



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΚΤΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ Μ.ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: κ. Ι.ΚΕΧΑΓΙΑΣ
Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών

ΠΑΤΡΑ 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΚΛΙΝΙΚΟ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΚΤΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΕΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ**

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΥ Μ.ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΓΕΝΙΚΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: κ. Ι.ΚΕΧΑΓΙΑΣ
Αν. Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών

ΠΑΤΡΑ 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κεχαγιάς Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών (επιβλέπων)

Γεωργόπουλος Νεοκλής, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Πανεπιστημίου Πατρών (μέλος)

Αλμπανόπουλος Κων/νος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (μέλος)

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κεχαγιάς Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Πανεπιστημίου Πατρών

Γεωργόπουλος Νεοκλής, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής Πανεπιστημίου Πατρών

Αλμπανόπουλος Κων/νος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλεξάκης Νικόλαος, Καθηγητής Χειρουργικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αλεξάνδρου Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Νταβλούρος Περικλής, Καθηγητής Παθολογίας - Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Γούμενος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Πατρών

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την παρούσα διδακτορική διατριβή, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνετέλεσαν ώστε να καταστεί αυτή επιτυχής. Κατ' αρχήν, θα ήθελα ιδιαίτερος να ευχαριστήσω το Δάσκαλό μου και επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Κεχαγιά για τη συνεχή παρότρυνη, την άρτια καθοδήγηση και την οικονομική υποστήριξη σε όλα τα στάδια υλοποίησης της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, θέλω να τον ευχαριστήσω για τη συμβολή του στην εκπαίδευση μου κατά τη διάρκεια της ειδίκευσής μου και τη στήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της επιστημονικής μου πορείας.

Ευχαριστώ θερμά τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Νεοκλή Γεωργόπουλο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Κων/νο Αλμπανόπουλο, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για την τιμή που μου έκαναν. Ιδιαίτερος θέλω να ευχαριστήσω τον Ομότιμο Καθηγητή κ. Θεόδωρο Αλεξανδρίδη, αφυπηρετήσαν μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την σημαντική συμβολή του στην τελική διαμόρφωση της μελέτης, όπως και τον Καθηγητή κ. Δημήτριο Γούμενο και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ευάγγελο Παπαχρήστου για την πολύπλευρη υποστήριξή τους.

Περισσότερο από όλους, όμως, θέλω να ευχαριστήσω τον εκλιπόντα πατέρα μου Μιλτιάδη και τη μητέρα μου Ειρήνη για την αυταπάρνησή τους και την αυτοθυσία τους· τη σύντροφο της ζωής μου Αγγελική για την αμέριστη συμπαράστασή της, την αγάπη της και την υπομονή της· την κόρη μας Κων/να και τον έξι μηνών γιο μας για την ευτυχία που έχουν φέρει στη ζωή μας.

Χαράλαμος Λαμπρόπουλος

Οκτώβριος 2021

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	5
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	13
1.1 Εισαγωγή.....	14
1.2 Ορισμός και ταξινόμηση της παχυσαρκίας.....	16
1.2.1 Ορισμός και ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το BMI.....	16
1.2.2 Ορισμός και ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση την κατανομή του λίπους.....	17
1.3 Επιδημιολογία - επιπολασμός της παχυσαρκίας.....	20
1.3.1 ΗΠΑ.....	20
1.3.2 Ευρώπη.....	20
1.3.3 Ελλάδα.....	21
1.4 Αιτιολογία - προδιαθεσικοί παράγοντες για παχυσαρκία.....	23
1.4.1 Γενετικοί παράγοντες.....	24
1.4.2 Διατροφικοί παράγοντες.....	25
1.4.3 Παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής.....	26
1.4.4 Κοινωνικο-οικονομικοί και εθνολογικοί παράγοντες.....	26
1.4.5 Ενδοκρινικές διαταραχές.....	27
1.4.6 Φαρμακευτικοί παράγοντες.....	27
1.4.7 Ψυχολογικοί παράγοντες.....	28
1.5 Ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου.....	29
1.5.1 Η πρόσληψη της ενέργειας.....	29
1.5.2 Η κατανάλωση της ενέργειας.....	31
1.5.3 Ο ρόλος του ΚΝΣ.....	32
1.5.4 Ο ρόλος του λιπώδους ιστού.....	35
1.5.5 Ο ρόλος του γαστρεντερικού συστήματος.....	36
1.5.6 Ο ρόλος του παγκρέατος.....	41
1.6 Συννοσηρότητες - συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας.....	43

1.6.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.....	43
1.6.2 Αρτηριακή υπέρταση.....	44
1.6.3 Δυσλιπιδαιμία.....	45
1.6.4 Μεταβολικό σύνδρομο.....	46
1.6.5 Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	46
1.6.6 Χρόνια νεφρική νόσος.....	48
1.6.7 Αποφρακτική άπνοια στον ύπνο.....	49
1.6.8 Σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας.....	49
1.6.9 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.....	50
1.6.10 Λιπώδης διήθηση του ήπατος (μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα).....	50
1.6.11 Χολολιθίαση και οξεία παγκρεατίτιδα.....	50
1.6.12 Κακοήθειες.....	51
1.6.13 Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση.....	51
1.6.14 Φλεβική ανεπάρκεια και θρομβώσεις κάτω άκρων.....	52
1.6.15 Οστεοαρθρίτιδα των γονάτων.....	52
1.6.16 Δερματικές παθήσεις.....	52
1.6.17 Γυναικολογικές διαταραχές και υπογονιμότητα.....	53
1.6.18 Στυτική δυσλειτουργία και υπογονιμότητα.....	53
1.6.19 Ψυχικές διαταραχές.....	54
1.6.20 Άλλες διαταραχές.....	54
1.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.....	55
1.7.1 Αρχική αντιμετώπιση.....	56
1.7.1.1 Δίαιτα.....	56
1.7.1.2 Άσκηση.....	57
1.7.1.3 Συμπεριφορική θεραπεία.....	57
1.7.2 Θεραπεία δεύτερης γραμμής.....	58
1.7.2.1 Φαρμακευτική αγωγή.....	58

1.7.2.2 Διάφορες ειδικές συσκευές.....	60
1.7.2.3 Βαριατρική χειρουργική.....	62
1.8 Βαριατρικές επεμβάσεις.....	66
1.8.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις.....	66
1.8.2 Προεγχειρητικός έλεγχος.....	68
1.8.3 Τύποι βαριατρικών επεμβάσεων.....	69
1.8.4 Ιστορικές επεμβάσεις.....	70
1.8.4.1 Νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη.....	70
1.8.4.2 Γαστροπλαστικές.....	71
1.8.5 Σύγχρονες επεμβάσεις.....	73
1.8.5.1 Γαστρικός δακτύλιος.....	73
1.8.5.2 Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y.....	74
1.8.5.3 Γαστρική παράκαμψη μίας αναστομωσης.....	77
1.8.5.4 Χολοπαγκρεατική εκτροπή.....	78
1.8.5.5 Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη.....	80
1.8.5.6 Δωδεκαδακτυλοειλεϊκή παράκαμψη μίας αναστόμωσης με επιμήκη γαστρεκτομή.....	81
1.8.5.7 Επιμήκης γαστρεκτομή.....	82
1.8.5.8 Γαστρική πτύχωση.....	84
1.8.6 Νοσηρότητα και θνητότητα.....	85
1.8.6.1 Διεγχειρητικές και πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές.....	86
1.8.6.2 Όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές.....	87
1.8.7 Επιλογή της κατάλληλης επέμβασης.....	90
1.9 Μηχανισμοί απώλειας βάρους και βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου στη βαριατρική χειρουργική.....	92
1.9.1 Περιορισμός στη θερμιδική πρόσληψη και δυσασπορρόφηση.....	92
1.9.2 Μεταβολές στην όρεξη και το αίσθημα του κορεσμού.....	93
1.9.3 Μεταβολές στην κατανάλωση ενέργειας.....	94

1.9.4 Μεταβολές στις διατροφικές συνήθειες.....	95
1.9.5 Οι θεωρίες του “πρόσθιου” και του “οπίσθιου” εντέρου.....	95
1.9.6 Ο ρόλος των χολικών οξέων.....	96
1.9.7 Ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου.....	97
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	99
2.1 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.....	100
2.1.1 Εισαγωγή - σκοπός.....	100
2.1.2 Υλικό και μέθοδοι.....	102
2.1.2.1 Αναζήτηση της βιβλιογραφίας.....	102
2.1.2.2 Αξιολόγηση και επιλογή της βιβλιογραφίας.....	102
2.1.2.3 Ταξινόμηση της επιλεγμένης βιβλιογραφίας.....	102
2.1.2.4 Μελέτες σε πειραματόζωα.....	103
2.1.3 Η έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY πριν από τη διενέργεια βαριατρικής επέμβασης.....	104
2.1.3.1 Η έκκριση της γκρελίνης.....	104
2.1.3.2 Η έκκριση του GLP-1.....	106
2.1.3.3 Η έκκριση του PYY.....	107
2.1.3.4 Παρατηρήσεις.....	108
2.1.4 Οι μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά από RYGB και SG.....	110
2.1.4.1 Οι μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης.....	110
2.1.4.2 Οι μεταβολές της έκκρισης του GLP-1 και του PYY.....	111
2.1.4.3 Παρατηρήσεις.....	112
2.1.5 Η έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY σε σχέση με την απώλεια βάρους μετά από RYGB και SG.....	115
2.1.5.1 Μελέτες σε ποντίκια.....	115
2.1.5.2 Μελέτες σε ανθρώπους.....	116
2.1.5.3 Παρατηρήσεις.....	123
2.1.6 Περιορισμοί.....	125

2.1.7 Συμπεράσματα.....	127
2.2 Κλινική μελέτη.....	129
2.2.1 Εισαγωγή - σκοπός.....	129
2.2.2 Υλικό και μέθοδοι.....	131
2.2.2.1 Σχεδιασμός της μελέτης και άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη	131
2.2.2.2 Χειρουργική τεχνική.....	133
2.2.2.3 Δείγματα αίματος και βιοχημική ανάλυση.....	134
2.2.2.4 Στατιστική ανάλυση.....	134
2.2.3 Αποτελέσματα.....	136
2.2.3.1 Ασθενείς με SG.....	136
2.2.3.2 Ασθενείς με BPD/RYGB-LL.....	139
2.2.3.3 Η έκκριση του PYY ανεξάρτητα από το είδος της βαριατρικής επέμβασης.....	139
2.2.4 Συζήτηση.....	143
2.2.5 Περιορισμοί.....	147
2.2.6 Συμπεράσματα.....	148
Περίληψη.....	149
Abstract.....	150
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	151

Στη μνήμη του Πατέρα μου

Στην Αγγελική

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει σχεδόν τριπλασιαστεί παγκοσμίως από το 1975. Το 2016, το 13% των ενηλίκων ατόμων παγκοσμίως, ήτοι περισσότεροι από 650 εκατομμύρια ενήλικες, έπασχαν από παχυσαρκία¹. Πέρα όμως από την αύξηση του ποσοστού των ατόμων που πάσχουν από παχυσαρκία, ακόμα πιο ανησυχητική είναι η αύξηση του επιπολασμού των σοβαρών μορφών παχυσαρκίας. Μεταξύ του 1986 και του 2000, ο επιπολασμός της σοβαρής παχυσαρκίας (severe obesity - body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m²) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) τετραπλασιάστηκε, ενώ ο επιπολασμός της υπερβολικής παχυσαρκίας (super obesity - BMI ≥ 50 kg/m²) πενταπλασιάστηκε².

Περισσότερες από 60 χρόνιες παθήσεις έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους συχνότερους παράγοντες κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τις κακοήθειες, τις δύο κύριες αιτίες θανάτου στο Δυτικό Κόσμο³. Ωστόσο, από το 2013 η Αμερικανική Ιατρική Ένωση (American Medical Association - AMA) έχει αναγνωρίσει την παχυσαρκία ως νόσο αυτή καθ'αυτή και όχι απλώς ως ένα παράγοντα κινδύνου για άλλες παθήσεις. Η παχυσαρκία θεωρείται πλέον μία ξεχωριστή χρόνια πάθηση που συνδέεται με διαταραχές τις όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου, με ενδοκρινικές διαταραχές, καθώς και διαταραχές της σηματοδότησης από το πεπτικό σύστημα και το λιπώδη ιστό. Συνεπώς, η περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας που ευνοεί τη συσσώρευση πλεονάζοντος λιπώδους ιστού είναι απαραίτητη για τη συνεχή βελτίωση της πρόληψης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας⁴.

Η παχυσαρκία, εκτός από τις δυσμενείς επιδράσεις στα άτομα που πάσχουν από αυτή, έχει και σημαντικές κοινωνικο-οικονομικές επιδράσεις καθώς και επιδράσεις στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Τα άτομα με παχυσαρκία κατέχουν λιγότερο καλά αμειβόμενες θέσεις εργασίας, απουσιάζουν περισσότερες ημέρες ανά έτος από την εργασία τους και το ετήσιο κόστος της υγειονομικής τους περίθαλψης είναι κατά μέσο όρο 1.429 δολάρια υψηλότερο σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους^{5,6,7,8}. Το 2008, τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) των ΗΠΑ

υπολόγισαν ότι το συνολικό ετήσιο κόστος της παχυσαρκίας ανέρχεται στα 147 δισεκατομμύρια δολάρια⁸.

Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της σοβαρής παχυσαρκίας. Η αύξηση του ποσοστού των ατόμων με σοβαρές μορφές παχυσαρκίας οδήγησε στη διάδοση και την επικράτηση της βαριατρικής χειρουργικής. Σχεδόν 580.000 βαριατρικές επεμβάσεις διενεργήθηκαν παγκοσμίως το 2014⁹. Η λαπαροσκοπική προσέγγιση συνέβαλε στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της βαριατρικής χειρουργικής, με μείωση του ποσοστού των μετεγχειρητικών επιπλοκών και του χρόνου ανάρρωσης¹⁰. Η διαπίστωση ότι η βαριατρική χειρουργική έχει ως αποτέλεσμα ενοϊκές μεταβολικές επιδράσεις (π.χ. βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης) πριν από την επίτευξη σημαντικής απώλειας βάρους, κατέστησε σαφές ότι οι μηχανισμοί δράσης των βαριατρικών επεμβάσεων είναι περισσότερο σύνθετοι από ότι αρχικά εθεωρείτο. Η αναγνώριση της παρουσίας νευρο-ορμονικών μετεγχειρητικών μηχανισμών και των οφελών τους οδήγησε στην ανάπτυξη της “μεταβολικής” χειρουργικής. Η μεταβολική χειρουργική αποτελεί, πλέον, ένα μέσο παρέμβασης στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και του μεταβολισμού μέσω τροποποίησης της ανατομίας της γαστρεντερικής οδού¹¹.

1.2 Ορισμός και ταξινόμηση της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με την Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), το υπερβολικό σωματικό βάρος και η παχυσαρκία ορίζονται ως η αυξημένη συσσώρευση λιπώδους ιστού στο σώμα που μπορεί να βλάψει την υγεία¹. Ωστόσο, ο ορισμός αυτός δεν είναι ξεκάθαρος και εφαρμόσιμος σε ευρεία κλίμακα, αφενός γιατί δεν υπάρχει σαφές όριο μεταξύ φυσιολογικής και παθολογικής συσσώρευσης λιπώδους ιστού και αφετέρου γιατί η ακριβής μέτρηση του σωματικού λίπους δεν είναι εύκολη. Για τους παραπάνω λόγους, ο WHO έχει επισημάνει ότι ο πρακτικός ορισμός της παχυσαρκίας βασίζεται στο δείκτη σωματικής μάζας (body mass index, BMI)^{12,13}.

1.2.1 Ορισμός και ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το BMI

Ο BMI (ή δείκτης Quetelet) ορίζεται ως ο λόγος του σωματικού βάρους σε χιλιόγραμμα προς το ύψος σε μέτρα στο τετράγωνο (Kg/m^2). Ο BMI υπολογίζεται εύκολα, είναι αξιόπιστος, και συσχετίζεται με το ποσοστό του λιπώδους ιστού και της λιπώδους μάζας¹⁴. Επιπλέον, ο BMI αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας σε επίπεδο πληθυσμού¹⁵.

Ο WHO και το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health, NIH) έχουν υιοθετήσει την ταξινόμηση του σωματικού βάρους με βάση το BMI σε έξι κατηγορίες, οι οποίες αντιπροσωπεύουν διαφορετικό κίνδυνο για συνοδά (ιδίως καρδιαγγειακά) νοσήματα της παχυσαρκίας (**Πίνακας 1**)^{13,15,16,17}.

Η παχυσαρκία κατηγορίας II και III συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα ανεξάρτητα αιτιολογίας¹⁸. Για αυτό το λόγο, όταν ο BMI είναι μεγαλύτερος ή ίσος με $35 \text{ Kg}/\text{m}^2$ η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται νοσογόνος ή κλινικά σοβαρή. Η παχυσαρκία κατηγορίας III χαρακτηρίζεται ως κακοήθης και διακρίνεται περαιτέρω σε: α) παχυσαρκία με BMI $50\text{-}59,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (super obesity) και β) παχυσαρκία με BMI $\geq 60 \text{ Kg}/\text{m}^2$ (super super obesity). Τα άτομα που ανήκουν στην τελευταία κατηγορία διατρέχουν εξαιρετικά απειλητικό κίνδυνο για τη ζωή τους.

Πίνακας 1: Ταξινόμηση του σωματικού βάρους με βάση το BMI και συσχέτιση με τον κίνδυνο για συνοδά νοσήματα (National Health and Nutrition Examination Survey: Centers for Disease Control and Prevention Growth Charts for the United States, 2000).

Κατηγορία	BMI (Kg/m ²)	Κίνδυνος για συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας
Κακή θρέψη	< 18,5	Χαμηλός (αυξημένος κίνδυνος για άλλες κλινικές καταστάσεις)
Φυσιολογικό βάρος	18,5-24,9	Μέσος όρος
Υπέρβαρος	25-29,9	Ήπια αυξημένος
Παχυσαρκία, κατηγορία I	30-34,9	Μέτριος
Παχυσαρκία, κατηγορία II	35-39,9	Σοβαρός
Παχυσαρκία, κατηγορία III (σοβαρή παχυσαρκία)	>40	Πολύ σοβαρός

Η χρήση του BMI για τον ορισμό και την ταξινόμηση της παχυσαρκίας υπόκειται σε αρκετούς περιορισμούς. Κατ' αρχάς, η χρήση του BMI σε παιδιά, εφήβους, έγκυες γυναίκες, ηλικιωμένους και άτομα που επιδίδονται σε ανάπτυξη του μυϊκού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε ψευδή συμπεράσματα. Στα παιδιά και στους εφήβους, η ταξινόμηση της παχυσαρκίας γίνεται με βάση τις καμπύλες ανάπτυξης (National Center of Health Statistics). Η χρήση του BMI σε ηλικιωμένα άτομα ή σε άτομα που επιδίδονται σε ανάπτυξη του μυϊκού συστήματος μπορεί να υποεκτιμήσει ή να υπερτιμήσει, αντίστοιχα, το ποσοστό του λιπώδους ιστού. Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι η σχέση μεταξύ του ποσοστού του λιπώδους ιστού και του BMI είναι διαφορετική μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι δυσμενείς επιδράσεις της παχυσαρκίας να επιτυγχάνονται σε χαμηλότερη τιμή BMI σε ορισμένους πληθυσμούς (όπως άτομα από τη Νότια Ασία), ενώ σε άλλους πληθυσμούς (όπως οι έγχρωμοι) να επιτυγχάνονται σε υψηλότερη τιμή BMI σε σύγκριση με τους Καυκάσιους^{19,20,21}.

1.2.2 Ορισμός και ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση την κατανομή του λίπους

Αν και ο BMI είναι διεθνώς αποδεκτός και χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση της παχυσαρκίας, οι πληροφορίες που παρέχει για τη σύνθεση του σώματος και την κατανομή του σωματικού λίπους δεν είναι ακριβείς²². Η κατανομή του σωματικού

λίπους μπορεί να είναι κεντρικού ή περιφερικού τύπου. Τα άτομα με κεντρικού τύπου κατανομή του σωματικού λίπους (κοιλιακή ή σπλαγχνική παχυσαρκία) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο, ανεξάρτητα από το συνολικό λιπώδη ιστό^{23,24,25,26,27,28}. Η περίμετρος μέσης συσχετίζεται ισχυρά με την εναπόθεση του σπλαγχνικού λίπους και ως εκ τούτου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της κοιλιακής παχυσαρκίας^{29,30}.

Η περίμετρος μέσης μετράται με μία εύκαμπτη ταινία (μεζούρα) η οποία τοποθετείται οριζοντίως στο επίπεδο που ορίζουν οι λαγόνιες ακρολοφίες, όπως φαίνεται από πρόσθια όψη. Τιμές περιμέτρου μέσης ≥ 102 εκ. για τους άντρες και ≥ 88 εκ. για τις γυναίκες θεωρούνται υψηλές και συνδέονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιακές και μεταβολικές παθήσεις (Πίνακας 2)³¹. Ωστόσο, όπως και με το BMI, τα όρια της περιμέτρου μέσης που ορίζουν αυξημένο κίνδυνο ενδέχεται να είναι διαφορετικά μεταξύ διαφορετικών φυλετικών ομάδων. Άτομα από τη Νότια Ασία και την Ιαπωνία διαθέτουν υψηλότερο ποσοστό λιπώδους ιστού και σπλαγχνικού λίπους^{19,32}. Ως εκ τούτου, τιμές περιμέτρου μέσης ≥ 90 εκ. για τους άντρες και ≥ 80 εκ. για τις γυναίκες από την Ασία θεωρούνται παθολογικές.

Πίνακας 2: Περίμετρος μέσης ανάλογα με το φύλο και κίνδυνος ανάπτυξης σχετιζόμενων με την παχυσαρκία νοσημάτων (WHO, Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic, Report of a WHO Consultation, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000).

Κίνδυνος ανάπτυξης σχετιζόμενων με την παχυσαρκία νοσημάτων	Περίμετρος μέσης	
	Άντρες	Γυναίκες
Αυξημένος	94-102 εκ.	80-88 εκ.
Σημαντικά αυξημένος	≥ 102 εκ.	≥ 88 εκ.

Η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το BMI για αναγνώριση ενήλικων ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας, ιδιαίτερα αυτών με BMI 25-35 Kg/m² (Πίνακας 3). Σε άτομα με BMI ≥ 35 Kg/m² η μέτρηση της περιμέτρου μέσης πιθανόν δεν είναι απαραίτητη καθώς αυτά τα άτομα έχουν κατά κανόνα αυξημένες τιμές περιμέτρου μέσης.

Ο λόγος της περιμέτρου της μέσης προς την περίμετρο των ισχίων δεν πλεονεκτεί έναντι της μέτρησης μόνο της περιμέτρου της μέσης και σπανίως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Άλλες μέθοδοι, όπως η μέθοδος διπλής ενεργειακής

απορρόφησης (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA), η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, παρόλο που προσφέρουν μία περισσότερο αξιόπιστη εκτίμηση της κατανομής του λιπώδους ιστού, έχουν αυξημένο κόστος και χρησιμοποιούνται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς.

Πίνακας 3: Ταξινόμηση του σωματικού βάρους με βάση το BMI, την περίμετρο μέσης και τον κίνδυνο για συνοδά νοσήματα (Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998; 6:515).

Κατηγορία	BMI (Kg/m ²)	Κίνδυνος για συνοδά νοσήματα* εν συγκρίσει με το φυσιολογικό σωματικό βάρος	
		Περίμετρος μέσης:	
		Άντρες: 94-102 εκ. Γυναίκες: 80-88 εκ.	Άντρες: ≥ 102 εκ. Γυναίκες: ≥ 88 εκ.
Λιποβαρής	< 18,5	-	-
Φυσιολογικού βάρους [†]	18,5-24,9	-	-
Υπέρβαρος	25-29,9	Αυξημένος	Υψηλός
Παχύσαρκος, κατηγορία I	30-34,9	Υψηλός	Πολύ υψηλός
Παχύσαρκος, κατηγορία II	35-39,9	Πολύ υψηλός	Πολύ υψηλός
Παχύσαρκος,κατηγορία III (σοβαρή παχυσαρκία)	>40	Εξαιρετικά υψηλός	Εξαιρετικά υψηλός

* Κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις.

