Οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό διαταραχές της εμμήνου ρύσης και δασυτριχισμό.²³⁹ Το ενδοκρινικό προφίλ είναι ελαφρώς διαφορετικό στις γυναίκες με κεντρικό από αυτές με περιφερικό τύπο παχυσαρκίας.²⁴⁰ Οι γυναίκες με κεντρικό τύπο παχυσαρκίας έχουν αυξημένη παραγωγή τεστοστερόνης, ελαττωμένη δεσμευτική ικανότητα της τεστοστερόνης και αυξημένα επίπεδα της ελεύθερης τεστοστερόνης στο πλάσμα.²⁴¹ Αυτές οι μεταβολές είναι πιθανώς η αιτία της αμηνόρροιας που απαντάται όχι σπάνια στις γυναίκες με σοβαρού βαθμού παχυσαρκία και πιθανώς να αποτελούν μέρος του φάσματος της πολυκυστικής νόσου των ωοθηκών. Τα αυξημένα επίπεδα των ανδρογόνων και η αμηνόρροια αποκαθίστανται με την απώλεια του βάρους.^{242, 243} Τα επίπεδα της ελεύθερης και ολικής οιστραδιόλης είναι αυξημένα στις γυναίκες με κεντρικό τύπο παχυσαρκίας, αλλά όχι σε εκείνες με περιφερικού τύπου παχυσαρκία. Αντίθετα, τα επίπεδα της οιστριόνης δεν είναι διαφορετικά στους δύο τύπους παχυσαρκίας.²⁴⁰ Η συνεχής υπερπαραγωγή των οιστρογόνων στους περιφερικούς ιστούς ίσως παίζουν ρόλο στις λειτουργικές αιμορραγίες και την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου στις μετεμμηνοπαυσιακές παχύσαρκες γυναίκες.

5.8 Καρκινογένεση

Στις ΗΠΑ το 2002, σύμφωνα με τη βάση δεδομένων για τα κακοήθη νοσήματα και τον επιπολασμό της παχυσαρκίας στη χώρα, 41383 (3,2%) περιπτώσεις καρκίνων θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την παχυσαρκία.²⁴⁴ Πιο πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν ότι η παχυσαρκία στις ΗΠΑ είναι υπεύθυνη για το 20% των θανάτων από καρκίνο στα γυναίκες και για το 14% στους άνδρες.²⁴⁵ Πολλαπλά όργανα στόχοι προσβάλλονται όπως: το ενδομήτριο, οι μαστοί, ο προστάτης, το παχύ έντερο και το ορθό, η χοληδόχος κύστη, ο οισοφάγος, το ήπαρ, το πάγκρεας, οι νεφροί και ο μυελός των οστών.²⁴⁶⁻²⁴⁹

6. Οφέλη από την απώλεια βάρους στον παχύσαρκο

Έχει επιβεβαιωθεί ότι, για ασθενείς με NIDDM, υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία, μία μέτρια απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας και να ελαττώσει την πίεση του αίματος και τα επίπεδα της χοληστερόλης. Ακόμη και εάν οι ασθενείς δεν είναι ικανοί να διατηρήσουν όλη τη μείωση του βάρους τους, ένα μικρό ποσό βαθμιαίας απώλειας βάρους προσφέρει σημαντικό όφελος σε αρκετά από τα παραπάνω προβλήματα.²⁵⁰

6.1 Μειωμένος κίνδυνος Διαβήτη

Οι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι ασθενείς που επιτυγχάνουν μία απώλεια βάρους της τάξης του 5-10% της μάζας του σώματος, μπορεί να βελτιώσουν τον έλεγχο του διαβήτη.²⁵¹
²⁵² Στους παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς με NIDDM ή διαταραχή της ανοχής της γλυκόζης, η απώλεια κάθε κιλού βάρους συνδέεται με έναν μέσο όρο παρατεινόμενης επιβίωσης 3-4 μηνών! Μία ολική απώλεια 10 κιλών θα ήταν αρκετή για να αυξήσει κατά 35% το προσδόκιμο επιβίωσης που συνδέεται με τη διάγνωση του NIDDM.²⁵³

6.2 Μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

Η επιτυχής απώλεια βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς συνδέεται με ελάττωση της πίεσης του αίματος.^{254, 255} Στους παχύσαρκους ασθενείς με υπέρταση, ακόμη και μία σχετικά μέτρια απώλεια του βάρους συνδέεται με μία κλινικά ωφέλιμη επίδραση στην πίεση του αίματος.²⁵⁶
²⁵⁷ Ακόμη και σε ασθενείς που ήταν υπέρβαροι άνω του 10%, αποδείχθηκε ότι στα 2/3 των περιπτώσεων είναι ικανοί να φθάσουν σε επίπεδα φυσιολογικής πίεσης, με την απώλεια του μισού από το πλεονάζον βάρος τους.²⁵⁵ Επίσης μία σαφής βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων του αίματος παρουσιάστηκε σε ασθενείς που ελάττωσαν το βάρος τους κατά μέσον όρο 7,4 κιλά.²⁵⁸

7. Συντηρητική θεραπεία της παχυσαρκίας

7.1 Γενικά

Είναι σημαντική η αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται θεραπεία, η ανάπτυξη και η εφαρμογή θεραπευτικών προγραμμάτων, η επιλογή της ενδεικνυόμενης θεραπείας, η μακροχρόνια παρακολούθηση και η τροποποίηση της αγωγής, όταν αυτό κρίνεται αναγκαίο. Οι οδηγίες για τη θεραπεία της παχυσαρκίας καθορίστηκαν από το National Institutes of Health (NIH) το 1998.²⁵⁹

Σε γενικές γραμμές, κάποια μορφή θεραπείας πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ αλλά η επιθετικότητα της αγωγής καθορίζεται από τον κίνδυνο των συνοδών επιπλοκών και από τη δυνατότητα του ατόμου να ακολουθήσει τις θεραπευτικές επιταγές. Η συνολική επιτυχία των μέτρων που παίρνουν μόνοι τους οι ασθενείς είναι κατά κανόνα περιορισμένη. Είναι βέβαιο ότι οι αιτίες που βρίσκονται πίσω από τη σταθερή αποτυχία μακροχρόνιας απώλειας βάρους είναι πολλές και σύνθετες.^{260, 261}

Η επιτυχία της θεραπείας έγκειται στην επίτευξη ενός αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, είτε ελαττώνοντας την πρόσληψη, είτε αυξάνοντας την κατανάλωση θερμίδων ή συχνότερα με συνδυασμό και των δύο, έτσι ώστε οι ενδογενείς αποθήκες του σωματικού λίπους να χρησιμοποιούνται ως ενεργειακό μέσο. Περίπου το 75-85% του βάρους που χάνεται με τη δίαιτα αφορά στο λίπος, ενώ το 15-25% αφορά στις άλλες μορφές ενέργειας.²⁶² Η θεραπευτική αντιμετώπιση αναφέρεται στη συντηρητική θεραπεία και επί αποτυχίας αυτής στη χειρουργική θεραπεία.

7.2 Τροποποίηση της συμπεριφοράς

Η τροποποίηση της συμπεριφοράς βοηθάει στη λεπτομερή καταγραφή από μέρους του ασθενούς των ημερησίων γευμάτων και της φυσικής δραστηριότητας. Διερευνούνται τα εξωτερικά ερεθίσματα που οδηγούν στην αυξημένη πρόσληψη τροφής. Στη συνέχεια μεθοδεύεται η αλλαγή των συνηθειών του ατόμου και η εφαρμογή από τον ασθενή μεθόδων ελέγχου της σίτισης, καθώς και των υπεύθυνων αιτιών (π.χ. αύξηση του χρόνου μάσησης της τροφής, διαχωρισμός της σίτισης από εξωτερικά ερεθίσματα όπως η τηλεόραση ή το ραδιόφωνο, περιορισμός των πλούσιων σε θερμίδες τροφών, έλεγχος της παρορμητικής σίτισης σε καταστάσεις άγχους, κούρασης ή ανίας και αύξηση της φυσικής άσκησης). Τα προγράμματα τροποποίησης της συμπεριφοράς εφαρμόζονται με τη μορφή ομαδικής θεραπείας από ψυχοθεραπευτές και περιλαμβάνουν την ενημέρωση, την «εμφύσηση» θετικής σκέψης, την κοινωνική υποστήριξη και τη βοήθεια από συγγενείς και φίλους.^{263, 264, 265}

Η αποτελεσματικότητα της τροποποίησης της συμπεριφοράς στη θεραπεία της παχυσαρκίας παραμένει η ίδια τα τελευταία 25 χρόνια. Οι ασθενείς που ακολουθούν πρόγραμμα ομαδικής θεραπείας χάνουν περίπου 0,5 kg την εβδομάδα και 10% του αρχικού σωματικού βάρους μετά από 6μηνη αγωγή.²⁶⁶ Αυτοί οι ασθενείς συνήθως επανακτούν το 1/3 του απολεσθέντος βάρους μέσα σε ένα έτος από τη διακοπή της θεραπείας. Η διατήρηση μίας τακτικής επαφής (δύο φορές την εβδομάδα) με τους θεραπευτές συμβάλλει στη μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους.²⁶⁷ Δυστυχώς πολλοί ασθενείς κουράζονται και διακόπτουν τα προγράμματα τροποποίησης της συμπεριφοράς μετά τον πρώτο χρόνο εφαρμογής τους και αυτό έχει ως αποτέλεσμα το 50% αυτών των ασθενών να επανακτά όλο το απολεσθέν βάρος μέσα σε ένα διαστήμα 3-5 ετών.²⁶⁸

7.3 Διαιτητική αγωγή

Η μελέτη με την άμεση θερμιδομετρία έδειξε ότι η ελάχιστη ποσότητα θερμίδων που χρειάζεται για τη διατήρηση του σωματικού βάρους είναι 1200kcal ημερησίως στην πλειονότητα των ενηλίκων. Επομένως, πρόσληψη θερμίδων μικρότερη των 1200kcal ημερησίως θα οδηγήσει σε απώλεια βάρους.²⁶⁹ Η απώλεια βάρους εξαρτάται από τη μετακίνηση των υγρών, από τη σωματική άσκηση και από τις αλλαγές του μεταβολικού ρυθμού, αλλά γενικά ένα αρνητικό ισοζύγιο 7500 θερμίδων απαιτείται για την απώλεια 1 kg, αν η αποτίμηση γίνεται μετά τις πρώτες ημέρες της δίαιτας (για να αποφευχθεί η σύγχυση που προκύπτει από την απώλεια υγρών).^{270, 271, 272}

Οι θεραπευτικές οδηγίες όπως καθορίστηκαν από το NIH προτείνουν για τα υπέρβαρα άτομα (BMI:25-29,9 kg/m²) που εμφανίζουν δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου και για τους παχύσαρκους κατηγορίας I (BMI:30-34,9 kg/m²) μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας κατά 500kcal περίπου ημερησίως. Αυτή η μείωση θα οδηγήσει σε απώλεια βάρους 0,45kg περίπου την εβδομάδα και σε μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% περίπου το εξάμηνο. Τα παχύσαρκα άτομα κατηγορίας II (BMI:35-39,9 kg/m²) και κατηγορίας III (BMI:≥40 kg/m²) θα πρέπει να μειώσουν την προσλαμβανόμενη ενέργεια περίπου κατά 500-1000 kcal ημερησίως για να πετύχουν μία απώλεια βάρους 0,45-0,9 kg περίπου την εβδομάδα.

Η διαιτητική αγωγή διακρίνεται ανάλογα με το ημερήσιο ποσό των παρεχομένων θερμίδων σε δίαιτα χαμηλής θερμιδικής αξίας (LCD) (1000-1200 kcal/ημερησίως) και σε δίαιτα πολύ χαμηλής θερμιδικής αξίας (VLCD) (<800 kcal/ημερησίως). Η δίαιτα χαμηλής θερμιδικής αξίας οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους κατά 8%, μετά από 4-6 μήνες θεραπείας. Η δίαιτα πολύ χαμηλής θερμιδικής αξίας επιτυγχάνει αξιόλογη μείωση του σωματικού βάρους κατά 15-20%, μετά από 4 μήνες θεραπείας. Ωστόσο, είναι δύσκολο για τους ασθενείς να ακολουθήσουν μία δίαιτα πολύ χαμηλής θερμιδικής αξίας. Η επανάκτηση του απολεσθέντος σωματικού βάρους είναι μεγαλύτερη για τους ασθενείς που ακολούθησαν δίαιτα VLCD παρά γι' αυτούς που ακολούθησαν δίαιτα LCD, με αποτέλεσμα, η απώλεια βάρους μετά τον πρώτο χρόνο να είναι παρόμοια και για τις δύο δίαιτες.^{273, 242}

Προγράμματα απώλειας βάρους που περιλαμβάνουν «νηστεία» και επακόλουθη «ημιλιμοκτονία» χρησιμοποιούνται πολύ σπάνια σήμερα. Ενώ είναι αποτελεσματικά στην επίτευξη απώλειας βάρους βραχυπρόθεσμα, αποδείχθηκε ότι πολλοί ασθενείς (ίσως οι περισσότεροι) επανακτούν το βάρος τους σε σταθερή βάση. Μία επιστροφή στο αρχικό

βάρος εμφανίζεται στους μισούς ασθενείς εντός 2-3 ετών. Λιγότεροι από το 3% των ασθενών διατηρούν την απώλεια βάρους τους επί 5 έτη.²⁷⁴

Οι περισσότεροι ασθενείς επανέρχονται στο αρχικό τους βάρος εντός 5 ετών από το τέλος μίας συνήθους διαίτας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα μέτρα αυτά είναι αναποτελεσματικά μακροπρόθεσμα και αποτυγχάνουν να επιδείξουν επιτυχημένο έλεγχο του βάρους 3-5 χρόνια αργότερα, αν και ο συνδυασμός με σωματική άσκηση μεγιστοποιεί την πιθανότητα επιτυχίας.²⁷⁵

7.4 Φυσική άσκηση

Η αυξημένη φυσική δραστηριότητα των παχύσαρκων ατόμων αμέσως μετά την έναρξη διαίτας, συνήθως δεν αυξάνει την αρχική απώλεια βάρους.²⁷⁶ Παρόλα αυτά, ο συνδυασμός της φυσικής δραστηριότητας και της σωματικής άσκησης με τη διαίτα είναι απαραίτητος, γιατί η αύξηση της σωματικής άσκησης είναι χρήσιμη για τη μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς που πετυχαίνουν μία μακροχρόνια (≥ 1 έτους) απώλεια βάρους ασκούνται σε καθημερινή βάση.²⁷⁷⁻²⁷⁹ Η ωφέλιμη δράση της φυσικής άσκησης στη διατήρηση της απώλειας βάρους οφείλεται σε φυσιολογικούς και ψυχολογικούς μηχανισμούς, που σχετίζονται με την κατανάλωση ενέργειας και τη βελτίωση της διάθεσης, την αύξηση της αυτοεκτίμησης και τη συμμόρφωση με τη διαιτητική αγωγή.²⁸⁰

Οι περισσότερες σειρές προτείνουν ένα επίπεδο σωματικής άσκησης της τάξης των 2500 θερμίδων την εβδομάδα, που ισοδυναμεί με 60-75 λεπτά μέτριας δραστηριότητας την ημέρα (ζωηρό βάδισμα) ή 30 λεπτά έντονης δραστηριότητας την ημέρα (ποδήλατο, αεροβική γυμναστική, jogging).²⁸¹⁻²⁸² Τόσο η προγραμματισμένη σωματική άσκηση κατά τη διάρκεια της ημέρας (τρέξιμο, κολύμβηση, ποδήλατο), όσο και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας (βάδισμα αντί για οδήγηση, χρησιμοποίηση της κλίμακας αντί για ανελκυστήρα) είναι αποτελεσματικά στη διατήρηση της απώλειας βάρους.²⁸³ Επιπλέον, η άσκηση, αυτή καθαυτή, βελτιώνει την υπέρταση και συμβάλλει στην ψυχολογική στήριξη αυτών των ασθενών.²⁸⁴

7.5 Φαρμακευτική αγωγή

Οι ενδείξεις για τη φαρμακευτική αγωγή της παχυσαρκίας αφορούν ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥ 30 kg/m², ή δείκτη μάζας σώματος (BMI) 27-29,9 kg/m² σε συνδυασμό με μία επιπλοκή που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Τα κατασταλτικά της όρεξης είναι η διαιθυλπροπιόνη, η μαζινδόλη, η βενζφενταμίνη, η φεντερμίνη και η φενφλουραμίνη. Όλα αυτά τα φάρμακα είναι ανάλογα της αμφεταμίνης και έχουν σημαντική δυνατότητα διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος, εκτός από τη φενφλουραμίνη η οποία έχει κατασταλτικές ιδιότητες και δρα μέσω απελευθέρωσης και αναστολής επαναπρόσληψης της σεροτονίνης.^{285, 286} Τα κριτήρια για τη χορήγηση των κατασταλτικών της όρεξης φαρμάκων στη θεραπεία της παχυσαρκίας είναι αβέβαια. Δεδομένης της μείωσης της θνητότητας από την απώλεια βάρους με τη χορήγηση φαρμάκων, η χρήση των κατασταλτικών της όρεξης μπορεί να ωφελήσει επιλεγμένους ασθενείς, όπως σοβαρά παχύσαρκα άτομα στα οποία έχουν αποτύχει άλλες μορφές θεραπείας και εμφανίζουν σοβαρές συνακόλουθες καταστάσεις (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης).²⁸⁷ Όλοι οι υποψήφιοι για θεραπεία με κατασταλτικά της όρεξης πρέπει να ενημερώνονται για τις πιθανές παρενέργειες και να παρακολουθούνται τακτικά με φυσική εξέταση και όταν κρίνεται σκόπιμο με εργαστηριακές εξετάσεις και υπερηχογράφημα καρδιάς.²⁸⁸

Ουσίες με διεγερτική δράση επί του μεταβολισμού και της θερμογένεσης, όπως θυρεοειδικές ορμόνες και αγωνιστές των β3-αδρενεργικών υποδοχέων στο λιπώδη ιστό έχουν επίσης δοκιμασθεί με πτωχά όμως αποτελέσματα.

Η σιβουτραμίνη είναι νεότερο φάρμακο το οποίο δρα σαν ανορεξιογόνο μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης. Η επίδραση της σιβουτραμίνης στο σωματικό βάρος είναι δόσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται από 1-30 mg ημερησίως.²⁸⁹

Δύο μακροχρόνιες τυχαίοποιημένες μελέτες ελέγχου έδειξαν ότι η μέση απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν 10-20 mg σιβουτραμίνης ημερησίως σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo θεραπεία.^{290, 291} Οι πιο συχνές παρενέργειες της σιβουτραμίνης είναι η ξηροστομία, η κεφαλαλγία, η δυσκοιλιότητα και η αϋπνία. Τον Ιανουάριο του 2010, ο παγκόσμιος οργανισμός φαρμάκων απαγόρευσε την κυκλοφορία της σιβουτραμίνης λόγω σοβαρών καρδιαγγειακών παρενεργειών (αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας). Σήμερα συνεχίζεται η προσπάθεια δημιουργίας φαρμάκων αυτής της ομάδας, που θα επιτύχουν ικανοποιητική απώλεια βάρους χωρίς παρενέργειες.

Η ορλιστάτη είναι ένα συνθετικό παράγωγο που προέρχεται από τον *Streptomyces toxytricini* και αναστέλλει τη λιπάση των θηλαστικών. Συγκεκριμένα συνδέεται με την λιπάση στο γαστρεντερικό σύστημα και εμποδίζει την πέψη και την απορρόφηση του λίπους ως τροφής. Η χορήγηση 120 mg ορλιστάτης, τρεις φορές την ημέρα, μαζί με τα γεύματα, έχει

ως αποτέλεσμα το 70% των προσλαμβανομένων τριγλυκεριδίων να απορροφάται, ενώ το υπόλοιπο 30% να αποβάλλεται στα κόπρανα.²⁹² Η ορλιστάτη έχει επίσης θετική επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης ορού, ανεξαρτήτως της απώλειας βάρους. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειώνονται περισσότερο στους ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με ορλιστάτη σε σύγκριση με τα άτομα που λαμβάνουν placebo θεραπεία, ακόμη και αν γίνει αναγωγή ως προς την εκατοστιαία απώλεια βάρους.^{293, 294} Ο πιθανός μηχανισμός σχετίζεται με την επίδραση της ορλιστάτης στην απορρόφηση της χοληστερόλης της τροφής.²⁹⁵

Οι κυριότερες παρενέργειες της ορλιστάτης αφορούν σε γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες συνήθως παρατηρούνται τις 4 πρώτες εβδομάδες της αγωγής, είναι ελαφράς ως μέτριας εντάσεως και προκαλούνται από τη δυσαπορρόφηση του λίπους. Η ορλιστάτη επηρεάζει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών και ιδιαίτερα τη β-καροτίνη και τις βιταμίνες D και E. Επίσης μπορεί να επηρεάσει και την απορρόφηση διάφορων λιποφιλικών φαρμάκων, όπως της κυκλοσπορίνης, αν λαμβάνονται ταυτόχρονα, γι' αυτό αν απαιτείται συγχορήγησή τους πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών.^{296, 294}

Η φαρμακευτική αγωγή κατά της παχυσαρκίας είναι περισσότερο αποτελεσματική όταν εφαρμόζεται μαζί με τροποποίηση της συμπεριφοράς. Στην πράξη όμως, η μακροχρόνια απώλεια βάρους είναι δύσκολο να επιτευχθεί και η μακροπρόθεσμη ανταπόκριση των παχύσαρκων ασθενών στη συντηρητική θεραπεία είναι μικρή.^{260, 261}

8. Χειρουργική θεραπεία της παχυσαρκίας

8.1 Ιστορική αναδρομή

Μόλις στα τέλη του 19ου αιώνα αναφέρονται οι πρώτες παρατηρήσεις που συνδέουν την εντερεκτομή με απώλεια βάρους. Το 1894, ο Trzebiecky δημοσίευσε τα πρώτα δεδομένα από πειράματα σε σκύλους, στους οποίους έκανε κεντρικές και περιφερικές εντερεκτομές που είχαν σαν συνέπεια θρεπτικές διαταραχές. Το 1895 ο Von Eiselsberg ανέφερε πρώτος την απώλεια βάρους σε ανθρώπους μετά από γαστρεκτομή. Από τότε πολλές έρευνες πραγματοποιήθηκαν για την ανεύρεση χειρουργικού τρόπου αντιμετώπισης της παχυσαρκίας.

Μετά από πολλές πειραματικές μελέτες, ο Kremen το 1954, πραγματοποίησε την πρώτη θεραπευτική χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, εκτέλεσε την πρώτη εντερεκτομή και τελικοτελική νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση.²⁹⁸

Νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη (Jejunio-ileal bypass)

Η πρώτη όμως ολοκληρωμένη κλινική μελέτη της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας αποδίδεται στους Payne και Dewind, το 1955 και αφορούσε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε επέμβαση παράκαμψης του λεπτού και του παχέος εντέρου με τελικοπλάγια είλεοεγκαρσία αναστόμωση, τεχνική που αργότερα εγκαταλείφθηκε λόγω των πολλών επιπλοκών της και κυρίως της ηπατικής ανεπάρκειας που προκαλούσε. Η μέθοδος τροποποιήθηκε από τον Payne και εφαρμόστηκε τελικοπλάγια νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη, όπου αναστομώνονται τα αρχικά 35 cm της νηστιδος στον τελικό ειλεό 10cm προ της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (14in x 4in ή 35c x 10cm).

Πολύ γρήγορα εμφανίστηκαν και πολλές τροποποιήσεις της μεθόδου αυτής. Αναφέρεται ενδεικτικά η τροποποίηση του Scott (τελικοτελική νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη – 30cm x 15cm), όπου η αναστόμωση γίνεται τελικοτελικά και το παραμένον τυφλό λεπτό έντερο αναστομώνεται με το εγκάρσιο κόλλο.^{299, 300} Αυτές οι επεμβάσεις που ήταν πολύ διαδεδομένες τη δεκαετία του '60, υπήρξαν πολύ αποτελεσματικές σε ό,τι αφορά στην απώλεια βάρους. Συνοδεύονταν όμως από σοβαρές επιπλοκές, όπως ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανεπάρκεια βιταμινών, οστεομαλακία από έλλειψη βιταμίνης D, νευρομυοπάθεια από έλλειψη βιταμίνης B12, αρθρίτιδα, έντονο διαρροϊκό σύνδρομο, νεφρολιθίαση από λίθους οξαλικού ασβεστίου, χολολιθίαση και ηπατική ανεπάρκεια. Η ηπατική ανεπάρκεια οφειλόταν στις ενδοτοξίνες που παράγονταν από την υπέρμετρη ανάπτυξη των βακτηριδίων στο παρακαμπτόμενο τμήμα του λεπτού εντέρου. Έτσι, το υψηλό ποσοστό και η βαρύτητα των επιπλοκών που ακολουθούσαν τις εντερικές παρακάμψεις οδήγησε στην εγκατάλειψη αυτού του είδους των επεμβάσεων.³⁰¹

Γαστρική παράκαμψη

Το 1966, οι Mason και Ito πραγματοποίησαν τις πρώτες γαστρικές παρακάμψεις δηλαδή μία οπισθοκολική γαστρονηστιδική αναστόμωση - Billroth II, με γαστρικό θύλακα χωρητικότητας 100 ml και διάμετρου 2 cm του στομίου της Γ.Ε.Α. Η μέση απώλεια βάρους ήταν ικανοποιητική (60 rounds μετά από 18 μήνες παρακολούθησης). Η τεχνική συνάντησε αυστηρή κριτική από τους χειρουργούς της εποχής γιατί θεωρήθηκε ότι θα προκαλούσε συχνά αναστομωτικό έλκος. Πειραματικά όμως δεδομένα από τους ίδιους ερευνητές απέδειξαν ότι ήταν απίθανο να δημιουργηθεί αναστομωτικό έλκος μετά από γαστρική παράκαμψη, γιατί από το άνω τμήμα του στομάχου εκκρίνονται μικρές ποσότητες οξέος. Παράλληλα έγιναν προσπάθειες να περιορισθεί η ποσότητα της προσλαμβανομένης τροφής, όπως η σύγκλιση του στόματος με συγκράτηση των δοντιών με σύρμα, μέθοδος

που εγκαταλείφθηκε σύντομα γιατί οι ασθενείς κατέφευγαν σε λήψη μεγάλης ποσότητας υγρών τροφών και σε περιπτώσεις εμέτων παρατηρήθηκαν εισροφήσεις και θάνατοι.³⁰²

Ο Griffen εφάρμοσε τη γαστροεντεροαναστόμωση κατά Roux-en-Y για την αποφυγή της αλκαλικής γαστρίτιδας.³⁰³ Αν και προτάθηκαν στη συνέχεια διάφορες παραλλαγές της αρχικής τεχνικής, η γαστροεντεροαναστόμωση κατά Roux-en-Y αποτελεί μία αποτελεσματική επέμβαση κατά της παχυσαρκίας με αποδεκτό ποσοστό επιπλοκών.³⁰⁴

Γαστροπλαστικές

Το 1971, οι Printen και Mason εισήγαγαν τις διαμερισματοποιήσεις του στομάχου ή γαστροπλαστικές. Στην αρχή εφαρμόσθηκε η οριζόντια διαμερισματοποίηση του στομάχου με τη δημιουργία ενός χαμηλής περιεκτικότητας ανώτερου γαστρικού θυλάκου, ο οποίος επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με ένα στενό στόμιο 1 cm κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου. Η τεχνική αυτή όμως απέτυχε γιατί με την πάροδο του χρόνου παρατηρούνταν διάταση του ανώτερου γαστρικού θυλάκου και διεύρυνση του στομίου επικοινωνίας μεταξύ των δύο γαστρικών διαμερισμάτων.³⁰⁵ Ο Gomez ενίσχυσε το στόμιο κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου με πλέγμα πολυπροπυλενίου.³⁰⁶ Τα μη ικανοποιητικά αποτελέσματα από την εφαρμογή των οριζοντίων διαμερισματοποιήσεων οδήγησαν τους Tretbar και Sifars στην εφαρμογή της κάθετης γαστροπλαστικής, δηλαδή τη δημιουργία ενός γαστρικού θυλάκου κατά μήκος του ανώτερου τμήματος του ελάσσονος τόξου του στομάχου, ο οποίος επικοινωνεί με το υπόλοιπο στομάχι μέσω ενός στομίου διαμέτρου 1 cm.³⁰⁷ Ο Mason, το 1980, περιέγραψε την ενισχυμένη κάθετη διαμερισματοποίηση του στομάχου (Vertical Banded Gastroplasty – VBG), όπου δημιουργείται ένας κάθετος γαστρικός θύλακος χωρητικότητας 15 ml, ο οποίος επικοινωνεί με τον υπόλοιπο στόμαχο με στόμιο εύρους μικρότερου των 12 mm, του οποίου το εύρος διατηρείται σταθερό δια εξωτερικής ενισχύσεώς του με δακτύλιο από συνθετικό υλικό.³⁰⁸

Το 1992 οι Chelala και Belachew πραγματοποίησαν την πρώτη λαπαροσκοπική τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου³⁰⁹ ενώ το 1993 οι Wittgrove και Lonroth πραγματοποίησαν την πρώτη λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη και την πρώτη λαπαροσκοπική κάθετη γαστροπλαστική.

8.2 Ενδείξεις και αντενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης

Οι ενδείξεις της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σοβαρού βαθμού, όπως καθορίστηκαν από το National Institutes of Health Consensus το 1991³¹⁰, περιέχονται στον παρακάτω πίνακα

Ενδείξεις για την χειρουργική αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας:

- BMI (Kg/m²) ≥ 40 ή
- BMI (Kg/m²) ≥ 35 σε ασθενείς με παρουσία συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας: ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, τα καρδιοαναπνευστικά προβλήματα, το σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, η αρθρίτιδα και η υπερλιπιδαιμία.

Επιπρόσθετα κριτήρια περιλαμβάνουν:

- Η αποτυχία επανειλημμένων προσπαθειών θεραπείας με συντηρητικές μεθόδους
- Αποδεκτός εγχειρητικός κίνδυνος
- Η απουσία ενδοκρινικών ή άλλων νοσημάτων που οδηγούν στην παχυσαρκία και τα οποία δυνητικά μπορεί να αντιμετωπιστούν με συντηρητικές μεθόδους θεραπείας
- Αναγκαία η παρουσία εξειδικευμένης ιατρικής ομάδας που περιλαμβάνει χειρουργό, αναισθησιολόγο, παθολόγο, ψυχίατρο, ενδοκρινολόγο και διαιτολόγο³¹¹
- Απουσία παθολογικών ή ψυχιατρικών αντενδείξεων, κατάχρησης αλκοόλ καθώς και χρήσης ναρκωτικών ουσιών
- Πλήρης κατανόηση της τεχνικής και των κινδύνων της επέμβασης από τον ασθενή, καθώς και δέσμευσή του για μακροχρόνια μετεγχειρητική παρακολούθηση
- Η ύπαρξη εξειδικευμένου χειρουργικού κέντρου που μπορεί να παρέχει ασφάλεια και μετεγχειρητική υποστήριξη^{311, 312}

Λίγες είναι οι αντενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Σε αυτές περιλαμβάνονται σοβαρές συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, που είναι δυνατόν να αυξήσουν τον περιεγχειρητικό κίνδυνο σε μη αποδεκτά επίπεδα, όπως ασταθής στηθάγχη, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, χρόνια αναπνευστική νόσος, κακοήθεια, ηπατική ανεπάρκεια, πυλαία υπέρταση καθώς και διαταραχές νοητικών και

ψυχικών λειτουργιών όπως μείζονα ψυχοπαθολογία, εξάρτηση από αλκοόλ και ψυχοτρόπες ουσίες, νοητική διαταραχή και επηρεασμένη αντιληπτική ικανότητα.

8.3 Προεγχειρητικός έλεγχος

Ο προεγχειρητικός έλεγχος των παχύσαρκων ασθενών πρέπει να γίνεται με πολύ προσοχή από μία ιατρική ομάδα που περιλαμβάνει χειρουργό, παθολόγο, ψυχίατρο, διαιτολόγο και νοσηλεύτη. Οι περισσότεροι ασθενείς μπορεί να εισαχθούν την προηγούμενη ημέρα της προγραμματισμένης επέμβασης. Παρόλ' αυτά όταν υπάρχουν προβλήματα όπως σοβαρό σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σακχαρώδης διαβήτης με σοβαρή αγγειοπάθεια, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να εισάγονται 2-3 ημέρες νωρίτερα και να ακολουθούν την κατάλληλη προετοιμασία, ώστε να μειώνονται οι εγχειρητικοί κίνδυνοι.

Οι εξετάσεις ρουτίνας που γίνονται συνήθως είναι: γενική αίματος, γενική ούρων, πλήρης βιοχημικός έλεγχος, σίδηρος και σιδηροδεσμευτική ικανότητα, βιταμίνη B12, ακτινογραφία θώρακος, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχογράφημα καρδιάς, αέρια αίματος και πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες για τον αποκλεισμό του συνδρόμου υποαερισμού, μελέτη του ύπνου για τον έλεγχο του συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο, υπερηχογράφημα Doppler των φλεβών των κάτω άκρων για τον αποκλεισμό της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Επειδή η χολολιθίαση παρουσιάζεται σε ποσοστό 15-25% στους παχύσαρκους σοβαρού βαθμού, ο υπερηχογραφικός έλεγχος των χοληφόρων συνιστάται σε όσα άτομα δεν έχουν υποβληθεί σε χολοκυστεκτομή. Σημειώνεται ότι το ενεργό έλκος αποτελεί αντένδειξη για χειρουργική επέμβαση σε θεραπεία της «σοβαρής παχυσαρκίας».

Η εκτίμηση της ψυχολογικής κατάστασης του υποψηφίου για την επέμβαση αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα και ενδεχομένως δυσκολότερα σημεία της προεγχειρητικής εκτίμησης. Αυτό συμβαίνει γιατί ένα υψηλό ποσοστό των παχύσαρκων ασθενών παρουσιάζει κάποιας μορφής ψυχιατρική διαταραχή³¹³. Επιπλέον, μια καλή ψυχολογική κατάσταση και οι επαρκείς νοητικές λειτουργίες του ασθενούς είναι απαραίτητες συνθήκες για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επέμβασης.³¹⁴

8.4 Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Γενικά, η άμεση μετεγχειρητική παρακολούθηση των παχύσαρκων ασθενών δεν διαφέρει από αυτή των συνήθων ενδοκοιλιακών επεμβάσεων. Έμφαση πρέπει να δοθεί στη

χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής, την προσεκτική παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, το ισοζύγιο του ύδατος και τον έλεγχο του σακχάρου του αίματος. Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης συνηθίζεται στα περισσότερα κέντρα χειρουργικής της παχυσαρκίας, χωρίς όμως να έχει πιστοποιηθεί ότι είναι απαραίτητη. Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συνεχής και στενή από ειδικευμένο προσωπικό. Τα πρώτα 24ωρα είναι σημαντικά για την άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανής καρδιοαναπνευστικής επιπλοκής, διαφυγής ή ενδοκοιλιακής λοίμωξης. Η ταχεία κινητοποίηση των ασθενών, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία και η συνεχής παρακολούθηση είναι παράγοντες που ελαχιστοποιούν την εμφάνιση άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών. Οι ασθενείς δε σιτίζονται μέχρι να αναφέρουν την αποβολή αερίων, συνήθως την τρίτη μετεγχειρητική ημέρα. Από την τέταρτη μετεγχειρητική ημέρα και μετά λαμβάνουν συνήθως συμπλήρωμα διατροφής με νερό από το στόμα, μέχρι την έξοδό τους από το νοσοκομείο συνήθως την 5^η ή 6^η μετεγχειρητική ημέρα.

Οι ασθενείς μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο και για τις δύο επόμενες εβδομάδες παραμένουν σε δίαιτα με υγρά και προχωρούν προσεκτικά σε πλήρη δίαιτα περίπου στο τέλος της 6^{ης} εβδομάδας. Οι περισσότεροι ασθενείς επιστρέφουν βαθμιαία στη φυσιολογική διατροφή γύρω στους 3-4 μήνες από την εγχείρηση, αλλά υπάρχει σημαντική μείωση της ποσότητας της προσλαμβανόμενης τροφής, γιατί επέρχεται γρήγορα κορεσμός. Οι περισσότεροι ασθενείς αρχίζουν σταδιακά με βρώση λευκού κρέατος (κοτόπουλο, ψάρι) και γύρω στο 10ο-12ο μετεγχειρητικό μήνα μπορούν να τραφούν και με κόκκινο κρέας. Περίπου στο τέλος του τρίτου μήνα, οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν μία μικρή αλλά ισορροπημένη δίαιτα. Η μετεγχειρητική παρακολούθηση (follow-up) πρέπει να γίνεται κατά τακτά χρονικά διαστήματα (1-2-3-6-9-12 μήνες και στη συνέχεια σε ετήσια βάση). Η παρακολούθηση αυτή περιλαμβάνει εκτίμηση του ρυθμού απώλειας βάρους, της σίτισης και της κατάστασης της θρέψης των ασθενών, πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο και αναζήτηση πιθανών επιπλοκών από την επέμβαση.

8.5 Σύγχρονες επεμβάσεις

(Σελίδα 137)

B. ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΛΕΠΤΙΝΗ

Ομοιοστασία της γλυκόζης και δράση της ινσουλίνης

Οι διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια του 24ώρου είναι σχετικά μικρές (70-150 mg/dL). Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται σταθερή παροχή ενέργειας στο κεντρικό νευρικό σύστημα (για το οποίο η γλυκόζη αποτελεί το κύριο καύσιμο) και αποφεύγονται οι συνεχείς μειώσεις ή αυξήσεις των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, κάτι που ίσως θα δημιουργούσε προβλήματα στην ομαλή λειτουργία των κυττάρων.

Η ινσουλίνη είναι η πιο σημαντική ορμόνη του μεταβολισμού. Η διατήρηση της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης εξαρτάται αφ' ενός από την έκκριση της ινσουλίνης και αφ' ετέρου από την ικανότητα της να ρυθμίζει την ενδογενή παραγωγή και την περιφερική κατανάλωση της γλυκόζης. Οι κύριοι ιστοί δράσης της ινσουλίνης είναι ο ηπατικός, ο μυϊκός και ο λιπώδης. Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο παραγωγής γλυκόζης, ενώ ο μυϊκός και ο λιπώδης είναι οι ιστοί κατανάλωσης της.

Αρχικά μέσω της πυλαίας, η προσλαμβανόμενη με την τροφή γλυκόζη μεταφέρεται στα ηπατικά κύτταρα όπου και αφού φωσφορυλιωθεί ακολουθεί τη μεταβολική οδό της γλυκογονοσύνθεσης (κατά την οποία αποθηκεύεται ως γλυκογόνο) ή της γλυκόλυσης (αερόβιας και αναερόβιας με την παραγωγή πυροσταφυλικού ή γαλακτικού οξέος αντίστοιχα). Το πυροσταφυλικό οξύ μεταβολίζεται περαιτέρω στον κύκλο του κιτρικού οξέος με αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας καθώς και ακυλίων, που αποτελούν το υπόστρωμα για τη σύνθεση λιπαρών οξέων. Ένα μέρος της γλυκόζης διαφεύγει προς την οδό της φωσφορικής πεντόζης, με αποτέλεσμα την παραγωγή της απαραίτητης ενέργειας για τη σύνθεση λιπαρών οξέων.⁴³⁶

Το μεγαλύτερο μέρος της γλυκόζης διαφεύγει από τα ηπατικά κύτταρα, εισέρχεται στη γενική κυκλοφορία και προσλαμβάνεται κυρίως από το μυϊκό ιστό. Η πρόσληψη εδώ εξαρτάται από την ινσουλίνη. Η γλυκόζη εντός των μυϊκών κυττάρων φωσφορυλιώνεται και ακολουθεί την οδό της γλυκόλυσης μέχρι πλήρους διάσπασης στον κύκλο του κιτρικού οξέος για την παραγωγή ενέργειας (ATP). Η κάλυψη των ενεργειακών αναγκών των μυϊκών κυττάρων ακολουθείται από συσσώρευση του ATP, αναστολή της γλυκόλυσης και εκτροπή της φωσφορυλιωμένης γλυκόζης προς το μυϊκό γλυκογόνο για αποθήκευση. Η ικανότητα

των μυϊκών κυττάρων να αποθηκεύουν γλυκογόνο είναι πολύ μικρότερη από εκείνη των ηπατικών.

Εκτός από το μυϊκό, ένας άλλος ιστός ο οποίος προσλαμβάνει γλυκόζη από την κυκλοφορία, σε πολύ μικρότερο όμως βαθμό, είναι ο λιπώδης. Και εδώ η πρόσληψη της γλυκόζης εξαρτάται από την ινσουλίνη. Η γλυκόζη δια της γλυκολυτικής οδού μετατρέπεται σε ακετυλ-CoA και από εκεί ακολουθεί η παραγωγή ακυλίων και λιπαρών οξέων. Από τη γλυκολυτική οδό παράγεται επίσης δι-γλυκερολ-3-φωσφορικό οξύ που χρησιμοποιείται στη σύνθεση των τριγλυκεριδίων.

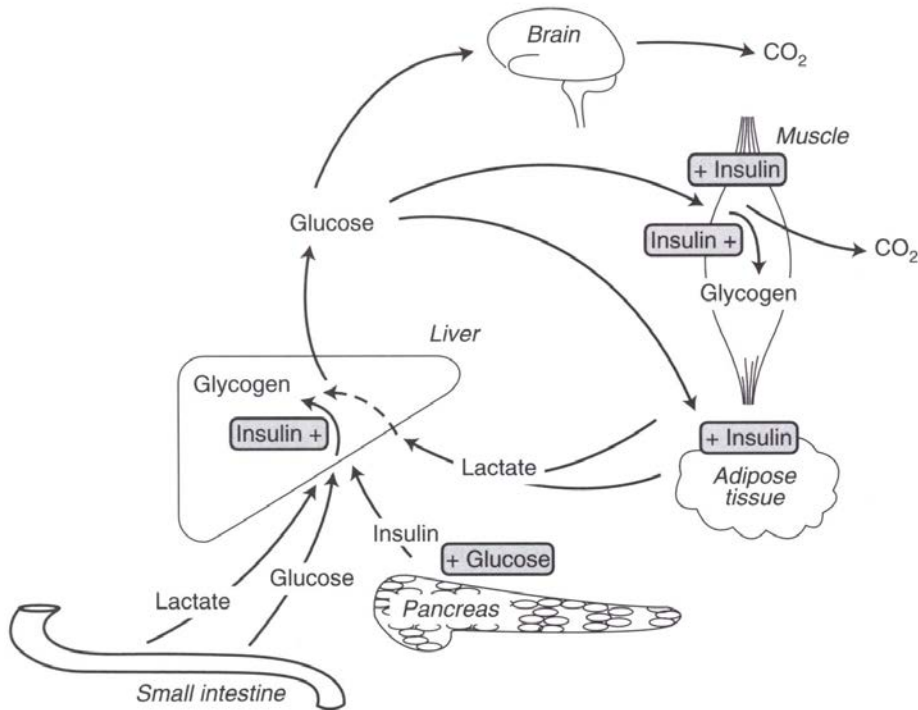
Η γλυκόζη, με την κυκλοφορία, φτάνει στα παγκρεατικά β-κύτταρα, στα οποία εισέρχεται όταν η συγκέντρωσή της είναι υψηλή στο αίμα. Ο βαθμός γλυκόλυσης εντός των β-κυττάρων αυξάνει τη σύνθεση της προΐνσουλίνης η οποία διασπάται σε ινσουλίνη και C-πεπτίδιο. Τα α-κύτταρα του παγκρέατος προσλαμβάνουν τη γλυκόζη και τη μεταβολίζουν παρουσία ινσουλίνης στη γλυκολυτική οδό για την παραγωγή ενέργειας. Εάν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μειωθούν (π.χ. σε καταστάσεις υπογλυκαιμίας) ή δημιουργηθεί έλλειψη ινσουλίνης (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης) η μείωση της παραγωγής ενέργειας αναγκάζει τα α-κύτταρα σε έκκριση γλυκαγόνης.⁴³⁷

Η γλυκόζη από τη γενική κυκλοφορία διέρχεται από τα νεφρικά σπειράματα, όπου διηθείται και αποβάλλεται πλήρως από τα σωληνάκια. Στα σωληνάκια η γλυκόζη επαναρροφάται ανάλογα με τη συγκέντρωσή της στο αίμα. Στα κύτταρα της φλοιώδους μοίρας η γλυκόζη κυρίως οξειδώνεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Στη μυελώδη μοίρα ο μεταβολισμός της γλυκόζης είναι κυρίως αναερόβιος και καταλήγει στο σχηματισμό γαλακτικού οξέος.

Όταν η στάθμη της γλυκόζης στο αίμα μειωθεί (κατάσταση νηστείας, υπογλυκαιμία, αυξημένες ανάγκες) ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί ενδογενούς παραγωγής της για τη διατήρηση ευγλυκαιμίας. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι η γλυκογονόλυση και η γλυκονεογένεση που ελέγχονται από την ινσουλίνη. Η πρώτη αφορά τη διάσπαση του αποθηκευμένου ηπατικού γλυκογόνου και την άμεση απελευθέρωση γλυκόζης στο αίμα. Γλυκονεογένεση συμβαίνει μόνο στο ήπαρ και το νεφρικό φλοιό και είναι η σύνθεση γλυκόζης από μη υδατανθρακούχα παράγωγα όπως το γαλακτικό οξύ, η γλυκερόλη και τα αμινοξέα που προέρχονται από τα κύτταρα αίματος, το νεφρό, το λεπτό έντερο, το δέρμα, τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό (Εικόνα 4).

Εκτός από την ινσουλίνη, σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης παίζουν και οι αντι-ινσουλινικές ορμόνες (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) η δράση των οποίων ανταγωνίζεται εκείνη της ινσουλίνης. Οι κύριοι ιστοί δράσης των

ορμονών αυτών είναι ο ηπατικός, ο μυϊκός και ο λιπώδης. Η φυσιολογική ομοιοστασία της γλυκόζης προϋποθέτει τη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης και των αντι-ινσουλινικών ορμονών.



Εικόνα 4: Μεταβολισμός της γλυκόζης μετά από γεύμα με υδατάνθρακες.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα σαν προϊνσουλίνη η οποία διασπάται, πριν από την έκκριση, σε ινσουλίνη και C-πεπτιδίο. Τα δύο τελευταία εκκρίνονται σε ισομοριακές ποσότητες από τα β-κύτταρα και μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος αρχικά στο ήπαρ και μετά στους περιφερικούς ιστούς για μεταβολισμό. Η διάσπαση της προϊνσουλίνης γίνεται σε ποσοστό 95% ενώ το υπόλοιπο 5% παραμένει και εκκρίνεται ως προϊνσουλίνη.¹¹⁵

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης ινσουλίνης: ακόμα και μικρές αυξήσεις γλυκόζης - της τάξης των 10 mg/dL είναι ικανές να τη διεγείρουν. Τη δράση της γλυκόζης στην έκκριση ινσουλίνης μιμούνται και επαυξάνουν τα αμινοξέα (π.χ. αργινίνη), τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και τα κετονικά σώματα. Η διεγερτική δράση της γλυκόζης στην έκκριση ινσουλίνης κατά τη διάρκεια των γευμάτων ενισχύεται και από πεπτιδία και ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η δράση τους προάγεται παρουσία γλυκόζης. Τέτοιες ορμόνες είναι: (α) το γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτιδίο (GIP), το οποίο εκκρίνεται από το 12δάκτυλο και το λεπτό έντερο και ευοδώνει την έκκριση ινσουλίνης, (β) η χολοκυστοκινίνη (CKK), η οποία εκκρίνεται επίσης από το

12δάκτυλο και το λεπτό έντερο (εγγύς μοίρα) και διεγείρει την ινσουλινοέκκριση, (γ) το πολυπεπτίδιο GLP-1, που εκκρίνεται από την περιφερική μοίρα του λεπτού εντέρου και έχει δράση παρόμοια με της γλυκαγόνης και (δ) άλλα εντερικά νευροπεπτίδια (VIP, NPY), που δυναμικά επηρεάζουν την ινσουλινοέκκριση.⁴³⁸

Το παρασυμπαθητικό σύστημα διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης (η ατροπίνη την αναστέλλει) ενώ το συμπαθητικό σύστημα ασκεί διπλή δράση: (α) αναστολή μέσω α-αδρενεργικών υποδοχέων και (β) διέγερση μέσω β-αδρενεργικών υποδοχέων. Εκτός από τους μηχανισμούς αυτούς, η έκκριση ινσουλίνης ρυθμίζεται και από την τοπική συνεργασία των β-κυττάρων με τα α-κύτταρα (εκκρίνουν γλυκαγόνη) και τα δ-κύτταρα (εκκρίνουν σωματοστατίνη) στα παγκρεατικά νησίδια: η ινσουλίνη αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, η γλυκαγόνη διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης και η σωματοστατίνη αναστέλλει την έκκριση και των δύο.⁴³⁹

Η φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη προϋποθέτει έκκριση ινσουλίνης σε δύο φάσεις: (α) την πρώτη (οξεία) φάση η οποία εξασφαλίζει την έγκαιρη αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης στην αρχή του γεύματος και (β) τη δεύτερη φάση η οποία είναι συνέχεια της πρώτης και διαρκεί όσο και το υπεργλυκαιμικό ερέθισμα. Οι φάσεις αυτές γίνονται ευκολότερα διακριτές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Ως πρώτη φάση έκκρισης ορίζεται η άμεση και γρήγορη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης που ολοκληρώνεται τα πρώτα 10 λεπτά. Η δεύτερη φάση είναι επακόλουθο της παρατεταμένης έκκρισης της ινσουλίνης και διαρκεί όσο χρόνο διαρκεί και το ερέθισμα (π.χ. η υπεργλυκαιμία).⁴⁴⁰

Η διάκριση των φάσεων αυτών είναι σαφής όταν η γλυκόζη χορηγηθεί ενδοφλεβίως, μετά όμως τη χορήγηση ενός γεύματος πλούσιου σε υδατάνθρακες οι δύο φάσεις αλληλεπικαλύπτονται σε ένα βαθμό. Τούτο οφείλεται αφενός στο γεγονός ότι η είσοδος της γλυκόζης στην κυκλοφορία δεν είναι τόσο ταχεία, αφετέρου στη συμβολή των ορμονών του πεπτικού, οι οποίες έχουν εκκριταγωγό δράση.⁴⁴¹

Με τη συνεργασία τοπικών και γενικών ρυθμιστικών μηχανισμών επιτυγχάνεται λεπτή ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης ώστε να εξασφαλίζεται φυσιολογικός μεταβολισμός της γλυκόζης ανεξάρτητα από το εύρος των μεταβολών των επιπέδων της στην κυκλοφορία. Πρέπει να τονισθεί ότι τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα (in vivo) φθάνουν στο μέγιστο μέσα σε 40 περίπου λεπτά από την αρχή του γεύματος. Αυτό εξηγεί, τουλάχιστον εν μέρει, τη δημιουργία της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (όπου η έκκριση της ινσουλίνης και η αύξηση των επιπέδων της στο αίμα καθυστερεί σε σχέση με την αύξηση της γλυκόζης) και ερμηνεύει τη δυσκολία που υπάρχει

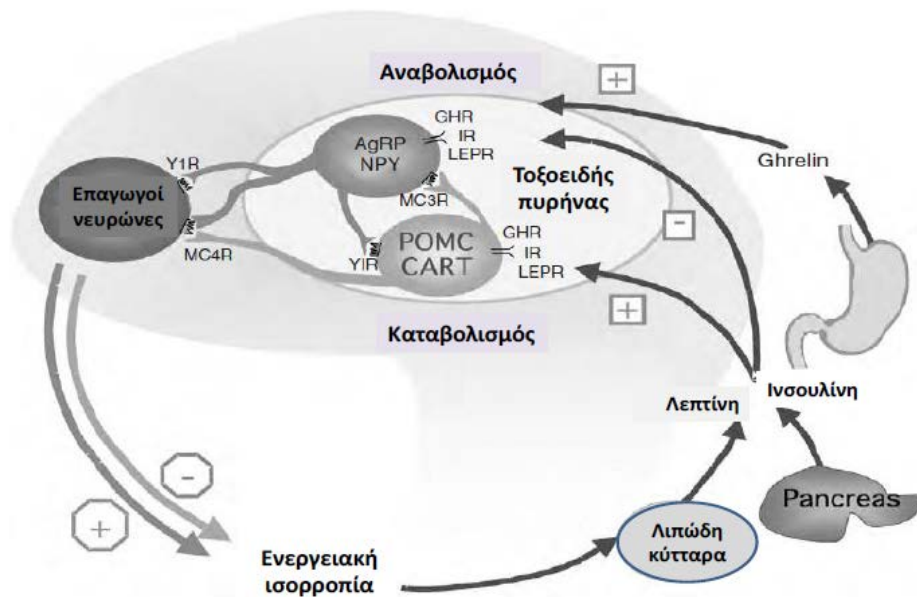
στην ικανοποιητική ρύθμιση της γλυκόζης με υποδόριες ενέσεις ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Σε αντίθεση με άλλες ορμόνες, η ινσουλίνη μετά την έκκριση της μεταφέρεται στους τόπους δράσης με την κυκλοφορία του αίματος χωρίς να είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Η αποδόμηση της γίνεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ (αποδομεί το 60%-80% της εκκρινόμενης από τα β-κύτταρα ινσουλίνης) και λιγότερο στους νεφρούς (10%-20%), τους μύες και το λιπώδη ιστό (10%-20%).⁴⁴² Η αποδόμηση της ινσουλίνης γίνεται μετά από τη σύνδεση της με τους υποδοχείς και την είσοδο του συμπλέγματος στο εσωτερικό του κυττάρου όπου η ινσουλίνη καταστρέφεται από πρωτεολυτικά ένζυμα. Το στάδιο της αποδόμησης αποκτά ιδιαίτερη παθοφυσιολογική σημασία όταν αυξάνεται (π.χ. στον υπερθυρεοειδισμό) ή μειώνεται (π.χ. στην παχυσαρκία). Στη δεύτερη περίπτωση, η μείωση του ρυθμού αποδόμησης της ινσουλίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ποσού ινσουλίνης που εισέρχεται στην κυκλοφορία μετά την έκκριση, πράγμα το οποίο συμβάλλει στη δημιουργία υπερινσουλιναιμίας και ανάπτυξης δευτεροπαθούς αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Η αντίσταση αυτή πιθανώς διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και δυσλιπιδαιμίας σε ένα μεγάλο ποσοστό διαβητικών τύπου 2, αφού όπως είναι γνωστό η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 πολύ συχνά συνυπάρχουν και αποτελούν παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου.⁴⁴³

Κεντρικά και περιφερικά σήματα που σχετίζονται με την ενεργειακή ομοιόσταση (Νευροπεπτίδια)

Το κύριο όργανο ρύθμισης της ενεργειακής ομοιόστασης είναι ο εγκέφαλος παρότι και άλλα όργανα του σώματος συμμετέχουν στη διαδικασία^{110, 111}. Μοριακά σήματα που παράγονται στην περιφέρεια μεταφέρουν μέσω της κυκλοφορίας μηνύματα στον εγκέφαλο. Ορμόνες όπως η λεπτίνη, η ινσουλίνη και η γκρελίνη επηρεάζουν την έκκριση νευροπεπτιδίων από νευρώνες του υποθάλαμου (Εικόνα 5).

Η έρευνα για την κατανόηση των μηχανισμών εκείνων που συμβάλλουν στη γένεση της παχυσαρκίας εντατικοποιήθηκε και επεκτάθηκε πολύ σε βάθος μετά το 1994 χρονιά στην οποία ανακαλύφθηκε η λεπτίνη¹¹² και αποτέλεσε την πρόδρομο για την ανακάλυψη στη συνέχεια πολλών νέων ουσιών, καθώς και νευρωνικών υποθαλαμικών κυκλωμάτων που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης και της ενεργειακής ισορροπίας του οργανισμού.



Εικόνα 5: Ο ρόλος του ΚΝΣ στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης

Ο υποθάλαμος και ιδιαίτερα ο τοξοειδής πυρήνας δέχονται μηνύματα μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, λόγω αυξημένης διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε αυτές τις περιοχές. Επιπλέον δέχονται πληροφορίες και από άλλες περιοχές του εγκεφάλου μέσω νευρωνικών συνδέσεων. Στον υποθάλαμο έρχονται μηνύματα που αφορούν τα συνολικά ενεργειακά αποθέματα στον λιπώδη ιστό αλλά και τα άμεσα από την πρόσφατη πρόσληψη τροφής από το πεπτικό. Ο υποθάλαμος απαρτιώνει τις πληροφορίες και ασκεί ομοιοστατικό έλεγχο στην πρόσληψη τροφής, τη σωματική δραστηριότητα, την κατανάλωση ενέργειας και τέλος στη λειτουργία ενδοκρινικών συστημάτων όπως του αναπαραγωγικού. Ο κεντρικός έλεγχος της πρόσληψης τροφής επιτυγχάνεται μέσω της παραγωγής στους υποθαλαμικούς πυρήνες νευροπεπτιδίων, μονοαμινών και ενδοκανναβινοειδών. Η πρόσληψη τροφής βραχυπρόθεσμα ελέγχεται και από περιοχές του στελέχους όπως ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας (nucleus tractus solitarius) και η έσχατη πτέρυγα (area postrema) που δέχονται κεντρομόλα ερεθίσματα μέσω του πνευμονογαστρικού αλλά και μέσω της κυκλοφορίας.

Σήματα που προάγουν τον κορεσμό, όπως η χολοκυστοκίνη (CCK), το PYY, η οξυντομοντουλίνη (OXM), το GLP-1, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) και η αμυλίνη, εκκρίνονται από το πεπτικό σύστημα μετά την πρόσληψη τροφής. Δρουν στον υποθάλαμο

αλλά και στους πυρήνες της μονήρους δεσμίδας και της έσχατης πτέρυγας στο εγκεφαλικό στέλεχος. Ο τοξοειδής πυρήνας παράγει ορεξιογόνα πεπτίδια όπως το NPY και το agouti-related peptide (AgRP) και ανορεξιογόνα πεπτίδια όπως η προ-οποιομελανοκορτίνη (POMC) και το CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript). Άλλες περιοχές του υποθαλάμου όπως ο παρακοιλιακός πυρήνας, παράγουν ανορεξιογόνα πεπτίδια όπως η TRH, η CRH και η ωκυτοκίνη, ενώ η πλάγια υποθαλαμική περιοχή και η περι-ψαλιδική παράγουν ορεξιογόνα πεπτίδια όπως η ορεξίνη-A και η μελανοκορτίνη (MCH).^{113, 114}

Οι ορμόνες του γαστρεντερικού, η **λεπτίνη** και η **ινσουλίνη** δρουν στους υποθαλαμικούς πυρήνες όπου εκφράζονται οι υποδοχείς τους και τροποποιούν την παραγωγή των ορεξιογόνων και ανορεξιογόνων υποθαλαμικών νευροπεπτιδίων. Η λεπτίνη αυξάνει τα ανορεξιογόνα POMC και CART και μειώνει τα ορεξιογόνα NPY και AgRP. Η ινσουλίνη, το GLP-1, το PYY, το PP, και η OXM μειώνουν τα ορεξιογόνα NPY και AgRP ενώ η γκρελίνη τα αυξάνει.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι πέρα από τους παραπάνω μηχανισμούς η πρόσληψη τροφής στον άνθρωπο επηρεάζεται και από συναισθηματικούς και κοινωνικούς παράγοντες καθώς και από προηγούμενες εμπειρίες. Αυτοί οι παράγοντες επιδρούν στον υποθάλαμο που είναι υπεύθυνος για την απαρτίωση των πληροφοριών σχετικά με την συνολική ενεργειακή ομοιοστασία του οργανισμού, την πρόσφατη πρόσληψη τροφής και την παρουσία συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και τροποποιούν την πρόσληψη τροφής.

Γκρελίνη

Η γκρελίνη είναι ένα πολυπεπτίδιο 28 αμινοξέων το οποίο προέρχεται από το πρόδρομο μόριο της προ- γκρελίνης¹¹⁷. Είναι η μόνη γνωστή ορεξιογόνος ορμόνη στην κυκλοφορία. Παράγεται κυρίως στα ενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου, γνωστά και ως κύτταρα X/A ή κύτταρα της γκρελίνης τα οποία εντοπίζονται κυρίως στο θόλο.^{117, 118} Περίπου 2/3 με 3/4 των επιπέδων της γκρελίνης στην κυκλοφορία προέρχονται από το στόμαχο. Μικρότερες συγκεντρώσεις παράγονται σε άλλες θέσεις όπως στο λεπτό έντερο με το δωδεκαδάκτυλο να παράγει 10 φορές μικρότερη ποσότητα γκρελίνης συγκριτικά με το στόμαχο.^{118, 119}

Η γκρελίνη είναι ο ενδογενής σύνδεσμος του υποδοχέα που επάγει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GHS-R1a)¹¹⁷. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι το πεπτίδιο αυτό προκαλεί σημαντική αύξηση στην πρόσληψη τροφής με μηχανισμό ανεξάρτητο της αυξητικής

ορμόνης¹²⁰⁻¹²³. Ο GHS-R1a ανευρίσκεται σε πολλές θέσεις. Στο ΚΝΣ, βρίσκεται σε περιοχές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης και του ισοζυγίου ενέργειας, συμπεριλαμβανομένων των πυρήνων του υποθαλάμου, του οπίσθιου πνευμονογαστρικού συμπλέγματος και του μέσο-μεταιχμιακού ντοπαμινεργικού συστήματος.¹²⁴⁻¹²⁶ Η έκφραση του υποδοχέα GHS-R1a έχει περιγραφεί και σε άλλες περιφερικές θέσεις όπως το μυοκάρδιο, ο στόμαχος, το λεπτό και παχύ έντερο, το πάγκρεας, το ήπαρ, τους νεφρούς, τον λιπώδη ιστό, τον πλακούντα και τα Τ κύτταρα.^{124, 125, 127} Μία διαφορετική σειρά βιολογικών δράσεων της γκρελίνης έχουν τεκμηριωθεί, συμπεριλαμβανομένων της επίδρασης στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στην κινητικότητα του εντέρου, στην εξωκρινή έκκριση του παγκρέατος, στην καρδιαγγειακή λειτουργία, στο ανοσοποιητικό και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις.¹²⁸ Η φυσιολογική συσχέτιση των παραπάνω δράσεων παραμένει άγνωστη και ο κύρια αποδεκτός ρόλος της γκρελίνης είναι στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας.

Όταν χορηγείται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) η γκρελίνη προκαλεί τη λήψη τροφής με τρόπο ανάλογο με το νευροπεπτίδιο Υ (NPY).¹²⁰⁻¹²² Η γκρελίνη διεγείρει επίσης την όρεξη και την πρόσληψη τροφής όταν χορηγείται συστηματικά σε τρωκτικά^{120, 123} και σε ανθρώπους¹²⁹. Η ιδιότητα αυτή είναι μοναδική για την γκρελίνη και δεν εμφανίζεται σε κανένα άλλο γνωστό νευροπεπτίδιο ή ορμόνη. Η διάρκεια διέγερσης της σίτισης ως απάντηση στην κεντρική ή περιφερική χορήγηση γκρελίνης είναι σύντομη, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την κεντρική δράση του NPY. Η γκρελίνη δρα στον τοξοειδή πυρήνα μέσω νευρώνων NPY / AgPR που σχεδόν όλοι εκφράζουν τον GHS-R1a.¹³⁰ Η γκρελίνη διεγείρει πιο ισχυρά την σίτιση όταν χορηγείται άμεσα στον τοξοειδή πυρήνα γιατί διεγείρει την απελευθέρωση του NPY από τον υποθάλαμο.¹²³

Τα επίπεδα πλάσματος της γκρελίνης αυξάνονται στη νηστεία και παρουσιάζουν πτώση μετά από σίτιση σε τρωκτικά και ανθρώπους.¹³¹⁻¹³³ Μεταγενετικά, οι τιμές γκρελίνης του πλάσματος καταστέλλονται ανάλογα με το προσλαμβανόμενο θερμιδικό φορτίο.¹³⁴ Ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι το λίπος καταστέλλει περισσότερο την γκρελίνη συγκριτικά με τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες.^{135, 136} Αυτό έως ένα βαθμό μπορεί να εξηγήσει τη μειωμένη όρεξη και τη σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους που συνοδεύει τις δίαιτες που είναι πλούσιες σε λίπος. Ο συνδυασμός των παραπάνω στοιχείων τονίζει τη δράση της γκρελίνης ως παράγοντα που προκαλεί έναρξη της σίτισης. Το κατά πόσο η γκρελίνη είναι ο μόνος παράγοντας που σχετίζεται με την έναρξη της σίτισης δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

Στον άνθρωπο τα επίπεδα της γκρελίνης είναι αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση λίπους και οι τιμές της είναι χαμηλές στους παχύσαρκους, υψηλότερες σε

άτομα φυσιολογικού βάρους και πολύ υψηλές σε καχεκτικούς ασθενείς λόγω υποκείμενης νόσου όπως νευρογενή ανορεξία, καρκίνο και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.¹³⁷⁻¹⁴²

Το γεγονός αυτό έχει ερμηνευτεί ως αντιροποηστικός μηχανισμός προκειμένου να ανασταλεί η υπερσίτιση στους παχύσαρκους και να αυξηθεί η σίτιση στους λιποβαρείς. Οι τιμές της γκρελίνης αυξάνονται μετά από απώλεια βάρους με δίαιτα και άσκηση και καταστέλλονται με υπερσίτιση.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Τα επίπεδα της γκρελίνης μεταβάλλονται με τρόπο αντίστροφο από αυτά της λεπτίνης, αντικατοπτρίζοντας τη γενική κατάσταση θρέψης και ενισχύοντας την άποψη περί εμπλοκής της γκρελίνης στη μακροχρόνια ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Μία εξαίρεση στην παραπάνω παρατήρηση είναι το σύνδρομο Prader-Willi όπου οι ασθενείς έχουν υψηλές τιμές γκρελίνης τόσο στη νηστεία αλλά και μεταγευματικά, γεγονός που πιθανόν συμβάλει στην παχυσαρκία των συγκεκριμένων ασθενών.^{146, 147}

Αμυλίνη

Η αμυλίνη ανακαλύφθηκε το 1987 όταν απομονώθηκε από εναποθέσεις αμυλοειδούς που πάρθηκαν μετά θάνατον από πάγκρεας ασθενών με διαβήτη τύπου ΙΙΙ. Είναι μια πεπτιδική ορμόνη αποτελούμενη από 37 αμινοξέα, που βρίσκεται μαζί με την ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία των β-κυττάρων του παγκρέατος. Και οι δύο ορμόνες εκκρίνονται σε απάντηση τροφικών ερεθισμάτων και άλλων εκκριταγωγών.

Μελέτες σε ανθρώπους έχουν αποδείξει ότι οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης και της αμυλίνης στο πλάσμα αυξάνονται και ελαττώνονται παράλληλα, ακολουθώντας τα γεύματα. Οι συγκεντρώσεις αμυλίνης πλάσματος είναι υψηλότερες στους παχύσαρκους από ότι στα άτομα φυσιολογικού βάρους.^{166,167} Η εξωγενής χορήγηση αμυλίνης μειώνει τη λήψη τροφής και το σωματικό βάρος.¹⁶⁸

Τα αποτελέσματα των μελετών σε πειραματόζωα υποστηρίζουν την άποψη ότι η αμυλίνη συμπληρώνει τη δράση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης, ρυθμίζοντας την είσοδό της μέσω δύο κυρίως μηχανισμών. Πρώτον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αμυλίνη καθυστερεί την προώθηση των τροφών στο λεπτό έντερο και έτσι τροποποιεί την είσοδο της γλυκόζης, την προερχόμενη από το γεύμα, στην κυκλοφορία. Πιο πρόσφατα καταδείχθηκε ότι η αμυλίνη μπορεί επίσης να καταστείλει την έκκριση του μεταγευματικού γλυκογόνου και αυτό μπορεί με τη σειρά του να βοηθάει στην ελάττωση της παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης.

Μελέτες της φυσιολογικής δράσης της αμυλίνης στα ζώα έχουν δείξει ότι αυτή δοσοεξαρτώμενα περιορίζει την άφιξη των τροφών στο λεπτό έντερο και έτσι ελαττώνει την είσοδο της εξωγενούς γλυκόζης στην κυκλοφορία. Παρομοίως, σε ασθενείς με τύπου II διαβήτη που τους χορηγήθηκε ενδοφλεβίως αμυλίνη παράλληλα με τη συνήθη πρωινή δόση της ινσουλίνης τους, υπήρξε μία καθυστέρηση στην άφιξη της τροφής στο λεπτό έντερο και ως εκ τούτου στην περιφερική κυκλοφορία. Αυτή η ανασταλτική επίδραση της αμυλίνης στην άφιξη της τροφής επιβράδυνε την παρουσία της εξωγενούς γλυκόζης και έτσι ελάττωσε τη μεταγενεματική γλυκαιμία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II.¹⁶⁹ Ίσως η ανορεξιογόνος δράση της αμυλίνης να σχετίζεται με το σύστημα σεροτονίνης-ισταμίνης-ντοπαμίνης στον εγκέφαλο καθώς και με τη ρύθμιση της έκκρισης του NPY.¹⁶⁶

Ομάδα των παγκρεατικών πολυπεπτιδίων (PP fold)

Στην οικογένεια των παγκρεατικών πολυπεπτιδίων ανήκουν το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP), το πεπτίδιο τυροσίνης-τυροσίνης-YY (PYY), και το νευροπεπτίδιο Y (NPY). Τα πεπτίδια αυτά ασκούν τη δράση τους μέσω μίας οικογένειας Y υποδοχέων οι οποίοι συνδέονται με πρωτεΐνη G. Τέσσερις υποκατηγορίες υποδοχέων έχουν ανευρεθεί- Y1, Y2, Y4 και Y5 και όλοι τους εκφράζονται στον υποθάλαμο.¹⁴⁸ Οι Y1 και Y5 έχουν θεωρηθεί οι υποδοχείς μέσω των οποίων το NPY επάγει την όρεξη. Ο Y2 υποδοχέας αντίστοιχα θεωρείται ο υποδοχέας του PYY μέσω του οποίου επάγει την ανορεξία και τέλος ο Y4 είναι ο υποδοχέας μέσω του οποίου το PP προκαλεί ανορεξία.

Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) αποτελείται από 36 αμινοξέα, παράγεται από τα PP νησιδιακά κύτταρα του παγκρέατος και ο φυσιολογικός του ρόλος δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Πιστεύεται ότι μειώνει τη λήψη τροφής δρώντας είτε κεντρικά στον μεσεγκέφαλο και στον υποθάλαμο, είτε διά του πνευμονογαστρικού νεύρου μια και έχει ανευρεθεί απώλεια της ανορεξιογόνου δράσης του μετά από βαγοτομή σε τρωκτικά.¹⁶² Όπως και με το PYY η περιφερική του χορηγήση έχει ανορεξιογόνο δράση ενώ μετά από χορήγησή του στο ΚΝΣ παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη τροφής.¹⁶³ Η έκκρισή του διεγείρεται από την τροφή και κυρίως από τις πρωτεΐνες, ενώ μειωμένα επίπεδά του παρατηρούνται στους παχύσαρκους.^{164,165}

Η συγκέντρωση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου αυξάνεται σημαντικά κατά την υπογλυκαιμία που προκαλείται από ινσουλίνη. Η επίδραση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου

είναι διφασική. Αρχικά αυξάνει και στη συνέχεια αναστέλλει την έκκριση παγκρεατικών ενζύμων, ύδατος και ηλεκτρολυτών αντιμαχόμενο συνεπώς τις διεγερτικές επιδράσεις της σεκρετίνης και της χολοκυστοκινίνης. Το παγκρεατικό πολυπεπίδιο αυξάνει την κινητικότητα του εντέρου και την κένωση του στομάχου, καθώς και τη χαλάρωση του πυλωρικού σφιγκτήρα του κόλου και της κύστης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μεταβάλλονται φυσιολογικά με την ηλικία, το είδος της τροφής και την ώρα της αιμοληψίας.

Υψηλά επίπεδα νηστείας μπορεί να υποδηλώνουν παρουσία παγκρεατικού όγκου για αυτό και χρησιμοποιείται ως δείκτης στην αντιμετώπιση ασθενών με όγκο παγκρεατικής προέλευσης καθώς και στον έλεγχο οικογενειών με πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου I (MEN I).

