



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Καταγραφή του χρόνου διάβασης της τροφής
από το ανώτερο πεπτικό
πριν και μετά λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή



Διδακτορική διατριβή

Αικατερίνη Λεβέντη

Χειρουργός

Ηράκλειο 2015

Τριμελής Επιτροπή

*Επιβλέπων: **Μελισσάς Ιωάννης**, καθηγητής*

*Συνεπιβλέπων 1ος: **Κουκουράκη Σοφία**, αναπληρώτρια καθηγήτρια*

*Συνεπιβλέπων 2ος: **Καρκαβίτσας Νικόλαος**, καθηγητής*

Επταμελής Επιτροπή

1. *Καθηγητής - **Ι. Μελισσάς** (Επιβλέπων)*
2. *Επίκουρη Καθηγήτρια - **Σ. Κουκουράκη** (μέλος 3μελούς)*
3. *Καθηγητής - **Γ. Χαλκιαδάκης***
4. *Αναπληρωτής Καθηγητής - **E. De Bree***
5. *Αναπληρωτής Καθηγητής - **Ι. Δαλέζιος***
6. *Αναπληρωτής Καθηγητής - **Κ. Περισυνάκης***
7. *Αναπληρωτής Καθηγητής - **Ι. Μουζάς***

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΟΣΜΗΤΟΡΑΣ ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΑΚΗΣ

*Στον πατέρα μου, που μου έδειξε το δρόμο
και στη μητέρα μου, που μου κράτησε το χέρι για να τον περπατήσω.*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	11
----------------	----

A. Γενικό μέρος

1. ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	13
1.1 Εισαγωγή	13
1.1.1 Μηχανισμοί πέψης της τροφής	14
1.1.2 Λειτουργικά τμήματα/διαμερίσματα πεπτικού	15
1.1.3 Ιστολογία τοιχώματος γαστρεντερικού σωλήνα	16
1.1.4 Νευρομυϊκό και ενδογενές εντερικό σύστημα	18
1.2 Στοιχεία μακροσκοπικής και μικροσκοπικής ανατομικής ανωτέρου πεπτικού	19
1.2.1 Στόμαχος	19
1.2.1α Μακροσκοπική ανατομική του στομάχου	19
1.2.1β Μικροσκοπική ανατομική του στομάχου	24
1.2.1γ Το πνευμονογαστρικό νεύρο και ο κυρίαρχος ρόλος του στην φυσιολογία του γαστρεντερικού	26
1.2.2 Λεπτό έντερο	32
1.2.2α Δωδεκαδάκτυλο	32
1.2.2β Νήστιδα και ειλεός	34
1.2.2γ Ειλεοτυφλική συμβολή/ βαλβίδα	38
2. Νευροορμονικός έλεγχος της γαστρεντερικής λειτουργίας	42
2.1 Εισαγωγή	42
2.2 Γενικές αρχές νευροορμονικής ρύθμισης	42
2.2.1 Ειδικές μορφές επικοινωνίας	42
2.3 Ενδοκρινική ρύθμιση	44
2.3.1 Γαστρεντερικές ορμόνες	45
2.4 Έλεγχος πρόσληψης τροφής και όρεξης	49

2.5	Επιπλέον παράγοντες που συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού	55
2.5.1	Συμμετοχή του λιπώδους ιστού: λεπτίνη και ινσουλίνη	56
2.5.2	Συμμετοχή της μικροβιακής χλωρίδας στον μεταβολισμό με την μορφή του ενδοκρινικού οργάνου	57
3.	Κινητικότητα Πεπτικού	59
3.1	Βασικές αρχές γαστρικής κινητικότητας	59
3.1.1	Ο ρόλος του στομάχου	59
3.1.2	Λειτουργικά διαμερίσματα του στομάχου	60
3.1.3	Νεύρωση του στομάχου	60
3.1.4	Χαρακτηριστικά γαστρικής κινητικότητας	61
3.1.4α	Βασικός ηλεκτρικός ρυθμός	61
3.1.4β	Λειτουργία της γαστρικής δεξαμενής	62
3.1.4γ	Λειτουργία της γαστρικής αντλίας	64
3.1.4δ	Γαστρική κένωση	67
3.1.4ε	Ρυθμιστικοί παράγοντες της γαστρικής κινητικότητας και της γαστρικής κένωσης	68
3.2	Βασικές αρχές κινητικότητας του λεπτού εντέρου.	71
3.2.1	Τύποι συσταλτικότητας του λεπτού εντέρου	72
3.2.2	Προέλευση των συσταλτικών μοτίβων κινητικότητας του λεπτού εντέρου	73
3.2.3	Ρύθμιση της μεταφοράς του χυμού κατά μήκος του εντέρου	74
3.2.3	Μεσογευματική κινητικότητα στομάχου και λεπτού εντέρου	75
4.	Παχυσαρκία	76
4.1	Εισαγωγή	76
4.2	Ορισμός	77
4.3	Το μέγεθος του προβλήματος	78
4.4	Η παχυσαρκία ως νόσημα και τρόποι εκτίμησής της	84
4.4.1	Εισαγωγή	84

4.4.2	Δείκτες αξιολόγησης της παχυσαρκίας	84
4.4.2α	Ανθρωπομετρικές μέθοδοι	85
4.4.2β	Εργαστηριακές Μέθοδοι	88
4.5	Παθοφυσιολογία και αιτιολογία της παχυσαρκίας	90
4.5.1	Απόψεις για τη γέννηση της παχυσαρκίας	93
4.5.2	Θεωρία του προκαθορισμένου σημείου βάρους (Set Point Theory of Weight) και ο επαναπροσδιορισμός της παχυσαρκίας σαν διαταραχή ομοιόστασης	93
4.5.3	Επιμέρους αιτιολογικοί παράγοντες και το Παχυσαρκιογόνο περιβάλλον	96
I.	Ακατάλληλη διαίτα ή ανεπαρκής δραστηριότητα	96
II.	Ποσότητα ή είδος της διατροφής	97
III.	Αδενοϊοί	99
IV.	Μικροβιακή χλωρίδα	100
V.	Νεογνική παχυσαρκία μητρικός θηλασμός	103
VI.	Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες	103
VII.	Χρονοβιολογία	108
VIII.	Διαταραχές Συμπεριφοράς που σχετίζονται με παχυσαρκία	109
IX.	Εθισμός στην τροφή	112
4.6	Κλινικές επιπτώσεις παχυσαρκίας	114
4.6.1	Νοσήματα που οφείλονται σε υπερέκκριση ουσιών από τα λιποκύτταρα	114
I.	Μεταβολικό Σύνδρομο	115
II.	Αντίσταση στην ινσουλίνη	117
III,	Σακχαρώδης διαβήτης	119
IV.	Αθηρογόνος υπερλιπιδαιμία	121
V.	Υπέρταση	123

VI.	Καρδιαγγειακή λειτουργία	124
VII.	Ηπατικές και γαστρεντερικές διαταραχές	125
VIII.	Αναπαραγωγικό σύστημα και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών	127
IX.	Καρκίνος	128
4.6.2	Νοσήματα που προκαλούνται από αυξημένη εναπόθεση λίπους	129
I.	Αναπνευστικές διαταραχές	129
II.	Μυοσκελετικό	133
III.	Ψυχική υγεία και νόσηση	134
5.	Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας	136
5.1	Εισαγωγή	136
5.1.1	Παρεμβάσεις στη συμπεριφορά : Δίαιτα, άσκηση και γνωσιακή θεραπεία	137
I.	Δίαιτα	138
II.	Άσκηση	142
III.	Θεραπείες συμπεριφοράς	144
5.2	Φαρμακευτική θεραπεία	146
5.3	Βαριατρική χειρουργική	150
5.3.1	Ιστορική Αναδρομή	150
α.	<u>Κυρίως δυσαπορροφητικές επεμβάσεις:</u>	152
▪	Νηστιδοκολική παράκαμψη	152
▪	Νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη	153
β.	<u>Μεικτές δυσαπορροφητικές και περιοριστικές επεμβάσεις:</u>	155
▪	Χολοπαγκρεατική παράκαμψη (Bilopancreatic diversion-BPD ή επέμβαση Scopinaro)...	155
▪	Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή ή απλώς Δωδεκαδακτυλική εκτροπή (Duodenal Switch-DS)	156

▪ Γαστρική παράκαμψη	159
γ. <u>Περιοριστικές επεμβάσεις</u>	162
▪ Οριζόντια και κάθετη γαστροπλαστική	162
▪ Γαστρικός δακτύλιος	164
δ. <u>Ανορεξιογόνος Επέμβαση-Επιμήκης γαστρεκτομή/Sleeve</u> .	165
5.3.2 Λαπαροσκοπική Βαριατρική χειρουργική	167
5.3.3 Ενδείξεις Βαριατρικής Χειρουργικής	168
5.3.4 Τύποι συχνότερων επεμβάσεων	170
▪ Επιμήκης γαστερεκτομή	171
▪ Γαστρικός δακτύλιος	174
▪ Γαστρική παράκαμψη	176
▪ Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή	181

B. Ερευνητικό ερώτημα Σκοπός και Σχεδιασμός της μελέτης	184
---	------------

Γ. Ειδικό μέρος	186
------------------------------	------------

▪ <i>Σκοπός της μελέτης</i>	<i>186</i>
▪ <i>Σχεδιασμός της μελέτης</i>	<i>187</i>
▪ <i>Πληθυσμός της μελέτης</i>	<i>188</i>
▪ <i>Φόρμα καταγραφής και Χαρακτηριστικά που σημειώνονται για το κάθε άτομο</i>	<i>188</i>
▪ <i>Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού</i>	<i>189</i>
▪ <i>Χειρουργική Επέμβαση</i> .	<i>189</i>
▪ <i>Μετεγχειρητική Παρακολούθηση</i>	<i>190</i>
▪ <i>Πυρηνική Ιατρική και θέσπιση πρότυπης μεθόδου μελέτης κινητικότητας ανωτέρου πεπτικού</i>	<i>191</i>
▪ <i>Στατιστική επεξεργασία</i>	<i>203</i>

▪ Αποτελέσματα	203
1. Γαστρική Κένωση	205
2. Η κινητικότητα του λεπτού εντέρου	207
3. Τυφλό και λειτουργία της ειλεοτυφλικής βαλβίδας	208
▪ Συζήτηση	209
▪ Συμπεράσματα	218
▪ Περίληψη	220
▪ Summary	227

Βιβλιογραφία	233
---------------------------	------------

Παράρτημα

▪ ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ	289
▪ Φόρμα Καταγραφής Στοιχείων	291
▪ Ανάτυπο ξενόγλωσσας δημοσίευσης	297

Πρόλογος

Όταν ο καθηγητής κος Μελισσάς μου ανέθεσε τη διδακτορική αυτή διατριβή, τα αισθήματά μου ήταν μεικτά. Από τη μια ήμουν ενθουσιασμένη με την ιδέα του σχεδιασμού και της εκπόνησης μιας πρωτότυπης ερευνητικής εργασίας αλλά από την άλλη ομολογώ ότι ήμουν κάπως προβληματισμένη με το θέμα της. Ενώ έβλεπα το πάθος του καθηγητή για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας βαθιά μέσα μου δεν μπορούσα να το συμμεριστώ, μια και εγώ όπως δυστυχώς η πλειοψηφία των γιατρών και της κοινωνίας, θεωρούσα ότι οι παχύσαρκοι είναι απλώς κάποιοι που δεν έχουν ισχυρή θέληση και καταναλώνουν υπερβολική ποσότητα τροφής.

Ωστόσο πολύ γρήγορα η έρευνα που έκανα για την υποστήριξη του πειραματικού μέρους της διατριβής αυτής, μου αποκάλυψε ένα πεδίο που δεν είχα καν φανταστεί. Όχι μόνο το πρόβλημα της παχυσαρκίας αποτελεί μια σύγχρονη πανδημία αλλά και οι επιπτώσεις για τα άτομα και την κοινωνία είναι τεράστιες. Το χειρότερο είναι ότι στη βάση του βρίσκεται η επέκταση του δυτικού τρόπου ζωής, η εξάλειψη της ιδιαιτερότητας των κατά τόπους πληθυσμών και η ομογενοποίηση των πάντων στο βωμό της παγκοσμιοποίησης του κέρδους και της υπερκατανάλωσης.

Ακόμη περισσότερο αναζητώντας τις αιτίες της παχυσαρκίας διαπίστωσα με έκπληξη πόσο λανθασμένη είναι η πεποίθηση ότι ο παχύσαρκος ουσιαστικά είναι υπεύθυνος για την κατάστασή του. Η παχυσαρκία αποτελεί νόσημα και μάλιστα θανατηφόρο και δυστυχώς το άτομο πολύ λίγο έλεγχο έχει στον περιορισμό και την αντιστροφή της.

Πιστεύω πλέον ότι το πρόβλημα της παχυσαρκίας αποτελεί την έκφραση της καταστροφής που ο σύγχρονος άνθρωπος έχει κάνει στο περιβάλλον του, αλλά αυτή τη φορά αφήνοντας τα σημάδια της πάνω στο ίδιο του το σώμα. Είναι επομένως υποχρέωση όλων των επαγγελματιών υγείας να εμπλακούν ενεργά στον αγώνα για την αντιμετώπισή του.

Ακόμη και σε καθαρά ερευνητικό επίπεδο ο τομέας της παχυσαρκίας είναι συναρπαστικός μια και εμπλέκει τομείς όπως η φυσιολογία του πεπτικού, η χειρουργική, η ενδοκρινολογία ακόμη και η νευροφυσιολογία. Έτσι η μελέτη τόσο της αιτιολογίας όσο και των μεθόδων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας που

ακόμη διαμορφώνονται και διαρκώς βελτιώνονται αποτελεί μια πρόκληση για κάθε νέο επιστήμονα.

Ολοκληρώνοντας λοιπόν το θέμα μου δεν μπορώ παρά να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντά μου, καθηγητή κο Μελισσά, που με προσκάλεσε σε αυτό το «ταξίδι» γνώσης και μου μετέδωσε υπομονετικά το πάθος του τόσο για την έρευνα όσο και την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ελπίζω να μπορέσω να συνεχίσω επάξια τον δρόμο που μου υπέδειξε.

Επίσης αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής κο Καρκαβίτσα, που δεν βρίσκεται πλέον κοντά μας, για την υποστήριξη της ερευνητικής αυτής προσπάθειας σε όλα τα στάδιά της. Ακόμη πολλά οφείλονται την Επίκουρη καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής κα Κουκουράκη που βρίσκονταν δίπλα μου διαρκώς υποστηρίζοντας και ενθαρρύνοντας κάθε βήμα, ακόμη και σε στιγμές που η δική μου πίστη και πειθαρχία υποχωρούσε.

Ανυπολόγιστη είναι και η συνεισφορά του Αναπληρωτή καθηγητή και ακτινοφυσικού κου Περισυνάκη, που άκουσε με ενδιαφέρον και υπομονή τις ιδέες μας και τις μετέτρεψε σε γραφικές παραστάσεις και μαθηματικές εξισώσεις με έναν τρόπο μαγικό. Επίσης τον ευχαριστώ για την βοήθειά που προσέφερε στην στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ οφείλω στην συνερευνήτριά μου Πυρηνική Ιατρό κα Ιφιγένεια Κλινάκη που χωρίς την πολύτιμη βοήθειά της θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση του πειραματικού μέρους. Επιπλέον οι ώρες που περάσαμε μαζί στο τμήμα Πυρηνικής αποτέλεσαν τη βάση για μια ειλικρινή φιλία.

Τέλος αποτελεί ιδιαίτερη τιμή για εμένα η συμμετοχή στην Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή του δασκάλου μου στην χειρουργική Αναπληρωτή καθηγητή κου De Bree, που υποστήριξε ενεργά την έρευνά μας όταν υπήρξε ανάγκη, αλλά και του καθηγητή Κου Χαλκιαδάκη και των αναπληρωτών καθηγητών κου Δαλέζιου και κου Μουζά.

Ηράκλειο, 07/06/2015

1. ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1.1 Εισαγωγή

Αν θέλαμε να απεικονίσουμε τη δομή του γαστρεντερικού συστήματος θα μπορούσαμε να το περιγράψουμε σαν ένα συνεχή αγωγό που εκτείνεται από το στόμα ως τον πρωκτό και συνδέεται κατά την πορεία του με διάφορα όργανα. Σκοπός του είναι να αποτελέσει μια πύλη εισόδου ύδατος και θρεπτικών συστατικών στον οργανισμό. Προκειμένου να επιτευχθεί η λειτουργία αυτή, η προσλαμβανόμενη τροφή αναμειγνύεται με εκκρίσεις που προκύπτουν τόσο από τον ίδιο τον γαστρεντερικό σωλήνα όσο και από τα όργανα που εκβάλλουν σε αυτό, όπως το πάγκρεας η χοληδόχος κύστη και οι σιελογόνοι αδένες. Παράλληλα, εμφανίζεται μια ποικιλία μοντέλων κινητικότητας που χρησιμεύουν για να αναμειχθεί το γεύμα με τις εκκρίσεις του πεπτικού και να προωθηθεί κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Όλη αυτή η διαδικασία στο σύνολό της ορίζεται σαν πέψη και περιλαμβάνει τόσο την κινητικότητα του πεπτικού όσο και την επίδραση ενός συνόλου ενζύμων και χημικών αντιδραστηρίων.

Το τελικό στάδιο αυτής της διαδικασίας αφορά στη μεταφορά των θρεπτικών ουσιών έξω από τον αυλό του γαστρεντερικού, διαμέσου του εντερικού τοιχώματος προς στην αιματική ή λεμφική κυκλοφορία, προκειμένου να μεταφερθούν σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος. Συνολικά αυτή η διαδικασία ορίζεται σαν απορρόφηση. Τελικά, τα κατάλοιπα του γεύματος που δεν μπορούν να απορροφηθούν, μαζί με κυτταρικά υπολείμματα και λιποδιαλυτά προϊόντα του μεταβολισμού, αποβάλλονται από το σώμα.

Σε υγιή άτομα υπάρχει σημαντική πλεονάζουσα ικανότητα των συστημάτων πέψης και απορρόφησης, ώστε να εξασφαλίζεται η πλέον αποτελεσματική αφομοίωση των θρεπτικών συστατικών. Αυτό αναμφίβολα βοήθησε τους προγόνους μας να επιβιώσουν σε συνθήκες που η τροφή σπάνιζε. Δυστυχώς όμως στη σύγχρονη εποχή και ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες αυτή η ικανότητα σε συνδυασμό με την υπεραφθονία τροφής, οδήγησε στην σύγχρονη επιδημία της παχυσαρκίας.

Είναι προφανές λοιπόν ότι η σε βάθος κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την πρόσληψη, πέψη, μετακίνηση και απορρόφηση της τροφής είναι θεμελιώδης προκειμένου όχι μόνο να αποκωδικοποιήσουμε το νόσημα της παχυσαρκίας αλλά και να βρούμε την θεραπεία του.

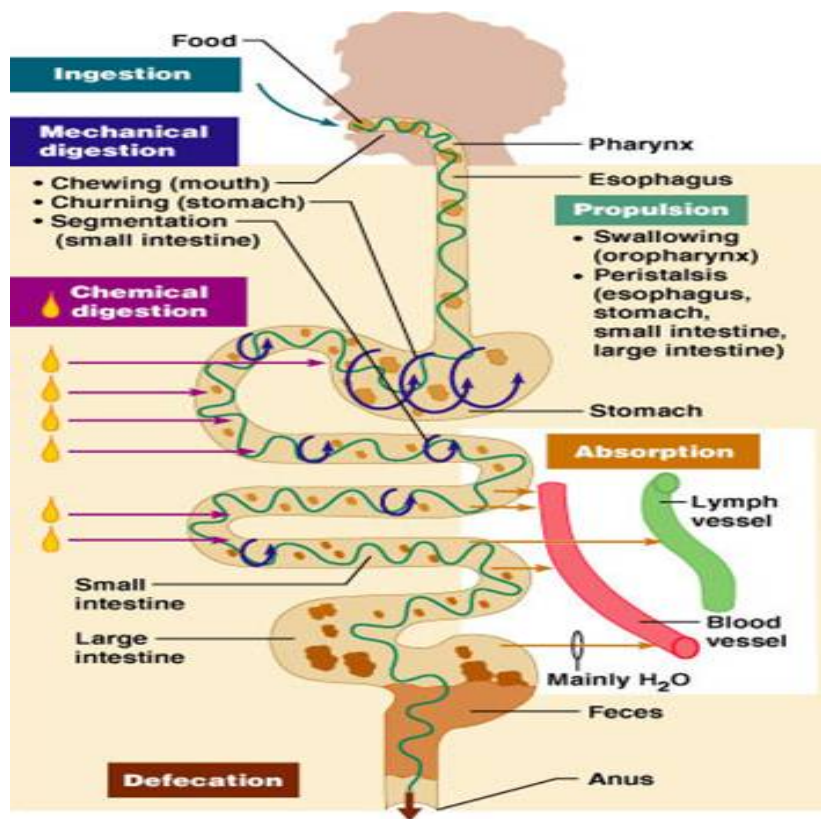
1.1.1 Μηχανισμοί πέψης της τροφής

Μπορούμε να δούμε τον πεπτικό σωλήνα σαν μια νοητή γραμμή **(εικόνα 1)** κατά μήκος της οποίας η τροφή σταδιακά επεξεργάζεται και τα θρεπτικά της συστατικά διασπώνται για να μπορούν να απορροφηθούν από το σώμα.

Η διαδικασία της πέψης περιλαμβάνει:

- **την πρόσληψη**, που γίνεται συνήθως μέσω του στόματος,
- **την προώθηση**, που περιλαμβάνει την κατάποση που ξεκινά εκούσια και συμπληρώνεται με την επίσταση. Κύρια δράση της είναι η μετακίνηση αλλά και η ανάμειξη της τροφής,
- **τη μηχανική πέψη**, που περιλαμβάνει τη μάσηση, την ανάμειξη με σίελο από την γλώσσα, την ανάδευση της τροφής στο στόμαχο και την κατάτμηση της με τις τμηματικές συσπάσεις του λεπτού εντέρου. Η λειτουργίες αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές γιατί όχι μόνο ανακατεύουν την τροφή με τις πεπτικές εκκρίσεις αλλά συντείνουν στην απορρόφησή της, μετακινώντας την στα διάφορα τμήματα του εντέρου.
- **την χημική πέψη**, που αποτελείται από μια σειρά καταβολικών διαδικασιών που περιλαμβάνουν την διάσπαση των σύνθετων συστατικών της τροφής στα δομικά τους μόρια, από ένζυμα που εκκρίνονται στον γαστρεντερικό σωλήνα. Ουσιαστικά ξεκινά από την ανάμειξη της τροφής στην στοματική κοιλότητα με το σίελο και ολοκληρώνεται στο λεπτό έντερο.
- **την απορρόφηση**: που είναι ουσιαστικά το πέρασμα των τελικών προϊόντων της πέψης (μαζί με βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και νερό) από το εντερικό αυλό διαμέσου των κυττάρων του βλεννογόνου στο αίμα ή στη λέμφο. Η διαδικασία αυτή επιτελείται κυρίως στο λεπτό έντερο.

- **και την αφόδευση:** που ουσιαστικά περιλαμβάνει την αποβολή των υπολειμμάτων της πέψης με τη μορφή των κοπράνων.



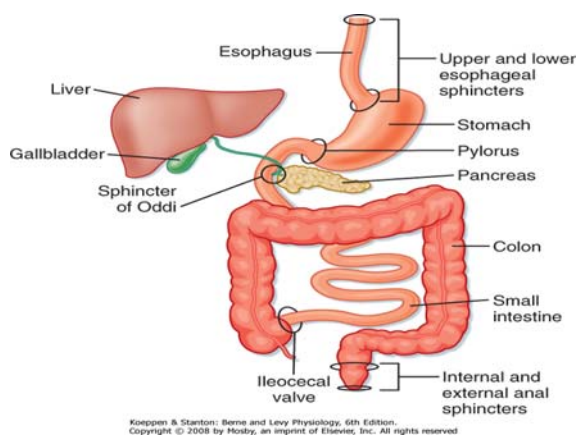
Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση των πεπτικών μηχανισμών.

1.1.2 Λειτουργικά τμήματα/διαμερίσματα του πεπτικού

Η μετακίνηση της τροφής είναι μια αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία και περιλαμβάνει εκλεκτική κατακράτησή της σε ορισμένα σημεία προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η πέψη και απορρόφηση. Αυτή η «διαμερισματοποίηση» του πεπτικού σωλήνα επιτυγχάνεται με μια σειρά εξειδικευμένων λείων μυϊκών ινών που ονομάζονται σφικτήρες. Για παράδειγμα ο πυλωρός ελέγχει την έξοδο της τροφής από το στομάχι και έτσι συγκρατεί το μεγαλύτερο ποσοστό της στο στομάχι ενώ απελευθερώνει σταδιακά μικρά τμήματα στο δωδεκαδάκτυλο προκειμένου η απελευθερούμενη τροφή να αντιστοιχεί στην ποσότητα των πεπτικών ενζύμων και στην διατιθέμενη απορροφητική επιφάνεια. Με παρόμοιο τρόπο η ειλοτυφλική βαλβίδα κατακρατεί το μεγαλύτερο μέρος εντερικής χλωρίδας στο παχύ έντερο, ανοίγοντας μόνο με διαλείπων τρόπο ώστε να επιτρέψει την είσοδο του επεξεργασμένου γεύματος στο κόλον. Η είσοδος τροφής στο δωδεκαδάκτυλο προκαλεί χάλαση του σφικτήρα του Oddi

προκειμένου να απελευθερωθούν χολικές και παγκρεατικές εκκρίσεις στο δωδεκαδάκτυλο

Η **εικόνα 2** δείχνει τη θέση των κύριων γαστρεντερικών σφικτήρων και τα τμήματα που αυτοί ορίζουν.



Εικόνα 2. Η θέση των ανατομικών σφικτήρων του γαστρεντερικού.

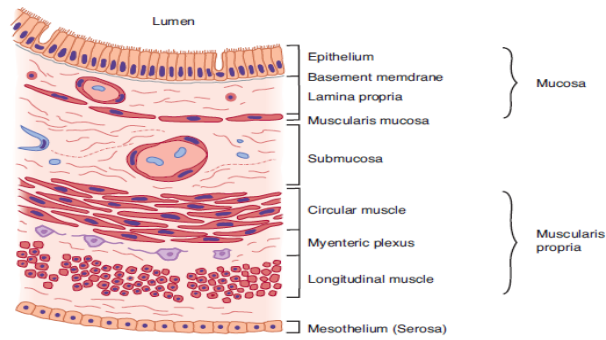
Οι περισσότεροι σφικτήρες τελούν υπό ακούσιο έλεγχο και συσπώνται ή χαλαρώνουν σε απάντηση ερεθισμάτων που απελευθερώνονται κατά την πρόοδο της πέψης και απορρόφησης και τα οποία δεν έχουμε αποκρυπτογραφήσει ακόμη πλήρως. Συχνά λειτουργούν ελεγχόμενοι από το εντερικό νευρικό σύστημα με τρόπο ανεξάρτητο από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

1.1.3 Ιστολογία τοιχώματος γαστρεντερικού σωλήνα

Το έντερο δομικά αποτελείται από λειτουργικές στοιβάδες (**Εικόνα 3**).

Σε έμμεση επαφή με τα συστατικά της τροφής υπάρχει μια στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων. Η επιφάνεια του επιθηλίου μεγιστοποιείται με τη διαμόρφωση κρυπτών και λαχνών. Οι κρύπτες περιέχουν αδενικά-εκκριτικά κύτταρα ενώ οι λάχνες αποτελούν κυλινδρικές προβολές που εκτείνονται στον αυλό που καλύπτεται από επιθηλιακά κύτταρα.

Στη πλειοψηφία του το εντερικό επιθήλιο είναι κυλινδρικό με μια μονήρη στοιβάδα κυττάρων που χωρίζει τον αυλό από τις βαθύτερες στοιβάδες του τοιχώματος. Μια εξαίρεση σε αυτόν τον κανόνα είναι η αρχική μούρα του οισοφάγου που το επιθήλιο είναι πολύστοιβο και πλακώδες.



(Από Barrett KE: *Gastrointestinal Physiology*. McGraw-Hill, 2006)

Εικόνα 3. Οργάνωση του τοιχώματος του εντέρου σε λειτουργικές στοιβάδες.

Ξεκινώντας από βλαστικά κύτταρα στη βάση των κρυπτών στο έντερο και στο μέσο των γαστρικών αδένων στο στομάχι, τα επιθηλιακά κύτταρα ακολουθούν μια σειρά από διαιρέσεις και διαφοροποιούνται σε εξειδικευμένους τύπους κυττάρων. Στο στομάχι ορισμένα από αυτά μεταναστεύουν στο βάθος των αδένων και μετατρέπονται σε chief ή τοιχωματικά κύτταρα που έχουν εκκριτικό ρόλο ή σε ενδοκρινικά κύτταρα. Τα υπόλοιπα από τα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν προς την επιφάνεια και εκκρίνουν βλέννη και διττανθρακικά.

Στο λεπτό έντερο ορισμένα κύτταρα μεταναστεύουν στη βάση των κρυπτών και μετατρέπονται σε μακρόβια Paneth cells (ή Paneth like cells στο παχύ έντερο) που εκκρίνουν αντιμικροβιακούς παράγοντες και διατηρούν την κοιτίδα των βλαστικών κυττάρων. Η πλειοψηφία όμως των κυττάρων μεταναστεύουν στην επιφάνεια και διαφοροποιούνται σε απορροφητικά κύτταρα, ενώ λίγα διαφοροποιούνται σε goblet cells που παράγουν βλέννη ή σε εντεροενδοκρινικά κύτταρα.

Κάτω από το επιθήλιο βρίσκεται μια στοιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού - η βασική μεμβράνη ή lamina propria. Αυτή περιέχει νευρικές απολήξεις και αγγεία καθώς και ένα πλούσιο δίκτυο ανοσολογικών και φλεγμονωδών κυττάρων. Το επιθήλιο και η lamina propria αποτελούν το βλεννογόνο. Ο βλεννογόνος επίσης περιέχει μια λεπτή στοιβάδα λείων μυϊκών ινών που καλείται βλεννογόνιος μυϊκή στοιβάδα και είναι σημαντική για την μετακίνηση των λαχνών. Κάτω από τον βλεννογόνο βρίσκεται ένα πλέγμα από νευρικά κύτταρα που αποτελούν το «υποβλεννογόνιο πλέγμα του Meissner». Πέρα από το βλεννογόνο βρίσκεται μια σειρά από λείες μυϊκές ίνες που εσωτερικά

διατάσσονται κυκλωτερώς και η σύσπασή τους προκαλεί μείωση της διαμέτρου του αυλού και εξωτερικά διατάσσονται επιμήκως και η σύσπασή τους προκαλεί βράχυνση του αυλού. Ο συνδυασμός των κινήσεων αυτών των δύο στοιβάδων οδηγεί στις περίπλοκες μορφές εντερικής κινητικότητας που θα αναπτύξουμε παρακάτω. Μεταξύ τους βρίσκεται ένα δεύτερο νευρικό πλέγμα το «μυεντερικό πλέγμα του Auerbach» που ρυθμίζει την εντερική κινητικότητα.

Εξωτερικά στο μεγαλύτερο μέρος του ο πεπτικός σωλήνας με την εξαίρεση του οισοφάγου καλύπτεται από μια ισχυρή στοιβάδα συνδετικού ιστού τον ορογόνο.

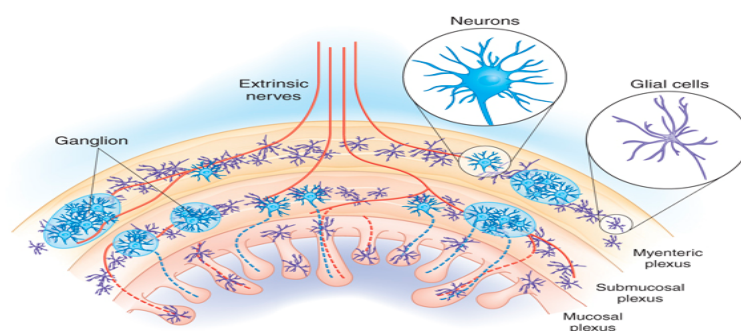
1.1.4 Νευρομυϊκό και Ενδογενές εντερικό σύστημα

Η λειτουργία της κινητικότητας του γαστρεντερικού είναι θεμελιώδους σημασίας τόσο για την προώθηση της τροφής κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα όσο και για την ρύθμιση του διαθέσιμου χρόνου για την πέψη και απορρόφησή της. Τα διάφορα πρότυπα κινητικότητας καθορίζονται από τη συνδυασμό σύσπασης και χάλασης των κυκλωτερών και λείων μυϊκών ινών. Ο έλεγχος της κινητικότητας αυτής επιτελείται τόσο με τη βοήθεια ορμονών που εκκρίνονται σε απάντηση στην πρόσληψη τροφής όσο και με μηνύματα από το αυτόνομο και το εντερικό νευρικό πλέγμα.

Η εξωγενής νεύρωση του εντέρου προέρχεται από το συμπαθητικό και κυρίως από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η συμπαθητική νεύρωση αποτελείται από μεταγαγγλιακές νευρικές ίνες προερχόμενες από τα προσπονδυλικά γάγγλια, ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση από προγαγγλιακές νευρικές ίνες που συνάπτονται με κυτταρικά σώματα στο μυεντερικό πλέγμα. Πολλές από αυτές τις προγαγγλιακές ίνες εμπεριέχονται στο πνευμονογαστρικό νεύρο που διαμέσου των αγγείων διανέμεται στο στομάχι, το λεπτό έντερο το τυφλό και το ανιόν και εγκάρσιο κόλον. Το υπόλοιπο παχύ έντερο λαμβάνει την παρασυμπαθητική του νεύρωση μέσω του πυελικού πλέγματος.

Ωστόσο κυρίαρχο ρόλο στην ρύθμιση της κινητικότητας αλλά και των άλλων λειτουργιών του εντέρου παίζει το ενδογενές νευρικό σύστημα που αποτελείται από νευρώνες των οποίων τα κυτταρικά σώματα εμπεριέχονται στο μυεντερικό και στο υποβλεννογόνο πλέγμα **(Εικόνα 4)**. Οι νευρώνες αυτοί ποικίλουν

μορφολογικά ανάλογα με τους εκκρινόμενους νευρομεταβιβαστές. Το ενδογενές νευρικό σύστημα αποτελεί ουσιαστικά έναν ανεξάρτητο σταθμό επεξεργασίας πληροφοριών που προέρχονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και από το επιθήλιο και τις λείες μυϊκές ίνες του εντέρου. Το σύστημα αυτό ελέγχει την λειτουργία νευρώνων που καθορίζουν την κινητικότητα και την εκκριτική ικανότητα του εντέρου και των οργάνων που σχετίζονται με αυτό και πολλές φορές λειτουργεί με αντανακλαστικά ανεξάρτητα από το κεντρικό νευρικό σύστημα. Λόγω αυτής της σχετικής αυτονομίας αλλά και της πολύπλοκης δράσης του το ενδογενές εντερικό νευρικό σύστημα αποκαλείται από πολλούς σαν ο «μικρός εγκέφαλος».



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση του εντερικού νευρικού συστήματος.

1.2 Στοιχεία μακροσκοπικής και μικροσκοπικής ανατομικής στομάχου και λεπτού εντέρου.

1.2.1 Στόμαχος

1.2.1α Μακροσκοπική ανατομική του στομάχου

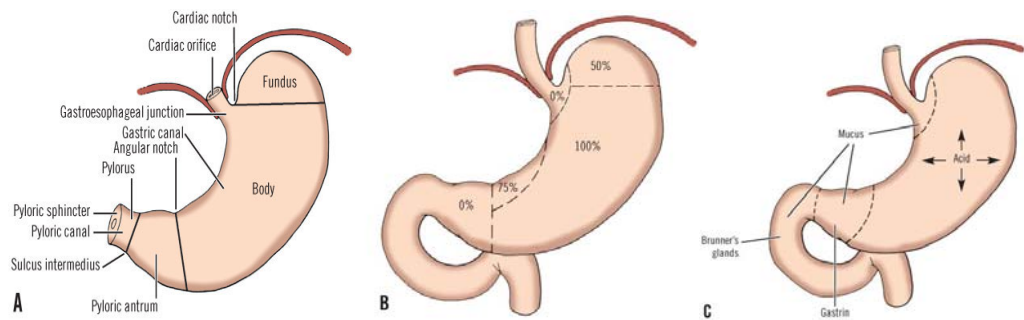
Το στομάχι αποτελεί μια διάταση του πεπτικού σωλήνα που παρεμβάλλεται μεταξύ του οισοφάγου και του δωδεκαδακτύλου. Λειτουργεί κυρίως σαν ρεζερβουάρ μέσα στο οποίο μπορεί να αποθηκευτεί τροφή επιτρέποντας διαλείπουσα πρόσληψη αλλά έχει και πολυάριθμες άλλους ρόλους όπως η πέψη και επεξεργασία των τροφών, η έκκριση ορμονών και η σταδιακή απελευθέρωση του περιεχομένου του στο δωδεκαδάκτυλο. Η χωρητικότητά του εκτείνεται από 30 ml στο νεογνό ως 1.5 με 2 lt στον ενήλικο.

Αναγνωρίζεται ως δομή από την 4^η εμβρυική εβδομάδα σαν διάταση του περιφερικού foregut. Καθώς αναπτύσσεται το ραχιαίο τμήμα μεγαλώνει γρηγορότερα από το κοιλιακό και έτσι σχηματίζεται το μείζων τόξο. Κατά την φάση αυτή περιστρέφεται δεξιόστροφα κατά 90° στον κατακόρυφο άξονα έτσι ώστε το ραχιαίο τμήμα καταλήγει αριστερά και το κοιλιακό δεξιά αντίστοιχα.

Η τελική θέση του ποικίλει σχετικά και αυτό κυρίως οφείλεται στο ότι μόνο δύο σημεία του είναι καθηλωμένα (η γαστρο-οισοφαγική και η γαστρο-δωδεκαδακτυλική συμβολή αντίστοιχα) επιτρέποντας έτσι μια σχετική κινητικότητα. Η γαστρο-οισοφαγική συμβολή βρίσκεται στο ύψος του 10ου θωρακικού σπονδύλου (Θ10) και η γαστροδωδεκαδακτυλική συμβολή που βρίσκεται δεξιά του 1ου οσφυϊκού σπονδύλου (Ο1) στον κατακεκλιμμένο, νήστη ενήλικο. Η γαστροδωδεκαδακτυλική συμβολή σε όρθιο ενήλικο με πλήρες στομάχο μπορεί να βρίσκεται πολύ χαμηλότερα

Χωρίζεται σε τέσσερα ανατομικά διαμερίσματα **(Εικόνα 5)**

- την καρδιακή μοίρα που είναι το κεντρικότερο τμήμα και βρίσκεται περιφερικά και δεξιά της γαστροοισοφαγικής συμβολής.
- Το θόλο που προβάλλεται προς τα επάνω και έρχεται σε επαφή με το αριστερό ημιδιάφραγμα και το σπλήνα.
- Το σώμα που είναι και το μεγαλύτερο τμήμα και βρίσκεται κάτω από το θόλο
- Το άντρο που είναι το περιφερικότερο τμήμα του στομάχου. Καθορίζεται από μια νοητή γραμμή που ενώνει την incisura angularis (που βρίσκεται στα περιφερικά δυο τρίτα του ελάσσονος τόξου), με το σημείο στο μείζον τόξο που οι γαστροεπιπλοϊκές αρτηρίες εισέρχονται στο στομάχι. Το περιφερικό όριο του άντρου αποτελεί ο πυλωρός. Ο πυλωρός αποτελεί μια ψηλαφητή κυλινδρική μυϊκή δομή που εμπεριέχει τον πυλωρικό σφικτήρα.



Εικόνα 5 Μορφολογική και φυσιολογική αναπαράσταση του στομάχου
A. Τρεις νοητές γραμμές το χωρίζουν στο θόλο, σώμα και πυλωρικό άντρο και πυλωρικό άντρο. **B.** Κατανομή των οξεοπαραγωγών τοιχωματικών κυττάρων στις διάφορες περιοχές του στομάχου. **C.** Η περιοχή στην οποία παράγεται γαστρίνη από τους πυλωρικούς αδένες και οι περιοχές (καρδιακή, πυλωρός και εγγύς δωδεκαδάκτυλο) στις οποίες παράγεται βλέννη. (Από Scandalakis Surgical Anatomy, PMP 2004)

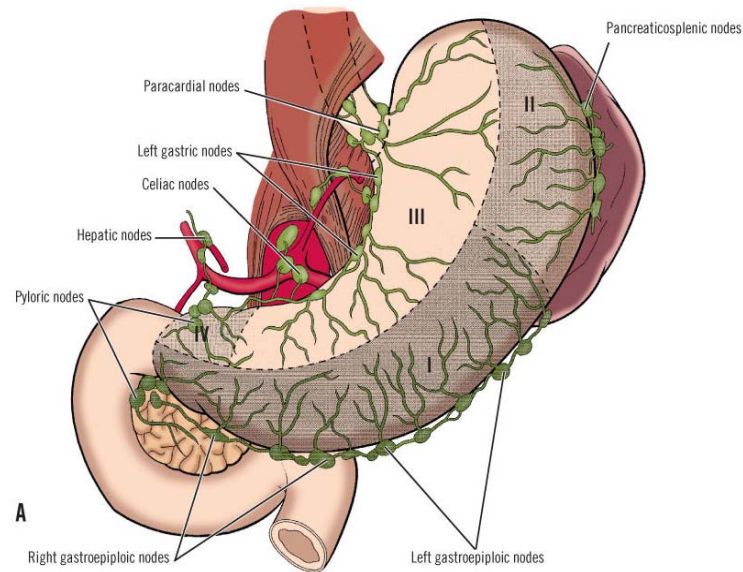
Το στομάχι χαρακτηρίζεται από πολύ πλούσια αγγείωση με εκτεταμένο αποστομωτικό δίκτυο που μπορεί να διατηρήσει το γαστρικό ιστό βιώσιμο ακόμη και όταν καταργηθούν όλες οι βασικές αρτηρίες εκτός από μια. Στο μεγαλύτερο τμήμα του αιματώνεται από τους κλάδους της κοιλιακής αρτηρίας : την αριστερή γαστρική, την κοινή ηπατική και την σπληνική αρτηρία. Το έλασσον τόξο τροφοδοτείται από τη αριστερή γαστρική στο ανώτερο μέρος του και τη δεξιά γαστρική αρτηρία (κλάδο της κοινής ηπατικής) στο κατώτερο μέρος του. Το μείζων τόξο τροφοδοτείται από την αριστερή γαστρεπιπλοϊκή αρτηρία (κλάδο της σπληνικής) στο ανώτερο τμήμα του και από την δεξιά γαστρεπιπλοϊκή αρτηρία (κλάδο της γαστροδωδεκαδακτυλικής) στο κατώτερο τμήμα του. Ο θόλος και το ανώτερο τμήμα του μείζονος τόξου τροφοδοτείται από τις βραχείες γαστρικές αρτηρίες κλάδους της σπληνικής. Μια επιπλέον αρτηρία που εκφύεται από άλλοτε άλλο τμήμα της σπληνικής αρτηρίας και συχνά παραλείπεται είναι η οπίσθια ή ραχιαία γαστρική αρτηρία που οδεύει ανιόντως στην οπίσθια επιφάνεια του στομάχου προς το γαστρικό θόλο, την καρδιακή μοίρα και τον οισοφάγο και συναντάται στο 48-67% των ατόμων. Το άνω τμήμα του δωδεκαδακτύλου αιματώνεται από την πρόσθια και οπίσθια άνω παγκρεατοδωδεκακτυλική αρτηρία, που προέρχεται από την γαστροδωδεκαδακτυλική (κλάδο της κοινής ηπατικής αρτηρίας). Το κάτω

τμήμα του δωδεκαδακτύλου τροφοδοτείται αντίστοιχα από την πρόσθια και οπίσθια κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία (κλάδους της άνω μεσεντερίου). Οι αρτηρίες που αρδεύουν το στομάχι καταλήγουν σε τριχοειδή που σχηματίζουν ένα πλούσιο υποβλεννογόνιο πλέγμα και σε αυτό το πλούσιο αναστομωτικό δίκτυο οφείλεται η δυνατότητα απολίνωσης μέχρι και τριών από τις τέσσερις γαστρικές αρτηρίες με διατήρηση βιώσιμου γαστρικού κολοβώματος κατά τις διάφορες γαστρεκτομές.

Οι φλέβες εκβάλλουν είτε άμεσα στην πυλαία φλέβα είτε έμμεσα μέσω της σπληνικής και της άνω μεσεντερίας φλέβας που τη σχηματίζουν. Η αριστερή γαστρική φλέβα (γνωστή και σαν στεφανιαία φλέβα του στομάχου) και η δεξιά γαστρική φλέβα εκβάλλουν κατά μήκος του ελάσσονος τόξου απευθείας στην πυλαία φλέβα. Η άνω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική φλέβα εκβάλλει επίσης στην πυλαία. Η αριστερή γαστρεπιπλοϊκή εκβάλλει στην σπληνική φλέβα μαζί με τις βραχείες γαστρικές. Η δεξιά γαστρεπιπλοϊκή φλέβα και η κάτω παγκρεατοδωδεκακτυλική εκβάλλουν στην άνω μεσεντερία φλέβα.

Τα λεμφαγγεία του στομάχου σχηματίζουν ένα αναστομωτικό δίκτυο εντός του γαστρικού τοιχώματος. Σε γενικές γραμμές όμως η λεμφική αποχέτευση ακολουθεί την αγγείωση και βασικά εκβάλλει σε τέσσερις κύριες ζώνες λεμφαδένων: Την άνω γαστρική ομάδα που παροχετεύει λέμφο από το ανώτερο έλασσον τόξο στους αριστερούς γαστρικούς και παρακαρδιακούς λεμφαδένες. Την υπερπυλωρική ομάδα λεμφαδένων που παροχετεύει το άντρο στην περιοχή του ελάσσονος τόξου προς τους δεξιούς υπερπαγκρεατικούς λεμφαδένες. Η παγκρεατικοιλιακή ομάδα λεμφαδένων παροχετεύει το ανώτερο τμήμα του μείζονος τόξου στους γαστρεπιπλοϊκούς και σπληνικούς λεμφαδένες. Τέλος η κάτω γαστρική και υπερπυλωρική ομάδα παροχετεύει τη λέμφο από την περιοχή άρδευσης της δεξιάς γαστρεπιπλοϊκής. Οι τέσσερις αυτές ζώνες λεμφαδένων εκβάλλουν στην ομάδα των λεμφαδένων της κοιλιακής αρτηρίας και στο θωρακικό πόρο. Παρά το γεγονός ότι οι λεμφαδενικές ομάδες που περιγράφηκαν δέχονται αδρά τη λέμφο από διαφορετικές περιοχές του στομάχου, ένα επιπλέον πλούσιο λεμφικό αναστομωτικό δίκτυο λεμφαγγείων αναπτύσσεται στον υποβλεννογόνιο έτσι που σε περίπτωση κακοήθειας νεοπλασματικά

κύτταρα μπορούν να βρεθούν σε απόσταση πολλών εκατοστών πάρα από το μακροσκοπικά διηθημένο όριο του στομάχου.



(Από Sabiston textbook of surgery Saunders 19th edition.)

Zone I (inferior gastric)	Nodes around right gastroepiploic and gastroduodenal arteries to nodes around hepatic artery to celiac nodes
Zone II (splenic)	Nodes around left gastroepiploic and short gastric arteries to pancreaticosplenic nodes to splenic artery nodes to celiac nodes
Zone III (superior gastric)	Nodes around left gastric artery to celiac nodes
Zone IV (hepatic)	Nodes around right gastric artery to celiac nodes

Εικόνα 6. Λεμφική αποχέτευση του στομάχου.

Η εξωγενής νύρωση του στομάχου προέρχεται από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου και από το συμπαθητικό μέσω του κοιλιακού πλέγματος. Η παρασυμπαθητική νύρωση διανέμεται μέσω του πρόσθιου και του οπίσθιου πνευμονογαστρικού και των κλάδων τους στο στομάχι, στο ήπαρ και στο λεπτό και παχύ έντερο μέχρι την αριστερή κολική καμπή. Η συμπαθητική νύρωση προέρχεται από προγαγγλιακές ίνες που ξεκινούν από το νωτιαίο μυελό από το επίπεδο Θ5 ως Θ10. Οι προγαγγλιακές αυτές ίνες μέσω του σπλαχνικού νεύρου φτάνουν στο κοιλιακό γάγγλιο και από εκεί μεταγαγγλιακές ίνες πορεύονται μέσω των αγγείων και διανέμονται στο στομάχι.

Η ενδογενής εντερική νύρωση και στο στομάχι όπως και στο σύνολο του γαστρεντερικού, αποτελείται από το μεντερικό και υποβλεννογόνο νευρικό

πλέγμα. Τα πλέγματα αυτά αποτελούνται από χολινεργικούς, σεροτονινεργικούς και πεπτιδικούς νευρώνες. Νευροπεπτίδια που έχουν απομονωθεί σε αυτούς περιλαμβάνουν τη ακετυλοχολίνη, την ουσία P, την σεροτονίνη, calcitonin gene-related peptide (CGRP), την μπομπεσίνη, τη χολοκυστοκίνη και τη σωματοστατίνη.

Στην πραγματικότητα παρασυμπαθητική, συμπαθητική και ενδογενής νεύρωση αλληλεπιδρούν και συνδέονται σε τέτοιο βαθμό ώστε αποτελεί υπεραπλούστευση να σκεφτόμαστε το στομάχι σαν ελεγχόμενο από διακριτή χολινεργική/παρασυμπαθητική και αδενεργική/συμπαθητική νεύρωση.

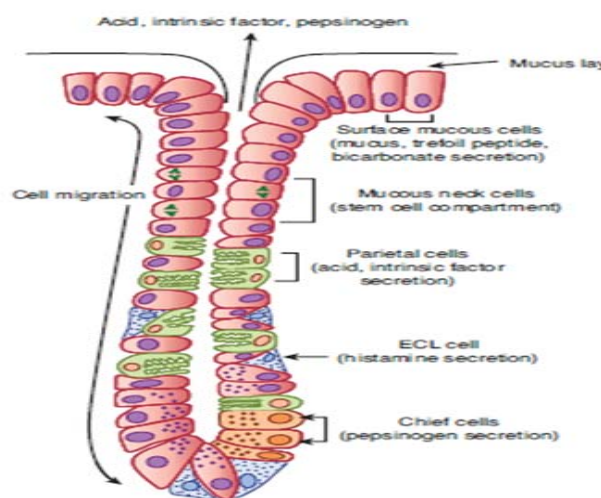
1.2.1β Μικροσκοπική ανατομική του στομάχου

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από τέσσερις στοιβάδες: το βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο, τη μυϊκή στοιβάδα και τον ορογόνο με ορισμένα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά:

- Η επιφάνεια του βλεννογόνου καλύπτεται από κυλινδρικό βλεννοπαραγωγό επιθήλιο. Τα κύτταρά του εκκρίνουν βλέννη που προστατεύει μαζί με τα διτανθρακικά τα υποκείμενα κύτταρα από το γαστρικό οξύ και την πειψίνη. Τα κύτταρα του κυλινδρικού επιθηλίου ανανεώνονται κάθε 3 μέρες περίπου. Η βλεννογονική επιφάνεια παρουσιάζει χαρακτηριστικά εντυπώματα – τις γαστρικές κρύπτες (pits) **(Εικόνα 7)** εν μέσω των οποίων σχηματίζονται οι γαστρικοί αδένες. Η αναλογία είναι μία περίπου κρύπτη προς 4-5 αδένες.
- Οι γαστρικοί αδένες που βρίσκονται εντός των γαστρικών κρυπτών αποτελούνται από ισθμό, αυχένα και βάση. Ο ισθμός και ο αυχένας περιέχουν άωρα βλαστικά κύτταρα (stem cells) και ώριμα βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Οι γαστρικοί αδένες εκτός από τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα εμπεριέχουν και διαφορετικούς τύπους εξειδικευμένων κυττάρων ανάλογα με την ανατομική περιοχή του στομάχου στην οποία βρίσκονται. Οι αδένες της καρδιακής μοίρας περιέχουν βλεννοπαραγωγά, ενδοκρινικά και αδιαφοροποίητα κύτταρα. Στο σώμα και στον θόλο οι αδένες καλούνται

οξεοπαραγωγοί (parietal/oxynitic/fundic glands) και αποτελούν την λειτουργική εκκριτική μονάδα του στομάχου. Περιέχουν τοιχωματικά κύτταρα (parietal cells) στον ισθμό και πεπτικά κύτταρα (chief cells) στη βάση τους. Τα τοιχωματικά κύτταρα παράγουν υδροχλωρικό οξύ και ενδογενή παράγοντα. Τα πεπτικά (chief/zymogenic) κύτταρα παράγουν πεψινογόνο I και II και γαστρική λιπάση. Σε όλη την επιφάνεια των οξεοπαραγωγών αδένων συναντούμε κύτταρα D cells που περιέχουν σωματοστατίνη και enterochromaffin-like cells (ECL) που εκκρίνουν ισταμίνη καθώς και διάσπαρτα βλεννοπαραγωγά και ενδοκρινικά κύτταρα. Τα νευροενδοκρινικά κύτταρα παράγουν σεροτονίνη και πολλές άλλες ουσίες που θα αναφερθούν λεπτομερώς στη συνέχεια. Τέλος στο άντρο και στον πυλωρό υπάρχουν οι πυλωρικοί αδένες που περιέχουν ενδοκρινικά, βλεννοπαραγωγά και G-κύτταρα παραγωγής γαστρίνης.

- Ο υποβλεννογόσιος είναι ιδιαίτερα πλούσιος σε αγγειακό, λεμφικό νευρικό και συνδετικό ιστό.
- Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από ίνες προσανατολισμένες σε τρεις κατευθύνσεις :μια έσω λοξή, μια μέση κυκλοτερής και μια εξωτερική επιμήκης.
- Ο ορογόσιος που βρίσκεται εξωτερικά δεν παρουσιάζει διαφορές με τα άλλα σημεία του πεπτικού.

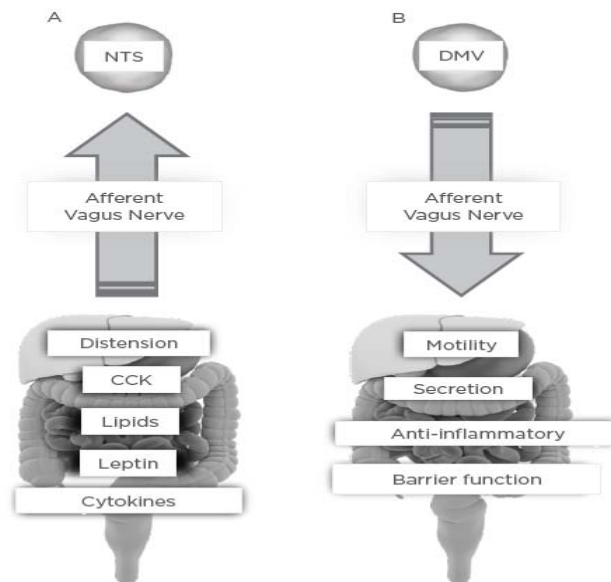


(Από Ganong' Review of Medical Physiology. 24th edition. Lange 2012 New York.)

Εικόνα 7. Σχηματική αναπαράσταση γαστρικής κρύπτης

1.2.1γ Το πνευμονογαστρικό νεύρο και ο κυρίαρχος ρόλος του στην φυσιολογία του γαστρεντερικού.

Στο σημείο αυτό αξίζει να εμβαθύνουμε στην ανατομία και φυσιολογία του πνευμονογαστρικού νεύρου μια και αποτελεί δομή πρωταρχικής σημασίας για την μεταφορά πληροφοριών από το γαστρεντερικό προς τον εγκέφαλο και αντίστροφα. Οι πληροφορίες αυτές είναι θεμελιώδεις για το συντονισμό περίπλοκων δράσεων όπως η πρόσληψη και επεξεργασία της τροφής μέχρι και η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο συγκερασμός και η επεξεργασία όλων αυτών των πληροφοριών σε κεντρικό επίπεδο από το ΚΝΣ εξηγεί ενδεχομένως πώς η επέμβαση σε ένα τμήμα του γαστρεντερικού προκαλεί αλλαγές στην φυσιολογία ενός άλλου δομικά απομακρυσμένου τμήματος.



Εικόνα 8. Σχηματική αναπαράσταση των λειτουργιών του πνευμονογαστρικού
A. Προσαγωγές, B. Απαγωγές

(Από Stakenborg et al. "The Versatile Role of the Vagus Nerve in the Gastrointestinal Tract."
EMJ Gastroenterol 2013;1: 106-14)

Το πνευμονογαστρικό νεύρο είναι το 10^ο κρανιακό νεύρο και αποτελεί τον κύριο φορέα του παρασυμπαθητικού συστήματος. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ινών του πνευμονογαστρικού (90%) είναι προσαγωγές και μεταφέρουν ερεθίσματα από το γαστρεντερικό στον μονήρη πυρήνα του εγκεφάλου μέσω του οζώδους γαγγλίου. Το υπόλοιπο 10% είναι απαγωγές ίνες που ξεκινούν από τον ραχιαίο πυρήνα στον προμήκη και συνάπτονται με το μυεντερικό και

υποβλεννογόνιο πλέγμα στην περιφέρεια. Αυτές οι απαγωγές ίνες χρησιμοποιούν την ακατυλοχολίνη σαν νευροδιαβιβαστή και επηρεάζουν την γαστρική κινητικότητα και την γαστρική έκκριση.

Συγκεκριμένα τα κυτταρικά σώματα των προγαγγλιακών ινών βρίσκονται στο μεικτό πυρήνα (Nucleus Ambiguus (NA) και στον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού (Dorsal Motor of the Vagus (DMV) στον προμήκη μυελό σε επίπεδο που αντιστοιχεί στο έδαφος της 4^{ης} κοιλίας. Το νεύρο εξέρχεται από το σφαγιτιδικό τρήμα. Στο επίπεδο του τρήματος βρίσκεται το ανώτερο αυχενικό γάγγλιο (που χορηγεί δερματικούς κλάδους στο πτερύγιο του ωτός και στον έξω ακουστικό πόρο) και αμέσως μετά το οζώδες γάγγλιο που συγκεντρώνει εισερχόμενες πληροφορίες από τα σπλάγχνα. Τα κυτταρικά σώματα των προσαγωγών νευρώνων βρίσκονται στο οζώδες γάγγλιο και προβάλλονται στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας [Nucleus of the Solitary Tract (NST)]. Αυτός ο πυρήνας παρέχει πληροφορίες στο μυελό προκειμένου να ρυθμιστούν η καρδιαγγειακές, αναπνευστικές και γαστρεντερικές λειτουργίες. Στη συνέχεια το πνευμονογαστρικό διασχίζει τον αυχένα εντός του καρωτιδικού δεματίου. Καρδιακοί κλάδοι εγκαταλείπουν το αυχενικό τμήμα του νεύρου και διανέμονται στην καρδιά μέσω του καρδιακού πλέγματος και αντίστοιχα στους πνεύμονες μέσω του πνευμονικού πλέγματος. Στο επίπεδο του αορτικού τόξου και της υποκλειδίου αρτηρίας αντίστοιχα χορηγούνται το αριστερό και δεξί παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο. (1)

Περιφερικότερα ο δεξιός και αριστερός κλάδος του νεύρου εισέρχονται στο μεσοθωράκιο και διχάζονται σε πολυάριθμους κλάδους που διατάσσονται γύρω από τον οισοφάγο. Οι κλάδοι αυτοί συγκεντρώνονται πάνω από το οισοφαγικό τρήμα του διαφράγματος και σχηματίζουν το αριστερό και το δεξί πνευμονογαστρικό νεύρο. Συχνά μπορούμε να βρούμε περισσότερα των δύο στελέχη του πνευμονογαστρικού στον περιφερικό οισοφάγο. Στην γαστροοισοφαγική συμβολή το αριστερό στέλεχος μετατρέπεται σε πρόσθιο και το δεξί σε οπίσθιο πνευμονογαστρικό νεύρο λόγω της περιστροφής του στομάχου γύρω από τον κατακόρυφο άξονα κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης . Στη συνέχεια το αριστερό-πρόσθιο πνευμονογαστρικό αφού χορηγήσει έναν ηπατικό κλάδο συνεχίζει κατά μήκος του ελάσσονος τόξου σαν το πρόσθιο νεύρο του Laterzet. Το δεξι-οπίσθιο πνευμονογαστρικό νεύρο

χορηγεί έναν κύριο οπίσθιο γαστρικό κλάδο –οπίσθιο νεύρο του Laterzet- που διανέμεται στην οπίσθια επιφάνεια του ελάσσονος τόξου στομάχου (μαζί με έναν πρώιμο κλάδο προς το θόλο που καλείται νεύρο του Grassi (criminal nerve of Grassi) και αν δεν αναγνωρισθεί κατά την βαγοτομή μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή του έλκους . Αφού χορηγήσει του κλάδους προς το στομάχι το οπίσθιο πνευμονογαστρικό νεύρο συνεχίζει προς το κοιλιακό πλέγμα μέσω του οποίου διανέμεται στο σπλήνα και στο υπόλοιπο γαστρεντερικό ως την αριστερή κολική καμπή.

Τα στελέχη του πρόσθιου και οπίσθιου πνευμονογαστρικού χορηγούν πολυάριθμους κλάδους στο στομάχι και στο επίπεδο της γωνιαίας εντομής σχηματίζουν τον «χήναιο πόδα». Ο χήνιος πους νευρώνει το άντρο και πρέπει να διατηρηθεί κατά την υπερεκλεκτική βαγοτομή.

Ενώ όπως είδαμε προηγουμένως οι απαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού αλληλεπιδρούν με το ενδογενές εντερικό νευρικό σύστημα [Enteric Nervous System (ENS)] ρυθμίζοντας την γαστρική έκκριση και κινητικότητα ενώ οι προσαγωγές ίνες έχουν βρεθεί μέχρι στιγμής να εμπλέκονται στην ρύθμιση τριών διακριτών λειτουργιών:

1. Την πρόσληψη και πέψη της τροφής
2. Την διατήρηση του εντερικού φραγμού
3. Την τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού

Η ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής που σχετίζεται άμεσα με την επέλευση του αισθήματος κορεσμού, ρυθμίζεται από μια σειρά παραγόντων όπως από διάφορα πεπτίδια που εκκρίνονται από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα , από την άμεση δράση ορισμένων συστατικών της τροφής (π.χ. βραχεία λιπαρά οξέα) (2) και από ερεθισμό μηχανοϋποδοχέων που προκαλείται από την διάταση του στομάχου (3) Οι περισσότερες νευρικές απολήξεις των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού που βρίσκονται στην βλεννογόνια βασική μεμβράνη πιστεύεται ότι είναι χημειοϋποδοχείς που ενεργοποιούνται από την παρουσία ορμονών, πεπτιδίων και θρεπτικών συστατικών που απελευθερώνονται από τα επιθηλιακά και νευροενδοκρινικά κύτταρα, όπως τα λιπαρά οξέα (2), η λεπτίνη (4,5), και η χολοκυστοκινίνη (2,6).

Αντίθετα οι απολήξεις των ινών του πνευμονογαστρικού που βρίσκονται στις εξωτερικές μυϊκές στοιβάδες και στο μεντερικό πλέγμα θεωρούνται μηχανοϋποδοχείς που αναγνωρίζουν την γαστρεντερική διάταση (7). Αυτές οι αισθητικές πληροφορίες μεταφέρονται στον μονήρη πυρήνα (NTS), όπου και επεξεργάζονται και στη συνέχεια η ανάλογη απαγωγός πληροφορία μεταφέρεται από τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα (DMV) ξανά μέσω του πνευμονογαστρικού στην περιφέρεια. Ο ραχιαίος κινητικός πυρήνας (DMV) έχει κεντρικό ρόλο στην τροφική λειτουργία και το μεταβολισμό μια και ο ηλεκτρικός ερεθισμός του οδηγεί σε αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέως (8,9) (Laughton WB 1987) (Wyrwicka W 1979), ινσουλίνης (8, 10,11) και γλυκαγόνης (11). Αντίστοιχα ο ερεθισμός του περιφερικού πνευμονογαστρικού νεύρου οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέως (12) ινσουλίνης (13,14), γλυκαγόνης (15) και παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (16,17).

Συγκεκριμένα το πνευμονογαστρικό μεταφέρει στο ΚΝΣ πληροφορίες που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο της πρόσληψης τροφής και τον μεταβολισμό με δύο τρόπους:

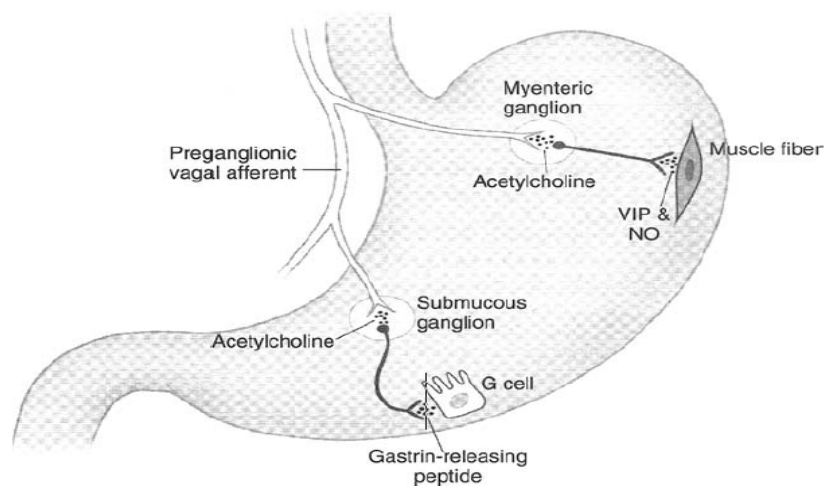
1. Ερεθισμό χημειοϋποδοχέων. Τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα αντιδρούν στην παρουσία τροφής εντός του αυλού με την έκκριση λεπτίνης στο στομάχι (18) και χολοκυστοκινίνης (19) στο λεπτό έντερο. Τα κύτταρα αυτά γειτνιάζουν με τις απολήξεις των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού που μεταφέρουν κεντρικά πληροφορίες μέσω του οζώδους γαγγλίου. (20) Έτσι η εκκρινόμενη χολοκυστοκινίνη και λεπτίνη δρουν με παρακρινικό τρόπο και ενεργοποιούν υποδοχείς που έχουν αναγνωριστεί στην επιφάνεια των προσαγωγών ινών.(21,5) Όλη αυτή η προσαγωγός πληροφορία μεταφέρεται στη συνέχεια στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας NTS (22-24) όπου χρησιμοποιείται για τη σηματοδότηση του τερματισμού πρόσληψης τροφής μια και έχει αποδειχθεί ότι συνεργικός ερεθισμός του πνευμονογαστρικού με χολοκυστοκινίνη και λεπτίνη έχει ανορεξιογόνο δράση. (23,25,26)
2. Ερεθισμό μηχανοϋποδοχέων. Εκτός από την ενεργοποίηση μέσω χημειοϋποδοχέων οι προσαγωγές ίνες ενεργοποιούνται επίσης από μηχανοϋποδοχείς που αντιδρούν στην γαστρική διάταση. Οι μηχανοϋποδοχείς αυτοί διακρίνονται σε μεσογαγγλιακές ελασματώδεις

απολήξεις(Intraganglionic Laminar Ending (IGLE) (27) και ενδομυϊκές συστοιχίες (Intra Muscular Arrays (IMAs) (28). Οι IGLEs αποτελούνται από συναθροίσεις απολήξεων μεταξύ των νευρώνων του μυεντερικού πλέγματος, είναι πυκνότερες στο στομάχι και αραιώνουν περιφερικότερα (28-31) και ανιχνεύουν διατμητικές δυνάμεις μεταξύ των εγκαρσίων μυϊκών ινών. (31,32) Οι μηχανοϋποδοχείς αυτοί μπορεί να λειτουργούν με υψηλή ευαισθησία μια και αλλαγή της χωροταξίας του στομάχου οδηγεί σε ενεργοποίησή τους (33-35) Αντίστοιχα οι IMAs αποτελούνται από παράλληλες διατάξεις νευρικών απολήξεων οι οποίες διατάσσονται παράλληλα με τις επιμήκης ή τις κυκλοτερείς μυϊκές ίνες (28) και γειτνιάζουν με τα διάμεσα κύτταρα του Cajal (ICC) (36). Οι IMAs βρίσκονται κυρίως στο ανώτερο τμήμα του στομάχου στον οισοφάγο και στον πυλωρικό σφικτήρα (37) και με βάση τη μορφολογία τους μοιάζουν να ενεργοποιούνται από διατατικές δυνάμεις κατά μήκος του επιμήκους άξονα χωρίς αυτό να έχει όμως αποδειχθεί πλήρως μέχρι στιγμής. Οι αισθητικοί μηχανοϋποδοχείς του πνευμονογαστρικού ενεργοποιούνται από την γαστρική διάταση και αποτελούν το έναυσμα για την εκδήλωση πνευμονογαστρικών αντανακλαστικών όπως αυτό της γαστρικής προσαρμογής (38), της αναστολής της πρόσληψης τροφής και της ενεργοποίησης του περισταλτισμού του άντρου (39) .

Εκτός από τη συμμετοχή στο μεταβολισμό και την πρόσληψη της τροφής, το πνευμονογαστρικό επίσης εμπλέκεται στην διατήρηση του εντερικού φραγμού του εντέρου. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι φαρμακολογικός, τροφικός ή ηλεκτρικός ερεθισμός του νεύρου εμποδίζει τη διάσπαση του επιθηλιακού φραγμού μέσω σταθεροποίησης των δεσμικών πρωτεϊνών μεταξύ των εντερικών κυττάρων. tight junction. Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν ένα διακλαδιζόμενο δίκτυο διαμεμβρανικών πρωτεϊνών όπως οι claudines και occludins (1).

Τέλος το πνευμονογαστρικό συμμετέχει στον ανοσοποιητικό ρόλο του εντέρου μέσω ενός συστήματος που καλείται χολινεργικό αντιφλεγμονώδες σύστημα (The Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway (CAIP). Ο ερεθισμός περικοιλιακών οργάνων που στερούνται αιματοεγκεφαλικού φραγμού από κυτταροκίνες (IL-1, TNFα) οι οποίες απελευθερώνονται σε περίπτωση

συστηματικής φλεγμονής ενεργοποιεί τον ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού DMV που με τη σειρά του χορηγεί απαγωγές ίνες στο σπλήνα και επηρεάζει την ανοσολογική απάντηση. Σε περίπτωση λιγότερο εκτεταμένης φλεγμονώδους αντίδρασης οι αισθητικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού στο έντερο ενεργοποιούνται από τοπικά απελευθερούμενες κυτταροκίνες όπως η IL-1 και μεσολαβητές των μαστοκυττάρων. Με τον έναν ή τον άλλο τρόπο ο ερεθισμός των απαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού που καταλήγουν στο σπλήνα αναστέλλει την παραγωγή TNF- α από τα σπληνικά μακροφάγα σε περίπτωση συστηματικής φλεγμονής και αυτό συνιστά το ενδογενές Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway (CAIP) (40,41) .



Εικόνα 9. Ρύθμιση της λειτουργίας του στομάχου από το πνευμονογαστρικό. Προγαγγλιακές ίνες καταλήγουν στα υποβλεννογόνια και μυεντερικά γάγγλια, όπου συνδέονται στενά με τις μεταγαγγλιακές ίνες που τροφοδοτούν τα λεία μυϊκά και επιθηλιακά κύτταρα. Ο νευροδιαβιβαστής στα γάγγλια είναι η ακετυλοχολίνη. Η χάλαση των λείων μυϊκών ινών του στομάχου μεσολαβείται από το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο και μονοξείδιο του αζώτου στη νευρομυϊκή σύναψη. Η μεταγαγγλική ρύθμιση της γαστρίνης από το πνευμονογαστρικό μεσολαβείται μέσω μεταγαγγλιακών ινών που απελευθερώνουν το ρυθμιστικό πεπτίδιο της γκρελίνης στη βασικοπλάγια επιφάνεια των G-κυττάρων.

(Από Stakenborg et al. "The Versatile Role of the Vagus Nerve in the Gastrointestinal Tract." *EMJ Gastroenterol* 2013;1: 106-14)

1.2.2 Λεπτό έντερο

Το λεπτό έντερο εκτείνεται από τον πυλωρό ως την ειλεοτυφλική βαλβίδα έχει μήκος από 3,5 ως 6 m. Το μήκος του είναι δυναμικό και επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία και το ύψος. Αποτελείται από το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό.

1.2.2α Δωδεκαδάκτυλο

Το δωδεκαδάκτυλο αποτελεί το πρώτο τμήμα του λεπτού εντέρου και εκτείνεται μεταξύ του πυλωρού και της νήστιδας. Έχει ημισεληνοειδές σχήμα και περιβάλλει την κεφαλή του παγκρέατος. Το μήκος του είναι περίπου 30 εκ, ή 12 ίντσες εξ' ου και το όνομα δωδεκαδάκτυλο. Χωρίζεται σε τέσσερα τμήματα-μοίρες που χωρίζονται από τις χαρακτηριστικές γωνιώσεις του οργάνου. Η 1^η μοίρα είναι η μόνη ενδοπεριτοναϊκή και έχει μήκος 5 εκ και το αρχικό τμήμα του ονομάζεται αλλιώς και βολβός του δωδεκαδακτύλου. Αντιστοιχεί στο ύψος του O1. Συνδέεται χαλαρά με το ήπαρ μέσω του ηπατοδωδεκαδατυλικού συνδέσμου που είναι τμήμα του ελάσσονος επιπλόου και που περιέχει κατά σειρά από δεξιά τον κοινό ηπατικό πόρο, την πυλαία φλέβα και την ιδίως ηπατική αρτηρία. Η γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία, ο κοινός ηπατικός πόρος και η πυλαία φλέβα βρίσκονται πίσω του και η χοληδόχος κύστη μπροστά του.

Η 2^η μοίρα έχει μήκος 7 με 10 εκ και πορεύεται προς τα κάτω μπροστά από την πύλη του δεξιού νεφρού και προς τα δεξιά σε επαφή με την κεφαλή του παγκρέατος. Καταλήγει κάτω από τον O3 όπου και γωνιώνεται προς τα δεξιά στην κάτω δωδεκαδακτυλική καμπή. Λίγο κάτω από τη μεσότητά του βρίσκεται το φύμα του Vater, μέσω του οποίου ο μείζων παγκρεατικός και ο κοινός χοληδόχος πόρος εκβάλλουν στο δωδεκαδάκτυλο. 2 εκ κεντρικότερα του φύματος βρίσκεται η εκβολή του ελάσσονος παγκρεατικού πόρου (πόρος του Santorini).

Η 3^η μοίρα του δωδεκαδάκτυλου έχει μήκος περίπου 10 εκ και διασχίζει εγκάρσια από το δεξιά προς τα αριστερά μπροστά από την κάτω κοίλη φλέβα, την αορτή και την σπονδυλική στήλη. Η άνω μεσεντέριος αρτηρία και φλέβα περνούν μπροστά από την 3^η μοίρα.

Η 4^η μοίρα έχει μήκος 5 εκ και ανιούσα πορεία και καταλήγει στην δωδεκαδακτυλική καμπή (duodenojejunal – DJ flexure). Αντιστοιχεί στον Ο2 και περνάει ακριβώς μπροστά και αριστερά της αορτής.

Το δωδεκαδάκτυλο σχηματίζεται στην 4^η εβδομάδα κύησης από το περιφερικό foregut, το κεντρικό μέσο έντερο (midgut) και το γειτονικό σπλαγχνικό μεσέγχυμα. Η συμβολή του πρόσθιου (foregut) και του μέσου εντέρου αντιστοιχεί στην 2^η μοίρα του δωδεκαδάκτυλου, περιφερικά του φύματος του Vater. Αρχικά στην 5^η και 6^η εβδομάδα ο αυλός του είναι κλειστός λόγω πολλαπλασιασμού των βλεννογονικών κυττάρων. Στη συνέχεια ο αυλός επανασυραγγοποιείται και αναπτύσσονται επιθηλιακά κύτταρα και αδένες από το εμβρυονικό ενδόδερμα, ενώ ο συνδετικός ιστός ο μυϊκός και ο ορογόνος προέρχονται από το μεσόδερμα

Η αιμάτωση του δωδεκαδακτύλου προέρχεται από δυο διαφορετικές πηγές που αντιστοιχούν στο όριο μεταξύ foregut και midgut. Κεντρικά του φύματος του Vater (1^η και κεντρικό ½ της 2^{ης} μοίρας – έδαφος foregut) η αιμάτωση προέρχεται από την κοιλιακή αρτηρία μέσω της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας (κλάδο της ηπατικής) και τον κλάδο της, την άνω παγκρεατοδωδεκακτυλική αρτηρία που χορηγεί πρόσθιους και οπίσθιους κλάδους στο δωδεκαδάκτυλο. Περιφερικά του σημείο αυτού (έδαφος midgut) η αιμάτωση προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία και τον κλάδο της, την κάτω παγκρεατοδωδεκακτυλική. Μεταξύ της άνω και κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής υπάρχει αναστομωτικό δίκτυο που συνδέει τη κοιλιακή με την άνω μεσεντέριο αρτηρία.

Η φλεβική παροχέτευση ακολουθεί τις αρτηρίες και καταλήγει στο πυλαίο σύστημα μέσω της σπληνικής και άνω μεσεντερίου φλέβας.

Η λεμφική παροχέτευση επίσης ακολουθεί την αιμάτωση. Μικρά πρόσθια και οπίσθια λεμφαγγεία παροχετεύουν στους παγκρετοδωδεκτυλικούς λεμφαδένες. Από εκεί η λέμφος οδεύει είτε κεντρικά προς τους ηπατικούς λεμφαδένες είτε περιφερικά προς τους άνω μεσεντέρους λεμφαδένες.

Η νεύρωση όπως και στο στομάχι προέρχεται από το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα που επηρεάζονται από το ενδογενές

εντερικό σύστημα του δωδεκαδακτύλου. Οι προγαγγλιονικές συμπαθητικές ίνες φθάνουν στο κοιλιακό και άνω μεσεντέριο γάγγλιο και από εκεί μεταγαγγλιακές ίνες εισέρχονται στα ενδοτοιχωματικά πλέγματα. Οι προσαγωγές ίνες που μεταφέρουν αισθητικές πληροφορίες (όπως ο σπλαγχνικός πόνος) συμπορεύονται με τους συμπαθητικούς νευρώνες. Επίσης με τα πλέγματα του ενδογενούς εντερικού συστήματος συνάπτονται και παρασυμπαθητικές ίνες που χορηγούνται από τον ηπατικό κλάδο του πρόσθιου πνευμονογαστρικού και από τα μεσεντερία νεύρα.

Σε μικροσκοπικό επίπεδο το δωδεκαδάκτυλο διαφέρει δραστικά από το γαστρικό βλεννογόνο μια και αντί για κρύπτες και γαστρικούς αδένες χαρακτηρίζεται από λάχνες που περιβάλλονται από τις κρύπτες του Lieberkuhn και στον υποβλεννογόνιο έχει τους χαρακτηριστικούς αδένες του Brunner's.

Στην επιφάνεια του βλεννογόνου υπάρχει μια μονήρης στοιβάδα επιθηλιακών κυττάρων που χωρίζει τον αυλό με τις λάχνες και τις κρύπτες. Βαθύτερα από αυτήν τη στοιβάδα βρίσκονται απορροφητικά κύτταρα, Paneth cells (που εκκρίνουν λυσοζύμη και άλλους αμυντικούς παράγοντες), βλεννογονικά και ενδοκρινικά κύτταρα.

Στον υποβλεννογόνιο βρίσκονται οι διακλαδιζόμενοι αδένες του Brunner που εκκρίνουν διαυγή και αλκαλική βλέννη που περιέχει διττανθρακικά, επιδερμικό αυξητικό παράγοντα και πεψινογόνο II.

1.2.2β Νήστιδα και ειλεός

Γενικά χαρακτηριστικά

Η νήστιδα ξεκινά από τον σύνδεσμο του Treitz μεταπίπτει μετά από 2,5 περίπου μέτρα στον ειλεό ο οποίος καταλήγει στην ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αδρά τα κεντρικά 2/3 του λεπτού εντέρου αποτελούν την νήστιδα και τα περιφερικό 1/3 τον ειλεό.

Η διάμετρος της νήστιδας είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν του ειλεού (περίπου 4 εκ) και το τοίχωμά της είναι παχύτερο στην ψηλάφηση λόγω των πυκνότερων κυκλοτερών πτυχών του βλεννογόνου. Βρίσκεται κυρίως στην περιομφαλική περιοχή σε αντίθεση με τον ειλεό που βρίσκεται κυρίως στο

υπογάστριο και στην πύελο. Τόσο η νήστιδα όσο και ο ειλεός περιβάλλονται από μεσεντέριο το οποίο έχει τη ρίζα του στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα και περιέχει τα αγγεία του εντέρου. Το μεσεντέριο γίνεται παχύτερο στην περιοχή του ειλεού και τα αγγεία που καταλήγουν σε αυτόν γίνονται βραχύτερα με περισσότερα αγγειακά τόξα σε σχέση με τη νήστιδα.

Ο ειλεός βρίσκεται περιφερικότερα της νήστιδας και η μετάπτωση σε αυτόν από τη νήστιδα είναι σταδιακή χωρίς να αναγνωρίζεται κάποιο διακριτό ανατομικό όριο μεταξύ των δύο. Σε σύγκριση με τη νήστιδα οι κυκλοτερείς πτυχές του βλεννογόνου (βαλβίδες του kercking) είναι λιγότερο έντονες ενώ αντίθετα υπάρχουν άφθονα λεμφοειδή θυλάκια.

Το λεπτό έντερο συνδέεται με το παχύ έντερο μέσω της ειλεοτυφλικής βαλβίδας . Η βαλβίδα αυτή αποτελείται από ημισεληνοειδείς πτυχές του βλεννογόνου και βρίσκεται σε συνέχεια με τις κυκλικές και επιμήκειες μυϊκές ίνες του τελικού ειλεού. Η ειλεϊκή επιφάνεια της βαλβίδας έχει λάχνες ενώ η κολονική επιφάνεια έχει σωληνοειδείς αδένες. Ο κυριότερος ρόλος της βαλβίδας είναι η πρόληψη της παλινδρόμησης του περιεχομένου του παχέος εντέρου στο λεπτό, παίζοντας έτσι κυρίαρχο ρόλο στην ρύθμιση της χλωρίδας του εντέρου και επιπλέον εμποδίζοντας την βακτηριακή υπερανάπτυξη στο λεπτό έντερο. Αποτελεί επίσης ρυθμιστή του χρόνου διάβασης της τροφής από το λεπτό έντερο, επηρεάζοντας καθ'αυτόν τον τρόπο τον χρόνο επαφής της τροφής με την απορροφητική και εντεροενδοκρινική επιφάνεια του εντέρου.

Αιμάτωση και λεμφική παροχέτευση

Η αρτηριακή αγγείωση προέρχεται από την άνω μεσεντέριο αρτηρία που προέρχεται από την κοιλιακή αορτή, 1 εκ περιφερικότερα της κοιλιακής αρτηρίας. Η έκφυση της βρίσκεται πίσω από το πάγκρεας και την σπληνική φλέβα και στη συνέχεια περνά μπροστά από την αγκιστροειδή απόφυση του παγκρέατος και την 3η μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Η άνω μεσεντερικός πορεύεται μέσα στο μεσεντέριο του λεπτού εντέρου και χορηγεί από την αριστερή πλευρά της περίπου 12 νηστιδικούς και ειλεϊκούς κλάδους που καθώς πλησιάζουν προς το τοίχωμα του εντέρου διακλαδίζονται και αναστομώνονται σχηματίζοντας χαρακτηριστικά αγγειακά τόξα.

Η φλεβική αποχέτευση της νήστιδας και του ειλεού γίνεται μέσω της άνω μεσεντερίου φλέβας που ξεκινά στο δεξί λαγόνιο βόθρο και πορεύεται προς τα πάνω εντός του μεσεντερίου δεξιά της αντίστοιχης αρτηρίας. Στην άνω μεσεντέριο φλέβα εκβάλλουν φλέβες που αντιστοιχούν στις αντίστοιχες αρτηρίες. Καθώς φθάνει πίσω από την κεφαλή του παγκρέατος συνδέεται με την σπληνική φλέβα για το σχηματισμό της πυλαίας. Τέλος τα λεμφαγγεία ακολουθούν την κατανομή των αγγείων και εκβάλλουν στη χυλοφόρο δεξαμενή.

Μικροσκοπική ανατομική

Το τοίχωμα του λεπτού εντέρου αποτελείται από μια εξωτερική ορογόνο στοιβάδα περιτοναίου, μια μυϊκή στοιβάδα από λείες μυϊκές ίνες (εξωτερικά επιμήκης και εσωτερικά κυκλωτερής), μια υποβλεννογόνο στοιβάδα και μια εσωτερική βλεννογόνο στοιβάδα. Η βλεννογόνο στοιβάδα με τη σειρά της αποτελείται από το αδενικό επιθήλιο, τη βασική μεμβράνη και τη βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα.

Το αδενικό επιθήλιο απαρτίζεται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων: βλαστικά κύτταρα, αδιαφοροποίητα κύτταρα των κρυπτών, απορροφητικά κύτταρα (που καλούνται επίσης κυλινδρικά), globet cells, Paneth cells, εντεροενδοκρινικά και M cells. Συγκεκριμένα:

- Τα βλαστικά κύτταρα είναι πολυδυναμικά κύτταρα που συναντάμε κυρίως στην βάση των κρυπτών και τα οποία κατά τη διαφοροποίησή τους είτε μεταναστεύουν βαθύτερα προς τη βάση των κρυπτών και μετατρέπονται σε κύτταρα Paneth, είτε στην πλειοψηφία τους μεταναστεύουν επιφανειακά προς τις λάχνες και μετατρέπονται σε απορροφητικά, globet ή εντεροενδοκρινικά κύτταρα.
- Τα απορροφητικά κύτταρα είναι κυλινδρικά κύτταρα που στην ενδοαυλική τους επιφάνεια χαρακτηρίζονται από μικρολάχνες. Η παρουσία αυτών των μικρολαχνών αυξάνει την επιφάνεια απορρόφησης 14 ως 40 φορές.
- Κύτταρα Globet που είναι κατά βάση βλεννοπαραγωγά.

- Κύτταρα Paneth που έχουν μια χαρακτηριστική ευρεία βάση προς την πλευρά της βασικής μεμβράνης. Περιέχουν ψευδάργυρο, αντιμικροβιακά πεπετίδια και αυξητικούς παράγοντες και εκκρίνουν λυσοζύμα. Ο ρόλος τους είναι κυρίως αντιμικροβιακός.
- Εξειδικευμένα ενδοκρινικά και νευροενδοκρινικά κύτταρα. Παραδοσιακά τα κύτταρα αυτά χωρίζονταν σε δυο κατηγορίες ανάλογα με το αν περιείχαν κοκκία που ανάγονταν με νιτρικό άργυρο (argentaffin cells) ή κοκκία που αντιδρούσαν με το νιτρικό άργυρο μόνο με την παρουσία αντιδραστηρίων (argyrophilic cells). Τα κύτταρα της πρώτης κατηγορίας αντιδρούν επίσης με διχρωμικά άλατα και γι' αυτό καλούνται enterochromaffin cells και έχουν κοινά χαρακτηριστικά που συνοψίζονται στο APUD concept (amino acids precursor, uptake and decarboxylation), δηλαδή στην ικανότητά τους να προσλαμβάνουν και να αποκαρβοξυλιώνουν πρόδρομες μορφές αμινοξέων. Τα κύτταρα αυτά συναντούνται επίσης και σε άλλα όργανα και θεωρείται ότι εμβρυολογικά προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία (neural crest). Τα κύτταρα της δεύτερης κατηγορίας, διαφοροποιούνται με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους ανάλογα με τα πρωτεϊνικά τους προϊόντα. Εκτός από την απελευθέρωση ορμονών στο αίμα παίζουν ρόλο στην εκκριτική, απορροφητική λειτουργία του εντέρου, στην κινητικότητα και στον ανοσολογικό φραγμό. Περιλαμβάνουν τα εκκριτικά σεροτονίνης enterochromaffin cells, τα κύτταρα εκκριτικά αγγειοδραστικού εντερικού πεπτιδίου Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) και τα D κύτταρα εκκριτικά σεροτονίνης που συναντούνται καθ' όλο το μήκος του λεπτού και παχέος εντέρου..
- Μ κύτταρα που επικαλύπτουν τα λεμφικά θυλάκια στο λεπτό και παχύ έντερο. Εκλεκτικά δεσμεύουν επεξεργάζονται και παραδίδουν παθογόνα απ' ευθείας στα λεμφοκύτταρα και μακροφάγα του εντερικού λεμφικού συστήματος.

Μια ιδιαίτερη κατηγορία κυττάρων είναι τα διάμεσα κύτταρα του Cajal (Interstitial cells of Cajal) που συναντούνται στο μυεντερικό πλέγμα, στη

βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα και στον υποβλεννογόνιο καθ' όλο το μήκος του γαστρεντερικού και θεωρούνται οι βηματοδότες του εντέρου.

Η ενδοαυλική επιφάνεια του λεπτού εντέρου μακροσκοπικά έχει μια χαρακτηριστική αρχιτεκτονική που καθορίζεται από κυκλωτερείς πτυχές του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου και καλούνται *plicae circulares* ή βαλβίδες του Kerckring και η πυκνότητά τους μειώνεται προς την περιφέρεια. Σε μικροσκοπικό επίπεδο χαρακτηριστική είναι η παρουσία δακτυλιοειδών προσεκβολών του βλεννογόνου που καλούνται λάχνες και αυλακώσεων που καλούνται κρύπτες.

Οι λάχνες είναι εντονότερες στο δωδεκαδάκτυλο και στη νήστιδα και λιγότερο εμφανείς στον περιφερικό ειλεό. Επίσης το σχήμα τους διαφέρει μια και είναι βραχείς, ευρείες και φυλλοειδείς στο δωδεκαδάκτυλο, γλωσσοειδείς στη νήστιδα και δακτυλιοειδείς στον ειλεό. Επίσης τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των λαχνών διαφέρουν μεταξύ εθνοτήτων. Η μικροαρχιτεκτονική των λαχνών χαρακτηρίζεται από έναν κεντρικό πυρήνα συνδετικού ιστού που περιέχει ένα λεμφαγγείο (the lacteal) μαζί με μια συνοδεύουσα αρτηρία και φλέβα. Τα κύτταρα στην επιφάνειά τους είναι κυρίως απορροφητικά κύτταρα που δεν πολλαπλασιάζονται αλλά προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα στη βάση των κρυπτών

Οι κρύπτες του Lieberkühn είναι σωληνοειδείς αδένες που εκτείνονται ως την βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα και περιέχουν απορροφητικά, Globet, Paneth και ενετέροενδοκρινικά κύτταρα. Η αναλογία των κυττάρων αυτών αλλάζει ανάλογα με το τμήμα του εντέρου αλλά σαν γενική αρχή τα κύτταρα των κρυπτών έχουν κυρίως εκκριτικό χαρακτήρα και προέρχονται από τα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα που βρίσκονται προς την βάση των κρυπτών. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούνται σταδιακά και είτε μετακινούνται βαθύτερα στις κρύπτες και μετατρέπονται σε κύτταρα Paneth, ή μετακινούνται προς την επιφάνεια και μετατρέπονται σε globet, εντεροενδοκρινικά ή απορροφητικά.

1.2.2γ Ειλεοτυφλική βαλβίδα

Η περιοχή μετάβασης από το λεπτό στο παχύ έντερο αποτελείται από την ειλεοτυφλική συμβολή ή βαλβίδα και έχει ιδιαίτερη σημασία για το γαστρεντερικό σύστημα. Όπως ακριβώς το στομάχι αποτελεί μια πύλη

ελεγχόμενης εισόδου της τροφής στο λεπτό έντερο μετά την αρχική προετοιμασία της, έτσι ακριβώς και η ειλοτυφλική συμβολή επιτρέπει την σταδιακή και ελεγχόμενη απελευθέρωση του περιεχομένου του λεπτού εντέρου στο παχύ.

Ο ρόλος της περιοχής είναι πολλαπλός μια και από τη μια συγκρατεί την επεξεργασμένη τροφή εντός του τελικού ειλεού για όσο χρόνο χρειάζεται ώστε να απορροφηθούν οι θρεπτικές ουσίες αλλά και ταυτόχρονα λειτουργεί σαν βαλβίδα που αποτρέπει την παλινδρόμηση του πλούσιου σε μικροβιακό φορτίο περιεχομένου του παχέος εντέρου στο λεπτό. Και οι δυο αυτές λειτουργίες έχουν εξαιρετικά ευρεία σημασία μια και ο ειλέος από την μια παίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση εντεροενδοκρινικών ουσιών και εμπλέκεται μεταξύ άλλων στην ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και της πρόσληψης τροφής, αλλά και από την άλλη το είδος και η ποσότητα του μικροβιακού πληθυσμού που τον αποικίζει φαίνεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία ετερογενών νοσημάτων από τον διαβήτη και την παχυσαρκία μέχρι το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου(44).