[†] Η αυξημένη περίμετρος μέσης μπορεί να αποτελεί δείκτη αυξημένου κινδύνου ακόμη και σε άτομα με φυσιολογικό βάρος.

1.3 Επιδημιολογία - επιπολασμός της παχυσαρκίας

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνει διαρκώς σε παγκόσμιο επίπεδο κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών. Ειδικότερα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας – προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία – αυξήθηκε από 3,2% το 1975 σε 10,8% το 2014 για τους άντρες, και από 6,4% σε 14,9% για τις γυναίκες³³. Το 2015, συνολικά 107,7 εκατομμύρια παιδιά και 603,7 εκατομμύρια ενήλικες έπασχαν από παχυσαρκία, με τον επιπολασμό της παχυσαρκίας να αυξάνει σχεδόν σε όλες τις χώρες και να διπλασιάζεται σε 70 χώρες από το 1980³⁴.

1.3.1 ΗΠΑ

Τα δεδομένα που αφορούν τον επιπολασμό της παχυσαρκίας στις ΗΠΑ προέρχονται από το σύστημα επιτήρησης των συμπεριφορικών παραγόντων κινδύνου (Behavioral Risk Factor Surveillance System, BRFS) και την εθνική έρευνα για την εξέταση της υγείας και της διατροφής (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) του εθνικού κέντρου για τα στατιστικά υγείας των ΗΠΑ (National Center for Health Statistics). Σύμφωνα με το BRFS, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις ΗΠΑ το 2014 ήταν 28,9%. Μεταξύ 1990 και 2010 παρατηρήθηκε μια δραματική αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας, τα οποία προς το παρόν φαίνονται να σταθεροποιούνται³⁵. Σύμφωνα με τη NHANES, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στις ΗΠΑ για το 2015 και το 2016 ήταν 37,9% για τους άντρες και 41,1% για τις γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας κατηγορίας III ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) – προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία – ανήλθε στο 7,7% το 2016 σε σχέση με 5,7% που ήταν το 2007³⁶.

1.3.2 Ευρώπη

Τα αποτελέσματα μελετών στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό συμφωνούν με την αυξητική τάση που παρουσιάζει η παχυσαρκία σε παγκόσμιο επίπεδο³³. Μεταξύ 28 Ευρωπαϊκών χωρών, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ανήλθε το 2014 στο 15,9% από 10,9% που ήταν μεταξύ 1998-2001. Ωστόσο, ευρεία διακύμανση των ποσοστών παχυσαρκίας παρατηρείται μεταξύ των διαφόρων χωρών. Τα υψηλότερα ποσοστά

παχυσαρκίας παρατηρούνται σε χώρες όπως η Μάλτα, η Ιρλανδία, η Ισλανδία, η Λετονία, η Ουγγαρία, η Εσθονία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Τουρκία, η Δημοκρατία της Τσεχίας, και η Σλοβενία^{37,38}. Η παχυσαρκία στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι πιο διαδεδομένη σε άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (21,4%) εν συγκρίσει με άτομα με μεσαίο (16,6%) ή υψηλό (11,6%) μορφωτικό επίπεδο³⁷. Επιπλέον, τα ποσοστά παχυσαρκίας φαίνεται να είναι υψηλότερα σε ηλικιωμένους, σε συνταξιούχους, σε άτομα που διαβιούν σε αγροτικές περιοχές, και σε άτομα με χαμηλή κοινωνικο-οικονομική θέση³⁸(**Εικόνα 1**).

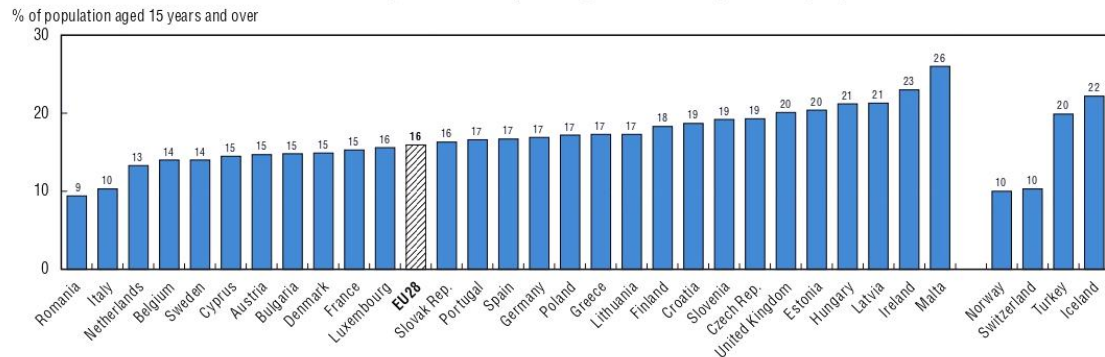
1.3.3 Ελλάδα

Σύμφωνα με τα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Στατιστικής Υπηρεσίας (Eurostat) και του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD), ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα είναι πάνω από τον Ευρωπαϊκό μέσο όρο. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα το 2014 ανήλθε στο 17,3% και παρέμενε σχετικά σταθερός εν συγκρίσει με το 2008 (17,6%). Σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο, 22,3% των ατόμων με χαμηλό, 14,4% των ατόμων με μεσαίο και 13,4% των ατόμων με υψηλό μορφωτικό επίπεδο έπασχαν από παχύσαρκια³⁷(**Εικόνα 1**).

Η μοναδική εθνική επιδημιολογική μελέτη για την παχυσαρκία σε Έλληνες ενηλίκους που διενεργήθηκε του 2006 κατέδειξε συνολικό επιπολασμό παχυσαρκίας στο 22,5%. Ειδικότερα, το 26% των αντρών άντρες και το 18.2% των γυναικών έπασχαν από παχυσαρκία. Τα ποσοστά παχυσαρκίας ήταν παρόμοια μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων στους άντρες, ενώ στις γυναίκες βρέθηκε ότι αυξάνουν προοδευτικά με την ηλικία. Επιπλέον, οι γυναίκες έπασχαν σε υψηλότερο ποσοστό από κεντρικού τύπου (κοιλιακή ή σπλαγχνική) παχυσαρκία σε σχέση με τους άντρες, ειδικότερα μετά την ηλικία των 50 ετών³⁹.

Εικόνα 1: Επιπολασμός της παχυσαρκίας μεταξύ διαφόρων Ευρωπαϊκών χωρών το 2014, σε σχέση με το μορφωτικό επίπεδο, και συγκριτικά με το 2000 και το 2008 (OECD. Overweight and Obesity Among Adults. Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing, 2016).

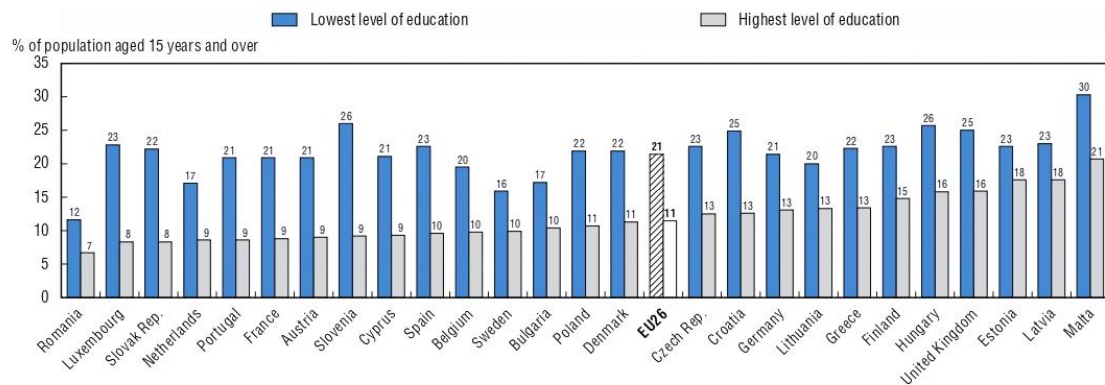
4.13. Self-reported obesity among adults, 2014 (or latest year)



Source: Eurostat, EHIS 2014; OECD Health Statistics 2016 for non-EU countries.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933429054>

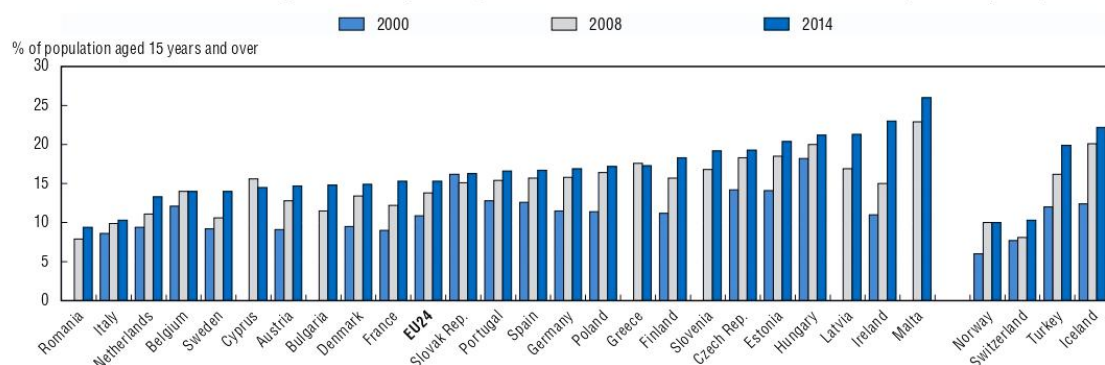
4.14. Self-reported obesity among adults in EU countries, by level of education, 2014



Source: Eurostat, EHIS 2014.

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933429054>

4.15. Trends in self-reported obesity among adults in EU countries, 2000, 2008 and 2014 (or latest years)



Source: Eurostat, EHIS 2008, 2014; OECD Health Statistics 2016 for non-EU countries and for 2000 data (based on national surveys).

StatLink <http://dx.doi.org/10.1787/888933429062>

1.4 Αιτιολογία - προδιαθεσικοί παράγοντες για παχυσαρκία

Η παχυσαρκία θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος. Περισσότεροι από 100 γονιδιακοί, ορμονικοί, φαρμακευτικοί, διατροφικοί, κοινωνικο-οικονομικοί, ψυχολογικοί παράγοντες και παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής έχουν αναγνωριστεί να εμπλέκονται στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας⁴⁰ (Εικόνα 2). Αυτοί οι παράγοντες διακρίνονται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς. Οι γενετικοί παράγοντες καθορίζουν μία προδιάθεση και αλληλεπιδρούν με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Η σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθορίζει, επίσης, την ηλικία έναρξης και τη βαρύτητα της παχυσαρκίας. Η παχυσαρκία σε νεαρή ηλικία είναι πιο πιθανό να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, ενώ η παχυσαρκία με έναρξη στην ενήλικη ζωή είναι πιο πιθανό να σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Εικόνα 2: Πολυπαραγοντική αιτιολογία της παχυσαρκίας.



1.4.1 Γενετικοί παράγοντες

Κλινικές μελέτες σε οικογένειες, σε διδύμους και σε υιοθετημένους υποδηλώνουν τη συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει υψηλό ποσοστό κληρονομικής προδιάθεσης της παχυσαρκίας (60-90%), με ελαφρώς μόνο χαμηλότερο ποσοστό για αδέρφια που μεγάλωσαν ξεχωριστά σε σχέση με αδέρφια που μεγάλωσαν μαζί. Μελέτες σε υιοθετημένους έχουν δείξει ότι ο BMI τους συσχετίζεται με το BMI των βιολογικών γονέων τους, παρά με αυτόν των θετών γονέων τους. Η συνολική συμβολή των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας υπολογίζεται σε 20-70%, με το υπόλοιπο ποσοστό να αποδίδεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες^{41,42,43,44}. Οι γενετικοί παράγοντες που συνδέονται με την παχυσαρκία μπορεί να είναι είτε μεμονωμένα γονιδιακά ελαττώματα (single gene defects), είτε γονίδια που προσδίδουν μία “ευπάθεια” στην αύξηση του σωματικού βάρους.

Τα μεμονωμένα γονιδιακά ελαττώματα είναι σπάνια. Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται οι μεταλλάξεις των γονιδίων *ob* ή *Lep* (κωδικοποιεί τη λεπτίνη), *POMC* (κωδικοποιεί την προοπιομελανοκορτίνη), *PCSK1*, *SIM1*, *NTRK2*, και η ανεπάρκεια των υποδοχέων της λεπτίνης και της μελανοκορτίνης-4 (*MC4R*). Η συγγενής ανεπάρκεια της λεπτίνης ήταν η πρώτη μονογονιδιακή διαταραχή που ανακαλύφθηκε ότι συσχετίζεται με την παχυσαρκία^{43,44}. Μεταλλάξεις του *MC4R* μπορεί να ευθύνονται για έως 5% των περιπτώσεων πρώιμης έναρξης σοβαρής παιδικής παχυσαρκίας^{45,46}.

Η σοβαρή παχυσαρκία χαρακτηρίζει επίσης πολλά κληρονομικά σύνδρομα και γενετικές διαταραχές, όπως τα σύνδρομα *Alstrom - Hallgren*, *Bardet - Biedl*, *Borjeson - Forssman - Lehmann*, *Beckwith - Wiedemann*, *Froelich*, *Kleine - Levin* - *Critchley*, *Prader - Willi*, *Young - Hughes*, η κληρονομική δυστροφία *Albright*, ο νανισμός *Laron*, το φυλοσύνδετο σύνδρομο νοητικής υστέρησης - υποτονικού προσώπριου, το σύνδρομο όγκου *Wilms* - ανιριδίας και ο ψευδουποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1α. Από αυτά, το σύνδρομο *Prader-Willi* είναι το πιο συχνό⁴⁷.

Η δεύτερη κατηγορία γενετικών παραγόντων είναι συνηθέστερη. Σε αυτή περιλαμβάνονται γονίδια που ευθύνονται για μία γενετικά καθορισμένη “ευπάθεια”, πάνω στην οποία επιδρούν περιβαλλοντικοί παράγοντες και προκαλούν παχυσαρκία⁴⁸. Το γονίδιο FTO (fat mass and obesity-associated gene) συσχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία και διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια απαντώνται στο 16% περίπου του γενικού πληθυσμού. Οι φορείς ενός αλληλόμορφου του FTO γονιδίου παρουσιάζουν μία μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,5 kg^{49,50}. Επιπλέον, ένας πολυμορφισμός του KSR2 γονιδίου συσχετίζεται με υπερφαγία στην παιδική ηλικία, μειωμένο μεταβολικό ρυθμό και σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη⁵¹.

1.4.2 Διατροφικοί παράγοντες

Η απώλεια του ελέγχου της λήψης τροφής χαρακτηρίζει τα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία. Δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως αν ο αριθμός των γευμάτων επηρεάζει την πρόσληψη βάρους. Η συνολική κατανάλωση θερμίδων ανά ημέρα φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο την πρόσληψη βάρους σε σχέση με τον αριθμό των γευμάτων. Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε λιπαρά και ζάχαρη συσχετίζεται με την ανάπτυξη παχυσαρκίας, ενώ αντίθετα η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, ξηρών καρπών και γιαουρτιού συσχετίζεται αρνητικά με την αύξηση του σωματικού βάρους^{52,53,54}. Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε λιπαρά προκαλεί μικρότερο αίσθημα κορεσμού σε σχέση με την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες.

Το σύνδρομο της νυκτερινής κατανάλωσης τροφής (night-eating syndrome) ορίζεται ως η πρόσληψη ποσοστού $\geq 25\%$ των ημερήσιων θερμίδων μεταξύ του απογευματινού γεύματος και πρωινού γεύματος της επόμενης ημέρας. Πρόκειται γνωστό πρότυπο διαταραχής της λήψης τροφής στην παχυσαρκία, συνδυάζεται με διαταραχές του ύπνου και μπορεί να αποτελεί μέρος του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο⁵⁵. Η διαταραχή του “binge-eating” αποτελεί μια ψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτα επεισόδια λήψης τροφής, που συνήθως συμβαίνουν το απόγευμα, και συσχετίζεται επίσης με την παχυσαρκία⁵⁶.

1.4.3 Παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής

Η καθιστική ζωή αφενός μειώνει την κατανάλωση ενέργειας (θερμίδων) και αφετέρου επιταχύνει την απώλεια της καθαρής σωματικής μάζας σχετιζόμενης με την ηλικία, συμβάλλοντας κατά αυτό τον τρόπο στην αύξηση του σωματικού βάρους και του ποσοστού του λιπώδους ιστού. Ο κίνδυνος για παχυσαρκία είναι αντιστρόφως αναλόγως με το επίπεδο της μέσης έντασης φυσικής δραστηριότητας. Από τις συνήθειες που σχετίζονται με την καθιστική ζωή, ο χρόνος που ξοδεύεται μπροστά στην τηλεόρασης αποτελεί προγνωστικό παράγοντα κινδύνου για παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη^{57,58,59}.

Η αποστέρηση του ύπνου σχετίζεται με μείωση των επιπέδων της λεπτίνης και αύξηση των επιπέδων της γκρελίνης στον ορό που προκαλούν αύξηση του αισθήματος της πείνας και της όρεξης⁶⁰. Επιπλέον, η αποστέρηση ύπνου έχει συσχετιστεί με μειωμένη απώλεια λιπώδη ιστού σε καταστάσεις περιορισμένης θερμιδικής πρόσληψης⁶¹.

Η διακοπή του καπνίσματος έχει υπολογιστεί ότι αυξάνει το λόγο σχετικών πιθανοτήτων (odds ratio) για παχυσαρκία σε σχέση με τους μη καπνιστές κατά 2,4 φορές στους άντρες και κατά 2 φορές στις γυναίκες. Η μέση πρόσληψη βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος έχει υπολογιστεί στα 4-5 kg, αλλά μπορεί να φτάσει και σε υψηλότερα επίπεδα. Η διακοπή του καπνίσματος και η συνεπαγόμενη αποστέρηση της νικοτίνης αφενός αυξάνει την πρόσληψη τροφής και αφετέρου μειώνει την κατανάλωση ενέργειας (θερμίδων)^{62,63}.

1.4.4 Κοινωνικο-οικονομικοί και εθνολογικοί παράγοντες

Η παχυσαρκία είναι συχνότερη στις κοινωνικο-οικονομικά ασθενέστερες ομάδες, χωρίς να είναι γνωστοί οι λόγοι που συμβαίνει αυτό⁶⁴. Η παχυσαρκία είναι, επίσης, συχνότερη στους λευκούς άντρες και στις έγχρωμες γυναίκες σε σχέση με έγχρωμους άντρες και τις λευκές γυναίκες, αντίστοιχα. Οι Ισπανόφωνοι, τόσο οι άντρες όσο και οι γυναίκες, πάσχουν συχνότερα από παχυσαρκία σε σχέση με τους λευκούς. Επιπλέον, η παχυσαρκία κατά την πρώιμη ενηλικίωση έχει πρωιμότερη

έναρξη στις έγχρωμες και Ισπανόφωνες γυναίκες σε σχέση με τις λευκές γυναίκες. Άτομα από τη Νότια Ασία και την Ινδία πάσχουν σε υψηλότερο ποσοστό από κεντρικού τύπου (κοιλιακή ή σπλαγχνική) παχυσαρκία^{16,65}.

1.4.5 Ενδοκρινικές διαταραχές

Οι ενδοκρινικές διαταραχές που προκαλούν ή συσχετίζονται με παχυσαρκία συνήθως διαγιγνώσκονται πριν προκαλέσουν σημαντική αύξηση βάρους. Προηγούμενως αδιάγνωστες ενδοκρινοπάθειες αποτελούν σπάνιο αίτιο παχυσαρκίας.

Το κέντρο λήψης τροφής εντοπίζεται στην πλάγια υποθαλαμική χώρα και η βλάβη αυτού του κέντρου προκαλεί υπερφαγία. Η παχυσαρκία εξαιτίας βλάβης του υποθαλαμικού κέντρου λήψης τροφής είναι ένα σπάνιο σύνδρομο που προκαλείται από διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) όπως τραυματισμός, όγκοι, φλεγμονώδεις παθήσεις, επεμβάσεις στον οπίσθιο κρανιακό βόθρο και αυξημένη ενδοκράνια πίεση⁶⁶. Η ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης στους ενηλίκους συσχετίζεται με αύξηση του λιπώδους ιστού και μείωση της καθαρής σωματικής μάζας. Ο υποθυρεοειδισμός προκαλεί της επιβράδυνσης της μεταβολικής δραστηριότητας και είναι σπάνια αιτία παχυσαρκίας. Συνήθως συσχετίζεται με μέτρια αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού δε φαίνεται να συσχετίζεται με απώλεια βάρους⁶⁷. Στο σύνδρομο Cushing η προοδευτική, κεντρομόλος παχυσαρκία που προσβάλλει το πρόσωπο, το λαιμό και τον κορμό αποτελεί συχνή κλινική εκδήλωση. Οφείλεται στην επαγωγή της λιπογένεσης από το ένζυμο 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 1⁶⁸. Η παχυσαρκία αποτελεί, επίσης, κλινική εκδήλωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών στο 50% περίπου των ασθενών, χωρίς ωστόσο να συνδέεται αιτιολογικά με αυτό.

1.4.6 Φαρμακευτικοί παράγοντες

Στους φαρμακευτικούς παράγοντες που προάγουν την αύξηση του σωματικού βάρους συμπεριλαμβάνονται αντιψυχωσικά (θιοριδαζίνη, ολανζαπίνη, κλοζαπίνη),

αντικαταθλιπτικά (ιδίως τα τρικυκλικά), αντιεπιληπτικά (καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, γκαμπαπεντίνη), αντιδιαβητικά φάρμακα (ινσουλίνη, σουλφονυλουρίες, θειαζολιδινεδιόνες) και ορμόνες. Η αύξηση του σωματικού βάρους προκαλείται είτε από την κεντρική δράση και την αύξηση της όρεξης (π.χ. ψυχοτρόπα και αντιεπιληπτικά φάρμακα), είτε από περιφερικές μεταβολικές επιδράσεις (π.χ. ινδουλίνη, αντιδιαβητικά δισκία) αυτών των παραγόντων^{69,70}.

1.4.7 Ψυχολογικοί παράγοντες

Στους ψυχολογικούς παράγοντες που συνδέονται με την αύξηση του σωματικού βάρους συμπεριλαμβάνονται το ψυχολογικό στρες, η εποχική συναισθηματική διαταραχή (seasonal affective disorder), η ψυχογενής βουλιμία (“bulimia nervosa”), και παράγοντες που αφορούν το οικογενειακό περιβάλλον (π.χ. οικογενειακές διαμάχες, ασυνήθιστες διατροφικές συνήθειες). Το ψυχολογικό στρες σχετίζεται με αυξημένη λήψη τροφής, πιθανότατα εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων κυκλοφορούντων κορτικοστεροειδών. Η εποχική συναισθηματική διαταραχή προσβάλει άτομα στις βορειότερες περιοχές και χαρακτηρίζεται από κατάθλιψη και αύξηση του σωματικού βάρους κατά τους χειμερινούς μήνες. Η ψυχογενής βουλιμία χαρακτηρίζεται από επεισόδια “binge-eating”^{71,72,73}.