Χαμηλές τιμές μετά από διέγερση με πρωτεϊνούχο γεύμα μπορεί να υποδηλώνουν βλάβη του πνευμονογαστρικού ή χρόνια παγκρεατίτιδα

Πεπτίδιο τυροσίνης-τυροσίνης-YY (PYY)

Το PYY υπάρχει σε δύο μορφές το PYY₁₋₃₆ και το PYY₃₋₃₆ που είναι η κύρια μορφή στην κυκλοφορία και είναι ένα πεπτίδιο 34 αμινοξέων που δημιουργείται από την αφαίρεση δύο αμινοξέων (Tyr-Pro) από το N άκρο του αρχικού μορίου της PYY από τη διπεπτιδική πεπτιδάση IV (DPPIV).¹⁴⁹ Παρότι το PYY συνδέεται με την ίδια ευκολία σε όλους τους Y υποδοχείς, το PYY₃₋₃₆ συνδέεται εκλεκτικά με τους Y2 υποδοχείς.¹⁴⁸

Το PYY εκκρίνεται από τα εντερο-ενδοκρινικά L κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται διάσπαρτα σε όλο το γαστρεντερικό σύστημα αλλά με μεγαλύτερη συγκέντρωση ανευρίσκονται στην περιφερική του μοίρα. Ανοσο-χημικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παραγωγή PYY είναι μηδενική στο στόμαχο, πολύ μικρή στο δωδεκαδάκτυλο και τη νήστιδα, υψηλή στον ειλεό και το παχύ έντερο και πολύ υψηλή στο ορθό. Το PYY απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μετά από λήψη γεύματος και η έκκρισή του καταστέλλεται στη νηστεία.¹⁵⁰

Το PYY έχει πολλές επιδράσεις στο γαστρεντερικό σύστημα. Η χορήγηση PYY αυξάνει την απορρόφηση υγρών και ηλεκτρολυτών από τον ειλεό μετά από γεύμα, καταστέλλει τις εκκρίσεις του παγκρέατος και του στομάχου, μειώνει τη σύσπαση της χοληδόχου κύστης και αναστέλλει τη γαστρική κένωση.¹⁵¹ Η χορήγηση PYY περιφερικά, όπως και η γκρελίνη επιδρά σε διάφορα οργανικά συστήματα. Έτσι έχει δειχθεί ότι μειώνει την καρδιακή παροχή, προκαλεί αγγειοσύσπαση, μειώνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης καθώς και τις συγκεντρώσεις της ρενίνης και αλδοστερόνης στον ορό.¹⁵¹

Η αύξηση του PYY μετά από σίτιση λειτουργεί ως σήμα κορεσμού προκειμένου να διακοπεί η σίτιση και να αρχίσουν διαδικασίες στο γαστρεντερικό για την πέψη και την απορρόφηση της τροφής. Τα επίπεδα του PYY επηρεάζονται από το θερμιδικό φορτίο και τη σύνθεση της τροφής που καταναλώνεται και φθάνουν στο υψηλότερο επίπεδο μία με δύο ώρες μεταγευματικά.^{150, 152} Η έναρξη της απελευθέρωσης του PYY παρατηρείται προτού η τροφή φθάσει στις περιοχές όπου παράγεται το PYY στο περιφερικό γαστρεντερικό γεγονός που υποδηλώνει ότι το πεπτίδιο απελευθερώνεται μέσω νευρικών αντανακλαστικών πιθανόν δια του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Η συστηματική χορήγηση PYY₃₋₃₆ αναστέλλει τη λήψη τροφής στα τρωκτικά και τον άνθρωπο.¹⁵³⁻¹⁵⁷ Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το PYY₃₋₃₆ αναστέλλει την όρεξη και την πρόσληψη τροφής είναι αμφιλεγόμενος. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε αντίθεση με την περιφερική χορήγηση, η απευθείας χορήγηση στο ΚΝΣ διεγείρει την πρόσληψη τροφής. Αυτό πιστεύεται ότι επιτυγχάνεται μέσω δράσης στους Y1 και Y5 υποδοχείς στους παρακοιλιακούς πυρήνες. Πολλά ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχει άμεση ανορεκτική δράση του PYY₃₋₃₆ στον τοξοειδή πυρήνα. Η δράση αυτή φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω του Y2 υποδοχέα στους ορεξιογόνους NPY νευρώνες.^{153, 158}

Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν τη συσχέτιση της γκρελίνης και του PYY στον έλεγχο της όρεξης. Σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε μονάδες εντατικής θεραπείας έχουν βρεθεί υψηλά επίπεδα PYY και αντίστοιχα χαμηλά γκρελίνης.¹⁵⁹ Επιπλέον, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι η γκρελίνη επάγει την όρεξη αναστέλλοντας τη δράση του PYY και του GLP-1 στη γαστρική κένωση και στη λήψη τροφής.¹⁶⁰

Τα επίπεδα του PYY είναι χαμηλά σε ασθενείς με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία.¹⁵⁴ Έχει δειχθεί ότι οι παχύσαρκοι έχουν μικρότερες συγκεντρώσεις PYY στη νηστεία και μεταγευματικά συγκριτικά με ασθενείς μικρότερου σωματικού βάρους.^{152, 161} Επιπλέον, προκειμένου να παραχθεί ανάλογη έκκριση PYY και ανάλογη ανορεξία οι παχύσαρκοι ασθενείς θα πρέπει να καταναλώσουν πολύ μεγαλύτερο θερμιδικό φορτίο.¹⁵²

Προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1)

Οι ινκρετίνες (incretins) είναι ορμόνες που εκκρίνονται από το επιθήλιο του εντέρου μετά από λήψη τροφής και προκαλούν μείωση της γλυκόζης του αίματος μέσω διέγερσης της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος.¹⁷⁰⁻¹⁷² Η πρώτη ινκρετίνη που ανακαλύφθηκε ήταν το πολυπεπτίδιο που αναστέλλει τη γαστρική έκκριση (GIP).¹⁷³ Η δεύτερη σε σειρά ινκρετίνη που ανακαλύφθηκε ήταν το GLP-1. Το GLP-1 προέρχεται από το γονίδιο του προ-

γλουκαγόνου, η μετάφραση του οποίου παράγει επίσης το γλουκαγόνο, το GLP-2 και την οξυμοντουλίνη.¹⁷⁴ Το GLP-1 είναι ομόλογο του γλουκαγόνου κατά 50% ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων και στη βάση αυτή οφείλεται η ονομασία του (glucagon like peptide).

Το GLP-1 εκκρίνεται από τα ενδοκρινικά κύτταρα L του εντέρου, που εντοπίζονται κυρίως στον τελικό ειλέο και το παχύ έντερο και σε μικρότερη συγκέντρωση στον υπόλοιπο γαστρεντερικό σωλήνα.^{175, 176} Η έκκριση του GLP-1 από τα κύτταρα L επηρεάζεται από την τροφή καθώς και από ενδοκρινικά και νευρικά ερεθίσματα.

Η λήψη τροφής στον άνθρωπο συνοδεύεται από ταχεία έκκριση GLP-1.^{177, 178} Η έκκριση του GLP-1 έχει διφασική μορφή, με μία πρώιμη φάση έκκρισης (10-15 λεπτά μεταγευματικά) και μία δεύτερη, όψιμη φάση έκκρισης (30-60 λεπτά μεταγευματικά).¹⁷⁸ Η πλειονότητα των L κυττάρων που εκκρίνουν το GLP-1 βρίσκονται στον τελικό ειλέο και είναι αμφίβολο αν η πρώιμη φάση έκκρισης οφείλεται στην επαφή της τροφής με τα κύτταρα αυτά. Μελέτες έχουν δείξει ότι το αυτόνομο νευρικό σύστημα, ο νευροδιαβιβαστής GRP, η ακετυλοχολίνη και το GIP συμβάλλουν στην ταχεία έκκριση GLP-1 μετά από λήψη γεύματος. Ο ρόλος του πνευμονογαστρικού νεύρου, ως διαβιβαστή στην έκκριση GLP-1 μεταγευματικά έχει δείχθει σε πειραματόζωα όπου μετά από αμφοτερόπλευρη υποδιαφραγματική βαγοτομή, η επαγωγή της έκκρισης του GLP-1 μετά από χορήγηση λίπους χανόταν, ενώ αντίθετα ο άμεσος ηλεκτρικός ερεθισμός των κοιλιακών κλάδων του πνευμονογαστρικού συνοδευόταν από αύξηση της έκκρισης του GLP-1.¹⁷⁹

Σε αντίθεση με την πρώιμη φάση, η όψιμη φάση έκκρισης του GLP-1 προκαλείται ως επί το πλείστον από την επαφή της τροφής με τα L κύτταρα στην περιφερική μοίρα του ειλεού.¹⁸⁰ Συνεπώς, η τροφή προκαλεί ερεθίσματα τα οποία μεταφέρονται στα L κύτταρα είτε άμεσα με την επαφή της τροφής με τα L κύτταρα, είτε έμμεσα μέσω νευρικών και ενδοκρινικών μηχανισμών.

Η ημίσεια ζωή της βιολογικά ενεργού μορφής του GLP-1 στην κυκλοφορία είναι λιγότερο από 2 λεπτά, λόγω της ταχείας απενεργοποίησής του από το πρωτεολυτικό ένζυμο διπεπτιδική διπεπτιδάση-4 (DPPIV).¹⁸¹

Στα τρωκτικά και τον άνθρωπο ο υποδοχέας του GLP-1 (GLP-1R) εντοπίζεται σε πολλούς ιστούς όπως τα κύτταρα α-,β- και δ- του παγκρέατος, τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς, το στόμαχο, το λεπτό έντερο, την υπόφυση, το δέρμα, τα γάγγλια του πνευμονογαστρικού και πολλές περιοχές του ΚΝΣ όπως τον υποθάλαμο και το στέλεχος. Στο πάγκρεας το GLP-1 προκαλεί ποικίλες βιολογικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη έκκρισης της ινσουλίνης.¹⁸² Επιπλέον, το GLP-1

αυξάνει την ευαισθησία των β κυττάρων στη γλυκόζη και βελτιώνει την ικανότητά τους να απαντούν σε αυτή.¹⁸³ Το GLP-1 αναστέλλει την έκκριση του γλουκαγόνου και επάγει την έκκριση της σωματοστατίνης. Ο μηχανισμός αναστολής της έκκρισης του γλουκαγόνου δεν είναι πλήρως κατανοητός, ωστόσο η επαγωγή της έκκρισης της σωματοστατίνης επιτυγχάνεται άμεσα μέσω της δέσμευσης στον GLP-1R στα δ κύτταρα.¹⁸⁴

Το GLP-1 επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη νέο-γένεση των β κυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση με αποτέλεσμα την αύξηση της μάζας των β κυττάρων. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση GLP-1 σε κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και σε κύτταρα των παγκρεατικών πόρων επάγει την εξαλλαγή τους σε β κύτταρα που παράγουν και εκκρίνουν ινσουλίνη ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης.¹⁸⁵

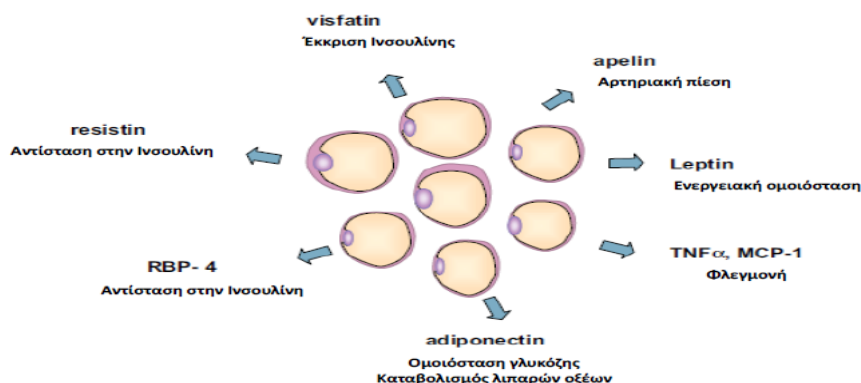
Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι η κεντρική ή η περιφερική χορήγηση GLP-1 μειώνει βραχυπρόθεσμα τη λήψη τροφής και υγρών και συνοδεύεται από μείωση του σωματικού βάρους.¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ Το GLP-1 είναι σχετικώς μικρό μόριο και περνά εύκολα τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό. Για το λόγο αυτό επιτυγχάνει άμεση καταστολή της σίτισης μέσω άμεσης επίδρασης στον GLP-1R που εντοπίζεται στον υποθάλαμο, στην περιοχή που ρυθμίζει τη συμπεριφορά της σίτισης. Επιπλέον, το GLP-1 επιδρά και έμμεσα στην καταστολή της σίτισης μέσω αναστολής της γαστρικής κένωσης γεγονός που οδηγεί σε γαστρική διάταση και αίσθημα κορεσμού.

Το GLP-1 έχει ισχυρή ανασταλτική δράση στην πενταγαστρίνη και στη μεταγευματική γαστρική έκκριση και κένωση. Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης μειώνει τη μεταγευματική αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στον ορό μέσω μείωσης του ρυθμού διέλευσης της τροφής από το στόμαχο στο λεπτό έντερο. Με τον τρόπο αυτό τα επίπεδα της γλυκόζης εξισορροπούνται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά από εξωγενή χορήγηση GLP-1.^{190, 191} Η αναστολή της γαστρικής έκκρισης, μετά από χορήγηση GLP-1, συμβάλλει επίσης στην παρατηρούμενη μείωση των μεταγευματικών επιπέδων της γλυκόζης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.¹⁹²

Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινικό όργανο

Είναι πλέον γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός είναι ενδοκρινικά ενεργός και εκκρίνει ένα μεγάλο αριθμό ορμονών και άλλων μεταβολικά ενεργών πεπτιδίων (Εικόνα 6). Καθώς ο λιπώδης ιστός αυξάνει σε μέγεθος παρατηρείται μεταβολή στις συγκεντρώσεις μεγάλου αριθμού ορμονών, κυτταροκινών και πολυπεπτιδίων που σχετίζονται με την ανάπτυξη

μεταβολικού συνδρόμου. Το 1994 ανακαλύφθηκε η λεπτίνη, η ανακάλυψη της αποτέλεσε σταθμό για τον έλεγχο της ρύθμισης της



Εικόνα 6: Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινικό όργανο.

White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity Maria Eugenia Frigolet Vázquez-Vela, Nimbe Torres, and Armando R. Tovar. Archives of Medical Research 39 (2008) 715-728

Λεπτίνη

Εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία. Περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μεταφέρει στον εγκέφαλο πληροφορίες σχετικές με το μέγεθος των αποθηκών ενέργειας στο λιπώδη ιστό, ενεργοποιώντας υποθαλαμικά κέντρα που ρυθμίζουν το σωματικό βάρος αλλά και το ενεργειακό ισοζύγιο. Η λεπτίνη εμπλέκεται σε πολλά νευροενδοκρινικά κυκλώματα και με τη δράση της αυτή ρυθμίζει σε πολλά επίπεδα τον υποθαλαμο-υποφυσιακό άξονα.

Υποδοχείς της λεπτίνης υπάρχουν όμως και σε περιφερικούς ιστούς, υποδεικνύοντας σημαντικές δράσεις της ορμόνης και στην περιφέρεια. Οι δράσεις της λεπτίνης έχουν ως μεσολαβητές πολλά άλλα πεπτιδία στα ενδοκρινικά-νευρωνικά κυκλώματα ελέγχου της όρεξης και της ενεργειακής ομοιόστασης. Σημαντικό ρόλο ανάμεσα σε αυτά διαδραματίζει το νευροπεπτίδιο Υ στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Το νευροπεπτίδιο αυτό ελαττώνει την όρεξη.¹¹⁵ Η λεπτίνη μειώνει την έκκριση του από τον υποθάλαμο, οδηγώντας σε μείωση της πρόσληψης της τροφής και αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η επίδρασή της αυτή στο αυτόνομο νευρικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα, μεταξύ των άλλων, την αυξημένη θερμογένεση, δράση που αντιστρατεύεται την παχυσαρκία.

Η συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων παχυσαρκίας του ανθρώπου είναι πολυγονιδιακή και, παρά την αρχική αισιοδοξία (όταν ανακαλύφθηκε η λεπτίνη και η έλλειψή της στα παχύσαρκα ob/ob ποντίκια), δεν οφείλεται σε έλλειψη λεπτίνης.¹¹² Η

υπερλεπτιναιμία και η λεπτινοαντοχή φαίνεται να είναι ο κανόνας στην ανθρώπινη παχυσαρκία.^{112, 116} Δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά μειώνουν επίσης την έκφραση του υποδοχέα της λεπτίνης, συμβάλλοντας στη λεπτινοαντοχή.¹¹²

Αρκετά νεότερα δεδομένα υπάρχουν και για την κοινή δράση της λεπτίνης και της ινσουλίνης. Είναι γνωστό ότι τόσο η λεπτίνη όσο και η ινσουλίνη αναστέλλουν την πρόσληψη της τροφής. Στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου υπάρχουν υποδοχείς και για τις δύο ορμόνες. Πάντως, η σχέση των δύο ορμονών φαίνεται ότι είναι αρκετά πολύπλοκη και ασκείται και στην περιφέρεια, όπως για παράδειγμα στο ήπαρ, όπου η λεπτίνη προάγει τη δράση της ινσουλίνης στην αναστολή της νεογλυκογένεσης και της γλυκογονόλυσης.¹¹²

Γ. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ

1. Περιορισμός

Ο γαστρικός περιορισμός επιτυγχάνεται με τη δημιουργία του μικρού γαστρικού θυλάκου που προκαλεί πρόωμο αίσθημα κορεσμού, με αποτέλεσμα να μειώνεται η ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής. Επιπλέον το αίσθημα κορεσμού παρατείνεται λόγω της καθυστερημένης κένωσης του θυλάκου ως αποτέλεσμα του μικρού εύρους της επικοινωνίας του θυλάκου με τον υπόλοιπο στόμαχο.³³⁴⁻³³⁶

2. Ορμονικές μεταβολές-Μεταβολική Χειρουργική

Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι στο ανώτερο πεπτικό παράγονται πεπτίδια-σήματα που παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην ρύθμιση της ποσότητας της προσλαμβανόμενης τροφής και στο μεταβολισμό της γλυκόζης, μέσω της ενεργοποίησης του έντερο-εγκεφαλο-ηπατικού άξονα.^{431, 432} Η ορεξιογόνος ορμόνη γκρελίνη εκκρίνεται από το θόλο του στομάχου με την πρόσληψη τροφής. Μετά από γαστρική παράκαμψη⁴²⁶ και σε ορισμένες τεχνικές χολοπαγκρεατικής εκτροπής, που η τροφή δεν περνά από το θόλο και το υπόλοιπο στομάχι, η γκρελίνη παραμένει χαμηλή στο αίμα περιορίζοντας την όρεξη και τη συνεχιζόμενη κατανάλωση τροφής³³⁷. Η αφαίρεσης του θόλου του στομάχου μετά από επιμήκη γαστρεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την μεγάλη μείωση των επιπέδων της γκρελίνης³³⁸⁻³⁴⁰ Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν επίσης ότι η επιμήκη γαστρεκτομή πλην της ταχύτερης γαστρικής κένωσης^{405, 423, 424} μειώνει και το χρόνο που χρειάζεται για να φθάσει η τροφή στην ειλεότυφλική βαλβίδα,^{434, 435} έχοντας ως αποτέλεσμα την έκκριση ενός αριθμού

πεπτιδίων-σημάτων.^{406, 429, 430} Ορμόνες όπως το GLP-1,^{427, 428} το PYY και η οξυμοντουλίνη που παράγονται στον ειλέο από τα L κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου παρουσία σημαντικής ποσότητας απέπτου τροφής προκαλούν σημαντική ανορεξία μειώνοντας την πρόσληψη τροφής.^{339, 340}

Η είσοδος γλυκόζης στη νήστιδα, μετά από γαστρική παράκαμψη και ορισμένους τύπους χολοπαγκρεατικής εκτροπής, λόγω της υψηλής ωσμωτικότητας προκαλεί μετακίνηση υγρών από την κυκλοφορία στον αυλό του εντέρου για να επιτευχθεί αραίωση. Προκαλούνται, για το λόγο αυτό, ταχυκαρδία, εφίδρωση και τάση για λιποθυμία. Επιπλέον, η διάταση του εντέρου προκαλεί την έκκριση από τα κύτταρα του βλεννογόνου αγγειοδραστικών πεπτιδίων που προκαλούν ερυθρότητα και αίσθημα τάσης στο πρόσωπο. Τα συμπτώματα αυτά, γνωστά ως σύνδρομο Dumping, οδηγούν στην αποφυγή λήψης καθαρών υδατανθράκων με αποτέλεσμα τη μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων.³⁴¹⁻³⁴³

Τελευταία νέες έρευνες κάνουν λόγο για την σημασία της εντερικής γλυκονεογέννησης και τον ρόλο της πυλαίας φλέβας στην πρόσληψη σημάτων που δρώντας κεντρικά πιθανά να προάγουν το αίσθημα του κορεσμού και να ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης.⁴³³

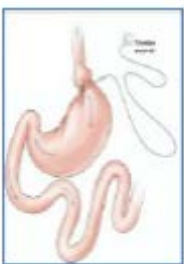
3. Δυσαπορρόφηση

Η μερική δυσαπορρόφηση λίπους και συμπλόκων υδατανθράκων στις χολοπαγκρεατικές εκτροπές επιτυγχάνεται με τη συνάντηση της χολής και των παγκρεατικών υγρών με την προσλαμβανόμενη τροφή στο τελικό τμήμα του ειλεού, με αποτέλεσμα να μειώνεται η απορρόφηση των συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών σε ποσοστό 70-80% των προσλαμβανόμενων.^{344, 345}

Είναι προφανές ότι η εγχείρηση αναγκάζει τον ασθενή να τροποποιήσει τη συμπεριφορά του προκειμένου να προσαρμοστεί στις νέες συνθήκες που διαμορφώνει το χειρουργείο. Για παράδειγμα, ένας ασθενής που καταναλώνει ένα γεύμα που υπερβαίνει τη χωρητικότητα του γαστρικού θυλάκου μπορεί να νοιώσει επιγαστραλγία, ναυτία, έμετο ή ανάρροια. Η σημαντική μείωση της πρόσληψης γλυκόζης και λίπους αποτελεί αναγκαία προσαρμογή για τους ασθενείς με γαστρική παράκαμψη ή χολοπαγκρεατική εκτροπή, προκειμένου να αποφύγουν το σύνδρομο Dumping και τις εξεσημασμένες διάρροιες. Οι διάρροιες μπορεί να οδηγήσουν σε ραγάδες δακτυλίου, περιεδρικά αποστήματα, συρίγγια, αιμορροΐδες και στη σοβαρή μεταβολική επιπλοκή της υπολευκωματιναϊμίας. Η εμπειρία

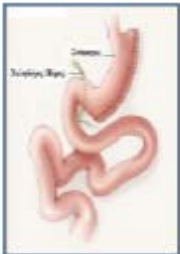
δείχνει ότι οι περισσότεροι ασθενείς με την πάροδο του χρόνου τροποποιούν τη διατροφική τους συμπεριφορά ώστε να ελαχιστοποιούνται οι παραπάνω ανεπιθύμητες δράσεις.

Οι μηχανισμοί που προκαλούν την απώλεια βάρους και τη διατήρησή της στο χρόνο για κάθε μία από τις σύγχρονες επεμβάσεις παρουσιάζονται επιγραμματικά στον πίνακα 4.



ASGB

- Μειωμένη θερμιδική πρόσληψη λόγω πρώιμου κορεσμού



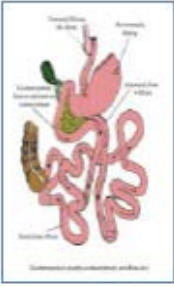
LSG

- Μειωμένη θερμιδική πρόσληψη, λόγω πρώιμου κορεσμού και μείωσης της όρεξης
- Αλλαγές στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών λόγω της εκτομής του θόλου του στομάχου και της γρήγορης προώθησης της άπεπτης τροφής στον τελικό ειλεό



RYGBP

- Μειωμένη θερμιδική πρόσληψη λόγω πρώιμου κορεσμού και μείωσης της όρεξης
- Αλλαγές στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών, λόγω της παράκαμψης του περιφερικού τμήματος του στομάχου και της αρχικής μοίρας της νήστιδας



BPD

- Μειωμένη θερμιδική πρόσληψη λόγω μείωσης της όρεξης
- Αλλαγές στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών, λόγω εκτομής ή παράκαμψης του περιφερικού τμήματος του στομάχου και της νήστιδας
- Δυσασπορρόφηση λίπους και σύμφοκων υδατανθράκων

Πίνακας 4: Μηχανισμοί που οδηγούν σε απώλεια βάρους μετεγχειρητικά

4. Αποτελέσματα των χειρουργικών επεμβάσεων

Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν την αποτελεσματικότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας και των συνοδών αυτής νοσημάτων

4.1 Απώλεια βάρους

Η μέση απώλεια βάρους στα δέκα χρόνια, συνολικά για όλους τους τύπους εγχειρήσεων και χωρίς ιδιαίτερη επιλογή του τύπου της εγχείρησης σε σχέση με τα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς, είναι της τάξης του 60% του υπερβάλλοντος βάρους σώματος.³⁴⁶(Πίνακας 5)



Πίνακας 5: Η μέση απώλεια βάρους για όλους τους τύπους εγχειρήσεων.³⁴⁶

Η μέγιστη απώλεια παρατηρείται ανάλογα με τον τύπο της εγχείρησης 12-18 μήνες μετεγχειρητικά και κυμαίνεται στο 50-80% του υπερβάλλοντος βάρους.³⁴⁶⁻³⁴⁹ Με την πάροδο του χρόνου, ένα μέρος του βάρους που χάθηκε επανακτάται σταδιακά και η μέση τιμή της απώλειας για το ρυθμιζόμενο γαστρικό ιμάντα είναι 40-55% στα 6 χρόνια,^{235 237} 50-60% για τις γαστρικές παρακάμψεις στα 15 χρόνια³⁵⁰⁻³⁵² και 65-80% για τους διάφορους τύπους χολοπαγκρεατικών εκτροπών στα 20 χρόνια.^{353, 354}

Ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται στο 5-40% δε διατηρεί μακροπρόθεσμα απώλεια βάρους >40% του υπερβάλλοντος, που θεωρείται από τους περισσότερους ως το ελάχιστο όριο για την επιτυχία της κάθε εγχείρησης ως προς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη βελτίωση ή ίαση των συνοδών της παχυσαρκίας νοσημάτων. Το μικρότερο ποσοστό αποτυχίας αφορά στις χολοπαγκρεατικές εκτροπές και το μεγαλύτερο το ρυθμιζόμενο γαστρικό ιμάντα..³⁵⁵

4.2 Βελτίωση ή ίαση των συνοδών νοσημάτων

Μετεγχειρητικά παρατηρείται, ανάλογα και με τον τύπο της εγχείρησης, μεγάλη απώλεια σωματικού βάρους ως αποτέλεσμα της μείωσης της λιπώδους μάζας του σώματος ενώ μειώνεται η ενδοκοιλιακή πίεση. Η ελάττωση της λιπώδους μάζας οδηγεί σε μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη^{424, 425} και μαζί με τις ορμονικές αλλαγές που αναφέρθηκαν ήδη, οδηγούν στη βελτίωση ή και στην ίαση των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας. Όπως έχει δείξει πρόσφατη μετα-ανάλυση (πίνακας 6) οι παθήσεις που ορίζουν το μεταβολικό σύνδρομο βελτιώνονται ή και ιώνται σε υψηλά ποσοστά.⁴⁰⁸

Επίσης, ιάται η μελαγχρωματική ακάνθωση, βελτιώνεται ή υποστρέφει πλήρως η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και ομαλοποιείται η γενετήσια λειτουργία και η ορμονική ομοιόσταση, με υποχώρηση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών.³⁵⁵

(%)	Σύνολο	ASGB	RYGBP	BPD
Απώλεια υπερβάλλοντος σωματικού βάρους	61,2	47,4	61,6	70,1
Ίαση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	76,8	47,8	83,8	97,9
Βελτίωση δυσλιπιδαιμίας	70	76,9	91,2	100
Ίαση αρτηριακής υπέρτασης	61,7	43,2	67,5	83,4
Βελτίωση αρτηριακής υπέρτασης	78,5	70,8	87,2	75,1

Πίνακας 6: Θεραπεία μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με την απώλεια βάρους μετά από χειρουργική αντιμετώπιση. JAMA 2004; 292: 1724-1737

Η ενδοκοιλιακή πίεση επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα, με αποτέλεσμα να ιάται η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Μετά από γαστρικές παρακάμψεις και ορισμένους τύπους χολοπαγκρεατικών εκτροπών λόγω της απουσίας οξέος και χολής στο γαστρικό θύλακο υποχωρεί πλήρως η οισοφαγίτιδα και ο οισοφάγος Barrett.^{356, 357} Μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος της φλεβοθρόμβωσης, βελτιώνεται η χρόνια φλεβική ανεπάρκεια σε σημαντικό ποσοστό και βελτιώνεται σημαντικά η αναπνευστική λειτουργία λόγω άρσης του περιορισμού.^{355, 358}

Τέλος, η μείωση του σωματικού βάρους αίρει την αυξημένη φόρτιση στη σπονδυλική στήλη και τις αρθρώσεις των κάτω άκρων^{359, 360}, με αποτέλεσμα να υποχωρούν τα συμπτώματα της εκφυλιστικής οστεοαρθροπάθειας σε μεγάλο βαθμό.^{361, 362}

Είναι προφανές ότι καμία άλλη επέμβαση της χειρουργικής δε μπορεί να θεραπεύσει τόσες πολλές παθήσεις συγχρόνως σε ένα χρόνο, ενώ η ίαση των νοσημάτων έχει ως συνέπεια τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

4.3 Αύξηση της επιβίωσης

Η αύξηση της επιβίωσης σχετίζεται κυρίως με μείωση 28,5% της επίπτωσης καρδιαγγειακών επεισοδίων και μείωση πολλών μορφών καρκίνου σε στατιστικά σημαντικό ποσοστό.^{363, 364} Επίσης καταγράφεται μία εξίσου σημαντική μείωση της ανάγκης για ιατρική παρακολούθηση, νοσοκομειακή περίθαλψη και ελάττωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης.

4.4 Θνητότητα

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, τα ποσοστά περιεγχειρητικής θνητότητας ήταν 0,1% για το γαστρικό δακτύλιο, 0,5% για τις γαστρικές παρακάμψεις και 0,8% για τις χολοπαγκρεατικές εκτροπές.³⁶⁵ Αιτίες θανάτου αποτελούν κυρίως η πνευμονική εμβολή και οι διαφυγές αναστομώνσεων. Στους παράγοντες που έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλουν σε αυξημένη θνητότητα περιλαμβάνονται η περιορισμένη εμπειρία του χειρουργού και γενικότερα του κέντρου αντιμετώπισης τέτοιων ασθενών, η προχωρημένη ηλικία με ύπαρξη σοβαρών συνοδών νοσημάτων, το ανδρικό φύλο και το μέγεθος της παχυσαρκίας (Class IV, BMI > 50 Kg/m²).³⁶⁶⁻³⁶⁸

4.5 Νοσηρότητα – Επιπλοκές

Επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος

Η πνευμονική εμβολή συμβαίνει σε ποσοστό 1-2% και συνοδεύεται από θνητότητα της τάξης του 20-30%.^{369, 370} Για την πρόληψή της εφαρμόζεται συστηματική περιεγχειρητική θρομβοπροφύλαξη με χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε δόσεις 1 mg για κάθε μονάδα δείκτη σωματικής μάζας ανά 12ωρο. Επιπλέον προστασία παρέχεται με την τοποθέτηση συσκευής διαβαθμιζόμενης πίεσης στα κάτω άκρα διεγχειρητικά, η οποία παραμένει μετεγχειρητικά μέχρι την κινητοποίηση του ασθενούς.^{371, 372}

Η κλινική εικόνα της πνευμονικής εμβολής περιλαμβάνει σοβαρή υποξαιμία που συνήθως συνοδεύεται από ταχυκαρδία και υπόταση. Η εικόνα αυτή δε διαφοροποιείται σημαντικά από τη σηπτική εικόνα που προκαλεί η διαφυγή, από την οποία και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί. Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης απαιτείται η διενέργεια αξονικής τομογραφίας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει ενδοφλέβια στάγδην έγχυση κλασικής ηπαρίνης και αναπνευστική υποστήριξη

Οι παχύσαρκοι είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη επιπλοκών από το αναπνευστικό μετεγχειρητικά λόγω της υποκείμενης συνοδού παθολογίας που περιλαμβάνει τα σύνδρομα υποαερισμού και αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.³⁷³ Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναπνευστικών επιπλοκών, του τύπου της κατακράτησης εκκρίσεων, της ατελεκτασίας και της πνευμονίας, μπορεί να περιοριστεί με την εφαρμογή προεγχειρητικά κατάλληλης προετοιμασίας και μετεγχειρητικά με έντονη φυσιοθεραπεία και γρήγορη κινητοποίηση του ασθενούς. Συνιστάται δε η αφαίρεση του ρινογαστρικού σωλήνα άμεσα μετεγχειρητικά, μιας και υπάρχει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ λοιμώξεων αναπνευστικού και μικροεισροφίσεων που προκαλούνται από την παρουσία του.³⁷⁴

Διαφυγή από την αναστόμωση ή από το γαστρικό κολόβωμα

Οι διαφυγές των αναστομών είναι οι σοβαρότερες επιπλοκές. Συμβαίνουν σε ποσοστό 1-5% στις διάφορες μελέτες και συνοδεύονται από υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα.^{375, 376} Η διάγνωσή τους μπορεί να είναι δύσκολη και απαιτείται υψηλός δείκτης υποψίας για την τεκμηρίωση τους. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει ανεξήγητη ταχυκαρδία, που μπορεί να αποτελεί το μοναδικό σύμπτωμα και ποικίλα άλλα όχι σταθερά σημεία σήψης, μια και είναι δυνατόν να απουσιάζουν το κοιλιακό άλγος, ο πυρετός και η λευκοκυττάρωση.

Ένας ασθενής με σημαντική ταχυκαρδία >120 σφύξεις/λεπτό οφείλει να αντιμετωπίζεται ως διαφυγή μέχρι απόδειξης του εναντίου. Εάν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, εξελίσσεται σε σήψη με ταχεία ανάπτυξη ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων.³⁷⁷

Οι διαφυγές των αναστομών συμβαίνουν συχνότερα στο επίπεδο της γαστρονηστιδικής αναστόμωσης, χωρίς να αποκλείονται διαφυγές από τη νηστιδονηστιδική αναστόμωση και τη συρραφή από τη σύγκλιση του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου. Οι διαφυγές συμβαίνουν στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο και η αντιμετώπισή τους οφείλει να είναι άμεση και περιλαμβάνει παροχέτευση, διαδερμική ή χειρουργική, της περιοχής για τον έλεγχο γενικευμένης περιτονίτιδας με παράλληλη εφαρμογή τεχνητής υποστήριξης της θρέψης και χορήγηση αντιβιοτικών. Κάθε ασθενής που εμφανίζεται με πρόιμη αποτυχία απώλειας βάρους ή ανάκτηση του απωλεσθέντος βάρους μετά από γαστρική παράκαμψη θα πρέπει να ελέγχεται για πιθανό γάστρο-γαστρικό συρίγγιο, εάν η τεχνική περιελάμβανε διαμερισματοποίηση και όχι διατομή του στομάχου.³⁷⁸ Μια άλλη κλινική εκδήλωση του γαστρο-γαστρικού συρίγγιου είναι η ανάπτυξη αναστομωτικού έλκους στη γαστρονηστιδική αναστόμωση.

Έλκος – Στένωση - Ειλεός - Χολολιθίαση

Όλες οι αναστομές στο γαστρεντερικό υπόκεινται στον κίνδυνο ανάπτυξης στένωσης.^{379, 380} Οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες τέτοιων στενώσεων στη χειρουργική της παχυσαρκίας περιλαμβάνουν τεχνικά σφάλματα κατά την επέμβαση, υποκλινικές διαφυγές από τις αναστομές, ισχαιμία της Roux έλικας, τάση στην αναστόμωση ή καθυστερημένη ίνωση με αναστομωτικό έλκος. Ο βαθμός της απόφραξης μπορεί να αυξηθεί λόγω τοπικής φλεγμονής και οιδήματος. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ενδοσκοπική διαστολή με μπαλόνι.³⁸¹

Η συχνότητα αναστομωτικού έλκους μετά από γαστρική παράκαμψη κυμαίνεται μεταξύ 1% και 16%.^{382, 383} Στους αιτιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η παραγωγή οξέος από το γαστρικό θύλακο όταν αυτός είναι μεγάλος και έχει μεγάλο αριθμό τοιχωματικών κυττάρων, η λοίμωξη από *H. pylori*, η χρήση μη απορροφήσιμων ραμμάτων και η τοπική ισχαιμία. Οι καπνιστές εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση έλκους γιατί το κάπνισμα αυξάνει την έκκριση γαστρικού οξέος. Η φαρμακευτική θεραπεία με αναστολές της γαστρικής έκκρισης οξέος συνήθως επιλύει το πρόβλημα.^{384, 385}

Η εντερική απόφραξη αποτελεί μετεγχειρητική επιπλοκή με συχνότητα 3 - 5% και μπορεί να οφείλεται στην ανάπτυξη συμφύσεων ή εσωτερικών κηλών ή σε απόφραξη του

εντέρου από φυτοπλήματα.^{386, 387} Η επιπλοκή αυτή αντιμετωπίζεται συντηρητικά ή χειρουργικά όταν υπάρχουν σημεία εντερικής ισχαιμίας.

Η ταχεία απώλεια βάρους είναι γνωστό ότι συμβάλλει στη δημιουργία χολολιθών. Το ποσοστό εμφάνισης χολολιθίασης μετά από γαστρική παράκαμψη ή χολοπαγκρεατική εκτροπή ανέρχεται σε 30% των ασθενών. Για το λόγο αυτό προτείνεται η διενέργεια χολοκυστεκτομής στον ίδιο χρόνο και επί απουσίας χολολιθίασης.³⁸⁸

Ανεπαρκής απώλεια βάρους

Σε ποσοστό 5-40% ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις δε μπορούν να επιτύχουν ή να διατηρήσουν ικανοποιητική απώλεια βάρους στο χρόνο. Σημαντικό ρόλο στη μη επιτυχή απώλεια βάρους παίζει η μη εξατομικευμένη επιλογή του χειρουργείου. Θα πρέπει να αποκλειστεί με απεικονιστικά μέσα τεχνική αποτυχία του χειρουργείου που περιλαμβάνει, ανάλογα με τον τύπο της επέμβασης, διάσπαση της γραμμής συρραφής με δημιουργία γάστρο-γαστρικού συριγγίου, παραμονή τμήματος του θόλου του στομάχου ή διάταση του γαστρικού θυλάκου. Εάν δεν υπάρχει πρόβλημα ο ασθενής παραπέμπεται σε διαιτολογική επανεκτίμηση και παρακολούθηση ώστε να διορθωθούν οι διατροφικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής.

Μεταβολικές διαταραχές

Οι επεμβάσεις περιοριστικού τύπου μπορεί να οδηγήσουν σε έλλειψη μικροθρεπτικών συστατικών εξαιτίας ανεπαρκούς πρόσληψης ή απώλειας λόγω συχνών εμέτων. Έτσι, με την αποφυγή εμέτων και την αναπλήρωση βιταμινών και ιχνοστοιχείων μπορεί να αντιμετωπισθεί το πρόβλημα. Σε επεμβάσεις με στοιχείο δυσαπορρόφησης μικροθρεπτικών συστατικών, όπως οι γαστρικές παρακάμψεις, αναμένεται υποκλινική ή κλινική έλλειψη σιδήρου, ασβεστίου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂.³⁸⁹⁻³⁹¹

Σε επεμβάσεις που προεξάρχει το στοιχείο της μερικής δυσαπορρόφησης λιπών και συμπλόκων υδατανθράκων όπως είναι οι χολοπαγκρεατικές εκτροπές, εκτός της δυσαπορρόφησης των μικροθρεπτικών συστατικών που αναφέρθηκαν μπορεί να εκδηλωθεί επίσης υποπρωτεϊναιμία και έλλειψη λιποδιαλυτών βιταμινών^{392, 393} A, D, E και K. Στον πίνακα 7 συνοψίζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα κάθε τύπου επέμβασης και στον πίνακα 8 παρουσιάζεται η συχνότητα των μεταβολικών ανεπαρκειών στους διάφορους τύπους εγχειρήσεων όπως προκύπτουν από διάφορες δημοσιευμένες μελέτες.

Επεμβάσεις	ASGB/LSG	RYGB	BPD
Απώλεια βάρους	Καλή	Πολύ καλή	Άριστη
Περιορισμοί στη λήψη τροφής	Μεγάλοι	Μέτριοι	Ελάχιστοι
Μεταβολικές επιπλοκές	Ελάχιστες	Υπαρκτές	Συχνές
Λήψη συμπληρωμάτων	Μικρή	Απαραίτητη	Άκρως Απαραίτητη
Έλεγχος συνοδών παθήσεων	Καλός	Πολύ καλός	Άριστος

Πίνακας 7: Σύγκριση μεταξύ των επεμβάσεων της παχυσαρκίας

Επεμβάσεις	ASGB/LSG	RYGB	BPD
Fe	<5%	10-40%	10-40%
B12	<5%	20-70%	25-50%
Φυλλικό οξύ	<5%	1-35%	1-15%
Ca	Όχι	-	2-15%
Vit A	-	-	2-10%
Vit D	-	-	2-10%
Ηπατικές επιπλοκές	Όχι	Όχι	<1%
Υπολευκωματιναιμία	Όχι	Όχι	3-5%

Πίνακας 8: Μεταβολικές ανεπάρκειες των επεμβάσεων της παχυσαρκίας

Είναι σαφές ότι δεν υπάρχει εγχείρηση⁴²⁶ που να επιτυγχάνει την άριστη απώλεια βάρους και την ίαση ή βελτίωση των συνοδών της παχυσαρκίας νοσημάτων χωρίς προσαρμογή του ασθενούς στις νέες διατροφικές συμπεριφορές και χωρίς κανένα κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών. Για τους λόγους αυτούς είναι αναγκαίο εξατομικευμένα και μετά από σχετική μελέτη, να επιλέγεται για κάθε ασθενή εκείνη η επέμβαση που θα παρέχει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα με τους λιγότερους κινδύνους. Παράγοντες που είναι σημαντικοί για την τελική απόφαση είναι το μέγεθος της παχυσαρκίας, η εκτίμηση από

έμπειρο διαιτολόγο για το αν ο ασθενής είναι ισχυρός καταναλωτής γλυκών και λιπαρών τροφών (snacks) ή κυρίως καταναλωτής όγκου καθώς και η παρουσία συγκεκριμένων συνοδών νοσημάτων που βελτιώνονται ή ιώνται με συγκεκριμένο τύπο επέμβασης.

Δ. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1. Σακχαρώδης Διαβήτης. Εισαγωγή, Ορισμός, Ταξινόμηση και Περιγραφή.

1.1 Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που οφείλεται σε απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης.⁴⁴⁴ Η έλλειψη ινσουλίνης προσβάλλει το μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών και προκαλεί μια σημαντική διαταραχή της ομοιόστασης ύδατος και ηλεκτρολυτών. Η από μακρού μεταβολική διαταραχή συνδέεται συχνά με διαρκείς και μη αναστρέψιμες λειτουργικές βλάβες στα κύτταρα του σώματος, με εκείνες του αγγειακού συστήματος να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες. Αυτές οι βλάβες οδηγούν στην ανάπτυξη καλά καθορισμένων κλινικών οντοτήτων, που αποκαλούνται "επιλοκές του διαβήτη" και οι οποίες προσβάλλουν χαρακτηριστικά τα μάτια, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα⁴⁴⁴.

Πρόκειται για μια ασθένεια η προέλευση της οποίας είναι μια γενική διαταραχή του μεταβολισμού. Γενικότερα, ο διαβήτης τύπου 1 εκδηλώνεται σε παιδιά και εφήβους, ενώ ο διαβήτης τύπου 2 είναι κυρίως μια ενήλικη ασθένεια, που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40. Εκδηλώνεται όταν τα κύτταρα δεν αντιδρούν σωστά στην ινσουλίνη και όταν το πάγκρεας δεν μπορεί να παράγει περισσότερη ινσουλίνη ως αντίδραση. Θεραπεία για τον σακχαρώδη διαβήτη δεν υπάρχει, όμως σε μερικές περιπτώσεις, η απώλεια βάρους και η διατήρησή του μπορούν να αναστρέψουν την πορεία της ασθένειας. Αν όμως κάποιος δεν ακολουθεί ή παραμελεί την αγωγή μπορεί να προκαλέσει πολύ σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιλοκές όπως νεφρική ανεπάρκεια, ακρωτηριασμό, και τύφλωση. Από την άλλη πλευρά, ο διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου και επιλοκών γενικά που σχετίζονται με την κακή κυκλοφορία του αίματος.⁴⁴⁵ Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια πάθηση που δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα στην καθημερινή ζωή των διαβητικών και απαιτεί καθημερινή σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης και αίματος με κατάλληλη διαίτα, αντιδιαβητικά δισκία ή την εξωγενή ινσουλίνη.

Η σημασία στην προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου έγκειται στο υψηλό ποσοστό εμφανίσεως απότερων επιλοκών από διάφορα συστήματα. Λόγω των επιλοκών αυτών, οι

διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια ιδιαίτερα συχνή κατάσταση που συνοδεύει τα διαβητικά άτομα σε όλη τους τη ζωή. Είναι παταδεκτό ότι η καλύτερη αντιμετώπιση γίνεται από τον πάσχοντα με την πρυπόθεση βέβαια ότι αυτός συνεργάζεται με τον ιατρό του. Αυτό όμως απαιτεί συστηματική, έντονη και σωστή εκπαίδευση που στόχο έχει την πολύπλευρη φύση του νοσήματος.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι σε αυτή την διδακτορική διατριβή θα γίνει ποιό εκτενείς αναφορά κυρίως στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

1.2 Ορισμός, Ταξινόμηση και Περιγραφή

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα μεταβολικό σύνδρομο, όπως ανέφαιρα και στην εισαγωγή, το οποίο προακλείται από απόλυτη ή σχετική ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης. Αποτέλεσμα της ανεπάρκειας ινσουλίνης είναι οι διαταραχές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπών και των ηλεκτολυτών. Κύριο χαρακτηριστικό είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και συχνά η γλυκοζουρία. Τα αποτελέσματα των μεταβολικών διαταραχών είναι οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και πρώιμη αθηρωμάτωση.

Η ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη βασίζεται στην αιτιολογία του διαβήτη (American Diabetes Association, 2009). Διακρίνεται σε **πρωτοπαθή** και **δευτεροπαθή**.

Ο **πρωτοπαθής** σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες.

1. Διαβήτης τύπου 1 (παλαιότερα αποκαλούμενο νεανικό διαβήτη)
2. Διαβήτης τύπου 2 (παλαιότερα αποκαλούμενο διαβήτη της ώριμης ηλικίας)
3. Διαβήτης κνήσεως

Ο **δευτεροπαθής** σακχαρώδης διαβήτης οφείλεται σε νοσήματα που διακρίνονται σε πέντε κατηγορίες.

1. Παγκρεατικά νοσήματα
 - Χρόνια παγκρεατίτιδα
 - Παγρεατεκτομή
 - Ca παγκρέατος
 - Αιμοχρωμάτωση

2. Ενδοκρινικά νοσήματα

- Σύνδρομο Cushing
- Μεγαλακρία
- Θυρεοτοξίκωση
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Γλυκαγόνομα
- Αυτοάνοσα πολυαδενικά σύνδρομα

3. Διαβήτης από φάρμακα και τοξίνες

- Γλυκοκορτικοειδή και ACTH
- Θειαζίδες
- Φαινιτοίνη
- Πενταμιδίνη

4. Διαβήτης από ανωμαλίες της ινσουλίνης και των υποδοχέων της

- Ελλείματα του υποδοχέα
Τύπου Α. Ανώμαλη ανταπόκριση του υποδοχέα
Τύπου Β. Αντισώματα έναντι του υποδοχέα

5. Διαβήτης συνδιαζόμενος με γενετικά σύνδρομα

- Σύνδρομο DIDMOAD (Άπιος διαβήτης, ατροφία οπτικού νεύρου, κώφωση)
- Κυστική ίνωση

1.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1. Επιδημιολογία και παθογένεση

Επιδημιολογία

Η επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 διαμορφώνεται σε συσχέτιση με τις γεωγραφικές και εθνικές συγκυρίες. Η επίπτωση του είναι χαμηλή στην Ασία ενώ είναι συχνότερος στη λευκή φυλή. Στην Κεντρική Ευρώπη μπορεί κανείς να συμπεράνει από τις γνωστές επιδημιολογικές μελέτες ότι 0.3% του πληθυσμού πάσχουν από διαβήτη τύπου 1 με ίση κατανομή και στα δύο φύλα. Η εμφάνιση αυτού του είδους του διαβήτη είναι πολύ συχνότερη κατά την εφηβεία. Τόσο για τον διαβήτη τύπου 1 όσο και για τον διαβήτη τύπου 2, σημαντικό ρόλο παίζουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.

Παρόλο που το ειδικό γονίδιο στο μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (HLA) που συνδέεται με το διαβήτη τύπου 1 δεν είναι γνωστό, φαίνεται πιθανότερο να ανήκει στην τάξη 2 του συστήματος και να σχετίζεται με το βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6. Το 95% περίπου των ατόμων με διαβήτη τύπου 1 υπάρχει έκφραση αλληλίων DR3 ή DR4, έναντι

ποσοστού έκφρασης 40% στα μη διαβητικά άτομα. Ετεροζυγώτες με τον DR3/DR4 φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 1. Τα ευρήματα από μονοωγενή δίδυμα, σύμφωνα με τα οποία το ένα παιδί παρουσίασε διαβήτη τύπου 1, δείχνουν ότι μόνο το 30%-40% των αδελφών θα νοσήσει από το διαβήτη. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες στην έκφραση της νόσου, εκτός από τους <<διαβητογόνους>> γόνους. Ο μοναδικός παράγοντας από το περιβάλλον, που έχει καταδειχθεί να αυξάνει σαφώς την πιθανότητα για εμφάνιση της νόσου, είναι η συγγενής ερυθρά. Περίπου 20% των εμβρύων που προσβάλλονται από τον ιό θα αναπτύξουν αργότερα διαβήτη και θα παρουσιάζουν έκφραση στο HLA των DR3 και DR4. Κατά καιρούς διάφοροι ιοί (Coxsackie B4, Echo, μεγαλοκυτταροϊός, ο ιός του απλού έρπητα) έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της νόσου, χωρίς όμως να έχει αναγνωρισθεί κανείς διαβητογόνος ιός.

Συμπερασματικά λοιπόν, σχετικά με την αιτιοπαθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 φαίνεται ότι οι γόνιμοι που ελέγχουν την έκφραση DR3 και DR4 να αποτελούν γόνους <<ευαισθησίας>> ή ότι η παρουσία τους μπορεί να συσχετίζεται με την ύπαρξη υπολειπόμενων γόνων και να υπάρχουν άλλοι διαβητογόνοι γόνιμοι που δεν έχουν ακόμα αναγνωρισθεί.

Πάντως ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις είναι πολύ πιθανόν να οδηγούν σε φλεγμονή του νησιδίου, νησιίτιδα, η οποία διαδράμει για μήνες ή και χρόνια οδηγώντας σε καταστροφή των νησιδίων του παγκρέατος. Κατά την περίοδο της λοιμογόνου διαδικασίας, πριν δηλαδή την εμφάνιση κλινικά έκδηλου διαβήτη, ανευρίσκεται τις περισσότερες φορές φυσιολογική τιμή σακχάρου νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης. Στη φάση όμως αυτή της δραστηρικής αυτοανοσίας με φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης, το ανοσολογικό συμβάν μπορεί να προσδιορισθεί με τη μέτρηση των αντισωμάτων έναντι των νησιδίων (ICA: Ister Cell Antibodies), των αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων επιφανείας (ICSA: Ister Cell Antibodies).

Τα ICA είναι οργανοειδικά αντισώματα, παρόντα στο 70-90% των διαβητικών τύπου 1 κατά τη χρονική στιγμή διάγνωσης της νόσου, ενώ στο γενικό πληθυσμό ανιχνεύονται σε ποσοτό περίπου 0.5%. Όταν ανιχνευθούν αυτά τα αντισώματα μπορεί πλέον να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της από του στόματος φόρισης γλυκόζης, οπότε αποκλύπτονται ανωμαλίες της έκκρισης της ινσουλίνης όπως είναι π.χ. η διαταραχή της ταχείας έκκρισης της ινσουλίνης στην πρώτη φάση και αργότερα διαπιστώνεται μια γενική διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη.

Μετά μερικές εβδομάδες (συνήθως 1-2 μήνες) από την εκδήλωση του διαβήτη και την έναρξη ινσουλινοθεραπείας συνήθως μεσολαβεί μία περίοδος <<ύφεσης>>, με πραγματική αποκατάσταση των παρακαταθηκών της ινσουλίνης στα β-κύτταρα, η οποία αποκατάσταση

οφείλεται στην εφαρμοζόμενη ινσουλινοθεραπεία, η οποία αδηγεί στην <ανάπαυση> του β-κυττάρου. Κατά κανόνα αυτή η περίοδος ύφεσης του διαβήτη, ή <<περίοδος του μέλιτος>> (honey moon period) όπως αποκαλείται, μετά από 6 έως 18 μήνες εξαφανίζεται και ο ασθενής πλέον παρουσιάζει απόλυτη και οριστική ινσουλινοπενία, αφού πλέον έχει καταστραφεί και το υπόλοιπο των β-κυττάρων του παγκρέατος. Τόσο τα ICA, όσο και τα IAA ελαττώνονται σταδιακά μετά την εμφάνιση του διαβήτη και μετά από μερικά χρόνια αρνητικοποιούνται.

Παθογένεση

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος ορίζεται ως το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από ολική ή μερική ένδεια ινσουλίνης και ως εκ τούτου από την απόλυτη εξάρτηση εξωγενούς ινσουλίνης, ενώ η νόσος χαρακτηρίζεται από αιφνίδια κλινική εισβολή και τάση για ανάπτυξη κέτωσης.

Ορίζεται πλέον το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα την παντελή έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης.

Υπολογίζεται ότι, όταν εκδηλωθεί κλινικά η νόσος, έχει ήδη απολεσθεί το 90% των β-κυττάρων του παγκρέατος. Η απώλεια όμως αυτή συνεχίζεται καθ' όλη τη διαδρομή της νόσου, μέχρι ότου ο αριθμός των β-κυττάρων φτάσει πρακτικά το μηδέν. Ο ρυθμός ωστόσο της καταστροφής αυτής ποικίλει κατά πολύ. Έτσι σε ορισμένα άτομα (συνήθως νεαρής ηλικίας) είναι ταχύς, ενώ σε άλλα περίπου 20% των περιπτώσεων⁴⁴⁵ (συνήθως ενήλικοι) είναι βραδύς.

Στο 85-90% περίπου των διαβητικών τύπου 1 ανιχνεύονται στην κυκλοφορία κατά την πρώτη στιγμή της διάγνωσης ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα, ως δείκτες της ανοσολογικής καταστροφής των β-κυττάρων. Στα αντισώματα αυτά περιλαμβάνονται τα αντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων (anti-ICAs), αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (anti-IAs), αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (GAD₆₅) και αυτοαντισώματα έναντι της φωσφατάσης της τυροσίνης IA-2 και IA-2β. Επομένως η αυτοάνοση αρχής προέλευση αυτού του τύπου του διαβήτη είναι προφανής. Παράλληλα οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση και για άλλες αυτόνομες διαταραχές, όπως νόσο του Graves, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσο του Addison και κακοήγη αναιμία.

Επειδή ο διαβήτης τύπου 1 είναι κληρονομική ασθένεια, τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Ένα άτομο με ομοζυγωτικό δίδυμο αδερφό

που πάσχει από διαβήτη τύπου 1 έχει πιθανότητα 50% να εκδηλώσει τη νόσο, ενώ ένα άτομο με πατέρα ή αδερφό διαβητικό έχει 5% και 10% πιθανότητα να διαγνωστεί με διαβήτη αντίστοιχα. Δηλαδή 10 φορές περισσότερο σε σχέση με τα άτομα χωρίς πατέρα ή αδερφό διαβητικό.⁴⁴⁵ Οι βορειοευρωπαίοι παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση εκδήλωσης διαβήτη τύπου 1 από τις άλλες εθνοτικές ομάδες.⁴⁴⁵

1.4 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2. Επιδημιολογία και Παθογένεση

Επιδημιολογία

Το ποσοστό του διαβήτη τύπου 2, σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς στατιστικές, κυμαίνεται μεταξύ 6 και 7% του γενικού πληθυσμού, ποσοστό που εξάλλου ανευρίσκεται και στην Ελλάδα.

Η συχνότητα του διαβήτη τύπου 2 αυξάνει προοιούσης της ηλικίας και φέρεται ότι κατά το 2^ο ήμισυ της ζωής τους οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τους άντρες.

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, που αναμένεται να προσλάβει διαστάσεις <<επιδημίας>> μέσα στα επόμενα 10-20 χρόνια. Σύμφωνα με στοιχεία του W.H.O, το 1994 περίπου 120.000.000 άτομα έπασχαν από τη νόσο, αριθμός που αναμένεται να ξεπεράσει τα 215.000.000 μέσα στην επόμενη 10ετία. Για την οικουμενική δραματική αύξηση της συχνότητας του τύπου 2 διαβήτη ευθύνεται, βεβαίως, η αύξηση του μέσου όρου ζωής. Υψηλή πρόσληψη λιπών και μείωση της φυσικής δραστηριότητας οδηγούν σε παχυσαρκία, με επακόλουθο τη δημιουργία ινσουλινοαντοχής. Ο συνδιασμός αυτής της επίκτητης ινσουλινοαντοχής με κάποια, γενετικά καθορισμένη, μείωση ικανότητα για αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, οδηγεί στην επέλευση της νόσου.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του W.H.O, ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης διακρίνεται σε δυο ομάδες των παχύσαρκων και των μη παχύσαρκων. Η αναλογία αυτών των δύο ομάδων διαφέρει ανάλογα με τη φυλή το έθνος και την μετανάστευση.⁴⁶¹ Στους Δυτικούς π.χ. το ποσοστό των παχύσαρκων και μη παχύσαρκων με τη νόσο είναι 1/1 περίπου.

Οι παχύσαρκοι και μάλιστα εκείνοι που παρουσιάζουν τον ανδροειδή σωματότυπο, δηλαδή με κεντρική εναπόθεση λίπους, εμφανίζουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη παχύσαρκους να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2.

Όμως και η συνολική επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 διαφέρει σημαντικά μεταξύ διάφορων πληθυσμών και εθνοτήτων.⁴⁶¹ Η χαμηλότερη επίπτωση έχει παρατηρηθεί σε Ινδιάνους της Χιλής και σε Κινέζους αστικών περιοχών (<1%) και η υψηλότερη σε Ναουρουριανούς και σε Ινδιάνους της φυλής Pima (>50%). Οι παρατηρούμενες μεγάλες

διακυμάνσεις της συχνότητας μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν από τις διαφορές στη συχνότητα της παχυσαρκείας, της φυσικής δραστηριότητας και των διατροφικών συνηθειών του κάθε λαού, ωστόσο ένα μέρος θα πρέπει να αποδοθεί σε γενετικούς άγνωστους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη υψής νόσου σε κάποιο άτομο. Υπολογίζεται ότι ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη της νόσου είναι 4πλάσιος στα αδέλφια που πάσχουν από διαβήτη και 8πλάσιος όταν και οι δύο γονείς παρουσιάζουν τη νόσο.

Παθογένεση

Παρά το γεγονός ότι ο διαβήτης τύπου 2 εμφανίζει σαφή γενετική βάση, αφού εμφανίζεται στο 90-100% των μονογενών διδύμων, ωστόσο οι γενετικοί παράγοντες που συντείνουν στο διαβήτη τύπου 2 είναι στις λεπτομέρειές τους μέχρι και σήμερα άγνωστοι. Γνωρίζουμε ότι δεν έχουν καμιά σχέση με το HLA. Τα γονίδια που οδηγούν στη νόσο δεν έχουν απομονωθεί, εκτός από εκείνα των ασθενών με διαβήτη MODY και των σπάνιων γενετικών συνδρόμων με ινσουλινοαντοχή, όπως ο τύπος A του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη και μελανίζουσας ακάνθωσης και άλλων σπανιότερων συνδρόμων. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, δηλαδή περιβαλλοντικές επιδράσεις, ψυχισμός, παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης μπορεί να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Στον τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη τα νησίδια είναι μικρότερα του φυσιολογικού. Η μάζα των β-κυττάρων είναι μειωμένη κατά 40-60% του φυσιολογικού, χωρίς όμως υπερπλασία των β-κυττάρων ή και των νησιδίων, όπως θα αναμένετο από τη χρόνια υπεργλυκαιμία. Ύψωση κατά μήκος των διανησιδιακών τριχοειδών καθώς και εναπόθεση αμυλοειδούς κατά μήκος των τριχοειδών συναντούνται συχνά.

Για αρκετά χρόνια επικρατούσε η άποψη ότι η ινσουλινοαντοχή ήταν ο κύριος γενετικός παράγοντας και ότι οι μύες ήταν η κύρια θέση που εκδηλωνόταν αυτή η ινσουλινοαντοχή. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα καταμαρτυρούν ότι η διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης είναι προφανώς ο κύριος γενετικός παράγοντας και ότι η υπερπαραγωγή γλυκόζης ή η απουσία της κατάλληλης καταστολής της εξόδου της ηπατικής γλυκόζης ευθύνεται για την υπεργλυκαιμία νηστείας και μετά τα γεύματα.

Έτσι, η χαρακτηριστική ανωμαλία του διαβήτη τύπου 2 είναι η διαταραχή της έκκρισης της ινσουλίνης. Όπως ήδη από το 1957 απεδείχθηκε ότι οι διαβητικοί τύπου 2 μετά από τη λήψη

τροφής, ή μετά τη χορήγηση γλυκόζης εμφανίζουν τη λεγόμενη <<ακαμψία>> εκκρίσεως ινσουλίνης.

Στα φυσιολογικά άτομα, που λαμβάνουν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης μία διφασική απάντηση στην έκκριση ινσουλίνης. Συγκεκριμένα στην 1^η φάση, που παρατηρείται τα πρώτα 10' λεπτά της έγχυσης, διακρίνεται μία ταχεία αύξηση στην έκκριση της ινσουλίνης η οποία στη συνέχεια υποχωρεί. Η 2^η φάση χαρακτηρίζεται από μία συνεχή αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, η οποία διαρκεί για περισσότερα από 90' λεπτά, εφόσον συνεχίζεται η ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Εάν σε κάποιο άτομο με διαβήτη τύπου 2 μετρηθούν οι συγκεντρώσεις της ινσουλίνης του πλάσματος μάλλον, παρά ο ρυθμός έκκρισης της ινσουλίνης και συγκριθούν με εκείνες ενός φυσιολογικού ατόμου, θα παρατηρηθούν τα εξής.

1. Στην πλειονότητα των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 η βασική έκκριση ινσουλίνης, πριν την έγχυση γλυκόζης, είναι αυξημένη.

2. Παρόλο που οι τύπου 2 διαβητικοί διαθέτουν αρκετή ινσουλίνη, η έκκριση της παροσιάζεται όχι μόνο ελαττωμένη, αλλά και επιβραδυνόμενη σε σύγκριση με τα διαβητικά άτομα. Η απάντηση στην ινσουλίνη σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 είναι μειωμένη κατά 40% περίπου της φυσιολογικής. Στους ασθενείς αυτούς, η πρώτη φάση της ταχείας έκκρισης της ινσουλίνης απουσιάζει, με αποτέλεσμα να παρουσιάζεται υπεργλυκαιμία, που με τη σειρά της εκλύει μία καθυστερημένη αύξηση στη συγκέντρωση της ινσουλίνης. Με άλλα λόγια η έκκριση αυτή δεν παρακολουθεί, χρονικά και ποσοτικά, την αύξηση του σακχάρου του αίματος κατά από τη λήψη τροφής. Τελικά επιτυγχάνεται η αύξηση της ινσουλίνης, αλλά σε ένα μεταγενέστερο χρόνο, με μία καθυστέρηση 2 ωρών από ότι θα εκκρίνετο στα φυσιολογικά άτομα. Η <<καθυστερημένη>> αυτή ινσουλίνη συναντά ένα χαμηλό σάκχαρο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αισθήματος πείνας 2-3 ώρες μετά τη λήψη τροφής. Το χαρακτηριστικό για τους ασθενείς αυτού σημείο δεν είναι τίποτα άλλο παρά υπεργλυκαιμία, η οποία οφείλεται στην σύγχρονη έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με την αύξηση του σακχάρου του αίματος.

Έτσι λοιπόν, με την παρέλευση κάποιων ετών, αυτή η ινσουλίνη η οποία αυξάνεται με καθυστέρηση αρχίζει να ελαττώνεται, ώστε σε μερικά χρόνια μπορεί να παρουσιασθεί πραγματικά απόλυτη ινσουλινοπενία.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να επισημανθεί ότι στους παχύσαρκους διαβητικούς, τους λεγόμενους τύπου 2β, παρατηρείται και ινσουλινοαντοχή στην περιφέρεια. Υπάρχουν επαρκή δεδομένα που λένε ότι η ινσουλινοαντοχή στην περιφέρεια μπορεί να εξαφανισθεί τελείως σε παχύσαρκους τύπου 2 διαβητικούς με την απώλεια σωματικού βάρους.^{424,425} Φαίνεται λοιπόν ότι η ινσουλινοαντοχή είναι κυρίως επίκτητη ενώ η διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης αποτελεί το βασικό γενετικό ελάττωμα.

Στον διαβήτη τύπου 2 η ινσουλίνη συνδέεται γενικά κανονικά με τους υποδοχείς της, που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, αλλά επέρχονται διαταραχές μέσα στα κύτταρα μετά τη σύνδεση, που ευθύνονται κατ' εξοχή με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Μπορεί όμως να προκληθεί διαταραχή και στην σύνδεση σαν αποτέλεσμα της παχυσαρκίας και της υπερινσουλιναιμίας, συμβάλλοντας περαιτέρω στη μειωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.

Οι ιστοί που κυρίως επηρεάζονται από την αντίσταση είναι το ήπαρ και ο μυϊκός ιστός. Έτσι παρά την υπεργλυκαιμία το ήπαρ συνεχίζει να παράγει γλυκόζη, ενώ οι μύες παρουσιάζουν μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης. Από νεότερα δεδομένα φαίνεται ότι ο λιπώδης ιστός επηρεάζεται στο διαβήτη τύπου 2, με αυξημένη παροχή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και στους μυϊκούς ιστούς, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο αυξημένη γλυκονεγένεση και μειωμένη οξειδωση της γλυκόζης στους μύς, συντελώντας ακόμα περαιτέρω στη δημιουργία υπεργλυκαιμίας.

Εν κατακλείδι στο διαβήτη τύπου 2 υπάρχει μία δυναμική διαταραχή στην ομοιοστασία της γλυκόζης που προκαλείται από την αλληλεπίδραση της αντίστασης στην ινσουλίνη των κυττάρικων στόχων (ήπαρ, μυών, λιπώδους ιστού) και της ανεπαρκούς επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. (Ράπτης 1998)

Η μορφή του τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη ορίζεται σαν το μεταβολικό σύνδρομο του οποίου το φάσμα εκτείνεται από την εμφάνιση ινσουλινοαντοχής ως κύριας εκδήλωσης με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης, έως τη διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης με ινσουλινοαντοχή. Τόσο ο τύπου 1 όσο και ο τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν ετερογένεια, όμως το πρόβλημα είναι μεγαλύτερο στον τύπου 2, πράγμα που κάνει πιο δύσκολη την ταξινόμηση των ασθενών αυτών κατά τη στιγμή της διάγνωσης και ειδικότερα των ενηλίκων ηλικίας 35-60 ετών. Συνήθως σε αυτούς του ασθενείς, τίθεται η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αντιμετωπίζονται με δίαιτα και αντιδιαβητικά δισκία. Πολύ γρήγορα όμως, συνήθως εντός 2 ετών από την αρχική διάγνωση, λόγω απορύθμισης μετατάσσονται σε θεραπεία με ινσουλίνη.

Οι διαβητικοί αυτοί ανήκουν πλέον σήμερα σε μια υποομάδα του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με την επωνυμία <<LADA>> (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Η ομάδα αυτή αποτελεί το 10-20% των ενηλίκων διαβητικών ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί είναι συνήθως μη παχύσαρκα άτομα, νεότερης ηλικίας απ' ότι ο συνήθης πληθυσμός των τύπου 2 διαβητικών και χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα επίπεδα C- πεπτιδίου, αλλά και από παρουσία αυτοαντισωμάτων (ICA και GAD₆₅). Τα GAD₆₅ αντισώματα αποτελούν φανερό ότι η ταξινόμηση των διαβητικών τύπου 2 ασθενών στην ομάδα <<LADA>> είναι βασικής

σημασίας όσον αφορά στις επιδημιολογικές μελέτες, αλλά και στη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση τους.

1.5 Σακχαρώδης διαβήτης κύησης

Ως σακχαρώδης διαβήτης κύησης ορίζεται η εμφάνιση και διάγνωση διαβήτη ή διαταραχή της γλυκόζης, που παρουσιάζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο ορισμός ισχύει ανεξάρτητα της θεραπευτικής παρέμβασης, εάν δηλαδή για τη διόρθωση της διαταραχής χρησιμοποιήθηκε ινσουλίνη ή μόνο δίαιτα και ανεξάρτητα εάν η διαταραχή επιμένει ή όχι μετά το πέρας της κύησης. Εξ ορισμού σε αυτήν την ομάδα δεν συμπεριλαμβάνονται γυναίκες με διαβήτη γνωστό πριν την έναρξη της εγκυμοσύνης.

Παθολογικά ο διαβήτης της κύησης χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντοχή και από ελαττωμένη πρώιμη απάντηση της ινσουλίνης σε ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Έτσι η κατάσταση αυτή μπορεί να αντανakλά μία αποκάλυψη της διαβητικής κατάστασης από το ορμονικό περβάλλον της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα από τα αυξημένα επίπεδα του γαλακτογόνου του πλακούντα. Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης εμφανίζεται συνήθως κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο της κυοφορίας, όταν τα επίπεδα των ορμονών που ανανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης είναι υψηλά, επιφέροντας σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης. Για το λόγο αυτό συνιστάται καθορισμός του επιπέδου ανοχής της γλυκόζης στις εγκύους μεταξύ της 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας, καθώς είναι γνωστή η αυξημένη πιθανότητα περινεογνικών επιπλοκών από μητέρες με διαβήτη της κύησης.

Η γενική επίπτωση του διαβήτη της κύησης υπολογίζεται σε 1-3% των κύσεων. Η μορφή αυτή παρουσιάζει σαφείς γεωγραφικές και φυλετικές διαφορές. Στις Η.Π.Α, π.χ. ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης επιπλέκει περίπου 4% των κύσεων φτάνοντας τις 135.000 περιπτώσεις ετησίως με ένα επιπολασμό που κυμαίνεται από 1 έως 14%. Παχύσαρκες γυναίκες και μάλιστα ηλικίας άνω των 30 ετών, καθώς και γυναίκες με συγγενείς πρώτου βαθμού με διαβήτη, εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη κύησης. Στις περισσότερες γυναίκες με αληθινό διαβήτη της κύησης η υπεργλυκαιμία εξαφανίζεται μετά τον τοκετό και ο κίνδυνος αυτών των γυναικών να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 υπολογίζεται σε 2-3%, ανά έτος παρακολούθησης. Έτσι ένα 30% των γυναικών με διαβήτη κύησης θα εμφανίσουν έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη μέσα στα επόμενα 5-10 χρόνια μετά τον τοκετό. Το κλασικό σχήμα για διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη της κύησης που εφαρμόζεται στην Ελλάδα και στην Ευρώπη συνιστάται στη χορήγηση 75 g από του στόματος, γλυκόζης σύμφωνα με την πρόταση του W.H.O το 1985.

1.6 Διαγνωστικά κριτήρια σακχαρώδη διαβήτη κύησης

Παλλαιότερες συστάσεις πρότειναν σε όλες ανεξαιρέτως τις κυήσεις να διενεργείται έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Ωστόσο, υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες που ελαττώνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης κατά την εγκυμοσύνη και επομένως σε αυτές τις περιπτώσεις δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος. Οι έγκυοι γυναίκες που πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια δεν χρειάζεται να διερευνηθούν για σακχαρώδη διαβήτη κύησης, (ηλικία >25 ετών, φυσιολογικού σωματικού βάρους, χωρίς οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού, χωρίς παθολογικό ιστορικό μεταβολισμού γλυκόζης, χωρίς ιστορικό επιπλοκών σε προηγούμενες κυήσεις, που δεν ανήκουν σε φυλετικές ή εθνικές ομάδες υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη)

Η ανίχνευση θα πρέπει να διενεργείται κατά την πρώτη επίσκεψη της εγκύου. Γυναίκες με κλινικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη κύησης θα πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ γλυκόζης όσο το δυνατό νωρίτερα.

Τιμές γλυκόζης νηστείας >126 mg/dl ή τυχαίες τιμές γλυκόζης >200 mg/dl αποτελούν τα όρια της διάγνωσης. Επί απουσίας υπεργλυκαιμίας, η διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί με επανάληψη των μετρήσεων σε επόμενη ημέρα. Εφόσον τεθεί διάγνωση, δεν απαιτείται η διενέργεια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Σε αντίθετη περίπτωση, προκειμένου να διαπιστωθεί η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη κύησης σε γυναίκες οριακού ή υψηλού κινδύνου πρέπει να εφαρμοστεί μια από τις δύο ακόλουθες διαδικασίες.