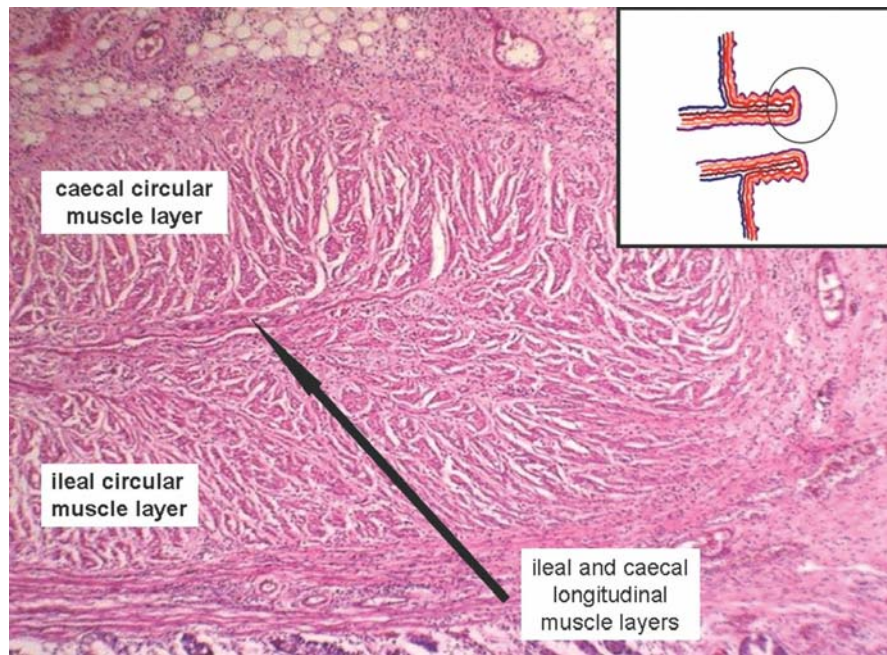
Παρά την μεγάλη σημασία της περιοχής στην φυσιολογία του γαστρεντερικού η ανατομία της και τα χαρακτηριστικά της λειτουργίας της δεν έχουν ακόμη διερευνηθεί επακριβώς. Αρχικά επικρατούσε η άποψη του Ελβετού ανατόμου Gaspard Bauhin ότι αποτελεί ένα απλό μηχανικό εμπόδιο στην παλινδρόμηση περιεχομένου από το παχύ έντερο έχοντας το ρόλο της βαλβιδικής οπής. Ωστόσο μεταγενέστερες έρευνες (44-47) καθιέρωσαν την έννοια του μυϊκού σφικτήρα και η δυνατότητα in vivo παρατήρησης της περιοχής διαμόρφωσε την άποψη ότι αποτελεί μια θηλώδη προσεκβολή του βλεννογόνου εντός του αυλού του τυφλού και χαρακτηρίζεται από ενεργή μυϊκή σύσπαση. Περαιτέρω φυσιολογικές μελέτες ξεκαθάρισαν την παρουσία ενός εξειδικευμένου μυϊκού τμήματος που πληροί τα κριτήρια χαρακτηρισμού ενός γαστρεντερικού σφικτήρα μια και :

- χαρακτηρίζεται από ενδοαυλική πίεση που υπερβαίνει την αντίστοιχη πίεση στον ειλέο και στο τυφλό (48)
- αύξηση της πίεσης στον ειλέο προκαλεί μείωση της πίεσης της βαλβίδας ενώ αύξηση της πίεσης στο τυφλό την αυξάνει επιτρέποντας μονόδρομη κίνηση (49)

- μυϊκός ιστός από την περιοχή της ειλεοτυφλικής συμβολής αντιδρά με τρόπο διαφορετικό από τον γειτονικό ειλεό σε φαρμακολογική διέγερση. (50)

Στη λειτουργία αυτή εκτός από τις εξειδικευμένες μυϊκές ίνες της περιοχής συμβάλλουν και μηχανικοί παράγοντες, τόσο ενδοαυλικοί όσο και εξωαυλικοί. Από την πλευρά του βλεννογόνου στην συμβολή των χειλέων της βαλβίδας σχηματίζονται δυο λεπτές μεμβρανώδεις γέφυρες ή frenula που συνεχίζουν για μικρή απόσταση στη περιφέρεια του τυφλού. Μια υπόθεση είναι ότι αύξηση της ενδοτυφλικής πίεσης διατείνει τα frenula, μετατρέποντας το σφικτήρα σε οπή (slit) που αποφράσσεται ευκολότερα από την αυξανόμενη πίεση του τυφλού. (51) Επιπλέον οι εξωτερικοί σύνδεσμοι που διατηρούν την οξεία γωνίωση μεταξύ του ειλεού και του ανιόντος συνεισφέρουν στην επάρκεια της βαλβίδας, μια και η διατομή τους προκαλεί ανεπάρκεια και η επανακατασκευή τους με ράμματα αποκατάσταση της επάρκειας. (52)

Παρά την μανομετρική επιβεβαίωση της παρουσίας ενός ειλεοτυφλικού σφικτήρα σε μικροσκοπικό επίπεδο δεν ανευρίσκεται μια ξεχωριστή δομή που να τον αποτελεί. Μελέτες σε ανθρώπινα παρασκευάσματα δείχνουν ότι η μυϊκή ανατομία της περιοχής είναι τελείως διαφορετική από τους άλλους γαστρεντερικούς σφικτήρες (πυλωρός και έσω ορθικός), στους οποίους παρατηρείται ομογενής πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας. Η ειλεοτυφλική βαλβίδα αντίθετα αποτελείται από δυο κυκλοτερείς μυϊκές στοιβάδες (αυτή του ειλεού και αυτή του τυφλού) με σταθερό πάχος, που χωρίζονται από μια ομογενή στοιβάδα επιμήκων ινών που μειώνεται σταδιακά κατά μήκος της βαλβίδας (53). Επίσης δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια διαχωριστική στοιβάδα που να απομονώνει τις ίνες του λεπτού από αυτές του παχέος εντέρου στο ελεύθερο άκρο της βαλβίδας και αυτό επιτρέπει την ελεύθερη κάθοδο κυμάτων από το λεπτό προς το παχύ. Πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι η ειλεοτυφλική βαλβίδα έχει κατά 70% συντονισμένη κινητικότητα με το παχύ έντερο (54-57). Αντίθετα στην γαστροδωδεκαδακτυλική περιοχή η παρουσία ενός ινικού φραγμού μεταξύ των κυκλοτερών μυϊκών ινών του πυλωρού δικαιολογεί την περιορισμένη μεταφορά περισταλτικών κυμάτων από το πυλωρικό άκρο του στομάχου προς το δωδεκαδάκτυλο (58).



Εικόνα 10. Μικροσκοπική εικόνα διατομής της ειλοτυφλικής βαλβίδας

Τα ICC παίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην μετάδοση των κυμάτων εντερικής κινητικότητας από το ένα τμήμα του γαστρεντερικού στο άλλο. (50, 59-60) Στην περίπτωση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας το εντερικό νευρικό σύστημα και το μυεντερικό ICC δίκτυο έχουν διττή προέλευση από τον ειλέο και το τυφλό αντίστοιχα που διατάσσονται σε έναν παράλληλο άξονα. Τα δύο αυτά δίκτυα διαχωρίζονται από τις επιμήκεις μυϊκές ίνες και συνδέονται στο ελεύθερο άκρο της βαλβίδας (53). Επίσης στην περιοχή της ειλοτυφλικής βαλβίδας εντοπίζεται μια από τις συναθροίσεις των ICC που έχουν τον ρόλο βηματοδότη του τυφλού και είναι ενδεχομένως υπεύθυνες για την μετάδοση των μυοηλεκτρικών βραδέων κυμάτων μέσω της βαλβίδας (61).

Ουσιαστικά δηλαδή η ειλοτυφλική συμβολή έχει τα ανατομικά χαρακτηριστικά μιας βαλβίδας, αποτελώντας μια προβολή του ειλεού εντός του τυφλού που επιτρέπει την ελεύθερη μεταφορά μηνυμάτων διαμέσου της, αλλά λειτουργικά αντιδρά με τα χαρακτηριστικά ενός σφικτήρα που ρυθμίζει ενεργά την διόδο του εντερικού περιεχομένου.

2. Νευροορμονικός έλεγχος της γαστρεντερικής λειτουργίας

2.1 Εισαγωγή

Αν και το γαστρεντερικό δεν θεωρείται παραδοσιακά ένα ενδοκρινικό όργανο είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι η ιστορία της ενδοκρινολογίας άρχισε ουσιαστικά το 1902 όταν οι Bayliss και Starling ανακάλυψαν την σεκρετίνη. Επίσης αξιοσημείωτο είναι ότι τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα στο σύνολό τους αποτελούν το μεγαλύτερο σε έκταση ενδοκρινικό όργανο στο σώμα.

Είναι προφανές λοιπόν ότι αξίζει να δώσουμε έμφαση στο ρόλο του γαστρεντερικού σαν ένα πρωτεύον ενδοκρινικό όργανο που έχει σημαντικό ρόλο τόσο στην ρύθμιση της όρεξης όσο και του μεταβολισμού και της ομοιόστασης του οργανισμού.

2.2 Γενικές αρχές νευροορμονικής ρύθμισης της γαστρεντερικής λειτουργίας

Το γαστρεντερικό σύστημα εκτείνεται σε μια μεγάλη απόσταση κατά μήκος του ανθρώπινου σώματος, περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά όργανα και λειτουργίες και αλληλεπιδρά τόσο με το περιεχόμενό του όσο και με το κεντρικό νευρικό σύστημα. Καθοριστικό ρόλο στη λειτουργία του παίζει η ύπαρξη ενός συστήματος επικοινωνίας μεταξύ των τμημάτων του που καλείται νευροενδοκρινικό σύστημα και βασίζεται στη δράση μιας σειράς χημικών μεσολαβητών. Οι μεσολαβητές αυτοί έχουν κυρίως την μορφή πεπτιδίων που προέρχονται από αμινοξέα όπως η ισταμίνη και το μονοξειδίο του αζώτου, μικρομοριακών νευροδιαβιβαστών και λιπιδίων όπως οι προσταγλανδίνες και τα στεροειδή αλλά και πιο περίπλοκων μορίων που πληρούν τα χαρακτηριστικά των ορμονών όπως τις συναντάμε παραδοσιακά στο ενδοκρινικό σύστημα.

2.2.1 Ειδικές μορφές επικοινωνίας

Τέσσερεις διαφορετικοί τρόποι επικοινωνίας αναγνωρίζονται εντός του γαστρεντερικού (62).

Ενδοκρινική επικοινωνία, μέσω της απελευθέρωσης ορμονών από τα εντεροκύτταρα στην κυκλοφορία της πυλαίας. Οι ορμόνες αυτές βρίσκονται αποθηκευμένες με την μορφή συγκυτίων στα εξειδικευμένα κύτταρα των γαστρεντερικών αδένων. Τα συγκύτια αυτά απελευθερώνονται όταν ανιχνευθούν ορισμένες αλλαγές στις φυσικές ιδιότητες του αυλού (όπως η οξύτητα και η οσμωτικότητα) ή παρουσία μορίων όπως αμινοξέων και ελεύθερων λιπαρών οξέων. Σε ορισμένες περιπτώσεις νευρωνική διέγερση των κυττάρων προκαλεί την απελευθέρωση των ορμονών αυτών, είτε άμεσα είτε με τη μορφή αντανακλαστικών τόξων.

Νευροενδοκρινική επικοινωνία, που επιτελείται μέσω εξειδικευμένων νευρικών απολήξεων τόσο του περιφερικού όσο και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι νευροδιαβιβαστές που φυλάσσονται στις νευρικές απολήξεις απελευθερώνονται με την άφιξη ενός ηλεκτρικού σήματος και διαχέονται στους μεσοσυναπτικούς χώρους για να δράσουν τοπικά.

Το εντερικό νευρικό σύστημα καλείται συχνά μικρός εγκέφαλος γιατί πολλές από τις δράσεις του είναι ανεξάρτητες από κεντρικό έλεγχο. Οι εντερικοί νευρώνες είτε λειτουργούν τοπικά ρυθμίζοντας τις δράσεις του βλεννογόνου, των λείων μυϊκών ινών των αδενικών σχηματισμών και των αγγείων, είτε συγκεντρώνουν πληροφορίες από το γαστρεντερικό και τις μεταφέρουν κεντρικά για να επεξεργαστούν και να προκαλέσουν λειτουργικές αλλαγές στην περιφέρεια. Τα ενδογενή νεύρα του γαστρεντερικού διατάσσονται σε δυο κυρίως πλέγματα το μυοεντερικό και το υποβλεννογόνιο. Αν και υπάρχουν πολυάριθμοι νευροδιαβιβαστές στα νεύρα αυτά, ακολουθούνται κάποια γενικά μοτίβα. Έτσι οι διεγερτικοί νευρώνες χρησιμοποιούν κυρίως την ακετυλοχολίνη μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων. Η ακετυλοχολίνη χρησιμοποιείται επίσης για την μετάδοση πληροφοριών από το παρασυμπαθητικό μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου αλλά μέσω νικοτινικών υποδοχέων αυτή τη φορά. Τα ανασταλτικά νεύρα του μυεντερικού χρησιμοποιούν την απελευθέρωση νιτρικού οξέως, ενώ άλλοι ανασταλτικοί νευροδιαβιβαστές είναι το VIP, ATP και το ενεργοποιητικό πεπτίδιο την υποφυσιακής αδενυλικής κυκλάσης (PACAP). Επίσης ουσίες με τοπική δράση όπως η ισταμίνη ή η σεροτονίνη (5-HT) χρησιμοποιούνται από τους νευρώνες του μυεντερικού πλέγματος για την μεταξύ τους επικοινωνία.

Παρακρινική επικοινωνία, επιτελείται επίσης από ουσίες που δρουν τοπικά μόνο στη άμεση περιοχή της απελευθέρωσής τους αλλά δεν απελευθερώνονται από νευρικά κύτταρα. Αυτός ο μηχανισμός έχει σημαντική ρόλο στην ρύθμιση της εκκριτικής και κινητικής λειτουργίας σε αντίδραση σε τοπικές αλλαγές.

Τέλος η ανοσολογική επικοινωνία, που επιτελείται με την απελευθέρωση ουσιών από κύτταρα του βλεννογονικού ανοσολογικού συστήματος. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται από αντιγόνα ή προϊόντα παθογόνων μικροοργανισμών και απελευθερώνουν μια ποικιλία χημικών μεσολαβητών όπως αμίνες (π.χ. ισταμίνη), προσταγλανδίνες και κυτταροκίνες. Η λειτουργία αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περιπτώσεις συστηματικής φλεγμονής ή τροποποίησης της λειτουργίας του γαστρεντερικού σε καταστάσεις λοίμωξης από εντερικά παθογόνα.

2.3 Ενδοκρινής ρύθμιση και Γαστρεντερικές ορμόνες

Παρόλη την πληθώρα βιολογικά ενεργών πεπτιδίων που συναντάμε στο γαστρεντερικό σύστημα, ουσιαστικά μόνο πέντε από αυτά πληρούν τις προϋποθέσεις για να χαρακτηριστούν επίσημα γαστρεντερικές ορμόνες. Άλλα πεπτίδια που γνωρίζουμε ότι η απελευθέρωσή τους προκαλεί μια σειρά φυσιολογικών δράσεων κατατάσσονται σαν υποψήφιος ορμόνες.

Τα κριτήρια ορισμού μια γαστρεντερικής ορμόνης περιλαμβάνουν:

1. Ένα φυσιολογικό γεγονός σε ένα τμήμα του του γαστρεντερικού συστήματος προκαλεί έκκριση της ουσίας και τροποποιεί την δραστηριότητα ενός άλλου.
2. Το αποτέλεσμα της δράσης της ουσίας διατηρείται μετά την καταστροφή των νευρωνικών συνδέσεων.
3. Μια ουσία που μπορεί να απομονωθεί από την περιοχή διέγερσης πρέπει να είναι ικανή να αναπαράγει την διέγερση αν εγχυθεί στην αιματική κυκλοφορία σε επίπεδα που παρατηρούνται φυσιολογικά.
4. Η ουσία θα πρέπει να έχει καθορισμένη χημική σύσταση και να μπορεί να κατασκευαστεί τεχνικά.

Άλλα πεπτίδια του γαστρεντερικού που δεν πληρούν όλα τα παραπάνω κριτήρια αλλά η απελευθέρωσή τους προκαλεί διάφορες φυσιολογικές δράσεις καλούνται «υποψήφιες ορμόνες» πολλές από αυτές έχουν αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την φαρμακοβιομηχανία λόγω των ποικίλων δράσεών τους.

2.3.1 Γαστρεντερικές ορμόνες

Μόνο πέντε ουσίες πληρούν απόλυτα τα κριτήρια καθορισμού των γαστρεντερικών ορμονών (πίνακας) και αυτές χωρίζονται περαιτέρω σε τρεις υποκατηγορίες με βάση ομοιότητες στην δομή και την δράση τους.

Οικογένεια γαστρίνης/χολοκυστοκινίνης : Η γαστρίνη παράγεται από τα G κύτταρα του γαστρικού άντρου. Τα κύτταρα αυτά έχουν χαρακτηριστική μορφολογία με μικρολάχνες που προβάλλουν ενδοαυλικά και περιέχουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν ερεθίσματα από το γαστρικό περιεχόμενο. Η γαστρίνη ανήκει σε μια υποκατηγορία πεπτιδικών ορμονών που χαρακτηρίζονται από μακροετερογένεια και μικροετερογένεια. Η μακροετερογένεια αναφέρεται στην παρουσία της ορμόνης με τη μορφή πολυπεπτιδικών αλυσίδων διαφορετικού μήκους και η μικροετερογένεια στην παρουσία της με ελαφρώς διαφορετικές μοριακές δομές στο επίπεδο διαφορετικών παραγώγων ενός αμινοξέως. Η προ-ορμόνη παράγεται σαν αλυσίδα διαφορετικού μήκους αμινοξέων με συνηθέστερες τις γαστρίνες 34, 17 και 14 αμινοξέων (G 34, G17 και G 14 αντίστοιχα). (63) Η ακριβής σημασία αυτής της ετερογένειας δεν είναι γνωστή όμως γνωρίζουμε ότι υπάρχουν κάποιες διαφορές στην δράση των διαφόρων τύπων, στο χρόνο ημίσειας ζωής και στο είδος του ιστού που συναντάμε τον κάθε τύπο της ορμόνης. Αυτά τα στοιχεία πιθανώς σημαίνουν ότι διαφορετικοί τύποι ορμόνης παράγονται για διαφορετικές δράσεις. Η κύρια δράση της γαστρίνης είναι η αύξηση της παραγωγής γαστρικού οξέως και πειψίνης και η διέγερση της ανάπτυξης του βλεννογόνου του στομάχου και του εντέρου (τροφική δράση). Κύριο ερέθισμα για την παραγωγή της είναι η διάταση του τοιχώματος και η παρουσία πρωτεϊνικού περιεχομένου στον αυλό του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Ωστόσο επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες όπως η διέγερση του

πνευμονογαστρικού μέσω μεταγαγγλιακών ινών που εκκρίνουν το ρυθμιστικό πολυπεπτίδιο της άστρινης -Gastrin-Releasing Polypeptide (GRP)- και από ουσίες στην κυκλοφορία του αίματος όπως το ασβέστιο και η επινεφρίνη. Ανασταλτικά ερεθίσματα για την έκκρισή της αντίστοιχα αποτελούν η αυξημένη ενδοαυλική οξύτητα, η σωματοστατίνη και μια σειρά ουσιών όπως η σεκρετίνη, VIP, GIP, γλυκαγόνη και σεκρετίνη. (Πίνακας 1)

Stimuli that increase gastrin secretion	
Luminal	
	Peptides and amino acids
	Distention
Neural	
	Increased vagal discharge via GRP
Bloodborne	
	Calcium
	Epinephrine
Stimuli that inhibit gastrin secretion	
Luminal	
	Acid
	Somatostatin
Bloodborne	
	Secretin, GIP, VIP, glucagon, calcitonin

Πίνακας 1. Πίνακας παραγόντων που επηρεάζουν την έκκριση γαστρίνης

Στην ίδια οικογένεια ανήκει και η δομικά συγγενής χολοκυστοκινίνη που παράγεται από εντεροενδοκρινικά I κύτταρα στην αρχική μοίρα του λεπτού εντέρου (κυρίως στο δωδεκαδάκτυλο, στη νήστιδα και με μειούμενη συχνότητα στον ειλεό). Κύριες δράσεις της είναι η διέγερση της παγκρεατικής έκκρισης, η σύσπαση της χοληδόχου κύστης (εξ' ου και το όνομά της) και η χάλαση του σφικτήρα του Oddi. Όπως και η γαστρίνη συναντάται σε διάφορες μορφές / πολυπεπτιδικά μήκη, που όλα όμως έχουν τα ίδια 5 τελευταία αμινοξέα στο καρβοξυλικό άκρο με τη γαστρίνη. Εκτός από την έκκρισή της από τα εντεροενδοκρινικά I κύτταρα η χολοκυστοκινίνη συναντάται επίσης σε νευρικά κύτταρα στον ειλεό, στο παχύ έντερο, στον εγκεφαλικό φλοιό και σε άλλα μέρη του σώματος. Ιδίως στον εγκέφαλο πιστεύεται ότι εμπλέκεται στους μηχανισμούς ρύθμισης της πρόληψης τροφής, αλλά και άγχους και αναλγησίας. Επιπλέον ενισχύει τη δράση της σεκρετίνης στο πάγκρεας, αναστέλει την γαστρική έκκριση και διεγείρει τον πυλωρικό σφικτήρα εμποδίζοντας την παλινδρόμηση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου στο στομάχι. (63)

Τόσο η γαστρίνη όσο και η χολοκυστοκινίνη αυξάνουν την έκκριση γλυκαγόνης και μπορεί να αποτελούν τον «gut factor» που διεγείρει την έκκριση γλυκαγόνης μετά από ένα πρωτεϊνικό γεύμα (64). Η χολοκυστοκινίνη ασκεί τη δράση της μέσω δυο υποδοχέων: CCK A και CCK B. Ο υποδοχέας A συναντάται στην περιφέρεια ενώ ο υποδοχέας B στην περιφέρεια και στο ΚΝΣ (63). Η έκκριση της εξαρτάται από την επαφή του εντερικού βλεννογόνου με τα προϊόντα της πέψης, κυρίως πεπτίδια, αμινοξέα και λιπαρά οξέα. Δύο επίσης διεγερτικά πεπτίδια που απελευθερώνονται από το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου και του παγκρέατος διεγείρουν περαιτέρω την έκκρισή της CCK, το CCK-releasing peptide και το monitor peptide αντίστοιχα. Τα πεπτίδια αυτά αποδομούνται από τα πρωτεολυτικά ένζυμα όταν δεν υπάρχει πια άλλο διαθέσιμο υπόστρωμα προς πέψη και έτσι τερματίζεται η δράση τους.

Οικογένεια σεκρετίνης: Η οικογένεια της σεκρετίνης περιλαμβάνει εκτός από την ομώνυμη ορμόνη το Glucose-dependant Insulinotropic Peptide (GIP, προηγούμενα γνωστό σαν γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο Gastric Inhibitory Peptide), τη γλυκαγόνη και το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP, Vasoactive Intestinal Peptide). Παρόλο που υπάρχει κάποια αναλογία στην αλληλουχία των αμινοξέων αυτών των πεπτιδίων, το καθένα πιστεύεται ότι συνδέεται με ένα διαφορετικό υποδοχέα. Παρόλο που αυτοί οι διακριτοί υποδοχείς ενεργοποιούνται από υποστρώματα με διαφορετική πεπτιδική αλληλουχία και τρισδιάστατη δομή, όλοι δρουν μέσω του συστήματος των πρωτεϊνών G μέσω αύξησης του ενδοκυττάριου C AMP (64)

Η σεκρετίνη έχει ιδιαίτερα σπουδαίο ρόλο ανάμεσα στις ορμόνες μια και η ανακάλυψή της το 1902 από τους Bayliss και Starling οδήγησε στην υπόθεση ότι υπάρχουν ουσίες που λειτουργούν σαν χημικοί αγγελιοφόροι μέσω του αίματος και ουσιαστικά έθεσε τις βάσεις της σύγχρονης ενδοκρινολογίας.

Η σεκρετίνη εκκρίνεται από τα S κύτταρα του αδενικού επιθηλίου του ανώτερου λεπτού εντέρου και κυρίως του δωδεκαδακτύλου, εκλυόμενη από την πτώση του ενδοαυλικού pH. Η σύστασή της δεν παρουσιάζει ποικιλομορφία όπως η γαστρίνη και η χολοκυστοκινίνη και έχει δομικές ομοιότητες με τη γλυκαγόνη, το GLI, VIP και GIP που εντάσσονται στην ίδια οικογένεια. Αποτελείται από 27 αμινοξέα και ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 5 λεπτά (63).

Όσον αφορά την δράση της αυξάνει την έκκριση διττανθρακικών από τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων και των χοληφόρων και έτσι προκαλεί την έκκριση ενός υδαρούς, αλκαλικού παγκρεατικού χυμού. Επίσης ενισχύει την δράση της χολοκυστοκινίνης στην παγκρεατική έκκριση, αναστέλλει την γαστρική έκκριση και προκαλεί σύσπαση του πυλωρού (64).

Το GIP εκκρίνεται από τα K κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας σαν απάντηση στην παρουσία γλυκόζης και λίπους στο δωδεκαδάκτυλο. Προηγουμένως ονομάζονταν γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο γιατί η παρουσία του αποτελούσε μείωση της γαστρικής έκκρισης και κινητικότητας. Ωστόσο αυτή η ανασταλτική επίδραση στον στόμαχο δεν επιτυγχάνεται με τα επίπεδα της ορμόνης που παρατηρούνται μεταγευματικά. Αντίθετα η κύρια δράση του φαίνεται να είναι η διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας και έτσι μετονομάστηκε σε glucose-dependent insulintropic peptide διατηρώντας το ακρωνύμιο GIP . Η τελευταία αυτή δράση εξηγεί το γεγονός ότι γλυκόζη που απορροφάται μέσω της γαστρεντερικής οδού απομακρύνεται από την κυκλοφορία ταχύτερα από την ίδια ποσότητα γλυκόζης χορηγούμενη απευθείας ενδοφλέβια. Επίσης το προερχόμενο από την γλυκαγόνη GLP-1 έχει παρόμοια δράση στην έκκριση ινσουλίνης αλλά θεωρείται πολύ ισχυρότερο από το GIP.

Τέλος στην ίδια οικογένεια εντάσσεται το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο- Vasoactive Intestinal Peptide VIP, που αποτελείται από 28 αμινοξέα και ενώ έχει ομοιότητες με την σεκρετίνη, συναντάται στα νευρικά κύτταρα του γαστρεντερικού, και δεν συνιστά ορμόνη με την αυστηρή έννοια. Διεγείρει την εντερική έκκριση ορμονών και ύδατος καθώς επίσης την χάλαση των λείων μυϊκών ινών του εντέρου συμπεριλαμβανομένων και των σφικτήρων και προκαλεί αγγειοδιαστολή περιφερικών αγγείων και αναστολή της γαστρικής έκκρισης. Συναντάται επίσης σε νευρώνες του εγκεφάλου και του αυτόνομου νευρικού συστήματος που εκκρίνουν ακετυλοχολίνη (63).

Οικογένεια μοτιλίνης : Η μοτιλίνη αποτελείται από 22 αμινοξέα και εκκρίνεται από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και τα κύτταρα Mo που βρίσκονται στο στομάχι, το λεπτό και το παχύ έντερο. Δρα μέσω υποδοχέων στους εντερικούς νευρώνες του δωδεκαδακτύλου και του παχέος εντέρου και σε εξωγενή χορήγηση προκαλεί επίσης σύσπαση των λείων μυϊκών ινών του στομάχου και του εντέρου. Σε κατάσταση νηστείας εκκρίνεται κυκλικά από το

έντερο κάθε περίπου 100 λεπτά και προκαλεί έναν ειδικό τύπο κινητικότητας το μεταναστευτικό κινητικό δυναμικό (migrating motor complex). Ορισμένα προκινητικά φάρμακα όπως για παράδειγμα η ερυθρομυκίνη δρουν συνδεδεμένα με αυτόν τον υποδοχέα. Επίσης η κλωνοποίηση αυτού του υποδοχέα οδήγησε στην ανακάλυψη της γκρελίνης που δρα σαν δευτερογενής ενδογενής αγγελιοφόρος για τη μοτιλίνη και σχετίζεται με την πρόσληψη τροφής (62).

2.4 Έλεγχος πρόσληψης τροφής και όρεξη

Εκτός όμως από τις προαναφερθείσες ομάδες υπάρχουν πάνω από 30 διαφορετικά γονίδια γαστρεντερικών ορμονών και πάνω από 100 βιοδραστικά πεπτίδια που συναντούνται στον γαστρεντερικό σωλήνα με σημαντικό ρόλο τόσο στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής όσο και στο μεταβολισμό της και επηρεάζουν την ομοιόσταση σημαντικών μεταβολιτών όπως η γλυκόζη.

Παρακάτω θα αναφερθούμε εκτενέστερα στο ρόλο των ουσιών αυτών στην πρόσληψη της τροφής και στο συντονισμό της μεταγευματικής ομοιόστασης.

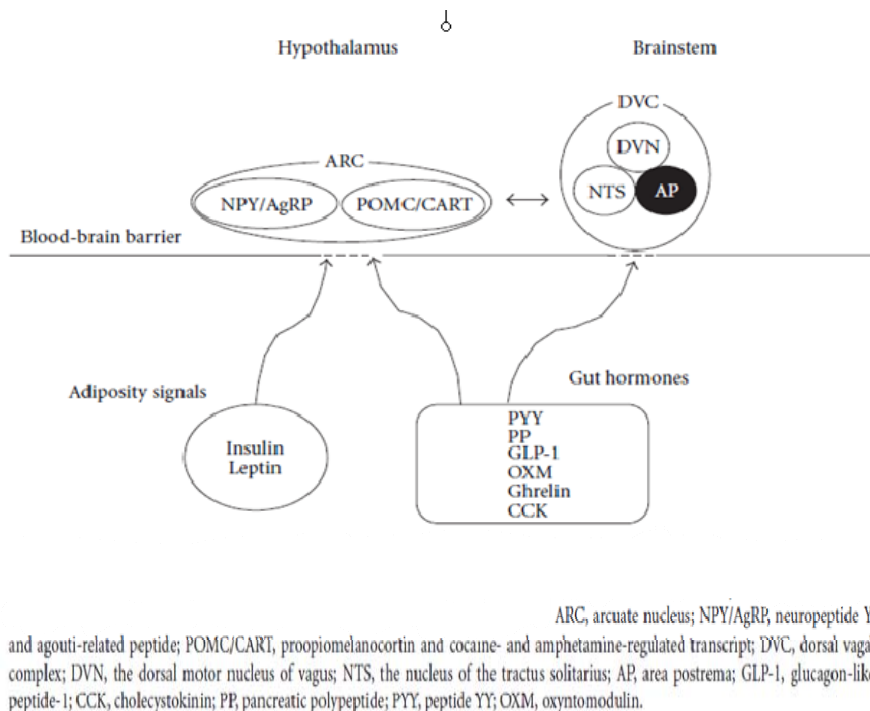
Η ρύθμιση του σωματικού βάρους και αντίστοιχα η πρόσληψη της τροφής ρυθμίζεται στενά από μια σειρά πολύπλοκων ομοιοστατικών μηχανισμών που εδρεύουν κυρίως στον υποθάλαμο και στο στέλεχος του εγκεφάλου. Στις περιοχές αυτές συνδυάζονται πληροφορίες από υψηλά φλοϊικά κέντρα με σήματα από την περιφέρεια σχετικά με την ενεργειακή και διατροφική κατάσταση του σώματος. Στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (Arcuate Nucleus –ARC) υπάρχουν δύο νευρωνικοί πληθυσμοί με αντίθετες δράσεις: α. οι νευρώνες που εκφράζουν το νευροπεπτίδιο Y (neuropeptide Y-NPY) και το Agouti-Related Peptide (AgRP) και διεγείρουν την πρόσληψη τροφής (ορεξιογόνοι) και β. οι νευρώνες που συνεκφράζουν προοπιομελανοκορτίνη (Proopiomelanocortin-POMC) και υποδοχείς μεταγραφής ρυθμιζόμενους από κοκαΐνη και αμφεταμίνη (Cocaine and Amphetamine-regulated transcript-CART) που καταστέλλουν την πρόσληψη τροφής (ανορεξιογόνοι) (63).

Μέσα στο στέλεχος του εγκεφάλου το ραχιαίο σύμπλεγμα πυρήνων του πνευμονογαστρικού (Dorsal Vagal Complex-DVC) αποτελείμένο από τον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού (dorsal motor nucleus of

vagus –DVN), την έξω λευκή πτέρυγα στο έδαφος της τέταρτης κοιλίας (Area Postrema (AP) και τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (Nucleus of Tractus Solitarius –NTS), παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της όρεξης μεταδίδοντας πληροφορίες από την περιφέρεια στον υποθάλαμο (65). Επιπλέον στον άνθρωπο υπάρχουν υψηλά φλοιϊκά κέντρα που εμπλέκονται σε συναισθηματικούς και ψυχολογικούς παράγοντες και μπορούν να ενεργοποιήσουν την πρόσληψη τροφής πέραν των ομοιοστατικών αναγκών. Στην διαδικασία αυτή συμμετέχει και το φλοιομεταιχμιακό σύστημα που είναι υπεύθυνο για τροφικές συμπεριφορές με χαρακτηριστικά μηχανισμών επιβράβευσης.”

Συγκεκριμένα ουσίες που συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης είναι :

PYY: το πεπτίδιο αυτό εκκρίνεται από τα L κύτταρα του περιφερικού λεπτού εντέρου. Υπάρχουν δύο κυκλοφορούσες μορφές : το PYY-(1-36) που έχει συγγένεια με όλους τους υποδοχείς και το PYY-(3-36) που έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποθαλαμικούς Y2 υποδοχείς του καταστέλλουν την όρεξη. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα PYY είναι χαμηλά σε καταστάσεις νηστείας και αυξάνονται ταχύτατα μετά το γεύμα με μέγιστες συγκεντρώσεις στις 1-2 ώρες μεταγευματικά που παραμένουν υψηλές για αρκετές ώρες (66). Η κατανάλωση λιπαρού γεύματος προκαλεί απελευθέρωση υψηλότερων επιπέδων PYY από αυτά που προκαλεί η κατανάλωση υδατανθράκων ή πρωτεϊνών με την ίδια θερμιδική αξία. (66) Περιφερική χορήγηση της ορμόνης οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης τροφής και βάρους τόσο σε πειραματόζωα (68) όσο και σε ανθρώπους. Η δράση αυτή παρατηρείται σε λεπτόσωμους αλλά και παχύσαρκους ασθενείς, που σημαίνει ότι αντίθετα από την λεπτίνη η ευαισθησία στο PYY διατηρείται στην παχυσαρκία (68) .



Εικόνα 11. Ορμόνες του γαστρεντερικού που εμπλέκονται στην ρύθμιση της όρεξης (Από Suzuki K. Et al. *The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation Endocrine Journal* 2010;57:359-372))

Επιπλέον δράσεις του PYY είναι η ρύθμιση του ρυθμού του μεταβολισμού, η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και η μείωση της γαστρικής οξύτητας. Οι παχύσαρκοι φαίνεται να έχουν χαμηλότερα επίπεδα PYY και άμβλυνση της έκκρισης μεταγευματικά που ενδεχομένως να εξηγεί τον δυσκολότερο κορεσμό. Η ανορεκτική δράση του PYY (3-36) πιθανώς να μεταφέρεται κεντρικά μέσω άμεσης δράσης στον τοξοειδή πυρήνα μέσω μιας οδού που περιλαμβάνει το πνευμονογαστρικό και το στέλεχος. Έχει παρατηρηθεί ότι η αμφοτερόπλευρη υποδιαφραγματική βαγοτομή και διατομή των στελεχο-υποθαλαμικών οδών καταργούν το ανορεκτικό αποτέλεσμα της περιφερικής χορήγησης σε πειραματόζωα (69) .

Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο Π (pancreatic polypeptide P-PP): Το PP εκκρίνεται από τα παγκρεατικά νησίδια του Langerhans και φαίνεται να μειώνει άμεσα την πρόσληψη τροφής μέσω του Y4 υποδοχέα στο στέλεχος και στον υποθάλαμο. Όπως και για το PYY η ανορεκτική του δράση καταργείται από την βαγοτομή υποδεικνύοντας ενδεχομένως ότι η δράση του επιτελείται μέσω του πνευμονογαστρικού (70). Σε κεντρικό επίπεδο η κύρια περιοχή δράσης του είναι

στο στέλεχος μια και εκεί βρίσκονται οι περισσότεροι υποδοχείς Υ4 (71). Τα επίπεδα της κυκλοφορούσας ορμόνης αυξάνονται μεταγευματικά σε αναλογία με τη θερμιδική αξία της τροφής και υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν μειωμένα επίπεδα σε παχύσαρκους (72) ή άτομα με σύνδρομο Prader-Willy (73).

Πεπτίδια προερχόμενα από την προγλυκαγόνη: Τα πεπτίδια GLP-1, GLP-2, η οξυμοντουλίνη (oxymontomodulin -OXM) και η γλυκαγόνη προέρχονται από την προγλυκαγόνη. Η ουσία αυτή συναντάται στο πάγκρεας, στα L κύτταρα του λεπτού εντέρου και στον μονήρη τοξοειδή πυρήνα (NTS) του στελέχους. Η γλυκαγόνη παράγεται κυρίως στο πάγκρεας ενώ η OXM, το GLP-1 και GLP-2 είναι τα κύρια παράγωγα στον εγκέφαλο και το έντερο.

- **GLP-1:** Η ουσία αυτή εκκρίνεται μαζί με το PYY από τα L κύτταρα του ειλεού σε απάντηση στην πρόσληψη τροφής. Έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής 1-2 λεπτών λόγω της ενζυματικής επεξεργασίας από το dipeptidyl-peptidase IV (DPPIV) και της νεφρικής κάθαρσης που το απομακρύνουν γρήγορα από την κυκλοφορία. (74) Υπάρχουν δυο βιολογικά δραστικές μορφές της ουσίας το GLP-1 (7-37) και το GLP-1 (7-36) εκ των οποίων το δεύτερο είναι η κυρίως δραστική μορφή στον άνθρωπο. Ασκεί τη δράση του μέσω του GLP-1Receptor διεγείροντας τη δράση της αδενυλικής κυκλάσης και την παραγωγή cAMP. Τα επίπεδα της ουσίας αυξάνονται μεταγευματικά και σε αναμονή γεύματος (75) ενώ μειώνονται σε περιόδους νηστείας. Άλλες δράσεις επιπλέον της ανορεξιογόνου είναι μείωση της πρόσληψης τροφής, η καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης και η επιβράδυνση της γαστρικής κένωση (76). Παρότι η ενδοφλέβια χορήγηση της ουσίας οδηγεί σε δόσοεξαρτώμενη μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής τόσο σε λεπτόσωμα όσο και σε παχύσαρκα άτομα (77), οι παχύσαρκοι φαίνεται να έχουν άμβλυνση της μεταγευματικής έκκρισης (78). Επίσης πολύ σημαντική δράση του GLP-1 είναι και αυτή της ινκρετίνης που διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης με γλυκοζοεξαρτόμενο τρόπο μετά την είσοδο γλυκόζης στο γαστρεντερικό. Ήδη ο DPPIV ανθεκτικός GLP-1R αγωνιστής εξενατίδη χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του σακχαρώδους

διαβήτη. Τέλος ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι ερεθισμός του GLP-1 υποδοχέα έχει τροφικό ρόλο στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος αλλά και νευροπροστατευτικό ρόλο σε μοντέλα της νόσου Πάρκινσον, Alzheimer's, αγγειακών εγκεφαλικών και περιφερικής νευροπάθειας.

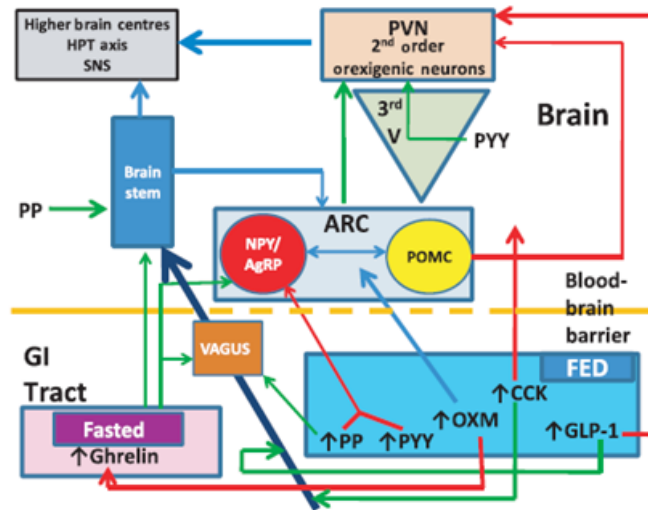
- **GLP-2:** Η ουσία αυτή απελευθερώνεται από τα εντεροενδοκρινικά κύτταρα σε απάντηση στην είσοδο τροφής στο γαστρεντερικό όπως και το GLP-1. Η εξωγενής χορήγησή της δεν επηρεάζει την πρόσληψη τροφής αλλά αντίθετα έχει τροφικό ρόλο για τα κύτταρα του εντέρου. Χρόνια υποδόρια χορήγησή της προκαλεί πολλαπλασιασμό των κυττάρων των κρυπτών (79) και για αυτό το λόγο GLP-2 ανάλογα έχουν σχεδιαστεί για χρήση σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (80).
- **Οξυμοντουλίνη (OXM):** Η ορμόνη αυτή πήρε το όνομά της από της ανασταλτική δράση που βρέθηκε αρχικά να ασκεί στα οξεοπαραγωγά κύτταρα του στομάχου. Εκκρίνεται μαζί με το GLP-1 με τρόπο εξαρτώμενο από το θερμοϊδικό περιεχόμενο της τροφής. Σε πειραματόζωα κεντρική και περιφερική χορήγηση της ουσίας οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης της τροφής, αύξηση του βασικού μεταβολισμού και μείωση βάρους (81). Επίσης περιφερική χορήγηση σε ανθρώπους αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την πρόσληψη τροφής και το βάρος (82). Η δράση της οξυμοντουλίνης εξαρτάται από τον υποδοχέα του GLP-1, μια και η δράση της καταργείται χωρίς την ύπαρξη του, αλλά η συγγένειά της με αυτόν είναι πολύ μικρότερη από το GLP-1. Λόγω της συγκρίσιμης ανορεξιογόνου δράσης με το GLP-1 και της λιγότερης ναυτίας που προκαλεί η εξωγενής χορήγηση των αναλόγων της έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην έρευνα για ουσίες με δράση κατά της παχυσαρκίας (83).
- **Γκρελίνη:** Πρόκειται ένα πεπετίδιο με 28 αμινοξέα και αποτελεί την μοναδική γνωστή ορεξιογόνο μέχρι στιγμής. Παράγεται από τα X/A ενδοκρινικά κύτταρα των οξεοπαραγωγών αδένων του γαστρικού

θόλου (84) . Συνδέεται με υποδοχείς της αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone Secretagogue –GHS) που βρίσκονται στον υποθάλαμο, στην υπόφυση και στο στέλεχος του εγκεφάλου. Δέχεται τροποποίηση στη θέση 3 από το γαστρικό μεμβρανικό ένζυμο 0- ακετυλτρανφεράση της γκρελίνης (85) . Αυτή η μετατροπή είναι βασική τόσο για την σύνδεση με τον υποδοχέα της όσο και για την διάβαση δια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (86) . Έγχυση της ουσίας εντός των κοιλιών του εγκεφάλου ή ενδοπεριτοναϊκά προκαλεί αύξηση του βάρους σε πειραματόζωα (87,87) αλλά και σε ανθρώπους τόσο παχύσαρκους όσο και λεπτόσωμους (88) .

Πιστεύεται ότι αποτελεί τον παράγοντα που οδηγεί στην έναρξη του γεύματος μια και τα επίπεδα της ορμόνης αυξάνονται κατά τη διάρκεια της νηστείας και διπλασιάζονται αμέσως πριν το γεύμα για να πέσουν στο ναδίρ μια ώρα μετά (89). Η μεταγευματική πτώση στα επίπεδα της ορμόνης είναι ανάλογη της θερμιδικής αξίας του καταναλισκόμενου γεύματος με το λίπος να προκαλεί λιγότερη καταστολή απ' ότι οι υδατάνθρακες ή οι πρωτεΐνες (90).

Η δράση της ουσίας γίνεται κεντρικά μέσω των NPY/AgRP νευρώνων του υποθαλάμου (91) αλλά έχει παρατηρηθεί ότι εξακολουθεί να δρα και σε πειραματόζωα που έχουν έλλειψη σε NPY-νευρώνες. (92). Μια πιθανή εξήγηση είναι η επιπλέον δράση μέσω του στελέχους του εγκεφάλου και του πνευμονογαστρικού νεύρου. Προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού συνδέουν το έντερο με τον μονήρη πυρήνα (NTS) στο στέλεχος που στέλνει με τη σειρά του πληροφορίες στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από την παρατήρηση ότι η βαγοτομή καταργεί την προκαλούμενη από τη νηστεία αύξηση της γκρελίνης και αντίστροφα η χορήγησή της δεν έχει δράση σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε επεμβάσεις που περιλαμβάνουν το πνευμονογαστρικό (93). Επίσης σημαντικός είναι ο ρόλος της ορμόνης στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας μια και έχει βρεθεί ότι παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερα επίπεδα γκρελίνης σε κατάσταση νηστείας και μειωμένη καταστολή της έκκρισης μεταγευματικά σε σχέση με λεπτόσωμους μάρτυρες, (94,95)

Ταυτόχρονα τα επίπεδα της ορμόνης αυξάνονται μετά την απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με δίαιτα με αποτέλεσμα η διατήρηση του χαμηλού βάρους να γίνεται δυσκολότερη (95). Τέλος τα επίπεδα της επηρεάζονται μετά από βariatricές επεμβάσεις και πιθανώς αυτό να συντελεί στο μηχανισμό απώλειας βάρους (95 – 97).



Εικόνα 12. Σχηματική αναπαράσταση της σηματοδότησης των εντεροορμονών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε κατάσταση νηστείας τα επίπεδα γκρελίνης αυξάνονται ταυτόχρονα με την πρόσληψη τροφής (πράσινα βέλη) μέσω της δράσης του πνευμονογαστρικού στο στέλεχος και στον τοξοειδή πυρήνα (ARC). Μεταγευματικά τα επίπεδα χολοκυστοκίνης (CCK), παγκρεατικού πολυπεπτιδίου (PP), πρωτεϊνικού πεπτιδίου ΥΥ (PYY), (GLP-1) και οξυμοντουλίνης (OXM), αυξάνονται αναστέλλοντας την όρεξη μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου στο στέλεχος και τον τοξοειδή πυρήνα. Τα μπλέ βέλη δείχνουν ότι ένα αποτέλεσμα μπορεί να είναι διεγερτικό, ανασταλτικό ή άγνωστο. HPT: Hypothalamo-pituitary-thyroid, SNS: sympathetic nervous system, PVN: paraventricular nucleus, 3rd V: 3^η κοιλία, NPY: neuropeptide Y, AgRP: agouti-related protein, POMC: pro-opio melanocortin.

(Από S Hameed. Et al. Gut hormones and appetite control Oral Diseases (2009) 15, 18–26.)(98).

2.5 Επιπλέον παράγοντες που συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού.

Εκτός από τις εντερο-ορμόνες που εξετάστηκαν παραπάνω αξίζει να αναφέρουμε εδώ και δυο άλλους παράγοντες που συμμετέχουν στην ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού : α. Τις ορμόνες που αλληλεπιδρούν με το λιπώδη ιστό και β. Τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου με τη μορφή ενδοκρινικού οργάνου.

2.5.1 Συμμετοχή του λιπώδους ιστού: λεπτίνη και ινσουλίνη

Λεπτίνη: Πρόκειται για μια ουσία που εκκρίνεται αποκλειστικά από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού και τα επίπεδά της είναι ανάλογα με την ποσότητα λίπους στον οργανισμό (99). Η περιφερική ή κεντρική χορήγηση της ουσίας μειώνει την πρόσληψη τροφής και το βάρος του σώματος και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας στα πειραματόζωα (100) ενεργοποιώντας υποθαλαμικούς νευρώνες με κατάλληλους υποδοχείς (99). Στον τοξοειδή πυρήνα του υποθάλαμου αναστέλλει τα ορεξιγόνα κέντρα που συνεκφράζουν NPY/AgRP ενώ διεγείρει τα ανορεξιγόνα κέντρα που εκφράζουν POMC (101). Η ορμόνη συνδέεται στενά με την παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας μια και άτομα με συγγενή έλλειψή της είναι παχύσαρκα (102) ενώ μειωμένη παραγωγή λεπτίνης από το λευκό λιπώδη ιστό συντελεί σε πληθώρα μεταβολικών νοσημάτων (103). Ωστόσο έχει επίσης παρατηρηθεί ότι οι παχύσαρκοι έχουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας λεπτίνης και ταυτόχρονα μειωμένη απάντηση στη δράση της, κάτι που οδήγησε στη υπόθεση της ανάπτυξης αντοχής στην λεπτίνη (104,105).

Ινσουλίνη: Σαν σήμα του λιπώδους ιστού η ινσουλίνη πιστεύεται ότι έχει αντίστοιχη δράση με τη λεπτίνη, αν και οι κεντρικές δράσεις της είναι ασθενέστερες (106). Όπως και στην περίπτωση της τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ουσίας είναι ανάλογα με την ποσότητα του λιπώδους ιστού (107). Πιστεύεται ότι η ινσουλίνη εμπλέκεται στην όρεξη και την ρύθμιση του βάρους μέσω αναστολής των ορεξιγόνων NPY/AgRP νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα (108). Επιπλέον από την ανορεξιγόνο και λιποστατική δράση της διεγείρει επιπλέον την σύνθεση και έκκριση της ίδιας της λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό μέσω ενός ρυθμιστικού κυκλώματος που καλείται λιπο-ινσουλινικός άξονας (109). Όπως και στην περίπτωση της λεπτίνης αύξηση της ποσότητας του λιπώδους ιστού οδηγεί σε μείωση της ευαισθησίας και σε αντίσταση στην ινσουλίνη (11). Επιπλέον πιστεύεται ότι ενδεχομένως, η αύξηση της ποσότητας του λιπώδους ιστού να αποτελεί συνέπεια της αντίστασης στην ινσουλίνη και όχι αίτιό της (111).

2.5.2 Συμμετοχή της μικροβιακής χλωρίδας στον μεταβολισμό με την μορφή του ενδοκρινικού οργάνου

Τα μικρόβια που αποικίζουν το έντερο θεωρούνται πλέον ένα εικονικό όργανο του ανθρώπινου σώματος με ιδιότητες ιδιαίτερα σημαντικές για τη λειτουργία του. Τα βακτηρίδια που αποικίζουν το έντερο είναι από τη μία πολυάριθμα –περίπου 100 τρισεκατομμύρια κύτταρα- και το γενετικό υλικό τους είναι κατά μέσο όρο 150 φορές περισσότερο από αυτό του οργανισμού που τα φιλοξενεί (112). Στο σύνολό τους οι μικρο-οργανισμοί αυτοί μαζί με το γενετικό υλικό τους καλείται μικροβίωμα (microbiome) και αυτός είναι και ο όρος που χρησιμοποιείται για να οριστεί το εικονικό αυτό όργανο/σύστημα που αυτά αποτελούν. Επιπλέον η σύσταση αυτού του μικροβιακού πληθυσμού είναι δυναμική μια και επηρεάζεται από εξωτερικούς παράγοντες όπως τα αντιβιοτικά, η διαίτα ή οι χειρουργικές επεμβάσεις. Μετά γέννηση το ανθρώπινο έντερο είτε είναι στείρο είτε περιέχει πολύ βασικό μικροβιακό πληθυσμό (113) αλλά στη συνέχεια σταδιακά αποικίζεται από μικρόβια που προέρχονται από το σώμα της μητέρας ή την έκθεση στο περιβάλλον για τα δύο πρώτα χρόνια (114). Παρόλους τους τυχαίους παράγοντες που εμπλέκονται είναι εντυπωσιακό ότι μετά την ηλικία των δύο ετών στην πλειοψηφία των ανθρώπων το παχύ έντερο καταλαμβάνεται από δυο κυρίως είδη μικροβίων: τα *Bacteroidetes*, gram αρνητικά αναερόβια μη σπορογόνα που διαθέτουν ένζυμα αποδομητικά των υδατανθράκων και τα *Firmicutes*, gram θετικά αναερόβια σπορογόνα βακτήρια που μπορούν να επεξεργαστούν με ζύμωση απλά σάκχαρα και να παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (short chain fatty acids- SCFAs) (115). Μεταξύ τους αυτά τα δυο φύλλα αποτελούν το 90% του μικροβιακού πληθυσμού του παχέος εντέρου με την αναλογία μεταξύ τους να κυμαίνεται μεταξύ 90% *Firmicutes* στο ένα άκρο και 90% *Bacteroidetes* στο άλλο (116).

Μια από τις σημαντικές λειτουργίες του μικροβιώματος είναι η παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFAs). Αυτά τα σχετικά απλά μόρια που αποτελούνται κυρίως από το βουτυρικό το προπιονικό και το ακετοξικό οξύ, είναι τελικά προϊόντα μεταβολισμού για κάποια βακτήρια αλλά ταυτόχρονα αποτελούν και σημαντική πηγή ενέργειας για τον ξενιστή. Μέχρι στιγμής έχουν αναγνωρισθεί δυο ενδογενείς υποδοχείς συνδεδεμένοι με την πρωτεΐνη G που αντιδρούν με τα λιπαρά οξέα: ο υποδοχέας λιπαρών οξέων 2 –free fatty acid

receptor 2 (FFAR2, GPR43) και ο υποδοχέας λιπαρών οξέων 3 (FFAR3, GPR41) (117,118).

Οι υποδοχείς αυτοί συναντούνται επίσης σε εντεροενδοκρινικά κύτταρα που προάγουν το πεπτίδιο PYY και φαίνεται ότι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου μπορούν να ενεργοποιήσουν την απελευθέρωση του PYY όπως και 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) από τον ειλέο και το παχύ έντερο (119). Πειραματόζωα με έλλειψη του FFAR3 παρουσιάζουν χαμηλότερη έκκριση PYY, αύξηση του χρόνου διάβασης του εντέρου και μειωμένη απορρόφηση ενέργειας. (120) Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι διεγείρουν στην έκκριση GLP-1 από τα L κύτταρα (121) συμμετέχοντας επίσης στην ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη και διεγείρουν την έκκριση λεπτίνης από τα λιποκύτταρα με μηχανισμό που δεν είναι επακριβώς γνωστός (122).

Επίσης το μικροβίωμα του λεπτού εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης από το έντερο (123,124) (μέσω β-γλυκουρονιδασών που διασπούν τις ανενεργές συζευγμένες δομές τους) και στην απελευθέρωση μη χολινεργικών μεταβιβαστών όπως το νιτρικό οξύ (nitric acid). Επιπλέον η ποικιλότητα των μικροβιακών πληθυσμών του εντέρου φαίνεται να σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (125) αλλά και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (126,127).

Τέλος σημαντικός είναι και ο ρόλος του μικροβιώματος στην επικοινωνία εντέρου-εγκεφάλου μια και μέσω του αμινοξέως τρυπτοφάνη μπορεί να επηρεάσει τα διαθέσιμα επίπεδα σεροτονίνης. (128) . Η απελευθέρωση σεροτονίνης από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα του εντέρου απο τη μια προκαλεί επιτάχυνση της γαστρικής και της εντερικής κένωσης και από την άλλη ενεργοποιεί πρωτογενείς νευρώνες που επικοινωνούν με κέντρα του εγκεφάλου και τροποποιούν τα εκκριτικά αντανακλαστικά. Επίσης σε κεντρικό επίπεδο η σεροτονίνη επηρεάζει λειτουργίες όπως η διάθεση και ο ύπνος.

Αυτή η ιδιαίτερη σχέση περιφερικών και κεντρικών δράσεων κάνει την σεροτονίνη ένα από τα σημαντικότερα μόρια που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των γαστρεντερικών διαταραχών, όπως τα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου που τόσο έντονα συνδέονται με το άγχος ή την κατάθλιψη (129).

Είναι φανερό λοιπόν ότι το μικροβίωμα του εντέρου εμπλέκεται σε πολυάριθμες λειτουργίες του ξενιστή μέσω συμμετοχής στο μεταβολισμό ορμονικά δραστικών ουσιών και φαίνεται ότι ο πολυδιάστατος ρόλος του μένει ακόμη αδιευκρίνιστος.

3. Κινητικότητα Πεπτικού

3.1 Βασικές αρχές γαστρικής κινητικότητας

3.1.1 Ο ρόλος του στομάχου

Το στομάχι αποτελεί βασικό όργανο στη διαδικασία της πέψης μια και όχι μόνο δέχεται την τροφή αλλά επιπλέον την διασπά και την προωθεί στο λεπτό έντερο από όπου και θα απορροφηθεί. Για το σκοπό αυτό εκτός από την εκκριτική του λειτουργία ξεχωριστό ρόλο έχει και η κινητικότητά του.

Πρώτα από όλα με τις κινήσεις του στομάχου επιτυγχάνεται η ομογενοποίηση της τροφής υπό την επίδραση του γαστρικού οξέως και των πεπτικών ενζύμων. Έπειτα το στομάχι καθορίζει την σταδιακή προώθηση της τροφής στο λεπτό έντερο ώστε η ποσότητά της να μην υπερβαίνει την απορροφητική ικανότητα του εντέρου. Υπό κανονικές συνθήκες επιτρέπει την απόδοση περίπου 200Kcal ανά ώρα στο λεπτό έντερο αν και ο ρυθμός αυτός εξαρτάται και από τις φυσικές ιδιότητες του γεύματος (υγρό ή στερεό). Το στομάχι καθ' αυτόν τον τρόπο λειτουργεί σαν ρεζερβουάρ επιτρέποντας την αργή προώθηση της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο έτσι ώστε να μεγιστοποιούνται οι πιθανότητες για απορρόφησή της. Βασική προϋπόθεση για αυτή την λειτουργία είναι από τη μια η δυνατότητα του στομάχου να διατείνεται χωρίς να αυξάνεται ιδιαίτερα η ενδοαυλική του πίεση και από την άλλη η δυνατότητα να αποτρέπει την παλινδρόμηση της τροφής στον οισοφάγο. Η διάταση του στομάχου σηματοδοτεί επίσης την διαδικασία της εισόδου τροφής στο σώμα. Η πληροφορία αυτή μεταφέρεται κυρίως μέσω του πνευμονογαστρικού σε περιφερικότερα τμήματα του εντέρου ώστε να τροποποιηθεί η λειτουργία τους αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα συμμετέχοντας στο αίσθημα κορεσμού. Φαίνεται ότι και αυτά τα δυο χαρακτηριστικά του οργάνου εμπλέκονται στο μηχανισμό δράσης πολλών βαριατρικών επεμβάσεων επηρεάζοντας την όρεξη και μεταβάλλοντας την φυσιολογία της πέψης σε διάφορα επίπεδα.

Τέλος το στομάχι παρουσιάζει διαφορετικό τύπο κινητικότητας κατά την περίοδο μεταξύ των γευμάτων με σκοπό να προωθήσει περιφερικά τα υπολείμματα του γεύματος ή ξένα σώματα ώστε να απομακρυνθούν από το σώμα. Αυτή η λειτουργία “νοικοκυρέματος” εξυπηρετείται από έναν ειδικό τύπο

κινητικότητας που καλείται Μεταναστευτικό Κινητικό Δυναμικό (Migrating Motor Complex).

3.1.2 Λειτουργικά διαμερίσματα του στομάχου

Από την πλευρά της κινητικότητας το στομάχι χωρίζεται σε δυο διακριτά διαμερίσματα που εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες και δεν ταυτίζονται με τα ανατομικά διαμερίσματα. Το κεντρικό διαμέρισμα που αποτελείται από την καρδιακή μοίρα, το θόλο και το κεντρικό τμήμα του σώματος του στομάχου και έχει το ρόλο της γαστρικής δεξαμενής (reservoir) που αρχικά αποθηκεύει και στη συνέχεια προωθεί την τροφή στο περιφερικό τμήμα. Η γαστρική δεξαμενή χαρακτηρίζεται από τονικές συσπάσεις που είναι παρατεταμένες και μπορεί να διαρκέσουν ως και μερικά λεπτά. Αντίθετα το περιφερικό διαμέρισμα του στομάχου που αποτελείται από το περιφερικό τμήμα του σώματος και το γαστρικό άντρο έχει το ρόλο γαστρικής αντλίας και χαρακτηρίζεται από φασικές συσπάσεις που διαρκούν δευτερόλεπτα και ακολουθούνται από σύντομες περιόδους χάλασης. Ο ρόλος της γαστρικής αντλίας είναι κυρίως να αλέθει και να κονιορτοποιεί την τροφή.

Τέλος ο πυλωρός έχει τον ρόλο σφικτήρα που ελέγχει την ποσότητα και το μέγεθος των σωματιδίων που μπορούν να βγουν από το στομάχι. Επίσης πλήρης χάλαση του σφικτήρα αυτού είναι αναγκαία κατά τη διάρκεια του μεταναστευτικού κινητικού δυναμικού, προκειμένου να επιτευχθεί η πλήρης κένωση του στομάχου μετά την ολοκλήρωση του γεύματος.

3.1.3 Νεύρωση του στομάχου

Η γαστρική κινητικότητα ρυθμίζεται από ένα πλούσιο ενδογενές και εξωγενές νευρικό δίκτυο. Η κύρια εξωγενής νεύρωση προέρχεται από τις παρασυμπαθητικές ίνες του πνευμονογαστρικού. Οι περισσότερες προσαγωγές στο στομάχι ίνες είναι διεγερτικές και λειτουργούν μέσω της ακετυλοχολίνης ενώ υπάρχουν και λίγες ανασταλτικές ίνες που χρησιμοποιούν κυρίως το αγειοδραστικό εντερικό πεπτιδίο (VIP) και το νιτρικό οξύ σαν διαβιβαστές. Οι απαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού από το στομάχι μεταφέρουν πληροφορίες από μηχανοϋποδοχείς και χημειοϋποδοχείς στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας (nucleus tractus solitaries-NTS) στον ραχιαίο κινητικό

πυρήνα του εγκεφάλου. Η πιο περιορισμένη συμπαθητική νεύρωση του στομάχου επιτελείται μέσω του σπλαγχνικού νεύρου με την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης που λειτουργεί ανασταλτικά στα εντερικά γάγγλια.

Η ενδογενής νεύρωση γίνεται μέσω του εντερικού νευρικού συστήματος που σε μεγάλο βαθμό λειτουργεί ανεξάρτητα από κεντρικό έλεγχο. Κεντρικό ρόλο έχουν οι μυεντερικοί νευρώνες που συντονίζουν την κινητικότητα του στομάχου με αυτήν του εντέρου και επίσης συνδέονται με τα εξειδικευμένα κύτταρα βηματοδότες του εντέρου, τα εντερικά κύτταρα του Cajal, τα οποία βρίσκονται μεταξύ των κυκλοτερών μυϊκών στοιβάδων του στομάχου και του κεντρικού λεπτού εντέρου. Αυτή η επικοινωνία καθορίζει τον μέγιστο ρυθμό με τον οποίο οι λείες μυϊκές ίνες του στομάχου και του εντέρου μπορούν να συσπαστούν αν επιπλέον διεγερτικά δυναμικά επιπροστεθούν στα ρυθμικά μη εκπολωτικά κύματα που εκλύονται από τα κύτταρα βηματοδότες. Αυτός ο μέγιστος ρυθμός σύσπασης καλείται Βασικός Ηλεκτρικός Ρυθμός (Basal Electrical Rhythm- BER).

3.1.4 Χαρακτηριστικά γαστρικής κινητικότητας

3.1.4α Βασικός ηλεκτρικός ρυθμός

Η έννοια του βασικού ηλεκτρικού ρυθμού ουσιαστικά αναφέρεται σε κύματα ρυθμικής εκπόλωσης των εντερικών μυϊκών ινών που ξεκινούν από ένα συγκεκριμένο σημείο και μεταφέρονται κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα. Τα δυναμικά που ξεκινούν από αυτό το σημείο καθορίζουν τη μέγιστη συχνότητα των συσπάσεων, την ταχύτητα και την κατεύθυνση διάδοσής τους. Ειδικά για το στομάχι το σημείο έκλυσης των κυμάτων καλείται γαστρικός βηματοδότης και βρίσκεται στο σώμα του στομάχου στο μείζον τόξο. Τα κύματα ξεκινούν από εκεί και στη συνέχεια προχωρούν προς τον πυλωρό. Ωστόσο το δυναμικό των κυμάτων αυτών που ξεκινούν από τα κύτταρα του Cajal του γαστρικού βηματοδότη δεν είναι αρκετό για να πυροδοτήσει δυναμικά ενέργειας στις λείες μυϊκές ίνες. Μόνο όταν η απελευθέρωση διεγερτικών μεταβιβαστών από το εντερικό νευρικό σύστημα επιπροστίθεται σε αυτά τα ρυθμικά εκπολωτικά κύματα του γαστρικού βηματοδότη, το αθροιστικό δυναμικό που προκύπτει μετατρέπεται σε διεγερτικό δυναμικό ενέργειας και προκαλεί τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών. Είναι προφανές από αυτό ότι διεγερτικά δυναμικά (και κατ' επέκταση μυϊκές συσπάσεις) μπορούν να

συμβούν μόνο επί παρουσίας των ρυθμικών κυμάτων του Βασικού Ηλεκτρικού Ρυθμού και για αυτό το λόγο η συχνότητα των κυμάτων του συμπίπτει με την μέγιστη επιτρεπόμενη συχνότητα σύσπασης. Η συχνότητα αυτή είναι διαφορετική στα διάφορα τμήματα του εντέρου: στο στομάχι ο Βασικός Ηλεκτρικός Ρυθμός είναι 3 κύκλοι ανά λεπτό (cycle per minute- cpm) ενώ στο δωδεκαδάκτυλο 12 cpm κάτι που πιθανώς αντικατοπτρίζει την παρουσία ξεχωριστών βηματοδοτών με ξεχωριστό δίκτυο ελέγχου στα δυο τμήματα.

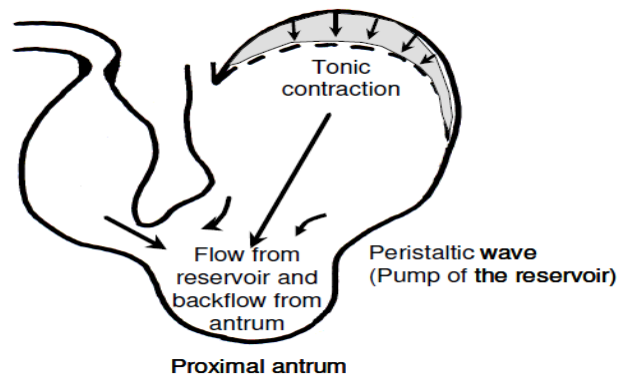
3.1.4β Λειτουργία της γαστρικής δεξαμενής

Ένα από τα χαρακτηριστικά του στομάχου είναι η ιδιότητά του να αυξάνει τον όγκο του με την αύξηση του περιεχομένου του χωρίς να αυξάνεται σημαντικά η ενδογαστρική πίεση. Αυτό γίνεται δυνατό με την επέλευση χάλασης του τοιχώματος με την σταδιακή αύξηση του όγκου, κυρίως στην περιοχή της γαστρικής δεξαμενής. Υπάρχουν δε τρία διαφορετικά είδη γαστρικής χάλασης: η δεκτική (receptive relaxation), η προσαρμοστική (adaptive relaxation) και η ανατροφοδοτική χάλαση (feedback relaxation) της γαστρικής δεξαμενής. Η δεκτική χάλαση είναι μια σύντομη περίοδος χάλασης κατά τη διάρκεια της μάσησης και της κατάποσης της τροφής. Ακολουθεί τον ερεθισμό μηχανοϋποδοχέων στον στοματοφάρυγγα που εκλύουν μέσω αντανακλαστικών του πνευμονογαστρικού τη χάλαση της γαστρικής δεξαμενής. Με τον τρόπο αυτό το στομάχι ετοιμάζεται να δεχτεί την είσοδο της τροφής. Καθώς σταδιακά όλο και περισσότερη τροφή εισέρχεται στο στόμαχο η πλήρωσή του ερεθίζει μηχανο- και χημειο- υποδοχείς του τοιχώματος που με τη σειρά τους εκλύουν γαστρο-γαστρικά αντανακλαστικά και προκαλούν την προσαρμοστική χάλαση του γαστρικού τοιχώματος. Αυτή η λειτουργία εξασφαλίζει το ότι η τροφή θα διατηρηθεί για αρκετό καιρό στο στομάχι προκειμένου να διασπασθεί επαρκώς και να προωθηθεί στο δωδεκαδάκτυλο (130) Επιπλέον η γαστρίνη και η χολοκυστοκινίνη συντελούν στην πρόκληση της αντανακλαστικής χάλασης της γαστρικής δεξαμενής όπως και η παρουσία τροφής στο λεπτό έντερο και η διάταση του δωδεκαδακτύλου, μέσω αντίστοιχων αντανακλαστικών. Τέλος ακόμη και η διάταση του παχέος εντέρου συντελεί στην γαστρική χάλαση καθώς και η παρουσία γλυκόζης ή λίπους που δεν έχουν απορροφηθεί στον τελικό ειλεό. Η τελευταία αυτή δράση καλείται “ειλεϊκό φρένο” (ileal brake) και αποτελεί ένα προστατευτικό μέτρο που εξασφαλίζει ότι η γαστρική κένωση θα

επιβραδυνθεί όταν η απορροφητική ικανότητα του λεπτού εντέρου έχει υπερβληθεί (62). Τέλος η ανατροφοδοτική χάλαση και η παρατεταμένη διατήρηση της τροφής εντός του στομάχου που αυτή προκαλεί είναι ιδιαίτερα σημαντικά για την αντιστοίχιση του ρυθμού της απόδοσης της στροφής στο λεπτό έντερο ώστε να επιτυγχάνεται αντιστοίχιση της απορροφητικής ικανότητας του εντέρου με το ρυθμό εισόδου της τροφής σε αυτό. Προκαλείται με την διάταση του άντρου που με τη σειρά της ενεργοποιεί ανασταλτικά αντανακλαστικά που ενισχύουν και παρατείνουν τη περαιτέρω χάλαση της γαστρικής δεξαμενής.

Οι αντανακλαστικές αυτές λειτουργίες επιτελούνται μέσω αντανακλαστικών του πνευμονογαστρικού που όμως χρησιμοποιούν το ενδογενές εντερικό νευρικό σύστημα για να τροποποιήσουν την λειτουργία των λείων μυϊκών ινών. Τα γαστρικά/ πνευμονογαστρικά αντανακλαστικά ενεργοποιούνται με την διέγερση μηχανοϋποδοχέων του τοιχώματος ή χημειούποδοχέων ευαίσθητων σε ουσίες όπως η χολοκυστοκίνη, και αυτό με τη σειρά του προκαλεί απελευθέρωση ακετυλοχολίνης προσυναπτικά και προκαλεί την επιπλέον απελευθέρωση νευρομεταβιβαστών (όπως nitric oxide και VIP) που προκαλούν χάλαση κυρίως στην κεντρική μοίρα του (62)

Η κένωση της γαστρικής δεξαμενής επιτυγχάνεται με δύο κυρίως μηχανισμούς: με τις τονικές συσπάσεις του τοιχώματος και με περισταλτικά κύματα που κατευθύνονται προς το περιφερικό τμήμα του σώματος του στομάχου. Τόσο τα περισταλτικά κύματα όσο και οι τονικές συσπάσεις της γαστρικής δεξαμενής ενεργοποιούνται από χολινεργικούς εντερικούς νευρώνες κάτω από την επίδραση του πνευμονογαστρικού. Στην περιοχή του σώματος τα περισταλτικά κύματα προκαλούν μόνο μικρές κυκλικές συσπάσεις έτσι ώστε να αναμιγνύουν και να κινητοποιούν μόνο την επιφανειακή στοιβάδα του μείγματος τροφής και γαστρικού χυμού ενώ στο κέντρο της γαστρικής δεξαμενής το pH παραμένει υψηλό και η πέψη του αμύλου από την αμυλάση **(Εικόνα 13)** (130)



Εικόνα 13. Η μεταφορά της τροφής από τη γαστρική δεξαμενή στην αντλία του άντρου προκαλείται από δύο μηχανισμούς: τις τονικές συσπάσεις και τα περισταλτικά κύματα στην περιοχή του γαστρικού σώματος. (Από :Ehrlein H.J, Schenman M. *Gastrointestinal Motility*. TUM lecture notes)

Τέλος η διάταση του στομάχου λειτουργεί και αντίστροφα ενεργοποιώντας περιφερικά αντανακλαστικά που προετοιμάζουν το περιφερικό έντερο για την επέλευση του γεύματος. Σε αυτή την κατηγορία υπάγονται το γαστροκολικό αντανακλαστικό που ενεργοποιεί την κινητοποίηση του περιεχομένου του παχέος εντέρου με την γαστρική διάταση και το γαστροειλικό αντανακλαστικό που επιτρέπει την χάλαση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας με την διάταση του στομάχου ταυτόχρονα με τη διέγερση της κινητοποίησης του (62).

3.1.4γ Λειτουργία της γαστρικής αντλίας

Η βασική μορφή κινητικότητας στην περιοχή της γαστρικής αντλίας χαρακτηρίζεται από ταχείες φασικές συσπάσεις που αποκλείουν κυκλοτερώς τον αυλό. Οι συσπάσεις αυτές ξεκινούν από την περιοχή του γαστρικού βηματοδότη και προωθούνται κυκλοτερώς προς τον πυλωρό. Τα διαμεμβρανικά δυναμικά που προκαλούν αυτές τις συσπάσεις, ξεκινούν από τα διάμεσα κύτταρα του Cajal (ICC). Τα κύτταρα αυτά έχουν τη δυνατότητα να εκλύουν αυτόματα δυναμικά (pacesetter potentials) μέσω ταλαντώσεων στο δυναμικό της μεμβράνης τους. Τα δυναμικά που ξεκινούν από τα ICC μεταφέρονται μέσω της ιδιότητας συγκυτίου κατά μήκος των λείων μυϊκών κυττάρων όπου παίρνουν την μορφή βραδέων κυμάτων και καθορίζουν τη μέγιστη συχνότητα και την προωθητική ταχύτητα των περισταλτικών κυμάτων. Ωστόσο τα αυτόματα δυναμικά δεν μπορούν από μόνα τους να προκαλέσουν συσπάσεις

των μυϊκών ινών, αντίθετα είναι πάντοτε παρόντα ακόμη και επί απουσίας οποιασδήποτε μυϊκής δραστηριότητας. Οι μυϊκές συσπάσεις συμβαίνουν μόνο όταν εκλύονται επιπλέον διεγερτικοί νευρομεταβιβαστές, όπως η ακετυλοχολίνη. Αυτό προκαλεί την διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου της μεμβράνης κατά την φάση του μέγιστου των αυτόματων δυναμικών. Κατά συνέπεια αυξάνει η ενδοαυλική συγκέντρωση ασβεστίου στις λείες μυϊκές ίνες, προκαλείται ηλεκτρο-μηχανική σύζευξη και εκλύονται δυναμικά ενέργειας που ακολουθούνται από σύσπαση. Τα ερεθίσματα που προκαλούν την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης και κατ' επέκταση την γαστρική κινητικότητα περιλαμβάνουν κεφαλικά και γαστρικά αντανακλαστικά (όπως το θολο-αντρικό αντανακλαστικό κατά το οποίο η διάταση του κεντρικού στομάχου επιτείνει τις συσπάσεις του άντρου). Τα αντανακλαστικά αυτά εκλύονται από μηχανοϋποδοχείς του στόματος και από χημειο – και μηχανοϋποδοχείς του γαστρικού τοιχώματος μετά την είσοδο της τροφής. Φαίνεται επίσης ότι το πνευμονογαστρικό συμμετέχει σε αυτήν τη διαδικασία μια και η βαγοτομή μειώνει τις φασικές συσπάσεις ενώ η διέγερση του νεύρου τις αυξάνει.

Η ένταση των κυκλοτερών/ περισταλτικών συσπάσεων είναι μικρή στην περιοχή του σώματος (που αντιστοιχεί στην γαστρική αντλία) και γίνεται εντονότερη όταν αυτά φτάσουν στην περιοχή του άντρου. Πιο συγκεκριμένα ο μηχανισμός κένωσης της γαστρικής αντλίας αποτελείται από τρεις φάσεις"

1. Τη φάση της ανάμειξης (proplulsion)
2. Τη φάση της ανάμειξης και της κένωσης
3. Τη φάση της άλεσης και απώθησης (retropulsion and grinding)

Λόγω της περιοδικότητας των αυτόματων δυναμικών οι τρεις αυτές φάσεις επέρχονται ρυθμικά και καθώς το περισταλτικό κύμα πλησιάζει τα περιφερικότερα τμήματα αυτά μεταπίπτουν σε κατάσταση χάλασης. Με αυτόν τον τρόπο ο γαστρικός χυμός μεταφέρεται περιφερικά (φάση προώθησης). Όταν το περισταλτικό κύμα βρίσκεται στην μεσότητα του άντρου ο πυλωρός διανοίγεται και αναστέλλονται οι συσπάσεις του δωδεκαδακτύλου και έτσι μικρή ποσότητα γαστρικού χυμού αποδίδεται στο δωδεκαδάκτυλο (φάση ανάμειξης και κένωσης). Κατά τη φάση αυτή ο χυμός δεν εξωθείται προς το δωδεκαδάκτυλο δια της πίεσης αλλά μέσω του περισταλτικού κύματος. Με αυτό

τον τρόπο διαχωρίζονται και τα υγρά από το περισσότερο παχύρευστο περιεχόμενο του στομάχου, κάτι που καλείται κοσκίνισμα (sieving function), μια και αυτά αποκτούν ταχύτερη ροή και καταφέρνουν σε αυτή τη φάση να περάσουν δια του πυλωρού. Το περισταλτικό κύμα δεν αποκλείει εντελώς το αυλό του γαστρικού άντρου. Έτσι μέρος της ποσότητας του χυμού που δεν προωθείται, αλλά στέλνεται παλίνδρομα στο κεντρικό τμήμα του άντρου που βρίσκεται σε χάλαση. Ταυτόχρονα το επόμενο περισταλτικό κύμα παρασύρει χυμό από την γαστρική αντλία στο κεντρικό τμήμα του άντρου και με αυτόν τον τρόπο η κένωση συνδυάζεται με ανάμειξη. Τέλος κατά την σύσπαση του τελικού τμήματος του άντρου ο πυλωρός κλείνει και σταματά η διαπυλωρική ροή. Ο χυμός που βρίσκεται σε αυτή τη φάση στο τελικό άντρο παρασύρεται δια του κεντρικού ανοιχτού τμήματος του περισταλτικού κύματος προς το μέσο άντρο που βρίσκεται σε χάλαση. Αυτή η παλινδρόμηση με τη μορφή πίδακα προκαλεί μια έντονη ανάμειξη του χυμού που συνδυάζεται με άλεση των σωματιδίων (φάση άλεσης και απώθησης).

Η κινητικότητα του δωδεκαδακτύλου συνδέεται στενά με αυτήν του στομάχου και αυτή η σχέση τους καλείται γαστροδωδεκαδακτυλικός συντονισμός. Ο συντονισμός αυτός συμβαίνει παρ' ότι ο πυλωρός λειτουργεί σαν ηλεκτρικός μονωτής σταματώντας τα περισταλτικά κύματα του στομάχου. Αντίθετα χαρακτηρίζεται από δικό του βηματοδότη με ανεξάρτητα αυτόματα δυναμικά. Τα δυναμικά αυτά έχουν μεγαλύτερη συχνότητα από αυτήν του στομάχου και έτσι το δωδεκαδάκτυλο μπορεί να συσπαστεί έως και τέσσερις φορές κατά τη διάρκεια ενός κύματος του άντρου. Κατά την φάση κένωσης του στομάχου οι δωδεκαδακτυλικές συσπάσεις σταματούν και ο βολβός του δωδεκαδακτύλου χαλαρώνει και αυτό καλείται αντίστοιχα αντροδωδεκαδακτυλικός συντονισμός. Η πρώτη δωδεκαδακτυλική σύσπαση συμπίπτει συνήθως στην φάση την άλεσης και απώθησης του γαστρικού περισταλτισμού που συνδυάζεται με κλείσιμο του πυλωρού. Μια δεύτερη δωδεκαδακτυλική σύσπαση ακολουθεί κατά τη διάρκεια της γαστρικής προώθησης. Ακολούθως το περιεχόμενο προωθείται όλο και περιφερικότερα. Στην περίπτωση ενός πλούσιου γεύματος ο προωθητικός περισταλτισμός σταματά και αντί αυτού επέρχονται στατικές τμηματικές συσπάσεις.

3.1.4 δ Γαστρική κένωση

Η επίτευξη της γαστρικής κένωσης επιτελείται μέσω του συντονισμού πολλών διαφορετικών λειτουργιών όπως η χάλαση της γαστρικής αντλίας, τα έντονα συσταλτικά κύματα του άντρου, ο βαθμός χάλασης του πυλωρού, η παθητική χάλαση του βολβού του δωδεκαδακτύλου και τέλος οι συσπάσεις του δωδεκαδακτύλου.

Παράγοντες που συντελούν σε ταχεία κένωση είναι η τονική σύσπαση της γαστρικής αντλίας και τα έντονα περισταλτικά κύματα κατά μήκος του γαστρικού σώματος που σε συνδυασμό προκαλούν ταχεία είσοδο του χυμού στο άντρο. Στη συνέχεια έντονα περισταλτικά κύματα του άντρου προκαλούν ισχυρή παλινδρόμηση τμήματος του χυμού και ανάμειξη του περιεχομένου. Ταυτόχρονα η διάνοιξη του πυλωρού και η χάλαση του δωδεκαδακτύλου προκαλούν μεγάλη διαπυλωρική ροή και κατ' επέκταση ταχεία κένωση του γαστρικού περιεχομένου. Στη συνέχεια περισταλτικές συσπάσεις στο δωδεκαδάκτυλο προκαλούν ταχεία μεταφορά του χυμού στη νήστιδα.

Αντίθετα καθυστερημένη κένωση συνδυάζεται με παρατεταμένη χάλαση της γαστρικής δεξαμενής και ασθενή κύματα στο σώμα του στομάχου που συνδυάζονται με μικρή ροή γαστρικού χυμού στο άντρο. Ασθενή περισταλτικά κύματα του άντρου προκαλούν κυρίως απώθηση και παλινδρόμηση του περιεχομένου (retropulsion) κεντρικά και σε πολύ μικρότερο βαθμό προώθηση στο δωδεκαδάκτυλο. Επιπλέον μικρή διάνοιξη του πυλωρού σε συνδυασμό με ασθενή δωδεκαδακτυλικά χάλαση και τμηματικές δωδεκαδακτυλικές συσπάσεις προκαλούν μεγάλη αντίσταση στην ροή της τροφής περιφερικά και κατ' επέκταση μικρή διαπυλωρική ροή.

3.1.4ε Ρυθμιστικοί παράγοντες της γαστρικής κινητικότητας και της γαστρικής κένωσης

Η ρύθμιση της γαστρικής κινητικότητας και κένωσης επιτελείται κυρίως από το ίδιο το στομάχι ώστε να εξασφαλίζεται η επαρκής διάσπαση των τροφών σε μικρά σωματίδια πριν την περαιτέρω προώθησή της και επιπλέον από το λεπτό έντερο που με ανατροφοδοτικούς μηχανισμούς εξασφαλίζει ότι η κένωση δεν θα υπερβεί την απορροφητική του ικανότητα. Επιπλέον τα φυσικά χαρακτηριστικά του γεύματος και παράγοντες που έχουν σχέση με την γενικότερη κατάσταση του οργανισμού επηρεάζουν τον τελικό ρυθμό κένωσης.

1. Ρύθμιση στο επίπεδο του στομάχου

Ο συντονισμός της λειτουργίας της γαστρικής αντλίας και του άντρου γίνεται μέσω τοπικών αντανακλαστικών τόξων. Συγκεκριμένα όταν η είσοδος της τροφής προκαλεί την διάταση της γαστρικής δεξαμενής μέσω ενός διεγερτικού αντανακλαστικού ενεργοποιούνται και εντείνονται οι συσπάσεις του άντρου. Αντίθετα η διάταση του άντρου εκλύει ένα ανασταλτικό αντανακλαστικό που προκαλεί περεταίρω χάλαση της γαστρικής δεξαμενής.

Κατά τον ίδιο τρόπο η δραστηριότητα του πυλωρικού σφικτήρα ρυθμίζεται από αντανακλαστικά που ξεκινούν από το γαστρικό άντρο και το δωδεκαδάκτυλο αντίστοιχα. Έτσι η διάταση του γαστρικού άντρου εκλύει ένα ανασταλτικό αντανακλαστικό που μέσω απελευθέρωσης NO και VIP προκαλεί την διάνοιξη του πυλωρού. Αντίθετα η είσοδος του όξινου γαστρικού περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο εκλύει ένα διεγερτικό αντανακλαστικό με αποτέλεσμα την σύσπαση του πυλωρού και αποτροπή της δωδεκαδακτυλικής παλινδρόμησης.(130).

2. Ρύθμιση από το λεπτό έντερο

Η είσοδος γαστρικού χυμού στο δωδεκαδάκτυλο προκαλεί την αναστολή της κινητικότητας του στομάχου με ένα μηχανισμό που καλείται “δωδεκαδακτυλικό φρένο”. Με παρόμοιο τρόπο το περιεχόμενο

της νήστιδας και του ειλεού μπορεί να λειτουργήσει ανασταλτικά στην γαστρική κένωση (νηστιδικό και ειλεϊκό φρένο αντίστοιχα).

Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν τόσο αντανακλαστικά τόξα μέσω του πνευμονογαστρικού όσο και γαστρεντερικές ορμόνες. Όσον αφορά τα αντανακλαστικά του πνευμονογαστρικού ενδοαυλικοί παράγοντες όπως η γλυκόζη, η οσμωτικότητα, το υδροχλωρικό οξύ, τα αμινοξέα και τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου έχει παρατηρηθεί ότι διεγείρουν απευθείας υποδοχείς στην επιφάνεια των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού ενεργοποιώντας τα αντίστοιχα τόξα. Από την άλλη μεριά γαστρεντερικές ορμόνες συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτή. Παράδειγμα η χολοκυστοκινίνη που προκαλεί χάλαση της γαστρικής αντλίας τόσο με παρακρινικό ρόλο μέσω της κυκλοφορίας όσο και με απευθείας ερεθισμό των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού. Η έκκριση της χολοκυστοκινίνης επιτελείται από τα I κύτταρα του δωδεκαδακτύλου, μετά την ενδοαυλική ανίχνευση υδροχλωρικού οξέως, αμινοξέων ή λιπαρών οξέων από τοπικούς υποδοχείς. Με αυτό τον τρόπο το στομάχι και το λεπτό έντερο έχουν την δυνατότητα να αναγνωρίζουν πρώιμα την φύση του ενδοαυλικού περιεχομένου πριν ακόμη από την απορρόφησή του. (132)

Άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στην ρύθμιση της γαστρικής κένωσης είναι το πεπτίδιο YY, η γκρελίνη και το GLP-1. Όσον αφορά τη γκρελίνη αυτή διεγείρει την γαστρική κινητικότητα και ταυτόχρονα επιταχύνει την διάβαση της τροφής στο λεπτό αλλά όχι στο παχύ έντερο (133). Επίσης φαίνεται ότι σχετίζεται με τη φάση III του μεταναστευτικού κινητικού δυναμικού μια και χορήγησή της σε πειραματόζωα επιτείνει την φάση III σε περίοδο νηστείας. Επίσης χορήγησή της κατά την φάση του γεύματος μετατρέπει την γευματική κινητικότητα σε κινητικότητα νηστείας παρά την παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό εκλύοντας κύματα μεταναστευτικού κινητικού δυναμικού φάσης III (134). Από την άλλη μεριά το GLP-1 μειώνει τον γαστρικό τόνο σε περίοδο νηστείας, καθυστερεί τη γαστρική κένωση των υγρών και των στερεών. Αυτό

επιτυγχάνεται ενδεχομένως με τη μείωση του γαστρικού τόνου στον θόλο για την περίπτωση των υγρών και την αναστολή της αντρο-δωδεκαδακτυλικής δραστηριότητας στην περίπτωση των στερεών (135). Τέλος το PYY αναστέλλει την πρόσληψη τροφής, την γαστρική κένωση, την σύσπαση της χοληδόχου κύστης και την εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία. Το PYY, και κυρίως η μεταγευματική μορφή του PYY(3-36), λειτουργεί με ορμονικό μηχανισμό μια και μέσω της κυκλοφορίας φτάνει στο ραχιαίο πυρήνα του πνευμονογαστρικού (Dorsal Vagal Complex) και ενεργοποιεί Υ2 υποδοχείς σε απιούσες πνευμονογαστρικές ίνες που αναστέλλουν την γαστρική κένωση. Επίσης είναι πιθανό το πεπτίδιο να αντιδρά απευθείας με τους Υ2 υποδοχείς κατά μήκος του γαστρεντερικού προκαλώντας το ίδιο αποτέλεσμα. (136).

3. Επιπλέον παράγοντες που εμπλέκονται στο ρυθμό γαστρικής κένωσης

Η σύσταση του γεύματος επηρεάζει επίσης την γαστρική κένωση. Τα υγρά προωθούνται πιο γρήγορα από τα στερεά και οι αντίστοιχες καμπύλες κένωσης είναι εκθετικές. Όταν το γεύμα έχει μεικτή σύσταση, το υγρό τμήμα του προωθείται πρώτο ενώ ο χρόνος κένωσης των υγρών αυξάνεται όσο αυξάνεται η αναλογία των στερεών. Η κένωση των στερεών από την άλλη αρχικά συμβαίνει αργά, προκειμένου να υπάρξει αρκετός χρόνος για την ανάμιξη και κονιορτοποίηση του γεύματος, και σταδιακά επιταχύνεται καθώς αυξάνεται όλο και περισσότερο το ποσοστό των μικρών σωματιδίων που 1-2 χιλ που μπορούν να περάσουν δια του πυλωρού. Στις μελέτες γαστρικής κένωσης μεικτού γεύματος με ραδιενεργό τεχνητό, χαρακτηριστικά παρατηρείται μια φάση 10-20 λεπτών που η κένωση είναι στάσιμη και καλείται φάση υστέρησης (lag phase). Αυτή αντιστοιχεί στον απαιτούμενο χρόνο για το άλεσμα της τροφής και ακολουθείται από μια φάση γραμμικής κένωσης της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο. Αυτή η φάση δεν παρατηρείται καθόλου στις αντίστοιχες καμπύλες κένωσης υγρού γεύματος μια και τα υγρά εξέρχονται από τον πυλωρό με κινητική πρώτης τάξης και τρόπο απ' ευθείας ανάλογο του όγκου τους. Σύμφωνα με μελέτες σε υγιείς εθελοντές ο απαιτούμενος χρόνος για την κένωση ενός μεικτού γεύματος

(υγρών και στερεών) είναι περίπου 120 λεπτά για την πλήρη κένωση και 60 έως 90 λεπτά για την κένωση του 50% του γεύματος. (137)

Σημαντικός παράγοντας είναι επίσης η θερμιδική σύσταση του γεύματος μια και ο ρυθμός γαστρικής κένωσης προσαρμόζεται έτσι ώστε να αποδίδει 1 έως 4 kilocalories ανά λεπτό στο λεπτό έντερο και έτσι όσο πλουσιότερο είναι ένα γεύμα θερμιδικά τόσο περισσότερο χρόνο απαιτεί η κένωσή του. (137) Η θερμοκρασία παίζει επίσης κυρίως ρόλο στην κένωση των στερεών μια και τα υγρά μεταφέρουν τη θερμότητα γρήγορα στους γύρω ιστούς. Έτσι όσο υψηλότερη είναι η θερμοκρασία ενός στερεού ή μεικτού γεύματος τόσο πιο αργή και η κένωσή του (138) Η ώρα που λαμβάνεται το γεύμα είναι επίσης σημαντική μια και μέσω του κρικαρδιανού ρυθμού παρατηρείται ταχύτερη κένωση τις πρωινές ώρες. (139) Η ηλικία επηρεάζει επίσης με την κένωση επιβραδύνεται σε άτομα άνω των 70 ετών και για τα δυο φύλα. (140) Τέλος η επίδραση του φύλου στο ρυθμό γαστρικής κένωσης είναι αμφιλεγόμενη μια και ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές (141) ενώ άλλοι βρίσκουν βραδύτερη γαστρική κένωση στις γυναίκες. (142,143). Η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση των στεροειδών ορμονών κατά τη διάρκεια του κύκλου, μια και ο ρυθμός κένωσης μειώνεται γραμμικά κατά την ωχρινική φάση του κύκλου (19 ως 28η μέρα) ενώ ο ρυθμός κένωσης των στερεών δεν φαίνεται να επηρεάζεται. (144)

3.2. Βασικές αρχές κινητικότητας του λεπτού εντέρου

Όπως και στην περίπτωση του στομάχου έτσι και στο λεπτό έντερο υπάρχει ένα δίκτυο διάμεσων κυττάρων Του Cajal που βρίσκεται μεταξύ της εσωτερικής κυκλοτερούς και της εξωτερικής επιμήκους μυϊκής στοιβάδας. Τα κύτταρα αυτά εκλύουν όπως ακριβώς και στο στομάχι αυτόματα δυναμικά που ξεκινούν βραδέα κύματα κατά μήκος των λείων μυϊκών ινών. Τα βραδέα κύματα μεταφέρονται μέσω των χασματικών συνδέσεων (gap junctions) προς την περιφέρεια του εντέρου. Η συχνότητα των βραδέων κυμάτων και αντίστοιχα η συχνότητα των συσπάσεων μειώνεται προς την περιφέρεια και επιπλέον αυξάνεται και η αντίσταση στην γραμμική μετάδοση των ηλεκτρικών βραδέων κυμάτων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα

περισταλτικά κύματα να συχνά και να μεταφέρονται σε μεγάλη απόσταση στο κεντρικό λεπτό έντερο και να γίνονται σπανιότερα και βραδύτερα περιφερικά. Με αυτόν τον τρόπο παρατηρούμε διαφορετικούς ρυθμούς διάβασης της τροφής στα διαφορετικά τμήματα του εντέρου έτσι ώστε κατά γενικό κανόνα η ταχύτητα διάβασης να μειώνεται καθώς μειώνεται και ο όγκος της τροφής με την σταδιακή απορρόφηση θρεπτικών ουσιών (130).