1.5 Ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου

Η παχυσαρκία αποτελεί μακροχρόνιο αποτέλεσμα θετικού ενεργειακού ισοζυγίου. Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο προκύπτει όταν η πρόσληψη ενέργειας με την τροφή υπερβαίνει την κατανάλωση ενέργειας από το μεταβολισμό και τη φυσική δραστηριότητα. Η περίσσεια ενέργειας αποθηκεύεται κυρίως με τη μορφή τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ενεργειακό ισοζύγιο στον ανθρώπινο οργανισμό ρυθμίζεται εντός στενών πλαισίων και περιλαμβάνει τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ του ΚΝΣ, του γαστρεντερικού συστήματος και του λιπώδους ιστού.

1.5.1 Η πρόσληψη της ενέργειας

Η πρόσληψη της ενέργειας γίνεται μέσω της λήψης τροφής ρυθμίζεται μέσω βραχυχρόνιων και μακροχρόνιων μηχανισμών. Τα δύο είδη μηχανισμών αλληλεπικαλύπτονται σε κάποιο βαθμό και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους επηρεάζοντας τελικά τη διατροφική συμπεριφορά του ατόμου⁷⁴.

Οι βραχυχρόνιοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν θρεπτικά συστατικά (γλυκόζη, αμινοξέα, ελεύθερα λιπαρά οξέα) και διάφορες ουσίες που εκκρίνονται από το στόμαχο, το λεπτό έντερο και το πάγκρεας και δρουν στο ΚΝΣ. Αυτά τα περιφερικά “σήματα” σχετίζονται με τη λήψη τροφής και η μεταβολή της συγκέντρωσής τους στην κυκλοφορία διεγείρει το αίσθημα της πείνας ή το αίσθημα του κορεσμού στο ΚΝΣ. Η γκρελίνη, η οποία εκκρίνεται κυρίως από το στόμαχο μεταξύ των γευμάτων, διεγείρει το αίσθημα της πείνας και αυξάνει τη λήψη τροφής⁷⁵. Αντίθετα, ουσίες όπως η χολοκυστοκίνη (cholecystokinin, CCK), το παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), το πεπτίδιο YY (Peptide YY, PYY), η οξυμοντουλίνη (oxyntomodulin, OXM), και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (pancreatic polypeptide, PP), οι οποίες εκκρίνονται από το λεπτό έντερο και το πάγκρεας μετά το γεύμα, διεγείρουν το αίσθημα του κορεσμού και μειώνουν τη λήψη τροφής. Οι ανωτέρω ουσίες ασκούν τη δράση τους είτε απευθείας στον εγκέφαλο (ενδοκρινής δράση), είτε μέσω του

πνευμονογαστρικού νεύρου (παρακρινής δράση) και αποτελούν μέρος του άξονα “εγκεφάλου-έντερου” που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της όρεξης.

Οι μακροχρόνιοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν ουσίες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό και το πάγκρεας και σχετίζονται με τη συνολική ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Όπως συμβαίνει και με τις ουσίες που εμπλέκονται στους βραχυχρόνιους μηχανισμούς ρύθμισης της λήψης τροφής, η δράση και αυτών των περιφερικών “σημάτων” στο ΚΝΣ διεγείρει το αίσθημα της πείνας ή το αίσθημα του κορεσμού. Η λεπτίνη, η οποία εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού, αντανακλά τα αποθέματα σε λιπώδη ιστό. Η λεπτίνη μεταφέρεται ενεργητικά στο ΚΝΣ και δρα κυρίως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Η μείωση της συγκέντρωσης της λεπτίνης ενεργοποιεί τους ορεξιογόνους νευρώνες και αυξάνει τα επίπεδα του νευροπεπτιδίου Υ και ταυτόχρονα αναστέλλει τους ανορεξιογόνους νευρώνες και τη μειώνει τα επίπεδα της α-μελανοτρόπου ορμόνης (α-Melanocyte-stimulating hormone, α-MSH). Οι ανωτέρω μεταβολές στο ΚΝΣ έχουν ως συνέπεια τη διέγερση του αισθήματος πείνας, την αύξηση της λήψης τροφής και τη μείωση της θερμογένεσης. Ο αντίστροφος μηχανισμός, αν και αναστέλλει τη λήψη τροφής και αυξάνει τη θερμογένεση, είναι σχετικά αδύναμος. Επιπλέον, η λεπτίνη έχει την ικανότητα να αυξάνει την απάντηση σε σήματα που διεγείρουν το αίσθημα του κορεσμού και να μειώνει το αίσθημα επιβράβευσης ή ανταμοιβής από τη λήψη τροφή με την επίδρασή της σε διάφορα νευρικά κυκλώματα του ΚΝΣ^{76,77,78,79,80}. Η ινσουλίνη, η οποία εκκρίνεται από β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του ενεργειακού ισοζυγίου. Η απευθείας έγχυση ινσουλίνης στο ΚΝΣ σε πειραματόζωα αναστέλλει τη λήψη τροφής⁸¹. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η ινσουλίνη διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό στην περιοχή του υποθαλάμου και αναστέλλει τους ορεξιογόνους νευρώνες. Επιπλέον, όπως συμβαίνει και με τη λεπτίνη, η ινσουλίνη δρα και σε άλλες περιοχές του ΚΝΣ που εμπλέκονται στην επιβράβευση ή την ανταμοιβή από τη λήψη τροφής.

1.5.2 Η κατανάλωση της ενέργειας

Η συνολική κατανάλωση ενέργειας αποτελεί το άθροισμα του βασικού μεταβολικού ρυθμού, της θερμογένεσης που προκαλείται από τη διατροφή, και της φυσικής δραστηριότητας.

Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός αντιπροσωπεύει την κατανάλωση ενέργειας για τη διατήρηση των βασικών λειτουργιών του οργανισμού, όπως η αναπνευστική λειτουργία, η καρδιακή λειτουργία και η αντικατάσταση ή η ανανέωση των πρωτεϊνών. Σε κατάσταση ηρεμίας αντιπροσωπεύει το 65-70% της συνολικής κατανάλωσης ενέργειας. Η καθαρή σωματική μάζα καθορίζει τον βασικό μεταβολικό ρυθμό. Για αυτό το λόγο, τα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία έχουν υψηλότερο βασικό μεταβολικό ρυθμό σε σχέση με τα αδύνατα άτομα, τόσο στην ηρεμία όσο και στην άσκηση⁸².

Η θερμογένεση που προκαλείται από τη διατροφή αντιπροσωπεύει την ενέργεια που καταναλώνεται για την πέψη, την απορρόφηση, τη μεταφορά, τη μετατροπή και την αποθήκευση των θρεπτικών συστατικών μετά από κάθε γεύμα. Αντιπροσωπεύει μόνο το 5-10% της συνολικής κατανάλωσης ενέργειας, και είναι υψηλότερη για γεύματα πλούσια σε πρωτεΐνες, μέτρια για γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες και χαμηλότερη για γεύματα πλούσια σε λιπαρά.

Η ενέργεια που καταναλώνεται κατά τη φυσική δραστηριότητα ποικίλει. Τα άτομα με παχυσαρκία καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα ενέργειας κατά τη φυσική δραστηριότητα σε σχέση με τα αδύνατα άτομα, επειδή η κίνηση και η επιτέλεση δραστηριοτήτων που απαιτούν την ανύψωση βάρους απαιτούν την κατανάλωση περισσότερης ενέργειας στα άτομα με παχυσαρκία⁸³.

Η θερμογένεση από δραστηριότητα που δεν σχετίζεται με την άσκηση (non-exercise activity thermogenesis, NEAT) αντιπροσωπεύει την ενέργεια που καταναλώνεται για τις αυτόματες και υποσυνείδητες φυσικές δραστηριότητες. Άτομα με χαμηλά επίπεδα NEAT είναι πιθανόν να έχουν αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη παχυσαρκίας.

Η παραγωγή θερμότητας από την αποσύνδεση της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια του καφέ λιπώδη ιστού (brown adipose tissue, BAT) αποτελεί μέρος της απάντησης του οργανισμού στο ψύχος. Μελέτες σε πειραματόζωα (τρωκτικά) έχουν δείξει ότι η περίσσεια ενέργειας μπορεί να αποβάλλεται με αυτό τον μηχανισμό. Αν και η σημασία αυτού του μηχανισμού δεν είναι σαφής στους ανθρώπους, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι νεαροί ενήλικες που δεν πάσχουν από παχυσαρκία διαθέτουν μικρή ικανότητα αποβολής της περίσσειας ενέργειας από τον καφέ λιπώδη ιστό⁸⁴.

1.5.3 Ο ρόλος του ΚΝΣ

Η επεξεργασία των πληροφοριών που αφορούν την τροφή και τη σχέση της με το σωματικό βάρος λαμβάνει χώρα σε περιοχές του ΚΝΣ, όπως ο υποθάλαμος (τοξοειδής, παρακοιλιακός, μεσοκοιλιακός, πλάγιος υποθαλαμικός πυρήνας και πυρήνας πέριξ της ψαλίδας), το στέλεχος του εγκεφάλου (πυρήνας μονήρους δεσμίδας, πυρήνας εσχάτης πτέρυγας), ο φλοιός του εγκεφάλου (κογχομετωπιαίος φλοιός, φλοιός του προσαγωγίου, πρόσθιος νησιδιακός φλοιός), τμήματα του μεταχιακού συστήματος (αμυγδαλή) καθώς και σε άλλες περιοχές του ΚΝΣ⁸⁵. Αυτές οι περιοχές – εγκεφαλικά κέντρα λαμβάνουν περιφερικά “σήματα” που σχετίζονται με τη λήψη τροφής και τη συνολική ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού μέσω νευρικών οδών και μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας. Τα θρεπτικά συστατικά και τα νευρο-ορμονικά σήματα (Πίνακας 4) επάγουν την έκφραση διαφόρων νευροδιαβιβαστών στο ΚΝΣ (Πίνακας 5). Υπάρχουν τουλάχιστον 50 διαφορετικοί νευροδιαβιβαστές στο ΚΝΣ οι οποίοι επηρεάζουν τη λήψη τροφής μέσω της διέγερσης του αισθήματος της πείνας και του αισθήματος του κορεσμού, καθώς και την κατανάλωση της ενέργειας. Επιπλέον, η λήψη τροφής επηρεάζεται από τη θέα, την οσμή, την υφή και την ανάμνηση του φαγητού, καθώς επίσης και από την κοινωνική περίσταση (“ηδονική και πολιτισμική πτυχή του φαγητού”). Αυτό συμβαίνει μέσω νευρικών κυκλωμάτων επιβράβευσης ή ανταμοιβής, κεντρικό ρόλο στα οποία διαδραματίζει η ντοπαμίνη.

Πίνακας 4: Περιφερικά νευρο-ορμονικά σήματα.

Θρεπτικά συστατικά, Γλυκόζη
Ινσουλίνη
Λεπτίνη
Χολοκυστοκίνη
Γκρελίνη
Παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1
Πεπτίδιο ΥΥ 3-36
Οξυτομοντουλίνη
Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο
Κατεχολαμίνες
Σεροτονίνη

Πίνακας 5: Νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στη ρύθμιση της λήψης τροφής.

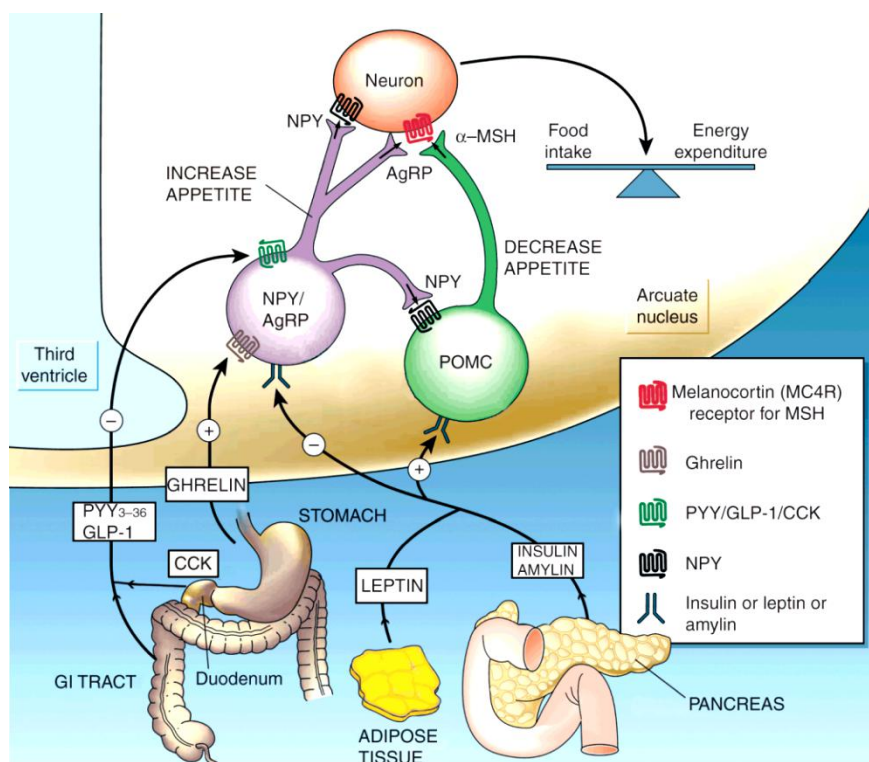
Νευροδιαβιβαστές που αυξάνουν τη λήψη τροφής	Νευροδιαβιβαστές που μειώνουν τη λήψη τροφής
Ντοπαμίνη	Σεροτονίνη
Νοραδρεναλίνη	Χολοκυστοκίνη
Σχετιζόμενη με το agouti πρωτεΐνη	Παρόμοιο με το Γλουκαγόνο Πεπτίδιο-1
Νευροπεπτίδιο Υ	Νευροτενσίνη
Ορμόνη που συγκεντρώνει την μελανίνη (Melanin concentrating hormone, MCH)	α-Μελανινοτρόπος ορμόνη
Ορεξίνη	Μπομπεσίνη
Γαλανίνη	Εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (Corticotropin Releasing Factor, CRF)
Νιτρικό Οξείδιο	
Οπιοειδή	
γ-Αμινοβουτυρικό οξύ	

Δύο διαφορετικά είδη νευρώνων στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου ελέγχουν τη λήψη τροφής: οι ανορεξιογόνοι (pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-regulated transcript - POMC/CART neurons) και οι ορεξιογόνοι (Agouti-related protein/neuropeptide Y - NPY/AgRP neurons) νευρώνες. Η ενεργοποίηση των ανορεξιογόνων νευρώνων έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση της α-MSH, η οποία αναστέλλει τη λήψη τροφής και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας. Αντίθετα, η ενεργοποίηση των ορεξιογόνων νευρώνων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σχετιζόμενης με το agouti πρωτεΐνης (agouti-related protein, AgRP), η οποία αναστέλλει τα κύτταρα που εκκρίνουν α-MSH και αυξάνει τη λήψη τροφής. Η μονόδρομη ανασταλτική δράση των ορεξιογόνων νευρώνων επί των ανορεξιογόνων εξηγεί γιατί ευνοείται το θετικό

ενεργειακό ισοζύγιο και η αύξηση του σωματικού βάρους. Πράγματι, καθ'όλη τη διάρκεια της ενήλικου ζωής υπάρχει η τάση αύξησης του σωματικού βάρους, περίπου 1 kg ανά έτος (Εικόνα 3)^{86,87,88}.

Ο εγκέφαλος έχει την ικανότητα να τροποποιεί τη δραστηριότητα των οργάνων και των συστημάτων που εμπλέκονται στην ομοιοστασία της ενέργειας. Απαγωγές οδοί από συγκεκριμένα κέντρα του υποθαλάμου μεταφέρουν σήματα που επηρεάζουν τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και των νευροενδοκρινών οργάνων, καθώς και τη συμπεριφορά που σχετίζεται με τη λήψη τροφής. Κάποια από αυτά τα σήματα ευνοούν την απώλεια βάρους, ενώ άλλα ευνοούν τη συσσώρευση λίπους και την παχυσαρκία. Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προάγει το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας. Αντίθετα, το παρασυμπαθητικό σύστημα προάγει το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και την αποθήκευση της ενέργειας μέσω της προαγωγής της πέψης και της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών, την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης και της αύξησης της ευαισθησίας του λιπώδους ιστού στην ινσουλίνη^{89,90}.

Εικόνα 3: Νευροενδοκρινικός έλεγχος της λήψης τροφής (Neuroendocrine Regulation of Appetite and Body Weight. In Clinical Neuroendocrinology: An Introduction 2019, pp. 53-74).



1.5.4 Ο ρόλος του λιπώδους ιστού

Ο λιπώδης ιστός, εκτός από όργανο αποθήκευσης λιπαρών οξέων, επιτελεί και άλλες σημαντικές διεργασίες όπως η παραγωγή ορμονών και η θερμογένεση. Έχουν περιγραφεί τρία διαφορετικά είδη λιπώδους ιστού: ο λευκός, ο καφέ και ο μπεζ λιπώδης ιστός. Ο λευκός λιπώδης ιστός (white adipose tissue, WAT) αποτελείται από μεγάλα λιποκύτταρα με μονόχωρο λιποσταγονίδιο και λίγα μιτοχόνδρια. Αντίθετα, ο καφέ λιπώδης ιστός (brown adipose tissue, BAT) αποτελείται από μικρότερα λιποκύτταρα με πολύχωρα λιποσταγονίδια και αρκετά μιτοχόνδρια. Οι κύριες λειτουργίες του λευκού λιπώδη ιστού είναι η αποθήκευση ενέργειας και η παραγωγή ορμονών μέσω των οποίων ρυθμίζει το αίσθημα της πείνας και το αίσθημα του κορεσμού. Αντίθετα, η κύρια λειτουργία του καφέ λιπώδη ιστού είναι η θερμογένεση. Επιπλέον, ο λευκός λιπώδης ιστός επικοινωνεί με το ΚΝΣ μέσω λιποκινών, ενώ ο καφέ λιπώδης ιστός μέσω του αδρενεργικού νευρικού συστήματος. Ο μπεζ λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει μία ενδιάμεση μορφή λιπώδους ιστού, με λιποκύτταρα τα οποία μπορούν να μεταβάλλουν το φαινότυπό τους προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση ανάλογα με τις συνθήκες που επικρατούν στο περιβάλλον⁹¹.

Τα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδη ιστού εκφράζουν το γονίδιο ob ή Lep το οποίο κωδικοποιεί την ορμόνη λεπτίνη. Όπως προαναφέρθηκε, η λεπτίνη επιτρέπει στο ΚΝΣ να ανιχνεύει τα αποθέματα του περιφερικού λιπώδους ιστού και να ρυθμίζει τη λήψη τροφής. Τα περισσότερα άτομα με παχυσαρκία παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα λεπτίνης και η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης προκαλεί μικρή μόνο απώλεια βάρους. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε αντίσταση στη λεπτίνη, η οποία μπορεί να προκαλείται είτε από μεταβολές στη διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, είτε από μεταβολές της σηματοδότησης του υποδοχέα της στον υποθάλαμο⁹².

Τα λιποκύτταρα του καφέ και του μπεζ λιπώδους ιστού αποτελούν βασικούς συντελεστές της θερμογένεσης στον οργανισμό ως απάντηση σε εξωτερικά ερεθίσματα, όπως το ψύχος. Η σύνδεση της νοραδρεναλίνης στον β3-υποδοχέα των λιποκυττάρων οδηγεί τελικά στην αποσύνδεση της οξειδωτικής

φωσφορυλίωσης στα μιτοχόνδρια και την επαγωγή της θερμογένεσης. Επιπλέον, οι κατεχολαμίνες αλλά και άλλοι παράγοντες μπορούν να επάγουν τη διαφοροποίηση του λευκού λιπώδους ιστού σε μπεζ λιπώδη ιστό, έχοντας ως συνέπεια την αύξηση της παραγωγής θερμότητας και την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας⁹³.

1.5.5 Ο ρόλος του γαστρεντερικού συστήματος

Τα εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα (entero-endocrine cells, EECs) είναι εξειδικευμένα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος που επιτελούν λειτουργίες ενδοκρινούς αδένων. Αποτελούν τα πολυπληθέστερα ενδοκρινικά κύτταρα στον ανθρώπινο οργανισμό και απαρτίζουν το ενδοκρινικό σύστημα του εντέρου, το οποίο αποτελεί μέρος του συστήματος των ενδοκρινών αδένων^{94,95,96}. Στο γαστρεντερικό σωλήνα εντοπίζονται ως μεμονωμένα κύτταρα μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του εντέρου. Διαθέτουν την ικανότητα να ανιχνεύουν τα θρεπτικά συστατικά στον αυλό του εντέρου και να εκκρίνουν ουσίες οι οποίες ρυθμίζουν μια σειρά λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένου της όρεξης, της πέψης, της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα και της κατανάλωσης ενέργειας. Επιπλέον, συνδέονται με νευρικές απολήξεις και μπορούν να επικοινωνούν με το ΚΝΣ. Οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος που εκκρίνουν τα EECs μπορεί να δρουν σε τοπικό επίπεδο, στο εντερικό νευρικό πλέγμα ή στη συστηματική κυκλοφορία. Τουλάχιστον 12 τύποι EECs έχουν αναγνωριστεί μέχρι στιγμής, οι οποίοι διαφέρουν ως προς την εντόπιση και το είδος των ορμονών που παράγουν (Πίνακας 6)^{97,98,99}.

Τα επίπεδά της χολοκυστοκίνης στην κυκλοφορία αυξάνουν ταχέως μετά τα γεύματα. Η έκκρισή της διεγείρεται από λιπαρά οξέα ή/και αμινοξέα που εισέρχονται στην πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Η χολοκυστοκίνη δεν διέρχεται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και η επίδρασή της στο ΚΝΣ ασκείται μέσω τοπικής και παρακρινικής δράσης στις αισθητικές νευρικές απολήξεις του πνευμονογαστρικού νεύρου του εντερικού βλεννογόνου που προβάλλουν στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας. Η χορήγηση χολοκυστοκίνης πριν από τα γεύματα ή η απευθείας έγχυσή της στον υποθάλαμο προάγει το αίσθημα του

κορεσμού. Ωστόσο, η μακροχρόνια χορήγηση χολοκυστοκίνης προκαλεί εξάλειψη των ανορεκτικών επιδράσεων της εντός 24 ωρών. Από μελέτες σε πειραματόζωα, η χολοκυστοκίνη έχει συνεργική δράση με τη λεπτίνη στην πρόκληση αισθήματος κορεσμού και ενισχύσει την απώλεια βάρους^{100,101}.

Πίνακας 6: Τύποι, κύρια εντόπιση και παραγόμενες ορμόνες των εντερο-ενδοκρινικών κυττάρων.

Εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα	Κύρια εντόπιση	Παραγόμενες ορμόνες
A (ή P/D1) κύτταρα	Στόμαχος	■ Γκρελίνη ■ Νεσφατίνη-1
D κύτταρα	Στόμαχος (σώμα και άντρο), λεπτό έντερο, πάγκρεας	■ Σωματοστατίνη
G κύτταρα	Στόμαχος (άντρο)	■ Γαστρίνη
I κύτταρα	Δωδεκαδάκτυλο, Νήστιδα	■ Χολοκυστοκίνη ■ Σεροτονίνη
K κύτταρα	Νήστιδα	■ Γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο
L κύτταρα	Ειλεός, παχύ έντερο	■ Παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1 ■ Παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-2 ■ Πεπτίδιο ΥΥ 3-36 ■ Οξυτομοντουλίνη ■ Σεροτονίνη
M (ή Mo) κύτταρα	Λεπτό έντερο	■ Μοτιλίνη
N κύτταρα	Λεπτό και παχύ έντερο (κυρίως στη νήστιδα)	■ Νευροτενσίνη
P κύτταρα	Στόμαχος	■ Λεπτίνη
S κύτταρα	Δωδεκαδάκτυλο, νήστιδα	■ Σεκρετίνη
Εντεροχρωμιόφιλα (EC) κύτταρα (ή κύτταρα Kulchitsky)	Στόμαχος, λεπτό και παχύ έντερο	■ Σεροτονίνη
Εντεροχρωμαφινοειδή (ECL) κύτταρα	Στόμαχος	■ Ισταμίνη

Η γκρελίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 28 αμινοξέα. Αποτελεί την πρώτη ορμόνη που ανακαλύφθηκε να αυξάνει τη λήψη τροφής όταν χορηγείται στη συστηματική κυκλοφορία. Η συγκέντρωση της γκρελίνης στην κυκλοφορία αυξάνει κατά τη διάρκεια της νηστείας, ενώ ώσεις συμβαίνουν λίγο πριν από τα γεύματα. Ερεθίσματα προερχόμενα από το περιβάλλον, όπως οπτικά ερεθίσματα

που σχετίζονται με την τροφή, μπορούν επίσης να διεγείρουν την έκκριση της γκρελίνης. Αντίθετα, η συγκέντρωσή της μειώνεται μετά τη λήψη τροφής. Τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνη και υδατάνθρακες έχουν ισχυρότερη ανασταλτική δράση στην έκκριση της γκρελίνης εν συγκρίσει με τροφές πλούσιες σε λιπαρά. Η έκκριση της γκρελίνης πιθανότητα είναι υπό τον έλεγχο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ η καταστολή της έκκρισής της συμβαίνει μέσω νευρικών σημάτων του εντέρου^{102,103,104}. Γενικά, η γκρελίνη ρυθμίζει τη λήψη τροφής βραχυπρόθεσμα και το σωματικό βάρος μακροπρόθεσμα. Ειδικότερα, η γκρελίνη διεγείρει την όρεξη, προάγει το θετικό ισοζύγιο ενέργειας και την αύξηση του λιπώδους ιστού, οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους, βοηθά στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο αίμα σε περιπτώσεις μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης, αντισταθμίζει τη μείωση των ενεργειακών αποθεμάτων, αποτρέπει την καχεξία, και εμπλέκεται στη ρύθμιση του αισθήματος της πείνας και της έναρξης των γευμάτων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η γκρελίνη αυξάνει τον αριθμό των γευμάτων, όχι όμως και το μέγεθος αυτών. Στο ΚΝΣ, η γκρελίνη δρα στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, είτε απευθείας είτε μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, και προκαλεί διέγερση των ορεξιογόνων νευρώνων και αναστολή των ανορεξιογόνων. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα της γκρελίνης προκαλούν ενεργοποίηση εγκεφαλικών κέντρων επιβράβευσης ή ανταμοιβής που ελέγχουν τη διατροφική συμπεριφορά, όπως το μεταϊχμιακό σύστημα, η αμυγδαλή και ο κογχομετωπιαίος φλοιός^{105,106,107,108}.

Το GLP-1 είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 30 ή 31 αμινοξέα. Τα επίπεδα του GLP-1 στην κυκλοφορία είναι πολύ χαμηλά μετά από ολονύκτια νηστεία, αυξάνουν ταχέως μετά τη λήψη τροφής και συνήθως δεν επιστρέφουν στα πρωινά επίπεδα μεταξύ των γευμάτων. Τα τελευταία χρόνια, το GLP-1 έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών εξαιτίας και των αντιδιαβητικών δράσεών του. Το GLP-1 μαζί με το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο θεωρούνται υπεύθυνα για το 80% του “φαινομένου των ινκρετινών”. Οι περισσότερες από τις αντιδιαβητικές δράσεις του GLP-1 επιτυγχάνονται μέσω της μεταβολή της έκκρισης των ορμονών της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος. Συγκεκριμένα, το GLP-1 ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης και αναστέλλει την έκκριση του γλουκαγόνου, αυξάνει την

ευαισθησία των α - και β -κυττάρων του νησιδίων του παγκρέατος στην ινσουλίνη, ενώ στα τρωκτικά έχει φανεί να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την αναγέννηση και αναστέλλει την απόπτωση των β -κυττάρων. Οι αντιδιαβητικές επιδράσεις του GLP-1 ενισχύονται με την καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και την αναστολή της κινητικότητας του εντέρου τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών^{109,110,111}. Ο ρόλος του GLP-1 στην ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου είναι λιγότερο σαφής. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η περιφερική χορήγηση του GLP-1 και αναλόγων του μειώνει την πρόσληψη τροφής σε φυσιολογικού και αυξημένου βάρους ανθρώπους και ζώα, καθώς επίσης και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η χορήγηση λιραγλουτίδης (ενός ανάλογου του GLP-1) έχει συσχετιστεί με αυξημένη απώλεια βάρους και μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη. Αντίθετα, ο φαρμακευτικός αποκλεισμός των υποδοχέων του GLP-1 με τη χρήση εξεντίνης 9-39 (exendin 9-39) έχει φανεί να επάγει υπερφαγία σε τρωκτικά. Η κύρια επίδραση του GLP-1 στη ρύθμιση του σωματικού βάρους φαίνεται ότι ασκείται μέσω της διέγερσης του αισθήματος του κορεσμού και τη μείωση της θερμιδικής πρόσληψης. Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα από μελέτες σε ανθρώπους και τρωκτικά για την επίδραση στην κατανάλωση ενέργειας είναι αντικρουόμενα^{112,113,114}. Η δράση του GLP-1 στο ΚΝΣ ασκείται μέσω διέγερσης των περιφερικών νευρικών απολήξεων του πνευμονογαστρικού νεύρου, μέσω απευθείας διέγερσης των κέντρων ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου στο ΚΝΣ, ή ακόμη και μέσω άγνωστων μέχρι στιγμής μηχανισμών¹¹⁵.

Η οξυντομοντουλίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 37 αμινοξέα. Η περιφερική χορήγηση οξυντομοντουλίνης σε άτομα με παχυσαρκία ή φυσιολογικού βάρους και τρωκτικά έχει συσχετιστεί με μειωμένη λήψη τροφής. Η υποδόρια χορήγηση οξυντομοντουλίνης σε υπέρβαρα άτομα και άτομα με παχυσαρκία έχει φανεί να προκαλεί μειωμένη θερμιδική πρόσληψη και αυξημένη κατανάλωση ενέργειας, οδηγώντας μακροχρόνια σε απώλεια βάρους. Οι ανορεκτικές επιδράσεις της οξυντομοντουλίνης ασκούνται, με άμεση επίδραση στο ΚΝΣ ή με έμμεση ενεργοποίηση του πνευμονογαστρικού νεύρου. Άλλες επιδράσεις της οξυντομοντουλίνης περιλαμβάνουν την ενίσχυση της έκκρισης της

ινσουλίνης και την βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς και την καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης^{116,117}.

Το PYY είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 36 αμινοξέα. Τα επίπεδα του PYY στην κυκλοφορία είναι γενικά χαμηλά. Σε καταστάσεις νηστείας τα επίπεδα του PYY παρουσιάζουν προοδευτική μείωση, ενώ αντίθετα αυξάνουν μετά την κατανάλωση τροφής, με τη μέγιστη αύξηση να σημειώνεται περίπου 2 ώρες μετά τη λήψη του γεύματος. Η αύξηση των επιπέδων του PYY είναι συνάρτηση του μεγέθους και της σύστασης του γεύματος. Οι πρωτεΐνες προκαλούν ισχυρότερη διέγερση της έκκρισης του PYY σε σχέση με τα λίπη και τους υδατάνθρακες, ενώ τα λίπη προκαλούν περισσότερο παρατεταμένη διέγερση σε σχέση με τους υδατάνθρακες^{118,119}. Πολλές μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχουν δείξει ότι το PYY έχει ανορεκτικές επιδράσεις και θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Το PYY δρα μειώνοντας τη λήψη τροφής, τόσο σε άτομα με παχυσαρκία όσο και σε φυσιολογικού βάρους άτομα. Η δράση του PYY στο ΚΝΣ ασκείται είτε απευθείας, είτε μέσω διέγερσης των περιφερικών νευρικών απολήξεων του πνευμονογαστρικού νεύρου. Στο ΚΝΣ, το PYY τροποποιεί τη νευρωνική δραστηριότητα σε κυκλώματα νευρώνων που ρυθμίζουν την όρεξη για λήψη τροφής. Μεταξύ αυτών των νευρωνικών κυκλωμάτων, ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου και περιοχές του στελέχους του εγκεφάλου αναγνωρίζονται ως περιοχές ιδιαίτερης σημασίας. Οι επιδράσεις του PYY στο κατανάλωση ενέργειας είναι λιγότερο καλά μελετημένες. Μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα PYY σχετίζονται με αυξημένη καύση των λιπών και αυξημένη θερμογένεση. Στους ανθρώπους, η περιφερική χορήγηση PYY έχει φανεί να αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας και το ρυθμό οξειδωσης του λίπους σε άτομα με και χωρίς παχυσαρκία^{120,121,122}.

Το GIP είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 42 αμινοξέα. Όπως και το GLP-1, το GIP έχει δράση ινκρετίνης. Η κύρια δράση του είναι η ενίσχυση της έκκρισης της ινσουλίνης. Εκτός από το ρόλο του ως ινκρετίνη, το GIP διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Άλλες δράσεις του GIP περιλαμβάνουν την ενίσχυση της έκκρισης του γλουκαγόну και τη συσσώρευση λίπους. Υπάρχουν ορισμένες

ενδείξεις ότι το GIP δρα στο ΚΝΣ και εμπλέκεται στη ρύθμιση της όρεξης και του αισθήματος του κορεσμού. Από μελέτες σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια που είχαν υποστεί απενεργοποίηση του υποδοχέα του GIP φάνηκε ότι το GIP συσχετίζεται με αυξημένη λήψη τροφής και σακχαρώδη διαβήτη^{123,124}.

1.5.6 Ο ρόλος του παγκρέατος

Στην ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος παράγονται και εκκρίνονται ουσίες, όπως η ινσουλίνη, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και η αμυλίνη, που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου.

Η ινσουλίνη είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα και για το μεταβολισμό/ομοιοστασία αυτής με τη δράση της στους περιφερικούς ιστούς. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, η ινσουλίνη δρα και στο ΚΝΣ όπου ρυθμίζει τη λήψη τροφής και το ενεργειακό ισοζύγιο. Η εξαρτώμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας είναι ανάλογη των αποθεμάτων του λίπους στο σώμα. Η ινσουλίνη εισέρχεται στο ΚΝΣ μέσω ειδικού συστήματος μεταφοράς. Η ενδοκοιλιακή έγχυση της ινσουλίνης στο ΚΝΣ έχει φανεί να μειώνει τη λήψη τροφής σε πειραματόζωα^{125,126}. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η ινσουλίνη ρυθμίζει το ενεργειακό ισοζύγιο δεν είναι πλήρως κατανοητός. Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η ανορεκτική δράση της ινσουλίνης ασκείται με την αναστολή των ορεξιογόνων NPY/AgRP νευρώνων και τη διέγερση των ανορεξιογόνων POMC/CART νευρώνων στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Αν και υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των νευρωνικών κυκλωμάτων στον υποθάλαμο μέσω των οποίων ασκούν τις ανορεκτικές επιδράσεις τους η λεπτίνη και η ινσουλίνη, το αίσθημα του κορεσμού που προκαλείται από την ινσουλίνη είναι λιγότερο ισχυρό και περιλαμβάνει διαφορετικά ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μονοπάτια. Σημειώνεται επίσης το γεγονός ότι η αντίσταση στη λεπτίνη στον υποθάλαμο ασθενών που πάσχουν από νοσογόνο παχυσαρκία συνδέεται συχνά και με αντίσταση στην ινσουλίνη¹²⁷. Η ινσουλίνη δρα, επιπλέον, σε περιοχές του στελέχους του εγκεφάλου, όπως η κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και η μέλαινα ουσία, όπου εντοπίζονται ντοπαμινεργικοί νευρώνες που εμπλέκονται σε νευρικές οδούς επιβράβευσης και ανταμοιβής. Η δράση της ινσουλίνης σε αυτούς τους

ντοπαμινεργικούς νευρώνες πιστεύεται ότι αποτελεί έναν επιπρόσθετο παράγοντα για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, καθώς η σηματοδότηση σε αυτά τα υψηλότερα νευρωνικά κυκλώματα μπορεί να υπερισχύσει της σηματοδότησης στον υποθάλαμο. Έχει προταθεί η υπόθεση ότι η υπερκατανάλωση τροφίμων υψηλής ενεργειακής περιεκτικότητας και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ζάχαρη που καθοδηγείται από αυτά τα νευρικά κυκλώματα επιβράβευσης οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη στο ΚΝΣ, απορρύθμιση της ομοιοστασίας της ντοπαμίνης και υποντοπαμινεργικό σύνδρομο ανεπαρκούς ανταμοιβής (hypodopaminergic reward deficiency syndrome)¹²⁸.

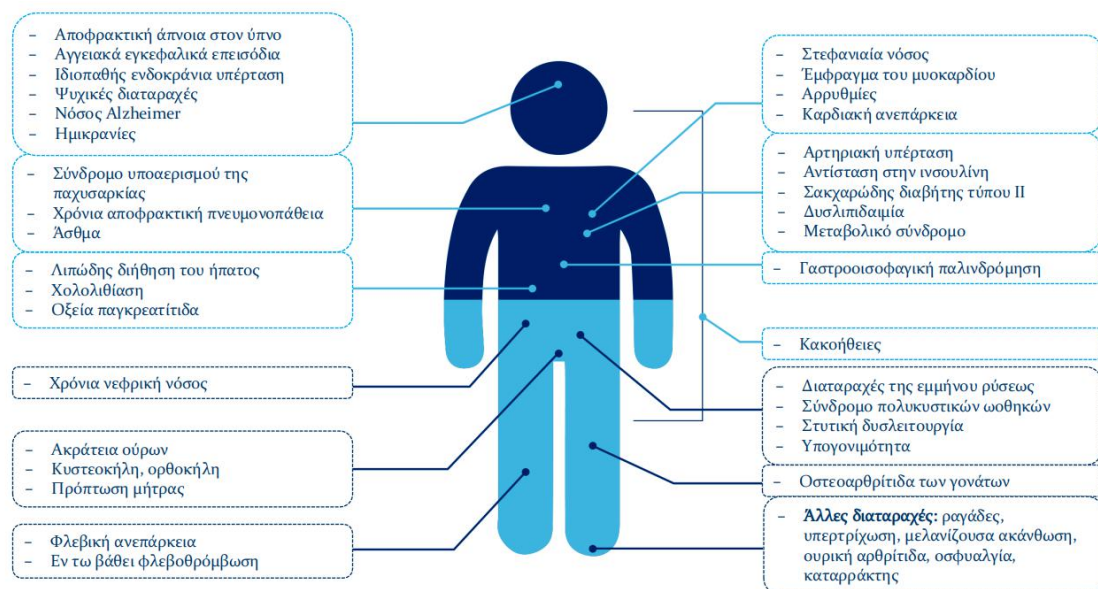
Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο επηρεάζει τη θερμιδική πρόσληψη, στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, και την κατανάλωση ενέργειας. Ειδικότερα, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο έχει φανεί ότι μειώνει τη λήψη τροφής και καθυστερεί την κένωση του στομάχου¹²⁹. Πιθανολογείται ότι το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο διαβιβάζει σήματα που αφορούν τον κορεσμό από τη λήψη τροφής στον υποθάλαμο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η δράση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου μπορεί να ασκείται είτε άμεσα με τη διέγερση ειδικών υποδοχέων στις νευρικές απολήξεις, είτε έμμεσα με την καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και τη συνεπακόλουθη διέγερση ειδικών τασεοϋποδοχέων στο τοίχωμα του στομάχου. Ανεξάρτητα από το πνευμονογαστρικό νεύρο, το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο διαθέτει την ικανότητα να δρα και απευθείας στον υποθάλαμο^{130,131}.

Η αμυλίνη είναι ένα πεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 37 αμινοξέα. Η αμυλίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση της γαστρικής κένωσης, στην έκκριση του γλουκαγόνου και άλλων παγκρεατικών ενζύμων, ενώ θεωρείται παράγοντας πρόκλησης αισθήματος κορεσμού σε ανθρώπους και τρωκτικά. Σε αρκετά υψηλές δόσεις έχει αντίθετη δράση από αυτή της ινσουλίνης. Η αμυλίνη δρα μέσω ειδικών υποδοχέων στο στέλεχος του εγκεφάλου (έσχατη πτέρυγα). Στο στέλεχος του εγκεφάλου ενεργοποιεί έναν πληθυσμό νοραδρενεργικών νευρώνων οι οποίοι μεταβάλλουν την ευερεθιστότητα των νευρώνων του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, συμπεριλαμβανομένου και των ανορεξιογόνων POMC/CART νευρώνων^{132,133}.

1.6 Συννοσηρότητες - συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία μπορεί να επηρεάσει κάθε όργανο και σύστημα οργάνων (Εικόνα 4)¹³⁴. Στους ενήλικες, η παχυσαρκία συνδέεται με σημαντική μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Υψηλότερη τιμή BMI συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ανεξαρτήτως αιτίας. Ειδικά αίτια αύξησης της θνησιμότητας σε άτομα με παχυσαρκία αποτελούν η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια νεφρική νόσος και οι νεοπλασίες¹⁵. Εκτός όμως από την αυξημένη θνησιμότητα, η παχυσαρκία συσχετίζεται και με αυξημένη νοσηρότητα. Ο σχετικός κίνδυνος για αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη είναι υψηλότερος σε υπέρβαρους και άτομα με παχυσαρκία παχύσαρκους εν συγκρίσει με φυσιολογικού βάρους ενήλικες. Αντίθετα, η απώλεια βάρους βελτιώνει τις περισσότερες από αυτές τις συννοσηρότητες^{135,136}.

Εικόνα 4: Τα συνοδά νοσήματα της παχυσαρκίας.



1.6.1 Αντίσταση στην ινσουλίνη και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II

Σχεδόν όλα τα άτομα με παχυσαρκία πάσχουν από αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ 36% από αυτούς θα αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ) σε χρονικό

διάστημα 10 ετών¹³⁷. Η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στην παχυσαρκία είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να οφείλεται σε αυξημένη έκκριση ορμονών του στρες, σε μειωμένη δραστηριότητα της ινσουλίνης εξαιτίας των υψηλών επιπέδων των λιπαρών οξέων, καθώς και σε αυξημένη έκκριση λεπτίνης, λιπονεκτίνης και ιντερλευκίνης-6 από το λιπώδη ιστό^{138,139,140}. Ο ΣΔΙΙ αναπτύσσεται τελικά όταν τα β-κύτταρα του παγκρέατος αδυνατούν να αντισταθούν στην αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁴¹. Εκτός από το ΣΔΙΙ, η αντίσταση στην ινσουλίνη πιθανόν οφείλεται και για την αρτηριακή υπέρταση και την δυσλιπιδαιμία που παρατηρούνται στο μεταβολικό σύνδρομο.

Ο ΣΔΙΙ προσβάλλει περίπου 30% των ατόμων με παχυσαρκία¹⁴². Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔΙΙ διπλασιάζεται για κάθε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 5-7,9 kg και αντιστρόφως^{143,144}. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔΙΙ σε άτομα με BMI ≥ 30 kg/m² ανέρχεται σε 50%, ενώ σε άτομα με BMI ≥ 40 kg/m² ξεπερνά το 90%¹⁴⁵. Επιπλέον, η φαρμακευτική αγωγή για το ΣΔΙΙ (ινσουλίνη, θειαζολιδινεδιόνες, σουλφονουλουρίες) προκαλεί επιπρόσθετη αύξηση του σωματικού βάρους. Ο ΣΔΙΙ μπορεί να επιδεινώσει άλλα προβλήματα που παρατηρούνται στην παχυσαρκία, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια, η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και ο υπογοναδισμός. Αντίθετα, η απώλεια βάρους έχει αντιδιαβητικές επιδράσεις και βελτιώνει το γλυκαιμικό έλεγχο^{146,147}.

1.6.2 Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) συσχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία. Η αρτηριακή πίεση έχει φανεί να αυξάνει αναλογικά με το BMI¹⁴⁸. Ο επιπολασμός της ΑΥ είναι 6 φορές υψηλότερο σε άτομα με παχυσαρκία, ενώ η πλειοψηφία των ασθενών με ΑΥ είναι υπέρβαροι¹⁴⁹. Αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10 kg αυξάνει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά μέσο όρο 2-3 mmHg και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά μέσο όρο 2,3 mmHg^{16,150}.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΑΥ στην παχυσαρκία είναι πολύπλοκοι και εμπλέκονται πολλαπλοί μηχανισμοί. Σε αυτούς τους μηχανισμούς περιλαμβάνονται η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού

συστήματος, η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου, η μειωμένη πίεση νατριούρησης, η έκπτυξη του ενδαγγειακού όγκου, και πιθανές ανατομικές μεταβολές στους νεφρούς. Επιπροσθέτως, οι μεταβολές των λιπονεκτινών και των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση και η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο που παρατηρούνται σε άτομα με παχυσαρκία επιδεινώνουν περαιτέρω την αύξηση της ΑΥ^{151,152,153}.

Τα κύρια επακόλουθα της αρτηριακής υπέρτασης εκδηλώνονται ως καρδιαγγειακές παθήσεις (καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, κολπική μαρμαρυγή, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) και χρόνια νεφρική νόσος (πρωτεϊνουρία, εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση). Από την άλλη πλευρά, η απώλεια βάρους συσχετίζεται με μείωση της αρτηριακής πίεσης και βελτίωση της αρτηριακής υπέρτασης. Σε $\geq 50\%$ των ατόμων, απώλεια 1 kg σωματικού βάρους συνοδεύεται με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά μέσο όρο 1-4 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά μέσο όρο 1-2 mmHg^{154,155,156}.

1.6.3 Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία προσβάλλει 40-50% των ατόμων με παχυσαρκία¹⁵⁷. Υπολογίζεται ότι η αύξηση του σωματικού βάρους κατά 10% προκαλεί αύξηση κατά 12 mg/dl των τιμών της χοληστερόλης στον ορό¹⁵⁸. Το πρότυπο της δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται στην παχυσαρκία περιλαμβάνει υψηλή τιμή ολικής χοληστερόλης, χαμηλή τιμή υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (high density lipoproteins, HDL), φυσιολογική ή αυξημένη τιμή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (low density lipoproteins, LDL), υψηλή τιμή πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (very low density lipoproteins, VLDL) και υψηλή τιμή τριγλυκεριδίων³.

Οι μηχανισμοί που μεταβάλλουν το μεταβολισμό των λιπιδίων στην παχυσαρκία περιλαμβάνουν την αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα, την κατανάλωση αλκοόλ, την αντίσταση στην ινσουλίνη ή/και τη

διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή/και αυτή καθεαυτή την παχυσαρκία. Ο πρωταρχικός κοινός παράγοντας που οδηγεί σε δυσλιπιδαιμία στην παχυσαρκία φαίνεται να είναι η υπερέκκριση VLDL από το λιπώδες ήπαρ η οποία απαιτεί αυξημένη κατανάλωση HDL¹⁵⁹.

1.6.4 Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο (σύνδρομο Reaven, σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη ή “σύνδρομο X”) είναι ένας συνδυασμός διαφόρων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου της κοιλιακής παχυσαρκίας, της αρτηριακής υπέρτασης, των αυξημένων τιμών σακχάρου νηστείας, των αυξημένων τιμών τριγλυκεριδίων, και των χαμηλών τιμών HDL. Διάφορα διαγνωστικά κριτήρια έχουν προταθεί για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου από διαφορετικούς οργανισμούς. Ωστόσο, η παρουσία τουλάχιστον τριών παθολογικών παραμέτρων από τις ανωτέρω χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο. Η κοιλιακή παχυσαρκία είναι η πιο συχνά απαντώμενη παράμετρος και θεωρείται βασικό συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου^{160,161,162}.