Αρχικά, μέτρηση γλυκόζης ορού ή πλάσματος μετά τη λήψη 50 gr γλυκόζης από του στόματος (Glucose Challenge Test-GCT) και ακολούθως, σε θετική δοκιμασία, εφαρμογή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Αν ως όριο χρησιμοποιηθούν τιμές γλυκόζης > 140 mg/dl ανιχνεύεται με περίπου το 80% των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, ενώ με τομές γλυκόζης > 130 mg/dl το 90%. Και στις δύο περιπτώσεις, η διάγνωση βασίζεται στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Τα κριτήρια για το τεστ των 100 gr γλυκόζης προέρχονται από την αρχική εργασία των O' Sullivan και Mahan⁴⁶² τροποποιημένα κατά Carpenter και Coustanl.⁴⁶³

1. Η δοκιμασία γλυκόζης με φόρτιση 75 gr από του στόματος χορήγηση για διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη κύησης φαίνονται παρακάτω η οποία όμως δεν είναι το ίδιο καλά τεκμηριωμένη όσο η δοκιμασία με 100 gr.

A) Νηστείας, 95 mg/dl

B) 1 ώρα μετά τη δοκιμασία, 180 mg/dl

Γ) 2 ώρες μετά τη δοκιμασία, 155 mg/dl

2. Η δοκιμασία γλυκόζης με φόστριση 100 gr από του στόματος γλυκόζης περιέχει τα ακόλουθα κριτήρια.

A) Νηστείας, 95 mg/dl

B) 1 ώρα μετά τη δοκιμασία, 180 mg/dl

Γ) 2 ώρες μετά τη δοκιμασία, 155 mg/dl

Δ) 3 ώρες μετά τη δοκιμασία, 140 mg/dl

Στις Η.Π.Α, χρησιμοποιείται η από του στόματος φόρτιση με 100 gr γλυκόζης, ως διαγνωστική δοκιμασία για το διαβήτη της κήσεως, σε εγκύους που περυσίασαν θετικό τον προσυμπτωματικό έλεγχο (screening) διενεργείται μεταξύ της 24^{ης} και 28^{ης} εβδομάδας της κύσεως, με από του στόματος χορήγηση 50 gr γλυκόζης, όχι σε κατάσταση νηστείας. Ανεύρεση τιμής μεγαλύτερη ή ίση των 140 mg/dl, 1 ώρα μετά τη φόρτιση, θεωρείται θετική και ένδειξη για περαιτέρω αξιολόγηση της κατάστασης με τη διαγνωστική δοκιμασία, της από του στόματος φόρτιση με 100 gr γλυκόζης. Για την τεκμηρίωση του διαβήτη κύσεως απαιτούνται οι 2 από τις 4 τιμές σακχάρου πλάσματος να είναι ίσες ή μεγαλύτερες από 140 mg/dl μετά από τη χορήγηση 50 gr γλυκόζης, αφού έχει επέλθει το χρονικόδιάστημα 1 ώρας και 105 mg/dl στην ώρα 0 (Γλυκόζη νηστείας) και 190 mg/dl 1 ώρα μετά την χορήγηση 100 gr γλυκόζης από του στόματος. Στις 2 ώρες μετά τη δοκιμασία 165mg/dl και στις 3 ώρες 145 mg/dl.

Η δοκιμασία πρέπει να διενεργείται το πρωί, μετά από νηστεία 8 έως 14 ωρών, και μετά από παρέλευση τουλάχιστον τριών ημερών ελεύθερης δίαιτας (>150 gr υδατάνθρακες/ημέρα) και φυσιολογικής φυσικής δραστηριότητας του ατόμου. Το άτομο πρέπει να παραμένει καθιστό κατά τη δοκιμασία και να μην καπνίζει.

Μετά το πέρας της κύσεως πρέπει να γίνει επανεκτίμηση της διαταραχής και να ενταχθεί σε μία από τις 4 κατηγορίες διαγνωστικών κριτηρίων για το σακχαρώδη διαβήτη.

1. Σακχαρώδης διαβήτης
2. Διαταραχή της γλυκόζης νηστείας
3. Διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης
4. Ευγλυκαιμία

Σε προσυμπτωματικό έλεγχο δεν υποβάλλονται οι γυναίκες που πληρούν όλα τα ακόλουθα κριτήρια, < 25 ετών, έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος, δεν έχουν πρώτου βαθμού συγγενή με διαβήτη και δεν ανήκουν σε εθνικές ομάδες υψηλού κινδύνου.

1.7 Άλλοι ειδικοί τύποι του σακχαρώδους διαβήτη

Γενετικά ελαττώματα της λειτουργίας των β-κυττάρων

Αυτές οι μορφές που διαβήτη παλιότερα αναφέρονταν σαν διαβήτης MODY (Maturity-Onset Diabetes of Youth). Χαρακτηριστικά η μορφή αυτή εμφανίζεται συνήθως νωρίς, μεταξύ της 2^{ης} και 3^{ης} δεκαετίας της ζωής, και προβάλλει με ήπια υπερλυκαϊμία. Χαρακτηρίζεται κυρίως από διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης, με ελάχιστη ή καμία διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης. Επίσης χαρακτηρίζεται από ανεύρεση ισχυρά θετικού οικογενειακού ιστορικού, με κάθετη προσβολή 3 τουλάχιστον γενεών, γεγονός που υποδηλώνει έναν αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο κληρονομικότητας.

Η πιο συνήθης μορφή είναι αυτή που παλαιότερα αποκαλείτο MODY 3 και που συνδιάζεται με μετάλλαξη του χρομοσώματος 12 ενός ηπατικού παράγοντα μεταγραφής, του αποκαλούμενου ηπατοκυτταρικού πυρινικού παράγοντα (HNF-1α).

Η μορφή που παλαιότερα αποκαλείτο MODY 2, συνδέεται με μετάλλαξη της γλυκοκινάσης στο χρομόσωμα 7 p, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός μειονεκτικού μορίου γλυκοκινάσης.

Η τρίτη μορφή των γενετικών ελαττωμάτων των β-κυττάρων, παλαιότερα αναφερόμενη ως MODY 1, αφορά σε μετάλλαξη του ηπατοκυτταρικού πυρινικού γόνου, του HNF-4α, στο χρομόσωμα 20q.

Μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA συνδέονται με παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και κώφωσης.

Σε λίγες οικογένειες, έχουν περιγραφεί γενετικές ανωμαλίες που καταλήγουν είτε σε αδυναμία της προινσουλίνης να μετατραπεί σε ινσουλίνη είτε σε παραγωγή μεταλλαγμένης ινσουλίνης με μειονεκτική ως εκ τούτου σύνδεση με τους υποδοχείς της. Και οι δύο αυτές περιπτώσεις κληρονομούνται με αυτοσωματικό κυρίαρχο τύπο και προξενούν ήπια διαταραχή της ομοιόστασίας της γλυκόζης (Ράπτης 1998).

Γενετικό ελάττωμα στη δράση της ινσουλίνης

Οι μεταβολικές ανωμαλίες που συνδέονται με μεταλλάξεις στον υποδοχέα της ινσουλίνης, μπορεί να κυμαίνονται από την ύπαρξη υπερινσουλιναιμίας και μέτριας υπεργλυκαιμίας, έως και την εμφάνιση σοβαρής μορφής σακχαρώδους διαβήτη. Το παλαιότερα αποκαλούμενο σύνδρομο ινσουλινοαντοχής τύπου A συνδιάζεται με μελανίζουσα ακάνθωση, αρρενοποίηση των θηλέων ασθενών και μεγενθυμένες κυστικές ωοθήκες.

Ο Λεπρεχαουνισμός και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall αποτελούν παιδιατρικά σύνδρομα τα οποία σχετίζονται με μετάλλαξη στο γόνιο του υποδοχέα της ινσουλίνης και υπερβολική ινσουλινοαντοχή.

Διαβήτης από νόσο του εξωκρινούς παγκρέατος

Σε ασθενείς με υφολική ή ολική παγκρεατεκτομή λόγω νεοπλάσματος, κύστεως, ή υποτροπιάζουσας παγκρετίτιδας μπορεί να αναπτυχθεί δευτεροπαθώς σακχαρώδης διαβήτης. Υπολογίζεται ότι πρέπει να έχει αφαιρεθεί ή καταστραφεί περισσότερο από 85-90% του παγκρέατος, προκειμένου να εκδηλωθεί διαβήτης. Εξάιρεση αποτελεί το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, όπου ακόμα και περιορισμένης έκταση προσβολή του οργάνου οδηγεί σε σακχαρώδη διαβήτη, γεγονός που υποδηλώνει ότι στην παθογένεση του διαβήτη σε καρκίνο του παγκρέατος εμπλέκεται κάποιος άλλος μηχανισμός, διαφορετικός από την καταστροφή των β-κυττάρων. Σε γενικές γραμμές, σε σύγκριση με το διαβήτη τύπου 1, ο διαβήτης από παγκρετικό νόσημα ή παγκρεατεκτομή χαρακτηρίζεται από μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης κετοοξειτικού κώματος, αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ελλειπτική εμφάνιση αγγειακών επιπλοκών και μικρότερες απαιτήσεις εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης. Σύμφωνα με την παλαιότερη ταξινόμηση του W.H.O, εντάσσεται και ο σακχαρώδης διαβήτης από κακή διατροφή (MRDM: Malnutritional- Related Diabetes Mellitus), ο οποίος διαχωρίζεται σε δύο υποομάδες με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά.

1. Τον παγκρετικό διαβήτη από ανεπάρκεια πρωτεΐνης (PDPD: Protein-deficient Pancreatic Diabetes). Η μορφή αυτή αμφισβητείται πλέον ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, αφού δεν έχει αποδεχθεί ότι η ανεπαρκής πρωτεϊνική πρόσληψη μπορεί άμεσα να προκαλέσει και σακχαρώδη διαβήτη.

2. Τον ινοασβεστώδη παγκρετικό διαβήτη (FCPD: Fibrocalculous Pancreatic Diabetes). Αυτός ο τύπος χαρακτηρίζεται από την παρουσία παγκρεατικών λίθων ασβεστίου, παθολογοανατομικά από τη συχνή παρουσία παγκρεατικής ίνωσης και από την ανεύρεση στο ιστορικό του ασθενή συχνών υπατροπιαζόντων κοιλιακών αλγών.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση, εμφανίζεται μία γενική διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, με συνυπάρχουσα διαταραχή και της λειουρίας του παγκρέατος. Περίπου 90% των ασθενών με πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση εμφανίζουν διαβήτη και μάλιστα τις περισσότερες φορές ο διαβήτης προηγείται άλλων εκδηλώσεων της νόσου, ενώ στη δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση αναπτύσσεται διαβήτης δευτεροπαθώς στο 25% περίπου των περιπτώσεων. Κέτωση μπορεί να αναπτυχθεί και στις δύο μορφές. Συχνά, για την

αντιμετώπιση απαιτείται χορήγηση ινσουλίνης ή αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία, ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου.

Ανάλογα και σε περιπτώσεις κυστικής ίνωσης λόγω καταστροφής των β-κυττάρων και επακόλουθης ινσουλινοπενίας, μπορεί να ναπτυχθεί σακχαρώδης διαβήτης (Ράπτης 1998).

Διαβήτης από ενδοκρινικά νοσήματα

Οι πιο γνωστές ενδοκρινικές διαταραχές που συνδυάζονται με διαταραχές ανοχής της γλυκόζης είναι εκείνες που προκαλούνται από την υπερπαραγωγή των αντι-ινσουλινικών δρώντων ορμονών, δηλαδή της αυξητικής ορμόνης, της γλυκαγόνης, της κορτιζόλης και των κατεχολαμινών. Έτσι η διαταραχή της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στη μαγαλακρία, στο σύνδρομο Cushing, στο γλυκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, υπερθυρεοειδισμό, πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, καρκινοειδές, προλακτίνωμα και στο σωματοστατίνωμα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση έκδηλου διαβήτη.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται για τη διαταραχή της χρησιμοποίησης της γλυκόζης, εξαρτώνται σε κάθε περίπτωση από την ορμόνη που υπερπαραγάγεται και τη δράση της τόσο στην παραγωγή, όσο και στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης.

Στο σωματοστατίνωμα, μεταξύ των άλλων, λόγω της υπερπαραγωγής σωματοστατίνης, αναστέλλεται τόσο η έκκριση γλυκαγόνης όσο και η έκκριση ινσουλίνης. Επειδή όμως η αναστολή της έκκρισης της ινσουλίνης είναι πολύ μεγαλύτερη της έκκρισης γλυκαγόνης εμφανίζεται μία ελαφρά αύξηση του σακχάρου αίματος.

Σε υπερθυρεοειδισμό η υπερπαραγωγή των θυρεοειδικών ορμονών οδηγεί σε διαταραχή της χρησιμοποίησης της γλυκόζης, που επιβεβαιώνεται με ανεύρεση παθολογικής καμπύλης γλυκόζης. Η διαταραχή χρησιμοποίησης της γλυκόζης δημιουργείται στο πλαίσιο της ελάττωσης της δράσεως της ινσουλίνης στην περιφέρεια, εξ αιτίας της υπερπαραγωγής και αυξημένης δράσεως των θυρεοειδικών ορμονών.

Σε σύνδρομο Cohn, λόγω της ένδειας καλίου διαταράσσεται η έκκριση και η δραστηριότητα της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα εμφάνιση μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη. Συνήθως οι τιμές γλυκόχης επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά από επιτυχή εξαίρεση του όγκου.

Η γλυκόζη νηστείας στον υπερθυρεοειδισμό, πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό, προλακτίνωμα και καρκινοειδές είναι φυσιολογική και γενικά η διαταραχή της γλυκόζης που δημιουργείται συνήθως δεν απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση.

Διαβήτης από φάρμακα

Πολλά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν δυσανεξία γλυκόζης, παρεμβαίνοντας είτε στην έκκριση, είτε στη δράση της ινσουλίνης. Η βλαπτική ενέργεια αυτών των φαρμάκων μπορεί να εκδηλωθεί είτε άμεσα, με διαταραχή της έκκρισης ή της δράσης της ινσουλίνης, είτε έμμεσα, μέσω διαταραχών που δημιουργούνται στις αντιινσουλινικές δράσεις ορμόνες ή στα κατιόντα που περιβάλλονται στην έκκριση της ινσουλίνης. Σε αρκετές περιπτώσεις τα φάρμακα μπορεί να φέρουν στην επιφάνεια κλινικά λανθάνουσα διαβήτη ή να επιδεινώσουν προϋπάρχοντα δακχαρώδη διαβήτη.

Σε διαβητογόνα φάρμακα που διαταράσσουν άμεσα την έκκριση της ινσουλίνης μέσω καταστροφής των β-κυττάρων, περιλαμβάνονται η φαινυτοΐνη και η ενδοφλέβια χορηγούμενη πενταμεδίνη καθώς και το δηλητήριο για τους επίμυς, *vasor*.

Τα γλυκοκορτικοειδή και το νικοτινικό οξύ αποτελούν παράδειγμα διαβητογόνων φαρμακολογικών ουσιών που παραβιάζουν τη δράση της ινσουλίνης, αφού ελαττώνουν τον υποδοχέα στην περιφέρεια, με αποτέλεσμα διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Παρόμοια δράση ασκούν και η γλυκαγόνη, αυξητική ορμόνη και το ασβέστιο.

Στις ουσίες που βλάπτουν τόσο την έκκριση, όσο και τη δράση της ινσουλίνης συγκαταλέγονται οι κατεχολαμίνες, τα αντιυπερτασικά κλονιδίνη, διαζοξειδή και πραζοσίνη, οι αναστολείς των β-υποδοχέων, οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου καθώς και οι ισταμινεργικοί αποκλειστές και τέλος οι φαινοθειζίνες, οι βενδοδιαζεπίνες, τα οπιούχα και η αιθανόλη.

Στην κατηγορία των διαβητογόνων ουσιών που επιρεάζουν έμμεσα την έκκριση της ινσουλίνης υπάγονται τα θειζιδικά διουρητικά και τα διουρητικά της αγκύλης.

Αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος και σοβαρή ινσουλινοπενία έχουν περιγραφεί σε ασθενείς που λαμβάνουν α-ιντερφερόνη.

Διαβήτης από λοιμώξεις

Διαβήτης έχει συνδιασθεί με συγγενή ερυθρά, παρόλο που στην πλεινότητα αυτών των ασθενών έχουν ανευρεθεί HLA και ανοσολογικοί δείκτες χαρακτηριστικοί του τύπου 1 διαβήτη. Επίσης ο μεγαλοκυτταροϊός, ο ιός Coxsackie-B, ο αδενοϊός και ο ιός της παρωτίτιδας έχουν περιστασιακά ενοχοποιηθεί για πρόκληση διαβήτη.

Ασυνήθεις τύποι <<ανοσολογικού>> διαβήτη

Έχουν περιγραφεί δύο οντότητες με <<ανοσολογικού>> τύπου διαβήτη.

1. Το σύνδρομο του <<δύσκαμπτου ανθρώπου>> (stiff-man syndrome), αποτελεί αυτοάνοση διαταραχή των μυών του κορμού και επώδυνους σπασμούς. Οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους των αυτοαντισωμάτων GAD και το 35% περίπου αναπτύσει σακχαρώδη διαβήτη.

2. Τα αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης συνήθως προκαλούν διαβήτη, αφού λόγω της σύνδεσής τους με τον υποδοχέα, παρεμποδίζουν τη σύνδεση της ινσουλίνης με του υποδοχείς της. Οι ασθενείς σε αυτές τις περιπτώσεις εμφανίζουν σοβαρή ινσουλινοαντοχή και μελανίζουσα ακάνθωση.

Ωστόσο έχουν αναφερθεί μερικές περιπτώσεις, όπως με ερυθματώδη λύκο, που αυτά τα αντισώματα μετά τη σύνδεση τους με τους υποδοχείς της ινσουλίνης μιμούνται τη δράση της και προκαλούν υπογλυκαιμία.

Σακχαρώδης διαβήτης σε γενετικά σύνδρομα

Από τα γνωστότερα γενετικά σύνδρομα που συνοδεύονται από αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη αναφέρονται το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Klinefelter, το σύνδρομο Turner. Το σύνδρομο Wolfram(ή σύνδρομο DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic atrophy, Deafness) αποτελεί μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από απουσία β-κυττάρων και ως εκ τούτου από απόλυτη ινσουλινοπενία, άποιο διαβήτη, υπογοναδισμό, ατροφία οπτικού νεύρου και νευροαισθητήριο κώφωση. Η αταξία Friedreich, η χορεία Huntington, το σύνδρομο Lawrence Moon Beidel, μυοτονική δυστροφία, η πορφυρία, το σύνδρομο Prader Willi είναι μερικές ακόμα νοσολογικές οντότητες, που συνοδεύονται πολλές φορές από εμφάνιση διαβήτη. (Ράπτης 1998)

Δευτεροπαθής σακχαρώδης διαβήτης

Ως δευτεροπαθής σακχαρώδης διαβήτης θεωρούνται οι μορφές του διαβήτη που εμφανίζονται σε σύνδρομο με ορισμένες, ενδοκρινικές ή μη, διαταραχές. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπεργλυκαιμίας σε επίπεδα τέτοια ώστε να τίθεται η διάγνωση του διαβήτη και φυσικά από την παρουσία της ειδικής υποκείμενης νόσου. Επιδημιολογικά δεδομένα, καθώς και η αναστροφή της διαταραχής της ανοχής της γλυκόζης σε μερικούς ασθενείς όταν αντιμετωπισθεί η πρωτοπαθής νόσος, δείχνουν ότι ο δευτεροπαθής διαβήτης αποτελεί μία ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα. Σε αρκετές περιπτώσεις, όπως στην περίπτωση του διαβήτη

από παγκρεατική νόσο, η αιτία της υπεργλυκαιμίας είναι προφανής, ενώ σε άλλες περιπτώσεις υπάρχει μόνο η υποψία για κάποια αιτιολογική συσχέτιση με την υποκείμενη νόσο.

Η διάκριση μεταξύ κάποιας νόσου με ταυτόχρονη παρουσίαση πρωτοπαθούς σακχαρώδους διαβήτη ή διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης, από την εμφάνιση δευεροπαθούς διαβήτη οφειλόμενου σε κάποια άλλη υποκείμενη νόσο, δεν είναι πάντα εύκολη, αφού δεν υπάρχουν ανεξάρτητοι γενετικοί δείκτες για τον πρωτοπαθή σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο, η διάκριση αυτή είναι αναγκαία, αφού η κατάλληλη θεραπευτική μεταχείριση των ασθενών αυτών μπορεί να αποτρέψει τον κίνδυνο για ανάπτυξη διαβητικών επιπλοκών.

Διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και του σακχάρου νηστείας

Σύμφωνα με τα κριτήρια του W.H.O, μιλάμε για παθολογική ανοχή στη γλυκόζη (IGT: Impaired Glucose Tolerance), όταν εμφανίζεται φυσιολογική γλυκόζη νηστείας (<140 mg/dl), η τιμή μετά δύο ώρες από τη φόρτιση με γλυκόζη (OGTT: Oral Glucose Tolerance Test) βρίσκεται μεταξύ 140-199 mg/dl, ενώ μια τιμή γλυκόζης ενδιάμεσα υπερβαίνει τα 200 mg/dl. Υπολογίζεται ότι περίπου 11,2% του γενικού πληθυσμού παρουσιάζει τη διαταραχή.

Ωστόσο μεταξύ των ατόμων με διαταραχή στην ανοχή στις γλυκόζης και εκείνων με ευγλυκαιμία σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα των τελευταίων ετών τίθεται η ανάγκη να παρεμβληθεί μία άλλη ομάδα ατόμων εκείνων με σάκχαρο νηστείας >110 mg/dl και <126 mg/dl. Τα άτομα με τιμές σακχάρου μεταξύ 110-126 mg/dl, θεωρούνται ότι παρουσιάζουν διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας (IFG: Impaired Fasting Glucose). Το όριο των 110 mg/dl επιλέχθηκε σαν το ανώτερο αποδεκτό φυσιολογικό σάκχαρο αίματος, αφού πάνω από αυτό έχει φανεί ότι η φυσιολογική οξεία φάση έκκρισης της ινσουλίνης χάνεται και υψηλότερες τιμές σακχάρου νηστείας φαίνεται να συνδέονται με μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές.

Πρέπει να επισημανθεί ότι τόσο η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, όσο και η διαταραχή του σακχάρου νηστείας, δεν συνιστούν από μόνες τους νοσολογικές κλινικές οντότητες, αλλά αποτελούν παράγοντες κινδύνου για μελλοντική εμφάνιση διαβήτη και καρδιαγγειακού νοσήματος. Εξάλλου, μία διαταραχή στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, μία παθολογική δηλαδή ανοχή της γλυκόζης, ή μία διαταραχή στο σάκχαρο νηστείας, πρέπει να θεωρούνται ένα ενδιάμεσο μεταβολικό στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής ομοιοστασίας της γλυκόζης και της ανάπτυξης εμφανούς διαβήτη. Οποιαδήποτε από τις δύο διαταραχές μπορεί να εμφανισθεί πολλά χρόνια πριν την κλινική εκδήλωση του σακχαρώδους διαβήτη ή σε

περιπτώσεις που εμφανίζεται σε παχύσαρκα άτομα, εάν ο παχύσαρκος χάσει ικανό σωματικό βάρος, η χρησιμοποίηση της γλυκόζης μπορεί να ομαλοποιηθεί. Η ενδιάμεση αυτή ταξινόμηση έχει πρακτική σημασία, αφού άτομα αυτής της κατηγορίας εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα, όπως και εκείνα με διαβήτη της κήσεως, να εμφανίσουν σακχαρώδη διαήτη τύπου 2.

Στις διαταρχές της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη εντάσσονται και ασθενείς με προηγούμενη διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, που κατά τη στιγμή της εξέτασης όμως παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης. Εδώ υπάγονται οι περιπτώσεις με διαβήτη της κήσεως, παχύσαρκοι που ομαλοποιούν την ανοχή γλυκόζης με την απώλεια βάρους, καθώς και εκείνοι με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη κάτω από συνθήκες φυσικού stress, όπως εγγείρηση, τραυματισμό ή έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Δυνητική ανωμαλία στην ανοχή της γλυκόζης θεωρούνται ότι έχουν τα άτομα που ενώ δεν παρουσίασαν ποτέ παθολογική ανοχή γλυκόζης, ωστόσο βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη ή παθολογικής ανοχής γλυκόζης. Σε αυτήν την κατηγορία emπίπτουν μονογενή δίδυμα από διαβητικούς γονείς, τα παιδιά που και οι δύο γονείς τους πάσχουν από διαβήτη, μητέρες παιδιών με υψηλό βάρος γέννησης και άτομα από ορισμένες φυλές με γνωστή αυξημένη συχνότητα ανάπτυξης διαβήτη (π.χ. οι Ινδιάνοι Pima).

Τόσο η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης, όσο και η διαταραχή του σακχάρου νηστείας μπορεί να συνδέονται με το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη. Το σύνδρομο αυτό, αποκαλούμενο και μεταβολικό σύνδρομο η σύνδρομο X όπως ονομάστηκε από τον Rivers αποτελείται από μια πλειάδα παθολογικών σημείων και συμπτωμάτων, τα οποία είναι από 10ετίες γνωστά σε όλους τους ασχολούμενους με το μεταβολισμό επιστήμονες. Στην τυπική του μορφή το σύνδρομο περιλαμβάνει τις εξής παθολογικές οντότητες: υπέρταση, ανδροειδούς κατανομή τύπου παχυσαρκία, ινσουλinoαντίσταση, αυξημένα επίπεδα VLDL και μειωμένα επίπεδα HDL, χολιστερόλης και υπερinσουλιναιμία, με απουσία κλινικού διαβήτη. Το σύνδρομο περιλαμβάνει πολλές συνισταμένες που αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και ιδιαίτερα αρτηριοσκληρόνωσης και στεφανιαίας νόσου. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, παρόντες στο σύνδρομο, αποτελούν τα χαμηλά επίπεδα HDL, η υπερτριγλυκαιριδαιμία με αυξημένη LDL, καθώς και η παρουσία υψηλών επιπέδων του αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI: Plasminogen Activator Inhibitor-1). Η παρουσία αυξημένων τιμών του PAI-1 θεωρείται καρδιαγγειακός παράγοντας κινδύνου, λόγω αναστολής της ινωγονόλυσης. Το υποκείμενο αίτιο του συνδρόμου X μπορεί να είναι η αντοχή στην ινσουλίνη και η επακόλουθη υπερinσουλιναιμία. Η έλλειψη ευαισθησίας στη δράση της ινσουλίνης στους ιστούς αντισταθμίζεται από αυξημένη έκκριση ινσουλίνης και επακόλουθη υπερinσουλιναιμία. Σε

μερικά άτομα αυτές οι αντισταθμιστικές αλλαγές δεν επαρκούν για τον έλεγχο της ομοιοστασίας της γλυκόζης, ίσως σαν αποτέλεσμα πτωχών αποθεμάτων των β-κυττάρων του παγκρέατος. Είναι πλέον αυτονόητος ο λόγος που οδηγεί τελικά στην εμφάνιση του έκδηλου σακχαρώδους διαβήτη και βεβαίως στην επίταση της αρτηριοσκληρυνσης των αγγείων. Ο ασθενής λοιπόν βρίσκεται σ'ένα φαύλο κύκλο, ο οποίος μπορεί να διακοπεί με την εξάλειψη της παχυσαρκίας την ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσεως, την ελάττωση των λιπιδίων και βεβαίως με την ελάττωση, είτε την εξάλειψη της ινσουλινοαντοχής. Παρόλο που και η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και η διαταραχή του σακχάρου νηστείας θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, δεν φαίνεται να εμπλέκονται άμεσα στην παθογένεση αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως στατιστικοί παράγοντες κινδύνου, λόγω της συνάφειάς τους με τα στοιχεία εκείνα του συνδρόμου της ινσουλινοαντοχής που αποτελούν καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Η αντοχή στην ινσουλίνη, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου X. Επομένως μπορούσε να θεωρηθεί, ότι θεραπευτικές προσεγγίσεις τέτοιες που αυξάνουν τη δράση της ινσουλίνης, μπορεί να έχουν κάποια θέση στην αντιμετώπιση τόσο του διαβήτη τύπου 2, όσο και στον κίνδυνο που συνδέεται με τη νόσο για καρδιαγγειακά νοσήματα.

2. Επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη

2.1 Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης, αποτελεί σήμερα μία από τις κυριότερες απειλές του 21^{ου} αιώνα και ειδικά σε συνδιασμό με την αύξηση της παχυσαρκίας λαμβάνει διαστάσεις επιδημίας (Zimmet 2000). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτίμησε ότι το έτος 2003, 194 εκατομμύρια άτομα, ηλικίας 20-79, είχαν διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη, ένας παγκόσμιος επιπολασμός της τάξεως του 51%, ενώ μέχρι το 2025 αναμένεται ο αριθμός αυτός να ξεπεράσει τα 330 εκατομμύρια, ένας παγκόσμιος επιπολασμός της τάξεως του 6.3%.⁴⁴⁶ Επιπρόσθετα εκτιμήθηκε ότι στο έτος, 2003, 314 εκατομμύρια άτομα 8.2% είχαν διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, ενώ αναμένεται ότι έως το 2025, 472 εκατομμύρια άτομα ή 9% του πληθυσμού, θα βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 λόγω της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη.⁴⁴⁷

Σε πρόσφατη μελέτη⁴⁴⁸ εκτιμήθηκε ο αριθμός των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 20-79 ετών, από 216 χώρες για τα έτη 2010-2030 αναφέρθηκε ότι ο επιπολασμός στους ενήλικες θα είναι 6.4% το έτος 2016, επηρεάζοντας 285 εκατομμύρια, ενώ αυτός ο αριθμός προβλέπεται να αυξηθεί στο 7.7% επηρεάζοντας 439 εκατομμύρια ενήλικες μέχρι το 2030. Αύξηση κατά 69% στις αναπτυσσόμενες χώρες και 20% στις αναπτυσσόμενες.⁴⁴⁸

2.2 Επιπολασμός Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα

Η Ελλάδα ως γνωστό παρουσιάζει τα χαμηλότερα ποσοστά σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 στην Ευρώπη,⁴⁴⁹ εντούτοις το ίδιο δεν ισχύει για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μελέτη που έγινε ανέδειξε ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στην Υγειονομική περιφέρεια της Αττικής αυξήθηκε από 2.4% το έτος 1974 (N=21.410) σε 3.1% το έτος 1990 (N=12.836) το έτος 1993.⁴⁵⁰ Αλλή μελέτη το 2002 με ένα δείγμα 2805 Ελλήνων ηλικίας 20-94 ετών από την περιοχή της Σαλαμίνας ανέφεραν την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 στην περιοχή αυτή ήταν 8.7%.⁴⁵¹ Σε επανάληψη της μελέτης το 2006 τα αποτελέσματα ανέφεραν ότι η εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αυξήθηκε σε 10.3% δηλαδή κατά 16%⁴⁵²

Αξιοσημείωτο και ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη δεν γνωρίζουν ότι πάσχουν από την νόσο.⁴⁵³ Αποτελέσματα από την μελέτη << Αττική>> σε τυχεροποιημένο δείγμα 3042 Ελλήνων (1514 άντρες και 1528 γυναίκες) ανέφεραν ότι το 7.6% των αντρών και το 5.9% των γυναικών είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην διάρκεια του έτους 2001-2002, ενώ το ποσοστό αυτών των ατόμων (24% των αντρών και 30% των γυναικών) δεν ήξεραν ότι πάσχουν από την νόσο.⁴⁵⁴ Μετά από ανάλυση βιοχημικών μετρήσεων και προσαρμογή για ρην ηλικία, τυχαιοποιημένου δείγματος 3042 ελλήνων (1514 άντρες και 1528 γυναίκες) επέδειξε ότι 7.6% των αντρών και 5.9% των γυναικών είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κατά την διάρκεια του έτους 2001-2002, ενώ το 2.4% των αντρών και 30% των γυναικών δεν γνώριζαν ότι πάσχουν από την νόσο.⁴⁵⁵

Ο επιπολασμός αυξήθηκε με την ηλικία και στα δύο φύλλα. Συγκεκριμένα, 2% των ανδρών και 1% των γυναικών είχαν διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 κάτω από την ηλικία των 45 ετών, ενώ το 29% των αντρών και το 21% των γυναικών είχαν διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά την ηλικία των 65 ετών.⁴⁵⁶ Αδρά μπορεί να εκτιμηθεί ότι ο ετήσιος ρυθμός εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι περίπου 1.2% στους άντρες και 1% στις γυναίκες. Ωστόσο οι άντρες 65-75 ετών είχαν 1,5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο συγκριτικά με γυναίκες της ίδιας ηλικίας. Άνω των 75 ετών , οι γυναίκες

είχαν 2,6 φορές περίπου μεγαλύτερο κίνδυνο να παρουσιάσουν τη νόσο συγκριτικά με τους άντρες.

Η αύξηση στον επιπολασμό ήταν κυρίως αποτέλεσμα της αυξανόμενης ηλικίας, παχυσαρκίας και ειδικότερα αυξημένης περιμέτρου μέσης, οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη και έλλειψης φυσικής δραστηριότητας.⁴⁵⁷ Μια άλλη μελέτη από τους Λιωνή και συνεργάτες που εξέτασαν 47.151 Ιατρικούς φακέλους ασθενών στην περιοχή Σπήλι μεταξύ των ετών 1985 και 1993, ενέφερε ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τον αγροτικό πληθυσμό ήταν 1.5%, δηλαδή ένας επιπολασμός σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που αναφέρθηκε στην μελέτη της <<Αττικής>>.⁴⁵⁸ Σε νέα μελέτη των ίδιων συνεργατών,⁴⁵⁹ σε 4.282 Ιατρικούς φακέλους ασθενών από την περιοχή Αρχάνες Ηρακλείου Κρήτης, ανέφεραν ότι ο επιπολασμός ήταν 5,2% για το αγροτικό πληθυσμό, δηλαδή ένας επιπολασμός σημαντικά υψηλότερος από αυτόν που αναφέρθηκε στην περιοχή Σπήλι, αλλά και σε αυτή την περίπτωση ήταν σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που αναφέρθηκε στην μελέτη <<Αττική>>. Πρέπει να σημειωθεί ότι και οι δύο μελέτες αναφέρονται μόνο στις ήδη διαγνωσμένες περιπτώσεις σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οπότε τα ποσοστά αυτά μπορεί να είναι ακόμη πιο υψηλά από αυτά που αναφέρθηκαν. Επίσης σε άλλη μελέτη 385 Ιατρικών φακέλων του διαβητολογικού Ιατρίου του Νοσοκομείου Άγιος Δημήτριος στην Θεσσαλονίκη,⁴⁶⁰ μεταξύ των ετών 1992 και 2000 χωρίστηκαν σε δύο ομάδες την Α που αποτελείται από 202 ασθενείς για τους οποίους η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έγινε μεταξύ των ετών 1992-1996, ενώ η ομάδα Β αποτελείται από 183 ασθενείς για τους οποίους η διάγνωση έγινε μεταξύ 1997-2000. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι οι ασθενείς στην Θεσσαλονίκη ήταν σημαντικά νεότεροι το έτος 2000 (περίπου 51 χρονών) συγκριτικά με το 1997 (περίπου 68) και περισσότερο παχύσαρκοι.⁴⁶⁰

Συμπερασματικά λοιπόν ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται σε διάφορες περιοχές στην Ελλάδα και κυμαίνεται από περίπου 1-6% σε αγροτικούς έως 6-12% σε αστικούς πληθυσμούς. Όμως δεν έχει γίνει ακόμα μελέτη με αντιπροσωπευτικό δείγμα του συνολικού πληθυσμού και για αυτόν το λόγο δεν γνωρίζουμε τον πραγματικό επιπολασμό στην χώρα μας.

3. Ιστορική αναδρομή

<< Ο διαβήτης είναι νόσος, κατά την οποία η σάρκα λιώνει και αποβάλεται δια των ούρων. Ο θάνατος είναι αναπόφευκτος. Η ζωή βραχεία και επώδυνος. Είναι όμως πιθανό σε

ορισμένες περιπτώσεις άλλη περίεργη αιτία να αρχίζει από τα νεφρά και να προκαλεί τον διαβήτη...>>

Αρεταίος Καπαδόκης 2^{ος} αιώνας μ. Χ.

Ο μεγάλος Έλληνας ιατρός της αρχαιότητας (120-200 μ. Χ.) δίνει το όνομα διαβήτης από το ρήμα <<διαβαίνω>> αναφερόμενος σ' ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου, την πολυουρία. Ο όρος <<σακχαρώδης διαβήτης>> σημαίνει πως το νερό, που ακατάπαυστα πίνει ο ασθενής <<διαβαίνει>> σαν μέσα από ένα σιφώνιο αναλλοίωτο και τα ούρα είναι <<γλυκά>> διότι περιέχουν σάκχαρο (γλυκόζη). Ο Αρεταίος λοιπόν έδωσε μια εξαιρετική περιγραφή του διαβήτη σαν μια <<τρομερή αρρώστια, που δεν είναι πολύ συχνή και χαρακτηρίζεται από υγρή και ψυχρή σύντηξη της σάρκας και των άκρων και απώλειάς τους με τα ούρα>>. Ο ασθενής δεν σταματά να ουρεί και η ροή είναι μεγάλη σαν να έχει ανοίξει κανείς κρουνοί. Η ζωή είναι σύντομη, ε[ώ]δυνη και δυσάρεστη, η δίψα μεγάλη και η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων νερού χειροτερεύει ακόμη περισσότερο την διούρηση. Αύτη η ελεύθερη απόδοση των λόγων αυτού του μεγάλου ιατρού του Αρεταίου θυμίζει τη φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Πριν από την ονομασία αυτή λεγόταν <<δίψακο>> από το όνομα φιδιού που όταν δαγκώνει προκαλεί ακατάσχετη δίψα και πίστευαν ότι ήταν και το αίτιο της νόσου. Ταυτόχρονα στην Κίνα ο διαβήτης ήταν γνωστός ως η νόσος της δίψας ενώ στην Ινδία ως νόσος <<με μελώδη ούρα>>. Ο Άραβας ιατρός Avicenna (Αβικέντα 980-1037 μ. Χ.) περιέγραψε πρώτος τη διαβητική γάγγραινα στο πόδι. Υπάρχουν περιγραφές των συμπτωμάτων από τους αρχαίους Έλληνες, Πέρσες, Ινδούς και Αιγυπτίους.

Ο σακχαρώδης διαβήτης απασχολεί την ιατρική κοινότητα εδώ και 3.500 χρόνια. Η ιστορία της νόσου γράφτηκε και σημαδεύτηκε από ιατρούς-ερευνητές που τις ιδέες τους φώτισαν άγνωστες πτυχές της νόσου και προσέθεσαν σημαντικά κομμάτια στο μεγάλο πάζλ που λέγεται σακχαρώδης διαβήτης.

Το 1550 π. Χ. από του αρχαίους Αιγυπτίους περιγράφεται νόσημα με <<πολυουρία, λιποσαρκία και χωρίς πόνους>> που μοιάζει πολύ με τον σακχαρώδη διαβήτη. Η ανακάλυψη έγινε το 1862 σε πάπυρο που βρέθηκε σε τάφο στην περιοχή των Θηβών, στην Αίγυπτο. Το χειρόγραφο αυτό είναι γνωστό ως <<Πάπυρος Ebers>>.

Μετά από αιώνες αδράνειας τον 17^ο αιώνα προστίθεται ο όρος <<σακχαρώδης διαβήτης>> μετά από διαπίστωση ότι τα ούρα έχουν γλυκιά γεύση ενώ τον 18^ο αιώνα ακαλύπτεται η ύπαρξη της γλυκόζης στα ούρα. Ένας φοιτητής στο Βερολίνο ο Paul Langerhans (1847-1888) παρατηρεί με το μικροσκόπιο του σωρούς κυττάρων στο πάγκρεας του κουνελιού που αποκαλούμε νησίδια, όμως δεν τα συσχέτισε με τον διαβήτη.

Το 1889 δύο ιατροί από τα Στρασβούργο οι Oskar Minkowski και Joseph von Mering αφαιρούν το πάγκρεας από σκύλους και βλέπουν ότι εμφανίζονται τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του διαβήτη, πολυουρία και πολυδιψία. Τα δύστυχα ζώα πλυμμυρίζουν το πάτωμα με ούρα των οποίων η χημική ανάλυση αποκαλύπτει την παρουσία τεράστιων ποσοτήτων γλυκόζης. Ακολούθως ο Ρουμάνος Paulesco δημοσίευσε ότι εκχύλισμα παγκρέατος θα μπορούσε να θεραπεύσει τον διαβήτη.

Το 1921 στις 30 Ιουλίου δύο ιατροί από το Τορόντο του Καναδά, Banting και Best ανακαλύπτουν ότι η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί τον διαβήτη. Οι ερευνητές αυτοί απομόνωσαν τα νησίδια του Langerhans από πολλά παγκρέατα και με χημική επεξεργασία παρασκεύασαν εκχύλισμα που περιείχε ινσουλίνη και το οποίο χορήγησαν σε ετοιμοθάνατο σκυλάκι, την λεγόμενη Marjorie.

Τον Ιανουάριο του 1922 χορηγήθηκε για πρώτη φορά ινσουλίνη σε άνθρωπο, τον 14χρονο Leonard Thompson ο οποίος είχε διαβήτη από τον Δεκέμβριο του 1919 και χάρις στις ενέσεις της ινσουλίνης που του γίνονταν καθημερινά από τις 23 Ιανουαρίου έως τις 4 Φεβρουαρίου παρουσίασε σημαντική βελτίωση. Το 1955 ο Frederick Sanger προσδιόρισε την δομή του μορίου της ινσουλίνης και βραβεύτηκε με το βραβείο Nobel το 1958. Συνάμα ταυτοποίησε τις διαφορές ανάμεσα στα μόρια ινσουλίνης ανθρώπου και διαφόρων ζωικών ειδών.

Από τα μέσα της 10ετίας του 1970 άρχισε η έρευνα για την παραγωγή ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με την βοήθεια της γενετικής. Η ινσουλίνη που κυκλοφόρησε πρώτη (με τη μέθοδο ανασυνδιασμένου DNA) ήταν η Humulin το 1982 και παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κολοβακτηριδίου. Την ίδια εποχή κυκλοφόρησε από την Novo η πρώτη ανθρώπινη ινσουλίνη που παρασκευάστηκε με ενζυμική μετατροπή της χοίρειας ινσουλίνης. Η εταιρία αυτή άρχισε την παραγωγή βιοσυνθετικής ινσουλίνης με την μεθοδολογία της γενετικής μηχανής το 1987 με ανασύνθεση του DNA της κοινής ζύμης των αρτοποιιών. Η ιστορία της νόσου συνεχίζεται να γράφεται με γοργούς ρυθμούς και θα τερματιστεί, όταν λυθεί το γλυκό μυστήριο, κάτι που ολοί το ευχόμαστε και το ελπίζουμε.

4. Αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ο διαβήτης τύπου 2 εμφανίζεται συχνά σε άτομα που είναι παχύσαρκα και εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά αυτοί οι δύο παράγοντες μόνοι, είναι ανεπαρκείς για να προκαλέσουν διαβήτη, εκτός αν συνοδεύονται από διαταραγμένη λειτουργία των β-κυττάρων.⁴⁴⁴

Γενετική

Οι γενετικοί παράγοντες είναι ισοσημαντικοί στην αιτιολογία του διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τον διαβήτη τύπου 1, όπως φαίνεται σε μελέτες με μονοζυγώτες σιδύμους όπου το ποσοστό σύγχρονης εμφάνισης για τον διαβήτη τύπου 2 πλησιάζουν το 100%.

Η πλεινότητα των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2 έχει πολυπαραγοντική φύση, με αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η φύση της γενετικής συμβολής είναι εν πολλοίς άγνωστη, αλλά φαίνεται ότι εμπλέκονται αρκετά γονίδια. Σε αυτό το πολυγονιδιακό μοντέλο, η κληρονόμηση των ανωμαλιών σε ένα γονίδιο δεν θα επαρκούσε για να προκαλέσει άμεσα διαβήτη τύπου 2, αλλά θα προκαλούσε αυξημένη ή μειωμένη ευαισθησία. Περισσότερα από 200 ύποπτα γονίδια έχουν διερευνηθεί,⁴⁴⁴ όπως της ινσουλίνης, του υποδοχέα ινσουλίνης, των μεταφορέων γλυκόζης και της συνθέτασης του γλυκογόνου, αλλά προς το παρόν δεν έχει φανεί κανένας η μόνο μικρός συνδυασμός με τον πολυπαραγοντικό διαβήτη τύπου 2. Ευρείες γονδιωμικές έρευνες αποκάλυψαν γονίδια επιδεκτικότητας στα χρωμοσώματα 1q, 12q, και 20, χωρίς να έχουν ταυτοποιηθεί τα υποκείμενα γονίδια.

Τα μοριακά γενετικά δεδομένα επέτρεψαν τον καθορισμό μερικών ειδικών και κλινικά δυνάμενων να καθοριστούν, μορφών διαβήτη τύπου 2 που είναι αποτέλεσμα ελλειμάτων ενός γονιδίου. Η ανεπάρκεια λειτουργίας β-κυττάρων παγκρέατος μονογονιδιακής αιτιολογίας που προκαλούν διαβήτη των ενηλίκων σε νεαρά άτομα (MODY), είναι τα ακόλουθα.⁴⁴⁴

1. Γλυκοκινάση (GCK) : Κληρονομικότητας, αυτοσωματική επικρατούσα με κλινικά χαρακτηριστικά, 10% των MODY στο HB. Ήπια υπεργλυκαιμία από τη γέννηση, σταθερή και αντιμετωπίσιμη μόνο με δίαιτα.

2. Πυρινικός ηπατικός παράγων 1α (HNF 1α): Κληρονομικότητας, αυτοσωματική επικρατούσα με κλινικά χαρακτηριστικά, 65% των MODY στο HB. Ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται κατά την εφηβεία, βαίνει προοδευτικά επιδεινούμενος και απαιτεί αντιμετώπιση με φάρμακα από του στόματος ή ινσουλίνη.⁴⁴⁴

3. Ηπατικός πυρινικός παράγων 4α (HNF 4α): Κληρονομικότητας, αυτοσωματική επικρατούσα με κλινικά χαρακτηριστικά, 5% των MODY στο HB. Ομοιάζει στον HNF1α αλλά εμφανίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.⁴⁴⁴

4. Προάγων την ινσουλίνη παράγων 1 (IPF1): Κληρονομικότητας, αυτοσωματική επικρατούσα, σπάνια εκδήλωση, εμφάνιση σε ηλικία μικρότερη των 25 ετών και είναι ασυνήθης.⁴⁴⁴

5. Ηπατικός πυρινικός παράγων 1β (HNF1β): Κληρονομικότητας, αυτοσωματική επικρατούσα με σπάνια εκδήλωση, πρώιμη εμφάνιση διαβήτη, κύστεις νεφρών, προτεϊνουρία, νεφρική ανεπάρκεια.⁴⁴⁴

Αυτοί οι υπότυποι όπως το σύνδρομο διαβήτη ωριμότητας με έναρξη στη νεανική ηλικία (MODY) είναι σπάνιο και αποτελεί λιγότερο από το 5% όλων των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2. Ο καθορισμός της μοριακής γενετικής αιτιολογίας θα συνεισφέρει στην αποσαφήνιση της πρόγνωσης, της ιδανικής θεραπείας και του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη στους συγγενείς.

Τύπος ζωής

Επιδημιολογικές μελέτες του διαβήτη τύπου 2 δείχνουν ότι η πολυφαγία, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με παχυσαρκία και υποδραστηριότητα, σχετίζονται με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Άλλες πιο άμεσες μελέτες έχουν δείξει ότι οι μέσης ηλικίας διαβητικοί προσλαμβάνουν σημαντικά περισσότερη τροφή και είναι παχύτεροι και λιγότερο δραστήριοι από τα μη διαβητικά αδέρφια τους. Η παχύσαρκια πιθανόν δρά ως ένας διαβητογόνος παράγοντας (μέσω αυξημένης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης) σε εκείνους που έχουν γενετική προδιάθεση ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2.

Υποθρεψία ενδομητρίως (in utero)

Αναδρομική ανάλυση του βάρους γέννησης των αρρένων που έγινε στην Αγγλία τη δεκαετία του 1930 έχει δείξει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ βάρους κατά τη γέννηση και στον 1 χρόνο ζωής και της ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2 αργά στην ενήλικη ζωή. Διαπιστώθηκε η γνώμη (αλλά δεν είναι ακόμα αποδειγμένο) ότι η κακή διατροφή μέσα ετη μήτρα (in utero) και στη βρεφική ηλικία μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της ανάπτυξης των β-κυττάρων σε μια κρίσιμη περίοδο, που προδιαθέτουν σε διαβήτη τύπου 2 αργότερα στη ζωή. Το κάπνισμα κατά την κύηση εμπλέκεται ως προδιαθεσικός παράγων.

Ηλικία

Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγων κινδύνου για το διαβήτη τύπου 2. Στη Βρετανία πάνω από το 70% όλων των περοπτώσεων του διαβήτη εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών. Ο διαβήτης τύπου 2 είναι κυρίως μια νόσος της μέσης και μεγάλης ηλικίας, που προσβάλλει το 10% του πληθυσμού άνω της ηλικίας των 65 ετών.⁴⁴⁴

Κύηση

Κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης, είναι μειωμένη η ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω της δράσης των ορμονών του πλακούντα και αυτό επηρεάζει την ανοχή στη γλυκόζη. Τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος που εκκρίνουν ινσουλίνη μπορεί να είναι ανίκανα να ανταποκριθούν στην αυξημένη απαίτηση σε γυναίκες που είναι γενετικά προδιατεθειμένες να αναπτύξουν οποιασδήποτε μορφής πρωτοπαθή διαβήτη. Ο όρος “διαβήτης της κύησης” αναφέρεται στην υπεργλυκαμία που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι επαναλαμβανόμενες εγκυμοσύνες μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ανάπτυξης διαρκούς διαβήτη, ιδιαίτερα σε παχύσαρκες γυναίκες. Το 80% των γυναικών με διαβήτη κύησης αναπτύσσουν αργότερα διαρκή κλινικά διαβήτη που απαιτεί θεραπεία.

5. Συμπτωματολογία του σακχαρώδη διαβήτη

Η συμπτωματολογία στις δύο κλασσικές μορφές του διαβήτη όπως είναι εύκολο να εννοηθεί από τη διαφορετική παθοφυσιολογία τους διαφέρει.

Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από απουσία κλινικών συμπτωμάτων επί σειρά ετών και βαθμιαία εισβολή της νόσου με παρουσία πολυουρίας και πολυδιψίας, για αρκετές εβδομάδες ή και μήνες πριν την επίσημη έναρξη του. Πολυφαγία παρουσιάζεται σπανιότερα, ενώ απώλεια βάρους, κόπωση, αδυναμία και λοίμωξη εμφανίζονται αρκετά συχνά. Όχι σπάνια οι ασθενείς παραπονούνται για κεφαλαλγία, ζάλη και θάμβος όρασης. Εντούτοις, πολλές φορές η συμπτωματολογία μπορεί να ελλείπει και οι ασθενείς έχουν την αίσθηση ότι είναι υγιείς. Εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το 30% των διαβητικών τύπου 2 σε αρχικά στάδια γνωρίζουν για την ασθένειά τους, ενώ δυστυχώς δεν είναι λίγες (περίπου 21%) εκείνες οι περιπτώσεις που ο διαβήτης αποκαλύπτεται με συμπτωματολογία που σχετίζεται με κάποια από τις επιπλοκές του και μάλιστα με νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια ή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Η εισβολή της νόσου στους διαβητικούς τύπου 1 είναι συνήθως απότομη, παρά την προϋπάρχουσα επί μακρόν αναστολογική καταστροφή των β-νησιδίων του παγκρέατος.

Η συμπτωματολογία έναρξης της νόσου μπορεί να είναι θορηβώδης έως και δραματική, ιδίως στα μικρά παιδιά και τους εφήβους, λόγω της παντελούς έλλειψης της ινσουλίνης. Τα κλασικά συμπτώματα του σακχαρώδους διαβήτη με την πλυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία, απώλεια βάρους, σε αρκετές περιπτώσεις οδηγούν τον ασθενή στο νοσοκομείο με την εικόνα ενός προδιαβητικού ή διαβητικού κόματος.

Συμπτώματα όπως κούραση, απώλεια βάρους, αδυναμία συγκέντρωσης μπορεί να εξηγηθούν από το γενικό υπερκαταβολισμό και την αύξηση της γλυκονεογένεσης της μυϊκής μάζας. Η απώλεια σωματικού βάρους αξηγείται από την σημαντική απώλεια θερμίδων λόγω της γλυκοζουρίας, αφού έχουν παρατηρηθεί απώλειες γλυκόζης μέσω των ούρων της τάξεως των 100-200 g την ημέρα. Μέσω λοιπόν αυτής της γλυκοζουρίας χάνονται 400-800, πολλές φορές και 1000 θερμίδες την ημέρα, γεγονός από το οποίο εύκολα εξηγείται η προκύπτουσα σημαντική απώλεια βάρους σε αρρυθμιστους διαβητικούς. Δεν είναι λίγοι οι διαβητικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε εξονυχιστικούς ελέγχους για να βρεθεί το αίτιο της απίσχανσης, που δεν οφείλεται σε τίποτα άλλο παρά στο μηχανισμό που μόλις αναφέρθηκε. Η παρατηρούμενη πολουρία εξηγείται μέσω της οσμωτικής διούρησης που προκαλείται από τις υψηλές πυκνότητες του σακχάρου στα ούρα. Η πολουρία στη συνέχεια, η οποία μπορεί να φτάσει έως τα 5-6 λίτρα το 24ωρο, οδηγεί αντισταθμιστικά στο αίσθημα της δίψας. Έτσι συντηρείται ο γνωστός φαύλος κύκλος της πολουρίας, της πολυδιψίας και απώλειας σωματικού βάρους. Με αυτόν τον τρόπο εξάλου, επέρχονται διαταραχές της κατανομής των υγρών μεταξύ του ενδοκυττάριου και διαταραχές των ηλεκτρολυτών. Σαν αποτέλεσμα των παραπάνω αναπτύσσεται μία τάση για εμφάνιση κετοοξέωσης. Η αύξηση των κετονικών σωμάτων στο αίμα οδηγεί πολλές φορές στις περιγραφόμενες από τους διαβητικούς <<κράμπες>> της γαστροκνημίας. Η διαταραχή εξάλου της κατανομής των υγρών μεταξύ του ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου χώρου αποτελεί και την αιτία που πολλές φορές διαβητικοί με απορυθμισμένο διαβήτη παρουσιάζουν διαθλαστικές ανωμαλίες της οράσεως ή διαβητικοί στους οποίους ρυθμίστηκε ο διαβήτης τους εμφανίζουν της διαθλαστικές αυτές ανωμαλίες της οράσεως για ένα ορισμένο διάστημα μέχρι να σταθεροποιηθεί ο διαβήτης τους. Αυτός είναι και ο λόγος που συνιστάται οι διαβητικοί ασθενείς να προσφεύγουν για διόρθωση των διαθλαστικών του προβλημάτων στον οφθαλμίατρο, μετά την επίτευξη αποκατάστασης ευγλυκαιμίας. Από τα γενικά συμπτώματα που παρουσιάζονται στους διαβητικούς, αξίζει να αναφερθεί η μειωμένη αντίσταση στις λοιμώξεις. Συχνά, προκειμένου για τύπου 2 διαβήτη, η νόσος αποκαλύπτεται επ' ευκαιρία εγκατάστασης κάποιας λοίμωξης, όπως πυοδερμίας, μυκητίασης. Ιδιαίτερα, επιμένουσα βαλανοποσθίτιδα στους άνδρες, ή μυκητιασική κολπίτιδα και συχνές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στις γυναίκες, οδηγούν συχνά στην αποκάλυψη παρουσίας τύπου 2 διαβήτη. Διάχυτος κνησμός, ή κνησμός εντοπισμένος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων είτε περιπρωκτικά, πλαισιώνουν συχνά την κλινική εικόνα του σακχρώδους διαβήτη.

Για τις περιπτώσεις εισβολής του ινσουλινοεξερτώμενου διαβήτη με απορρυθμιση και κετοοξέωση προέχει η συμπτωματολογία της τελευταίας με τάση για έμετο ή διάχυτα κοιλιακά

άλγη και απώλεια της συνειδήσεως. Δεν είναι λίγες οι φορές που κοιλιακό άλγος σε αυτούς τους ασθενείς λόγω της αύξησης των κετονικών σωμάτων στο αίμα, αντιμετωπίζεται λανθασμένα επί της χειρουργικής πρακτικής ως οξεία κοιλία ή οξεία σκωληκοειδίτιδα. Γεγονός που επιβεβαιώνει για μια ακόμη φορά την πολυδιάστατη κλινική εικόνα του σακχαρώδους διαβήτη, καθιστώντας έτσι την έγκυρη και σωστή διάγνωση του επιτακτική ανάγκη για την άμεση και σωστή αντιμετώπιση της νόσου.

Κλινικά σημεία

Με την κλινική εξέταση του ασθενούς τα ανευρισκόμενα σημεία εξαρτώνται από το μέγεθος της διαταρχής του μεταβολισμού. Όπως προαναφέρθηκε, η υπέρμετρη αύξηση του σακχάρου του αίματος δημιουργεί μέσω της οσμωτικής διούρησης μία απώλεια υγρών, η οποία μπορεί να αντισταθμιστεί με το αίσθημα της δίψας και της αθρόας λήψης υγρών. Σε αυτή την περίπτωση δεν εμφανίζονται σημεία αφυδάτωσης και τα γενικά σημεία του διαβήτη είναι αμυδρά. Εάν όμως η αντικατάσταση της απώλειας των υγρών δεν είναι επιτυχής, τότε εμφανίζονται σημεία αφυδάτωσης. Το δέρμα εμφανίζεται θερμό και ξηρό, με ελαττωμένη σπαργή. Οι βλενογόνοι είναι επίσης αποξηραμένοι και η γλώσσα ανώμαλος και ξηρά.

Σταδιακά εγκαθίσταται oligouria και στη συνέχεια εάν ο ασθενής μείνει χωρίς αντιμετώπιση, ανουρία. Χαρακτηριστικά είναι η αναπνοή Kussmal, που συνίσταται σε βαθιές, παρατεταμένες, συνοδευόμενες από αναστεγγμό αναπνοές που γίνονται στην προσπάθεια να αντισταθμιστεί η μεταβολική οξέωση με μείωση του αρτηριακού pCO_2 . Η παρουσία κετοοξέωσης μπορεί επιπλέον να γίνει αντιληπτή από την απόπνοια ακετόνης, που αναδίδει τη χαρακτηριστική ασμή <<φρούτων που σήπονται>>.

Στο σημείο αυτό αρχίζει να επέρχεται ελαφρά θόλωση της διανοίας, ο ασθενής παρουσιάζει επιβραδυνόμενη αντίδραση στα ερεθίσματα, υπνηλία και αργότερα εφόσον παραμείνει χωρίς αντιμετώπιση μεταπίπτει σε κώμα. (Ράπτης 1998)

6. Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

6.1 Οξείες επιπλοκές του διαβήτη

Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία (γλυκόζη αίματος < 3.5 mmol/l) εμφανίζεται συχνά σε διαβητικούς αρρώστους που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη, αλλά είναι σχετικά σπάνια σε εκείνους που παίρνουν σουλφανιουρίδες. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι ο πιο σημαντικός παράγων που περιορίζει το θεραπευτικό στόχο, που θεωρείται η κοντά στο φυσιολογικό γλυκαιμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο ασθενής δεν δυσκολεύεται να αναγνωρίσει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και μπορεί να πάρει κατάλληλες θεραπευτικές δράσεις. Εντούτοις, σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. κατά τον ύπνο) και ιδιαίτερα σε ορισμένους τύπους αρρώστων (π.χ. ασθενείς με μακράς διάρκειας διαβήτη τύπου 1) τα προειδοποιητικά συμπτώματα δεν γίνονται πάντοτε αντιληπτά από τον ασθενή, ακόμη και σε εγρήγορση, ώστε να μη λαμβάνεται η κατάλληλη δράση και τότε δεν εμφανίζεται συναίσθηση της νευρογλυκαιμίας.

Ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίζεται η ‘‘υπογλυκαιμία που απειεί τη βοήθεια άλλου προσώπου για την αποκατάσταση’’, μπορεί δε να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρή νοσηρότητα και έχει επιβεβαιωμένη θνησιμότητα 2-4% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη.⁴⁴⁴ Η μη αναγνωρισμένη θνησιμότητα είναι πιθανόν σημαντικά υψηλότερη από αυτήν. Έχει περιγραφεί αιφνίδιος θάνατος κατά τη διάρκεια του ύπνου σε κατά τα άλλα υγιείς νέου ασθενείς (σύνδρομο ‘‘θανάτου στο κρεβάτι’’) και έχουν ενοχοποιηθεί οι καρδιακές αρρυθμίες η οξεία αναπνευστική παύση με ελαττωμένη ευαισθησία των πιεσουποδοχέων που προκαλούνται από την υπογλυκαιμία. Η βαρία υπογλυκαιμία προκαλεί μεγάλη αποδιοργάνωση και ενοχοποιείται για αρκετές πλευρές της ζωής του ασθενούς όπως η απασχόληση, η οδήγηση και η άθληση.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ο ασθενής αναγνωρίζει τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία και λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης. Όμως σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. κατά τον ύπνο ή σε περιπτώσεις αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου) κυρίως σε ασθενείς με μακράς διάρκειας διαβήτη τύπου 1, τα προειδοποιητικά σημεία δεν είναι πάντοτε αντιληπτά εκ μέρους του ασθενούς και σε κατάσταση εγρήγορσης, με αποτέλεσμα να μην λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης και να εμφανίζονται νευρογλυκοπενία και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η βαρεία υπογλυκαιμία είναι κατάσταση πολύ σημαντική και διαταράσσει τη ζωή του ασθενούς ποικιλοτρόπως. Αν χορηγείται βραδείας δράσης ινσουλίνη σε ένα φυσιολογικό άτομο, τα συμπτώματα

υπογλυκαιμίας συνήθως εμφανίζονται όταν η γλυκόζη του φλεβικού αίματος είναι γύρω στα 2,5-3,0 mmol/l. Σε διαβητικούς ασθενείς που είναι χρόνια υπογλυκαιμικοί τα ίδια συμπτώματα μπορεί να αναπτυχθούν σε υψηλότερο επίπεδο γλυκόζης αίματος. Αντίθετα ασθενείς που έχουν σωστό γλυκαιμικό έλεγχο ή που εκφράζουν συχνά υπογλυκαιμία μπορεί να μην εμφανίσουν συμπτώματα ακόμα και όταν η τιμή της γλυκόζης είναι κάτω από 2,5 mmol/l. Πρόκειται για εγκεφαλική προσαρμογή της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα. Η διαταρχή της αντίληψης των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας λόγω εντατικής θεραπείας είναι συνήθως αναστρέψιμη όταν γίνει ελαστικότερη η ρύθμιση και αποφευχθούν οι υπογλυκαιμίες.

Η συχνότητα της διαταργμένης αντίληψης της έναρξης των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και ένα αλλαγμένο profile συμπτωμάτων αυξάνει σταθερά με τη διάρκεια της θεραπείας με ινσουλίνη και σχεδόν το 50% των αρρώστων με διαβήτη τύπου 1 προσβάλλονται μετά από 20 χρόνια διαβήτη. Αυτή η χρόνια μορφή της μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας είναι αυξημένη κατά 6 φορές και η εντατική θεραπεία με ινσουλίνη θα πρέπει να να αποφεύγεται.⁴⁴⁴ Σε ασθενείς οι συνήθεις θεραπευτικοί στόχοι απαιτείται να τροποποιηθούν και είναι ουσιαστικά η συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος από τον ίδιο τον ασθενή.

Αντιροπιστικές απαντήσεις

Ως απάντηση σε μια πτώση της γλυκόζης του αίματος υπάρχει φυσιολογικά αυξημένη έκκριση των ορμονών που αντιδρούν στο αποτέλεσμα μείωσης της γλυκόζης του αίματος την ινσουλίνη. Η γλυκαγόνη και η αδρεναλίνη είναι οι σπουδαιότερες από αυτές. Η αύξηση της έκκρισης της γλυκαγόνης από την υπογλυκαιμία διαταράσσεται μέσα στα 5 χρόνια από την ανάπτυξη διαβήτη και μετά από μερικά χρόνια αρκετοί ασθενείς αναπτύσσουν επίσης μια ελλειμματική απάντηση αδρεναλίνης στην υπογλυκαιμία, ώστε να αναπτύσσεται υπογλυκαιμία, η αποκατάσταση της γλυκόζης μπορεί να είναι βαριά κατασταλαμένη. Η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να συμμετέχει σε μια ανεπαρκή απάντηση της αδρεναλίνης, αλλά εκείνοι που αναπτύσσουν ανεπαρκείς αντιρυθμιστικές απαντήσεις μπορεί επίσης να έχουν διατραγμένη κεντρική ενεργοποίηση της νευρομυϊκής έκκρισης. Η αλληλορυθμιστική ανεπάρκεια σε συνδιασμό με τη διαταραγμένη ενημερότητα για την υπογλυκαιμία, υποδηλώνουν ένα κοινό μηχανισμό στο εγκέφαλο. Τα γλυκαιμικά όρια για την έναρξη της ορμονικής έκκρισης και των συμπτωμάτων αλλάζουν σε αρρώστους, δηλαδή η γλυκόζη αίματος πρέπει να πέσει σε πιο χαμηλά επίπεδα για να εκλυθούν αυτές οι απαντήσεις.

Αιτίες και πρόληψη

Οι κύριες αιτίες υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που παίρνουν ινσουλίνη ή μια σουλφανυλουρία είναι οι ακόλουθες.

- Κατάργηση, καθυστέρηση λήψης επαρκούς τροφής
- Απροσδόκητος ή ασυνήθης άσκηση
- Αλκοόλ
- Λάθη κατά τη δοσολογία /τεχνική/χορήγηση φαρμάκων
- Κακή εκτίμηση, ως προς την εφαρμογή, σχημάτων ινσουλίνης
- Λιπυπερτροφία
- Γαστροπάρεση αυτονόμου νευρικού συστήματος
- Δυσαπορρόφιση
- Dumping
- Αδιάγνωστα ενδοκρινολογικά νοσήματα π.χ. νόσος Addison

Η συχνότητα των πιο κοινών περιπτώσεων της υπογλυκαιμίας μπορεί να μειωθεί με την επαρκή εκπαίδευση του αρρώστου. Η υπογλυκαιμία που προκαλείται από άσκηση εμφανίζεται σε θεραπευόμενους, καλά ελεγχόμενους, διαβητικούς που αντιμετωπίζονται με ινσουλίνη, επειδή ένας παράγων κλειδί σε μια φυσιολογική προσαρμογή στην άσκηση, δηλαδή μειωμένη έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης, δεν εμφανίζεται. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι αν η αναμενόμενη άσκηση είναι έντονη ή παρατεταμένη, η προηγούμενη δόση ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθεί ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή και να ληφθεί σημαντική ποσότητα υδατανθράκων. Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη θα πρέπει να φέρουν μαζί τους πάντοτε δισκία γλυκόζης (π.χ. Dextrosol 2.5 gr γλυκόζης ανά δισκίο).⁴⁴⁴

Το συχνό πρόβλημα είναι ότι αρκετά σχήματα χορήγησης ινσουλίνης τρέχουσας χρήσης προκαλούν απρόσφορη νυκτερινή υπερινσουλιναιμία. Όταν μια ενδιάμεσης δράσης βραδείας απορρόφησης ινσουλίνη όπως η ισοφανική, λαμβάνεται πριν από το κύριο βραδινό γεύμα μεταξύ 17:00-19:00, το μέγιστο της δράσης της θα ισοδυναμεί με την περίοδο της μέγιστης ευαισθησίας στην ινσουλίνη, δηλαδή τις ώρες 23:00-02:00. Βραχείας δράσης ινσουλίνη χορηγούμενη πριν από το τελευταίο βραδινό γεύμα προκαλεί επίσης πρόωμη νυκτερινή υπογλυκαιμία. Καθώς η νυκτερινή υπογλυκαιμία δεν ξυπνά τον άρρωστο που κοιμάται και τα συνήθη προειδοποιητικά συμπτώματα δεν γίνονται αντιληπτά, συνήθως δεν ανιχνεύεται. Εντούτοις οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν κακή ποιότητα ύπνου, πρωινή κεφαλαλγία, "θόλωση", χρόνια κόπωση και ζωνηρά όνειρα ή εφιάλτες. Ο χρόνος του μέγιστου κινδύνου της βιοχημικής υπογλυκαιμίας είναι μεταξύ 23:00 και 02:00 και μεταξύ 05:00 και

07:00. Μια προσέγγιση για τη θεραπεία είναι να αναβληθεί η χορήγηση της βραδινής δόσης της ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις λύνεται το πρόβλημα τονίζοντας ότι η ινσουλίνη depot δεν θα πρέπει να λαμβάνεται νωρίτερα από τις 23:00 ή να χορηγείται ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης προ του δείπνου. Η μέτρηση της γλυκόζης του αίματος πριν κοιμηθούν και η λήψη επιπλέον υδατανθράκων, αν η τιμή είναι κάτω από 6mmol/l είναι μια ευαίσθητη πρόληψη για ασθενείς. Έτσι αποφεύγονται σε μεγάλο βαθμό οι υπογλυκαιμίες που πραγματικά βασανίζουν αφάνταστα τους διαβητικούς ασθενείς και αποτελούν μερικές φορές κίνδυνο για την ζωή τους.⁴⁴⁴

Αντιμετώπιση

Η θεραπεία της οξείας υπογλυκαιμίας εξαρτάται από την βαρύτητα της και από το αν ο ασθενής βρίσκεται σε εγρήγορση και έχει την ικανότητα να καταπίνει. Η θεραπεία μπορεί να απαιτεί μόνο τη λήψη από το στόμα υδατανθράκων, αν η υπογλυκαιμία αναγνωριστεί νωρίς. Αν ο άρρωστος δεν μπορεί να καταπιεί, θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά γλυκόζη (30-50 ml γλυκόζης 50%) ή γλυκαγόνη (1 mg με IM ένεση).⁴⁴⁴ Η γλυκαγόνη πέραν της αυξημένης ηπατικής διάσπασης του γλυκογόνου, διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και γι' αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας που προκαλείται από ένα υπογλυκαιμικό φάρμακό από το στόμα. Η συνιστώμενη δόση της IV γλυκόζης στα παιδιά είναι 0.2 g/kg. Ένα παχύρευστο διάλυμα γέλης (Hypostop) μπορεί να τεθεί στη στοματική κοιλότητα στα παιδιά, αν και η μαρμελάδα και το μέλι μπορεί να είναι το ίδιο αποτελεσματικά. Η πλήρης επαναφορά μπορεί να μην είναι άμεση και η βελτίωση της διαταραγμένης εγκεφαλικής λειτουργίας να μην είναι πλήρης, ακόμη και 60' μετά την επίτευξη ευγλυκαιμίας. Επίσης, όταν η υπογλυκαιμία έχει εμφανιστεί σε ένα άρρωστο που χρησιμοποιεί ινσουλίνη μακράς ή ενδιάμεσης δράσης ή μια σουλφανιλουρία η πιθανότητα της επανεμφάνισης θα πρέπει να αποτραπεί, προς πρόληψη αυτού καθίσταται απαραίτητη η έγχυση διαλύματος γλυκόζης 10% με ρυθμό αναλόγως του επιπέδου γλυκόζης του ασθενούς.⁴⁴⁴

Η ανάπτυξη εγκεφαλικού οιδήματος θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που αδυνατούν να επανακτήσουν σε εγρήγορση μετά την αποκατάσταση της γλυκόζης στο φυσιολογικό. Το εγκεφαλικό οίδημα εμφανίζει υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα και απειεί επείγουσα θεραπεία με μανιτόλη, δεξαμεθαζόνη και υψηλή δόση οξυγόνου.

Μετά την αποκατάσταση είναι σημαντικό να καθοριστεί μια αιτία και να γίνουν οι κατάλληλες προσαρμογές στη θεραπεία. Η εκπαίδευση του άρρωστου για τους δυνητικούς

κινδύνους που προκαλούν υπογλυκαιμία, η κανονική μέτρηση της γλυκόζης του αίματος και η θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για εύκολη παροχή γλυκόζης (και γλυκαγόνης), είναι ουσιαστικά για την πρόληψη αυτής της δυνητικά επικίνδυνης επιπλοκής της θεραπείας. Οι συγγενείς και οι φίλοι απαιτείται επίσης να είναι ενημερωμένοι για τα συμπτώματα και τα σημεία της υπογλυκαιμίας και θα πρέπει να γνωρίζουν το πώς θα τα αντιμετωπίσουν (συμπεριλαμβανομένου το πώς θα δώσουν IM ένεση γλυκαγόνης.