3.2.1 Τύποι συσταλτικότητας του λεπτού εντέρου

Σε αντίθεση με το στομάχι στο λεπτό έντερο παρατηρείται μια ποικιλία τύπων συσταλτικότητας. Έτσι σε φυσιολογικές συνθήκες έχουμε περισταλτικά κύματα, στατικές τμηματικές συσπάσεις, φυγόκεντρες γιγάντιες συσπάσεις (aboral giant contractions) στατικά ή μεταναστευτικά συμπλέγματα συσπάσεων και τις συσπάσεις της φάσης III της περιόδου νηστείας. Επίσης παρατηρούνται δυο τύποι μη φυσιολογικής συσπαστικότητας: οι γιγάντιες συσπάσεις και τα αντιπερισταλτικά κύματα.

Περισταλτικά κύματα: αυτά αποτελούνται από κυκλοτερείς συσπάσεις που μεταφέρονται προς την περιφέρεια. Συνδυάζονται μέσω αντανακλαστικών του ενδογενούς νευρικού συστήματος με χάλαση των κυκλοτερών μυϊκών ινών περιφερικότερα του κύματος ώστε να προωθείται αντίστοιχα ο χυμός.

Στατικές συσπάσεις: αυτές συμβαίνουν σε μεμονωμένα σημεία χωρίς συγκεκριμένη χωροχρονική σχέση. Έχουν το χαρακτηριστικό να αποφράσσουν εντελώς τον αυλό (και γι' αυτό καλούνται και τμηματικές συσπάσεις) και έτσι να προωθούν το περιεχόμενο τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά και προκαλούν ταυτόχρονα ανάμειξή του.

Συμπλέγματα συσπάσεων: αυτά αντιπροσωπεύουν βραχέα περισταλτικά κύματα που προωθούν το χυμό μόνο για λίγα εκατοστά και στη συνέχεια ακολουθούνται από μια σύντομη περίοδο χάλασης του ιδίου τμήματος που προκαλεί μερική παλινδρόμησή του περιεχομένου. Όταν τα επαναλαμβανόμενα βραχέα κύματα συμπλεγματικών συσπάσεων εμφανίζονται στο

ίδιο τμήμα του εντέρου καλούνται στατικά κύματα ενώ όταν η κάθε επερχόμενη σύσπαση ξεκινά και σταματά μερικά χιλιοστά περιφερικότερα της προηγούμενης (με αποτέλεσμα την προώθηση του συμπλέγματος) καλούνται μεταναστευτικές συσπάσεις. Συνήθως τα μεταναστευτικά συμπλέγματα συσπάσεων προκαλούνται μετά από λιπαρό γεύμα.

Η φάση III του μεταναστευτικού κινητικού δυναμικού: αυτός ο τύπος κινητικότητας είναι χαρακτηριστικός για την μεσογευματική περίοδο και χαρακτηρίζεται, όπως και τα μεταναστευτικά συμπλέγματα συσπάσεων, από ομάδες περισταλτικών κυμάτων που όμως μετακινούνται σε μεγαλύτερες αποστάσεις κατά μήκος του εντέρου.

Όσον αφορά την παθολογική κινητικότητα αυτή χαρακτηρίζεται από:

Γιγάντιες ή δυναμικές συσπάσεις που έχουν μεγάλη διάρκεια και μεγάλο εύρος. Συναντούνται κατά τη μεσογευματική περίοδο στον ειλέο και προκαλούν πλήρη απόφραξη του αυλού ενώ ταυτόχρονα μετακινούνται αργά προς την περιφέρεια καθαρίζοντας τον αυλό από υπολοιπόμενο περιεχόμενο. Ωστόσο η προωθητική τους ταχύτητα είναι πιο αργή από αυτήν των περισταλτικών κυμάτων. Η παρουσία των συσπάσεων αυτών στην μεταγευματική περίοδο είναι παθολογική ανεξάρτητα από την κατεύθυνση του κύματος. Όταν κατευθύνονται προς το στομάχι προηγούνται του εμέτου ενώ όταν κατευθύνονται περιφερικά είναι χαρακτηριστικά των διαρροιών.

Αντιπερισταλτικά κύματα: σπάνια συναντούνται στο λεπτό έντερο. Σε πειραματόζωα παρατηρούνται μετά από γαστρεκτομή.

3.2.2 Προέλευση των συσταλτικών μοτίβων κινητικότητας του λεπτού εντέρου

Όλοι αυτοί οι τύποι κινητικότητας προκαλούνται από το ενδογενές νευρικό σύστημα σε συνδυασμό με τα βραδέα κύματα των λείων μυϊκών ινών. Σε

συνθήκες ηρεμίας το εντερικό νευρικό σύστημα ασκεί ανασταλτική επίδραση στην εντερική κινητικότητα (νευρικό φρένο) με την απελευθέρωση ανασταλτικών μεταβιβαστών όπως το NO και το VIP. Με αυτόν τον τρόπο τα βραδέα κύματα στις λείες μυϊκές ίνες παραμένουν κάτω από το επίπεδο του διεγερτικού δυναμικού και οι διάυλοι ασβεστίου παραμένουν κλειστοί. Συσπάσεις συμβαίνουν όταν το νευρικό φρένο διακόπτεται με αποτέλεσμα το αντίστοιχο τμήμα του εντέρου να γίνεται διεγέρσιμο. Η απελευθέρωση τοπικά ακετυλοχολίνης προκαλεί την διάνοιξη των διαύλων ασβεστίου, την εισροή ενδοκυττάρια ασβεστίου και έκλυση δυναμικού ενέργειας που οδηγεί σε συσταλτική δραστηριότητα. Υπάρχουν πολλά ενδιάμεσα κύτταρα που κωδικοποιούν και μεταφέρουν το αισθητικό ερέθισμα που θα οδηγήσει στην πρόκληση σύσπασης. Βασικό ρόλο φαίνεται να παίζουν στον τομέα αυτό τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα που μεταφέρουν χημικά και μηχανικά ερεθίσματα του βλεννογόνου στα νεύρα αλλά και παρακρινικοί και ενδοκρινικοί μηχανισμοί με τη συμμετοχή εντερορμονών.

3.2.3 Ρύθμιση της μεταφοράς του χυμού κατά μήκος του εντέρου

Η είσοδος της τροφής στο λεπτό έντερο από τη μια προκαλεί διέγερση της κινητικότητας μέσω της διάτασης του αυλού και από την άλλη τροποποίηση του είδους της εκλυόμενης κινητικότητας ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της. Η μεταγευματική κινητικότητα χαρακτηρίζεται από μια μείξη στατικών τμηματικών συσπάσεων και, συμπλεγματικών συσπάσεων και βραχέων περισταλτικών κυμάτων. Οι τμηματικές συσπάσεις και τα στατικά συμπλέγματα συσπάσεων προκαλούν ανάμειξη του χυμού ενώ τα μεμονωμένα βραχέα περισταλτικά κύματα και τα μεταναστευτικά συμπλέγματα συσπάσεων προωθούν αργά το χυμό προς την περιφέρεια. Καθώς το περιεχόμενο φτάνει στα περιφερικά τμήματα του λεπτού εντέρου η κινητικότητα των κεντρικών τμημάτων αναστέλλεται. Ο αριθμός των περισταλτικών κυμάτων μειώνεται ενώ αντίθετα αυξάνεται ο αριθμός των στατικών τμηματικών συσπάσεων. Αυτή η παλίνδρομη ανασταλτική ρύθμιση όχι μόνο επιβραδύνει την γαστρική κένωση αλλά και την ταχύτητα διάβασης της τροφής από το λεπτό έντερο επιτρέποντας αρκετό χρόνο για την επαρκή απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών.

3.2.3 Μεσογευματική κινητικότητα στομάχου και λεπτού εντέρου

Το διάστημα μεταξύ των γευμάτων ορίζεται σαν μεσογευματική περίοδος και κατά τη διάρκειά της τόσο το στομάχι όσο και το λεπτό έντερο είναι κενά. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει περιεχόμενο για να επεξεργαστεί, η κινητικότητά δεν σταματά αλλά συνεχίζεται με διαφορετική μορφή. Σκοπός της δεν είναι η προώθηση του περιεχομένου προς απορρόφηση, αλλά η κάθαρση του αυλού και η απομάκρυνση υπολειμμάτων του τελευταίου γεύματος προκειμένου το γαστρεντερικό να προετοιμαστεί για την άφιξη του επόμενου.

Επί της απουσίας νέου γεύματος εμφανίζεται περιοδικά ένας κύκλος κινητικότητας που διαρκεί περίπου 100 λεπτά και καλείται μεταναστευτικό κινητικό δυναμικό (ΜΚΔ)(migrating motor complex). Η κυκλική αυτή κινητικότητα έχει τρεις φάσεις. Η φάση I αποτελεί το 40-60% του κύκλου και κατά τη διάρκειά της δεν υπάρχει εμφανής κινητικότητα. Κατά τη φάση II, που αποτελεί το 20-30% του κύκλου, εμφανίζονται άρρυθμες συσπάσεις στο λεπτό έντερο που δεν επιτυγχάνουν μετακίνηση του ενδοαυλικού περιεχομένου. Τέλος η φάση III διαρκεί από 5-10 λεπτά και χαρακτηρίζεται από έντονες συσπάσεις που αποφράζουν τον αυλό και μετακινούνται σταδιακά από το σώμα του στομάχου, στον πυλωρό και από εκεί στο δωδεκαδάκτυλο. Κατά τη διάρκεια της φάσης III ο πυλωρός διανοίγεται και όλα τα άπεπτα υπολείμματα τροφής απομακρύνονται από το στομάχι. Το βασικό χαρακτηριστικό της φάσης II είναι ότι τα διαδοχικά περισταλτικά κύματα ξεκινάνε όλο και πιο περιφερικά και προχωρούν λίγο μετά το σημείο που το προηγούμενο κύμα σταμάτησε. Έτσι ολόκληρο το ΜΚΔ σταδιακά μετακινείται όλο και περιφερικότερα. Μετά την ολοκλήρωση της φάσης III ο κύκλος ξεκινά από την αρχή μέχρι να διακοπεί από την είσοδο τροφής στο στομάχι και να αντικατασταθεί από την μεταγευματική κινητικότητα.

Η νευροορμονική ρύθμιση του ΜΚΔ δεν είναι πλήρως γνωστή. Ωστόσο γνωρίζουμε ότι είναι σχετικά ανεξάρτητη συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νεύρωσης μια και η φάση III διατηρείται ακόμη και μετά την διατομή των πνευμονογαστρικών και σπλαγχνικών νεύρων ενώ η φάση II καταργείται. Αντίθετα η έναρξη της φάσης III συνδυάζεται με την αύξηση των επιπέδων της

μοτιλίνης στο αίμα. Παρόλα αυτά δεν γνωρίζουμε πιο είναι το ακριβές ερέθισμα που προκαλεί την απελευθέρωση της ορμόνης από τα κύτταρα του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου ενώ είναι γνωστό ότι η είσοδος τροφής αναστέλλει την έκλυσή της.

Η μετάβαση στο μοντέλο της μεταγευματικής κινητικότητας ρυθμίζεται μέσω κυρίως ανακλαστικών του πνευμονογαστρικού και με συμμετοχή πολυάριθμων εντερικών ορμονών. Η πλήρωση του γαστρεντερικού με τροφή ενεργοποιεί αρχικά το πνευμονογαστρικό που ανατέλλει με τη σειρά του την έκλυση της φάσης III. Επίσης αναστέλλεται η έκκριση μοτιλίνης που το συντηρεί.

4. Παχυσαρκία

4.1 Εισαγωγή

Είναι γεγονός ότι ο 20^{ος} αιώνας και τεχνολογική και κοινωνικο-οικονομική πρόοδος που τον ακολούθησε, επέφερε σημαντικές αλλαγές στο βιοτικό επίπεδο των ανθρώπων. Μαζί με την βελτίωση της δημόσιας υγείας και της διαθεσιμότητας της τροφής ο μέσος όρος ζωής αυξήθηκε σημαντικά, ταυτόχρονα μαζί με την ικανότητα της ιατρικής επιστήμης να θεραπεύει και να παρατείνει τη ζωή.

Ωστόσο όλη αυτή πρόοδος δεν είχε μόνο θετικές επιπτώσεις μια και το διαφορετικό μοντέλο διαβίωσης που διαμορφώθηκε σταδιακά είχε σαν αποτέλεσμα να δημιουργηθούν καινούργια νοσήματα που απειλούν την επιβίωση του σύγχρονου /δυτικότροπου ανθρώπου. Η πρόσβαση σε εύγευστες τροφές χαμηλού κόστους με υψηλή θερμιδική πυκνότητα είναι εύκολη μέσω προκατασκευασμένων τροφίμων και ταχυφαγείων. Ταυτόχρονα τεχνολογίες εξοικονόμησης έργου εισάγονται διαρκώς στην καθημερινότητά μας με αποτέλεσμα τη μείωση της φυσικής μας δραστηριότητας και τέλος η εξάπλωση των ηλεκτρονικών συσκευών ενισχύει των καθιστικό τρόπο ζωής κυρίως ανάμεσα στους νέους. Σαν συνέπεια η επίπτωση των μεταβολικών, καρδιαγγειακών και εκφυλιστικών νοσημάτων αυξάνεται διαρκώς, με ξεχωριστή ανάμεσά τους τη νοσογόνος παχυσαρκία.

Σε όλο και περισσότερες χώρες το φαινόμενο έχει ξεφύγει του ελέγχου και το προβλεπόμενο κόστος σε ανθρώπινες ζωές και στο σύστημα υγείας είναι τεράστιο. Αποτελεί παράδοξο το γεγονός ότι ενώ έχουν αποδειχθεί πλέον οι καταστροφικές επιπτώσεις της μάζας της παχυσαρκίας οι κοινωνίες λοιδωρούν στην λήψη αποτελεσματικών μέτρων. Το κέρδος των πολυεθνικών εταιριών που διαμορφώνουν τις συνθήκες της ζωής μας υπερταυρεί και το μοντέλο της αφθονίας, της υπερκατανάλωσης και της ευκολίας διογκώνεται υπέρμετρα καταστρέφοντας όχι μόνο το περιβάλλον γύρω μας αλλά και το ίδιο μας το σώμα.

Με υπερβολικά αργούς ρυθμούς για να ελέξουν το πρόβλημα οι κυβερνήσεις αρχίζουν δειλά να αντιδρούν και εισάγουν μέτρα αντιμετώπισης και πρόληψης της παχυσαρκίας, οι φαρμακευτικές εταιρίες προμοτάρουν νέα φάρμακα και οι χειρουργοί ανακαλύπτουν διαρκώς καινούργιες επεμβάσεις με εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ωστόσο αν δεν συνειδητοποιηθεί σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο ότι η ρίζα του προβλήματος είναι βαθιά και η νοσογόνος παχυσαρκία είναι απλώς μια εκδήλωση μιας κοινωνίας που νοσεί, είναι αμφίβολο αν θα καταφέρουμε να αντιμετωπίσουμε ουσιαστικά το πρόβλημα.

Η βοήθεια που μπορεί να προσφέρει η σύγχρονη δυτική ιατρική είναι εξαιρετικά σημαντική και σωτήρια σε πολλές περιπτώσεις, όμως η ουσιαστική λύση βρίσκεται στην αλλαγή της παιδείας του ατόμου.

4.2 Ορισμός

- Σαν παχυσαρκία ορίζεται η περισσή συσσώρευση σωματικού λίπους με πολλαπλές αρνητικές επιπτώσεις σε διάφορα όργανα- συστήματα.
- Η παχυσαρκία κατηγοριοποιείται με βάση το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, Body Mass Index, BMI) που ορίζεται σαν το βάρος σε χιλιόγραμμα προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα.
- Σύμφωνα με το Διεθνή Οργανισμό Υγείας (WHO), άτομα με BMI > 25 ορίζονται ως υπέρβαρα και με BMI > 30 παχύσαρκα.
- Η περίμετρος μέσης αποτελεί καλύτερο δείκτη μεταβολικού κινδύνου από το BMI επειδή είναι ευθέως ανάλογη με το σύνολο του σωματικού λίπους και το μεταβολικά ενεργό σπλαγχνικό λίπος.(145)

4.3 Το μέγεθος του προβλήματος

Τα επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση της παχυσαρκίας παγκοσμίως είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακά. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας για το 2014:

- Το σύνολο των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων αυξήθηκε από 857 εκατομμύρια το 1980 σε 2.1 δισεκατομμύρια το 2013.
- Παγκοσμίως ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων αυξήθηκε κατά 27.5% για τους ενήλικες και κατά 47.1% για τα παιδιά από το 1980 ως το 2013.
- Από το 1980 που το ποσοστό των παχύσαρκων ήταν 5% στους άνδρες και 8% στις γυναίκες το 2008 αυξήθηκε 10 και 14% αντίστοιχα.
- Η αύξηση στον επιπολασμό αυξήθηκε σημαντικά σε παιδιά και έφηβους στις ανεπτυγμένες χώρες όπου το 23.8 % των αγοριών και το 22.6% των κοριτσιών είναι παχύσαρκα ή υπέρβαρα το 2013.
- Το 2010 η παχυσαρκία εκτιμάται ότι προκάλεσε 3.4 εκατομμύρια θανάτους, 3.9% απώλεια σε έτη ζωής και 3.8% αναπροσαρμοσμένα λόγω αναπηρίας έτη ζωής (disability-adjusted life-years (DALYs) παγκοσμίως.

Αν κοιτάξουμε αναλυτικότερα τις συνθήκες σε εθνικό επίπεδο θα βρεθούμε αντιμέτωποι με ενδιαφέρουσες διαπιστώσεις. Στους ενήλικες ο εκτιμώμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας για το 2013 είναι εντυπωσιακός σε ορισμένες χώρες όπως η Τόνγκα που ξεπερνά το 50% των ανδρών και το Κουβέϊτ που ξεπερνά το 50% των γυναικών. Στη βόρεια Αμερική οι ΗΠΑ ξεχωρίζουν μια και το ένα τρίτο των ανδρών (31.6%) και των γυναικών (33%) είναι παχύσαρκοι. Στην Ευρώπη αντίστοιχα το μεγαλύτερο πρόβλημα συναντάται στην Ισλανδία, Ελλάδα, Κύπρο, Μάλτα και Ηνωμένο Βασίλειο. Αξίζει να σημειώσουμε ότι στη Μάλτα το 74% των ανδρών είναι υπέρβαροι και το 29

% παχύσαρκοι με την Ισλανδία (73.6% υπέρβαροι και 26.9 % παχύσαρκοι) και την Ελλάδα (71.4% υπέρβαροι και 19.1 % παχύσαρκοι) να ακολουθούν. Στις γυναίκες το πρόβλημα είναι εντονότερο στην Ισλανδία με 60.9% υπέρβαρες και 28.8% παχύσαρκες (146).

Επίσης εντυπωσιακά ποσοστά παχυσαρκίας συναντούνται στην Νότιο Αφρική όπου το 42% των γυναικών είναι παχύσαρκες. Τα χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας εκτιμούνται για το 2013 στην Κίνα (3.8% των ανδρών και 5% των γυναικών) και στην Ινδία (3.7% και 4.2% αντίστοιχα) (146).

	Boys <20 years		Men ≥20 years		Girls <20 years		Women ≥20 years	
	Overweight and obese	Obese	Overweight and obese	Obese	Overweight and obese	Obese	Overweight and obese	Obese

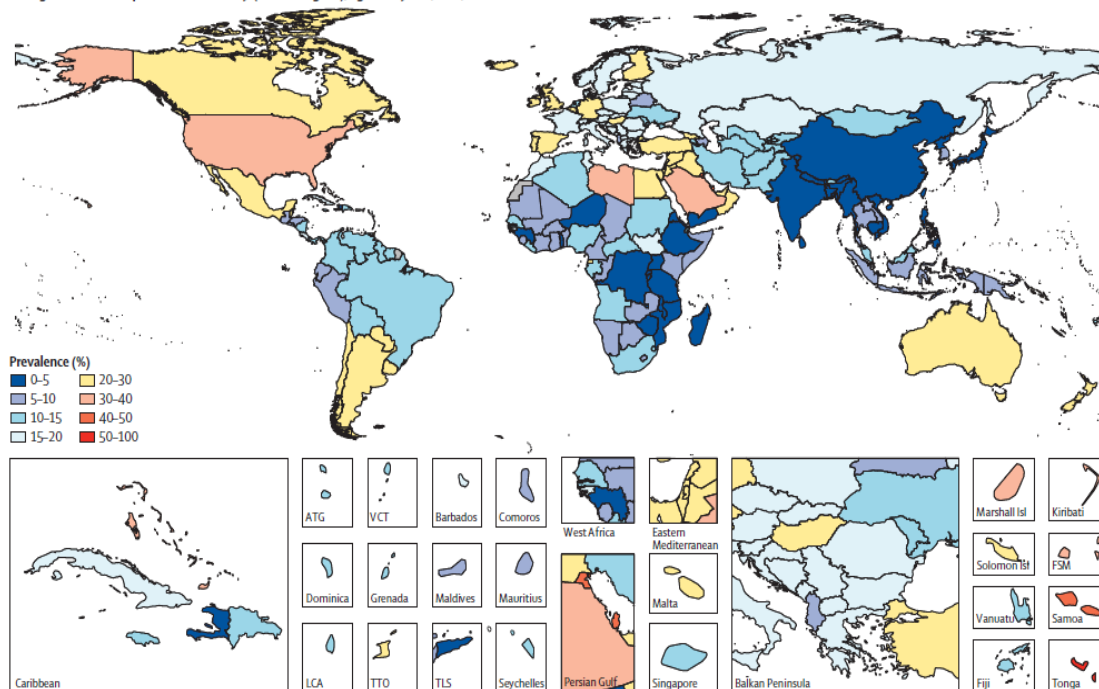
High-income North America	28.5 (26.2-30.9)	12.1 (10.7-13.6)	70.3 (68.7-71.7)	30.6 (29.1-32.2)	29.1 (26.7-31.5)	13.0 (11.5-14.8)	60.5 (58.6-62.2)	32.5 (30.7-34.2)
Canada	25.5 (22.4-28.7)	10.0 (8.4-11.6)	64.5 (62.0-67.0)	21.9 (20.0-23.9)	22.0 (19.1-25.5)	8.8 (7.2-10.7)	48.5 (45.9-51.1)	20.5 (18.7-22.5)
USA	28.8 (26.4-31.4)	12.4 (10.8-14.0)	70.9 (69.2-72.5)	31.7 (30.0-33.4)	29.7 (27.2-32.5)	13.4 (11.7-15.3)	61.9 (59.8-63.8)	33.9 (31.8-35.7)

Western Europe	24.2 (23.1-25.2)	7.2 (6.7-7.6)	61.3 (60.5-62.2)	20.5 (19.9-21.1)	22.0 (21.0-23.0)	6.4 (6.0-6.8)	47.6 (46.8-48.4)	21.0 (20.4-21.7)
Andorra	15.9 (13.3-19.0)	9.3 (7.5-11.4)	34.4 (32.0-37.1)	10.6 (9.6-11.9)	18.4 (14.9-21.8)	9.5 (7.3-12.0)	36.1 (33.5-38.7)	7.2 (6.3-8.1)
Austria	18.9 (15.9-22.1)	10.3 (8.4-12.5)	59.7 (57.0-62.3)	18.4 (16.6-20.3)	16.3 (13.5-19.4)	7.8 (6.3-9.7)	42.8 (40.1-45.4)	17.4 (15.6-19.4)
Belgium	20.5 (17.7-23.6)	4.6 (3.7-5.5)	58.0 (55.2-60.8)	20.1 (18.0-22.1)	18.8 (16.0-21.8)	4.2 (3.3-5.1)	47.1 (44.3-49.9)	21.7 (19.5-24.1)
Cyprus	25.7 (21.9-29.6)	8.0 (6.5-9.9)	67.8 (65.0-70.6)	24.0 (21.8-26.5)	22.5 (18.9-26.2)	7.4 (5.9-9.2)	52.1 (49.1-55.1)	24.1 (21.7-26.6)
Denmark	19.7 (16.8-23.1)	8.7 (7.1-10.7)	59.2 (56.5-61.9)	19.6 (17.7-21.9)	19.4 (15.8-23.2)	5.9 (4.7-7.5)	44.7 (41.7-47.7)	19.9 (17.7-22.0)
Finland	26.0 (22.3-29.8)	9.2 (7.5-11.2)	62.2 (59.5-64.9)	20.9 (18.9-23.2)	21.1 (17.7-25.0)	6.6 (5.2-8.1)	50.4 (47.5-53.2)	22.3 (20.3-24.6)
France	19.9 (16.8-23.3)	5.8 (4.7-7.0)	55.9 (53.2-58.7)	19.3 (17.4-21.4)	16.0 (13.3-18.7)	4.7 (3.8-5.9)	42.8 (40.0-45.7)	19.7 (17.7-21.7)
Germany	20.5 (17.4-23.8)	5.5 (4.5-6.7)	64.3 (61.9-66.8)	21.9 (20.2-23.8)	19.4 (16.3-22.5)	5.3 (4.2-6.5)	49.0 (46.5-51.4)	22.5 (20.5-24.7)
Greece	33.7 (29.6-37.7)	10.5 (8.7-12.3)	71.4 (68.9-73.7)	19.1 (17.4-21.1)	29.1 (25.3-33.1)	7.9 (6.5-9.6)	51.1 (48.2-54.0)	19.4 (17.6-21.4)
Iceland	26.4 (22.7-30.2)	9.6 (7.9-11.6)	73.6 (71.3-75.8)	26.9 (24.4-29.7)	23.0 (19.7-26.6)	7.6 (6.1-9.4)	60.9 (58.0-63.8)	28.8 (26.0-31.5)
Ireland	26.6 (23.2-30.8)	6.9 (5.7-8.3)	66.4 (63.9-68.8)	22.9 (20.8-25.0)	26.5 (22.9-30.5)	7.2 (5.8-8.8)	50.9 (48.3-53.6)	22.5 (20.4-24.7)
Israel	31.0 (27.0-35.6)	13.9 (11.4-16.7)	60.4 (57.6-63.2)	21.4 (19.4-23.5)	26.6 (22.6-31.1)	11.3 (9.1-13.8)	52.7 (49.6-55.6)	24.8 (22.5-27.0)
Italy	29.9 (26.4-33.9)	8.4 (7.0-10.0)	58.3 (55.5-61.1)	18.6 (16.9-20.4)	24.3 (21.0-27.9)	6.2 (5.0-7.6)	41.4 (38.9-44.2)	17.7 (15.9-19.5)
Luxembourg	29.3 (25.3-33.4)	11.1 (9.2-13.5)	58.0 (55.1-60.8)	23.7 (21.3-26.3)	17.7 (14.5-21.1)	13.5 (10.9-16.4)	44.4 (41.6-47.2)	26.0 (23.6-28.7)
Malta	33.6 (29.3-38.0)	12.5 (10.3-14.9)	74.0 (71.6-76.4)	29.0 (26.4-31.6)	25.3 (21.6-29.3)	7.9 (6.3-9.6)	57.8 (55.0-60.6)	27.5 (24.9-30.1)
Netherlands	18.3 (15.7-21.3)	4.1 (3.4-5.0)	53.2 (51.1-55.4)	12.7 (11.6-14.0)	16.1 (13.4-18.9)	3.8 (3.0-4.7)	44.9 (42.3-47.5)	15.9 (14.4-17.4)
Norway	20.1 (17.2-23.0)	5.1 (4.1-6.3)	58.4 (55.7-61.0)	19.1 (17.1-21.4)	16.0 (13.4-18.7)	4.0 (3.1-5.0)	47.3 (44.4-50.2)	18.0 (16.1-20.0)
Portugal	28.7 (24.9-32.8)	8.9 (7.4-10.9)	63.8 (61.2-66.4)	20.9 (19.0-23.1)	27.1 (23.4-31.4)	10.6 (8.5-12.9)	54.6 (51.7-57.6)	23.4 (21.0-25.9)
Spain	27.6 (23.9-31.2)	8.4 (6.7-10.2)	62.3 (60.0-64.9)	20.2 (18.5-22.1)	23.8 (20.2-27.4)	7.6 (6.0-9.3)	46.5 (43.7-48.9)	20.9 (19.0-23.1)
Sweden	20.4 (17.5-23.4)	4.3 (3.6-5.3)	58.2 (55.6-61.0)	18.9 (17.0-21.0)	19.3 (16.5-22.5)	4.0 (3.2-5.0)	45.8 (43.2-48.5)	19.8 (17.7-21.9)
Switzerland	20.7 (17.4-24.4)	6.6 (5.4-7.9)	56.6 (53.7-59.4)	18.4 (16.5-20.1)	16.2 (13.4-19.4)	5.5 (4.3-6.8)	39.9 (37.0-42.9)	17.0 (15.3-18.8)
UK	26.1 (23.8-28.5)	7.4 (6.5-8.5)	66.6 (65.3-68.0)	24.5 (23.4-25.7)	29.2 (26.8-31.9)	8.1 (7.0-9.3)	57.2 (55.7-58.6)	25.4 (24.2-26.6)

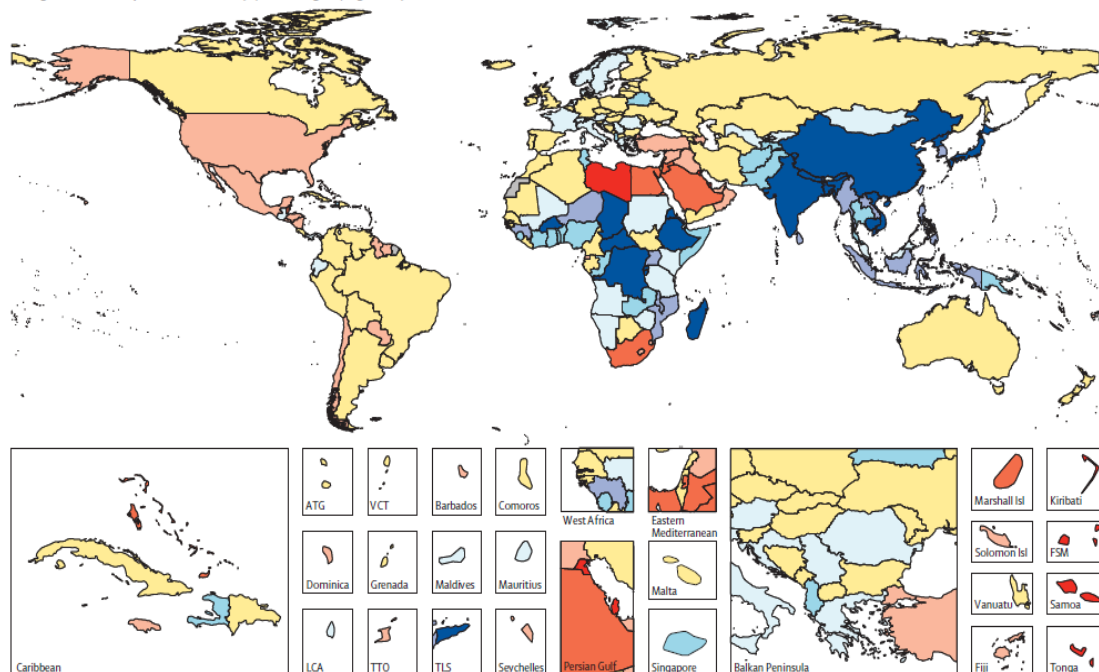
Εικόνα 14. Επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων σε Η.Π.Α, Καναδά και σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες.(Ng et al. 2014)(146)

Αν η τάση για αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας δεν ανακοπεί εκτιμάται ότι το 2020 τα 75% των Αμερικανών και τα 70% των Βρετανών θα είναι παχύσαρκοι. Τα ποσοστά αυτά εκτός από τη σημασία τους για τις ίδιες τις χώρες στις οποίες αναφέρονται, αντικατοπτρίζουν και την παγκόσμια τάση του φαινομένου της παχυσαρκίας. (147).

A Age-standardised prevalence of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), ages ≥ 20 years, men, 2013

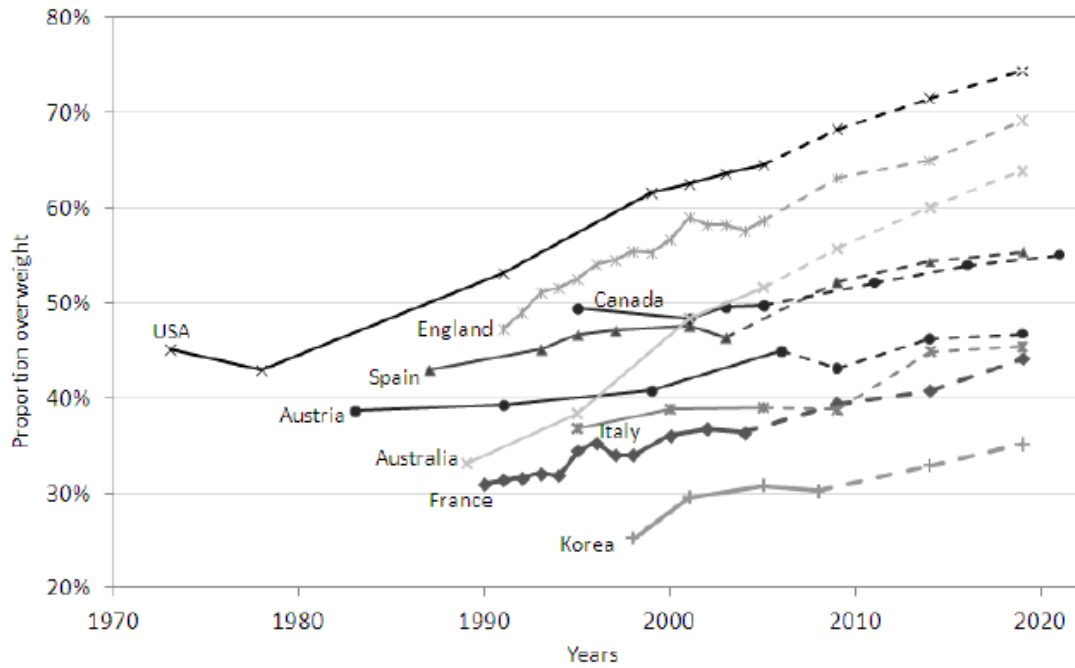


B Age-standardised prevalence of obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), ages ≥ 20 years, women, 2013

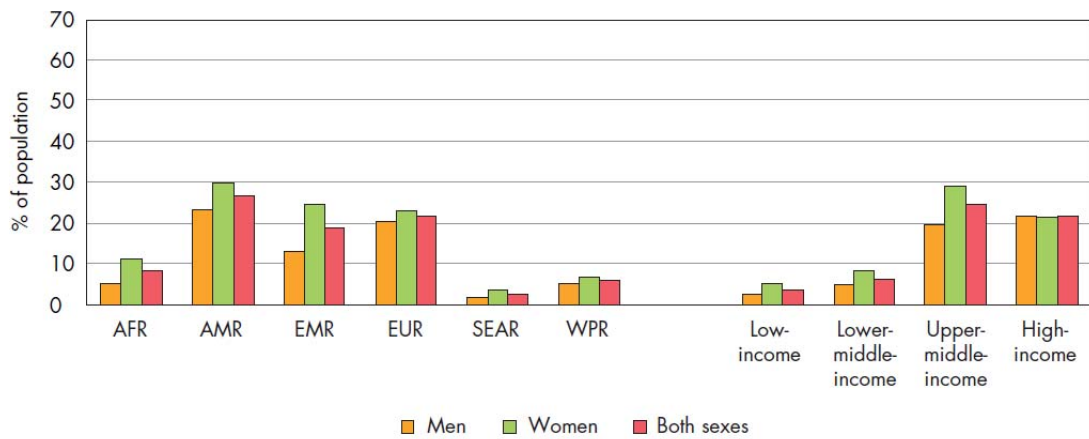


Εικόνα 15. Σχηματική αναπαράσταση του επιπολασμού των υπέρβαρων (A) και παχύσαρκων ατόμων (B) το 2013. (Από Ng et al. 2014) (146)

Past and projected future overweight rates in selected OECD countries



Εικόνα 16. Πρόβλεψη για την αύξηση των υπέρβαρων ατόμων ως το 2020. Από τα στοιχεία του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ)(OECD 2010)(148)



Εικόνα 17. Επιπολασμός της παχυσαρκίας σε ενήλικες άνω των 20 ετών σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2008.

Αν δούμε το φαινόμενο της παχυσαρκίας από κοινωνικοοικονομική ματιά ερχόμαστε αντιμέτωποι με κάποια πολύ ενδιαφέροντα δεδομένα. Αν και γυναίκες πλήγονται περισσότερο από την παχυσαρκία, η ανδρική παχυσαρκία ανέρχεται με γρηγορότερους ρυθμούς. Η επιδημία της παχυσαρκίας εξελίσσεται σε νόσημα των λιγότερο προνομιούχων τάξεων, μια και το χαμηλό εισόδημα και χαμηλό μορφωτικό επίπεδο συνδυάζεται με υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας,

(φαινόμενο που είναι επίσης συχνότερο μεταξύ των γυναικών με σχετικό κίνδυνο παχυσαρκίας διπλάσιο και τριπλάσιο). (149). Κάτι αντίστοιχο συμβαίνει και στα παιδιά σε χώρες του Δυτικού κόσμου όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Γαλλία ή οι ΗΠΑ ενώ δεν ισχύει για χώρες όπως η Κορέα όπου η πρόσβαση στην τροφή είναι ανάλογη του εισοδήματος. (148)

Κοινωνικές μειονότητες επίσης πλήττονται εντονότερα από την παχυσαρκία με τα ποσοστά να είναι σημαντικά αυξημένα σε κοινωνικές ομάδες όπως οι Ισπανόφωνοι και Αφροαμερικανοί με αντίστοιχα ποσοστά παχυσαρκίας 37% και 45% αντίστοιχα νε σύγκριση με 31% των μη Ισπανόφωνων λευκών στις ΗΠΑ. (150)

Επίσης το χαμηλότερο κοινωνικό-μορφωτικό επίπεδο δεν προδιαθέτει μόνο στην παχυσαρκία αλλά και η αντίστροφα η παχυσαρκία συνδυάζεται με χαμηλότερες προοπτικές στο χώρο εργασίας οδηγώντας έτσι σε έναν ανατροφοδοτούμενο φαύλο κύκλο. Οι εργοδότες προτιμούν άτομα φυσιολογικού βάρους σε βάρος των παχύσαρκων, κυρίως λόγω της προσδοκούμενης μειωμένης αποδοτικότητας, και αυτό οδηγεί σε χάσμα εισοδήματος και απασχόλησης. Στις ΗΠΑ πάνω από 40% των σοβαρά παχύσαρκων λευκών γυναικών είναι άνεργες σε σχέση με το 30% της ανεργίας που συναντάται στις γυναίκες γενικά. (147)

Αλλά ακόμη και στην αγορά εργασίας οι παχύσαρκοι κερδίζουν κατά μέσο όρο 18% λιγότερο από άτομα φυσιολογικού βάρους, διεκδικούν περισσότερα επιδόματα αναπηρίας και δείχνουν χαμηλότερη παραγωγικότητα (148). Στις Βορειοευρωπαϊκές χώρες οι παχύσαρκοι είναι τρεις φορές πιο πιθανό να διεκδικήσουν σύνταξη αναπηρίας ενώ στις ΗΠΑ είναι κατά 76% πιο πιθανό να υποστούν βραχυπρόθεσμη αναπηρία. Όταν οι απώλειες σε παραγωγικότητα συνυπολογίζονται με τις απώλειες λόγω κατανάλωσης των υπηρεσιών υγείας η παχυσαρκία καταναλώνει το 1% του GDP στις ΗΠΑ. (148) Αν συνυπολογίσει κανείς ότι η παχυσαρκία βρίσκεται πίσω από πληθώρα άλλων νοσημάτων τότε το συνολικό κόστος από την ραγδαία αύξηση της επίπτωσής της είναι ακόμη εντυπωσιακότερο. (πίνακας 2).

Αντίστοιχα στο Ηνωμένο Βασίλειο το ετήσιο οικονομικό κόστος της παχυσαρκίας υπολογίζεται σε 3.7 δισεκατομμύρια λίρες (που αντιστοιχούν σε 4.7 δις ευρώ και 5.88 δις δολάρια ΗΠΑ). Σε αυτό το ποσό περιλαμβάνονται 1.1 δις λίρες για την αντιμετώπιση των συνεπειών της παχυσαρκίας και έμμεσα κόστη για πρόιμους θανάτους 1.1 δις λίρες (1.4 δις ευρώ) καθώς και 1.45 δις λίρες (1.87 δις ευρώ) για απώλεια εργάσιμων ημερών.(151) Αν σε αυτά τα νούμερα προστεθεί και το κόστος για το υπέρβαρο πληθυσμό η εκτίμηση του συνολικού οικονομικού κόστους ανέρχεται σε 7.4 δις λίρες (9.54 δις ευρώ)(153).

Σχετικός Κίνδυνος (Relative Risk -RR)	Μεταβολικές Επιπτώσεις σχετιζόμενες με το βάρος
Σημαντική αύξηση (RR>3)	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 Χολοκυστοπάθεια Υπέρταση Δυσλιπιδαιμία Αντίσταση στην Ινσουλίνη Μη αλκοολική Ηπατοπάθεια Άπνοια του ύπνου Δύσπνοια Κοινωνική απομόνωση και κατάθλιψη Πρωινή κόπωση και ληθαργικότητα
Μέτρια αύξηση (RR: 2-3)	Στεφανιαία νόσος Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια Υπερουριχαιμία/ουρική αρθρίτιδα Οστεοαρθρίτιδα Αναπνευστικά νοσήματα Ψυχολογικά προβλήματα
Μικρή Αύξηση (RR:1-2)	Νεοπλασίες Υπογονιμότητα Πολυκυστικές Ωοθήκες Φλεβική Ανεπάρκεια Οσφυαλγία Ακράτεια Περιφερικά οιδήματα/κυτταρίτιδα

Πίνακας 2. Συνολικές κλινικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας – Relative Risk (RR).

Source: NICE GC43 Management of Obesity in Clinical Settings 2006 (152)

Από τα παραπάνω στοιχεία φαίνεται ότι αν η παρούσα κατάσταση της επιδημίας της παχυσαρκίας δεν αναχαιτιστεί το ετήσιο κόστος θα έχει ανέλθει σε 59.34 δις ευρώ μέχρι το 2050 (κάτι που αντιστοιχεί σε τέσσερεις διοργανώσεις Ολυμπιακών Αγώνων ανά έτος) (153).

4.4 Η παχυσαρκία ως νόσημα και τρόποι εκτίμησής της

4.4.1 Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αναγνωρίστηκε επίσημα ως νόσημα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 1990. Ωστόσο ακόμη και σήμερα τόσο οι παχύσαρκοι όσο και οι επαγγελματίες υγείας δυσκολεύονται να παραδεχτούν την έννοια της νόσου μια και για πολλά χρόνια έχει εδραιωθεί η άποψη ότι ο παχύσαρκος με τις τροφικές επιλογές του και την οκνηρή συμπεριφορά του είναι υπεύθυνος για την κατάστασή του που αποτελεί ένα είδος «ηθικής / συμπεριφορικής παρεκτροπής».

Ωστόσο μια και οι μελέτες δείχνουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την υγεία του ατόμου, είναι εξαιρετικά σημαντικό να αλλάξει αυτή η λανθασμένη αντίληψη. Κυρίως ανάμεσα στους επαγγελματίες υγείας η ευαισθητοποίηση απέναντι στο πρόβλημα της παχυσαρκίας στην πραγματική του διάσταση θα οδηγήσει όχι μόνο στον εντοπισμό και καταγραφή των πασχόντων που χρειάζονται βοήθεια αλλά θα και στην έγκαιρη ένταξή τους σε κατάλληλα θεραπευτικά προγράμματα.

Αποτελεί υποχρέωση των επαγγελματιών υγείας σε όλα τα επίπεδα περίθαλψης, από τη στιγμή που το άτομο που εξετάζεται παρουσιάζει σημεία υπερβολικού βάρους να τίγεται το θέμα της παχυσαρκίας και να καταγράφεται το βάρος, ύψος, BMI, αρτηριακή πίεση και περίμετρος μέσης. Η λήψη αυτών των πληροφοριών καταναλώνει λιγότερο από δύο λεπτά κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης που είναι όμως αρκετά για να εντοπιστούν τα άτομα σε κίνδυνο προκειμένου να παραπεμφθούν ανάλογα. Αυτά τα δύο λεπτά έχουν τεράστια σημασία για την βελτίωση της υγείας και της ποιότητας ζωής του ασθενούς αλλά και για την οποιαδήποτε προσπάθεια αντιμετώπισης της παχυσαρκίας σε επίπεδο δημόσιας υγείας.

4.4.2 Δείκτες Αξιολόγησης της παχυσαρκίας

Το ενεργειακό απόθεμα του ανθρώπινου σώματος έχει τρεις διαφορετικές μορφές: λίπος, πρωτεΐνες και γλυκογόνο που αποθηκεύονται αντίστοιχα στο

λιπώδη ιστό, στους μύες και στα υπόλοιπα όργανα. Με την αύξηση ή την μείωση του βάρους τόσο η σύσταση όσο και η αναλογία των διαμερισμάτων του ανθρώπινου σώματος αλλάζει και υπάρχει μια πληθώρα διαφορετικών μεθόδων προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί το κάθε διαμέρισμα.

Οι μέθοδοι αυτές χωρίζονται ουσιαστικά σε δύο ομάδες:

- στην πρώτη υπάγονται μεγέθη όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η περίμετρος μέσης, η αναλογία μέσης προς γλουτούς, το πάχος δερματικής πτυχής και βιοηλεκτρική αντίσταση. Συνολικά οι μέθοδοι αυτές χαρακτηρίζονται ως μέθοδοι πεδίου ή ανθρωπομετρικές μέθοδοι και είναι σχετικά εύκολες, φτηνές και χρησιμοποιούνται σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες και σε κλινικό επίπεδο προκειμένου να εκτιμηθεί η ποσότητα και η κατανομή του σωματικού λίπους.
- Στη δεύτερη ομάδα υπάγονται οι λεγόμενες μετρήσεις αναφοράς (ή εργαστηριακές) που χρησιμοποιούνται κυρίως στην έρευνα προκειμένου να επιβεβαιώσουν και να αυξήσουν την ακρίβεια των ανθρωπομετρικών τεχνικών. Εδώ υπάγονται περισσότερο εξειδικευμένες τεχνικές όπως η πυκνομετρία, η πληθυσμογραφία μετατόπισης αέρος, η υδρομετρία, η απορροφομετρία διπλής ενέργειας (dual energy X-ray Absortiometry-DEXA), μαγνητική και υπολογιστική τομογραφία (154).

4.4.2α Ανθρωπομετρικές μέθοδοι

- ο Δείκτης Μάζας Σώματος- ΔΜΣ (Body Mass Index-BMI): Ο Βέλγος επιστήμονας Adolph Quetelet ήταν ο πρώτος που χρησιμοποίησε το BMI για να ταξινομήσει το ιδανικό βάρος ανάλογα με το ύψος του ατόμου. Υπολογίζεται διαιρώντας το βάρος σε κιλά προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα. Υψηλές τιμές αντιστοιχούν αυξημένα ποσοστά λίπους και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Στον πίνακα 3 φαίνεται η διαβάθμιση της παχυσαρκίας σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ ανάλογα με τον ΔΜΣ.

BMI kgr/m ²	Ταξινόμηση
<18.5	Ελλιποβαρής
18.5 -24.9	Φυσιολογικού Βάρους
25-29.9	Υπέρβαρος
30-39.9	Παχύσαρκος
≥ 40	Νοσογόνα Παχύσαρκος

Πίνακας 3. Ταξινόμηση της παχυσαρκίας ανάλογα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος

Το συνολικό βάρος σώματος ωστόσο αποτελεί μόνο έμμεσο μέτρο του ποσοστού λίπους. Ο μη-λιπώδης ιστός έχει μεγαλύτερη πυκνότητα (1 gr / ml) από το λιπώδη ιστό (0.7 gr/ml) και έτσι το BMI μπορεί να είναι αυξημένο στην περίπτωση αθλητών με μεγάλη μυϊκή μάζα αλλά σπάνια ξεπερνά τα 32 kgr/m².

- Περίμετρος Μέσης (Waist Circumference-WC): Η περίμετρος μέσης υιοθετήθηκε αρχικά σαν ένα απλούστερο μέτρο εκτίμησης της παχυσαρκίας και σταδιακά αποδείχθηκε δυνητικά καλύτερος δείκτης αυξημένου καρδιαγγειακού και μεταβολικού κίνδυνου από το BMI (145,155). Επίσης φαίνεται ότι είναι τουλάχιστον ισάξιο με το ΔΜΣ και το πάχος δερματικής πτυχής για την εκτίμηση του σπλαχνικού λίπους (156) και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό μια και το σπλαχνικό λίπος είναι το μεταβολικά ενεργό και αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου νοσηρότητας (157) και θνησιμότητας (158)

Επίπεδο Κινδύνου	Περίμετρος Μέσης σε εκατοστά	
	Άνδρες	Γυναίκες
Χαμηλό	<94	<80
Αυξημένο	≥ 94-101.9	≥80-87.9
Υψηλό	≥102	≥88

Πίνακας 4. Επίπεδα αυξημένου κινδύνου για Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, Στεφανιαία Νόσο και Αρτηριακή υπέρταση σε σχέση με την περίμετρο μέσης.

Ένα επιπλέον πλεονέκτημα της περιμέτρου μέσης είναι ότι είναι εύκολα αντιληπτό ως μέγεθος από το ίδιο το άτομο και η μέτρηση και η παρακολούθησή του είναι επίσης απλή. Μετράται στο μέσο της απόστασης μεταξύ των κατώτερων πλευρών και της λαγόνιας ακρολοφίας στο επίπεδο περίπου του ομφαλού και όχι της ζώνης. Η μέτρηση πρέπει να λαμβάνεται σε φάση ήρεμης εκπνοής με το κοιλιακό τοίχωμα σε χάλαση. Τέλος σε άτομα που αυξάνουν την σωματική τους δραστηριότητα διατηρώντας σταθερή τη θερμιδική τους πρόσληψη, η περίμετρος μέσης μειώνεται ενώ το βάρος μπορεί ακόμη και να αυξάνεται με της αύξηση της μυϊκής μάζας.(151)

- Δείκτης Περιμέτρου Μέσης προς Περίμετρο Γλουτών (Waist to Hip Ratio-WHR): Ο δείκτης αυτός αποτελεί μια ακόμη μέθοδο αξιολόγησης του κινδύνου που προκύπτει με την παχυσαρκία. Υπολογίζεται διαιρώντας την διάμετρο της μέσης προς την μέγιστη διάμετρο των μηρών. Η ιδιαιτερότητα της μεθόδου αυτής σε σχέση με την απλή περίμετρο μέσης είναι ότι η αυξημένη περίμετρος μηρών σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη και στεφανιαίας νόσου μια και επηρεάζεται και από τη μυϊκή μάζα.
- Πάχος Δερματικής Πτυχής: Με τη μέθοδο αυτή συμπιέζεται μια ειδική συσκευή μια δερματική πτυχή σε διάφορα μέρη του σώματος (κορμός, μηροί, πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του βραχίονα και ράχη) και μετράται το πάχος της ενώ στη συνέχεια με βάση ειδικούς πίνακες υπολογίζεται το ποσοστό του σωματικού λίπους. Η μέθοδος αυτή έχει αντικατασταθεί από το ΔΜΣ και την περίμετρο μέσης μια και είναι σχετικά ανακριβής, απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και είναι δύσκολο να μετρηθεί σε άτομα με υψηλό ΔΜΣ (154)
- Βιοηλεκτρική Αντίσταση (Bioelectrical Impedance-BIA): Η αντίσταση που συναντά το εναλλασσόμενο ρεύμα κατά τη διόδό του από τους ανθρώπινους ιστούς είναι χαμηλότερη όταν υπάρχει υψηλό ποσοστό σε υγρά και ηλεκτρολύτες και υψηλότερη σε αυξημένο ποσοστό λίπους. Αυτό το φαινόμενο εκμεταλλεύονται

και οι Βιοηλεκτρικοί Αναλυτές που ουσιαστικά μετρούν την αντίσταση του ανθρώπινου σώματος σε ένα μη αντιληπτό πολύ χαμηλής τάσης ηλεκτρικό ρεύμα που διέρχεται μέσα από αυτό. Η αντίσταση ανάγεται στο ποσοστό υγρών και ύδατος του σώματος και από εκεί υπολογίζεται η ελεύθερη λίπους μάζα. Η ποσότητα του σωματικού λίπους υπολογίζεται στη συνέχεια έμμεσα από τη διαφορά σωματικού βάρους και ελεύθερης λίπους μάζας. Η μέτρηση του σωματικού λίπους με τον τρόπο αυτό είναι εύκολη και σχετικά οικονομική αλλά εξαρτάται από εξωγενείς παράγοντες όπως τη θερμοκρασία, τη θέση του σώματος, την κατάσταση ενυδάτωσης και τη διατροφή και επομένως δεν είναι ιδιαίτερα αξιόπιστη.(154)

4.4.2β Εργαστηριακές Μέθοδοι

Πυκνομετρία: Η πυκνότητα του λίπους (0.9 gr/ml) είναι διαφορετική από την πυκνότητα του μη λιπώδους ιστού (1.1 gr/ml). Με βάση αυτήν την παρατήρηση διαμορφώθηκε το μοντέλο πυκνομετρίας των δυο διαμερισμάτων το οποίο χωρίζει το σώμα σε δύο διαμερίσματα (λιπώδους και μη λιπώδους ιστού) και υπολογίζει το ποσοστό του βάρους που αντιστοιχεί στο καθένα από αυτά με βάση τη μετρούμενη συνολική πυκνότητα. Αυτή γίνεται με δυο βασικές μεθόδους, το ζύγισμα μετά από εμβύθιση στο νερό και την πληθυσμογραφία αέρος. Το υποβρύχιο ζύγισμα ενώ είναι σχετικά αξιόπιστη και φθηνή μέθοδος δεν έχει όμως ευρεία εφαρμογή γιατί τα άτομα πρέπει να παραμείνουν για αρκετά δευτερόλεπτα κάτω από το νερό για να γίνουν οι απαραίτητες μετρήσεις. Αντίθετα η πληθυσμογραφία είναι καλύτερα ανεκτή αλλά απαιτεί ειδικό και ακριβότερο εξοπλισμό. Ο όγκος του ανθρώπινου σώματος μετράται κατά την παραμονή σε ειδικό σφραγισμένο θάλαμο με βάση τη διαφορά των πιέσεων στον άδειο και κατειλημμένο θάλαμο (154).

Υδρομετρία Διάλυσης (Dilution Method-Hydrometry): Με αυτή τη μέθοδο τα άτομα καταναλώνουν νερό σεσημασμένο με γνωστή ποσότητα ισοτόπων (οξυγόνο -18, δευτέριο και τρίτιο) και στη συνέχεια με προσδιορισμό των συγκεντρώσεων στα σωματικά υγρά υπολογίζεται έμμεσα η μη λιπώδης μάζα σώματος και από εκεί η ποσότητα λίπους. Όπως και στην περίπτωση της Βιοηλεκτρικής Ανάλυσης τα αποτελέσματα επηρεάζονται από την κατάσταση ενυδάτωσης του σώματος και έτσι έχουν μειωμένη ακρίβεια. (154)

Μέτρηση (40 K): Η καταμέτρηση του φυσικά διαθέσιμου ισοτόπου καλίου -40, στο ανθρώπινο σώμα αποτελεί άλλον ένα τρόπο εκτίμησης της μάζας λιπώδους και μη-λιπώδους ιστού χρησιμοποιώντας και πάλι ένα σύστημα διπλού διαμερίσματος. Ωστόσο οι μετρητές είναι δύσκολοι διαθέσιμοι και η μέθοδος αυτή έχει περιορισμένη χρησιμότητα. (159)

Απορροφομετρία Διπλής Ενέργειας (Dual Energy X-ray Absorptiometry-DEXA): Οι ακτίνες X διαπερνούν τους ανθρώπινους ιστούς με διαφορετικούς ρυθμούς και με βάση αυτό το φαινόμενο η μέθοδος DEXA χρησιμοποιεί δυο δέσμες ακτίνων X χαμηλού επιπέδου προκειμένου να υπολογίσει τις πυκνότητες του ελεύθερης λίπους μάζας, του λιπώδους ιστού και των οστών (154). Η μέθοδος αυτή είναι αρκετά ακριβής αλλά χρησιμοποιείται κυρίως στην έρευνα λόγω της ακτινοβολίας και της δυσκολίας των υπαρχόντων συστημάτων να μετρήσουν άτομα με υψηλό ΔΜΣ.

Αξονική και Μαγνητική Τομογραφία: Οι δυο αυτές τεχνικές θεωρούνται πλέον οι πιο ακριβείς για την μέτρηση τόσο της συνολικής όσο και επιμέρους ποσότητας λίπους στα διάφορα όργανα και διαμερίσματα του σώματος καθώς και της ελεύθερης λίπους μάζας. Ωστόσο και πάλι η χρήση τους περιορίζεται σε ερευνητικό επίπεδο.

4.5 Παθοφυσιολογία και αιτιολογία της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με την μέχρι σήμερα ευρέως αποδεκτή άποψη με βάση την αρχή διατήρησης της ενέργειας και τον πρώτο νόμο της θερμοδυναμικής:

$$(Αποθηκεύσιμη \text{ Ενέργεια} = Προσλαμβανόμενη \text{ Ενέργεια} - Καταναλισκόμενη \text{ Ενέργεια})$$

(εξίσωση1)

η παχυσαρκία αποτελεί ουσιαστικά το αποτέλεσμα της περίσσειας θερμίδων που αποθηκεύονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα. (160) Αν θεωρήσουμε ότι όταν οι προσλαμβανόμενες θερμίδες υπερβαίνουν τις καταναλισκόμενες η επιπλέον ενέργεια με τη μορφή θερμίδων (ανεξάρτητα με το αν προέρχονται από λίπος, υδατάνθρακες ή πρωτεΐνες) μετατρέπεται σε τριγλυκερίδια που γεμίζουν τα λιποκύτταρα, τότε με απλά μαθηματικά η πρόσληψη 7500 επιπλέον θερμίδων θα οδηγήσει σε αύξηση βάρους 1 κιλού.

Αντίθετα σε καταστάσεις έλλειψης ενέργειας το σώμα καταφεύγει στα αποθηκευμένα λιποκύτταρα που μέσω της λιπόλυσης θα διασπασθούν σε γλυκερόλη και μη εστεροποιημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία προς κατανάλωση, με αποτέλεσμα το άδειασμα των λιποκυττάρων και τη μείωση του σωματικού βάρους. Το γεγονός ότι η παχυσαρκία είναι μια χρόνια νόσος από την οποία δύσκολα μπορεί να θεραπευτεί κάποιος εντελώς γίνεται καλύτερα αντιληπτό αν συνειδητοποιήσουμε ότι η αυξομείωση του βάρους αντιστοιχεί στο γέμισμα και άδειασμα των λιποκυττάρων με τριγλυκερίδια (που προσομοιάζεται με το άδειασμα και γέμισμα ενός μπαλονιού με νερό). Τα κύτταρα δεν εξαφανίζονται και μάλιστα μετά την απώλεια βάρους ενεργοποιούνται ομοιοστατικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην επαναπλήρωσή τους. (160).

Πριν όμως από την αποθήκευση της περίσσειας ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα το σώμα προσπαθεί να χρησιμοποιήσει τη συνολική ενέργεια από την πρόσληψη τροφής με τρεις βασικούς μηχανισμούς που συνολικά αποτελούν τη συνολική δαπάνη ενέργειας (Total Energy Expenditure-TEE): το Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό (Basic Metabolic Rhythm-BMR), το Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (Physical Activity Level-PAL ή incidental and Non-Exercise Associated Thermogenesis-NEAT) και τη θερμογένεση (Thermic Effect of Food-TEF) (160).

Ο Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός(BMR), αντικατοπτρίζει την ενέργεια που καταναλώνεται στις βασικές μεταβολικές αντιδράσεις που είναι αναγκαίες για την διατήρηση της ζωής και αντιστοιχεί στο 45-70% της TEE. Ο BMR μπορεί να μετρηθεί με ακρίβεια με την έμμεση θερμιδομετρία σε ειδικές συνθήκες (το πρωί μετά 8 ώρες ύπνου ή 12 ώρες μετά από ένα γεύμα, σε κατακεκλιμένη θέση). Επιπλέον οι μετρήσεις θερμιδομετρίας απαιτούν αποχή από έντονη σωματική δραστηριότητα την προηγούμενη μέρα, χαλαρή ψυχική διάθεση και συνθήκες περιβάλλοντος που δεν προκαλούν ρίγος ή εφίδρωση. Λόγω όλων αυτών των περιορισμών ο BMR μπορεί να ονομαστεί και Βασική Δαπάνη Ενέργειας (Resting Energy Expenditure-REE). Είναι υψηλότερος στις γυναίκες και εξαρτάται από την ποσότητα λίπους, την ελεύθερη λίπους μάζα και την ηλικία. Η εξίσωση Harris-Benedict υπήρξε το πρότυπο για δεκαετίες και εξακολουθεί να είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο για τον υπολογισμό BMR. Η εξίσωση Harris-Benedict περιγράφεται παρακάτω:

Για Άντρες :

$$(13.75 \times \text{βάρους σε κιλά}) + (5 \times \text{ύψος σε εκατοστά}) - (6.76 \times \text{ηλικία}) + 66$$

Για τις Γυναίκες :

$$(9.56 \times \text{βάρους σε κιλά}) + (1.85 \times \text{ύψος σε εκατοστά}) - (4.68 \times \text{ηλικία}) + 65$$

Η ελεύθερη λίπους μάζα (που αντικατοπτρίζει και τη μυϊκή μάζα) είναι ο κύριος παράγοντας που επηρεάζει τον REE και προκαλεί τις διαφορές μεταξύ των ατόμων ίδιας ηλικίας και φύλου. Αυτός είναι άλλωστε και ο λόγος που οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη ανάγκη σε θερμίδες και οι ηλικιωμένοι λιγότερη αντίστοιχα. (160) Ωστόσο και το μεγάλο ποσοστό λίπος συντελεί σε μεγάλο βαθμό στο REE, μια και η απώλεια βάρους μπορεί να μειώσει το REE μέχρι και 30%. Επίσης τα επίπεδα των θυροειδικών ορμονών, αυξητικής ορμόνης και ο βαθμός ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος εμπλέκονται στη ρύθμιση του REE. (161) μαζί με γενετικούς παράγοντες και παράγοντες από το περιβάλλον όπως η εξωτερική θερμοκρασία.

Η φυσική δραστηριότητα/PAL καταναλώνει περίπου το 15% των προσλαμβανόμενων θερμίδων, αλλά αυτό φυσικά εξαρτάται από το είδος και τη διάρκειά της. Αν και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας διαφέρει σημαντικά μεταξύ των ατόμων είναι γενικά σταθερό για το ίδιο άτομο και καθορίζεται κυρίως από το περιβάλλον και τις προτιμήσεις του. Το PAL

εκφράζεται κυρίως σαν πολλαπλάσιο του BMR για 24 ώρες. Προκειμένου να αποφευχθεί η παχυσαρκία και τα καρδιομεταβολικά νοσήματα που τη συνοδεύουν απαιτείται ένα PAL περίπου μεγαλύτερο ή ίσο με 1.75. Σύμφωνα με την κατάταξη του International Obesity Task Force επίπεδα PAL μεταξύ 1.50-1.55 χαρακτηρίζουν το άτομο σαν καθιστικού τύπου ή μειωμένης δραστηριότητας (162).

Η θερμογένεση/TEF από την τροφή καταναλώνει περίπου το 10-15% της TEE και εξαρτάται από το είδος της τροφής (υψηλότερο για τις πρωτεΐνες), την ηλικία, το επίπεδο ενεργοποίησης του συμπαθητικού και τα επίπεδα κατεχολαμινών και ινσουλίνης. Το επίπεδο της θερμογένεσης μειώνεται με την απώλεια βάρους και έτσι συντελεί στην επαναπρόσληψή του. (161) Τέλος αξίζει να αναφέρουμε την μη σχετιζόμενη με την άσκηση θερμογένεση /NEAT, η οποία συχνά θεωρείται συστατικό της φυσικής δραστηριότητας. Η NEAT καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό γενετικά και φαίνεται να εμπλέκεται με νευρωνικά κυκλώματα που το ύπνο και τον εθισμό ή την απάντηση στο stress. (161)

Πίνακας 5. Κατάταξη του τρόπου ζωής / δραστηριότητας σε σχέση με την ένταση της καθημερινής φυσικής άσκησης σύμφωνα με το IOTF (J Erlichman, A Kerbay, P James, 2001:113)(162)

Κατηγορία δραστηριότητας	Χαρακτηριστικά	PAL
Μειωμένη-καθιστικού τύπου	Καθιστική εργασία, χρήση μηχανοκίνητων μέσων μεταφοράς, χωρίς συστηματική άσκηση και ελεύθερος χρόνος με στατικές δραστηριότητες	1.40-1.69
Μέτρια ενεργητική	Εργασία που απαιτεί κάποιο βαθμό δραστηριότητας ή συστηματική ενασχόληση με κάποια μορφή φυσικής άσκησης (από ανάγκη ή στον ελεύθερο χρόνο)	1.70-1.99
Έντονα ενεργητική	Συστηματική ενασχόληση με έντονη φυσική εργασία ή άσκηση για αρκετές ώρες κάθε φορά	2.00-2.40

4.5.1 Απόψεις για τη γένεση της παχυσαρκίας

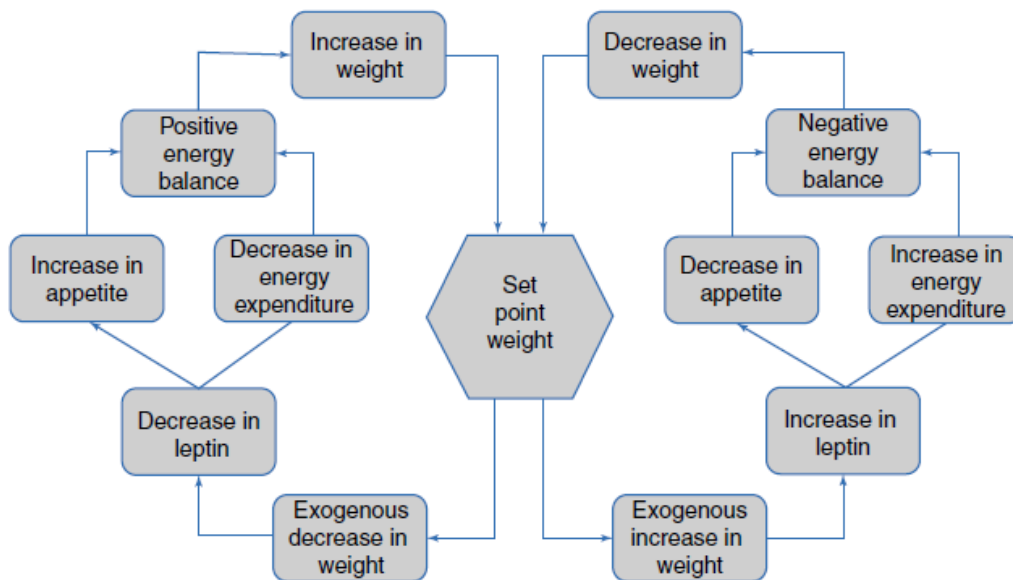
Με μια πιο προσεκτική ματιά ωστόσο φαίνεται ότι η αιτιολογία της παχυσαρκίας, και ειδικότερα η αιτιολογία της παγκόσμιας επιδημίας της παχυσαρκίας που αντιμετωπίζουμε σήμερα, είναι πολύ πιο πολύπλοκη από την εφαρμογή μιας απλής εξίσωσης. (163) Το γεγονός ότι το δεύτερο σκέλος της εξίσωσης προσλαμβανόμενου βάρους (εξίσωση 1) περιλαμβάνει δύο ανεξάρτητες μεταβλητές (*Προσλαμβανόμενη Ενέργεια – Καταναλισκόμενη Ενέργεια*) ενώ το πρώτο μέρος μια εξαρτημένη μεταβλητή (*Προσλαμβανόμενο Βάρος*) δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η σχέση μεταξύ των δυο σκελών είναι αιτιολογική και μονόδρομη. Δεν αποκλείει δηλαδή το γεγονός το προσλαμβανόμενο βάρος να μπορεί να επηρεάσει με μια σειρά από ομοιοστατικούς μηχανισμούς τόσο την πρόσληψη όσο και την κατανάλωση ενέργειας. Αντίθετα υπάρχουν αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η εξίσωση είναι αμφίδρομη και η αιτιολογική σχέση μεταξύ βάρους και ισοζυγίου ενέργειας περισσότερο πολύπλοκη. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια έχει ανακαλυφθεί μια σειρά από τέτοιους ομοιοστατικούς μηχανισμούς (με πρώτη την λεπτίνη που ανακαλύφθηκε το 1994) που μεταβάλλουν το ισοζύγιο ενέργειας αντίθετα με την μεταβολή του βάρους .

4.5.2 Θεωρία του προκαθορισμένου σημείου βάρους (Set Point Theory of Weight) και ο επαναπροσδιορισμός της παχυσαρκίας σαν διαταραχή ομοιόστασης

Η λεπτίνη όπως είδαμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα σε συγκεντρώσεις ανάλογες της συνολικής μάζας λίπους. Ενεργοποιεί υποδοχείς κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθάλαμου μεταφέροντας άμεσα την πληροφορία για την κατάσταση λιπαρότητας του σώματος. Αυτό οδηγεί στην μείωση της πρόσληψης τροφής (με αύξηση του αισθήματος κορεσμού και μείωση της όρεξης) και αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας (με αύξηση της θερμογένεσης) (164) δράση που ικανοποιεί τα κριτήρια για έναν ομοιοστατικό μηχανισμό και σκοπό έχει την διατήρηση σταθερού βάρους σώματος.

Την ανακάλυψη της λεπτίνης ακολούθησαν τα διάφορα εντεροπεπτίδια που απελευθερώνονται όταν θρεπτικές ουσίες έρχονται σε επαφή με του τοίχωμα του εντέρου. Με παρόμοιο τρόπο αυτά τα πεπτιδικά ενεργειακά σήματα είναι ενδεικτικά της εισόδου ενέργειας στο σώμα και δρουν στον υποθάλαμο μειώνοντας την όρεξη και αυξάνοντας την δαπάνη ενέργειας λειτουργώντας σαν βραχυπρόθεσμα ομοιοστατικά σήματα (163). Τα περισσότερα εντεροπεπτίδια όπως το PYY, το GLP-, το GIP και η οξυμοντουλίνη είναι ανορεξιογόνα και η έκκρισή τους εξαρτάται από το είδος και την ποσότητα των διαφορετικών θρεπτικών συστατικών που έρχονται σε επαφή με διάφορα σημεία του εντέρου. Μέχρι στιγμής μόνο μια ορεξιογόνος εντεροορμόνη έχει ανακαλυφθεί, η γκρελίνη, που δρα αντίθετα (ενισχύοντας και πάλι όμως την ομοιόσταση) αυξανόμενη σε περιόδους νηστείας και οδηγώντας σε αύξηση της πρόσληψης τροφής. Τέλος τόσο η ινσουλίνη όσο και η αμυλίνη που εκκρίνονται από το πάγκρεας δρουν στον υποθάλαμο και μειώνουν αντίστοιχα την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας σαν απάντηση στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (και επομένως διαθέσιμης ενέργειας) στο αίμα. (163)

Με βάση αυτά τα δεδομένα ενισχύεται η θεωρία ότι φυσιολογικά υπάρχει ένα καθορισμένο βάρος σώματος για το κάθε άτομο και υπάρχει ενδογενώς μια πληθώρα πολύπλοκων μηχανισμών που συντελούν στην διατήρησή του σε σχετικά σταθερά επίπεδα. Κατ' επέκταση η διαταραχή των μηχανισμών αυτών οδηγεί σε αδυναμία διατήρησης του βάρους και σε παχυσαρκία όταν το εξωτερικό περιβάλλον χαρακτηρίζεται από μόνιμα θετικό ισοζύγιο ενέργειας.



Εικόνα 18. Σχηματική αναπαράσταση της θεωρίας του προκαθορισμένου βάρους. (Από Chandaria, S. *The Emerging Paradigm Shift in Understanding the Causes of Obesity. Controversies in Obesity 2014 London: Springer*)(163)

Πραγματικά πολύ γρήγορα μετά την ανακάλυψη της λεπτίνης αποκαλύφθηκε ότι ενώ οι παχύσαρκοι είχαν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης η δράση της σε αυτούς ήταν αμβλυμένη κάτι που ονομάστηκε “αντίσταση στη λεπτίνη”. Η ανακάλυψη των αιτών αντίστασης στη λεπτίνη αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα μέτωπα στην έρευνα της παχυσαρκίας σήμερα μια και δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν αποτελεί το αίτιο ή το αποτέλεσμα της, ή προκαλείται από κάποιον άλλον παράγοντα όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό όμως που είναι σημαντικό είναι ότι στους παχύσαρκους ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς ομοίωσης / διατήρησης του βάρους έχει διαταραχθεί. Επιπλέον υπάρχουν στοιχεία ότι στους παχύσαρκους υπάρχει δυσλειτουργία των εντεροπεπτιδίων όπως το GLP-1 και το PYY, που ανιχνεύονται σε χαμηλότερα επίπεδα μεταγευματικά. (165) Πολλές από τις βαριατρικές επεμβάσεις φαίνεται σήμερα ότι αυξάνουν τα επίπεδα αυτών των διαταραγμένων σε παχύσαρκους εντεροπεπτιδίων και έτσι συντελούν στην μείωση του βάρους ουσιαστικά επαναφέροντας τους αλλοιωμένους ομοιοστατικούς μηχανισμούς σε ισορροπία. (97) Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί από τη άλλη πλευρά σημαντικό παράγοντα μεταβολικής διαταραχής και τη βάση ενός συνόλου νοσημάτων- που περιλαμβάνουν την κεντρική παχυσαρκία, την δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και την διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας- και συνολικά καλούνται “μεταβολικό

σύνδρομο”. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η συνακόλουθη υπερινσουλιναμία εμποδίζει την απελευθέρωση τριγλυκεριδίων από τα λιποκύτταρα και ταυτόχρονα ενισχύει την σύνθεσή τους στο ήπαρ. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μονόδρομη σχεδόν χρήση της ενέργειας στην παραγωγή λίπους ανεξάρτητα από τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού. (163)

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι προκειμένου να κατανοήσουμε την παχυσαρκία θα πρέπει να την επαναπροσδιορίσουμε σαν ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο διαταραχής των ομοιοστατικών μηχανισμών που συντελούν στην διατήρηση του βάρους και όχι σαν απλό επακόλουθο της διαταραχής ισοζυγίου προσλαμβανόμενης προς καταναλισκόμενης ενέργειας. Στη συνολική του θεώρηση επομένως μπορούμε να πούμε ότι το πρόβλημα συνοψίζεται ως εξής:

Παράγοντες από το περιβάλλον αλληλεπιδρούν με γενετικά ή επιγενετικά προδιατεθειμένα άτομα με αποτέλεσμα την απορρύθμιση των ενδογενών ομοιοστατικών μηχανισμών, εκτροπή από το καθορισμένο και υγιές για το άτομο σωματικό βάρος και τελικά παχυσαρκία.

4.5.3 Επιμέρους αιτιολογικοί παράγοντες και το παχυσαρκιογόνο περιβάλλον

Οι επιμέρους συντελεστές του προβλήματος μπορούν να αναλυθούν ως εξής :

I. Ακατάλληλη διαίτα ή ανεπαρκής δραστηριότητα;

Η αρχική άποψη που επικρατούσε την δεκαετία του '90 ήταν ότι η σταδιακή μείωση της φυσικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει το δυτικό τρόπο ζωής συντέλεσε κατά κύριο λόγο στην ταχεία επιδείνωση του φαινομένου από το 1960 ως το 1990. Σύμφωνα με μια μελέτη ορόσημο που δημοσιεύτηκε στο BMJ το 1995 (166) αν και η κατανάλωση θερμίδων από λίπος αυξήθηκε κατά περίπου 50% τα τελευταία 50 χρόνια ο βασικότερος παράγοντας που φαίνονταν να συμβαδίζει με την αύξηση της παχυσαρκίας ήταν η μείωση της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας όπως εκφράζονταν με την παρακολούθηση τηλεόρασης και την χρήση του αυτοκινήτου.

Ωστόσο από τη δεκαετία του '90 ως σήμερα φαίνεται ότι η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας είναι ο κυριότερος παράγοντας παχυσαρκίας. Το επίπεδο

της φυσικής δραστηριότητας δεν έχει αυξηθεί σημαντικά από το 1980 και μάλιστα ορισμένοι ερευνητές βρίσκουν τα επίπεδα δαπάνης ενέργειας του σύγχρονου ανθρώπου συγκρίσιμα με αυτά των άγριων θηλαστικών (167). Ωστόσο στο ίδιο διάστημα τα ποσοστά παχυσαρκίας έχουν αυξηθεί σημαντικά και αυτό σημαίνει ότι το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας είναι πολύ λιγότερο πιθανό πλέον να βρίσκεται πίσω από την έξαρση του προβλήματος.

II. Ποσότητα ή είδος της διατροφής;

Αν και με την πάροδο του χρόνου η πρόσβαση σε μεγαλύτερες ποσότητες ενεργειακά πυκνότερης τροφής έγινε εφικτή, δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτός είναι ο μοναδικός παράγοντας σχετιζόμενος με την προσλαμβανόμενη τροφή που οδηγεί στην παχυσαρκία. Από τη μια υπάρχουν αρκετές μελέτες στις ΗΠΑ που δείχνουν ότι η συνολική κατανάλωση θερμίδων ανά άτομο μειώθηκε από το 1940 ως το 1980 (168,169) Αντίστοιχα στο Ηνωμένο Βασίλειο σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία της Βρετανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (170) η συνολική ποσότητα θερμίδων και συνολικού και κορεσμένου λίπους έχει μειωθεί από το 1970 ενώ ταυτόχρονα έχει μειωθεί η κατανάλωση ζάχαρης και αλατιού με ταυτόχρονη αύξηση των φυτικών ινών και λαχανικών Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώνονται από τη μελέτη DEFRA (171) που μελέτησε τη δίαιτα των Βρετανών από το 1974 ως σήμερα. Η μελέτη αυτή έδειξε μείωση της κατά κεφαλήν κατανάλωσης θερμίδων από 2.534 το 1974 σε 1990 το 2012 (μείωση 21.5%) και επιπλέον μείωση της κατανάλωσης ζάχαρης κατά 16% από το 1992 και αντίστοιχες μειώσεις σε πρωτεΐνη, χοληστερόλη και νάτριο (171).

Είναι πραγματικά δύσκολο να καταλάβει κανείς τι πραγματικά συμβαίνει μια από την άλλη πλευρά ο ΠΟΥ δημοσιεύει στοιχεία (172) που αντίθετα δείχνουν σταδιακή αύξηση της ημερήσιας κατά κεφαλήν κατανάλωσης θερμίδων ημερησίως: Με βάση τα δεδομένα της μελέτης FAOSTAT η ημερήσια κατά κεφαλήν κατανάλωση θερμίδων αυξήθηκε από το 1964 ως το 1999 κατά 450 kcal παγκοσμίως και κατά 600 kcal στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Επιπλέον φαίνεται ότι και η σύσταση της τροφής έχει αλλάξει με την πάροδο των χρόνων με ολοένα και μεγαλύτερη διαθεσιμότητα επεξεργασμένων τροφών με υψηλά ποσοστά λίπους και ζάχαρης. Ξανά σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης FAOSTAT που δημοσιεύει ο ΠΟΥ η παγκόσμια κατανάλωση λίπους

έχει αυξηθεί κατά 20 gr κατά κεφαλήν ημερησίως (κάτι που δεν επιβεβαιώνεται από αμερικάνικες (173, 174) ή Βρετανικές μελέτες (171) που δείχνουν σταδιακή μείωση της κατανάλωσης λίπους.

Η κυρίαρχη πηγή θερμίδων στις τροφές είναι ιδιαίτερα σημαντική αν αναλογιστεί κανείς με την διαφορετική ικανότητα των τροφών να προκαλούν αίσθημα κορεσμού και να μειώνουν την επερχόμενη θερμιδική πρόσληψη με το επόμενο γεύμα. Από τα θρεπτικά συστατικά οι πρωτεΐνες προκαλούν το εντονότερο αίσθημα κορεσμού και ακολουθούν οι υδατάνθρακες. Το λίπος αντίθετα αν και είναι το πλουσιότερο ενεργειακά δημιουργεί το λιγότερο αίσθημα κορεσμού και είναι πιθανό να προδιαθέτει σε υπερκατανάλωση θερμίδων. (175). Επίσης υπάρχουν αρκετές μελέτες άλλωστε που δείχνουν ότι η μακρόχρονη κατανάλωση δίαιτας με υψηλά ποσοστά λίπους προκαλεί αλλοιώσεις όπως η ταχύτερη γαστρική κένωση και διάβαση της τροφής από το λεπτό έντερο ενώ ταυτόχρονα μειώνει φυσιολογικό αίσθημα κορεσμού. (176-178) . Η μακροχρόνια δηλαδή υπερκατανάλωση λίπους μπορεί να προκαλέσει δομικές αλλαγές στο γαστρεντερικό που συντελούν στην αυξημένη κατανάλωση ενέργειας, αντοχή στην λεπτίνη, υπερινσουλιναίμια και στην παχυσαρκία (179).

Ωστόσο η ενοχοποίηση της κατανάλωσης κορεσμένου λίπους για την αύξηση της παχυσαρκίας και των καρδιομεταβολικών συνεπειών της που ξεκίνησε ουσιαστικά το 1970 από την μελέτη κοορτής του Ancel Keys (180) και η ενίσχυση της οδηγίας για κατανάλωση δίαιτας με λιγότερο από 30% των θερμίδων από λιπαρά (εκ των οποίων λιγότερα από 10% κορεσμένα) σε ΗΠΑ και Ηνωμένο Βασίλειο, δεν βοήθησε ιδιαίτερα στον έλεγχο της παχυσαρκίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (181). Σε αντίθεση με τους υποστηρικτές της υπερκατανάλωσης λίπους σαν κύριο αίτιο της παχυσαρκίας (182) υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι δίαιτες πλούσιες σε λίπος και πτωχές σε υδατάνθρακες οδηγούν στη μέγιστη απώλεια βάρους (183) και αντίστοιχα δίαιτες φτωχές σε λίπος και πλούσιες σε υδατάνθρακες προκαλούν τη μέγιστη μείωση την δαπανώμενη ενέργεια, διαταράσσουν το λιπιδικό προφίλ και αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (184).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της τροφής που φαίνεται να σχετίζεται με το σωματικό βάρος είναι ο γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ) (Glycemic Index-GI) των τροφών. Ουσιαστικά ο ΓΔ περιγράφει την δυνατότητα των τροφών που

περιέχουν υδατάνθρακες να ανεβάζουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος έτσι ώστε τροφές που πέπτονται και απορροφώνται γρήγορα ή μεταβολίζονται γρήγορα σε γλυκόζη έχουν υψηλό γλυκαιμικό δείκτη. Ο ΓΔ υπολογίζεται σαν η περιοχή κάτω από την καμπύλη γλυκόζης μετά την κατανάλωσης 50 gr μιας συγκεκριμένης τροφής και αυτή η τιμή εκφράζεται σε σχέση με την καμπύλη γλυκόζης που προκύπτει από την ίδια ποσότητα γλυκόζης ή λευκού ψωμιού και εκφράζεται επί τοις εκατό. Ο ΓΔ εξαρτάται κυρίως από το ποσό των καταναλισκόμενων υδατανθράκων αλλά επίσης και από το πόσο εύπεπτη είναι η τροφή, την κινητικότητα του γαστρεντερικού ή την έκκριση ινσουλίνης. Ο μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να οδηγεί σε παχυσαρκία βασίζεται στην ιδέα ότι αυτές οι τροφές προκαλούν ταχείες αυξομειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης οδηγώντας σε αντιδραστική υπογλυκαιμία και αύξηση της πρόσληψης τροφής (185)σελ 82. Μελέτες που δείχνουν μέχρι και κατά 81 % αύξηση της κατανάλωσης τροφής από παχύσαρκους μετά από κατανάλωση γεύματος με πολύ υψηλό ΓΔ ενισχύουν αυτή την άποψη. (186).

Αν και είναι προφανές από τα παραπάνω ότι η συνολική θερμιδική αξία της τροφής αλλά και η σύστασή της παίζουν ρόλο στη γένεση της παχυσαρκίας οι απόψεις διχάζονται όσον αφορά το ρόλο των λιπαρών και των υδατανθράκων στη διαδικασία αυτή.

III. Αδενοϊοί

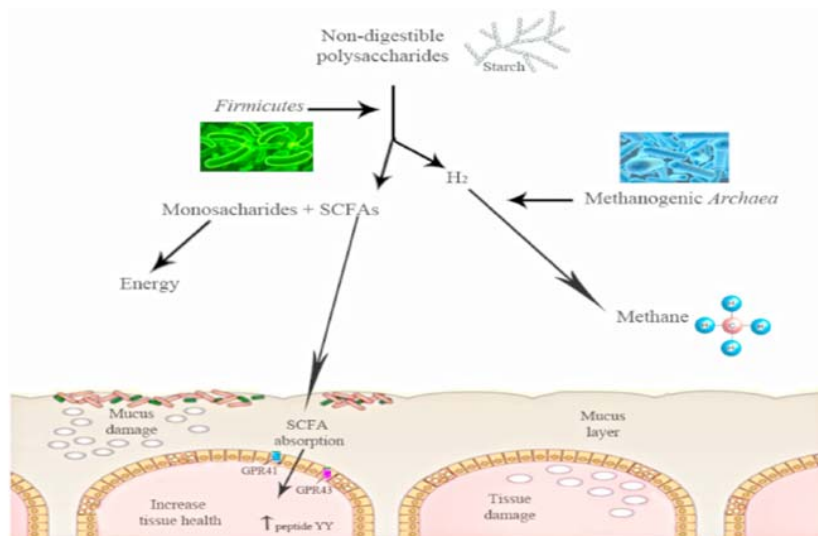
Από τις αντικρουόμενες απόψεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με την αιτιολογική σχέση της παχυσαρκίας με την υπερκατανάλωση συγκεκριμένων τροφών και τη μείωση της δραστηριότητας, προκύπτει ότι ενδεχομένως να υπάρχουν και άλλοι λιγότερο εμφανείς παράγοντες που οδήγησαν στη ραγδαία αύξηση του φαινομένου μετά το 1980.

Ορισμένοι μικροβιακοί παράγοντες ενδεχομένως να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της επιδημίας της παχυσαρκίας. Συγκεκριμένα ο αδενοϊός Adn36 έχει φανεί ότι προκαλεί παχυσαρκία σε πολλά είδη πειραματόζων και σχετίζεται ισχυρά με την ανθρώπινη παχυσαρκία. Περίπου 30% των παχύσαρκων ενηλίκων και παιδιών έχουν προσβληθεί από τον ιό σε σχέση με το 11% των λεπτώσων (187). Ο μηχανισμός με τον οποίο ο Adn36 οδηγεί στην

παχυσαρκία φαίνεται ότι οφείλεται στο E4orf1 (early gene 4, open reading frame 1) τμήμα του γονιδιώματός του. (187) αυτό οδηγεί σε αύξηση την συνθετάσης των λιπαρών οξέων στα προσβεβλημένα κύτταρα και μετατροπή της γλυκόζης σε λιπαρά οξέα με αποτέλεσμα υπερπλασία και υπερτροφία του λιπώδους ιστού (188).

IV. Μικροβιακή χλωρίδα

Μια εξίσου πρωτοποριακή άποψη για την παθογένεση της παχυσαρκίας είναι η σχέση της με το είδος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου. Νεότερες τεχνικές που καθιστούν δυνατή την απευθείας μελέτη του γονιδιώματος της μικροβιακής χλωρίδας και το χαρακτηρισμό 3.3 εκατομμυρίων γονιδίων που αλλάζουν δυναμικά σε σχέση με τις συνθήκες του περιβάλλοντος σε αντιδιαστολή με τα 23.000 σταθερά γονίδια του ανθρώπινου σώματος. Υπάρχουν διαρκώς αυξανόμενα στοιχεία που δείχνουν ότι τα μικρόβια της εντερικής χλωρίδας συμμετέχουν στην απόδοση ενέργειας από την τροφή μέσω της ζύμωσης των διαιτητικών ινών και παραγωγής μονοσακχαριτών και λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, τροποποιούν τις λειτουργίες του εντερικού επιθηλίου και συμμετέχουν στη σύνθεση αμινοξέων και βιταμινών και στις ανοσολογικές δράσεις του εντέρου (189-191).



Εικόνα 19. Η δράση του μικροβιώματος του εντέρου είναι αναγκαία για την πέψη ορισμένων πολυσακχαριτών. Το μικρόβια μετατρέπουν τους πολυσακχαρίτες σε μονοσακχαρίτες και λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου (SCFA). Αυτά τα SCFA συνδέονται με δυο G-πρωτεϊνικούς υποδοχείς (GRP41 και GRP43) των εντερικών επιθηλικών κυττάρων. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών επάγει το πεπτιδίο YY. Η πέψη του αμύλου είναι ένα παράδειγμα αυτής της διαδικασίας, όπου η παραγωγή H₂ αναστέλλει την περαιτέρω πέψη του αμύλου και από εκεί και πέρα άλλα βακτηρίδια μετατρέπουν το H₂ σε μεθάνιο. (Από I Moreno-Indias et al. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. Frontiers in Microbiology, 2014;5:1-10)(192)

Από τη στιγμή της γέννησης και ανάλογα με το είδος της (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή (193) το σχετικά στείρο νεογνικό έντερο αρχίζει να αποικίζεται σταδιακά από τα μικρόβια του περιβάλλοντος. Στην ενήλικη ζωή έχει ολοκληρωθεί αυτή η διαδικασία με αποτέλεσμα την εδραίωση ενός συγκεκριμένου πληθυσμού μικροβίων στο μοναδικό στο κάθε άτομο. Παρά την ετερογένεια του μικροβιακού πληθυσμού στην πλειοψηφία των ατόμων, αυτός αποτελείται από τρία φύλα τα Gram-αρνητικά *Bacteroidetes* και τα Gram-θετικά *Firmicutes* and *Actinobacteria* (194).

Μελέτες σε παχύσαρκους έχουν δείξει ότι η εντερική τους χλωρίδα χαρακτηρίζεται από μειωμένη ποικιλομορφία, σχετική μείωση του πληθυσμού των *Bacteroidetes* και ενίσχυση των γονιδίων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων (195,196)

Αν και αυτή η παρατήρηση δεν εγκαθιστά απαραίτητα μια αιτιολογική σχέση μεταξύ της διαταραχής της μικροβιακής χλωρίδας (δυσβίωσης) και της παχυσαρκίας είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι το μικροβίωμα που σχετίζεται με την παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένη ικανότητα εξαγωγής ενέργειας μέσω αυξημένης ζύμωσης των υδατανθράκων που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (κυρίως ακετοξικού, βουτυρικού και προπιονικού) (197).

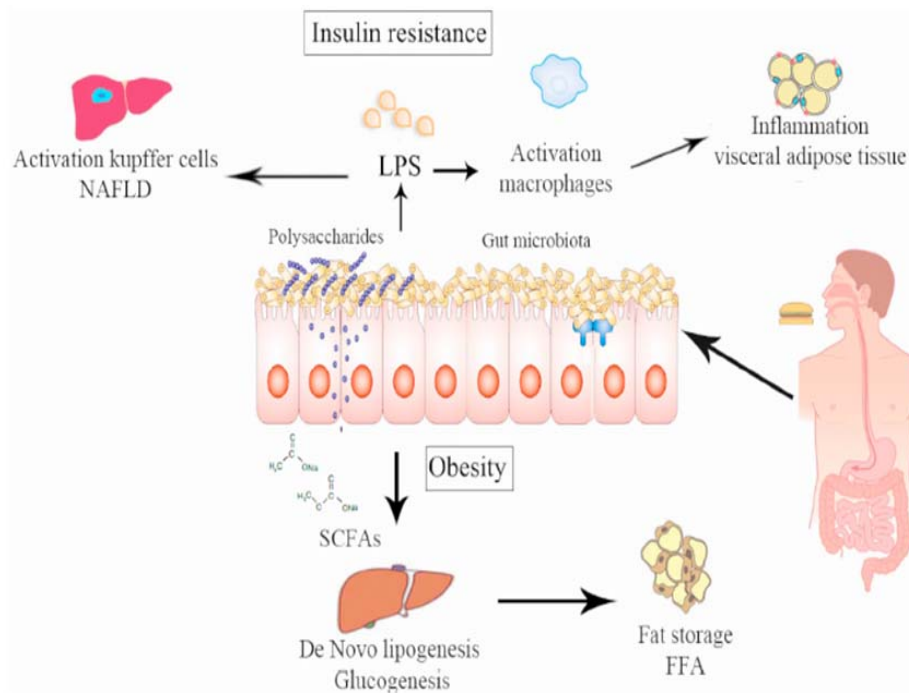
Επίσης μελέτες σε λεπτόσωμους δείχνουν ότι η υπερσίτιση με λίπος προκαλεί ταχεία μεταβολή της μικροβιακής χλωρίδας με αύξηση των *Firmicutes* και μείωση των *Bacteroidetes* παράλληλα με αύξηση της εξαγωγίμης ενέργειας από θρεπτικές ουσίες (198).