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κυμαίνεται από 20-45% σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες και συχνά είναι συνάρτηση με τον επιπολασμό της παχυσαρκίας²². Η παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου είναι πολύπλοκη και δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η κοιλιακή παχυσαρκία φαίνεται ότι είναι το πρωταρχικό γεγονός που πυροδοτεί το μεταβολικό σύνδρομο. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, η ενεργοποίηση νευρο-ορμονικών μηχανισμών και η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου και της καρδιαγγειακής νόσου¹⁶³. Αντίθετα, η απώλεια βάρους, ακόμη και μέχρι 8 kg, μειώνει σημαντικά την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου^{164,165}.

1.6.5 Καρδιαγγειακές παθήσεις

Η παχυσαρκία προκαλεί πολλαπλές ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές στο καρδιαγγειακό σύστημα (Πίνακας 7) και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα

κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Στις καρδιαγγειακές παθήσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία περιλαμβάνονται η στεφανιαία νόσος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η αρτηριακή υπέρταση, η κολπική μαρμαρυγή και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ)¹⁶⁶. Ο σχετικός κίνδυνος – προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία – για καρδιαγγειακές παθήσεις έχει φανεί να αυξάνει στο 1,46 για τους άντρες με παχυσαρκία και στο 1,64 για τις γυναίκες με παχυσαρκία¹⁶⁷.

Πίνακας 7: Ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές του καρδιαγγειακού συστήματος που συσχετίζονται με παχυσαρκία.

Αύξηση του ολικού όγκου αίματος
Αύξηση του όγκου παλμού
Αύξηση της καρδιακής παροχής
Αύξηση της καρδιακής συχνότητας
Αύξηση της πλήρωσης και της πίεσης της αριστερής κοιλίας (ιδίως κατά την άσκηση)
Υπερτροφία του αριστερού κόλπου και της αριστερής κοιλίας (ιδίως έκκεντρου τύπου)
Διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας
Καρδιομυοπάθεια (“Adipositas cordis”)
Αύξηση των διαστημάτων PR, QTc και QRS
Μείωση του QRS δυναμικού
Κατάσπαση του ST διαστήματος και άλλες μεταβολές του ST διαστήματος και του T επάρματος
Ψευδώς θετικό κατώτερο έμφραγμα μυοκαρδίου

Νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκταση των λιπωδών γραμμώσεων (fatty streaks) και των προχωρημένων αθηρωματικών αλλοιώσεων συσχετίζεται με την παχυσαρκία^{168,169}. Η κεντρική κατανομή του λίπους φαίνεται να είναι ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για αθηρωμάτωση σε σχέση με το συνολικό λιπώδη ιστό¹⁷⁰. Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου και ότι αυξάνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου^{171,172}. Έχει υπολογιστεί ότι η αύξηση του BMI κατά 1 μονάδα έχει αυξάνει τον κίνδυνο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά 5% στους άντρες και κατά 7% στις γυναίκες¹⁷³. Ωστόσο, σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η θνητότητα μειώνεται όσο αυξάνεται το BMI. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται “παράδοξο της παχυσαρκίας” και επιδέχεται διαφόρων ερμηνειών^{174,175}.

Ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου σε άτομα με παχυσαρκία έχει υπολογιστεί 40 φορές υψηλότερος σε σχέση με άτομα φυσιολογικού BMI. Η παχυσαρκία προκαλεί μεταβολές της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς, οι οποίες σε συνδυασμό με τις ανατομικές μεταβολές, προδιαθέτουν σε διάφορες αρρυθμίες. Η αύξηση του σωματικού βάρους μειώνει τον τόνο του παρασυμπαθητικού συστήματος και αυξάνει την καρδιακή συχνότητα. Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και η διακύμανσή του γύρω από τη βασική καρδιακή συχνότητα συσχετίζονται με θνησιμότητα από καρδιακές παθήσεις. Από την άλλη πλευρά, η απώλεια βάρους βελτιώνει τη θνησιμότητα από καρδιακές παθήσεις^{176,177,178}.

Έχει υπολογιστεί ότι αύξηση του BMI κατά 1 μονάδα αυξάνει την επίπτωση των ισχαιμικών ΑΕΕ κατά 4% και των αιμορραγικών ΑΕΕ κατά 6%. Η σχέση παχυσαρκίας – ΑΕΕ φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από το ΣΔΙΙ, την αρτηριακή υπέρταση και τη δυσλιπιδαιμία και θεωρείται ότι συσχετίζεται με προθρομβωτικές και προφλεγμονώδεις καταστάσεις που παρατηρούνται στην παχυσαρκία^{179,180,181}.

1.6.6 Χρόνια νεφρική νόσος

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση χρόνιας νεφρικής νόσου, η οποία φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, ΣΔΙΙ, δυσλιπιδαιμίας και αθηροσκλήρυνσης^{182,183}. Οι πιο συχνές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των νεφρών σε άτομα με παχυσαρκία είναι η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση και η υπερτροφία των σπειραμάτων. Η χρόνια νεφρική νόσος στα άτομα με παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από πρωτεϊνουρία (η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να φτάσει σε επίπεδα νεφρωσικού συνδρόμου), από έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων στους νεφρούς (η οποία οδηγεί σε συγκέντρωση τοξικών μεταβολιτών), και από αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος^{184,185,186}. Η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη νεφρική δυσλειτουργία¹⁸⁷.

1.6.7 Αποφρακτική άπνοια στον ύπνο

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο προσβάλλει 2-3% των γυναικών και 4-5% των αντρών μέσης ηλικίας. Ωστόσο, ποσοστό > 30% των ατόμων με παχυσαρκία και 50-98% των ατόμων με νοσογόνο παχυσαρκία πάσχουν από αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Η παχυσαρκία είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωσή της, με το σχετικό κίνδυνο να ανέρχεται στο 10. Στην αιτιοπαθογένειά της εμπλέκεται το αυξημένο μέγεθος της γλώσσας και η επακόλουθη καταστολή του γενειο-γλωσσικού αντανεκλαστικού, καθώς και στένωση του εύρους του υποφάρυγγα από την εναπόθεση λίπους. Στις επιπλοκές της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο περιλαμβάνονται η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II, η πνευμονική υπέρταση, η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, τα ΑΕΕ, η αρτηριακή υπέρταση και οι καρδιακές αρρυθμίες. Η απώλεια βάρους μειώνει σημαντικά τη συμπτωματολογία της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο^{188,189,190}.

1.6.8 Σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας

Η ανύψωση του διαφράγματος από την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση και η μείωση της ευενδοτότητας του θωρακικού τοιχώματος που παρατηρούνται στην παχυσαρκία προκαλούν μία περιοριστικού τύπου διαταραχή του αερισμού, γνωστή ως “σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας”. Λόγω της περιοριστικής πνευμονοπάθειας προκαλείται σύμπτωση των κυψελίδων και ενδοπνευμονικό shunt που έχουν ως αποτέλεσμα υποξαιμία, υπερκαπνία και αύξηση της οδού απάντησης του αναπνευστικού κέντρου στο διοξείδιο του άνθρακα. Η χρόνια υποξαιμία με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα αγγειοσύσπαση στην πνευμονική κυκλοφορία και ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Λόγω των αυξημένων πιέσεων στην πνευμονική κυκλοφορία και της συνεπακόλουθης φλεβικής στάσης στα κάτω άκρα, συνυπάρχει αυξημένος κίνδυνος μαζικής πνευμονικής εμβολής^{191,192,193}.

1.6.9 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Η παχυσαρκία αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ). Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που παρατηρείται στην παχυσαρκία έχει ως αποτέλεσμα την ανεπάρκεια του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα. Η ΓΟΠ μπορεί προκαλέσει οισοφαγίτιδα και να οδηγήσει στην ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και τελικά στην ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου. Η απώλεια βάρους βελτιώνει την συμπτωματολογία της ΓΟΠ^{194,195}.

1.6.10 Λιπώδης διήθηση του ήπατος (μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα)

Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για λιπώδη διήθηση του ήπατος. Η λιπώδης διήθηση του ήπατος συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρείται ότι προκαλείται από εναπόθεση γλυκογόνου στο ήπαρ το οποίο μεταβολίζεται σε τριγλυκερίδια. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται στο ήπαρ είναι ιδιαίτερα τοξικά και προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση και ίνωση που χαρακτηρίζουν τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί τελικά να εξελιχθεί σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Δεν είναι ακόμα σαφές κατά το πόσο η απώλεια βάρους μειώνει τον κίνδυνο της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε άτομα με παχυσαρκία^{196,197,198}.

1.6.11 Χολολιθίαση και οξεία παγκρεατίτιδα

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένο λόγο συγκέντρωσης χοληστερόλης ως προς τη συγκέντρωση των χολικών οξέων στη χολή και προδιαθέτει στην κατακρήμνιση της χοληστερόλης και τη δημιουργία λίθων στη χοληδόχο κύστη. Άτομα με αυξημένο BMI διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για συμπτωματική χολολιθίαση, αυξημένη πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο εξαιτίας της χολολιθίασης και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας^{199,200,201}. Η παχυσαρκία συσχετίζεται, επίσης, με αυξημένο κίνδυνο οξείας λιθιασικής παγκρεατίτιδας. Ο BMI έχει αποδειχθεί να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νοσηλεία εξαιτίας οξείας παγκρεατίτιδας. Επιπλέον, τα άτομα με παχυσαρκία και οξεία

παγκρεατίτιδα έχουν υψηλότερη επίπτωση συστηματικών επιπλοκών και υψηλότερη θνητότητα²⁰².

1.6.12 Κακοήθειες

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθειας και αυξημένη θνησιμότητα από κακοήθεια. Ειδικότερα, τα άτομα με παχυσαρκία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης και αυξημένη θνησιμότητα από λευχαιμία, non-Hodgkin λέμφωμα, πολλαπλού μυέλωμα, καρκίνο του οισοφάγου, του παχέος εντέρου, του ορθού, του ήπατος, της χοληδόχου κύστης, του παγκρέατος, του προστάτη αδένος, του νεφρού, του ενδομητρίου και του μαστού (μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες). Υπολογίζεται ότι η παχυσαρκία ευθύνεται για το 39% των περιπτώσεων καρκίνου του ενδομητρίου, 37% των περιπτώσεων καρκίνου του οισοφάγου και 25% των περιπτώσεων καρκίνου του νεφρού^{203,204}. Στην αιτιοπαθογένεια της καρκινογένεσης στα πλαίσια της παχυσαρκίας εμπλέκονται ορμονικοί μηχανισμοί (καρκίνος του μαστού και του ενδομητρίου) και διάφορα μεταγωγικά μονοπάτια της ινσουλίνης (καρκίνος του παχέος εντέρου και του προστάτη).

1.6.13 Ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση

Η παχυσαρκία αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για ιδιοπαθή ενδοκράνια υπέρταση (ή ψευδοόγκος του εγκεφάλου - Pseudotumor cerebri). Η ιδιοπαθής ενδοκράνια υπέρταση προκαλείται από την αυξημένη ενδοθωρακική πίεση που παρατηρείται σε άτομα με παχυσαρκία, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στην άνω κοίλη φλέβα, τη μείωση της φλεβικής επιστροφής από τον εγκεφαλο και τελικά την αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης. Το σύνδρομο προσβάλλει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, ενώ στους άντρες ο κίνδυνος είναι πολύ μικρότερος²⁰⁵.

1.6.14 Φλεβική ανεπάρκεια και θρομβώσεις κάτω άκρων

Η φλεβική ανεπάρκεια των κάτω άκρων στα άτομα με παχυσαρκία προκαλείται από την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στην κάτω κοίλη φλέβα, τη μείωση της φλεβικής επιστροφής από τα κάτω άκρα, τη φλεβική στάση και τελικά την ανάπτυξη κιρσών, άτονων φλεβικών ελκών και οιδήματος στα κάτω άκρα¹⁹³.

Η φλεβική στάση σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης III και τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα που παρατηρούνται στα άτομα με παχυσαρκία προδιαθέτουν σε εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Επιπλέον, η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης²⁰⁶.

1.6.15 Οστεοαρθρίτιδα των γονάτων

Ο αυξημένος BMI συσχετίζεται αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοαρθρίτιδας (OA), κυρίως στις αρθρώσεις των γονάτων. Στην αιτιοπαθογένεια της OA εμπλέκονται γενετικοί, ορμονικοί και μηχανικοί (φθορά του αρθρικού χόνδρου, διαταραχή του μεταβολισμού του αρθρικού χόνδρου και του οστού) παράγοντες. Η OA των γονάτων επηρεάζει αρνητικά την ικανότητα για άσκηση και την καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών. Η απώλεια βάρους μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης OA, βελτιώνει τα συμπτώματα και τη λειτουργικότητα των ατόμων που πάσχουν από OA^{207,208}.

1.6.16 Δερματικές παθήσεις

Η πιο συχνή διαταραχή του δέρματος είναι οι ραγάδες και προκαλούνται από την εναπόθεση λίπους που επεκτείνεται στο υποδόριο. Η υπερτρίχωση στις γυναίκες παρατηρείται κυρίως σε συνδυασμό με κοιλιακή παχυσαρκία και οφείλεται στα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης. Η μελανίζουσα ακάνθωση παρατηρείται γύρω από το λαιμό, τις μασχάλες και τις αρθρώσεις και οφείλεται

στα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα ινσουλίνης, εξαιτίας της αντίστασης στην ινσουλίνη.

1.6.17 Γυναικολογικές διαταραχές και υπογονιμότητα

Η παχυσαρκία στα κορίτσια συνδέεται με πρόωμη ήβη. Στις ενήλικες γυναίκες, η παχυσαρκία συσχετίζεται με μεγαλύτερης διάρκειας ακανόνιστους καταμήνιους κύκλους και περιεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία. Ο κίνδυνος των διαταραχών της ωοθυλακιωρρηξίας είναι ανάλογος με τη σοβαρότητα της παχυσαρκίας. Τα αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα οιστρογόνων που παρατηρούνται σε γυναίκες με παχυσαρκία συνδέονται με την ανάπτυξη ινομυμάτων και ενδομητρικών πολυπόδων. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση που επίσης παρατηρείται στις γυναίκες με παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει ακράτεια ούρων από προσπάθεια, δυσλειτουργία του πυελικού εδάφους και εμφάνιση κυστεοκήλης, ορθοκήλης ή/και πρόπτωσης μήτρας.

Στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών συνυπάρχει αυξημένη επίπτωση (30-70%) παχυσαρκίας, ενώ αντίθετα η απώλεια βάρους είναι υποβοηθητική για τη θεραπεία του συνδρόμου. Οι γυναίκες με παχυσαρκία εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά υπογονιμότητας, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Επιπλέον, οι γυναίκες με παχυσαρκία εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά κυήσεων και σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο αυτόματων εκτρώσεων. Σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν αναγνωριστεί ως προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας της θεραπείας με γοναδοτροφίνες²⁰⁹.

1.6.18 Στυτική δυσλειτουργία και υπογονιμότητα

Η παχυσαρκία στους άντρες συσχετίζεται με στυτική δυσλειτουργία και υπογονιμότητα τα οποία θεωρείται ότι προκαλούνται από τα χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα τεστοστερόνης και από προφλεγμονώδεις παράγοντες. Η παχυσαρκία έχει, επιπλέον, συσχετιστεί με μειωμένο αριθμό και κινητικότητα των

σπερματοζωαρίων, καθώς και αυξημένη ευθραυστότητα του DNA των σπερματοζωαρίων²¹⁰.

1.6.19 Ψυχικές διαταραχές

Διάφορες ψυχικές διαταραχές έχουν συσχετιστεί με την παχυσαρκία. Ορισμένες ψυχικές διαταραχές μπορεί να είναι το αίτιο ενώ άλλες το αποτέλεσμα της παχυσαρκίας. Ωστόσο, όλων των ειδών οι ψυχικές διαταραχές μπορεί να επιδεινωθούν από επιπλοκές που αφορούν την παχυσαρκία (π.χ. αποφρακτική άπνοια στον ύπνο).

Ο BMI έχει συσχετιστεί με διαταραχές της προσωπικότητας, διαταραχές της διάθεσης και αγχώδεις διαταραχές. Οι διαταραχές της προσωπικότητας είναι αρκετά συχνές σε άτομα με παχυσαρκία. Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και κατάθλιψης είναι πολύπλοκη. Ο εφ'ορου ζωής επιπολασμός της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής είναι 1,5-2 φορές υψηλότερος σε άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία σε σχέση με φυσιολογικού βάρους άτομα. Μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν απώλεια και άλλοι αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων. Σε μερικούς ασθενείς, επίσης, η παχυσαρκία είναι η κυρίαρχη αιτία της κατάθλιψης, ενώ σε άλλους η παχυσαρκία είναι το αποτέλεσμα κατανάλωσης φαγητού σε περιόδους συναισθηματικής δυσφορίας. Οι ασθενείς με ψυχώσεις διαταραχές είναι περισσότερο πιθανό να πάσχουν από παχυσαρκία. Επιπλέον, πολλά αντικαταθλιπτικά και ατιψυχωσικά (κυρίως τα άτυπα αντιψυχωσικά) φάρμακα προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους^{211,212}.

1.6.20 Άλλες διαταραχές

Διαταραχές, όπως η ουρική αρθρίτιδα, η οσφυαλγία, ο καταρράκτης, οι ημικρανίες, η νόσος Alzheimer, το άσθμα, και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, έχουν επίσης συσχετιστεί με την παχυσαρκία.

1.7 Θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

Σκοπός της θεραπευτικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας είναι η πρόληψη, η θεραπεία ή η αναστροφή των επιπλοκών της παχυσαρκίας και κατά συνέπεια η μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που απορρέουν από αυτή. Επιπλέον, η θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας επιδιώκει την προαγωγή της ψυχικής ευεξίας, τη βελτίωση της κοινωνικής λειτουργικότητας και γενικότερα της ποιότητας ζωής του ατόμου με παχυσαρκία^{213,214}.

Η απώλεια βάρους είναι ο πρωταρχικός στόχος κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Η απώλεια βάρους συνεπάγεται τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών που συνδέονται με την παχυσαρκία και τη βελτίωση της συνολικής κατάστασης της υγείας του ατόμου. Μετά την αρχική απώλεια βάρους, στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η διατήρηση του σωματικού βάρους εντός ή όσο το δυνατόν πλησιέστερα στα φυσιολογικά επίπεδα.

Πίνακας 8: Ευεργετικές επιδράσεις από την απώλεια βάρους κατά 5-10%.

Ευεργετική επίδραση	Απώλεια βάρους (%) που απαιτείται
Βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη	> 5
Μείωση του κινδύνου εξέλιξης της διαταραχής ανοχής της γλυκόζης σε ΣΔ τύπου II	> 5
Μείωση της αρτηριακής πίεσης	5-10
Μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου	5-10
Μείωση της θνητότητας από όλες τις αιτίες	5-10
Μείωση της τιμής των τριγλυκεριδίων	> 5
Μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης	> 10

Έχει φανεί ότι απώλεια βάρους τουλάχιστον κατά 5% του συνολικού σωματικού βάρους επιφέρει σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία του ατόμου (Πίνακας 8). Ωστόσο, όσο μεγαλύτερη είναι η απώλεια βάρους τόσο περισσότερα είναι τα οφέλη για την υγεία. Η εφαρμογή μόνο μέτρων που αφορούν στον τρόπο ζωής έχει ως αποτέλεσμα αρχική απώλεια βάρους κατά 5-7%. Ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής και συμπεριφορικών παρεμβάσεων επιτυγχάνει απώλεια

βάρους περίπου κατά 10-15% και ενίοτε > 15%. Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί τη μόνη ρεαλιστική μέθοδο για απώλεια βάρους > 30%²¹⁵.

Εκτός από την απώλεια βάρους, η ολοκληρωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας απαιτεί και τη ρύθμιση των συνοδών νοσημάτων, και ενδεχομένως την ψυχολογική υποστήριξη και παρεμβάσεις για τη βελτίωση της κοινωνικής λειτουργικότητας του ατόμου με παχυσαρκία.

1.7.1 Αρχική αντιμετώπιση

Η αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει μία συνολική παρέμβαση στον τρόπο ζωής του ατόμου με παχυσαρκία. Συνίσταται σε έναν συνδυασμό δίαιτας, άσκησης και τροποποίησης της συμπεριφοράς. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η μείωση του σωματικού βάρους κατά 5% σε χρονικό διάστημα 6 μηνών, με περαιτέρω μείωση κατά 5% τους επόμενους 6 μήνες. Ωστόσο, επειδή η μακροχρόνια εφαρμογή αυτών των αλλαγών στον τρόπο ζωής των ατόμων με παχυσαρκία είναι δυσχερής, η μακροχρόνια απώλεια βάρους μπορεί να είναι ελάχιστη. Σε μία μετα-ανάλυση, η απώλεια βάρους με αλλαγές στον τρόπο ζωής ατόμων με παχυσαρκία ήταν 4.5-7.5 kg τον πρώτο χρόνο και 4-5 kg στα 4 χρόνια²¹⁶.

1.7.1.1 Δίαιτα

Υπάρχουν διάφοροι τύποι δίαιτας με μέτρια αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, η τήρηση της δίαιτας είναι σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας απώλειας βάρους σε σχέση με τον τύπο της δίαιτας και τη σύσταση των μακροθρεπτικών συστατικών. Η θερμιδική πρόσληψη μέσω της δίαιτας πρέπει να είναι μικρότερη σε σχέση με την κατανάλωση ενέργειας. Καλά σχεδιασμένες μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση < 1000 kcal/ημέρα (ή κατά μέσο όρο 800-1200 kcal/ημέρα) προκαλεί απώλεια βάρους. Περαιτέρω περιορισμός των προσλαμβανόμενων θερμίδων (κατανάλωση < 1000 kcal/ημέρα) δεν υπερτερεί ως προς την απώλεια και την ταχύτητα απώλειας του βάρους, πιθανότατα λόγω μείωσης του μεταβολικού ρυθμού, και δεν συνίσταται. Απώλεια βάρους < 5% τους

πρώτους 6 μήνες είναι ενδεικτική αποτυχίας του εφαρμοζόμενου προγράμματος δίαιτας^{217,218}.

1.7.1.2 Άσκηση

Σε σχέση με τη δίαιτα, η άσκηση είναι λιγότερο αποτελεσματική όσον αφορά την απώλεια βάρους. Ωστόσο, η άσκηση αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα διατήρησης της απώλειας βάρους. Άσκηση για τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα και για τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα προλαμβάνει την αύξηση του σωματικού βάρους και βελτιώνει τη συνολική καρδιαγγειακή λειτουργία. Για να επιτευχθεί, όμως, σημαντική απώλεια βάρους μόνο με την άσκηση απαιτείται αρκετά υψηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Καλύτερα αποτελέσματα παρατηρούνται μετά από συνδυασμό δίαιτας και προοδευτικά αυξανόμενης φυσικής δραστηριότητας. Το πρόγραμμα άσκησης που προτιμάται είναι ένας συνδυασμός αεροβικής γυμναστικής και προπόνησης με αντιστάσεις (resistance training)^{219,220}.

1.7.1.3 Συμπεριφορική θεραπεία

Η συμπεριφορική θεραπεία αποτελεί βασική συνιστώσα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Στόχος της συμπεριφορικής θεραπείας είναι η μακροχρόνια τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας του ασθενούς, καθώς και ο έλεγχος των ερεθισμάτων του περιβάλλοντος που πυροδοτούν τη λήψη τροφής. Προγράμματα συμπεριφορικής θεραπείας εφαρμόζονται από ψυχολόγους, ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό ή ομάδες αυτοβοήθειας. Η τροποποίηση της συμπεριφοράς διευκολύνει την τήρηση των προγραμμάτων δίαιτας και άσκησης. Μία μετα-ανάλυση 22 μελετών έδειξε ότι τα προγράμματα που βασίζονται σε τροποποίηση της συμπεριφοράς έχουν κατά μέσο όρο απώλεια βάρους λίγο πάνω από 4% (σε σχέση με απώλεια βάρους 1% της ομάδας ελέγχου), ενώ η αποτελεσματικότητά τους είναι μέγιστη το πρώτο εξάμηνο της εφαρμογής τους. Ωστόσο, η μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους που επιτυγχάνεται με αυτά τα προγράμματα είναι δυσχερής^{221,222}.