Η αντιμετώπιση της αυτοδηλητηρίασης με φάρμακα με υπογλυκαιμική δράση είναι ένα θέμα για το οποίο δεν θα γίνει αναφορά σε αυτή την μελέτη.

Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση είναι μια μείζονα ιατρική επείγουσα κατάσταση και παραμένει μια σοβαρή αιτία νοσηρότητας, κυρίως σε άρρωστους με διαβήτη τύπου 1. Η μέση θνησιμότητα στις αναπτυγμένες χώρες ανέρχεται στο 5-10% και είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους.⁴⁴⁴

Η κετοξέωση προκαλείται από ανεπάρκεια ινσουλίνης και αύξηση των καταβολικών ορμονών, που οδηγούν σε ηπατική υπερπαραγωγή γλυκόζης και κετονικών σωμάτων.

Οι κύριες βιοχημικές εκδηλώσεις της διαβητικής κετοξέωσης είναι η υπεργλυκαιμία, υπερκετοναίμια και η μεταβολική οξέωση.

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί έντονη ωσμωτική διούριση που οδηγεί σε αφυδάτωση και απώλεια ηλεκτρολυτών, ιδιαίτερα Na^+ και K^+ . Η μεταβολική οξέωση ενισχύει την είσοδο ιόντων H^+ στα κύτταρα απομακρύνοντας ιόντα K^+ , που μπορεί να χάνονται στα ούρα μέσω εμέτου. Μια τέτοια μέση απώλεια ύδατος και ηλεκτολυτών στον ενήλικο ασθενή είναι (υγρά 6 λίτρα, Na^+ 500 mmol, Cl^- 400 mmol, K^+ 350 mmol). Το 50% περίπου του ελλείματος του ολικού ύδατος του οργανισμού προέρχεται από το ενδοκυττάριο διαμέρισμα και εμφανίζεται συγκριτικά πρώιμα στην ανάπτυξη της οξέωσης, με σχετικά λίγες κλινικές εκδηλώσεις. Το υπόλοιπο αντιπροσωπεύει απώλεια εξωκυττάριου υγρού που διατηρείται σε όψιμα στάδια. Κατά την περίοδο αυτή εμφανίζεται η έντονη συρίκνωση του εξωκυττάριου χώρου, με αιμοσυμπύκνωση, μείωση του όγκου του αίματος και τελικά πτώση της αρτηριακής πίεσης με συνοδό νεφρική ισχαιμία και ολιγουρία.⁴⁴⁴

Κάθε άρρωστος σε διαβητική κετοξέωση έχει απώλεια K^+ αλλά η τιμή του καλίου του πλάσματος δίνει πολύ μικρή ένδειξη του ολικού ελλείματος του οργανισμού. Το K^+ του πλάσματος μπορεί αρχικά να είναι ακόμα και αυξημένο, λόγω της μη αναλογικής απώλειας ύδατος και του μεταβολισμού της πρωτεΐνης του γλυκογόνου. Εντούτοις, αμέσως μετά τη

θεραπεία με ινσουλίνη φαίνεται ότι υπάρχει πτώση του K^+ του πλάσματος λόγω της αραίωσης του εξωκυττάρου K^+ από τη χορήγηση IV υγρών, της μετακίνησης K^+ μέσα στα κύτταρα ως αποτέλεσμα της θεραπείας με ινσουλίνη και της συνεχιζόμενης νεφρικής απώλειας K^+ .

Η βαρύτητα της κετοξέωσης μπορεί να εκτιμηθεί με τη μέτρηση των διτανθρακικών του πλάσματος. Η συγκέντρωση H^+ δίνει ακόμα πιο ακριβή μέτρηση, αλλά απαιτεί αρτηριακό αίμα. Δεν υπάρχει απλή και ακριβής ποσοστική μέθοδος για τον καθορισμό των κετονών στο πλάσμα, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια ταινία Ketostix ως μια ημιποσοτική βοήθεια για την τιμή του ακετοξικού και ακετόνης πλάσματος. Το μέγεθος της υπεργλυκαιμίας δεν σχετίζεται με την βαρύτητα της μεταβολικής οξέωσης. Μέτρια αύξηση της γλυκόζης αίματος μπορεί να συνοδεύεται από απειλητική για τη ζωή κετοξέωση. Σε αρκετές περιπτώσεις επικρατεί η υπεργλυκαιμία και η οξέωση είναι ελάχιστη, με του ασθενείς να εμφανίζονται σε μια υπερωσμωτική κατάσταση.

Κλινικά χαρακτηριστικά

Στην οξεία φάση τα κυρίαρχα χαρακτηριστικά αφορούν στην απώλεια άλατος και νερού, με απώλεια της σπαργής δέρματος, επίχριστο γλώσσα και ραγάδες χειλέων, ταχυκαρδία, υπόταση και μειωμένη ενδοοφθαλμική πίεση. Η αναπνοή μπορεί να είναι βαθειά και δίκην “στεναγμού”, συνήθως κάκοσμος ενώ μπορεί να είναι εμφανής η υπόγλυκη απόπνοια ακετόνης. Επίσης μπορεί να είναι εμφανής μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από πνευματική απάθεια, σύγχυση ή ελαφρά διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η κατάσταση της συνείδησης ποικίλλει πολύ σε άρρωστους με διαβητική κετοξέωση. Το κώμα είναι σπάνιο. Ένας άρρωστος με επικίνδυνη κετοξέωση που απαιτεί επείγουσα θεραπεία μπορεί να βηματίζει στο δωμάτιο εξέτασης. Γι’ αυτό το λόγο ο όρος “διαβητική κετοξέωση” προτιμάται από το “διαβητικό κώμα”, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει επείγουσα ανάγκη μέχρι να συμβεί απώλεια συνείδησης. Στην πραγματικότητα, είναι σημαντικό το γεγονός ότι η ενεργειακή θεραπεία ξεκινάει στο νωρίτερο δυνατό στάδιο.⁴⁴⁴

Τα κοιλακά άλγη είναι αρκετές φορές εκδήλωση της διαβητικής κετοξέωσης, ιδιαίτερα στα παιδιά. Μπορεί να είναι αυξημένη η αμυλάση του ορού, αλλά σπάνια δείχνει συνυπάρχουσα παγκρεατίτιδα. Αν και λευκοκυττάρωση εμφανίζεται πάντα, αυτή παριστά μια απάντηση stress και δεν δείχνει πάντοτε λοίμωξη. Αρχικά μπορεί να μην εμφανίζεται πυρετός λόγω της αγγειοδιαστολής δευτεροπαθώς λόγω της οξέωσης.⁴⁴⁴

Αντιμετώπιση

Η θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθείται με εργαστηριακές μετρήσεις γλυκόζης αίματος, ουρίας και ηλεκτρολυτών και του αρτηριακού pH και διτανθρακικών, που εκτιμώνται αρχικά κάθε 1-2 ώρες.⁴⁴⁴

Τα κύρια σημεία της θεραπείας είναι:

- Η χορήγηση της βραχείας δράσης ινσουλίνης
- Υποκατάσταση υγρών
- Υποκατάσταση K^+
- Χορήγηση αντιβιοτικών αν υπάρχει λοίμωξη

Αν δεν είναι δυνατή η IV έγχυση ινσουλίνης μια δόση φόρτησης 10-20 μονάδων διαλυτής ινσουλίνης μπορεί να δοθεί με IM ένεση, ακολουθούμενη αμέσως με 4-6 μονάδες ανά ώρα. Η τιμή γλυκόζης αίματος πέφτει κατά 3-6 mmol/l την ώρα. Μια ταχύτερη πτώση της γλυκόζης του αίματος θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία και μπορεί να αναπτυχθεί βαριά επιπλοκή του εγκεφαλικού οιδήματος. Αν η γλυκόζη αίματος δεν πέσει σε 2 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να διπλασιαστεί μέχρι να επιτευχθεί ικανοποιητική απάντηση. Η οξέωση, η αφυδάτωση, τα κετονικά σώματα, η λοίμωξη και το stress προκαλούν βαριά αντίσταση της ινσουλίνης σε αρκετές περιπτώσεις, αλλά οι περισσότεροι απαντούν σε ένα σχήμα με χαμηλή δόση ινσουλίνης.⁴⁴⁴ Όταν η γλυκόζη αίματος πέσει σε 10 -15 mmol/l, η δόση της ινσουλίνης θα πρέπει να μειωθεί σε 1-4 μονάδες ανά ώρα. Η αποκατάσταση της ινσουλίνης με υποδόρια ένεση δεν θα πρέπει να αρχίσει μέχρις ότου ο ασθενής να είναι ικανός να φάει και να πιεί φυσιολογικά.⁴⁴⁴

Η IV υποκατάσταση υγρών απαιτείται, ακόμα και όταν ο ασθενής είναι ικανός να καταπίνει, διότι υγρά χορηγούμενα από το στόμα μπορεί να μην απορροφώνται καλά. Το έλλειμα του εξωκυττάριου υγρού θα πρέπει να καλύπτεται με έγχυση ισότονου διαλύματος άλατος (0.9% NaCl). Η πρόιμη και η ταχεία επανυδάτωση είναι ουσιαστική, σε αντίθετη περίπτωση η χορηγούμενη ινσουλίνη δεν θα φτάσει του κακώς αιματούμενους ιστούς. Αν το Na^+ πλάσματος είναι πάνω από 155 mmol, μπορεί αρχικά να δοθεί φυσιολογικός ορός 0.45% αντί 0.9%. Το έλλειμα του ενδοκυττάριου ύδατος θα πρέπει να υποκατασταθεί με τη χρήση δεξτρόζης 5% ή 10% και όχι με άλλο φυσιολογικό ορό. Χορηγείται καλύτερα όταν η τιμή πυκνότητας της γλυκόζης αίματος πλησιάζει τη φυσιολογική. Μια ακριβής καταγραφή του ισοζυγίου υγρών θα πρέπει να διατηρείται.

Καθώς το K^+ του πλάσματος είναι συχνά υψηλό κατά την έναρξη, η θεραπεία με IV KCL θα πρέπει να ξεκινάει προσεκτικά και να συνεχίζεται με προσεκτική παρακολούθηση. Θα

πρέπει να δίνεται επαρκές ποσό για την διατήρηση μιας φυσιολογικής τιμής πλάσματος, μπορεί επίσης να απαιτηθούν μεγάλα ποσά (100-300 mmol τις πρώτες 24 ώρες). Θα πρέπει να παρακολουθείται και ο καρδιακός ρυθμός σε βαριές περιπτώσεις λόγω του κινδύνου καρδιακής αρρυθμίας που προκαλείται από τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Σε ασθενείς που έχουν βαριά οξέωση ($\text{pH} < 7.0$, $[\text{H}^+] > 100 \text{ mmol/l}$) θα πρέπει να δίνεται έγχυση διττανθρακικού Na^+ (300 ml 1.26% σε 30 λεπτά), με ταυτόχρονη χορήγηση K^+ . Η χρήση τους είναι αμφιλεγόμενη, και θα πρέπει να συνιστάται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Δεν θα πρέπει να επιχειρείται πλήρης διόρθωση της οξέωσης.⁴⁴⁴

Οι λοιμώξεις να αναζητούνται προσεκτικά και να θεραπεύονται έντονα με θεραπεία, αφού μπορεί να μην διορθωθεί η οξέωση μέχρις ότου αυτές να ελεγχθούν.

Μη-κετωτικό υπερωσμωτικό διαβητικό κώμα

Αυτή η κατάσταση χαρακτηρίζεται από βαριά υπεργλυκαιμία ($> 50 \text{ mmol/l}$) χωρίς σημαντική υπερκετοναιμία ή οξέωση. Βαριά αφυδάτωση και προνεφρική ουραιμία είναι συχνές. Αυτή η κατάσταση συνήθως προσβάλλει ηλικιωμένους ασθενείς, αρκετούς με προηγουμένως μη διαγνωσμένο διβήτη. Η θνησιμότητα είναι πάνω από 40%. Η θεραπεία του διαφέρει από εκείνη της κετοξέωσης σε δύο κύρια σημεία. Πρώτον, αυτοί οι ασθενείς είναι συνήθως σχετικά ευαίσθητοι στην ινσουλίνη και το 50% περίπου της δόσης της ινσουλίνης που συνιστάται για την θεραπεία της κετοξέωσης θα πρέπει συνήθως να εφαρμόζεται. Δεύτερον η ωσμωτικότητα του πλάσματος θα πρέπει να μετριέται με μικρότερη ακρίβεια να υπολογίζεται με τη χρήση του ακόλουθου τύπου με βάση τις τιμές του πλάσματος σε mmol/l: $\text{Ωσμωτικότητα πλάσματος} = 2[\text{Na}^+] + 2[\text{K}^+] + [\text{γλυκόζη}] + [\text{ουρία}]$.

Η φυσιολογική τιμή είναι 280-300 mmol/kg και το επίπεδο συνείδησης καταστέλλεται όταν είναι υψηλό ($> 340 \text{ mmol/kg}$).⁴⁴⁴ Θα πρέπει να δίνεται διάλυμα άλατος (0.45%) μέχρις ότου η ωσμωτικότητα πλησιάσει το φυσιολογικό, όπου και θα πρέπει να υποκαθίστανται με 0.9%. Ο ρυθμός της υποκατάστασης υγρών θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την κεντρική φλεβική πίεση και να ελέγχεται συχνά η τιμή Na^+ του πλάσματος. Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές είναι συχνές και συνιστάται η προφυλακτική υποδόρια χορήγηση ηπαρίνης ώστε να αποφευχθούν εμβολικά επεισόδια απειλητικά για την ζωή του ασθενή.

Ένας κανόνας που δεν θα πρέπει να ξεφεύγει από την προσοχή του ιατρού σε κάθε περίπτωση, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα επιπλέον σοβαρών επιπλοκών.

Γαλακτική οξέωση

Σε κόμα οφειλόμενο σε γαλακτική οξέωση είναι πιθανόν ο ασθενείς να λαμβάνει μια διγουανίδη για διβήτητύπου 2 και είναι πολύ άρρωστος και εμφανίζει υπέρπνοια, αλλά δεν είναι τόσο έντονα αφυδατωμένος και είναι συνήθως σε κόμα λόγω της οξέωσης. Η αναπνοή του ασθενούς δεν μυρίζει ακετόνη, η κετονουρία είναι ήπια ή ακόμα και απουσιάζει, το διττανθρακικό του πλάσματος και το pH είναι έντονα μειωμένο ($\text{pH} < 7.2$). Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από μια υψηλή συνήθως ($> 5 \text{ mmol/l}$) συγκέντρωση γαλακτικού οξέος στο αίμα. Η θεραπεία γίνεται με IV διττανθρακικό Na^+ , επαρκές να αυξήσει το pH του πλάσματος σε πάνω από 7.2 μαζί με τη χορήγηση ινσουλίνης και γλυκόζης. Παρά την ενεργητική θεραπεία, η θνησιμότητα σ' αυτή την κατάσταση είναι πάνω από 50%. Μπορεί να δοθεί διγλωροξεϊκό Na^+ για να μειωθεί το γαλακτικό οξύ του αίματος.

6.2 Χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της θεραπείας του διαβήτη είναι απογοητευτικά σε αρκετούς αρρώστους λόγω του ότι η αυξημένη θνητότητα που εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς οφείλεται κυρίως σε νόσο των μεγάλων αγγείων, που είναι συχνή σε θεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς και αφορά περίπου το 70% όλων των θανάτων,⁴⁴⁴ κυρίως από έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Εκτός από την καρδιαγγειακή νόσο άλλες αιτίες θανάτου είναι η νεφρική ανεπάρκεια 10%, ο καρκίνος 10%, οι λοιμώξεις 6%, η διαβητική κετοξέωση 1%, άλλες 3%. Οι παθολογοανατομικές βλάβες που συνδυάζονται με αρτηριοσκλήρωση σε διαβητικούς ασθενείς είναι παρόμοιες με εκείνες που εμφανίζονται στους μη διαβητικούς, αλλά εμφανίζονται νωρίτερα στη ζωή και είναι πιο εκτεταμένες και βαριές. Ο διαβήτης αυξάνει τα αποτελέσματα των άλλων μείζονων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση και η υπερχοληστεριναίμια. Η υπερινσουλιναιμία μπορεί να προαγάγει την αθηρωματογενετική αλλείωση στα λιπίδια του αίματος και την πηκτικότητα αίματος και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Ένα μεταβολικό σύνδρομο έχει περιγραφεί, στο οποίο η συνάρθρωση των διαφόρων καταστάσεων συνοδεύεται από πρόωμη και βαριά μακροαγγειακή νόσο. Παρόλ' αυτά τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η επιθετική αντιμετώπιση των διαβητικών ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο βελτίωσε την έκβαση.

Η νόσος των μικρών αγγείων είναι μια ειδική επιπλοκή και ονομάζεται διαβητική μικροαγγειοπάθεια που συμβάλλει στη θνησιμότητα με πρόκληση νεφρικής ανεπάρκειας λόγω διαβητικής νεφροπάθειας.

Και οι δύο τύποι αγγειακής νόσου προκαλούν επίσης σταθερή νοσηρότητα και αδυναμία π.χ. τύφλωση λόγω διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, δυσκολία βάδισης, χρόνια έλκη ποδιών, δυσλειτουργία εντέρου και κύστεως λόγω διαβητικής νευροπάθειας και στηθάγχη, καρδιακή ανεπάρκεια, διαλείπουσα χωλότητα και γάγγραινα λόγω αρτηριοσκλήρωσης.

Μεταβολικός έλεγχος και ανάπτυξη των μακροχρόνιων επιπλοκών

Η διάρκεια του διαβήτη και ο κακός γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζονται πιο στενά με τις αγγειακές επιπλοκές. Υπάρχει συσχέτιση όπως έχει αποδειχθεί μεταξύ της διάρκειας και του βαθμού της επίμονης υπεργλυκαιμίας, σε οποιαδήποτε αιτία και αν οφείλεται και σε όποια ηλικία και αν αναπτύχθηκε. Δεν υπάρχει τίποτα ‘‘ήπιο’’ γύρω από το διαβήτη τύπου 2 όσον αφορά την ανάπτυξη των επιπλοκών.

Η πιθανότητα της αναστροφής της πρώιμης αγγειακής νόσου με βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου έχει εξεταστεί σε διάφορες προοπτικές, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες, κλινικές μελέτες που αφορούν ασθενείς με πρώιμο υπόβαθρο αμφιβληστροειδοπάθειας και πολύ μικρή λευκωματουρία. Καμιά από αυτές τις μελέτες δεν έδωσε οποιαδήποτε ένδειξη της αναστροφής είτε αμφιβληστροειδοπάθειας, είτε νεφροπάθειας, σε αρκετές μάλιστα περιπτώσεις υπάρχει επιδείνωση αμέσως μετά τον έλεγχο που είχε βελτιωθεί. Παρόλ’ αυτά, σε μακρό χρονικό διάστημα ο ρυθμός της προόδου μειώθηκε σε συνέχιση καλύτερου ελέγχου.

Η μελέτη Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁴⁶⁵ που διήρκεσε 9 χρόνια απέδειξε μια 60% συνολική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβητικών επιπλοκών σε εκείνους που υποβλήθηκαν σε εντατική θεραπεία με ακριβή γλυκαιμικό έλεγχο σε σύγκριση με εκείνους με συνήθη θεραπεία.

Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης είναι ξεκάθαρα. Οι διαβητικές επιπλοκές μπορεί να προληφθούν και ο στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι κοντά στο φυσιολογικό, ενώ συγχρόνως να υπάρχει αποφυγή βαριών υπογλυκαιμικών επεισοδίων κυρίως στους ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη. Αν και δεν υπήρχε αύξηση των θανάτων σχετιζόμενων με τη νόσο, τα μείζονα μακροαγγειακά συμβάματα η νευρολογικά γνωσιακά ελλείμματα, αυτός ο αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας μπορεί να αλλάξει τη σχέση κινδύνου-ωφέλειας του καλού ελέγχου σε μερικούς αρρώστους. Έτσι μπορεί να ενδείκνυται λιγότερο έντονη θεραπεία σε εκείνους με πλημμελή έλεγχο της γλυκαιμίας, βαριά μακροαγγειακή νόσο, που είναι πολύ μεγάλοι και ευαίσθητοι καθώς επίσης και για πολύ μικρά παιδιά.

Μια μεγάλη μελέτη των ασθενών με διαβήτη τύπου 2,^{466,467} έδειξε ότι οι διαβητικές επιπλοκές μειώνονται με τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο και την αποτελεσματική θεραπεία της υπέρτασης, άσχετα με τον τύπο της χρησιμοποιούμενης θεραπείας. Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι οι στόχοι πρέπει να είναι οι εξής: HbA1C 7% ή και λιγότερο, ενώ η αρτηριακή πίεση μικρότερη του 140/80 mmHg. Αυτό συχνά απαιτεί πολυφαρμακία, που προϋποθέτει τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία.

Παθοφυσιολογία

Η επιβεβαίωση της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας στο επίπεδο της υπερμικροσκοπικής ιστολογικής εξέτασης είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, με συνοδό αυξημένη αγγειακή διαβατότητα σε ολόκληρο το σώμα. Η ανάπτυξη των χαρακτηριστικών κλινικών συδρόμων της διαβητικής νεφροπάθειας, της αμφιβληστροειδοπάθειας πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της μεσολάβησης ειδικών παραγόντων για τα όργανα και του ίστους στη γενικευμένη αγγειακή βλάβη. Για παράδειγμα, η αυξημένη διαβατότητα του αρτηριακού ενδοθηλίου, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με υπερινσουλιναμία και υπέρταση, θα αυξήσει την εναπόθεση των αθηρωματογόνων λιποπρωτεϊνών στο τοίχωμα των μεγάλων αγγείων.

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί που συνδέουν την υπεργλυκαιμία με τις παθολογοανατομικές βλάβες δεν έχουν ακόμα καθοριστεί πλήρως, πιστεύεται ότι ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης σε σορβιτόλη μέσω της οδού πολυόλης έχει κεντρική σημασία στην παθογένεια, αφού οι αιμοδυναμικές, οι αγγειακής διαβατότητας και οι δομικές βλάβες των τριχοειδών προλαμβάνονται σε διαβητικά ζώα με θεραπεία με διάφορους δομικά διαφορετικούς αναστολείς ρεδουκτάσης της αλδόζης. Η γλυκοζυλίωση των δομικών πρωτεϊνών και η παραγωγή προχωρημένης γλυκοζυλίωσης τελικών προϊόντων, με πιθανή βλάβη μέσω ελεύθερων ριζών, μπορεί να υπόκεινται αρκετών από τις δομικές και λειτουργικές διαταραχές των διαβητικών επιπλοκών. Παρόμοια, μια αύξηση των γλυκολυτικών μεταβολιτών εντός του κυττάρου συμμετέχει στην αυξημένη σύνθεση της διαγλυκερόλης που έχει συνδεθεί μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C στις διάφορες αγγειακές διαταραχές.

Οποιοσδήποτε κι αν είναι ο μηχανισμός της βλαπτικής δράσης της μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας, έχει φανεί (τόσο σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, όσο και σε μεγάλες κλινικές μελέτες σε διαβητικούς) ότι όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό είναι η συνολική τιμή γλυκόζης

αίματος, τόσο λιγότερες και ηπιότερες είναι οι ανωμαλίες και χαμηλότερη η συχνότητα των κλινικών συνδρόμων που προέρχονται από μικρο-μακροαγγειοπάθεια.

7. Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο συχνή αιτία τύφλωσης σε ενήλικους μεταξύ 30 και 65 ετών, στις αναπτυγμένες χώρες. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί της δεν έχουν ακόμα πλήρως καθοριστεί, η αμφιβληστροειδική φωτοπιξία είναι μια αποτελεσματική θεραπεία όταν λάβει χώρα σε πρώιμο στάδιο, όπου ο ασθενής είναι συνήθως ασυμπτωματικός.

Παθογένεια

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την αιμάτωση και τον μεταβολισμό του αμφιβληστροειδούς και έχει άμεση δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αμφιβληστροειδούς και τα περικκύτταρα (pericytes), απώλεια των οποίων διαταράσσει την αγγειακή αυτορύθμιση. Αποτέλεσμα της διαταραχής της αιμόπτυσης είναι η αύξηση της παραγωγής αγγειοδραστικών ουσιών και πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, που συμβάλλουν στην απόφραξη τριχοειδών. Η κατάσταση αυτή προκαλεί χρόνια υποξία του αμφιβληστροειδούς και διεγείρει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων, όπως του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντος (VEGF). Ο VEGF διεγείρει την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (προκαλώντας σχηματισμό νέων αγγείων), μέσω πρωτεϊνικής κινάσης C, και αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα (προκαλώντας εξιδρωματική βλάβη).

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, εμφανίζονται σε ποικίλους συνδιασμούς σε διαφορετικούς ασθενείς. Οι διαταραχές της κοίτης των τριχοειδών, που δεν είναι κλινικά ορατές, είναι οι πρωταρχικές βλάβες. Αυτές περιλαμβάνουν τριχοειδική διαστολή και απόφραξη. Οι κλινικές αυτές εκδηλώσεις παρουσιάζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανάλογα τον ασθενή και αποτελούν πολλές φορές πρόβλημα στην θεραπεία τους.

1. Μικροανευρύσματα

Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι η πρωιμότερη κλινική διαταραχή που ανιχνεύεται. Εμφανίζονται σαν πολύ μικρές, ευκρινείς, κυκλοτερείς, σκοτεινές ερυθρές κηλίδες, πλησίον,

αλλά ξεχωριστά από τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς. Αυτές φαίνονται σαν πολύ μικρές αιμορραγίες, αλλά φωτογραφίες των ενιμένων σκευασμάτων του αμφιβληστροειδούς δείχνουν ότι, στην πραγματικότητα, είναι πολύ μικρά ανευρύσματα που προέρχονται κυρίως από το φλεβικό άκρο των τριχοειδών κοντά σε περιοχές τριχοειδικής απόφραξης.

2. Αιμορραγίες

Αυτές εμφανίζονται στις βαθύτερες στιβάδες του αμφιβληστροειδούς, είναι στρογγυλές και κανονικές στο σχήμα και περιγράφονται σαν “κηλιδώδεις” αιμορραγίες. Οι πιο μικρές μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από τα μικροανευρύσματα και συχνά υπάρχουν κατά ομάδες σαν κηλίδες ή ομάδες. Οι επιφανειακές με φλογοειδές σχήμα αιμορραγίες μπορεί επίσης να εμφανιστούν, ιδιαίτερα αν οι ασθενείς είναι υπέρτασικοί.

3. Σκληρά εξιδρώματα

Αυτά χαρακτηρίζουν τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Ποικίλουν σε μέγεθος από λεπτές κηλίδες μέχρι μεγάλες συρρέουσες κηλίδες και έχουν την τάση να εμφανίζονται ιδιαίτερα στην περιθηλαία περιοχή. Αυτές είναι αποτέλεσμα διαφυγής πλάσματος από παθολογικά τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς και υπέρκεινται περοχών εκφύλισης νευρώνων.

4. Μαλακά εξιδρώματα

Αρκετές φορές αναφέρονται σαν “κηλίδες βάμβακος ή μαλλιού” και είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται στην υπέρταση, είναι εντός δίσκου 5 διαμέτρων του οπτικού δίσκου. Παριστούν αποφράξεις αρτηριολίων που προκαλούν ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς και εντεύθεν χαρακτηριστικό προ-παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και εμφανίζονται συχνότερα σε ταχέως επιδεινούμενη αμφιβληστροειδοπάθεια ή σε συνδυασμό με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Σε αυτό το στάδιο, η ταχεία μείωση της γλυκόζης αίματος μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας και για αυτό είναι ασφαλέστερη η προοδευτική μείωση της γλυκόζης αίματος σε διάστημα μηνών.

5. Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες

Οι λεγόμενες (IRMA) είναι διατεταμένα πολυέλκτα τριχοειδή που παριστούν τα παραμένοντα τριχοειδή σε μια περιοχή όταν έχουν αποκλειστεί τα περσσότερα.

6. Νεοαγγείωση

Μπορεί να προέρχονται από ώριμα αγγεία στον οπτικό δίσκο ή στον αμφιβληστροειδή ως απάντηση σε ισχαιμικές περιοχές του αμφιβληστροειδούς. Η πρωιμότερη εμφάνιση είναι εκείνη των λεπτών αθροίσεων λεπτών αγγείων που σχηματίζουν τόξα στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς. Μπορεί να επεκταθούν προοδευτικά προς το υαλοειδές. Είναι εύθραυστα και διαπερατά και μπορεί να ραγούν, προκαλώντας αιμορραγία ενδοαμφιβληστροειδική, προ-αμφιβληστροειδική ή εντός του υαλοειδούς. Προϊόντα του ορού που διαφεύγουν από αυτά τα αγγεία διεγείρουν μια ανάπτυξη συνδετικού ιστού, την υπερπλαστική αμφιβληστροειδίτιδα. Αυτή αρχικά εμφανίζεται σαν λευκή, νεφελώδης θολερότητα μεταξύ του δικτύου των νέων αγγείων. Καθώς αυτό επεκτείνεται, τα νέα αγγεία μπορεί να εξαλειφθούν και ο γύρω αμφιβληστροειδής καλύπτεται από ένα πυκνό λευκό στρώμα. Σε αυτό το στάδιο, η αιμορραγία είναι σπανιότερη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί αποκόληση του αμφιβληστροειδούς λόγω συσπάσεων των προσκολλήσεων μεταξύ του υαλοειδούς και του αμφιβληστροειδούς.

7. Αλλοιώσεις των φλεβών

Αυτές περιλαμβάνουν διάταση των φλεβών (πρώιμο χαρακτηριστικό που πιθανώς αντιπροσωπεύει αυξημένη ροή αίματος, “λουκανοκοποίηση” και αυξημένη ελίκωση που περολαμβάνει αγκύλες σαν “λουρί λαιμαριάς” βοδιού.” Οι μεταβολές υποδηλώνουν εκτεταμένη τριχοειδική ισχαιμία και αποτελούν χαρακτηριστικό προχωρημένης προ-παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Ταξινόμηση με βάση την πρόγνωση για την όραση

1. Μη υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια χωρίς πάθηση της ωχράς κηλίδας.

Μικροανευρύσματα, ανωμαλίες των φλεβών, μικρές κηλιδώδεις αιμορραγίες και σκληρά εξιδρώματα που βρίσκονται στην περιφέρεια δεν εμποδίζουν την όραση, εκτός αν συνοδεύονται από οίδημα θηλής στην περιθηλαία ή θηλαία περιοχή.

2. Ωχροπάθεια

Με παρουσία εξίδρωσης, αιμορραγίας, ισχαιμίας και οίδημα της ωχράς κηλίδας που απειλεί την όραση.

3. Προ-υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Φλεβικές αγκύλες και κομβολογιοειδής πάχυνση, αθροίσεις μικροανευρυσμάτων και μικρών κηλιδωδών αιμορραγιών ή και μεγάλες αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς. Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες. Πολλαπλά μαλακά εξιδρώματα, οίδημα

ωχράς με μειωμένη οπτική οξύτητα. Περιθηλαία εξιδρώματα και αιμορραγίες αμφιβληστροειδούς σε οποιαδήποτε θέση. Σε αυτό το στάδιο, η ταχεία μείωση της γλυκόζης αίματος μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την ταχεία επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας με την εμφάνιση μαλακών εξιδρωμάτων και αύξηση των αιμορραγιών.

4. Υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια

Προ-αμφιβληστροειδική αιμορραγία, νεοαγγείωση που μπορεί να είναι ασυμπτωματική μέχρις ότου εμφανιστούν συμπτώματα τύπου “αιωρούμενων” σωματιδίων ή αιφνίδιας απώλειας της όρασης λόγω αιμορραγίας του προ-αμφιβληστροειδούς ή του υαλοειδούς σώματος. Αν και αυτές υποχωρούν συχνά, ο κίνδυνος της υποτροπής είναι υψηλός και όσο πιο συχνές είναι οι αιμορραγίες, τόσο αργότερα και λιγότερο πλήρης είναι η αποκατάσταση. Ο ινώδης ιστός μπορεί να παρακωλύει σοβαρά την όραση με αμαύρωση του αμφιβληστροειδούς και πρόκληση επιπλέον αμφιβληστροειδικής αιμορραγίας ή αποκόλλησης.

Αντιμετώπιση

Η σοβαρή μη αυξητική και αυξητική αμφιβληστροειδοπάθεια μπορεί να αντιμετωπιστούν με φωτοπηξία μια μέθοδος που μειώνει τη βαριά απώλεια όρασης στο 85% και την προσβολή της ωχράς κηλίδας στο 50%.

Η φωτοπηξία χρησιμοποιείται για να καταστρέψει περιοχές ισχαιμίας του αμφιβληστροειδούς και να περιορίσει την παραγωγή αυξητικού παράγοντα (π.χ VEGF), για να στεγανοποιήσει τη διαγυγή των μικροαγγείων και για να μειώσει το οίδημα της ωχράς κηλίδας, τέλος για να εξαλείψει τα νέα αγγεία άμεσα στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς (αλλά όχι στον οπτικό δίσκο).

Για προ-αμφιβληστροειδική φωτοπηξία με laser χρησιμοποιείται πράσινο αργόν, αλλά επίσης και “διοδική” laser για τη θεραπεία της ωχροπάθειας. Αυτή η απλή τεχνική μπορεί να γίνει υπό τοπική αναισθησία και είναι πολύ αποτελεσματική. Η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία εφαρμόζεται συχνά. Μπορεί να περιοριστούν τα νέα αγγεία, με διατήρηση της όρασης μέχρι το 90% των αρρώστων που έχουν νέα αγγεία στον αμφιβληστροειδή ή και στον δίσκο. Το οίδημα ωχράς κηλίδας μπορεί επίσης να αντιμετωπιστεί με θεραπεία laser. Εκτεταμένη ουλοποίηση φωτοπηξίας μπορεί να προκαλέσει σημαντική απώλεια οπτικού πεδίου, που να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης.

Εκτομή του υαλοειδούς μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις με προχωρημένη διαβητική νόσο του οφθαλμού, όταν η απώλεια όρασης οφείλεται σε αιμορραγία

υαλοειδούς που δεν μπόρεσε να αναρροφηθεί, ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ως αποτέλεσμα υπερπλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Οι πιο βαρείς τύποι της αμφιβληστροειδοπάθειας μπορεί να συνοδεύονται από την ανάπτυξη νέων αγγείων στην πρόσθια επιφάνεια της ίριδας "ερυθρά ίρίτιδα". Αυτά τα αγγεία μπορεί να αποφράζουν την αγκύλη παροχέτευσης του οφθαλμού και τη ροή του υδατώδους υγρού, με πρόκληση δευτεροπαθούς γλαυκώματος. Η κύρια μέθοδος αντιμετώπισης είναι η πρόληψη της έκτασης της ερυθράς ίρίτιδας με πρόιμη φωτοπηξία του αμφιβληστροειδούς.

8. Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια είναι μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας και αποτελεί τις συχνότερες αιτίες της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου στις αναπτυγμένες χώρες. Καθώς αυτή εμφανίζεται με άλλες μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, η αντιμετώπιση είναι συχνά δύσκολη και τα πλεονεκτήματα πρόληψης είναι πολύ μεγάλα.

Το 30% περίπου των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 αναπτύσσουν διαβητική νεφροπάθεια μετά από 20 χρόνια, αλλά ο κίνδυνος μετά αυτό το χρόνο μειώνεται σε κάτω από 1% ανά έτος. Οι κύριοι παράγοντες διαβητικής νεφροπάθειας είναι η ανεπαρκής ρύθμιση σακχάρου αίματος, μεγάλη διάρκεια διαβήτη, παρουσία άλλων μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, προ-πάρχουσα υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό διαβητικής νεφροπάθειας και το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης.

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συνολική συχνότητα μπορεί να πέσει, όσο ο έλεγχος καθιστάται καλύτερος.

Παθολογοανατομικά, οι πρώτες αλλοιώσεις είναι πάχυνση της βασικής μεμβράνης του σπειράματος και συνάθροιση βασικού υλικού στο μεσάγγειο. Στη συνέχεια, οζώδεις εναποθέσεις είναι χαρακτηριστικές παρατηρείται επίσης επιδείνωση της σπειραματοσκλήρυνσης μέχρις ότου να χαθούν προοδευτικά τα σπειράματα και να επιδεινωθεί η νεφρική λειτουργία.

Η μικρολευκωματουρία είναι ένας σημαντικός δείκτης του κινδύνου ανάπτυξης αληθούς διαβητικής νεφροπάθειας, αν και βρίσκεται επίσης και σε άλλες καταστάσεις. Αποτελεί, συνεπώς, το πλέον αξιόπιστο δείκτη της διαβητικής νεφροπάθειας μέσα στα πρώτα 10 χρόνια του διαβήτη τύπου 1 και λιγότερο αξιόπιστο δείκτη σε μεγαλύτερους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στους οποίους μπορεί να ευθύνονται άλλα νοσήματα. Προοδευτικά

αυξανόμενη λευκωματουρία ή συνοδευόμενη από υπέρταση, είναι πιο πιθανό να οφείλεται σε πρώιμη διαβητική νεφροπάθεια.

Αν υπάρχει ένδειξη για έναρξη νεφροπάθειας, θα πρέπει να γίνουν έντονες προσπάθειες για μείωση του κινδύνου υποτροπής με βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης αίματος της δραστηκής μείωσης της αρτηριακής πίεσης και εφαρμογή θεραπείας με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE).

Οι αναστολείς ACE έχει φανεί ότι έχουν καλύτερο αποτέλεσμα από την όμοια μείωση της αρτηριακής πίεσης που επιτυγχάνεται με άλλα φάρμακα. Μελέτες έδειξαν ίδια πλεονεκτήματα κατόπιν χορήγησης ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2. Μπορεί να υπάρχουν ιδιαίτερα προβλήματα με τη χρήση τους στη διαβητική νεφροπάθεια, λόγω της υπερκαλιαιμίας και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Οι ανταγωνιστές *ca* (diltiazem, verapamil) ενδέχεται να είναι κατάλληλα εναλλακτικά φάρμακα σ' αυτές τις περιπτώσεις.

Ο διαβητικός έλεγχος γίνεται δύσκολος όσο εξελίσσεται η νεφρική διαταραχή. Η θεραπεία με διγουανίδια θα πρέπει να εγκαταλείπεται όταν η κρετινίνη είναι πάνω από 150 mmol/l, καθώς ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης είναι αυξημένος. Οι σουλφανυλουρίες μακράς δράσης θα πρέπει να αντικατασταθούν από φάρμακα βραχείας δράσης που μεταβολίζονται παρά εκκρίνονται.

Η θεραπεία διά της νεφρικής υποκατάστασης μπορεί να οφελήσει τους διαβητικούς ασθενείς εάν εφαρμοστεί σε πρωιμότερο στάδιο απ' ότι σε ασθενείς σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, παρ' όλο που εμπεριέχει επιπρόσθετες δυσκολίες. Η μεταμόσχευση νεφρού μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τη ζωή αρκετών. Εντούτοις, νόσος των μεγάλων αγγείων που προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειακή νόσο και μικροαγγειακή νόσο που προκαλεί νεφροπάθεια και αμφιβλιστροειδοπάθεια δείχνουν συνεχή πρόοδο. Η πρόοδος της υποτροπιάζουσας διαβητικής νεφροπάθειας στην αλλομεταμόσχευση είναι συνήθως πολύ βραδεία, ώστε να είναι ένα σοβαρό πρόβλημα. Η στέφανιαία νόσος είναι η μείζων αιτία θανάτου. Η θέση της μεταμόσχευσης του παγκρέατος που επιφέρει ανεξάρτηση από την ινσουλίνη μπορεί να επιβραδύνει ή αναστρέψει τη μικροαγγειακή νόσο είναι ακόμα αβέβαια και διαθέσιμη μόνο για λίγους.

9. Διαβητική Νευροπάθεια

Είναι μια σχετικά πρώιμη και συχνή επιπλοκή που προσβάλλει το 30% των διαβητικών ασθενών. Αν και μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βαριά αναπηρία, είναι χωρίς

συμπτώματα στους περισσότερους. Εμφανίζεται δευεροπαθώς στη μεταβολική διαταραχή και η συχνότητα σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη και το βαθμό του μεταβολικού ελέγχου. Αν και υπάρχει ένδειξη ότι το ΚΝΣ επηρεάζεται σε μακροχρόνιο διαβήτη, η κλινική εικόνα του διαβήτη εκδηλώνεται κυρίως στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

Οι κύριες παθολογοανατομικές εκδηλώσεις είναι

- Αξονική εκφύλιση μυελινοποιημένων και μη ινών
- Πάχυνση της βασικής μεμβράνης των κυττάρων Schwann
- Διάσπαρτη, τμηματική απομυελινοποίηση
- Πάχυνση βασικής μεμβράνης και σχηματισμός μικροθρόμβων σε τριχοειδή αγγεία των νεύρων

Ταξινόμηση

Καμία από τις προτεινόμενες ταξινομήσεις δεν είναι πλήρως ικανοποιητική, αφού τα κινητικά, αισθητικά και αυτόνομα νεύρα μπορεί να αφορούν διάφορους συνδιασμούς, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται συνήθως μικτά κλινικά σύνδρομα.

1) Σωματική

- Πολυνευροπάθεια συμμετρική ή ασύμετρος
- Μονονευροπάθεια

2) Σπλαχνική

- Καρδιαγγειακού
- Γαστρεντερικού
- Ουροποιογεννητικού
- Ιδρωτοποιών
- Αγγειοκινητικού
- Κόρης του οφθαλμού

Κλινικές εκδηλώσεις

1) Συμμετρική αισθητική πολυνευροπάθεια

Είναι συχνά ασυμπτωματική. Τα συχνότερα σημεία που βρίσκονται στην κλινική εξέταση είναι μειωμένη αντίληψη αίσθησης των δονήσεων περιφερικά, διαταραχή όλων των τύπων αισθητικότητας δίκην γαντιού κάλτσας και απώλεια των τενόντιων αντανακλαστικών στα κάτω άκρα. Οι αισθητικές διαταραχές κυριαρχούν της κλινικής εμφάνισης. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθήσεις στα πόδια και σπάνια στα χέρια, πόνο στα κάτω

άκρα, αισθήματα καύσου στα πέλματα, δερματική υπεραισθησία και παθολογικό βάδησμα που συχνά συνοδεύεται από αίσθημα αιμωδιών στα πόδια. Η μυϊκή αδυναμία και κόπωση αναπτύσσονται μόνο σε προχωρημένες περιπτώσεις, αλλά είναι συχνή η υποκλινική κινητική νευρική δυσλειτουργία. Τα δάκτυλα των ποδιών μπορεί να είναι σε γαμψοειδή τάρση με αδυναμία των μεσώστεων μυών, που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη πίεση στην πελματιαία επιφάνεια των κεφαλών των μεταταρσίων με την ανάπτυξη τυλώδους δέρματος σε αυτά και σε άλλα σημεία πίεσης. Οι ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες δείχνουν μείωση τόσο της κινητικής, όσο και της αισθητικής αγωγής, οι δοκιμασίες αίσθησης δονήσεων και θερμικού οδού είναι παθολογικές. Μια διάχυτη νευροπάθεια μικρών ινών προκαλεί αλλαγμένη αίσθηση του πόνου και της θερμότητας και συνδέεται με αυτόνομη νευροπάθεια. Οι χαρακτηριστικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν έλκη των ποδιών, αρθροπάθεια Charcot και συμπτωματική αυτόνομη δυσλειτουργία.

2) Ασύμμετρη κινητική διαβητική νευροπάθεια

Αρκετές φορές καλείται διαβητική μυατροφία, εμφανίζεται σαν μια βαριά και προοδευτική αδυναμία και μείωση όγκου των των εγγύς μυών των κάτω άκρων. Συχνά συνοδεύεται από έντονο πόνο που γίνεται κυρίως αισθητός στην πρόσθια επιφάνεια του ποδιού, υπεραισθησία είναι επίσης συχνές. Αρκετές φορές μπορεί επίσης να συνοδεύεται από έντονη απώλεια βάρους (νευροπαθητική καχεξία). Ο ασθενής μπορεί να φαίνεται πολύ επηρεασμένος και μπορεί να είναι αδύνατο να σηκωθεί από το κρεβάτι. Τα τενόντια αντανακλαστικά μπορεί να απουσιάζουν στην προσβεβλημένη πλευρα(ες). Αρκετές φορές υπάρχουν εκτατικές πελματιαίες απαντήσεις και είναι συχνά αυξημένο το λεύκωμα στο ENY. Αυτή η κατάσταση πιστεύεται ότι αφορά οξέα έμφραξη των κατώτερων κινητικών νευρώνων του ιερολαγόνιου πλέγματος. Άλλες βλάβες που προσβάλλουν αυτό το πλέγμα, όπως νεοπλάσματα και νόσος του οσφυϊκού δίσκου, θα πρέπει να αποκλειστούν. Η αποκατάσταση συνήθως εμφανίζεται εντός 12 μηνών και η αντιμετώπιση είναι συνήθως υποστηρικτική.

3) Μονονευροπάθεια

Μπορεί να προσβληθεί τόσο η κινητική όσο και η αισθητική λειτουργία ενός απλού περιφερικού ή κρανιακού νεύρου. Σε αντίθεση με τη βαθμιαία εξέλιξη της άπω συμμετρικής και αυτόνομης νευροπάθειας, οι μονονευροπάθειες είναι σοβαρές και ταχείας έναρξης. Συχνά αποκαθίστανται. Τα πιο συχνά προσβεβλημένα νεύρα είναι η Τρίτη και η έκτη εγκεφαλική συζυγία, με αποτέλεσμα διπλωπία, και το μηριαίο και ισχιακό νεύρο. Σπάνια, η προσβολή των άλλων νεύρων έχει ως αποτέλεσμα πάρεση και παριασθησίες στο θώρακα και στον κορμό (ριζοπάθειες). Οι παραλύσεις από πίεση νεύρου προσβάλλουν συχνά το μέσο νεύρο, δίνοντας

την κλινική εικόνα του συνδρόμου πίεσης του καρπιαίου σωλήνα και λιγότερο συχνά του ωλένιου νεύρου. Ετερόπλευρη πίεση του ιγνιακού νεύρου προκαλεί σπάνια πτώση του ποδός.

4) Αυτόνομη νευροπάθεια

Δεν συνοδεύεται απαραίτητα από περιφερική σωματική νευροπάθεια. Είτε τα παρασυμπαθητικά, είτε τα συμπαθητικά νεύρα μπορεί να προσβάλλονται κυρίως σε οποιαδήποτε σύστημα ή σε περισσότερα. Αν και η αυτόνομη νευροπάθεια μπορεί να προσβάλει όλα τα συστήματα σε οποιοδήποτε ασθενή, η προσβολή έχει την τάση να είναι κατά περιοχές. Η ανάπτυξη της αυτόνομης νευροπάθειας σχετίζεται λιγότερο ξεκάθαρα με τον κακό μεταβολικό έλεγχο σε σχέση με τη σωματική νευροπάθεια, και ο βελτιωμένος μεταβολικός έλεγχος σπάνια έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Μέσα σε 10 χρόνια από την ανάπτυξη των συμπτωμάτων της αυτόνομης νευροπάθειας, το 30-50% των αρρώστων καταλήγουν από αιφνίδια καρδιοαναπνευστική ανακοπή, η αιτία της οποίας είναι άγνωστη. Οι άρρωστοι με ορθοστατική υπόταση εμφανίζουν την υψηλότερη συχνότητα θνησιμότητας.

5) Στυτική δυσλειτουργία

Ανεπάρκεια στύσης απαντά στο 30% των διαβητικών ανδρών και είναι συνήθως πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Νευροπάθεια και αγγειοπάθεια αποτελούν τις συνήθεις αιτίες, άλλες καταστάσεις, όπως ψυχοπαθολογικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, άγχος και μειωμένη libido ενέχονται τουλάχιστον, εν μέρει, στην αιτιοπαθογένεια της ανικανότητας. Αλκοόλ και αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως τα θειαζιδικά διουρητικά και ανταγωνιστές των β-αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί επίσης να προκαλέσουν σεξουαλική δυσλειτουργία ενώ σπανίως, μπορεί να ενέχονται ενδοκρινικές δυσλειτουργίες ή ανεπάρκειες, όπως η ανεπάρκεια τεστοστερόνης και η υπερπρολακτιναιμία.

10. Το <<διαβητικό πόδι>>

Με τον όρο διαβητικό πόδι εννοείται η κλινική κατάσταση κατά την οποία παρατηρούνται δερματικές και οστικές βλάβες στα κάτω άκρα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Οι βλάβες των κάτω άκρων μπορεί να περιλαμβάνουν εξελκώσεις με φλεγμονή των ιστών ή και γαγγραινώδεις αλλοιώσεις.

Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ελκών στα κάτω άκρα είναι η νευρική δυσλειτουργία, η περιφερική αγγειοπάθεια και οι εξωτερικές βλάβες. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση τέτοιων προβλημάτων είναι άτομα που παρουσιάζουν νευροπάθεια, φτωχή αιματική ροή, περιορισμένη κινητικότητα αρθρώσεων, παραμορφώσεις ή σκληρά

νύχια, επουλωμένο έλκος ή προηγούμενο ακρωτηριασμό. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για εμφάνιση επιπλοκών στα κάτω άκρα είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, το ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, το αυξημένο σωματικό βάρος, ο πλημμελής μεταβολικός έλεγχος του σακχαρώδη διαβήτη και η έλλειψη σωματικής άσκησης.

Αξίζει να τονισθεί ότι, εάν δεν αντιμετωπισθούν ικανοποιητικά οι επιπλοκές στα κάτω άκρα, μπορούν να οδηγήσουν σε ακρωτηριασμούς. Οι ασθενείς με έλκη στα κάτω άκρα συνήθως έχουν απώλεια ή περιορισμένη αίσθηση του πόνου και κακή αγγειακή κυκλοφορία. Η κακή αιματική ροή, εάν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε γάγγραινα των δακτύλων ή ολόκληρου του ποδιού ή ακόμα και στον ακρωτηριασμό του.

Οι διαβητικές επιπλοκές στα κάτω άκρα αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας σε σχέση με τις άλλες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Οι εξελκώσεις, η γάγγραινα και οι ακρωτηριασμοί οδηγούν σε σημαντική αναπηρία των ατόμων αυτών, με τεράστιες οικονομικές επιπτώσεις για τα ίδια τα άτομα, τις οικογένειες τους και το υπόλοιπο κοινωνικό σύνολο.

Σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανάπτυξη του ρόλου του ειδικού κλινικού στο χώρο της διαβητολογικής φροντίδας και αυτό γιατί ο συγκακριμένος ρόλος μπορεί να συμβάλει στην παροχή προηγμένης και εξειδικευμένης φροντίδας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Οι δραστηριότητες τις οποίες αναλαμβάνει ο ειδικός κλινικός αφορούν στην οργάνωση και παροχή άριστης κλινικής φροντίδας, στην εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας, των ασθενών και των οικογενειών τους, στη συμβουλευτική και ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους, σε δραστηριότητες έρευνας, στη διοίκηση των υπηρεσιών παροχής φροντίδας υγείας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, στη συνεργασία με τα υπόλοιπα μέλη της διεπιστημονικής ομάδας και στην εφαρμογή καινοτομιών με σκοπό την βελτίωση της παρεχόμενης φροντίδας. Συνεπώς, ο παραπάνω ρόλος είναι πολυδιάστατος και μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στο χώρο του νοσοκομείου όσο και στην κοινότητα, με απώτερο σκόπο την σφαιρική κάλυψη των αναγκών των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη και των οικογενειών τους.

Είναι σαφές ότι η κατάλληλη εκπαίδευση των διαβητικών ασθενών σχετικά με την φροντίδα των ποδιών και την έγκαιρη αναγνώριση των διαφόρων προβλημάτων στα κάτω άκρα μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη μείωση των ελκών και τατ' επέκταση ακρωτηριασμών.

Αιτιολογία και κλινικά χαρακτηριστικά

Η έλκωση του ποδιού είναι αποτέλεσμα τραύματος παρουσία νευροπάθειας ή και περιφερικής αγγειακής νόσου, με λοίμωξη που εμφανίζεται σαν δευτεροπαθές φαινόμενο που ακολουθεί την εξέλκωση της προστατευτικής επιδερμίδας. Στις περισσότερες περιπτώσεις και τα τρία στοιχεία προσβάλλονται, αλλά αρκετές φορές μπορεί να επικρατεί η νευροπάθεια ή η ισχαιμία. Η αλήθης ισχαιμία αφορά τις λίγες περιπτώσεις των ελκών του ποδιού σε διαβητικούς ασθενείς με τις περισσότερες περιπτώσεις να είναι νευροπαθητικού ή νευροισχαιμικού τύπου. Η συχνότερη αιτία έλκωσης είναι μια πλάκα ο τυλώδους δέρματος κάτω από την οποία εμφανίζεται η νέκρωση του ιστού που ενδεχομένως ρήγνυται προς την επιφάνεια.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις του διαβητικού ποδιού είναι, παραισθησία, πόνος, αιμοδία, χολότητα, έλκος, σήψη, απόστημα, οστεομυελίτιδα, γάγγραινα δακτύλων και άρθρωση Charcot.

Πρόληψη διαβητικού ποδιού

Όπως προαναφέρθηκε, ιδιαίτερα συμαντική είναι πρόληψη εμφάνισης των επιπλοκών. Για το σκοπό αυτό, η παροχή ενημέρωσης και εκπαίδευσης στα άτομα αυτά θα πρέπει να εστιάζει

1. Στον καθημερινό έλεγχο ποδιών και πελμάτων, αφού λόγω της μειωμένης αισθητικότητας είναι ενδεχόμενος ο τραυματισμός του ασθενούς χωρίς ο ίδιος να το έχει αντληφθεί.
2. Στην καθημερινή καθαριότητα του ποδιού με χλιαρό νερό και σαπούνι και καλό στέγνωμα χωρίς τριβή, εφόσον η υγρασία αποτελεί ευνοϊκό υπόστρωμα για την ανάπτυξη λοιμώξεων.
3. Στην αποφυγή ζεστού νερού στο μπάνιο, με σκοπό την αποτροπή σχηματισμού ελκών λόγω ευαισθησίας των ποδιών.
4. Στη χρήση ενυδατικής κρέμας ή απλής βαζελίνης όταν υπαάρχει ξηρότητα στα κάτω άκρα.
5. Στον έλεγχο του εσωτερικού των παπουτσιών για τυχόν ύπαρξη προεξοχών, ώστε να προστατεύεται το πόδι από τριβή και πίεση.
6. Στην απαγόρευση του βαδίσματος με γυμνά πόδια για την αποφυγή μικροτραυματισμών, οι οποίοι μπορεί να αποτελέσουν εστία μικροβίων στα πόδια.

7. Στην αποφυγή αφαίρεσης των τύλων από τον ίδιο τον ασθενή και προσοχή στο κόψιμο των νυχιών.
8. Στο σχολαστικό έλεγχο κατά την αγορά των παπουτσιών, προσέχοντας να είναι άνετα και με μαλακό πέλμα.
9. Στην αποφυγή χρήσης στενών καλτσών, γιατί περιορίζουν την κυκλοφορία του αίματος στο πόδι.
10. Στην μηνιαία συστηματική περακολούθηση που ποδιού από ειδικό.
11. Στην αποφυγή του καπνίσματος επειδή η νικοτίνη προκαλεί αγγειοσύσπαση και συνακολουθούσα μείωση της αιμάτωσης των ποδιών.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή των παραπάνω οδηγιών από την πλευρά των διαβητικών ασθενών μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην πρόληψη εμφάνισης επιπλοκών στα κάτω άκρα.

Αντιμετώπιση διαβητικού ποδιού

Ανάλογα με την αιτιοπαθογένεια των βλαβών, η θεραπεία αντιμετώπισης περιλαμβάνει τις εξής δραστηριότητες.

1. Καθορισμός αιτίου (π.χ νευροπάθεια, ισχαιμία)
2. Αποφόρτιση περιοχής
3. Καθαρισμός έλκους από κάθε αντιδραστικό και νεκροτικό ιστό
 - Αυτολυτικός καθαρισμός με την χρήση ενζύμων του ίδιου του σώματος
 - Ενζυμικός καθαρισμός με την βοήθεια χημικών ενζύμων
 - Μηχανικός καθαρισμός με την χρήση απλής γάζας και ορού
 - Χειρουργικός καθαρισμός
 - Χρήση ειδικών επιθεμάτων που βοηθούν στην ίαση των ελκών
 - Μεταμόσχευση τεχνητού δέρματος
 - Υπερβαρικό οξυγόνο για την γρήγορη επούλωση των παθήσεων του διαβητικού ποδιού όπως η γάγγραινα

11. Άλλες επιπλοκές του σακχρώδη διαβήτη

A. Δερματικές επιπλοκές

Η λιποειδική νεκροβίωση που χαρακτηρίζεται από καστανέρυθρες πλάκες με ωχροατροφικό κέντρο που έχουν την τάση να εξελκούνται. Εντοπίζονται κυρίως στις κνήμες και

παρουσιάζουν τηλαγγειεκτασίες, ατροφία, αφρώδη κύτταρα, λιποειδικές εναποθέσεις στα αγγεία και αποφράξεις αυτών με αποτέλεσμα την νεκροβίωση των ιστών.

Το δακτυλιοειδές κοκκίωμα που μοιάζει με την λιποειδική νεκροβίωση, οι βλάβες του όμως είναι μικρότερες και δεν παρουσιάζει τάση για εξέλκωση

Ατροφικές κηλίδες χρώματος << καφέ με γάλα >> που εμφανίζονται συχνά στις κνήμες των διαβητικών.

Οι μονιλιώσεις και φυσαλίδες στις μηροβουβωνικές πτυχές που σύντομα σπάζουν και αφήνουν μια μικρή εξέλκωση που επουλώνεται αφήνοντας μια ελαφριά μελάγχρωση στο δέρμα.

Τέλος η σκλήρυνση του δέρματος που θυμίζει σκληροδερμία και οφείλεται στην αύξηση του κολλαγόνου στο συνδετικό ιστό.

B. Επιπλοκές από οστά και αρθρώσεις

Αρκετά συχνά, μετά από μακροχρόνιο διαβήτη δημιουργείται ρίκνωση της παλαμιαίας απονεύρωσης (χείρα Dupuytren) που αποδίδεται στην άθροιση κολλαγόνου ουσίας παθολογικής συστάσεως λόγω των μεταβολικών επιδράσεων μακροχρόνιου διαβήτη και στην δημιουργία αρθρώσεως Charcot στην ποδοκνημική, αποτέλεσμα διαβητικής νευροπάθειας.

Γ. Καρδιαγγειακό σύστημα

Η αθηρωμάτωση δεν θεωρείται ειδική επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη γιατί δεν έχει ιδιαίτερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, είναι όμως συχνότερη, πρωιμότερη και πιο εκτεταμένη στους διαβητικούς. Χαρακτηρίζεται από προσβολή μικρότερων αρτηριών, π.χ. του άκρου πόδα.

Στους δαιβητικούς ασθενείς υπάρχει τουλάχιστον διπλάσια συχνότητα στεφανιαίας νόσου από το γενικό πληθυσμό. Παθαίνουν συχνότερα εμφράγματα προσθίου τοιχώματος και αρκετά συχνά (20-40%) στο σύνολο των εμφραγμάτων εμφανίζουν ανώδυνο έμφραγμα λόγω συνηπάρχουσας νευροπάθειας.

Η μυοκαρδιοπάθεια αποδείχεται σε νόσο των μικρών στεφανιαίων αγγείων.

Περιφερική αγγειοπάθεια εκδηλώνεται με διαλείπουσα χωλότητα, άλγος ηρεμίας και γάγγραινα. Σχεδόν πάντα σε αυτές τις περιπτώσεις οι περιφερικές αρτηρίες του ποδιού είναι ασηλάφητες.

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι συχνά σε μακροχρόνιο διαβήτη ή διαβητικούς μεγαλύτερους των 50 ετών.

Τέλος η υπέρταση δεν είναι πολύ συχνότερη στους διαβητικούς απ' ό τι στο γενικό πληθυσμό. Σε μεγάλης ηλικίας διαβητικούς βρίσκεται συχνά αυξημένη η συστολική πίεση λόγω ασβεστοποίησης των αρτηριών. Η υπέρταση συνοδεύει κατά κανόνα τη διαβητική νεφροπάθεια. Είναι δυνατόν να υπάρχει ιδιοπαθής υπέρταση στους διαβητικούς χωρίς να σχετίζεται όμως αιτιολογικά με το διαβήτη.

12.Οφέλη της μείωσης ή διακοπής της αντιδιαβητικής θεραπείας

Το 2007 οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη αποτελούσαν το 6% του παγκόσμιου πληθυσμού, αγγίζοντας έτσι τα 360.000.000 άτομα σε σύνολο 6 δισεκατομμυρίων. Το 2025, σύμφωνα με τη δημογραφική προβολή που προβλέπει παγκόσμιο πληθυσμό περί τα 8 δισεκατομμύρια, οι διαβητικοί αναμένεται να φτάσουν στο 7,3% του πληθυσμού της γης και συνεπώς να προσεγγίσουν τα 600.000.000 άτομα περίπου.

Τα οφέλη από τη μείωση ή διακοπή της αντιδιαβητικής θεραπείας έχουν γίνει αντικείμενο λεπτομερούς μελέτης. Τόσο το άμεσο κόστος που περιλαμβάνει το κόστος των χειρουργικών επεμβάσεων, τις δαπάνες παρακολούθησης ιατρικών επισκέψεων των ασθενών, τις δαπάνες διαγνωστικών εξετάσεων, τα έξοδα φαρμακοθεραπείας και τα έξοδα νοσηλείας σε νοσοκομείο είτε της νοσηλείας κατ' οίκον, υπάρχει και το έμμεσο κόστος που περιλαμβάνει δαπάνες οι οποίες προκύπτουν ως αποτέλεσμα προοδευτικής ανικανότητας του πάσχοντα και των συνεχών αυξανόμενων αναγκών σε φροντίδα και υποστήριξη από το συγγενικό/φιλικό περιβάλλον. Στην εκτίμηση του συμπεριλαμβάνονται οι απώλειες παραγωγικότητας τόσο του ασθενή λόγω της αδυναμίας του να εργαστεί όταν η νόσος εμφανίζεται στη θεωρητικά παραγωγική ηλικία, όσο και των φροντιστών, υπό τη μορφή απουσίας από την εργασία εξαιτίας των αυξανόμενων αναγκών για επιμέλεια και φροντίδα.

Τέλος, μια σημαντική παράμετρος της κοινωνικο-οικονομικής διάστασης του προβλήματος αποτελεί το αποκαλούμενο << άορατο >> κόστος από τη νόσο. Μια διάσταση που συγκεντρώνει το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον των επιστημόνων οι οποίοι ασχολούνται με τα οικονομικά της υγείας, αφορά τις ψυχολογικές επιπτώσεις των ασθενών και των συγγενών υπό το βάρος της νόσου και των υψηλών απαιτήσεων για παροχή φροντίδας στον πάσχοντα.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα στην ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προσφέρει διαφωτιστικά συμπεράσματα σχετικά με τη διάρθρωση και τη σχετική συμβολή

των επιμέρους κατηγοριών κόστους στη συνολική δαπάνη. Σε γενικές γραμμές ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια << ακριβή >> νόσο για τα συστήματα υγείας των οικονομικά αναπτυγμένων χωρών. Στις ΗΠΑ το 2007 το συνολικό κόστος του διαβήτη ανήλθε στα 174 δις. Εκ των οποίων τα 116 δις. αφορούσαν άμεσες δαπάνες και τα 58 δις. σε έμμεσες. Από τις άμεσες δαπάνες τα 10,9 δις, ποσοστό δηλαδή περίπου 9,5% αφορούσαν δαπάνες αποδιδόμενες στη διαχείριση του διαβητικού ποδιού. Παρόμοια είναι και η εικόνα στο Η.Β, όπου από τα 3 δις, που κόστισε ο διαβήτης τα 252 εκατ. περίπου 8,5% αποδίδονται στο διαβητικό πόδι με το κόστος να επιρεάζεται σχετικά αναλογικά του επιπολασμού στους διαβητικούς τύπου 1 και 2.

Παράλληλα με το άμεσο κόστος, ιδιαίτερα σημαντικές εμφανίζονται και οι έμμεσες δαπάνες, ως αποτέλεσμα της πάθησης. Μελέτες στη Β. Αμερική και στην Ευρώπη υποστηρίζουν ότι έως και το 20% των συνολικών εξόδων για το διαβήτη μπορούν να αποδοθούν στις απώλειες παραγωγικότητας και στην αξία της ανεπίσημης φροντίδας που παρέχουν οι συγγενείς/οικοί, γεγονός που διογκώνει ακόμα περισσότερο την οικονομική επίπτωση της νόσου στο κοινωνικό σύνολο.

Τέλος σημαντική πτυχή της κοινωνικο-οικονομικής διάστασης της νόσου αποτελεί και η αρνητική επιρροή της στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, διογκώνοντας το << αόρατο >> κόστος.

Στη χώρα μας οι οικονομικές συνέπειες ενός επιμέρους προβλήματος του σακχαρώδη διαβήτη όπως το διαβητικό πόδι είναι εξήσου σημαντικές με έμεσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή στα 6.143 ευρώ και συνολικές δαπάνες 230 εκατ. ευρώ. Σε πρόσφατη μελέτη εκτιμήθηκε ότι το μέσο ετήσιο κόστος των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανέρχεται στα 1.299,9 ευρώ για τις δαπάνες φαρμακοθεραπείας, ιατρικών επισκέψεων και διαγνωστικών εξετάσεων ή στα 2.889 ευρώ, συμπεριλαμβανομένων των εξόδων για τη νοσηλεία λόγω επιπλοκών. Ως αποτέλεσμα, η συνολική δαπάνη για τη διαχείριση των περίπου 780.000 διαβητικών τύπου 2 στη χώρα προσεγγίζει τα 2,3 δις ευρώ. Με βάση τα παραπάνω ευρήματα και αναγωγή των διεθνών δεδομένων στην ελληνική υγειονομική πραγματικότητα, το συνολικό άμεσο ετήσιο κόστος για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος ανέρχεται στα 230 εκατ. ευρώ συνυπολογίζοντας τη δαπάνη που αντιστοιχεί στους διαβητικούς τύπου 1, βάση επιπολασμού.

Σε μελέτη των Ortega⁴⁶⁸ et al (2004) σχετικά με την οικονομική αξιολόγηση της πρόληψης στο διαβητικό πόδι υπολογίστηκε ότι η στρατηγική διαχείρισης περιλαμβάνει εντατικό έλεγχο της γλυκόζης και βέλτιστη φροντίδα του ποδιού, βάση κλινικών οδηγιών, οδηγεί σε κόστος ανά κερδισμένο QALY χαμηλότερο από τα 25.000 δολ. Το γεγονός αυτό κατατάσσει την εν λόγω στρατηγική πρόληψης στις αποτελεσματικές ως προς το κόστος

παρεμβάσεις και αποτελεί ένα σημείο αναφοράς για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων σε ζητήματα υιοθέτησης προληπτικών παρεμβάσεων στο χώρο του διαβητικού ποδιού.

Συμπερασματικά λοιπόν ο σακχαρώδης διαβήτης αλλά και το διαβητικό πόδι αποτελούν παθήσεις με σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές συνέπειες για το σύστημα υγείας, τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Περίπου το 10% της συνολικής δαπάνης για την αντιμετώπιση του διαβήτη διεθνώς μπορεί να αποδοθεί στο κόστος διαχείρισης του διαβητικού ποδιού, ενώ οι δαπάνες είναι ακόμα υψηλότερες, αν συνυπολογιστεί και το έμμεσο κόστος, κυρίως, ως αποτέλεσμα των απωλειών παραγωγικότητας. Οι οικονομικές συνέπειες είναι εξήσου σημαντικές και στη χώρα μας με μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή στα 6.143 ευρώ και συνολικές δαπάνες που προσεγγίζουν τα 230 εκατ.

Η ανάγκη για περιστολή των αναγκών στην υγεία και τη βέλτιστη κατανομή των σπάνιων υγειονομικών πόρων ιδιαίτερα στις μέρες μας καθιστά απαραίτητη την υιοθέτηση επιλογών με βάση κριτήρια κόστους-αποτελεσματικότητας. Προς την κατεύθυνση αυτή, η πρόληψη και η ολοκληρωμένη διεπιστημονική προσέγγιση προβάλλουν ως οι καταλληλότερες και αποδοτικότερες επιλογές.

13.Συντηριτική θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη απαιτεί την ιδιαίτερη εκπαίδευση του ασθενούς και τον υψηλό βαθμό συνεργασίας με το γιατρό. Ο στόχος της ρύθμισης είναι να μην υπάρχουν μεταβολικές διαταραχές, ούτε συμπτώματα διαβήτη και να προφυλαχθεί ο ασθενής από τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Τα κριτήρια της ικανοποιητικής βιοχημικής ρύθμισης είναι τα ακόλουθα.

A) Σάκχαρο αίματος πριν τα κύρια γεύματα 80-140 mg/dl

B) Σάκχαρο αίματος 2-3 ώρες μετά τα γεύματα 10-200 mg/dl

Αυστηρότεροι στόχοι είναι δυνατόν να επιδιωχθούν σε κύηση, αλλά και συνεπάγονται αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμιών. Κατά την κλινική εξέταση ιδιαίτερη έμφαση απαιτείται στην εξέταση για την διαπίστωση χρόνιων επιπλοκών. Ο ανεπίπλεκτος άρρωστος πρέπει περιοδικώς να κάνει εργαστηριακές εξετάσεις όπως: Σάκχαρο τριχοειδικού αίματος, σε μερικούς ασθενείς 3-4 μετρήσεις/24ωρο, γενική εξέταση ούρων κάθε 3-6 μήνες, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κάθε 3 μήνες, λιπίδια αίματος και εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας, ανίχνευση μικρολευκοματινουρίας, έλεγχος ακετόνης ούρων σε περίπτωση έντονης απορύθμισης, εμετών, πυρετού.

Βάση της θεραπείας είναι η δίαιτα. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρέπει να ελέγχονται αρχικά μόνο με δίαιτα και στη συνέχεια με την βοήθεια υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Συνήθως μετά από 10-15 χρόνια διαβήτη χρειάζεται ινσουλίνη. Συμβαίνει σε ποσοστό 5-7% περίπου των ασθενών κάθε χρόνο.

13.1 Δίαιτα

- 1) Οι παχύσαρκοι πρέπει να υποβάλλονται σε χάσιμο βάρους.
- 2) Οι μη παχύσαρκοι πρέπει να εφαρμόζουν ισοθερμιδικά διαιτολόγια, με τα οποία επιδιώκεται η διατήρηση του βάρους τους. Η αναλογία των θρεπτικών συστατικών καθορίζεται σε υδατάνθρακες 45-55%, πρωτεΐνες 15-20%, λίπη 30-35%.

Τα τρόφιμα πρέπει να είναι σωστά κατανεμημένα σε 3 κύρια και 2-3 δευτερεύοντα γεύματα. Ενθαρρύνεται η κατανάλωση τροφών που περιέχουν αρκετές φυτικές ίνες. Το συνολικό ποσό θερμίδων μπορεί να επηρεάζει τη ρύθμιση του διαβήτη, έστω και αν οι περισσότερες θερμίδες δεν προέρχονται από υδατάνθρακες-συνηθισμένο λάθος που κάνουν οι ασθενείς γιατί οι επιπλέον θερμίδες από πρωτεΐνες και λίπη μετατρέπονται σε γλυκόζη μέσω γλυκονεογένεσης. Η χρήση του ακλοούλ πρέπει να γίνεται με μέτρο και τροφές διαφημιζόμενες για διαβητικούς καλό είναι να αποφεύγονται.

13.2 Σωματική άσκηση

Συστηματική σωματική άσκηση πρέπει να είναι ένα μέρος του θεραπευτικού σχήματος του διαβητικού. Αυτή δεν θα πρέπει να είναι ούτε εντατική ούτε μεγάλης διάρκειας, 15' καθημερινά αρκούν. Ιδιαίτερη προσοχή εφιστάται για την ενημέρωση των ασθενών, οι οποίοι λαμβάνουν ινσουλίνη σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Έχει παρατηρηθεί ότι σε τέτοιους ασθενείς οι οποίοι είναι αρρυθμιστοι, με τιμές σακχάρου άνω των 300 mg και με συνυπάρχουσα πολλές φορές οξέωση, η σωματική άσκηση μπορεί αντί να βελτιώσει τις τιμές σακχάρου του αίματος, να τις επιδεινώσει και να αυξήσει επιπλέον τα κετονικά σώματα.

13.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη

Το 1922 παρασκευάζεται στη Γερμανία το πρώτο αντιδιαβητικό δισκίο που αποσύρεται λόγω τοξικότητας. Το 1940 στη Γαλλία ένα φάρμακο (σουλφοναμίδη) για τον τυφοειδή πυρετό μειώνει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Από την δεκαετία του 1960 ξεκινά η παραγωγή των πρώτων αντιδιαβητικών δισκίων daonil, diamicron φτάνοντας στις μέρες μας

όπου το 1997 κυκλοφορούν οι γλίνιδες Starlix, Novonorm με μηχανισμό δράσης παρόμοιο με το Solosa αλλά με πιο γρήγορη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης.