Επιπλέον η μεταβολή του μικροβιώματος που συνοδεύει την πλούσια σε λίπος δίαιτα ενδεχομένως να σχετίζεται και με την μεταγευματική ενδοτοξιναιμία (αύξηση των επιπέδων στο των λιποπολυσακχαριτών (lipopolysaccharite- LPS) που αποτελεί συστατικό του τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηρίων) και φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία (199).

Οι παρατηρήσεις αυτές αποκτούν ακόμη μεγαλύτερο ενδιαφέρον αν τις συνδυάσει κανείς με το γεγονός ότι έκθεση σε αντιβιοτικά κατά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής προκαλεί αύξηση του βάρους από τον 10ο στον 38ο μήνα (200). Η επίδραση των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα ωστόσο μπορεί να είναι σημαντική ακόμη και σε υποθεραπευτικές δόσεις που μπορεί να φτάσουν

έμμεσα στον οργανισμό μέσα από τη χρήση τους στην γεωργική βιομηχανία (201).

Επιπλέον δυσβίωση της εντερικής χλωρίδας έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και αντίσταση στην ινσουλίνη (202). Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και η ενδοτοξιναιμία που τη συνοδεύει να οδηγεί σε εισροή μακροφάγων και φλεγμονή του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού, απελευθέρωση κυτταροκινών στην κυκλοφορία και ενεργοποίηση μιας σειράς αντιδράσεων που οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη (192).



Εικόνα 20. Μηχανισμοί μέσω των οποίων η μικροβιακή χλωρίδα μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. (1) Η χρόνια βακτηριακή διατοιχωματική μετακίνηση μικροβίων λόγω αυξημένης εντερικής διαπερατότητας μπορεί να οδηγήσει στην εισροή μακροφάγων στον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, ενεργοποίηση των ηπατικών κυττάρων Kupffer και αντίσταση στην ινσουλίνη. (2) Τα λιπαρά οξέα βραχέας αλύσου (SCFA) εξομαλύνουν την εντερική διαπερατότητα και τροποποιούν την de novo λιπογένεση και γλυκονεογένεση μέσω μείωσης της παραγωγής των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το σπλαγχνικό λίπος. (Από I Moreno-Indias et al. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Microbiology*, 2014;5:1-10)(192)

V. Νεογνική παχυσαρκία μητρικός θηλασμός

Ένα σημαντικό πεδίο στην κατανόηση της παθογένεσης της παχυσαρκίας είναι η ανάλυση των αιτιών εμφάνισης νεογνικής παχυσαρκίας, εφόσον στην ομάδα αυτή του πληθυσμού δεν υπεισέρχονται παράγοντες συμπεριφοράς (203).

Τρεις παράγοντες φαίνεται ότι έχουν ιδιαίτερη σημασία: πρώτον ολόένα και μεγαλύτερο ποσοστό μητέρων είναι παχύσαρκες στην αρχή της εγκυμοσύνης (204) και αυτό αποτελεί έναν αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου για την νεογνική παχυσαρκία (205).

Δεύτερον φαίνεται ότι οι υπέρβαρες και παχύσαρκες μητέρες είναι περισσότερο πιθανό να υιοθετούν πρακτικές νοεγνικής σίτισης που ευνοούν την νεογνική παχυσαρκία όπως η μειωμένη χρήση του αποκλειστικού θηλασμού και η πρόωμη εισαγωγή στερεής τροφής στη δίαιτα (206,207).

Τρίτο και ίσως σημαντικότερο είναι η έκθεση σε χημικά παχυσαρκιογόνα. Πρόσφατά στις ΗΠΑ έχουν ξεκινήσει έρευνες προκειμένου να διευκρινιστεί ο ρόλος τους με αρκετές όμως αντιδράσεις. Πολυάριθμες ουσίες που χρησιμοποιούνται σε απορρυπαντικά (208) ή συσκευασίες τροφίμων (210) έχει φανεί ότι επηρεάζουν τη λιπογένεση ή ότι σχετίζονται με παχυσαρκία (211) και το σακχαρώδη διαβήτη (212).

Ωστόσο περισσότερες μελέτες χρειάζονται προκειμένου να υποστηριχθεί μια αιτιολογική σχέση.

VI. Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες

Παρόλο που το σύνολο του πληθυσμού εκτίθεται στο ίδιο παχυσαρκιογόνο περιβάλλον μόνο ένα ποσοστό θα γίνει υπέρβαρο ή παχύσαρκο κάτι που ενδεχομένως να σχετίζεται με μια γενετική προδιάθεση προς αυξημένη πρόσληψη βάρους στις κατάλληλες συνθήκες. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε αρχικά με τις μελέτες του Stunkard στη δεκαετία του 1990, που έδειξε σε μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες σε δίδυμα (213) και υιοθετημένα άτομα (214) ότι το γενετικό υπόβαθρο παίζει σημαντικό ρόλο στην γένεση της

παχυσαρκίας. Περαιτέρω μελέτες εκτιμούν ότι η κληρονομικότητα της παχυσαρκίας κυμαίνεται από 30 ως 70% (215-217) που σημαίνει ουσιαστικά ότι το μισό της διακύμανσης του ΔΜΣ σε έναν πληθυσμό είναι αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων. Ωστόσο η κληρονομικότητα της παχυσαρκίας είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και ελέγχεται από πολλά διαφορετικά γονίδια. Το καθένα από αυτά μεμονωμένα ενδεχομένως να παίζει περιορισμένο ρόλο στον καθορισμό του σωματικού βάρους αλλά ο συνδυασμός τους οδηγεί σε μια γενετική προδιάθεση που καθορίζει πως θα αντιδράσει το κάθε συγκεκριμένο άτομο στους εξωγενείς παράγοντες. (218)

Ο εντοπισμός συγκεκριμένων γονιδιακών παραλλαγών που επηρεάζουν την ευαισθησία στην παχυσαρκία αποτελεί ακόμη αντικείμενο εντατικής έρευνας. Παρόλο που όλοι οι άνθρωποι έχουν το ίδιο γενετικό υλικό το γονιδίωμα του κάθε ατόμου διαφέρει κατά ένα μικρό βαθμό. Όταν συγκρίνονται δυο αντίγραφα του ίδιου τμήματος του γονιδιώματος περίπου μια στις 1200 βάσεις διαφέρει και αυτό καλείται μονήρης γονιδιακός πολυμορφισμός (single nucleotide polymorphism (SNP). Οι περισσότεροι από αυτούς τους πολυμορφισμούς δεν έχουν λειτουργική σημασία αλλά κάποιοι θα μεταβάλλουν την βιολογική λειτουργία του γονιδίου στο οποίο ανήκουν αλλάζοντας είτε τη δομή μιας πρωτεΐνης, είτε το χώρο, την ποσότητα και τον χρόνο που αυτή συντίθεται. Τέτοιου είδους πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την παχυσαρκία αναζητούνται μέσω δυο κυρίως μεθόδων: της ανάλυσης διασύνδεσης (linkage analysis) κατά την οποία αναζητούνται περιοχές στο γονιδίωμα που κληρονομούνται πιο συχνά από το προβλεπόμενο από την τύχη σε συγγενικά παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο με αυτό τον τρόπο δεν κατορθώθηκε να εντοπιστούν γονίδια που να σχετίζονται με την όψιμη παχυσαρκία που συναντάται στο γενικό πληθυσμό. Αντίθετα η δεύτερη μέθοδος μελέτης που καλείται μελέτη γενετικής συσχέτισης (genetic association study) και αναζητά τη συχνότητα που συναντάται ένα γνωστό ή υποθετικά «ύποπτο» μεταβολικά γονίδιο σε παχύσαρκα και μη παχύσαρκα άτομα, έδωσε περισσότερα αποτελέσματα (218).

Με την μέθοδο έχουν εντοπιστεί περισσότερες από 70 συσχετίσεις μεταξύ του ΔΜΣ και της παχυσαρκίας και κοινώς γονιδιακών παραλλαγών. (219) αλλά οι περισσότερες από αυτές είναι δύσκολο να αναπαραχθούν με σταθερότητα σε μετέπειτα μελέτες. Οι μελέτες γονιδιακής συσχέτισης δεν εντοπίζουν ακριβώς

μεταλλάξεις γονιδίων αλλά κυρίως ενδιαφέροντες γενετικές περιοχές (loci). Η σημαντικότερη τέτοια περιοχή είναι στο fat mass obesity associated gene-FTO) γονίδιο και βρίσκεται 200kb περιφερικότερα του MC4R. (220).

Ομοζυγώτες για τη συχνότερη παραλλαγή στο FTO παρουσιάζουν 1.67 αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας και είναι κατά 3-4 kg βαρύτεροι από αυτούς χωρίς το αλληλίο (221).

Από τα υποψήφια γονίδια ορισμένα έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και συναντούνται σε ορισμένα σύνδρομα παχυσαρκίας αλλά μικρή συνεισφορά έχουν στην παχυσαρκία που συναντάται στο γενικό πληθυσμό.

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν:

Μεταλλάξεις στο γονίδιο κωδικοποίησης της λεπτίνης που σχετίζεται με υπογοναδισμό, συχνές λοιμώξεις και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα λεπτίνης. Τα άτομα με τέτοιες μεταλλάξεις παρουσιάζουν σοβαρή παχυσαρκία από νεαρή ηλικία αλλά η συνολική κλινική τους εικόνα μπορεί να αναστραφεί με εξωγενή χορήγηση της ορμόνης (222,223).

Ενώ παρόμοιο σύνδρομο παρατηρείται σε άτομα με μετάλλαξη στον υποδοχέα της λεπτίνης που συναντάται στο 3% των ατόμων με παχυσαρκία. (224).

Πολλές από τις φυσιολογικές δράσεις της λεπτίνης μεσολαβούνται μέσω της διέγερσης έκφρασης προ- όπιο Μελανοκορτίνης (pro-οριομελανοκορτίνης (POMC)) σε νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα του υποθαλάμου. Η POMC τροποποιείται στη συνέχεια προκειμένου να δώσει τα πεπτίδια μελανοκορτίνης που ενεργοποιούν υποδοχείς με διάφορες δράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα επινεφρίδια και το δέρμα. Οι μελανοκορτίνες που απελευθερώνονται με αυτόν τον τρόπο έχουν άμεση ανορεξιογόνο δράση διεγείροντας τους αντίστοιχους υποδοχείς μελανοκορτίνης. Επιπλέον η λεπτίνη αναστέλλει ορεξιογόνες οδούς που δρουν μέσω του ανταγωνιστή της μελανοκορτίνης Agouti-related πρωτεΐνης και του νευροπεπτιδίου Υ. Οι δράσεις αυτές της λεπτίνης πραγματοποιούνται μέσω νευρώνων που εκφράζουν το υποδοχέα μελονοκορτίνης τύπου 4 (melanocortin 4 receptor- MC4R) (225). Μεταλλάξεις στο γονίδιο της προ-οπιομελανοκορτίνης σχετίζονται με υπερφαγία, πρόωμη παχυσαρκία, έλλειψη αδρενακορτικοτροπίνης (ACTH) και υποχρωματισμό του δέρματος και των μαλλιών (226). Μεταλλάξεις στο ένζυμο

της προορμονικής κονβερτάσης 1 (prohormone convertase 1-PCSK1) που συμμετέχει στην διάσπαση της POMC σε ACTH η οποία στη συνέχεια διασπάται περαιτέρω σε α -MSH, οδηγούν επίσης σε σοβαρή παχυσαρκία, υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και μεταγευματική υπογλυκαιμία αν αποτέλεσμα μειωμένης μετατροπής της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη (227). Αντίστοιχα μεταλλάξεις στον υποδοχέα μελανοκορτίνης MC4R μέσω του οποίου δρα η λεπτίνη συναντούνται στο 5-6% των ασθενών με σοβαρή πρώιμη παχυσαρκία (228) και με συχνότητα ως και 1/1000 στον γενικό πληθυσμό (229). Η υψηλή αυτή συχνότητα της μετάλλαξης καθιστά απαραίτητο τον γενετικό έλεγχο για την παρουσία της στον έλεγχο της σοβαρής παιδικής παχυσαρκίας (230).

Επίσης μεταλλάξεις σε μόρια που δρουν περιφερικότερα του MC4R έχουν σχετιστεί με τη παχυσαρκία, όπως μετάλλαξη στον Brain -derived neurotrophic factor (BDNF) (231) και στον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης μέσω της οποίας δρα (tyrosine kinase receptor tropomyosin-related kinase B -TrkB) (232) που σχετίζονται με καθυστέρηση, υπερδραστηριότητα και μείωση της αντίληψης του πόνου μαζί με παχυσαρκία (σύνδρομο WAGR). Επίσης περιφερικότερα του MC4R πιστεύεται ότι δρα και ο μεταγραφικός παράγοντας single minded 1 (SIM 1) που εμπλέκεται στη ανάπτυξη του παρακοιλιακού και υπεροπτικού πυρήνα του υποθαλάμου. Μεταλλάξεις στον SIM 1 σχετίζονται με σοβαρή παχυσαρκία και καθυστέρηση (233).

Ορισμένα σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από παχυσαρκία όπως το σύνδρομο Bardet-Biedl syndrome (BBS) –πολυδακτυλία, δυστροφία αμφιβληστροειδούς, υπογοναδισμό, νεφρική δυσλειτουργία και νοητική καθυστέρηση- έχουν γενετική ετερογένεια με μεταλλάξεις να έχουν εντοπιστεί σε τουλάχιστον 14 γονίδια (234). Πολλά από αυτά τα γονίδια όμως εμπλέκονται στη λειτουργία των κυτταρικών βλεφαριδίων που ενδεχομένως να εμπλέκονται στην μετάδοση των σημάτων της λεπτίνης στους νευρώνες POMC (235). Ο συσχετισμός της δράσης των κυτταρικών βλεφαρίδων με τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς ρύθμισης του βάρους, ενισχύεται και από την παρουσία παχυσαρκίας σε σύνδρομα διαταραχής της λειτουργίας τους όπως το σύνδρομο Alstrom (φωτοφοβία, νυσταγμός, διαταραχές όρασης, κώφωση και αντίσταση στην ινσουλίνη) ή στο σύνδρομο Carpenter.

Επιπλέον το σύνδρομο Prader- Willi που χαρακτηρίζεται από υποτονία, διανοητική καθυστέρηση, βραχύ ανάστημα, υπογοναδισμό υπερφαγία και παχυσαρκία, οφείλεται στην έλλειψη έκφρασης γονιδίων στο χρωμόσωμα 15q11-13, τα οποία έχουν εγγραφεί έτσι ώστε να εκφράζεται μόνο το από τον πατέρα προερχόμενο τμήμα του χρωμοσώματος (236). Στο σύνδρομο αυτό συναντούνται υψηλά επίπεδα γκρελίνης (237) και απώλεια των νευρώνων που παράγουν ωκυτοκίνη στον εγκέφαλο (238) και πιθανόν αυτές οι ορμόνες και τα νευροπεπτίδια να βρίσκονται πίσω από την διαταραχή αυτή.

Στην ίδια ομάδα γενετικών συνδρόμων ανήκει και η κληρονομική οστεοδυστροφία Albright (Albright hereditary osteodystrophy-AHO) που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου GNAS1 που μειώνουν την έκφραση ή τη λειτουργία της Gsa πρωτεΐνης. Μετάδοση της διαταραχής από τη μητέρα προκαλεί τον χαρακτηριστικό φαινότυπο του συνδρόμου (βραχύ ανάστημα, παχυσαρκία, σκελετικές διαταραχές και μειωμένη όσφρηση) μαζί με αντίσταση σε ορισμένες ορμόνες όπως η παραθορμόνη, ενώ αντίθετα μετάδοση από τον πατέρα προκαλεί μόνο τον αντίστοιχο φαινότυπο (239).

Τέλος νεώτερα δεδομένα υποστηρίζουν τη σημασία επιγενετικών παραγόντων που επηρεάζουν την ερμηνεία και υλοποίηση της γενετικής πληροφορίας στην παθογένεση της παχυσαρκίας. Για παράδειγμα έχει δειχθεί ότι στα πρωτεύοντα έκθεση της μητέρας σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας λίπους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ανάπτυξη μεταβολικών νοσημάτων στο κύημα (240,241).

LEP deficiency	<i>LEP</i>	Hypogonadism, frequent infections, undetectable serum leptin	24–26
LEPR deficiency	<i>LEPR</i>	Hypogonadism	29, 30
POMC deficiency	<i>POMC</i>	Hypopigmentation, isolated ACTH deficiency	46, 47
PCSK1/3 deficiency	<i>PCSK1</i>	Postprandial hypoglycemia, hypogonadism, elevated plasma proinsulin and 32–33 split proinsulin	52, 53
MC4R deficiency	<i>MC4R</i>	Accelerated growth, increased final height	55, 57–59
BDNF deficiency	<i>BDNF</i>	Developmental delay, hyperactivity, impaired memory, impaired pain sensation	71, 72
TrkB deficiency	<i>NTRK2</i>	Developmental delay, hyperactivity, impaired memory, impaired pain sensation	70
SIM1 deficiency	<i>SIM1</i>	Spectrum of developmental delay	74
BBS	<i>BBS1–16</i>	Polydactyly, retinal dystrophy, hypogonadism, renal abnormalities, developmental delay	80, 81
Alström syndrome	<i>ALMS1</i>	Photophobia, nystagmus, visual impairment, deafness, severe insulin resistance	81
AHO	<i>GNAS1</i>	Short stature, skeletal defects, hormone resistance	89

Πίνακας 6. Γονίδια που σχετίζονται με την παχυσαρκία

VII. Χρονοβιολογία

Πολλές από τις λειτουργίες του οργανισμού παρουσιάζουν βιολογικούς ρυθμούς με συχνότητα παραπλήσια με τη διάρκεια της ημέρας (περίοδος <20 και >28 ώρες). Οι ρυθμοί αυτοί ονομάζονται κρικαδιανοί και χαρακτηρίζουν την έκκριση πολλών ορμονών όπως η κορτιζόλη, η αυξητική ορμόνη, η λεπτίνη και η μελανοτονίνη (242) αλλά και μεταβολικών λειτουργιών όπως η ανοχή της γλυκόζης και η δράση της ινσουλίνης (243).

Αντίστοιχα πρόσφατες γονιδιακές μελέτες δείχνουν ότι 10-30% του συνόλου των γονιδίων των θηλαστικών βρίσκεται υπό την επίδραση κρικαδιανών μοριακών ρολογιών (244) και αυτό σημαίνει ότι πολλές από τις παραμέτρους που σχετίζονται με τη συμπεριφορά, την φυσιολογία και την βιοχημεία του οργανισμού διέπονται αντίστοιχα από κρικαδιανούς ρυθμούς. Όλες αυτές οι ανεξάρτητες λειτουργίες συντονίζονται κεντρικά (όπως η ορχήστρα από το μαέστρο) από υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου που προσλαμβάνοντας ερεθίσματα από το εξωτερικό περιβάλλον εναρμονίζει περιοδικά τους εσωτερικούς ρυθμούς (245). Αν και οι γνώσεις για τη σύσταση του μοριακού ωρολογιακού μηχανισμού διαρκώς εξελίσσονται η σύγχρονη άποψη είναι ότι αυτό αποτελείται από δύο βασικές έλικες PER- ARNT-SIM (Period circadian protein-Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator protein-Single-Minded protein) που λειτουργούν σαν παράγοντες μεταγραφής και τις πρωτεΐνες CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) και BMAL1 (brain- and muscle- ARNT- like protein) και PER2 (Period Circadian Protein-2) (245). Υπό φυσιολογικές συνθήκες το κυριότερο εξωτερικό ερέθισμα είναι η εναλλαγή ημέρας νύχτας που προσλαμβάνεται από τον αμφιβληστροειδικό-υποθαλαμικό άξονα (246), άλλα και ερεθίσματα όπως η ώρα πρόσληψης τροφής (247) και η άσκηση (248).

Διαταραχή των κρικαδιανών ρυθμών ή χρονοδιάσπαση (Chronodisruption, CD) καλείται η διαταραχή της εσωτερικής χρονικής ρυθμικότητας των κρικαδιανών λειτουργιών αλλά και η διαταραχή της φυσιολογικής σχέσης των λειτουργιών με την εναλλαγή ημέρας και νύχτας. Στη σύγχρονη κοινωνία αυτή η διαταραχή συναντάται σε μια πληθώρα καταστάσεων από την παρουσία τεχνητού φωτός κατά τη διάρκεια της νύχτας, την νυχτερινή εργασία ή το jet lag. Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι οι καταστάσεις αυτές και

χρονοδιάσπαση που τις συνοδεύει σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ή επιδείνωσης ορισμένων νοσημάτων όπως ο καρκίνος, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η αϋπνία, γνωσιακές και συναισθηματικές διαταραχές και η πρόωμη γήρανση (245).

Αυτές οι παρατηρήσεις είναι ιδιαίτερα σημαντικές μια και ο χρόνος που κοιμόμαστε έχει μειωθεί κατά 1.5 ώρες τα τελευταία εκατό χρόνια και σήμερα το ένα τρίτο των ενηλίκων κοιμούνται λιγότερο από 6 ώρες την ημέρα (249). Ταυτόχρονα μελέτες συσχετίζουν τον ανεπαρκή ύπνο με αλλαγές στα επίπεδα λεπτίνης και γκρελίνης και αυξημένη όρεξη (250,251). Επιπλέον τα κύτταρα του λιπώδους ιστού δείχνουν κρικαδιανή ρυθμικότητα με μεταβολή της έκφρασης γονιδίων ανάλογα με την ώρα της ημέρας και την εναρμόνιση από τον υπερχιασματικό πυρήνα. Για παράδειγμα λεπτίνη παρουσιάζει μέγιστα επίπεδα κατά τη διάρκεια της νύχτας (02:00 μμ) ενώ η αντιπονεκτίνη τις πρωινές ώρες (10:00 μμ) κάτι που συνδυάζεται με τη μέγιστη κινητοποίηση των λιπαρών οξέων και την καλύτερη ανοχή στην γλυκόζη την ίδια ώρα (252). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει ένα ενδογενές μοντέλο τροφικής και μεταβολικής συμπεριφοράς που όταν ακολουθείται επιτυγχάνεται ή βέλτιστη χρήση και διακίνηση των θρεπτικών ουσιών ενώ αντίθετα όταν το μοντέλο αυτό παραβιάζεται λόγω των κοινωνικών συνθηκών προκαλείται δυσαναλογία στη διαχείριση της ενέργειας.

Τέλος έχει βρεθεί σχέση μεταξύ γενετικών και επιγενετικών αλλαγών σε πρωτεΐνες ρυθμιστές του μοριακού ρυθμού όπως η πρωτεΐνη CLOCK και ανάπτυξη παχυσαρκίας ή μεταβολικού συνδρόμου (253).

Όλα αυτά δείχνουν ότι η έλλειψη σεβασμού στους φυσιολογικούς ρυθμούς ύπνου-εγρήγορσης και έλλειψη μιας προβλεπόμενης ρουτίνας πρόσληψης τροφής και άσκησης που χαρακτηρίζει το σύγχρονο τρόπο ζωής, εμπλέκονται στο μηχανισμό γένεσης της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ άλλων.

VIII. Διαταραχές Συμπεριφοράς που σχετίζονται με παχυσαρκία

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση κατά τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου διαταραχών της ψυχικής υγείας όπως η μείζονα κατάθλιψη, η διαταραχή πανικού ή η αγοραφοβία (254), ενώ

αντίστροφα ασθενείς με ψυχικά νοσήματα παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα παχυσαρκία και μεταβολικές διαταραχές απ' ότι ο γενικός πληθυσμός (255).

Αν και στην περίπτωση της κατάθλιψης και της σχιζοφρένειας που σχετίζεται με την παχυσαρκία δεν αναγνωρίζεται κάποια ξεκάθαρη αιτιολογική σχέση, υπάρχουν αντίθετα διαταραχές συμπεριφοράς που σχετίζονται με τη διατροφή και οδηγούν σε υπερφαγία και κετ' επέκταση παχυσαρκία. Είναι πολύ σημαντικό να εντοπιστούν τα άτομα με τις συγκεκριμένες διαταραχές μια και σε αυτά θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση σε θεραπείες τροποποίησης συμπεριφοράς προκειμένου να επιτύχει η οποιοδήποτε παρέμβαση ομαλοποίησης του βάρους.

Μια σημαντική τέτοια διαταραχή είναι η Binge Eating Disorder (BED) που μόνο πρόσφατα αναγνωρίστηκε σαν αυθύπαρκτη διαταραχή στο DSM-5. Μέχρι σήμερα παρ' ότι αυτή η διαταραχή αποτελεί πρόβλημα εξίσου σημαντικό με τη Νευρική Ανορεξία, λόγω της έλλειψης αναγνώρισης λιγότερα από 50% των ατόμων δέχονται θεραπεία (256). Άτομα με τη διαταραχή αυτή χαρακτηρίζονται από κρίσεις υπερφαγίας ανάλογες με αυτές της βουλιμικής διαταραχής χωρίς όμως αντισταθμιστικούς μηχανισμούς απώλειας βάρους όπως ο προκλητός εμετός και τα αφύσικα προγράμματα άσκησης. Στα διαγνωστικά κριτήρια περιλαμβάνεται απώλεια ελέγχου της πρόσληψης τροφής συν τρία από τα παρακάτω:

- Ταχύτερη σίτιση από το φυσιολογικό
- Σίτιση μέχρι αισθήματος δυσφορίας
- Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων τροφής χωρίς παρουσία του αισθήματος της πείνας
- Σίτιση σε απομόνωση λόγω αισθήματος ντροπής για την ποσότητα της τροφής που καταναλώνεται.
- Αίσθημα αηδίας, κατάθλιψης ή ενοχής μετά το επεισόδιο πολυφαγίας.

Μελέτες δείχνουν ότι το 2.5% των γυναικών και το 1.1% των ανδρών παρουσιάζουν τη διαταραχή αυτή, από τους οποίους οι περισσότεροι άλλα όχι όλοι είναι παχύσαρκοι (257). Ωστόσο ο επιπολασμός της διαταραχής στους

ασθενείς των κλινικών παχυσαρκίας είναι της τάξης του 20-30% και αυτό δείχνει πόσο σημαντική είναι η αναγνώριση του νοσήματος (258) Θεραπεία εκλογής είναι η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, χωρίς την οποία η επίτευξη φυσιολογικών διατροφικών συνηθειών και η απόκτηση ελέγχου στην πρόσληψη τροφής είναι πολύ δύσκολη.

Παρόμοια διατροφική διαταραχή αποτελεί το σύνδρομο της νυχτερινής πολυφαγίας το οποίο περιγράφηκε από τον Stunkard όπως και το BED τη δεκαετία του 1950 και συνδυάζεται με ψυχολογικούς και συναισθηματικούς παράγοντες με τους πάσχοντες να παρουσιάζουν διαταραχές της διάθεσης, άγχος και κατάθλιψη. Επίσης συνοδεύεται με αλλαγές του κρिकाδιανού ρυθμού και διαταραχή του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα.

Τα συμπτώματα και τα κριτήρια διάγνωσης περιλαμβάνουν (259). Η καθημερινή ρουτίνα διατροφής χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη τις νυχτερινές και βραδινές ώρες και εκδηλώνεται με ένα ή δύο από τα παρακάτω:

- ≥ 25 % από τη συνολικά προσλαμβανόμενη τροφή να καταναλώνεται μετά το βραδινό γεύμα
- Τουλάχιστον δύο επεισόδια νυχτερινής γευματίσης ανά εβδομάδα
- Τα επεισόδια νυχτερινής γευματίσης γίνονται συνειδητά και το άτομο έχει πλήρη ανάμνησή τους

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται με τουλάχιστον τρία από τα παρακάτω :

- Απώλεια της επιθυμίας για πρωινή σίτιση και παράληψη του πρωινού ≥ 4 φορές / εβδομάδα
- Έντονη επιθυμία για φαγητό μεταξύ του βραδινού γεύματος και της έναρξης του ύπνου ή /και κατά τη διάρκεια της νύχτας
- Κακή διάθεση ή/και επιδείνωση της διάθεσης τη νύχτα
- Συνδυασμός με σοβαρή δυσφορία ή/και επιδείνωση της λειτουργικότητας του ατόμου
- Διάρκεια της διαταραχής για τουλάχιστον 3 μήνες
- Η διαταραχή να μην οφείλεται σε χρήση ή εξάρτηση από ουσίες, άλλη ιατρική ή ψυχιατρική διαταραχή ή φάρμακα.

Ο επιπολασμός της διαταραχής είναι 1-2% στον γενικό πληθυσμό και αυξάνεται σε 25% στους παχύσαρκους ασθενείς σε ορισμένες μελέτες (260).

Η διαταραχή αυτή συσχετίζεται με την αποφρακτική άπνοια του ύπνου και το σύνδρομο των ακινητών ποδιών (restless leg syndrome) αλλά η σχέση της με τη Νυχτερινή Σχετιζόμενη με τον Υπνο Διατροφική Διαταραχή (nocturnal sleep-related eating disorder, NS-RED) δεν είναι ξεκάθαρη. Η NS-RED είναι περισσότερο μια διαταραχή του ύπνου (261) παρά μια διατροφική διαταραχή και χαρακτηρίζεται από σίτιση κατά τη διάρκεια του ύπνου -όπως η υπνοβασία- χωρίς όμως οι ασθενείς να έχουν ανάμνηση του επεισοδίου μετά την αφύπνιση. Στην θεραπεία της Νυχτερινής Πολυφαγίας εφαρμόζονται διάφορες τεχνικές όπως η συμπεριφορική θεραπεία, η φωτοθεραπεία ενώ ενισχύονται οι φυσιολογικοί κρικαρδιανοί ρυθμοί με υιοθέτηση κατάλληλης άσκησης κατά τη διάρκεια της ημέρας, σταθερές ώρες γευμάτισης και καθημερινής ρουτίνας (252). Τέλος φαρμακευτικές ουσίες όπως η σιταλοπράμη έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης με επιτυχία (263).

IX. Εθισμός στην τροφή

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι ορισμένες τροφές όπως η ζάχαρη ή τα λίπη μπορούν να λειτουργήσουν εθιστικά (264). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω τροποποίησης της δράσης της ντοπαμίνης και των ενδογενών οπιοειδών όπως η εγκεφαλίνη σε περιοχές του εγκεφάλου όπως το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (ventral tegmental area (VTA) και ο επικλινής πυρήνας (nucleus accumbens (NA) Οι περιοχές αυτές σχετίζονται με χαρακτηριστικά του εθισμού όπως η κατάχρηση, η στέρηση, η έντονη επιθυμία για την ουσία και εγκάρσια ευαισθησία (cross-sensitization) με άλλες ουσίες όπως το αλκοόλ και οι αμφεταμίνες (264).

Στους ίδιους πυρήνες δρα και η λεπτίνη με μειώνοντας τη δράση της ντοπαμίνης και αμβλύνοντας το αίσθημα επιβράβευσης που εκλύεται με την τροφή. Αντίθετα όταν τα επίπεδα λεπτίνης μειώνονται αυξάνεται τόσο η πρόσληψη τροφής όσο και το αίσθημα επιβράβευσης που την συνοδεύει και αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν το εξετάσουμε σε συνδυασμό με την αντοχή στη λεπτίνη που παρουσιάζουν οι παχύσαρκοι (163).

Επιπλέον αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι πειράματα δείχνουν ότι η ανάπτυξη της παχυσαρκίας προκαλεί προοδευτική επιδείνωση στη λειτουργία του ενδογενούς συστήματος επιβράβευσης. Παρόμοιες αλλαγές όταν προκαλούνται από ηρωίνη ή κοκαΐνη θεωρούνται βασικές για την μετάβαση από την περιστασιακή στη παθολογική χρήση. Δομικές αλλαγές στο striatum με μείωση των επιπέδων των υποδοχέων ντοπαμίνης τύπου 2 -D2 παρατηρούνται τόσο σε παχύσαρκους όσο και σε άτομα με εθισμό σε ουσίες (265) και αυτό οδηγεί σε παθολογική υπερκατανάλωση της τροφής υπερβαίνοντας αρνητικά ή και επώδυνα ερεθίσματα (266).

Με βάση αυτά ένας προτεινόμενος μηχανισμός ενεργοποίησης της παχυσαρκίας θα μπορούσε να ξεκινά από υπερβολική έκθεση σε εύγεστες τροφές με αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπος και ζάχαρη. Τέτοιες τροφές προτιμούνται σε βάρος μιας πιο ισορροπημένης διατροφής λόγω εμπλοκής στο ενδογενές σύστημα ντοπαμίνης και οπιοειδών του εγκεφάλου. Η συστηματική και κατά προτίμηση κατανάλωση τέτοιας τροφής από τη μια τροποποιεί την δομή του εγκεφάλου ώστε να αμβλύνεται το αίσθημα ικανοποίησης και επιβράβευσης που φυσιολογικά ακολουθεί την τροφή και από την άλλη προκαλεί παχυσαρκία. Η παχυσαρκία και η υπερκατανάλωση τροφής ενεργοποιούν μηχανισμούς άμυνας όπως η αύξηση των επιπέδων λεπτίνης και ινσουλίνης που όμως σταδιακά οδηγεί σε ανάπτυξη αντοχής και απώλεια της ανορξιογόνου δράσης τους. Μετά την εγκατάσταση της παχυσαρκίας με μείωση των επιπέδων D2 στον χίασμα του εγκεφάλου υιοθετείται μια συμπεριφορά παθολογικού εθισμού με διαρκή αναζήτηση και κατανάλωση τροφής προκειμένου να αναπαραχθεί το αμβλυμένο αίσθημα ικανοποίησης, ακόμη και σε παρουσία απειλητικών για τη ζωή ερεθισμάτων που συνοδεύουν την κατανάλωση τροφής και την παχυσαρκία (267).

Ωστόσο μελέτες δείχνουν ότι μόνο τι 15% των ατόμων που εξετάζονται για παχυσαρκία πληρούν τα υπάρχοντα κριτήρια του εθισμού στην τροφή (268) κάτι το οποίο υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί εθισμού συμβάλλουν μόνο μερικά στο φαινόμενο της παχυσαρκίας. Ωστόσο η αναγνώρισή της συνιστώσας του εθισμού στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας του κάθε ατόμου ξεχωριστά είναι σημαντικό να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται έγκαιρα γιατί υποδαυλίζει οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση (269).

4.6 Κλινικές επιπτώσεις παχυσαρκίας

Η σοβαρότητα της σύγχρονης πανδημίας της παχυσαρκίας γίνεται αντιληπτή στο πραγματικό της μέγεθος αν αναλογιστεί κανείς όλα τα νοσήματα που επηρεάζονται ή σχετίζονται αιτιολογικά με αυτή. Αν και η παχυσαρκία καθ' εαυτή θεωρείται πλέον νόσημα η παρουσία της αποτελεί παράγοντα κινδύνου για πολυάριθμα άλλα νοσήματα, κυρίως χρόνια και εκφυλιστικά, προκαλώντας ένα δυσβάσταχτο βάρος για την κοινωνία, το άτομο και τα συστήματα υγείας ανά τον κόσμο.

Οι κλινικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας μπορούμε να πούμε ότι χωρίζονται σε δύο κυρίως ομάδες νοσημάτων :

- αυτά που προκαλούνται από τις μεταβολικές επιπτώσεις ουσιών που εκκρίνονται από τα διογκωμένα λιποκύτταρα, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι λιποκίνες που συντελούν στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και σακχαρώδους διαβήτη, αθηρωμάτωσης, υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου και τέλος τα οιστρογόνα που ενοχοποιούνται για αύξηση του κινδύνου νεοπλασιών.
- και αυτά που προκαλούνται από την μάζα του επιπλέον λίπους όπως ο οστεοαρθρίτιδα από την χρόνια καταπόνηση των αρθρώσεων και η αποφρακτική άπνοια του ύπνου από την εναπόθεση λίπους στους παραφαρρυγγικούς ιστούς. Σε αυτήν την κατηγορία υπάγονται και οι ψυχολογικές επιπτώσεις που συνοδεύουν το στίγμα της παχυσαρκίας.

4.6.1. Νοσήματα που οφείλονται σε υπερέκκριση ουσιών από τα λιποκύτταρα

Είναι πλέον γνωστό ότι τα λιποκύτταρα εκκρίνουν πολυάριθμες ουσίες με δράση σε απομακρυσμένους ιστούς, μία μόνο εκ των οποίων είναι η λεπτίνη που αποτελεί και επίσημα χαρακτηρισμένη ορμόνη. Με βάση αυτό θα πρέπει ενδεχομένως να αλλάξουμε την θεώρησή μας για το λιποκύτταρο και να το

αντιμετωπίσουμε σαν ένα είδος ενδοκρινικού κυττάρου και τον λιπώδη ιστό αντίστοιχα σαν ένα ενδοκρινικό όργανο.

Συγκεκριμένα οι ουσίες που απελευθερώνονται από τα λιποκύτταρα εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία των παρακάτω νοσημάτων:

I. Μεταβολικό Σύνδρομο

Η παρουσία κοιλιακής κυρίως παχυσαρκίας σχετίζεται με αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης στην χρησιμοποίηση της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων κάτι που οδηγεί συχνά σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον η αντίσταση στην ινσουλίνη, με την προκύπτουσα υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκαιμία και η έκκριση κυτοκινών από το λιπώδη ιστό, μπορεί να συντελεί επιπλέον σε δυσλειτουργία του αγγειακού επιθηλίου, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και αγγειακή φλεγμονή που σε συνδυασμό και ξεχωριστά οδηγούν στην ανάπτυξη αρτηριοσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου.

Η συγκέντρωση σε ένα άτομο των πιο μεταβολικών παραγόντων κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο αποτελεί ένα συχνά αναγνωριζόμενο πλέον σύνδρομο που ονομάζεται μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο X.

Σύμφωνα με τα κριτήρια που διαμορφώθηκαν το 2006 από το Διεθνή Οργανισμό Διαβήτη (International Diabetes Federation-IDF) (270), η παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας αποτελεί βασικό στοιχείο για τον ορισμό του συνδρόμου, με διαφορετικές τιμές για την περίμετρο μέσης ανάλογα με την εθνική ομάδα προέλευσης του ατόμου.

Έτσι σε ένα άτομο θα πρέπει να υπάρχει :

- Αύξηση της περιμέτρου μέσης πάνω από τα καθοριζόμενα από την εθνική προέλευση όρια (Πίνακας 7)

Ethnic specific values for waist circumference

Ethnic group	Waist circumference (as measure of central obesity)
Europids*	
Men	≥94 cm
Women	≥80 cm
South Asians	
Men	≥90 cm
Women	≥80 cm
Chinese	
Men	≥90 cm
Women	≥80 cm
Japanese	
Men	≥90 cm
Women	≥80 cm
Ethnic South and Central Americans	Use South Asian recommendations until more specific data are available
Sub-Saharan Africans	Use European data until more specific data are available
Eastern Mediterranean and middle east (Arab) populations	Use European data until more specific data are available

Πίνακας 7. Κριτήρια περιμέτρου μέσης για τη διάγνωση της κοιλιακής παχυσαρκίας ανάλογα με την εθνικότητα

Και τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια :

- Τριγλυκερίδια >150 mg/dL (1.7 mmol/L) ή θεραπεία για υπερτριγλυκεριδαιμία
- HDL χοληστερόλη <40 mg/dL (1.03 mmol/L) στους άνδρες ή <50 mg/dL (1.29 mmol/L) στις γυναίκες ή θεραπεία για χαμηλή HDL
- Συστολική αρτηριακή πίεση >130 mmHg, ή διαστολική αρτηριακή πίεση >85 mmHg, ή αντιυπερτασική θεραπεία.
- Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >100 mg/dL (5.6 mmol/L) ή προηγούμενη διάγνωση διαβήτη τύπου 2.

Θεωρείται ότι 20-30% των ατόμων μέσης ηλικίας στις βιομηχανοποιημένες χώρες παρουσιάζουν το σύνδρομο αυτό. Επίσης μόνο το 30% των ενηλίκων είναι ελεύθεροι από όλες τις παραμέτρους του συνδρόμου (161). Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν τριπλάσια πιθανότητα εμφράγματος και διπλάσια πιθανότητα να πεθάνουν από αυτό σε σχέση με αυτούς που δεν το έχουν (271). Αυτό δείχνει πόσο σημαντικό είναι να εντοπίζονται οι ασθενείς αυτοί καθώς και ο προληπτικός έλεγχος όλων των παραμέτρων στην περίπτωση που διαπιστώνεται παθολογικός ένας από αυτούς. Επιπλέον η απώλεια βάρους

έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει όλους του παράγοντες που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο (271).

II. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί τον κοινό παρονομαστή όλων των παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. Η ινσουλίνη που παράγεται από τα β κύτταρα του παγκρέατος ρυθμίζει την πρόσληψη, ενδοκυττάρια χρήση και αποθήκευση της γλυκόζης, των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων, ενώ ταυτόχρονα εμποδίζει καταβολικές διαδικασίες όπως η διάσπαση του γλυκογόνου, του λίπους και των πρωτεϊνών. Μια σημαντική λειτουργία της είναι η πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς όπου και χρησιμοποιείται σαν πηγή ενέργειας. Επίσης η ινσουλίνη έχει ξεχωριστή δράση στο λιπώδη ιστό, όπου αναστέλλει την λιπόλυση -την διάσπαση των τριγλυκεριδίων- που απελευθερώνει λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία. Οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν παράλληλη αντίσταση στην ινσουλίνη τόσο στους μύες όσο και στον λιπώδη ιστό, έτσι ώστε εκτός από την παρουσία υψηλών επιπέδων ινσουλίνης και γλυκόζης, επιπλέον έχουν υψηλές συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων και δυσλιπιδαιμίας.

Από τη μία η υπερινσουλιναιμία αυξάνει στο ήπαρ την σύνθεση και έκκριση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (very low density lipoprotein-VLDL), αυξάνει την σύνθεση του αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου τύπου 1 (plasminogen activator inhibitor-1), αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και την νεφρική επαναρρόφηση νατρίου.

Επιπλέον η αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία που την συνοδεύει προδιαθέτουν σε χρόνια αύξηση της εκλυόμενης από το πάγκρεας ινσουλίνης με αποτέλεσμα την μακροπρόθεσμη αστοχία των ρυθμιστικών μηχανισμών, την εξάντληση του παγκρέατος και την εγκατάσταση του σακχαρώδους διαβήτη (161).

Υπάρχουν στοιχεία ότι η κοινή συνιστώσα πίσω από την σχέση παχυσαρκίας, υπερινσουλιναιμίας και υπέρτασης, είναι η κοιλιακή διάμετρος και η κοιλιακή παχυσαρκία που αυτή εκφράζει και όχι ο Δείκτης Μάζας Σώματος. (272). Η παρουσία αυξημένου ενδοκοιλιακού λίπους πιστεύεται ότι μπορεί να επηρεάσει άμεσα το

μεταβολισμό και τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο άμεσα έσω της έκκρισης αντιποκινών. Η κοιλιακή παχυσαρκία συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσης γλυκερόλης, ελεύθερων λιπαρών οξέων, μεσολαβητών φλεγμονής όπως ο Tumor Necrosis Factor (TNF α) και η interleukin-6 (IL-6), ο plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) και C-reactive protein (273) επίσης η έκκριση της προστατευτικής αντιπονεκτίνης είναι μειωμένη σε ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία (275). Σύνοψη των κυριότερων αντιποκινών περιλαμβάνεται στον πίνακα 8.

Adipokine	Key properties	Secretion in abdominal obesity
Adiponectin	Anti-atherogenic, reduces risk of developing diabetes ↓ Differentiation of macrophages into foam cells ↓ Atherogenic vascular remodelling ↓ Hepatic glucose output ↑ Insulin sensitivity	↓
IL-6	Promotes inflammation, pro-atherogenic, promotes diabetes ↑ Vascular inflammation ↑ Hepatic C-reactive protein production ↓ Insulin signalling	↑
TNF α	Pro-atherogenic/pro-diabetic Paracrine role in the adipocyte ↓ Insulin signalling ↑ Secretion of other pro-inflammatory mediators	↑
C-reactive protein	Promotes inflammation, pro-atherogenic Marker of chronic low-grade inflammation Predicts adverse cardiovascular outcomes	↑
PAI-1	Pro-atherogenic, pro-coagulant ↑ Atherothrombotic risk	↑
Resistin	Exacerbates insulin resistance ↓ Insulin signalling ↓ Endothelial function ↑ Vascular smooth muscle proliferation	↑

Πίνακας 8. Ο ρόλος των αντιποκινών στην παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. (Από JP Despres, *Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. European Heart Journal Supplements (2006) 8 (Supplement B), B4–B12*)(276)

Οξεία έκθεση των σκελετικών μυών σε αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων συμβάλει στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη (277), ενώ χρόνια έκθεση του παγκρέατος σε αυτά δυσχεραίνει την λειτουργία των β -κυττάρων (278).

Από τις προ-φλεγμονώδεις λιποκίνες ο TNF α έχει σημαντικό παρακρινικό ρόλο στα λιποκύτταρα και μειώνοντας την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη (274), ενισχύοντας την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και προκαλώντας αθηρογόνα δυσλιπιδαιμία (279). Ο TNF α επίσης ενισχύει την έκκριση άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών (274). Από την άλλη μεριά η IL-6

όχι μόνο επηρεάζει αρνητικά την ανοχή στην γλυκόζη αλλά και προάγει τη ηπατική παραγωγή CRP (280).

Τα επίπεδα της IL-6 σχετίζονται άμεσα με την ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους (280) και με την αύξηση κατά 70% του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (281).

Τέλος ο αναστολέας ενεργοποίησης του παλσμινογόνου PAI-1 εκκρίνεται από τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα αλλά κυρίως από τα αιμοπετάλια και το αγγειακό ενδοθήλιο (278) και η παρουσία του αυξάνει την πιθανότητα δημιουργίας ενδαγγειακού θρόμβου. (282). Τα επίπεδά του είναι αυξημένα σε ενδοκοιλιακή παχυσαρκία (283) και είναι προγνωστικά αρνητικών καρδιαγγειακών συμβάντων (284).

Αντίθετα τα επίπεδα της προστατευτικής λιποκίνης αντιπονεκτίνης είναι αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα ενδοκοιλιακής παχυσαρκίας (284). Η δράση της αντιπονεκτίνης είναι πολυπαραγοντική μια και φαίνεται ότι βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (284), αλλά έχει και πολλαπλή αντι-αθηρογόνο δράση (285).

Από τα παραπάνω είναι εμφανές ότι η ενδοκοιλιακή παχυσαρκία είναι σημαντικός παράγοντας αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο άμεσα μέσω της έκκρισης λιποκινών όσο και έμμεσα μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη.

III. Σακχαρώδης διαβήτης

Είναι γνωστό ότι υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2: πάνω από 80% των περιπτώσεων διαβήτη τύπου 2 μπορούν να αποδοθούν στην παχυσαρκία, η οποία εμπλέκεται στην θνησιμότητα της νόσου. Για κάθε κιλό αύξησης του βάρους ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη αυξάνεται κατά 4.5% (161). Ο χαμηλότερος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου φαίνεται να συνδυάζεται με ΔΜΣ χαμηλότερο από 22 kg/m² ενώ σε ΔΜΣ άνω του 35 kg/m² ο σχετικός κίνδυνος για διαβήτη προσαρμοσμένος για την ηλικία αυξάνεται στο 61 (286) Ο κίνδυνος αυτός μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερος αν συνδυάζεται με μειωμένη φυσική δραστηριότητα (287). Φαίνεται ωστόσο ότι

αυτό που παίζει ρόλο είναι η κεντρική παχυσαρκία και η αυξημένη εναπόθεση λίπους ενδοκοιλιακά και όχι η συνολική ή υποδόρια ποσότητα λίπους (288).

Ο ακριβής μηχανισμός συσχέτισης της παχυσαρκίας με τον διαβήτη τύπου 2 δεν είναι πλήρως γνωστός. Σίγουρα η εμπλοκή της σπλαγχνικής παχυσαρκίας στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη παίζει σημαντικό ρόλο, αλλά φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη από μόνη της δεν επαρκεί για να προκαλέσει διαβήτη στον άνθρωπο (289).

Η κατανομή του λίπους και ενδεχομένως μια γενετική βλάβη στον β-3-αδενεργικό υποδοχέα φαίνεται να παίζουν ρόλο. Ο β-3-αδενεργικός υποδοχέας ρυθμίζει τη λιπόλυση στο σπλαγχνικό λίπος και αυξάνει την θερμογένεση από αυτό. Μία μετάλλαξη στον υποδοχέα αυτό συνδυάζεται με χαμηλό μεταβολικό ρυθμό, υψηλό κίνδυνο παχυσαρκίας και πρόωμη εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (290,291). Επίσης σημαντικός είναι και ο ρόλος των c-Jun αμινοτελικών κινασών {c-Jun amino-terminal kinases (JNKs)}, που εμπλέκονται στη δράση της ινσουλίνης και ενεργοποιούνται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ελεύθερα λιπαρά οξέα, ουσίες που απελευθερώνονται από το σπλαγχνικό μεταβολικά ενεργό λίπος, Η δράση των JNKs είναι αυξημένη στην παχυσαρκία και αντίθετα απουσία της συνδυάζεται με μειωμένη ποσότητα λίπους και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (292).

Πολλές μελέτες όπως το Πρόγραμμα Πρόληψης του Διαβήτη (Diabetes Prevention Program) (293) ή Η Μελέτη Πρόληψης του Διαβήτη (Diabetes prevention Study) (294), δείχνουν ότι ακόμη και μικρή απώλεια βάρους που προκαλείται από σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής μειώνουν τον αθροιστικό κίνδυνο για διαβήτη μέχρι και κατά 58%. Ακόμη μέτρια απώλεια βάρους ακολουθείται από βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των άλλων παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου (295).

Η σταθερή μείωση του βάρους ακόμη και κατά 5-10% έχει σημαντικά οφέλη μια και μείωση του συνολικού βάρους της τάξης του 10% μεταφράζεται σε μείωση κατά 30% το ενδοκοιλιακού σπλαγχνικού λίπους (161).

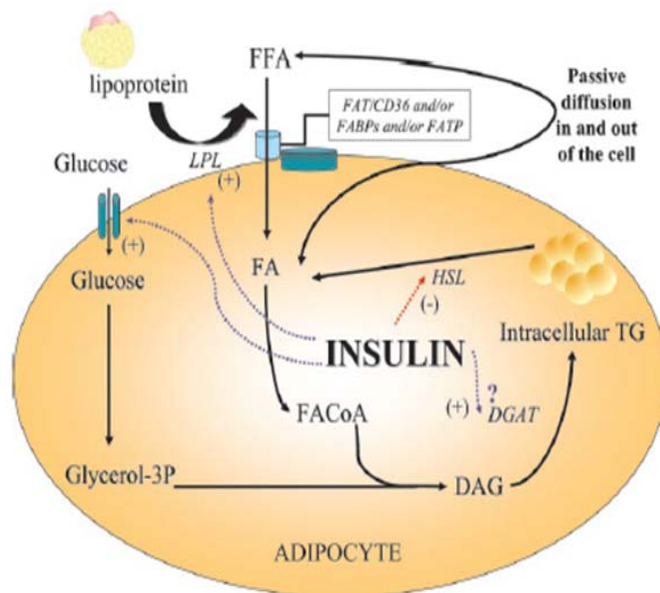
IV. Αθηρογόνος υπερλιπιδαιμία

Η τυπική δυσλιπιδαιμία της παχυσαρκίας συνιστάται σε αύξηση των τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων, μείωση της HDL χοληστερόλης (High Density Lipoproteins-HDL) με δυσλειτουργία της HDL και φυσιολογική ή ελαφρά αυξημένη LDL (low density lipoproteins -LDL). Οι συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης (apo) B του πλάσματος είναι επίσης συχνά αυξημένη, κυρίως λόγω ηπατικής παραγωγής λιποπρωτεϊνών με apo B (296).

Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι ένας από τους κυριότερους αιτιολογικούς παράγοντες της δυσλιπιδαιμίας. Η διαταραχή αυτή αναπτύσσεται σταδιακά με την αύξηση του ΔΜΣ πάνω από 21 Kg/m², ακόμη και πριν την εγκατάσταση της παχυσαρκίας. Η μελέτη Framingham έδειξε ότι η χοληστερόλη αυξάνεται κατά 12 mg/dL για κάθε 10% αύξηση του βάρους. (297) Επίσης είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι η δυσλιπιδαιμία παρατηρείται ακόμη και σε παιδιά με παχυσαρκία με αποτέλεσμα την έναρξη της αθηρογένεσης και σε νεαρή ηλικία (298,299).

Ο μηχανισμός με τον οποίο αναπτύσσεται η δυσλιπιδαιμία στην παχυσαρκία είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος και όχι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο βασικό ρόλο φαίνεται να παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη μια και αυτή είναι η διαταραχή που συνδυάζεται κυρίως με την δυσλιπιδαιμία στους παχύσαρκους. (300).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνεπάγεται ελαττωματική εστεροποίηση των λιπαρών οξέων στον λιπώδη ιστό, καθώς και πιθανή μείωση της φυσιολογικής αναστολής της Hormone Sensitive Lipase (HSL). Η HSL αποτελεί το βασικό ένζυμο για την κινητοποίηση των λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό και η δράση της στα λιποκύτταρα είναι αυξημένη στην παχυσαρκία.



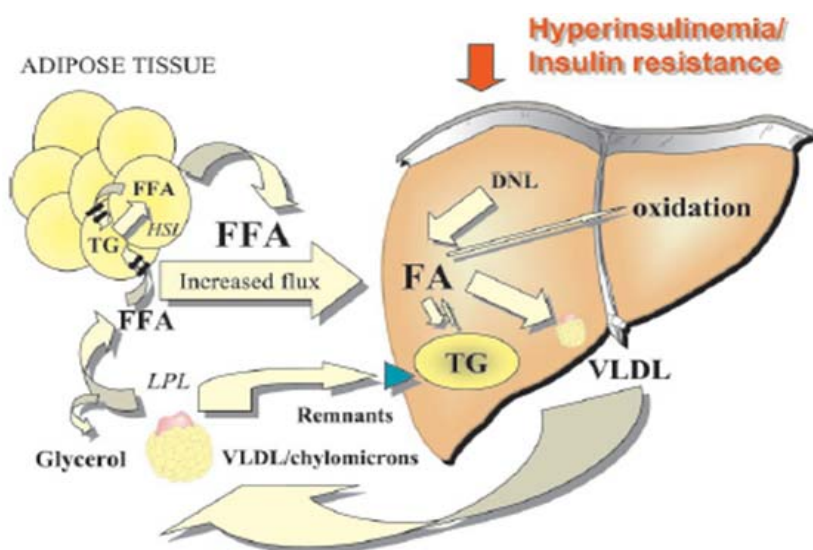
Εικόνα 21. Ο ρόλος της ινσουλίνης στην πρόσληψη και αποθήκευση λιπαρών οξέων στο λιποκύτταρο. Οι συμπαγείς γραμμές δείχνουν τη ροή μεταβολικών υποστρωμάτων και οι διακεκομμένες γραμμές τον διεγερτικό(+) ή ανασταλτικό (-)ρόλο της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη ευοδώνει την είσοδο ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) στο λιποκύτταρο και διεγείρει την απελευθέρωση FFA από τα λιποπρωτεϊνικά τριγλυκερίδια. Τα λιπαρά οξέα εισέρχονται στο λιποκύτταρο με διάχυση καθώς και με διευκολυνόμενη μεταφορά, ωστόσο ο ρόλος της ινσουλίνης στην ρύθμιση των μεταφορέων λιπαρών οξέων όπως το FAT/CD36, FABP και FAP δεν είναι επακριβώς γνωστός. Η ινσουλίνη από την άλλη διεγείρει την μεταφορά γλυκόζης στο λιποκύτταρο αυξάνοντας έτσι τη διαθεσιμότητα της 3- φωσφορικής γλυκερόλης για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων (TG). Η ινσουλίνη μπορεί να έχει άμεσο διεγερτικό ρόλο σε λιπογενετικά ένζυμα όπως η DGAT. Από τη άλλη αναστέλλοντας την HSL, μειώνει την ενδοκυττάρια λιπόλυση των κυτταροπλασματικών τριγλυκεριδίων, ενισχύοντας έτσι την αποθήκευση τριγλυκεριδίων.
(Από Lewis GF. et al *Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Endocrine Reviews* 23(2):201–229) (301)

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της κινητοποίησης λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό ενώ ταυτόχρονα τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται με λιπόλυση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών του πλάσματος (VLDL και χυλομικρών), εκτρέπονται από τον λιπώδη ιστό και εναποτίθεται σε άλλα όργανα με καταστροφικές συνέπειες (301).

Επιπλέον στην υπερινσουλιαιμία παρατηρείται αυξημένη εστεροποίηση των λιπαρών οξέων στο ήπαρ και αποθήκευσή τους στο κυτταρόπλασμα ή χρήση τους στην σύνθεση VLDL. Η αυξημένη ηπατική σύνθεση VLDL ακολουθείται από αυξημένη απελευθέρωσή της στην κυκλοφορία. Ταυτόχρονα

αυξάνονται και οι συγκεντρώσεις χυλομικρών του πλάσματος λόγω ανταγωνισμού τους με την VLDL για την απομάκρυνση από την κυκλοφορία. Αυτή η αύξηση στην κυκλοφορία των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, έχει σαν αποτέλεσμα την επιπλέον απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και των καταλοίπων του μεταβολισμού τους μέσω της λιπόλυσης από την λιποπρωτεϊνική λιπάση. Αυτά οδηγούνται εκ νέου στο ήπαρ και αυξάνουν τα διαθέσιμα για ηπατικό μεταβολισμό λιπαρά οξέα, οδηγώντας έτσι σε έναν φαύλο κύκλο αύξησης της VLDL (301).

Η υπερτριγλυκεριδαμία επιπλέον προκαλεί αύξηση της ανταλλαγής χοληστερολικών εστέρων και τριγλυκεριδίων μεταξύ VLDL και HDL και LDL από την cholesterylester-transfer-protein(CETP). Αυτό οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης και μείωση της περιεκτικότητας της LDL σε τριγλυκερίδια. Επιπλέον η ηπατική λιπάση αφαιρεί τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια από την LDL με αποτέλεσμα τον τελικό σχηματισμό μικρών πυκνών και ελλειμματικών σε τριγλυκερίδια LDL (302).



Εικόνα 22. Ο ρόλος των λιπαρών οξέων στην υπερπαραγωγή ηπατικής VLDL και στη λιπώδη διήθηση του ήπατος . (Από Lewis GF.et al *Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Endocrine Reviews* 23(2):201-229) (301)

V. Υπέρταση

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη υπέρτασης. Πάνω από 85% των ασθενών με υπέρταση έχουν BMI >

25 kg/m². Η μελέτη Framingham έδειξε ότι για κάθε 4.5 κιλά αύξησης του βάρους η συστολική πίεση αυξάνεται κατά 4.3 mmHg, ενώ μια αύξηση του βάρους κατά 15% συνδυάζεται με αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 18% (297).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η παχυσαρκία προκαλεί υπέρταση βασίζεται κυρίως στην αυξημένη νεφρική επαναρρόφηση νατρίου και στην αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου αίματος. Και πάλι πίσω από αυτές τις διαταραχές βρίσκεται η υπερινσουλιαιμία που οδηγεί σε αυξημένη νεφρική κατακράτηση άλατος. Επίσης το αυξημένο βάρος συνδυάζεται με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα στην οποία συμμετέχει και η λεπτίνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα (303). Τα λιποκύτταρα επίσης εκκρίνουν αγγειοτενσινογόνο με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης. Τέλος τα χαμηλά επίπεδα της αντιπυνεκτίνης που παρατηρούνται στην παχυσαρκία σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων και η αυξημένη αγγειακή παραγωγή ενδοθηλίνης-1, συντελούν και αυτά στη αύξηση της αρτηριακής πίεσης στους παχύσαρκους (161).

VI. Καρδιαγγειακή λειτουργία

Η παχυσαρκία έχει πολλαπλές αρνητικές επιπτώσεις στις αιμοδυναμικές παραμέτρους και στην καρδιαγγειακή δομή και λειτουργία. Αυξάνει τον συνολικό όγκο αίματος και την καρδιακή παροχή και έτσι αυξάνεται το καρδιακό έργο. (304). Η αύξηση αυτή γίνεται κυρίως μέσω του αυξημένου όγκου παλμού και λιγότερο μέσω του ελαφρώς αυξημένου καρδιακού ρυθμού (305).

Ωστόσο τυπικά οι παχύσαρκοι έχουν υψηλότερη καρδιακή παροχή αλλά χαμηλά επίπεδα περιφερικών αντιστάσεων για κάθε διαφορετική τιμή αρτηριακής πίεσης (305). Επίσης λόγω των αυξημένων πιέσεων και όγκων πλήρωσης της καρδιάς πολλοί παχύσαρκοι αναπτύσσουν διάταση της αριστερής κοιλίας (306). Ανεξάρτητα από την ηλικία και της πίεση η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο αριστερής κοιλιακής υπερτροφίας (308). Εκτός από τις δομικές αλλοιώσεις στην αριστερή κοιλία η παχυσαρκία οδηγεί και σε διάταση του αριστερού κόλπου λόγω της αύξηση του όγκου αίματος και της

παθολογικής διαστολικής πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. (309). Οι αλλαγές αυτές συνολικά αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και κοιλιακών αρρυθμιών.

Παρά όλες αυτές τις επιπτώσεις στην καρδιακή δομή και λειτουργία έχει παρατηρηθεί το λεγόμενο παράδοξο της παχυσαρκίας όπου ενώ η παχυσαρκία είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για υπέρταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας οι παχύσαρκοι και υπερτασικοί ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση, πιθανώς λόγω της χαμηλότερης συστηματικής αντίστασης και ρενίνης πλάσματος συγκριτικά με τους λεπτόσωμους υπερτασικούς ασθενείς (310). Επιπλέον στα πλαίσια του ίδιου παραδόξου παρατηρείται ότι ενώ η παχυσαρκία αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για συστολική και κυρίως διαστολική καρδιαγγειακή δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια, οι παχύσαρκοι με εγκατεστημένη καρδιακή ανεπάρκεια έχουν καλύτερη πρόγνωση και μειωμένη θνησιμότητα από τη νόσο (311). Το ίδιο παράδοξο ισχύει και για την στεφανιαία νόσο (313). Το παράδοξο των παρατηρήσεων αυτών μένει να διευκρινιστεί περαιτέρω μια και ο μηχανισμός λειτουργίας του δεν είναι πλήρως κατανοητός και επιπλέον οι μελέτες αυτές δεν διαφοροποιούν την συνολική από κεντρική / σπλαγχνική παχυσαρκία.

VII. Ηπατικές και γαστρεντερικές διαταραχές

Η αυξημένη εναπόθεσης λίπους στα ηπατοκύτταρα προκαλεί τη λεγόμενη μη αλκοολική ηπατική λιπώδη νόσο (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) έχουν ένα εύρος κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνεται από την απλή ηπατική στεατώση (Non Alcoholic Fatty Liver-NAFL) με παρουσία λίπους σε ποσοστό μεγαλύτερο του 5-10% των ηπατοκυττάρων, μέχρι και την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Non Alcoholic Steatohepatitis- NASH) που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και κίρρωση (161).

Η συχνότητα της NAFLD όπως εντοπίζεται με την βοήθεια υπερήχου είναι αρκετά υψηλή φτάνοντας και 46% σε ορισμένες μελέτες (314) και αποτελεί έτσι τη συχνότερη ηπατική διαταραχή στο Δυτικό κόσμο. Η συχνότητα είναι χαμηλότερη όταν η διαταραχή των αμινοτρανσφερασών θεωρείται αναγκαία για τη διάγνωση, αλλά ακόμη και έτσι έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία

χρόνια (315). Η νόσος συναντάται συχνότερα σε ασθενείς με τουλάχιστον ένα κριτήριο για μεταβολικό σύνδρομο όπως παχυσαρκία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και παραδόξως και σε ασθενείς με ιστορικό χολοκυστεκτομής που φαίνεται να διπλασιάζει την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου (316).

Αν και η ακριβής παθογένεση της νόσου δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως θεωρείται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία παίζουν βασικό ρόλο μαζί με το διαταραγμένο μεταβολισμό των λιπιδίων που παρατηρείται στην παχυσαρκία. Φαίνεται ότι η κύρια πηγή τριγυκεριδίων που αποθηκεύεται στο ηπατοκύτταρο προέρχεται από λιπαρά οξέα προερχόμενα από το λιπώδη ιστό και από *de novo* λιπογένεση στο ήπαρ (317).

Ενώ η λεπτίνη αυτή καθ' εαυτή δεν φαίνεται να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της NAFLD (318), αντίθετα τα χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης φαίνεται να είναι ανάλογα του βαθμού ηπατικής βλάβης στη NASH (319).

Τέλος σημαντικός παράγοντας φαίνεται να είναι και η υπανάπτυξη μικροβίων στο λεπτό έντερο μέσω της παραγωγής ενδογενούς αλκοόλης και ακεταλδεϋδης (320), αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και ενδοτοξιναιμίας (321). Η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, η άσκηση και η σταδιακή απώλεια βάρους φαίνεται να αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου στους παχύσαρκους ασθενείς. Επιπλέον απώλεια βάρους με βαριατρικές επεμβάσεις φαίνεται ότι μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της NASH ωστόσο δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (322).

Επίσης η παχυσαρκία σχετίζεται με γαστροισοφαγική παλινδρόμηση και διαταραχές του οισοφάγου. Υπάρχουν αρκετές μελέτες διατομής που αξιολογούν τα συμπτώματα γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης στον γενικό πληθυσμό με προτυποποιημένα ερωτηματολόγια. Από μετανάλυση των αποτελεσμάτων τους προκύπτει ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης γαστροισοφαγικής παλινδρόμησης μεταξύ υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών είναι 1.5 και 2 αντίστοιχα (323). Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που προκαλεί χάλαση του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα. Η παθολογικές διαφορές πίεσης μεταξύ στομάχου και οισοφάγου σχετίζονται κυρίως με την κεντρική παχυσαρκία και λιγότερο με το ΔΜΣ, λόγω αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης (324).

Επίσης η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση διαφραγματοκήλης καθώς και αυξημένο ρυθμό παροδικής χάλασης του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα, καταστάσεις που συντελούν επίσης στην ανάπτυξη παλινδρόμησης (325).

Αντίστοιχα υψηλότερος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης διαβρωτικής οισοφαγίτιδας και οισοφάγου Barrett. Επίσης στην παχυσαρκία υπάρχει και αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης αδenoκαρκινώματος του οισοφάγου και της καρδιακής μοίρας του στομάχου (323).

Τέλος πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν τα αρχικά ευρήματα της Nurse's Health Study (326) που έδειξαν ισχυρή συσχέτιση του ΔΜΣ με την χολολιθίαση και κυρίως πάνω από ΔΜΣ 30 kg/m². Αυτή η συσχέτιση ενδεχομένως να εξηγείται από την αυξημένη ποσότητα χοληστερόλης που παράγεται και εκκρίνεται στη χολή με την αύξηση του βάρους (327). αλλά και με άλλους παράγοντες όπως η μειωμένη δραστηριότητα, οι αυξομειώσεις του βάρους και οι δίαιτες όπως και η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών με τη διατροφή (328).

VIII. Αναπαραγωγικό σύστημα και Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες υπογονιμότητας μια και χαρακτηρίζεται από χρόνια όλιγο - ή αμηνόρροια. Η συχνότητά του στον γενικό γυναικείο πληθυσμό είναι 4-7% (329). Η διάγνωση της διαταραχής αυτής απαιτεί δύο τουλάχιστον από τα παρακάτω κριτήρια: όλιγο - ή αμηνόρροια, κλινική ή εργαστηριακή εικόνα υπερανδρογονισμού και πολυκυστικές ωοθήκες στον υπέρηχο (330).

Το σύνδρομο συνδέεται ισχυρά με την παχυσαρκία μια και τουλάχιστον το 30% των πασχόντων είναι παχύσαρκες, ενώ σε μερικές σειρές το ποσοστό μπορεί να φτάσει και στο 75% (329).

Σε αυτήν την ισχυρή σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων σημαντικό ρόλο παίζουν τα αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων που συνοδεύουν την παχυσαρκία. Τα επίπεδα της δεσμευτικής των πρωτεϊνών του φύλου πρωτεΐνης (sex hormone-binding protein -SHBG) μειώνονται ανάλογα με την αύξηση του σωματικού βάρους και αυτό μπορεί να προκαλεί αύξηση των ελεύθερων δραστικών

ανδρογόνων στην κυκλοφορία (331). Η σύνθεση της πρωτεΐνης αυτής αναστέλλεται από την ινσουλίνη η οποία είναι αυξημένη στην παχυσαρκία προκειμένου να εξισορροπήσει την αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζεται στους περιφερικούς ιστούς. Ιδίως η κεντρική παχυσαρκία με την άθροιση του μεταβολικά ενεργού λίπους φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με χαμηλότερα επίπεδα SHBG (332). και υψηλότερα επίπεδα ανδρογόνων (333). Επιπλέον τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης που παρατηρούνται στην παχυσαρκία επηρεάζουν τις ωοθήκες μέσω ειδικών υποδοχέων στην επιφάνεια τους και αναστέλλουν τη στεροϊδογένση και των ωορρηξία (334, 335), ενώ παρόμοια δράση στα κύτταρα της θήκης των ωοθηκών έχει και η υπερινσουλιναμία που διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων (342).

Επίσης η παχυσαρκία συνδέεται με μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης και αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων με μειωμένη γονιμότητα στους άνδρες (337) αλλά και με αποβολές (338), επιπλοκές της κύησης και του εμβρύου όπως διαβήτη της κύησης, προεκλαψία και υπέρταση της κύησης, νεογνική μακροσωμία και καισαρική τομή (339).

IX. Καρκίνος

Το 2002 το Διεθνές Πρακτορείο για την Έρευνα στον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer-IARC) κατέληξε ότι υπάρχουν πλέον αρκετά δεδομένα που στηρίζουν την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της παχυσαρκίας και διαφόρων καρκίνων, περιλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου, του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του ενδομητρίου, του νεφρού και του οισοφάγου (340).

Λίγο αργότερα μια μεγάλη μελέτη κοορτής σε 900.000 ασθενείς στις Η.Π.Α. μεταξύ 1982 και 1998 ανέδειξε επιπλέον σχέση με τον καρκίνο του ήπατος, του παγκρέατος, του Non-Hodgkin λεμφώματος και του πολλαπλού μυελώματος. Περαιτέρω ανάλυση ανέδειξε αναλογική σχέση μεταξύ του BMI και της σχετικής αύξησης του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου συνολικά που έφτανε το 62% στις γυναίκες και το 52% στους άνδρες για ΔΜΣ > 40 kg/m². (341)

Πιστεύεται ότι για κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg/m², αναμένεται μια αύξηση της θνησιμότητας από όλα τα αίτια κατά 30% και της θνησιμότητας από καρκίνο κατά 10% (342).

Υπάρχουν πολυάριθμες θεωρίες που προσπαθούν να εξηγήσουν το μηχανισμό με τον οποίο η παχυσαρκία ευνοεί την ανάπτυξη καρκίνου. Οι Calle και Kaaks πρότειναν ότι η αύξηση της ινσουλίνης που συνοδεύει την παχυσαρκία μειώνει την ποσότητα των δεσμευτικών του αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης πρωτεϊνών (Insulin Growth Factor Binding Proteins –IGFBPs), με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του αυξητικού παράγοντα τύπου ινσουλίνης-1 (Insulin-like Growth Factor -1, IGF-1) και την συντέλεση μιας σειράς αλλαγών στο περιβάλλον του κυττάρου που προωθεί την ανάπτυξη όγκων (343).

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι μέσω των στεροειδικών ορμονών του φύλου, όπως τα οιστρογόνα που έχουν την δυνατότητα να ενεργοποιούν ενδοκυττάριους μηχανισμούς που προάγουν την κυτταρική διαίρεση. Τα επίπεδα των ορμονών αυτών αυξάνονται ακόμη περισσότερο μέσω της δράσης της αρωματάσης του λιπώδους ιστού (344).

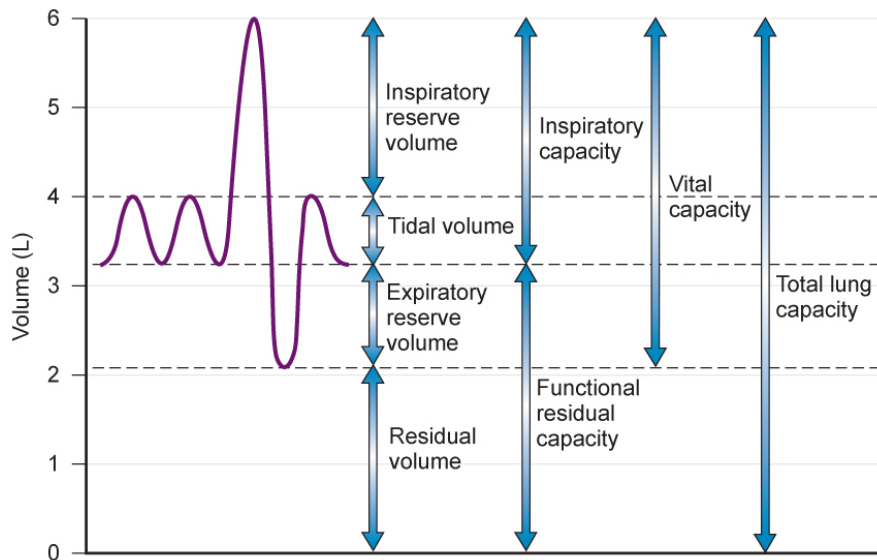
Άλλοι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται είναι γονιδιακές σχέσεις μεταξύ παχυσαρκίας και ορισμένων καρκίνων όπως του μαστού και του παχέος εντέρου ή η παρουσία υποξίας στο λιπώδη ιστό που ευνοεί την μείωση παραγωγής αντιπνεεκτίνης και την αύξηση της λεπτίνης και είναι ευνοϊκή για κάποιους καρκίνους (344).

Τέλος σημαντικός είναι και ο ρόλος της βαριατρικής χειρουργικής μια και υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η μεγάλη απώλεια βάρους που προκαλούν μειώνει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στους παχύσαρκους (345).

4.6.2 Νοσήματα που προκαλούνται από αυξημένη εναπόθεση λίπους

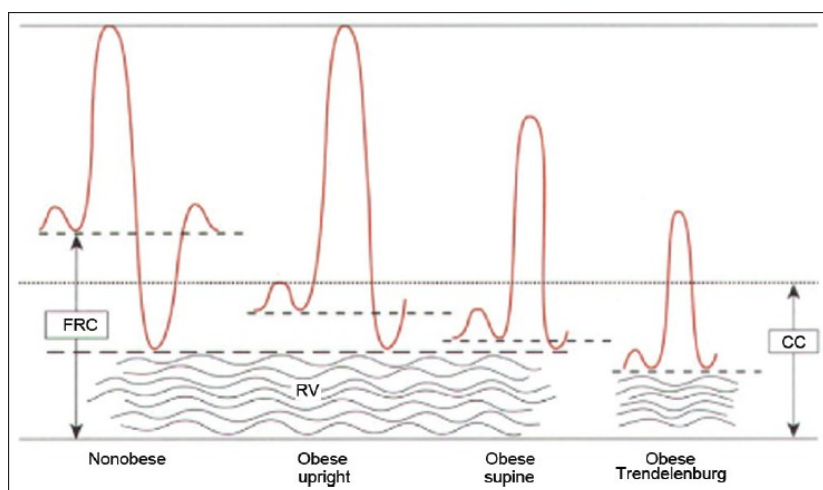
I. Αναπνευστικές διαταραχές

Η παχυσαρκία και η αύξηση του BMI συνοδεύεται από μείωση των πνευμονικών όγκων και ανάπτυξη σπιρομετρικών διαταραχών περιοριστικού τύπου. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η αύξησης του ΔΜΣ ακολουθείται από



Εικόνα 23. Φυσιολογικοί πνευμονικοί όγκοι και πνευμονικές χωρητικότητες:

Υπάρχουν 4 όγκοι: 1) **Ο αναπνεόμενος όγκος αέρα (Tidal Volume, TV)** που είναι ο όγκος που μετακινείται κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. 2) **Ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος (Expiratory Reserve Volume, ERV)** είναι ο όγκος που εκπνέεται με μια μέγιστη εκπνευστική προσπάθεια από το επίπεδο της ήρεμης εκπνοής. 3) **Ο εισπνευστικός εφεδρικός όγκος (Inspiratory Reserve Volume, IRV)** είναι ο όγκος του αέρα που εισπνέεται με μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια από το επίπεδο της ήρεμης εισπνοής και 4) **Ο υπολειπόμενος όγκος (Residual Volume, RV)** είναι ο όγκος του αέρα που παραμένει στον πνεύμονα μετά τη μέγιστη εκπνοή. Υπάρχουν 4 χωρητικότητες: 1) **Η ολική χωρητικότητα (Total Lung Capacity, TLC)** είναι ο όγκος του αέρα που περιέχεται στους πνεύμονες στην τελοεκπνευστική θέση. 2) **Η ζωτική χωρητικότητα (Vital Capacity, VC)** είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται από τη μέγιστη εκπνευστική θέση μετά από μια μέγιστη εκπνοή. 3) **Η εισπνευστική χωρητικότητα (Inspiratory Capacity, IC)** αποτελεί τον μέγιστο όγκο αέρα που μπορεί να εισπνευσθεί από το επίπεδο της ήρεμης εκπνοής και 4) **Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity, FRC)** είναι ο όγκος του αέρα που περιέχεται στους πνεύμονες στη θέση της ήρεμης εκπνοής.



Εικόνα 24. Μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) εφεδρικού εκπνευστικού όγκου (ERV) στους παχύσαρκους ανάλογα με τη θέση του σώματος.

μείωση της μέγιστης εκπνευστικής ροής σε ένα 1" (Forced Expiratory Volume in 1 second-FEV1), της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (Forced Vital Capacity-FVC), της δυναμικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (Functional Residual Capacity-FRC) και του εκπνευστικού εφεδρικού όγκου (Expiratory Reserve Volume - ERV). Στην νοσογόνο παχυσαρκία όταν ο BMI είναι μεγαλύτερος του 40 Kg/m², παρατηρείται επιπλέον μικρή μείωση του υπολειπόμενου όγκου (Residual Volume-RV) και της ολικής χωρητικότητας.(Total Lung Capacity-TLC). Σε ακραίες περιπτώσεις παχυσαρκίας η δυναμική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) πλησιάζει τον υπολοιπόμενο όγκο (RV) (346).

Κυρίως η κεντρική παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας σε αντίθεση με την περιφερική παχυσαρκία που συνοδεύεται από λιγότερες επιπλοκές και καλύτερη πνευμονική λειτουργία. (347).

Το επιπλέον βάρος του θωρακικού τοιχώματος μειώνει την ενδοτικότητα του θώρακα και την αντοχή των αναπνευστικών μυών αυξάνοντας το αναπνευστικό έργο και την αντίσταση των αεραγωγών. Επιπλέον η άθροιση λίπους στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα και στα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα μειώνει την έκπτυξη των πνευμόνων στην εισπνοή με αποτέλεσμα το κλείσιμο των περιφερικών πνευμονικών μονάδων, την εγκατάστασης διαταραχών αερισμού-αιμάτωσης και αρτηριακής υποξαιμίας. Οι αλλαγές αυτές παρατηρούνται ακόμη και πριν την επίσημη εγκατάσταση της νοσογόνου παχυσαρκίας και επιδεινώνονται στην κατακεκλιμένη θέση του σώματος (347).

Ακόμη και χωρίς της παρουσία καρδιοπνευμονικής νόσου ένα μεγάλο ποσοστό των παχύσαρκων ασθενών αναφέρει δύσπνοια στην προσπάθεια (348, 349). Μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο μέχρι και 70% σε σχέση με παχύσαρκους που δεν παρουσιάζουν το σύμπτωμα αυτό και αυτό επιδεινώνεται κατά την άσκηση (349).

Ένα από τα σημαντικότερα νοσήματα του αναπνευστικού που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι και η αποφρακτική υπνική άπνοια (ΑΥΑ). Αυτή χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας που οφείλονται σε σύμπτυξη των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενα νυχτερινά επεισόδια αποκορεσμού, κατακερματισμό του ύπνου και πρωινή υπνηλία (350).

Με την εγκατάσταση της νοσογόνου παχυσαρκίας με ΔΜΣ > 40 kg/m², ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΥΑ φτάνει το 55 ως 90% (351). Είναι επίσης αρκετά ενδιαφέρον ότι κεντρική παχυσαρκία όπως αυτή εκφράζεται με την αυξημένη κοιλιακή διάμετρο, αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα από το ΔΜΣ και την περίμετρο του τραχήλου (352).

Η παχυσαρκία φαίνεται ότι συντελεί στην αύξηση των παθητικών μηχανικών πιέσεων που συνεισφέρουν στην απόφραξη των αεραγωγών, με την αυξημένη εναπόθεση λίπους στα μαλακά μόρια του τραχήλου και στη γλώσσα (353), συμβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο στην αυξημένη εξωτερική πίεση των ανωτέρων αεραγωγών και στην ευκολότερη απόφραξή τους. Επιπλέον η βαρύτητα της ΑΥΑ επηρεάζεται αρνητικά από το BMI όπως αυτό φαίνεται με την επιδείνωση του δείκτη άπνοιας / υπόπνοιας (354).

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι αν και η βαριατρική χειρουργική βελτιώνει την βαρύτητα της ΑΥΑ δεν οδηγεί σε πλήρη ίασή της παρά την σημαντική απώλειά βάρους. (355, 356). Ωστόσο ακόμη και η βελτίωση της βαρύτητας της νόσου είναι σημαντική για την μείωση των επιπτώσεών της.

Μια άλλη αναπνευστική διαταραχή που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι και το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας (ΣΥΠ). Αύξηση του BMI > 30 kg/m² και πρωινή υπερκαπνία PaCO₂ > 45 mmHg είναι απαραίτητα για τη διάγνωση του συνδρόμου. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι περίπου το 10% των ασθενών με ΑΥΑ (357).

Αν και οι περισσότεροι ασθενείς με το σύνδρομο αυτό αναπτύσσουν διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και νυχτερινά επεισόδια άπνοιας δεν εμφανίζουν όλοι επίσημη ΑΥΑ. Πιστεύεται ότι οι νορμοκαπνικοί παχύσαρκοι ασθενείς κατορθώνουν με αύξηση του κατά λεπτού αερισμού να εξισορροπούν τον υποαερισμό που προκύπτει από την παχυσαρκία, ενώ στους παχύσαρκους που αναπτύσσεται τελικά υπερκαπνία αυτός ο αντισταθμιστικός μηχανισμός χάνεται λόγω διαταραχών του κέντρου της αναπνοής (358).

Πιστεύεται ότι η λεπτίνη παίζει ρόλο στην αναπνευστική απάντηση στην υπερκαπνία και εμπλέκεται στο μηχανισμό του ΣΥΠ μέσω της ανάπτυξης αντοχής στους παχύσαρκους (359).

Η παράταση της υποξαιμίας και υπερκαπνίας που τη συνοδεύει προκαλεί μακροπρόθεσμα πνευμονική υπέρταση, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια πνευμονική

καρδία με αποτέλεσμα η νοσηρότητα και θνησιμότητα από το ΣΥΠ να είναι πολύ υψηλότερη από την ΑΥΑ και την παχυσαρκία μεμονωμένα (358).

Τέλος η συνύπαρξη της παχυσαρκίας με αποφρακτικά αναπνευστικά νοσήματα όπως το άσθμα ή η αποφρακτική πνευμονοπάθεια επιτείνει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και τις επιπτώσεις τους στην ποιότητα ζωής και στην θνητότητα και νοσηρότητα (360).

II. Μυοσκελετικό

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη και εξέλιξη μυοσκελετικών διαταραχών στις αρθρώσεις που καταπονούνται από το επιπλέον βάρος όπως στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ισχίο, στο γόνατο, στον αστράγαλο και στον ώμο. Εκτός από την επιβαρυντική επίδραση του αυξημένου βάρους στα οστά και τις αρθρώσεις υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η παχυσαρκία μπορεί επίσης να επιδρά αρνητικά στους τένοντες, και τους χόνδρους (361).

Οι αρθρώσεις που επιβαρύνονται περισσότερο είναι εκείνες που δέχονται την μεγαλύτερη καταπόνηση από το βάρος, όπως το γόνατο και το ισχίο, με επιπλέον επιβαρυντικούς παράγοντες την βλάβη από χρήση, την κακή σκελετική ευθυγράμμιση και την μυϊκή αδυναμία με αποτέλεσμα την ανάπτυξη οστεοαρθρίτιδας (362). Ανεξάρτητα από τους αιτιολογικούς παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη της οστεοαρθρίτιδας, η παχυσαρκία προκαλεί επιπλέον παράγοντα επιδείνωσής της ενώ αντίστροφα η απώλεια βάρους λειτουργεί ευνοϊκά: για κάθε 0.5 περίπου kg απώλειας βάρους το φορτίο που ασκείται στην άρθρωση του γόνατος για κάθε βήμα μειώνεται τέσσερις φορές βοηθώντας στην αναστολή της εξέλιξης της νόσου. Επίσης η βαριατρική χειρουργική με ταχεία και αποτελεσματική απώλεια βάρους που προκαλεί φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει ακόμη και αναστροφή των πρώιμων ακτινολογικών εκδηλώσεων της νόσου.

Στη περίπτωση χειρουργικής αντιμετώπισης της οστεοαρθρίτιδας με αρθροπλαστική η μέτρια παχυσαρκία δεν φαίνεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα της αρθροπλαστικής του ισχίου αλλά αντίθετα ΔΜΣ > 30 kg/m² έχει αρνητικές επιπτώσεις στα αποτελέσματα της ολικής αρθροπλαστικής του

γόνατος. Επομένως η προεγχειριτική απώλεια βάρους και η διατήρησή της βελτιώνει τα αποτελέσματα της επέμβασης (161).

Επιπλέον η παχυσαρκία επηρεάζει τους μαλακούς ιστούς και τους τένοντες με αποτέλεσμα να αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη πελματιαίας φασιίτιδας, ρήξη αχίλλειου τένοντα, ρήξεις μηνίσκου και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα (361).

Ένα συχνό μυοσκελετικό πρόβλημα είναι και η οσφυαλγία η οποία έχει ετήσιο επιπολασμό 25-60% στο γενικό πληθυσμό και αποτελεί συχνό αίτιο απώλειας ημερών εργασίας. Η παχυσαρκία αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης οσφυαλγίας (363) στο 4 και επιπλέον η βαριατρική χειρουργική με την απώλεια βάρους που προκαλεί είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπισή της (364).

Τέλος η αύξηση του λιπώδους ιστού που παρατηρείται στην παχυσαρκία φαίνεται ότι αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου τόσο για την ανάπτυξη ουρικής αρθρίτιδας όσο και για την εμφάνισή της σε νεαρότερη ηλικία (365). Υπεύθυνη για την σχέση της παχυσαρκίας με την ουρική αρθρίτιδα φαίνεται να είναι η ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη που έχει βρεθεί ότι είναι ανάλογη των επιπέδων ουρικού οξέως και αντιστρόφως ανάλογη της νεφρικής κάθαρσης του ουρικού οξέως (366).

III. Ψυχική υγεία και νόσηση

Μεταξύ των διαταραχών της ψυχικής υγείας και της παχυσαρκίας υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση και ένας ασθενής που παρουσιάζει τη μια είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στην άλλη. Μελέτες δείχνουν ότι οι παχύσαρκοι εμφανίζουν κατά 55% αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη ενώ αντίστροφα ασθενείς με κατάθλιψη έχουν κατά 58% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας (367). Αντίστοιχα θετική συσχέτιση υπάρχει μεταξύ παχυσαρκίας και αγχωδών διαταραχών (368).

Επιπλέον ασθενείς με σοβαρή ψυχιατρική νόσο πεθαίνουν κατά 25 έτη νωρίτερα από το μέσο άτομο λόγω αιτιών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και μπορούν να προληφθούν όπως οι καρδιοπάθειες ο καρκίνος και ο σακχαρώδης διαβήτης. Αυτό συμβαίνει ενδεχομένως γιατί αυτοί οι ασθενείς

είναι περισσότερο επιρρεπείς σε κακές επιλογές σε σχέση με τον τρόπο ζωής τους που οδηγούν σε παχυσαρκία.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη σχέση αυτή είναι ο βαθμός παχυσαρκίας (μια και φαίνεται ότι η σοβαρή παχυσαρκία αυξάνει ιδιαίτερα τον κίνδυνο κατάθλιψης)(369), το γένος -ισχυρότερη σχέση στις γυναίκες (367) - και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση - εντονότερη στα χαμηλότερα στρώματα (370). Επιπλέον οι σοβαρά παχύσαρκοι που καταφεύγουν σε βariatρική χειρουργική παρουσιάζουν κατά τα 2/3 μια ψυχιατρική διάγνωση και συχνά μείζονα κατάθλιψη (371).

Η αναγνώριση της σχέσης αυτής είναι ιδιαίτερα σημαντική μια και η αντιμετώπιση της κατάθλιψης και των ψυχικών διαταραχών πρέπει να προηγείται της προσπάθειας απώλειας βάρους. Η επιλογή του είδους της θεραπείας είναι επίσης πολύ σημαντική μια ορισμένα ψυχιατρικά φάρμακα όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς μονοαμινοξειδάσης, η μιτραζαπίνη το λίθιο, η καρβामαζεπίνη και τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά δεύτερης γενιάς όπως η ολανζαπίνη, οδηγούν σε πρόσληψη βάρους ενώ αντίθετα άλλα όπως οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή η αριπιπραζόλη είναι ουδέτερα ή ευνοούν την απώλεια βάρους (161).

Επίσης η έγκαιρη διάγνωση των ψυχιατρικών διαταραχών και των διαταραχών προσωπικότητας και συμπεριφοράς που μπορεί να σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι ιδιαίτερα σημαντική στους υποψήφιους για βariatρικές επεμβάσεις μια και μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητά τους σε σημαντικό βαθμό.

Ενδιαφέρουσα είναι και η παρατήρηση ότι ακόμη και μετά από διόρθωση για όλους τους συγχυτικούς παράγοντες ο ΔΜΣ αυξάνεται αντιστρόφως ανάλογα με την απόδοση στα γνωσιακά τεστ. Επίσης υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη εκτελεστική ικανότητα και αυτό το εύρημα συνδυάζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση (372).

Τέλος η παχυσαρκία συντελεί σε επιδείνωση όλων των τομών της ποιότητας ζωής σχετιζόμενης με την υγεία. Η απώλεια βάρους και ιδιαίτερα μετά από βariatρικές επεμβάσεις την ποιότητα ζωής σε βαθμό ανάλογο με την βελτίωση της νοσηρότητας από την παχυσαρκία (373,374).

5. Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

5.1 Εισαγωγή

Σε αντίθεση με τις περισσότερες χρόνιες ασθένειες η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δεν βασίζεται στην αναμονή μιας επαναστατικής επιστημονικής ανακάλυψης μια και αρκετά είναι ήδη γνωστά για τα αίτιά της. Τα διαθέσιμα μέσα αντιμετώπισής της περιλαμβάνουν παρεμβάσεις στη διαίτα, τη φυσική δραστηριότητα και την συμπεριφορά καθώς και φαρμακολογικές ή χειρουργικές θεραπείες.

Ακόμη και η απώλεια μικρού ποσοστού του βάρους των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων έχει σημαντικό όφελος για την υγεία του ατόμου προκαλώντας βελτίωση σε πολλές από τις παραμέτρους που αποτελούν τη συνοσηρότητα της παχυσαρκίας. Μείωση του βάρους κατά 5-10% προκαλεί μείωση κατά 0.5% στην HbA1c, 40 mg/dL στα τριγλυκερίδια και 5 mg/dL αύξηση στην HDL χοληστερόλη (375). Επίσης απώλεια 10% (ισοδύναμη με περίπου 10 kg) προκαλεί μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 15mmHg και της διαστολικής κατά 10 mmHg (376). Ακόμη και η συνολική θνησιμότητα μειώνεται κατά 20% με εθελοντική απώλεια βάρους 5 ως 9 kg, με μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο κατά 37%, από διαβήτη 44% και από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 35% (377).

Ωστόσο παρά τη προφανές όφελος της μείωσης του σωματικού βάρους δυστυχώς δεν έχει βρεθεί μια αποτελεσματική πολιτική που θα ανατρέψει την εξέλιξη του προβλήματος. Υπάρχουν σημαντικά εμπόδια τόσο πολιτικά όσο και οργανωτικά μαζί με σημαντική έλλειψη πόρων που δεν επιτρέπουν την μαζική εφαρμογή πολιτικών που να αντιμετωπίζουν ουσιαστικά την παχυσαρκία. Μέχρι στιγμής δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στην υποστήριξη μέτρων που παρεμβαίνουν σε ατομικό επίπεδο και υπάρχει μεγάλη δυσκινησία στην εφαρμογή πολιτικών ή νομοθεσίας που θα πρόσφεραν μια ευρύτερη λύση, θυμίζοντας σε πολλά σημεία την μάχη για την εφαρμογή μέτρων ελέγχου του καπνίσματος.

5.1.1 Παρεμβάσεις στη συμπεριφορά: Δίαιτα, άσκηση και γνωσιακή θεραπεία

Στο επίπεδο του ατόμου τα διαθέσιμα όπλα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μπορούν να ομαδοποιηθούν σε τρεις κατηγορίες :

- Παρεμβάσεις στην συμπεριφορά όπως με την δίαιτα, την άσκηση και την γνωσιακή θεραπεία
- Φαρμακευτική αντιμετώπιση
- Βαριατρική χειρουργική

Οι θεραπείες αυτές εφαρμόζονται σύμφωνα με τη βαρύτητα του προβλήματος μόνες ή σε συνδυασμό με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών οργανισμών (378).