1.7.2 Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Για τους ασθενείς που η αρχική αντιμετώπιση αποτυγχάνει, δεύτερης γραμμής θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η φαρμακευτική αγωγή, διάφορες ειδικές συσκευές και επεμβατικές τεχνικές και η βαριατρική χειρουργική.

1.7.2.1 Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή ενδείκνυται σε ασθενείς με BMI > 30 kg/m² ή ασθενείς με BMI 27 – 29,9 kg/m² και παρουσία συνοδών νοσημάτων, μετά από αποτυχία απώλειας βάρους (απώλεια < 5% του σωματικού βάρους σε χρονικό διάστημα 3-6 μηνών) μέσω μεταβολών στον τρόπο ζωής.

Η ορλιστάτη αποτελεί το μοναδικό φαρμακευτικό παράγοντα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας που έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας τόσο στις Η.Π.Α. όσο και στην Ευρώπη. Η λορκασερίνη και ο συνδυασμός φεντερμίνης – τοπιραμάτης έχει λάβει έγκριση κυκλοφορίας στις Η.Π.Α. από το 2012, αλλά όχι στην Ευρώπη (Πίνακας 9). Φαρμακευτικοί παράγοντες που προκαλούν απώλεια βάρους, αλλά μη εγκεκριμένοι για την θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, αποτελούν η μετφορμίνη, η πραμλιντίδη, τα ανάλογα του GLP-1, οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και η τοπιραμάτη.

Πίνακας 9: Εγκεκριμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Φαρμακευτικός παράγοντας	Μέση απώλεια βάρους (kg)	Παρενέργειες	Έγκριση κυκλοφορίας
Ορλιστάτη	2-3,2	Συμπτώματα από το γαστρεντερικό, στεατόρροια	Ευρώπη και ΗΠΑ
Λορκασερίνη	2-3,6	Κεφαλαλγία, αίσθημα ζάλης, κόπωση, ναυτία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα	ΗΠΑ
Φεντερμίνη – τοπιραμάτη	8,9-9,6	Κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, αίσθημα ζάλης, αϋπνία, κατάθλιψη, ανησυχία, θάμβος όρασης, ευερεθιστότητα	ΗΠΑ

Η ορλιστάτη είναι ένας αναστολέας της λιπάσης η οποία εμποδίζει την πέψη και την απορρόφηση περίπου του 30% του λίπους που λαμβάνεται με την τροφή. Λόγω του μηχανισμού δράσης της έχει ως παρενέργεια την πρόκληση στεατόρροιας. Σε τυχαιοποιημένες μελέτες, η ορλιστάτη έχει φανεί να προκαλεί απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 2-3,2 kg υψηλότερη σε σχέση με την εικονική φαρμακευτική αγωγή. Η θεραπεία με ορλιστάτη θεωρείται επιτυχημένη και συνεχίζεται εφόσον επιτευχθεί απώλεια βάρους τουλάχιστον κατά 3% τους πρώτους 3 μήνες της χορήγησης ή τουλάχιστον κατά 5% τους πρώτους 6 μήνες της χορήγησης^{223,224}.

Η λορκασερίνη είναι ένας ένας εκλεκτικός αγωνιστής του σεροτονινεργικού υποδοχέα 5-HT_{2C}. Οι ενεργοποίηση των σεροτονινεργικών υποδοχέων προκαλεί μείωση της όρεξης για φαγητό και κατά συνέπεια μείωση της θερμιδικής πρόσληψης. Εν αντιθέσει με τους παλαιότερους μη εκλεκτικούς σεροτονινεργικούς αγωνιστές (φενφλουραμίνη, δεξφενφλουραμίνη), οι αγωνιστές του υποδοχέα 5-HT_{2C} δεν προκαλούν ψευδαισθήσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα (βαλβιδοπάθειες, πνευμονική υπέρταση). Στις κλινικές μελέτες, η λορκασερίνη έχει φανεί να προκαλεί απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 2-3,6 kg υψηλότερη σε σχέση με την εικονική φαρμακευτική αγωγή^{225,226}.

Ο συνδυασμός φεντερμίνης – τοπιραμάτης αναπτύχθηκε εξαιτίας της μέτριας αποτελεσματικότητας ως προς την απώλεια βάρους των μεμονωμένων παραγόντων. Η φεντερμίνη μειώνει την όρεξη για φαγητό μέσω της τροποποίησης των κατεχολαμινών στο ΚΝΣ. Η τοπιραμάτη, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σπαστικών διαταραχών και της ημικρανίας, μειώνει τη λήψη τροφής και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας. Στις κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός και των δύο παραγόντων έχει αρκετά ικανοποιητικά αποτελέσματα, προκαλώντας απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 8,9-9,6 kg υψηλότερη σε σχέση με την εικονική φαρμακευτική αγωγή^{227,228}.

1.7.2.2 Διάφορες ειδικές συσκευές

Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος (adjustable gastric banding, AGB), το ενδογαστρικό μπαλόνι, τα συστήματα ηλεκτρικής διέγερσης (αποκλεισμού) του πνευμονογαστρικού νεύρου, τα συστήματα εκκένωσης (παροχέτευσης) του στομάχου, το σύστημα δωδεκαδακτυλικής παράκαμψης EndobARRIER™, και οι υδρογέλες. Η χρήση αυτών των ειδικών συσκευών ενδείκνυται σε ασθενείς που η φαρμακευτική αγωγή είναι αναποτελεσματική ή μη ανεκτή, σε ασθενείς που δεν δύναται ή είναι απρόθυμοι να υποβληθούν σε βαριατρική επέμβαση και σαν πρώτο στάδιο θεραπείας πριν από την οριστική βαριατρική επέμβαση. Η τιμή του BMI πάνω από την οποία ενδείκνυται η χρήση κάθε μία από αυτές τις συσκευές είναι διαφορετική και γενικά κυμαίνεται από 25 – 55 kg/m². Εκτός από το BMI, άλλοι παράγοντες που καθορίζουν την επιλογή της κατάλληλης συσκευής είναι το υπερβάλλον βάρος, η παρουσία συνοδών νοσημάτων και η προτίμηση του ασθενούς. Η πλειονότητα των ασφαλιστικών εταιρειών στις Η.Π.Α. δεν καλύπτουν το κόστος αυτών των συσκευών το οποίο ενδέχεται να είναι σημαντικό²²⁹.

Ο AGB είναι ένας δακτύλιος που τοποθετείται λαπαροσκοπικά γύρω από το ανώτερο τμήμα του στομάχου. Ο AGB επιτρέπει σε ένα μικρό μόνο τμήμα του στομάχου να δέχεται τροφή και σχηματίζει μία στενή δίοδο για τη διέλευση της τροφής, περιορίζοντας κατ'αυτό τον τρόπο την ποσότητα της τροφής που καταναλώνεται και αυξάνοντας το χρόνο που απαιτείται για την πέψη αυτής. Ο ASG ενδείκνυται σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία (BMI ≥ 40 kg/m² ή BMI ≥ 35 kg/m² με παρουσία συνοδών νοσημάτων ή > 45 kg πάνω από το εκτιμώμενο ιδανικό βάρος) για 5 ή περισσότερα έτη στους οποίους έχει αποτύχει η συντηρητική αντιμετώπιση²³⁰.

Τα συστήματα ηλεκτρικής διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου μεταδίδουν μικρής έντασης ηλεκτρικές ώσεις στην υποδιαφραγματική μοίρα του πνευμονογαστρικού νεύρου και αναστέλλουν τη μεταβίβαση των νευρικών σημάτων μέσω αυτού. Το πνευμονογαστρικό νεύρο ρυθμίζει τη γαστρική κένωση και μεταβιβάζει πληροφορίες στο ΚΝΣ για τη λειτουργική κατάσταση του

στομάχου. Επιπλέον, μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου ασκούν τη δράση τους αρκετές ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος που ρυθμίζουν την όρεξη και τη λήψη τροφής. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι πλήρως γνωστός, η ηλεκτρική διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου προκαλεί διακοπή της επικοινωνίας του στομάχου με το ΚΝΣ και οδηγεί σε απώλεια βάρους. Η συνολική απώλεια βάρους ανέρχεται στο 9,2% τον πρώτο χρόνο χρήσης. Τα συστήματα ηλεκτρικής διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου ενδείκνυνται σε ασθενείς τουλάχιστον 18 ετών με νοσογόνο παχυσαρκία ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ή $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ με παρουσία συνοδών νοσημάτων) για 5 ή περισσότερα έτη στους οποίους έχει αποτύχει η συντηρητική αντιμετώπιση²³¹.

Το ενδογαστρικά μπαλόνια είναι μπαλόνια πληρούμενα με φυσιολογικό ορό τα οποία τοποθετούνται στο στόμαχο, όπου καταλαμβάνουν χώρο και δημιουργούν αίσθημα κορεσμού. Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας από τη δεκαετία του '80. Στις Η.Π.Α. έχουν εγκριθεί και κυκλοφορούν τρία τέτοια μπαλόνια, δύο από τα οποία τοποθετούνται ενδοσκοπικά, ενώ το τρίτο καταπίνεται από τον ασθενή. Και τα τρία είδη μπαλονιών αφαιρούνται ενδοσκοπικά στους 6 μήνες. Η συνολική απώλεια βάρους κυμαίνεται από 6,6% έως 10,2%. Τα ενδογαστρικά μπαλόνια χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση σε ασθενείς με $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ή $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ με παρουσία συνοδών νοσημάτων στους οποίους έχει αποτύχει η συντηρητική αντιμετώπιση²³².

Το σύστημα εκκένωσης του στομάχου είναι στην πραγματικότητα ένας σωλήνας γαστροστομίας που χρησιμοποιείται για την παροχέτευση μέρους του γαστρικού περιεχομένου μετά από κάθε γεύμα, μειώνοντας κατ'αυτό τον τρόπο την ποσότητα των θερμίδων που απορροφούνται. Η συνολική απώλεια βάρους ανέρχεται στο 12,1% τον πρώτο χρόνο χρήσης. Αυτά τα συστήματα χρησιμοποιούνται σε ασθενείς τουλάχιστον 22 ετών με BMI από 35 έως και 55 kg/m^2 στους οποίους έχει αποτύχει η συντηρητική αντιμετώπιση²³³.

Οι υδρογέλες, όπως η κυτταρόζη και η υδρογέλη του κιτρικού οξέος, είναι ειδικοί παράγοντες που χορηγούνται από του στόματος δις ημερησίως πριν από τη λήψη τροφής. Στο στόμαχο και στο λεπτό έντερο εκπτύσσονται και δημιουργούν

αίσθημα κορεσμού. Δεν απορροφούνται από το βλεννογόνο του λεπτού και αποβάλλονται με τα κόπρανα. Οι υδρογέλες ενδείκνυνται σε ενήλικους ασθενείς με BMI από 25 έως και 40 kg/m² σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση²³⁴.

Το σύστημα δωδεκαδακτυλικής παράκαμψης Endobarrier™ είναι μία ενδοσκοπική συσκευή (σωλήνας) που επιτρέπει στο περιεχόμενο του στομάχου να παρακάμψει το δωδεκαδάκτυλο και το αρχικό τμήμα της νήστιδας. Το σύστημα της δωδεκαδακτυλικής παράκαμψης επιτυγχάνει απώλεια του 26% του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους και βελτίωση του ΣΔ σε όλους τους ασθενείς μετά από χρήση 12 εβδομάδων. Χρησιμοποιείται ως παροδικό μέτρο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και αφαιρείται ενδοσκοπικά, το αργότερο 12 μήνες μετά την τοποθέτησή του²³⁵.

1.7.2.3 Βαριατρική χειρουργική

Η πλειονότητα των ατόμων με παχυσαρκία που αντιμετωπίζονται συντηρητικά με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής τους παρουσιάζουν μέτρια απώλεια βάρους η οποία συνήθως είναι δύσκολο να διατηρηθεί μακροπρόθεσμα. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε ανάπτυξη προσαρμοστικών μηχανισμών που οδηγούν σε επανάκτηση βάρους και αποτυχία απώλειας βάρους²³⁶. Η βαριατρική αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της κλινικά σοβαρής παχυσαρκίας, προσφέροντας σημαντική και μακροχρόνια απώλεια βάρους. Η μακροχρόνια απώλεια βάρους θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης τροποποίησης στην κεντρική ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και στην κατανάλωση ενέργειας ως συνέπεια μεταβολών στην ανατομία και τη φυσιολογία της γαστρεντερικής οδού.

Η μελέτη SOS (Swedish Obese Subjects “SOS” study) αποτελεί τη μεγαλύτερη και μακρύτερης διάρκειας προοπτική μελέτη για τη βαριατρική χειρουργική. Σύμφωνα με τη μελέτη SOS, η απώλεια του συνολικού σωματικού βάρους (total body weight loss, TBWL) μετά από βαριατρική χειρουργική είναι μέγιστη 1 έως 2 χρόνια μετεγχειρητικά και κυμαίνεται από 20% έως 32%, ενώ 20 χρόνια μετεγχειρητικά μειώνεται στο 18%. Κατά τη διάρκεια της 20ετούς παρακολούθησης, η TBWL σε

ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB), σε ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική (vertical banded gastroplasty, VBG) και σε AGB ήταν 26%, 18% και 13% αντίστοιχα, ενώ σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά ήταν περίπου 1%^{237,238}. Δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες με διάρκεια παρακολούθησης 1-5 έτη έχουν, επίσης, δείξει ότι η TBWL είναι υψηλότερη σε άτομα που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική σε σχέση με άτομα που αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Συγκεκριμένα, η TBWL μετά από βαριατρική χειρουργική έχει φανεί να κυμαίνεται από 15-31%, ενώ μετά από συντηρητική αντιμετώπιση να ανέρχεται στο 4-8%. Σε σχέση με το είδος της επέμβασης, η χολοπαγκρεατική εκτροπή (biliopancreatic diversion, BPD) έχει φανεί να είναι η αποτελεσματικότερη βαριατρική επέμβαση όσον αφορά την απώλεια βάρους, με την TBWL να ανέρχεται στο 31%, και ακολουθούν κατά σειρά αποτελεσματικότητας η RYGB (25-28%), η επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy, SG) (21%) και ο AGB (15%)²³⁹.

Η βαριατρική χειρουργική έχει ως αποτέλεσμα ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών επιδράσεων. Η κυριότερη επίδραση αφορά στη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και οφείλεται σε μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις, από τις επιπλοκές του ΣΔ και από κακοήθειες. Η θνησιμότητα εξαιτίας καρδιαγγειακών παθήσεων και κακοηθειών σχεδόν υποδιπλασιάζεται μετεγχειρητικά. Σύμφωνα με τη μελέτη SOS, η μείωση της θνησιμότητας σε χρονικό διάστημα 10,9 ετών μετά από βαριατρική χειρουργική ανέρχεται στο 29%^{240,241,242}. Η απώλεια βάρους οδηγεί, επίσης, σε βελτίωση ή/και ίαση των συνοδών νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως ο ΣΔ τύπου II, η αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο, το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο, η λιπώδης διήθηση του ήπατος, η οστεοαρθρίτιδα και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ 1990-2003, ο ΣΔ, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο εμφάνισαν βελτίωση ή ίαση σε ποσοστό 86%, 78,5%, ≥70% και 83,6% αντίστοιχα. Η επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στη

ΓΟΠ είναι λιγότερο προβλέψιμη και εξαρτάται από το είδος της επέμβασης. Άλλες ευεργετικές επιδράσεις της βαριατρικής χειρουργικής περιλαμβάνουν τη βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας, της ψυχικής ευεξίας και γενικά της ποιότητας ζωής του ασθενούς^{243,244}.

Η πλειονότητα των παχύσαρκων ασθενών με ΣΔ τύπου II που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική εμφανίζουν σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση ή ακόμη και την ίαση του ΣΔ σε υψηλό ποσοστό ασθενών. Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου είναι εμφανής εντός των πρώτων μετεγχειρητικών ημερών ή εβδομάδων και πιθανότητα οφείλεται σε νευρο-ενδοκρινικούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι από την απώλεια βάρους. Ένας τέτοιος μηχανισμός μεσολαβείται από το GLP-1²⁴⁵. Η βελτίωση ή η ίαση του ΣΔ ποικίλει ανάλογα με τη διάρκεια του ΣΔ, τα προεγχειρητικά επίπεδα της HbA_{1c}, την παρουσία ινσουλινοεξαρτούμενου ή μη ΣΔ και τον τύπο της βαριατρικής επέμβασης. Ασθενείς με πιο πρόσφατης έναρξης ΣΔ, με χαμηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα HbA_{1c} και μη-ινσουλινοεξαρτούμενο ΣΔ παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ίασης του ΣΔ μετεγχειρητικά²⁴⁶. Η πιο αποτελεσματική επέμβαση όσον αφορά τη βελτίωση ή την ίαση του ΣΔ είναι η χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (biliopancreatic diversion with duodenal switch, BPD-DS) και ακολουθούν κατά σειρά αποτελεσματικότητας η RYGB, η SG και ο AGB. Αν και κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης παρατηρείται κάποιου βαθμού υποτροπή του ΣΔ, ο γλυκαιμικός έλεγχος που επιτυγχάνεται με τη βαριατρική χειρουργική είναι γενικά παρατεταμένος. Σύμφωνα με τη μελέτη SOS, το ποσοστό ύφεσης του ΣΔ μετά από βαριατρική χειρουργική ανέρχεται σε 72% στα 2 χρόνια και μειώνεται στο 36% στα 10 χρόνια^{247,248}. Δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν, επίσης, δείξει ότι η βαριατρική χειρουργική, μόνη ή σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, υπερτερεί της συμβατικής θεραπείας για την αντιμετώπιση ατόμων με παχυσαρκία και ΣΔ τύπου II²⁴⁹. Επιπλέον, η χειρουργική αντιμετώπιση φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία στην πρόληψη της *de novo* ανάπτυξης ΣΔ τύπου II. Από δεδομένα μεγάλων αναδρομικών μελετών, η βαριατρική χειρουργική έχει συσχετιστεί με

μείωση της θνησιμότητας από ΣΔ κατά 92% κατά τη διάρκεια μίας μέσης παρακολούθησης 7,1 ετών και με μείωση του κινδύνου μικραγγειακών επιπλοκών κατά τη διάρκεια μίας μέσης παρακολούθησης 19 ετών^{250,251,252}.

1.8 Βαριατρικές επεμβάσεις

1.8.1 Ενδείξεις και αντενδείξεις

Οι ενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της σοβαρής παχυσαρκίας καθορίστηκαν στο συνέδριο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (National Institutes of Health, NIH) των ΗΠΑ το 1991 και αναθεωρήθηκαν από την Αμερικάνικη Εταιρεία Βαριατρικής (American Bariatric Society) το 2004. Υποψήφιοι για βαριατρική επέμβαση είναι άτομα με BMI 35-39,9 Kg/m² (32-36,9 Kg/m² εάν πρόκειται για Ασιάτες) και παρουσία τουλάχιστον ενός συνοδού νοσήματος που σχετίζεται με την παχυσαρκία ή άτομα με BMI $\geq$ 40 Kg/m² ($\geq$ 37 Kg/m² εάν πρόκειται για Ασιάτες) ανεξάρτητα από την παρουσία συνοδών νοσημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει επιπλέον να έχουν αποτυχημένες προσπάθειες απώλειας βάρους με συντηρητικές μεθόδους (δίαιτα, άσκηση, συμπεριφορική θεραπεία), να είναι επαρκώς ενημερωμένοι και διατεθειμένοι να ακολουθήσουν ένα μακροχρόνιο πρόγραμμα παρακολούθησης, και να μην πάσχουν από σοβαρή ψυχική νόσο. Η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας στους Ασιάτες ενδείκνυται σε χαμηλότερη τιμή BMI εξαιτίας συγγενών διαφορών ως προς τη σύσταση του σώματος (κεντρική ή σπλαγχνική παχυσαρκία) οι οποίες θέτουν τα άτομα αυτής της πληθυσμιακής ομάδας σε ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για την υγεία τους^{253,254}.

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν τη χειρουργική αντιμετώπιση σε άτομα με BMI 30-34,9 Kg/m² που πάσχουν από ΣΔ τύπου II ή/και μεταβολικό σύνδρομο. Δεδομένου της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου που επιτυγχάνεται σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία και ΣΔ τύπου II, μείζονες διεθνείς οργανισμοί για το ΣΔ έχουν προτείνει τη βαριατρική χειρουργική ως μία καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή στον αλγόριθμο για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου II. Γενικά, η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ τύπου II και BMI $\geq$ 40 Kg/m², καθώς και σε ασθενείς ΣΔ τύπου II, BMI 35-39,9 Kg/m² και ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο παρά τις παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής τους και τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, η χειρουργική αντιμετώπιση θα πρέπει εξετάζεται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II, BMI 30-34,9 Kg/m² και αρρύθμιση

υπεργλυκαιμία παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χειρουργική αντιμετώπιση σε αυτή την τελευταία κατηγορία ατόμων με ΣΔ είναι περιορισμένα και απαιτούνται δεδομένα από μακροχρόνια παρακολούθηση που να αποδεικνύουν καθαρό όφελος²⁵⁵.

Οι αντενδείξεις της βαριατρικής χειρουργικής είναι ελάχιστες. Οι περισσότερες από αυτές είναι σχετικές. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται²⁵⁶:

- Σοβαρές, αρρυθμιστες ψυχιατρικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου των διαταραχών της σίτισης (π.χ. μείζων καταθλιπτική διαταραχή, ψύχωση, αυτοκτονικός ιδεασμός, διαταραχές της προσωπικότητας, ψυχογενής βουλιμία).
- Σοβαρή νοητική υστέρηση.
- Ανεπάρκεια ζωτικού οργάνου (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, ασταθής στηθάγχη, τελικού σταδίου πνευμονοπάθεια, κίρρωση με πυλαία υπέρταση).
- Ανεγχείρητος ή μεταστατικός κακοήθης όγκος ή ενεργή θεραπεία για κακοήθεια.
- Ενεργή χρήση τοξικών ουσιών ή κατάχρηση αλκοόλ.
- Σοβαρές αιματολογικές και αυτοάνοσες διαταραχές.
- Αντενδείξεις για τη χορήγηση γενικής αναισθησίας.
- Σοβαρές διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.
- Αδυναμία ή απροθυμία συμμόρφωσης με τις μετεγχειρητικές διατροφικές απαιτήσεις.

Σε κάθε ασθενή που πρόκειται να υποβληθεί σε βαριατρική επέμβαση, τα δυνητικά οφέλη από την επέμβαση θα πρέπει να υπερτερούν των περιεγχειρητικών και μακροχρόνιων κινδύνων που απορρέουν από αυτή. Η βαριατρική χειρουργική συνίσταται ανεπιφύλακτα σε άτομα με BMI ≥ 50 Kg/m² ή BMI ≥ 40 Kg/m² και σοβαρά συνοδά νοσήματα που ανταποκρίνονται στην απώλεια βάρους. Αντίθετα, η βαριατρική χειρουργική δε συνίσταται για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, της δυσλιπιδαιμίας και τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα σε άτομα με BMI < 30 Kg/m². Η χειρουργική

αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θεωρείται κατάλληλη για μικρότερης ηλικίας άτομα, τα οποία είναι πιθανό να αναπτύξουν επιπλοκές που σχετίζονται με τη παχυσαρκία και να υποστούν σοβαρή έκπτωση της ποιότητας ζωής τους με την πάροδο του χρόνου. Από την άλλη πλευρά, η αυξημένη ηλικία σχετίζεται με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα και ως εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε άτομα ηλικίας > 65 ετών. Επιπλέον, η χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας πρέπει να αναβάλλεται προσωρινά σε εφήβους στους οποίους δεν έχει ολοκληρωθεί η σκελετική ωρίμανση και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που επιθυμούν να καταστούν έγκυες εντός 18 μηνών από την επέμβαση²⁵⁷.