A) Από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες: Στοχεύουν στη βελτίωση και στην ομαλοποίηση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης. Στόχος που επιτυγχάνεται με μείωση του σωματικού βάρους, διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης, καθυστέρηση της μεταγευματικής ανόδου της γλυκόζης, επιτάχυνση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης και τέλος δρώντας στους υποδοχείς της ινσουλίνης.

1) **Σουλφανιλουρίες** ο κύριος μηχανισμός των οποίων είναι η αύξηση της ινσουλίνης στο ερέθισμα της γλυκόζης αφού ευαισθητοποιούν το β-κύτταρο στο ερέθισμα της γλυκόζης για την έκκριση ινσουλίνης. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως η υπογλυκαιμία, αιματολογικές και γαστρεντερικές διαταραχές.

2) **Διγουανίδες** δρουν ενισχύοντας την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα και ελαττώνοντας τη γλυκονογένεση. Μειώνουν την απορρόφηση του σακχάρου από το έντερο και μπορεί να συνδυαστούν με σουλφανιλουρίες. Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ανορεξία ναυτία, εμμετοί, διάρροια.

3) **Αναστολείς των α-γλυκοσιδασών** που εμποδίζουν τη διάσπαση των δισακχαριτών και γι' αυτό εμφανίζουν μεγάλο ποσοστό δυσανεξίας.

4) **Γλιταζόνες** που αυξάνουν τη δράση της ινσουλίνης (Insuline releasers). Βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας την απάντηση στην ινσουλίνη στο ήπαρ, ενώ επίσης μειώνουν την οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων και μπορεί να μειώσουν το κίνδυνο αθηρωμάτωσης. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι η τρογλιταζόνη, αλλά και οι << συγγενείς >> της πιογλιταζόνη και ροζιγλιταζόνη.

B) Ινσουλινοθεραπεία: Χορήγηση ινσουλίνης που παράγεται βιοσυνθετικά, με ανασύνθεση του DNA μικροβίων ή μυκήτων και είναι χημικώς παρόμοιες με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες 1). Ταχείας (2-4ώρες) και μικρής διάρκειας (6ώρες) δράσης, 2). Ενδιάμεσης διάρκειας (12-18ώρες) και μέγιστης δράσης (6-8ώρες), 3). Παρατεταμένης διάρκειας (18-24ώρες) και μέγιστης δράσης (8-16ώρες). Η έναρξη της ινσουλίνης στον διαβήτη τύπου 2 γίνεται όταν τα αντιδιαβητικά χάπια και η διαίτα δεν επαρκούν για την ρύθμιση του σακχάρου. Κύριο πρόβλημα της χορήγησης ινσουλίνης είναι οι υπογλυκαιμίες, γι αυτό εφαρμόζονται σχήματα τριών ή τεσσάρων ενέσεων ανά 24ωρο , τα οποία είναι ποιο ευέλικτα και πλησιάζουν πολύ τις πραγματικές ανάγκες του οργανισμού.

Απόλυτες ενδείξεις για θεραπεία με ινσουλίνη συνιστούν σε παιδιά και έφηβους έγκυες, διαβητική κετοξέωση, μη κετοτικό υπερωσμωτικό διαβητικό κόμα, σε διαβήτη μετά

από παγκρεατεκτομή και σε σακχαρώδη διαβήτη με διαταραχές της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.

Σχετικές ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας αποτελεί ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 , στον οποίο η δίαιτα και η ενδεδειγμένη αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία δεν έχουν επιτύχει ρύθμιση.

13.4 Πρόληψη του Διαβήτη

Ο διαβήτης δεν αφορά μόνο τους ασθενείς και το σύστημα υγείας, αφορά όλη την κοινωνία και η ευθύνη για την αντιμετώπιση του είναι συλλογική. Επί του παρόντος, ο διαβήτης τυπού 1 δεν μπορεί να προληφθεί. Ωστόσο ο διαβήτης τύπου 2 μπορεί να προληφθεί σε πολλές περιπτώσεις με τη σωματική άσκηση και τη διατήρηση κανονικού βάρους, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες που διεξήχθησαν στις Η.Π.Α. , αλλά και τη Φιλανδία και την Κίνα. Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί μια ραγδαία αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Για το λόγο αυτό η IDF συνιστά την ταυτοποίηση όλων των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ταυτοποίηση αυτή μπορεί να γίνει μέσω ενός απλού ερωτηματολογίου που θα εκτιμά τους παράγοντες κινδύνου όπως την ηλικία, την περίμετρο της μέσης το οικογενειακό ιστορικό, καθώς και το ιστορικό κύησης. Μετά την ταυτοποίηση, τα άτομα αυτά θα πρέπει να υποβληθούν σε ειδικές εξετάσεις αίματος για να διαπιστωθεί εάν παρουσιάζουν διαταργμάνη γλυκόζη νηστείας ή ανοχή στη γλυκόζη, καθώς η ύπαρξη αυτών των δεικτών θα σήμαινε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Οι δράσεις πρόληψης θα πρέπει να έχουν ως στόχο τα άτομα που ανήκουν σε ομάδες κινδύνου προκειμένου να καθυστερήσει ή να αποφευχθεί η νόσος. Γι αυτό το λόγο η IDF συνιστά τουλάχιστον 30 λεπτά ημερήσια άσκηση, όπως γρήγορο περπάτημα, ποδήλατο, κολύμπι ή χορό. Κανονικό περπάτημα για τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα, για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 35-40%.

13.5 Περίθαλψη Διαβητικών στη χώρα μας

Την τελευταία εικοσαετία αυξήθηκε ο αριθμός των παθολόγων που ασχολούνται κάτω ειδικότερα με το σακχαρώδη διαβήτη. Το σύστημα που ισχύει στη χώρα μας είναι μικτό, δηλαδή υπάρχουν ιδιώτες ιατροί και ιατροί νοσοκομείων, επομένως ο διαβητικός μπορεί να απευθυνθεί ή σε ιδιώτη ιατρό ή σε νοσοκομείο. Οι πρώτοι ιατροί που ασχολήθηκαν εξειδικευμένα με το σακχαρώδη διαβήτη μετεκπαιδεύτηκαν στο εξωτερικό. Όμως από το 1990

ιδρύθηκαν τα πρώτα οκτώ διαβητολογικά κέντρα της χώρα και άρχισε ετήσιας διάρκειας μετεκπαίδευση ιατρών παθολόγων και παιδιάτρων σε αυτά. Τα εν λόγω κέντρα αυξήθηκαν αργότερα σε δώδεκα. Σήμερα παράλληλα λειτουργούν διαβητολογικά ιατρεία σε κάθε έδρα νομού στα αντίστοιχα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων και σε άλλα νοσοκομεία.

Επίσης, έχει ιδρυθεί ειδικός φορέας που αποβλέπει στο συντονισμό των προσπαθειών για τη βελτίωση της παρακολούθησης των διαβητικών ασθενών με την ονομασία Εθνικό Κέντρο Διαβήτη (Ε.ΚΕ.ΔΙ) με έδρα την Αθήνα.

α) Κοινωνικές παροχές

Οι ασφαλισμένοι διαβητικοί παίρνουν χωρίς πληρωμή συμμετοχής την ινσουλίνη τους. Επίσης, δικαιούνται δωρεάν μετρητή (συσκευή) σακχάρου και έναν αριθμό από δοκιμαστικές ταινίες μηνιαίως. Τα άτομα με νεανικό Σακχαρώδη Διαβήτη, όταν δεν εργάζονται, παίρνουν ειδικό επίδομα. Επίσης, οι διαβητικοί διορίζονται με ειδικές ρυθμίσεις ως άτομα με ειδικές ανάγκες στο δημόσιο τομέα. Στη χώρα μας τώρα υστερούμε μόνο στο ότι δεν υπάρχουν ειδικές διαβητολογικές κλινικές ή μονάδες για νοσηλεία και εκπαίδευση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή δυσρhythμιστο διαβήτη γενικά.

β) Σύλλογοι διαβητικών

Έχουν ιδρυθεί ήδη πολλοί σύλλογοι διαβητικών σε διάφορες πόλεις της Ελλάδας. Γίνονται τα τελευταία χρόνια κατασκηνώσεις για διαβητικά παιδιά και κυκλοφορούν πολλά έντυπα απευθυνόμενα στους διαβητικούς.

γ) Υπάρχει Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία (ΕΔΕ) με έδρα την Αθήνα και η Διαβητολογική Εταιρία Βόρειας Ελλάδας (ΔΕΒΕ) με έδρα τη Θεσσαλονίκη. Η ΕΔΕ εκδίδει περιοδικό απευθυνόμενο στους ασθενείς με τίτλο «Διαβητολογικά Χρονικά». Δημιουργήθηκε διαδικτυακός τόπος με διεύρυνση [www. ngda.gr](http://www.ngda.gr).

14. Χειρουργική θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

A. Εισαγωγή- Ιστορική αναδρομή-Rome Diabetes Surgery Summit

Τα τελευταία χρόνια έρχονται όλο και περισσότερα πειραματικά και κλινικά μηνύματα ότι υπάρχει θεραπεία για το διαβήτη και η θεραπεία αυτή είναι χειρουργική.

Οι καθιερωμένες τα τελευταία χρόνια χειρουργικές τεχνικές για τη θεραπεία της << κακοήθους >> ή νοσογόνου παχυσαρκίας καταδεικνύουν ότι, εκτός από τη μεγάλη απώλεια βάρους, συνοδεύονται και από σημαντική βελτίωση μέχρι και πλήρης θεραπεία του διαβήτη. Η επιστημονική επαγρύπνηση πάνω στη Μεταβολική χειρουργική ξεκινά το 1986 (Scorinago) μέσω της χολοπαγρεατικής παράκαμψης, έφτασε το 1995 (Pories) να υποστηρίξει τις

ορμονικές επιδράσεις της γαστρικής παράκαμψης στην ίαση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και κατέληξε το 2004 (Marescaux, Rubino) με την εξάλειψη της νόσου μέσω της τοποθέτησης πλαστικού δωδεκαδακτυλικού μανικιού σε μοντέλο δαιβητικού αρουραίου. Ανεξάρτητα της απώλειας βάρους, με κύριο μέλημα την ίαση του διαβητικού συντονίστηκαν δωδακαδακτυλονηστικές παρακάμψεις (Cohen, Ramos), επιμήκης γαστρεκτομή με αντιμετάθεση τμήματος ειλεού (DePaula), καθώς και εμφύτευση γαστρικού ηλεκτοδίου με αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην αιμοσφαιρίνη A1c μέσω μεταβολικής, ορμονικής και νευρογενούς δράσης. Η επιστροφή σε φυσιολογικές τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης επιτυγχάνεται πολύ πιο γρήγορα απ' ό,τι η απώλεια βάρους. Μέχρι πρόσφατα, η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ενδείνυται μόνο σε άτομα με << κακοήθη >> η νοσογόνο παχυσαρκία, δηλαδή με δείκτη μάζας σώματος (BMI) > 40. Ωστόσο, το 10%-15% των ατόμων με διαβήτη τύπου 2 έχει φυσιολογικό βάρος. Η πρώτη <<πραγματική>> χειρουργική διαβήτη πραγματοποιήθηκε το 2006 (Rubino, Marescaux), αλλά το πρώτο consensus πάνω στις κύριες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της χειρουργικής ως θεραπείας του διαβήτη, πραγματοποιήθηκε το 2007. Σε αυτή τη συνάντηση 150 ειδικών από όλο τον κόσμο στη Ρώμη (Μάρτιος 2007) για την αξιολόγηση της χειρουργικής θεραπείας του διαβήτη, στην οποία είχε την τιμή να παρευρίσκεται και ο καθηγητής μας Ι. Μελισσάς, εκτός από το όφελος της χειρουργικής θεραπείας της νοσογόνου παχυσαρκίας στην αντιμετώπιση του διαβήτη, συζητήθηκε και ο πιθανός ρόλος του χειρουργού στην αντιμετώπιση του διαβήτη σε άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) από 30 έως 35.

Στη συνάντηση της Ρώμης (στην οποία εκείνοι που ψήφισαν τις αποφάσεις στην πλειονότητα δεν ήταν χειρουργοί) αποφασίστηκε η βαριατρική χειρουργική να συνιστάται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δείκτη μάζας σώματος πάνω από 35. Επιπλέον, αποφασίστηκε ότι βαριατρική χειρουργική αποτελεί επιλογή και εναλλακτική λύση για διαβητικούς ασθενείς χωρίς νοσογόνο παχυσαρκία με (BMI) μεταξύ 30 και 35.

Οι χειρουργικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν με καλά αποτελέσματα είναι η **Παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου και της αρχής της νήστιδος, ο Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος, η Γαστρική παράκαμψη και το Γαστρικό μανίκι (Sleeve Gastrectomy).**

Ο F. Rubino είναι επικεφαλής της Γαστρεντερολογικής Μεταβολικής Χειρουργικής στο διακεκριμένο νοσοκομείο New York Presbyterian Cornell των Η.Π.Α. Σε πρόσφατα άρθρα περιγράφει τις πειραματικές μελέτες τις οποίες έχει δημοσιεύσει τα τελευταία χρόνια και δείχνουν την άμεση σχέση της παράκαμψης του πρώτου τμήματος του λεπτού εντέρου με τη θεραπεία του διαβήτη. Οι πειραματικές αυτές παρατηρήσεις οδήγησαν στο σχεδιασμό μιας

νέας χειρουργικής τεχνικής για τη θεραπεία του διαβήτη, η οποία δεν βασίζεται ούτε στον περιρισμό του μεγέθους του στόμαχου ούτε στην απώλεια βάρους του ασθενή (Duodenal Jejunal Bypass) και έχει εφαρμοστεί ήδη κλινικά και με επιτυχία σε άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τον Σεπτέμβριο του 2008 πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη το πρώτο Παγκόσμιο Συνέδριο για τη χειρουργική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εισηγητές ήταν Ενδοκρινολόγοι, Χειρουργοί, Ερευνητές και Εκπρόσωποι μεγάλων επιστημονικών εταιριών οι οποίοι κατέληξαν στην επιβεβαίωση της σημαντικότητας και αναγκαιότητας πλέον την εξατομικευμένης χειρουργικής αντιμετώπισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Υπολογίζεται ότι το 2025 περίπου 380.000.000 άτομα θα είναι διαβητικοί. Η καλύτερη και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου αυτής, που οδηγεί στην πιο συχνή μορφή τύφλωσης στον ενήλικους αλλά και στον πρόωρο θάνατο από καρδιαγγειακές και νεφρικές επιπλοκές, πρέπει να αποτελέσει μάρμινα όλης της Ιατρικής κοινότητας, ανεξαρτήτως ειδικότητας. Χειρουργοί που ειδικεύονται στη λαπαροσκοπική βariatική θα πρέπει να συνεργαστούν στενά με Ενδοκρινολόγους και άλλους κλινικούς που ασχολούνται με το διαβήτη, ώστε, με αυτήν προκαθορισμένα πρωτόκολλα να προχωρήσει η εργαστηριακή και κλινική προσπάθεια για την καλύτερη χειρουργική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Ήδη η << American Society for Bariatric Surgery >>, όπως και άλλες μεγάλες επιστημονικές εταιρίες των Η.Π.Α, προσάρμοσε τον τίτλο και το καταστατικό της ώστε να περιλαμβάνουν δραστηριότητες της νέας μεταβολικής χειρουργικής. Ονομάζεται πλέον <<American Society for Metabolic and Bariatric Surgery>>.

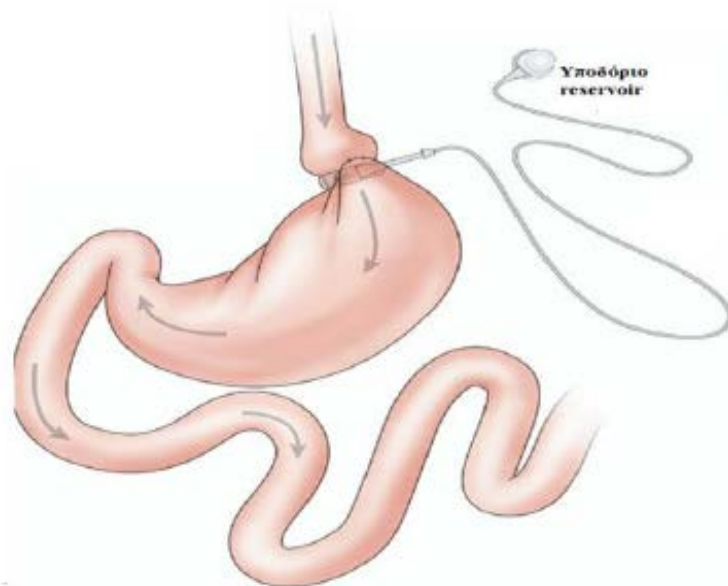
Παράλληλα, στο Cornell δημιουργήθηκε το << Diabetes Surgery Center >, ενώ στο έγκριτο ιατρικό κέντρο << Cleveland Clinic >>, δημιουργήθηκε το << Bariatric and Metabolic Institute >> με κύριο σκοπό τη χειρουργική αντιμετώπιση του διαβήτη.

B. Εγχειρήσεις παχυσαρκίας

Ρυθμιζόμενος γαστρικός ιμάντας (ASGB)

Ο Kuzmak, το 1986, εισήγαγε το ρυθμιζόμενο δακτύλιο σιλικόνης, ο οποίος συνδέεται με μια υποδόρια αντλία στο κοιλιακό τοίχωμα³¹⁵. Κατά την τεχνική αυτή τοποθετείται μία συσκευή που αποτελείται από ένα δακτύλιο σιλικόνης γύρω από το ανώτερο τμήμα του στομάχου, 1-2 cm κάτω από τη γαστροοισοφαγική συμβολή, δημιουργώντας έτσι ένα γαστρικό θύλακο χωρητικότητας 15ml. Στο εσωτερικό του δακτυλίου υπάρχει ένα κυκλικό μπαλόνι συνδεδεμένο με ένα σωληνάκι που καταλήγει σε μία

βαλβίδα που τοποθετείται υποδόρια στο άνω τμήμα του κοιλιακού τοιχώματος. Το εύρος του στομίου, συνήθως διαμέτρου 1 cm, μπορεί να αυξομειωθεί με την έγχυση ή την αφαίρεση φυσιολογικού ορού από το μπαλόνι με μία βελόνα από την υποδόρια βαλβίδα έγχυσης (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Ρυθμιζόμενος γαστρικός μάντας.

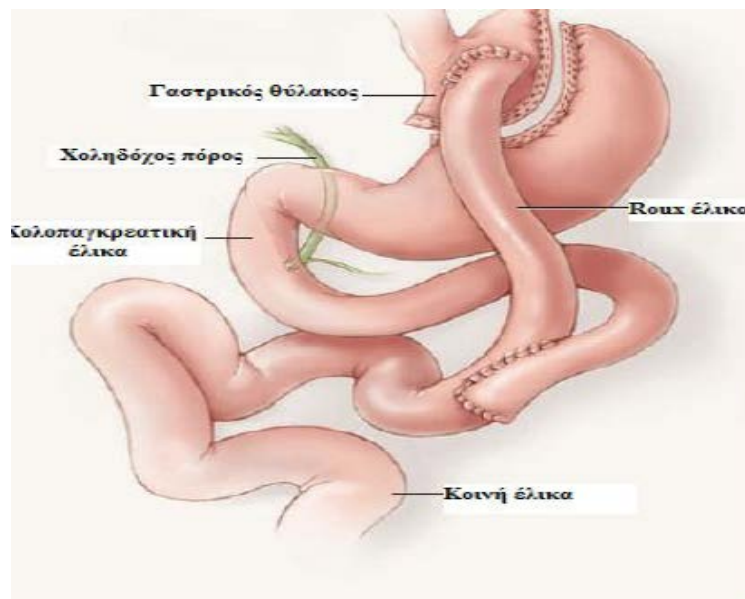
Γαστρική παράκαμψη (Gastric Bypass)

Η πρώτη γαστρική παράκαμψη έγινε από το Mason το 1966,³¹⁶ ενώ αργότερα το 1977, ο Griffen και οι συνεργάτες του τροποποίησαν τη γαστρική παράκαμψη υιοθετώντας την αποκατάσταση του ΓΕΣ με απομονωμένη έλικα Roux³¹⁷(RYGBP). Η γαστρική παράκαμψη εξελίχθηκε στα 30 χρόνια που ακολούθησαν την αρχική περιγραφή της και σήμερα περιλαμβάνει πολλές τροποποιήσεις. Το μέγεθος του γαστρικού θυλάκου προοδευτικά μειώθηκε στην τρέχουσα χωρητικότητα των 15 –20 ml με επιμήκη κατασκευή. Η γαστρονηστιδική αναστόμωση οφείλει να κατασκευάζεται με τρόπο τέτοιο ώστε να δημιουργείται ένα στόμιο εσωτερικής διαμέτρου 1-1,2 cm. Τα τμήματα του εντέρου που προκύπτουν είναι:

- Η χολοπαγκρεατική έλικα που ορίζεται ως το τμήμα της νήστιδας που εκτείνεται από το σύνδεσμο του Treitz μέχρι τη νηστιδονηστιδική αναστόμωση, που αποτελεί το

σημείο όπου συναντώνται η τροφή, η χολή και οι παγκρεατικές εκκρίσεις. Το μήκος της είναι 60-80 cm .

- Η διατροφική έλικα είναι η έλικα Roux που εκτείνεται από τη γαστρονηστιδική μέχρι τη νηστιδονηστιδική αναστόμωση. Το μήκος αυτού του τμήματος είναι 75-150 cm , αν και μπορεί να χρησιμοποιηθούν μεγαλύτερα μήκη. Μια διατροφική έλικα 150 cm αναφέρεται ως γαστρική παράκαμψη με μακρύ σκέλος (long limb). Εάν η χολοπαγκρεατική έλικα αναστομωθεί 75-100 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, η γαστρική παράκαμψη ονομάζεται περιφερικού τύπου (distal bypass) και προσθέτει βαθμό δυσαπορρόφησης λίπους και συμπλόκων υδατανθράκων.
- Η κοινή έλικα είναι το υπόλοιπο τμήμα του λεπτού εντέρου από τη νηστιδονηστιδική αναστόμωση μέχρι την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Το μήκος αυτού του τμήματος δεν μετράται και διαφοροποιείται ανάλογα με το συνολικό μήκος του εντέρου. Η κοινή έλικα συνήθως αποτελεί το μεγαλύτερο τμήμα του λεπτού εντέρου. (Σχήμα 2),



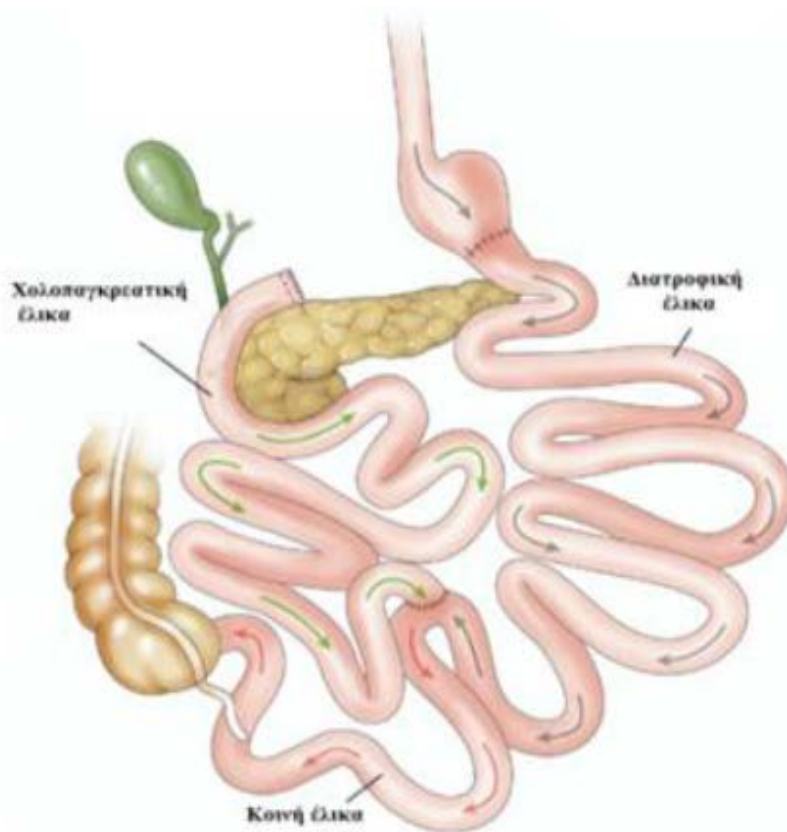
Σχήμα 2: Γαστρική παράκαμψη

Χολοπαγκρετική εκτροπή (BPD)

Το 1979, ο Nicola Scopinaro ανέπτυξε μία νέα τεχνική που προκαλούσε μερική δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών, κυρίως των λιπών και των συμπλόκων υδατανθράκων, χωρίς να δημιουργείται τυφλή έλικα, γνωστή ως χολοπαγκρετική εκτροπή.³¹⁸ Η χολοπαγκρετική εκτροπή πρέπει να συνοδεύεται με μείωση της γαστρικής οξύτητας για την αποφυγή ανάπτυξης αναστομωτικού έλκου, που επιτυγχάνεται με υφολική

ή επιμήκη γαστρεκτομή ή με κατάργηση της γαστρικής και εντερικής φάσης της έκκρισης οξέος που μπορεί να επιτευχθεί με γαστρική παράκαμψη.

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro αποτελείται από μία οριζόντια μερική γαστρεκτομή, που καταλείπει γαστρικό θύλακο συνολικής χωρητικότητας 200-350ml, με σύγκλιση του δωδεκαδακτύλου, μία γαστρο-νηστιδική αναστόμωση με έλικα Roux μήκους 250 εκ και κοινή έλικα με αναστόμωση της χολοπαγκρεατικής έλικας στα 50 εκ από την ειλεο-τυφλική βαλβίδα.³¹⁹(Σχήμα 3)



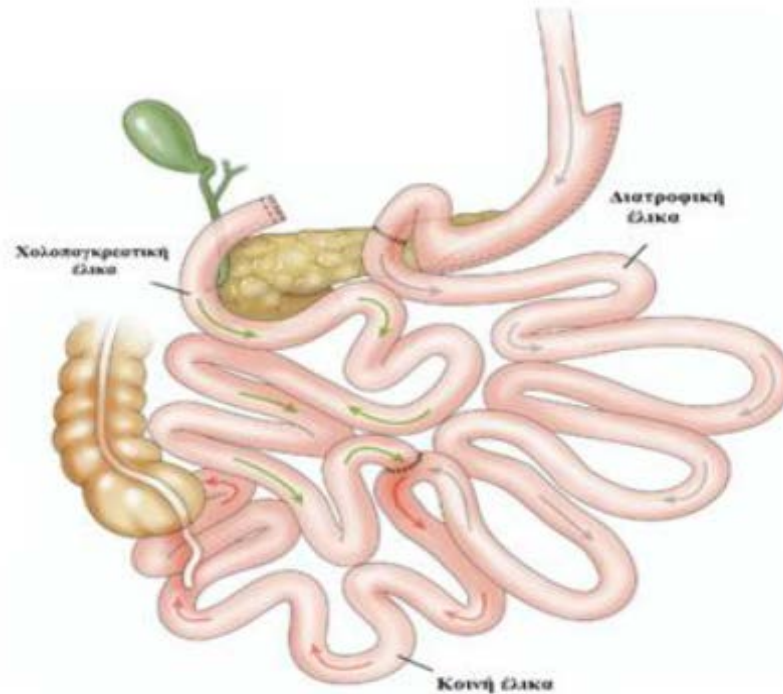
Σχήμα 3: Χολοπαγκρεατική εκτροπή

Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (Duodenal Switch)

Πρόκειται για τροποποίηση της επέμβασης του Scopinaro, που οδηγεί επίσης σε δυσαπορρόφηση μέσω χολοπαγκρεατικής εκτροπής. Αν και περιγράφηκε αρχικά από τον Hess, εφαρμόστηκε ευρέως από τον Marceau και την ομάδα του και πολύ γρήγορα έγινε δημοφιλής στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά.³²⁰

Σε σύγκριση με την τεχνική του Scopinaro η εγχείρηση αυτή περιλαμβάνει:

- Επιμήκη γαστρεκτομή που ξεκινά σε απόσταση 6 εκ από τον πυλωρό και αφαιρεί το 90% του στομάχου καταλείποντας το 10% με συνολική χωρητικότητα 60-80ml.
- Διατήρηση του πυλωρού.
- Η διατροφική έλικα μήκους 250 εκ αναστομώνεται 3 εκ από τον πυλωρό μετά από διατομή του δωδεκαδακτύλου και σύγκλειση του περιφερικού του τμήματος, ενώ η χολοπαγκρεατική έλικα αναστομώνεται 100 εκ από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. (Σχήμα 4)



Σχήμα 4: Χολοπαγκρετική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (Duodenal Switch)

Χολοπαγκρεατική εκτροπή μακρών ελίκων (BPD-LL)

Μία παραλλαγή της χολοπαγκρεατικής εκτροπής, η χολοπαγκρεατική εκτροπή μακρών ελίκων, επιτυγχάνει μείωση της γαστρικής οξύτητας με τη δημιουργία ενός μικρού γαστρικού θυλάκου χωρητικότητας 40-60 ml, αφήνοντας το υπόλοιπο τμήμα του στομάχου στην ανατομική του θέση.

Ακολουθεί η δημιουργία της διατροφικής, χολοπαγκρεατικής και κοινής έλικας με τρόπο ώστε να προκαλείται μερική δυσαπορρόφηση λιπών και συμπλόκων υδατανθράκων,

ανάλογα με την προηγούμενη περιγραφείσα τεχνική. Η επέμβαση αυτή έχει μικρότερους εγχειρητικούς κινδύνους αποφεύγοντας την αφαίρεση του περιφερικού τμήματος του στομάχου.³²¹

Επιμήκης Γαστρεκτομή (SG)

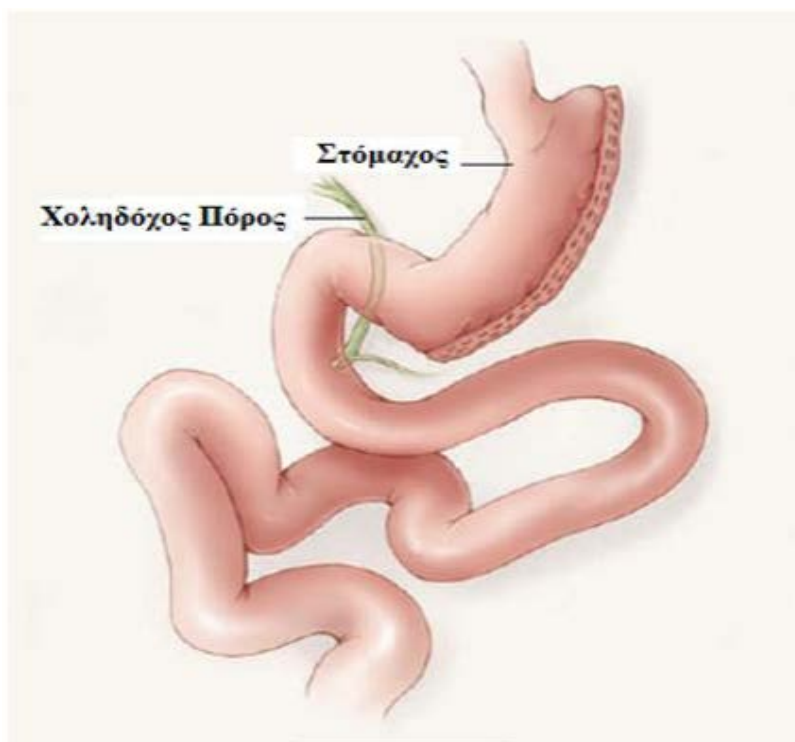
Χρησιμοποιήθηκε από τους Hess και Marceau ως πρώτου σταδίου επέμβαση σε υπερπαχύσαρκους αλλά και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που επρόκειτο να υποβληθούν σε χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη.^{322, 346} Ο Gagner ήταν ο πρώτος που περιέγραψε την χρήση της λαπαροσκοπικής επιμήκης γαστρεκτομής ως επέμβαση πρώτου σταδίου σε υπερπαχύσαρκους ασθενείς. Η ιδέα όμως της δημιουργίας ενός στενού γαστρικού σωλήνα συρράπτοντας το στομάχι με την βοήθεια ενός γαστρικού σωλήνα ως οδηγό ξεκίνησε από μία παρόμοια επέμβαση την Magenstrasse and Mill, που πρώτος περιέγραψε ο Johnston το 1987.

Τα αίτια για την δημιουργία της επέμβασης αποτέλεσαν, σύμφωνα με τους δημιουργούς της, η σχετικά μικρή απώλεια βάρους και οι επιπλοκές της κάθετης γαστροπλαστικής, γεγονός που τους οδήγησε στην σύλληψη και δημιουργία μιας επέμβασης πιο απλής και δυνητικά μικρότερης παρέμβασης στη φυσιολογική λειτουργία του στομάχου.³²³

Η ιδέα της χρήσης της επιμήκους γαστρεκτομής ως πρώτου σταδίου επέμβαση σε ασθενείς υπερπαχύσαρκους ($BMI \geq 50 \text{Kg/m}^2$) ή / και υψηλού κινδύνου προήρθε από την ανάγκη μείωσης των υψηλών ποσοστών θνητότητας και νοσηρότητας που παρουσίαζαν οι πιο πολύπλοκες επεμβάσεις, όπως η γαστρική παράκαμψη και η χολοπαγκρεατική εκτροπή και στον όχι και αμελητέο αριθμό περιπτώσεων που ήταν τεχνικά αδύνατη η πραγματοποίηση μιας τέτοιας επέμβασης, σε υπερπαχύσαρκους ασθενείς.³²⁸ Η σκέψη της χρήσης της επιμήκους γαστρεκτομής, μιας πιο απλής επέμβασης που θα οδηγήσει σε αρχική απώλεια βάρους ώστε να οδηγηθούν αυτοί οι ασθενείς με καλύτερες συνθήκες στο χειρουργείο προκειμένου να υποβληθούν στο δεύτερο σκέλος της επέμβασης, ήταν αποτέλεσμα μελέτης που ανέφερε σαφώς μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επέμβαση 2 σταδίων συνεπεία της απώλειας βάρους από την πρώτη επέμβαση.^{324, 325}

Τα άριστα αποτελέσματα και η άρνηση των ασθενών να υποβληθούν στο δεύτερο σκέλος της επέμβασης, λόγω της θεαματικής απώλειας βάρους, οδήγησαν στη χρήση της επιμήκους γαστρεκτομής ως οριστικής και μόνιμης βαριατρικής επέμβασης.^{326, 327}

Τεχνικά η επέμβαση συνίσταται στην αφαίρεση του μείζονος τόξου του στομάχου υπό την καθοδήγηση ενός γαστροοισοφαγικού κηρίου ως οδηγού, που προηγουμένως έχει εισάγει ο αναισθησιολόγος στο στόμαχο, ώστε να ελέγχεται το εύρος του γαστρικού σωλήνα που δημιουργείται. Η παρασκευή και η αφαίρεση του μείζονος τόξου ξεκινά σε απόσταση 3 με 6 εκ από τον πυλωρό. Ο προσδιορισμός του σημείου που ξεκινά ο διαχωρισμός του στομάχου γίνεται με τη χρήση της γωνιαίας εντομής του στομάχου ως οδηγό σημείο. Σημαντικό σημείο της επέμβασης είναι η εξαίρεση του μείζονος τόξου να περιλαμβάνει πάντα και το θόλο του στομάχου, γι' αυτό και ο στόμαχος πρέπει να κινητοποιείται ως τη γωνία του His.³²⁹ (Σχήμα 5)



Σχήμα 5: Επιμήκης Γαστρεκτομή

Λαπαροσκοπικές τεχνικές

Σήμερα το 85% των επεμβάσεων για κλινικά σοβαρή παχυσαρκία γίνονται λαπαροσκοπικά, το ποσοστό αυτό αναμένεται να αυξηθεί τα επρχόμενα χρόνια.³³⁰

Η λαπαροσκοπική προσπέλαση έχει ανάλογα αποτελέσματα με την ανοικτή χειρουργική για την αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας και συνοδεύεται από μικρότερο μετεγχειρητικό πόνο, μικρότερο αριθμό ανάπτυξης μετεγχειρητικών κηλών,

λιγότερες διαπυήσεις τραυμάτων, λιγότερες αναπνευστικές επιπλοκές και φυσικά από ταχύτερη ανάρρωση και έξοδο από το νοσοκομείο.³³¹⁻³³³

Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή

Η Λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (LSG) είναι μία σχετικά νέα επέμβαση στη χειρουργική της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας που εφαρμόζεται από τις αρχές τις δεκαετίας του 2000 ως επέμβαση πρώτου σταδίου σε ασθενείς με κλινικά σοβαρή παχυσαρκία με πολύ υψηλό δείκτη σωματικής μάζας ($BMI \geq 50 \text{Kg/m}^2$) και με υψηλό διεγχειρητικό κίνδυνο λόγω των συνοδών νοσημάτων.^{394, 395} Οι ασθενείς αυτοί οδηγούνταν εκ νέου στο χειρουργείο 6 μήνες μετά την επέμβαση, διάστημα που παρουσίαζαν σημαντική απώλεια βάρους και βελτίωση των συνοδών νοσημάτων, προκειμένου να υποβληθούν στην οριστική επέμβαση που ως επί το πλείστο ήταν γαστρική παράκαμψη ή χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη.^{215, 216} Λόγω της ικανοποιητικής απώλειας βάρους που παρατηρήθηκε πολλοί ασθενείς δεν υποβάλλονταν σε δεύτερη επέμβαση, ενώ σταδιακά η επιμήκης γαστρεκτομή άρχισε να εφαρμόζεται ως μοναδική επέμβαση σε ασθενείς με $BMI < 50 \text{Kg/m}^2$.^{396, 397, 403}

Τα πλεονεκτήματα της επιμήκους γαστρεκτομής είναι ότι πρόκειται για τεχνικά σχετικά απλή επέμβαση συγκριτικά με άλλες επεμβάσεις, έχει μικρό χειρουργικό χρόνο, μικρή νοσηρότητα, συνοδεύεται από σημαντική απώλεια βάρους στον πρώτο χρόνο και από ικανοποιητική ύφεση των συνοδών της παχυσαρκίας νοσημάτων. Επιπλέον, λόγω της μη παράκαμψης του δωδεκαδακτύλου και τμήματος της νήστιδας δεν παρατηρούνται σημαντικές ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών και δε χρειάζεται χορήγηση συμπληρωμάτων.³⁹⁸

Οι βασικοί χειρουργικοί χρόνοι της λαπαροσκοπικής επιμήκους γαστρεκτομής είναι:

- Διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου.
- Τοποθέτηση κατά μήκος του ελάσσονος τόξου οισοφαγικού κηρίου, η διάμετρος του οποίου ποικίλει στις διάφορες σειρές και κυμαίνεται από 32 έως 60 Fr.
- Γαστρεκτομή παράλληλα με το οισοφαγικό κηρίο η οποία αρχίζει 3-6 εκ από τον πυλωρό και αφαιρεί το 90% του στομάχου περιλαμβάνοντας το θόλο μέχρι την καρδιοοισοφαγική συμβολή.

Απώλεια βάρους και ίαση συνοδών νοσημάτων μετά από LSG

Η επί τοις % απώλεια του υπερβάλλοντος βάρους μετά από LSG είναι 60,7% για τον πρώτο χρόνο μετεγχειρητικά, απώλεια που διατηρείται μέχρι τον 4^ο μετεγχειρητικό χρόνο.³⁹⁹ Ανάλογα αποτελέσματα παρουσιάζονται και από τον Shi και τους συνεργάτες τους οι οποίοι σε μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δείχνουν ότι το ποσοστό της απώλειας του υπερβάλλοντος βάρους (%EWL) μετά από LSG ήταν 59,8% τον πρώτο χρόνο, 64,7% το δεύτερο χρόνο και 66% τον τρίτο χρόνο μετεγχειρητικά.⁴⁰⁰

Η διατήρηση της απώλειας βάρους σε βάθος χρόνου μετά από LSG δεν έχει μελετηθεί επαρκώς μέχρι σήμερα. Πρόσφατα άρχισαν να ανακοινώνονται αποτελέσματα από μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια μετεγχειρητικής παρακολούθησης όπου η απώλεια βάρους στα 5 και 6 χρόνια σε μικρό αριθμό ασθενών παραμένει σε ικανοποιητικά επίπεδα και κυμαίνεται από 53,3 έως 55%.^{401, 402}

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε απώλεια βάρους μετά από LSG δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί ακόμα. Το μέγεθος του γαστρικού σωλήνα, αρχικά τουλάχιστον οδηγεί σε κορεσμό που μειώνει την πρόσληψη τροφής.⁴⁰³ Το μέγεθος του κηρίου που χρησιμοποιείται στην κατασκευή του γαστρικού σωλήνα φαίνεται ότι παίζει κάποιο ρόλο σε αυτό, καθώς η χωρητικότητα του σωλήνα είναι 20 ml όταν χρησιμοποιείται κηρίο 32 Fr και φθάνει τα 70 ml όταν χρησιμοποιείται κηρίο 60 Fr.⁴⁰⁴ Με την πάροδο του χρόνου ο μηχανισμός αυτός φαίνεται να υποχωρεί και μελέτες δείχνουν ταχεία γαστρική κένωση, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου αφαιρείται το άντρο.^{405, 406}

Επιπλέον, η μείωση της πρόσληψης τροφής επιτυγχάνεται με μείωση της όρεξης που οφείλεται στη μικρή παραγωγή γκρελίνης λόγω της αφαίρεσης του θόλου και στην ανορεξία λόγω αυξημένης έκκρισης GLP-1, PYY, οξυντομοντουλίνης και πιθανά και άλλων ορμονών που παράγονται από τα L κύτταρα του τελικού ειλεού, λόγω της παρουσίας σημαντικής ποσότητας απέπτου τροφής που οφείλεται στη μείωση της γαστρικής έκκρισης λόγω της 90% γαστρεκτομής.^{338, 407}

Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της επιμήκους γαστρεκτομής στην ίαση των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας.⁴⁰⁷⁻⁴⁰⁹ Σύμφωνα με πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ο σακχαρώδης διαβήτης βελτιώνεται ή ιάται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 30% έως 100% σε διάστημα 6-18 μήνες μετεγχειρητικά. Στο ίδιο χρονικό διάστημα παρατηρείται σημαντική ίαση και των άλλων συνοδών της παχυσαρκίας νοσημάτων, με την αρτηριακή υπέρταση να βελτιώνεται ή να ιάται σε ποσοστό 55-93%, τη δυσλιπιδαιμία σε ποσοστό 30-73%, την υπνική άπνοια σε ποσοστό 56-100% και την οστεοαρθρίτιδα σε ποσοστό 76- 95%.⁴⁰⁰

Θνητότητα και νοσηρότητα μετά από LSG

Η θνητότητα μετά από LSG είναι μικρή και σύμφωνα με μία πρόσφατη ανασκόπηση 36 μελετών κυμαίνεται από 0 έως 2%.⁴¹⁰

Η νοσηρότητα μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή σε πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες κυμαίνεται από 0% έως 23,8%^{397, 411 – 414}, ενώ σε μεγάλες σειρές ασθενών (>100) το ποσοστό αυτό κυμαίνεται στο 0% έως 15,3%.^{415 – 417}

Οι κυριότερες επιπλοκές μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Επιπλοκές λαπαροσκοπικής επιμήκης γαστρεκτομής	% Ποσοστό
Θνητότητα	0-2
Νοσηρότητα	0-23,8
Αιμορραγία	0-15,8
Διαφυγή	0-5,5
Στένωση γαστρικού κολοβώματος	0,5-0,9
Κακωσή σπληνικής αρτηρίας	0,1
Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	0-83
Έλλειψη Fe	18
Έλλειψη Vit B12	18

Πίνακας 3: Η θνητότητα, η νοσηρότητα και οι επιπλοκές μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή

Ένα μειονέκτημα της επιμήκουσ γαστρεκτομής είναι η μεγάλη τραυματική επιφάνεια από την γωνία του His έως 3-6 εκ κεντρικά του πυλωρού γεγονός που προδιαθέτει για διαφυγές και μετεγχειρητικές αιμορραγίες. Οι διαφυγές μετά από LSG εντοπίζονται κυρίως στην περιοχή της καρδιοοισοφαγικής συμβολής.⁴¹⁸ Το ποσοστό διαφυγών ποικίλλει μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών και κυμαίνεται από 0% έως 5,5%.^{396, 397, 419, 420} Φαίνεται ότι είναι συχνότερες όταν η διατομή αρχίζει 3 εκ από τον πυλωρό γιατί δημιουργούνται υψηλότερες πιέσεις στην καρδιοοισοφαγική συμβολή.⁴²¹

Η μετεγχειρητική αιμορραγία μετά από LSG παρατηρείται σε ποσοστό που κυμαίνεται από 0% έως 15,8% και μπορεί να είναι γαστρεντερική ή ενδοπεριτοναϊκή αλλά σπάνια χρήζει μετάγγισης, ενδοσκοπικής αιμόστασης ή επανεγχείρησης.^{396, 419, 420}

Μία σπανιότερη επιπλοκή της επιμήκους γαστρεκτομής είναι η στένωση του γαστρικού κολοβώματος που παρατηρείται με συχνότητα 0,5-0,9%.^{399, 410} Στο πλείστο των περιπτώσεων η στένωση παρατηρείται στην περιφερική μοίρα του γαστρικού κολοβώματος και οφείλεται σε χρήση πολύ μικρού εύρους οισοφαγικού κηρίου, σε επικαλυπτικές ραφές, σε ατυχηματική έλξη του οισοφαγικού κηρίου κατά την πυροδότηση του συρραπτικού, σε αιμάτωμα και σε οίδημα.⁴¹⁰

Ένα επιπλέον πρόβλημα μετά από επιμήκη γαστρεκτομή είναι η αυξημένη ενδο-γαστρική πίεση η οποία, σε συνδυασμό με τον ακέραιο πυλωρικό σφικτήρα αυξάνει τον κίνδυνο γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης.^{421, 422} Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, στην πλειοψηφία των ασθενών, η παλινδρόμηση φαίνεται ότι υποχωρεί.⁴¹³

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ως προς τις μεταβολικές εκτροπές μετά από λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή. Ωστόσο, η Gehrer και οι συνεργάτες της σε μία πρόσφατη προοπτική μελέτη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε LSG δείχνουν σαφώς λιγότερες μεταβολικές εκτροπές μετά από LSG συγκριτικά με τη γαστρική παράκαμψη για χρονικό διάστημα μετεγχειρητικής παρακολούθησης τριών ετών, παρά το γεγονός ότι δεν χορηγούνταν συμπληρώματα διατροφής στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε LSG.³⁹⁸

Γ. Μηχανισμοί δράσης των επεμβάσεων στο γαστρεντερικό σωλήνα (hindgut and foregut hypotesis)

Κύριος εμπνευστής των μηχανισμών δράσης των επεμβάσεων στο γαστρεντερικό σωλήνα στάθηκε ο F. Rubino, όταν διαπίστωσε ότι μετά από RYGB σε πειραματικά μοντέλα παχύσαρκων αρουραίων, μπορεί να επέλθουν αλλαγές στον μηχανισμό ελέγχου ομοιόστασης της γλυκόζης.

1. Foregut effect

«Υπόθεση εμπρόσθιου εντέρου» προτείνει ότι ο αποκλεισμός του δωδεκαδάκτυλου και εγγύς νήστιδος από τη διέλευση των θρεπτικών συστατικών μπορεί να εμποδίσει την έκκριση ενός υποτιθέμενου σήματος που προωθεί την αντίσταση στην ινσουλίνη και T2DM, γεγονός που υποδηλώνει ότι ένας ακόμη άγνωστος ανασταλτικός παράγων από το εγγύς εντέρο προκαλεί μεταβολικές αλλαγές (αντι -incretin)

Η υπόθεση αυτή βασίστηκε σε μια μελέτη πειραματοζώων από τον F. Rubino η οποία στήριξε την υπόθεση εμπρόσθιου εντέρου ως κυρίαρχο μηχανισμό για τη βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης μετά RYGB.

2. **Hindgut effect**

«Hindgut Hypothesis» βασίζεται στο γεγονός ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου του διαβήτη από την ταχεία μεταφορά των θρεπτικών ουσιών στο απαγωγό έντερο, δημιουργεί ένα φυσιολογικό σήμα που βελτιώνει την ομοιόσταση της γλυκόζης.

Οι εν δυνάμει μεσολαβητές αυτού του αποτελέσματος είναι όμοιοι με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1 (GLP-1), GIP και το PYY.

Η ταχεία διέλευση των θρεπτικών ουσιών έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει τα κύτταρα «L» στο περιφερικό έντερο με αποτέλεσμα την έκκριση ινκρετίνης, ενισχύοντας έτσι την έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία σε αυτήν.

Δράσεις για την μείωση της πρόσληψης τροφής λόγω του ταχύτερου κορεσμού που επέρχεται από τη μείωση αντίστασης στην ινσουλίνη.

Μελέτες απέδειξαν ότι η αύξηση του πεπτιδίου PYY μαζί με το GLP – 1 ως απόκριση στη μεταφορά θρεπτικών συστατικών μετά από RYGB, που δεν παρατηρείται μετά από LAGB.

3. **Ghrelin effect**

Η γρελίνη είναι μια ορεξιογόνος ορμόνη που εκκρίνεται από το έντερο και έχει διεγερτικά αποτελέσματα επί της απελευθέρωσης της αυξητικής ορμόνης.

Εκκρίνεται κυρίως από το γαστρικό βλεννογόνο και εμφανίζει ένα καρδιακό ρυθμό με την αύξηση της πριν από τα γεύματα και μειώνεται μετά από τα γεύματα.

Τα επίπεδα γρελίνης μειώνονται δραματικά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε RYGB και αναμφίβολα μειώνονται μετά από επιμήκη γαστρεκτομή.

Η γρελίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει διαβητογόνες επιπτώσεις επειδή η χορήγηση της σε ανθρώπους καταστέλλει την έκκριση ινσουλίνης, ακόμη και τη ρύθμιση της επαγόμενης γρελίνης προκαλώντας υπεργλυκαιμία.

4. **Role of bile acid**

Τα χολικά οξέα αποτελούν βασικό κίνητρο από τον υποδοχέα farnesoid-X στο ήπαρ, που επηρεάζουν τον ηπατικό μεταβολισμό της G-πρωτεΐνης συζευγμένων χολικών οξέων-υποδοχείς που ενεργοποιούνται από (TGR5) των εντεροενδοκρινών L-κύτταρων και την προώθηση της απελευθέρωσης των ινκρετινών. Τα χολικά οξέα παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση της γλυκόζης

Οι μετεγχειρητικές αυξήσεις στα κυκλοφορούντα χολικά οξέα έχουν προταθεί για να συμβάλλουν στα μεταβολικά οφέλη της βαριατρικής χειρουργικής. Ωστόσο, οι μηχανισμοί τους παραμένουν απροσδιόριστοι.

Κλινικές δοκιμές με απομονωμένα χολικά οξέα έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα τους στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με T2DM

Η αλλαγή διαδρομής των θρεπτικών ουσιών μετά από γαστρική παράκαμψη μπορεί επίσης να επηρεάσει την εντεροηπατική επανακυκλοφορία των χολικών οξέων και να συμβάλει στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Δ. Ειδικές επεμβάσεις για τη θεραπεία του Διαβήτη τύπου 2

Η εγγύς υπόθεση οδήγησε στη **δωδεκαδακτυλο-νηστιδική παράκαμψη**, δηλαδή στη διατομή του δωδεκαδάκτυλου 1-2 cm περιφερικά του πυλωρού, και ανακατασκευή με μικρή Roux en Y (30+50 cm) και πυλωρονηστιδική αναστόμωση. Ομοίως, βασισμένο στην εγγύς υπόθεση είναι και το **ενδοσκοπικό μανίκι**: ένα σωληνοειδές πρόθεμα 60-100 cm σε μήκος, που τοποθετείται ενδοσκοπικά στο δωδεκαδάκτυκλο και καθλώνεται περιφερικά του πυλωρού στη μυική στοιβάδα. Τα αποτελέσματα είναι ο αποκλεισμός επαφής της τροφής και του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου, αλλά και η ταχύτερη διέλευση της τροφής προς τον ειλεό, δηλαδή και πάλι ο συνδυασμός των δυο μηχανισμών. Η κλινική εφαρμογή της άπω υπόθεσης οδήγησε στην **αντιμετάθεση ειλεού**. Εδώ ο αρνητικός παράγοντας είναι η απώλεια βάρους σε μη παχύσαρκα άτομα. Επιπρόσθετα είναι μεγάλη επέμβαση που εμπεριέχει 4-7 γράμμες συρραφής με κίνδυνο διαφυγής και χωρίς αποδεδειγμένο πλεονέκτημα σε σχέση με τη χολοπαγκρεατική.

1. Δωδεκαδακτυλονηστική μανίκι (Duodenal-jejunal bypass sleeve ή endobarrier)

Ο Rodriguez το 2008,⁵⁰⁵ ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε την τεχνική του Endobarrier. Είναι μια αδιάβροχη συσκευή, πολυμερές του φθορίου που τοποθετείται ενδοσκοπικά με στόχο την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ένα λεπτό χιτώνιο εισάγετε μέσω του στόματος στο στομάχι έως και το λεπτό έντερο που στερεώνεται με ένα ελατηριωτό μέταλλο <<άγκυρα>> στον βολβό του δωδεκαδάκτυλου για να αποτραπεί η ολισθησή του. Τα χιτώνιο αυτό εκτείνεται έως και 80 cm στο λεπτό έντερο καταλήγωντας στη νήστιδα. Με αυτό τον τρόπο δεν επιτρέπει την επαφή της τροφής με το τοίχωμα του δωδεκαδάκτυλου που φτάνει δια μέσω του στόμαχου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην αναμειγνύονται τα παγκρεατικά υγρά της εξωκρινούς μοίρας του

παγκρέατος και της χολής με την τροφή, οδηγώντας έτσι σε δυσαπορρόφηση και ως εκ τούτου σε απώλεια βάρους και ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης.

Είναι μια τεχνική που εφαρμόζεται εύκολα και γρήγορα ενδοσκοπικά υπό γενική αναισθησία. Χαρακτηρίζεται ως ενδιάμεσου τύπου θεραπεία μεταξύ φαρμακολογικής και χειρουργικής για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Δεν πραγματοποιούνται τομές και ο ασθενής μπορεί να πάρει εξιτήριο λίγες ώρες μετά.

Πως λειτουργεί?

Η συσκευή Endobarrier δρα εμποδίζοντας τον οργανισμό να έρθει σε επαφή με εύπεπτες τροφές εντός του ανώτερου τμήματος του λεπτού εντέρου. Αποκόπτοντας αυτό το μέρος της πέψης σημαίνει ότι ο οργανισμός αντιδρά διαφορετικά στη λήψη τροφής. Το αίσθημα κορεσμού έρχεται γρήγορα ακόμη και μετά από ένα μικρό γέυμα. Η επένδυση αλλάζει επίσης τον τρόπο με τον οποίο το σώμα διαχειρίζεται το σάκχαρο αίματος έτσι ώστε οι ασθενείς σχετικά γρήγορα φτάνουν να έχουν φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου.

Η ιδέα είναι ως εκ τούτου παρόμοια με εκείνη της γαστρικής παράκαμψης αλλά με τη διαφορά ότι δε γίνεται χειρουργική επέμβαση, είναι ασφαλέστερη, δεν είναι μόνιμη και είναι λιγότερο δαπανηρή.

Το Endobarrier είναι κατάλληλο για άτομα: 1) Με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 2) Ηλικίας πάνω των 18 χρονών 3) Αν έχουν προηγηθεί αποτυχημένες προσπάθειες για απώλεια βάρους 4) Εάν ο ασθενής δεν επιθυμεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση προκειμένου να χάσει βάρος.

Οι κύριες αντεδείξεις και επιπλοκές για την τοποθέτηση Endobarrier, είναι: Η δυσκολία τοποθέτησης λόγω ανατομικών παραλλαγών του βολβού του δωδεκαδάκτυλου, το έντονο κοιλιακό άλγος, η μετανάστευση του υλικού, τραυματισμός του φάρυγγα η του οισοφάγου, αιμορραγία.^{505,506,507}



Endobarrier

2. Νηστιδοδεκαδακτυλική παράκαμψη (Duodenal-jejunal bypass)

Η νηστιδοδεκαδακτυλική παράκαμψη (Duodenal-jejunal bypass), είναι μια νέα μεταβολική χειρουργική επέμβαση που βασίζεται στην υπόθεση του πρόσθιου εντέρου. Η συγκεκριμένη επέμβαση παρουσιάζεται ως αυτόνομος διαδικασία και έχει αναφερθεί για την θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μη παχύσαρκα άτομα.

Προτείνεται ως εναλλακτική λύση σε RYBG βάση των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει σε σύγκριση με αυτήν.

1. Η δυσκολία πρόσβασης σε γαστρικό απομεινάρια RYBG βρίσκεται σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε υψηλά ενδημικές περιοχές ενώ η ενδοσκοπική επιτήρηση είναι εύκολη στην (DJB).
2. Η διατήρηση του πυλωρικού μηχανισμού αποτρέπει το σύνδρομο Damping.
3. Μειώνει τη διατροφική ένταση των άκρων.

Από τεχνικής άποψης η νήστιδα διαιρείται σε μια απόσταση 50 cm μακριά από την δωδεκαδακτυλονηστιδική κάμψη και διαμορφώνεται μια διατροφική έλικα οπισθοκολικά και συρραφή με το χέρι από άκρο σε άκρο μέχρι να γίνει η δωδεκαδακτυλονηστιδική αναστόμωση. Η εντερική συνέχεια αποκαθίσταται με συρραφή της jejuno-νηστιδοστομίας.

Έχουν πραγματοποιηθεί διάφορες μελέτες τα τελευταία χρόνια για τη λαπαροσκοπική νηστιδοδεκαδακτυλική παράκαμψη με πιο πρόσφατη αυτή που έγινε στο MS. GEM Hospital στην οποία τα κριτήρια ένταξης ήταν με τι κατευθυντήριες οδηγίες της Ασιατικής βariatρικής χειρουργικής και συμπεριελάμβανε ασθενείς με BMI > 37 με παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή και δύο ακόμα σημαντικά συνοδά νοσήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Τα αποτελέσματα της μελέτης που περιελάμβανε 38 ασθενείς, 23 άνδρες και 15 γυναίκες ηλικίας από 31-48 χρόνια και παρακολούθησης 9 μηνών έδειξε μια σημαντική απώλεια βάρους της τάξεως του 72%, βελτίωση έως και 92% του διαβήτη, 88% της υπέρτασης και 86% της δυσλιπιδαιμίας. Δεν παρουσιάστηκαν περιπτώσεις θνησιμότητας.

Pories⁵⁰⁹ και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που προσπάθησαν να δώσουν εξήγηση στους πιθανούς μηχανισμούς δράσης που οδηγούν στην ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά και του λιπιδαιμικού προφίλ. Οι πιθανές αλλαγές που γίνονται στο ενδοκρινικό προφίλ μετά από (DJ), εξαρτάται από τον αποκλεισμό του δωδεκαδάκτυλου και της νήστιδος.⁵⁰⁸ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του insulin-like growth factor 1, GLP-1 και στην μείωση του GIP οδηγώντας έτσι στην άμεση ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης και ως εκ τούτου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Συμπερασματικά λοιπόν η νηστιδοδωδεκαδακτυλική παράκαμψη είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική για την επίτευξη διαρκούς απώλειας βάρους με εξαιρετικά θετικά αποτελέσματα όσον αφορά τα συνοδά νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.



Duodenal-jejunal bypass

3. Μετάθεση τμήματος ειλεού (ileal interposition)

Αρχικά η επέμβαση εφαρμόστηκε σε αρουραίους. Οι πρώτες κλινικές μελέτες σε 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτή την επέμβαση έγιναν από τον Dorton και ακολούθησε ο Hallberg.^{500,501} Ο Mason⁵⁰² συνδιάζοντας την επέμβαση κάθετης γαστροπλαστικής με μετάθεση ειλεού διαπίστωσε ότι μπορεί να ελεγχθούν, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπερχολιστερολαιμία.

Ο L. De Paula και συνεργάτες πραγματοποίησε την επέμβαση αρχικά σε 8 πειραματόζωα κάνοντας ένα συνδιασμό της επιμήκους γαστρεκτομής με μετάθεση ειλεού. Επίσης, η με άλλα λόγια επέμβαση ‘‘νευροενδοκρινικής παύσης’’ εισήχθη το 1983.⁵⁰³

Σε μελέτες που έγιναν μεταξύ Νοέμβριο 2003 και Μάρτιο 2005, η λαπαροσκοπική ‘‘νευροενδοκρινική παύση’’ εφαρμόστηκε σε 19 ασθενείς με μέση ηλικία 37.3 χρόνια και BMI 40.2 Kg/m.²

Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για την επέμβαση έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες του National Institutes of Health Consensus Development Panel on bariatric surgery.⁵⁰⁴ Τα δε

κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν, το ιστορικό προηγούμενης επέμβασης στο πεπτικό σύστημα, ηλικία <18 χρονών ή >65 χρονών με σοβαρές διαταραχές πικτηκότητας, σοβαρή αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο μέσος χρόνος της χειρουργικής επέμβασης ήταν 197 λεπτά (range 170-265) και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο 3.4 ημέρες (range 2-7).

Τρεις εβδομάδες μετά, από τους 5 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προεγχειρητικά οι 3 έκαναν διακοπή της από του στόματος θεραπείας και οι 2 μείωσαν τις δόσεις ινσουλίνης) ενώ είχαν φυσιολογική αρτηριακή πίεση χωρίς την βοήθεια φαρμακευτικής αγωγής. Έξι μήνες μετά, 8 ασθενείς με υπέρταση προεγχειρητικά, παρουσίασαν ομολοποίηση της αρτηριακής πίεσης και μείωσαν τις δόσεις των φαρμάκων. Τα επίπεδα χοληστερόλης ήταν φυσιολογικά μετά από 3 εβδομάδες και τα τριγλυκερίδια ήταν σε φυσιολογικές τιμές 6 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση.

1. Η επέμβαση γίνεται λαπαροσκοπικά με την χρήση 5 trocars μετά από την σταθεροποίηση τους και τη δημιουργία πνευμοπεριτοναίου.
2. Ακολουθεί επιμήκης γαστρεκτομή μετά την κινητοποίηση του μείζονος τόξου του στομάχου σε απόσταση 5 cm από το πυλωρό στο εγγύς μέρος του άντρου.
3. Μια ταινία σιλικόνης τοποθετήτε σε απόσταση 3-4 cm κάτω από τον καρδία που ρυθμίζει χαλαρά σύμφωνα με τη διάμετρο του γαστρικού rauch το σωλήνα στην θέση του. Ενίσχυση της γραμμής συρραφής με ράμμα 3-0 PDS.
4. Μετά την διέρεση της νήστιδος 50 cm από το Traitz, ένα τμήμα ειλεού 100 cm δημιουργείται 50 cm εγγύτερα της ειλεοτυφλικής βαλβίδας, μετατοπίζοντας έτσι την περισταλτική κίνηση προς την εγγύς νήστιδα.

Όλες οι αναστομώσεις γίνονται με staplers 45 mm, και το χάσμα του μεσεντερίου κλείνεται με ράμμα 3-0 Prolene.

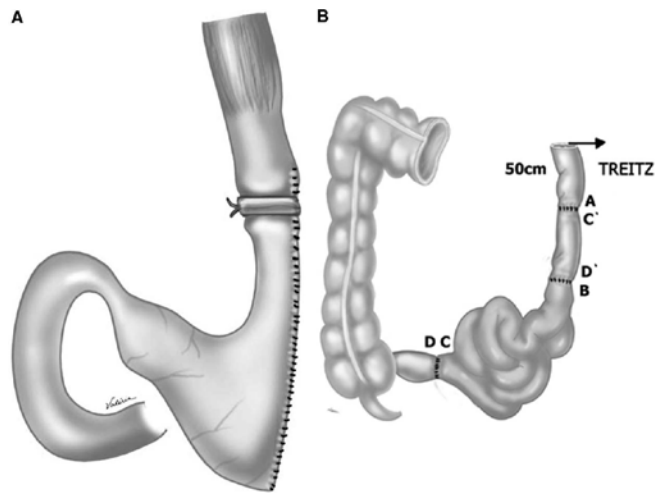


Fig. 1. (A) Sleeve gastrectomy with silicone band. (B) Ileal interposition.

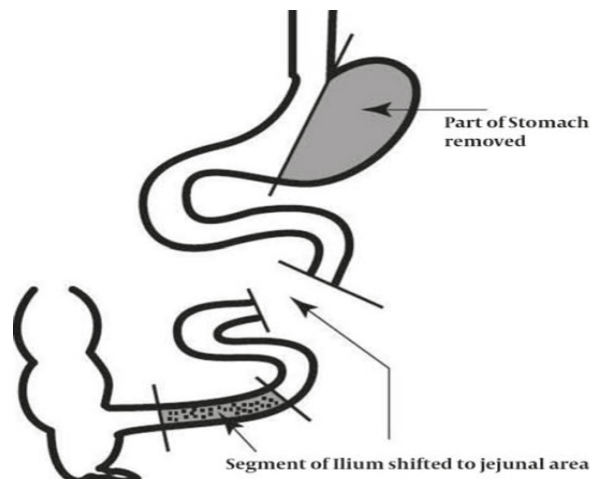


Fig. 2. (C) Sleeve gastrectomy with ileal interposition.

4. Επιμήκης γαστρεκτομή με ΓΕΑ(With loop bipartition, SG+LB)

Είναι μια νέα μεταβολική επέμβαση για την θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 που σχετίζεται με παχυσαρκία . Στην πραγματικότητα είναι μια λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (With lopp bipartition) που τροποποιήθηκε από τον Santoro's (Santoro's operation)⁴⁹⁸.

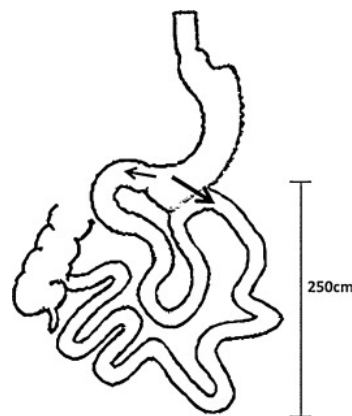
Η συγκεκριμένη επέμβαση προήλθε από τον συνδιασμό μιας επιμήκους γαστρεκτομής με μεταφορά bipartition (SG+TB), απλής δωδεκαδακτυλοειλικής αναστόμωσης (SADI), mini γαστρικής παράκαμψης (MGB) και δωδεκαδακτυλοειλικής παράκαμψης (DJB) με λιγότερες χειρουργικές επιπλοκές και διαταραχές της θρέψης.

1. Η επιμήκης γαστρεκτομή με ΓΕΑ γίνεται λαπαροσκοπικά μετά την τοποθέτηση trocars 12 mm στον ομφαλό, 1mm επί 5mm, στο αριστερό και δεξιό υποχόνδριο καθώς και 1mm επί 5mm στην περιοχή του επιγαστρίου για την τοποθέτηση άγκυστρου προκειμένου να προστατευθεί το ήπαρ.
2. Γίνεται κινητοποίηση του μείζονος τόξου του στόμαχου μέχρι και το άντρο (6 cm από τον πυλωρό) στη γωνία του His όπου και πραγματοποιείται sleeve gastrectomy.
3. Τέλος μια ΓΕΑ εφαρμόζεται σε μια απόσταση 250 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα δημιουργώντας έτσι δύο οδούς διάβασης της τροφής. Μιας δεύτερης μέσω του άντρου και του δωδεκαδάκτυλου καθώς επίσης και μιας πρώτης ή κύριας δια μέσω της ΓΕΑ.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το μεγαλύτερο μέρος της τροφής να διέρχεται από την ΓΕΑ μειώνοντας έτσι κατά πολύ το χρόνο διάβασης της προς τον τελικό ειλεό.

Μελέτες που έγιναν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε SG+LB το 2012 στο Hong Kong⁴⁹⁹ με ιστορικό 7 χρόνων σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, BMI 32.9 kg/m² και συνοδά νοσήματα όπως αρτηριακή υπέρταση και υπερλειτουργική αιμία, διαπιστώθηκε ότι εκτός από την μεγάλη απώλεια βάρους και την ρύθμιση των συνοδών νοσημάτων, υπήρξε επίσης σημαντική βελτίωση στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης.

Σε follow up των εσθενών ένα χρόνο μετά την επέμβαση καταγράφηκε μείωση του σωματικού βάρους από 98.5 Kg σε 69.8 Kg (97%) και μεταβολή του BMI από 32.9 Kg/m² σε 23.3 Kg/m². Τα επίπεδα της HBA1c μειώθηκαν από 10.1% προεγχειρητικά σε 4.8% ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Παρατηρήθηκε όμως και αναιμία λόγω σημαντικής μείωσης της αιμοφαιρίνης από 13.8 g/dl προεγχειρητικά σε 11.5 g/dl στο 5% των χειρουργημένων ασθενών που οφείλεται στο γεγονός ότι η τροφή δεν έρχεται σε επαφή με τα χολοπαγκρεατικά υγρά οδηγώντας έτσι και σε άλλα σοβαρά προβλήματα δυσαπορρόφησης.



Sleeve gastrectomy with loop bipartition.

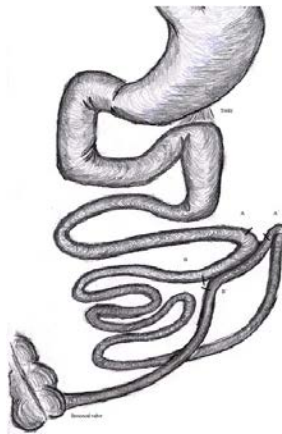
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Νηστιδοειλική πλαγιο-πλάγια αναστόμωση (Εικ 1). Μια απλή επέμβαση περιφερικής εκτροπής φαγητού και χολοπεγκρεατικών εκκρίσεων για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2? Πειραματική Μελέτη σε μη-παχύσαρκους αρουραίους.

1. Εισαγωγή, σκοπός της μελέτης

1. Εισαγωγή

Στη διάρκεια του Χειρουργικού Συνεδρίου Συμφωνίας για το Σακχαρώδη Διαβήτη (Diabetes Surgery Summit) που έγινε το 2007 στη Ρώμη, συμφωνήθηκε ότι επεμβάσεις βαριατρικής είναι σε θέση να προκαλέσουν μακροχρόνια ύφεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM) σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς⁴⁶⁹ και ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται από τις επεμβάσεις αυτές που γίνεται εκτροπή φαγητού και χολαγγειοπαγκρεατικής έκκρισης στο άπω λεπτό έντερο, όπως η γαστρική παράκαμψη⁴⁷⁰ και η χολαγγειοπαγκρεατική εκτροπή⁴⁷¹.



Εικ.1 Πλαγιοπλάγια νηστιδοειλική αναστόμωση. Στα πειραματόζωα παρακάμφθηκε το 60% του μήκους του λεπτού εντέρου

Σε αυτό το ιστορικό συνέδριο τονίστηκε επίσης η ανάγκη των νέων μεταβολικών μεθόδων που επικεντρώνονται στη διαχείριση του διαβήτη. Από τότε αναπτύχθηκε ένας αριθμός από νέες επεμβάσεις οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς κάτω από αυστηρά ηθικά κριτήρια⁴⁷³⁻⁴⁷⁵. Αυτού του

είδους οι επεμβάσεις είναι ακόμα υπό διερεύνηση και θα πρέπει να γίνονται στους διαβητικούς ασθενείς με μεγάλη προσοχή.

Για την ενίσχυση απώλειας βάρους σε νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς η προσθήκη μιας πλαγιοπλάγιας νηστιδοειδικής αναστόμωσης σε επιμήκη γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy) έχει περιγραφθεί προηγουμένως από την ομάδα του Καθηγητή Ι. Μελισσά⁴⁷⁶. Τα πολύ επιτυχημένα αποτελέσματα για την ύφεση του διαβήτη παρατηρούμενα σε νοσηρά διαβητικούς ασθενείς που έχουν υποστεί αυτή την επέμβαση μας οδηγούν στην υπόθεση ότι η εκτροπή και η επιτάχυνση του φαγητού στο άπω λεπτό έντερο με μια απλή νηστιδοειδική αναστόμωση σε μη παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς όπου η απώλεια βάρους δεν ήταν ο κύριος στόχος θα λειτουργήσει θεραπευτικά με το να διεγείρει τα L-cells του ειλεού για παραγωγή ινκρετινών. Επομένως η πλαγιοπλάγια νηστιδοειδική αναστόμωση (SJA-Εικ 1) εφαρμόστηκε σε αρουραίους ράτσας Goto – Kakizaki (GK) με σκοπό να διαπιστωθεί αν αυτή η διαδικασία εκτροπής τροφής είναι ικανή να ελέγξει τον διαβήτη σε μη παχύσαρκου τύπου αρουραίους και να κατοχυρώσει ένα κατάλληλο πειραματικό περιβάλλον για περαιτέρω μελέτες του/των μηχανισμού/ών ελέγχου του διαβήτη.