Πίνακας 9. Θεραπευτική Προσέγγιση ανάλογα με το BMI

Κατηγορία Δείκτη Μάζας Σώματος, Kg / m²					
Θεραπεία	25.0 – 26.9	27.0-29.9	30.0-34.9	35.0- 39.9	>=40
Δίαιτα, άσκηση, συμπεριφορική θεραπεία ή συνδυασμός	ναι	ναι	ναι	ναι	ναι
Φαρμακοθεραπεία*		Με νόσο σχετιζόμενη με την παχυσαρκία	ναι	ναι	ναι
Βαριατρική Χειρουργική **				Με νόσο σχετιζόμενη με την παχυσαρκία	ναι

* Η φαρμακοθεραπεία θα πρέπει να προστίθεται μόνο σε ασθενείς που δεν μπορούν να πετύχουν επαρκή απώλεια βάρους με τις συμβατικές μεθόδους και δεν έχουν απόλυτες αντενδείξεις .

** Η βαριατρική χειρουργική θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να χάσουν βάρος με τις συμβατικές θεραπείες και δεν έχουν αντενδείξεις για χειρουργική επέμβαση.

I. Δίαιτα

Υπάρχουν πολλές διαφορετικές δίαιτες που προτείνονται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας χωρίς να υπάρχει ξεκάθαρη υπεροχή κάποιας από αυτές για όλους τους ασθενείς. Το δυσκολότερο σε όλες αυτές τις προσεγγίσεις είναι η διατήρηση του απολεσθέντος βάρους, μια και μόνο το 20% των υπέρβαρων ασθενών επιτυγχάνει μακροχρόνια απώλεια βάρους που ορίζεται σαν απώλεια τουλάχιστον 10% του αρχικού βάρους για τουλάχιστον ένα έτος (379).

Οι δίαιτες που προτείνονται διαφέρουν στο σύνολο της καταναλισκόμενης ενέργειας, στην αναλογία των θρεπτικών συστατικών (λίπος, υδατάνθρακες και πρωτεΐνες), στην πυκνότητα της ενέργειας και το γλυκαιμικό δείκτη των τροφών.

Το ενεργειακό περιεχόμενο της δίαιτας θεωρείται το καθοριστικότερο στοιχείο της για την απώλεια βάρους. Σύμφωνα με αυτό οι δίαιτες με πολύ χαμηλό θερμιδικό περιεχόμενο [Very-low-calorie diets (VLCDs)] παρέχουν 450-600 Kcal / ημέρα ή και 800 Kcal στην τροποποιημένη τους μορφή, οι δίαιτες χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου [Low Calorie Diets (LCDs)] παρέχουν 800 με 1500 Kcal / ημέρα και οι δίαιτες εξισορροπημένου ελλείμματος συνήθως παρέχουν >1500 kcal / ημέρα. Μια δίαιτα χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου προκαλεί συνήθως 8% απώλεια βάρους σε 6 μήνες. Αντίθετα οι δίαιτες πολύ χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου προκαλούν απώλεια βάρους 15% με 20% μέσα σε 4 μήνες, αλλά σε βάθος χρόνου δεν είναι αποτελεσματικές στην διατήρηση του βάρους και έχουν μεγαλύτερη επαναπρόσληψη βάρους από τις χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου δίαιτες, έτσι μετά από ένα χρόνο δεν διαφέρουν ουσιαστικά από τις τελευταίες (380).

Επιπλέον οι πολύ χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου δίαιτες μπορεί να δημιουργήσουν προβλήματα στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο λόγω της ανάπτυξης υποκαλιαιμίας και αφυδάτωσης, γι' αυτό και η χρήση του δεν συνιστάται παρά σε ορισμένες περιπτώσεις που είναι αναγκαία γρήγορη απώλεια βάρους και πάντα υπό ιατρική και εξειδικευμένη καθοδήγηση.

Μια παραλλαγή των χαμηλού θερμιδικού περιεχομένου διαιτών είναι και οι δίαιτες αντικατάστασης γεύματος κατά τις οποίες ένα ή δύο γεύματα έχουν αντικατασταθεί με ένα ποτό ή σνακ < 240 Kcal που αποτελείται κυρίως από

πρωτεΐνες και μικρό ποσοστό λίπους και υδατανθράκων. Οι δίαιτες αυτές είναι ιδιαίτερα δημοφιλείς και ακολουθούνται από το 15% των γυναικών και το 13% των ανδρών που προσπαθούν να χάσουν βάρος (381) και φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματικές από τις δίαιτες απλού θερμιδικού περιορισμού (382).

Όσον αφορά τη σύνθεση σε θρεπτικά συστατικά δεν υπάρχει συμφωνία ως προς το ποιός συνδυασμός είναι πιο αποτελεσματικός. Διεθνείς οργανισμοί προτείνουν ένα έλλειμμα 500 ως 1000 Kcal /ημέρα για τους παχύσαρκους που θα οδηγήσει αρχικά σε εβδομαδιαία απώλεια βάρους 0.45 ως 0.9 Kg (382).

Η δυσκολία έγκειται στον καθορισμό των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών και γι' αυτό έχουν καθοριστεί κατευθυντήριες οδηγίες για την θερμιδική πρόσληψη που οδηγεί σε απώλεια βάρους ανάλογα με το αρχικό βάρος σώματος (383).

Πίνακας 10. Προτεινόμενη ενεργειακή πρόσληψη για απώλεια βάρους

Σωματικό Βάρος, Kg	Προτεινόμενη ενεργειακή πρόσληψη Kcal/d
68- 90	1000
91-113	1200
114-135	1500
136- 155	1800
≥ 156	2000

(Προσαρμοσμένο από Klein S, et al. Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology*. 2002;123:882-932.)(383)

Ένα άλλο σημείο διαμάχης είναι η αξία της χαμηλής σε λιπαρά δίαιτας (<30% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) που θεωρείται η πρότυπη προσέγγιση για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι απλή μείωση της πρόσληψης λίπους ακόμη και με ελεύθερη κατανάλωση υδατανθράκων και πρωτεϊνών οδηγεί σε αυθόρμητο περιορισμό της προσλαμβανόμενης ενέργειας και σε απώλεια βάρους (384). Επιπλέον

μελέτες σε παχύσαρκους που κατάφεραν να διατηρήσουν μακροχρόνια απώλεια βάρους, έδειξαν ότι κατανάλωναν < 25% των θερμίδων σε λίπος (385).

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν και οι δίαιτες πολύ χαμηλών λιπαρών (<10%) όπως η δίαιτες Ornish και Pritikin που προτείνονταν από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία τη δεκαετία του '80. Οι δίαιτες αυτές εκτός από την απώλεια βάρους είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές στη αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά λόγω της αυστηρότητας και της ελλιπούς ευγευστότητας είναι πολύ δύσκολο να ακολουθηθούν.

Ωστόσο νεώτερα στοιχεία από μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων μελετών δείχνουν ότι οι δίαιτες με χαμηλά λιπαρά δεν υπερτερούν σε σχέση με άλλες και ενώ είναι χρήσιμες σε ορισμένα άτομα δεν είναι απαραίτητα πιο αποτελεσματικές από άλλες στρατηγικές περιορισμού της ενεργειακής πρόσληψης (386).

Στον αντίποδα των διαιτών με χαμηλά λιπαρά βρίσκονται οι δίαιτες με χαμηλούς υδατάνθρακες. Οι δίαιτες αυτές είτε :

α) διατηρούν χαμηλό ποσοστό λιπαρών και αντικαθιστούν ένα ποσοστό υδατανθράκων με πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα οι πρωτεΐνες από 12-18% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης να καλύπτουν το 30%, Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν δίαιτες όπως η Zone, South Beach, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, (CSIRO). Η επιτυχία τους βασίζεται στο αυξημένο αίσθημα πληρότητας που προκαλούν οι πρωτεΐνες , σε συνδυασμό με το αυξημένο βαθμό θερμογένεσης.

ή

β) αντικαθιστούν την πλειονότητα των υδατανθράκων με πρωτεΐνες και λίπος (οι τελευταίες καλούνται και κετογόνες δίαιτες, όπως η δημοφιλής δίαιτα Atkins με ποσοστό λίπους 55-65%).

Αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τα αποτελέσματα των διαιτών χαμηλών υδατανθράκων και υψηλών πρωτεϊνών και λίπους (όπως η Atkins) με δίαιτες χαμηλών λιπαρών (30% της ενέργειας από λίπος) (387) ή πολύ χαμηλών λιπαρών (12% της ενέργειας από λίπος) (388). έδειξαν ότι οι

δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων υπερτερούν προκαλώντας 4 έως 5 Kg μεγαλύτερη απώλεια βάρους, χωρίς αυτές οι διαφορές ωστόσο να διατηρούνται μακροπρόθεσμα (389).

Γενικά αυτές οι μελέτες διαπίστωσαν ότι οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων είναι πιο ευεργετικές στις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης, ενώ η δίαιτες χαμηλών λιπαρών ήταν πιο ευεργετικές στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης. Ιδιαίτερα η δίαιτα Atkins ενοχοποιείται για αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο 24% των ασθενών σε σχέση με το 10% που παρουσίασαν αντίστοιχη αύξηση με δίαιτες υψηλών υδατανθράκων (390).

Αντίστοιχα μελέτες που συγκρίνουν δίαιτες υψηλών υδατανθράκων (58% υδατάνθρακες, 12% πρωτεΐνες) με δίαιτες μέτριων υδατανθράκων και υψηλής πρωτεΐνης (45% υδατάνθρακες, 25% πρωτεΐνη) βρήκαν υπεροχή των τελευταίων στη απώλεια βάρους και σωματικού λίπους (391). Ωστόσο οι δίαιτες με χαμηλούς υδατάνθρακες ενοχοποιούνται για μεγάλη απώλεια μυϊκής μάζας εκτός από την απώλεια λίπους (392) ενώ οι δίαιτες με υψηλές πρωτεΐνες επιβαρύνουν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική βλάβη (393).

Τέλος υπάρχουν οι δίαιτες που ελέγχουν την ποιότητα των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων όπως οι δίαιτες χαμηλού Γλυκαιμικού Δείκτη (glycemic index-GI). Ως γλυκαιμικός δείκτης ορίζεται η περιοχή κάτω από την δίκωρη μεταγευματική καμπύλη γλυκόζης μετά από κατανάλωση 50 g υδατανθράκων της υπό εξέτασης τροφής προς μια τροφή αναφοράς (λευκό ψωμί ή γλυκόζη). Αντίστοιχος όρος είναι και το Γλυκαιμικό Φορτίο (Glycemic Load-GL), που αναφέρεται στο γινόμενο του γλυκαιμικού δείκτη μιας τροφής με την ποσότητα του άμεσα διαθέσιμου σε αυτή υδατάνθρακα. Οι δίαιτες με τροφές χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη έχουν κάποιο όφελος στην αντιμετώπιση και πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη και των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά στην περίπτωση της παχυσαρκίας δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την αποτελεσματικότητά τους.

Συμπερασματικά λοιπόν τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι οι διαφορετικές διαιτητικές παρεμβάσεις μπορούν να επιτύχουν βραχυπρόθεσμα απώλεια βάρους. Με βάση τα παρόντα στοιχεία η σύσταση της Αμερικανικής

Καρδιολογικής Εταιρίας (394) είναι ότι οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι που προσπαθούν να χάσουν βάρος θα πρέπει να καταναλώνουν δίαιτα με ενεργειακό έλλειμμα 500 ως 1000 Kcal ημερησίως, με επιμέρους σύσταση που μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι η επιμέρους σύσταση της διαιτητικής πρόσληψης να αποτελείται από :

- λίπος κατά $25-35\%$ των συνολικών θερμίδων (εκ' των οποίων <math>< 7\%</math> κορεσμένα λίπη, $\leq 20\%$ μονοακόρεστα και $\leq 10\%$ πολυακόρεστα)
- υδατάνθρακες 50-60% των συνολικών θερμίδων (κυρίως πολυσύνθετους υδατάνθρακες από ποικιλία λαχανικών, φρούτων και δημητριακών)
- φυτικές ίνες 20-30 gr ημερησίως
- πρωτεΐνη 15% των συνολικών θερμίδων
- χοληστερόλη <math>< 200\text{ mg}</math> ημερησίως.

II. Άσκηση

Η άσκηση αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι όλων των προγραμμάτων απώλειας βάρους. Έχει σημαντικά οφέλη όπως :

- Βελτίωση της φυσικής κατάστασης
- Μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου
- Διατήρηση του απολεσθέντος βάρους
- Επίτευξη χαμηλότερου βάρους μετά την απώλεια του 5-10% του αρχικού βάρους.

Μελέτες δείχνουν ότι η επιπλέον απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την άσκηση δεν είναι σημαντική, αλλά το κυριότερο πλεονέκτημά της είναι η διατήρηση του απολεσθέντος βάρους για περισσότερο χρονικό διάστημα (395).

Η απώλεια βάρους μέσω του αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας μπορεί να επιτευχθεί με μείωση της πρόσληψης, αύξηση της κατανάλωσης ή και τα δύο. Ωστόσο είναι πολύ ευκολότερο να πετύχουμε ένα ενεργειακό έλλειμμα με τον περιορισμό της προσλαμβανόμενης ενέργειας παρά με αύξηση της κατανάλωσής της. Οι θερμίδες που καταναλώνονται κατά την διάρκεια της φυσικής

δραστηριότητας εκφράζονται μέσω ενός μεταβολικού σκορ που καλείται Metabolic Equivalent Task (MET) και αντιστοιχεί στο μεταβολικό ισοδύναμο έργο κάθε δραστηριότητας. Μία μονάδα MET είναι η ενέργεια που καταναλώνεται σε συνθήκες ηρεμίας όπως η παρακολούθηση ενός προγράμματος στην τηλεόραση για μια ώρα και ισοδυναμεί με 1 Kcal / Kg /hr . Άλλες δραστηριότητες όπως η κηπουρική ή οι δουλειές του σπιτιού (2 με 5 METs), ήρεμο περπάτημα (3-4 METs) ή τρέξιμο (8-10 METs) καταναλώνουν περισσότερη ενέργεια. Έτσι ένα άτομο 90 Kg χρειάζεται να περπατάει με έντονο ρυθμό για 4 έως 5 ώρες ημερησίως, προκειμένου να αυξήσει την κατανάλωση ενέργειας πάνω από το Βασικό Μεταβολικό του Ρυθμό σε βαθμό που να ισοδυναμεί με μείωση πρόσληψης 750 με 1000 Kcal ημερησίως. Είναι εύκολα κατανοητό επομένως ότι είναι σχεδόν αδύνατον να επιτευχθούν αλλαγές τέτοιου μεγέθους στο επίπεδο της καθημερινής δραστηριότητας ενός ατόμου και έτσι η άσκηση έχει επικουρικό ρόλο στην προσπάθεια απώλειας βάρους.

Το όφελος της άσκησης όμως είναι σημαντικό ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Αυτό γίνεται εν μέρη μέσω της αύξησης της μυϊκής μάζας σε βάρους του λίπους με αποτέλεσμα την αύξηση της ελεύθερης λίπους μάζας μια αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού. Μια και η μυϊκή μάζα είναι κατά 1.5 φορές βαρύτερη του λίπους πολλές φορές η αποτελεσματική άσκηση οδηγεί σε αύξηση αντί απώλεια βάρους. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι σημαντική η συμβολή της καταμέτρησης της περιμέτρου μέσης μια και αυτή μειώνεται με την βελτίωση της φυσικής κατάστασης ανεξάρτητα από το βάρος. Επιπλέον μεταβολικές επιπτώσεις της άσκησης περιλαμβάνουν :

- βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη
- βελτίωση του λιπιδικού προφίλ και κυρίως της HDL χοληστερόλης
- μείωση της αρτηριακής πίεσης
- βελτίωση της αυτοεκτίμησης και κατ' επέκταση της κατάθλιψης και του άγχους
- μείωση του κινδύνου νεοπλασιών (161)

Τα προτεινόμενα επίπεδα άσκησης (396) για τη διατήρηση της υγείας περιλαμβάνουν κατ' ελάχιστο 30 λεπτά μέτριας φυσικής δραστηριότητας ημερησίως, επιπλέον της καθημερινής ρουτίνας, συν 2 επιπλέον ώρες

εντονότερης δραστηριότητας ανά εβδομάδα. Το επίπεδο της καθημερινής δραστηριότητας που θεωρείται αρκετό είναι ισοδύναμο με έντονο περπάτημα. Τα 30 λεπτά μπορεί να ολοκληρωθούν μονομιάς ή σε περισσότερες συνεδρίες. Αυτό είναι σημαντικό γιατί δίνει τη δυνατότητα ενσωμάτωσης της επιπλέον φυσικής δραστηριότητας στον καθημερινό τρόπο ζωής του ατόμου, μέσω εισαγωγής παρεμβάσεων όπως η αποφυγή μεταφορικών μέσων για μικρές αποστάσεις, η αποφυγή ανελκυστήρα στο χώρο εργασίας ακόμη και ένας σύντομος περίπατος μετά το μεσημεριανό γεύμα. Η ήπια ενσωμάτωση της επιπλέον δραστηριότητας σε βραχείες συνεδρίες άλλωστε φαίνεται ότι επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης (397).

Τα απαιτούμενα επίπεδα δραστηριότητας είναι μεγαλύτερα σύμφωνα με τον ΠΟΥ: χρειάζονται 45-60 λεπτά δραστηριότητας ημερησίως προκειμένου να αποτραπεί η βαλβερή απώλεια βάρους ή 60-90 λεπτά ημερησίως για την απώλεια βάρους ή την διατήρηση απολεσθέντος βάρους (398).

Αυτό μεταφράζεται σε 10.000 βήματα ημερησίως για την διατήρηση της υγείας και 15.000 για την απώλεια βάρους ή τη διατήρησή της.

Αντίστοιχα υπάρχουν προσαρμοσμένες οδηγίες για τα παιδιά ή τα άτομα με περιορισμένη κινητικότητα (396). Φαίνεται επομένως ότι η άσκηση αν και ευεργετική για τη συνολική υγεία του ατόμου μπορεί να παίξει επικουρικό μόνο ρόλο στην προσπάθεια απώλειας βάρους.

III. Θεραπίες συμπεριφοράς

Η λεγόμενες συμπεριφορικές θεραπείες εστιάζουν στην ανάλυση και τροποποίηση διατροφικών και άλλων συμπεριφορών που συνεισφέρουν στην δημιουργία και διατήρηση της παχυσαρκίας. Ουσιαστικά παρέχουν τεχνικές που βοηθούν του ασθενείς να αλλάξουν τον τρόπο ζωής τους και να ξεπεράσουν προβλήματα που τους κάνουν να μην συμμορφώνονται με τις απαιτούμενες παρεμβάσεις για την απώλεια βάρους.

Οι βασικές αρχές της θεραπείας αυτής είναι 1) ο καθορισμός συγκεκριμένων στόχων που είναι εύκολο να μετρηθούν, 2) η ανάπτυξη συγκεκριμένου σχεδίου δράσης από τους ασθενείς για την ανάπτυξη αυτών των

στόχων και 3) η σταδιακή εγκατάσταση μικρών αλλαγών που οδηγούν στην τελική επίτευξη του αρχικού στόχου (399, 400).

Η αυτο-παρατήρηση και η συστηματική καταγραφή των συμπεριφορών στόχων (που θα πρέπει να τροποποιηθούν) αποτελούν βασικά στοιχεία της θεραπείας. Εργαλεία αυτό-παρατήρησης αποτελούν τα λεγόμενα «διατροφικά ημερολόγια» στα οποία καταγράφεται ο τύπος και η ποσότητα της τροφής που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της ημέρας μαζί με επιπλέον στοιχεία όπως ο τόπος, ο χρόνος και τα συναισθήματα που τη συνοδεύουν, καθώς και αντίστοιχα ημερολόγια φυσικής δραστηριότητας. Πρόσφατα κυκλοφορούν ακόμη και εφαρμογές για κινητό τηλέφωνο που βοηθούν στην καθημερινή καταμέτρηση της προσλαμβανόμενης και καταναλισκόμενης ενέργειας με ενσωματωμένα προγράμματα θερμιδομέτρησης και πεδομέτρησης. Τα εργαλεία αυτά φαίνεται ότι βελτιώνουν σε κάποιο βαθμό την απώλεια βάρους κυρίως όταν συνδυάζονται με την παροχή συμβουλευτικής φροντίδας από ειδικούς (401).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες με σκοπό να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των θεραπειών αυτών. Η τυπική δομή αυτών των πειραματικών προγραμμάτων συνιστάται σε εβδομαδιαίες ομαδικές συναντήσεις στην αρχική θεραπευτική φάση (3-6 μήνες) που ακολουθείται από συναντήσεις ανά δύο εβδομάδες στη φάση συντήρησης (6 -12 μήνες) και μια ως δυο φορές το μήνα στα τελικά στάδια. (402- 404).

Οι Wing ey al. σε μια μετανάλυση των μελετών απώλειας βάρους βρήκαν βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους 10.6% στη θεραπευτική φάση (21 εβδομάδες) και 8.6% στους 18 μήνες (399).

Μεταγενέστερες δημοσιεύσεις αναφέρουν ανάλογα αποτελέσματα (405-407). Όταν αυτές οι θεραπείες δε συνδυαστούν με δίαιτα και άσκηση έχουν πολύ καλά αποτελέσματα με απώλεια βάρους 9% σε 26 εβδομάδες θεραπείας. Δυστυχώς μετά ένα χρόνο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας οι ασθενείς επανακτούν το 33% του βάρους που έχασαν αρχικά αλλά εξακολουθούν να διατηρούν απώλεια βάρους > 5% (408).

Διατήρηση επαφής μέσω επισκέψεων, τηλεφώνου, ηλεκτρονικά ημερολόγια και διαδικτυακή επικοινωνία βοηθούν στην μακροχρόνια αποτελεσματικότητα αυτών των προγραμμάτων με μικρό σχετικά κόστος. (408).

5.2 Φαρμακευτική θεραπεία

Η φαρμακοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει ορισμένους από τους ασθενείς να χάσουν βάρος. Η χρήση τους ενδείκνυται σε ΔΜΣ ≥ 30 Kg/m² ή ΔΜΣ 27 ως 29.9kg/m² με συνύπαρξη νοσήματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία όταν δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Η φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας άπαξ και είναι επιτυχημένη θα πρέπει να συνεχίζεται μακροπρόθεσμα ή και δια βίου, γιατί η διακοπή τους ακολουθείται από άμεση επαναπρόσληψη του βάρους. Γι' αυτό το λόγο η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή λαμβάνοντας υπόψη το κόστος αλλά και τις παρενέργειες από την μακροχρόνια χρήση. Επιπλέον η φαρμακοθεραπεία από μόνη της δεν είναι το ίδιο αποτελεσματική με το όταν χρησιμοποιείται επικουρικά σε ένα δομημένο πρόγραμμα απώλειας βάρους και γι' αυτό το λόγο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μεμονωμένα γιατί θέτει το ασθενή σε όλους τους κινδύνους μιας φαρμακευτικής αγωγής χωρίς να του προσφέρει το μέγιστο όφελος (410).

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για την παχυσαρκία μπορούν να:

- Αυξήσουν την απώλεια βάρους κατά 4-6 kg σε σχέση με την δίαιτα μόνο
- Διατηρήσουν την απώλεια βάρους (όπως και να επιτεύχθηκε) 12-15 Kg κάτω από το αρχικό βάρος
- Βελτιώσουν τους περισσότερους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνους σε άμεση σχέση με την απώλεια βάρους.

Οι ουσίες που εισήχθηκαν για την ενίσχυση της απώλειας βάρους διακρίνονται με βάση δυο κυρίως μηχανισμούς δράσης: είτε δρουν κεντρικά στο τροποποιώντας το αίσθημα πείνας και μειώνοντας την πρόσληψη τροφής, είτε δρουν περιφερικά εμποδίζοντας την απορρόφηση λίπους μετά την πρόσληψή του. Αυτή τη στιγμή μόνο τα περιφερικώς δρώντα εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται μια και τα φάρμακα με κεντρική δράση αποσύρθηκαν λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Η ορλιστάτη (Orlistat) είναι ένας αναστολέας εντερικής λιπάσης που προκαλεί δυσαπορρόφηση του προσλαμβανόμενου λίπους (411). Το ποσοστό της δυσαπορρόφησης είναι ανάλογο της δοσολογίας, με μεγιστοποίηση της δράσης με πρόσληψη 120 mg που προκαλούν δυσαπορρόφηση 30% του προσλαμβανόμενου λίπους. Λιγότερο από 1% της ορλιστάτης απορροφάται συστηματικά και έτσι δεν υπάρχει κίνδυνος δράσης στις συστηματικές λιπάσεις. (412)

Τυχαιοποιημένες μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου που σε μια δοσολογία 120 mg τρεις φορές ημερησίως συνδυασμένη με πρόγραμμα απώλειας βάρους προκαλεί απώλεια 8-10% του αρχικού βάρους σε σχέση με 4-6% με το placebo (413-417).

Τερματισμός της πρόσληψης του φαρμάκου οδηγεί σε επαναπρόσληψη του βάρους (416) ενώ έναρξη του φαρμάκου μετά την επιτυχημένη απώλεια βάρους με δίαιτα βοηθά στη διατήρηση του βάρους (418). Επίσης η ορλιστάτη διατηρεί την αποτελεσματικότητά της μέχρι και μετά από 4 έτη θεραπείας, ενώ μειώνει την αθροιστική επίπτωση του διαβήτη κατά 37% στο ίδιο διάστημα (419).

Από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές που αποτελούν αιτία διακοπής για το 4% των ασθενών. Τα συμπτώματα είναι συχνότερα κατά τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και μειώνονται σταδιακά. Ιδιαίτερα οι ασθενείς που δεν ακολουθούν τις οδηγίες κατανάλωσης δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (λιγότερο από 60 ημερησίως) παρουσιάζουν στεατόρροια. Ωστόσο τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό δεν είναι απαραίτητα για την αποτελεσματική δράση του φαρμάκου μια και δυσαπορρόφηση μέχρι και 20 gr λίπους είναι ασυμπτωματική και ταυτόχρονα οδηγεί σε ενεργειακό έλλειμμα 180 Kcal /ημέρα.

Επίσης σε μικρό ποσοστό των ασθενών μπορεί να παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών, κυρίως A,D και E και γι' αυτό συνιστάται λήψη συμπληρώματος σε χρόνους διαφορετικούς με την ορλιστάτη. Τέλος η απορρόφηση λιποφιλικών φαρμάκων επηρεάζεται αρνητικά και έχουν αναφερθεί υποθεραπευτικά επίπεδα κυκλοσπορίνης. Αντίθετα τα επίπεδα φαρμάκων με στενό θεραπευτικό εύρος όπως η βαρφαρίνη, η φαινυντοΐνη, και η

διγοξίνη δεν επηρεάζονται, όπως επίσης και οι δραστικές συγκεντρώσεις φαρμάκων που λαμβάνονται συχνά μαζί με την ορλιστάτη όπως τα αντισυλληπτικά, η γλυμπουρίδη, η κατοπρίλη, νιφεδιπίνη, φουροσεμίδα και ατενολόλη (420).

Εκτός από την θετική επίδραση στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου που ακολουθούν την απώλεια βάρους, επιπλέον η ορλιστάτη μειώνει τα επίπεδα της LDL (415) χοληστερόλης, ενώ δεν επηρεάζει το επίπεδο των τριγλυκεριδίων (421).

Η σιμπουτραμίνη είναι ένα παράγωγο της β-φαιντυλαμίνης που αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και σε μικρότερο βαθμό της ντοπαμίνης. Μειώνει την πρόσληψη τροφής δρώντας κεντρικά και προκαλώντας πρόωμο κορεσμό και καθυστερώντας την έναρξη του επόμενου γεύματος. Αν και δεν θεωρείται ότι προκαλεί εθισμό παρόλα αυτά κατατάσσεται στην κατηγορία IV του Drug Enforcement Schedule (από συνολικά V κατηγορίες που στην πρώτη ανήκουν τα εξαιρετικά εθιστικά φάρμακα όπως η ηρωίνη και στην κατηγορία V αυτά με την μικρότερη δυνατότητα εθισμού όπως τα διαλύματα κωδεΐνης.)

Η σιμπουτραμίνη διατίθεται σε σκευάσματα 5- 10 και 15 mg, ενώ η προτεινόμενη εναρκτήρια ημερήσια δόση είναι 10 mg /ημερησίως με δυνατότητα τιτλοποίησης ανάλογα με το αποτέλεσμα μέχρι το μέγιστο των 15 mg (420).

Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της σιμπουτραμίνης σε σχέση με το placebo στην απώλεια βάρους (422), στην διατήρηση της απώλειας βάρους(423) και στην βελτίωση της υπέρτασης (424) και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (425). Φαίνεται ότι χρήση της ισοδυναμεί με μείωση 350 kcal στη ημερήσια πρόσληψη θερμίδων (426).

Ωστόσο η δράση της είναι πιο αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με θεραπείες συμπεριφοράς και δίαιτες. Σε μια ελεγχόμενη τυχαίοποιημένη μελέτη διάρκειας ενός έτους, η απώλεια βάρους μόνο με την σιμπουτραμίνη ήταν 5 kg, με την σιμπουτραμίνη και την συμπεριφορική θεραπεία ήταν 10 kg και με την σιμπουτραμίνη με συμπεριφορική θεραπεία και δίαιτα ήταν 15 kg (427).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ξηροστομία, η δυσκοιλιότητα και η αύπνια. Γρήγορα διαπιστώθηκε ότι αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό και την

αρτηριακή πίεση (κατά 4-6 παλμούς/λεπτό και 2-4 mmHg αντίστοιχα σε δόση 10 με 15 mg / ημερησίως) και μπορεί να εμποδίσει την πτώση της αρτηριακής πίεσης που ακολουθεί την απώλεια βάρους (428).

Για τους λόγους αυτούς η χρήση της αρχικά απαγορεύτηκε σε ασθενείς με υπέρταση, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια καρδιακές αρρυθμίες ή ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό θεραπεία με αναστολείς μονοαμινοξειδάσης ή εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (420).

Αργότερα όμως κατά την ανάλυση των πρώιμων αποτελεσμάτων της μελέτης SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) διαπιστώθηκε ότι η χρήση του φαρμάκου αύξησε των αριθμό των καρδιαγγειακών επεισοδίων (όχι όμως και την θνησιμότητας) (429) και έτσι αποσύρθηκε από την κυκλοφορία (430).

Τέλος τα τελευταία χρόνια εισήχθη ένα επίσης αρκετά αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας που γρήγορα όμως αποσύρθηκε και αυτό λόγω των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Το ριμόναμπαντ ανήκει στην κατηγορία των αποκλειστών κανναβινοειδών υποδοχέων τύπου 1 (431) και μετά την απόσυρσή του οι φαρμακευτικές εταιρίες σταμάτησαν την ανάπτυξη όλων των φαρμάκων που στοχεύουν σε αυτούς τους υποδοχείς κεντρικά.

Η διέγερση των υποδοχέων αυτών στον εγκέφαλο αυξάνει την όρεξη και στους περιφερικούς ιστούς ενισχύει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου μειώνοντας την HDL χοληστερίνη και προωθώντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και την φλεγμονή. Αναστολή των υποδοχέων αυτών από το ριμόναμπαντ προκαλεί απώλεια βάρους και ανεξάρτητη βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων (432). Ωστόσο παρά την βελτίωση στην αρτηριακή πίεση και στα τριγλυκερίδια η αρχικές αναφορές για βελτίωση στην HDL χοληστερίνη (433, 434) και την HbA1c δεν επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερες μεταanalύσεις (435).

Ωστόσο οι σημαντικές ψυχιατρικές επιπτώσεις με τη μορφή αγχώδους διαταραχής ή κατάθλιψης που παρατηρήθηκαν με αυξημένη συχνότητα και η πιθανότητα αυτοκτονικών τάσεων (436) οδήγησαν στην απόσυρση του φαρμάκου παγκοσμίως (437).

5.3 Βαριατρική χειρουργική

Παρά την εκτεταμένη και μακροχρόνια έρευνα για την ιδανική συντηρητική θεραπεία της παχυσαρκίας τα αποτελέσματα εξακολουθούν να είναι απογοητευτικά. Δίαιτα, άσκηση, φάρμακα και συμπεριφορική θεραπεία, μόνες ή σε διαφόρους συνδυασμούς, μπορεί να δείχνουν κάποιες διαφορές στη σύγκριση μεταξύ τους, αλλά αντικειμενικά η συνολική τους αποτελεσματικότητα είναι μικρή. Σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τους Avell και συνεργάτες φαίνεται ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται βραχυπρόθεσμα (ένα έτος) με συνδυασμό δίαιτας και συμπεριφορικής θεραπείας με απώλεια -7.7 Kg (-12 ως -3.4 kg, 95% confidence interval) και μακροπρόθεσμα σε τρία έτη με δίαιτα και άσκηση -8.2 Kg (-15.3 ως -1.2, 95% confidence interval) (438).

Ωστόσο ακόμη και αν θεωρήσουμε ότι το 100% των ασθενών που μπαίνει σε ένα τέτοιο πρόγραμμα έχει την μέγιστη επιτυχία στην μείωση και διατήρηση του βάρους (κάτι που απέχει πολύ από την πραγματικότητα) και πάλι η απώλεια βάρους είναι λιγότερη από 10 Kg.

Φαίνεται λοιπόν ότι μόνο οι χειρουργικές θεραπείες έχουν τη δυνατότητα να επιτύχουν απώλειες βάρους τέτοιου μεγέθους που ο ασθενείς να μπορεί να πλησιάσει στο ιδανικό του βάρος και να μπορεί να το διατηρήσει μακροπρόθεσμα. Επιπλέον εκτός από την εντυπωσιακή απώλεια βάρους οι βαριατρικές επεμβάσεις προκαλούν βελτίωση στη συνοσηρότητα της παχυσαρκίας, (πολλές φορές ακόμη και πριν την ουσιαστική απώλεια βάρους) και λόγω αυτού του γεγονότος τα τελευταία χρόνια προτιμάται ο ευρύτερος όρος μεταβολική χειρουργική αντί για χειρουργική της παχυσαρκίας. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζουν οι παρατηρήσεις για την αντιμετώπιση του διαβήτη μέσω της βαριατρικής χειρουργικής που δίνουν νέα διάσταση στην κατανόηση της φυσιολογίας του και στην αναζήτηση θεραπευτικών μέσων.

5.3.1 Ιστορική Αναδρομή

Η σχετικά σύντομη και περιπετειώδης ιστορία της βαριατρικής χειρουργικής διαμορφώνει ένα πεδίο δόξας, επιτυχίας αλλά και καταστροφής

τόσο για τους χειρουργούς όσο και για τους ασθενείς. Είναι γεμάτη με την αρχικά ενθουσιώδη εφαρμογή επαναστατικών και πολλά υποσχόμενων επεμβάσεων που αργότερα εγκαταλείφθηκαν λόγω αποτυχίας ή επιπλοκών και γρήγορα αντικαταστάθηκαν από καινούργιες, οι περισσότερες από τις οποίες είχαν την ίδια τύχη.

Τα τελευταία χρόνια μόνο μπορούμε να πούμε ότι έχουμε καταλήξει σε μερικά επιτυχημένα και ασφαλή μοντέλα επεμβάσεων, που εξακολουθούν όμως να εξελίσσονται, να μετατρέπονται και να βελτιώνονται, στα πλαίσια της περιπέτειας για την αναζήτηση της ιδανικής βαριατρικής επέμβασης.

Χαρακτηριστικά αναφέρεται η σύγκλιση των γνώθων με σύρμα που περιγράφονταν σαν προτεινόμενη μέθοδος για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε δημοσιεύσεις μέχρι και τη δεκαετία του '80 (439) και '90 (440). Ακόμα και αυτή η σχετικά απλή και αρκετά «περιοριστική» μέθοδος γρήγορα αποδείχθηκε αναποτελεσματική μια και οι ασθενείς κατάφεραν να την παρακάμψουν με την κατανάλωση υγρών πλούσια θερμιδικών τροφών. Επιπλέον η έλλειψη στοματικής υγιεινής, ο εμετός και η εισρρόφηση ήταν από τις επιπλοκές που γρήγορα οδήγησαν στην εγκατάλειψή της.

Η επίσημη έναρξη της περιόδου της βαριατρικής χειρουργικής που συνεχίζεται ως τις μέρες μας ξεκινά το 1954 με τη δημοσίευση των πειραματικών μελετών των Kremen και συν. που παρατήρησαν ότι η αφαίρεση ενός τμήματος του λεπτού εντέρου σε σκύλους οδηγούσε σε απώλεια βάρους και δυσαπορρόφηση λίπους (441). Την ίδια χρονιά ο Mason υπό την καθοδήγηση του Kremen στο Πανεπιστήμιο της Αϊόβα, πραγματοποιεί τις πρώτες δυο νηστιδοειδικές παρακάμψεις σε παχύσαρκους ασθενείς (442).

Οι επεμβάσεις που διαμορφώθηκαν σταδιακά από τότε μπορούν να ταξινομηθούν με βάση το μηχανισμό δράσης τους ως εξής:

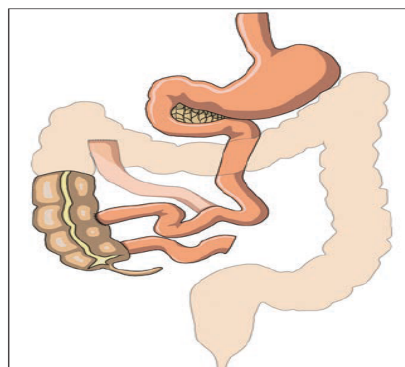
Πίνακας 11. Ταξινόμηση ιστορικών βariatρικών επεμβάσεων ανάλογα με το μηχανισμό δράσης

Μηχανισμός Δράσης	Επέμβαση
Κυρίως δυσαπορροφητική	Νηστιδοκολική και νηστιδοειϊκή παράκαμψη
Κυρίως περιοριστική	Επιμήκης γαστροπλαστική με δακτύλιο και οριζόντια γαστροπλαστική
Μεικτή δυσαπορροφητική και περιοριστική	Χολοπαγκρεατική παράκαμψη και χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή

α. Κυρίως δυσαπορροφητικές επεμβάσεις:

Νηστιδοκολική παράκαμψη.

Μετά από μερικά χρόνια το 1963 οι Payne, DeWind και Commons δημοσίευσαν τα πρώτα αποτελέσματα ενός διαφορετικού είδους μαζικής εντερικής παράκαμψης. Περιέγραψαν τα αποτελέσματα μιας σειράς επεμβάσεων που ξεκίνησαν το 1956 με την οποία η νήστιδα διατέμονταν σε μια απόσταση 35-50 εκ. από τον σύνδεσμο του Treitz και το κεντρικό τμήμα αναστομώνονταν στο εγκάρσιο κόλον με τελικοπλάγια αναστόμωση. Με αυτήν την επέμβαση η απώλεια βάρους ήταν εντυπωσιακή αλλά επίσης προκάλούσε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ανεξέλεγκτη διάρροια και ηπατική ανεπάρκεια που καθιστούσαν αναγκαία την κατάργησή της (443).



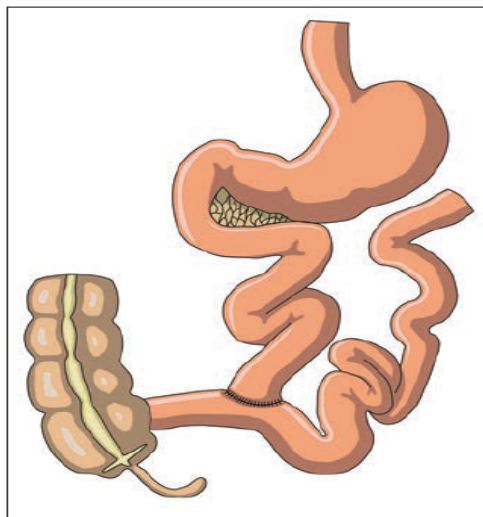
Εικόνα 25. Νηστιδοκολική παράκαμψη.

(Από Moshiri M, et al. *Evolution of Bariatric Surgery: A Historical Perspective.* AJR 2013; 201:W40–W48) (444)

Νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη.

Η νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη αποτελεί ουσιαστικά την πρώτη επίσημη βariatρική επέμβαση. Η ανακάλυψή της χρεώνεται ξεχωριστά και ανεξάρτητα στους Victor Henricksson από το Γκέτεμποργκ της Σουηδίας που περιέγραψε την επέμβαση το 1953 και τον Richard Varco από το Πανεπιστήμιο της Μιννεσότα που έκανε την επέμβαση για πρώτη φορά το 1953 αλλά ποτέ δεν την δημοσίευσε (445).

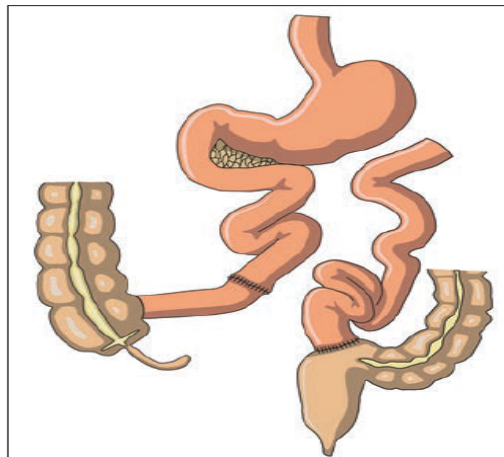
Υπήρχαν δύο δημοφιλείς παραλλαγές της επέμβασης αυτής. Αρχικά το 1969 οι Payne και DeWind (446) μετά από πολυάριθμες τροποποιήσεις της επέμβασης συνέστησαν μια εκδοχή που περιλάμβανε διατομή του λεπτού εντέρου 35 εκ. από τον σύνδεσμο του Treitz και αναστόμωση του κεντρικού τμήματος της νήστιδας στον τελικό ειλεό 10 εκ. κεντρικά της ειλοτυφλικής βαλβίδας με τελικοπλάγια αναστόμωση. Αυτή η εκδοχή της νηστιδοειλεϊκής παράκαμψης αποτέλεσε την συχνότερα πραγματοποιούμενη επέμβαση στις Η.Π.Α.



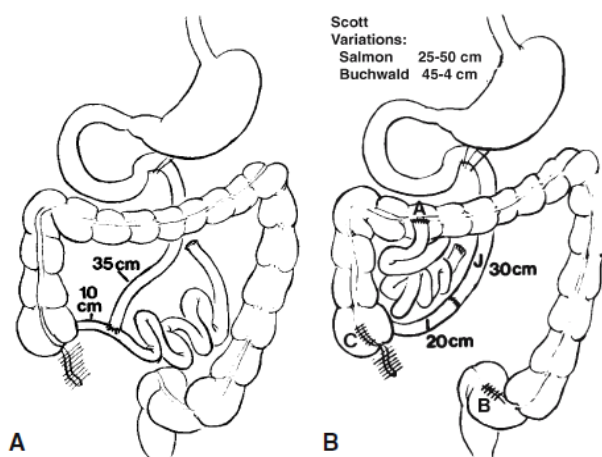
Εικόνα 26. Νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη κατά Payne και DeWind. (Από Moshiri M, et al. Evolution of Bariatric Surgery:A Historical Perspective. AJR 2013; 201:W40–W48) (444)

Η κλασσική νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη των Payne και DeWind αποτύγχανε στο 10% περίπου των ασθενών λόγω κυρίως παλινδρόμησης περιεχομένου στην παρακαμπτήριο έλικα νήστιδας. Έτσι το 1976 οι Scott Jr και

συν. (448) πρότειναν μια παραλλαγή με τελικοτελική νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση, ενώ το τυφλό τμήμα του εντέρου που παρακάμπτονταν αναστομώνονταν εγκάρσιο ή το σιγμοειδές. Η παραλλαγή αυτή θεωρήθηκε ότι επιτύγχανε μεγαλύτερη απώλεια βάρους και διατήρησή της λόγω της αποφυγής παλινδρόμησης του περιεχομένου της παρακαμφθίσας έλικας.



Εικόνα 27. Νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη κατά Scott. (Από Moshiri M, et al. *Evolution of Bariatric Surgery: A Historical Perspective. AJR 2013; 201:W40–W48*) (444)



Εικόνα 28. **A.** Τελικοπλάγια νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη (Ανατσόμωση τύπου T στον περιφερικό ειλεό) κατά DeWind και Payne. Η σκωληκοειδής απόφυση αφαιρούνταν σε όλες τις νηστιδοειλεϊκές παρακάμψεις. **B.** Τελικοτελική νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη κατά Scott: Οι Salmon και Scott συνέδεαν το τυφλό τμήμα του εντέρου με το εγκάρσιο(A) ή το σιγμοειδές κόλον (B) και ο Buchwald στο τυφλό (C).

(Από Deitel M. *A Synopsis of the Development of Bariatric Operations. Obesity Surgery;2007;17:707-710*) (449)

Παρά την ικανοποιητική απώλεια βάρους η υπανάπτυξη αναερόβιων μικροβίων στην τυφλή έλικα, που ονομάστηκε παρακαμπτήριος εντερίτιδα, οδηγούσε σε κοιλιακή διάταση, δυσανεξία λακτόζης και δύσοσμα αέρια και κόπρανα και συνεχείς διάρροιες. Η απορρόφηση των βακτηριακών τοξινών προκαλούσε επιπλέον πολυαρθραλγία και ηπατική ανεπάρκεια. Δυσαπορρόφηση λιπαρών οξέων, και οξαλικού ασβεστίου προκαλεί νεφρολιθίαση. Η απώλεια καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου και έλλειψη βιταμινών και πρωτεϊνών προκαλούσε νευροπάθεια, αφαλάτωση των οστών, περιφερικά οιδήματα και αδυναμία (450). Η συνολική θνησιμότητα της νηστιδοειδικής παράκαμψης είναι περίπου 4% στα δύο πρώτα μετεγχειρητικά έτη, κυρίως λόγω ηπατικής ανεπάρκειας και η επέμβαση σταδιακά εγκαταλείπεται (451).

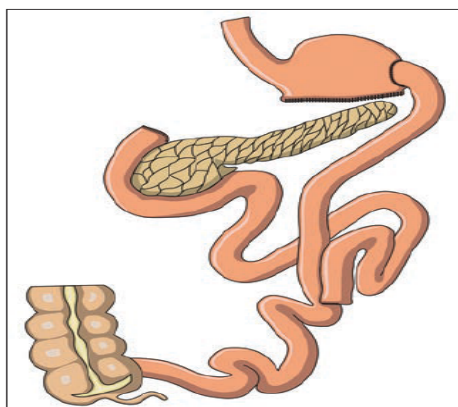
β. Μεικτές δυσαπορροφητικές και περιοριστικές επεμβάσεις:

Χολοπαγκρεατική παράκαμψη (Bilopancreatic diversion-BPD ή επέμβαση Scopinaro)

Η εμπειρία με τη νηστιδοειδική παράκαμψη που δρούσε αποκλειστικά μέσω δυσαπορρόφησης οδήγησε στην αναζήτηση σύνθετων τεχνικών που θα συνδύαζαν δυσασαπορροφητική με περιοριστική δράση σε μια προσπάθεια να επιτύχουν τη μέγιστη ανεκτή απώλεια βάρους.

Η παλιότερη μεικτή επέμβαση είναι η χολοπαγκρεατική παράκαμψη που περιγράφηκε αρχικά από τον Scopinaro το 1979 και πήρε το όνομά του. (451)

Στην επέμβαση αυτή δημιουργούνταν ένας οριζόντιος γαστρικός θύλακος χωρητικότητας 200 – 250 ml με περιφερική γαστρεκτομή και σύγκλιση του δωδεκαδακτυλικού κολοβώματος και η συνέχεια του γαστρεντερικού σωλήνα αποκαθιστούνταν με μια γαστροεντεροαναστόμωση με μια έλικα Roux μήκους 250 εκ. Η χολοπαγκρεατική έλικα αναστομώνονταν με την Roux έλικα 50 εκ κεντρικά της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (453).



Εικόνα 29. Χολοπαγκρεατική παράκαμψη κατά Scopinaro. Η οριζόντια γαστρεκτομή δημιουργεί ένα γαστρικό θύλακο 200-500 ml. Το λεπτό έντερο διατέμενεται 250 εκ κεντρικά από την ειλεοτυφλική βαλβίδα για την δημιουργία της Roux έλικας που το κεντρικό τμήμα της αναστομώνεται στο γαστρικό κολόβωμα ενώ η εναπομένουσα χολοπαγκρεατική έλικα αναστομώνεται με τον ειλεό στα 50 εκ από την ειλεοτυφλική βαλβίδα.

Το πλεονέκτημα αυτής της επέμβασης ήταν ότι μειώνει σημαντικά την παρακαμπτήριο εντερίτιδα και την επακόλουθη ηπατική ανεπάρκεια που παρατηρούνταν στη νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη. Επιπλέον το αυξημένο μήκος της κοινής έλικας μειώνει την επίπτωση των διαρροιών, νεφρολιθίασης, αναστομωτικών ελκών, πρωτεϊνικού υποσιτισμού και ελλείψεων βιταμινών και ηλεκτρολυτών. Ωστόσο λόγω του έντονου δυσάπορροφητικού χαρακτήρα εξακολουθούσαν να παράγονται ογκώδεις και δύσοσμες κενώσεις και αέρια. Επιπλέον χρειάζεται δια βίου λήψη πρωτεϊνών, λιποδιαλυτών βιταμινών και ασβεστίου και οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν σύνδρομο μετά την γαστρεκτομή, με αναστομωτικά έλκη και Dumping (454).

Η επέμβαση αυτή είναι ιδιαίτερα δημοφιλής στην Ιταλία και περιγράφεται απώλεια πλεονάζοντος βάρους μέχρι και 70% στο 90% των ασθενών (455).

Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή ή απλώς Δωδεκαδακτυλική εκτροπή (Duodenal Switch-DS)

Περισσότερο από μια δεκαετία μετά την αρχική εφαρμογή της κλασικής χολοπαγκρεατικής Scopinaro, στον Καναδά και Η.Π.Α. επικράτησε μια παραλλαγή με δωδεκαδακτυλική εκτροπή. Το 1993 οι Marceau και συν. (456)

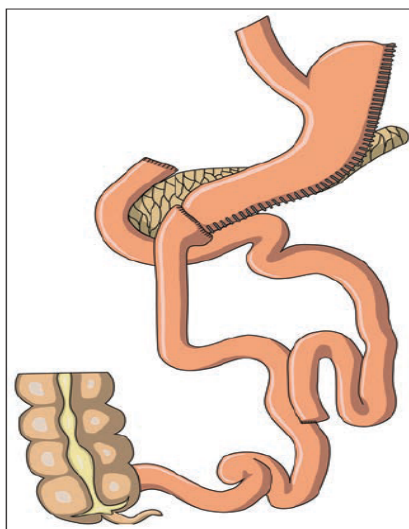
περιέγραψαν μια παραλλαγή της Scorinago που περιλάμβανε τη δημιουργία ενός γαστρικού σωλήνα με εκτομή του μείζονος τόξου αντί για οριζόντια γαστρεκτομή, διατήρηση του πυλωρού και αναστόμωση της εντερικής έλικας στο κεντρικό δωδεκαδάκτυλο με απόφραξη του δωδεκαδακτύλου με συρραπτικό περιφερικά της αναστόμωσης χωρίς τη διατομή του. Ωστόσο το δωδεκαδάκτυλο δεν μπορούσε να διατηρήσει την συρραφή, με αποτέλεσμα τη διάσπασή της με επακόλουθη επανασηραγγοποίηση του και την επαναπρόσληψη βάρους. Το 1998 οι Hess και Hess εφάρμοσαν μια άλλη εκδοχή της δωδεκαδακτυλικής εκτροπής με διατομή του δωδεκαδακτύλου και συρραφή του περιφερικού κολοβώματος και τελικο-τελική αναστόμωση της εντερικής έλικας στην μεταπυλωρική του μοίρα (457).

Προκειμένου να διατηρήσουν το πυλωρό η μερική γαστρεκτομή περιλάμβανε το 70-80% του μείζονος τόξου αφήνοντας το στομάχι ως «μανίκι» (sleeve). Ολόκληρο το λεπτό έντερο μετράται από το σύνδεσμο του Treitz μέχρι την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Υπολογίζεται το 40% αυτής της απόστασης και αντίστοιχο μήκος μετράται από την ειλεοτυφλική βαλβίδα προς το κεντρικό έντερο. Η νήστιδα διατέμενεται σε αυτό το σημείο και το περιφερικό Roux άκρο αναστομώνεται στο κεντρικό δωδεκαδάκτυλο. Η μακρά εναπομείνασα χολοπαγκρεατική έλικα αναστομώνεται στον ειλεό 75 με 100 εκ από την ειλοτυφλική βαλβίδα, δημιουργώντας έτσι ένα μακρύτερο κοινό κανάλι από την κοινή έλικα των 50 εκ της κλασσικής χολοπαγκρεατικής παράκαμψης. Η τροφοφόρος έλικα που προκύπτει καθ' αυτόν τον τρόπο και περιλαμβάνει την έλικα Roux και το κοινό κανάλι συνήθως έχει μήκος από 250 ως 300 εκ.

Οι Hess και συν. που σχεδίασαν αυτήν την επέμβαση είχαν επιλέξει την χολοπαγκρεατική εκτροπή σαν επέμβαση επιλογής για την διόρθωση αποτυχημένων περιοριστικών επεμβάσεων. Πολύ συχνά όμως αντιμετώπιζαν δυσκολίες στο χειρισμό και την κινητοποίηση του κεντρικού στομάχου λόγω συμφύσεων και στην δημιουργία της γαστρεντερικής αναστόμωσης σε ένα στομάχι που είχε προηγουμένως συρραφεί. Επιπλέον προβληματιζόνταν από την υψηλή συχνότητα ανστομωτικών ελκών. Στην προσπάθειά τους να βρουν κάποια ικανοποιητική λύση το 1987 εμπνεύστηκαν από ένα άρθρο από τους DeMeester και συν. (458) που περιέγραφε μίαν επέμβαση δωδεκαδακτυλικής εκτροπής για την αντιμετώπιση της δωδεκαδακτυλογαστρικής παλινδρόμησης. Συνέλαβαν έτσι την χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική

εκτροπή και βλέποντας την επιτυχία σε διορθωτικές επεμβάσεις άρχισαν να την εφαρμόζουν και σαν πρώτη επέμβαση. Τα αποτελέσματα τους ήταν εξίσου καλά με την κλασική ΧΠΕ στην απώλεια βάρους και την βελτίωση της συνοσηρότητας αλλά με λιγότερο dumping και αναστομωτικά έλκη και λόγω της μακρύτερης κοινής έλικας είχαν λιγότερη συχνότητα ηπατικής και νεφρικής ανεπάρκειας και λιγότερες ηλεκτρολυτικές διαταραχές (459).

Επίσης η ύπαρξη πολλών αναστομών αυξάνει την πιθανότητα εντερικής απόφραξης (συχνότερα στο γαστρικό κολοβωμα και σπανιότερα στην αναστόμωση της χολοπαγκρεατικής έλικας) αλλά και εσωτερικής κήλης, αναστομωτικής διαφυγής, συριγγίων και αποστημάτων (460). Η θνητότητά της είναι 1% ανοικτά και 2.5% λαπαροσκοπικά (461).



Εικόνα 30. Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή (BPD-DS). (Από Hess DS and Hess DW Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998;8:296) (459)

Η επέμβαση αυτή είναι πολύ αποτελεσματική στην απώλεια βάρους και χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα για υπερ-παχύσαρκους ασθενείς με ΔΜΣ> 55. Επίσης εφαρμόζεται σαν αναθεώρηση / μετατροπή άλλων αποτυχημένων βαριατρικών επεμβάσεων. Επιπλέον δίνει τη δυνατότητα για εξατομίκευση της θεραπείας μέσω του μήκους της κοινής έλικας, μια και φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερο είναι το μήκος της τροφοφόρου και χολοπαγκρετικής έλικας και μικρότερο το μήκος της κοινής έλικας, τόσο μεγαλύτερη είναι και η απώλεια βάρους (462).

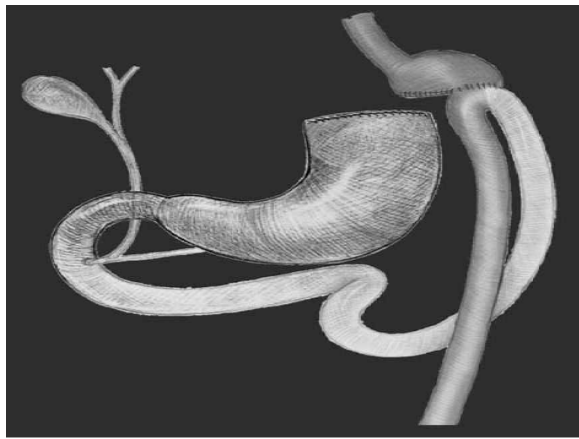
Γαστρική παράκαμψη

Εν' τω μεταξύ στο Πανεπιστήμιο της Αϊόβα ο Mason που ήδη από το 1954 εφάρμοζε την νηστιδοειλεϊκή εκτροπή, αναζητούσε μια λύση που θα περιόριζε τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την δυσαπορρόφηση και την ενετερίτιδα επιτυγχάνοντας απώλεια βάρους.

Έτσι βασιζόμενος σε παρατηρήσεις σε ασθενείς με γαστρεκτομή Billroth II που έχαναν βάρος με αδυναμία ανάκτησής του (442), συνέλαβε μια κυρίως περιοριστική επέμβαση που ονομάστηκε γαστρική παράκαμψη (Gastric Bypass-GB). Η πρώτη γαστρική παράκαμψη έγινε από τους Mason και Ito στις 10 Μαΐου 1966, σε μια ασθενή 50 ετών με ΔΜΣ 43 kg/m², που είχε υποβληθεί σε πολυάριθμες επεμβάσεις για υποτροπή κοιλιοκήλης. Σε 9 μήνες ήταν κατά 27 kg ελαφρύτερη και η κήλη της είχε αντιμετωπιστεί (463).

Η επέμβαση περιλάμβανε οριζόντια γαστρεκτομή και πλαγιοπλάγια loop γαστρεντεροαναστόμωση με το κεντρικό γαστρικό κολόβωμα και δίνονταν ιδιαίτερη έμφαση στο μικρό μέγεθος του γαστρικού θυλάκου και το μικρό εύρος της αναστόμωσης προκρινόμενου να ενισχυθεί το αίσθημα κορεσμού. Το μέγεθος του γαστρικού θυλάκου αρχικά ήταν 100-150 ml, και η αναστόμωση είχε διάμετρο 12 mm.

Σταδιακά η δημοτικότητα της νηστιδοειλεϊκής παράκαμψης μειώθηκε και όλο και περισσότεροι χειρουργοί άρχισαν να εφαρμόζουν την γαστρική παράκαμψη προσθέτοντας τροποποιήσεις. Αρχικά το ακριβές μέγεθος του γαστρικού θυλάκου δεν υπολογίζονταν αλλά αργότερα οι Alder και Terry (464) δημοσίευσαν μια μελέτη βασιζόμενοι στο νόμο του Laplace όπου υποστήριζαν ότι όσο μεγαλύτερος ήταν ο γαστρικός θύλακος τόσο μεγαλύτερη θα ήταν η τάση στο τοίχωμά του και η επακόλουθη διάτασή του. Θεωρούνταν ότι ο θύλακος θα πρέπει να είναι μικρότερος των 30 ml.



Εικόνα 31. Πρώτη γαστρική παράκαμψη από Mason και Ito το 1967

(Από Henry Buchwald Jane N. Buchwald Evolution of Operative Procedures for the Management of Morbid Obesity 1950-2000 Obesity Surgery, 12, 705-717) (465)

Το 1977 οι Alden και συν. (464) πρότειναν την απλή συρραφή του στομάχου αντί για την διατομή του για να μειώσουν τις αναστομωτικές διαφυγές. Αυτή η απλή τροποποίηση άλλαξε την ροή της βariatρικής χειρουργικής και έκανε την επέμβαση αυτή την πλέον δημοφιλή. Ωστόσο η συχνή αποτυχία της γραμμής συρραφής και η επανασηραγγοποίηση του στομάχου σταδιακά οδήγησε στην εγκατάλειψή της.

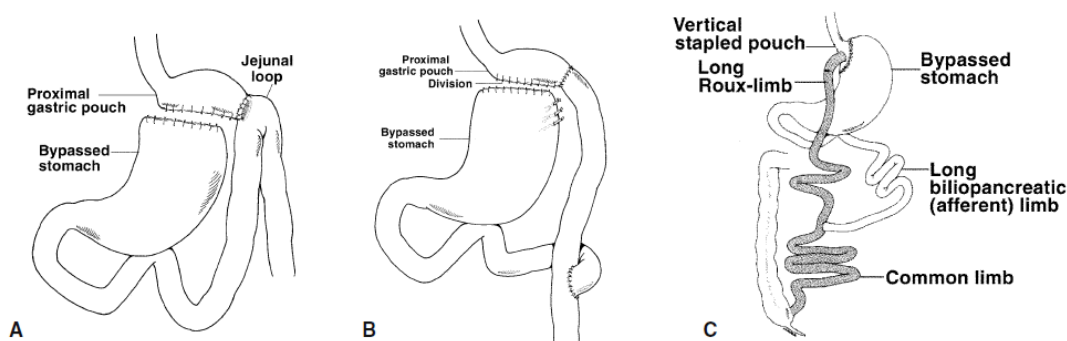


Εικόνα 32. Γαστρική παράκαμψη κατά Alden το 1977.

(Από Henry Buchwald Jane N. Buchwald Evolution of Operative Procedures for the Management of Morbid Obesity 1950-2000 Obesity Surgery, 12, 705-717) (465)

Ίδια χρονιά οι Griffen και συν. (467) άλλαξαν την μορφή της γαστρεντερικής αναστόμωσης και αντικαθιστώντας την loop με μια Roux-en-Y έλικα. Αυτή η μετατροπή μείωσε την τάση στην αναστόμωση, ελαχιστοποίησε την παλινδρόμηση χολής στο στομάχι και πρόσθεσε και ένα δυσαπορροφητικό χαρακτήρα στην επέμβαση.

Τέλος το 1983 οι Torres και συν. (468) μετέφεραν την γαστρεντεροαναστόμωση από το μείζον στο έλασσον τόξο του στομάχου για να αντιμετωπίσουν τα προβλήματα της έκθεσης του αριστερού υποδιαφραγματικού χώρου στους παχύσαρκους, της διάταξης και της ισχαιμίας του κολοβώματος που συχνά ακολουθούσε την κινητοποίηση του μείζονος τόξου.



Εικόνα 33. **A.** Mason Loop γαστρική παράκαμψη. **B.** Griffen Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη, που περιόριζε την γαστρίτιδα από παλινδρόμησης χολής – πρωτότυπο του σημερινής γαστρικής παράκαμψης. **C.** Ο Torres χρησιμοποιούσε ένα μικρό γαστρικό θύλακο από το έλασσον τόξο για καλύτερη αντοχή και αιμάτωση.

(Από Deitel M. A Synopsis of the Development of Bariatric Operations. Obesity Surgery;2007;17:707-710) (449)

Τέλος πολλοί χειρουργοί άρχισαν να πειραματίζονται με το μήκος της Roux έλικας και κατέληξαν ότι επιπλέον απώλεια βάρους μπορεί να επιτευχθεί όταν το μήκος της ήταν μεγαλύτερο από 150 εκ. σε σχέση με τα κλασικά μήκη των 100 εκ, κάτι που ήταν ιδιαίτερα σημαντικό στους υπερπαχύσαρκους ασθενείς με ΔΜΣ>50 kg/m² (469).

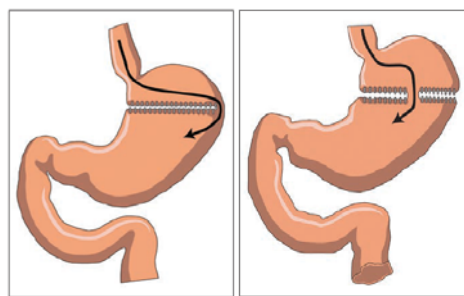
Η γαστρική παράκαμψη προσέφερε το πλεονέκτημα λιγότερης δυσαπορρόφησης σε σχέση με νησιδοειδική ή την χολοπαγκρεατική παράκαμψη, αλλά με το κόστος της μικρότερης απώλειας βάρους, της

εμφάνιση συνδρόμου Dumping και αναστομωτικών ελκών. Τέλος η παράκαμψη του περιφερικού στομάχου οδηγεί όπως και στην χολοπαγκρεατική παράκαμψη δυσαπορρόφηση ασβεστίου, σιδήρου και βιταμίνης B12 με αποτέλεσμα την δια βίου ανάγκη για συμπληρώματα των ουσιών αυτών.

γ. Περιοριστικές επεμβάσεις

Οριζόντια και κάθετη γαστροπλαστική

Προκειμένου να απλοποιήσουν τις περιοριστικές επεμβάσεις τη δεκαετία του 1970 οι Mason και συν. (470) ανέπτυξαν μια τεχνική οριζόντιας γαστροπλαστικής κατά την οποία συνέραπταν το στομάχι εγκαρσίως με κατεύθυνση προς το μείζον τόξο αφήνοντας ένα μικρό παράθυρο επικοινωνίας μεταξύ των δύο γαστρικών διαμερισμάτων (Εικόνα 34).



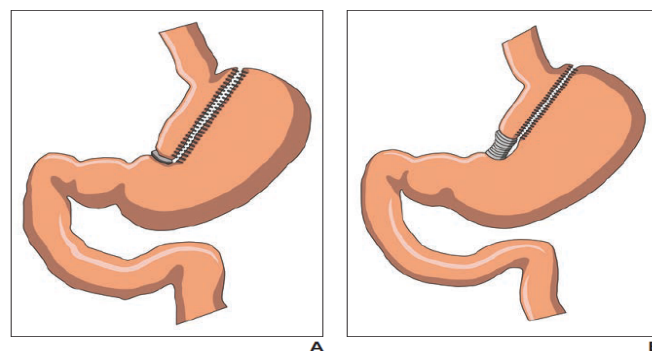
Εικόνα 34. Πρώτες εκδοχές γαστροπλαστικής

Αυτή η τεχνική τροποποιήθηκε αργότερα από αρκετούς χειρουργούς παίρνοντας διάφορες μορφές, περιλαμβάνοντας την οριζόντια γαστροπλαστική με loop νησιδοστομία και οριζόντια γαστροπλαστική με Roux-en-Y παράκαμψη, σε μια προσπάθεια αποφυγής της διάσπασης της γραμμής συρραφής και της διάτασης του ανώτερου γαστρικού διαμερίσματος και της γαστρικής εξόδου που οδηγούσαν σταδιακά σε αύξηση βάρους.

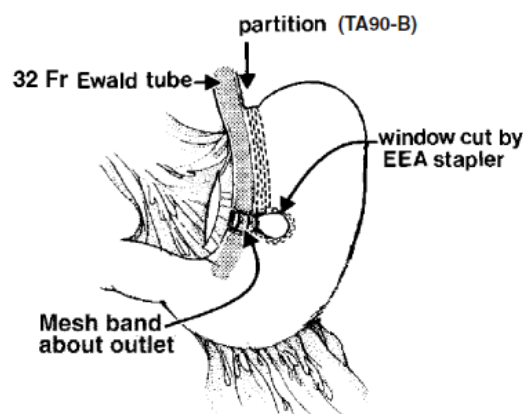
Το 1980 ο Mason (471) και ο Laws (472) ανέπτυξαν την επιμήκη γαστροπλαστική με δακτύλιο (Εικόνα 35). Σε αυτήν την τεχνική το στομάχι συρράπτονταν επιμήκως χωρίς να διατέμνεται, δημιουργώντας ένα μικρό γαστρικό θύλακο που ενισχύονταν από τις ισχυρότερες μυϊκές ίνες του ελάσσονος τόξου. Η μικρή έξοδος αυτού του θυλάκου ενισχύονταν με μια λωρίδα πλέγματος ή έναν ελαστικό δακτύλιο. Αυτή η επέμβαση προτιμούνταν για

ασθενείς με επιπλοκές τις παχυσαρκίας όπως η υπέρταση ή καρδιακή νόσο. (473).

Εξαιτίας του έντονου περιοριστικού χαρακτήρα και του πρώιμου κορεσμού με την επέμβαση αυτή επιτυγχάνονταν απώλεια 50% του πλεονάζοντος βάρους στο 50% των ασθενών. Ωστόσο πολλοί από αυτούς γρήγορα βρήκαν τρόπους να αναιρέσουν την επέμβαση με κατανάλωση πλούσιων θερμιδικά υγρών με αποτέλεσμα την επαναπρόσληψη του βάρους. Επίσης συχνά συνέβαινε διάσπαση της γραμμής συρραφής και αποκατάσταση της επικοινωνίας του κεντρικού στομάχου με το περιορισμένο τμήμα του. Άλλες επιπλοκές ήταν ο σχηματισμός μπεζοάρ, ο εμετός, στένωση και απόφραξη γαστρικής εξόδου, διατρήσεις και διαφυγές, καθώς και γαστροισοφαγική παλινδρόμηση και μεγαοισοφάγος (453). Η επιμήκης γαστροπλαστική εγκαταλείφθηκε στις Η.Π.Α από το 1990 και συχνά ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αυτήν επαναχειρουργούνται προκειμένου να την μετατρέψουν σε άλλο τύπο.



Εικόνα 35. Μεταγενέστερες εκδοχές γαστροπλαστικής



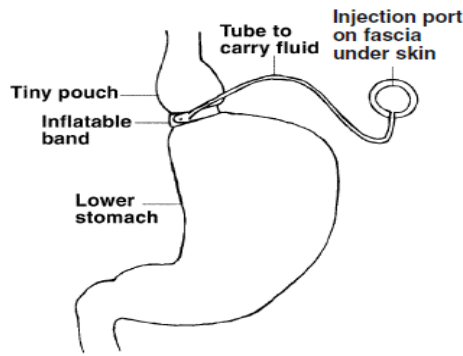
Εικόνα 36. Τελική μορφή της οριζόντιας γαστροπλαστικής με δακτύλιο κατά Mason

(Από Mason EE. Vertical banded gastroplasty. Arch Surg 1982; 117: 701-6.) (471)

Γαστρικός δακτύλιος

Η πρώτη περιγραφή τοποθέτησης μη προσαρμοζόμενου γαστρικού δακτυλίου σε ανθρώπους περιγράφεται από τους Wilkinson και Peloso το 1978 (474) στο Νέο Μεξικό. Ο πρώτος αυτός δακτύλιος αποτελούνταν από μία λωρίδα πλέγματος Merlex πάχους 2 εκ. που τοποθετούνταν στο ανώτερο τμήμα του στομάχου. Την ίδια περίπου περίοδο οι Molina και Orta (475) στο Χιούστον χρησιμοποιούσαν παρόμοια τεχνική με Dacron. Μετά από πολλές παραλλαγές τελικά επικράτησε η χρήση δακτυλίων σιλικόνης.

Ωστόσο αυτές οι πρώιμες προσπάθειες με γαστρικούς δακτυλίους ήταν ανεπιτυχείς λόγω κυρίως ολίσθησης του δακτυλίου ή πρόπτωσης του στομάχου μέσα από αυτόν, ειδικά με τους δακτυλίους σιλικόνης. Επίσης διάβρωση και στένωση του στομάχου από το δακτύλιο οδηγούσαν σε εμετό, οισοφαγική διάταση και σταδιακή διόγκωση του γαστρικού θυλάκου και αύξηση βάρους. Οι Hallberg και Forsell στη Σουηδία το 1985 (476) και ο Kuzmak στις Η.Π.Α το 1986 (477) εφάρμοσαν μια παραλλαγή του αρχικού σταθερού δακτυλίου σιλικόνης που στην έσω επιφάνειά του είχε ένα μπαλόνι συνδεδεμένο με ένα υποδόριο port. Μέσω αυτού του port η διάμετρος του δακτυλίου μπορούσε να αυξομειώνεται με προσθαφαίρεση νερού. Η εμπορευματοποιημένη μορφή του δακτυλίου του Forsell έγινε γνωστή ως Swedish Adjustable Gastric Band που η χρήση του εγκρίθηκε στην Ευρώπη το 1996 και στην Αμερική το 2007 με το όνομα Realize Band (Ethicon Endo-Surgery, Inc. Cincinnati, OH, USA). Ο αντίστοιχος δακτύλιος του Kuzmak έγινε γνωστός σαν LAP-BAND system (Allergan, Inc. Irvine, CA, USA) που εγκρίθηκε στην Ευρώπη και την Αυστραλία στα μέσα του '90 και στην Αμερική το 2001.



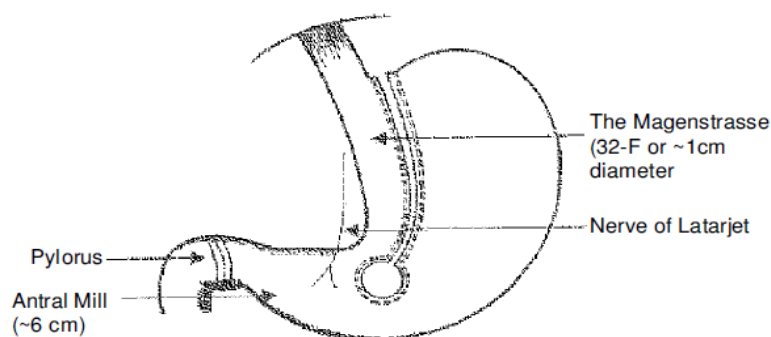
Εικόνα 37. Σχηματική αναπαράσταση του προσαρμοζόμενου γαστρικού δακτυλίου. (Από Deitel M. *A Synopsis of the Development of Bariatric Operations. Obesity Surgery*;2007;17:707-710) (449)

δ. Ανορεξιογόνος Επέμβαση- Επιμήκης γαστρεκτομή / Sleeve

Η επέμβαση αυτή αρχικά αποτέλεσε το περιοριστικό τμήμα της δωδεκαδακτυλικής εκτροπής και μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ότι ανήκει στις περιοριστικές επεμβάσεις. Ωστόσο εκτεταμένη έρευνα πάνω στο μηχανισμό δράσης της δείχνει ότι δρα με περισσότερο πολύπλοκο τρόπο μειώνοντας της όρεξη και επηρεάζοντας την μετακίνηση της τροφής στο γαστρεντερικό.

Αρχικά περιγράφηκε από τον Marceau και συν. (478) στην αρχή της δεκαετίας του '90 σαν το περιοριστικό τμήμα της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης με δωδεκαδακτυλική εκτροπή αλλά στην πραγματικότητα η παρουσία της σαν αυθύπαρκτη επέμβαση ξεκινά από το τέλος της δεκαετίας του '80 με την μορφή της επέμβασης «magenstrasse and mill». Απογοητευμένοι από τα αποτελέσματα της οριζόντιας γαστροπλαστικής με δακτύλιο αλλά και τη νοσηρότητα της γαστρικής παράκαμψης οι Johnston και συν. (479) στο Leeds του Ηνωμένου Βασιλείου άρχισαν να αναζητούν μια απλούστερη μέθοδο. Η νέος τύπος γαστρεκτομής που ανέπτυξαν και άρχισαν εφαρμόζουν από το 1985, βασίζονταν στη δημιουργία ενός στενού σωλήνα κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, μακρύτερο από αυτό της οριζόντιας γαστροπλαστικής με δακτύλιο. Ένα κυκλικό έλλειμμα δημιουργούνταν με τη βοήθεια ειδικού κοπτοράπτη περιφερικότερα από το αντίστοιχο έλλειμμα της οριζόντιας γαστροπλαστικής ακριβώς πάνω από τη γωνιαία εντομή. Στη συνέχεια ένας γαστρικός σωλήνας δημιουργούνταν με συρραπτικό παράλληλα με το έλασσον τόξο και κατεύθυνση από το κυκλικό έλλειμμα προς την γωνία του His με τη βοήθεια ενός οδηγού –

κηρίου (Bougie) που τοποθετούνταν στο στομάχι. Ο γαστρικός σωλήνας που σχηματίζονταν έτσι είχε το ρόλο της γαστρικής οδού και καλούνταν megenstrasse (megen =στομάχι και strasse= δρόμος, στα γερμανικά). Η οδός αυτή μετέφερε περιορισμένη ποσότητα φαγητού από τον οισοφάγο προς το γαστρικό άντρο που καλούνταν mill (mill= μύλος) προκειμένου να αλεσθεί. Η φυσιολογική γαστρική κένωση εξασφαλιζόταν με την διατήρηση του πυλωρού και του νεύρου του Latarjet. Στην αρχή χρησιμοποιούσαν bougie 40 - Fr που όμως οδηγούσε σε σχετικά μεγάλο γαστρικό κολόβωμα και μη ικανοποιητική απώλεια βάρους. Έτσι σταδιακά κατέληξαν στην χρήση bougie 32-Fr που είχε σαν αποτέλεσμα απώλεια 63% του πλεονάζοντος βάρους σε 3 έτη.



Εικόνα 38. Η επέμβαση Megenstrasse and mill. (Από Johnston D, et al. *The Megenstrasse and Mill operation for morbid obesity. Obes Surg.* 2003;13:10-6.) (479)

Στη συνέχεια προκειμένου να αντιμετωπίσουν τη δυσκολία της δημιουργίας του κυκλικού ελλείμματος, σταδιακά το βήμα αυτό αντικαταστάθηκε από την έναρξη της γραμμής συρραφής από το μείζον τόξο 5-6 κεντρικά του πυλωρού. Αυτή η τροποποίηση περιλάμβανε αφαίρεση του εκτεμηθέντος τμήματος του στομάχου και διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων.

Αργότερα οι Marceau και συν. ενσωμάτωσαν αυτόν τον τύπο γαστρεκτομής στην δωδεκαδακτυλική εκτροπή (478) και άρχισαν να την χρησιμοποιούν σε υπέρ-παχύσαρκους σαν πρώτο στάδιο της δωδεκαδακτυλικής εκτροπής. Ο σκοπός ήταν οι ασθενείς αυτοί να χάσουν κάποιο βάρος με αποτέλεσμα να μειωθεί ο προεγχειρητικός κίνδυνος και στην συνέχεια να υποβληθούν στο τελικό στάδιο της επέμβασης που περιλάμβανε την

νηστιδοειλεϊκή αναστόμωση. Πολλοί από τους ασθενείς αυτούς όμως έχασαν αρκετό βάρος με αποτέλεσμα η δεύτερη επέμβαση να μην είναι πια αρκετή. (480)

Με αυτό τον τρόπο καθιερώθηκε η επιμήκης γαστρεκτομή (Sleeve gastrectomy) σαν ανεξάρτητη επέμβαση. Λόγω της διατήρησης της φυσιολογικής ανατομικής συνέχειας του γαστρεντερικού και της απουσίας αναστομών σε συνδυασμό με πολύ καλή απώλεια βάρους που την χαρακτηρίζουν η επέμβαση αυτή κερδίζει διαρκώς δημοτικότητα και είναι πλέον από τις συχνότερα πραγματοποιούμενες βαριατρικές επεμβάσεις.

5.3.2 Λαπαροσκοπική Βαριατρική Χειρουργική

Ωστόσο τη μεγαλύτερη συμβολή στην εξάπλωση της βαριατρικής χειρουργικής την τελευταία δεκαετία την προσέφερε η λαπαροσκοπική τεχνική. Η μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, η ταχύτερη ανάρρωση, ο λιγότερος μετεγχειρητικός πόνος και η μικρότερη επίπτωση επιπλοκών όπως οι λοιμώξεις τραύματος και μετεγχειρητικές κήλες που συνοδεύουν τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις αύξησαν τη δημοτικότητα τους στους ασθενείς.

Η πρώτη δημοσιευμένη λαπαροσκοπική βαριατρική επέμβαση έγινε από του Broadbent και συν. στην Αυστραλία με την τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου λαπαροσκοπικά το 1992.

Η πρώτη λαπαροσκοπική κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο έγινε από του Hess και Hess στο Βέλγιο τον Ιούλιο του 1993. Τρεις μήνες αργότερα οι Wittgrove και Clark έκαναν την πρώτη λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη τον Οκτώβριο του 1993, ενώ ο Gagner έκανε την πρώτη λαπαροσκοπική δωδεκαδακτυλική εκτροπή το 1993 (481).

Σήμερα οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις έχουν σχεδόν μονοπωλήσει την βαριατρική χειρουργική μια και φαίνεται ότι τα αποτελέσματά τους είναι παρόμοια και πολλές φορές καλύτερα από αυτά των ανοικτών επεμβάσεων (482, 483).

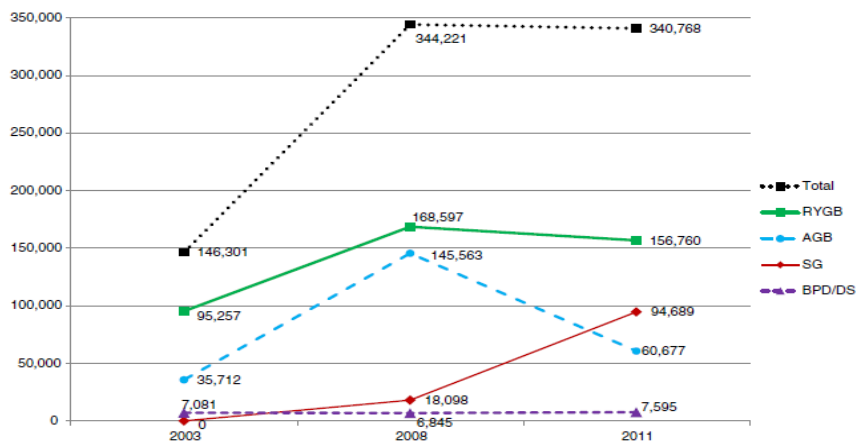
5.3.3 Ενδείξεις Βαριατρικής Χειρουργικής

Η επιτυχία των μη χειρουργικών μεθόδων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας με δίαιτα, συμπεριφορική θεραπεία και φάρμακα πολύ σπάνια μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια απώλεια βάρους (484). Επιπλέον αρκετές μακροχρόνιες μελέτες δείχνουν ότι η απώλεια βάρους με τις μεθόδους αυτές είναι κατά μέσο όρο της τάξεως του 4% (485-488).

Χαρακτηριστικά στην προοπτική ελεγχόμενη μελέτη Swedish Obese Subjects, η συντηρητική αντιμετώπιση σε διάστημα 10 ετών οδήγησε σε αύξηση του βάρους κατά 1.6% σε αντιδιαστολή με 13.2% απώλεια βάρους με το γαστρικό δακτύλιο και 25% με τη γαστρική παράκαμψη (489).

Η σαφής υπεροχή της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας στην απώλεια βάρους και στην βελτίωση των συνοσηρών καταστάσεων της, οδήγησε στην σταδιακή εδραίωση της στην ιατρική κοινότητα. Χαρακτηριστικά στην Αμερική από το 1998 ως το 2003 ο αριθμός των επεμβάσεων αυξήθηκε από 13.365 σε 102.798. (490).

Η δημοφιλέστερη επέμβαση παγκοσμίως είναι η γαστρική παράκαμψη με την επιμήκη γαστρεκτομή να την πλησιάζει με διαρκώς αυξανόμενη δημοτικότητα (Εικόνα 39), (491).



Εικόνα 39. Η συχνότητα των βαριατρικών επεμβάσεων παγκοσμίως από το 2003 στο 2008 και 2011. RYGB; γαστρική παράκαμψη, AGB: ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος, SG: επιμήκης γαστρεκτομή, BPD/DS: χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλική εκτροπή. (Από Buchwald H, Oien D. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013 Apr;23(4):427-36) (491)

Οι βάσεις για τη θέσπιση διεθνών ενδείξεων μπήκαν με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας του 1991 (492) Σύμφωνα με αυτές η

χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται σε νοσογόνα παχύσαρκους ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 40 \text{ kg/m}^2$ ή $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ με συνωδά νοσήματα που μπορούν να βελτιωθούν με απώλεια βάρους (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο, αναπνευστική νόσος και μυοσκελετικές παθήσεις) . Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν επιδιώξει απώλεια βάρους με δίαιτα ή άσκηση χωρίς επιτυχία, να είναι καλά ενημερωμένοι και να έχουν ισχυρό κίνητρο να συμμορφωθούν με τις ιατρικές οδηγίες και να μην πάσχουν από σοβαρά ψυχολογικά νοσήματα.

Οι κατευθυντήριες αυτές οδηγίες αναπροσαρμόζονται με την πάροδο του χρόνου ώστε να περιλαμβάνουν ολοένα και περισσότερες περιπτώσεις όσο η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των βαριατρικών επεμβάσεων αυξάνεται. Σύμφωνα με την τελευταία έκδοση των οδηγιών του NICE (National Institute for Health and Care Excellence) το Νοέμβριο του 2014 οι ενδείξεις διατηρούνται και προστίθεται ορισμένα νέα στοιχεία όπως η διενέργεια της επέμβασης θα πρέπει να γίνεται σε τριτοβάθμιο κέντρο.

Επιπλέον η χειρουργική επέμβαση αποτελεί επιλογή για άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} > 50 \text{ Kg/m}^2$, όταν οι άλλες θεραπείες είναι αναποτελεσματικές.

Η ορλιστάτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διατήρηση ή την μείωση του βάρους πριν από τη χειρουργική επέμβαση όταν υπάρχει μακρά αναμονή πριν από αυτή.

Θα πρέπει προεγχειρητικά μια ομάδα από ειδικούς να εκτιμά τον ασθενή για τον περιεγχειρητικό κίνδυνο, το όφελος από τους κινδύνους της παχυσαρκίας και πιθανές διατροφικές διαταραχές.

Να υπάρχει συστηματική μετεγχειρητική παρακολούθηση από διαιτολόγο και χειρουργό.

Γενικά δεν συνιστάται χειρουργική αντιμετώπιση στα παιδιά και σε νεαρά άτομα εκτός από εξαιρετικές περιπτώσεις και όταν έχουν σχεδόν ολοκληρώσει την ανάπτυξή τους.

Επίσης συνιστάται πλέον η εξέταση της πιθανότητας για βαριατρική χειρουργική σε άτομα με $\Delta\text{ΜΣ}$ 30 ως 34.9 με νεοεμφανιζόμενο Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Ενώ δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για τη βαριατρική χειρουργική, σχετικές αντενδείξεις είναι η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, η ασταθής στηθάγχη, η αναπνευστική νόσος τελικού σταδίου, ενεργός νεοπλασία, κίρρωση με πυλαία υπέρταση, εξάρτηση από αλκοόλ ή ναρκωτικές ουσίες ή σοβαρή νοητική καθυστέρηση. Επίσης η νόσος του Crohn είναι απόλυτη αντένδειξη για γαστρικό δακτύλιο και σχετική αντένδειξη για γαστρική παράκαμψη ή χολοπαγκρεατική εκτροπή (493).

5.3.4 Τύποι συχνότερων επεμβάσεων

Με πάνω από 60 χρόνια διαρκούς αναζήτησης για την ιδανική βαριατρική επέμβαση έχουν διαμορφωθεί τέσσερις βασικοί τύποι επεμβάσεων που κατατάσσονται σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης τους:

1. από τις δυσαπορροφητικές επεμβάσεις έχει επικρατήσει η χολοπαγκρεατική παράκαμψη με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή,
2. από τις περιοριστικές ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος,
3. από τις μεικτές η γαστρική παράκαμψη με τις παραλλαγές της
4. και από τις ορμονικές / ανορεξιολγόνες η επιμήκης γαστρεκτομή.

Η συχνότητα της κάθε μιας αλλάζει ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών και τις προτιμήσεις της βαριατρικής χειρουργικής κοινότητας στις διάφορες ηπείρους (Πίνακας 12). Ωστόσο όσο περισσότερα δεδομένα γίνονται διαθέσιμα τόσο περισσότερες τροποποιήσεις και συστάσεις θα προκύπτουν για την καθεμιά από αυτές. Άλλωστε ο Mason δήλωσε το 2004 ότι « Η καλύτερη δια βίου θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας απομένει να ανακαλυφθεί» και η δήλωσή του εξακολουθεί να είναι το ίδιο επίκαιρη σήμερα.

Attribute	Gastric band	RYGB	Sleeve gastrectomy	BPD +/- DS
Safe	+++	++	++	+
Effective	++	++	++	+++
Durable	+++	+++	?	+++
Side effects	+	++	+	++
Reversible easily	Yes	No	No	No
Minimally invasive	+++	++	++	+
Controllable/adjustable	Yes	No	No	No
Low revision rate	+	+	?	+
Requires follow up	+++	++	+	++

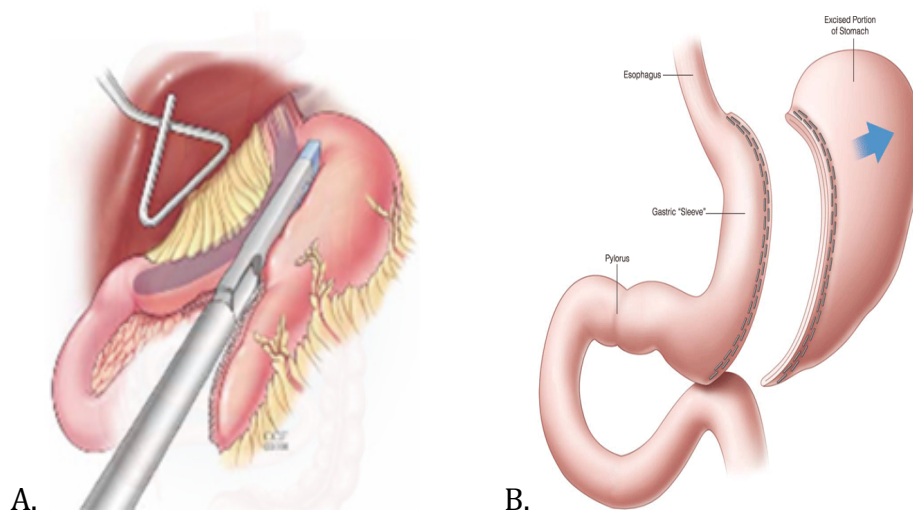
Πίνακας 12. Σύγκριση των χαρακτηριστικών των διάφορων χαρακτηριστικών επεμβάσεων. (Από Paul E O'Brien *Bariatric surgery: Mechanisms, indications and outcomes Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25 (2010) 1358–1365) (494)

Επιμήκης γαστρεκτομή

Τεχνική

Η επέμβαση αυτή όπως έχει διαμορφωθεί σήμερα γίνεται κυρίως λαπαροσκοπικά και συνήθως χρησιμοποιούνται πέντε τροκάρ με παρόμοια τοποθέτηση όπως και στην γαστρική παράκαμψη, η ακριβής θέση του όμως ποικίλει ανάλογα με την προτίμηση του χειρουργού. Ο ασθενής είναι ασφαλισμένος στο χειρουργικό τραπέζι που τοποθετείται σε αντίστροφη Trendelenbourg θέση για το μεγαλύτερο μέρος της επέμβασης προκειμένου να απομακρυνθούν τα σπλάγχνα από το χειρουργικό πεδίο. Επίσης το ήπαρ απομακρύνεται από το χειρουργικό πεδίο μέσω ειδικού λαπαροσκοπικού αγκίστρου ήπατος. Στη συνέχεια διανοίγεται ο γαστροκολικός σύνδεσμος με διατομή των γαστρεπιπλοϊκών αγγείων στο μείζων τόξο ξεκινώντας σε μια απόσταση από 4 ώ 7 εκ. από τον πυλωρό με ψαλίδι υπερήχων ή ενεργειακή διαθερμία τύπου LigaSure (Ligasure®, Tyco, Mansfield, MA, USA.) Η παρασκευή αυτή εκτείνεται μέχρι τη γωνία του Hiss και περιλαμβάνει τη διατομή των βραχέων γαστρικών αγγείων. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται πλήρης κινητοποίηση του στομάχου που ολοκληρώνεται με διατομή των συνδέσεων μεταξύ του θόλου του στομάχου και του αριστερού σκέλους του διαφράγματος. Ακολουθεί η εκτομή του μείζονος τόξου με διαδοχικές πυροδοτήσεις αυτόματου λαπαροσκοπικού

κοπτοράπτη (όπως το EndoGIA®, Tyco). Η εκτομή γίνεται με τη βοήθεια οδηγού που καθορίζει το μέγεθος του εναπομείναντος στομάχου. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται είτε ορογαστρικό κηρίο (διαφορετικής διαμέτρου ανάλογα με την προτίμηση της χειρουργικής ομάδας) που εισάγεται στο στομάχι και προωθείται ως τον πυλωρό ή ορισμένοι περιγράφουν την χρήση γαστροσκοπίου για τον ίδιο σκοπό. Η γραμμή συρραφής στη συνέχεια ενισχύεται με συνεχές ράμμα. Τέλος ελέγχεται η χωρητικότητα του νεοστόμαχου και γίνεται έλεγχος διαφυγής με διάλυμα μπλε του μεθυλενίου ή με γαστροσκόπηση. Τέλος ορισμένοι περιγράφουν την ενίσχυση της γραμμής συρραφής με επίπλου για την αποφυγή της διαφυγής.



Εικόνα 40. Επιμήκης γαστρεκτομή A. Τεχνική B. Τελικό αποτέλεσμα

Αποτελέσματα

Η συνολική απώλεια βάρους με την επέμβαση αυτή είναι αρκετά ικανοποιητική. Σύμφωνα με την πρώτη μεγάλη συστηματική ανασκόπηση για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της επέμβασης που έγινε το 2009 ο ΔΜΣ μειώθηκε από μέσο όρο 51.2 kg/m² σε 37.1 Kg/m² και η επί τοις % απώλεια του πλεονάζοντος βάρους ήταν 55.4% (με μέση μετεγχειρητική παρακολούθηση 3 έτη) (495).

Επίσης φαίνεται η επέμβαση οδηγεί σε βελτίωση ή ίαση του σακχαρώδους διαβήτη μεταξύ 60-80% (496) και βελτίωση των συνοσηροτήτων που συνδέονται με την παχυσαρκία όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η αποφρακτική άπνοια και η κατάθλιψη (497).