1.8.2 Προεγχειρητικός έλεγχος

Ο προεγχειρητικός έλεγχος και η προετοιμασία για την επέμβαση είναι μια σύνθετη διαδικασία που διενεργείται από μία διεπιστημονική ομάδα και αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση της περιεγχειρητικής ασφάλειας του ασθενούς και των αποτελεσμάτων μετά την επέμβαση. Βασικά στοιχεία του προεγχειρητικού ελέγχου και της προετοιμασίας για την επέμβαση αποτελούν²⁵⁸:

- Η αναγνώριση και η ρύθμιση των συνοδών νοσημάτων.
- Η αξιολόγηση της καρδιο-αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς και η εκτίμηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα.
- Η ανίχνευση και η διόρθωση των διαφόρων διατροφικών ανεπαρειών.
- Η εκτίμηση της ψυχοκοινωνικής κατάστασης του ασθενούς και της ικανότητάς του να προσαρμοστεί στις διατροφικές μεταβολές και τις μεταβολές στον τρόπο ζωής που συνεπάγεται η επέμβαση.
- Η προεγχειρητική απώλεια βάρους μέσω της εφαρμογής δίαιτας πολύ χαμηλού θερμιδικού φορτίου.
- Η διακοπή του καπνίσματος.

1.8.3 Τύποι βαριατρικών επεμβάσεων

Η κλασική διάκριση των βαριατρικών επεμβάσεων αναφέρεται σε περιοριστικού, δυσασπορροφητικού και μεικτού τύπου επεμβάσεις (Πίνακας 10). Αυτή η διάκριση βασίζεται στον κύριο μηχανισμό με τον οποίο οι βαριατρικές επεμβάσεις προκαλούν απώλεια βάρους. Ωστόσο, υπάρχουν ολοένα και περισσότερα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι οι βαριατρικές επεμβάσεις προκαλούν απώλεια βάρους τροποποιώντας και τους νευρο-ορμονικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου^{259,260}.

Πίνακας 10: Τύποι βαριατρικών επεμβάσεων.

Περιοριστικού τύπου	Δυσασπορροφητικού τύπου	Μεικτού τύπου
■ Οριζόντια γαστροπλαστική ■ Ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική ■ Σταθερός γαστρικός δακτύλιος ■ Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος ■ Επιμήκης γαστρεκτομή ■ Γαστρική πτύχωση	■ Νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη ■ Χολοπαγκρεατική εκτροπή	■ Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη ■ Δωδεκαδάκτυλο-ειλεϊκή παράκαμψη μίας αναστόμωσης με επιμήκη γαστρεκτομή ■ Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y ■ Γαστρική παράκαμψη μίας αναστόμωσης / “mini” γαστρική παράκαμψη

Οι περιοριστικού τύπου επεμβάσεις χαρακτηρίζονται από μείωση του τμήματος του στομάχου που υποδέχεται την τροφή και έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη θερμιδική πρόσληψη. Οι γαστροπλαστικές και ο γαστρικός δακτύλιος έχουν παρόμοια ανατομική διαμόρφωση περιορίζοντας τη λήψη στερεής τροφής μετά από μείωση του μεγέθους του στομάχου. Και τα δύο αυτά είδη επεμβάσεων έχουν εγκαταλειφθεί σε μεγάλο βαθμό. Η επιμήκης γαστρεκτομή αποτελεί την κύρια περιοριστικού τύπου επέμβαση στις μέρες μας. Η επιτυχία της επιμήκους γαστρεκτομής οφείλεται πιθανά και στις νευρο-ορμονικές επιδράσεις που συνοδεύουν την επέμβαση και επηρεάζουν την όρεξη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην πραγματικότητα δεν υφίστανται αμιγείς περιοριστικού τύπου επεμβάσεις. Για

παράδειγμα, ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος, εκτός από τον περιορισμό στη λήψη τροφής, ταυτόχρονα εμποδίζει τη διάταση του στομάχου και παρεμβαίνει στην έκκριση της γαστρίνης.

Οι δυσασπορροφητικού τύπου επεμβάσεις χαρακτηρίζονται από μείωση του μήκους του λεπτού εντέρου στο οποίο επιτελείται η πέψη και η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Η δυσασπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών επιτυγχάνεται είτε μέσω παράκαμψης τμήματος του λεπτού εντέρου, είτε μέσω εκτροπής των χολοπαγκρεατικών εκκρίσεων που διευκολύνουν την πέψη και την απορρόφηση. Η νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη και η χολοπαγκρεατική εκτροπή αποτελούν χαρακτηριστικά παραδείγματα δυσασπορροφητικών επεμβάσεων. Με τις δυσασπορροφητικές επεμβάσεις επιτυγχάνεται σημαντική απώλεια βάρους. Ωστόσο, αυτές οι επεμβάσεις συνοδεύονται από σοβαρές μεταβολικές επιπλοκές, όπως υποπρωτεϊναιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ανεπάρκεια πολλών ιχνοστοιχείων.

Οι μεικτού τύπου επεμβάσεις αποτελούν συνδυασμό περιοριστικού και δυσασπορροφητικού τύπου επέμβασης. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν ευρέως διαδεδομένες επεμβάσεις όπως η γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y και η χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη. Η γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία ενός μικρού θυλάκου που περιορίζει τη λήψη τροφής, και την αναδιάταξη της συνέχειας της γαστρεντερικής οδού που προκαλεί ήπια δυσασπορρόφηση, αλλά συνοδεύεται και από νευρο-ορμονικές μεταβολές. Οι νευρο-ορμονικές μεταβολές με τη σειρά έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της όρεξης. Ο συνδυασμός των ανωτέρω μηχανισμών ευνοεί περαιτέρω την απώλεια βάρους.

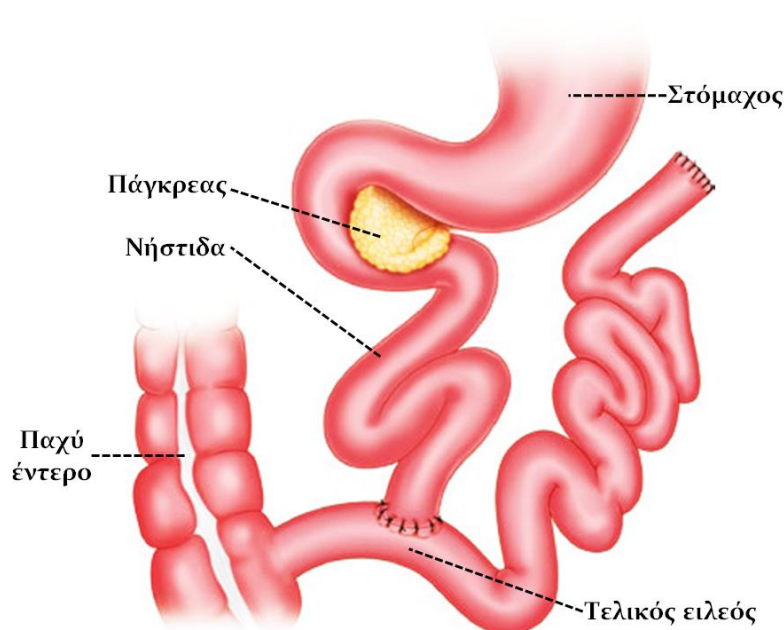
1.8.4 Ιστορικές επεμβάσεις

1.8.4.1 Νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη

Η πρώτη χειρουργική επέμβαση που εφαρμόστηκε σε ευρεία κλίμακα για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ήταν η νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη (jejunio-ileal

bypass, JIB). Διενεργήθηκε για πρώτη φορά το 1969 και εγκαταλείφτηκε στις αρχές τις δεκαετίας του 1980 εξαιτίας του υψηλού ποσοστού επιπλοκών και της συχνής ανάγκης για επανεπέμβαση. Η επέμβαση συνίστατο στη διαίρεση της εγγύς νήστιδας στα 35,5εκ. από το σύνδεσμο του Treitz και στην τελικο-πλάγια αναστόμωση του κεντρικού κολοβώματος στα 10 εκ. από την ειλεοτυφλική βαλβίδα²⁶¹ (Εικόνα 5). Υπολογίζεται ότι περίπου 25 χιλιάδες άτομα υποβλήθηκαν σε JIB. Αν και η απώλεια του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους (excess weight loss, EWL) ήταν εξαιρετική, η επέμβαση συνοδευόταν από πολλές επιπλοκές εξαιτίας της ανάπτυξης σοβαρής μορφής βραχέος εντέρου και συνδρόμου τυφλής έλικας. Οι επιπλοκές της JIB περιελάμβαναν υπολευκωματιναιμία, σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ανεπάρκειες βιταμινών, ηπατική ανεπάρκεια (σε ποσοστό μέχρι και 30%), αλωπεκία, νεφρολιθίαση από λίθους οξαλοξικού ασβεστίου, πολυαρθρίτιδα, άφθονη και δύσοσμη διάρροια, και θάνατο²⁶².

Εικόνα 5: Νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη.

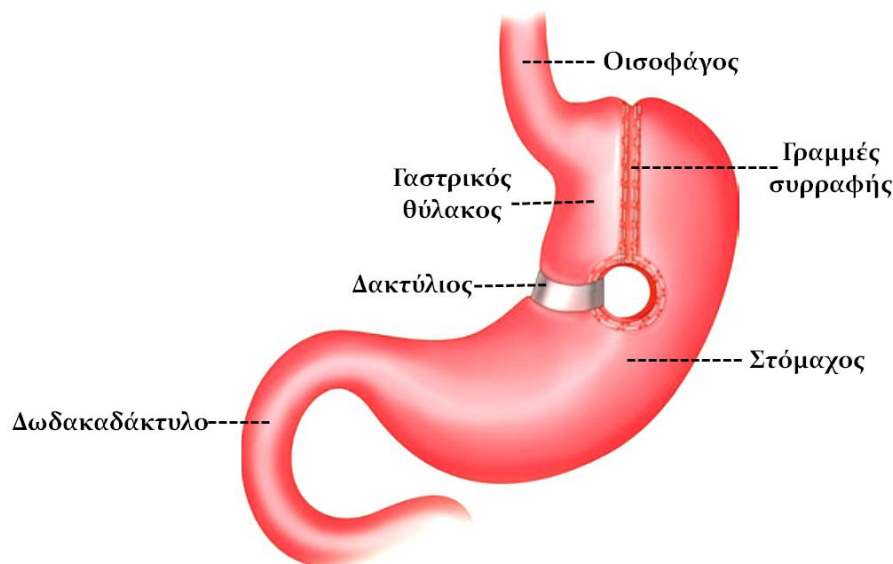


1.8.4.2 Γαστροπλαστικές

Οι γαστροπλαστικές συνίστανται στην δημιουργία μίας περιοχής στένωσης μεταξύ του εγγύς και του άπω τμήματος στομάχου από την οποία διέρχεται η τροφή. Οι διάφορες παραλλαγές γαστροπλαστικών που εφαρμόστηκαν αρχικά ήταν χωρίς

ιδιαίτερη επιτυχία, κυρίως λόγω διάσπασης των γραμμών συρραφής. Το 1982 ο Edward E. Mason περιέγραψε την ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική (vertical banded gastroplasty, VBG), η οποία σχεδιάστηκε για να αποτελέσει έναν περισσότερο μόνιμο περιοριστικό φραγμό μεταξύ του εγγύς και του άπω τμήματος του στομάχου²⁶³. Η VBG περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός γαστρικού θυλάκου προς το έλασσον τόξο του στομάχου με τη χρήση πολλαπλών γραμμών συρραφής και την ενίσχυση του στομίου του θυλάκου με ένα προσθετικό πλέγμα ή δακτύλιο (Εικόνα 6). Η απώλεια βάρους μετά από VBG είναι αποτέλεσμα μειωμένης θερμιδικής πρόσληψης²⁶⁴.

Εικόνα 6: Ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική.



Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε VBG επιτυγχάνουν %EWL 35-60% τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς επανακτούν σημαντικό ποσοστό βάρους κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης. Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης εξαρτάται από την παραμονή του θυλάκου και το σταθερό μέγεθος του στομίου του. Η κατανάλωση υγρών τροφίμων υψηλής θερμιδικής αξίας και η διάταση του θυλάκου από αυξημένη κατανάλωση τροφής αποτελούν ορισμένες από τις κύριες αιτίες αποτυχίας της επέμβασης²⁶⁵. Η VBG έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από άλλες επεμβάσεις και πλέον διενεργείται σπάνια λόγω έλλειψης παρατεταμένης ή επιθυμητής απώλειας

βάρους και συχνής εμφάνισης επιπλοκών που απαιτούν αναθεώρηση της επέμβασης (σε ποσοστό 20-56%). Η πλειοψηφία των ασθενών που απαιτούν αναθεώρηση είναι εξαιτίας διάσπασης της γραμμής συρραφής ή του δακτυλίου, διάτασης του θυλάκου, στένωσης του στομίου του θυλάκου, διάβρωσης του θυλάκου από το δακτύλιο, εμέτων και ΓΟΠ^{266,267}.

1.8.5 Σύγχρονες επεμβάσεις

1.8.5.1 Γαστρικός δακτύλιος

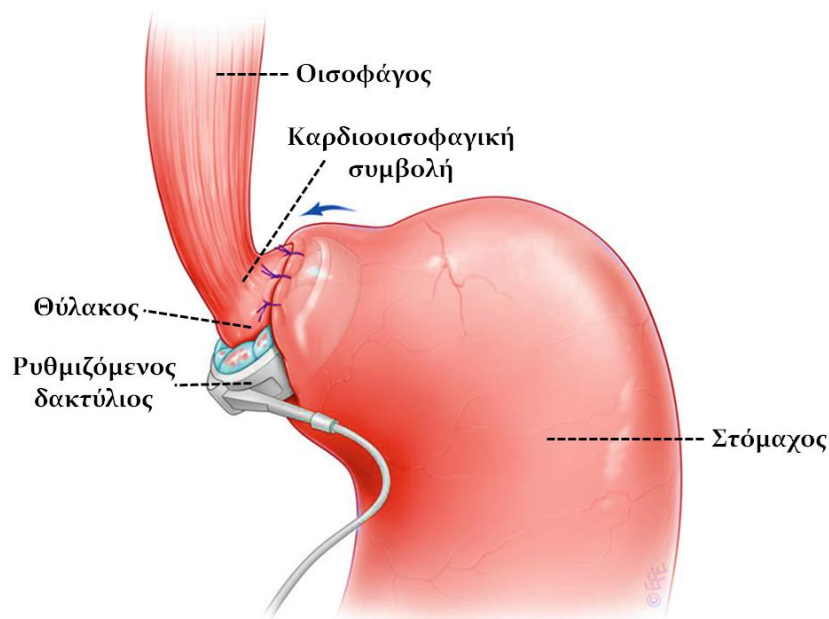
Ο γαστρικός δακτύλιος αποτελεί τη λιγότερο επεμβατική βαριατρική επέμβαση, με τη χαμηλότερη επίπτωση διατροφικών ανεπαρκειών και τη μικρότερη νοσηρότητα και θνητότητα. Με την έλευση του ρυθμιζόμενου γαστρικού δακτυλίου (adjustable gastric banding, AGB) το 1990, η επέμβαση έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής. Στη σύγχρονη εποχή, ωστόσο, ο AGB χρησιμοποιείται όλο και πιο σπάνια και σταδιακά έχει αντικατασταθεί από άλλες, περισσότερο αποτελεσματικές, βαριατρικές επεμβάσεις (κυρίως από την επιμήκη γαστρεκτομή). Το γεγονός αυτό πιθανώς σχετίζεται με τη μέτρια απώλεια βάρους σε συνδυασμό με την επανάκτηση βάρους και το υψηλό ποσοστό επανεπεμβάσεων²⁶⁸.

Η επέμβαση διενεργείται κατά κανόνα λαπαροσκοπικά και συνίσταται στην τοποθέτηση ενός σφιχτού, ρυθμιζόμενου προσθετικού δακτυλίου γύρω από το εγγύς τμήμα του στομάχου (Εικόνα 7). Ο AGB επί της ουσίας διαμερισματοποιεί το στόμαχο και ασκεί μία ήπια συνεχή πίεση στο εγγύς τοίχωμα του στομάχου μειώνοντας καταυτό τον τρόπο την πρόσληψη τροφής. Ο AGB αποτελείται από ένα μαλακό δακτύλιο σιλικόνης ο οποίος συνδέεται με μία θύρα ή τύμπανο (“port”) που τοποθετείται στο υποδόριο. Η θύρα ή το τύμπανο είναι εύκολα προσβάσιμη μέσω μιας σύριγγας με βελόνη. Η έγχυση ή η αναρρόφηση φυσιολογικού ορού μέσω της θύρας επιτρέπει την αυξομείωση της διαμέτρου του δακτυλίου και τη ρύθμιση του βαθμού του περιορισμού στη λήψη της τροφής²⁶⁹.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε AGB επιτυγχάνουν %EWL περίπου κατά 50% - 60% το δεύτερο με τρίτο μετεγχειρητικό χρόνο. Η υποχώρηση των συνοδών

νοσημάτων είναι ικανοποιητική, αλλά υστερεί σε σχέση με άλλες επεμβάσεις, όπως η γαστρική παράκαμψη και η χολοπαγκρεατική εκτροπή. Η περιεγχειρητική θνητότητα είναι πολύ μικρή (0,05%). Οι πιο σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνουν την ολίσθηση του δακτυλίου ή την πρόπτωση του στομάχου σε ποσοστό μέχρι και 5%, και τη διάβρωση του στομάχου σε ποσοστό 0-1%. Ωστόσο, τεχνικά προβλήματα που αφορούν τον AGB και απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση συμβαίνουν αρκετά συχνότερα (10-15%)^{270,271}.

Εικόνα 7: Ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος.



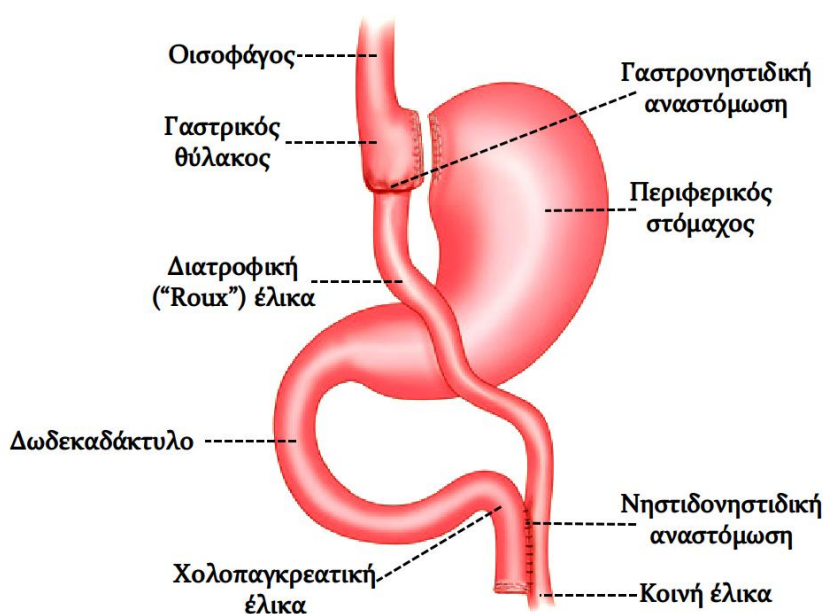
1.8.5.2 Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y

Η γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) αποτελεί μία από τις συχνότερα διενεργούμενες βαριατρικές επεμβάσεις παγκοσμίως. Θεωρείται το “gold standard” της βαριατρικής χειρουργικής και μέτρο σύγκρισης για τις υπόλοιπες βαριατρικές επεμβάσεις²⁷². Η RYGB συνίσταται στη δημιουργία ενός μικρού (< 30ml) γαστρικού θύλακου ο οποίος διαχωρίζεται από τον περιφερικό στόμαχο και αναστομώνεται με μια διατροφική (ή “Roux”) έλικα λεπτού εντέρου μήκους 75-150 εκ. (Εικόνα 8). Ο μικρός γαστρικός θύλακος και η μικρής διαμέτρου γαστρονησιδική αναστόμωση περιορίζουν τη θερμιδική

πρόσληψη, ενώ η παράκαμψη ενός τμήματος του λεπτού εντέρου δημιουργεί ένα βαθμό δυσανορρόφησης.

Ο γαστρικός θύλακος δημιουργείται προς το έλασσον τόξο του στομάχου με ή χωρίς οδηγό σωλήνα διαμέτρου 32- ή 34-French. Η αριστερή γαστρική αρτηρία πρέπει να διατηρείται έτσι ώστε να διασφαλίζεται η αιμάτωση του θυλάκου, ενώ η γραμμή διατομής του στομάχου δεν πρέπει να είναι αριστερά της γωνίας του His έτσι ώστε ο θόλος να παραμένει στον περιφερικό στόμαχο. Η νήστιδα διαιρείται σε απόσταση 50-150 εκ. από το σύνδεσμο του Treitz. Το περιφερικό κολόβωμα της νήστιδας φέρεται διαμεσο- ή εμπροσθο-κολικά και αναστομώνεται εμπροσθογαστρικά με το γαστρικό θύλακο ή φέρεται διαμεσοκολικά και αναστομώνεται οπισθο-γαστρικά με το γαστρικό θύλακο. Η γαστρονηστιδική αναστόμωση έχει διάμετρο 1-1,2 εκ.. Η συνέχεια της πεπτικής οδού αποκαθίσταται με αναστόμωση του κεντρικού κολοβώματος της νήστιδας με το υπόλοιπο λεπτό έντερο σε απόσταση 75-150 εκ. από την γαστρονηστιδική αναστόμωση. Καταυτό τον τρόπο προκύπτει μία διατροφική ("Roux") έλικα που μεταφέρει τη προσλαμβανόμενη τροφή, μία χολοπαγκρεατική έλικα που μεταφέρει τις χολοπαγκρεατικές εκκρίσεις και τις εκκρίσεις του περιφερικού στομάχου, και μία κοινή έλικα όπου γίνεται η πέψη και η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών²⁷³.

Εικόνα 8: Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y.



Σημαντικοί παράγοντες για την απώλεια βάρους μετά από RYGB θεωρούνται οι εξής:

- Το μικρό μέγεθος του γαστρικού θυλάκου.
- Τα μήκη των ελίκων: Η επιμήκυνση της διατροφικής ή/και της χολοπαγκρεατικής έλικας εις βάρος της κοινής έλικας για βελτιώνει την απώλεια βάρους, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών (δυσασπορρόφησης). Δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το βέλτιστο μήκος της διατροφικής έλικας στο οποίο επιτυγχάνεται η εξισορρόπηση μεταξύ απώλειας βάρους και δυσασπορρόφησης. Προς το παρόν, οι περισσότεροι χειρουργοί κατασκευάζουν την διατροφική έλικα με μήκος ≤ 150 εκ.. Η επιμήκυνση της χολοπαγκρεατικής έλικας εις βάρος της κοινής έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ανεπαρκή απώλεια βάρους μετά από RYGB. Είναι πιθανόν το μήκος της χολοπαγκρεατικής έλικας να καθορίζει την απώλεια βάρους χωρίς την ανάπτυξη μεταβολικών επιπλοκών μετά από RYGB²⁷⁴.
- Ο μηχανισμός του συνδρόμου Dumping: Η γαστρονηστιδική αναστόμωση σχετίζεται με ανάπτυξη συνδρόμου Dumping και πρόκληση διαφόρων δυσάρεστων συμπτωμάτων (ζάλη, ναυτία, εφίδρωση, κοιλιακό άλγος, διάρροια) μετά την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες. Αυτός ο μηχανισμός πιθανόν λειτουργεί αποτρεπτικά στην κατανάλωση τέτοιου είδους τροφών μετεγχειρητικά²⁷⁵.
- Οι μεταβολές των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος: Η φυσιολογική κατά ώσεις έκκριση της γκρελίνης αναστέλλεται μετεγχειρητικά εξαιτίας της παράκαμψης του πρόσθιου εντέρου. Αντίθετα, η έκκριση του PYY, του GLP-1 και της CCK αυξάνει μετεγχειρητικά, πιθανότατα λόγω της ταχείας διέλευσης των θρεπτικών συστατικών στο περιφερικό λεπτό έντερο. Αυτές οι μεταβολές των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος φαίνεται να συνεισφέρουν στη μείωση της όρεξης που παρατηρείται μετά από RYGB^{276,277}.