1.1 Επιλογή πειραματοζώων

Η επιλογή των πειραματοζώων κατά κύριο λόγο βασίστηκε στο θέμα αυτής της μελέτης και γνωρίζοντας ότι μελέτες με τις επιπτώσεις αυτής της νέας λειτουργίας σε ζώα και σε μη νοσηρά παχύσαρκους διαβητικούς, δεν είχαν αναφαιρθεί.

Χρησιμοποιήθηκαν GK-RATS ένα αποτελεσματικά μη παχύσαρκο και οικονομικότερο διαβητικό πειραματικό μοντέλο^{489,491}, προκειμένου να διερευνήσουμε την ασφάλεια της SJA και την αποτελεσματικότητα της για τον έλεγχο του διαβήτη.

1.2 Χαρακτηριστικά πειραματοζώων

Characteristic	SHROB	SHROB Lean	GK	ZDF	ZSF1	Zucker
Insulin resistance	+	+	+	+	+	+
Hyperinsulinemia	+	+	+	+	+	+
Type 2 Diabetes	-	-	+	+	+	-
Fasting Hyperglycemia	-	-	+	+	+	-
Hypertension	+	+	-	-	+	-
Obesity	+	-	-	+	+	+
Cardiovascular Disease	-	-	-	-	-	-
Hypertriglyceridemia	+	+	-	+	+	+

Hypercholesterolemia	+	+	-	+	+	+
Nephropathy	+	-	+	+,1	+,2	+,1
Leptin Receptor Defect	+	-	-	+	+	+
Soocial Diet Requirements	+	-	-	+	+	-
Genetics	I	I	I	I	H	O

+ =Exhibits the characteristic

-= Does not exhibit the characteristic

? =Unknown at this time

1 =Hydronephrosis (Interference)

2 =Hydronephrosis (Interference) is found infrequently

I =Inbred

O =Outbred

H =Hybrid

C =Consomic

*Dahl/ss control

2. Πειραματικά Υλικά και Μέθοδοι

2.1 Αρουραίοι και Διατροφή

Εννέα έως δέκα εβδομάδων αρσενικοί διαβητικοί GK αρουραίοι, με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδαιμίας αγοράστηκαν από το Ερευνητικό κέντρο μοντέλων και υπηρεσιών "Charles River" (Βοστώνη, ΗΠΑ). Όλοι οι αρουραίοι στεγάστηκαν σε μεμονωμένα κλουβιά υπό τυπικές συνθήκες (σταθερή θερμοκρασία περιβάλλοντος 22°C και υγρασία 60% σε 12ωρο κύκλο φωτός/σκότους) στη Στέγη των Ζώων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, με ελεύθερη πρόσβαση σε νερό. Οι αρουραίοι ταΐστηκαν με τροφή για αρουραίους 2% λιπαρών και 16,5% πρωτεΐνης (Kounker, Αθήνα, Ελλάδα) πριν την επέμβαση. Το πείραμα στα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την Περιφερειακή Κτηνιατρική Υπηρεσία Ηρακλείου. Ακολουθήθηκαν όλα τα ισχύοντα θεσμικά και/ή οι εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για την φροντίδα και την χρήση των ζώων αυτών. Το πείραμα στα ζώα αυτής της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και έλαβε άδεια από την Κτηνιατρική Υπηρεσία Ηρακλείου.

2.2 Πειραματικός Σχεδιασμός

Οι αρουραίοι αφέθηκαν 4 εβδομάδες για εγκλιματισμό πριν από το πείραμα. Μετά από αυτό, 17 τυχαία επιλεγμένοι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες διαδικασίες: SJA, 11 αρουραίοι, εικονικά χειρουργημένα με πλαγιοπλάγια νηστιδοειλεϊκή

αναστόμωση (SSJA) L 4 αρουραίοι, ομάδα ελέγχου, χωρίς επέμβαση, 2 αρουραίοι. Βάρος, γλυκόζη νηστείας, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, και δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης (OGTT) μετρήθηκαν κατά διαστήματα σύμφωνα με το πρόγραμμα του πειράματος.

Οι εγχειρητικοί χρόνοι (χρόνος από την αρχή της μέσης γραμμής της κοιλιακής τομής μέχρι το τέλος, τη συρραφή της κοιλιακής τομής) καταγράφησαν στις ομάδες SJA και SSJA. Επιπλέον, ο χρόνος της πρώτης μετεγχειρητικής αφόδευσης (ένας δείκτης του χρόνου της μετεγχειρητικής αποκατάστασης) και όλες οι μετεγχειρητικές επιπλοκές καταγράφησαν εκτενώς.

2.3 Χειρουργικές τεχνικές

Πριν από τις επεμβάσεις, οι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε ολονύκτια 12ωρη νηστεία. Οι αρουραίοι αναισθητοποιήθηκαν με υδροχλωρική κεταμίνη 50 mg/ml (Molteni Farmaceutical, Φλωρεντία, Ιταλία) κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η διαδικασία SJA (Εικ. 1) περιλάμβανε (1) μια 4cm κοιλιακή τομή μέσης γραμμής, (2) μέτρηση του μήκους ολόκληρου του λεπτού εντέρου από το σύνδεσμο Treitz έως την ειλεοτυφλική βαλβίδα, (3) εκτίμηση του μήκους, (4) αναγνώριση ενός σημείου περιφερικά του συνδέσμου Treitz σε απόσταση ίση με 20% του συνολικού μήκους του εντέρου, (5) προσδιορισμός ενός σημείου κοντά στην ειλεοτυφλική βαλβίδα σε απόσταση ίση με 20% από το συνολικό μήκος του εντέρου, (6) πλαγιο-πλάγια αναστόμωση μεταξύ νήστιδας και ειλεού στα μετρούμενα απομακρυσμένα σημεία από τον Treitz και εγγύς της ειλεοτυφλικής βαλβίδας χρησιμοποιώντας μονόκλιμα απορροφήσιμα ράμματα πολυδιοξανόνης 6-0 (PDS: Johnson and Johnson, USA), (7) κλήσιμο της κοιλιακής τομής με την χρήση 4-0 απορροφήσιμα ράμματα πολυγλυκολικού οξέος (Safil Braun, Tuttlingen Γερμανία), και (8) το κλείσιμο της τομής με υποδόρια ράμματα με το ίδιο υλικό συρραφής.

Οι εικονικές χειρουργικές επεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν με τις ίδιες κοιλιακές τομές και τις ίδιες νηστιδοειλεϊκές αναστομώσεις. Στη συνέχεια η αναστόμωση έγινε με αποκατάσταση της συνέχειας του λεπτού εντέρου χρησιμοποιώντας ράμματα 6-0 PDS.

Οι αρουραίοι είχαν ελεύθερη πρόσβαση στο νερό 2 ώρες μετά την επέμβαση καθώς και ελεύθερη πρόσβαση στο φαγητό 24 ώρες μετεγχειρητικά. Η πρόσληψη της τροφής δεν ήταν υπό περιορισμό. Το βάρος μετρούταν κάθε 7 μέρες μέχρι την 10^η εβδομάδα μετεγχειρητικά όπου και τερματίστηκε η μελέτη.

2.4 ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ

Πριν τη μεταφορά του ποντικιού στο χειρουργικό τραπέζι γίνεται χορήγηση μισής αμπούλας ketamin (i.m.) ενδομυϊκά.

Άμεση μετακίνηση και τοποθέτηση σε ύπτια θέση στο χειρουργικό τραπέζι.

Ακινητοποίηση των άκρων με τη βοήθεια patch.

Πλύσεις × 3 με Betadine solution και αφαίρεση τριχών της κοιλιακής χώρας με νυστέρι No 15.

Κάθετη τομή δέρματος υποδορίου με τη βοήθεια νυστεριού No 15.

Μετατόπιση των κοιλιακών τοιχωμάτων με τη χρήση Mosquitos εκατέρωθεν της τομής.

Ανεύρεση στόμαχου, νήστιδος και Traitz.

Εντοπισμός τελικού ειλεού.

Μετατόπιση εντερικών ελίκων σε πλάγιο-πλάγια θέση.

Τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα εύρους 25 G τόσο στο εγγύς όσο και στο περιφερικό τμήμα της νήστιδος και του τελικού ειλεού.

Έγχυση εντός του εντερικού αυλού N/S 0,9% (0,5cc).

Μικρή τομή με νυστέρι No 11 στην αντιμεσεντερική επιφάνεια του λεπτού εντέρου και διατομή αυτού με τη βοήθεια ψαλιδίου χοληδόχου πόρου.

Συρραφή της αναστόμωσης με ράμμα τύπου PDS 6-0.

Έλεγχος της αναστόμωσης με νέα έγχυση N/S 0,9% με τη βοήθεια φλεβικού καθετήρα 25 G.

Επανατοποθέτηση των οργάνων και του επιπλόου στην ανατομική τους θέση.

Συρραφή κοιλιακού τοιχώματος με τη χρήση ράμματος safil 4-0.

Συρραφή δέρματος ενδοδερμικά με ράμμα safil 4-0.

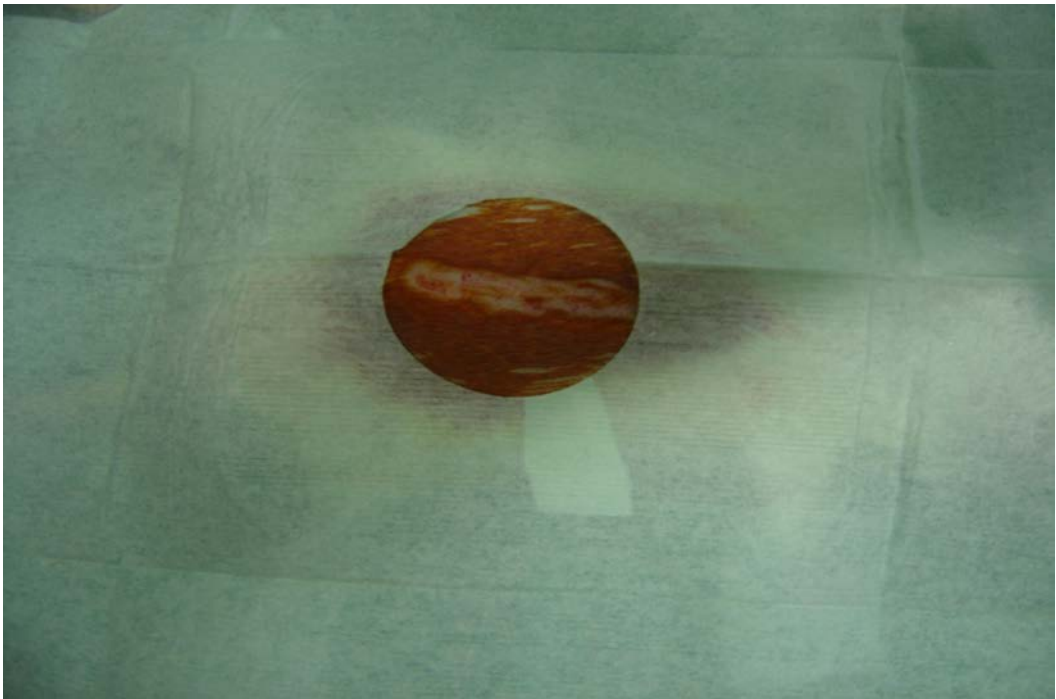
Καθαρισμός του χειρουργικού τραύματος με Betadine solution και τοποθέτηση steri-strip κατά μήκος της χειρουργικής τομής.

Αναμονή αφύπνισης.

2.5 EIKONEΣ



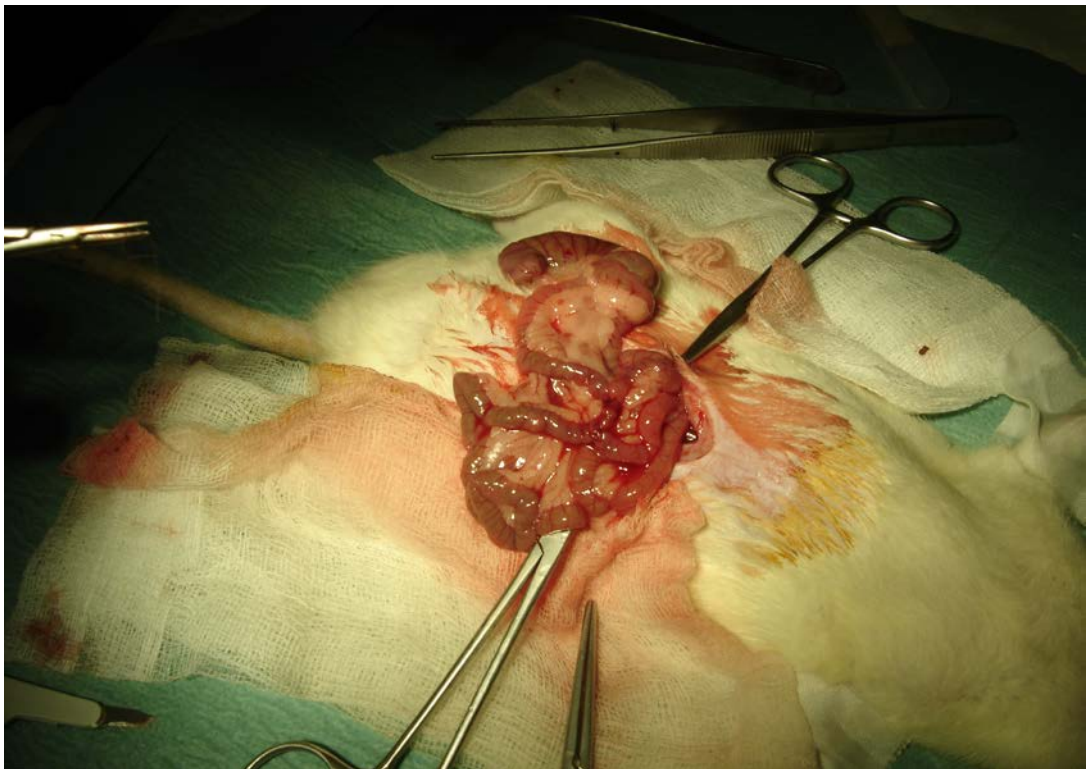
Εικ. 1



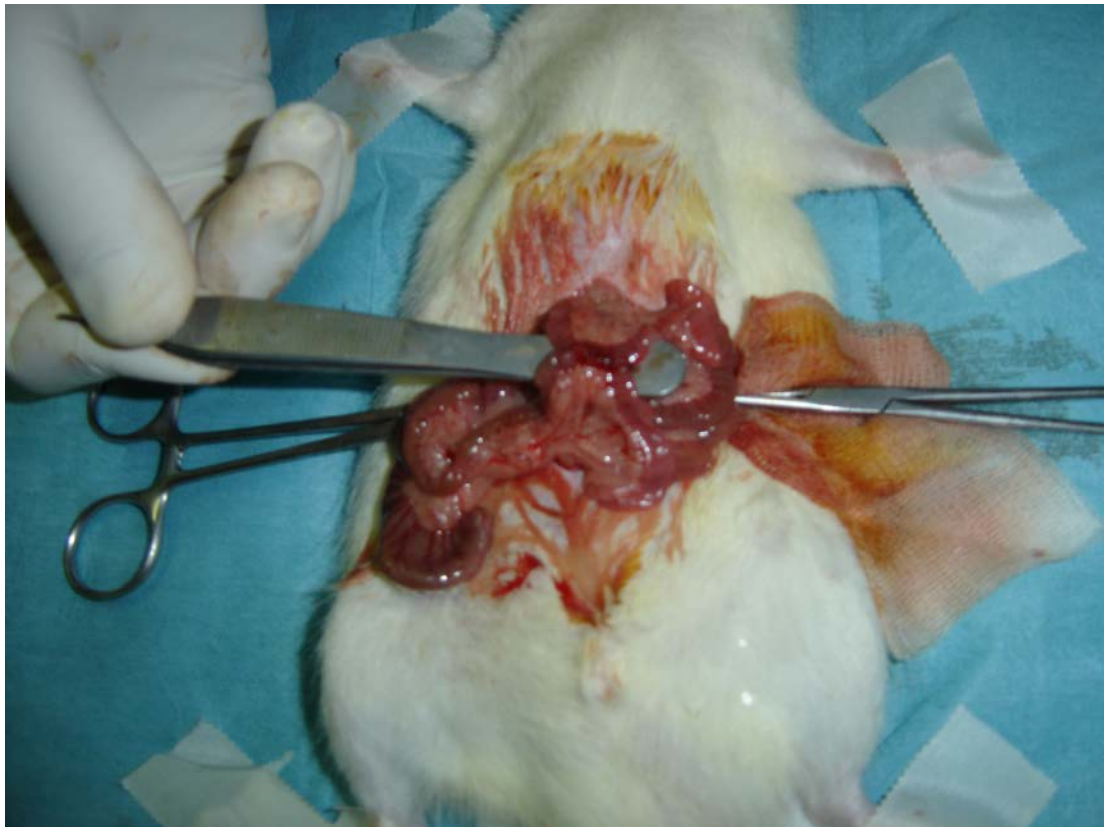
Εικ. 2



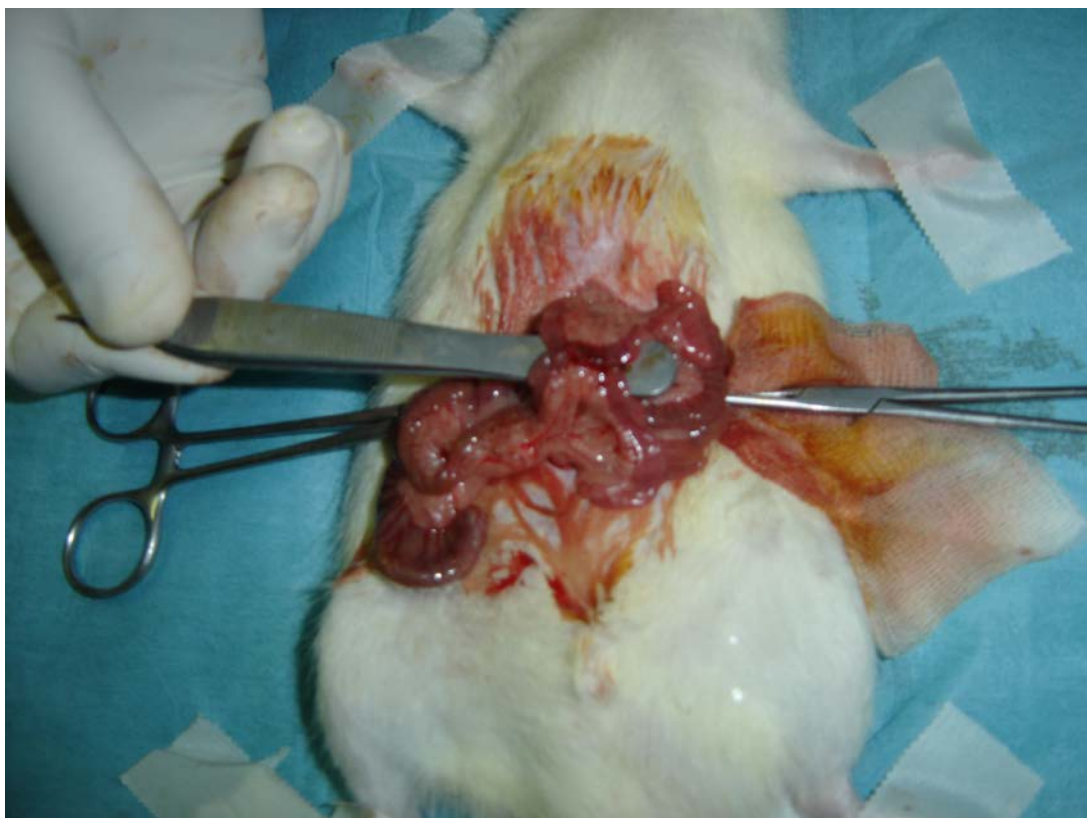
Етк. 3



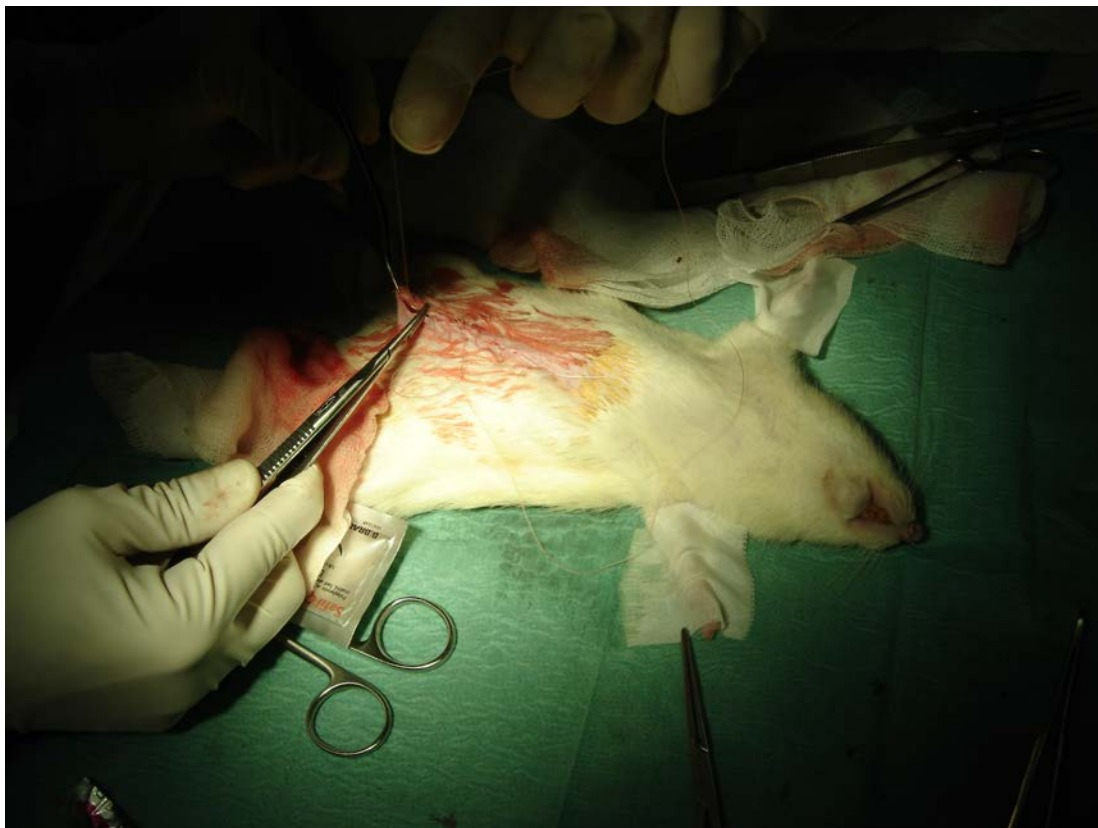
Етк. 4



Ек. 5



Ек. 6



Етк. 7



Етк. 8



Εικ. 9

2.6 Βιοχημικές Εξετάσεις.

Η γλυκόζη, η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα όργανο ποσοτικής μέτρησης (Accutrend Plus, Roche Diagnostic, Mannheim, Γερμανία). Πριν την επέμβαση και κάθε εβδομάδα μετεγχειρητικά, από την 1^η μέχρι τη 10^η όπου και τερματίστηκε το πείραμα, δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία από τη φλέβα της ουράς ενσυνείδητων αρουραίων, για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης ορού. OGTT έγινε προεγχειρητικά και στην 3^η και 8^η μετεγχειρητική εβδομάδα. Μετά από ολονύκτια νηστεία των αρουραίων τους χορηγήθηκαν 1 g γλυκόζης /kg με από του στόματος καθετηριασμό και τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μετρήθηκαν πριν τη χορήγηση, 30, 60, και 120 λεπτά μετά τον από του στόματος καθετηριασμό.

3. Στατιστική ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με SPSS 17.0 Τα δεδομένα εκφέρονται ως διάμεση τιμή και εύρος. Όλες οι τιμές p είναι αμφίδρομες. Λόγω του μικρού

αριθμού των αρουραίων στις τρεις ομάδες, τα δεδομένα συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας μη - παραμετρικά τεστ για διαφορετικό πληθυσμό. Τεστ Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκαν για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και τα Wilcoxon paired τεστ για τις συγκρίσεις εντός των ομάδων. $P < 0,05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ

CODE	GLU_0	GA_0_30	GA_0_60	GA_0_120	TC_0	TG_0	W_0	SEX	GLU_7	W_7	GLU_14	W_14	GLU_21	CA_21_30	CA_21_60	CA_21_120	W_21	GLU_28	TC_28	TG_28	W_28	
X+A1	195	323	191	303	157	101	360	1	88	350	111	340	140	205	141	120	338	78	170	84	336	
X+A2	206	285	240	261	163	119	358	1	93	346	93	340	101	371	190	284	339	72	163	181	332	
X+A3	221	297	363	381	162	150	355	1	99	340	107	336	209	371	400	331	334	103	170	271	335	
X+A4	239	453	390	336	170	118	357	1	90	345	109	355	181	327	327	144	350	110	171	143	346	
X+A5	192	343	310	300	155	119	354	1	113	340	92	340	152	201	222	272	338	80	162	119	333	
GLU_0	GA_0_30	GA_0_60	GA_0_120	TC_0	TG_0	W_0	SEX	GLU_7	W_7	GLU_14	W_14	GLU_21	CA_21_30	CA_21_60	CA_21_120	W_21	GLU_28	TC_28	TG_28	W_28		
X+A2	198	249	410	480	161	240	358	1	76	342	75	336	82	374	389	329	332	85	150	220	330	
X+A4	244	324	344	341	157	154	362	1	89	352	79	346	97	323	372	275	342	95	150	151	336	
X+A5	260	278	291	293	150	100	358	1	110	350	105	342	116	293	357	382	337	110	146	95	330	
X+A6	244	259	365	300	153	94	360	1	79	352	126	348	82	213	307	57	335	80	161	121	328	
X+A7	181	282	321	287	167	234	366	1	85	351	91	341	77	113	146	100	340	103	159	113	335	
S1	236	212	318	381	160	226	360	1	240	355	220	348	240	280	310	188	349	235	165	230	356	
S2	219	403	421	439	163	183	359	1	220	351	215	342	220	282	281	478	354	228	165	180	361	
S3	248	343	517	437	154	151	349	1	235	346	240	346	251	364	516	510	356	245	160	161	358	
S4	234	293	301	327	171	148	352	1	206	348	253	346	200	393	425	350	348	234	163	150	360	
C1	280	310	330	300	181	156	365	1	277	352	275	352	375	396	423	420	353	290	180	168	358	
C2	356	340	498	457	164	150	355	1	236	366	242	362	263	264	181	346	365	190	156	80	368	

CODE	GLU_35	W_35	GLU_42	W_42	GLU_49	W_49	GLU_56	CA_56_30	CA_56_60	CA_56_120	W_56	TC_56	TG_56	GLU_63	W_63	GLU_70	W_70	L.INTEST.	D.DEF	T.OPERT.	
X+A1	98	340	90	342	98	344	80	200	150	90	342	168	85	100	344	101	340	95	3MTX	120'	
X+A2	110	336	113	339	110	342	60	172	154	70	346	160	170	86	346	106	338	98	2MTX	55'	
X+A3	100	337	99	339	95	340	100	165	161	70	342	160	200	90	340	98	330	70	2MTX	60'	
X+A4	105	348	98	350	96	351	131	222	203	128	353	158	140	99	352	102	348	90	3MTX	55'	
X+A5	90	335	81	335	90	337	112	128	120	91	338	156	115	106	339	107	340	118	3MTX	60'	
GLU_35	W_35	GLU_42	W_42	GLU_49	W_49	GLU_56	CA_56_30	CA_56_60	CA_56_120	W_56	TC_56	TG_56	GLU_63	W_63	GLU_70	W_70	L.INTEST.	D.DEF	T.OPERT.		
X+A2	90	340	98	341	95	340	87	270	210	100	342	148	200	93	344	99	340	80	1MTX	35'	
X+A4	91	339	97	342	93	344	91	280	310	110	346	140	145	98	345	108	335	90	2MTX	40'	
X+A5	100	338	106	339	107	340	106	350	270	103	340	144	100	110	341	111	338	84	2MTX	35'	
X+A6	87	331	93	334	90	335	88	200	287	80	336	150	118	89	334	93	330	88	2MTX	25'	
X+A7	145	340	87	337	177	333	128	268	320	241	332	168	122	115	336	112	335	77	3MTX	25'	
S1	230	362	300	362	310	362	298	290	340	400	363	168	200	290	362	310	361	91	2MTX	20'	
S2	229	364	243	365	285	366	280	310	390	474	364	164	182	282	365	296	366	95	1MTX	24'	
S3	251	366	248	368	260	369	267	392	510	505	368	161	163	277	369	262	370	77	2MTX	28'	
S4	240	367	220	369	223	371	264	336	398	475	370	168	153	290	372	278	371	65	2MTX	30'	
C1	283	360	293	361	297	366	301	376	412	400	368	176	167	303	366	256	364				
C2	249	372	302	373	203	375	276	380	498	515	377	155	121	313	374	299	372				

ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ

SJA vs SHAM

	GLU_0	TC_0	TG_0	W_0	GA_0_120	L_INTEST	D_DEF
Mann-Whitney U	14.000	15.500	11.000	13.000	7.500	16.000	11.000
Wilcoxon W	69.000	70.500	66.000	23.000	62.500	26.000	21.000
Z	-.849	-.638	-1.274	-.999	-1.772	-.568	-1.431
Asymp. Sig. (2-tailed)	.396	.524	.203	.318	.076	.570	.152
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.454 ^a	.539 ^a	.240 ^a	.374 ^a	.076 ^a	.635 ^a	.240 ^a

SJA vs CONTROLS

	GLU_0	TC_0	TG_0	W_0	GA_0_120
Mann-Whitney U	.000	2.000	5.500	9.500	7.000
Wilcoxon W	55.000	57.000	60.500	64.500	62.000
Z	-2.152	-1.722	-.970	-.109	-.649
Asymp. Sig. (2-tailed)	.031	.085	.332	.914	.516
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.030 ^a	.121 ^a	.364 ^a	.909 ^a	.606 ^a

CONTROLS vs SHAM

	GLU_0	TC_0	TG_0	W_0	GA_0_120
Mann-Whitney U	.000	1.000	3.000	2.000	4.000
Wilcoxon W	10.000	11.000	6.000	12.000	7.000
Z	-1.852	-1.389	-.463	-.926	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.064	.165	.643	.355	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.133 ^a	.267 ^a	.800 ^a	.533 ^a	1.000 ^a

SJA

	W_0	W_7	W_14	W_21	W_28	W_35	W_42	W_49	W_56	W_63	W_70	L_INTEST	D_DEF	TIME_OPER
N Valid	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	358.00	348.00	340.50	338.00	334.00	338.50	339.00	340.00	342.00	342.50	338.00	89.00	2.00	47.50
Minimum	354	340	336	332	328	331	334	333	332	334	330	70	1	25
Maximum	366	352	355	350	346	348	350	351	353	352	348	118	3	120

SHAM

	W_0	W_7	W_14	W_21	W_28	W_35	W_42	W_49	W_56	W_63	W_70	L_INTEST	D_DEF	TIME_OPER
N Valid	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	355.50	349.50	346.00	351.50	359.00	365.00	366.50	367.50	366.00	367.00	368.00	84.00	2.00	26.00
Minimum	349	346	342	348	356	362	362	362	363	362	361	65	1	20
Maximum	360	355	348	356	361	367	369	371	370	372	371	95	2	30

CONTROLS

	W_0	W_7	W_14	W_21	W_28	W_35	W_42	W_49	W_56	W_63	W_70
N Valid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	360.00	359.00	357.00	359.00	363.00	366.00	367.00	370.50	372.50	370.00	368.00
Minimum	355	352	352	353	358	360	361	366	368	366	364
Maximum	365	366	362	365	368	372	373	375	377	374	372

SJA

	GLU_0	GLU_7	GLU_14	GLU_21	GLU_28	GLU_35	GLU_42	GLU_49	GLU_56	GLU_63	GLU_70
N Valid	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	213.50	89.50	99.00	108.50	90.00	99.00	97.50	95.50	95.50	98.50	104.00
Minimum	181	76	75	77	72	87	81	90	60	86	93
Maximum	260	113	126	209	110	145	113	177	131	115	112

SHAM

	GLU_0	GLU_7	GLU_14	GLU_21	GLU_28	GLU_35	GLU_42	GLU_49	GLU_56	GLU_63	GLU_70
N Valid	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	235.00	227.50	230.00	230.00	234.50	235.00	245.50	272.50	273.50	286.00	287.00
Minimum	219	206	215	200	228	229	220	223	264	277	262
Maximum	248	240	253	251	245	251	300	310	298	290	310

CONTROLS

	GLU_0	GLU_7	GLU_14	GLU_21	GLU_28	GLU_35	GLU_42	GLU_49	GLU_56	GLU_63	GLU_70
N Valid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	318.00	256.50	258.50	319.00	240.00	266.00	297.50	250.00	288.50	308.00	277.50
Minimum	280	236	242	263	190	249	293	203	276	303	256
Maximum	356	277	275	375	290	283	302	297	301	313	299

SJA

	TC_0	TG_0	TC_28	TG_28	TC_56	TG_56
N Valid	10	10	10	10	10	10
Missing	0	0	0	0	0	0
Median	159.00	119.00	161.50	132.00	157.00	131.00
Minimum	150	94	146	84	140	85
Maximum	170	240	171	271	168	200

SHAM

	TC_0	TG_0	TC_28	TG_28	TC_56	TG_56
N Valid	4	4	4	4	4	4
Missing	0	0	0	0	0	0
Median	161.50	167.00	164.00	170.50	166.00	172.50
Minimum	154	148	160	150	161	153
Maximum	171	226	165	230	168	200

CONTROLS

	TC_0	TG_0	TC_28	TG_28	TC_56	TG_56
N Valid	2	2	2	2	2	2
Missing	0	0	0	0	0	0
Median	172.50	153.00	168.00	124.00	165.50	144.00
Minimum	164	150	156	80	155	121
Maximum	181	156	180	168	176	167

SJA

		GA_0_120	CA_21_120	CA_56120
N	Valid	10	10	10
	Missing	0	0	0
	Median	301.50	273.50	95.50
	Minimum	261	57	70
	Maximum	480	382	241

SHAM

		GA_0_120	CA_21_120	CA_56120
N	Valid	4	4	4
	Missing	0	0	0
	Median	409.00	414.00	474.50
	Minimum	327	188	400
	Maximum	439	510	505

CONTROLS

		GA_0_120	CA_21_120	CA_56120
N	Valid	2	2	2
	Missing	0	0	0
	Median	378.50	383.00	457.50
	Minimum	300	346	400
	Maximum	457	420	515

DW= η % απώλεια σωματικού βάρους σε σχέση με την αρχική τιμή.

SJA

		DW_7	DW_14	DW_21	DW_28	DW_35	DW_42	DW_49	DW_56	DW_63	DW_70
N	Valid	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Median	3.357	4.749	5.891	7.222	5.571	5.307	4.887	4.495	4.341	5.587
	Minimum	2.2	.6	2.0	3.1	2.5	2.0	1.7	1.1	1.4	2.5
	Maximum	4.5	6.8	7.3	8.9	8.1	7.9	9.0	9.3	8.2	8.5

SHAM

	DW_7	DW_14	DW_21	DW_28	DW_35	DW_42	DW_49	DW_56	DW_63	DW_70
N Valid	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	1.263	2.519	1.265	-1.415	-2.827	-3.250	-3.674	-3.253	-3.677	-3.674
Minimum	.9	.9	-2.0	-2.6	-4.9	-5.4	-5.7	-5.4	-5.7	-6.0
Maximum	2.2	4.7	3.1	1.1	-.6	-.6	-.6	-.8	-.6	-.3

CONTROLS

	DW_7	DW_14	DW_21	DW_28	DW_35	DW_42	DW_49	DW_56	DW_63	DW_70
N Valid	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	.232	.795	.235	-.872	-1.709	-1.987	-2.954	-3.510	-2.813	-2.257
Minimum	-3.1	-2.0	-2.8	-3.7	-4.8	-5.1	-5.6	-6.2	-5.4	-4.8
Maximum	3.6	3.6	3.3	1.9	1.4	1.1	-.3	-.8	-.3	.3

SJA

	W_7 - W_0	W_14 - W_0	W_21 - W_0	W_28 - W_0	W_35 - W_0	W_42 - W_0	W_49 - W_0	W_56 - W_0	W_63 - W_0	W_70 - W_0
Z	-2.810 ^a	-2.805 ^a	-2.807 ^a	-2.807 ^a	-2.807 ^a	-2.810 ^a	-2.812 ^a	-2.812 ^a	-2.807 ^a	-2.810 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005

a. Based on positive ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

SHAM

	W_7 - W_0	W_14 - W_0	W_21 - W_0	W_28 - W_0	W_35 - W_0	W_42 - W_0	W_49 - W_0	W_56 - W_0	W_63 - W_0	W_70 - W_0
Z	-1.826 ^a	-1.826 ^a	-.730 ^a	-1.095 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.841 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.068	.068	.465	.273	.068	.068	.068	.068	.066	.068

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

	W_7 - W_0	W_14 - W_0	W_21 - W_0	W_28 - W_0	W_35 - W_0	W_42 - W_0	W_49 - W_0	W_56 - W_0	W_63 - W_0	W_70 - W_0
Z	-1.826 ^a	-1.826 ^a	-.730 ^a	-1.095 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.841 ^b	-1.826 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.068	.068	.465	.273	.068	.068	.068	.068	.066	.068

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

CONTROLS

	W_7 - W_0	W_14 - W_0	W_21 - W_0	W_28 - W_0	W_35 - W_0	W_42 - W_0	W_49 - W_0	W_56 - W_0	W_63 - W_0	W_70 - W_0
Z	-.447 ^a	-.447 ^a	-.447 ^a	-.447 ^b	-.447 ^b	-.447 ^b	-1.342 ^b	-1.342 ^b	-1.342 ^b	-.447 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.655	.655	.655	.655	.655	.655	.180	.180	.180	.655

a. Based on positive ranks.

b. Based on negative ranks.

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

SJA vs SHAM

	DW_7	DW_14	DW_21	DW_28	DW_35	DW_42	DW_49	DW_56	DW_63	DW_70
Mann-Whitney U	1.000	8.500	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
Wilcoxon W	11.000	18.500	11.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
Z	-2.687	-1.628	-2.687	-2.832	-2.828	-2.832	-2.832	-2.828	-2.828	-2.832
Asymp. Sig. (2-tailed)	.007	.103	.007	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.004 ^a	.106 ^a	.004 ^a	.002 ^a	.002 ^a	.002 ^a	.002 ^a	.002 ^a	.002 ^a	.002 ^a

SJA vs CONTROLS

	DW_7	DW_14	DW_21	DW_28	DW_35	DW_42	DW_49	DW_56	DW_63	DW_70
Mann-Whitney U	6.000	2.000	1.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
Wilcoxon W	9.000	5.000	4.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000	3.000
Z	-.859	-1.719	-1.934	-2.152	-2.148	-2.152	-2.152	-2.148	-2.148	-2.152
Asymp. Sig. (2-tailed)	.390	.086	.053	.031	.032	.031	.031	.032	.032	.031
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.485 ^a	.121 ^a	.061 ^a	.030 ^a	.030 ^a	.030 ^a	.030 ^a	.030 ^a	.030 ^a	.030 ^a

SHAM vs CONTROLS

	DW_7	DW_14	DW_21	DW_28	DW_35	DW_42	DW_49	DW_56	DW_63	DW_70
Mann-Whitney U	4.000	3.000	4.000	4.000	3.000	3.000	3.000	4.000	2.000	2.000
Wilcoxon W	14.000	6.000	14.000	14.000	13.000	13.000	13.000	14.000	12.000	12.000
Z	.000	-.463	.000	.000	-.463	-.463	-.463	.000	-.926	-.926
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000	.643	1.000	1.000	.643	.643	.643	1.000	.355	.355
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^a	.800 ^a	1.000 ^a	1.000 ^a	.800 ^a	.800 ^a	.800 ^a	1.000 ^a	.533 ^a	.533 ^a

SJA

	GLU_7 - GLU_0	GLU_14 - GLU_0	GLU_21 - GLU_0	GLU_28 - GLU_0	GLU_35 - GLU_0	GLU_42 - GLU_0	GLU_49 - GLU_0	GLU_56 - GLU_0	GLU_63 - GLU_0	GLU_70 - GLU_0
Z	-2.805 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a	-2.803 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005	.005

SHAM

	GLU_7 - GLU_0	GLU_14 - GLU_0	GLU_21 - GLU_0	GLU_28 - GLU_0	GLU_35 - GLU_0	GLU_42 - GLU_0	GLU_49 - GLU_0	GLU_56 - GLU_0	GLU_63 - GLU_0	GLU_70 - GLU_0
Z	-.730 ^a	-.365 ^a	-.365 ^b	.000 ^c	-.921 ^b	-1.069 ^b	-1.461 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b	-1.826 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.465	.715	.715	1.000	.357	.285	.144	.068	.068	.068

d. Wilcoxon Signed Ranks Test

CONTROLS

Test Statistics^c

	GLU_7 - GLU_0	GLU_14 - GLU_0	GLU_21 - GLU_0	GLU_28 - GLU_0	GLU_35 - GLU_0	GLU_42 - GLU_0	GLU_49 - GLU_0	GLU_56 - GLU_0	GLU_63 - GLU_0	GLU_70 - GLU_0
Z	-1.342 ^a	-1.342 ^a	-.447 ^b	-.447 ^a	-.447 ^a	-.447 ^a	-.447 ^a	-.447 ^a	-.447 ^a	-1.342 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.180	.180	.655	.655	.655	.655	.655	.655	.655	.180

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

SJA

	CA_21_120 - GA_0_120	CA_56120 - GA_0_120	TC_28 - TC_0	TC_56 - TC_0	TG_28 - TG_0	TG_56 - TG_0
Z	-2.191 ^a	-2.803 ^a	-.357 ^b	-1.786 ^a	-.474 ^b	-.178 ^b
Asymp. Sig. (2- tailed)	.028	.005	.721	.074	.635	.859

c. Wilcoxon Signed Ranks Test

SHAM

	CA_21_120 - GA_0_120	CA_56120 - GA_0_120	TC_28 - TC_0	TC_56 - TC_0	TG_28 - TG_0	TG_56 - TG_0
Z	-.365 ^a	-1.826 ^a	-.365 ^a	-1.095 ^a	-1.095 ^a	.000 ^b
Asymp. Sig. (2- tailed)	.715	.068	.715	.273	.273	1.000

CONTROLS

	CA_21_120 - GA_0_120	CA_56120 - GA_0_120	TC_28 - TC_0	TC_56 - TC_0	TG_28 - TG_0	TG_56 - TG_0
Z	-.447 ^a	-1.342 ^a	-1.342 ^b	-1.342 ^b	-.447 ^b	-.447 ^b
Asymp. Sig. (2- tailed)	.655	.180	.180	.180	.655	.655

4. Αποτελέσματα

4.1 Χρόνος επέμβασης, μετεγχειρητικός χρόνος αποκατάστασης, και μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Όλες οι επεμβάσεις ήταν επιτυχείς. Ωστόσο, σε σύγκριση με SJA, ο χρόνος επέμβασης ήταν 47,5 min (μέσος όρος 25-60 min) έναντι των 89,5, min (μέσος όρος 45-105 min) του SSJA ήταν μεγαλύτερος ($p < 0,01$). Δεν υπήρχαν σημαντικές (NS) διαφορές στο χρόνο μετεγχειρητικής αποκατάστασης για SJA 2 ημέρες (μέσος όρος 1-3 ημέρες) έναντι του SSJA, 2 ημέρες (μέσος όρος 1-2 ημέρες) ($p = 0,9$). Ένας αρουραίος της SJA πέθανε από

εντερική απόφραξη, λόγω στρέψης της αναστόμωσης κατά μήκος του διαμήκους άξονα, την 32 ημέρα μετά την επέμβαση. Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι ούτε επιπλοκές στους εικονικά χειρουργημένους αρουραίους και στους αρουραίους της ομάδας ελέγχου.

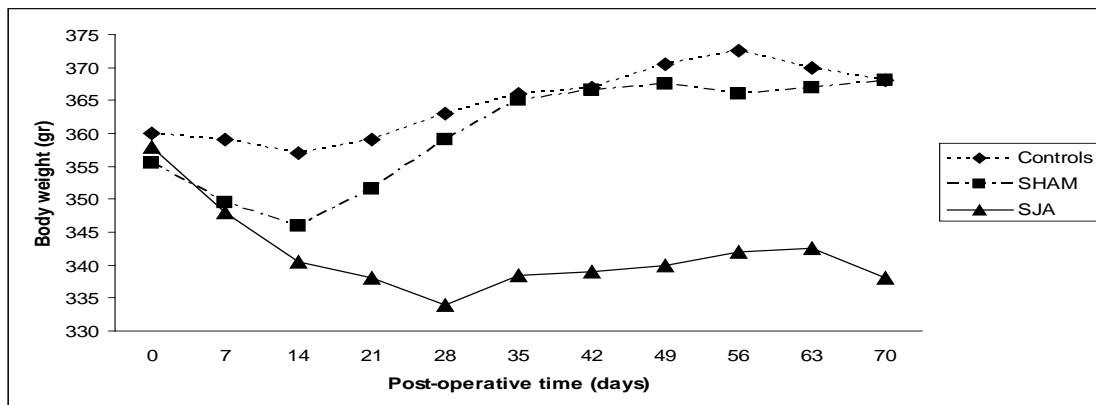
4.2 Μήκος Λεπτού Εντέρου

Την 14 εβδομάδα, το μετρούμενο μέσο εντερικό μήκος των αρουραίων της ομάδας SJA από το σύνδεσμο Treitz προς την ειλεοτυφλική βαλβίδα ήταν 89 cm (μέσος όρος 70-118) και των αρουραίων της SSJA 84 cm (μέσος όρος 65-95 cm) ($p = 0.57NS$).

Βάρος και μετεγχειρητική απώλεια βάρους

Την εβδομάδα 0, η διάμεση τιμή βάρους για τις τρεις ομάδες ήταν ως εξής: Οι αρουραίοι της SJA ήταν 358 g (μέσος όρος 354 - 366 g), της SSJA 355.5 g (μέσος όρος 355-365 g). Οι τιμές p για τις διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν SJA έναντι των εικονικά χειρουργημένων SJA $p = 0,32$, SJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0.9$, και SSJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0,36$, όλα NS.

Οι αρουραίοι της SJA ομάδας βίωσαν την απώλεια βάρους από την πρώτη έως και την 4 εβδομάδα μετά την επέμβαση. Η διάμεση τιμή % TWL που παρατηρήθηκε εκείνη τη στιγμή ήταν 7,2 %. Το βάρος των αρουραίων σε αυτή την ομάδα είχε σταθεροποιηθεί αλλά παρέμεινε μειωμένο σε σύγκριση με τις προ-εγχειρητικές τιμές ($p < 0.001$) μέχρι το τέλος του πειράματος (Εικ.2).



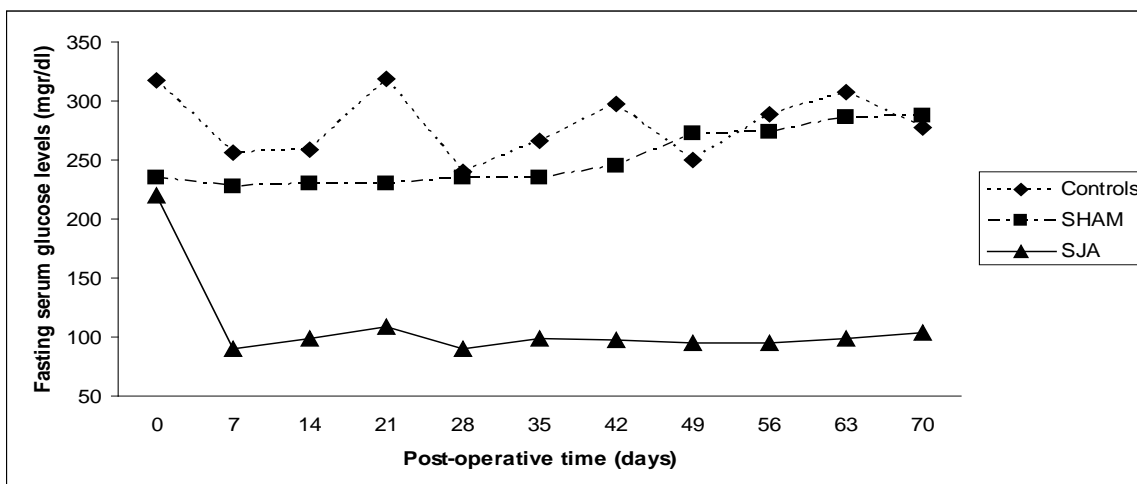
Εικ. 2. Το σωματικό βάρος των αρουραίων σε όλα τα groups. Αποδείχθηκε ότι τα ζώα της SJA ομάδας είχαν προοδευτική απώλεια βάρους μέχρι την 28^η μετεγχειρητική μέρα όπου η μέγιστη % συνολική απώλεια βάρους ήταν 7.2%. Στη συνέχεια το βάρος των ζώων της SJA ομάδας παρέμεινε μειωμένο έως και το τέλος του

4.3 Μεταβολισμός της Γλυκόζης.

Γλυκόζη

Οι αρουραίοι της ομάδας ελέγχου και εκείνων της SJA και SSJA ομάδας δεν έχουν στατιστικώς διαφορετικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας πριν από τις επεμβάσεις. SJA: διάμεση τιμή 213,5 mg/dl (μέσος όρος 280 - 336), και εικονικά χειρουργημένων. Διάμεση τιμή 235 mg/dl (μέσος όρος (219-248), SJA έναντι εικονικά χειρουργημένων $p = 0,4$ NS, SJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0,062$ NS, και εικονικά χειρουργημένοι αρουραίοι έναντι αρουραίων ομάδας ελέγχου $p = 0,074$ NS.

Ωστόσο, σε σύγκριση με τους εικονικά εγχειρισμένους αρουραίους και τους αρουραίους της ομάδας ελέγχου τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα SJA ($p < 0.01$) από την 1η μετεγχειρητική εβδομάδα και συνέχισαν να είναι εντός του φυσιολογικού εύρους μέχρι την 10η εβδομάδα όπου και τερματίστηκε το πείραμα (Εικ. 3).



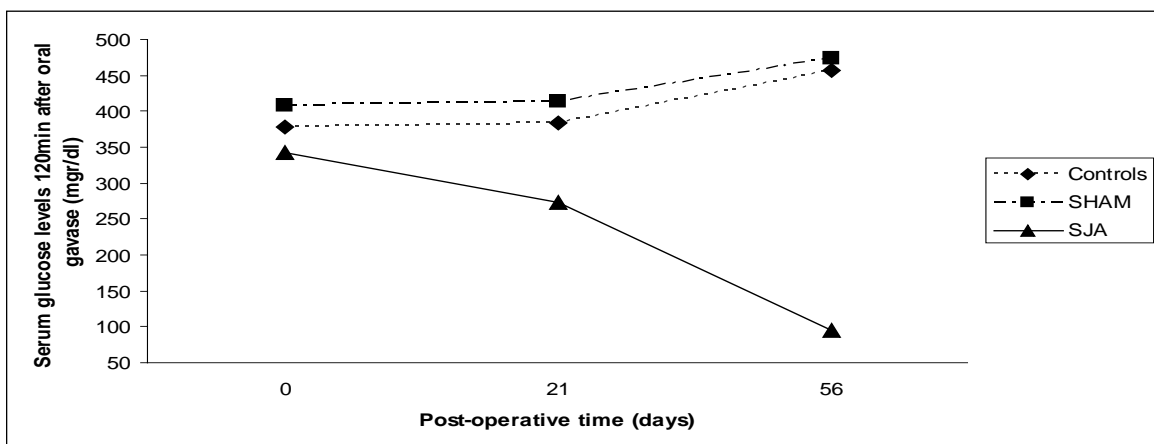
Εικ. 3 Τα επίπεδα ορού γλυκόζης νηστείας στα ζώα των SJA και SSJA και της ομάδας ελέγχου πριν και μετά το χειρουργείο. Τα επίπεδα ορού γλυκόζης νηστείας τα ζώα της SJA ομάδας μειώθηκαν σημαντικά ($p < 0.01$) κατά την όλη μετεγχειρητική περίοδο (7-70 μέρες). Τα ζώα της ομάδας του εικονικού χειρουργείου και τα ζώα της ομάδας ελέγχου δεν είχαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδα ορού γλυκόζης νηστείας.

OGTT

Πριν από τις διαδικασίες, καμία στατιστική διαφορά στην OGTT βρέθηκε μεταξύ όλων των πειραματικών ομάδων. Σε 120 min μετά τη χορήγηση του 1 g/kg γλυκόζης με από του στόματος καθετηριασμό, τα διάμεσα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ήταν 301,5 mg/dl (μέσος όρος 261 – 480 mg/dl) για SJA, 409 mg/dl (μέσος όρος 327-439mg/dl) για την ομάδα των εικονικά χειρουργημένων, και 378 mg/dl (μέσος όρος 300 - 457mg/dl) για την ομάδα

ελέγχου. SJA έναντι εικονικά χειρουργημένων $p = 0.076$ NS, SJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0,052$ NS, και ομάδα εικονικά χειρουργημένων έναντι ομάδας ελέγχου $p = 1.00$ NS.

Ωστόσο, όλοι οι αρουραίοι στην ομάδα πλαγιοπλάγιας νηστικοειλεϊκής παράκαμψης έδειξαν μία σημαντική βελτίωση στο τεστ ανοχής γλυκόζης στα 120 min μετά την από του στόματος καθετηριασμό χορήγηση 1 g/kg γλυκόζης σε 3 και 8 εβδομάδες μετεγχειρητικά [273.5 (57-382) mg/dl, $p = 0,02$ και 95,5 (70-241) mg/dl, $p = 0.005$, αντίστοιχα]. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην ομάδα των εικονικά χειρουργημένων αρουραίων [414 (188-510)mg/dl, $p = 0,72$ NS και 414 (188-510) mg/dl, $p = 0,07$ NS, αντίστοιχα] ή στην ομάδα ελέγχου [383 (346-420)mg/dl, $p = 0,66$ NS και 457,5 (400-515) mg/dl, $p = 0,18$ NS, αντίστοιχα] (Σχήμα 4).



Εικ. 4 Το από του στόματος καθετηριασμό τεστ ανοχής της γλυκόζης, μετά την χορήγηση 1g/kg γλυκόζης. Η SJA ομάδα είχε σημαντική μείωση των επιπέδων ορού γλυκόζης 120min μετά τον καθετηριασμό, στις 21 μέρες ($p < 0.05$) και στις 56 μέρες ($p < 0.01$) μετεγχειρητικά. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα που χειρουργήθηκε εικονικά.

4.4 Επίπεδα Χοληστερόλης και Τριγλυκεριδίων

Τα επίπεδα χοληστερόλης ορού και τριγλυκεριδίων δεν είχαν καμία διαφορά πριν από την επέμβαση σε όλες τις ομάδες του πειράματος. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε αυτές τις παραμέτρους μετά την SJA ή εικονική χειρουργική επέμβαση.

5. Συζήτηση-Συμπεράσματα

Αυτή η πειραματική μελέτη σε μη παχύσαρκους διαβητικούς αρουραίους έδειξε ότι με την εκτροπή της τροφής και την χολοπαγκρεατική έκκριση στο άπω λεπτό έντερο, με μία απλή νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση, η ομοιόσταση της γλυκόζης αποκαθίσταται. Πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στην ύφεση του διαβήτη που παρατηρείται σε αυτό το μη – παχύσαρκο μοντέλο αρουραίου. Είναι αξιοσημείωτο ότι

κανένα από τα ζώα αυτής της μελέτης δεν παρουσίασε διάρροια ή άλλα συμπτώματα και σημάδια δυσαπορρόφησης. Ωστόσο, ακόμη και χωρίς επιμήκη γαστρεκτομή η απλή νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση είχε ως αποτέλεσμα μία ελάχιστη απώλεια βάρους. Στο μοντέλο του αρουραίου μετά την παράκαμψη του 60% του μήκος του λεπτού εντέρου, %TWL 7,2%, παρατηρήθηκε τις πρώτες 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά, ακολουθούμενο από σταθεροποίηση του βάρους.

Παρ' όλα αυτά, η απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε μετεγχειρητικά στα ζώα μπορεί να εξηγηθεί από την ταχεία μεταφορά της τροφής στο περιφερικό μικρό έντερο και την απελευθέρωση των ινκρετινών, που είναι γνωστό ότι δίδουν σήματα κορεσμού με αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψης θερμίδων⁴⁷⁷⁻⁴⁷⁹. Για να ελεγχθεί αυτή η υπόθεση, βρίσκονται σε εξέλιξη περαιτέρω μελέτες στο Ίδρυμα μας.

Αν και δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η σε διάρκεια απώλεια βάρους βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία συμβάλλει στον έλεγχο του διαβήτη⁴⁸⁰, η απώλεια βάρους που παρατηρείται στα ζώα της SJA δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως την ταχεία ύφεση του διαβήτη. Είναι πολύ πιθανό να είναι κι άλλοι μηχανισμοί υπεύθυνοι για τον έλεγχο του διαβήτη, μετά την πλαγιοπλάγια νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη. Οι προηγούμενες μελέτες μας έδειξαν μια θετική επίδραση στην ομοιόσταση γλυκόζης που ακολουθεί την επέμβαση ταχείας μεταφοράς τροφής μέσα στο περιφερικό έντερο, όπως η επιμήκης γαστρεκτομή⁴⁷⁷⁻⁴⁸¹. Η παρούσα μελέτη προτείνει ότι η αποτελεσματική βελτίωση της T2DM σε πρώιμο στάδιο μετά την SJA μεσολαβεί στην ταχεία βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους^{472,476,482}. Πιθανολογείται ότι το GLP-1 και PYY που εκκρίνονται από το έντερο είναι πιθανός μηχανισμός για τον έλεγχο του διαβήτη, εκτός από την απώλεια βάρους που σημειώθηκε μετεγχειρητικά^{477,478}.

Τέσσερις πιθανές αντι-διαβητικές θεωρίες έχουν αναπτυχθεί για να εξηγήσουν την μετεγχειρητική ύφεση του διαβήτη: (α) η υπόθεση της απώλειας βάρους⁴⁸⁰. (β) η υπόθεση της γκρελίνης⁴⁸³. (γ) η υπόθεση του πρόσθιου εντέρου⁴⁸⁴, και (δ) η υπόθεση του τελικού εντέρου⁴⁸⁵.

Η απώλεια βάρους παρατηρήθηκε στη μελέτη μας στα ζώα της SJA. Αν και η απώλεια βάρους δεν ήταν εκτεταμένη και μέχρι 7,2% σε αρουραίους, αυτό μπορεί να παίζει ένα ρόλο στην ύφεση του διαβήτη. Παρόλα αυτά, έχει αποδειχθεί ότι η απώλεια βάρους μετά από χειρουργική επέμβαση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μακροπρόθεσμη βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης^{478,480}. Ωστόσο, ο έλεγχος της ομοιόστασης της γλυκόζης ήταν εμφανής από την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και πριν από την ουσιαστική απώλεια

βάρους σε ασθενείς μας και στα πειραματόζωα, γεγονός που υποδηλώνει και άλλοι μηχανισμοί συμβάλλουν σημαντικά στον έλεγχο του διαβήτη^{477,486,487}.

Το στομάχι δεν μεταβλήθηκε με το εγχείρημα αυτό. Ως εκ τούτου, η θεωρία της γκρελίνης δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί από αυτή τη μελέτη. Τα ευρήματά μας δεν υποστηρίζουν την υπόθεση του εμπρόσθιου εντέρου, δεδομένου ότι η εγγύς νήστιδα παρέμεινε άθικτη και η τροφή ήταν σε επαφή με τον βλεννογόνο του εντέρου.

Τα ευρήματά μας θα μπορούσε κάλλιστα να εξηγηθούν από την υπόθεση του τελικού εντέρου από την ταχεία παράδοση των θρεπτικών ουσιών στο άπω εντέρο, όπου βρίσκεται η συντριπτική πλειοψηφία των κυττάρων L που παράγουν ινκρετίνες όπως GLP-1 και PYY^{477,486,487}.

Αυτά τα εντεροπεπίδια θεωρούνται εξαιρετικά σημαντικές παράμετροι για την μακροχρόνια ύφεση του διαβήτη με τη μείωση της όρεξης, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αναστολή της παγκρεατικής απόπτωσης β-κυττάρων, και διέγερση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης της ινσουλίνης που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα. Επιπρόσθετα, το GLP-1 αναστέλλει την έκκριση γαστρικού υγρού και κινητικότητα. Αυτό καθυστερεί και παρατείνει την απορρόφηση των υδατανθράκων και συμβάλλει στην αίσθηση κορεσμού^{488,489}. Έτσι, το GLP-1 χρησιμοποιείται τώρα στην κλινική για τη βελτίωση της ανοχής γλυκόζης και τον έλεγχο T2DM⁴⁸⁸.

Τέλος, μετά από SJA σε αρουραίους, τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων παρέμειναν αμετάβλητα μέχρι την μετεγχειρητική ημέρα 56. Απαιτείται μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης για να διερευνηθεί αν υπάρχει αλλαγή στο προφίλ των λιπιδίων η οποία θα μπορούσε να αποδειχθεί στατιστικά σε αυτό το φυσιολογικών επιπέδων λιπιδίων ζωικό μοντέλο. Όπως φαίνεται σε δυσλιπιδαιμικούς διαβητικούς ασθενείς, είναι αναγκαίο ένα χρονικό διάστημα αρκετών ετών παρακολούθησης και ελέγχου της ασθένειας για να ομαλοποιήσει το λιπιδικό προφίλ⁴⁹⁰.

Χρησιμοποιήσαμε Goto- Kakizaki αρουραίους, ένα αποτελεσματικά μη παχύσαρκο και οικονομικότερο διαβητικό πειραματικό μοντέλο^{489,491}, προκειμένου να διερευνήσουμε την ασφάλεια της SJA και την αποτελεσματικότητά της για τον έλεγχο του διαβήτη. Εν γνώση μας, μελέτες σχετικά με τις επιπτώσεις αυτής της νέας λειτουργίας σε ζώα και σε μη νοσηρά παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, δεν έχουν αναφερθεί.

Αυτή η διαδικασία εκτρέπει την τροφή και την χολοπαγκρεατική έκκριση στο περιφερικό έντερο παρακάμπτοντας ένα σημαντικό τμήμα του λεπτού εντέρου. Αν και δεν υπάρχει βρόγχος του τυφλού εντέρου μετά SJA, η δυνατότητα των δυσάρεστων παθοφυσιολογικών συνεπειών δεν θα πρέπει να αγνοηθεί ή να υποτιμηθεί. Ελλείψεις

μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών, ιδιαίτερα σε σίδηρο, ψευδάργυρο, βιταμίνες του συμπλέγματος Β και D, ασβέστιο, και λευκώματα μπορεί να εκδηλωθούν στην πρώιμη μετέπειτα μετεγχειρητική περίοδο^{492,493}. Εκτροπή χολικών αλάτων μπορεί να οδηγήσει σε δυσασπορρόφηση και διάρροια, κακή ισορροπία των εντερικών βακτηρίων, και μεταλλαγή μικροβιωτικών^{494,495}. Η δυνατότητα συνδρόμου υπερανάπτυξης βακτηρίων του λεπτού εντέρου λόγω της ανατομικής διαταραχής του εντέρου θα πρέπει επίσης να μη λησμονείται^{496,497}. Αυτή η πειραματική μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να διερευνήσει τις παραπάνω πιθανές παρενέργειες. Στην πραγματικότητα, κατά τη διάρκεια της 10 εβδομάδων μετεγχειρητικής περιόδου όπου παρατηρήθηκε το ζώο κανένας εκ των αρουραίων δεν ανέπτυξε κάποιο ύποπτο σύμπτωμα όπως διάρροια, απώλεια της όρεξης, οίδημα, διάταση της κοιλίας, κλπ.

Ένα ζώο πέθανε από εντερική απόφραξη στην 32η μετεγχειρητική ημέρα. Παρά το γεγονός ότι στους αρουραίους δεν λήφθηκε καμία πρόληψη για να αποφευχθεί αυτή η επιπλοκή στην ατέλεια της μεσεντερικής διαχείρισης, αν αυτή η επέμβαση είχε εφαρμοστεί σε ανθρώπους θα είναι απαραίτητη η επίλυση του μεσεντερικού ελαττώματος κάτω από τον απομακρυσμένο βρόγχο όπως μάθαμε από την εφαρμογή αυτής της διαδικασίας, με επιμήκη γαστρεκτομή, σε νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς.

Αυτή η πειραματική έρευνα είναι μια παρεμβατική πριν και μετά μελέτη και έχει ένα όριο. Οι συγκρίσεις με την εικονικά χειρουργημένη ομάδα και την ομάδα ελέγχου είναι απλά ενδεικτικές και επιβεβαιώνουν τον κύριο στόχο, που είναι σε μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα μετά την επέμβαση. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ των τριών διαφορετικών ομάδων θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω του μικρού μεγέθους των ομάδων.

Συμπερασματικά, η απλή πλαγιο-πλάγια νηστιδοειδική αναστόμωση, παρακάμπτοντας ένα μεγάλο μέρος του λεπτού εντέρου μέσα από τον έλεγχο T2 DM, αναφέρεται για πρώτη φορά σε πειραματόζωα. Πειραματικά αποτελέσματα και προκαταρκτικά στοιχεία από την εφαρμογή αυτής της νέας διαδικασίας είναι ενθαρρυντικά. Περαιτέρω μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη στο Ινστιτούτο μας σε διαβητικούς αρουραίους και διαβητικούς ασθενείς με ΔΜΣ 25-35 kg/m², με σκοπό την περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτής της καινοφανούς διαδικασίας.

Περίληψη

Είναι γνωστό ότι ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την νόσο του αιώνα. Παρά τις προσπάθειες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια για την ανεύρεση θεραπείας αυτής της νόσου με συντηρητικούς τρόπους (αλλαγή τρόπου ζωής, φάρμακα) δεν επιτυγχάνεται σε μεγάλο ποσοστό ο μακροχρόνιος έλεγχος του νοσήματος λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής με αποτέλεσμα, το ποσοστό της νόσου συνεχώς να αυξάνεται.

Μεγάλο ρόλο σε αυτήν την αύξηση φαίνεται να έχει και η αύξηση της νοσογόνου παχυσαρκίας. Από έρευνες που έχουν γίνει έχει αποδειχθεί ότι περίπου το 80% των νοσογόνα παχύσαρκων αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι ο αριθμός των παχύσαρκων ευρωπαϊών πολιτών είναι περίπου 150.000.000 και η νόσος σχετίζεται με 1.000.000 θανάτους ετησίως.

Από το 1954 έχουν εφαρμοστεί πολλές χειρουργικές μέθοδοι που τα τελευταία 20 χρόνια συνεχώς βελτιώνονται. Φτάνοντας σήμερα να μιλάμε για διεθνής αποδοχή ότι η χειρουργική θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας είναι επιτυχής με ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά θνητότητας και ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι καθιερωμένες βαριατρικές τεχνικές που εφαρμόζονται διεθνώς είναι.

- α) Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (Adjustable gastric, band)
- β) Επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy)
- γ) Γαστρική παράκαμψη (gastric bypass)
- δ) Χολοπαγκρεατική εκτροπή (biliopancreatic diversion)

Αξίζει να σημειωθεί ότι με τις προαναφερθείσες χειρουργικές τεχνικές υπάρχει πλήρης ίαση παθήσεων όπως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση, άπνοια, δυσλιπιδαιμία. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 θεραπεύεται σε ποσοστό 76% ή βελτιώνεται σημαντικά σε συνολικό ποσοστό 86%.

Η υπερλιπιδαιμία βελτιώνεται σε ποσοστό περίπου 70% ενώ οι υπερτασικοί διακόπτουν την φαρμακευτική αγωγή σε 61% και στο 78% απαιτούνται μικρότερες δόσεις φαρμάκων. Η υπνική άπνοια βελτιώνεται ή ιάται σε ποσοστό 85%. Οι βαριατρικές επεμβάσεις παρουσιάζουν επιπλοκές όσο και θνητότητα που αναλόγως τον τύπο επέμβασης είναι για τον γαστρικό δακτύλιο 0,05%, επιμήκης γαστρεκτομή 0,01%, γαστρική παράκαμψη 0.25% και χολοπαγκρεατική εκτροπή 0,5

Πάνω από 200 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο πάσχουν σήμερα από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην χώρα μας το ποσοστό του πληθυσμού ανέρχεται μεταξύ 5.9 – 7%. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί το 90 – 95% όλων των περιπτώσεων.

Υπολογίζεται ότι το 2025 σύμφωνα με την δημογραφική προβολή που προβλέπει παγκόσμιο πληθυσμό περί τα 8 δισεκατομμύρια οι διαβητικοί αναμένεται να φτάσουν το 7.3% του πληθυσμού της γης και συνεπώς να προσεγγίσουν τα 600 εκατομμύρια άτομα περίπου. Ειδικότερα στη χώρα μας με βάση τα στοιχεία της νέας απογραφής και εκτιμώμενο πληθυσμό για το 2009 περί τα 11.5 εκατομμύρια άτομα, υπολογίζεται ότι οι διαβητικοί ανέρχονται σε τουλάχιστον 675 χιλιάδες άτομα. Η πλειονότητα των διαβητικών αυτών, δηλαδή πάνω από το 90% πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Για το διαβήτη τύπου 2 δεν υπάρχει θεραπεία ακόμα, αλλά μόνο η ελπίδα ότι μπορεί να ρυθμιστεί ακολουθώντας αυστηρή δίαιτα και φαρμακευτική αγωγή. Παρά όμως τις σκληρές διαιτητικές προσπάθειες και τα σύγχρονα φαρμακευτικά σκευάσματα αργά ή γρήγορα έρχονται αντιμέτωποι με τις σοβαρές επιπλοκές της νόσου. Σε πρόσφατη συνάντηση που έγινε στη Ρώμη (Μάρτιος 2007), αποφασίστηκε ότι η βαριατρική χειρουργική αποτελεί επιλογή και εναλλακτική λύση για διαβητικούς ασθενείς χωρίς νοσογόνο παχυσαρκία με BMI 30 -35.

Βαριατρική χειρουργική και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Τελευταία, ελπίδες δίνει η χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Πρόσφατες μελέτες που έχουν γίνει για τον μηχανισμό ελέγχου του σακχαρώδη διαβήτη σε νευροενδοκρινικό επίπεδο μετά από στοχευμένες χειρουργικές επεμβάσεις με πολύ μικρό ρίσκο και χρόνο νοσηλείας έδωσαν πολλά ελπιδοφόρα μηνύματα.

Η πρώτη επέμβαση που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η γαστρική παράκαμψη (gastric bypass), που προτάθηκε προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κλασικής γαστρεκτομής κατά Billroth II.

Στην πορεία ακολουθήθηκε η ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική (vertical banded gastroplasty – mason's) που όμως δεν φαίνεται να έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα .

Άλλοι μέθοδοι που έχουν δοκιμαστεί είναι η λαπαροσκοπική τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου (laparoscopic adjustable gastric band) και η χολοπαγκρεατική παράκαμψη (biliopancreatic diversion – Scopinaro operation), που συνοδεύεται όμως από μεγάλη απώλεια βάρους και δυσαπορρόφηση βιταμινών με συνοδά μεταβολικά προβλήματα καθώς επίσης και πιο ειδικές επεμβάσεις όπως το δωδεκαδακτυλονηστεϊκό μανίκι, Νηστιδοδωδεκαδακτυλική παράκαμψη, μετάθεση τμήματος ειλεού, επιμήκης γαστρεκτομή με ΓΕΑ και η Πλαγιο-πλάγια νηστιδοειλική αναστόμωση.

Τα τελευταία χρόνια στο πλαίσιο της συνεχούς αναζήτησης για μια πιο εύκολη τεχνική επέμβαση, με καλύτερα αποτελέσματα σε βάθος χρόνου αναπτύχθηκε η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή (laparoscopic sleeve gastrectomy).

Έχει αποδειχθεί ότι πλείστες αλλαγές στο νευροενδοκρινικό προφίλ της πέψης παίζουν σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην απώλεια βάρους μα και στην ρύθμιση και ομαλοποίηση των συνοδών της παχυσαρκίας μεταβολικών διαταραχών, καθώς και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Επίσης τα τελευταία χρόνια στην φαρέτρα της βαριατρικής χειρουργικής έχουν προστεθεί πιο ειδικές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν: Δωδεκαδακτυλονηστεικό μανίκι (Duodenal-jejunal bypass sleeve ή endobarrier), Νηστιδοδωδεκαδακτυλική παράκαμψη (Duodenaljejunal bypass), Μετάθεση τμήματος ειλεού, Επιμήκης γαστρεκτομή με ΓΕΑ.

Νευροενδοκρινική ρύθμιση

Το κεντρικό νευρικό σύστημα παίζει μεγάλο ρόλο στην ομοιόσταση του οργανισμού μέσα από μία σειρά μεταβολικών, νευρικών και ενδοκρινικών σημάτων μέσω οδών ανάδρασης (feedback). Αυτές οι ουσίες (ορμόνες), όπως γκρελίνη, GLP-1, πεπτίδιο τυροσίνης- τυροσίνης, ρεζιστίνη, λεπτίνη-ινσουλίνη απαντούν σε χημικά και μηχανικά ερεθίσματα που δέχεται το γαστρεντερικό σύστημα, διαδραματίζοντας έτσι βασικό ρόλο στον έλεγχο της παχυσαρκίας αλλά και του σακχαρώδη διαβήτη.