Ακόμη πιο πρόσφατες μελέτες με τη χρήση εθνικών βάσεων δεδομένων για βαριατρικές επεμβάσεις δείχνουν παρόμοια αποτελέσματα και επιβεβαιώνουν την διατήρηση της απώλειας βάρους μακροπρόθεσμα με 60% σε πέντε έτη (498) και εξ' ίσου καλά αποτελέσματα σε 8-9 έτη (496).

Long-term follow-up after sleeve gastrectomy

Investigator	Patients (n)	Preoperative BMI (kg/m ²)	Follow-up (yr)	Weight loss
Johnston et al. [75] (M+M procedure)	16	46	5	61%EWL
Weiner et al. [76]	8	62	5	-17 BMI
Himpens et al. [36]	41	39	6	53%EWL
Bohdjalian et al. [17]	26	48	5	55%EWL
Sarela et al. [64]	20	46	8-9	69%EWL*
D'Hondt et al. [26]	23	39	6	56%EWL

BMI = body mass index; M+M = Magenstrasse and Mill; EWL = excess weight loss; LSG = laparoscopic sleeve gastrectomy.

Πίνακας 13. Μακροχρόνια αποτελέσματα μετά από επιμήκη γαστρεκτομή. (Από ASMBS Clinical Issues Committee Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure Surgery for Obesity and Related Diseases 8 (2012) e21-e26)(496)

Επιπλοκές

Οι κυριότερες επιπλοκές σχετίζονται με την παρουσία της μακράς γραμμής συρραφής και είναι κυρίως η διαφυγή (1.2- 2.7%), η αιμορραγία (1.0-1.6%) και η στένωση (0.5-0.9%) ενώ η συνολική θνησιμότητα είναι 0.17 ως 0.24% (499).

Μηχανισμός δράσης

Αρχικά η επέμβαση θεωρήθηκε περιοριστική άλλα σταδιακά φάνηκε ότι αυτός ο μηχανισμός δεν ήταν αρκετός για να εξηγήσει την πολύπλοκη δράση της. Σε αυτό συντέλούσε το γεγονός ότι η χωρητικότητα του νεοστόμαχου ήταν από 60 (500) ως 200 ml (501) ενώ η εμπειρία με τις καθαρά περιοριστικές επεμβάσεις δείχνει ότι η γαστρική χωρητικότητα πρέπει να είναι λιγότερη από 30 ml προκειμένου να επιτυγχάνεται απώλεια βάρους.

Φαίνεται λοιπόν ότι ο μηχανισμός μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η απώλεια βάρους και η βελτίωση των μεταβολικών παραγόντων είναι περισσότερο πολύπλοκος.

Περαιτέρω έρευνα έδειξε ότι μικρότερος όγκος τροφής προκαλεί πρώιμη διάταση του στομάχου και ενεργοποίηση πιεσοϋποδοχέων στο γαστρικό τοίχωμα. Αυτά τα σήματα μεταφέρονται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου στον μονήρη πυρήνα του στελέχους απ' όπου μεταφέρονται στον υποθάλαμο και στον εγκεφαλικό φλοιό και σηματοδοτούν πρώιμο αίσθημα κορεσμού (502). Επιπλέον η αφαίρεση του θόλου του στομάχου απομακρύνει την κύρια πηγή γκρελίνης με αποτέλεσμα την μείωση της ορεξιογόνου αυτής ορμόνης μετεγχειρητικά (97) που παραμένει μακροχρόνια χαμηλή (503).

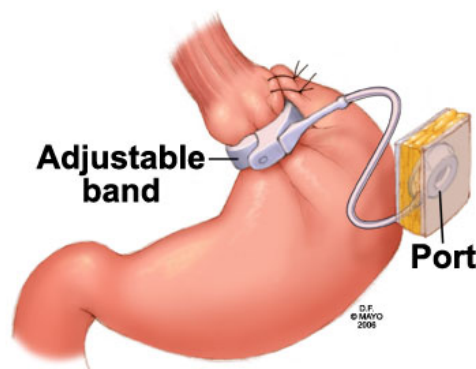
Επιπλέον όπως έδειξαν οι Μελισσάς και συν. (504, 505) με την επέμβαση επιτυγχάνεται ταχύτερη κένωση του γαστρικού σωλήνα και ταχεία δίοδος της τροφής στο έντερο και αυτό πιθανώς να εμπλέκεται με την πρώιμη βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης που παρατηρείται ακόμη και πριν τη σημαντική απώλεια βάρους. Φαίνεται ότι η ταχύτερη άφιξη της τροφής στον τελικό ειλέο ερεθίζει τα L κύτταρα με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ινκρετινών όπως το PYY και το GLP-1 (97).

Γαστρικός δακτύλιος

Τεχνική

Εξαιτίας της σημαντικής συχνότητας επιπλοκών με την περιγαστρική τεχνική τοποθέτησης του LAP-BAND τελικά επικράτησε η τεχνική που αρχικά περιγράφηκε από τον Forsell για την τοποθέτηση του Swedish Adjustable Gastic Band (SAGB) και καλείται «pars flaccida». Η τεχνική αυτή έχει την ίδια αποτελεσματικότητα στην απώλεια βάρους αλλά έχει εντυπωσιακά μικρότερα ποσοστά ολίσθησης και διάβρωσης του δακτυλίου. Με την τεχνική αυτή δημιουργείται ένα εικονικό pouch 1 εκ. κάτω από την οισοφαγογαστρική συμβολή. Ο ηπατογαστρικός σύνδεσμος διανοίγεται και δημιουργείται μια σήραγγα πίσω από το στομάχι πάνω από το επίπεδο του επιπλοϊκού θυλάκου. Επιπλέον παρασκευή κινητοποιεί το μείζον τόξο στη γωνία του His. Δημιουργείται έτσι μια μικρή οπισθογαστρική σήραγγα που επιτρέπει μόνο την δίοδο του δακτυλίου. Με αυτόν τον τρόπο το στομάχι παραμένει καθηλωμένο στις ίνες του αριστερού και δεξιού διαφραγματικού σκέλους και

ταυτόχρονα ο δακτύλιος παραμένει σε σταθερή θέση. Ενισχυτικά ράμματα τοποθετούνται στην συνέχεια αναδιπλώνοντας την πρόσθια επιφάνεια του στομάχου πάνω από τον δακτύλιο προκειμένου να τον κρατήσουν καθηλωμένο. Κατά την τοποθέτηση ένα ρυθμιστικό μπαλόνι μπορεί να τοποθετηθεί στο στομάχι και να βοηθήσει στο σχηματισμό ενός γαστρικού θυλάκου χωρητικότητας 15-25 ml. Ο γαστρικός δακτύλιος συνδέεται στη συνέχεια με ένα υποδόριο port το οποίο μπορεί να γεμίζει με φυσιολογικό ορό και να αυξομειώνει καθ' επίκληση την διάμετρο του δακτυλίου (506).



Εικόνα 41. Τελική μορφή του προσαρμοζόμενου γαστρικού δακτυλίου με την υποδόρια τοποθέτηση του port.

Αποτελέσματα

Ο γαστρικός δακτύλιος είναι αρκετά αποτελεσματικός στην απώλεια βάρους και προκαλεί περίπου 50% απώλεια του πλεονάζοντος βάρους (Excess Body Weight Loss-EBWL) (507). Ωστόσο αυτή η απώλεια επέρχεται σταδιακά με περίπου 35% EBWL τους 6 μήνες, 40% στους 12 μήνες και 50% στα 2 έτη (508), ενώ μπορεί και να υπερβαίνει την αποτελεσματικότητα της γαστρικής παράκαμψης μετά τα 3 έτη (506) Προκειμένου όμως να αποδώσει τόσο καλά θα πρέπει ο ασθενής να ελέγχεται συχνά και το μέγεθος του δακτυλίου να προσαρμόζεται ανάλογα με την απώλεια βάρους και τα συμπτώματα. Παρά τα σχετικά καλά αποτελέσματα ένα 25% των ασθενών αποτυγχάνει να χάσει το του 50% πλεονάζοντος βάρους ακόμη και 5 χρόνια μετά την επέμβαση (507).

Όσον αφορά τις συνοσηρότητες ο σακχαρώδης διαβήτης βελτιώνεται κατά 90% και τα αντιδιαβητικά φάρμακα μειώνονται κατά 64% (509). Ωστόσο η βελτίωση του διαβήτη ακολουθεί την μείωση του βάρους και είναι ανάλογη με αυτή σε αντίθεση με την γαστρική παράκαμψη ή την χολοπαγκρεατική εκτροπή που η βελτίωση του διαβήτη προηγείται της απώλειας βάρους. Επίσης βελτιώνονται τα συμπτώματα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης κατά 89%, της αποφρακτικής άπνοιας από 33% σε 2% (510).

Επιπλοκές

Το κύριο πλεονέκτημα της επέμβασης αυτής είναι η σχετική ασφάλειά της. Η πρώιμη θνησιμότητα είναι 0.05-0.4% (511) που είναι σαφώς μικρότερη από το 0.5 % της λαπαροσκοπικής γαστρικής παράκαμψης (512) και 1.1% της λαπαροσκοπικής χολοπαγκρεατικής εκτροπής (507). Ωστόσο οι επιπλοκές αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου με 40% στα 10 χρόνια.

Οι πιο συχνές επιπλοκές περιλαμβάνουν την πρώιμη απόφραξη μετά την τοποθέτηση και επιπλοκές σχετιζόμενες με το port ή με τον δακτύλιο όπως πρόπτωση του στομάχου, διάβρωση του τοιχώματος ή ολίσθηση του δακτυλίου

Γαστρική παράκαμψη

Τεχνική

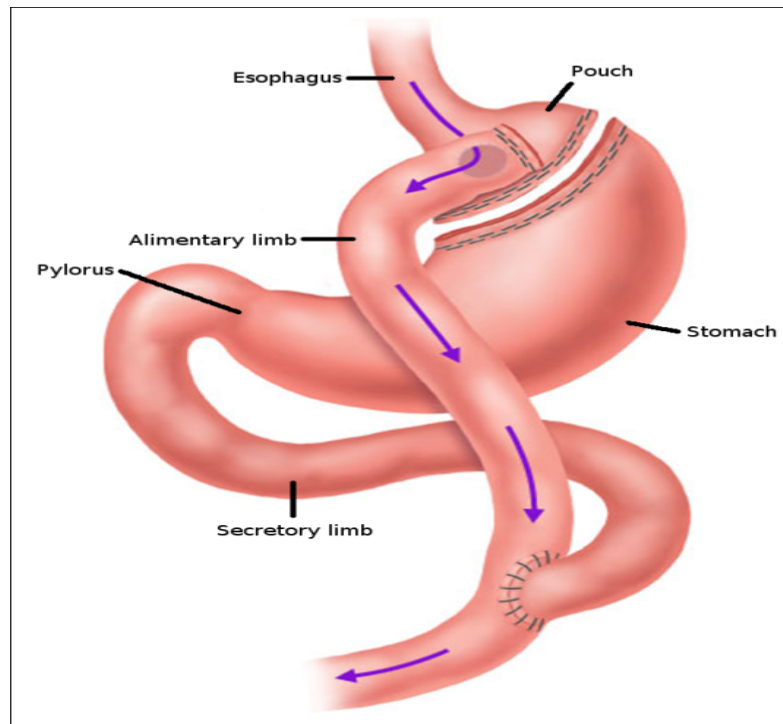
Από την εισαγωγή της στην φαρέτρα της βαριατρικής χειρουργικής το 1994 η επέμβαση αυτή κέρδισε σταδιακά μεγάλη δημοτικότητα και σήμερα αποτελεί μια από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες ανά τον κόσμο. Η τεχνική που έχει επικρατήσει σήμερα περιλαμβάνει διατομή του στομάχου για το σχηματισμό ενός γαστρικού θυλάκου και αναδιάταξη του λεπτού εντέρου με μια Roux-en-Y αναστόμωση. Το μέγεθος του γαστρικού θυλάκου είναι ιδιαίτερα σημαντικό μια και φαίνεται ότι όσο μικρότερο είναι τόσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια βάρους (513). Οι περισσότεροι χειρουργοί επιλέγουν το επίπεδο διατομής παίρνοντας σαν

σημείο αναφοράς την οισοφαγογαστρική συμβολή ή μετρώντας αγγειακά τόξα.

Για τη δημιουργία της Roux έλικας γίνεται διατομή της νήστιδας περιφερικά του συνδέσμου του Treitz και μεταφορά του κεντρικού τμήματος της νήστιδας στην άνω κοιλία όπου αναστομώνεται με το γαστρικό θύλακο για να σχηματίσει την τροφοφόρο (Roux) έλικα. Μεταξύ των χειρουργών υπάρχουν ωστόσο παραλλαγές όσον αφορά την μέθοδο της αναστόμωσης και την τοποθέτηση της έλικας. Για την γαστρεντερική αναστόμωση οι περισσότεροι χρησιμοποιούν κυκλικό αναστομωτήρα. Αρχικά επικράτησε η διάμετρος των 21 mm αλλά αρκετές μελέτες δείχνουν ότι διάμετρος των 25 mm συνδυάζεται με λιγότερες διαφυγές χωρίς επιπτώσεις στην απώλεια βάρους (514). Το κεντρικό τμήμα της νήστιδας καλείται επίσης χολοπαγκρεατική έλικα και συνήθως συνδέεται στην τροφοφόρο έλικα 75-150 εκ περιφερικά της γαστρονηστιδοστομίας. Με αυτή την «αναδιαμόρφωση» η τροφή παρακάμπτει το περιφερικό τμήμα του στομάχου, το δωδεκαδάκτυλο και ένα μικρό τμήμα της νήστιδας που προσδίδει και ένα ποσοστό δυσαπορρόφησης στην επέμβαση (493).

Ένα σημαντικό σημείο είναι ο καθορισμός του κατάλληλου μήκους της έλικας Roux. Σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \leq 50 \text{ kg/m}^2$ δεν φαίνεται να υπάρχει κάποιο πλεονέκτημα η τροφοφόρος έλικα να έχει μήκος μεγαλύτερο των 150 εκ. (515-517).

Αντίθετα σε ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} > 50 \text{ kg/m}^2$ φαίνεται ότι έλικα 250 εκ. δίνει κάποιο πλεονέκτημα στην απώλεια βάρους (517) ενώ έλικες μεγαλύτερες των 300 εκ οδηγούν μεν σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους αλλά με το κόστος των διατροφικών ελλείψεων που συχνά απαιτούν επανεπέμβαση. (518,519)



Εικόνα 42. Η γαστρική παράκαμψη όπως εφαρμόζεται σήμερα.

Αποτελέσματα

Η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την επέμβαση κυμαίνεται μεταξύ 60-70% EWL , με πάνω από 75% βελτίωση στη νοσηρότητα της παχυσαρκίας. Γενικά αυτά τα αποτελέσματα είναι καλύτερα από αυτά του γαστρικού δακτυλίου (50% EWL με λιγότερο προβλέψιμη βελτίωση στην συνοσηρότητα) αλλά είναι χειρότερα από της χολοπαγκρεατικής παράκαμψης με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή που επιτυγχάνει 70-80% EWL με εξαιρετική βελτίωση των συνοδών νοσημάτων (Πίνακας 13) (507).

Επέμβαση	Ίαση του Σακχαρώδους Διαβήτη	Βελτίωση της Υπερλιπιδαιμίας	Ίαση της υπέρτασης	Ίαση της Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας
Γαστρικός Δακτύλιος	47.8%	71.1%	38.4%	94.6%
Γαστρική Παράκαμψη	83.8%	93.6%	75.4%	86.6%
Χολοπαγκρεατική παράκαμψη	97.9%	99.5%	81.3%	95.2%

Πίνακας 14. Βελτίωση των νοσηρών καταστάσεων που συνοδεύουν την παχυσαρκία με τις διαφορετικές βαριατρικές επεμβάσεις.

(Από Buchwald H, et al (2004) *Bariatric surgery, a systematic review and meta-analysis.* JAMA 292:1724-1728) (507)

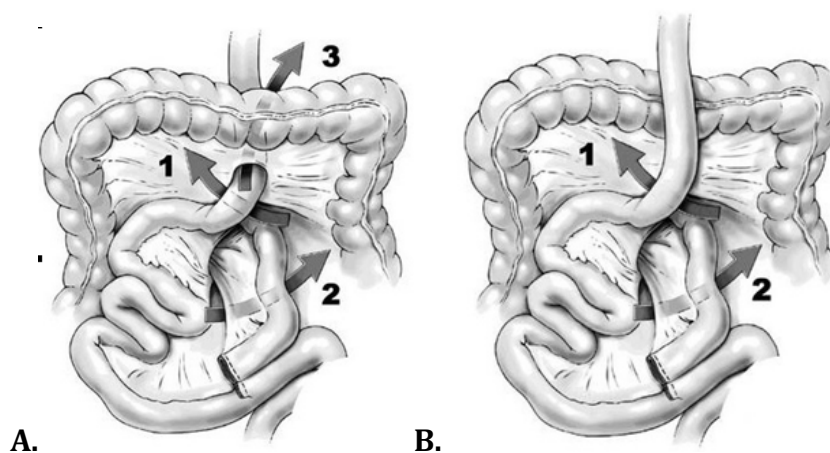
Επιπλοκές

Η θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 0.3% σε σειρές περιστατικών μέχρι 1% σε ελεγχόμενες μελέτες και η συνολική συχνότητα των επιπλοκών 18.7% (511).

Οι συχνότερες άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι η λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος (2.98%), η αναστομωτική διαφυγή (2.05%), η αιμορραγία (1.93%), εντερική απόφραξη (1.73%), και πνευμονική εμβολή (0.41%), ενώ συχνότερες όψιμες επιπλοκές είναι η στένωση της αναστόμωσης (4.73%), εντερική απόφραξη (3.15%) και μετεγχειρητική κοιλιοκήλη (0.47%) (521), ενώ αναστομωτικά έλκη παρατηρούνται στο 2% (522).

Μια ιδιαίτερα σημαντική επιπλοκή της επέμβασης είναι η ανάπτυξη εσωτερικής κήλης λόγω της προβολής του εντέρου δια των ελλειμμάτων του μεσεντερίου που προκύπτουν από αυτή. Τα ελλείμματα αυτά διευρύνονται με την απώλεια βάρους και συνήθως οι εσωτερικές κήλες εμφανίζονται στην όψιμη μετεγχειρητική περίοδο.

Η επίπτωση των εσωτερικών κηλών στη λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη είναι μεταξύ 3 -4.5% και είναι μεγαλύτερη από στην ανοιχτή προσέγγιση λόγω λιγότερων συμφύσεων (523).



Εικόνα 43. Σχηματική αναπαράσταση των ελλειμμάτων του μεσεντερίου μετά από γαστρική παράκαμψη με τοποθέτηση της τροφοφόρου έλικας A. Διαμεσοκολικά και B. Εμπροσθοκολικά. χώρος του Peterson, (2) οπισθίως της νηστιδονηστιδικής αναστόμωσης, (3) δια του εγκαρσίου μεσόκολου.

(Από Young Kim and Peter F. Crookes (2014). *Complications of Bariatric Surgery, Essentials and Controversies in Bariatric Surgery*) (524)

Δυνητικά η εσωτερική κήλη μπορεί να προκύψει σε τρεις κυρίως θέσεις (1) στο χώρο του Peterson, (2) οπισθίως της νηστιδονηστιδικής αναστόμωσης, (3) δια του εγκαρσίου μεσόκολου. Με την τοποθέτηση της τροφοφόρου έλικας εμπροσθοκολικά ορισμένες μελέτες αναφέρουν λιγότερη συχνότητα αυτής της επιπλοκής. Η επιπλοκή αυτή είναι πολύ σημαντική γιατί μπορεί να οδηγήσει σε περίσφιξη απόφραξη και ισχαιμική νέκρωση του λεπτού εντέρου.

Μετεγχειρητικά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά για διατροφικές ελλείψεις και να λαμβάνουν χρονίως συμπληρώματα όπως πολυβιταμίνες, B12 (κοβαλαμίνη), B1(θειαμίνη), φολικό οξύ, βιταμίνη A, ασβέστιο και βιταμίνη D ή σίδηρο. Όταν το δυσασποροφητικό κομμάτι της επέμβασης είναι ιδιαίτερα έντονο μπορεί να αναπτυχθεί ακόμη και πρωτεϊνικός υποσιτισμός που να απαιτεί

εντερική ή και παρεντερική διατροφή ή και αναστροφή της επέμβασης (525).

Χολοπαγκρεατική παράκαμψη με ή χωρίς δωδεκαδακτυλική εκτροπή

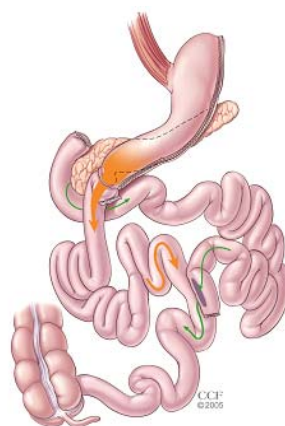
Τεχνική

Η βασική τεχνική για την χολοπαγκρεατική παράκαμψη και χολοπαγκρεατική εκτροπή περιλαμβάνει η διαίρεση του λεπτού εντέρου 250 εκ από την ειλεοτυφλική βαλβίδα με αυτόματο κοπτοράπτη και στη συνέχεια δημιουργία της χολοπαγκρεατικής έλικας με αναστόμωση του κεντρικού τμήματος της διατομής με ένα σημείο του ειλεού 100 εκ από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Η αναστόμωση αυτή γίνεται με αυτόματο συρραπτικό 60 mm με κασέτα αγγειακού τύπου. Το περιφερικό τμήμα της διατομής φέρεται σαν τροφοφόρος έλικα στην άνω κοιλία. Εν'τω μεταξύ μια επιμήκης γαστρεκτομή στην άνω κοιλία έχει δημιουργήσει ένα γαστρικό «μανίκι» χωρητικότητας περίπου 100 ml. Το δωδεκαδάκτυλο διατέμνεται 3 εκ περιφερικά του πυλωρού και το κεντρικό τμήμα του συνδέεται με μια δωδεκαδακτυλοειλεϊκή αναστόμωση με την τροφοφόρο έλικα και έτσι αποκαθιστάται η συνέχεια του γαστρεντερικού σωλήνα. Η αναστόμωση αυτή μπορεί να γίνει με κυκλικό αναστομωτήρα, ευθύ κοπτοράπτη ή με το χέρι ενώ η θέση της τροφοφόρου έλικας μπορεί να είναι εμπροσθοκολική ή οπισθοκολική (Εικόνα 44). Συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι περισσότερες διαφυγές παρατηρούνται με τον κυκλικό αναστομωτήρα (526).

Στο τέλος της επέμβαση οι περισσότεροι κλείνουν τα μεσεντερικά ελλείμματα ενώ πολλοί πραγματοποιούν χολοκυστεκτομή (μια και συχνότητα μετεγχειρητικής χολοκυστίτιδας περιγράφεται από 6 ως 25%) , σκωληκοειδεκτομή και ηπατική βιοψία (527).

Το μήκος των ελίκων καθορίζει την ισορροπία μεταξύ της απώλειας βάρους και των επιπλοκών. Μια κοινή έλικα που είναι πολύ μακριά θα οδηγήσει σε ανεπαρκή απώλεια βάρους ενώ μια πολύ βραχεία έλικα εξουθενωτικές διάρροιες και τροφικές ελλείψεις (493).

Το ακριβές μήκος της κοινής έλικας αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας Hess και συν. (528) αναφέρουν εξαιρετικά αποτελέσματα με καταμέτρηση διεγχειρητικά του συνολικού μήκους του λεπτού εντέρου του ασθενούς και κατανομή του 10% αυτό στην κοινή έλικα και 40% στην τροφοφόρο έλικα. Αντίστοιχα μια μεγάλη Ισπανική μελέτη με εξίσου εξαιρετικά αποτελέσματα προτείνει κοινή έλικα 60 εκ και τροφοφόρο έλικα 200-360 εκ. (529).



Εικόνα 44. Τελική μορφή χολοπαγκρεατικής παράκαμψης με δωδεκαδακτυλική εκτροπή.

Αποτελέσματα

Η επέμβαση αυτή έχει εντυπωσιακά αποτελέσματα στην απώλεια βάρους κυρίως τους πρώτους 12 μετεγχειρητικούς μήνες και διατηρείται για μακρό χρονικό διάστημα μετεγχειρητικά φτάνοντας μέχρι και 77% EWL στα 10 έτη (Πίνακας 13) (530).

Επίσης επηρεάζει σημαντικά τις συνοσηρότητες της παχυσαρκίας με 90% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη να σταματούν τα αντιδιαβητικά φάρμακα σε 12-36 μήνες από την επέμβαση (531). Αντίστοιχα από τους υπερτασικούς 50-80% ιόνται ενώ ένα 10% βελτιώνονται (532) και 98% των ασθενών με αποφρακτική υπνική άπνοια θα έχουν λύση των συμπτωμάτων τους (533).

Percent EBWL after bariatric procedures ^[145]

Operation	Mean follow-up (years)								
	1	2	3	4	5	7	8	10	
BPD	% EBWL	71.8	75.1	76.3	75.5	73.3	69	75.8	77.0
	Aggregate N	896	1623	410	410	174	89	405	122
	# studies	4	3	4	3	3	1	2	1
RGB (proximal)	% EBWL	67.3	67.5	62.5	58.0	58.2	55.0		52.5
	Aggregate N	1627	385	285	509	176	2		194
	# studies	7	5	4	4	3	1		2
AGB	% EBWL	42	57.2	54.8	54.5	55.2	51.0	59.3*	
	Aggregate N	4456	3383	3104	1435	640	29	100	
	# studies	11	11	12	9	5	2	1	

* 42 patients with 8-year follow-up and band not removed ^[146]

Πίνακας 15. Συγκριτική απώλεια βάρους στις διάφορες βariatricές επεμβάσεις.

(Από O'Brien PE, et al. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg* 2006;16:1032-1040)(534)

Οι επιπλοκές ωστόσο είναι αρκετά σημαντικές με θνησιμότητα από 2.5 μέχρι 7.6% σε διάφορες σειρές. Επίσης σοβαρές επιπλοκές που μπορεί να συμβούν μέχρι και στο 25% των ασθενών και μπορεί να περιλαμβάνουν πρώιμη αναστομωτική διαφυγή, διαφυγή από το κολόβωμα του δωδεκαδακτύλου, ενδοκοιλιακή συλλογή και λοίμωξη, αιμορραγία και θρομβοεμβολικά επεισόδια ή αργότερα εντερική απόφραξη, εγκολεασμό ή στένωση (193).

Λόγω του έντονα δυσαπορροφητικού χαρακτήρα της επέμβασης σημαντικό πρόβλημα είναι και οι διατροφικές ελλείψεις που αναπτύσσονται με τα χρόνια. Κοινές είναι η διάρροια, κυρίως με βραχεία κοινή έλικα, η σιδηροπενική αναιμία, η έλλειψη ασβεστίου, δυσαπορρόφηση βιταμίνης D που μπορεί να εκδηλωθούν ως δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Επίσης χρειάζεται λήψη συμπληρωματικών λιποδιαλυτών βιταμινών, κυρίως A, D και K σε υδατοδιαλυτή μορφή. Υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για τα συμπληρώματα που πρέπει να λαμβάνουν οι ασθενείς αυτοί (535) και θα πρέπει να εξετάζονται για το σκοπό αυτό τουλάχιστον ετησίως.

B. Ερευνητικό ερώτημα Σκοπός και Σχεδιασμός της μελέτης

Λόγω του τεράστιου μεγέθους του προβλήματος της παχυσαρκίας σήμερα όλο και μεγαλύτερο ποσοστό της ιατρικής κοινότητας αρχίζει να αντιλαμβάνεται την σοβαρότητά του και να εμπλέκεται με έμμεσο ή άμεσο τρόπο με την αντιμετώπισή του. Ωστόσο αν και κάποιες βασικές αρχές για τα αίτια της παχυσαρκίας είναι γνωστές, ουσιαστικά δεν μπορούμε να πούμε ότι γνωρίζουμε σε βάθος την παθοφυσιολογία της νόσου. Επιπλέον ενώ φαίνεται ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και οι νοσηρότητα που την συνοδεύει σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τον μεταβολισμό της γλυκόζης, την αντίσταση στην ινσουλίνη και τις διάφορες βιολογικά ενεργές ουσίες που απελευθερώνονται από τον λιπώδη ιστό και πάλι δεν μπορούμε να πούμε ότι έχουμε αποκωδικοποιήσει πλήρως αυτή τη σχέση. Τέλος ενώ γνωρίζουμε ότι οι βαριατρικές επεμβάσεις προκαλούν αποτελεσματική απώλεια βάρους και βελτίωση ή ίαση του σακχαρώδους διαβήτη ενεργοποιώντας μεταβολικούς μηχανισμούς που προηγούνται της απώλειας βάρους, η ακριβής φύση των μηχανισμών αυτών δεν είναι γνωστή.

Μια από τις δημοφιλέστερες βαριατρικές επεμβάσεις σήμερα είναι και η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή. Η σημασία της επέμβασης αυτής είναι πολύ μεγάλη γιατί ενώ αποδεδειγμένα προκαλεί επαρκή απώλεια βάρους, ο μηχανισμός με τον οποίο το επιτυγχάνει είναι πολύ πιο πολύπλοκος από αυτόν που πιστευόταν αρχικά και ακόμη δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η επέμβαση αυτή περιλαμβάνει απλή εκτομή του τμήματος του σώματος και του θόλου του στομάχου και αρχικά σχεδιάστηκε σαν περιοριστική. Ωστόσο σταδιακά αποκαλύφθηκε ότι η χωρητικότητα του νεοδημιουργηθέντος στομάχου είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτήν των αμιγώς περιοριστικών επεμβάσεων, όπως η κάθετη γαστροπλαστική και ο προσαρμοζόμενος γαστρικός δακτύλιος, που βασίζονται στην παρουσία γαστρικών θυλάκων 15-30 ml προκειμένου να είναι αποτελεσματικές (536).

Έτσι λοιπόν θα έπρεπε να αναζητηθεί ένας εναλλακτικός μηχανισμός δράσης που να εξηγεί την απώλεια βάρους. Σε αυτήν την κατεύθυνση συνέβαλλαν σημαντικά δυο κυρίως παρατηρήσεις : 1ον η ανακάλυψη από τους

Μελισσά και συν. (504,505) ότι η επέμβαση επιταχύνει το ρυθμό κένωσης του στομάχου και επομένως ενεργοποιεί μηχανισμούς που σχετίζονται με την κινητικότητα και την φυσιολογία του πεπτικού και 2ον η διαπίστωση ότι συνοδεύεται από αλλαγές των επιπέδων εντεροορμονών προκαλώντας μείωση των επιπέδων της ορεξιογόνου ορμόνης γκρελίνης (96) και αύξηση των επιπέδων PYY και GLP-1 (97). Όλες αυτές οι παρατηρήσεις γίνονται ακόμη πιο ενδιαφέρουσες αν τις συνδυάσει κανείς με τη διαπίστωση ότι η επιμήκης γαστρεκτομή συνοδεύεται από βελτίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης που επιτυγχάνεται στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο πριν ακόμη επέλθει ουσιαστική απώλεια βάρους (537).

Φαίνεται λοιπόν ότι η εκτομή του γαστρικού θόλου προκαλεί δύο κυρίως φαινόμενα: από τη μια αλλάζει τη μηχανική του στομάχου επιταχύνοντας την γαστρική κένωση και την απόδοση της τροφής στο λεπτό έντερο. Αυτό με τη σειρά του εκλύει αυξημένα επίπεδα εντεροορμονών και επηρεάζει έμμεσα το μεταβολισμό της γλυκόζης και την όρεξη. Από την άλλη η αφαίρεση των κυττάρων του θόλου μειώνει άμεσα τα επίπεδα της ορεξιογόνου εντεροορμόνης γκρελίνης.

Ωστόσο παρ' ότι φαίνεται ότι η επέμβαση αλλάζει τη γαστρική κινητικότητα αποδίδοντας ταχύτερα την τροφή στο δωδεκαδάκτυλο, δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια μελέτη που να μελετά την επίδραση της επέμβασης στην διάβαση της τροφής από τα διάφορα τμήματα του λεπτού εντέρου. Επίσης δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να αξιολογεί την επίδραση αυτή στην κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου σε σύγκριση με λεπτόσωμους μάρτυρες. Και τα δυο ερωτήματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά τόσο για να διευκρινίσουμε το μηχανισμό με τον οποίο η επιμήκης γαστρεκτομή προκαλεί απώλεια βάρους και μεταβολές των ινκρετινών, όσο και για να κατανοήσουμε βαθύτερα το μηχανισμό γένεσης της ίδιας της παχυσαρκίας από την σκοπιά της φυσιολογίας του γαστρεντερικού.

Γ. Ειδικό μέρος

▪ Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη του χρόνου διάβασης της τροφής από την στοματική κοιλότητα ως το τυφλό (orocecal time) σε παχύσαρκους πριν και μετά τη λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και σε λεπτόσωμους μάρτυρες.

Πιστεύουμε ότι η μελέτη και καταγραφή του χρόνου άφιξης της τροφής στα διάφορα τμήματα του γαστρεντερικού με ποσοτικό και αναπαραγωγίμο τρόπο θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε περαιτέρω τις αλλαγές που προκαλεί η επέμβαση στη φυσιολογία της γαστρεντερικής κινητικότητας και στην έκκριση εντεροορμονών. Επιπλέον η σύγκριση των χρόνων αυτών με τους αντίστοιχους χρόνους των λεπτόσωμων μαρτύρων, θα μας βοηθήσει να διαπιστώσουμε αν υπάρχουν διαφορές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού μεταξύ λεπτόσωμων και παχύσαρκων και αν ναι πως η επέμβαση παρεμβαίνει σε αυτές οδηγώντας σε απώλεια βάρους

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αναπαραγωγιμότητα των μετρήσεων, ώστε να είναι δυνατές οι συγκρίσεις μεταξύ των ατόμων και η εξαγωγή συμπερασμάτων, είναι η υιοθέτηση ενός τυποποιημένου συστήματος μελέτης της γαστρικής και εντερικής κινητικότητας. Στην περίπτωση της γαστρικής κινητικότητας η διαδικασία μελέτης έχει τυποποιηθεί σε τέτοιο βαθμό με τη βοήθεια της πυρηνικής ιατρικής ώστε να υπάρχουν έτοιμα υπολογιστικά προγράμματα που παρέχουν τις απαραίτητες τιμές με βάση προτυποποιημένες μετρήσεις. Αντίθετα στην περίπτωση του λεπτού (αλλά και του παχέος) εντέρου δεν υπάρχει μέχρι στιγμής συμφωνία ούτε στην βέλτιστη μέθοδο μελέτης ούτε στα μεγέθη αναφοράς, όπως οι συγκεκριμένοι χρόνοι.

Έτσι προκειμένου να απαντήσουμε στα ερωτήματά μας θεσπίσαμε μια πρωτότυπη μέθοδο μελέτης της κινητικότητας του λεπτού εντέρου και της ειλοφυλικής βαλβίδας και ορίσαμε κάποιους νέους χρόνους αναφοράς, αξιολογώντας προηγούμενες έρευνες της πυρηνικής ιατρικής στον τομέα αυτό. Η μέθοδος αυτή όχι μόνο εξυπηρέτησε άριστα το σκοπό του ερευνητικού ερωτήματος της παρούσας εργασίας αλλά και προτείνεται σαν ιδιαίτερα

αποτελεσματική για την τυποποίηση της μελέτης της κινητικότητας του έντερου και για άλλους σκοπούς.

▪ Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη εξελίχθηκε σε τρία στάδια αφού πρώτα το πρωτόκολλό της έλαβε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου και όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν αναλυτικά και υπέγραψαν γραπτή συγκατάθεση (βλέπε Παράρτημα 1).

Αρχικά μελετήθηκαν 21 παχύσαρκοι που επρόκειτο να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και 17 λεπτόσωμοι μάρτυρες. Καταγράφηκαν ο δείκτης μάζας σώματος και οι συνοσηρότητες τους. Στη συνέχεια κατανάλωσαν ένα ραδιοσημασμένο και προτυποποιημένο ημίρρευστο γεύμα, αντίστοιχο με αυτό που προτείνεται από τις διεθνείς οδηγίες μελέτης της κινητικότητας του στομάχου. Η δίοδος του ραδιοσημασμένου γεύματος από τα διάφορα τμήματα του πεπτικού καταγράφηκε με τη βοήθεια της γάμμα κάμερας. Οι μετρήσεις που προέκυψαν ομαδοποιήθηκαν με συγκεκριμένο τρόπο ώστε για κάθε ασθενή να εξαχθεί μια αριθμητική μέτρηση που να αντικατοπτρίζει την ποσότητα της τροφής που βρίσκεται στα διάφορα σημεία του γαστρεντερικού ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Αφού υπολογίστηκαν όλες οι τιμές και μεταφράστηκαν σε καμπύλες κινητικότητας, επιλέχθηκαν έξι χαρακτηριστικά χρονικά σημεία - σταθμοί στην πορεία της τροφής από το στόμα ως το τυφλό και οι τιμές τους υπολογίστηκαν και καταγράφηκαν για κάθε άτομο ξεχωριστά. Έτσι η πορεία της τροφής κατά μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα μεταφράστηκε και κωδικοποιήθηκε με έξι αριθμούς για τον καθένα από τους συμμετέχοντες.

Στη συνέχεια οι παχύσαρκοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και καταγράφηκαν οι άμεσες μετεγχειρητικές επιπλοκές και ημέρες νοσηλείας για το κάθε άτομο. Μετεγχειρητικά οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να σημειώνεται η απώλεια βάρους και οι τυχόν όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Τέλος στο τρίτο και τελευταίο στάδιο της μελέτης τέσσερις μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση οι παχύσαρκοι χειρουργημένοι κλήθηκαν ξανά και αφού κατανάλωσαν το ίδιο ραδιοσημασμένο γεύμα υπεβλήθηκαν στις ίδιες μετρήσεις με την προεγχειρητική φάση. Στη συνέχεια οι προκύπτουσες τιμές επεξεργάστηκαν στατιστικά και συγκρίθηκαν μεταξύ των παχύσαρκων και των λεπτόσωμων μαρτύρων, μεταξύ των παχύσαρκων προ- και μετεγχειρητικά (ο κάθε παχύσαρκος χρησιμοποιήθηκε σαν μάρτυρας του εαυτού του) και τέλος μεταξύ των παχύσαρκων μετεγχειρητικά και των λεπτόσωμων μαρτύρων προκειμένου να διεξαχθούν τα συμπεράσματα της μελέτης.

▪ Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη συμμετείχαν προοπτικά 21 νοσογόνα παχύσαρκοι ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, αφού ενημερώθηκαν αναλυτικά για τη μέθοδο και το σκοπό της και υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση. Αποτελούνταν από 13 γυναίκες και 8 άνδρες με μέση ηλικία 38 έτη (21 ως 53 έτη) και μέσο ΔΜΣ 46.8 kg/m^2 (35.8 έως 62.5). Οι ασθενείς αυτοί μελετήθηκαν δυο φορές: πρώτα προεγχειρητικά και ξανά 4 μήνες μετά την λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.

Επίσης μελετήθηκαν και 21 λεπτόσωμοι μάρτυρες που αντιστοιχούσαν σε χαρακτηριστικά (ηλικία, συνοσηρότητες) με τους παχύσαρκους ασθενείς. Η ομάδα των λεπτόσωμων ασθενών αποτελούνταν από 9 γυναίκες και 8 άνδρες με μέση ηλικία 32 έτη (22 έως 46) και μέσο ΔΜΣ 24 kg/m^2 (18 έως 30).

▪ Φόρμα καταγραφής και Χαρακτηριστικά που σημειώνονται για το κάθε άτομο

Για κάθε ασθενή συμπληρώθηκε φόρμα συμμετοχής με τα ανθρωπομετρικά του στοιχεία, το ιατρικό ιστορικό και τα αποτελέσματα βασικού εργαστηριακού ελέγχου που έγινε πριν την εισαγωγή στη μελέτη (Παράρτημα 1). Τα στοιχεία αυτά περιλάμβαναν ατομικό αναμνηστικό νοσημάτων και χειρουργικών επεμβάσεων καθώς και γυναικολογικό ιστορικό. Επίσης καταγράφονταν η ημέρα του κύκλου για τις γυναίκες και γίνονταν δοκιμασία κυήσεως. Τέλος σημειώνονταν αναλυτικά η φαρμακευτική αγωγή

που λάμβανε ο κάθε συμμετέχων. Από τον εργαστηριακό έλεγχο καταγράφονταν η γενική αίματος, η νεφρική και ηπατική λειτουργία, το λιπιδαιμικό προφίλ, οι θυρεοειδικές ορμόνες και η γλυκόζη νηστείας και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Με βάση τα ανθρωπομετρικά στοιχεία υπολογίζονταν ο ΔΜΣ με την εξίσωση:

$$\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρος σε κιλά} / (\text{ύψος σε εκατοστά})^2$$

(εξίσωση 2)

▪ **Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού**

Στη μελέτη αρχικά εντάχθηκαν όσοι από τους ασθενείς που επρόκειτο να υποβληθούν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή συμφώνησαν να συμμετέχουν καθώς και λεπτόσωμοι εθελοντές. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στο ανώτερο πεπτικό και ιστορικό διαταραχής κινητικότητας του γαστρεντερικού. Επίσης αποκλείστηκαν ασθενείς που λάμβαναν συστηματικά (και δεν μπορούσαν να τα διακόψουν) φάρμακα που επηρεάζουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού όπως οπιοειδή αναλγητικά ή προκινητικά φάρμακα, ενώ την ημέρα της μελέτης οι προεμνηνοπαυσιακές γυναίκες βρίσκονταν στην πρώτη φάση του κύκλου και όλοι οι ασθενείς ήταν ευγλυκαιμικοί. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Αν και οι καπνιστές δεν εξαιρέθηκαν από τη μελέτη, ωστόσο συμφώνησαν να απέχουν από το κάπνισμα το πρωί πριν την εξέταση και καθ' όλη τη διάρκειά της. Τέλος αποκλείστηκαν οι ασθενείς που παρουσίαζαν αλλεργία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του ραδιοσημασμένου γεύματος (π.χ. αυγά).

▪ **Χειρουργική Επέμβαση**

Οι παχύσαρκοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή. Κατά την χειρουργική επέμβαση, οι ασθενείς τοποθετούνται σε θέση λιθοτομής με τον χειρουργό μεταξύ των άκρων. Ακολούθως δημιουργείται πνευμοπεριτόναιο με CO₂ με βελόνα Veres και διατηρείται ενδοκοιλιακή πίεση 16mmHg. Πέντε trocars τοποθετούνται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο γαστροκολικός σύνδεσμος διανοίγεται πλησίον του στομάχου, σε απόσταση 7 εκ

από τον πυλωρό. Το μείζον τόξο του στομάχου απελευθερώνεται μέχρι την καρδιοοισοφαγική συμβολή. Χρησιμοποιείται ορογαστρικός σωλήνας – οδηγός διαμέτρου 36 Fr. Η διατομή του στομάχου γίνεται κατά μήκος του έξω ορίου του οδηγού, παράλληλα με το έλασσον τόξο με τη χρήση ευθέως λαπαροσκοπικού κοπτοράπτη (Endo GIA, Tyco Healthcare, Covidien, Elancourt, France). Γίνεται έλεγχος για διαφυγή από το κολόβωμα του στομάχου με κυανό του μεθυλενίου και η γραμμή συρραφής ενισχύεται με συνεχές απορροφήσιμο πολυγλυκονικό ράμμα 2-0 (Maxon, Covidien, Dublin, Ireland). Στο τέλος της επέμβασης τοποθετείται ένας σωλήνας παροχέτευσης στον αριστερό υποδιαφραγματικό χώρο.

Οι ασθενείς υποβάλλονται σε έλεγχο διαφυγής την 3^η μετεγχειρητική μέρα με γεύμα γαστρογραφίνης και αν είναι αρνητικό ξεκινούν την κατανάλωση υγρών. Επί απουσίας επιπλοκών εξέρχονται την 3^η μετεγχειρητική ημέρα με προκαθορισμένο πρόγραμμα μετεγχειρητικής παρακολούθησης.

▪ **Μετεγχειρητική Παρακολούθηση**

Οι παχύσαρκοι ασθενείς αφού υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή επανεξετάστηκαν τον 1^ο, 3^ο, 4^ο, 6^ο, 9^ο, 12^ο, 18^ο και 24^ο μετεγχειρητικό μήνα και καταγράφηκαν ξανά για τον καθένα τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, ο νέος ΔΜΣ και η εξέλιξη των συνοσηρών καταστάσεων της παχυσαρκίας. Επίσης για τον καθένα υπολογίστηκε η % απώλεια πλεονάζοντος βάρους και η % απώλεια του πλεονάζοντος ΔΜΣ σύμφωνα με τις παρακάτω εξισώσεις (538).

$$\% \text{ Απώλεια Πλεονάζοντος Βάρους} = \left[\frac{\text{Προεγχειρητικό Βάρος} - \text{Τρέχον Βάρος}}{\text{Προεγχειρητικό Βάρος} - \text{Ιδανικό Βάρος}} \right] \times 100$$

(εξίσωση 3)

$$\% \text{ Απώλεια Πλεονάζοντος ΔΜΣ} = \left[\frac{\text{προεγχειρητικός ΔΜΣ} - \text{Τρέχον ΔΜΣ}}{\text{Προεγχειρητικός ΔΜΣ} - 25} \right] \times 100$$

(εξίσωση 4)

Το ιδανικό βάρος αντίστοιχα υπολογίστηκε με βάση τους τύπους:

Ενήλικες γυναίκες: Ύψος 152 εκ = 54 kg.

Για κάθε επιπλέον 2.54 εκ, στο βάρος προστίθενται 6.6 kg.

και

Ενήλικοι Άνδρες: 159.62 εκ = 61.36 kg.

Για κάθε επιπλέον 2.54 εκ, στο βάρος προστίθενται 6.6 kg.

Δηλαδή

Στις Γυναίκες Ιδανικό Βάρος = 54kg + 6.6 kg [(Ύψος - 152)/2.54]

(εξίσωση 5)

Στους Άνδρες Ιδανικό Βάρος = 61.36 kg + 6.6 kg [(Ύψος - 159.62)/2.54]

(εξίσωση 6)

(539)

Η μετεγχειρητική παρακολούθηση των χειρουργημένων ασθενών έγινε στα πλαίσια του τακτικού εξωτερικού ιατρείου παχυσαρκίας για όλες τις μετεγχειρητικές επισκέψεις εκτός από αυτήν του 4^{ου} μήνα που συνδυάστηκε με την επανάληψη σπινθηρογραφικής μελέτης κινητικότητας και διενεργήθηκε στο τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής.

- **Πυρηνική Ιατρική και θέσπιση πρότυπης μεθόδου μελέτης κινητικότητας ανωτέρου πεπτικού**

Η Πυρηνική Ιατρική παρέχει τη μοναδική δυνατότητα σήμανσης διαφόρων ουσιών μέσα στο σώμα μέσω της σύνδεσής τους με ραδιοϊσότοπα και στη συνέχεια με τη βοήθεια ειδικών μηχανημάτων επιτυγχάνει την παρακολούθηση της πορείας ή του μεταβολισμού τους μέσα στο σώμα. Έτσι λοιπόν η σήμανση ενός συστατικού της τροφής με ένα ραδιοϊσότοπο μας βοηθά να την ακολουθήσουμε καθώς μετακινείται στα διάφορα σημεία του γαστρεντερικού και να πάρουμε αριθμητικές πληροφορίες για την ποσότητά της στην κάθε

θέση, κάτι που αντιστοιχεί στο ποσοστό της ραδιενέργειας που εκλύεται από αυτήν.

Η καταγραφή της απαιτούμενης πληροφορίας γίνεται μέσω της γ-κάμερας. Αυτή αποτελείται από την κεφαλή, την εξεταστική τράπεζα, το χειριστήριο και το σύστημα ηλεκτρονικού υπολογιστή. (Εικόνα 45)

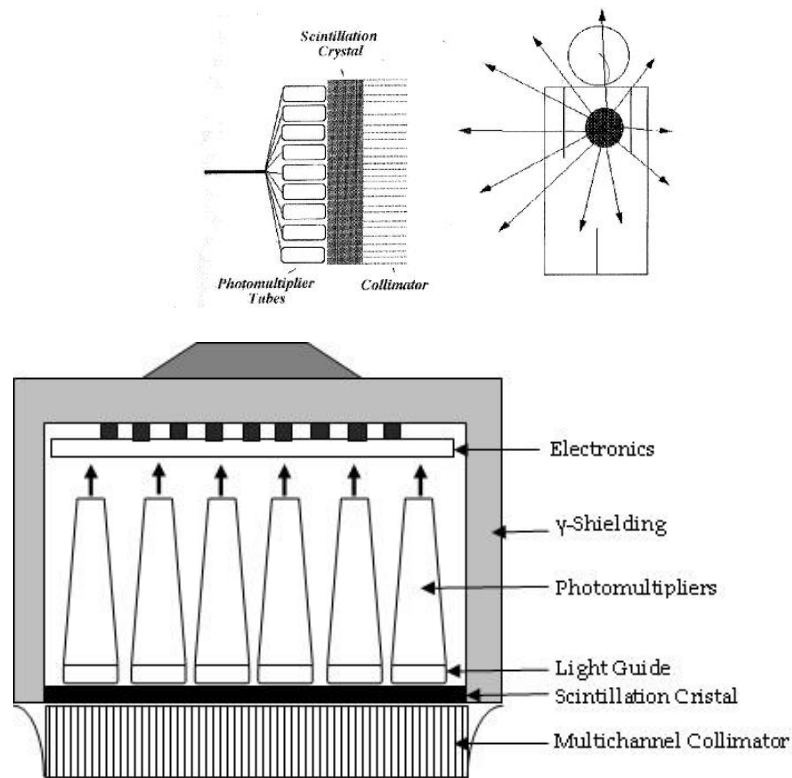


Εικόνα 45. Γ- κάμερα διπλής κεφαλής με το υπολογιστικό σύστημα στο οποίο μεταφέρονται οι πληροφορίες.

Η κεφαλή εμπεριέχει και το σύστημα ανίχνευσης της ακτινοβολίας που περιλαμβάνει τον κατευθυντήρα (collimator), τον σπινθηριστή (scintillator), που είναι ένας κρύσταλλος Ιωδιούχου Νατρίου (NaI) με προσμείξεις θαλλίου (TI), και τους φωτοπολλαπλασιαστές (photomultipliers). Το σύστημα κρυστάλλου και φωτοπολλαπλασιαστών βρίσκεται μέσα σε θωράκιση από μόλυβδο (Pb) για να μην επηρεάζονται οι μετρήσεις από την ακτινοβολία του περιβάλλοντος. Οι κάμερες διπλής κεφαλής αποτελούνται από ένα διπλό τέτοιο σύστημα ώστε να λαμβάνουν σήμα από την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια του σώματος.

Η επιφάνεια του κρυστάλλου τοποθετείται σε μικρή απόσταση από το σώμα του ασθενή. Η ακτινοβολία που εκπέμπεται από το σώμα μετά την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου, προσπίπτει στον κρύσταλλο NaI και η ενέργειά της μετατρέπεται σε ορατό φώς (σπινθηρισμός), το οποίο ανιχνεύεται από τους φωτοπολλαπλασιαστές που βρίσκονται στην πίσω επιφάνεια του κρυστάλλου. Μεταξύ κρυστάλλου και φωτοπολλαπλασιαστών υπάρχει ένα διαφανές υλικό (συνήθως σιλικόνη) μέσα από το οποίο τα δημιουργούμενα στον κρύσταλλο κβάντα ορατού φωτός (σπινθηρισμοί) περνούν χωρίς απώλειες στους φωτοπολλαπλασιαστές (Εικόνα 46).

Components of the Gamma Camera

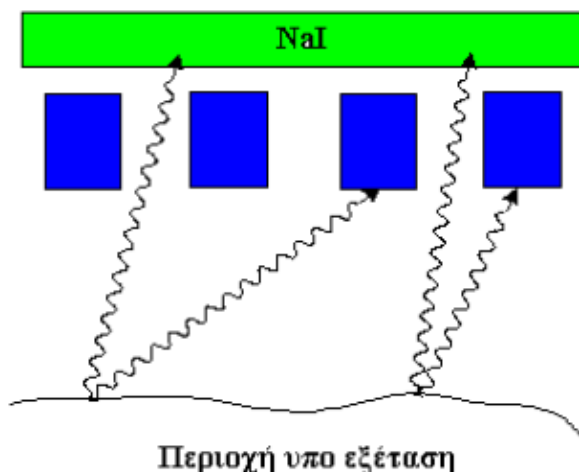


Εικόνα 46. Στοιχεία της κεφαλής της γ -κάμερας.

Κάθε φωτοπολλαπλασιαστής μετατρέπει το ορατό φως που συνέλεξε σε ηλεκτρικό παλμό. Ανάλογα με την σχετική ένταση του σήματος κάθε φωτοπολλαπλασιαστή είναι δυνατόν να προσδιοριστεί η θέση στην οποία προσέπεσε το φωτόνιο στον κρύσταλλο (χωρική πληροφορία). Αυτό γίνεται γιατί ο κάθε φωτοπολλαπλασιαστής βλέπει τον κάθε σπινθηρισμό με διαφορετική ένταση, ανάλογα με την απόστασή του από το σημείο γέννησης του σπινθηρισμού. Έτσι ο πολλαπλασιαστής εκείνος που βρίσκεται πιο κοντά στο σημείο του σπινθηρισμού θα δεχθεί μεγαλύτερη ένταση φωτός και θα δώσει μεγαλύτερο παλμό. Στη συνέχεια με μαθηματική επεξεργασία των σημάτων, προκύπτει με σχετική ακρίβεια το σημείο του κρυστάλλου στο οποίο προσέπεσε το φωτόνιο.

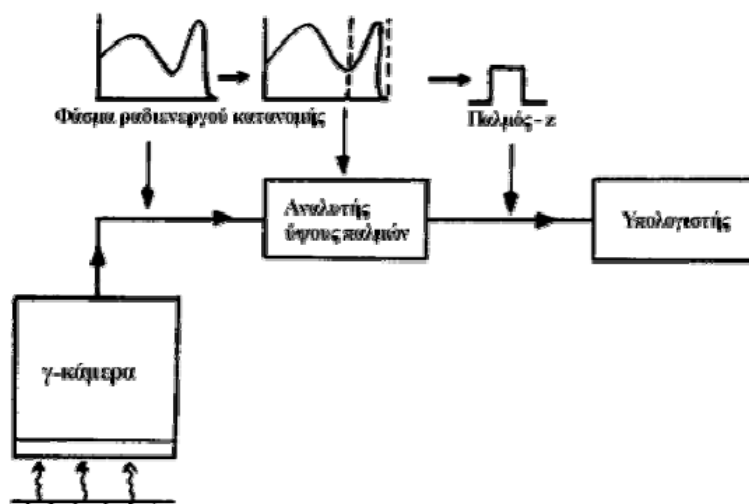
Ωστόσο επειδή στον κρύσταλλο της γ - κάμερας φτάνουν φωτόνια που έχουν ήδη σκεδαστεί μέσα στο σώμα του ασθενούς, για την αποκοπή τους χρησιμοποιείται ένα όργανο που ονομάζεται κατευθυντήρας (collimator). Το όργανο αυτό είναι κατασκευασμένο από μόλυβδο (Pb), έχει πάχος μερικών εκατοστών και φέρει στην επιφάνειά του ένα μεγάλο αριθμό οπών, μέσω των οποίων τα πρωτογενή φωτόνια προσπίπτουν στον κρύσταλλο. (Εικόνα 47)

Ανάλογα με την ενέργεια των φωτονίων και το είδος του υπό εξέταση οργάνου χρησιμοποιούνται και διαφορετικοί τύποι κατευθυντήρα.



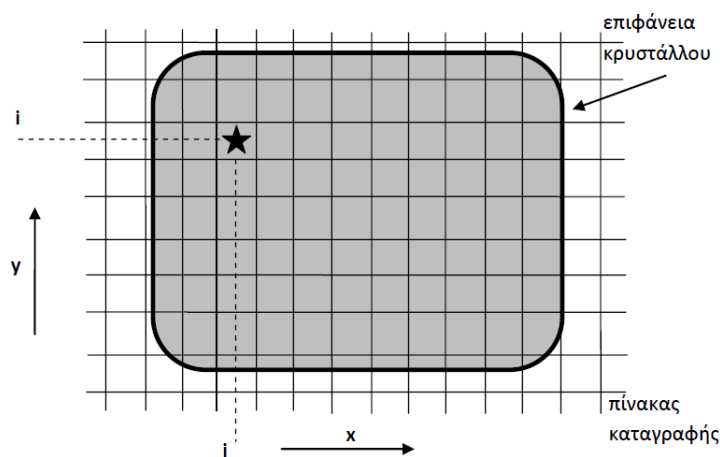
Εικόνα 47. Σχηματική αναπαράσταση κατευθυντήρα παράλληλων οπών.

Στη συνέχεια το άθροισμα των ηλεκτρικών παλμών (το ύψος των οποίων είναι ανάλογο της ενέργειας του φωτονίου που προσέπεσε στον κρύσταλλο) οδηγείται στον αναλυτή ύψους παλμών που επιτρέπει την δίοδο παλμών προκαθορισμένου ύψους από τον χειριστή (ενεργειακό παράθυρο) έτσι ώστε να αποκλείονται οι πληροφορίες από τα σκεδασμένα φωτόνια. (Εικόνα 48)



Εικόνα 48. Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου του Αναλυτή Παλμού. Ο Αναλυτής Παλμού καθορίζει αν το σήμα που ανιχνεύτηκε είναι το αναμενόμενο από την κατανομή του συγκεκριμένου ραδιοφαρμάκου, εξασφαλίζοντας την απόρριψη γεγονότων χαμηλότερης ενέργειας.

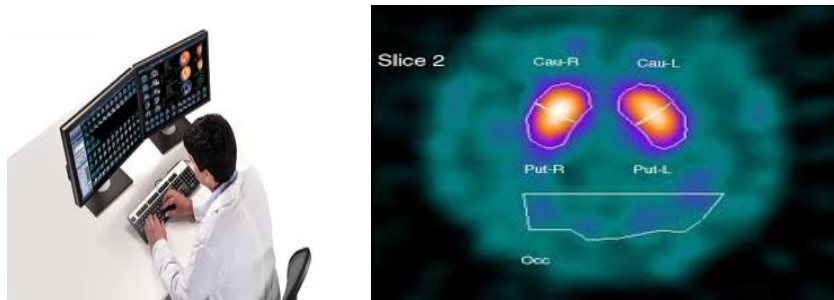
Ο φιλτραρισμένος παλμός καταγράφεται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και με κατάλληλο λογισμικό μετατρέπεται σε διδιάστατη εικόνα. Η επιφάνεια του κρυστάλλου της γ -κάμερας αποτελεί την επιφάνεια πάνω στην οποία ορίζονται οι συντεταγμένες του φωτονίου που προσέκρουσε σε αυτή. Η πληροφορία αυτή αποθηκεύεται σε έναν ηλεκτρονικό πίνακα του οποίου οι γραμμές και οι στήλες ορίζουν τις συντεταγμένες (x,y) του σπινθηρισμού (χωρική πληροφορία), ενώ η τιμή του κάθε στοιχείου είναι το άθροισμα των σπινθηρισμών που συνέβησαν σε αυτό (ποσοτική πληροφορία). (Εικόνα 49).



Εικόνα 49. Πίνακας καταγραφής σπινθηρισμών

Τα στοιχεία του πίνακα ονομάζονται εικονοστοιχεία ή pixel (picture elements). Τέλος για την απεικόνιση της πληροφορίας στην οθόνη του ηλεκτρονικού υπολογιστή επειδή δεν είναι εύκολο να βλέπουμε και να αξιολογούμε νούμερα σε κάθε τετράγωνο της οθόνης, με μια γραμμική σχέση η τιμές των pixel αντιστοιχίζονται σε μια χρωματική κλίμακα.

Στη συνέχεια ο ερευνητής επιλέγει στο οπτικό σύστημα περιοχές ενδιαφέροντος (προεπιλέγοντάς τες ή σχεδιάζοντάς τες με το χέρι) τις λεγόμενες ROIs (Regions Of Interest), και το σύστημα του δίνει τον αριθμό των κρούσεων μέσα σε αυτές. (Εικόνα 50)



Εικόνα 50. Ο ερευνητής επιλέγει από την εικόνα περιοχές ανατομικού ενδιαφέροντος (*Regions Of Interest, ROIs*)

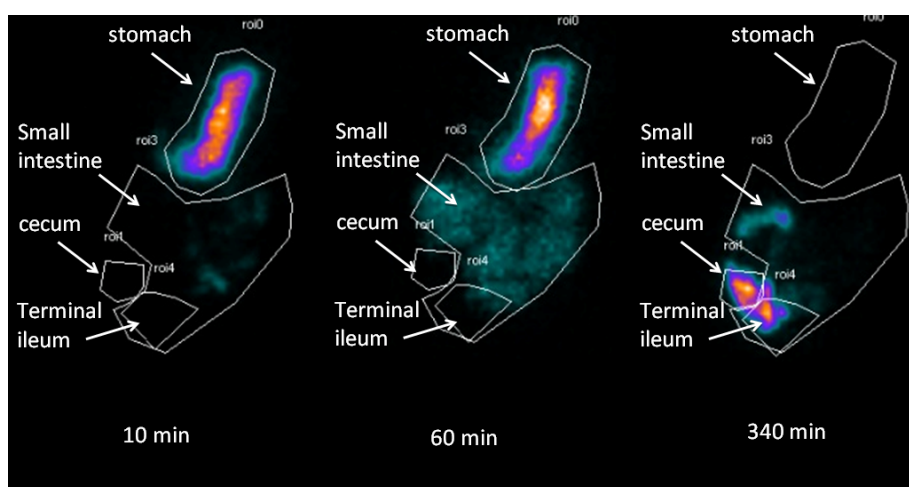
Για το σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης όλοι οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν ένα ραδιοσημασμένο ημιστερεό γεύμα μετά από νυχτερινή νηστεία. Το γεύμα αυτό επιλέχθηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες Αμερικανικής Εταιρίας Νευρογαστροεντερολογίας και Γαστρεντερικής Κινητικότητας και της Αμερικανικής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής για την μελέτη της γαστρικής κένωσης (540) μια και δεν υπάρχει αντίστοιχο προτεινόμενο γεύμα για την μελέτη του λεπτού έντερου.

Το γεύμα αποτελούνταν από 120 gr αυγά χτυπημένα σε μορφή ομελέτας (scrambled) και ψημένα σε αντικολλητικό τηγάνι με 10 gr βούτυρο και συνοδεύονταν με δύο φέτες λευκού ψωμιού (120 gr) και 150 ml νερού. Αυτό το ημιστερεό γεύμα είχε θερμιδική αξία 358 kcal που αντιστοιχούσαν σε 50% λίπος, 30% υδατάνθρακες και 20% πρωτεΐνες. Το ασπράδι των αυγών σημάνθηκε με 1 mCi ^{99m}Tc θειούχου κολλοειδούς (Phytacis CIS;Bio International, Gif-Sur-Yvette, France). Η ακτινική επιβάρυνση του ασθενούς με τη δόση αυτή είναι 18mrad (0,18 mSv), η οποία θεωρείται αμελητέα και ισοδυναμεί με έκθεση 20 ημερών στην φυσική ακτινοβολία του περιβάλλοντος στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (541). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η δόση που λαμβάνει ο ασθενής από μία απλή ακτινογραφία κοιλίας είναι τουλάχιστον 53 mrad (0,53 mSv). Οι ασθενείς κατανάλωναν το γεύμα αυτό σε περίπου 10 λεπτά και η στιγμή που το ολοκλήρωναν θεωρήθηκε ο χρόνος 0, ή χρόνος έναρξης της μελέτης και όλοι οι περαιτέρω χρόνοι υπολογίστηκαν από το σημείο αυτό.

Η μέτρηση των κρούσεων εκτελέστηκε με γάμμα κάμερα διπλής κεφαλής (Philips Forte, Jet Stream Medical Systems, CA, USA), με χρήση ενεργειακού παραθύρου 20% γύρω από το μέγιστο φάσμα του ^{99m}Tc που είναι 140 keV (Millennium; GE Medical systems, Milwaukee, WI). Επίσης χρησιμοποιήθηκε κατευθυντήρας χαμηλής ενέργειας και γενικών χρήσεων (Low Energy General

Purpose Collimator). Με αυτόν τον τρόπο αποκτήθηκαν στατικές εικόνες με τον ασθενή σε όρθια θέση για την ποσοτική αξιολόγηση. Λαμβάνονταν ταυτόχρονα πρόσθιες και οπίσθιες λήψεις με τις κεφαλές της γάμμα κάμερας, διάρκειας ενός λεπτού. Οι λήψεις αυτές επαναλαμβάνονταν κάθε 10 λεπτά για τις πρώτες 2 ώρες και κάθε 30 λεπτά στην συνέχεια μέχρι την αναγνώριση ανιχνεύσιμων κρούσεων στην περιοχή του τυφλού. Η μελέτη ολοκληρώθηκε στις 6 ώρες για όλους τους ασθενείς. Μετά τις πρώτες 4 ώρες μελέτης επιτρέπονταν στους ασθενείς η κατανάλωση μικρής ποσότητας νερού.

Ένα ειδικό σύστημα (σύστημα Xeleris, 2.1753, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτική ανάλυση των εικόνων που αποκτήθηκαν. Κάθε εικόνα αναλύθηκε με το χέρι σχεδιάζοντας περιοχές ενδιαφέροντος (Regions Of Interest, ROIs), γύρω από το στομάχι, την περιοχή που αντιστοιχεί στο σύνολο του λεπτού εντέρου και την περιοχή του τελικού ειλεού (όπου το ραδιοσημασμένο γεύμα συσσωρεύονταν σχηματίζοντας ένα «ρεζερβουάρ» κρούσεων) καθώς και την περιοχή του τυφλού (Εικόνα 51).



Εικόνα 51. ROIs γύρω από τις ανατομικές περιοχές του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του τελικού ειλεού και του τυφλού στις διάφορες χρονικές στιγμές.

Οι τιμές που προέκυψαν από τις πρόσθιες και οπίσθιες εικόνες χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του γεωμετρικού μέσου που αντιπροσωπεύει το σύνολο των κρούσεων για κάθε χρονική στιγμή. Ο γεωμετρικός μέσος υπολογίστηκε με βάση τον τύπο:

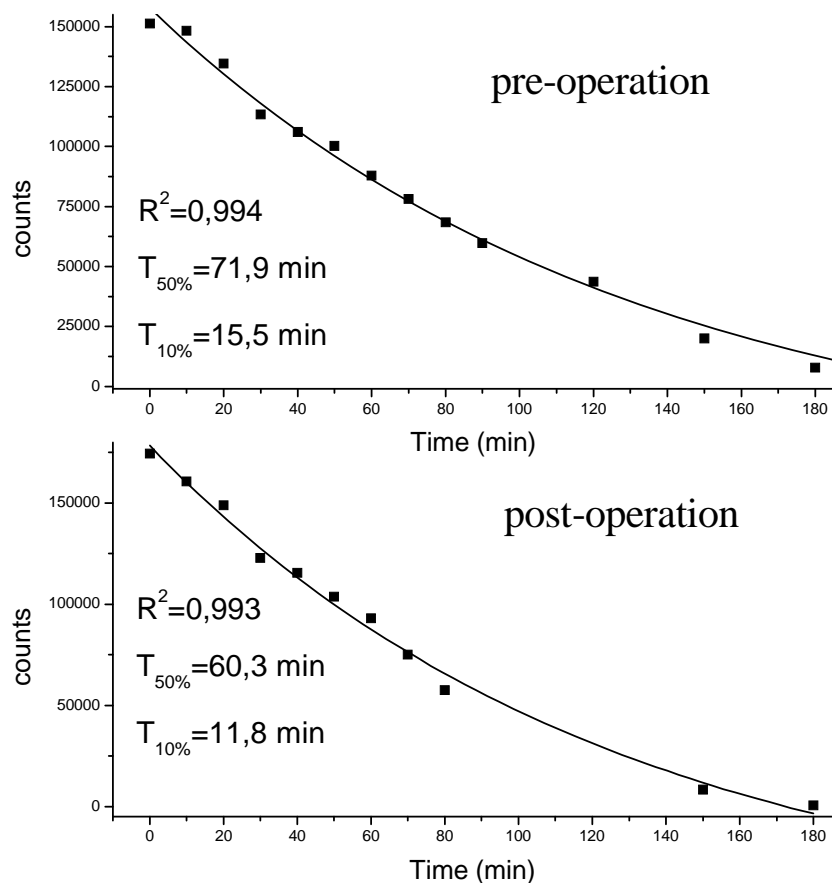
$$\text{Γεωμετρικός Μέσος Κρούσεων} = \sqrt{[(\text{πρόσθιες κρούσεις}) \times (\text{οπίσθιες κρούσεις})]}$$

(εξίσωση 7)

και διορθώθηκε για την εξασθένηση του T_c 99m (χρόνος ημίσειας ζωής 6.02 ώρες)

Οι ποσοτικές παράμετροι που υπολογίστηκαν στη συνέχεια ξεκινώντας από το χρόνο 0 που είναι ο χρόνος ολοκλήρωσης του γεύματος, ορίστηκαν ως εξής:

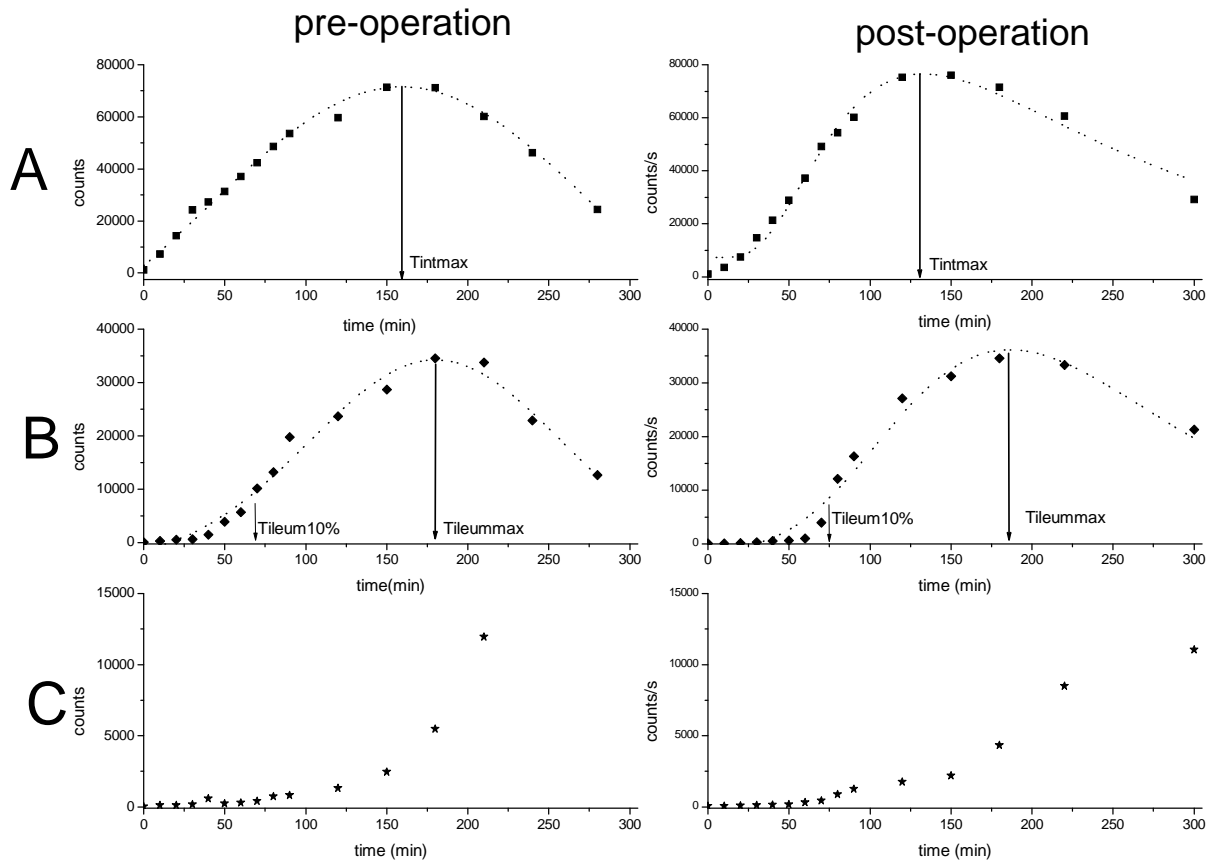
Χρόνος 10% γαστρικής κένωσης (T Gastric lag = TG lag): Είναι το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η γαστρική κένωση αντιστοιχεί στο 10% του αρχικού όγκου γεύματος. Αυτός ο χρόνος αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να κονιορτοποιηθεί η τροφή σε μικροσκοπικά σωματίδια που μπορούν στη συνέχεια να περάσουν από τον πυλωρό. Ονομάζεται επίσης και λογαριθμική φάση και μπορεί να υπολογιστεί μετρώντας το χρόνο από την ολοκλήρωση του γεύματος μέχρι την μείωση των κρούσεων κατά 10% στην περιοχή του στομάχου. Ο χρόνος αυτός συμπίπτει και με την πρώτη εμφάνιση κρούσεων στο κεντρικό τμήμα του λεπτού εντέρου και σηματοδοτεί την έναρξη της εισόδου της τροφής σε αυτό (542). (Εικόνα 52).



Εικόνα 52. Ενδεικτική προεγχειρητική και μετεγχειρητική καμπύλη γαστρικής κένωσης σε έναν ασθενή.

Χρόνος ½ γαστρικής κένωσης ($T_{\text{Gastric } \frac{1}{2}} = T_{\text{G } \frac{1}{2}}$): Είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ της ολοκλήρωσης του γεύματος και το σημείο στο οποίο το ήμισυ του γεύματος έχει αφήσει το στομάχι. (542)

Χρόνος εντερικής πλήρωσης max ($T_{\text{Intestinal T max}} = T_{\text{Int max}}$): Είναι ο χρόνος που απαιτείται ώστε το γεύμα για να αφήσει το στομάχι και να συσσωρευθεί στο λεπτό έντερο πριν αρχίσει η κένωση στο παχύ έντερο. Αντιστοιχεί στο χρονικό σημείο που οι μέγιστες κρούσεις μετρούνται στην περιοχή του λεπτού εντέρου (543). Αν αναπαραστήσουμε τις διαδοχικές μετρήσεις στις ROIs του λεπτού εντέρου σε μια γραφική παράσταση, η καμπύλη που προκύπτει έχει κωδωνοειδή μορφή με τις κρούσεις να φτάνουν σε ένα μέγιστο σημείο και στη συνέχεια να μειώνονται (Εικόνα 53Α). Αυτό ακριβώς το μέγιστο σημείο αντιπροσωπεύει το $T_{\text{Int max}}$.

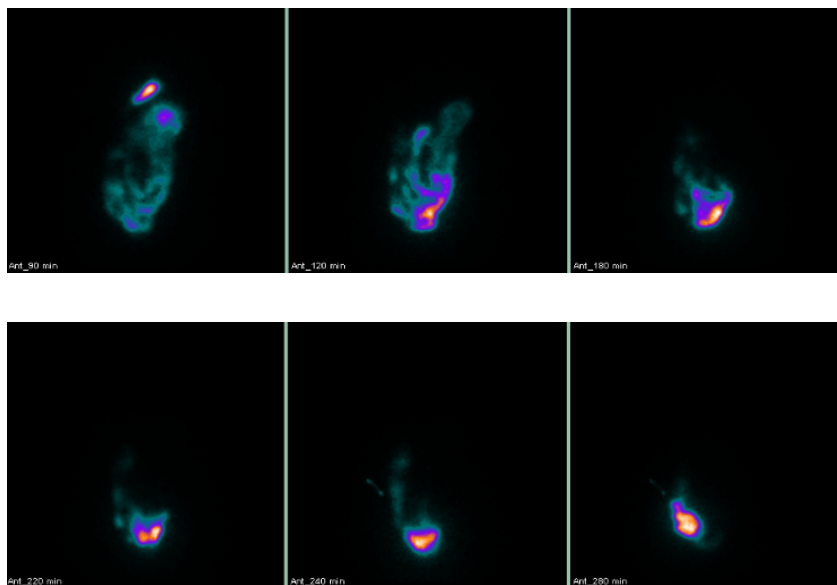


Εικόνα 53. Ενδεικτικές καμπύλες πλήρωσης του λεπτού εντέρου (Α), του τελικού ειλεού (Β) και του τυφλού (Γ).

Χρόνος τελικού ειλεού 10% (T Ileum 10% = T II 10%): Είναι το χρονικό διάστημα από την ολοκλήρωση γεύματος ως το σημείο που το 10% των συνολικών μετρήσεων εμφανίζονται στην περιοχή του τελικού ειλεού. Ο χρόνος αυτός αντιστοιχεί στην έναρξη της επαφής της τροφής με το βλεννογόνο του περιφερικού λεπτού εντέρου, που είναι και η περιοχή παραγωγής σημαντικών ινκρετινών. Οι τιμές από τις διαδοχικές μετρήσεις τοποθετούνται σε μια γραφική παράσταση και από αυτές εξάγεται μια καμπύλη που απεικονίζει τις μεταβολές των κρούσεων στην ROI του τελικού ειλεού σε σχέση με τον χρόνο. Από αυτήν την καμπύλη υπολογίζεται ο χρόνος από στο σημείο 0 ως το σημείο που οι κρούσεις φτάνουν στο 10% των μέγιστων κρούσεων. (Εικόνα 53B).

Ο καθορισμός της ROI του τελικού ειλεού ενώ αρχικά μοιάζει δύσκολο να οριστεί περιγραφικά και ανατομικά, έγινε με βάση την παρατήρηση που διατυπώθηκε για πρώτη φορά από τους Read και συν. (543) ότι η τροφή

σταδιακά συσσωρεύεται στην περιοχή του τελικού ειλεού και σχηματίζει ένα «ρεζερβουάρ» κρούσεων που παραμένει σχετικά σταθερό μέχρι τη στιγμή που θα ανοίξει η ειλεοτυφλική βαλβίδα και θα αρχίσει η κένωση στο τυφλό. Αυτή η περιοχή ήταν εύκολο να εντοπιστεί στις λήψεις προς το τέλος της μελέτης (Εικόνα 54) και αφού η αντίστοιχη ROI καθορίζονταν για τον κάθε ασθενή στην λήψη με την μεγαλύτερη ευκρίνεια, στη συνέχεια μεταφέρονταν αναδρομικά και προοπτικά σε όλες τις υπόλοιπες λήψεις.



Εικόνα 54. Ενδεικτικές λήψεις από ασθενή όπου φαίνεται η σταδιακή συσσώρευση των κρούσεων στην περιοχή του τελικού ειλεού (220 και 240 λεπτά) και στη συνέχεια η έναρξη της κένωσης στο τυφλό (280 λεπτά).

Χρόνος έναρξης πλήρωσης τυφλού (T Cecal filling initiation = T Cf in): Ο χρόνος από την ολοκλήρωση του γεύματος ως την έναρξη της κένωσης του περιεχομένου του ειλεού στο τυφλό. Ο χρόνος αυτός μετράται από το χρόνο 0 μέχρι την μεγιστοποίηση των κρούσεων στην περιοχή του τελικού ειλεού (T Pleum max), μετά την οποία ξεκινά σταδιακή η κένωση της τροφής στο τυφλό και εξάγεται και πάλι από την καμπύλη κρούσεων του τελικού ειλεού (Εικόνα 9C). Ο χρόνος αυτός αποτελεί ένα αρκετά αναπαραγωγίμο μέγεθος και αντιστοιχεί σε μεγάλο βαθμό στην χρονική στιγμή που αλλάζει η κλίση της καμπύλης κρούσεων στις περιοχές του τυφλού (Εικόνα 54B και 54C) και με τη σειρά σηματοδοτεί την έναρξη πλήρωσής του. Η χρήση της καμπύλης πλήρωσης του τυφλού για την εξαγωγή των χρόνων πλήρωσής του θα σήμαινε ότι οι ασθενείς θα έπρεπε να παρακολουθούνται για πολύ περισσότερες ώρες από τις

6 της συγκεκριμένης μελέτης προκειμένου να ολοκληρωθεί η μετακίνηση της τροφής στο παχύ έντερο. Για το λόγο αυτό η εξαγωγή του χρόνου έναρξης πλήρωσης του τυφλού επιλέχθηκε να γίνει χρησιμοποιώντας στοιχεία από την καμπύλη πλήρωσης του τελικού ειλεού που ήταν πλήρης στα πλαίσια της παρούσας μελέτης.

Χρόνος διάβασης τροφής από το δωδεκαδάκτυλο στον τελικό ειλεό (T

Duodenum to Ileum transit = T DIt): Ο χρόνος διέλευσης της τροφής από το δωδεκαδάκτυλο στον τελικό ειλεό υπολογίστηκε αφαιρώντας το TG lag από το T II 10% (T II 10% - TG lag). Σε αντίθεση με άλλους ερευνητές (544) που υπολόγισαν το χρόνο διάβασης του λεπτού εντέρου αφαιρώντας το χρόνο γαστρικής κένωσης του 10% (αφετηρία) από τον χρόνο άφιξης του 10% της τροφής στο παχύ έντερο, προτιμήθηκε σαν τελικός χρόνος (αφαιρούμενο μέγεθος) ο χρόνος άφιξης του 10% της τροφής στον τελικό ειλεό για την εξαγωγή της παραπάνω διαφοράς. Αυτή η επιλογή έγινε με βάση την διαπίστωση ότι η λειτουργία της ειλεοτυφλικής βαλβίδας προκαλεί μια απρόβλεπτη καθυστέρηση στην κένωση του λεπτού εντέρου (545) που δεν είναι ούτε αναπαραγώγιμη αλλά ούτε και σταθερή σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον από νευροενδοκρινολογική άποψη ο τελικός ειλεός είναι μια περιοχή μεγάλου ενδιαφέροντος γιατί εκκρίνει σημαντικά εντερικά πεπτίδια που σχετίζονται με την όρεξη, το μεταβολισμό και την γαστρεντερική κινητικότητα όταν ερεθίζεται από την άμεση επαφή με την τροφή (546) και επομένως έχει σημασία η χρονική στιγμή εισόδου της τροφής σε αυτόν.

Χρόνος διέλευσης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (T Ileocecal Valve transit =

T ICVt): Ο χρόνος που απαιτείται για τα σωματίδια της τροφής για να διασχίσουν την ειλεοτυφλική βαλβίδα, υπολογίστηκε αφαιρώντας το T II 10% από το χρόνο έναρξης πλήρωσης του τυφλού (T Cf in - T II 10%). Αν θεωρήσουμε την ειλεοτυφλική βαλβίδα σαν «πύλη» και την τροφή μια ομάδα «ατόμων» που διέρχονται από αυτήν, τότε για να βρούμε πόσος χρόνος χρειάζεται για την διάνοιξη της και τη διέλευση μέσα από αυτήν, αφαιρούμε το χρόνο που τα πρώτα άτομα ανιχνεύθηκαν στην έξοδό της από το χρόνο που ανιχνεύτηκαν για πρώτη φορά πριν από την είσοδό της.

▪ **Στατιστική επεξεργασία**

Η προσαρμογή για εκθετική εξασθένηση της καμπύλης της γαστρικής κένωσης έγινε με τη χρήση του στατιστικού υπολογιστικού προγράμματος OriginPro 7.5 (OriginPro, Northampton, MA). Ο συντελεστής προσδιορισμού (R^2) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει την ποιότητα προσαρμογής (goodness of fit). Στη συνέχεια η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου λογισμικού MedCalc 12.1.4 (MedCalc, Mariakerke, Βέλγιο). Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή και εύρος. Οι διαφορές μεταξύ των κλινικών παραμέτρων πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας το paired Wilcoxon rank sum test. Η συσχέτιση των παραμέτρων έγινε με συντελεστή συσχέτισης Spearman's rank correlation coefficient. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$

▪ **Αποτελέσματα**

Όλοι οι ασθενείς ανέχτηκαν καλά το χειρουργείο και δεν εμφάνισαν μείζονες επιπλοκές. Όλες οι επεμβάσεις ολοκληρώθηκαν λαπαροσκοπικά και καμιά δεν μετατράπηκε σε ανοικτή. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 2.7 ημέρες. Οι ασθενείς εμφάνισαν ικανοποιητική απώλεια βάρους μετεγχειρητικά με διάμεση τιμή % απώλειας πλεονάζοντος ΔΜΣ 67.9% (εύρος 28.6 – 104.8) και % απώλειας πλεονάζοντος βάρους 65.7% (εύρος 36.8 – 90.0) στους 24 μήνες παρακολούθησης. Συγκεκριμένα οι μεταβολές συνοψίζονται στον πίνακα 18

	Προεγχειρητικά	6 ^{ος} μετεγχειρητικός μήνας	12 ^{ος} μετεγχειρητικός μήνας	24 ^{ος} μετεγχειρητικός μήνας
Βάρος(kg)	144 (96-201)	111* (66-180)	100* (60-168)	97* (63-160)
BMI (kg/m ²)	46.8 (35.8 - 62.5)	37.4* (28.2 - 53.2)	34.9* (25.6 - 51.7)	32.9* (24.1 - 50.9)
% EWL		40.3 (16.7- 72.0)	60.4 (34.9- 86.7)	65.7 (36.8- 90.0)
% EBL		43.0 (18.2-79.8)	55.5 (26.6-96.0)	67.9 (28.6-104.8)

Πίνακας 18. Προεγχειρητικό και μετεγχειρητικό βάρος για τους παχύσαρκους ασθενείς και οι μεταβολές τους.

Οι τιμές εκφράζονται σαν διάμεση τιμή και (εύρος)

Όπου * = P<0.05 προεγχειρητική vs. μετεγχειρητική τιμή

BMI: Body Mass Index, %EWL(Excess Weight Loss) : % Απώλεια Πλεονάζοντος Βάρους,
% EBL (Excess Body Mass Index Loss): % Απώλεια Πλεονάζοντος Δείκτη Μάζας Σώματος

1. Γαστρική Κένωση

Τα δεδομένα προσαρμόστηκαν σε μια εκθετική καμπύλη εξασθένισης πρώτου βαθμού (Εικόνα 8). Ο συντελεστής προσδιορισμού (coefficient of determination) ήταν υψηλότερος από από 0.93 για όλα τα προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά δεδομένα. Οι χρόνοι TG lag και TG ½ υπολογίστηκαν από αυτήν την καμπύλη για το κάθε άτομο, Όπως και σε προηγούμενες μελέτες η καμπύλη γαστρικής κένωσης του ημιστερεού γεύματος βρέθηκε να χαρακτηρίζεται από μια φάση υστέρησης (lag phase) που αντιστοιχεί στον χρόνο που χρειάζεται το στομάχι να ομογενοποιήσει και να κατακερματίσει την τροφή σε μέγεθος σωματιδίων ικανών να διέλθουν από τον πυλωρό (504,505).

Το TG lag βρέθηκε να επιταχύνεται σημαντικά μετά από επιμήκη γαστρεκτομή από 15,5 λεπτά (εύρος 6,5 - 24,2 λεπτά) προεγχειρητικά σε 8,4 λεπτά (εύρος 3,0 - 22,4 λεπτά) μετεγχειρητικά (P <0,05). Το TG ½ βρέθηκε επίσης να επιταχύνεται σημαντικά μετεγχειρητικά από 61,7 λεπτά (εύρος 37 - 94,3 λεπτά) προεγχειρητικά σε 49,1 λεπτά (εύρος 22,4 - 92,1 λεπτά) μετεγχειρητικά (p <0.05).

Επιπλέον στους λεπτόσωμους μάρτυρες το TG lag ήταν 17.1 λεπτά (εύρος 7.3 - 24.6 λεπτά). Ήταν δηλαδή μεγαλύτερο από TG lag των μη χειρουργημένων παχύσαρκων αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p = 0.19). Αντίθετα μετά την επέμβαση με την περαιτέρω επιτάχυνση του TG lag στους παχύσαρκους χειρουργημένους η διαφορά με το TG lag των λεπτόσωμων γίνεται στατιστικά σημαντική (P<0.05).

Αντίστοιχες διαφορές παρατηρήθηκαν και στο TG ½ που στους λεπτόσωμους ήταν 73.4 λεπτά (εύρος 34.6 - 104.3 λεπτά). Ο χρόνος αυτός ήταν μεγαλύτερος από τα 61.7 λεπτά του TG ½ των μη χειρουργημένων παχύσαρκων αλλά η διαφορά αυτή ενώ ήταν στατιστικά σημαντική στις γυναίκες (p=0.05), στο σύνολο των ασθενών έδειχνε απλώς μια ισχυρή τάση χωρίς να ικανοποιεί το κριτήριο της στατιστικής σημαντικότητας (p=0.07). Αντίθετα μετά την σημαντική επιτάχυνση του TG ½ στους χειρουργημένους παχύσαρκους (TG ½ = 49.1) η διαφορά με το TG ½ των λεπτόσωμων γίνεται στατιστικά σημαντική (p <0.05). (Πίνακας 19).

Χρόνος (λεπτά)	Παχύσαρκοι προεγχειρητικά	Παχύσαρκοι μετεγχειρητικά	Λεπτόσωμοι
TG lag	15.5 (6.2-24.2)	8.4 (3.0-22.4)*	17.1 (7.3-24.6)***
T G ½	61.7 (37.0-94.3)	49.1 (22.4-92.1)*	73.4 (34.6 – 104.3)***
T Int max	141.5 (86.0-218.0)	110.5 (49.0-175.0)*	174.0 (100.0-262)** , ***
T II 10%	95.0 (47.0-160.0)	78.0 (30.0 -124.0)*	120.0 (18.0-180.0)***
DTIt	71.8 (38.0-141.0)	62.6 (25.0-118.0)*	103.4 (40.3-163.2)***
T Cf in	182.0 (120.0-275.0)	210.0 (142.0-310.0)*	223.0 (122.0-320.0)**
ICVt	102.0 (27.0-275.0)	126.0 (75-310) *	101.0 (50.0-165.0)***

Πίνακας 19. Συγκεντρωτικός πίνακας χρόνων γαστρικής κένωσης, κινητικότητας λεπτού εντέρου και πλήρωσης του τυφλού στους παχύσαρκους προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και στους λεπτόσωμους μάρτυρες.

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεση τιμή κάθε μεγέθους. Σε παρένθεση αναφέρεται το εύρος τιμών Όλοι οι χρόνοι είναι εκφρασμένοι σε λεπτά.

Όπου * αντιστοιχεί σε $p < 0.05$ μεταξύ προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών, ενώ ** σε $p < 0.05$ μεταξύ παχύσαρκων προεγχειρητικά και λεπτόσωμων και *** σε $p < 0.05$ μεταξύ παχύσαρκων μετεγχειρητικά και λεπτόσωμων.

2. Η κινητικότητα του λεπτού εντέρου:

Το T Int max που αντιστοιχεί στο χρόνο που χρειάζεται για να συγκεντρωθεί η ποσότητα της τροφής στο λεπτό έντερο, βρέθηκε επίσης να επιταχύνεται μετά την επιμήκη γαστρεκτομή, από 141.5 λεπτά στους παχύσαρκους προεγχειρητικά (εύρος 86 - 218 λεπτά), σε 110.5 λεπτά (εύρος 49 - 175 λεπτά) στους παχύσαρκους μετεγχειρητικά ($p < 0.05$). Η πλήρωση του λεπτού εντέρου στους λεπτόσωμους με T Int max 174 λεπτά (εύρος 100 - 262 λεπτά), γίνεται πιο αργά τόσο από τους παχύσαρκους μη χειρουργημένους ($p < 0.05$), όσο και από τους παχύσαρκους μετεγχειρητικά ($p < 0.05$).

Το T II 10% που αντιστοιχεί στην έναρξη της πλήρωσης του τελικού ειλεού από την ολοκλήρωση του γεύματος, βρέθηκε να επιταχύνεται στους παχύσαρκους μετά την επιμήκη γαστρεκτομή: από T II 10% 95 λεπτά (εύρος 47 - 160 λεπτά) προεγχειρητικά, σε 78 λεπτά (εύρος 30 - 124 λεπτά) μετεγχειρητικά, ($P < 0.05$). Στους λεπτόσωμους η έναρξη πλήρωσης του ειλεού με T II 10% 120 λεπτά (εύρος 18 - 180 λεπτά) γίνεται πιο αργά από τους παχύσαρκους μη χειρουργημένους αλλά η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική στο σύνολο των ασθενών ($p = 0.07$), αλλά μόνο στις γυναίκες ($p < 0.05$). Επίσης με την επιτάχυνση του T II 10% στους παχύσαρκους μετεγχειρητικά (78 λεπτά), η διαφορά με την καθυστερημένη έναρξη πλήρωσης του ειλεού των λεπτόσωμων (120 λεπτά) γίνεται στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Ο χρόνος διέλευσης του λεπτού εντέρου (T DI_t) βρέθηκε να επιταχύνεται στους παχύσαρκους μετά από την επιμήκη γαστρεκτομή από 71.8 λεπτά (εύρος 38 - 141 λεπτά) προεγχειρητικά σε 62.6 λεπτά (εύρος 25 - 118 λεπτά) μετεγχειρητικά, ($P < 0.05$). Ο ίδιος χρόνος στους λεπτόσωμους με T DI_t 103.4 λεπτά (εύρος 40.3 - 163.2 λεπτά) είναι βραδύτερος από το T DI_t των παχύσαρκων προεγχειρητικά χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.12$) και σημαντικά βραδύτερος από το T DI_t των παχύσαρκων μετεγχειρητικά ($p < 0.05$). Είναι σημαντικό να σημειώσουμε εδώ ότι οι διαφορές αυτές στην διάβαση της τροφής από το λεπτό έντερο είναι ανεξάρτητες από τις οποιεσδήποτε διαφορές ή μεταβολές στην κένωση του στομάχου γιατί επί

τούτου έχουν υπολογιστεί από την είσοδο της τροφής στο δωδεκαδάκτυλο μέχρι την άφιξή της στον τελικό ειλεό.