Πρόταση- Σκοπός

Μετά από αντίστοιχη πρόταση και έγκριση από το επιστημονικό συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου ενισχύουμε την έρευνα για την χειρουργική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη μετά από νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση σε ποντίκια με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Το μεγάλο λοιπόν ερώτημα και ταυτόχρονα σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να μελετηθούν οι μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε ποντίκια μη νοσογόνα παχύσαρκα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά από πλαγιο- πλάγια νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση καθώς και οι μεταβολές των επιπέδων της γλυκόζης, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και σωματικού βάρους σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα.

Ιδιαίτερο βάρος δόθηκε στο κατά πόσο η μείωση του χρόνου διάβασης της τροφής από το γαστρεντερικό σωλήνα καθώς και οι αλλαγές της κινητικότητας του εντέρου μπορούν

να οδηγήσουν στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων στο αίμα ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

Η νηστιδοειλική παράκαμψη είναι μια απλή επέμβαση εκτροπής φαγητού και των χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2;

Η σκοπιμότητα της πλαγιοπλάγιας νηστιδοειλικής αναστόμωσης (SJA) για τον έλεγχο του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (T2DM) μελετήθηκε σε 17 μη-παχύσαρκους διαβητικούς Goto-Kakizaki (GK) αρουραίους.

Αρσενικοί αρουραίοι GK, δεκαεπτά –δεκατεσσάρων εβδομάδων, χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: ομάδα SJA παράκαμψης 60% του μήκους του λεπτού εντέρου-11 ζώα, ομάδα εικονικής επέμβασης νηστιδοειλικής παράκαμψης (εικονικά χειρουργημένη ομάδα)-4 ζώα, και αρουραίους της ομάδας ελέγχου (Control)-2 ζώα. Οι αρουραίοι παρατηρήθηκαν για 10 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο αίμα (FBG) και δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης από του στόματος (OGTT) μετρήθηκαν πριν και μετά την επέμβαση.

Οι αρουραίοι της ομάδας SJA παρουσίασαν ομαλοποίηση των επιπέδων της FBG από την 1η μέχρι και τη 10η μετεγχειρητική εβδομάδα όπου και τερματίστηκε το πείραμα.

Μια απλή SJA εκτροπής φαγητού και χολαγγειοπαγκρεατική έκκριση στο άπω λεπτό έντερο ήταν σε θέση να ομαλοποιήσει τα επίπεδα της FBG και OGTT σε μη παχύσαρκους διαβητικούς αρουραίους.

Η χειρουργική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει συζητηθεί κατά τη διάρκεια του Χειρουργικού Συνεδρίου Συνφωνίας Κορυφής Διαβήτη στη Ρώμη. Συμφωνήθηκε ότι επεμβάσεις βαριατρικής είναι σε θέση να προκαλέσουν μακροχρόνια ύφεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM) σε νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς και ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται από τις επεμβάσεις αυτές που γίνεται εκτροπή φαγητού και χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων στο άπω λεπτό έντερο. Έτσι αναπτύχθηκε ένας αριθμός από νέες επεμβάσεις οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς κάτω από αυστηρά ηθικά κριτήρια. Αυτού του είδους οι επεμβάσεις είναι ακόμα υπό διερεύνηση και θα πρέπει να γίνονται στους διαβητικούς ασθενείς με μεγάλη προσοχή.

Τα πολύ επιτυχημένα αποτελέσματα μετά από (sleeve gastrectomy) για την ύφεση του διαβήτη, μας οδηγούν στην υπόθεση ότι η εκτροπή και η επιτάχυνση του φαγητού στο άπω λεπτό έντερο με μια απλή νηστιδοειλική αναστόμωση σε μη παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς όπου η απώλεια βάρους δεν ήταν ο κύριος στόχος θα λειτουργήσει θεραπευτικά με

το να διεγείρει τα L-cells του ειλεού για παραγωγή ινκρετινών. Επομένως (SJA) εφαρμόστηκε σε αρουραίους ράτσας Goto – Kakizaki (GK) με σκοπό να διαπιστωθεί αν αυτή η διαδικασία εκτροπής τροφής είναι ικανή να ελέγξει τον διαβήτη σε μη παχύσαρκου τύπου αρουραίους και να κατοχυρώσει ένα κατάλληλο πειραματικό περιβάλλον για περαιτέρω μελέτες του/των μηχανισμού/ών ελέγχου του διαβήτη.

Εννέα έως δέκα εβδομάδων αρσενικοί διαβητικοί GK αρουραίοι, με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδαιμίας αγοράστηκαν από το Ερευνητικό κέντρο μοντέλων και υπηρεσιών "Charles River" (Βοστώνη, ΗΠΑ). Όλοι οι αρουραίοι στεγάστηκαν σε μεμονωμένα κλουβιά υπό τυπικές συνθήκες (σταθερή θερμοκρασία περιβάλλοντος 22°C και υγρασία 60% σε 12ωρο κύκλο φωτός/σκότους) στη Στέγη των Ζώων στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, με ελεύθερη πρόσβαση σε νερό. Οι αρουραίοι ταΐστηκαν με τροφή για αρουραίους 2% λιπαρών και 16,5% πρωτεΐνης (Kounker, Αθήνα, Ελλάδα) πριν την επέμβαση. Το πείραμα στα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή εγκρίθηκε από την Περιφερειακή Κτηνιατρική Υπηρεσία Ηρακλείου. Ακολουθήθηκαν όλα τα ισχύοντα θεσμικά και/ή οι εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για την φροντίδα και την χρήση των ζώων αυτών. Το πείραμα στα ζώα αυτής της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και έλαβε άδεια από την Κτηνιατρική Υπηρεσία Ηρακλείου.

Οι αρουραίοι αφέθηκαν 4 εβδομάδες για εγκλιματισμό πριν από το πείραμα. Μετά από αυτό, 17 τυχαία επιλεγμένοι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε μία από τις ακόλουθες διαδικασίες: SJA, 11 αρουραίοι, εικονικά χειρουργημένα με πλαγιοπλάγια νηστιδοειδική αναστόμωση (SSJA) L 4 αρουραίοι, ομάδα ελέγχου, χωρίς επέμβαση, 2 αρουραίοι. Βάρος, γλυκόζη νηστείας, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, και δοκιμασία από του στόματος ανοχής γλυκόζης (OGTT), οι εγχειρητικοί χρόνοι, η πρώτη μετεγχειρητική αφόδευση καθώς και οι ματεγχειρητικές επιπλοκές μετρήθηκαν κατά διαστήματα σύμφωνα με το πρόγραμμα του πειράματος.

Τεχνική πλαγιο-πλάγιας αναστόμωσης

Πριν από τις επεμβάσεις, οι αρουραίοι υποβλήθηκαν σε ολονύκτια 12ωρη νηστεία. Οι αρουραίοι αναισθητοποιήθηκαν με υδροχλωρική κεταμίνη 50 mg/ml (Molteni Farmaceutical, Φλωρεντία, Ιταλία) κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η διαδικασία SJA περιλάμβανε (1) μια 4cm κοιλιακή τομή μέσης γραμμής, (2) μέτρηση του μήκους ολόκληρου του λεπτού εντέρου από το σύνδεσμο Treitz έως την ειλεοτυφλική βαλβίδα, (3) εκτίμηση του μήκους, (4) αναγνώριση ενός σημείου περιφερικά του συνδέσμου

Treitz σε απόσταση ίση με 20% του συνολικού μήκους του εντέρου, (5) προσδιορισμός ενός σημείου κοντά στην ειλεοτυφλική βαλβίδα σε απόσταση ίση με 20% από το συνολικό μήκος του εντέρου, (6) πλαγιοπλάγια αναστόμωση μεταξύ νήστιδας και ειλεού στα μετρούμενα απομακρυσμένα σημεία από τον Treitz και εγγύς της ειλεοτυφλικής βαλβίδας χρησιμοποιώντας μονόκλωνα απορροφήσιμα ράμματα πολυδιοξανόνης 6-0 (PDS, Johnson-Johnson U.S.A), (7) συρραφή κοιλιακού τοιχώματος με 4-0 (Safil Braun, Tuttlingen Γερμανία), και (8) το κλείσιμο της τομής με υποδόρια ράμματα με το ίδιο υλικό συρραφής.

Βιοχημικές Εξετάσεις

Η γλυκόζη, η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα όργανο ποσοτικής μέτρησης (Accutrend Plus, Roche Diagnostic, Mannheim, Γερμανία). Πριν την επέμβαση και κάθε εβδομάδα μετεγχειρητικά, από την 1^η μέχρι τη 10^η όπου και τερματίστηκε το πείραμα, δείγματα αίματος συλλέχθηκαν μετά από 12ωρη ολονύκτια νηστεία από τη φλέβα της ουράς ενσυνείδητων αρουραίων, για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης ορού. OGTT έγινε προεγχειρητικά και στην 3^η και 8^η μετεγχειρητική εβδομάδα. Μετά από ολονύκτια νηστεία των αρουραίων τους χορηγήθηκαν 1 g γλυκόζης /kg με από του στόματος καθετηριασμό και τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα μετρήθηκαν πριν τη χορήγηση, 30, 60, και 120 λεπτά μετά τον από του στόματος καθετηριασμό.

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με SPSS 17.0 Τα δεδομένα εκφέρονται ως διάμεση τιμή και εύρος. Όλες οι τιμές p είναι αμφίδρομες. Τεστ Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκαν για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και τα Wilcoxon paired τεστ για τις συγκρίσεις εντός των ομάδων. P <0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά.

Αποτελέσματα (χρόνος επέμβασης και με μετεγχειρητικής αποκατάστασης)

Όλες οι επεμβάσεις ήταν επιτυχείς. Ωστόσο, σε σύγκριση με SJA, ο χρόνος επέμβασης ήταν 47,5 min (μέσος όρος 25-60 min) έναντι των 89,5, min (μέσος όρος 45-105 min) του SSJA ήταν μεγαλύτερος (p <0,01). Δεν υπήρχαν σημαντικές (NS) διαφορές στο χρόνο μετεγχειρητικής αποκατάστασης για SJA 2 ημέρες (μέσος όρος 1-3 ημέρες) έναντι του SSJA, 2 ημέρες (μέσος όρος 1-2 ημέρες) (p = 0,9). Ένας αρουραίος της SJA πέθανε από εντερική απόφραξη, λόγω στρέψης της αναστόμωσης κατά μήκος του διαμήκους άξονα, την 32 ημέρα μετά την επέμβαση.

1. Μήκος Λεπτού Εντέρου-Σωματικό βάρος

Την 14 εβδομάδα, το μετρούμενο μέσο εντερικό μήκος των αρουραίων της ομάδας SJA από το σύνδεσμο Treitz προς την ειλεοτυφλική βαλβίδα ήταν 89 cm (μέσος όρος 70-118) και των αρουραίων της SSJA 84 cm (μέσος όρος 65-95 cm) ($p = 0.57NS$).

Την εβδομάδα 0, η διάμεση τιμή βάρους για τις τρεις ομάδες ήταν ως εξής: Οι αρουραίοι της SJA ήταν 358 g (μέσος όρος 354 - 366 g), της SSJA 355.5 g (μέσος όρος 355-365 g). Οι τιμές p για τις διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν SJA έναντι των εικονικά χειρουργημένων SJA $p = 0,32$, SJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0.9$, και SSJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0,36$, όλα NS.

Οι αρουραίοι της SJA ομάδας βίωσαν την απώλεια βάρους από την πρώτη έως και την 4 εβδομάδα μετά την επέμβαση. Η διάμεση τιμή % TWL που παρατηρήθηκε εκείνη τη στιγμή ήταν 7,2 %. Το βάρος των αρουραίων σε αυτή την ομάδα είχε σταθεροποιηθεί αλλά παρέμεινε μειωμένο σε σύγκριση με τις προ-εγχειρητικές τιμές ($p < 0.001$) μέχρι το τέλος του πειράματος.

2. Μεταβολισμός της Γλυκόζης

Οι αρουραίοι της ομάδας ελέγχου και εκείνων της SJA και SSJA ομάδας δεν έχουν στατιστικώς διαφορετικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας πριν από τις επεμβάσεις. SJA: διάμεση τιμή 213,5 mg/dl (μέσος όρος 280 - 336), και εικονικά χειρουργημένων. Διάμεση τιμή 235 mg/dl (μέσος όρος (219-248), SJA έναντι εικονικά χειρουργημένων $p = 0,4$ NS, SJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0,062$ NS, και εικονικά χειρουργημένοι αρουραίοι έναντι αρουραίων ομάδας ελέγχου $p = 0,074$ NS.

Ωστόσο, σε σύγκριση με τους εικονικά εγχειρισμένους αρουραίους και τους αρουραίους της ομάδας ελέγχου τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα SJA ($p < 0.01$) από την 1η μετεγχειρητική εβδομάδα και συνέχισαν να είναι εντός του φυσιολογικού εύρους μέχρι την 10η εβδομάδα όπου και τερματίστηκε το πείραμα.

Πριν από τις διαδικασίες, καμία στατιστική διαφορά στην OGTT βρέθηκε μεταξύ όλων των πειραματικών ομάδων. Σε 120 min μετά τη χορήγηση του 1 g/kg γλυκόζης με από του στόματος καθετηριασμό, τα διάμεσα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος ήταν 301,5 mg/dl (μέσος όρος 261 - 480 mg/dl) για SJA, 409 mg/dl (μέσος όρος 327-439mg/dl) για την ομάδα των εικονικά χειρουργημένων, και 378 mg/dl (μέσος όρος 300 - 457mg/dl για την ομάδα ελέγχου. SJA έναντι εικονικά χειρουργημένων $p = 0.076$ NS, SJA έναντι ομάδας ελέγχου $p = 0,052$ NS, και ομάδα εικονικά χειρουργημένων έναντι ομάδας ελέγχου $p = 1.00NS$.

Όλοι οι αρουραίοι στην ομάδα πλαγιο-πλάγιας νηστιδοειλεϊκής αναστόμωσης έδειξαν μία σημαντική βελτίωση στο τεστ ανοχής γλυκόζης στα 120 min μετά την από του στόματος καθετηριασμό χορήγηση 1g/kg γλυκόζης σε 3 και 8 εβδομάδες μετεγχειρητικά [273.5 (57-382) mg/dl, $p = 0,02$ και 95,5 (70-241) mg/dl, $p = 0.005$, αντίστοιχα]. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην ομάδα των εικονικά χειρουργημένων αρουραίων ή στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα.

3. Επίπεδα Χοληστερόλης και Τριγλυκεριδίων

Τα επίπεδα χοληστερόλης ορού και τριγλυκεριδίων δεν είχαν καμία διαφορά πριν από την επέμβαση σε όλες τις ομάδες του πειράματος. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σε αυτές τις παραμέτρους μετά την SJA ή εικονική χειρουργική επέμβαση.

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Αυτή η πειραματική μελέτη σε μη παχύσαρκους διαβητικούς αρουραίους έδειξε ότι με την εκτροπή της τροφής και την χολοπαγκρεατική έκκριση στο άπω λεπτό έντερο, με μία απλή νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση, η ομοιόσταση της γλυκόζης αποκαθίσταται. Πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στην ύφεση του διαβήτη που παρατηρείται σε αυτό το μη – παχύσαρκο μοντέλο αρουραίου. Είναι αξιοσημείωτο ότι κανένα από τα ζώα αυτής της μελέτης δεν παρουσίασε διάρροια ή άλλα συμπτώματα και σημάδια δυσαπορρόφησης. Ωστόσο, ακόμη και χωρίς επιμήκη γαστρεκτομή η απλή νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση είχε ως αποτέλεσμα μία ελάχιστη απώλεια βάρους περίπου 7.2%. Αν και δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η σε διάρκεια απώλεια βάρους βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία συμβάλλει στον έλεγχο του διαβήτη, η απώλεια βάρους που παρατηρείται στα ζώα της SJA δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως την ταχεία ύφεση του διαβήτη. Είναι πολύ πιθανό να είναι κι άλλοι μηχανισμοί υπεύθυνοι για τον έλεγχο του διαβήτη, μετά την πλαγιοπλάγια νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη. Οι προηγούμενες μελέτες μας έδειξαν μια θετική επίδραση στην ομοιόσταση γλυκόζης που ακολουθεί την επέμβαση ταχείας μεταφοράς τροφής μέσα στο περιφερικό έντερο, όπως η επιμήκης γαστρεκτομή. Η παρούσα μελέτη προτείνει ότι η αποτελεσματική βελτίωση της T2DM σε πρώιμο στάδιο μετά την SJA μεσολαβεί στην ταχεία βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Πιθανολογείται ότι το GLP-1 και PYY που εκκρίνονται από το έντερο είναι πιθανός μηχανισμός για τον έλεγχο του διαβήτη, εκτός από την απώλεια βάρους που σημειώθηκε μετεγχειρητικά.

Τέσσερις πιθανές αντι-διαβητικές θεωρίες έχουν αναπτυχθεί για να εξηγήσουν την μετεγχειρητική ύφεση του διαβήτη: (α) η υπόθεση της απώλειας βάρους. (β) η υπόθεση της γκρελίνης. (γ) η υπόθεση του πρόσθιου εντέρου, και (δ) η υπόθεση του τελικού εντέρου.

Η απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας στα ζώα της SJA, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μακροπρόθεσμη βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Ο έλεγχος της ομοιόστασης της γλυκόζης ήταν εμφανής από την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο και πριν από την ουσιαστική απώλεια βάρους γεγονός που υποδηλώνει και άλλοι μηχανισμοί συμβάλλουν σημαντικά στον έλεγχο του διαβήτη.

Το στομάχι δεν μεταβλήθηκε με το εγχείρημα αυτό. Ως εκ τούτου, η θεωρία της γκρελίνης δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί από αυτή τη μελέτη. Τα ευρήματά μας δεν υποστηρίζουν την υπόθεση του πρόσθιου εντέρου, δεδομένου ότι η εγγύς νήστιδα παρέμεινε άθικτη και η τροφή ήταν σε επαφή με τον βλεννογόνο του εντέρου.

Τα ευρήματά μας θα μπορούσε κάλλιστα να εξηγηθούν από την υπόθεση του τελικού εντέρου από την ταχεία παράδοση των θρεπτικών ουσιών στο άπω εντέρου, όπου βρίσκεται η συντριπτική πλειοψηφία των κυττάρων L που παράγουν ινκρετίνες όπως GLP-1 και PYY.

Αυτά τα εντεροπεπτίδια θεωρούνται εξαιρετικά σημαντικές παράμετροι για την μακροχρόνια ύφεση του διαβήτη με τη μείωση της όρεξης, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αναστολή της παγκρεατικής απόπτωσης β-κυττάρων, και διέγερση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης της ινσουλίνης που εκκρίνεται από τα β-κύτταρα. Επιπρόσθετα, το GLP -1 αναστέλλει την έκκριση γαστρικού υγρού και κινητικότητα. Αυτό καθυστερεί και παρατείνει την απορρόφηση των υδατανθράκων και συμβάλλει στην αίσθηση κορεσμό.

Απαιτείται μεγαλύτερη περίοδος παρακολούθησης για να διερευνηθεί αν υπάρχει αλλαγή στο προφίλ των λιπιδίων η οποία θα μπορούσε να αποδειχθεί στατιστικά σε αυτό το φυσιολογικών επιπέδων λιπιδίων ζωικό μοντέλο. Όπως φαίνεται σε δυσλιπιδαιμικούς διαβητικούς ασθενείς, είναι αναγκαίο ένα χρονικό διάστημα αρκετών ετών παρακολούθησης και ελέγχου της ασθένειας για να ομαλοποιήσει το λιπιδικό προφίλ.

Αυτή η διαδικασία εκτρέπει την τροφή και την χολοπαγκρεατική έκκριση στο περιφερικό έντερο παρακάμπτοντας ένα σημαντικό τμήμα του λεπτού εντέρου. Αν και δεν υπάρχει βρόγχος του τυφλού εντέρου μετά SJA, η δυνατότητα των δυσάρεστων παθοφυσιολογικών συνεπειών δεν θα πρέπει να αγνοηθεί ή να υποτιμηθεί. Ελλείψεις μικροθρεπτικών και μακροθρεπτικών συστατικών, ιδιαίτερα σε σίδηρο, ψευδάργυρο, βιταμίνες του συμπλέγματος B και D, ασβέστιο, και λευκώματα μπορεί να εκδηλωθούν στην

πρώιμη μετέπειτα μετεγχειρητική περίοδο. Εκτροπή χολικών αλάτων μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση και διάρροια, κακή ισορροπία των εντερικών βακτηρίων, και μεταλλαγή μικροβιωτικών. Η δυνατότητα συνδρόμου υπερανάπτυξης βακτηρίων του λεπτού εντέρου λόγω της ανατομικής διαταραχής του εντέρου θα πρέπει επίσης να μη λησμονείται. Αυτή η πειραματική μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να διερευνήσει τις παραπάνω πιθανές παρενέργειες. Στην πραγματικότητα, κατά τη διάρκεια της 10 εβδομάδων μετεγχειρητικής περιόδου όπου παρατηρήθηκε το ζώο κανένας εκ των αρουραίων δεν ανέπτυξε κάποιο ύποπτο σύμπτωμα όπως διάρροια, απώλεια της όρεξης, οίδημα, διάταση της κοιλίας, κλπ.

Αυτή η πειραματική έρευνα είναι μια παρεμβατική πριν και μετά μελέτη και έχει ένα όριο. Οι συγκρίσεις με την εικονικά χειρουργημένη ομάδα και την ομάδα ελέγχου είναι απλά ενδεικτικές και επιβεβαιώνουν τον κύριο στόχο, που είναι σε μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα μετά την επέμβαση. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ των τριών διαφορετικών ομάδων θα πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή λόγω του μικρού μεγέθους των ομάδων.

Συμπερασματικά, η απλή πλαγιοπλάγια νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση, παρακάμπτοντας ένα μεγάλο μέρος του λεπτού εντέρου μέσα από τον έλεγχο T2 DM, αναφέρεται για πρώτη φορά σε πειραματόζωα. Πειραματικά αποτελέσματα και προκαταρκτικά στοιχεία από την εφαρμογή αυτής της νέας διαδικασίας είναι ενθαρρυντικά. Περαιτέρω μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη στο Ινστιτούτο μας σε διαβητικούς αρουραίους και διαβητικούς ασθενείς με ΔΜΣ 25-35 kg/m², με σκοπό την περαιτέρω αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτής της καινοφανούς διαδικασίας.

Summary

It is well known that Diabetes Mellitus type 2 (DMT2) is a world epidemic in recent years. Although there is enormous effort by the Medical community to treat the disease conservatively, this is not always possible due to the modern way of life, which involve bad dietary habits, lack of physical activity and weight gain. The latest is of the utmost importance and according to studies, 80% of the morbid obese people would finally develop DMT2.

According to WHO the number of obese European citizens is approximately 150.000.000 people and the number of obesity related deaths is 1.000.000 annually.

From 1954 a variety of surgical techniques have been utilized for treatment of morbid obesity with minimal morbidity and mortality. To date the approved operations for the management of severe obesity are:

- a) Adjustable gastric banding
- b) Sleeve gastrectomy
- c) R-en-Y Gastric bypass
- d) Biliopancreatic Diversion

It is remarkable that following bariatric surgery the remission of co-existing diseases such as DMT2 may be as high as 80-90%. Similar results are obtained with other obesity comorbidities as arterial hypertension, dyslipidemia and sleep apnea syndrome.

Over 200.000.000 people worldwide are suffering today from DMT2. In Greece the incidence of the disease is estimate from 5.9% to 7% of the population. According to epidemiological estimations at the year 2025 the number of people with DMT2 would be 600.00.000 and this is going to represent the 7.3% of the world's population. In the Diabetes Surgery Summit in Rome 2007 the decision was made that when DMT2 is not controlled by life style changes and medications, surgery would be considered in patients with BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$.

Bariatric Surgery for Diabetes Type 2

Encouraging results following surgical treatment of patients with DMT2 have been reported by many investigators.

The first procedure used for the treatment of morbid obesity and Diabetes Mellitus type 2 was the Roux-en Y gastric bypass, followed by the vertically banded gastroplasty. The results of the latest were not as good as when the gastric bypass was utilized.

Other bariatric operations that were also used for treatment of patients with DMT2 were the adjustable gastric banding. The sleeve gastrectomy and the biliopancreatic diversion.

Specific for DMT2 treatment in obese or overweighted patients were the duodenojejunal sleeve, the duodeno-jejunal bypass, the ileal interposition and the sleeve gastrectomy with bipartition with gastrojejunostomy or Roux-en-Y jejunostomy.

In recent years in an effort to discover simple new procedures for surgical management of the diabetic patients and provide explanations for the mechanism of diabetes remission research have been made into the role of enteropeptides in the regulation of glucose homeostasis, as well as in weight loss.

Neuroendocrine regulation

The role of central nervous system in body's homeostasis through hormonal feedback mechanisms is crucial. Hormones like GLP-1, PYY, Insulin, Ghrelin, Resistin and Leptin are responding to chemical and mechanical stimulation of the gut and are important parameters in regulation of body weight and glucose homeostasis.

Aim of the study

For enhancing weight-loss in morbidly obese patients, the addition of a side-to-side jejunoileal anastomosis to sleeve gastrectomy has previously been described from our group. The very successful results in diabetic remission, observed following this procedure in morbidly obese diabetic patients, lead us to the assumption that diverting and accelerating the food transmission into the distal small bowel with a simple jejunoileal anastomosis, in non-obese diabetic patients where weight-loss is not the main goal, will act therapeutically by stimulating the L cells of the ileum for incretins production. Therefore, SJA was performed in GK rats in order to determine whether this food diverting procedure is able to induce diabetes control in a non-obese animal model, and establish a suitable experimental setting for further studies of the mechanism/s for diabetes control.

Experimental animals and methods

Nine to 10 week-old male diabetic, normolipidemic Goto-Kakizaki (GK) rats were purchased from 'Charles River' Research Models and Services (Boston USA). All animals were housed in individual cages under standard conditions (constant ambient temperature of 22°C and humidity of 60% in a 12-hour light/dark cycle) in the animal house, Heraklion University Hospital with free access to water. Animals were fed with a 2% fat and 16.5 % protein rat chow diet (kounker, Athens, Greece) before operation. The animal experiment in this study were approved by the Ethics committee of the Medical School, University of Crete, and received permission from Heraklion Regional Veterinary Service. All applicable institutional and/or national guidelines for the care and use of animals were followed.

Rats were allowed 4 weeks for acclimation before the experiment. After that, 17 rats randomly underwent one of the following procedures: SJA: 11 animals, sham side-to-side jejunoileal anastomosis (SSJA): 4 animals or no intervention (controls): 2 animals. Weight, fasting glucose, cholesterol, triglycerides and oral glucose tolerance test (OGTT) were measured at intervals according to the experimental schedule.

The operative times (time from the beginning of the midline abdominal incision to the end of suturing of the abdominal incision) of SJA and SSJA groups were accurately recorded. Moreover, the time of first postoperative defecation (an indicator of postoperative recovery time) and all postoperative complications were extensively recorded.

Surgical technique

Before operations, rats were fasted overnight for 12 hours. Rats were anesthetized with ketamine hydrochloride 50mg/ml (Molteni Farmaceutica, Firenze, Italy) during the surgery. SJA procedure (Fig.1) involved (1) a 4-cm midline abdominal incision, (2) measurement of the length of the entire small intestine from the Treitz ligament to the ileocecal valve, (3) estimation of the length of small bowel equal to 20% of its entire length, (4) identification of a point distal to the Treitz ligament at a distance equal with 20% of the total bowel length, (5) identification of a point proximal to the Ileocecal valve at a distance equal with 20% of the total bowel length, (6) side-to-side anastomosis between jejunum and ileum at the measured points distal to the Treitz and proximal to the ileocecal valve using 6-0 polydioxanone monofilament absorbable sutures (PDS Johnson and Johnson, USA), (7) closure of the abdominal incision using 4-0 polyglycolic acid absorbable sutures (Safil Braun, Tuttlingen Germany), (8) closure of the skin incision with subcuticular suture with the same suturing material.

Sham operations were performed by the same abdominal incisions and same jejunoileal anastomosis. Thereafter, the anastomosis was taken down with restoration of the small bowel continuity using 6-0 PDS sutures.

Rats had free access to water 2 hours after surgery as well as free access to food 24 hours postoperatively. Food intake was not limited. Both groups were fed the same perioperative diet. Weight was measured every 7 days until the 10th week when the study was terminated.

Biochemical methods

Blood glucose, cholesterol and triglycerides were measured using a quantitative instrument (Accutrend Plus, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Before operation and every week postoperatively, from the first until the 10th when the experiment was terminated, blood samples were collected after 12 hours overnight fast from tail's vein of conscious rats, for measuring of serum glucose levels. Cholesterol and triglyceride levels were measured before operation and at the 3rd and the 8th postoperative weeks. OGTT was performed preoperatively and at 3 and 8 weeks after surgery. After an overnight fast, rats were administrated with 1 g/kg glucose by oral gavage and blood glucose levels were measured before, 30, 60 and 120 minutes after the oral gavage.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with SPSS 17.0. Data was expressed as Median and range. All p values are two-tailed. Because of the small animal numbers in the 3 groups, data were compared using non-parametric tests for different population. Mann-Whitney U-tests were used for comparisons between groups and Wilcoxon paired test for intra-group comparisons. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

All operations were successful. However, compared with SJA, the operation time 47.5 min (range 25-60 min) vs 89.5 min (range 45-105 min) of SSJA was longer ($p < 0.01$). There was no significant (NS) differences in postoperative recovery time for SJA, 2 days (range 1-3 days) vs SSJA, 2 days (range 1-2 days) ($p = 0,9$). One SJA rat died from intestinal obstruction, due to torsion of the anastomosis along the longitudinal axis, at day 32 after the

operation. No deaths neither complications were observed in the sham-operated and control groups.

Length of small intestine

At 14 week the measured average intestinal length of SJA animals from Treitz ligament to the ileocecal valve was 89 cm (range 70-118 cm) and for SSJA animals 84 cm (range 65-95 cm), ($p=0.57$ NS).

Weight and postoperative weight loss

At week 0, the median weight for the 3 groups were: SJA 358 g (range 354-366 g), SSJA 355.5 g (range 345-360 g) and Controls 360 g (range 355-365 g). The p values for the differences between groups were SJA vs Sham SJA $p=0.32$, SJA vs Controls $p=0.9$ and SSJA vs Controls $p=0.36$, all NS.

Animals in SJA group experienced loss of weight from the first and up to 4 weeks after the operation. The median % TWL observed at that time point was 7.2%. The weight of the rats in this group was stabilized thereafter, but remained reduced comparing with the pre-operative values ($p<0.001$) until the end of the experiment.

Glucose metabolism

Glucose

Animals in Control group and those in SJA and SSJA groups have no statistically different fasting glucose levels before the procedures. SJA: median 213.5 mg/dl (range 181-260), Controls: median 308 mg/dl (range 280-336), Sham: median 235 mg/dl (range 219-248). SJA vs Sham $p=0.4$ NS, SJA vs Controls $p=0.062$ NS and Sham vs Controls $p=0.074$ NS

However, compared with sham-operated rats and controls, the fasting glucose levels were significantly lower in the SJA group ($p<0.01$) from the 1st postoperative week and continued to be within normal range up to the 10th week when the experiment was terminated.

OGTT

Prior to the procedures, no statistical difference in OGTT was found among all experimental groups. At 120 min following administration of 1 gr/kg glucose by oral gavage, the median plasma glucose levels were 301.5 mg/dl (range: 261-480 mg/dl) for SJA, 409 mg/dl (range: 327-439 mg/dl) for Sham group and 378 mg/dl (range: 300-457 mg/dl) for the

Control group. SJA vs Sham $p=0.076$ NS, SJA vs Control $p=0.052$ NS and Sham vs Control $p=1.00$ NS.

However, all rats in the side-to-side jejunoileal bypass group showed a significant improvement in glucose tolerance test at 120 min following administration of 1g/kg glucose by oral gavage at 3 and 8 weeks post operatively. [273.5 (57-382) mg/dl; $p=0.02$ and 95.5 (70-241) mg/dl; $p=0.005$, respectively]. On the contrary, no significant changes were observed either in Sham [414 (188-510) mg/dl; $p=0.72$ NS and 414 (188-510) mg/dl; $p=0.07$ NS, respectively], or in the Control [383 (346-420) mg/dl; $p=0.66$ NS and 457.5 (400-515) mg/dl; $p=0.18$ NS, respectively] groups.

Cholesterol and triglycerides levels

Serum cholesterol and triglycerides levels had no difference prior to surgery among all experimental groups. No significant differences in those parameters were observed following SJA or Sham procedures.

Conclusions

This experimental investigation in non-obese diabetic rats, showed that with diversion of food and biliopancreatic juices to the distal ileum, with a simple side-to-side jejunoileal anastomosis, glucose homeostasis is restored.

Many pathophysiological mechanisms may be contributing in diabetes remission observed in this non obese animal model. It is remarkable that none of the animals developed diarrhea or other signs of malabsorption postoperatively. Although even without sleeve gastrectomy, simple jejunoileal anastomosis resulted in minimal weight loss of around 7.2%. It is no doubt that this long term weight loss is resulting in improving insulin sensitivity, which is contributing in diabetes control. However, the weight loss cannot fully explain the rapid remission of diabetes seen in the animals in this experiment.

Is very likely that other mechanisms are responsible for diabetes control, following side-to-side jejunoileal anastomosis. Previous studies showed a positive effect in glucose homeostasis after operations resulting in fast passage of food into the distal small bowel, as the sleeve gastrectomy. The present study showed that rapid improvement of insulin sensitivity occur independent of weight loss. It is speculated that GLP-1 and PYY endorphins that the gut is secreting following rapid passage of food into the distal ileum are the most possible explanation for diabetes control, apart from the weight loss.

Βιβλιογραφία

1. W.H.O. Fact sheet N°311 03.2013
2. Organization W. H. The problem of overweight and obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1997
3. Buchwald, H., Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis*, 2005. 1(3): p. 371-81
4. New York Metropolitan Life Insurance Co. Measurement of overweight. *Stat Bull Metrop Life Insur Co* 1981; 65:20-23.
5. Kral JG, Heymsfield S. Morbid Obesity: Definitions, Epidemiology and Methodological Problems. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16(2): 197-205.
6. Bray GA, Ryan GH. Clinical evaluation of the overweight patient. *Endocrine* 2000 Oct; 13 (2): 167-86.Review
7. Bray GA. Etiology and pathogenesis of obesity. *Clin. Colnerstone* 1999; 2(3): 1-15 Review
8. Bray GA. Obesity is a chronic, relapsing, neurochemical disease. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Jan; 28(1): 34-8.
9. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.
10. National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults-The evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51-209.
11. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(suppl): 615-19.
12. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev* 1994 Oct; 74 (4):761-811.Review.
13. Tittelbach TJ, Berman DM, Nicklas BJ, Ryan AS, Goldberg AP. Racial differences in adipocyte size and relationship to the metabolic syndrome in obese women.*Obes Res*. 2004 Jun;12(6):990-8.
14. Rev-Lan A. Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline.*Diabetes Metab Res Rev*. 2001 Sep-Oct;17(5):347-62. Review.

15. Pi-Sunyer FX. Obesity: criteria and classification. *Proc Nutr Soc.* 2000 Nov;59(4):505-9. Review.
16. Bjorntorp P, Sjostrom L. Number and size of adipose tissue fat cells in relation to metabolism in human obesity. *Metabolism* 1971 Jul; 20 (7):703-713.
17. Greenwood MRC. Adipose tissue: cellular morphology and development. *Ann Intern Med* 1985 Dec; 103 (6 (Pt 2)): 996-999.
18. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):777-83.
19. Bjorntorp P. Regional patterns of fat distribution. *Ann Intern Med* 1985 Dec; 103 (6 (Pt 2)):994-995.
20. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Dec;32(4):787-804, viii. Review.
21. Kral JG. Morbidity of severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001 Oct;81(5):1039-61. Review.
22. Barzilai N, She L, Liu BQ et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999 Jan; 48 (1):94-98.
23. Weber RV, Buckley MC, Fried SK et al. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol* 2000 Sept; 279 (3):R936-943.
24. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, et al. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr.* 2001 Feb;131(2):354S-60S. Review..
25. Despres N, Nadeau A, Tremblay A et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989 Mar; 38 (3):304-309.
26. Abate N, Garg A, Peshock RM. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest* 1995 Jul; 96 (1):88-98.
27. Tatarani PA, Larson DE, Ravussin E. Body fat distribution and energy metabolism in obese men and women. *J Am Coll Nutr.* 1994 Dec;13(6):569- 74
28. Sjostrom L, Smith U, Krotkiewski MB et al. Cellularity in different regions of adipose tissue in young men and women. *Metabolism* 1972 Dec; 21 (12):1143-1153.

29. Pedersen SB, Jonler M, Richelsen B. Characterization of regional and gender differences in glucocorticoid receptors and lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Jun;78(6):1354-9.
30. Mauriege P, Imbeault P, Prud'Homme D, Tremblay A et al.. Subcutaneous adipose tissue metabolism at menopause: importance of body fatness and regional fat distribution.*J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2446-54.
31. Leibel RL, Hirsch J. Site- and sex-related differences in adrenoreceptor status of human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 Jun;64 (6):1205-1210.
32. Abate N, Garg A. Heterogeneity in adipose tissue metabolism: causes, implications and management of regional adiposity. *Prog Lipid Res.* 1995;34(1):53-70. Review..
33. Bolinder J, Kager L, Ostman J et al. Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes* 1983 Feb;32 (2):117-123.
34. Mauriege P, Galitzky J, berlan M et al. Heterogenous distribution of beta and alpha-2 adrenoreceptor binding sites in human fat cells from various fat deposits: Functional consequences. *Eur J Clin Invest* 1987;17:156-165.
35. Pasquali R, Cantobelli S, Casimiri F et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Aug;77(2):341-346.
36. Zhang Y, Proenca P, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 Dec; 372 (6505): 425- 432. Erratum in: *Nature* 1995 Mar 30; 374 (6521):479.
37. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement loss in mice. *Prot Natl Acad Sci* 2001 Feb; 98 (4):2005-2010. Epub 2001 Feb 6.
38. Abel ED, Peroni O, Kim JK et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001 Feb 8; 409 (6821):729-733.
39. Lev-Ran A: Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline. *Diabetes/Metabolism Research Reviews* 2001 , 17(5):347-362
40. Gimbutas M . The goddesses and gods of old Europe. 6500-3500 B.C. Myths and cult images. London: Thames and Hudson. 1974
41. Haslam D (March 2007). "Obesity: a medical history". *Obes Rev* 8 Suppl 1: 31–6
42. Haslam DW, James WP (2005). "Obesity". *Lancet* 366 (9492): 1197–209.

43. Green, RM. A Translation of Galen's Hygiene (De Sanitate Tuenda). Springfield IL. Charles C. Thomas. 1951.
44. Gruner OC: A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna incorporating a translation of the first book. London: Luzac & Co, 1930.
45. Jeanselme ME. Comment on traitait les obese a Byzance. Byll Soc Fr Hist Med 1926.
46. Short T . Discourse on the causes and effects of corpulency with the method for its prevention and cure, London, J Roberts 1727: pp vi.
47. Flemyng M. A discourse on the nature, causes and cure of corpulency. Illustrated by a remarkable case, read before the Royal Society, November 1757, and now first published. London, L. Davis and C Reymers, 1760.
48. Ackerknecht EH. Medicine at the Paris Hospital 1794-1848, Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1967.
49. Ackerknecht EH: The history of metabolic diseases. Ciba Symp 6,1944: 5-18
50. Chapman R A remarkable case of obesity without any external appearance of corpulence, accompanied with hydrocephalus. Lond Med Repos 1814.
51. Rayer PFO. Observations sur les maladies de l' appendice sus-sphenoidal (glande pituitaire) du cerveau. Arch Gen Med 1823 .
52. Mohr B. Hypertrophie der Hypophysis cerebri und dadurch bedingter Druck auf die Hirngrundflache, insbesondere auf die Sehnerven, das Chiasma derselbem und den linkseitigen Hirnschenkel. Wochenschr. Ges Heilk1840.
53. Babinski MJ. Tumeur du corps pituitaire sans acromegalie et avec de developpement des organes genitaux. Rev Neurol 1900
54. Bray GA . The Obese Patient. Philadelphia, WB Saunders, 1976: 34-67.
55. Down JLH. On polysarcia and its treatment.Clin Lect Rep London Hosp 1859.
56. Russel J. A case of polysarka, in which death resulted from deficient arterialisation of the blood. Br Med J 1866.
57. Hufeland CW. Enchiridion medicum: Or manual of the practice of medicine, the result of fifty years experience. Revised from the 6th German ed R. Nelson. New York, William Radde, 1852.
58. Hassall A. Observations on the development of the fat vesicle. Lancet 1843.
59. Lavoisier A-L: Traite elemantaire de chemie, presente dans un order nouveau et d' apres les couvertes modernes...Paris. Quillau. 1740 .

60. Rigby E : An essay on the Theory of the Production of Animal Heat and on Its Application in the Treatment of Cutaneous Eruptions, inflammations, and Some other Diseases. London, Joseph Johnson, 1785.
61. Roberts C. A manual of anthropometry or a guide to the physical examination and measurement of the body: Containing a systematic table of measurements, an anthropological chart or register, and instructions for making measurements on a uniform plan. London, J & A Churchill, 1878.
62. Banting W. A letter on corpulence addressed to the public, 3rd ed, London. .Harrison and Sons 1863.
63. Chambers TL. On corpulence. Lancet 1850 .
64. Mokricki T. Mleko jako srodek przeciwko otylosci. Pam tow Lek Warszaw 1840.
65. Vogel J. Korpulenz ihre Ursachen, Verhutung ung Heilung durch einfache diatetische mittel, mit Benutzung der Ernfarungen Von William Banting. Leipzig, L Denicke, 1864.
66. Harvey W . On corpulence in Relation to Disease : With some remarks on diet. London, Henry Reshaw, 1872.
67. Caballero B (2007). "The global epidemic of obesity: An overview". Epidemiol Rev 29: 1–5.
68. Cannon WB, Washburn AL. An Explanation of Hunger. Am J Physiol 1912; 29:441.
69. Carlson AJ. The control of hunger in health and disease. Chicago, University of Chicago Press, 1916: 45-79.
70. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. Ann Nutr Metab 2006; 50:330-338.
71. Overweight and obesity Worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. Editorial. Obes Surg 13: 329-330,2003
72. Robert Steinbrook. Surgery for the severe obesity. N Engl J Med 350;11 march 11, 2004 1075 –
73. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. JAMA 1999; 282:1530-1538.
74. Fontaine KR, Redden DT, Wang C et al. Years of life lost due to obesity. JAMA 2003; 289:187-193.
75. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response(www.euro.who.int/pubrequest). World Health Organization 2007

76. Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2005, 64(3):359-362
77. Colquitt JL, Picot J, Loveman E et al. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003641
78. Bleich S, Cutler D, Murray C, Adams A (2008). "Why is the developed world obese?". *Annu Rev Public Health* 29: 273–95.
79. Bouchard C. Inhibition of food intake by inhibitors of fatty acid synthase. *N Engl J Med* 2001 Dec 21; 343(25):1888-1889.
80. Leibel RL. Obesity: a game of inches. *Pediatrics* 1995 Jan; 95(1):13-32.
81. Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 1989 Mar; 105(2):260-262.
82. Dietz WH, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985 May; 75(5):807-809.
83. Callaway CW. Dietary guidelines for Americans: an historical perspective *J Am Coll Nutr*. 1997 Dec;16(6):510-6. Review.
84. Porrini M, Santangelo A, Crovetto R, et al. Weight, protein, fat and timing of preloads affect food intake. *Physiol Behav* 1997 Sep; 62(3):563-70.
85. Blundell JE, MacDiarmid JI. Fat as a risk factor for overconsumption: satiation, satiety and patterns of eating. *J Am Diet Assoc* 1997 Jul;97(7 Suppl):S 63-9.
86. Horton TJ, Drougas H, Brachey A. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995 Jul; 62(1):19-29.
87. Loos RJ, Bouchard C. Obesity--is it a genetic disorder? *J Intern Med*. 2003 Nov;254(5):401-25. Review
88. Chua SJ, White D, Wu-Penz Z et al. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation of the leptin receptor (*Lepr*). *Diabetes* 1996 Aug; 45(8):1141-1143.
89. Noben-Trauth, Naggert J, North M, et al. A candidate gene for the mouse mutation *tubby*. *Nature* 1996 Apr 11; 380(6574):534-538.
90. Rimoin DL, Schimke RN. *Genetic Disorders of the Endocrine Glands*. St Louis: CV Mosby 1971:20-53.
91. Goldstein JL, Fialkow PJ. The Alstrom syndrome: report of three cases with further delineation of the clinical, pathophysiological and genetic aspects of the disorder. *Medicine (Baltimore)* 1973 Jan; 52(1):53-71.

92. Goecke T, Majewski F, Kauther KD, et al. Mental retardation, hypotonia, obesity, ocular, facial, dental and limb abnormalities (Cohen Syndrome): report of three patients. *Eur J Pediatr* 1982 Jul; 138(4): 338-340.
93. Dietz WH Jr, Gross WL, Kirkpatrick JA Jr. Blount disease (tibia vara): another skeletal disorder associated with childhood obesity. *J Pediatr* 1982 Nov; 101(5):735-737.
94. Price RA, Lee JH. Risk ratios for obesity in families of obese African- American and Caucasian women. *Hum Hered*. 2001;51(1-2):35-40.
95. Stunkard AJ, Sorensen TIA, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986 Jan; 314(4):193-198.
96. Stunkard AJ, Harris JR, Pederson NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990 May 24; 322(21):1483-1487.
97. Gray GA. The inheritance of corpulence. In: Cioffi LA, James WPT, Van Itallie TB, eds. *The Body Weight Regulatory System: Normal and Disturbed Mechanisms*. New York: 1981:185-195.
98. Bogardus C, Ravussin E. A brief overview of human energy metabolism and its relationship to essential obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jan;55(1 Suppl):242S-245S. Review.
99. Bouchard C, Tremblay A, Nadeau T, et al. Genetic effect in resting and exercise metabolic rates. *Metabolism* 1989 Apr; 38(4):364-370.
100. Considine RV, Considine E, Williams C et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995 Jun; 95(6):2986-2988.
101. Considine RV, Considine EL, Williams CJ et al. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fa/fa rat mutations. *Diabetes* 1996 Jul; 45(7):992-994.
102. Walston J, Silver K, Bogardus C et al. Time of onset of non-insulindependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta3-adrenergic receptor gene. *N Engl J Med* 1995 Aug 10;333(6):343-347.
103. Widen E, Lehto M, Kanninen T, et al. Association of polymorphism in the beta3-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med* 1995 Aug 10; 333(6):348-351.
104. Gagnon J, Mayriage P, Roy S et al. The Trp64Arg mutation of the beta3- adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec Family Study and Swedish obese subjects cohorts. *J Clin Invest* 1996 Nov 1; 98(9):2086-2093.

105. Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG. The gut and food intake: an update for surgeons. *J Gastrointest Surg.* 2001 Sep-Oct; 5(5):556-567.
106. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Dec 19; 97(26):14478-14483.
107. Weyer C, Hanson RL, Tataranni A et al. A High fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance. *Diabetes* 2000 Dec; 49(12):2094-2101.
108. Hamer DH, Greenberg BD, Sabol SZ et al. Role of the serotonin Transporter gene in temperament and character *J Personal Disord* 1999 Winter; 13(4):312-327.
109. Hu S, Brody CL, Fisher C, et al. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 2000 Mar; 5(2):181-188.
110. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr. et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404:661-671.
111. Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet* 2002; 3:589-600.
112. Bouchard C, Perusse L . Current status of the human obesity gene map. *Obesity Research* 1996;4:81-90
113. Tritos NA, Maratos-Flier E. Two important systems in energy homeostasis: melanocortins and melanin-concentrating hormone. *Neuropeptides* 1999; 33:339-349.
114. Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410:131-145.
115. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226:963-977.
116. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human Obesity Gene Map: the 1998 update. *Obes Res*, 1999, 7:111-129.
117. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
118. Date Y, Kojima M, Hosoda H et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141:4255-4261.

119. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4753-4758.
120. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407:908-913.
121. Wren AM, Small CJ, Ward HL et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141:4325-4328.
122. Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
123. Wren AM, Small CJ, Abbott CR et al. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 2001; 50:2540-2547.
124. Guan XM, Yu H, Palyha OC et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 48:23-29.
125. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2988.
126. Zigman JM, Jones JE, Lee CE et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain *J Comp Neurol* 2006; 494:528-548.
127. Howard AD, Feighner SD, Cully DF et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996; 273:974-977.
128. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML et al. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 2004; 25:426-457.
129. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5992.
130. Willesen MG, Kristensen P, Romer J. Co-localization of growth hormone secretagogue receptor and NPY mRNA in the arcuate nucleus of the rat. *Neuroendocrinology* 1999; 70:306-316.
131. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001; 50:1714-1719.
132. Tschop M, Wawarta R, Riepl RL et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:RC19-RC21.

133. Drazen DL, Vahl TP, D'Alessio DA et al. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology* 2006; 147:23-30.
134. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS et al. Postprandial suppression of plasma ghrelin level is proportional to ingested caloric load but does not predict intermeal interval in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1319-1324.
135. Monteleone P, Bencivenga R, Longobardi N et al. Differential responses of circulating ghrelin to high-fat or high-carbohydrate meal in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5510-5514.
136. Overduin J, Frayo RS, Grill HJ et al. Role of the duodenum and macronutrient type in ghrelin regulation. *Endocrinology* 2005; 146:845-850.
137. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707-709.
138. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-244.
139. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669–673.
140. Tolle V, Kadem M, Bluett-Pajot MT et al. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:109-116.
141. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104:2034-2038.
142. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T et al. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res* 2003; 9:774-778.
143. Hansen TK, Dall R, Hosoda H et al. Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:203-206.
144. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346:1623-1630.
145. Ravussin E, Tschop M, Morales S et al. Plasma ghrelin concentration and energy balance: overfeeding and negative energy balance studies in twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4547-4551.

146. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8:643-644.
147. DelParigi A, Tschop M, Heiman ML et al. High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5461-5464.
148. Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept* 1996; 65:165-174.
149. Eberlein GA, Eysselein VE, Schaeffer M et al. A new molecular form of PYY: structural characterization of human PYY(3-36) and PYY(1-36). *Peptides* 1989; 10:797-803.
150. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89:1070-1077.
151. Adrian TE, Savage AP, Sagor GR et al. Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology* 1985; 89:494-499.
152. Le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 2006; 147:3-8.
153. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418:650-654.
154. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349:941-948.
155. Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Intravenous infusion of peptide YY(3-36) potently inhibits food intake in rats. *Endocrinology* 2005; 146:879-888.
156. Adams SH, Won WB, Schonhoff SE et al. Effects of peptide YY[3-36] on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels. *Endocrinology* 2004; 145:4967-4975.
157. Degen L, Oesch S, Casanova M et al. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology* 2005; 129:1430-1436.
158. Abbott CR, Small CJ, Kennedy AR et al. Blockade of the neuropeptide Y Y2 receptor with the specific antagonist BIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY(3-36) on food intake. *Brain Res* 2005; 1043:139-144.
159. Nematy M, O'Flynn JE, Wandrag L et al. Changes in appetite related gut hormones in intensive care unit patients: a pilot cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R10.

160. Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Ghrelin attenuates the inhibitory effects of glucagon-like peptide-1 and peptide YY(3-36) on food intake and gastric emptying in rats. *Diabetes* 2006; 55:3038-3046.
161. Alvarez BM, Borque M, Martinez-Sarmiento J et al. Peptide YY secretion in morbidly obese patients before and after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 2002; 12:324-327.
162. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Nijjima A, Meguid MM, Kasuga M (2003) Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 124: 1325-1336.
163. Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Kalra SP (1984) Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 115: 427-429.
164. Glaser B, Zoghlin G, Pienta K, Vinik AI (1988) Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance. *Horm Metab Res* 20: 288-292.
165. Lassmann V, Vague P, Vialettes B, Simon MC (1980) Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes* 29: 428-430.
166. Reda TK, Geliebter A, Pi-Sunyer FX (2002) Amylin, food intake, and obesity. *Obes Res.* 2002; 10: 1087-1091.
167. Reinehr T, de Sousa G, Niklowitz P, Roth CL (2007) Amylin and its relation to insulin and lipids in obese children before and after weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2006-2011.
168. Rushing PA, Hagan MM, Seeley RJ, Lutz TA, Woods SC (2000) Amylin: a novel action in the brain to reduce body weight. *Endocrinology* 141: 850-853.
169. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG (1998) Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. The Pramlintide in Type 2 Diabetes Group. *Diabetes Care* 21: 987-993.
170. Bayliss WM, Starling EH. On the causation of the so-called 'peripheral reflex secretion' of the pancreas. *Proc R Soc Lond Biol.* 1902;69:352-353.
171. Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J.* 1906;1:28-38.
172. La Barre J. Sur les possibilites d'un traitement du diabete par l'incetine. *Bull Acad R Med Belg.* 1932;12:620-634.
173. Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA et al. Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent Prog Horm Res* 1975; 31:487-532.

174. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-2157.
175. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ et al. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept* 2003; 114:189-196.
176. Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S et al. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E550-E559.
177. Unger RH, Ohneda A, Valverde I et al. Characterization of the responses of circulating glucagon-like immunoreactivity to intraduodenal and intravenous administration of glucose. *J Clin Invest* 1968; 47:48-65.
178. Herrmann C, Goke R, Richter G et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995; 56:117-126.
179. Rocca AS, Brubaker PL. Role of the vagus nerve in mediating proximal nutrient-induced glucagon-like peptide-1 secretion. *Endocrinology* 1999; 140:1687-1694.
180. Roberge JN, Brubaker PL. Secretion of proglucagon-derived peptides in response to intestinal luminal nutrients. *Endocrinology* 1991; 128:3169-3174
181. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44:1126-1131.
182. Holst JJ, Orskov C, Nielsen OV et al. Truncated glucagon-like peptide I, an insulin-releasing hormone from the distal gut. *FEBS Lett* 1987; 211:169-174.
183. Holz GG, Kuhlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature* 1993; 361:362-365.
184. Fehmann HC, Habener JF. Functional receptors for the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) on a somatostatin secreting cell line. *FEBS Lett* 1991; 279:335-340.
185. Hui H, Nourparvar A, Zhao X et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology* 2003; 144:1444-1455.
186. Turton MD, O'Shea D, Gunn I et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379:69-72.

187. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271:R848-R856.
188. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM et al. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140:244-250.
189. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141:1936-1941.
190. Willms B, Werner J, Holst JJ et al. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:327-332.
191. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2719-2725.
192. Dupre J, Behme MT, Hramiak IM et al. Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM. *Diabetes* 1995; 44:626-630.
193. Allon N. The stigma of overweight in every day life. In: Bray GA, ed. *Obesity in Perspective*. Washington DC: DHEW, 1975: 83-102.
194. Dwyer J, Mayer J. The dismal condition: problems faced by obese adolescent girls in American society. In: Bray GA, ed. *Obesity in Perspective*. Washington DC: DHEW, 1975: 75-708.
195. Black DW, Goldstein RB, Mason EE. Prevalence of mental disorder in 88 morbidly obese bariatric clinic patients. *Am J Psychiatry*. 1992 Feb;149(2):227-34.
196. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
197. Perry I J, Wannamethee SG, Walker MK et al. Prospective study of risk factors for development of noninsulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995 Mar 4; 310(6979):560-564.
198. Colditz GA, Willet WC, Romitzky A et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995 Apr 1; 122(7):481- 486.

199. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979 Dec; 28(12):1039-1057.
200. Olefsky JM. Insulin resistance and insulin action: an in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981 Feb; 30(2):148-162.Review.
201. Lillioja S, Bogardus C. Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab Rev* 1988 Aug; 4(5):517-540.Review.
202. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J et al. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995 Sep; 44(9):1121-1125.
203. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983 Nov; 72(5):1737-1740.
204. Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation level of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab Rev* 1988 Nov; 4(7):623-638.Review.
205. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD et al. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest* 1996 Aug 1; 98(3):741-749.
206. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution and relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989 Mar; 5(2):83-109.Review.
207. Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987 May; 36(5):502-506.
208. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked resistance. *Science* 1993 Jan 1; 259(5091):87-91.
209. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996 Feb 2; 271(5249):665-668.
210. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JG et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995 May; 95(1):2409-2415.
211. Hubert Hb, Feinleib M, McNamara PM et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983 May; 67(5):968-977.
212. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ et al. Weight, weight change and coronary heart disease in women: risk within the normal range. *JAMA* 1995 Feb 8; 273(6):461-465.

213. Ducimetiere P, Richard JL. The relationship between subsets of anthropometric upper versus lower body measurements and coronary heartdisease risk in middle aged men. The Paris Prospective Study I. *Int J Obesity* 1989; 13(1):111-122.
214. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B et al. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death : a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984 (Clin Res Ed) Nov 10; 289(6454):1257-1261.
215. Nelius SJ, Heyden S, Hansen JP. Lipoprotein and blood pressure changes during weight reduction at Duke's Dietary Rehabilitation Clinic. *Ann Nutr Metab* 1982; 26(6):384-392.
216. Vaughan RW, Conahan TJ. Part I. Cardiopulmonary consequences of morbid obesity . *Life Sci* 1980 Jun 23; 26(25):2119-2127. Review.
217. MacMahon SW, Wilcken DEL, MacDonald GL. The effect of weight reduction on left ventricular mass: a randomized controlled trial in young overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1986 Feb 6; 314(6):334-339.
218. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation* 1982 Jul; 66(1):55-60.
219. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125:1154-1158.
220. Sowers JR, Whitfield LA, Catania RA et al. Role of the sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Jun;54(6):1181-6.
221. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerosis. *Neth J Med.* 1997 May;50(5):191-7. Review.
222. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991 Mar; 14(3):195-200. Review.
223. Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun NE. Effect of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989 Sep; 32(9):694- 700.
224. Ward KD, Sparrow D, Landsberg et al.. Influence of insulin, sympathetic nervous system activity, and obesity on blood pressure: the Normative Aging Study. *J Hypertens.* 1996 Mar;14(3):301-8..

225. Jubber AS. Respiratory complications of obesity. *Int J Clin Pract.* 2004 Jun;58(6):573-80. Review.
226. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5..
227. Suratt PM, MacTier RF, Findlery LJ et al. . Effect of very-low-calorie diets with weight loss on obstructive sleep apnea. *Am J Clin Nutr.* 1992 Jul;56(1 Suppl):182S-184S.
228. Horton ES, Danforth EJ, Sims EAH. Endocrine and metabolic alterations in spontaneous with experimental obesity. In: Bray GA, ed. *Obesity in Perspective* Washington DC: DHEW, 1975; 323-334.
229. Prowse K, Allen MB. Sleep apnea. *Br J Dis Chest.* 1988 Oct; 82(4):329- 331.Review.
230. Charuzi I, Ovnat A, Peiser J. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery.* 1985 May; 97(5):535-538.
231. Beymer C, Kowdley KV, Larson A et al. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg* 2003; 138:1240-1244.
232. Lundell L, Ruth M, Sandberg N et al. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci* 1995; 40:1632-1635.
233. Rigaud D, Merrouche M, Le MG et al. [Factors of gastroesophageal acid reflux in severe obesity]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:818-825.
234. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-831.
235. Abernathy RP, Black D. Is adipose tissue oversold as a health risk? *J Am Diet Assoc.* 1994 Jun;94(6):641-4. Review.
236. Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA et al. Weight, diet and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N Engl J Med.* 1989 Aug; 321(9):563-569.
237. Grundy SM. Mechanism of cholesterol gallstones formation. *Semin Liver Dis* 1983 May; 3(2):97-111.
238. Martinez J, Sanchez-Paya J, Palazon JM et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatology* 2004; 4:42-48.
239. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Ob* 1979; 3(1):828-832.
240. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Merab* 1990 Feb; 70(2):473-479.

241. Kopelman PG, Pilkington TRE, White N. Abnormal sex steroid secretion and binding in massively obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980 Apr; 12(4):363-369.
242. Glass AR, Dahms WT, Abraham G. Secondary amenorrhea in obesity: etiologic role of weight-related androgen excess. *Fertil Steril* 1978 Aug; 30(2):243-244.
243. Clark AM, Ledger W, Galletly C et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995 Oct; 10(10):2705-2712.
244. Polednak AP. Trends in incidence rates for obesity-associated cancers in the US. *Cancer Detect Prev* 2003; 27:415-421.
245. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625-1638.
246. Brinton LA, Berman ML, Mortel R et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317-1325.
247. Dignam JJ, Wieand K, Johnson KA et al. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1467-1476.
248. Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol* 2004; 22:446-453.
249. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C et al. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152:847-854.
250. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992 Jun; 16(6):397-415.
251. Wing RR, Koeske R, Epstein LH et al. Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch Intern Med* 1987 Oct; 147(10):1749- 1753.
252. Watts NB, Spanheimer RG, DiGirolamo M et al. Prediction of glucose response to weight loss in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1990 Apr; 150(4):803-806.
253. Lean ME, Powrie JK, Anderson AS et al. Obesity, weight loss and prognosis in type II diabetes. *Diabetic Medicine* 1990 Mar-Apr; 7(3):228-233.

254. Stamler R, Stamler J, Gosch FC et al. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means: final report of a randomized controlled trial. *JAMA*. 1989 Oct 6;262(13):1801-7. Erratum in: *JAMA* 1989 Dec 8;262(22):3132.
255. Eliahou HE, Laina A, Gaon T et al. Body weight reduction necessary to attain normotension in the overweight hypertensive patient. *Int J Obesity* 1981; 5(Suppl D):157-163.
256. Ramsay LE, Ramsay MH, Hettiarachchi et al. Weight reduction in a blood pressure clinic. *Br Med J* 1978 Jul 22; 2(6132):244-245.
257. Oberman A, Wassertheil-Smoller S, Langford HG et al. Pharmacologic and nutritional treatment of mild hypertension: changes in cardiovascular risk status. *Ann Intern Med* 1990 Jan 15; 112(2):89-95.
258. MacMahon SW, MacDonald GJ, Bernstein L et al. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. *Lancet* 1985 Jun 1; 1(8440):1233-1236.
259. National Institutes of Health: National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obes Res*. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S. Review. No abstract available. Erratum in: *Obes Res* 1998 Nov;6(6):464.
260. Drenick EJ. The prognosis of conventional treatment on severe obesity. In: Bjorntorp P, Cairella M, Howard AN eds. *Recent Advances in Obesity Research: III*. London : John Libbey, 1998:80-84.
261. Bray GA. Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *Lancet* 1969 Aug 23;2(7617):397-398.
262. Ballor D, Poehlman E. Exercise-training enhances fat-free mass preservation during diet-induced weight loss. A meta-analytical finding. *Int J Obes Rel Metab Disord* 1994 Jan; 18(1):35-40.
263. Rodin j, Wing RR. Behavioral factors in obesity. *Diabetes Metab Rev* 1988 Dec; 4(8):701-725. Review.
264. Brownell KD, Kramer Fm. Behavioral management of obesity. *Med Clin North Am* 1989 Jan; 73(1):185-201. Review.
265. Stunkard AJ, Craighead LW, O'Brien R. Controlled trial of behaviour therapy, pharmacotherapy and their combination in the treatment of obesity. *Lancet* 1980 Nov 15; 2(8203):1045-1047.

266. Wadden TA, Sarwer DB, Berkowitz RI et al. Behavioral treatment of the overweight patient. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr;13(1):93-107. Review.
267. Perri MG, McAllister DA, Gange JJ et al. Effects of four maintenance programs on the long-term management of obesity. *J Consult Clin Psychol* 1988 Aug; 56(4):529-534.
268. Wing RR. Behavioral approaches for the treatment for obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of Obesity*. New York: Marcel Dekker Inc., 1998:855–874.
269. Bray GA, Gray DS. Treatment of obesity: an overview. *Diabetes Metab Rev* 1988 Nov; 4(7):653-679.
270. Bray GA. Effect of caloric restriction on energy expenditure in obese patients. *Lancet* 1969 Aug 23;2(7617):397-398.
271. Runcie J, Hilditch TE. Energy provision, tissue utilization and weight loss in prolonged starvation. *Br Med J* 1974 May 18; 2(915):352-356.
272. Passmore R, Strong JA, Ritchie FJ. The chemical composition of the tissue lost by obese patients on a reducing regimen. *Br J Nutr* 1958; 12(1):113-122.
273. Miura J, Arai K, Ohno M et al. The long-term effectiveness of combined therapy by behaviour modification and very-low-calorie diet : two-year follow-up. *Int J Obes* 1989; 13 Suppl 2:73-77.
274. Atkinson RL. 1995: clinical nutrition--a medical specialty in transition. *Am J Clin Nutr.* 1995 Oct;62(4):811-2.
275. Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance on moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989 May; 49 (5 Suppl):1115-1123.
276. Wadden TA, Vogt RA, Anderson RE et al . Exercise in the treatment of obesity: Effects of four interventions on body composition, resting energy expenditure, appetite and mood. *J Consult Clin Psychol* 1997 Apr; 65(2):269-277.
277. Marston A, Criss J. Maintenance of successful weight loss: Incidence and prediction. *Int J Obes* 1984; 8(5):435-439.
278. Hartman W, Straud M, Sweet D et al. Long-term maintenance of weight loss following supplemented fasting. *Int J Eat Disord* 1993 Jul; 14(1):87-93.
279. Jeffery R, Bjornson-Benson W, Rosenthal B et al. Correlates of weight loss and its maintenance over two years of follow-up among middle-aged men. *Prev Med* 1984 Mar;13(2):155-168.

280. Grilo C, Brownell K, Stunkard A. The metabolic and psychological importance of exercise in weight control. In Stunkard A, Wadden TA (eds). *Obesity: Theory and therapy*. New York, Raven Press, 1993, pp252-273.
281. Jakicic J, Wing R, Winters D et al. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss and fitness in overweight women. *JAMA* 1999 Oct 27; 282(16):1554-1560.
282. Schoeller DA, Shay k, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997 Sept; 66(3):551-556.
283. Andersen R, Wadden T, Bartlett S et al. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: A randomized trial. *JAMA* 1999 Jan 27; 281(4):335-340.
284. Krotkiewski M, Mandroukas K, Skostrom L. Effects of long-term physical training on body fat, metabolism and blood pressure in obesity. *Metabolism* 1979 Jun; 28(6):650-658.
285. Munroe JF. General principles of drug therapy in obesity. In: Bjorntorp P, Cairella M, Howard AN, eds. *Recent Advances in Obesity research III*. London: John Libbey, 1981:180-183.
286. Guy-Grand B. Clinical studies with dexfenfluramine: from past to future. *Obes Res* 1995 Nov;3 Suppl 4:491S-496S.Review.
287. Manson JE, Faich GA. Pharmacotherapy for obesity-do the benefits outweigh the risks? *N Engl J Med* 1996 Aug 29;335(9):609-616.
288. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997 Aug 28;337(9):581-8. Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Dec 11;337(24):1783.
289. Bray G, Blackburn G, Ferguson J et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999 Mar; 7(2):189-198.
290. Hanotin C, Thomas F, Jones S et al. A comparison of sibutramine and dexfenfluramine in the treatment of obesity. *Obes Res*. 1998 Jul;6(4):285-91.
291. MacMahon F, Fujioka K, Singh B et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: A one-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24; 160(14):2185-2191.
292. Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H et al. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin. *Biochem J* 1988 Dec 1; 256(2):357-361.
293. Howard AN. The historical development, efficacy and safety of very low calorie diets. *Int j Obes* 1981; 5(3):195-208.

294. Davidson M, Hauptman J, DiGirolamo et al. Weight control and the risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):235-42. Erratum in: *JAMA* 1999 Apr 7;281(13):1174.
295. Mittendorfer B, Ostlund R, Patterson BW et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res*. 2001 Oct;9(10):599-604.
296. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Ter Arkh*. 2000;72(8):50-4. Russian.
297. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB et al. Benefits of lifestyle modification in the pharmacological treatment of obesity. A randomized trial. *Arch Intern Med* 2001 Jan 22; 161(2):218-217.
298. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954 Sep; 140(3):439.
299. Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1969 Aug; 118(2):141.
300. Gaspar MR, Movus HJH, Rosental JJ. Comparison of Payne and Scott operations for morbid obesity. *Ann Surg* 1976 Oct; 184(4):507-515.
301. Halverson JD, Wise I, Wazna MF. Jejunoileal bypass for morbid obesity: a critical appraisal. *Am J Med* 1978 Mar; 64(3):461-475. Review.
302. Mason EE, Ito C. Gastric bypass. *Ann Surg* 1969 Sep; 170(3):329-339.
303. Jordan JH, Hocking MP, Rout WR et al. Marginal ulcer following gastric bypass in morbid obesity. *Am Surg* 1991 May; 57(5):286-8.
304. Papaioannou A, Melissas J, Askitopoulou A. et al. Effects of weight loss on QT Interval in morbidly patients. *Obes. Surg*. 2003 Dec; 13(6): 869-73.
305. Melissas J, Christodoulakis M, Schoratsianitis G et al. Obesity-associated disorders before and after weight reduction by vertical banded gastroplasty in morbidly vs super obese individuals. *Obes. Surg*. 2001 Aug; 11(4): 475-81.
306. Melissas J, Christodoulakis M, Spyridakis M et al. Disorders associated with clinically severe obesity significantly improved after surgical weight reduction. *South Med. J*. 1998 Dec; 91(12): 1143-8.
307. Melissas J, Christodoulakis M, Schoretsianitis G et al. Staple-line disruption following vertical banded gastroplasty. *Obes. Surg*. 1998 Febr; 8(1): 15-20.
308. Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg* 1982 May; 117 (5):701-6.

309. Melissas J, Schoretsianitis G, Gramatikakis J, Tsiftsis DD. Technical modification of laparoscopic vertical banded gastroplasty. *Obes. Surg.* 2003. Febr;13(1): 132-5.
310. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992 Feb; 55(2 suppl):615S-19S.
311. Melissas J. Safety, quality and excellence in bariatric surgery. *Minerva Chir.* 2009; 64: 239-52.
312. Melissas J. IFSO guidelines for safety, quality, and excellence in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008; 18: 497-500
313. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Depression in association with severe obesity: changes with weight loss. *Arch Intern Med* 2003; 163:2058-2065.
314. Clark MM, Balsiger BM, Sletten CD et al. Psychosocial factors and 2-year outcome following bariatric surgery for weight loss. *Obes Surg* 2003; 13:739-745.
315. Kuzmak LI. A simple technique to reverse stapling gastric restriction operations. *Curr Surg* 1987; 44:462-466.
316. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am* 1967; 47:1345-1351
317. Griffen WO, Jr., Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg* 1977; 186:500-509.
318. Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D et al. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg* 1979; 66:618-620.
319. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, et al: Biliopancreatic diversion: two decades of experience. In Deitel M, Cowan SM Jr (eds): *Update: Surgery for the Morbidly Obese Patient*, pp. 227-258. Toronto, FD-Communications, 2000.
320. Marceau P, Biron S, Bourque RA et al. Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy. *Obes Surg* 1993; 3:29-35.
321. Kalfarentzos F, Papadoulas S, Skroubis G et al. Prospective evaluation of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass in the super obese. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:479-488.
322. Gagner M, Gumbs AA, Milone L, Yung E, Goldenberg L, Pomp A. Laparoscopic sleeve gastrectomy for the super-super-obese (body mass index ≥ 60 kg/m²). *Surg Today* 2008;38:399-403
323. Gagner M, Rogula T. Laparoscopic reoperative sleeve gastrectomy for poor weight loss after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Obes Surg.* 2003;13:649-54.

324. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS, et al. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. *Obes Surg* 2006;16:1445–9.
325. Milone L, Strong V, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy is superior to endoscopic gastric balloon as a first stage procedure for super-obese patients (BMI₅₀). *Obes Surg* 2005;15:612–7.
326. Silecchia G, Boru C, Pecchia A, et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 2006;16:1138–44.
327. Langer FB, Bohdjalian A, Felberbauer FX, et al. Does gastric dilatation limit the success of sleeve gastrectomy as a sole operation for morbid obesity? *Obes Surg* 2006;16:166 – 71.
328. Baltasar A, Serra C, Pérez N, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg* 2005;15:1124–8.
329. Deitel M, Crosby R, Gagner M. The first international consensus for sleeve gastrectomy (SG), New York City, October 25–27, 2007. *Obes Surg* 2008;18:761–2.
330. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009; 19:1605-1611.
331. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2001; 234:279-289.
332. Lujan JA, Frutos MD, Hernandez Q et al. Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. *Ann Surg* 2004; 239:433-437.
333. Nguyen NT, Lee SL, Goldman C et al. Comparison of pulmonary function and postoperative pain after laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized trial. *J Am Coll Surg* 2001; 192:469-476.
334. Hafner RJ, Watts JM, Rogers J. Quality of life after gastric bypass for morbid obesity. *Int J Obes* 1991; 15:555-560.
335. Rand CS, Macgregor AM, Hankins GC. Eating behavior after gastric bypass surgery for obesity. *South Med J* 1987; 80:961-964.
336. Halmi KA, Mason E, Falk JR et al. Appetitive behavior after gastric bypass for obesity. *Int J Obes* 1981; 5:457-464
337. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002; 8:643-644.

338. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F et al. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008; 247:401-407.
339. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243:108-114.
340. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:359-365.
341. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer R. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non-sweets eaters. *Ann Surg* 1987; 205:613-624.
342. Sugerman HJ, Londrey GL, Kellum JM et al. Weight loss with vertical banded gastroplasty and Roux-Y gastric bypass for morbid obesity with selective versus random assignment. *Am J Surg* 1989; 157:93-102.
343. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2608-2615.
344. Pories WJ, Flickinger EG, Meelheim D, et al.: The effectiveness of gastric bypass over gastric partition in morbid obesity: consequence of distal gastric and duodenal exclusion. *Ann Surg* 196:389–399,1982.
345. Leth RD, Abrahamsson H, Kilander A et al. Malabsorption of fat after partial gastric resection. A study of pathophysiologic mechanisms. *Eur J Surg* 1991; 157:205-208.
346. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB et al. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg* 2006; 16:1032-1040.
347. Mittermair RP, Weiss H, Aigner F et al. Is it necessary to deflate the adjustable gastric band for subsequent operations? *Am J Surg* 2003; 185:50-53.
348. O'Brien PE, Dixon JB, Brown W et al. The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. *Obes Surg* 2002; 12:652-660.
349. Ponce J, Haynes B, Paynter S et al. Effect of Lap-Band-induced weight loss on type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Obes Surg* 2004; 14:1335-1342.

350. Higa KD, Ho T, Boone KB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: technique and 3-year follow-up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11:377-382.
351. Jones KB, Jr. Experience with the Roux-en-Y gastric bypass, and commentary on current trends. *Obes Surg* 2000; 10:183-185.
352. Linner JH. Comparative effectiveness of gastric bypass and gastroplasty: a clinical study. *Arch Surg* 1982; 117:695-700.
353. Anthone GJ, Lord RV, DeMeester TR et al. The duodenal switch operation for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2003; 238:618-627.
354. Bajardi G, Ricevuto G, Mastrandrea G et al. Surgical treatment of morbid obesity with biliopancreatic diversion and gastric banding: report on an 8-year experience involving 235 cases. *Ann Chir* 2000; 125:155-162.
355. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:1724-1737.
356. Smith SC, Edwards CB, Goodman GN. Symptomatic and clinical improvement in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 1997; 7:479-484.
357. Jones KB, Jr. Roux-en-Y gastric bypass: an effective antireflux procedure in the less than morbidly obese. *Obes Surg* 1998; 8:35-38.
358. Dixon JB, Chapman L, O'Brien P. Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes Surg* 1999; 9:385-389.
359. Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN et al. Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1062-1072.
360. Toda Y, Toda T, Takemura S et al. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol* 1998; 25:2181-2186.
361. Melissas J, Volakakis E, Hadjipavlou A. Low-back pain in morbidly obese patients and the effect of weight loss following surgery. *Obes Surg*. 2003; 13: 389-93.
362. Melissas J, Kontakis G, Volakakis E, et al The effect of surgical weight reduction on functional status in morbidly obese patients with low back pain. *Obes Surg*. 2005; 15: 378-81.
363. Allison DB, Zannolli R, Faith MS et al. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rate: results from two independent cohort studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:603-611.

364. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357:741-752.
365. Morino M, Toppino M, Forestieri P et al. Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg* 2007; 246:1002-1007.
366. Hollenbeak CS, Rogers AM, Barrus B et al. Surgical volume impacts bariatric surgery mortality: a case for centers of excellence. *Surgery* 2008; 144:736-743.
367. Ballantyne GH, Belsley S, Stephens D et al. Bariatric surgery: low mortality at a high-volume center. *Obes Surg* 2008; 18:660-667.
368. Flum DR, Salem L, Elrod JA et al. Early mortality among Medicare beneficiaries undergoing bariatric surgical procedures. *JAMA* 2005; 294:1903-1908.
369. Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin thromboprophylaxis in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003; 13:249-253.
370. Eriksson S, Backman L, Ljungstrom KG. The incidence of clinical postoperative thrombosis after gastric surgery for obesity during 16 years. *Obes Surg* 1997; 7:332-335.
371. Wu EC, Barba CA. Current practices in the prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Obes Surg* 2000; 10:7-13.
372. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S et al. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11:670-676.
373. Gallagher SF, Haines KL, Osterlund LG et al. Postoperative hypoxemia: common, undetected, and unsuspected after bariatric surgery. *J Surg Res* 2010; 159:622-626.
374. Kaw R, Aboussouan L, Auckley D et al. Challenges in pulmonary risk assessment and perioperative management in bariatric surgery patients. *Obes Surg* 2008; 18:134-138.
375. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000; 232:515-52.
376. Fernandez AZ, Jr., DeMaria EJ, Tichansky DS et al. Experience with over 3,000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. *Surg Endosc* 2004; 18:193-197.
377. Hamilton EC, Sims TL, Hamilton TT et al. Clinical predictors of leak after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc* 2003; 17:679-684.

378. Blachar A, Federle MP, Pealer KM et al. Gastrointestinal complications of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: clinical and imaging findings. *Radiology* 2002; 223:625-632.
379. Fobi MA, Lee H, Holness R et al. Gastric bypass operation for obesity. *World J Surg* 1998; 22:925-935.
380. Abdel-Galil E, Sabry AA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass--evaluation of three different techniques. *Obes Surg* 2002; 12:639-642.
381. Ahmad J, Martin J, Ikramuddin S et al. Endoscopic balloon dilation of gastroenteric anastomotic stricture after laparoscopic gastric bypass. *Endoscopy* 2003; 35:725-728.
382. MacLean LD, Rhode BM, Nohr C et al. Stomal ulcer after gastric bypass. *J Am Coll Surg* 1997; 185:1-7.
383. Sanyal AJ, Sugeran HJ, Kellum JM et al. Stomal complications of gastric bypass: incidence and outcome of therapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1165-1169.
384. Wallace JL. Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15:691-703.
385. Schirmer B, Erenoglu C, Miller A. Flexible endoscopy in the management of patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2002; 12:634-638.
386. Hwang RF, Swartz DE, Felix EL. Causes of small bowel obstruction after laparoscopic gastric bypass. *Surg Endosc* 2004; 18:1631-1635.
387. Papisavas PK, Caushaj PF, McCormick JT et al. Laparoscopic management of complications following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Surg Endosc* 2003; 17:610-614.
388. Fobi M, Lee H, Igwe D et al. Prophylactic cholecystectomy with gastric bypass operation: incidence of gallbladder disease. *Obes Surg* 2002; 12:350-353.
389. Rhode BM, Arseneau P, Cooper BA et al. Vitamin B-12 deficiency after gastric surgery for obesity. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:103-109.
390. Printen KJ, Halverson JD. Hemic micronutrients following vertical banded gastroplasty. *Am Surg* 1988; 54:267-268.
391. Smith CD, Herkes SB, Behrns KE et al. Gastric acid secretion and vitamin B12 absorption after vertical Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 1993; 218:91-96.
392. Slater GH, Ren CJ, Siegel N et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8:48-55.

393. Hatizifotis M, Dolan K, Newbury L et al. Symptomatic vitamin A deficiency following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13:655-657.
394. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc* 2006; 20:859-863.
395. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M et al. Early experience with two-stage laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass as an alternative in the super-super obese patient. *Obes Surg* 2003; 13:861-864.
396. Roa PE, Kaidar-Person O, Pinto D et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as treatment for morbid obesity: technique and short-term outcome. *Obes Surg* 2006; 16:1323-1326.
397. Moon HS, Kim WW, Oh JH. Results of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at 1 year in morbidly obese Korean patients. *Obes Surg* 2005; 15:1469-1475.
398. Gehrer S, Kern B, Peters T et al. Fewer nutrient deficiencies after laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) than after laparoscopic Roux-Y-gastric bypass (LRYGB)-a prospective study. *Obes Surg* 2010; 20:447-453.
399. Gagner M, Deitel M, Kalberer TL et al. The Second International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy, March 19-21, 2009. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:476-485.
400. Shi X, Karmali S, Sharma AM et al. A review of laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2010; 20:1171-1177.
401. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg* 2010; 20:535-540.
402. Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg* 2010; 252:319-324.
403. Papailiou J, Albanopoulos K, Toutouzas KG et al. Morbid Obesity and Sleeve Gastrectomy: How Does It Work? *Obes Surg* 2010;20:1448-1455.
404. Parikh M, Gagner M, Heacock L et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: does bougie size affect mean %EWL? Short-term outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4:528-533.
405. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J et al. Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure? *Obes Surg* 2007; 17:57-62.

406. Braghetto I, Davanzo C, Korn O et al. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg* 2009; 19:1515-1521.
407. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250:234-241.
408. Vidal J, Ibarzabal A, Romero F et al. Type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome following sleeve gastrectomy in severely obese subjects. *Obes Surg* 2008; 18:1077-1082.
409. Omana JJ, Nguyen SQ, Herron D et al. Comparison of comorbidity resolution and improvement between laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Endosc* 2010.
410. Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5:469-475.
411. Almogy G, Crookes PF, Anthone GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg* 2004; 14:492-497.
412. Silecchia G, Boru C, Pecchia A et al. Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg* 2006; 16:1138-1144.
413. Himpens J, Dapri G, Cadiere GB. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years. *Obes Surg* 2006; 16:1450-1456.
414. Braghetto I, Korn O, Valladares H et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: surgical technique, indications and clinical results. *Obes Surg* 2007; 17:1442-1450.
415. Hamoui N, Anthone GJ, Kaufman HS et al. Sleeve gastrectomy in the high-risk patient. *Obes Surg* 2006; 16:1445-1449.
416. Felberbauer FX, Langer F, Shakeri-Manesch S et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric procedure: intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. *Obes Surg* 2008; 18:814-818.
417. Rubin M, Yehoshua RT, Stein M et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with minimal morbidity. Early results in 120 morbidly obese patients. *Obes Surg* 2008; 18:1567-1570.

418. Burgos AM, Braghetto I, Csendes A et al. Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity. *Obes Surg* 2009; 19:1672-1677.
419. Arias E, Martinez PR, Ka ML, V et al. Mid-term follow-up after sleeve gastrectomy as a final approach for morbid obesity. *Obes Surg* 2009; 19:544-548.
420. Nocca D, Krawczykowsky D, Bomans B et al. A prospective multicenter study of 163 sleeve gastrectomies: results at 1 and 2 years. *Obes Surg* 2008; 18:560-565.
421. Yehoshua RT, Eidelman LA, Stein M et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy--volume and pressure assessment. *Obes Surg* 2008; 18:1083-1088.
422. Weiner RA, Weiner S, Pomhoff I et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy--influence of sleeve size and resected gastric volume. *Obes Surg* 2007; 17:1297-1305.
423. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964
424. Deitel M, Gawdat K, Melissas J. Reporting weight loss 2007. *Obes Surg* 2007; 17:565-68.
425. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic Med* 2002; 19:527-534
426. Camilleri M, Papathanasopoulos A, Odunsi ST. Actions and therapeutic pathways of ghrelin for gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:343-52.
427. Pournaras DJ, le Roux CW. Ghrelin and metabolic Surgery. *Int J Pept* 2010; pii:217267
428. Garcia-Fuentes E, Garrido-Sanchez L, Garcia-Almeida JM, et al. Different effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and open biliopancreatic diversion of Scopinaro on serum PYY and ghrelin levels. *Obes Surg* 2008; 18:1424-29
429. Batterham RL, le Roux CW, Cohen MA, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3989-92
430. Track NS, McLeod RS, Mee AV. Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations. *Can J Physiol Pharmacol* 1980; 58:1484-89
431. Wisen O, Bjorvell H, Cantor P, et al. Plasma concentrations of regulatory peptides in obesity following modified sham feeding (MSF) and a liquid test meal. *Regul Pept* 1992; 39:43-54.
432. Glaser B, Zoghlin G, Pienta K, et al. Pancreatic polypeptide response to secretin in obesity: effects of glucose intolerance. *Horm Metab Res* 1988; 20:288-92.

433. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, et al. Sleeve gastrectomy-a "food limiting" operation. *Obes Surg* 2008; 18:1251-56.
434. Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007; 246:780-85
435. Oesch S, Ruegg C, Fischer B, et al. Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans. *Physiol Behav* 2006; 87:903-10.
436. Ballantyne GH. Peptide YY(1–36) and peptide YY(3–36): Part I. Distribution, release and actions. *Obes Surg* 2006; 16:651-58.
437. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117:13-23.
438. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J* 2010; 57:359-72.
439. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide. *Physiol Rev* 2007; 87:1409-39.
440. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. *J Clin Invest* 1996; 97:92-103.
441. Le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg* 2006; 243:108-14.
442. Young A. Tissue expression and secretion of amylin. *Adv Pharmacol* 2005; 52:19-45.
443. Chapman I, Parker B, Doran S, et al. Low-dose pramlintide reduced food intake and meal duration in healthy, normal-weight subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:1179-86.
444. C. Haslett, E.R. Chilvers, N.A. Boon, N.R. Colledge. *Danidson's Principles and Practice of Medicine*. 2002; 15: 670-709.
445. Harvard University <<Diabetes-A plan for Livinging>>,2013
446. Wild, Roglic et al. 2004; Mayor 2006.
447. [http// www.euro.who.int.2004](http://www.euro.who.int.2004), Accessed online February 8, 2005.
448. Shaw, Sicree et al. 2010.
449. Dacon-Voutelakis, Karavanaki et al. 1995; Batsikas 1999; Lionis, Bathianaki et al. 2001.
450. Katsilambros, Alferis et al.1993.
451. Gikas, Sotiropoulos et al.2004.
452. Gikas, Sotiropoulos et al. 2008.
453. King, Aubert et al.1998.

454. Panagiotakos, et al. 2008.
455. Panagiotakos, Pitsavos et al. 2005.
456. Pitsavos, Panagiotakos et al. 2003.
457. Panagiotakos, Pitsavos et al. 2008.
458. Lionis, Sasarolis et al. 1996.
459. Lionis, Bathianaki et al. 2001.
460. Symeonidis, Papanas et al. 2003.
461. Creatore MI, Moineddin R, Booth G, Manuel DH, DesMeules M, McDermott S, Glazier RH. CMAJ, 2010 May 18; 182(8): 781-9.
462. O' Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13:278
463. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 3160-7.
464. American Diabetes Association, Diabetes Care 2009; 32 [suppl 1], S62-S67.
465. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent mellitus. N.Engl J Med 1993: 329:977-986.
466. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). BMJ 1998; 317: 703-713.
467. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. (HOT Study Group). Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-1762
468. Ortegon M.M., Redekop W.K., Niessen L.W. << Cost –effectiveness of prevention and treatment of the diabetic foot: a Markov analysis >>. << Diabetes care >>. 2004 Apr; 27 (4): 901-7.
469. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan Jp, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 3 year outcomes. N Engl J Med. 2014; 370(21): 2002-13.
470. De Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, et al. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². Obes Surg. 2011; 21 (3):283-7.

471. Scopinaro N, Papadia F, Marinari F, et al. Long-term control of type 2 diabetes mellitus and the other major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion in patients with BMI <math><35 \text{ kg/m}^2</math>. *Obes Surg.* 2007; 17(2):185-92.
472. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus conference recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2010;251(3): 399-405.
473. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22-34 kg/m^2 : a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis.*2007;3(2): 195-7.
474. De Paula AL, Stival AR, Halpern A, et al. Improvement in insulin sensitivity and β -cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanism. *J. Gastrointest Surg.* 2011; 15(8):1344-53.
475. Santoro S, Castro LC, Velhote MC, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a potent for metabolic syndrome and obesity. *Ann Surg.* 2012; 256(1):104-10.
476. Melissas J, Peppe A, Askoxilakis J, et al. Sleeve gastrectomy plus side-to-side jejunoileal anastomosis for the treatment of morbid obesity and metabolic diseases: a promising operation. *Obes Surg.* 2012;22(7):1104-9.
477. Dimitriades E, Daskalakis M, Kampa M, et al. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. *Ann Surg.* 2013; 257(4):647-54.
478. Peterli R, Wolneranssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009;250(2):234-41.
479. De Silva A, Bloom Sr. Gut hormones and appetite control : a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver.* 2012;6(1):10-20.
480. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.*2009;122(3):248-56.
481. Melissas J, Dasalakis M, Koukouraki S, Dimitriades E, et al. Sleeve gastrectomy - a "food limiting" operation. *Obes Surg.* 2008;18(10):1251-6.

482. Melissas J, Leventi A, Klinaki I, et al. Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg.* 2013;258(6):976-82.
483. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri Leidenmuhler S, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definite bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010;20(5):535-40.
484. Ubino F, Fogione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006;244(5):741-9.
485. Mingrone F. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(8):574-9.
486. Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery, *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4656-63.
487. Chambers A, Jessen L, Ryan KK, et al. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats. *Gastroenterology.* 2011;141(3):950-8.
488. Amori RE, Lau J, Pittas AF, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298(2):194-206.
489. Sun D, Liu S, Zhang G, et al. Type 2 diabetes control in a non obese rat model using sleeve gastrectomy with duodenal – jejunal bypass (SGDJB). *Obes Surg* 2012;22(12): 1865-73.
490. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
491. Akash Ms, Rehman K, Chen S. Goto-Kakizaki rats: its suitability as non-obese diabetic animal model for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(5): 387-96.
492. Stein J, Stier C, Raab H, et al. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):582-609.
493. Topart P, Becouam G, Salle A, et al. Biliopancreatic diversion requires multiple vitamin and micronutrient adjustments within 2 years of surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(5):936-41.
494. Penney Nc, Kinross JM, Newton R, Purkayastha S. The role of bile acids in reducing the metabolic complications of obesity after bariatric surgery: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2015 Jun doi: 10.1038/ijo.2015.115.

495. Damms, Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Konigsrainer A et al. Effect of surgical and dietary weight loss therapy for obesity in gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int* 2015;806248 doi: 10.1155/2015/806248.
496. Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux – en-Y gastric bypass in obese patients. *Nutr Res.* 2008;28(5):293-8.
497. Ishida RK, Faintuch J, Paula AM, et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg.* 2007;17(6):752-8.
498. S. Santoro, L.C. Castro, M.C. Velhote, C.E. Malzoni, S. Klajner, L.P. Castro, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a potent intervention for metabolic syndrome and obesity. *Ann Surg*, 256 (2012), pp 104-110.
499. W.I. Mui, E.K. Ng, B.Y. Tsung, C.C. Lam, M.Y. Yung. Laparoscopic sleeve gastrectomy in ethnic obese Chinese. *Obes. Surg*, 18(2008).pp. 1571-1574.
500. Kral JG. Obesity surgery-state of the art. In: Van Itllie TB, Hirsch J, eds. *Recent Advances in obesity Research IV*. London: John Libbey; 1985. Pp 237-46.
501. Simithy WB, Cuadros C, Jonson H, et al. Effects of ileal interposition on body weight and intestinal morphology in dogs. *Int J Obes* 1986; 10:453-60.
502. Mason EE. Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg* 1999;9:223-8.
503. MacFarlane A. Kinsman R, Read NW, et al. The ileal brake: ileal fat slows down small bowel transit and gastric emptying in man. *Gut* 1983;24:471-2.
504. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. *Ann Intern Med* 1991;115:956-61.
505. Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, et al. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:55-59. doi: 10.1016/j.soard.2007.07.012.
506. Schouten R, et al. A multicenter, randomized efficacy study of the Endobarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg* 2010;251:236-243. doi: 10.1097/SLA.ob013e3181bdfbff.
507. Gersin KS, Rothstein RI, Rosenthal RJ, et al. Open-label, sham-controlled trial of an endoscopic duodenojejunal bypass liner for preoperative weight loss in bariatric

surgery candidates. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:976-982.

doi:10.1016/j.gie.2009.11.051.

508. Rubino F, Gagner M,. Potensial of surgery for curing type 2 iabetes mellitus. *Ann Surg.* 2002;236:554-559.
509. Poris WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who have tought it ? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onest diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 1995;222;339-350.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

UNIVERSITY OF CRETA _____
DEPT OF ONCOLOGIC CHIRURGY
B BUILDING 2ND FLOOR _____
71110 HERAKLEION DI CRETA

_____ FEBRUARY 12, 2013 _____
_____ WILMINGTON, MA _____

To Whom It May Concern:

This letter is to certify that the FIVE (5) RATS-RATTUS NORVEGICUS


in this shipment are SPF barrier-reared rodents produced by Charles River Laboratories in microbiologically secure and physically autonomous barrier production rooms. Charles River Laboratories, Inc. maintains a commercial breeder license with the United States Department of Agriculture (USDA). license number 14-B-0013. These animals, as well as all other animals in their respective barrier production units, originated from caesarean rederived breed stock with gnotobiotic backgrounds that were repeatedly tested and found to be negative for rodent pathogens as well as zoonotic diseases.

Charles River Laboratories conducts extensive health and genetic monitoring of all its animals. The comprehensive health monitoring program includes serology, parasitology, microbiology and pathology. All animals in this shipment are free of zoonotic agents, agricultural pathogens, reportable animal diseases including rabies or diseases on the Office International des Epizooties (OIE) list diseases of ruminants, equines or birds. I have reviewed the health monitoring results from this closed colony and certify that the results indicate that these animals are free, and to the best of my knowledge, exposure thereto, of infectious or contagious diseases that would effect their suitability for transfer to other institutions or which would endanger the animal or other animals or would endanger public health. The animals have not been injected with any biological materials or infectious agents, nor been in cage contact with animals so manipulated. The animals are also free of contagious ectoparasites and helminth endoparasites.

Prior to the export the rodents were in the research/breeding establishment for not less than 15 days. The colony has been closed for not less than 15 days or the rodents exported were caged and separated or isolated from any new introductions for a period of 15 days. For the 12 months prior to shipment, the rodents were kept in an establishment(s) where no case of rabies was reported for at least 12 months. No experiments with rabies or rabies related virus were carried out in the breeding/research establishment during the 12 months immediately prior to the date of export. Rodents showed no clinical signs of rabies on the day of shipment.

In addition, the animals have been inspected, just prior to packing, by an animal care technician trained in recognition of clinical signs of disease and physical abnormalities, and are in apparent good health with no clinical signs of disease. The shipping container that houses the animals is constructed of new materials and contains sufficient food and water for their transport. The vehicle transporting the animals from the facility of origin to common carriers is cleaned and disinfected prior to transportation of the animals, and only Charles River Laboratories animals travel on this vehicle.

Sincerely,



Guy B. Mulder, D.V.M., M.S., DACLAM
Director, Professional Services



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΚΡΗΤΗΣ
Δ/ΝΣΗ ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ &
ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ- Π.Ε. ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ηράκλειο, 31.10.2012
Αρ. Πρωτ.: ...17988...

Ταχ. Δ/ση: Πλάτωνος 67
Ταχ. Κωδ.: 71 307
Τ.Θ.: 1273
Πληροφορίες: Σ. ΛΑΜΠΡΙΝΙΔΗ
Τηλέφωνο: 2810 242625
2810 245857
Fax: 2810 221637

Προς: Ιατρική Σχολή ΠΑΓΝΗ
τ.κ. 71003
(τηλ. 2810392307)
ΕΛ91 ΒΙΟ 08
(Υπώθηως Ε. Χρυσός Ευαταλ...)

Κοιν/ση: 1) Σ.Υ.Κ.Ε.
Αεροδρόμιο Ελ. Βενιζέλος
2) Υπ. Αγροτικής
Ανάπτυξης & Τροφίμων
Γεν. Δ/ση Κτην/κής
Δνση Υγείας των Ζώων
Τμήμα Α
Αχαρνών 2, ΑΘΗΝΑ

2810 221624
Fax: 2810 221637

ΘΕΜΑ: Άδεια εισαγωγής ΠΕΙΡΑΜΑΤΩΣΟΝ (5) ΑΡΟΥΡΑΙΟΙ
από υγειονομικής κτηνιατρικής πλευράς,
προέλευσης ΗΠΑ (ΒΟΣΤΟΝΗ)

ΑΠΟΦΑΣΗ

Έχοντας υπόψη:

- 1) Τις διατάξεις του Π.Δ/τος 420/1993 «κτηνιατρικοί έλεγχοι στα ζώα ζώα και προϊόντα ζωϊκής προέλευσης» (Α'179).
- 2) Τις διατάξεις του Π.Δ/τος 184/1996 «όροι υγειονομικού ελέγχου που διέπουν το εμπόριο λοιπών ειδών ζώων ...» (Α'137).
- 3) Τον Κανονισμό 206/2010 της Επιτροπής της Ε.Ε για τον καθορισμό καταλόγων τρίτων χωρών περιοχών ή τμημάτων τους από τις οποίες επιτρέπονται οι εισαγωγές στην Ευρωπαϊκή Ένωση ορισμένων ζώων και ναπού κρέατος καθώς και των απαιτήσεων της κτηνιατρικής πιστοποίησης
- 6) Την απόφαση Υπουργού Γεωργίας 393733/22.8.1986 σχετικά με τις υγειονομικές προϋποθέσεις εισαγωγής μη εναρμονισμένων ειδών ζώων.
- 7) Την επιζωοτολογική κατάσταση της χώρας προέλευσης.
- 8) Την από 31-10-12 αίτησή σας.

ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

1. Εγκρίνουμε από Κτηνιατρικής Υγειονομικής πλευράς την εισαγωγή στη χώρα μας πέντε (5) ΑΡΧΑΙΩΝ ΠΑΡΑΜΑΤΟΣΩΝ προέλευσης ΗΠΑ δια μέσου του Συνοριακού Σταθμού Κτηνιατρικού Ελέγχου (ΣΥΚΕ) Αεροδρομίου Ελευθερίου Βενιζέλου όπου διενεργούνται οι έλεγχοι που προβλέπονται από τις διατάξεις του προοιμίου της παρούσας και όσες άλλες κριθούν αναγκαίες από τον Κτηνίατρο του ΣΥΚΕ, ο οποίος οφείλει να ενημερώσει την υπηρεσία μας για την άφιξή τους, με τον ταχύτερο και προσφορότερο τρόπο.

2. Τα παραπάνω είδη που προορίζονται για την εγκεκριμένη εγκατάσταση ΕΛΛΗΝΙΣΤΩΝ πρέπει να προέρχονται μόνο από εγκεκριμένο οργανισμό, Ινστιτούτο.....

«Charles River» 951 Ballardvale Street Wilmington Κέντρο της Βοστώνης ΗΠΑ.

3. Κατά την είσοδό τους στη χώρα πρέπει να συνοδεύονται από πρωτότυπο υγειονομικό πιστοποιητικό σύμφωνο με το συνημμένο υπόδειγμα, συνταγμένο και στην Ελληνική γλώσσα.

4. Η παρούσα χορηγείται ανεξάρτητα από κάθε άλλη που πιθανόν απαιτείται για την εισαγωγή των παραπάνω ειδών ζώων και ισχύει για (2) μήνες, εφόσον δεν ανακληθεί για επιζωοτιολογικούς λόγους.

ΑΝ.
Ο Προϊστάμενος του Τμήματος Κτηνιατρικής



Σημειώσεις

1. Ισχύει μέχρις ότου καθοριστούν από την Επιτροπή των Ε.Κ. ειδικοί όροι
2. Αναγράφεται η ποσότητα και το είδος
3. Αναγράφεται η χώρα προέλευσης
4. Αναγράφεται ο Σ.Υ.Κ.Ε
5. Το αντίστοιχο υπόδειγμα υγειονομικού πιστοποιητικού πρέπει να συνοδεύει την άδεια εισαγωγής



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ ΚΡΗΤΗΣ
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΗΣ ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ
ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ & ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ημερομηνία: 31-10-12

Αρ. Πρωτ.: 17989

Δ/ΝΣΗ ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ
& ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ Π.Ε. ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
ΤΜΗΜΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ταχ. Δ/ση: Πλάτωνος 67

Ταχ. Κωδ.: 71307

Τ.Θ.: 1283

Τηλ : 2810-242625

245857

Προς : Πειρασμάκη Δράκο
Ειδικευόμενος Γεν.
Χειρουργικής Ιατρός ΠΑΓΝΗ
Β' κτίριο, Β' όροφος
ΠΑΓΝΗ ΒΟΥΤΕΣ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

FAX : 2810-221637

Πληροφορίες: Λαμπρινίδα Σοφία

ΚΟΙΝ: ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΑΝΟΜΗΣ

ΘΕΜΑ : Έγκριση για την πραγματοποίηση πειράματος σε ζώα,

Α Π Ο Φ Α Σ Η

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του Ν. 3852/10 (ΦΕΚ 87/07-07-2010 τεύχος Α') «Νέα Αρχιτεκτονική της Αυτοδιοίκησης και της Αποκεντρωμένης Διοίκησης - Πρόγραμμα Καλλικράτης».
2. Τις διατάξεις του Π.Δ. 149/10 (ΦΕΚ 242/27-12-10 τεύχος Α') «Οργανισμός της Περιφέρειας Κρήτης».
3. Τις διατάξεις του Νόμου 1197/81 «περί προστασίας ζώων» και συγκεκριμένα το άρθρο 4.
4. Τις διατάξεις του Νόμου 2015/92 «Περί κυρώσεως της ευρωπαϊκής Σύμβασης για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους επιστημονικούς σκοπούς».
5. Τις διατάξεις του Π.Δ 160/91 περί «Προστασίας των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς ή άλλους σκοπούς, σε συμμόρφωση με την Οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου και την 2007//526/ΕΚ (L197) Σύσταση της Επιτροπής».
6. Την με αρ.πρωτ. **17989/31-10-12** αίτηση του ενδιαφερομένου για την πραγματοποίηση πειράματος σε αρουραίους με τον τίτλο «**Πειραματική μελέτη της χειρουργικής θεραπείας του Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 μετά από πλάγιο-πλάγια Νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση σε σακχαροδιαβητικά ποντίκια**» στο Πανεπιστήμιο Κρήτης Τμήμα Ιατρικής -ΠΑΓΝΗ (Βασιλικά

Βουτών Τ.Κ.71003 Ηράκλειο) με αριθμό καταχώρησης εγκατάστασης πειραματισμού EL91 BIO-08.

7. Την σχετική εισήγηση του Τμήματος Κτηνιατρικής της Δ/σης Αγροτικής Οικονομίας & Κτηνιατρικής της Π.Ε. Ηρακλείου.

ΑΠΟΦΑΣΙΖΟΥΜΕ

Εγκρίνουμε την πραγματοποίηση του συγκεκριμένου πειράματος: Από τον κο Πειρασμάκη Δράκο, ειδικευόμενο ιατρό Γενικής Χειρουργικής στο ΠΑΓΝΗ, ο οποίος ορίζεται και σαν υπεύθυνος πειράματος, καθόσον τηρούνται οι προϋποθέσεις της σχετικής για την προστασία των ζώων νομοθεσίας.

Ως αναπληρωτής υπευθύνου πειράματος, ορίζεται ο κος Ιωάννης Ρωμανός Γενικός Χειρουργός επίκουρος καθηγητής Γεν. Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Ηρακλείου.

Ως υπεύθυνος Κτηνίατρος του πειράματος ορίζεται ο κος Παρασύρης Γεώργιος.

Επιπλέον:

Α) Η έγκριση αυτή ισχύει για ένα χρόνο από την ημερομηνία εκδόσεως της, με δυνατότητα ανανέωσης.

Β) Οποιαδήποτε μεταβολή, που αφορά τον υπεύθυνο του πειράματος ή τον αναπληρωτή του, θα πρέπει να δηλώνεται εντός μηνός στο Τμήμα Κτηνιατρικής.

Γ) Ο υπεύθυνος του πειράματος θα πρέπει, πρίν την έναρξη του πειράματος, να κοινοποιήσει τα απαιτούμενα από το άρθρο 12 Π.Δ 160/91 στοιχεία στην Δ/ση Κτηνιατρικής.

Δ) Οι χρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές ή και λοιπές ουσίες για την διεξαγωγή του πειράματος υπόκεινται, όσον αφορά την εισαγωγή και εν γένει κυκλοφορία τους, στις σχετικές κείμενες διατάξεις.



ΑΚΡΙΒΕΣ ΑΝΤΙΓΡΑΦΟ

Ηράκλειο 12-11-19
Δ/ΣΗ ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ & ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΛΙΑΝΔΡΑΚΗ ΣΟΦΙΑ
ΔΕ ΔΙΟΙΚ./ ΓΡΑΜ.

Ο ΑΝΤΙΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΡΧΗΣ
Π.Ε. ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

ΕΥΡΙΠΙΔΗΣ ΚΟΥΚΙΑΔΑΚΗΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΑΝΟΜΗΣ:

1. ΥΠ. ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ & ΤΡΟΦΙΜΩΝ, Δ/ΝΣΗ Κ.Α.Φ.Ε. - ΤΜΗΜΑ Δ, ΑΧΑΡΝΩΝ 2, ΤΚ 10176 ΑΘΗΝΑ
2. ΥΠ. ΑΓΡΟΤΙΚΗΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ & ΤΡΟΦΙΜΩΝ, Δ/ΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ, ΑΧΑΡΝΩΝ 2, ΤΚ 10176 ΑΘΗΝΑ
3. Κο Ιωάννη Ρωμανό
4. Κον Παρασύρη Γεώργιο

Ηράκλειο 31/03/2011

Προς :
Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.
Γενική Δ/ση Δημόσιας Υγείας
Δ/ση Φαρμάκων και Φαρμακείων Τμήμα Ναρκωτικών.

Με αφορμή την έναρξη της διδακτορικής διατριβής, του υποψήφιου διδάκτορα Πειρασμάκη Δράκου την 21/07/2009 με θέμα <<ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΑΓΙΟ-ΠΛΑΓΙΑ ΝΗΣΤΙΔΟΕΙΛΕΪΚΗ ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΣΕ ΣΑΚΧΑΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΠΟΝΤΙΚΙΑ>> στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης, κρίνεται αναγκαίο για την πραγματοποίηση αυτής η χρήση αναισθητικού που να μην επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης μετά από την ολική νάρκωση των πειραματόζωων.

Σας παρακαλώ πολύ λοιπόν όπως μου χορηγηθεί μέσω του φαρμακείου του νοσοκομείου μας (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου) ποσότητα πενήντα (50) αμπουλών ketamin σε περιεκτικότητα 50 mg ketamin ανά αμπούλα.

Σας επισυνάπτω το αναλυτικό πρωτόκολλο της διδακτορικής μου διατριβής.

Με εκτίμηση

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΕΛΙΣΣΑΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΕΛΙΣΣΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΑΡ. ΜΗΤΡΩΟΥ ΤΣΑΥ: 35233
Α.Μ.Κ.Α.: 10055003791

Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής.
Διευθυντής Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΔΡΑΚΟΣ ΠΕΙΡΑΣΜΑΚΗΣ

Ειδικευόμενος
Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΠΕΙΡΑΣΜΑΚΗΣ Ι. ΔΡΑΚΟΣ
ΕΙΔΙΚΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
Πα.Ν.Π.Η. - Α.Μ.Κ.Α. ΤΣ.ΑΥ 119440
Α.Μ.Κ.Α. 31077004454



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ. ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
ΑΡΧΙΑΓΡΕΓ. 7612
31.5.11
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ. ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ
Δ/ΝΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ & ΦΑΡΜΑΚΕΙΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ

Ταχ. Δ/ση : Αριστ. τέλους 17
Ταχ. Κώδικας : 101.87
Πληροφορίες : Τ. Γκαλιάτσα
Τηλέφωνο : 210 5225301

Μέγιστα Ιωάννη Γκ. Χειρουργική
Δ/ση Φαρμάκων
31/5/2011
Αθήνα, 13-05-2011
Α.Π.: ΔΥΓ3γ/39191

Προς: Περιφερειακό Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου
Βούτες Ηρακλείου, Τ.Θ. 1352
Τ.Κ. 711 10
Υπόψη κ. Μελισσά Ιωάννη
Διευθυντή Κλινικής Χειρουργικής
Ογκολογίας

Θέμα: Χορήγηση άδειας προμήθειας ναρκωτικών φαρμάκων.

- Σχετ.:**
1. Οι διατάξεις του ν. 3459/2006.
 2. Το από 31-03-2011 έγγραφο του Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κ. Μελισσά Ιωάννη.
 3. Η υπ' αριθμ. Δ.Υ(3-4)α/Τ.Π.οικ.165470/30-12-2010 Υπ. Απόφαση "Μεταβίβαση αρμοδιοτήτων και του δικαιώματος υπογραφής εγγράφων «Με εντολή Υπουργού» στους Προϊστίμενους Γενικών Διευθύνσεων και ανωτέρους υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης".
 4. Η γνωμοδότηση της Επιτροπής Ναρκωτικών, συνεδρία αριθμ. 3/3-05-2011.

Σε συνέχεια του ως άνω (2) σχετικού αιτήματος του Καθηγητή Χειρουργικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου κ. Μελισσά Ιωάννη, σας γνωρίζουμε ότι, η Επιτροπή Ναρκωτικών υπόψη της οποίας ετέθη το θέμα στη συνεδρία 3/03-05-2011, ενέκρινε τη χορήγηση πενήντα (50) amp Ketamine (50mg/amp) (από το φαρμακείο του προαναφερόμενου νοσοκομείου), ενόψει της διδακτορικής διατριβής του κ. Πειρασμάκη Δράκου, υποψήφιου διδάκτορα στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ ΤΗΣ Δ/ΝΣΗΣ

ΝΙΚΟΣ ΚΑΡΑΠΑΝΟΣ

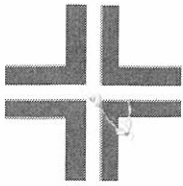
Κοινοποίηση:

1. Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου Βούτες Ηρακλείου, Τ.Θ. 1352 - Τ.Κ. 711 10 Φαρμακευτικό Τμήμα
2. Πανεπιστήμιο Κρήτης Ιατρική Σχολή 71003 Ηράκλειο Κρήτης

Εσωτερική Διανομή:

- Δ/ση Φαρμάκων και Φαρμακείων,
Τμήμα Ναρκωτικών.





ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΤΑΓΟΛΟΓΙΟ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΠΙΝΑΚΑ Β-Γ

ΠΡΟΣ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΙΟ

Σήμερα 10/01/2012 η επιτροπή που αποτελείται από τους

1) ΤΟΥΤΟΥΔΑΚΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ (ΤΥΡΑΗ) 2) ΜΙΑΟΥΛΗ ΜΑΡΙΑΝΝΑ (ΜΑΡΚΟΓΙΑΝΝ) 3) ΚΑΚΟΥΔΑΚΗ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ (ΣΚΑΝΔΑΛΑΚΗ) βάσει της διοικητικής πράξης 765/34/06.12.2011 παραδώσαμε στον/στην υπόλογο ΠΕΙΡΑΣΜΑΚΗΣ ΔΡΑΚΟΣ τα παρακάτω είδη, για τις ανάγκες του Τμήματος (παραστατικό 1 10/01/2012)

ΑΠΟΦΑΣΗ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΤΜΗΜΑ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ ΔΥΓ3γ/39191 / 13.05.2011

Α/Α	ΚΩΔΙΚΟΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΜΜ	Ποσότητα		Τρεχ.Νοσ. Τιμή	Τιμή Μονάδας	Αξία
				Αιτούμ.	Χορήγ.			
1	179541	ΚΕΤΑΜΙΝ-ΑΚΤΑΒΙΣ 10ΑΜΡSΧ50ΜG/5ΜL(ΙΝJ.SΟL)	ΒΤ	5	17,37	18,4991	92,50	
Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ							ΣΥΝΟΛΟ:	92,50

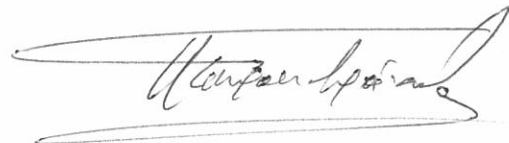
- 1.
- 2.
- 3.

Η φαρμακοποιός


ΤΟΥΤΟΥΔΑΚΗ ΣΠΥΡΙΔΟΥΛΑ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ ΠΑ.Γ.Ν.Η.

Ο ιατρός


ΠΕΙΡΑΣΜΑΚΗΣ ΔΡΑΚΟΣ
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΣ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Α.Μ.Κ.Α. 4107.304464





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΗ ΑΥΤ/ΣΗ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
2^η ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ
Δ/ΝΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

Ταχ. Δ/ση : Λοχ. Μαρινέλλη 17

Ταχ. Κωδ. : 71 201

Τ. Θ. : 1283

Πληροφορίες: Α.ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ –
Σ.ΛΑΜΠΡΙΝΙΔΗ

Τηλέφωνο : 2810 243481, 242625
2810 221624, 333255

Fax : 2810 221637

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 21/04/2010
ΑΡ.ΠΡΩΤ. 2288

ΠΡΟΣ: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΠΑΓΝΗ)
ΒΑΣΙΛΙΚΑ - ΒΟΥΤΩΝ
Τ.Κ. 71003 ΗΡΑΚΛΕΙΟ
ΤΗΛ. 2810-392600

ΚΟΙΝ: ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΑΓΡ. ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ
1. Δ/ΝΣΗ Κ.Α.Φ.Ε, ΤΜΗΜΑ Α
2. Δ/ΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ ΖΩΩΝ, ΤΜΗΜΑ Α
ΑΧΑΡΝΩΝ 2, ΤΚ 10176, ΑΘΗΝΑ

**ΘΕΜΑ: Καταχώρηση εγκατάστασης εκτροφής πειραματόζων (ΠΟΝΤΙΚΙΑ
ΑΡΟΥΡΑΙΟΙ ΚΟΥΝΕΛΙΑ)**

ΒΕΒΑΙΩΝΕΤΑΙ

ότι μετά από την με αριθμό πρωτ.1322/10-03-2010 αίτηση της Κας Αντωνίου Μαρίας εκπροσώπου της Μονάδας Ζωικών Προτύπων της Ιατρικής Σχολής ΠΑΓΝΗ και την με αριθμό πρωτ:2211/16-04-2010 αιτιολογημένη έκθεση των Κτηνιάτρων Γρηγορίου Ανδρέα και Λαμπρινίδη Σοφία της Υπηρεσίας μας, η εγκατάσταση εκτροφής πειραματόζων καταχωρήθηκε στο ειδικό βιβλίο καταχώρησης εγκαταστάσεων εκτροφή πειραματόζων της Δ/σης μας,

με αριθμό καταχώρησης (♦): **EL91 BIO 07**

Δ/ση εγκατάστασης: Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή-ΠΑΓΝΗ- Βασιλικά Βουτών Ηράκλειο

Διοικητικός/οι υπεύθυνος/οι εγκατάστασης Αντωνίου Μαρία (Επικ.Καθηγήτρια)

Υπεύθυνος κτηνίατρος Παρασύρης Γεώργιος (κτηνίατρος)

Η ανωτέρω καταχωρημένη εγκατάσταση υπόκειται στον έλεγχο της αρμόδιας Δ/σης Κτηνιατρικής για την τήρηση των διατάξεων του Π.Δ. 160/91 (Α' 64), την 2007/526/ΕΚ(Λ197) Σύσταση της Επιτροπής και του Π.Δ 184/1996 (Α' 137). Επίσης η εγκατάσταση υποχρεούται στην διενέργεια αυτοελέγχων για τις ασθένειες (♦) Λύσσα και την ενημέρωση της υπηρεσίας μας σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαίωσης αυτών.

Ο Διοικητικός υπεύθυνος της καταχωρημένης εγκατάστασης οφείλει να ενημερώνει την αρμόδια Δ/ση Κτηνιατρικής για οποιαδήποτε μεταβολή όλων των ανωτέρω στοιχείων, μέσα σε χρονικό διάστημα ενός μηνός.

Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ ΤΗΣ Δ/ΝΣΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΗ ΑΥΤ/ΣΗ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ
2^η ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ
Δ/ΝΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ

Ταχ. Δ/ση : Λοχ. Μαρινέλλα 17
Ταχ. Κωδ. : 71 201
Τ. Θ. : 1283
Πληροφορίες: Α.ΓΡΗΓΟΡΙΟΥ –
Σ.ΛΑΜΠΡΙΝΙΔΗ
Τηλέφωνο : 2810 243481, 242625
2810 221624, 333255
Fax : 2810 221637

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 21/04/2010
ΑΡ.ΠΡΩΤ. 2289

ΠΡΟΣ: ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΠΑΓΝΗ)
ΒΑΣΙΛΙΚΑ - ΒΟΥΤΩΝ
Τ.Κ. 71003 ΗΡΑΚΛΕΙΟ
ΤΗΛ. 2810-392307

ΚΟΙΝ: ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΑΓΡ. ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ
ΚΑΙ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
ΓΕΝΙΚΗ Δ/ΝΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ
1. Δ/ΝΣΗ Κ.Α.Φ.Ε, ΤΜΗΜΑ Α
2. Δ/ΝΣΗ ΥΓΕΙΑΣ ΖΩΩΝ, ΤΜΗΜΑ Α
ΑΧΑΡΝΩΝ 2, ΤΚ 10176, ΑΘΗΝΑ

ΘΕΜΑ: Καταχώρηση εγκατάστασης πειραματισμού πειραματόζων (ΠΟΝΤΙΚΙΑ ΑΡΟΥΡΑΙΟΙ ΚΟΥΝΕΛΙΑ ΧΟΙΡΟΙ)

ΒΕΒΑΙΩΝΕΤΑΙ

ότι μετά από την με αριθμό πρωτ.1910/10-04-2009 αίτηση του Κ.Χρυσού Εμμανουήλ του Μιχαήλ εκπροσώπου της Μονάδας Ζωικών Προτύπων της Ιατρικής Σχολής ΠΑΓΝΗ και την με αριθμό πρωτ:2212/16-04-2010 αιτιολογημένη έκθεση των Κτηνιάτρων Γρηγορίου Ανδρέα και Λαμπρινίδη Σοφία της Υπηρεσίας μας, η εγκατάσταση πειραματισμού πειραματόζων καταχωρήθηκε στο ειδικό βιβλίο καταχώρησης εγκαταστάσεων πειραματισμού πειραματόζων της Δ/σης μας,
με αριθμό καταχώρησης (♦): **EL91 BIO 08**

Δ/ση εγκατάστασης : Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή-ΠΑΓΝΗ- Βασιλικά Βουτών Ηράκλειο

Διοικητικός/οι υπεύθυνος/οι εγκατάστασης Χρυσός Εμμανουήλ (Καθηγητής)
Υπεύθυνος κτηνίατρος Σουρανάκης Εμμανουήλ (κτηνίατρος)

Η ανωτέρω καταχωρημένη εγκατάσταση υπόκειται στον έλεγχο της αρμόδιας Δ/σης Κτηνιατρικής για την τήρηση των διατάξεων του Π.Δ. 160/91 (Α' 64), την 2007/526/ΕΚ (L197) Σύσταση της Επιτροπής και του Π.Δ 184/1996 (Α' 137). Επίσης η εγκατάσταση υποχρεούται στην διενέργεια αυτοελέγχων για τις ασθένειες (♦) Λύσσα και την ενημέρωση της υπηρεσίας μας σε περίπτωση υποψίας ή επιβεβαίωσης αυτών.

Ο Διοικητικός υπεύθυνος της καταχωρημένης εγκατάστασης οφείλει να ενημερώνει την αρμόδια Δ/ση Κτηνιατρικής για οποιαδήποτε μεταβολή όλων των ανωτέρω στοιχείων, μέσα σε χρονικό διάστημα ενός μηνός.

Ο ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ ΤΗΣ Δ/ΝΣΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΟΦΙΑΣ ΖΑΧΑΡΙΑΣ

**ΑΝΑΤΥΠΟ
ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗΣ
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ**



Is a Simple Food-Diverting Operation the Solution for Type 2 Diabetes Treatment? Experimental Study in a Non-Obese Rat Model

John Melissas¹ · Drakos Peirasmakis¹ · Vasileios Lamprou¹ · John Papadakis²

© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract

Background The feasibility of a side-to-side jejunoileal anastomosis (SJA) to control type 2 diabetes mellitus (T2DM) was studied in non-obese diabetic Goto–Kakizaki (GK) rats.

Methods Seventeen 14-week-old male GK rats were divided into three groups: SJA bypassing 60 % of the small bowel length, sham-operated jejunoileal bypass (Sham group), and control animals. Rats were observed for 10 weeks after surgery. Fasting blood glucose (FBG) levels and oral glucose tolerance test (OGTT) were measured before and after the procedure.

Results Animals with SJA exhibited normalization of FBG levels from the 1st and up to the 10th postoperative week when the experiment terminated. OGTT compared with sham-operated and control groups was also significantly better at 3 and 8 weeks postoperatively.

Conclusions A simple SJA, diverting the food and biliopancreatic secretion to the distal small bowel, was able to normalize both FBG levels and OGTT in a non-obese diabetic rat model.

Keywords Jejunoileal anastomosis · Metabolic surgery · Goto–Kakizaki rat · Diabetes type 2

Introduction

Surgical treatment of type 2 diabetes mellitus has been discussed during the Diabetes Surgery Summit Consensus conference in Rome. It was agreed that bariatric procedures are able to induce long-term remission of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in morbidly obese patients [1] and that best results are obtained from those operations that are diverting food and biliopancreatic secretions to the distal small bowel, such as the gastric bypass [2] and the biliopancreatic diversion [3]. At this historical meeting, the need of new metabolic procedures focused on the management of diabetes was also stressed [4]. Since then, a number of new operations have been developed and utilized in obese and non-obese diabetic patients, under strict ethical considerations [5–7]. Such operations are still considered investigational and should be very cautiously applied on diabetic patients.

For enhancing weight loss in morbidly obese patients, the addition of a side-to-side jejunoileal anastomosis to sleeve gastrectomy has previously been described from our group [8]. The very successful results in diabetic remission, observed following this procedure in morbidly obese diabetic patients, lead us to the assumption that diverting and accelerating the food transmission into the distal small bowel with a simple jejunoileal anastomosis, in non-obese diabetic patients where weight loss is not the main goal, will act therapeutically by stimulating the L cells of the ileum for incretins production. Therefore, side-to-side jejunoileal anastomosis (SJA) was performed in Goto–Kakizaki (GK) rats in order to determine whether this food-diverting procedure is able to induce diabetes control in a non-obese animal model and establish a

John Melissas and Drakos Peirasmakis contributed equally to this work.

✉ John Melissas
melissas@med.uoc.gr

Drakos Peirasmakis
peirasmakis@yahoo.gr

Vasileios Lamprou
blambrou@hotmail.com

John Papadakis
papadakisja@hotmail.com

¹ Bariatric Unit, Department of Surgical Oncology, University of Crete, 164 Erythreas str, Heraklion 71409, Greece

² Department of Medicine, Heraklion University Hospital, Medical School, University of Crete, Heraklion, Greece

suitable experimental setting for further studies of the mechanism/s for diabetes control.

Experimental Materials and Methods

Animals and Diets

Nine to 10 week-old male diabetic, normolipidemic GK rats were purchased from "Charles River" Research Models and Services (Boston, USA). All animals were housed in individual cages under standard conditions (constant ambient temperature of 22 °C and humidity of 60 % in a 12-h light/dark cycle) in the animal house, Heraklion University Hospital, with free access to water. Animals were fed with a 2 % fat and 16.5 % protein rat chow diet (Kounker, Athens, Greece) before operation. The animal experiment in this study was approved by the Ethics Committee of the Medical School, University of Crete, and received permission from Heraklion Regional Veterinary Service. All applicable institutional and/or national guidelines for the care and use of animals were followed.

Experimental Design

Rats were allowed 4 weeks for acclimation before the experiment. After that, 17 rats randomly underwent one of the following procedures: SJA, 11 animals; sham side-to-side jejunioleal anastomosis (SSJA): 4 animals; or no intervention (controls): 2 animals. Weight, fasting glucose, cholesterol, triglycerides, and oral glucose tolerance test (OGTT) were measured at intervals according to the experimental schedule.

The operative times (time from the beginning of the midline abdominal incision to the end of suturing of the abdominal incision) of SJA and SSJA groups were accurately recorded. Moreover, the time of first postoperative defecation (an indicator of postoperative recovery time) and all postoperative complications were extensively recorded.

Surgical Techniques

Before operations, rats were fasted overnight for 12 h. Rats were anesthetized with ketamine hydrochloride 50 mg/ml (Molteni Farmaceutica, Firenze, Italy) during the surgery. SJA procedure (Fig. 1) involved (1) a 4-cm midline abdominal incision, (2) measurement of the length of the entire small intestine from the Treitz ligament to the ileocecal valve, (3) estimation of the length of small bowel equal to 20 % of its entire length, (4) identification of a point distal to the Treitz ligament at a distance equal with 20 % of the total bowel length, (5) identification of a point proximal to the ileocecal valve at a distance equal with 20 % of the total bowel length, (6) side-to-side anastomosis between jejunum and ileum at the measured points distal to the Treitz and proximal to the

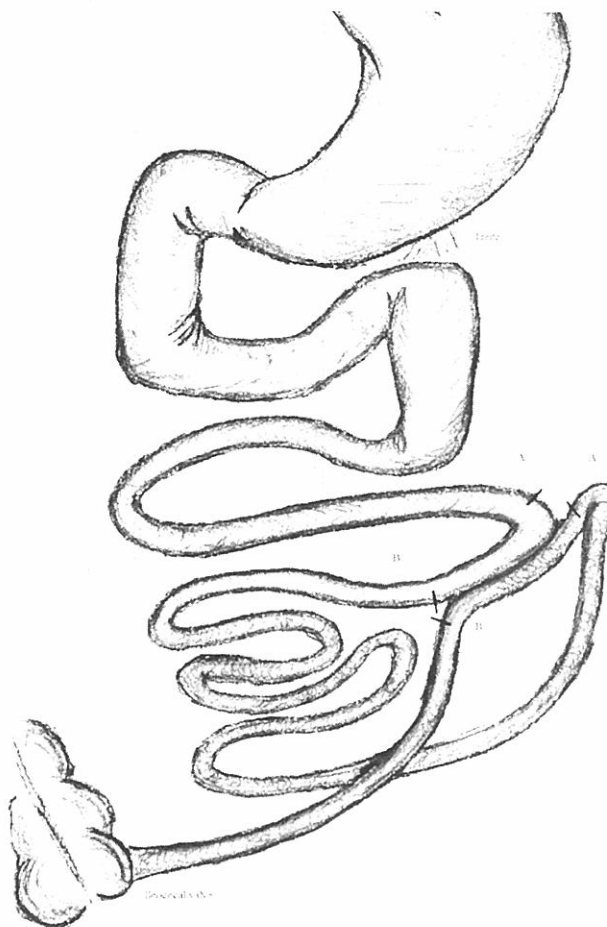


Fig. 1 Side-to-side jejunioleal anastomosis. In the experimental animals, 60 % of the small bowel length was bypassed

ileoceleal valve using 6–0 polydioxanone monofilament absorbable sutures (PDS; Johnson and Johnson, USA), (7) closure of the abdominal incision using 4–0 polyglycolic acid absorbable sutures (Safil Braun, Tuttlingen Germany), and (8) closure of the skin incision with subcuticular suture with the same suturing material.

Sham operations were performed by the same abdominal incisions and same jejunioleal anastomosis. Thereafter, the anastomosis was taken down with restoration of the small bowel continuity using 6–0 PDS sutures.

Rats had free access to water 2 h after surgery as well as free access to food 24 h postoperatively. Food intake was not limited. Both groups were fed the same perioperative diet. Weight was measured every 7 days until the 10th week when the study was terminated.

Biochemical Tests

Blood glucose, cholesterol, and triglycerides were measured using a quantitative instrument (Accutrend Plus, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany). Before operation and every

week postoperatively, from the 1st until the 10th when the experiment was terminated, blood samples were collected after 12 h overnight fast from the tail's vein of conscious rats, for measuring of serum glucose levels. Cholesterol and triglyceride levels were measured before operation and at the third and the eighth postoperative weeks. OGTT was performed preoperatively and at 3 and 8 weeks after surgery. After an overnight fast, rats were administrated with 1 g/kg glucose by oral gavage and blood glucose levels were measured before, 30, 60, and 120 min after the oral gavage.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with SPSS 17.0. Data was expressed as median and range. All *p* values are two-tailed. Because of the small animal numbers in the three groups, data were compared using non-parametric tests for different population. Mann–Whitney *U* tests were used for comparisons between groups and Wilcoxon paired test for intra-group comparisons. *p*<0.05 was considered statistically significant.

Results

Operation Time, Postoperative Recovery Time, and Postoperative Complications

All operations were successful. However, compared with SJA, the operation time 47.5 min (range 25–60 min) vs 89.5 min (range 45–105 min) of SSJA was longer (*p*<0.01). There was no significant (NS) differences in postoperative recovery time for SJA, 2 days (range 1–3 days) vs SSJA, 2 days (range 1–2 days) (*p*=0.9). One SJA rat died from intestinal obstruction, due to torsion of the anastomosis along the longitudinal axis, at day 32 after the operation. Neither deaths nor complications were observed in the sham-operated and control groups.

Small Bowel Lengths

At 14 week, the measured average intestinal length of SJA animals from Treitz ligament to the ileocecal valve was 89 cm (range 70–118 cm) and for SSJA animals 84 cm (range 65–95 cm) (*p*=0.57 NS).

Weight and Postoperative Weight Loss

At week 0, the median weight for the three groups was as follows: SJA 358 g (range 354–366 g), SSJA 355.5 g (range 345–360 g), and controls 360 g (range 355–365 g). The *p*-values for the differences between groups were SJA vs Sham

SJA *p*=0.32, SJA vs controls *p*=0.9, and SSJA vs controls *p*=0.36, all NS.

Animals in SJA group experienced loss of weight from the first and up to 4 weeks after the operation. The median %TWL observed at that time point was 7.2%. The weight of the rats in this group was stabilized thereafter but remained reduced comparing with the pre-operative values (*p*<0.001) until the end of the experiment (Fig. 2).

Glucose Metabolism

Glucose

Animals in the control group and those in SJA and SSJA groups have no statistically different fasting glucose levels before the procedures. SJA: median 213.5 mg/dl (range 181–260), controls: median 308 mg/dl (range 280–336), and Sham: median 235 mg/dl (range 219–248). SJA vs Sham *p*=0.4 NS, SJA vs controls *p*=0.062 NS, and Sham vs controls *p*=0.074 NS.

However, compared with sham-operated rats and controls, the fasting glucose levels were significantly lower in the SJA group (*p*<0.01) from the 1st postoperative week and continued to be within normal range up to the 10th week when the experiment was terminated (Fig. 3).

OGTT

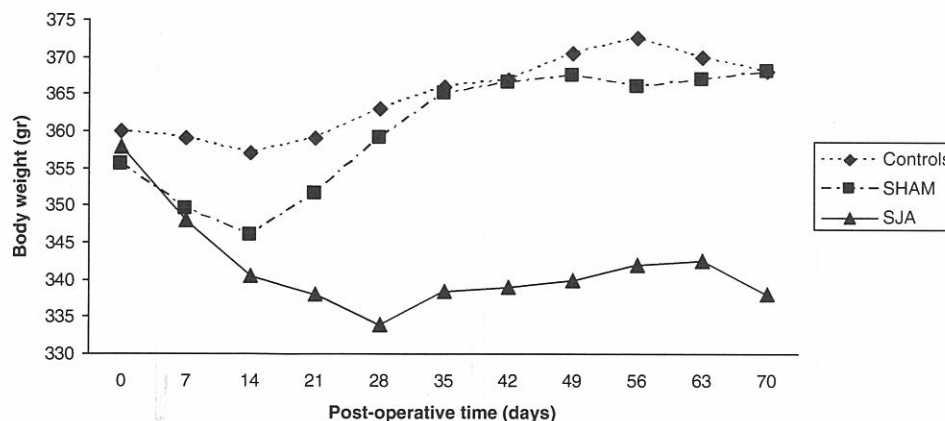
Prior to the procedures, no statistical difference in OGTT was found among all experimental groups. At 120 min following administration of 1 g/kg glucose by oral gavage, the median plasma glucose levels were 301.5 mg/dl (range 261–480 mg/dl) for SJA, 409 mg/dl (range 327–439 mg/dl) for Sham group, and 378 mg/dl (range 300–457 mg/dl) for the control group. SJA vs Sham *p*=0.076 NS, SJA vs control *p*=0.052 NS, and Sham vs control *p*=1.00 NS.

However, all rats in the side-to-side jejunioleal bypass group showed a significant improvement in glucose tolerance test at 120 min following administration of 1 g/kg glucose by oral gavage at 3 and 8 weeks postoperatively [273.5 (57–382) mg/dl; *p*=0.02 and 95.5 (70–241)mg/dl; *p*=0.005, respectively]. On the contrary, no significant changes were observed either in Sham [414 (188–510)mg/dl; *p*=0.72 NS and 414 (188–510)mg/dl; *p*=0.07 NS, respectively] or in the control [383 (346–420)mg/dl; *p*=0.66 NS and 457.5 (400–515)mg/dl; *p*=0.18 NS, respectively] groups (Fig. 4).

Cholesterol and Triglycerides Levels

Serum cholesterol and triglycerides levels had no difference prior to surgery among all experimental groups. No significant differences in those parameters were observed following SJA or Sham procedures.

Fig. 2 Body weight of rats in all groups. Animals in SJA group had progressive weight-loss until the 28th post-operative day, where the maximum % total body weight-loss of 7.2% was evidenced. Thereafter, the weight of SJA animals remained reduced until the end of the experiment ($p < 0.05$)



Discussion

This experiment study on a non-obese diabetic rat model showed that by diverting food and biliopancreatic secretion to the distal small bowel, by a simple jejunoileal anastomosis, glucose homeostasis is restored. Many pathophysiological mechanisms may be contributing to diabetes remission observed in this non-obese rat model. It is noticeable that none of the animals in this study developed diarrhea or other symptoms and signs of malabsorption, following this procedure. However, even without sleeve gastrectomy, simple jejunoileal anastomosis resulted in minimal weight loss. In the animal model following bypass of 60 % of the small bowel length, %TWL of 7.2 % were observed the first 4 postoperative weeks, followed by weight stabilization.

Nevertheless, the weight loss seen postoperatively in the animals can be explained by the fast transmission of food in the distal small bowel and the release of incretins which are known to result into satiety signals and therefore in reduction of calorie intake [9–11]. To test this hypothesis, further studies are in progress in our institution.

Although there is no question that durable weight loss improves insulin sensitivity which contributes to diabetes control [12], the weight loss observed in the SJA animals cannot fully

explain the rapid remission of diabetes. Other mechanisms are very likely to be responsible for diabetes control, following side-to-side jejunoileal bypass. Our previous studies showed a positive effect in glucose homeostasis following operation with fast transmission of the food into the distal gut, such as the sleeve gastrectomy [9, 13]. The present study suggests that the effective improvement of T2DM at early stage after the SJA is mediated by rapid improvement in insulin sensitivity independent of weight loss [4, 8, 14]. It can be speculated that the GLP-1 and PYY released from the gut is the possible mechanism for diabetes control, apart from the weight loss that occurred postoperatively [9, 10].

Four possible anti-diabetic theories have been developed to explain the postoperative diabetes remission: (a) the weight loss hypothesis [12], (b) the ghrelin hypothesis [15], (c) the foregut hypothesis [16], and (d) the hindgut hypothesis [17].

Weight loss was observed in our study in the SJA animals. Although the loss of weight was not extensive and up to 7.2 % in rats, this may play a role in diabetes remission. Nevertheless, it has been proven that weight loss after surgery plays an important role in the long-term improvement of glucose homeostasis [10, 12]. However, control of glucose homeostasis was evident from the early postoperative period and before substantial weight loss in our patients and in the experimental

Fig. 3 Fasting serum glucose levels in SJA and SSJA animals before and after surgery and in the control group. Fasting serum glucose levels in SJA animals were significantly reduced ($p < 0.01$) during the whole post-operative period (7–70 days). Animals in Sham and control groups had no significant changes in fasting serum glucose levels

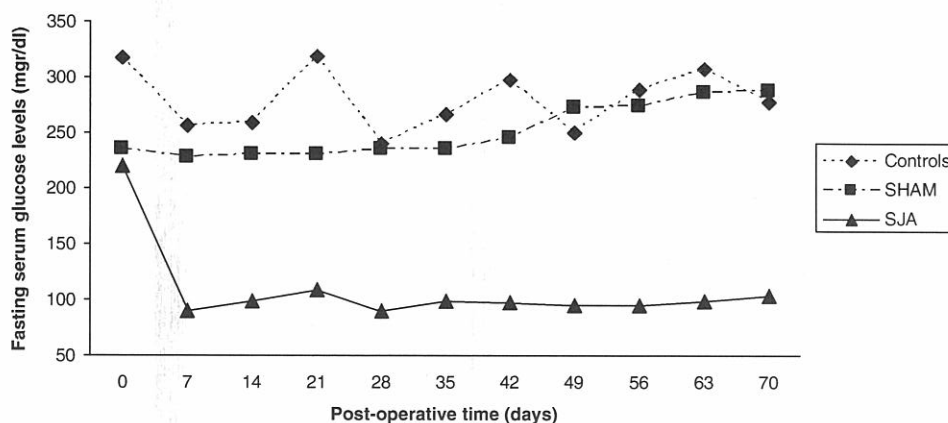
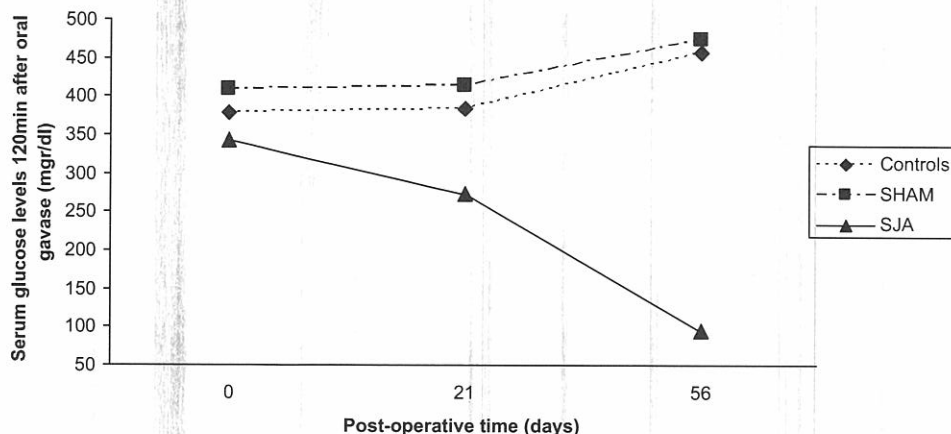


Fig. 4 Oral glucose tolerance test, after administration of 1 g/kg glucose by oral gavage. The SJA group had a significant reduction of serum glucose levels 120 min after the gavage, at 21 days ($p < 0.05$) and 56 days ($p < 0.01$) post-operatively. In Sham and control groups, no significant changes were observed



animals, suggesting that other mechanisms are significantly contributing in diabetic control [9, 18, 19].

The stomach was not altered with this operation; therefore, the ghrelin theory cannot be confirmed from this study. Our findings do not support the foregut hypothesis, since the proximal jejunum remained intact and food was getting in contact with the bowel mucosa.

Our findings might well be explained by the hindgut hypothesis, from the rapid delivery of nutrients to the distal bowel, where the vast majority of the L cells which are producing incretins such as GLP-1 and PYY [9, 18, 19].

Those enteropeptides are considered as extremely important parameters for long-term remission of diabetes by reducing appetite, improving insulin sensitivity, inhibiting pancreatic β -cells apoptosis, and stimulating proliferation and differentiation of insulin secreting β -cells. Additionally, GLP-1 inhibits gastric secretion and motility. This delays and protracts carbohydrate absorption and contributes to a satiating effect [20, 21]. Thus, GLP-1 is now being used in the clinic to improve glucose tolerance and control T2DM [20].

Finally, following SJA in rats, cholesterol and triglyceride levels remained unchanged until postoperative day 56. Longer follow-up period is required to investigate if any change in lipids profile will be statistically evidenced in this normolipidemic animal model. As shown in dyslipidemic diabetic patients, a period of several years is necessary following control of the disease, to normalize the lipid profile [22].

We used Goto-Kakizaki rats, a non-obese effective and economical diabetic experimental model [21, 23], in order to investigate the safety of SJA and its effectiveness on diabetes control. To our knowledge, studies on the effects of this novel operation in animals or in non-morbidly obese diabetic patients have not been reported.

This procedure diverts food and biliopancreatic secretion to the distal gut bypassing a significant part of the small intestine. Although there is no blind bowel loop after SJA, the possibility of unpleasant pathophysiological consequences should not be overlooked or underestimated. Micronutrient and

macronutrient deficiencies particularly for iron, zinc, vitamins B and D, calcium, and albumins can be manifested in the early or late postoperative period [24, 25]. Bile salt diversion may lead to malabsorption and diarrhea, improper balance of intestinal bacteria, and alteration of microbiota [26, 27]. The possibility of small bowel bacteria overgrowth syndrome due to the anatomical disturbance of the gut should also kept in mind [28, 29]. This experimental study was not designed to investigate the above possible side effects. In fact, during the 10 weeks postoperative period of animal's observation, none of the rats developed any suspicious sign or symptom such as diarrhea, loss of appetite, edema, abdominal distension, etc.

One animal died from intestinal obstruction in 32nd postoperative day. Although in the rats no mesenteric defect management to prevent this complication was undertaken, if this operation would be implemented in humans, closure of the mesenteric defect below the distal loop is absolutely necessary, as we have learned from the implementation of this procedure, with sleeve gastrectomy, in morbidly obese patients.

This experimental research is an interventional before and after study and has a limitation. The comparisons with the sham group and the control group are simply indicative and confirmatory of the main goal which is largely the outcome after the intervention. Therefore, the results of the comparison among the three different groups must interpret with caution because of the small-sized groups.

In conclusion, simple side-to-side jejunoileal anastomosis, bypassing a large part of the mid small bowel for T2DM control, is reported for the first time in experimental animals. Experimental results and preliminary data from the implementation of this new procedure are encouraging. Further studies are in progress in our institution in diabetic rats and diabetic patients with BMI 25–35 kg/m², in order to further evaluate the safeness and effectiveness of this novel procedure.

Conflict of Interest The authors declare that they have no competing interests.

Compliance with Ethical Standards All applicable institutional and/or national guidelines for the care and use of animals were followed. This article does not contain any studies with human participants.

Informed Consent Informed consent is not applicable in this study.

References

- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002–13.
- De Sa VC, Ferraz AA, Campos JM, et al. Gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes in patients with a BMI of 30 to 35 kg/m². *Obes Surg*. 2011;21(3):283–7.
- Scopinaro N, Papadia F, Marinari G, et al. Long-term control of type 2 diabetes mellitus and the other major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion in patients with BMI < 35 kg/m². *Obes Surg*. 2007;17(2):185–92.
- Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus conference recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2010;251(3):399–405.
- Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro JS, et al. Duodenal-jejunal bypass for the treatment of type 2 diabetes in patients with body mass index of 22–34 kg/m²: a report of 2 cases. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3(2):195–7.
- De Paula AL, Stival AR, Halpern A, et al. Improvement in insulin sensitivity and β -cell function following ileal interposition with sleeve gastrectomy in type 2 diabetic patients: potential mechanisms. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(8):1344–53.
- Santoro S, Castro LC, Velhote MC, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a potent for metabolic syndrome and obesity. *Ann Surg*. 2012;256(1):104–10.
- Melissas J, Peppe A, Askoxilakis J, et al. Sleeve gastrectomy plus side-to-side jejunoileal anastomosis for the treatment of morbid obesity and metabolic diseases: a promising operation. *Obes Surg*. 2012;22(7):1104–9.
- Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, et al. Alterations in gut hormones after laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective clinical and laboratory investigational study. *Ann Surg*. 2013;257(4):647–54.
- Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009;250(2):234–41.
- De Silva A, Bloom SR. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver*. 2012;6(1):10–20.
- Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248–56.
- Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, Dimitriadis E, et al. Sleeve gastrectomy—a “food limiting” operation. *Obes Surg*. 2008;18(10):1251–6.
- Melissas J, Leventi A, Klinaki I, et al. Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg*. 2013;258(6):976–82.
- Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definite bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg*. 2010;20(5):535–40.
- Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006;244(5):741–9.
- Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2008;18(8):574–9.
- Bikman BT, Zheng D, Pories WJ, et al. Mechanism for improved insulin sensitivity after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4656–63.
- Chambers AP, Jessen L, Ryan KK, et al. Weight-independent changes in blood glucose homeostasis after gastric bypass or vertical sleeve gastrectomy in rats. *Gastroenterology*. 2011;141(3):950–8.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194–206.
- Sun D, Liu S, Zhang G, et al. Type 2 diabetes control in a nonobese rat model using sleeve gastrectomy with duodenal-jejunal bypass (SGDJB). *Obes Surg*. 2012;22(12):1865–73.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59.
- Akash MS, Rehman K, Chen S. Goto-Kakizaki rats: its suitability as non-obese diabetic animal model for spontaneous type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(5):387–96.
- Stein J, Stier C, Raab H, et al. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(6):582–609.
- Topart P, Becouam G, Salle A, et al. Biliopancreatic diversion requires multiple vitamin and micronutrient adjustments within 2 years of surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10(5):936–41.
- Penney NC, Kinross JM, Newton RC, Purkayastha S. The role of bile acids in reducing the metabolic complications of obesity after bariatric surgery: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2015 Jun 17 doi: 10.1038/ijo.2015.115
- Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Konigsrainer A et al. Effect of surgical and dietary weight loss therapy for obesity in gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int* 2015;806248 doi: 10.1155/2015/806248
- Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass in obese patients. *Nutr Res*. 2008;28(5):293–8.
- Ishida RK, Faintuch J, Paula AM, et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg*. 2007;17(6):752–8.