Ωστόσο προκειμένου να επιβεβαιώσουμε το γεγονός ότι μετεγχειρητικά ο χρόνος διάβασης του λεπτού εντέρου επιταχύνεται ανεξάρτητα μετά την επιμήκη γαστρεκτομή και όχι δευτερογενώς εξαιτίας της επιτάχυνσης της γαστρικής κένωσης, εφαρμόστηκε και το Rank Correlation Test προκειμένου να ελεγχθεί αν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ των μετεγχειρητικών διαφορών στο T G1/2 ($DTG_{1/2} = \text{προεγχειρητικό T gastric 1/2} - \text{μετεγχειρητικό T gastric 1/2}$) με τις αντίστοιχες διαφορές στο T intestinal max ($D T Int max = \text{προεγχειρητικό T intestinal max} - \text{μετεγχειρητικό T intestinal max}$) και των διαφορών του T gastric 10% ($D TG lag = \text{προεγχειρητικό T gastric 10\%} - \text{μετεγχειρητικό T gastric 10\%}$) με τις διαφορές στο T ileum 10% ($D T Il 10\% = \text{προεγχειρητικό T ileum 10\%} - \text{μετεγχειρητικό T ileum 10\%}$). Και στις δυο περιπτώσεις δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ των διαφορών ($P > 0.05$).

3. Τυφλό και λειτουργία της ειλεοτυφλικής βαλβίδας:

Αντιθέτως, η έναρξη της πλήρωσης του τυφλού από την ολοκλήρωση του γεύματος γεύμα (T Cf in) βρέθηκε να καθυστερεί στους παχύσαρκους μετά την επιμήκη γαστρεκτομή: από 182 λεπτά (εύρος 120 - 275 λεπτά) προεγχειρητικά σε 210 λεπτά (εύρος 142 - 310 λεπτά) μετεγχειρητικά, ($P < 0.05$). Στους λεπτόσωμους η έναρξη πλήρωσης του τυφλού αντιστοιχεί σε 223 λεπτά (εύρος 122 - 320 λεπτά) και ενώ ο χρόνος αυτός είναι σημαντικά βραδύτερος από των παχύσαρκων μη χειρουργημένων ($p < 0.05$), δεν παρουσιάζει διαφορές από τους παχύσαρκους μετεγχειρητικά ($p = 0.15$).

Επιπλέον ο χρόνος διέλευσης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (T ICVt) βρέθηκε επίσης να καθυστερεί στους παχύσαρκους μετά από την επιμήκη γαστρεκτομή από 102 λεπτά (εύρος 27 - 275 λεπτά) προεγχειρητικά σε 126 λεπτά (εύρος 75 - 310 λεπτά) μετεγχειρητικά ($p < 0.05$). Στους λεπτόσωμους ο χρόνος διάβασης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας αντιστοιχεί σε 101 λεπτά (εύρος 50 - 165 λεπτά) και ενώ δεν διαφέρει από το T ICVt των παχύσαρκων προεγχειρητικά ($p = 0.62$), στους παχύσαρκους μετεγχειρητικά επιβραδύνεται σημαντικό βαθμό ($p < 0.05$).

Συζήτηση

Όσο περισσότερο εμβαθύνουμε στην μελέτη και κατανόηση της πολυπλοκότητας της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος, τόσο περισσότερο νόημα αποκτά η αρχικά παράδοξη πεποίθηση της αρχαίας κινέζικης ιατρικής ότι το γαστρεντερικό σύστημα αποτελεί την έδρα της ψυχής.

Απ' όλες τις διαφορετικές δράσεις του γαστρεντερικού η κινητικότητα είναι μια λειτουργία τεράστιας σημασίας γιατί εμπλέκεται με την ικανότητά του να διασπά, να πέπτει, να μεταφέρει και να απορροφά θρεπτικά συστατικά καθώς και με την ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού (547). Περιλαμβάνει μυοηλεκτρική και συσπαστική δραστηριότητα, ενδοτικότητα και χάλαση καθώς και μετακίνηση του περιεχομένου κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού. Όλες αυτές οι διαφορετικές διαδικασίες ρυθμίζονται από πολύπλοκους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν το κεντρικό νευρικό σύστημα, τοπικά νευρωνικά κυκλώματα και νευροορμόνες με συστηματική ή τοπική δράση. Το όλο σύστημα είναι τόσο πολύπλοκο που μια αγαπημένη έκφραση στον τομέα της νευρογαστρεντερολογίας είναι ότι το γαστρεντερικό αποτελεί έναν μικρό δεύτερο εγκέφαλο (little brain).

Ωστόσο παρόλο την ολοένα και αυξανόμενη γνώση στον τομέα της φυσιολογίας και της κινητικότητας πολλά παραμένουν ακόμη αδιευκρίνιστα. Για παράδειγμα αν προσεγγίσουμε το θέμα από την πλευρά της σύγχρονης πανδημίας της παχυσαρκίας ενώ είναι προφανές ότι υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ της λειτουργίας του γαστρεντερικού (και ενδεχομένως της κινητικότητας) με την διαταραχή της ομοιόστασης που οδηγεί στην παχυσαρκία δεν είναι γνωστό ποιά ακριβώς είναι η σχέση αυτή. Ενώ υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι υπάρχουν διαφορές στον τρόπο λειτουργίας του γαστρεντερικού μεταξύ παχύσαρκων και λεπτόσωμων ατόμων (547-549) δεν υπάρχει ομοφωνία ωστόσο ως προς τη φύση τους αλλά και την αιτιολογική τους σχέση με την παχυσαρκία (547).

Ένα μεγάλο ποσοστό από τις γνώσεις που αποκτάμε στον τομέα αυτό προέρχεται από την ερμηνεία της δράσης των διαφόρων βαριατρικών επεμβάσεων που σαν κοινό παρονομαστή έχουν την «ανακατασκευή» του γαστρεντερικού σωλήνα προκαλώντας αλλαγές στην φυσιολογία και την κινητικότητά του, με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα η

επιμήκης γαστρεκτομή είναι μια από τις βαριατρικές επεμβάσεις που αποκτά όλο και μεγαλύτερη δημοτικότητα κυρίως λόγω της αποτελεσματικότητάς της (με 36 ως και 85% απώλεια του πλεονάζοντος ΔΜΣ), της ασφάλειάς της (με συνολικό ποσοστό επιπλοκών 6.2%) και τη σχετικά ευκολότερη εφαρμογή της σε σχέση με τη γαστρική παράκαμψη (την άλλη δημοφιλή βαριατρική επέμβαση) μια και δεν απαιτεί αναστομώσεις για την αποκατάσταση της συνέχειας του γαστρεντερικού, του οποίου άλλωστε την ανατομία διαταράσσει ελάχιστα (499).

Ωστόσο αν και αρχικά η επέμβαση σχεδιάστηκε σαν περιοριστική, μελέτες καταλήγουν ότι όχι μόνο δεν είναι περιοριστική (504,505) αλλά δρα αλλάζοντας την γαστρεντερική κινητικότητα (με επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης) και μεταβάλλοντας το γαστρεντερικό ορμονικό προφίλ (96,97). Έτσι μια φαινομενικά απλή διαδικασία όπως η εκτομή του γαστρικού θόλου φαίνεται ότι ενεργοποιεί μια σειρά από περίπλοκες παθοφυσιολογικές μεταβολές.

Η παρούσα μελέτη επιχείρησε να απαντήσει σε μια σειρά από ερωτήματα που σαν κοινό παρονομαστή είχαν την διευκρίνηση του μηχανισμού δράσης της επέμβασης και την βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της παχυσαρκίας. Αναλυτικότερα τα ερωτήματα αυτά μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

1. Επηρεάζει η επέμβαση την γαστρεντερική κινητικότητα πέρα από την επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης και αν ναι ποιές μεταβολές προκαλεί;
2. Υπάρχουν διαφορές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού μεταξύ παχύσαρκων και λεπτόσωμων ατόμων;
3. Ποιές από τις αλλαγές στην κινητικότητα που προκαλεί η επέμβαση μπορεί σχετίζονται με την απώλεια βάρους και την μεταβολική βελτίωση και με ποιόν τρόπο;

Όσον αφορά το πρώτο ερώτημα τα ευρήματά της παρούσας μελέτης αρχικά επιβεβαίωσαν προηγούμενες παρατηρήσεις δείχνοντας επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης μετεγχειρητικά τόσο στην λογαριθμική φάση γαστρικής κένωσης (TG lag) όσο και στην φάση που το 50% του γεύματος έχει αφήσει το στομάχι (TG ½). Οι παρατηρήσεις αυτές έγιναν με τη χρήση ημιστερεού ραδιοσημασμένου γεύματος και συμπληρώνουν προηγούμενες μελέτες που

έγιναν με στερεό γεύμα (504,505), με υγρό και στερεό γεύμα (550) και τέλος στερεό γεύμα σε διαβητικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή (552). Από τις μέχρι στιγμής δημοσιευμένες μελέτες μόνο ο Berstine et al. (553) δεν βρήκε επιτάχυνση στην γαστρική κένωση μετεγχειρητικά αλλά αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η χειρουργική του τεχνική ήταν ελαφρώς διαφορετική. Παρότι διατήρησε το γαστρικό άντρο, το bougie που χρησιμοποίησε ήταν σαφώς μεγαλύτερο (48-Fr) από αυτό που χρησιμοποιήσαμε στην μελέτη μας (36-Fr). Αξίζει εδώ να σημειώσουμε ότι στις άλλες μελέτες που διαπιστώνεται επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης χρησιμοποιούνται ακόμη μικρότερα bougie (32-Fr) και συχνά γίνεται και μερική εκτομή του άντρου (552).

Ωστόσο ο βασικός κορμός του πρώτου ερωτήματος αφορά την παρουσία μετεγχειρητικών μεταβολών κινητικότητας πέρα από το επίπεδο του στομάχου. Ως προς αυτήν την κατεύθυνση φάνηκε ότι μετά την επέμβαση το σύνολο της τροφής συγκεντρώνεται ταχύτερα στην περιοχή του λεπτού εντέρου (επιτάχυνση του T Int max) και φτάνει ταχύτερα στην περιοχή του τελικού ειλεού (επιτάχυνση του T II 10%). Προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω αν αυτή η επιτάχυνση οφείλεται στην ταχύτερη γαστρική κένωση ή αν συμβαίνει ανεξάρτητα από αυτήν, απομονώσαμε την διάβαση του εντέρου αφαιρώντας τον χρόνο που χρειάζεται το 10% του γεύματος να φτάσει στο δωδεκαδάκτυλο (αφετηρία διαδρομής) από τον χρόνο που χρειάζεται η ίδια ποσότητα για να φτάσει στον τελικό ειλέο (τέρμα διαδρομής). Η επιλογή να οριστεί σαν «τέρμα» της διαδρομής ο τελικός ειλέος και όχι η ευρύτερη ειλεοτυφλική περιοχή (552) ή το τυφλό (554) όπως έκαναν άλλοι ερευνητές, βασίστηκε στην παρατήρηση ότι η περιοχή του ειλεού αποτελεί ένα σταθμό όπου η τροφή καθυστερεί για κάποιο χρονικό διάστημα μέχρι να περάσει σταδιακά στο τυφλό δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (543). Οι παρατηρήσεις μας επιβαιβεώνουν ότι η διαβαση του λεπτού εντέρου (που ορίσαμε σαν T DI t) επιταγχύνεται ανεξάρτητα από την γαστρική κένωση μετά την επιμήκη γαστρεκτομή. Το ευρημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό γιατί δείχνει ότι η επιμήκης γαστρεκτομή δρά όχι μόνο στο στομάχι (κάτι που άλλωστε ήταν αναμενόμενο μια και αυτή είναι η περιοχή που «επανακατασκευάζεται» από την επέμβαση) αλλά και ανεξάρτητα στο σύνολο του λεπτού εντέρου και καταδεικνύει έναν περισσότερο πολύπλοκο μηχανισμό δράσης.

Επιπλέον η διαμερισματοποίηση του γαστρεντερικού σε περιοχές «σταθμούς» και ανεξάρτητη μελέτη της διάβασης της τροφής από αυτούς μας βοήθησε να απομονώσουμε την ειλεοτυφλική βαλβίδα και να την μελετήσουμε ανεξάρτητα σαν «ενδιάμεσο σταθμό» που ορίζει την ολοκλήρωση της επαφής της τροφής με την απορροφητική και εντεροορμονικά δραστική περιοχή του λεπτού εντέρου. Τα ευρήματά μας έδειξαν ότι ενώ η τροφή φτάνει γρηγορότερα στον τελικό ειλεό μετά την επιμήκη γαστρεκτομή (βραχύτερο T II 10%), η μετάβασή της στο τυφλό καθυστερεί (μεγαλύτερο T Cf in) λόγω επιβράδυνσης της λειτουργίας της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (μεγαλύτερο ICVt).

Όσον αφορά το δεύτερο ερώτημα που σχετίζεται με τις διαφορές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού μεταξύ λεπτόσωμων και παχύσαρκων τα ευρήματά μας έδειξαν ότι στους λεπτούς το T Glag δεν διέφερε σημαντικά από αυτό των παχύσαρκων, ενώ το T G1/2 έδειχνε μια ισχυρή τάση να είναι βραδύτερο χωρίς όμως να ικανοποιείται το κριτήριο της στατιστικής σημαντικότητας. Από το δείγμα μας επομένως φάνηκε μια τάση βραδύτερης γαστρικής κένωσης στους λεπτόσωμους, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στο επίπεδο του στομάχου. Αντίθετα η πλήρωση του λεπτού εντέρου γίνεται πιο αργά στους λεπτόσωμους (T Int max σημαντικά μεγαλύτερο από των παχύσαρκων) και η τροφή δείχνει μια τάση να φτάνει πιο αργά στον τελικό ειλεό (T II 10%) χωρίς όμως να φτάνει αυτή η διαφορά σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Επίσης ο χρόνος διάβασης του λεπτού εντέρου από το δωδεκαδάκτυλο στον τελικό ειλεό ενώ είναι βραδύτερος στους λεπτόσωμους (μεγαλύτερο T DIt), πάλι η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική. Αντίθετα η έναρξη πλήρωσης του τυφλού από την έναρξη του γεύματος γίνεται σε σημαντικά βραδύτερο χρόνο στους λεπτόσωμους (μεγαλύτερο T Cf in), ενώ ο χρόνος διέλευσης της ειλεοετυφλικής (ICVt) δεν διαφέρει από αυτόν των παχύσαρκων. Αυτά τα δυο αποτελέσματα μας σε συνδυασμό με την απουσία διαφορών στο επίπεδο του στομάχου και στην αρχική άφιξη στον τελικό ειλεό, μας ωθούν στο συμπέρασμα ότι η τροφή φτάνει πιο αργά στο τυφλό των λεπτόσωμων ατόμων λόγω βραδύτερου ρυθμού συγκέντρωσής της στο λεπτό έντερο και μακρότερης παραμονής της σε αυτό, παρότι μικρό τμήμα της (T II 10%) θα φτάσει εξίσου γρήγορα στο τέρμα της διαδρομής που είναι ο τελικός ειλεός. Θα μπορούσαμε ίσως να παραλληλίσουμε τη διαδρομή της τροφής στο γαστρεντερικό με μια ομάδα δρομέων με διαφορετικές ικανότητες που ξεκινά να

ολοκληρώσει την διαδρομή από το στόμα στο τυφλό, με ενδιάμεσους σταθμούς το στομάχι, το δωδεκαδάκτυλο και τον τελικό ειλεό, με πύλη πριν το τέρμα την ειλεοτυφλική βαλβίδα και τέρμα το τυφλό. Στους λεπτόσωμους η πλειοψηφία των δρομέων καθυστερεί στην μετάβαση από το σταθμό του δωδεκαδακτύλου στον τελικό ειλεό με αποτέλεσμα το σύνολο της ομάδας να φτάνει πιο αργά στο «τέρμα» που αποτελεί την περιοχή του τυφλού, παρ'όλο που οι πιο ικανοί δρομείς φτάνουν εξίσου γρήγορα στον τελικό σταθμό (τελικός ειλεός) και περνούν χωρίς καθυστέρηση την «πύλη» της ειλεοτυφλικής.

Τέλος όσον αφορά το τρίτο ερώτημα ποιές από τις αλλαγές που προκύπτουν από την επέμβαση στο γαστρεντερικό των παχύσαρκων ατόμων οδηγούν στην απώλεια βάρους και στη μεταβολική βελτίωση, μπορούμε να εξάγουμε κάποια συμπεράσματα συγκρίνοντας τη λειτουργία του γαστρεντερικού των παχύσαρκων που προκύπτει μετεγχειρητικά με αυτή των λεπτόσωμων. Βλέποντας δηλαδή αν από την πλευρά της κινητικότητας η επέμβαση προσομοιάζει τον παχύσαρκο με τον λεπτόσωμο. Παραδόξως στο επίπεδο του στομάχου η επέμβαση λειτουργεί προς την αντίθετη κατεύθυνση επιταχύνοντας σε σημαντικό βαθμό την γαστρική κένωση (ενώ είδαμε ότι οι λεπτόσωμοι έχουν μια τάση για βραδύτερη κένωση). Με παρόμοιο τρόπο η πλήρωση του λεπτού εντέρου επιταχύνεται μετεγχειρητικά και έτσι απομακρύνεται ακόμη περισσότερο από την σημαντικά βραδύτερη πλήρωση των λεπτόσωμων. Στο ίδιο πλαίσιο η αρχική άφιξη της τροφής στον τελικό ειλεό επιταχύνεται και έτσι απομακρύνεται επίσης σε σημαντικό βαθμό από το μοντέλο λειτουργίας των λεπτόσωμων. Το μόνο σημείο που φαίνεται ότι η επέμβαση προσομοιάζει την λειτουργία του γαστρεντερικού με αυτήν των λεπτόσωμων είναι η άφιξη της τροφής στο τυφλό, που επιβραδύνεται μετεγχειρητικά και γίνεται σχεδόν ταυτόσημη με αυτήν των λεπτόσωμων. Αυτό φαίνεται ότι επιτυγχάνεται από τη μια με την επιβράδυνση της διάνοιξης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και από την άλλη με την επιβράδυνση της διόδου μέσα από αυτήν. Στους λεπτόσωμους ο χρόνος διάνοιξης της ειλεοτυφλικής γίνεται πιο αργά (με αποτέλεσμα ενδεχομένως την μακρύτερη διατήρηση της επαφής της τροφής με τα ορμονοπαραγωγά κύτταρα του τελικού ειλεού) και μετεγχειρητικά ο χρόνος αυτός καθυστερεί και στους παχύσαρκους. Επίσης ενώ πριν την επέμβαση ο χρόνος διάβασης δια της ειλεοτυφλικής δεν διαφέρει μεταξύ λεπτόσωμων και παχύσαρκων, μετεγχειρητικά η διάβαση αυτή

καθυστερεί σημαντικά. Αν προσφύγουμε και πάλι στο μοντέλο των δρομέων, φαίνεται ότι μετά την επέμβαση στους χειρουργημένους παχύσαρκους για κάποιο λόγο οι δρομείς τρέχουν γρηγορότερα περνώντας ταχύτερα από όλους τους σταθμούς αλλά η «πύλη» πριν το τέρμα καθυστερεί να ανοίξει και το εύρος της μειώνεται, με αποτέλεσμα τα σύνολο της ομάδας να παραμένει για περισσότερο χρόνο στον σταθμό του τελικού ειλεού και να φτάνει πιο αργά στο τέρμα.

Αυτή η τελευταία παρατήρηση έχει μεγάλη σημασία μια και θα μπορούσε να εξηγήσει τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που έδειξαν πρώιμη βελτίωση του σακχαρώδους διαβήτη και βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη μετά την επιμήκη γαστρεκτομή (555-557). Οι αλλαγές αυτές δεν μπορούν να αποδοθούν στην απώλεια βάρους μόνο, μια και προκύπτουν πριν να επέλθει σημαντική απώλεια βάρους (556) ή ακόμη και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο (555,557). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η επιμήκης γαστρεκτομή παρατείνει τον χρόνο επαφής της τροφής με την περιοχή του τελικού ειλεού (με ταχύτερη άφιξη και βραδύτερη αποχώρηση) και μπορεί να προκαλεί με αυτόν τον τρόπο πρώιμη και παρατεταμένη διέγερση των εντερικών L κυττάρων που με τη σειρά τους παράγουν ινκρετίνες ικανές να βελτιώσουν το γλυκαιμικό έλεγχο. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες που δείχνουν αυξημένα επίπεδα μεταγευματικού PYY (96,97) και GLP-1 (97) μετά από επιμήκη γαστρεκτομή.

Σε μια επιπλέον προσπάθεια να εντοπίσουμε ποιά από τις μετεγχειρητικές μεταβολές στους χρόνους διάβασης της τροφής από το γαστρεντερικό έχει τη μεγαλύτερη σημασία για την απώλεια βάρους ελέγξαμε τη συσχέτιση των διαφορών στους χρόνους πριν και μετά την επέμβαση, με την απώλεια βάρους. Φάνηκε ότι μόνο οι σχετικές διαφορές στις προ και μετεγχειρητικές τιμές των T G ½ και T G 10% σχετίζονταν με την παρατηρούμενη μετεγχειρητικά απώλεια βάρους. Μια πιθανή ερμηνεία μπορεί να είναι ότι από τις προκαλούμενες μεταβολές στην κινητικότητα από την επιμήκη γαστρεκτομή η επιτάχυνση του στομάχου είναι αυτή που καθορίζει τελικά την απώλεια βάρους. Αυτή η παρατήρηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη αν σκεφτούμε ότι υπάρχει ακόμη διχογνωμία μεταξύ των χειρουργών σχετικά με το καταλληλότερο μέγεθος bougie για την διαμόρφωση του γαστρικού sleeve και το μέγεθος του υπολειπόμενου άντρου (558) Το ότι η απώλεια βάρους σχετίζεται με την

επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν κριτήριο ώστε να επιλεγούν τα κατάλληλα μεγέθη bougie και άντρου που συνδυάζονται με την ταχύτερη κένωση και αναμένεται να οδηγούν και στην μεγαλύτερη απώλεια βάρους.

Όσον αφορά την ερμηνεία των μεταβολών στην κινητικότητα του πεπτικού που προκαλούνται από την επέμβαση υπάρχουν δυο προσεγγίσεις. Από τη μια οι επιπτώσεις σε απομακρυσμένα σημεία από αυτά στα οποία γίνεται η επέμβαση μπορεί να προκύπτουν από την ενεργοποίηση νευρωνικών κυκλωμάτων και ενδογενών εντερικών αντανακλαστικών, ενώ από την άλλη η μεταβολή των εντεροορμονών μπορεί και αυτή με τη σειρά της να επηρεάζει την κινητικότητα. Οι Yehoshua και συν. (559) έδειξαν ότι μετά την αφαίρεση του γαστρικού θόλου στην επιμήκη γαστρεκτομή αναπτύσσονται υψηλότερες ενδογαστρικές πιέσεις μέσα στο γαστρικό «μανίκι» που ταυτόχρονα χαρακτηρίζεται από απουσία αναγνωρίσιμου περισταλτισμού και επιτάχυνση της προώθησης και της κένωσης του γαστρικού άντρου. Αυτή η παρατήρηση μπορεί ενδεχομένως να ερμηνεύσει την μετεγχειρητική επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης που ανέδειξε και η παρούσα μελέτη, μια και η διάταση του γαστρικού θυλάκου και η συνακόλουθη αυξημένη ενδογαστρική πίεση μπορεί να διεγείρει την δραστηριότητα του άντρου και του δωδεκαδακτύλου στα πλαίσια του λεγόμενου σωματο-αντρικού αντανακλαστικού (560, 561). Επιπλέον η αυξημένη ενδογαστρική πίεση είναι γνωστό ότι επηρεάζει το ρυθμό γαστρικής κένωσης με αναλογικό τρόπο, προκαλώντας κυρίως επιτάχυνση στην κένωση των υγρών (562). Η εκτομή του γαστρικού θόλου σημαίνει επίσης και αφαίρεση του φυσιολογικού γαστρικού βηματοδότη που φυσιολογικά βρίσκεται στη μεσότητα του σώματος κατά μήκος του μείζονος τόξου, 5-7 εκ από την καρδιακή μοίρα. Προηγούμενη εμπειρία με κλασικές εγκάρσιες γαστρεκτομές δείχνει ότι μετά την εκτομή τμήματος του στομάχου αναλαμβάνει ένας νέος βηματοδότης με χαμηλότερη συχνότητα (563). Δυστυχώς ανάλογες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες σε ασθενείς με επιμήκη γαστρεκτομή απουσιάζουν αλλά μελέτες που έγιναν σε παχύσαρκους και λεπτόσωμους μεταγευματικά και σε νηστεία, έδειξαν ταχύτερη γαστρική κένωση συνδυασμένη με βραδυγαστρία (564). Έτσι θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι μετά την επιμήκη γαστρεκτομή αναλαμβάνει ένας βραδύτερος γαστρικός βηματοδότης και αυτό συνδυάζεται με μειωμένη συχνότητα βραδέων κυμάτων και ταχύτερη γαστρική κένωση.

Μια άλλη πιθανή συνέπεια των αυξημένων ενδογαστρικών πιέσεων στο γαστρικό «μανίκι» είναι η διέγερση των προσαγωγών ιών του πνευμονογαστρικού μέσω μηχανοϋποδοχέων του γαστρικού τοιχώματος ευαίσθητων σε διάταση και πίεση (565). Οι υποδοχείς αυτοί είναι είτε μεσογαγγλιακές ελασματικές προσαγωγές νευρικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού (Intraganglionic laminar vagal afferent endings, IGLs) είτε ενδομυϊκές συστοιχίες (Intramuscular Arrays, IMAs). Οι IGLs βρίσκονται στον συνδετικό ιστό που περιβάλλει τα γάγγλια του μυεντερικού πλέγματος ανάμεσα στην εξωτερική επιμήκη και την εσωτερική κυκλοτερή μυϊκή στοιβάδα του στομάχου (566) και διεγείρονται από τη μυϊκή τάση που προκαλεί η παθητική διάταση και οι ενεργές συσπάσεις του στομάχου (567). Πιστεύεται ότι οι υποδοχείς αυτοί εμπλέκονται με υψηλότερα κέντρα στον υποθάλαμο και το μεταιχμιακό σύστημα του προσθίου εγκεφάλου που έχουν σχέση με τη διάθεση, την ικανοποίηση από το φαγητό και συμμετέχουν στο αίσθημα κορεσμού και την έναρξη του επόμενου γεύματος (568). Αντίθετα οι IMAs βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στην επιμήκη και κυκλοτερή μυϊκή στοιβάδα του στομάχου και διεγείρονται με την διάταση του γαστρικού τοιχώματος ενώ θεωρούνται ότι είναι κυρίως υπεύθυνοι για το αίσθημα πλήρωσης που συνοδεύει τον κορεσμό και τον τερματισμό του γεύματος. Με την αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης μεταγευματικά και την κατάργηση της δεκτικής χάλασης που συνοδεύει την επιμήκη γαστρεκτομή είναι πιθανό να διεγείρεται το πνευμονογαστρικό μέσω των μηχανοϋποδοχέων και αυτό να οδηγεί σε πρόωμο κορεσμό, τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς και απώλεια βάρους (569).

Επίσης η αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης και η προκαλούμενη από αυτήν διέγερση της προσαγωγού μοίρας του πνευμονογαστρικού μέσω των μηχανοϋποδοχέων του γαστρικού τοιχώματος μπορεί να ευθύνεται και για την καθυστερημένη διέλευση της τροφής από την ειλεοτυφλική βαλβίδα μετεγχειρητικά μια και έχει φανεί σε πειράματα σε ζώα ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού προκαλεί μείωση της διασφικτηριακής ροής από την ειλεοτυφλική βαλβίδα και αύξηση της κινητικής δραστηριότητας του ειλεού (570).

Από την πλευρά των εντεροορμονών οι πολύπλοκες μεταβολές στο ορμονικό προφίλ του εντέρου και στα επίπεδα λεπτίνης που προκύπτουν μετά την επιμήκη γαστρεκτομή (96,97) θα μπορούσαν να παίζουν έναν εξίσου

σημαντικό ρόλο στην διέγερση της γαστρεντερικής κινητικότητας που προκύπτει μετεγχειρητικά μια και εμπλέκονται τόσο στην κινητικότητα (571) (571-575) όσο και στην όρεξη (576).

Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα γκρελίνης (96) καθώς και τα επίπεδα λεπτίνης και αμυλίνης σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά μειώνονται μετά την επιμήκη γαστρεκτομή σε παχύσαρκους ασθενείς (97) ενώ τα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 (97) και PYY αυξάνονται (96,97). Ενώ αυτές οι μεταβολές εξηγούν την ανορεξιογόνο δράση της επέμβασης και την μεταβολική βελτίωση που την ακολουθεί δεν μπορούν να εξηγήσουν την επιτάχυνση της γαστρεντερικής κινητικότητας. Απ' όλες αυτές τις μεταβολές μόνο οι αλλαγές στα επίπεδα λεπτίνης και αμυλίνης θα μπορούσαν συνεισφέρουν στην αυξημένη μετεγχειρητικά γαστρική και εντερική κινητικότητα (573,574) αλλά χρειάζεται περισσότερη έρευνα στον τομέα αυτό. Συγκεκριμένα η μείωση της λεπτίνης μπορεί να συνδυαστεί με διέγερση της γαστρικής και εντερικής κινητικότητας μια και σε ζωικά μοντέλα η έλλειψη λεπτίνης οδηγεί σε αυξημένη διέγερση της νήστιδας από την χολοκυστοκίνη καθώς και επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης και της διάβασης της τροφής από το κεντρικό έντερο (573). Επιπλέον η μείωση των επιπέδων αμυλίνης θα μπορούσε επίσης να συνδυάζεται με επιτάχυνση της γαστρεντερικής κινητικότητας, καθώς υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι υψηλά επίπεδα αμυλίνης μειώνουν την ταχύτητα γαστρικής κένωσης (574) και προκαλούν μια ανασταλτική απάντηση στα λεία μυϊκά κύτταρα του ειλεού και στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης από τα μυστερικά γάγγλια (575).

Από τις αδυναμίες της μελέτης είναι ο σχετικά μικρός αριθμός ατόμων μια και ορισμένες διαφορές ενώ έδειξαν ισχυρή τάση δεν στηρίχθηκε τελικά η στατιστική τους σημαντικότητα. Επίσης το γεγονός ότι η κινητικότητα μελετήθηκε μόνο με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο δεν επέτρεψε να συνδυαστούν τα ευρήματά με τυχόν μεταβολές της μυοηλεκτρικής δραστηριότητας και των επιπέδων των εντεροορμονών. Τέλος η διάρκεια της μελέτης ήταν σχετικά περιορισμένη στις 6 ώρες κάτι που δεν επέτρεψε την πλήρη μελέτη της κινητικότητας και πλήρωσης του παχέος εντέρου, κάτι που θα επέτρεπε την εξαγωγή περισσότερων πληροφοριών για το τυφλό.

Συμπεράσματα

Επομένως από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η επιμήκης γαστρεκτομή μεταβάλλει την κινητικότητα του πεπτικού και πέρα από το επίπεδο του στομάχου. Προκαλεί όχι μόνο επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης αλλά και επιτάχυνση του χρόνου διάβασης του λεπτού εντέρου με ανεξάρτητο τρόπο. Επιπλέον ενώ επιταχύνει το χρόνο άφιξης της τροφής στον τελικό ειλεό ταυτόχρονα επιβραδύνει την διάνοιξη της ειλεοτυφλικής βαλβίδας και την διόδο της τροφής από αυτήν. Με αυτόν τον τρόπο προκαλεί παράταση του χρόνου παραμονής της τροφής στην περιοχή του τελικού ειλεού. Η περιοχή αυτή είναι μεταβολικά ιδιαίτερα σημαντική μια και εκεί βρίσκονται τα L κύτταρα που παράγουν ινκρετίνες και εντεροορμόνες που εμπλέκονται με την όρεξη και τον μεταβολισμό.

Επιπλέον οι παχύσαρκοι σε σχέση με τους λεπτόσωμους παρουσιάζουν μια τάση για ταχύτερη γαστρική κένωση και ταχύτερη συσσώρευση της τροφής στο λεπτό έντερο. Η τροφή παρουσιάζει μια τάση ταχύτερης άφιξης στον τελικό ειλεό και ταχύτερης διάβασης του λεπτού εντέρου, χωρίς όμως να τεκμηριώνεται στατιστική σημαντικότητα. Η έναρξη πλήρωσης του τυφλού γίνεται γρηγορότερα στους παχύσαρκους ενώ ο χρόνος διάβασης δια της ειλεοτυφλικής βαλβίδας δεν διαφέρει σημαντικά. Η μακρότερη παραμονή της τροφής στο λεπτό έντερο και ιδιαίτερα στην περιοχή του τελικού ειλεού πιθανώς να σχετίζεται με εντονότερο αίσθημα κορεσμού, μικρότερη κατανάλωση τροφής και καλύτερο μεταβολισμό που χαρακτηρίζει γενικά τους λεπτόσωμους.

Από τα ευρήματα αυτά φαίνεται ότι η επέμβαση δρα επιταχύνοντας την έξοδο της τροφής από το στομάχι και την διέλευσή της από το λεπτό έντερο ενώ ταυτόχρονα καθυστερεί την έξοδο της από αυτό και την είσοδό της στο τυφλό. Αυτή η τελευταία μεταβολή είναι και η μόνη από αυτές που προκαλούνται από την επέμβαση που προσομοιάζει την κινητικότητα του γαστρεντερικού των παχύσαρκων με αυτήν των λεπτόσωμων και μπορεί να ερμηνεύσει τις πρώιμες μεταβολικές αλλαγές αλλά και τις αλλαγές των εντεροορμονών που την ακολουθούν.

Οι παρατηρήσεις αυτές προσδίδουν νέα διάσταση στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης της επιμήκους γαστρεκτομής μια και φαίνεται ότι δρα με διττό τρόπο. Από την μια όπως έχουν δείξει ήδη άλλοι ερευνητές μεταβάλλει το προφίλ των εντεροορμονών με ανορεξιογόνο κατεύθυνση ενώ από την άλλη από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι δρα και με νευροτροποποιητικό τρόπο ενεργοποιώντας ενδογενή εντερικά κυκλώματα και αλλάζοντας την κινητικότητα σε απομακρυσμένα σημεία του πεπτικού. Πίσω από τις αλλαγές που παρατηρήσαμε φαίνεται να κρύβεται σαν κοινός παρονομαστής η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου το οποίο έχει πολύπλευρο ρόλο όχι μόνο στην λειτουργία του γαστρεντερικού αλλά και στην επικοινωνία του εντέρου με τα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα που σχετίζονται με την όρεξη και την διατροφή.

Τα δύο σημαντικότερα ενδεχομένως ευρήματα της μελέτης αυτής είναι η ανάδειξη της νευροφυσιολογίας του πεπτικού σαν σημαντικό παράγοντα στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και η επανακαθορισμός της ειλεοτυφλικής βαλβίδας σαν περιοχή υψηλής μεταβολικής σημασίας. Την σημασία αυτών των δύο σημείων επιβεβαιώνουν οι παράλληλες έρευνες από άλλους γύρω από την αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής διέγερσης του γαστρεντερικού στην απώλεια βάρους αλλά και της εμπλοκής της ειλεοτυφλικής βαλβίδας στον χαρακτήρα της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου που ενδεχομένως να σχετίζεται και αυτή με την παχυσαρκία. Ωστόσο προκειμένου τα ευρήματα αυτά να διαλευκανθούν περαιτέρω χρειάζεται περισσότερη έρευνα τόσο στο τομέα της ηλεκτροφυσιολογίας του στομάχου και του λεπτού έντερου καθώς και στην περιοχή του τελικού ειλεού και του τυφλού.

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης είναι να αξιολογηθεί ο ρόλος της επιμήκους γαστρεκτομής στην κινητικότητα του πεπτικού, με έμφαση στην κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου μέχρι την είσοδο της τροφής στο τυφλό.

Η επιμήκης γαστρεκτομή είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη χειρουργική επέμβαση που οδηγεί στην απώλεια βάρους καθώς και στην βελτίωση του μεταβολικού προφίλ του ασθενούς. Πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ταχύτερη μετεγχειρητική γαστρική κένωση, αλλά δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής λεπτομερείς μελέτες σχετικά με τις προκαλούμενες μεταβολές στην συνολική κινητικότητα του ανωτέρου πεπτικού και κυρίως του λεπτού εντέρου.

Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν 21 νοσηρά παχύσαρκοι ασθενείς (13 γυναίκες και 8 άνδρες) που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή και οι χρόνοι διάβασης του πεπτικού τους συστήματος καταμετρήθηκαν πριν και τέσσερις μήνες μετά την επέμβαση, καθώς και 17 λεπτόσωμοι μάρτυρες (9 γυναίκες και 8 άνδρες) στους οποίους μελετήθηκαν οι ίδιοι χρόνοι με σκοπό να χρησιμοποιηθούν σαν τιμές αναφοράς (controls).

Για το σκοπό της μελέτης όλοι οι συμμετέχοντες κατανάλωσαν ένα προτυποποιημένο και ραδιοσημασμένο ημιστερέο γεύμα μετά από ολονύκτια νηστεία. Το γεύμα αποτελείτο από 120 γρ αυγά σε μορφή ομελέτας, τηγανισμένα σε 10 g βούτυρο, με δύο φέτες λευκό ψωμί (120 g) και 150 ml νερού, και καταναλώθηκαν σε διάρκεια 10 λεπτών. Αυτό το ημιστερέο γεύμα περιείχε 358 kcal με 50% λίπος, 30% υδατάνθρακες και 20% πρωτεΐνες. Το ασπράδι των αυγών που χρησιμοποιήθηκαν σημάνθηκε με 1 mCi ^{99m}Tc θείο κολλοειδές (Phytacis CIS, Bio International Cedex,). Το συγκεκριμένο γεύμα επιλέχτηκε με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Νευρογαστροεντερολογίας και Γαστρεντερικής Κινητικότητας και της Αμερικανικής Εταιρίας Πυρηνικής Ιατρικής για την μελέτη της γαστρικής κένωσης (540).

Η μέτρηση των κρούσεων εκτελέστηκε με γάμμα κάμερα διπλής κεφαλής (Philips Forte, Jet ρεύμα Medical Systems, CA, USA) αμέσως μετά την ολοκλήρωση του γεύματος. Με αυτόν τον τρόπο αποκτήθηκαν στατικές εικόνες με τον ασθενή σε όρθια θέση για την ποσοτική αξιολόγηση.

Ένα ειδικό σύστημα (σύστημα Xeleris, 2.1753, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) χρησιμοποιήθηκε για την ποσοτική ανάλυση των εικόνων που αποκτήθηκαν. Κάθε εικόνα αναλύθηκε με το χέρι σχεδιάζοντας περιοχές ενδιαφέροντος (Regions Of Interest, ROIs), γύρω από το στομάχι, την περιοχή που αντιστοιχεί στο σύνολο του λεπτού εντέρου και την περιοχή του τελικού ειλεού καθώς και την περιοχή του τυφλού.

Οι τιμές που προέκυψαν από τις πρόσθιες και οπίσθιες εικόνες χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του γεωμετρικού μέσου που αντιπροσωπεύει το σύνολο των κρούσεων για κάθε χρονική στιγμή.

Οι ποσοτικές παράμετροι που υπολογίστηκαν ορίζονται ως εξής:

Χρόνος 10% γαστρικής κένωσης (T Gastric lag = TG lag): Χρονικό διάστημα κατά το οποίο η γαστρική κένωση αντιστοιχεί στο 10% του αρχικού όγκου γεύματος.

Χρόνος ½ γαστρικής κένωσης (T Gastric ½ = TG ½): Χρονικό διάστημα μεταξύ της ολοκλήρωσης του γεύματος και το σημείο στο οποίο το ήμισυ του γεύματος έχει αφήσει το στομάχι.

Χρόνος εντερικής πλήρωσης max (Intestinal T max = T Int max): χρόνος που απαιτείται για το γεύμα για να αφήσει το στομάχι και να συσσωρευτεί στο λεπτό έντερο πριν αρχίζει η κένωση στο παχύ έντερο. Αντιστοιχεί στο χρονικό σημείο που οι μέγιστες κρούσεις μετρούνται στο λεπτό έντερο.

Χρόνος τελικού ειλεού 10% (T Ileum 10% = T I 10%): χρονικό διάστημα από την ολοκλήρωση γεύματος ως το σημείο που το 10% των συνολικών μετρήσεων εμφανίζονται στον τελικό ειλέο.

Χρόνος έναρξης πλήρωσης τυφλού (T Cecal filling initiation = T Cf in): Ο χρόνος από την ολοκλήρωση του γεύματος ως την έναρξη της κένωσης του περιεχομένου του ειλεού στο τυφλό.

Χρόνος διάβασης από το δωδεκαδάκτυλο στον ειλέο (T Duodenum to Ileum transit = T DIt): Ο χρόνος διέλευσης της τροφής από το δωδεκαδάκτυλο στον τελικό ειλέο υπολογίστηκε αφαιρώντας το TG lag από το T II 10% (T II 10% - TG lag).

Χρόνος διέλευσης ειλεοτυφλικής βαλβίδας (T Ileocecal Valve transit = T ICVt): Ο χρόνος που απαιτείται για τα σωματίδια της τροφής για να διασχίσουν την ειλεοτυφλική βαλβίδα, υπολογίστηκε αφαιρώντας το T II 10% από το χρόνο έναρξης πλήρωσης του τυφλού (T Cf in - T II 10%).

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου λογισμικού MedCalc 12.1.4 (MedCalc, Mariakerke, Βέλγιο). Οι τιμές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή. Διαφορές μεταξύ των κλινικών παραμέτρων πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση εξετάστηκαν χρησιμοποιώντας το paired Wilcoxon rank sum test. Η συσχέτιση των παραμέτρων έγινε με συντελεστή συσχέτισης Spearman's rank correlation coefficient. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων συνοψίζονται ως εξής:

Η γαστρική κένωση:

Όπως και σε προηγούμενες μελέτες η γαστρική κένωση του ημιστερεού γεύματος βρέθηκε να χαρακτηρίζεται από μία φάση υστέρησης που αντιπροσωπεύει τον χρόνο που απαιτείται για την στερεά τροφή να κονιορτοποιηθεί σε μικρά σωματίδια τα οποία στη συνέχεια διέρχονται μέσω του πυλωρού. Αυτή η ίδια φάση δείχνει τον χρόνο από το τέλος του γεύματος ως την έναρξη της κένωσης στο δωδεκαδάκτυλο και το λεπτό έντερο. Το TG lag βρέθηκε να επιταχύνεται σημαντικά μετά από επιμήκη γαστρεκτομή από 15.5 λεπτά (εύρος 6.2 – 24.2 λεπτά) προεγχειρητικά σε 8,4 λεπτά (εύρος 3.0 – 22.4 λεπτά) μετεγχειρητικά ($P < 0.05$). Το TG ½ βρέθηκε επίσης να επιταχύνεται σημαντικά μετεγχειρητικά από 61.7 λεπτά (εύρος 37 – 94.3 λεπτά) προεγχειρητικά σε 49.1 λεπτά (εύρος 22.4 – 92.1 λεπτά) μετεγχειρητικά ($p < 0.05$).

Επιπλέον στους λεπτόσωμους μάρτυρες το TG lag ήταν 17.1 λεπτά (εύρος 7.3 - 24.6 λεπτά). Ήταν δηλαδή μεγαλύτερο από TG lag των μη χειρουργημένων παχύσαρκων αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0.19$). Αντίθετα μετά την επέμβαση με την περαιτέρω επιτάχυνση του TG lag στους παχύσαρκους χειρουργημένους η διαφορά με το TG lag των λεπτόσωμων γίνεται στατιστικά σημαντική ($P < 0.05$).

Αντίστοιχες διαφορές παρατηρήθηκαν και στο TG $\frac{1}{2}$ που στους λεπτόσωμους ήταν 73.4 λεπτά (εύρος 34.6 - 104.3 λεπτά). Ο χρόνος αυτός ήταν μεγαλύτερος από τα 61.7 λεπτά του TG $\frac{1}{2}$ των μη χειρουργημένων παχύσαρκων αλλά η διαφορά αυτή ενώ ήταν στατιστικά σημαντική στις γυναίκες ($p = 0.05$), στο σύνολο των ασθενών έδειχνε απλώς μια ισχυρή τάση χωρίς να ικανοποιεί το κριτήριο της στατιστικής σημαντικότητας ($P = 0.07$). Αντίθετα μετά την σημαντική επιτάχυνση του TG $\frac{1}{2}$ στους χειρουργημένους παχύσαρκους (TG $\frac{1}{2} = 49.1$) η διαφορά με το TG $\frac{1}{2}$ των λεπτόσωμων γίνεται στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Η κινητικότητα του λεπτού εντέρου:

Το T Int max βρέθηκε επίσης να επιταχύνεται μετά την επιμήκη γαστρεκτομή, από 141.5 λεπτά στους παχύσαρκους προεγχειρητικά (εύρος 86 - 218 λεπτά), σε 110.5 λεπτά (εύρος 49 - 175 λεπτά) στους παχύσαρκους μετεγχειρητικά ($p < 0.05$). Η πλήρωση του λεπτού εντέρου στους λεπτόσωμους με T Int max 174 λεπτά (εύρος 100 - 262 λεπτά), γίνεται πιο αργά τόσο από τους παχύσαρκους μη χειρουργημένους ($p < 0.05$), όσο και από τους παχύσαρκους μετεγχειρητικά ($p < 0.05$).

Το T II 10% που αντιστοιχεί στην έναρξη της πλήρωσης του τελικού ειλεού από την ολοκλήρωση του γεύματος, βρέθηκε να επιταχύνεται στους παχύσαρκους μετά την επιμήκη γαστρεκτομή: από T II 10% 95 λεπτά (εύρος 47 - 160 λεπτά) προεγχειρητικά σε 78 λεπτά (εύρος 30 - 124 λεπτά) μετεγχειρητικά, ($P < 0.05$). Στους λεπτόσωμους η έναρξη πλήρωσης του τελικού ειλεού με T II 10% 120 λεπτά (εύρος 18 - 180 λεπτά) γίνεται πιο αργά από τους παχύσαρκους μη χειρουργημένους αλλά η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική στο σύνολο των ασθενών ($p = 0.07$), αλλά μόνο στις γυναίκες ($p < 0.05$). Επίσης με την επιτάχυνση του T II 10% στους παχύσαρκους

μετεγχειρητικά (78 λεπτά), η διαφορά με την καθυστερημένη έναρξη πλήρωσης του τελικού ειλεού των λεπτόσωμων (120 λεπτά) γίνεται στατιστικά σημαντική ($p < 0.05$).

Ο χρόνος διέλευσης του λεπτού εντέρου (T DIt) βρέθηκε να επιταχύνεται στους παχύσαρκους μετά από την επιμήκη γαστρεκτομή από 71.8 λεπτά (εύρος 38 - 141 λεπτά) προεγχειρητικά σε 62.6 λεπτά (εύρος 25 - 118 λεπτά) μετεγχειρητικά, ($P < 0.05$). Ο ίδιος χρόνος στους λεπτόσωμους με T DIt 103.4 λεπτά (εύρος 40.3 - 163.2 λεπτά) είναι βραδύτερος από το T DIt των παχύσαρκων προεγχειρητικά χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική ($p = 0.12$) και σημαντικά βραδύτερος από το T DIt των παχύσαρκων μετεγχειρητικά ($p < 0.05$).

Τυφλό και λειτουργία της ειλεοτυφλικής βαλβίδας:

Αντιθέτως, η έναρξη της πλήρωσης του τυφλού από την ολοκλήρωση του γεύματος (T Cf in) βρέθηκε να καθυστερεί στους παχύσαρκους μετά την επιμήκη γαστρεκτομή: από 182 λεπτά (εύρος 120 - 275 λεπτά) προεγχειρητικά σε 210 λεπτά (εύρος 142 - 310 λεπτά) μετεγχειρητικά, ($P < 0.05$). Στους λεπτόσωμους η έναρξη πλήρωσης του τυφλού αντιστοιχεί σε 223 λεπτά (εύρος 122 - 320 λεπτά) και ενώ ο χρόνος αυτός είναι σημαντικά βραδύτερος από των παχύσαρκων μη χειρουργημένων ($p < 0.05$), δεν παρουσιάζει διαφορές από τους παχύσαρκους μετεγχειρητικά ($p = 0.15$).

Επιπλέον ο χρόνος διέλευσης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (T ICVt) βρέθηκε επίσης να καθυστερεί στους παχύσαρκους μετά από την επιμήκη γαστρεκτομή από 102 λεπτά (εύρος 27 - 275 λεπτά) προεγχειρητικά σε 126 λεπτά (εύρος 75 - 310 λεπτά) μετεγχειρητικά ($p < 0.05$). Στους λεπτόσωμους ο χρόνος διάβασης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας αντιστοιχεί σε 101 λεπτά (εύρος 50 - 165 λεπτά) και ενώ δεν διαφέρει το T ICVt των παχύσαρκων προεγχειρητικά ($p = 0.62$), στους παχύσαρκους μετεγχειρητικά επιβραδύνεται σημαντικό βαθμό ($p < 0.05$).

Συγκεντρωτικός Πίνακας Αποτελεσμάτων

Χρόνος (λεπτά)	Παχύσαρκοι προεγχειρητικά	Παχύσαρκοι μετεγχειρητικά	Λεπτόσωμοι
TG lag	15.5 (6.2-24.2)	8.4 (3.0-22.4)*	17.1 (7.3-24.6)***
T G ½	61.7 (37.0-94.3)	49.1 (22.4-92.1)*	73.4 (34.6 – 104.3)***
T Int max	141.5 (86.0-218.0)	110.5 (49.0-175.0)*	174.0 (100.0-262)**,**
T II 10%	95.0 (47.0-160.0)	78.0 (30.0 -124.0)*	120.0 (18.0-180.0)***
DTIt	71.8 (38.0-141.0)	62.6 (25.0-118.0)*	103.4 (40.3-163.2)***
T Cfin	182.0 (120.0-275.0)	210.0 (142.0-310.0)*	223.0 (122.0-320.0)**
ICVt	102.0 (27.0-275.0)	126.0 (75-310) *	101.0 (50.0-165.0)***

Οι τιμές αντιστοιχούν στη διάμεση τιμή κάθε μεγέθους ενώ σε παρένθεση αναφέρεται το εύρος τιμών

Όλοι οι χρόνοι είναι εκφρασμένοι σε λεπτά. Όπου* αντιστοιχεί σε $p<0.05$ μεταξύ προεγχειρητικών και μετεγχειρητικών τιμών, ενώ ** σε $p<0.05$ μεταξύ παχύσαρκων προεγχειρητικά και λεπτόσωμων και *** σε $p<0.05$ μεταξύ παχύσαρκων μετεγχειρητικά και λεπτόσωμων.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι η επιμήκης γαστρεκτομή ακολουθείται από την επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης και επιπλέον την ανεξάρτητη επιτάχυνση της εντερικής κινητικότητας, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί καθυστέρηση της διέλευσης του εντερικού περιεχομένου από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Όσον αφορά τους λεπτόσωμους φαίνεται ότι το στομάχι τους παρουσιάζει μια τάση για βραδύτερη κένωση απ'ότι στους παχύσαρκους και αντίστοιχα γίνεται βραδύτερη πλήρωση του εντέρου, βραδύτερη διάβαση της τροφής από το λεπτό έντερο και βραδύτερη άφιξη στον τελικό ειλεό. Αυτό ενδεχομένως να αντιστοιχεί σε πιο παρατεταμένο αίσθημα κορεσμού και

μικρότερη τάση για κατανάλωση τροφής στους λεπτόσωμους. Όσον αφορά την έναρξη πλήρωσης του τυφλού και την διάβαση της ειλεοτυφλικής βαλβίδας δεν ανευρίσκονται διαφορές μεταξύ λεπτόσωμων και παχύσαρκων ατόμων. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, αντίθετα απ' ότι θα περίμενε κανείς, η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή προκαλεί αλλαγές στην κινητικότητα του στομάχου και του λεπτού εντέρου που επιτείνουν αντί να αναιρούν τις διαφορές με τους λεπτόσωμους μάρτυρες, προκαλώντας ακόμη μεγαλύτερη επιτάχυνση της τροφής στην πορεία της από το στομάχι μέχρι τον τελικό ειλεό. Ακριβώς όμως στο σημείο αυτό η επέμβαση προκαλεί επιβράδυνση της τροφής με καθυστέρηση στο χρόνο διάβασης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας. Η έναρξη πλήρωσης του τυφλού και ο χρόνος διάβασης της ειλεοτυφλικής βαλβίδας είναι τα μόνα χαρακτηριστικά της γαστρεντερικής κινητικότητας που εξομειώνονται με την επέμβαση μεταξύ των παχύσαρκων και των λεπτόσωμων. Ουσιαστικά δηλαδή η επέμβαση επιταχύνει τη δίοδο της τροφής από το στομάχι μέχρι τον τελικό ειλεό και παρατείνει την παραμονή της στην περιοχή αυτή καθυστερώντας την έξοδο μέσω της ειλεοτυφλικής βαλβίδας.

Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται πρόωμη και παρατεταμένη επαφή της τροφής με το βλεννογόνο του τελικού ειλεού κάτι που ενισχύει την υπόθεση ότι μετά την επιμήκη γαστρεκτομή συμβαίνουν νευροορμονικές αλλαγές ικανές να μεταβάλλουν τη συνολική λειτουργία του πεπτικού και να βελτιώσουν το μεταβολικό προφίλ του ασθενούς ακόμη και πριν από την σημαντική απώλεια βάρους. Ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να φωτιστούν οι ακριβείς ορμονικές και νευρο-μηχανικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα μετά από αυτήν την επέμβαση.

Συμπερασματικά τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι η λαπαροσκοπική επιμήκης γαστρεκτομή οδηγεί σε απώλεια βάρους προκαλώντας πολύπλοκες μεταβολές στη φυσιολογία του πεπτικού μια και επηρεάζει όχι μόνο τη λειτουργία του στομάχου αλλά και τη συνολική λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος σε σημεία ανατομικά απομακρυσμένα από την περιοχή της επέμβασης.

Summary

The scope of this study was to evaluate the role of sleeve gastrectomy in the gastrointestinal motility, with special emphasis in the motility of the stomach and the small bowel until the food reaches the large bowel through the cecum.

Sleeve gastrectomy is a popular surgical procedure which leads to successful weight loss and improves the metabolic profile of the patient. Recent evidence supports the acceleration of the gastric emptying after the operation but there are not detailed studies on the effects caused in the global motility of the upper gastrointestinal system and especially of the small bowel.

In the present study participated twenty one morbidly obese patients planned to have a laparoscopic sleeve gastrectomy (13 females and 8 males). Their gastrointestinal transit times were recorded before and four months after the operation. Also seventeen lean matched controls (9 females and 8 males) were studied with the same method aiming to use their values as reference.

For the purposes of this study all the participants consumed a standardised and radiolabeled meal after overnight fasting. The meal consisted of 120 g of scrambled eggs, fried with 10 g of butter; 2 slices of white bread (120 g); and 150 mL of water, and was consumed over 10 minutes. This semisolid meal contained 358 kcal with 50% fat, 30% carbohydrates, and 20% protein. The egg white was labelled with 1 mCi ^{99m}Tc sulfur colloid (Phytacis CIS; Bio International, Gif-Sur-Yvette, France). The selection of the meal type was done according to the consensus recommendations of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine for the gastric scintigraphy studies. (Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine *Am J Gastroenterol* 2008;103:753-63).

Imaging was performed with a dual-head gamma camera (Philips Forte; Jet Stream Medical Systems, CA), immediately after the completion of the meal.

With that way static images with the patient in an upright position were acquired for quantitative evaluation.

A dedicated system (Xeleris, 2.1753; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) was used for the quantitative analysis of the performed images. Every image was analyzed by manually drawing regions of interest (ROIs), separately enclosing the stomach, the area corresponding to the entire small intestine, the area of terminal and the area of the cecum.

Total counts were extracted from anterior and posterior images and were used to calculate the geometric mean, which represents the total sum of the counts for each time point.

Quantitative parameters calculated are defined as follows:

Time of 10% gastric emptying (T Gastric lag = TG lag): Time interval during which gastric emptying is 10% of the initial meal volume consumed.

Time of 1/2gastric emptying (T Gastric 1/2 = TG 1/2): Time interval between the completion of the meal and the point at which half of the meal has left the stomach

Time intestinal max (Intestinal T max = T Int max): Time needed for the meal to leave the stomach get accumulated in the small intestine before the latter starts emptying in the large intestine.

Time terminal ileum 10% (T Ileum 10% = T Il 10%): Time interval from the meal completion to the point at which 10% of the total maximum counts appear in the terminal ileum.

Time of cecal filling initiation (T Cecal filling initiation = T Cf in): : The time from meal completion to the initiation of terminal ileum emptying to the cecum

Time of Duodenal to ileum transit (T Duodenum to Ileum transit = T Dit): Food transit time from the duodenum to the terminal ileum was calculated by subtracting the T gastric 10% from T ileum 10% (T ileum 10% – T G lag

Time of ileocecal valve transit (T Ileocecal Valve transit = T ICVt): The time required for food particles to cross the ileocecal valve was calculated by

subtracting the Tileum 10% time from the cecal filling initiation time (T Cf in - T Il 10%).

The statistical analysis of data was performed using the statistical software package MedCalc 12.1.4. (MedCalc, Mariakerke, Belgium) Values were presented as median and range. Differences between clinical parameters before and after surgery were examined using a paired Wilcoxon rank sum test. Correlation of parameters was performed through a Spearman rank correlation coefficient. The level of significance was set at $P < 0.05$.

The results of those measurements can be summarised as follows:

Gastric emptying

As in previous studies, the gastric emptying of a semisolid meal was found to be characterized by a lag phase that represented the time needed for the solid food to be triturated into small particles that were then passed through the pylorus. This same phase indicates the time from the end of the meal to the initiation of emptying into the duodenum and small intestine. The TG lag was found to be significantly accelerated after sleeve gastrectomy from 15.5 minutes (range, 6.5–24.2 min) preoperatively to 8.4 minutes (range, 3.0–22.4) postoperatively ($P < 0.05$). The TG $\frac{1}{2}$ was also found to be accelerated significantly postoperatively from 61.7 minutes (range, 37–94.3 minutes) preoperatively to 49.1 minutes (range, 22.4–92.1 minutes) postoperatively ($P < 0.05$).

Furthermore in the lean controls the TG lag was 17.7 min (range 7.3 - 24.6 min). It was found to be longer than the TG lag of the obese patients preoperatively but the difference found was not statistically significant ($p = 0.19$). Contrary after the operation with the additional acceleration of the TG lag in the postoperative obese patients, the difference with the TG lag of the lean controls becomes statistically significant ($P < 0.05$).

Similar differences have been noted in the TG $\frac{1}{2}$ that was 73.4 min in the lean controls (range 34.6 – 104.3 min). This time was longer than the TG $\frac{1}{2}$ of 61.7 min of the non operated obese patients but this difference, despite reaching statistical significance in the females ($P < 0.05$), in the total group of patients

only showed a strong trend without satisfying the criteria for statistical significance ($P=0.07$). Contrary after the significant acceleration of the TG $\frac{1}{2}$ in operated obese subjects (TG $\frac{1}{2} = 49.1$) the difference with the TG $\frac{1}{2}$ of the lean controls reaches statistical significance ($P<0.05$).

Motility of the small bowel

T intestinal max was also found to be accelerated after SG from 141.5 minutes in the obese group preoperatively (range, 86–218 minutes) to 110.5 minutes (range, 49–175 minutes) postoperatively ($P < 0.05$). The filling of the small bowel in the lean controls which have a T Int max of 174 min (range 100 – 262 min), is happening more slowly from the non operated obese ($p<0.05$) as well as from the operated obese subjects ($p<0.05$).

The T Il 10%, which corresponds to the initiation of filling of the terminal ileum from the completion of the meal, was found to be accelerated in the obese group after sleeve gastrectomy from T Il 10% 95 min (range 47 -160 min) preoperatively was reduced to 78 min (range 30-124 min) postoperatively ($p<0.05$). In the lean controls the initiation of filling of the terminal ileum with a T Il 10%, of 120 min (range 18-180 min), is happening more slowly from the filling in the obese non operated group but this difference is not reaching statistical significance in the total group of patients ($p=0.07$) but only in the subgroup of females ($p<0.05$). Additionally with the acceleration of the T Il 10%, in the obese group postoperatively (78 min), the difference with the already delayed initiation of filling of the terminal ileum of the lean group (120 min) becomes statistical significant ($P<0.05$).

The small bowel transit time (duodenal to terminal ileum transit) was found to be accelerated after SG from 71.8 minutes (range, 38–141 minutes) preoperatively to 62.6 minutes (range 25–118 minutes) postoperatively ($p < 0.05$). The same Time in the lean controls with T DIt 103.4 min (range 40.3 – 163.2 min) is slower from the T DIt of the obese preoperatively but without statistical significance ($p=0.12$) while it is significantly slower from the T DIt of the obese postoperatively ($p,0.05$).

Cecum and cecal filling initiation

On the contrary the initiation of the filling of the cecum from the meal completion (T Cf in) was found to be delayed in the obese group after the sleeve gastrectomy: from 182 minutes preoperatively (range, 120–275 minutes) to 210 minutes (range, 142–310 minutes) postoperatively ($p < 0.05$). In the lean controls the cecal filling initiation corresponds to a T Cf in of 223 min (range 122-320 min) and while this Time is significantly slower from that of the obese non operated group ($p,0.05$), it has no difference from the values seen in the obese group postoperatively ($p=0.15$).

In addition, the ileocecal valve transit time (T ICVt) was also found to be delayed after sleeve gastrectomy from 102 minutes (range, 27–275 minutes) preoperatively to 126 minutes (range, 75–310 minutes) postoperatively ($p < 0.05$). In the lean controls the transit time through the ileocecal valve corresponds to 101 min (range 50-165 min) and while this is not different from the T ICVt of the obese group preoperatively ($p=0.62$), it is significantly delayed in the obese group postoperatively ($p<0.05$).

Table with Summary of Results

Time Minutes	Obese Preoperatively	Obese Postoperatively	Lean Controls
TG lag	15.5 (6.2-24.2)	8.4 (3.0-22.4)*	17.1 (7.3-24.6)***
T G ½	61.7 (37.0-94.3)	49.1 (22.4-92.1)*	73.4 (34.6 - 104.3)***
T Int max	141.5 (86.0-218.0)	110.5 (49.0-175.0)*	174.0 (100.0-262)** ,***
T Il 10%	95.0 (47.0-160.0)	78.0 (30.0 -124.0)*	120.0 (18.0-180.0)***
DTIt	71.8 (38.0-141.0)	62.6 (25.0-118.0)*	103.4 (40.3-163.2)***
T Cf in	182.0 (120.0-275.0)	210.0 (142.0-310.0)*	223.0 (122.0-320.0)**
ICVt	102.0 (27.0-275.0)	126.0 (75-310) *	101.0 (50.0-165.0)***

The values correspond to the median value of the measurements while between brackets is the range. All the times are expressed in minutes. Values marked with an * indicate difference with $p < 0.05$ between preoperative and postoperative values in the obese group while ** indicate a difference of $p < 0.05$ between obese and lean controls and *** between obese postoperatively and lean controls.

Conclusively the present study shows that sleeve gastrectomy is causing acceleration of the gastric emptying as well as independent acceleration of the small bowel motility, while at the same time is causing delay of the transit of the enteric content through the ileocecal valve. In the group of the lean controls it seems that their stomach has a trend to empty more slowly comparing to the obese and respectively they have a slower filling of the small bowel, slower transit of the food through the small intestine and slower arrival to the terminal ileum. This could potentially lead to more protracted feeling of satiety and less cravings for food in the lean controls. As far as the initiation of filling of the cecum and the transit of the ileocecal valve are concerned, there are no differences found between the obese and lean individuals.

Based on these observations and in contrast with what somebody would have expected, laparoscopic sleeve gastrectomy causes changes in the motility of the stomach and the small bowel, that intensify instead of abolishing the differences with the lean controls causing even greater acceleration of food's transit in its way from the stomach to the terminal ileum. But precisely at this point the operation acts by delaying the transit time through the ileocecal valve. The initiation of cecal filling and the transit time through the ileocecal valve are the only parameters of the gastrointestinal motility that simulate after the operation between the obese and the lean group. Therefore the operation accelerates the passage of the food from the stomach to the terminal ileum and then prolongs its stay to that area by delaying the exit through the ileocecal valve.

With that way an earlier and protracted contact of the food with the terminal ileum mucosa is achieved and that observation supports the hypothesis that neurohormonal changes happening after sleeve gastrectomy are able to modify the function of the gastrointestinal tract as a whole and thus improve the patient's metabolic profile even before any substantial weight loss. However there is a need for further studies in order to clarify the exact hormonal and neuro-mechanical changes that are happening after this operation.

In conclusion the findings of the present study indicate that sleeve gastrectomy leads to weight loss by causing complex modifications in the physiology of the gastrointestinal tract as it induces changes not only to the functioning of the stomach but also to the global functioning of the gastrointestinal tract in places that are anatomically removed from the operative field.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Κεφάλαιο 1ο

1. Stakenborg N., Di Giovangiulio M., Boeckxstaens GM. **The Versatile Role of the Vagus Nerve in the Gastrointestinal Tract.** *EMJ Gastroenterol* 2013;1: 106–14.
2. Lal S, Kirkup AJ, Brunnsden AM et al. **Vagal Afferent Responses to Fatty Acids of Different Chain Length in the Rat** *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 2001;81(4): G907–15.
3. Cummings, D.E. Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. et al., **Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery.** *Surgery for obesity and related diseases*: official journal of the American Society for Bariatric Surgery, 2007;3(2):109–15
4. Buyse M, Ovesjö ML, Goïot H, Guilmeau S, Péranzi G, Moizo L, Walker F, Lewin MJ, Meister B., **Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve.** *Eur J Neurosci. Jul*, 2001;14:64–72.
5. Wang Y. H, Tache Y, Sheibel A. B., Go V. L, Wei J. Y **Two Types of Leptin-Responsive Gastric Vagal Afferent Terminals: An in Vitro Single-Unit Study in Rats.** *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 1997;273: R833–37.
6. Berthoud, H.R., **The vagus nerve, food intake and obesity.** *Regul Pept.*, 2008; 7:15–25.
7. Berthoud HR ,Terry L. Powley. **Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: Morphological characterization of the gastric tension receptor.** *Journal of Comparative Neurology*, 1992;319:261–276.
8. Laughton WB, Powley TL. **Localization of Efferent Function in the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus.** *Am J Physiol.* 1987.252: R13–25.

9. Wyrwicka W, Garcia R. **Effect of Electrical Stimulation of the Dorsal Nucleus of the Vagus Nerve on Gastric Acid Secretion in Cat.***Exp Neurol.* 1979;65(2): 315–25.
10. Ionescu, E Rohner-Jeanrenaud F, Berthoud HR, Jeanrenaud B.et al.. **Increases in Plasma Insulin Levels in Response to Electrical Stimulation of the Dorsal Motor Nucleus of the Vagus Nerve.** *Endocrinology* 1983;112(3): 904–10
11. Berthoud HR, Fox E. A., Powley T. L. **Localization of Vagal Preganglionics That Stimulate Insulin and Glucagon Secretion** *Am J Physiol.* 1990;258: R160–68.
12. Berthoud HR, Powley TL.. **Characteristics of Gastric and Pancreatic Responses to Vagal Stimulation with Varied Frequencies: Evidence for Different Fiber Calibers?** *J Auton Nerv Syst.* 1987;19: 77–84.
13. Bergman RN, Miller RE.. **Direct Enhancement of Insulin Secretion by Vagal Stimulation of the Isolated Pancreas.** *Am J Physiol.* 1973; 225: 481–86.
14. Kaneto A, Kinori K, Nakao k.. **Effects of Stimulation of the Vagus Nerve on Insulin Secretion.** *Endocrinology.* 1967; 80: 530–36.
15. Kaneto A, Miki E, Kosaka K.. “Kaneto A et al. **Effects of Vagal Stimulation on Glucagon and Insulin Secretion.** *Endocrinology.* 1974;95: 1005–10.
16. Bladin PH et.. **Elevation of Plasma Gastrin and Pancreatic Polypeptide by Electrical Vagal Stimulation in Sheep: Effects of Sequential Stimulation.** *Regul Pept.* 1983; 6: 89–97
17. Schwartz TW et.. **Vagal, Cholinergic Regulation of Pancreatic Polypeptide Secretion.** *J Clin Invest.* 1978; 61: 781–89.
18. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S et al. **The Stomach Is a Source of Leptin.** *Nature.* 1998 ;394: 790–93.
19. Smith GP, Gibbs J, Jerome C, Pi-Sunyer FX, et al. **The Satiety Effect of Cholecystokinin: A Progress Report.** *Peptides.* 1981(2 Suppl 2): 57–59.
20. Berthoud HR, Kressel M, Neuhuber WL. Et al. **Vagal Afferent Innervation of Rat Abdominal Paraganglia as Revealed by Anterograde DiI-Tracing and Confocal Microscopy.** *Acta Anat (Basel).* 1995;152: 127–32.

21. Buyse M1, Ovesjö ML, Goïot H, Guilmeau S, Péranzi G, Moizo L, Walker F, Lewin MJ, Meister B, B.A. **Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve.** *Eur J Neurosci. Jul, 2001;14:64–72*
22. Zittel TT, Glatzle J, Kreis ME, Starlinger M, et al. **C-fos protein expression in the nucleus of the solitary tract correlates with cholecystokinin dose injected and food intake in rats.** *Brain Res. 1999;846:1-11.*
23. Barrachina MD, Martínez V, Wang L, Wei JY, Taché Y. et al. **Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice.** *Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:10455-60.*
24. Emond M, Schwartz GJ, Ladenheim EE, Moran TH. et al. **Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK.** *Am J Physiol. 1999;276:R1545-9*
25. Peters JH, Karpel AB, Ritter RC, Simasko SM. et al. **Cooperative activation of cultured vagal afferent neurons by leptin and cholecystokinin.** *Endocrinology. 2004;145:3652-7.*
26. Peters J, Ritter RC, Simasko SM. et al. **Leptin and CCK selectively activate vagal afferent neurons innervating the stomach and duodenum.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006;290:R1544-9*
27. Rodrigo J Hernández J, Vidal MA, Pedrosa JA. et al. **Vegetative innervation of the esophagus. II. Intraganglionic laminar endings.** *Acta Anat (Basel). 1975;92:79-100*
28. Berthoud HR, Powley TL. **Vagal afferent innervation of the rat fundic stomach: morphological characterization of the gastric tension receptor.** *J Comp Neurol. 1992;319:261-76*
29. Berthoud HR, Patterson LM, Neumann F, Neuhuber WL. et al. **Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract.** *Anat Embryol (Berl). 1997;195:183-91.*
30. Wang FB, Powley TL. **Topographic inventories of vagal afferents in gastrointestinal muscle.** *J Comp Neurol. 2000;421:302-24.*

31. Neuhuber WL. **Sensory vagal innervation of the rat esophagus and cardia: a light and electron microscopic anterograde tracing study.** J Auton Nerv Syst. 1987;20:243-55.
32. Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJ, Grundy D et al. **Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract.** Neurogastroenterol Motil. 2004;16 Suppl 1:28-33.
33. Song X, Chen BN, Zagorodnyuk VP, Lynn PA, et al. **Identification of medium/high-threshold extrinsic mechanosensitive afferent nerves to the gastrointestinal tract.** Gastroenterology. 2009;137:274-84.
34. Zagorodnyuk VP, Brookes SJ. **Transduction sites of vagal mechanoreceptors in the guinea pig esophagus.** J Neurosci. 2000;20:6249-55.
35. Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ et al. **Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach.** J Physiol. 2001;534(Pt 1):255-68. 7
36. Powley T, Wang XY, Fox EA, Phillips RJ. et al. **Ultrastructural evidence for communication between intramuscular vagal mechanoreceptors and interstitial cells of Cajal in the rat fundus.** Neurogastroenterol Motil. 2008;20:69-79.
37. Phillips RJ, Baronowsky EA, Powley TL. et al. **Afferent innervation of gastrointestinal tract smooth muscle by the hepatic branch of the vagus.** J Comp Neurol. 1997;384:248-70
38. Cannon WB, Lieb CW. **The receptive relaxation of the stomach.** Am J Physiol. 1911;29:267-73
39. Andrews PL, Grundy D, Scratcherd T. et al. **Reflex excitation of antral motility induced by gastric distension in the ferret.** J Physiol. 1980;298:79-84.
40. Greene R, Fowler J, MacGlashan D Jr, Weinreich D. et al. **IgE-challenged human lung mast cells excite vagal sensory neurons in vitro.** J Appl Physiol. 1988;64:2249-53.

41. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, et al. **Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:11008-13.
42. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, Vorisek V, Kopacova M, **Small intestinal bacterial overgrowth syndrome** *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2978-2990
43. Bauhin G. **Theatrum Anatomicum Frankfurt;** 1605.
44. Keith A. **Anatomical evidence as to the nature of the cecum and appendix.** *J Anat* 18- *Proc Anatomical Soc Great Britain and Ireland* 1904; VII-XI.
45. Parsons FG. **On the form of the cecum.** *J Anat Physiol* 1907; 3: 30-9.
46. Keith A. **The functional nature of the caecum and appendix.** *Br Med J* 1912; 2: 1599-602.
47. Gazet JC, Kopp J. **The surgical significance of the ileo-cecal junction.** *Surgery* 1964; 56:565-73.
48. Cohen S, Harris LD, Levitan R. **Manometric characteristics of the human ileocecal junctional zone.** *Gastroenterology* 1968; 54: 72-5.
49. Kelley ML, Gordon EA, DeWeese JA. **Pressure responses of canine ileocolonic junctional zone to intestinal distension.** *Am J Physiol* 1966; 211: 614-8.
50. Conklin JL, Christensen J. **Local specialization at ileocecal junction of the cat and opossum.** *Am J Physiol* 1975; 228: 1075-81.
51. Hunter RH. **The ileocecal junction.** *J Anat* 1933;34: 264-9.
52. Kumar D, Phillips SF. **The contribution of external ligamentous attachments to function of the ileocolonic junction.** *Dis Col Rec* 1987; 30: 410-6.
53. Cserni T, Paran S, Kanyari Z, O'Donnell AM, Kutasy B, Nemeth N. **Neuromuscular anatomy of ileocecal valve.** *The anatomical Record.* 2009;292: 254-261
54. Quigley EM, Phillips SF, Cranley B, Taylor BM, Dent J. **Tone of canine ileocolonic junction: topography and response to phasic contractions.** *Am J Physiol* 1985; 249: G350-G357

55. Dinning PG, Bampton PA, Kennedy ML, Cook IJ. **Relationship between terminal ileal pressure waves and propagating proximal colonic pressure waves.** *Am J Physiol* 1999; R 277:G983–G992
56. Hipper K, Ehrlein HJ. **Motility of the large intestine and flow of digesta in pigs.** *Res Vet Sci* 2001;71:93–100.
57. Malbert CH. **The ileocolonic sphincter.** *Neurogastroenterol Motil* 2005;17 (Suppl 1):41–49.
58. Lammers WJ, Stephen B, Adeghate E, Ponery S, Pozzan O. **The slow wave does not propagate across the gastroduodenal junction in the isolated feline preparation.** *Neurogastroenterol Motil* 1998;10:339–349.
59. Wang XY, Lammers WJ, Bercik P, Huizinga JD. **Lack of pyloric interstitial cells of Cajal explains distinct peristaltic motor patterns in stomach and small intestine.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289:G539–G549.
60. Conklin JL, Du C. **Pathways of slow-wave propagation in proximal colon of cats.** *Am J Physiol* 1990;258:G894–G903.
61. Shafik A, El-Sibai O, Shafik IA, Shafik AA. **Identification of the location of the colonic pacemakers: a histologic study.** *Front Biosci* 2005;10:1661–1665.

Κεφάλαιο 2ο

62. Kim Barrett **Gastrointestinal Physiology.** Lange Medical Publications 2013
63. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al. **The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation** *Endocrine Journal* 2010;57:359-372
64. Barret k. **Ganong' Review of Medical Physiology.** 24th edition. Lange 2012 New York
65. Bailey F. **A tasty morsel: the role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. Focus on "BDNF/TrkB signaling interacts with GABAergic system to inhibit rhythmic swallowing in the rat.** *The American Journal of Physiology* 2008;295:R1048–R1049

66. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM. **Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY** *Gastroenterology* 1985; 89 :1070-1077
67. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatti MA, Cone RD, Bloom SR **Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake.** *Nature.* 2002;8:650-4.
68. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatti MA, Bloom SR. **Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36.** *N Engl J Med.* 2003 ;4:941-8.
69. Abbott CR, Small CJ, Kennedy AR, Neary NM, Sajedi A, Ghatti MA, Bloom SR. **Blockade of the neuropeptide Y Y2 receptor with the specific antagonist BIIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY(3-36) on food intake.** *Brain Res.* 2005;10:139-44.
70. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Niiijima A, Meguid MM, Kasuga M. **Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance.** *Gastroenterology.* 2003;124:1325-36
71. Whitcomb DC, Taylor IL, Vigna SR **Characterization of saturable binding sites for circulating pancreatic polypeptide in rat brain.** *Am J Physiol.* 1990;259(4 Pt 1):G687-91
72. Lassmann V, Vague P, Vialettes B, Simon MC. **Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity** *Diabetes.* 1980 ;29:428-30
73. Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Dixon K. **Pancreatic polypeptide responses to protein meal challenges in obese but otherwise normal children and obese children with Prader-Willi syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:1074-80
74. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. **Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects** *Regul Pept.* 2003;15;114:115-21

75. Vahl TP, Drazen DL, Seeley RJ, D'Alessio DA, Woods SC **Meal-anticipatory glucagon-like peptide-1 secretion in rats.***Endocrinology.* 2010;151:569-75
76. Cummings DE, Overduin J.**Gastrointestinal regulation of food intake.***J Clin Invest.* 2007;117(1):13-23
77. Holst JJ.**The physiology of glucagon-like peptide 1.***Physiol Rev.* 2007; ;87:1409-39
78. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysegård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A.**The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction.***Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25:1206-14
79. Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL.**Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 23:7911-6
80. Buchman AL, Katz S, Fang JC, Bernstein CN, Abou-Assi SG. **Teduglutide Study Group Teduglutide, a novel mucosally active analog of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) for the treatment of moderate to severe Crohn's disease.***Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:962-73.
81. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR.**Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats.***Endocrinology.* 2004;145:2687-95
82. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Patterson M, Ellis SM, Murphy KG, Wren AM, Frost GS, Meeran K, Ghatei MA, Bloom SR.**Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial.** *Diabetes.* 2005;54:2390-5.
83. Perry B, Wang Y.**Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones.***Nutr Diabetes.* 2012;16:e26
84. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. **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;141:4255-61

85. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL **Identification of the cyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone.***Cell.* 2008;8:387-96
86. Kojima M, Kangawa K. **Ghrelin: structure and function.***Physiol Rev.* 2005;85:495-52
87. 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
88. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA et al. **Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.***J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 5992–5995
89. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS **A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans.***Diabetes* 2001;50: 1714–1719
90. Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS. **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
91. Hewson AK, Dickson SL. **Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats.***J Neuroendocrinol* 2000;12:1047–1049
92. Tscho PM, Smiley DL, Heiman ML. **Ghrelin induces adiposity in rodents.***Nature* 2000; 407: 908–913
93. le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ et al **Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy.***J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4521–4524
94. le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatei MA, Bloom SR **Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normalweight but not obese subjects.***J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1068–1071
95. 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

96. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. **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.* 200
97. Dimitriadis E, Daskalakis M, Kampa M, et al. **Alterations in Gut Hormones After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Prospective Clinical and Laboratory Investigational Study.** *Annals of Surgery* 2013; 257:647-548;247:401-7
98. Hameed S, Dhillon WS, Bloom SR. **Gut hormones and appetite control** *Oral Diseases* 2009;15: 18–26
99. Murphy KG, Bloom SR. **Gut hormones in the control of appetite.** *Exp Physiol* 2004;89: 507 -516
100. Friedman JM, Halaas JL. **Leptin and the regulation of body weight in mammals.***Nature* 1998; 395: 763 -770
101. Sahu A. **Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance.** *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 225 -- 253
102. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. **Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans.** *Nature* 1997; 387: 903- 908.
103. Paz-Filho GJ, Volaco A, Suplicy HL, Radominski RB, Boguszewski CL. **Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 1088 -1095
104. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. **Adipokines and insulin resistance.** *Mol Med* 2008; 14: 741 - 751
105. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y et al. **Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.** *Nat Med* 1995; 1: 1155-1161
106. Garcia-San Frutos M, Fernandez-Agullo T, De Solis AJ, Andres A, Arribas C, Carrascosa JM et al. **Impaired central insulin response in aged Wistar rats: role of adiposity.** *Endocrinology* 2007; 148: 5238- 5247

107. Rocha PM, Barata JT, Minderico CS, Silva AM, Teixeira PJ, Sardinha LB. **Visceralabdominal and subfascial femoral adipose tissue have opposite associations with liver fat in overweight and obese premenopausal caucasian women** *Lipids*; 2011; 2011: 654-672
108. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. **Interacting appetiteregulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight.** *Endocr Rev* 1999; 20: 68 - 100
109. Kieffer TJ, Habener JF. **The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E1- E14
110. Adam TC, Toledo-Corral C, Lane CJ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Davies JN et al. **Insulin sensitivity as an independent predictor of fat mass gain in Hispanicadolescents.** *Diabetes Care* 2009; 32: 2114- 2115
111. Morrison JA, Glueck CJ, Horn PS, Schreiber GB, Wang P. **Pre-teen insulin resistance predicts weight gain, impaired fasting glucose, and type 2 diabetes at age 18-19 y: a 10-y prospective study of black and white girls.** *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 778- 788
112. Pennisi E **A low number wins the Gene-Sweep pool.** *Science* 2003; 300 14-84
113. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE **Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome.** *PNAS* 2011; 108 4578-4585
114. Tims S, Derom C, Jonkers DM, Vlietinck R, Saris WH, Kleerebezem M, de Vos WM & Zoetendal EG **Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins.** *ISME Journal* 2013;7: 707-717
115. Fischbach MA, Sonnenburg JL. **Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut.** *Cell Host & Microbe* 2011;10: 336-347
116. Marchesi JR **Prokaryotic and eukaryotic diversity of the human gut.** *Advances in Applied Microbiology* 2010;72 43-62
117. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, Muir AI, Wigglesworth MJ, Kinghorn I, Fraser NJ et al. **The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids.** *Journal of Biological Chemistry* 2003;278: 11312-11319

118. Le Poul E, Loison C, Struyf S, Springael JY, Lannoy V, Decobecq ME, Brezillon S, Dupriez V, Vassart G, Van Damme J et al. **Functional characterization of human receptors for short chain fatty acids and their role in polymorphonuclear cell activation.** *Journal of Biological Chemistry* 2003;278:25481–25489
119. Cherbut C, Ferrier L, Roze C, Anini Y, Blottiere H, Lecannu G & Galmiche JP **Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat.** *American Journal of Physiology* 1998; 275: G1415–G1422
120. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M et al. **Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41.** *PNAS* 2008;105:16767–16772
121. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F & Gribble FM **Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2.** *Diabetes* 2012;61 364–371
122. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, Yanagisawa M **Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41.** *PNAS* 2004;101 1045–1050
123. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. **Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;1:G1288-95
124. Yoshihara K, Koga Y, Sudo N **Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice.** *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2012;303 :G1288–G1295
125. Vaarala O, Atkinson MA, Neu J. **The ‘perfect storm’ for type 1 diabetes: the complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity.** *Diabetes* 2008; 57 2555–2562

126. Moreno-Indias I, Cardona F, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. **Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus.** *Front Microbiol.* 2014; 29:5:190
127. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, et al **A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes.** *Nature.* 2012;4:55-60
128. Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F et al. **Normal gut microbiota modulates brain development and behavior.***Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 15:3047-52
129. Evans JM, Morris LS, Marchesi JR **The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host.***J Endocrinol.* 2013; 28:R37-47

Κεφάλαιο 3ο

130. Ehrlein H.J, Schenman M. **Gastrointestinal Motility.** *TUM lecture notes* <http://humanbiology.wzw.tum.de//motvid01/tutorial.pdf> <http://humanbiology.wzw.tum.de//motvid01/tutorial.pdf> (accessed on 06/2015).
131. David Grundy **Gastrointestinal Motility: The Integration of Physiological Mechanisms** 2013 MTP press LTD Lancaster
132. Liddle RA, Morita ET, et al. **Regulation of gastric emptying in humans by cholecystokinin.** *J Clin Invest.* 1986;77:992-6
133. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, et al. **Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ** *The FASEB Journal* 2004;18:439-456
134. Fujino K, Inui A, Asakawa A, et al. **Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats.** *J Physiol.* 2003;1:227-40
135. Delgado-Aros S, Kim DY, Burton DD, et al. **Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:G424-31
136. Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. **Intravenous infusion of peptide YY(3-36) potently inhibits food intake in rats.** *Endocrinology.* 2005;146:879-88

137. Rostas JW , Mai TT, Richards WO. **Gastric motility physiology and surgical intervention.** *Surg Clin North Am.* 2011;91:983-99
138. Sun WM, Houghton LA, Read NW,et al. **Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man.** *Gut.* 1988;29:302-5
139. Goo RH, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP. **Circadian variation in gastric emptying of meals in humans.** *Gastroenterology.* 1987;93:515-8
140. Horowitz M, Maddern GJ, Chatterton BE, et al. **Changes in gastric emptying rates with age.** *Clin Sci (Lond).* 1984;67:213-8
141. Petring OU, Flachs H. **Inter- and intrasubject variability of gastric emptying in healthy volunteers measured by scintigraphy and paracetamol absorption.** *Br J Clin Pharmacol.* 1990;29:703-8
142. Datz FL, Christian PE, Hutson WR, et al. **Physiological and pharmacological interventions in radionuclide imaging of the tubular gastrointestinal tract.** *Sem Nucl Med* 1991;21:140-152
143. Hutson WR¹, Roehrkasse RL, Wald A. **Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility.** *Gastroenterology.* 1989;96:11-7
144. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS et al. **Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women.** *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:G602-10

Κεφάλαιο 4ο

145. Balkau B,Deanfield JE, Despres JP et al. **International Day for the evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease and diabetes melitus in 168000 primary care patients in 63 countries.** *Circulation* 2007;116:1942-51
146. Ng M, Fleming T, Robinson M. et al. **Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013** *Lancet* 2014; 384: 766–81

147. Wang CY, McPherson K, Marsh T, et al. **Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK** *The Lancet* 2011; 378: 815-25
148. OECD.. **Obesity and the economics of prevention: fit not fat**. London. 2010
149. Enzi G. **Socioeconomic consequences of obesity: the effect of obesity on the individual**. *Pharmacoeconomics* 1994;5:54-7
150. Ogden CL, **Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002**. *Adv Data* 2002;347:1-17
151. David Haslam, N. S.. **Obesity is time to wake up** In :*ABC of Obesity* 2007 Singapore: Blackwell Publishing (pp1-5)
152. NICE GC43 **Management of Obesity in Clinical Settings** 2006
153. HM Government **Report Healthy Weight, Healthy Lives: a research and surveillance plan for England. 2010**. Available online on http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_114549.pdf (access 06/2015)
154. Hu, F. **Measurements of Adiposity and Body Composition**. *Obesity Epidemiology* 2008 New York City: Oxford University Press. (pp. 53-83)
155. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. . **Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men**. *Am J Clin Nutr* 2005;81:555-63
156. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, et al. **Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat**. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:683-8
157. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. **Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome**. *Diabetes* 2004; 53:2087-94

158. Kulk J, Peter T. Katzmarzyk P, et al. **Visceral Fat Is an Independent Predictor of All-cause Mortality in Men.** *Obesity Res* 2006;14:336-341
159. Fairburn, Christopher G, Brownell, Kelly D. ***Eating Disorders and Obesity, Second Edition.*** 2001 Dewey: The Guilford Press
160. McKnight, T. ***Obesity Management in Family Practice.*** 2006 New York: Springer
161. Haslam D,Wittert G. ***Fast Facts : Obesity.*** 2009 Oxford: Health Press Limited
162. Erlichman J, Kerbey AL,James WPT. **Physical activity and its impact on health outcomes.Paper 2: prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence obesity Reviews** 2002; 3:273–287
163. Chandaria, S. **The Emerging Paradigm Shift in Understanding the Causes of Obesity.** *Controversies in Obesity* 2014 London: Springer. (pp. 63-80)
164. Spiegelman BM, Flier JS. **Obesity and the regulation of energy balance.** *Cell* 2001;104:531-43
165. P Morínigo, V Moizé, M Musri,et al. **Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass syrgery in morbidly obese subjects.** *J Clin Endocrinol* 2006;911735–40.
166. Prentice AM, Jebb SA. **Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ,*** 1995;311:437-9
167. Westerterp KR, Speakman JR. **Physical activity energy expenditure has not declined since the 1980s and matches energy expenditures of wild mammals.** *International Journal of Obesity* , 2008 ;321256–1263
168. Hallfrisch J. **Continuing diet trends in men: the Baltimore Longitudinal Study of Aging(1961-1987).** *J Geronto* 1990;45186-191.
169. Posner BM. **Secular trends in diets and risk factors for cardiovascular disease:the Framingham study.** *J AM Diet Assoc,* 1995;95:171-179

170. British Heart Foundation. **Coronary Heart Disease Statistics** (2012). [https://www.bhf.org.uk/~media/files/publications/research/2012_chd_statistics_compendium.pdf](https://www.bhf.org.uk/~/media/files/publications/research/2012_chd_statistics_compendium.pdf) (accessed in 06.2015)
171. DEFRA. *Family Food 2012* <https://www.gov.uk/government/collections/family-food-statistics>(accessed in 06.2015)
172. http://who.int/nutrition/topics/3_foodconsumption/en/
173. Allred JB. **Too much of a good thing? An overemphasis on eating low-fat foods may be contributing to the alarming increase in overweight among US adults.** *J Am Diet Assoc* , 1995;95:417–418
174. Nicklas T. **Dietary studies of children: the Bogalusa Heart Study experience.** *J Am Diet Assoc*, 1995;95:1127–1133
175. Jebb S. **Aetiology of Obesity.** *British Medical Bulletin*, 1997;3264-285
176. Cunningham KM, Daly J, Horowitz M, Read NW. **Gastrointestinal adaptation to diets of differing fat composition in human volunteers** *Gut* 1991;32:483– 6
177. Covasa M, Ritter RC. **Adaptation to high-fat diet reduces inhibition of gastric emptying by CCK and intestinal oleate.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R166 –70
178. Brown NJ, Rumsey RD, Read NW. **Gastrointestinal adaptation to enhanced small intestinal lipid exposure.** *Gut* 1994;35:1409 –12
179. Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, et al. **A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats.** *J Nutr* 2003;133:1081–7
180. Keys A. **Coronary heart disease in seven countries.** *Circulation* 1970;41, :1–211
181. Malhorta A. **Saturated Fat in Cardiovascular Disease and Obesity: Friend or Foe?** , *Controversies on Obesity*. 2014 London: Springer-Verlag. (pp. 89-95
182. Golay A, Bobbioni E. **The role of dietary fat in obesity.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:S2–11

183. A Kekwick, **Calorie intake in relation to body-weight to the obese.** *Lancet* 1956;27:1155-61
184. C Ebbeling. **Effects of dietary composition on energy expenditure during weight loss maintenance.** *JAMA*, 2012;302:627-34
185. Eckel R. **Obesity Mechanisms and Clinical Management.** 2003 Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins
186. Ludwig D. **High Glycemic Index Foods, Overeating, and Obesity.** *Pediatrics* 1999;103:1-6
187. Atkinson RL. **Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids.** *Int J Obes*, 2005;29:281-6
188. Rathod MA, **Adipogenic cascade can be induced without adipogenic media by a human adenovirus.** *Obesity* 2009;17:657-64
189. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. **Hostbacterial mutualism in the human intestine.** *Science*. 2005;307: 1915-20
190. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. **Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome.** *Science*. 2006;312:1355-9
191. Musso G, Gambino R, Cassader M. **Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes.** *Annu Rev Med*. 2011;62:361-80
192. Moreno-Indias, Cardona F, Tinahones F, Queipo-Ortuno M, **Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus.** *Frontiers in Microbiology* 2014;5:1-10
193. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.** *Proc.Natl.Acad. Sci.U.S.A.* 2010;107:11971-11975
194. Musso G, Gambino R, Cassader M. **Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes.** *Annu Rev Med*. 2011;62:361-80

195. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. **Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity.** *Nature.* 2006; 444:1022–3
196. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. **A core gut microbiome in obese and lean twins.** *Nature* 2009;457:480–4
197. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. **An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest.** *Nature.* 2006; 444: 1027–31
198. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, et al. **Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans.** *Am J Clin Nutr.* 2011;94:58–65
199. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. **A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation.** *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1286–92
200. Trasande L, Blustein J, Liu M, et al. **Infant antibiotic exposures and early-life body mass.** *Int J Obes (Lond).* 2013;37:16–23
201. Cho I, Yamanishi S, Cox L, et al. **Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity.** *Nature.* 2012;488:621–6
202. Larsen N, Vogensen F.K., van den Berg F.Wet al. **Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults.** *PLoS One.* 2010 Feb 5;5:e9085
203. Kim J, Peterson KE, Scanlon KS, et al. **Trends in overweight from 1980 through 2001 among preschoolaged children enrolled in a health maintenance organization.** *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(7):1107–12
204. Heslehurst N, Ells LJ, Simpson H, et al. **Trends in maternal obesity incidence rates, demographic predictors, and health inequalities in 36,821 women over a 15-year period.** *BJOG.* 2007;114:187–94
205. Denny MC, Avalos G, O'Reilly MW, et al. **The impact of maternal obesity on gestational outcomes.** *Ir Med J.* 2012;105:23–5
206. Kitsantas P, Gallo S, Palla H, et al. **Nature and nurture in the development of childhood obesity: early infant feeding practices of overweight/obese mothers differ compared to mothers of normal body mass index.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;8:1-4

207. Oddy WH, Mori TA, Huang RC, et al. **Early infant feeding and adiposity risk: from infancy to adulthood.** *Ann Nutr Metab.* 2014;64:262-70
208. Grün F. **Obesogens.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(5):453-9
209. Kirchner S, Kieu T, Chow C, et al. **Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes.** *Mol Endocrinol.* 2010;24:526-39
210. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, et al. **The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance.** *Environ Health Perspect.* 2006;114:106-12
211. Trasande L, Attina TM, Blustein J. **Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents.** *JAMA.* 2012;308:1113-21
212. Lee D, Jacobs DR, Porta M. **Could low-level background exposure to persistent organic pollutants contribute to the social burden of type 2 diabetes?** *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:1006-8
213. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. **A twin study of human obesity.** *JAMA.* 1986;256:51-4
214. Stunkard AJ, Sørensen TIA, Hanis C, et al. **An adoption study of human obesity.** *N Engl J Med.* 1986;314:193-8
215. Kopelman PG. **Obesity as a medical problem.** *Nature* 2000;404:635-43.
216. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, et al. **The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart.** *Int J Obes Relat Metab Dis* 1996;20:501-6
217. Allison DB, Faith MS, Nathan JS. **Risch's lambda values for human obesity.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:990 -9
218. Helen N Lyon, Joel N, Hirschhorn N. **Genetics of common forms of obesity: a brief overview** *Am J Clin Nutr* 2005;82:215S-7S
219. Snyder EE, Walts B, Perusse L, et al. **The human obesity gene map: the 2003 update.** *Obes Res* 2004;12:369-439

220. Loos RJ, et al. **Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity.** *Nat Genet.* 2008;40:768–775
221. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. **A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity.** *Science.* 2007;316:889–894
222. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al. **A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity.** *Nat Genet.*1998;18:213–215
223. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. **Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency.***N Engl J Med.* 1999;341:879–884
224. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. **Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor.** *N Engl J Med.* 2007;356:237–47
225. Ramachandrappa S, Farooqi IS. **Genetic approaches to understanding human obesity** *The Journal of Clinical Investigation* 2011 ;121:2080-2086
226. Farooqi IS, Clements A, Drop S et al. **Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans.** *Diabetes.* 2006;55:2549–2553
227. Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S,et al. **Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene.** *Nat Genet.* 1997;16:303–306
228. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. **Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene.** *N Engl J Med.* 2003;348:1085–1095
229. Alharbi KK, Spanakis E, Tan K, et al. **Prevalence and functionality of paucimorphic and private MC4R mutations in a large, unselected European British population, scanned by meltMADGE.** *Hum Mutat.* 2007;28:294–302
230. Farooqi IS. **The severely obese patient — a genetic work-up.** *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2:172–177

231. Han JC, Qing-Rong L, MaryPat J, et al. **Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome.** *N Engl J Med.* 2008;359:918–927
232. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, et al. **A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay.** *Nat Neurosci.* 2004;7:1187–1189
233. Hung CC, Stuzmann F, Couturier C, et al. **Studies of the SIM1 gene in relation to human obesity and obesity-related traits.** *Int J Obes (Lond).* 2007;31:429–434
234. Tobin JL, Beales PL. **Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium.** *Pediatr Nephrol.* 2007;22:926–936.
235. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, et al. **Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease.** *Curr Biol.* 2007; 17:1586–1594
236. Sahoo T, de Gaudio D, Gremman J, et al. **Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster.** *Nat Genet.* 2008;40:719–721
237. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al. **Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:174–178
238. Swaab DF, Purba JS, Hofman MA. **Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases.** *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(2):573–579
239. Weinstein LS, Chen M, Liu J. **Gs(alpha) mutations and imprinting defects in human disease.** *Ann N Y Acad Sci.* 2002;968:173–197
240. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, et al. **Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates.** *J Clin Invest.* 2009;119(2):323–335
241. Feinberg AP, et al. **Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index.** *Sci Transl Med.* 2010;2(49):49ra67

242. Aschoff J. **Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects.** En: *Endocrine Rhythms*. Krieger DT, ed. New York: Raven Press, 1979; p. 1-61
243. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J et al. **A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus.** *Diabetes* 2001; 50: 1237-43
244. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, Heine M, Dame C, Kramer A et al. **Regulation of clock-controlled genes in mammals.** *PLoS One* 2009; 4 (3): e4882
245. M Garaulet¹, JM Ordova's² and JA Madrid **The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity** *International Journal of Obesity* (2010) 34, 1667–1683
246. Moore RY, Speh JC, Leak RK. **Suprachiasmatic nucleus organization.** *Cell Tissue Res* 2002; 309: 89-98
247. Lax P, Zamora S, Madrid JA. **Food-entrained feeding and locomotor circadian rhythms in rats under different lighting conditions.** *Chronobiol Int* 1999; 16: 281-91
248. Lax P, Zamora S, Madrid JA. **Coupling effect of locomotor activity on the rat's circadian system.** *Am J Physiol* 1998; 275:R580-7
249. Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep* 1995; 18: 908-11
250. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. **Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass** *PLoS Med* 2004; 1 : e62
251. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. **Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study.** *Obesity* 2007 ;15: 253-61
252. Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martínez JA et al. **Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue.** *Endocrinology* 2010; 151: 115-22

253. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E et al. **Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice.** *Science* 2005; 308: 1043–1045
254. Simon GE, Von Korff M, Saunders K, Miglioretti DL, Crane PK, vanBelle G, Kessler RC. **Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population.** *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:824–30
255. Stanley SH, Laugharne JD. **Obesity, cardiovascular disease and type 2 diabetes in people with a mental illness: a need for primary health care.** *Aust J Prim Health.* 2012;18(3):258–64
256. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. **The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys.** *Biol Psychiatry.* 2013;73:904–14.
257. Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, et al. **Binge eating disorder: its further validation in a multisite study.** *Int J Eat Disord.* 1993;13:137–53
258. Spielmans GI, Benish SG, Marin C, et al. **Specificity of psychological treatments for bulimia nervosa and binge eating disorder? A meta-analysis of direct comparisons.** *Clin Psychol Rev.* 2013;33:460–9
259. Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP, et al. **Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome.** *Int J Eat Disord.* 2010;43:241–7
260. Cleator J, Abbott J, Judd P, et al. **Night eating syndrome: implications for severe obesity.** *Nutr Diabetes.* 2012;2:e44
261. Vetrugno R, Manconi M, Ferini-Strambi L, et al. **Nocturnal eating: sleep-related eating disorder or night eating syndrome? A videopolysomnographic study.** *Sleep.* 2006;29:949–54
262. Berner LA, Allison KC. **Behavioral management of night eating disorders.** *Psychol Res Behav Manag.* 2013;6:1–8.
263. Allison KC, Studt SK, Berkowitz RI, et al. **An open-label efficacy trial of escitalopram for night eating syndrome.** *Eat Behav.* 2013;14:199–203
264. Avena NM, Rada P, Hoebel BG. **Evidence for sugar addiction: behavioural and neurochemical effects of intermittent. Excessive sugar intake.** *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32:20–39

265. Volkow N., Wang G-J, Fowler J, Telang F, **Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology.** *Phil Trnas R. Soc.B.* 2008;107:1-10
266. Johnson PM, Kenny PM, **Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats.** *Nature Neuroscience* 2010 ;13:635-641
267. Kenney P. **Is obesity an addiction?** *Scientific American* 2013;309.
268. Eichen DM, Lent MR, Goldbacher E, et al. **Exploration of “food addiction” in overweight and obese treatment-seeking adults.***Appetite.* 2013;67:22–4
269. Morris MJ, Beilharz JE, Maniam J, et al. **Why is obesity such a problem in the 21st century? The intersection of palatable food, cues and reward pathways, stress, and cognition.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Available online 10 December 2014
270. International Diabetes Federation. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006.** http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf (Accessed on September 30, 2011)
271. Goldstein DJ. **Beneficial health effects of modest weight loss.** *Int J ObesRelat Metab Disord.* 1992;16:397– 415
272. Poirier P, Lemieux I, Mauriege P, et al. **Impact of waist circumference on the relationship between blood pressure and insulin: the Quebec Health Survey.***Hypertension* 2005;45:363–367.
273. Kobayashi K. **Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome.***Curr Drug Targets* 2005;6:525–529
274. Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. **Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2031–H2041.
275. Kobayashi K. **Adipokines: therapeutic targets for metabolic syndrome.***Curr Drug Targets* 2005;6:525–529

276. Despres JP. **Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk.** *European Heart Journal Supplements* 2006; 8: B4–B12
277. Boden G, Lebed B, Schatz M, et al. **Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects.** *Diabetes* 2001;50:1612–1617
278. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, et al. **Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10878–10882
279. Krauss RM. **Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 2004;27:1496–1504
280. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, et al. **The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1495–1501
281. St-Pierre AC, Cantin B, Bergeron J, et al. **Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study.** *Atherosclerosis* 2005;182:315–321
282. Kohler HP, Grant PJ. **Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease.** *N Engl J Med* 2000;342:1792–1801
283. Cigolini M, Targher G, Bergamo Andreis IA, et al. **Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:368–374
284. Cote M, Mauriege P, Bergeron J, et al. **Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein-lipid levels in men.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1434–1439
285. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. **Adiponectin and metabolic syndrome.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:29–33
286. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. **Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women** *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481

287. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr **Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus** *N Engl J Med.* 1991;325:147
288. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, et al. **Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults.** *JAMA.* 2012 ;308:1150-9
289. Moller DE, Flier JS **Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications.** *N Engl J Med.* 1991;325:938
290. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. **Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene.** *N Engl J Med.* 1995;333:343
291. Widén E, Lehto M, Kanninen T, et al. **Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns.** *N Engl J Med.* 1995;333:348
292. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. **A central role for JNK in obesity and insulin resistance.** *Nature.* 2002;420:333
293. Diabetes prevention program research group **Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin** *N Engl J Med;*2002;346:393-403
294. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M. et al. **The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity** *Diabetes Care* 2003; 26:3230-36
295. Goldstein DJ. **Beneficial health effects of modest weight loss.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397-414
296. Franssen R; Monajemi H; Stroes ES, Kastelein JJ. **Obesity and dyslipidemia.** *Med. Clin. North. Am.* 2011; 95:893-902
297. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP **Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study.** *Circulation.* 1983;67:968

298. Ahrens W, Pigeot I, Pohlmann H. et al. **Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10** *International Journal of Obesity*, 2014; 38:S99–S107
299. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. **The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa heart study.** *Pediatrics* 1999; 103:1175–1182
300. Steinberger J, Moorehead C, Katch V, Rocchini, AP **Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents.** *The Journal of Pediatrics* 1995; 126:690–695
301. Lewis G, Carpentier A, Adeli K, et al. **Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2.** *Diabetes Endocrine Reviews* 2002; 23:201–229
302. Boudewijn K, Elte JW, Cabezas MC **Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets** *Nutrients* 2013; 5:1218-1240
303. Martin SS, Qasim A, Reilly MP. **Leptin resistance.** *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201–10
304. Alpert MA. **Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome.** *Am J Med Sci* 2001;321:225–36
305. Messerli FH, Nunez BD, Ventura HO, Snyder DW. **Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiomyopathy of obesity.** *Arch Intern Med* 1987;147:1725– 8
306. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, et al. **Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output.** *Circulation* 1982;66:55– 60
307. Messerli FH. **Cardiomyopathy of obesity: a not-so-Victorian disease.** *N Engl J Med* 1986;314:378–80
308. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, et al. **Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction.** *Am J Cardiol* 2007;100:1460–4

309. Lavie CJ, Amodeo C, Ventura HO, Messerli FH. **Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity.** *Chest* 1987;92:1042–6
310. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. **Obesity, heart disease, and favorable prognosis—truth or paradox?** *Am J Med* 2007;120:825–6
311. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, et al. **Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis.** *Am Heart J* 2008;156:13–22
312. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, et al. **An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the acute decompensated heart failure national registry.** *Am Heart J* 2007;153:74–81
313. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. **Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies.** *Lancet* 2006;368:666–78
314. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study.** *Gastroenterology.* 2011;140:124
315. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. **Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008.** *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:524-530
316. Ruhl CE, Everhart JE **Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population.** *Am J Gastroenterol.* 2013;108:952
317. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, et al. **Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease.** *Clin Invest.* 2005;115:1343
318. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, et al. **Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease.** *J Hepatol.* 2004;41:943

319. Musso G, Gambino R, Durazzo M, et al. **Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease.** *Hepatology.* 2005;42:1175
320. Cope K, Risby T, Diehl AM **Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis.** *Gastroenterology.* 2000;119 :1340
321. Jin X, Yu CH, Lv GC, Li YM **Increased intestinal permeability in pathogenesis and progress of nonalcoholic steatohepatitis in rats.** *World J Gastroenterol.* 2007;13:1732
322. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. **Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20:1-30
323. Katz PO, Uribe J, Shah A. **Gastroesophageal reflux disease and obesity.** In: Johnson DA (ed): Obesity and the Gastroenterologist. *Gastroenterol Clin NA* 2005; 35-44
324. Pandolfino Je, Kim H, Ghosh SK, et al. **High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD.** *Am J Gastroenterol.* 2007;102: 1056-1063
325. Emerenziani S, Rescio MP, Guarino MP, Cical M. **Gasto-esophageal reflux disease and obesity, where is the link?** *Worl J Gastoenterol* 2013;19:6536-6539
326. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, et al. **Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity.** *Am J Clin Nutr* 1992 55:652-658
327. Bray GA **Contemporary diagnosis and management of obesity**, 3rd Ed. Newton, PA: Handbooks in health care 2003
328. Heshka S, Heymsfield S. **Obesity and Gallstones** *International Textbook of Obesity.* Edited by Per Bjo 2001 John Wiley & Sons, Ltd.
329. Ehrmann DA. **Polycystic ovary syndrome.** *N Engl J Med* 2005;352:1223-36

330. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshopvgroup. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).** *Hum Reprod* 2004;19:41–7
331. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V et al. **Obesity and the polycystic ovary syndrome.** *Int J Obes Rel Metab Disord* 2002;26:883–96
332. Pasquali R, Vicennati V, Pagotto U. **Endocrine determinants of fat distribution.** In: Bray GA, Bouchard C, editors. Handbook of Obesity. New York: M. Dekker, Inc, 2003. p. 671–92
333. Kurtz BR, Givens JR, Koinindir S, et al. **Maintenance of normal circulating levels of D4-androstenedione and dehydroepiandrosterone in simple obesity despite increased metabolic clearance rate: evidence for a servo-control mechanism.** *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1261–7
334. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. **Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1072–6
335. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, et al. **The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat.** *Endocrinology* 2000;141:1971–6
336. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. **The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease.** *Endocr Rev* 1999;20:535–82
337. Bray GA **Obesity and reproduction** *Hum Reprod.* 1997;12:26-32.
338. Boots C, Stephenson MD **Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review.** *Semin Reprod Med.* 2011 ;29:507-13
339. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM **Prevalence of maternal obesity in an urban center.** *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1189

340. Vainio H, Bianchini F, editors. **IARC Handbooks of Cancer Prevention: Weight Control and Physical Activity**. Lyon, France: IARC Press; 2002
341. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. **Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults**. *N Engl J Med*. 2003; 348:1625–1638
342. Prospective Studies Collaboration. **Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 Prospective studies**. *Lancet*. 2009; 373:1083–1096
343. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. **Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives**. *Annu Rev Med*. 2010; 61:301–316
344. Nock NL, Berger NA. **Obesity and Cancer: Overview of Mechanisms**. In: Berger, NA., editor. *Cancer and Energy Balance, Epidemiology and Overview*. New York: Springer; 2010. p.129-179
345. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. **Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial**. *The Lancet Oncology*. 2009; 10:653–662
346. Salome CM, King GG, Berend N. **Physiology of obesity and effects on lung function**. *J Appl Physiol* (1985). 2010 ;108:206-11
347. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. **Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men**. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:996–1003
348. Gibson GJ. **Obesity, respiratory function and breathlessness**. *Thorax*. 2000;55:S41–S44
349. Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, et al. **Dyspnoea on exertion in obese women**. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:116–123
350. Mokhlesi G. **Update on sleep medicine 2009**. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:545–549
351. Lettieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL. **Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss**. *J Clin Sleep Med*. 2008;4:333–338

352. Isono S. **Obstructive sleep apnea of obese adults.** *Anesthesiology.* 2009; 110:908–921
353. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, et al. **Neuromechanical control of upper airway patency during sleep.** *J Appl Physiol.* 2007;102:547–556
354. Newman AB, Foster G, Givelber R, et al. **Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight.** *Arch Intern Med.* 2005;165:2408–2413
355. Lettieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL. **Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss.** *J Clin Sleep Med.* 2008;4: 333–338
356. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. **Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis.** *Am J Med.* 2009;122:535–542
357. Laaban JP, Chailleux E. **Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy.** *Chest.* 2005;127: 710–715
358. Teichtahl H. **The obesity-hypoventilation syndrome revisited.** *Chest.*2001;120:336–339
359. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. **Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy.** *Circulation.* 1999;100:706–712
360. Zammit C, Liddicoat H, Moonsie I, Makker H, **Obesity and respiratory diseases** *International Journal of General Medicine* 2010;3:335–343
361. Wearing SC, Henning EM, Byrne NM, et al. **Musculoskeletal disorders associated with obesity:a biomechanical perspective proobesity.** *Reviews* 2006;7:239–250
362. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. **The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham osteoarthritis study.** *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1500-5

363. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, et al. **The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis** *Am. J. Epidemiol.* 2010; 17: 135-15
364. 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
365. McAdams D, Maynard X, Huizinga MM, et al. **Obesity and Younger Age at Gout Onset in a Community-Based Cohort** *Arthritis Care & Research* 2011;8:1108–1114
366. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. **Hyperuricemia and insulin resistance.** *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 25–9
367. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. **Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies.** *Archives of General Psychiatry* 2010;67:220-9
368. Garipey G, Nitka D, Schmitz N. **The association between obesity and anxiety disorders in the population: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal of Obesity* 2010;34:407-19
369. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, et al. **Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys.** *Int J Obes (Lond).* 2008;32:192-200
370. Minet Kinge J, Morris S. **Socioeconomic variation in the impact of obesity on health-related quality of life.** *Soc Sci Med* 2010;21:21
371. Vaidya V. **Psychosocial aspects of obesity.** *Advances in Psychosomatic Medicine* 2006;27:73-85
372. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA et al. **Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study** *International Journal of Obesity* 2003; 27: 260–268
373. Charalampakis V, Bertias G, Lamprou V, et al. **Quality of life before and after laparoscopic sleeve gastrectomy. A prospective cohort study.** *Surg Obes Relat Dis.* 2014;1:70-76

374. Major P, Matłok M, Pędziwiatr M, et al. **Quality of Life After Bariatric Surgery.** *Obes Surg.* 2015;13

Κεφάλαιο 5ο

375. Wing R, Lang W, Wadden T, et al. **Benefits of Modest Weight Loss in Improving Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals with Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care* 2011;34: 1481-1486
376. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, et al. **The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients.** *N Engl J Med* 1981;304:930-3
377. Williamson DF, Pamuk E, Thun M, et al. **Retrospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years.** *Am J Epidemiol* 1995;141:1128-41
378. **Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults—The Evidence Report.** National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6:51S–209S
379. Hill JO, Wyatt H, Phelan S, Wing R. **The National Weight Control Registry: is it useful in helping deal with our obesity epidemic?** *J Nutr Educ Behav* 2005;37: 206–210
380. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. **One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy.** *J Consult Clin Psychol.* 1994; 62:165–171
381. Levy AS, Heaton AW **Weight control practices of US adults trying to lose weight.** *Ann Intern Med* 1993;119: 661–666
382. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD, et al. **Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results.** *Obes Res* 2000;8: 399–402
383. Klein S, Wadden T, Sugerman HJ. **AGA technical review on obesity.** *Gastroenterology.* 2002;123:882–932

384. Astrup A, Grunwald GK, Melanson E, et al. **The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24: 1545–1552
385. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, et al. **A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss.** *Am J Clin Nutr.* 1997;66:239 –246
386. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. **Advice on low-fat diets for obesity.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2:CD003640
387. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. **A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial.** *Ann Intern Med.* 2004;140:769 –777
388. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. **Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents.** *J Pediatr.* 2003;142:253–258
389. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al.. **The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow up of a randomized trial.** *Ann Intern Med.* 2004;140:778 – 785
390. Tay J, Brinkworth GD, Noakes M, Keogh J, et al. **Metabolic effects of weight loss on a very-low-carbohydrate diet compared with an isocaloric high-carbohydrate diet in abdominally obese subjects.** *J Am Coll Cardiol* 2008;51: 59–67
391. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. **Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28: 1283–1290
392. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, et al. **Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1.** *Am J Clin Nutr* 2006;83: 260–274

393. Knight EL Stampfer MJ, Hankinson SE, *et al.* **The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency.** *Ann Intern Med* 2003;138: 460–467
394. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, *et al.* **AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association.** *Circulation.* 2000;102: 2284 –2299
395. Pavlou k, Krey S, Steffee P. **Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects.** *Am J Clin Nutr* 1989;49:1115-23
396. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans THE SECRETARY OF HEALTH AND HUMAN SERVICES , Washington 2008) (NHS physical activity guidelines for adults, <http://www.nhs.uk/Livewell/fitness/Pages/physical-activity-guidelines-for-adults.aspx> assessed 20 February 2015
397. Jakicic JM, Wing RR, Butler BA, Robertson RJ. **Prescribing exercise in multiple short bouts versus one continuous bout: effects on adherence, cardiorespiratory fitness, and weight loss in overweight women.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:893–901
398. Saris WH, Blair SN, van Baak MA, *et al.* **How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement.** *Obes Rev.* 2003;4:101–114
399. Wing RR. **Behavioral weight control.** In: Wadden TA, Stunkard AJ, eds. *Handbook of obesity treatment.* New York: Guilford Press, 2002;301–16
400. Brownell KD. **The LEARN program for weight management 2000.** Dallas: American Health Publishers Co., 2000
401. Lora E. Burke, Mindi A. *et al.* **Using mHealth Technology to Enhance Self-Monitoring for Weight Loss: A Randomized Trial Cited in Scopus: 26** *American Journal of Preventive Medicine*, 2012;43:20–26
402. Wadden TA, Foster GD. **Behavioral treatment of obesity.** *Med Clin North Am* 2000;84:441–61

403. Ryan DH, Espeland MA, Foster GD, et al. **Look AHEAD (Action for Health in Diabetes): design and methods for a clinical trial of weight loss for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetics.** *Control Clin Trials* 2003;24:610–28
404. Jeffery RW, Wing RR, Thorson C, Burton LR. **Use of personal trainers and financial incentive to increase exercise in a behavioral weight-loss program.** *J Consult Clin Psych* 1998;66:777–83
405. Melin I, Karlstrong B, Lappalainen R, et al. **A programme of behavior modification and nutrition counseling in the treatment of obesity: a randomized 2-year clinical trial.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1127–35
406. Ramirez EM, Rosen JC. **A comparison of weight control and weight control plus body image therapy for obese men and women.** *J Consult Clin Psychol* 2001;69:440–6
407. Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, et al. **Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X.** *Arch Intern Med* 2003;163:1889–95
408. Perri MG, Nezu AM, Patti ET, McCann KL. **Effect of length of treatment on weight loss.** *J Consult Clin Psychol.* 1989;57:450–452
409. Perri MG, Shapiro RM, Ludwig WW, et al. **Maintenance strategies for the treatment of obesity: an evaluation of relapse prevention training and posttreatment contact by mail and telephone.** *J Consult Clin Psychol.* 1984;52:404–413
410. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, et al. **Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial.** *Arch Intern Med.* 2001;161:218–227
411. Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H. **Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipstatin.** *Biochem J.* 1988;256:357–361
412. Zhi J, Melia AT, Funk C, et al. **Metabolic profiles of minimally absorbed orlistat in obese/overweight volunteers.** *J Clin Pharmacol.* 1996;36:1006–1011

413. Rossner S, Sjostrom L, Noack R, et al. **Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group.** *Obes Res.* 2000;8:49–61
414. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, et al. **Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group.** *Lancet.* 1998;352:167–172
415. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. **Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial.** *JAMA.* 1999;281:235–242
416. Finer N, James WP, Kopelman PG, et al. **One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor.** *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:306–313
417. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. **Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings.** *Arch Fam Med.* 2000;9:160–167
418. Hill JO, Hauptman J, Anderson JW, Fujioka K, et al. **Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-y study.** *Am J Clin Nutr.* 1999;69:1108–1116
419. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. **XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients.** *Diabetes Care.* 2004; 27:155–161
420. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. **Clinical Implications of Obesity With Specific Focus on Cardiovascular Disease A Statement for Professionals From the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism** *Circulation.* 2004;110:2952-2967

421. Hellerstein MK. **Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk.** *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13:33–40
422. Smith IG, Goulder MA. **On behalf of the Members of the Sibutramine Clinical Study 1047 Team. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity.** *J Fam Pract.* 2001;50:505–512
423. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, et al. **Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial.** *Arch Intern Med.* 2001;161:218–227
424. Van Gaal LF, Astrup A, Finer N, et al. **Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance.** *Lancet.* 2000;356:2119–2125
425. Fujioka K, Seaton TB, Rowe E, et al. **Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and al.mellitus.** *Diabetes Obes Metab.* 2000;2:175–187
426. Rolls BJ, Shide DJ, Thorwart ML, Ulbrecht JS. **Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity.** *Obes Research* 1998; 6: 1-11
427. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O. et al. **Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine.** *Am J Med.* 1999;106:179–184
428. Foreyt JP, Poston WS II. **The role of the behavioral counselor in obesity treatment.** *J Am Diet Assoc.* 1998;98:S27–S30
429. James WP, Caterson ID, Coutinho W. et al. **Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects.** *N Engl J Med.* 2010;363:905–17
430. Williams G. **Withdrawal of sibutramine in Europe** *BMJ* 2010; 340
431. Samat A, Tomlinson B, Taheri S, et al. **Rimonabant for the treatment of obesity.** *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2008; 3: 187-93.

432. Després JP. **Pleiotropic effects of rimonabant: clinical implications.** *Curr Pharm Des* 2009; 15: 553-70
433. Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. **Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis.** *BMJ.* 2007;335:1194-9
434. Burch J, McKenna C, Palmer S, et al. **Rimonabant for the treatment of overweight and obese people.** *Health Technol Assess.* 2009;13:13-22
435. Zhou YH, Ma XQ, Wu C, et al. **Effect of antiobesity drug on cardiovascular risk factors: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.** *PLoS One.* 2012;76:e39062
436. Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, Bullmore ET. **Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs.** *CNS NeurosciTher.* 2011;17(5):490-505
437. **European Medicines Agency recommends suspension of Acomplia** [press release], October 2008
438. Avenell A, Broom J, Brown TJ, et al. **Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement.** *Health Technol Assess.* 2004 ;8:1-182
439. Rodgers S, Burnet R, Goss A, et al. **Jaw wiring in treatment of obesity.** *Lancet* 1977; 1:1221-1222
440. Garrow JS, Gardiner GT. **Maintenance of weight loss in obese patients after jaw wiring.** *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282:858-860
441. Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH. **An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine.** *Ann Surg* 1954; 140:439-448
442. Mason EE. **History of obesity surgery** *Surgery Obesity and Related Diseases* 2005;2: 123-125
443. Deitel M. **Jejunocolic and jejunoleal bypass: an historical perspective.** In: Deitel M, ed. *Surgery for the Morbidly Obese Patient.* Philadelphia: Lea & Febiger 1998: 81-9.
444. Moshiri M, Osman S, Robinson T, et al. **Evolution of Bariatric Surgery: A Historical Perspective.** *AJR* 2013; 201:W40-W48

445. Buchwald H, Buchwald JN. **Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity.** *Obes Surg.* 2002; 12:705-715.
446. Payne JH, DeWind LT. **Surgical treatment of obesity.** *Am J Surg* 1969; 118:141-147
447. Robinson T, Khandelwal S, Bhargava P, Rohrman C. **Evolution of Bariatric Surgery: A Historical Perspective.** *AJR* 2013; 201:W40-W48
448. Scott HW Jr, Dean RH, Shull H, et al. **Metabolic complications of jejunoileal bypass operations for morbid obesity.** *Annu Rev Med* 1976; 27:397-405
449. Deitel M. **A Synopsis of the Development of Bariatric Operations.** *Obesity Surgery* 2007;17:707-710
450. Fobi MA. **Surgical treatment of obesity: a review.** *J Natl Med Assoc* 2004; 96:61-75
451. Scott HW Jr, Dean RH, Shull H, et al. **Metabolic complications of jejunoileal bypass operations for morbid obesity.** *Annu Rev Med* 1976; 27:397-405
452. Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, et al. **Biliopancreatic bypass for obesity. Part II. Initial experience in man.** *Br J Surg* 1979; 66:618-620
453. Fobi MA. **Surgical treatment of obesity: a review.** *J Natl Med Assoc* 2004; 96:61-75
454. Deitel M. **Overview of operations for morbid obesity.** *World J Surg* 1998; 22:913-918
455. Scopinaro N, Giuseppe M, Giovani G. **Laparoscopic standard biliopancreatic diversion: technique and preliminary result.** *Obes Surg.* 2002; 12:241-244
456. Marceau P, Biron S, Bourque R-A et al. **Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy.** *Obes Surg* 1993; 3: 29-35
457. Hess DW, Hess DS. **Biliopancreatic diversion with a duodenal switch.** *Obes Surg* 1998; 8: 267-82

458. DeMeester T, Fuchs K, Ball C et al. **Experimental and clinical results with proximal end to end duodenojejunostomy for the pathologic duodenogastric reflux.** *Ann Surg* 1987;206:414-24
459. Hess DS and Hess DW **Biliopancreatic diversion with a duodenal switch.** *Obes Surg* 1998;8:296
460. Carucci LR, Turner MA. **Imaging following bariatric procedures: Roux-en-Y gastric bypass, gastric sleeve, and biliopancreatic diversion.** *Abdom Imaging* 2012; 37:697-711
461. Sudan R, Jacobs DO. **Biliopancreatic diversion with duodenal switch.** *Surg Clin North Am* 2011;91:1281-1293
462. Kalfarentzos F, Skroubis G, Karamanakos S, et al. **Biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass and long limbs: advances in surgical treatment for super-obesity.** *Obes Surg* 2011; 21:1849-1858
463. Mason EE, Ito C. **Gastric bypass in obesity.** *Surg Clin North Am* 1967; 47: 1345-52
464. Alder RL, Terry BE. **Measurement and standardization of the gastric pouch in gastric bypass.** *Surg Gynecol Obstet* 1977;1944:762-3
465. Buchwald H, Jane N, Buchwald JN, **Evolution of Operative Procedures for the Management of Morbid Obesity 1950-2000** *Obesity Surgery*, 2002;12: 705-717
466. Alden JF. **Gastric and jejuno-ileal bypass: a comparison in the treatment of morbid obesity.** *Arch Surg* 1977; 112: 799-806
467. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. **A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass operation for morbid obesity.** *Ann Surg* 1977; 186:500-7
468. Torres JC, Oca CF, Garrison RN. **Gastric bypass: Roux-en-Y gastrojejunostomy from the lesser curvature.** *South Med J* 1983; 76: 1217- 21
469. Brolin RL. **Roux en Y gastric bypass revisited.** *Surg Clin North Am* 2005;85:807-17

470. Mason EE, Doherty C, Cullen JJ, et al. **Vertical gastroplasty: evolution of vertical banded gastroplasty.** *World J Surg* 1998; 22:919–924
471. Mason EE. **Vertical banded gastroplasty for morbid obesity.** *Arch Surg* 1982; 117:701
472. Laws H. **Standardized gastroplasty orifice.** *Am J Surg* 1981; 141:393
473. Deitel M, Shikora SA. **The development of the surgical treatment of morbid obesity.** *J Am Coll Nutr* 2002; 21:365–371
474. Wilkinson LH, Peloso OA. **Gastric (reservoir) reduction for morbid obesity.** *Arch Surg* 1981; 116: 602-5
475. Molina M, Oria HE. **Gastric segmentation: a new, safe, effective, simple, readily revised and fully reversible surgical procedure for the correction of morbid obesity.** 6th Bariatric Surgery Colloquium, Iowa City. June 3, 1983; 15 (abstr)
476. Forsell P, Hallberg D, Hellers G. **Gastric banding for morbid obesity: initial experience with a new adjustable band.** *Obes Surg* 1993; 3: 369-74
477. Kuzmak LI. **Silicone gastric banding: a simple and effective operation for morbid obesity.** *Contemp Surg* 1986; 28: 13-8
478. Marceau P, Biron S, Bourque RA, et al. **Biliopancreatic Diversion with a New Type of Gastrectomy** *Obes Surg.* 1993;31:29-35
479. Johnston D, Dachtler J, Sue-Ling H, Met al. **The Magenstrasse and Mill operation for morbid obesity.** *Obes Surg.* 2003;13:10-6
480. 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 Sep;16:1138-44
481. Baker M. **The History and Evolution of Bariatric Surgical Procedures.** *Surgical Clinics of North America.* 2011;91:1181-1201
482. Masoomi H, Nguyen NT, Stamos MJ, Smith BR. **Overview of outcomes of laparoscopic and open Roux-en-Y gastric bypass in the United States.** *Surg Technol Int.* 2012 ;22:72-6

483. de Wit LT, Mathus-Vliegen L, Hey C, et al. **Open versus laparoscopic adjustable silicone gastric banding: a prospective randomized trial for treatment of morbid obesity.** *Ann Surg.* 1999;230:800-5
484. Goodrick GK, Poston WS 2nd, Foreyt JP **Methods for voluntary weight loss and control: update 1996.** *Nutrition* 1996; 12:672-676
485. Davis BR, Blafox MD, Oberman A et al **Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweight persons with mild hypertension.** *Arch Intern* 1993; 153:1773-1782
486. Stamler R, Stamler J, Grimm R et al **Nutritional therapy for high blood pressure. Final report of a 4-year randomized controlled trial-the Hypertension Control Program.** *JAMA* 1987;257:1484-1491
487. Hypertension Prevention Trial Research Group **The Hypertension Prevention Trial: three year effects of dietary changes on blood pressure.** *Arch Intern Med* 1990;150:153-162
488. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group () **Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II.** *Arch Intern Med* 1997;157:657-667
489. Sjostrom L, Lendroos A, Peltonen M et al **Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery.** *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693
490. Santry HP, Gillen DL, Lauderdale DS. **Trends in bariatric surgical procedures.** *JAMA* 2005;294(15):1909-1917
491. Buchwald H, Oien D. **Metabolic / bariatric surgery worldwide 2011.** *Obes Surg.* 2013;23:427-36
492. **Consensus Development Conference Panel Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity** *Ann Intern Med.* 1991;115(12):956-961
493. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons SAGES **Guidelines Committee endorsed by the ASMBS Guidelines for Clinical Application of Laparoscopic Bariatric Surgery**

<http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-clinical-application-of-laparoscopic-bariatric-surgery/> accessed on 26 February 2015

494. Paul E O'Brien **Bariatric surgery: Mechanisms, indications and outcomes** *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25:1358–1365
495. Brethauer S, Hammel J, Schae P. **Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2009;5:469–475
496. ASMBS Clinical Issues Committee **Updated position statement on sleeve gastrectomy as a bariatric procedure** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2012; 8:e21-26
497. 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
498. Deitel M, Gagner M, Erickson AL, Crosby RD. **Third international summit: current status of sleeve gastrectomy.** *Surg Obes Relat Dis* 2011;7:749 –5
499. Brethauer S, Hammel J, Schae P. **Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2009; 54:69–475
500. Baltasar A, Serra C, Perez N, et al. **Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation.** *Obes Surg* 2005; 15: 1124-1128
501. Regan JP, Inabnet WB, Gagner M, Pomp A. **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
502. Squire LR. **Fundamental Neuroscience.** Second ed: Academic Press, 2003
503. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, et al. **Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin.** *Obes Surg.* 2010;20:535-40.
504. John Melissas, Sofia Koukouraki, John Askoxylakis, et al. **Sleeve Gastrectomy – A Restrictive Procedure.** *Obesity Surgery.*2007;17: 57-62

505. John Melissas , Markos Daskalakis, Sophia Koukouraki, et al. **Sleeve Gastrectomy—A “Food Limiting” Operation** *Obesity Surgery*. 2008; 18:1251–1256
506. McBride C, Kothari V .**Evolution of Laparoscopic adjustable Gastric Banding** *Surgical Clinics of North America*. 2011;91:1181-1201
507. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al **Bariatric surgery, a systematic review and meta-analysis**. *JAMA* 2004;292:1724-1728
508. O'Brien PE¹, Dixon JB **Lap-band: outcomes and results**. *Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2003;13:265-70
509. Dixon JB, O'Brien PE **Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding**. *Diabetes Care* 2002;25:358-363
510. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. **Sleep disturbance and obesity: changes following surgically induced weight loss**. *Arch Intern Med* 2001;161:102-106
511. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M et al **Meta-analysis: surgical treatment of obesity**. *Ann Intern Med* 2005;142:547-559
512. Nguyen NT, Wilson SE **Complications of antiobesity surgery**. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:138-14
513. Roberts K, Duffy A, Kaufman J et al **Size matters: Gastric pouch size correlates with weight loss after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass**. *Surg Endosc* 2007;21:1397-1402
514. Poewll M, Fernandez A, **Surgical Treatment for Morbid Obesity: The laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass** *Surgical Clinics of North America*. 2011;91:1204-1224
515. Feng JJ, Gagner M, Pomp A et al **Effect of standard vs extended roux limb length on weight loss outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass**. *Surg Endosc* 2003;17:1055- 1060
516. Inabnet WB, Quinn T, Gagner M et al **Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in patients with BMI <50: A prospective randomized trial comparing short and long limb lengths**. *Obes Surg* 2005;15:51-57

517. Choban PS, Flancbaum L **The effect of Roux limb lengths on outcome after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, randomized clinical trial.** *Obes Surg* 2002;12:540-545
518. Nelson WK, Fatima J, Houghton SG et al **The malabsorptive very, very long limb Roux-en-Y gastric bypass for super obesity: results in 257 patients.** *Surgery* 2006;140:517-522
519. Brolin RE, LaMarca LB, Kenler HA, Cody RP **Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity.** *J Gastrointest Surg* 2002;6:195-203
520. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M et al **Meta-analysis: surgical treatment of obesity.** *Ann Intern Med* 2005;142:547-559
521. Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE et al **Complications after laparoscopic gastric bypass: a review of 3464 cases.** *Arch Surg* 2003;138:957-961
522. Schuer PR, Ikramuddin S, Gourash W et al **Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity.** *Ann Surg* 2000; 232:515-29.
523. Garza E Jr, Kuhn J, Arnold D, et al.. **Internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass** *Am J Surg.* 2004;188:796-800.
524. Kim Y, Crookes PF. Complications of Bariatric Surgery, Essentials and Controversies in Bariatric Surgery, Dr. Chih-Kun Huang (Ed.), 2014 ISBN: 978-953-51-1726-1 Available from:
<http://www.intechopen.com/books/essentials-and-controversies-in-bariatric-surgery/complications-of-bariatric-surgery> (accessed 02.2015)
525. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, et al. **Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4823-43
526. Weiner RA, Blanco-Engert R, Weiner S, et al **Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: three different duodeno-ileal anastomotic techniques and initial experience.** *Obes Surg.* 2004; 14:334-40

527. Sudan R, Jacobs D. **Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch.** . *Surgical Clinics of North America*. 2011;91:1282-1293
528. Hess DS. **Limb measurements in duodenal switch.** *Obes Surg* 2003;13(6):966
529. Resa JJ, Solano J, Fatas JA et al **Laparoscopic biliopancreatic diversion: technical aspects and results of our protocol.** *Obes Surg* 2004;14:329-333
530. Anthone GJ. **The duodenal switch operation for morbid obesity.** *Surg Clin North Am* 2005;85:819-833
531. Gagner M, Matteotti R **Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch.** *Surg Clin North Am* 2005;85: 141-149
532. Adami G, Murelli F, Carlini F et al. **Long-term effect of biliopancreatic diversion on blood pressure in hypertensive obese patients.** *Am J Hypertens* 2005;18:780-784
533. Simard B, Turcotte H, Marceau P et al. **Asthma and sleep apnea in patients with morbid obesity: outcome after bariatric surgery.** *Obes Surg* 2004; 14:1381-1388
534. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB **Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations.** *Obes Surg* 2006; 16:1032-1040
535. Aills L, Blackenship J, Buffington C, et al. **ASMBS Allied Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2008;4:S73-S108
536. Melissas J, Christodoulakis M, Schoretsanitis G, et al. **Obesity associated disorders before and after weight reduction by vertical banded gastroplasty in morbidly vs super obese individuals.** *Obes Surg.* 2001;11:475-81
537. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, et al. **Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy.** *Obes Surg.* 2010;20:50-5

Ειδικό μέρος

538. Deitel M, Gawdat K, Melissas J. **Reporting weight loss 2007.** *Obes Surg* 2007;17:565–568
539. Miller MA. **A calculated method for determination of ideal body weight.** *Nutritional support services* 1985; 5: 31-3
540. **Consensus Recommendations for Gastric Emptying Scintigraphy: A Joint Report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine** *Am J Gastroenterol* 2008;103:753-63
541. American College of Radiology:
www.radiologyinfo.org/en/safety/index.cfm?pg=sfty_xray
542. Ziessman H, Fahey F, Atkins F, et al. **Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies.** *J Nucl Med.* 2004;45:760–764
543. Read NW, Al-Janabi MN, Holgate AM, et al. **Simultaneous measurement of gastric emptying, small bowel residence and colonic filling of a solid meal by the use of the gamma camera.** *Gut.* 1986;27:300–308
544. Bennik R, Peeters M, Van den Maegdenbergh V, et al. **Evaluation of smallbowel transit for solid and liquid test meal in healthy men and women.** *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1560–1566
545. Philips SF, Quigley EM, Kumar D, et al. **Motility of the ileocolonic junction.** *Gut.* 1988;29:390–406
546. Hansen MB. **Neurohumoral control of gastrointestinal motility.** *Physiol Res.* 2003;52:1–30
547. Xing J, Chen JO. **Alterations of gastrointestinal motility in obesity.** *Obes Res* 2004;12:1723–1732
548. Jones TF, Lin Z, Sarosiek I, et al. **Assessment of gastric emptying and myoelectric activity in the morbidly obese patients.** *Gastroenterology.* 2001;120:A1500

549. Pieramico O, Malfertheiner P, Nelson DK, et al. **Interdigestive gastroduodenal motility and cycling of putative regulatory hormones in severe obesity.** *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:538–544
550. Braghetto I, Davanzo C, Korn O. **Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects.** *Obes Surg.* 2009;19:1515–1521
551. Brethauer S, Hammel J, Schauer P. **Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure.** *Surg Obes Relat Dis.* 2009;5:469–475
552. Shah S, Shah P, Todkar J. **Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus.** *Surg Obes Relat Dis.* 2010;4:152–157
553. Berstine H, Tzioni-Yehoshua RT, Groshar D, et al. **Gastric emptying is not affected by sleeve gastrectomy—scintigraphic evaluation of gastric emptying after sleeve gastrectomy without removal of the gastric antrum.** *Obes Surg.* 2009;19:293–298
554. Mariani G, Pauwels EK, AlSharif A, et al. **Radionuclide evaluation of the lower gastrointestinal tract.** *J Nucl Med.* 2008;49:776–787
555. Vidal J, Ibarzabal A, Nicolau J, et al. **Short-term effects of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus in severely obese subjects.** *Obes Surg.* 2007;17:1069–1074
556. 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
557. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, et al. **Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy.** *Obes Surg.* 2010;20:50–55
558. Deitel M, Gagner M, Erickson AL, et al. **Third international summit: current status of sleeve gastrectomy.** *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:749–759

559. Yehoshua RT, Eidelman LA, SteinM, et al. **Laparoscopic sleeve gastrectomy volume and pressure assessment.** *Obes Surg.* 2008;18:1083–1088
560. Baumann T, Kuesters S, Grueneberger J, et al. **Time-resolved MRI after ingestion of liquids reveals motility changes after laparoscopic sleeve gastrectomy preliminary results.** *Obes Surg.* 2011;21:95–101.
561. Rao SS, Vemuri S, Harris B, et al. **Fundic balloon distention stimulates antral and duodenal motility in man.** *Dig Dis Sci.* 2002;47:1015–1019
562. Nelson T, Kohatsu S. **The stomach as a pump.** *Red J Gastroenterol.* 1971;3:65–70
563. Hinder RA, Kelly KA. **Human gastric pacesetter potential: site of origin, spread and response to gastric transection and proximal gastric vagotomy.** *Am J Surg.* 1977;133:29–33
564. Richard W, McCallum R, Jones T, et al. **Assessment of gastric emptying and myoelectric activity in the morbidly obese patients.** *Gastroenterology.* 2001;120:A290
565. Berthoud HR, Neuhuber WL. **Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system.** *Auton Neurosci* 2000; 85: 1–17
566. Neuhuber WL, Kressel M, Stark A, Berthoud HR. **Vagal efferent and afferent innervation of the rat esophagus as demonstrated by anterograde DiI and DiA tracing: focus on myenteric ganglia.** *J Auton Nerv Syst* 1998; 70: 92–102
567. Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. **Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach.** *J Physiol* 2001; 534: 255–68
568. Berthoud HR **Vagal and hormonal gut-brain communication: from satiation to satisfaction.** *Neurogastroenterol Motil* 2008;20: 64–72
569. Ziomber A, Juszcak K, Kaszuba-Zwoinska J, et al. **Magnetically induced vagus nerve stimulation and feeding behavior in rats.** *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 71-77

570. Phalin PH, Kewentwer J. **The Vagal Control of the Jleo-Cecal Sphincter in the Cat** *Acta physiol. scand.* 1976; 96:433-442
571. Tack J, Depoortere R, Bisschops R, et al. **Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans.** *Gut.* 2006;55:327-333
572. Marathe C, Rayner K, Jones K, et al. **Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function.** *Exp Diabetes Res.* 2011;2011:279530
573. Kiely JM, Noh JH, Graewin SJ, et al. **Altered intestinal motility in leptindeficient obese mice.** *J Surg Res.* 2005;124:98-103
574. Mayer AP, Durward A, Turner C, et al. **Amylin is associated with delayed gastric emptying in critically ill children.** *Intensive Care Med.* 2002;28:336-340
575. Mulder H, Ekelund M, Ekblad E, et al. **Islet amyloid polypeptide in the gut and pancreas: localization, ontogeny and gut motility effects.** *Peptides.* 1997;18:771-783
576. Chaudhri O, Small C, Bloom S. **Gastrointestinal hormones regulating appetite.** *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361:1187-1209

Παράρτημα

(1) ΕΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ



Μελέτη

Καταγραφή του χρόνου διάβασης της τροφής από το ανώτερο πεπτικό,
πριν και μετά λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή

Αγαπητέ ασθενή,

Θα θέλαμε να σας ζητήσουμε να συμμετέχετε στη μελέτη *Καταγραφής του χρόνου διάβασης της τροφής από το ανώτερο πεπτικό, πριν και μετά λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή*, η οποία πραγματοποιείται από τη μονάδα Βαριατρικής χειρουργικής και το τμήμα Πυρηνικής ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης σε συνεργασία με το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου.

Η μελέτη έχει σκοπό να διερευνήσει την κινητικότητα του ανώτερου πεπτικού νοσογόνα παχύσαρκων ασθενών και τις μεταβολές της μετά από βαριατρική επέμβαση.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα σας ζητηθεί να: 1) Συμπληρώσετε ερωτηματολόγια σχετικά με την υγεία σας, τη διατροφή σας. 2) Να υποβληθείτε σε σπινθηρογραφική απεικόνιση της κινητικότητας του πεπτικού στο τμήμα Πυρηνικής ιατρικής του πανεπιστημιακού νοσοκομείου. Για να γίνει η απεικόνιση θα χρειαστεί να καταναλώσετε ένα γεύμα αποτελούμενο από αυγά, βούτυρο και άρτο, το οποίο θα είναι επισημασμένο με το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -θειούχο κολλοειδές, το οποίο δεν απορροφάται από τον πεπτικό σωλήνα και εκπέμπει γ ακτινοβολία 140 keV, με $T_{1/2} = 6$ ώρες. Στη συνέχεια με χρήση γ -κάμερας θα λαμβάνονται λήψεις διάρκειας ενός λεπτού έκαστη με επικέντρωση στην κοιλιακή χώρα, ανά δέκα λεπτά για τις πρώτες δύο ώρες και ακολούθως ανά 20 λεπτά ως την άφιξη της τροφής στο τυφλό. Η διάρκεια της εξέτασης εκτιμάται στις 6 ώρες.

Για τη σπινθηρογραφική απεικόνιση χρειάζεται να προσέλθετε νηστικοί στο τμήμα. Αν είστε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας θα σας ζητηθεί να υποβληθείτε σε τεστ κύησης προκειμένου να αποκλειστεί εγκυμοσύνη.

Η διαδικασία είναι απλή και από αυτήν δεν αναμένεται καμία ανεπιθύμητη ενέργεια, ενέχει όμως την έκθεσή σας σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Η ακτινική επιβάρυνση θεωρείται αμελητέα (0,18 mSv) και ισοδυναμεί με έκθεση 20 ημερών στην φυσική ακτινοβολία του περιβάλλοντος.

Οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων θα πραγματοποιηθούν σε εργαστήρια του Τμήματος Ιατρικής και ιατρικής φυσικής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Τα

αποτελέσματα και οι απαντήσεις σας θα αναλυθούν με απόλυτη εχεμύθεια και σας βεβαιώνουμε ότι θα τηρηθεί απόλυτα το απόρρητο των απαντήσεών σας.

Για τους σκοπούς της μελέτης δεν θα επιβαρυνθείτε οικονομικά.

Η μελέτη δεν παρεμβαίνει σε τίποτα που έχει να κάνει με την παρακολούθηση σας από το δικό σας γιατρό.

Σας ευχαριστούμε πολύ για την ευγενική σας πρόθεση να ενημερωθείτε για τη μελέτη. Η συμμετοχή σας στη μελέτη είναι εθελοντική. Μπορείτε να αρνηθείτε να συμμετέχετε ή να αποχωρήσετε από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή το επιθυμήσετε, χωρίς αυτό να παρεμβαίνει με κανένα τρόπο στην ιατρική παρακολούθησή σας.

Συμφωνώ να συμμετέχω στη μελέτη *Καταγραφής του χρόνου διάβασης της τροφής από το ανώτερο πεπτικό, πριν και μετά λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή* (συμπλήρωση ερωτηματολογίων, σπινθηρογραφική απεικόνιση κινητικότητας, πρόσβαση σε πληροφορίες που περιέχονται στο ιατρικό μου αρχείο).

Παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά αυτό το φυλλάδιο και υπογράψτε στο χώρο που ακολουθεί.

Υπογραφή ασθενή
Όνοματεπώνυμο
Ημερομηνία

Ευχαριστούμε πολύ για την συνεργασία σας.

Για οποιαδήποτε ερώτηση παρακαλούμε μη διστάσετε να επικοινωνήσετε με την/τον υπεύθυνο της μελέτης _____

(2) Φόρμα Καταγραφής Στοιχείων

Ημερομηνία συμπλήρωσης στοιχείων : _____

Ασθενής no. _____

Φύλο:

άνδρας	γυναίκα
--------	---------

Όνομα :

Επώνυμο :

Πατρώνυμο :

ΑΜ :

Ημερομηνία Γέννησης :

Τηλ. :

Διεύθυνση :

Ταμείο :

Ημερομηνία εισαγωγής :

Θεράπων ιατρός :

Προγραμματισμένη επέμβαση:

Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Βάρος :

Ύψος :

BMI :

Ιδανικό Βάρος:

Ατομικό αναμνηστικό :

Νόσος	Έτος / μήνας διάγνωσης	Βαρύτητα	Αγωγή
Αρτηριακή υπέρταση			
Μυοκαρδιοπάθεια			
Φλεβική ανεπάρκεια			
DVT			
Πνευμονική υπέρταση			
Καρδιακή ανεπάρκεια			
Αρρυθμίες			
Sleep apnea			
Hypoventilation syndrome of obesity			
Άσθμα			
Διαβήτης Τύπου II			

Υπερλιπιδαιμία			
Υπερχοληστερολαιμία			
Λιπώδες ήπαρ			
ΓΟΠ			
Χολολιθίαση			
Εκφυλιστική αρθροπάθεια			
Νόσος μεσοσπονδυλίου δίσκου			
οστεοερθρίτιδα			
κοιλιοκήλες			
Ακράτεια όυρων			
Νεφρική ανεπάρκεια			
Διαταραχές εμμήνου ρύσεως			
Μυκητιάσεις πτυχών			
Αποστήματα/ δοθηίνες			
Κακοήθειες			
Μήτρα
Μαστός
Κόλον
Νεφρός
Προστάτης
Άλλη

Κατάθλιψη			
Pseudotumor cerebri			
ΑΕΕ			
Χαμηλή αυτοεκτίμηση			
Ιστορικό φυσικής κακοποίησης			
Ιστορικό σεξουαλικής κακοποίησης			
Θυροειδοπάθεια			
Άλλα νοσήματα			

Ιστορικό γαστρεντερικής νόσου :

είδος	Τρόπος διάγνωσης	Αγωγή

Γαστρεντερικά ενοχλήματα :

Κοιλικό άλγος:

Διάρροιες:

Δυσκοιλιότητα :

Αριθμός κενώσεων /εβδομάδα :

Αίμα στα κόπρανα :

Ανεπάρκεια λακτάσης :

Άλλα:

Χειρουργεία :

έτος	Τύπος / ένδειξη	νοσοκομείο

Αλλεργίες :**Τρέχουσα αγωγή :**

Αντισυλληπτικά :

Γαστροκινητικά :

Αντιόξινα :

Κάπνισμα :

Έτος διακοπής:

Packet-years:

Γυναικολογικό ιστορικό :

Πρώτη ΕΡ :

Τελευταία ΕΡ :

Κύκλος :

Κυήσεις :

Τοκετοί :

Φυσιολογικοί – ΚΤ :

Αύξηση βάρους με κάθε κύηση :

Βάρος μετά τον τοκετό :

ΣΔ της κυήσεως:

Εργαστηριακά

Ημέρα του κύκλου :

Τεστ κυήσεως :

Γενική Αιματος:

Βιοχημικό :

Λιπιδικό προφίλ :

Θυροειδικές ορμόνες :

Σακχαρώδης διαβήτης :

Ανάτυπο Ξενόγλωσσης Δημοσίευσης

Alterations of Global Gastrointestinal Motility After Sleeve Gastrectomy

A Prospective Study

John Melissas, MD, PhD, FACS,* Aikaterini Leventi, MD,* Ifigeneia Klinaki, MD,† Kostas Perisinakis, PhD,‡
Sophia Koukouraki, MD, PhD,† Eelco de Bree, MD, PhD,* and Nikolaos Karkavitsas, MD, PhD†

Objectives: To evaluate the role of sleeve gastrectomy (SG) in gastrointestinal motility.

Background: SG is a widely used bariatric operation leading to weight loss and early improvement of patient's metabolic profile. Current data indicate faster postoperative gastric emptying, but detailed studies on alterations in small bowel motility are missing.

Design: We evaluated 21 morbidly obese patients who underwent laparoscopic SG before and 4 months after the procedure. After consumption of a semisolid radiolabeled meal, their gastric and intestinal transit times were studied with a gamma camera. Particularly the times of 10% gastric emptying, 50% gastric emptying, maximal intestinal filling, 10% terminal ileum filling, duodenal to terminal ileum transit, cecal filling initiation, and ileocecal valve transit (T ICVt) were studied pre- and postoperatively.

Results: Ten percent gastric emptying and 50% gastric emptying were decreased postoperatively as well as maximal intestinal filling, indicating faster gastric emptying and intestinal filling. Duodenal to terminal ileum transit and 10% terminal ileum filling also decreased as small bowel transit time accelerated and the meal reached the terminal ileum more rapidly. Contrary opening of the ileocecal valve and food transit through it were delayed, with postoperative increase in cecal filling initiation and T ICVt, respectively.

Conclusions: SG accelerates gastric emptying and small bowel transit of semisolids. In addition, it delays the initiation of cecal filling and T ICVt. This early and prolonged contact of food with the distal small bowel mucosa may explain the metabolic effects of SG occurring before substantial weight loss.

Keywords: bariatric surgery, gastrointestinal motility, morbid obesity, sleeve gastrectomy

(*Ann Surg* 2012;00: 1–7)

Obesity is one of the modern epidemics^{1,2} that affect a growing number of people in the developed world. As such, the comorbidities associated with obesity,³ combined with the rising burden of health costs,⁴ make obesity management one of the most rapidly evolving medical fields. Numerous studies reveal that surgical treatment of morbid obesity is more successful than a conservative approach,^{5,6} leading to correction of comorbidities such as diabetes mellitus,⁷ even before major weight loss, possibly through independent neuroendocrine mechanisms.^{8–12}

Characteristics of human metabolism and gastrointestinal tract functioning having served in the past for evolutionary survival, allowing fast and effective energy absorption, have recently constituted a disadvantage leading to morbid obesity, as diets have been changed to become hypercaloric, preprocessed, and easily absorbable.¹³ Several studies indicate that meal processing can be altered in obesity,¹⁴ contributing to the maintenance of eating behaviors that trigger and sustain increased body weight.

The common goal of all bariatric operations is to intervene at different stages of food intake and processing to halt the vicious cycle of overconsumption and overabsorption of nutrients, even through mechanisms not yet clearly understood.

Sleeve gastrectomy (SG) involves the removal of the gastric fundus and greater curvature portion of the stomach, leaving only a lesser curvature tube.¹⁵ Although initially described as a first step procedure followed either by Roux-en-Y gastric bypass or by biliopancreatic diversion with duodenal switch in super obese or high-risk patients,¹⁶ it has now been adopted as a definitive procedure leading to adequate weight loss with reduced morbidity and mortality.¹⁷ Earlier studies by Melissas et al,^{18,19} subsequently confirmed by other researchers,^{20,21} have shown that SG accelerates gastric emptying. This is a major issue because it shows that this operation does not simply restrict but rather activates other complex neuroendocrine mechanisms that alter gastric motility and gastrointestinal physiology. Particularly, gastrointestinal motility is very important, because it not only controls the rate of nutrient processing but also contributes to the regulation of appetite and satiety.²² In addition, other studies support the complex role of SG by showing an increase in postprandial levels of several intestinal peptides as the glucagon-like peptide-1, pancreatic polypeptide, and peptide-YY, having anorexigenic effects,²³ and result in rapid and independent of weight-loss glycemic control and insulin resistance.¹¹

Given the fact that SG alters gastric motility, this prospective study was designed to evaluate further possible motility alterations in the gastrointestinal tract, beyond the level of the stomach.

METHODS

Patients

Twenty-one morbidly obese patients, 8 men and 13 women with a median age of 38 years (21–53 years) who underwent laparoscopic SG were prospectively enrolled in this study. Patients were followed up clinically at 1, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months postoperatively and assessed for weight loss and comorbidity outcomes.

Postoperative percentages of excess body mass index loss (%EBL) and excess weight loss (%EWL) were calculated according to the formulas described by Deitel et al.²⁴

Written consent was obtained from all participating patients and the study design was approved by the local ethics committee.

From the *Bariatric Unit, Department of Surgical Oncology; †Department of Nuclear Medicine, Heraklion University Hospital; and ‡Faculty of Medicine, Medical Physics Department, University of Crete, Greece.

J.M. and A.L. contributed equally to this work.

Disclosure: The authors declare no conflicts of interest.

Reprints: John Melissas, MD, PhD, FACS, Bariatric Unit, Department of Surgical Oncology, Heraklion University Hospital, University of Crete, 164 Erythreas St, 71409 Heraklion, Crete, Greece. E-mail: melissas@med.uoc.gr.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0003-4932/12/00000-0001

DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182774522

Operative Procedure

The surgical procedure used for laparoscopic SG has been described in detail,¹⁸ with the use of a 34-French bougie as a guide for the gastric resection being an important point. Resection was done with a linear cutter stapler started 5 cm from the pylorus up to the cardioesophageal junction parallel to the lesser curvature. The excision line was reinforced by a 2-0 running absorbable polygluconate suture (Maxon, Covidien, Dublin, Ireland).

Scintigraphy

Preoperatively and 4 months postoperatively, all patients consumed a radiolabeled semisolid meal after an overnight fast.²⁵ All medications affecting motility were stopped at least 2 days before the study. All women of childbearing age were tested in the first 10 days of the menstrual cycle and patients with diabetes were excluded from the study. The meal consisted of 120 g of scrambled eggs, fried with 10 g of butter; 2 slices of white bread (120 g); and 150 mL of water, and was consumed over 10 minutes. This semisolid meal contained 358 kcal with 50% fat, 30% carbohydrates, and 20% protein. The egg white was labeled with 1 mCi ^{99m}Tc sulfur colloid (Phytacis CIS; Bio International, Gif-Sur-Yvette, France). Imaging was performed with a dual-head gamma camera (Philips Forte; Jet Stream Medical Systems, CA), using a 140 keV ^{99m}Tc photopeak with a 20% window (Millennium; GE Medical systems, Milwaukee, WI). A low-energy general-purpose collimator was used.

Immediately after the completion of the meal, static images with the patient in an upright position were acquired for quantitative evaluation. Simultaneous anterior and posterior images with a duration of 1 minute were acquired every 10 minutes for the first 2 hours and every 30 minutes thereafter until detectable counts were recognized in the area of the cecum. The study was terminated at 6 hours for all patients. After the first 4 hours of the study, if thirsty, they could consume small amounts of water.

A dedicated system (Xeleris, 2.1753; GE Medical Systems, Milwaukee, WI) was used for the quantitative analysis of the performed images. Every image was analyzed by manually drawing regions of interest (Fig. 1), separately enclosing the stomach, the area corresponding to the entire small intestine, the area of terminal ileum (where the radiolabeled meal is accumulated forming a reservoir area), and the area of the cecum. Total counts were calculated in anterior and posterior images, and the geometric mean for each time point was calculated and corrected for ^{99m}Tc decay (6.02-hour half-life) where the geometric mean count = [(anterior counts) × (posterior counts)]^{1/2}. Time 0 was considered the time of meal completion. Quantitative parameters calculated are defined as follows:

T gastric 10%: Time interval during which gastric emptying is 10% of the initial meal volume consumed. It represents the time for the solid food to be triturated into small particles that are then passed through the pylorus. The lag phase can be measured as the time from meal completion to the reduction of counts in the stomach region of interest by 10% and coincides with the first appearance of the radiolabeled meal in the proximal small bowel²⁶ (Fig. 2).

T gastric 1/2: Time interval between the completion of the meal and the point at which half of the meal has left the stomach (Fig. 2).²⁶

T intestinal max: Time needed for the meal to leave the stomach and to accumulate in the small intestine before the latter starts emptying in the large intestine.²⁷ The curve generated by the values of intestinal regions of interest comes to a maximum point and then decreases (Fig. 3A). This maximum point represents T intestinal max.

T ileum 10%: Time interval from the meal completion to the point at which 10% of the total maximum counts appear in the terminal ileum and corresponds to the initiation of food contact with the distal small bowel mucosa. It is calculated as the time when 10% of maximum counts in the small intestinal filling curve is recognized in the terminal ileum region of interest (Fig. 3B).

T cecal filling initiation: The time from meal completion to the initiation of terminal ileum emptying to the cecum. It is measured as the time from meal completion to the maximal counts in the ileum region of interest after which ileum counts start reducing, representing the emptying into the cecum. This time is very reproducible and clearly corresponds closely with the time of slope change in the cecum region of interest which in turn coincides with the intensification of cecal filling (Fig. 3C). To ensure detailed cecal and large bowel filling curves, we would have had to observe our patients for much longer periods than the 6 hours of our study, so the *T cecal filling* was selected as the best indicator of the initiation of cecal filling.

T Duodenal to ileum transit: Food transit time from the duodenum to the terminal ileum was calculated by subtracting the T gastric 10% from T ileum 10% (T ileum 10% – T gastric 10%). Contrary to other researchers²⁸ who calculated small bowel transit time by subtracting the 10% gastric emptying time from the 10% of colon arrival time, we opted to use the T ileum 10% arrival time as ileocecal valve function causes an unpredictable delay in small intestinal emptying²⁹ which is neither reproducible nor stable in all patients. In addition, from a neuroendocrinological point of view the terminal ileum is the part of the intestine secreting intestinal peptides when stimulated by food contact,³⁰ so what really matters is the time of food particles' arrival to this particular part of the anatomy.

T Ileocecal valve transit (TICVt): Time required for food particles to cross the ileocecal valve was calculated by subtracting the T ileum 10% time from the cecal filling initiation time (T cecal filling initiation – T ileum 10%).

Statistical Analysis

Exponential decay curve fitting for gastric emptying was performed using OriginPro 7.5 (OriginPro, Northampton, MA) statistical software package. The coefficient of determination (R^2) was used to evaluate the goodness of fit. Statistical analysis of data was performed using MedCalc 12.1.4 (MedCalc, Mariakerke, Belgium) statistical software package. Values were presented as median and range. Differences between clinical parameters before and after surgery were examined using a paired Wilcoxon rank sum test. Correlation of parameters was performed through a Spearman rank correlation coefficient. The level of significance was set at $P < 0.05$.

RESULTS

All patients tolerated surgery well and had no major complications. No conversions to laparotomies were required. The mean hospital stay was 2.7 days. Postoperative weight and body mass index changes and % excess weight loss and % excess body mass index loss are shown in Table 1.

Gastric Emptying

Data were fitted to a first-order exponential decay curve (Fig. 2). The coefficient of determination was higher than 0.93 for all pre and postoperative patient data. T gastric 10% and T gastric 1/2 were calculated from this curve. As in previous studies, gastric emptying of a semisolid meal was found to be characterized by a lag phase that represented the time for the solid food to be triturated into small particles that were then passed through

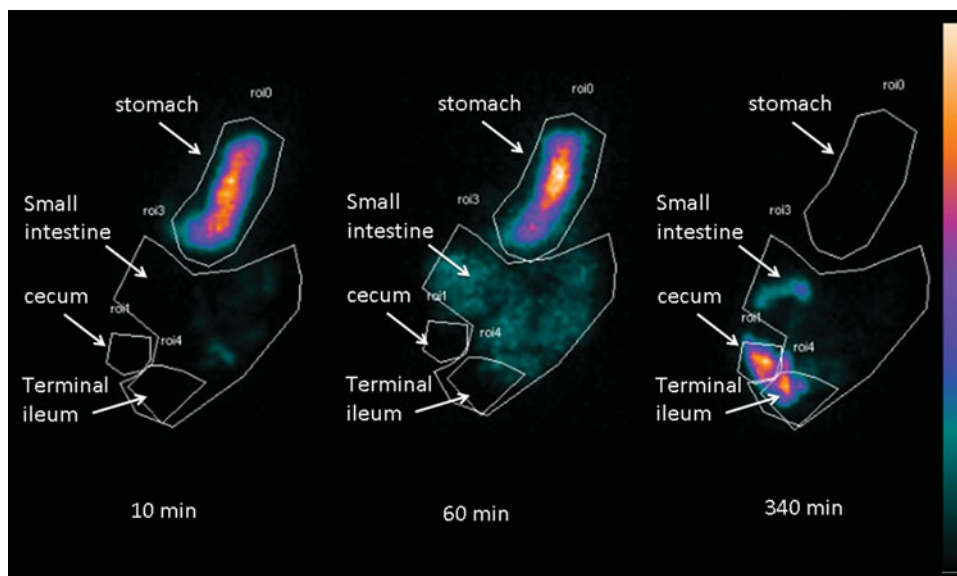


FIGURE 1. Anterior static images of a single patient at 10, 60, and 340 minutes after consumption of radiolabeled meal, demonstrating the regions of interest in the stomach, small intestine, terminal ileum, and cecum.

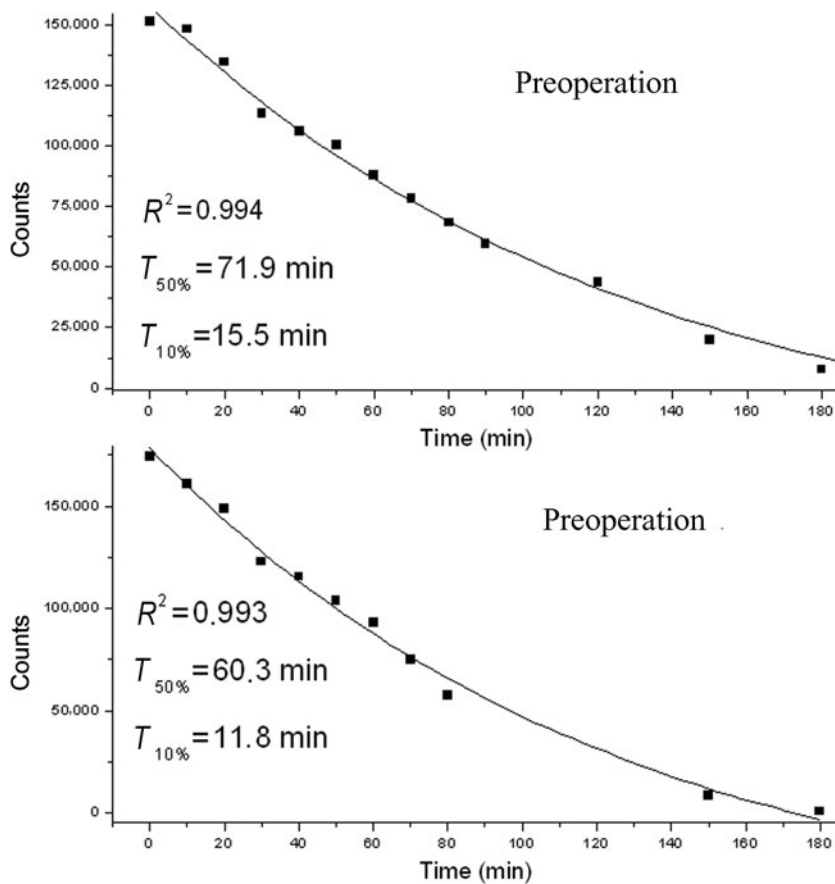


FIGURE 2. Indicative pre- and postoperative gastric emptying curves in a single patient.

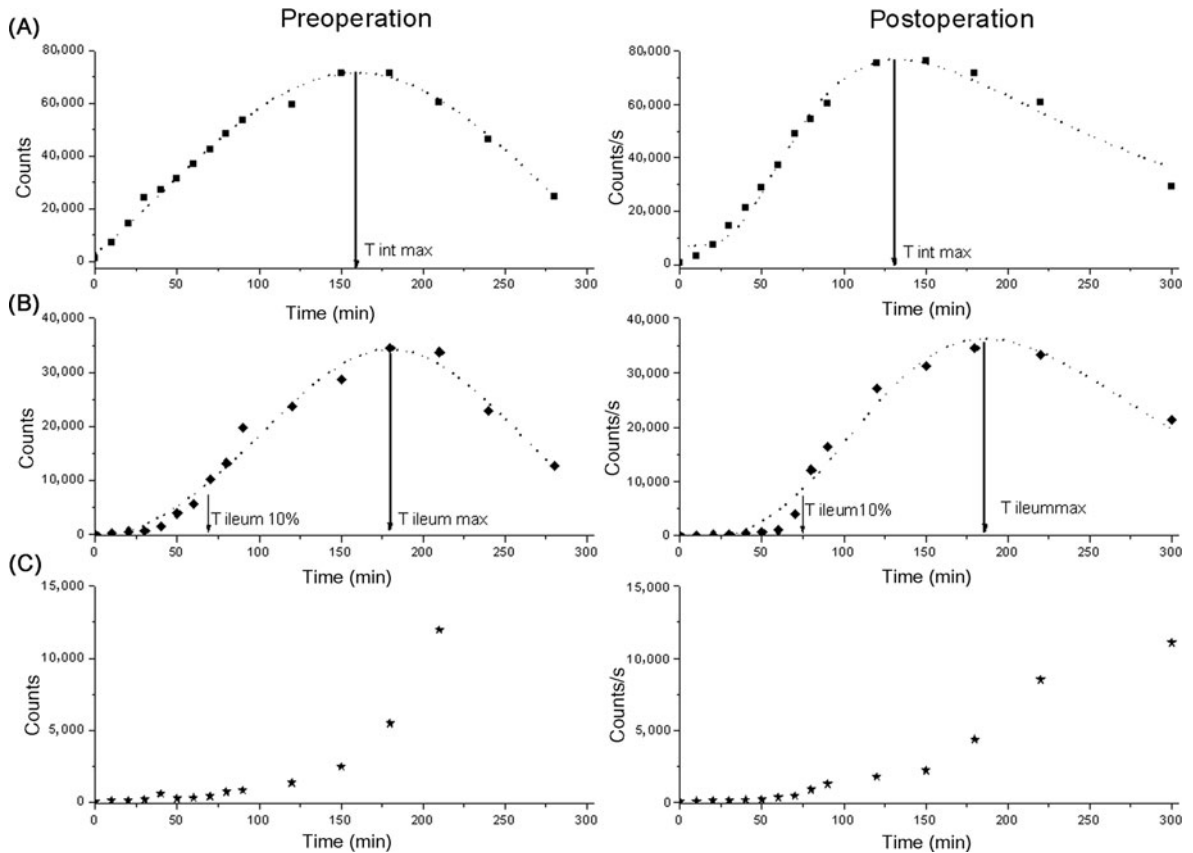


FIGURE 3. Indicative pre- and postoperative intestinal filling curves of a single patient for (A) the entire small bowel, (B) ileum, and (C) cecum.

TABLE 1. Initial and Postoperative Weight and Body Mass Index Alterations

	Preoperatively	6 th Postoperative Month	12 th Postoperative Month	24 th Postoperative Month
Weight (kg)	144 (96–201)	111* (66–180)	100* (60–168)	97* (63–160)
BMI (kg/m ²)	46.8 (35.8–62.5)	37.4* (28.2–53.2)	34.9* (25.6–51.7)	32.9* (24.1–50.9)
% EWL		40.3 (16.7–72.0)	60.4 (34.9–86.7)	65.7 (36.8–90.0)
% EBL		43.0 (18.2–79.8)	55.5 (26.6–96.0)	67.9 (28.6–104.8)

Values are expressed as median (range).

**P* < 0.05 postoperative versus preoperative values.

BMI indicates body mass index; EWL, Excess Weight Loss; EBL, Excess Body Mass Index Loss.

the pylorus.^{18,19} This same phase indicates the time from the end of the meal to the initiation of emptying into the duodenum and small intestine. The T gastric 10% was found to be significantly decreased after SG from 15.5 minutes (range, 6.5–24.2 min) preoperatively to 8.4 minutes (range, 3.0–22.4) postoperatively (*P* < 0.05). T gastric 1/2 was also found to be accelerated significantly postoperatively from 61.7 minutes (range, 37–94.3 minutes) preoperatively to 49.1 minutes (range, 22.4–92.1 minutes) postoperatively (*P* < 0.05) (Table 2).

Small Bowel Motility

T intestinal max (Fig. 3A) was also found to be accelerated after SG from 141.5 minutes preoperatively (range, 86–218 minutes) to 110.5 minutes (range, 49–175 minutes) postoperatively (*P* < 0.05) (Table 2).

Initiation of filling of the terminal ileum from meal completion (Fig. 3B) was found to commence earlier after SG: T ileum 10% from 95 minutes (range, 47–160 minutes) preoperatively was reduced to 78 minutes (range, 30–124 minutes) postoperatively (*P* < 0.05) (Table 2).

The small bowel transit time (duodenal to terminal ileum transit) was found to be accelerated after SG from 71.8 minutes (range, 38–141 minutes) preoperatively to 62.6 minutes (range, 25–118 minutes) postoperatively (*P* < 0.05) (Table 2).

To confirm the fact that small bowel transit time is accelerated independently after SG and not only secondary to gastric emptying acceleration, the rank correlation test was used to correlate the differences resulting postoperatively in T gastric 1/2 (D TG 1/2 = preoperative T gastric 1/2 – postoperative T gastric 1/2) with the differences in T intestinal max (D T Int max = preoperative T intestinal max – postoperative T intestinal max) and differences in T gastric 10% (D TG

TABLE 2. Gastric Emptying, Small Bowel Motility, and Cecal Filling Pre- and Postoperatively

	Preoperatively	Postoperatively
TG lag (min)	15.5 (6.2–24.2)	8.4* (3.0–22.4)
TG 1/2 (min)	61.7 (37.0–94.3)	49.1* (22.4–92.1)
T Int max (min)	141.5 (86–218)	110.5* (49–175)
T II 10% (min)	95 (47–160)	78* (30–124)
T Cf in (min)	182 (120–275)	210* (142–310)
T DIt (min)	71.8 (38–141)	62.6* (25–118)
T ICVt (min)	102 (27–275)	126* (75–310)

Values are expressed as median (range).

* $P < 0.05$.

T Cf in indicates cecal filling initiation; T DIt, duodenal to terminal ileum transit; TG lag, 10% gastric emptying; TG 1/2, 50% gastric emptying; T ICVt, ileocecal valve transit; T II 10%, 10% terminal ileum filling; T Int max, maximal intestinal filling.

lag = preoperative T gastric 10% – postoperative T gastric 10%) with differences in T ileum 10% (D T II 10% = preoperative T ileum 10% – postoperative T ileum 10%). In both situations no correlation between the aforementioned differences was found ($P > 0.05$).

Cecum and Ileocecal Valve Function

On the contrary, initiation of cecal filling from meal completion (Figs. 3B, C) was found to be delayed after SG: from 182 minutes (range, 120–275 minutes) preoperatively to 210 minutes (range, 142–310 minutes) postoperatively ($P < 0.05$) (Table 2).

In addition, T ICVt was also found to be delayed after SG from 102 minutes (range, 27–275 minutes) preoperatively to 126 minutes (range, 75–310 minutes) postoperatively ($P < 0.05$) (Table 2).

Motility Changes and Weight Loss

In an attempt to ascertain whether changes in gastric emptying and small bowel motility after laparoscopic SG are related and may predict weight loss, we correlated the % excess body mass index loss at the 1st, 3rd, 6th, 9th, 12th, 18th, and 24th postoperative month, with the percent difference between the pre and postoperative values of T gastric 10%, T gastric 1/2, T intestinal max, T cecal filling initiation, DTI t, and ICVt, using the equation percent D = [(Tpostop – Tpreop)/Tpreop] × 100. Statistically significant correlation was found only between % excess body mass index loss at 9, 12, 18, and 24 months and percent difference in T gastric 1/2 ($P < 0.05$) and between % excess body mass index loss at 24th postoperative month and percent difference in T gastric 10% ($P < 0.05$). Therefore, only the changes in gastric motility were found to be related to weight loss. In particular, T gastric 1/2 was an independent predictor of weight loss from the 9th and up to the 24th postoperative month after laparoscopic SG, whereas changes in T gastric 10% were related with weight loss only at the 24th postoperative month.

DISCUSSION

Gastrointestinal motility is an integrated process, including myoelectrical and contractile activity, tone, compliance, and transit.³⁰ These different aspects of motility are regulated by complex mechanisms involving the central nervous system, local neuronal control, and circulating neurohormonal substances. Motility is a function of greatest importance as it interferes with the ability of the gastrointestinal tract to ingest, transport, and absorb food as well as with the regulation of satiety and appetite.²² Although knowledge constantly increases on the physiology of gastric and intestinal motility, many aspects remain to be explained further.

Alterations in gastrointestinal motility have been observed in obese patients^{22,31,32} and could contribute to the development and maintenance of obesity.²² Most of the bariatric operations construct a “modified” gastrointestinal tract with an altered anatomy and physiology, resulting in a variable degree of changed motility.

SG is one of the bariatric procedures that is becoming increasingly popular as a sole intervention, mainly because it is effective (with a % excess body mass index loss from 36% to 85%), safe (with a complication rate of 6.2%), and relatively easier to perform than gastric bypass without the need for anastomoses, causing a minimal alteration in the anatomy of the gastrointestinal tract.¹⁷ The majority of researchers have shown that it is not a restrictive procedure as initially thought^{18,19} but rather acts by altering gastrointestinal motility in parallel with alterations in gastrointestinal hormones,²³ indicating that complex pathophysiological changes arise from an apparently simple process such as the excision of the gastric fundus during SG.

According to our results, patients submitted to laparoscopic SG had satisfactory weight loss at 24 months, with a median % excess body mass index loss of 67.9% (range, 28.6–104.8) and a median % excess weight loss of 65.7% (range, 36.8–90.0). In this study, gastrointestinal scintigraphy with a radiolabeled semisolid meal revealed accelerated gastric emptying in the lag phase, when the initial mixing and processing of the food take place, and in T gastric 1/2 which represents the time needed for the stomach to empty 50% of its content to the duodenum. This is in accordance with previous studies with a solid meal conducted by our team^{18,19} and with other researchers studying liquid and solids²⁰ or even a solid meal in patients with diabetes who underwent laparoscopic SG.²¹ Berstine et al³³ failed to show this acceleration, but their surgical technique was slightly different. Although the antrum was preserved, as in our study, the bougie used was significantly larger (48-Fr) than the one we use (34-Fr). It should be noted that other studies confirming gastric emptying acceleration use even smaller bougies (32-Fr) combined with partial antrum resection.²¹

Nevertheless, our main scope was to evaluate postoperative alterations in small intestinal motility, an area much more obscure than the stomach. Multiple factors control food arrival and exit rates. We therefore tried to segmentalize food transition through the various parts of the small intestine to have a more detailed view than provided by other researchers who managed to show small bowel transit acceleration after SG, just by detecting earlier arrival to the ileocecal area.²¹ We showed that the total amount of food digested collects in the small intestine faster after SG with an accelerated T intestinal max and reaches the area of terminal ileum more rapidly, as indicated by an accelerated T ileum 10%. To address the issue of whether or not this acceleration is due to faster gastric emptying or it occurs in addition to that, we isolated the small bowel transit time by subtracting the time needed by 10% of the meal to reach the duodenum (start of the path) from the time needed for the same amount of food to reach the terminal ileum (end of the path). We chose to define the end of the path as the terminal ileum and not the ileocecal area²¹ or the cecum³⁴ as did other researchers, because previous studies showed that the terminal ileum corresponds to a “reservoir” area of relative stasis before the meal gradually passes to the cecum.²⁷ Our results illustrate that small bowel transit (as defined by T Duodenal to ileum transit) is accelerated independently after SG and not only because of faster gastric emptying. This is an important finding as it indicates that SG acts not only on the stomach (something expected as this is the anatomical area restructured by the operation) but also independently on the small intestine as a whole, suggesting more complex mechanisms of action.

In addition, the area of the ileocecal valve was studied separately and it was shown that although the meal reaches the terminal

ileum faster after SG, it arrives at the cecum later because cecal filling initiation is delayed postoperatively. A possible explanation for this could be a delay caused in the function of the ileocecal valve, as the T ICVt time is also increased postoperatively. This last observation is of special importance as it could provide an explanation for previous studies that showed early resolution of diabetes mellitus after SG and amelioration of glucose tolerance.^{9–11} These findings cannot be attributed to weight loss alone, as they occur before major weight reduction¹⁰ and even in the immediate postoperative period.^{9,11} Our results showed that extension of food contact time with the area of the terminal ileum occurs after SG (with an earlier entry and later exit), thus possibly accounting for an early and prolonged stimulation of intestinal L cells producing incretins capable of ameliorating glycemic control. This implication is confirmed by findings of our team and others showing increased postprandial levels of peptide-YY^{23,35} and glucagon-like peptide-1³⁵ after SG.

Yehoshua et al³⁶ showed that after the removal of the gastric fundus in SG, higher intraluminal pressures in the sleeve part are noted and the sleeve is deprived of recognizable peristalsis along with accelerated propulsion and emptying in the antrum. This observation could possibly explain our findings because sleeve pouch distension and the resulting increased intragastric pressure can stimulate antral and duodenal activity in a response called “corporal-antral reflex.”^{37,38} Furthermore, increased intragastric pressure is known to influence the gastric emptying rate in a proportional way, causing acceleration, particularly for liquids.³⁹ In addition, the loss of the gastric pacemaker (found in the midcorpus along the greater curve, 5–7 cm aboard to the cardia) after SG could also play a role in the motility changes after the operation. Experience with classic transverse gastrectomies shows that after gastric transection a new pacemaker with a slower frequency appears in the distal stomach.⁴⁰ Unfortunately, electrogastrographic studies in patients with SG are missing, but studies conducted in morbidly obese patients, in fed and fasting states compared with lean controls, revealed accelerated gastric emptying associated with bradygastria.⁴¹ Presumably after SG, a slower gastric pacemaker takes over and this could be combined with decreased slow wave frequencies and faster gastric emptying, but this is a hypothesis that needs further investigation.

Although these findings could imply some possible mechanisms related to the acceleration of gastric emptying after SG, changes in small bowel motility and ileocecal valve functions are even more difficult to explain with known physiological mechanisms.²⁹ In particular, the area of the ileocecal valve is still very obscure and although there is evidence of the presence of a discrete muscular sphincter in the ileocecal junction,^{42–44} defined as “ileocolonic sphincter,” the exact parameters regulating its function are unknown. Neuronal, humoral, and local stimuli may play pivotal roles and attribute to the area of the distal ileum and ileocolonic sphincter a relatively independent activity, but specific substances, transmitters, and reflexes are still unidentified.²⁹

Finally in this obscure field of uncertainty, the alterations resulting in the gut hormone profile and leptin levels after SG^{23,35} could play an important role in the interpretation of our results, as it is known that gastrointestinal hormones are closely related to appetite control⁴⁵ and to gastrointestinal motility regulation.^{46–50} It has been reported that ghrelin levels²³ as well as fasting and postprandial leptin and amylin levels³⁵ are reduced after SG in morbidly obese patients, while postprandial glucagon-like peptide-1³⁵ and peptide-YY levels^{23,35} are increased. From the above-mentioned observations, only the alterations in postoperative leptin and amylin levels could account for the enhanced gastric and intestinal motility,^{48,49} but further studies are needed to prove this.

Specifically, leptin reduction can be associated with an enhancement in gastric and intestinal motility, given that in animal mod-

els leptin deficiency results in increased jejunal response to cholecystokinin, accelerated gastric emptying, and increased proximal intestinal transit.⁴⁸ In addition, amylin reduction could also be associated with accelerated gastric and intestinal motility, as there are studies associating high amylin levels with decreased gastric emptying⁴⁹ and an inhibitory response on ileal smooth muscle cells, as well as with inhibition of the electrically induced release of acetylcholine by myenteric ganglia.⁵⁰

Another interesting finding was that from all the alterations in gastrointestinal transit times noted postoperatively, only relative differences in pre and postoperative values of T gastric $\frac{1}{2}$ and T gastric 10% were related to the observed weight loss. A possible interpretation could be that aside from the variable influences in gastrointestinal motility caused by SG, its main weight-regulating part is gastric acceleration. Because the ideal bougie size to be used for the gastric resection and the volume of the remaining antrum in SG are controversial issues among the bariatric community,⁵¹ this finding may stimulate research to identify which situation results in faster gastric emptying, and therefore, in greater postoperative weight loss.

Potential limitations of our study were the relatively small number of patients and the fact that we focused on bowel motility studies with scintigraphy alone, thus being unable to combine our findings with changes in myoelectrical activity or with incretin levels. In addition, we studied only semisolid meals, without a separate substudy for liquids. Finally, our study duration was limited to 6 hours, which precluded a more complete study of colon filling and activity.

In conclusion, acceleration in gastric and independently in intestinal motility was observed after SG, while T ICVt was delayed. These findings may indicate that SG leads to weight loss by causing complex alterations in gastrointestinal physiology and changes not only gastric but also global intestinal function. Early and prolonged food contact with the mucosa of the terminal ileum, as seen in our study, may confirm the hypothesis that neurohormonal changes occur after SG, capable of altering total gastrointestinal function and of improving the metabolic profile of the patient before substantial weight loss. Further studies are needed to elucidate the exact hormonal and neuromechanical changes taking place after this operation.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the Special Account for Research, University of Crete, for its financial support in the preparation of this manuscript.

REFERENCES

- Deitel M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes Surg*. 2003;13:329–330.
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404:635–643.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523–1529.
- Overweight, obesity, and health risk: National task force on the prevention and treatment of obesity. *Arch Intern Med*. 2000;160:898–904.
- Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature*. 2000;404:672–677.
- McTigue K, Harris R, Hemphill B, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Prevention Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2003;139:933–949.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:1724–1737.
- Migrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. 2009;35:518–523.
- Vidal J, Ibarzabal A, Nicolau J, et al. Short-term effects of sleeve gastrectomy on type 2 diabetes mellitus in severely obese subjects. *Obes Surg*. 2007;17:1069–1074.
- 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.

11. Rizzello M, Abbatini F, Casella G, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2010;20:50–55.
12. 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;17:185–192.
13. Santoro S, Milleo FQ, Malzoni CE, et al. Enterohormonal changes after digestive adaptation: five-year results of a surgical proposal to treat obesity and associated diseases. *Obes Surg*. 2008;18:17–26.
14. Wisen O, Johansson C. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion and absorption following a liquid test meal. *Metabolism*. 1992;41:390–395.
15. Baltasar A, Serra C, Perez N, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg*. 2005;15:1124–1128.
16. Almogy G, Crookes PF, Anthonie GJ. Longitudinal gastrectomy as a treatment for the high-risk super-obese patient. *Obes Surg*. 2004;14:492–497.
17. Brethauer S, Hammel J, Schauer P. Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:469–475.
18. Melissas J, Daskalakis M, Koukouraki S, et al. Sleeve gastrectomy—a food limiting operation. *Obes Surg*. 2008;18:1251–1256.
19. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J, et al. Sleeve gastrectomy—a restrictive procedure? *Obes Surg*. 2007;17:57–62.
20. Braghetto I, Davanzo C, Korn O. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg*. 2009;19:1515–1521.
21. Shah S, Shah P, Todkar J. Prospective controlled study of effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on small bowel transit time and gastric emptying half-time in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;4:152–157.
22. Xing J, Chen JO. Alterations of gastrointestinal motility in obesity. *Obes Res*. 2004;12:1723–1732.
23. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfaretzos F. 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.
24. Deitel M, Gawdat K, Melissas J. Reporting weight loss 2007. *Obes Surg*. 2007;17:565–568.
25. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med Technol*. 2008;36:44–54.
26. Ziessman H, Fahey F, Atkins F, et al. Standardization and quantification of radionuclide solid gastric-emptying studies. *J Nucl Med*. 2004;45:760–764.
27. Read NW, Al-Janabi MN, Holgate AM, et al. Simultaneous measurement of gastric emptying, small bowel residence and colonic filling of a solid meal by the use of the gamma camera. *Gut*. 1986;27:300–308.
28. Bennik R, Peeters M, Van den Maegdenbergh V, et al. Evaluation of small-bowel transit for solid and liquid test meal in healthy men and women. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:1560–1566.
29. Philips SF, Quigley EM, Kumar D, et al. Motility of the ileocolonic junction. *Gut*. 1988;29:390–406.
30. Hansen MB. Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol Res*. 2003;52:1–30.
31. Jones TF, Lin Z, Sarosiek I, et al. Assessment of gastric emptying and myoelectric activity in the morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2001;120:A1500.
32. Pieramico O, Malfertheiner P, Nelson DK, et al. Interdigestive gastroduodenal motility and cycling of putative regulatory hormones in severe obesity. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27:538–544.
33. Berstine H, Tzioni-Yehoshua RT, Groshar D, et al. Gastric emptying is not affected by sleeve gastrectomy—scintigraphic evaluation of gastric emptying after sleeve gastrectomy without removal of the gastric antrum. *Obes Surg*. 2009;19:293–298.
34. Mariani G, Pauwels EK, AlSharif A, et al. Radionuclide evaluation of the lower gastrointestinal tract. *J Nucl Med*. 2008;49:776–787.
35. Dimitriades E, Daskalakis M, Kampa M, et al. Alterations in gut hormones following laparoscopic sleeve gastrectomy [published online ahead of print October 26, 2012]. *Ann Surg*. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826e1846
36. Yehoshua RT, Eidelman LA, Stein M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy—volume and pressure assessment. *Obes Surg*. 2008;18:1083–1088.
37. Baumann T, Kuesters S, Grueneberger J, et al. Time-resolved MRI after ingestion of liquids reveals motility changes after laparoscopic sleeve gastrectomy—preliminary results. *Obes Surg*. 2011;21:95–101.
38. Rao SS, Vemuri S, Harris B, et al. Fundic balloon distention stimulates antral and duodenal motility in man. *Dig Dis Sci*. 2002;47:1015–1019.
39. Nelson T, Kohatsu S. The stomach as a pump. *Red J Gastroenterol*. 1971;3:65–70.
40. Hinder RA, Kelly KA. Human gastric pacemaker potential: site of origin, spread and response to gastric transection and proximal gastric vagotomy. *Am J Surg*. 1977;133:29–33.
41. Richard W, McCallum R, Jones T, et al. Assessment of gastric emptying and myoelectric activity in the morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2001;120:A290.
42. Gazet JC. The surgical significance of the ileo-caecal junction. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968;43:19–38.
43. Cohen S, Harris LD, Levitan R. Manometric characteristics of the human ileocecal junctional zone. *Gastroenterology*. 1968;54:72–75.
44. Kelley ML, Gordon EA, DeWeese JA. Pressure responses of canine ileocolonic junctional zone to intestinal distension. *Am J Physiol*. 1966;211:614–618.
45. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361:1187–1209.
46. Tack J, Depoortere R, Bisschops R, et al. Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut*. 2006;55:327–333.
47. Marathe C, Rayner K, Jones K, et al. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function [published online ahead of print June 22, 2011]. *Exp Diabetes Res*. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/edr/2011/279530>. Accessed May 2, 2012.
48. Kiely JM, Noh JH, Graewin SJ, et al. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice. *J Surg Res*. 2005;124:98–103.
49. Mayer AP, Durward A, Turner C, et al. Amylin is associated with delayed gastric emptying in critically ill children. *Intensive Care Med*. 2002;28:336–340.
50. Mulder H, Ekelund M, Ekblad E, et al. Islet amyloid polypeptide in the gut and pancreas: localization, ontogeny and gut motility effects. *Peptides*. 1997;18:771–783.
51. Deitel M, Gagner M, Erickson AL, et al. Third international summit: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2011;7:749–759.