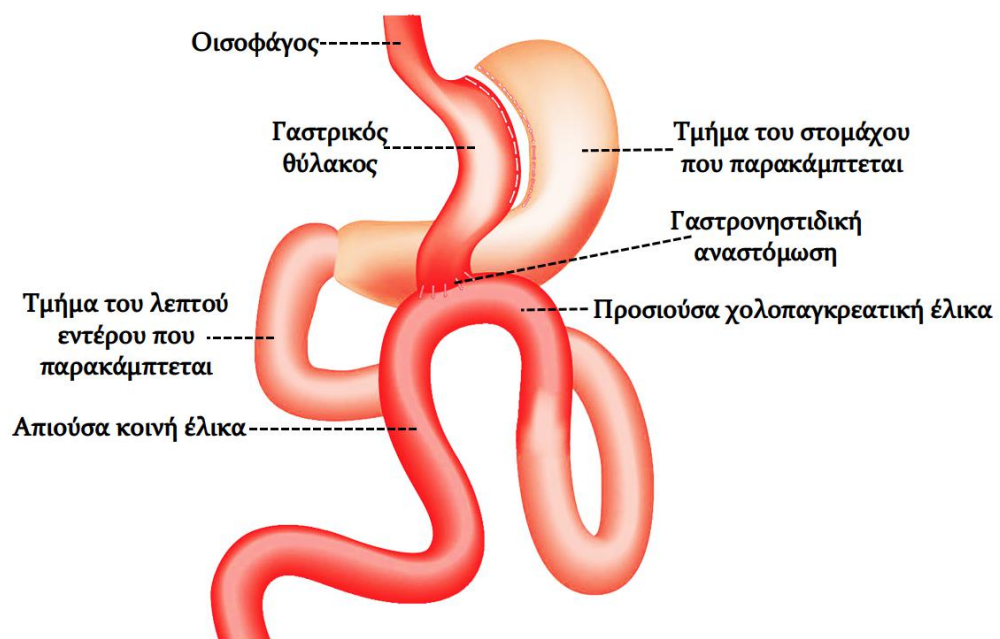
Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε RYGB επιτυγχάνουν %EWL κατά μέσο όρο 70% στα δύο πρώτα μετεγχειρητικά χρόνια και βελτίωση ή ίαση των συνοδών νοσημάτων σε υψηλό ποσοστό. Οι πιθανές ανεπάρκειες βιταμινών και

ιχνοστοιχείων συνεπεία της δυσαπορρόφησης αφορούν συχνότερα το σίδηρο, το ασβέστιο, τη βιταμίνη B₁₂ και το φυλλικό οξύ. Αυτές οι ανεπάρκειες απαιτούν εφόρου ζωής παρακολούθηση. Στις πιο σοβαρές επιπλοκές περιλαμβάνονται οι αναστομωτικές διαφυγές (0-3%, κατά κύριο λόγο αφορούν τη γαστρονησιδική αναστόμωση), οι εσωτερικές κήλες (2-5%) και η διάτρηση αναστομωτικού έλκους (1%). Λιγότερο σοβαρές, αλλά πιο συχνές, επιπλοκές αποτελούν οι αναστομωτικές στενώσεις (5-10%). Η περιεγχειρητική θνητότητα είναι περίπου 0,5%²⁷⁸.

1.8.5.3 Γαστρική παράκαμψη μίας αναστομωσης

Η γαστρική παράκαμψη μίας αναστόμωσης (one-anastomosis gastric bypass, OAGB) αναφέρεται επίσης και ως “mini” γαστρική παράκαμψη (mini-gastric bypass, MGB) ή Ω-γαστρική παράκαμψη (omega gastric bypass). Πρόκειται για μία απλή και αποτελεσματική επέμβαση η οποία μπορεί εύκολα να αναθεωρηθεί, να μετατραπεί ή να αντιστραφεί. Η OAGB συνίσταται στη δημιουργία μίας γαστρονησιδικής αναστόμωσης μεταξύ ενός μακρού γαστρικού θύλακου και μίας έλικας νήστιδας στα 150-250 εκ. από το σύνδεσμο του Treitz (Εικόνα 9). Η OAGB θεωρείται τεχνικά λιγότερο απαιτητική σε σχέση με τη RYGB εξαιτίας της διενέργειας μόνο μίας αναστόμωσης²⁷⁹.

Εικόνα 9: Γαστρική παράκαμψη μίας αναστόμωσης.



Η OAGB προκαλεί απώλεια βάρους μέσω περιορισμού στη θερμιδική πρόσληψη και δυσαπορρόφησης των θρεπτικών συστατικών. Αν και δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς, ορμονικές μεταβολές πιθανόν να συμβάλουν στη μείωση της όρεξης και τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη²⁸⁰. Σε διάρκεια παρακολούθησης τουλάχιστον 5 ετών, η %EWL μετά από OAGB έχει φανεί να είναι της τάξης του 68,6% - 85%. Η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται μετά από OAGB είναι συγκρίσιμη με την απώλεια βάρους μετά από RYGB και συγκρίσιμη ή καλύτερη από αυτή μετά από SG. Επιπλέον, τα πρώτα στοιχεία υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος του ΣΔ τύπου II που επιτυγχάνεται μετά από OAGB είναι παρόμοιος σε σχέση με τη RYGB και καλύτερος σε σχέση με την SG^{281,282}.

Στα πλεονεκτήματα της OAGB συγκαταλέγονται η τεχνική ευκολία, η μικρή διάρκεια της επέμβασης, η μικρή περιεχειρητική νοσηρότητα, η ελαφρώς μικρότερη επίπτωση αναστοματικών ελκών σε σχέση με τη RYGB, και η εξαιρετική απώλεια βάρους. Τα μειονεκτήματά της περιλαμβάνουν το υψηλότερο ποσοστό μεταβολικών επιπλοκών σε σχέση με τη RYGB (οι οποίες μπορούν να περιοριστούν με τη μείωση του μήκους της προσιούσας έλικας) και η πρόκληση αλκαλικής γαστρίτιδας. Εξαιτίας της αλκαλικής γαστρίτιδας, η OAGB έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη κακοήθειας στο άπω τμήμα του γαστρικού θύλακου, χωρίς ωστόσο μέχρι στιγμής να έχει περιγραφεί κάποια τέτοια περίπτωση²⁸³.

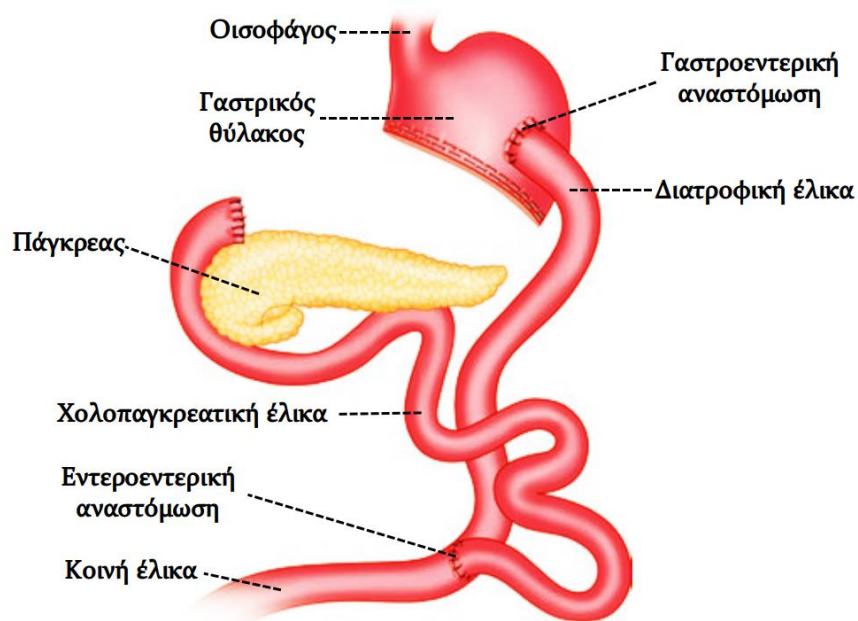
1.8.5.4 Χολοπαγκρεατική εκτροπή

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή (biliopancreatic diversion, BPD) αναπτύχθηκε και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1979 από το Nicola Scopinaro. Η BPD περιλαμβάνει ένα γαστρικό θύλακο μεγέθους 250 – 500 ml, μία διατροφική έλικα μήκους 200 εκ., μία κοινή έλικα μήκους 50-100 εκ. και μία χολοπαγκρεατική έλικα που αποτελείται από το υπόλοιπο λεπτό έντερο (**Εικόνα 10**)²⁸⁴.

Αν και η επέμβαση περιλαμβάνει υφολική γαστρεκτομή, ο περιορισμός που προκαλείται στη λήψη τροφής είναι μικρός. Η απώλεια βάρους και η υποχώρηση των συνοδών νοσημάτων στη BPD επιτυγχάνονται μέσω της σημαντικής

δυσασπορρόφησης. Το επαρκές μέγεθος του γαστρικού θύλακου που επιτρέπει την ικανοποιητική θερμιδική πρόσληψη εξουδετερώνει εν μέρει τη δυσασπορρόφησης των πρωτεϊνών και των μακροθρεπτικών συστατικών. Επίσης, η περιφερική υφολική γαστρεκτομή είναι βασική για τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αναστομωτικού έλκους. Για αυτό το λόγο, στη γαστρεκτομή πρέπει να περιλαμβάνεται και ο πυλωρός, έτσι ώστε να αφαιρείται ακέραιο το άντρο του στομάχου²⁸⁵.

Εικόνα 10: Χολοπαγκρεατική εκτροπή.



Σε διάρκεια παρακολούθησης 15 ετών και ανεξάρτητα από το προεγχειρητικό BMI, η %EWL μετά από BPD έχει να φανεί να ανέρχεται περίπου στο 71%. Η υποχώρηση των συνοδών νοσημάτων είναι ισάξια ή και καλύτερη σε σχέση με τη γαστρική παράκαμψη. Η περιεγχειρητική θνητότητα ανέρχεται στο 1,3%, ενώ η μακροχρόνια νοσηρότητα είναι περίπου 30%, οφειλόμενη κυρίως σε υπολευκωματιναιμία (12,6%) και αναστομωτικά έλκη (8,3%). Παρόλο την εξαιρετική απώλεια βάρους και την υποχώρηση των συνοδών νοσημάτων ακόμα και σε ασθενείς με BMI ≥ 50 Kg/m², η αυξημένη θνητότητα και μακροχρόνια νοσηρότητα έχουν μειώσει το ενδιαφέρον για την επέμβαση τα τελευταία χρόνια²⁸⁶.

1.8.5.5 Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη

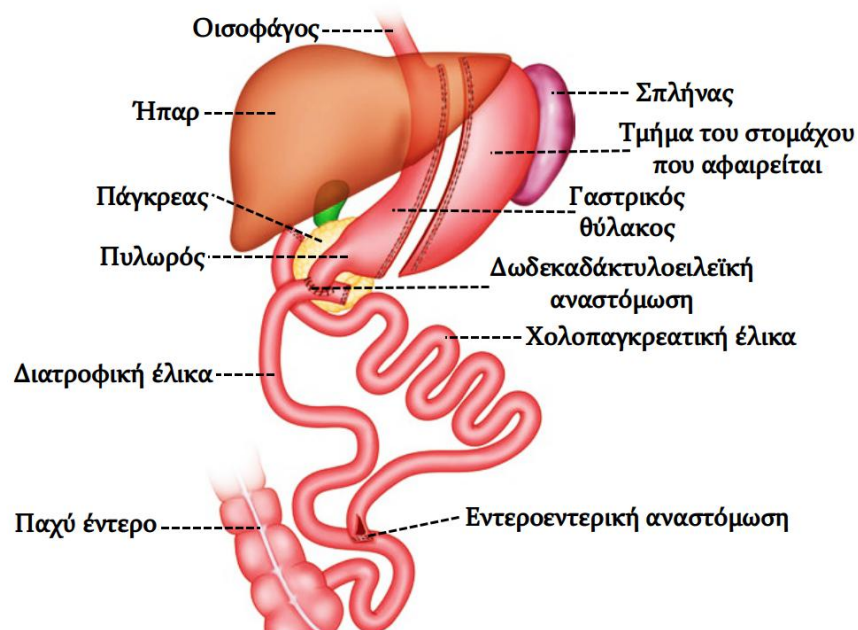
Η χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (biliopancreatic diversion with duodenal switch, BPD/DS) ή χολοπαγκρεατική εκτροπή με επιμήκη γαστρεκτομή και δωδεκαδακτυλοειλεϊκή αναστόμωση αποτελεί μια παραλλαγή της “κλασσικής” (κατά Scopinaro) BPD. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1987 από τον Tom R. DeMeester ως μία επέμβαση για την αντιμετώπιση της αλκαλικής γαστρίτιδας. Η BPD/DS προκρίθηκε έναντι της “κλασσικής” BPD σαν μια πιο ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας, με μικρότερου βαθμού δυσασορρόφηση και μικρότερο ποσοστό μεταβολικών επιπλοκών, με μεγαλύτερου βαθμού περιορισμό στη θερμιδική πρόσληψη, με μικρότερη επίπτωση αναστομωτικών ελκών και συνδρόμου Dumping, και μικρότερη περιεγχειρητική θνητότητα²⁸⁷.

Η BPD/DS περιλαμβάνει ένα γαστρικό θύλακο μεγέθους περίπου 200 ml μετά τη διενέργεια μιας επιμήκους γαστρεκτομής, μία διατροφική έλικα μήκους 150 εκ., μία κοινή έλικα μήκους 100 εκ. και μία χολοπαγκρεατική έλικα που αποτελείται από το υπόλοιπο λεπτό έντερο. Η διατροφική έλικα αναστομώνεται με το κεντρικό κολόβωμα του δωδεκαδακτύλου στο γαστρικό θύλακο. Επί της ουσίας, η BPD/DS διαφέρει σε σχέση με την “κλασσική” BPD ως προς το τμήμα του στομάχου που αφαιρείται, καθώς και ως προς τη διατήρηση του πυλωρού²⁸⁸ (Εικόνα 11). Η BPD/DS αποτελεί μία μεικτού τύπου επέμβαση, συνδυάζοντας τον περιορισμό στη θερμιδική πρόσληψη με τη δυσασορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Αν και σε μεγάλο βαθμό είναι άγνωστο, πιθανότατα υπάρχει κάποιου βαθμού συμβολή των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος στην απώλεια βάρους και τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά από BPD/DS²⁸⁹.

Σε διάρκεια παρακολούθησης 2-4 ετών, η %EWL μετά από BPD/DS έχει φανεί να είναι της τάξης του 70%-80%. Η BPD/DS θεωρείται ότι οδηγεί σε παρόμοια απώλεια βάρους σε σχέση με την “κλασσική” BPD, αλλά λόγω ανατομικής διαμόρφωσης προκαλεί λιγότερες διαρροϊκές κενώσεις και μικρότερη επίπτωση ανεπάρκειας σιδήρου, ασβεστίου και βιταμίνης Α²⁹⁰. Ο ρόλος της BPD/DS στην χειρουργική αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας δεν έχει πλήρως

καθοριστεί. Ορισμένοι χειρουργοί την εφαρμόζουν σε ασθενείς με BMI ≥ 50 Kg/m², ενώ άλλοι την προτιμούν σε ασθενείς με ανεπαρκή απώλεια ή επανάκτηση βάρους. Η BPD/DS θεωρείται τεχνικά απαιτητική επέμβαση με υψηλό ποσοστό επιπλοκών και για αυτό δεν έχει γίνει πλήρως αποδεκτή σαν μία πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή²⁹¹.

Εικόνα 11: Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη.

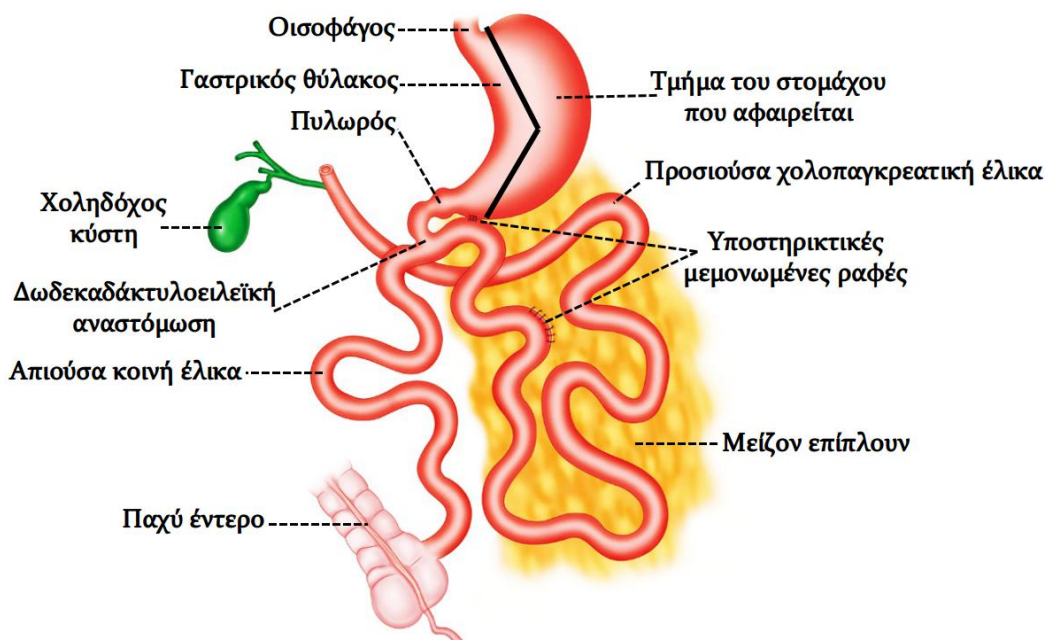


1.8.5.6 Δωδεκαδακτυλοειλεϊκή παράκαμψη μίας αναστόμωσης με επιμήκη γαστρεκτομή

Η δωδεκαδακτυλοειλεϊκή παράκαμψη μίας αναστόμωσης με επιμήκη γαστρεκτομή (single-anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy, SADI-s) αποτελεί μία παραλλαγή της BPD/DS. Προσπαθεί να συνδυάσει την αποτελεσματικότητα της BPD/DS με μικρότερη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη νοσηρότητα. Η SADI-s περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2007 και τροποποιήθηκε λίγο αργότερα. Η επέμβαση περιλαμβάνει αρχικά τη διενέργεια μιας επιμήκους γαστρεκτομής και τη διαίρεση της πρώτης μοίρας του δωδεκαδάκτυλου, στο επίπεδο της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας. Στη συνέχεια, μία έλικα ειλεού στα 200-300 εκ. από την ειλεοτυφλική βαλβίδα φέρεται εμπροσθοκολικά και αναστομώνεται με το δωδεκαδάκτυλο²⁹² (**Εικόνα 12**). Η

απώλεια βάρους μετά από SADI-s προκαλείται μέσω περιορισμού στη θερμιδική πρόσληψη, δυσασπορρόφησης των θρεπτικών συστατικών και πιθανόν μέσω μεταβολών των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος.

Εικόνα 12: Δωδεκαδακτυλοειλεϊκή παράκαμψη μίας αναστόμωσης με επιμήκη γαστρεκτομή.



Τα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της επέμβασης είναι περιορισμένα. Από τα μέχρι στιγμής δεδομένα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε SADI-s επιτυγχάνουν TBWL που κυμαίνεται από 36-44% μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου μετεγχειρητικού χρόνου. Η υποχώρηση των συνοδών νοσημάτων φαίνεται να είναι συγκρίσιμη σε σχέση με τη BPD/DS, ενώ η επίπτωση των μεταβολικών επιπλοκών φαίνεται να είναι μικρότερη σε σχέση με τη BPD/DS και τη RYGB. Η SADI-s είναι αποτελεσματική είτε ως αρχική επέμβαση για την αντιμετώπιση ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία, είτε ως θεραπευτική επιλογή δεύτερης γραμμής για ασθενείς με ανεπαρκή απώλεια ή επανάκτηση βάρους (π.χ. μετά από επιμήκη γαστρεκτομή)^{293,294}.

1.8.5.7 Επιμήκης γαστρεκτομή

Η επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy, SG) αναπτύχθηκε αρχικά για να αποτελέσει το πρώτο στάδιο της χειρουργικής αντιμετώπισης ασθενών με BMI $\geq$ 60 Kg/m². Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα

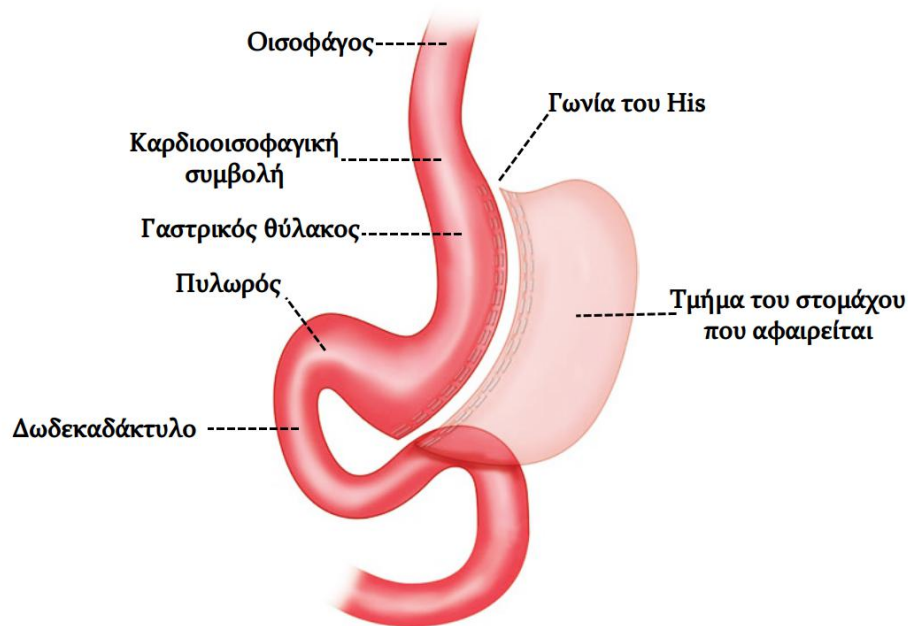
όταν υποβάλλονται σε RYGB ή BPD/DS. Για αυτό το λόγο προτάθηκε η χειρουργική αντιμετώπιση σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο οι ασθενείς υποβάλλονται σε SG, και μετά την αρχική απώλεια βάρους ακολουθεί το δεύτερο στάδιο της αντιμετώπισης, όπου η SG μετατρέπεται σε RYGB ή BPD/DS²⁹⁵. Ωστόσο, οι αρχικές παρατηρήσεις έδειξαν %EWL της τάξης του 50-60% τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο και σε συνδυασμό με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα η SG να προταθεί και να επικρατήσει ως οριστική, ενός σταδίου, βαριατρική επέμβαση²⁹⁶. Η SG πλεονεκτεί έναντι άλλων βαριατρικών επεμβάσεων, όπως η RYGB, επειδή είναι τεχνικά απλούστερη, δεν απαιτεί τη διενέργεια αναστομών, δεν ενέχει τον κίνδυνο εσωτερικής κήλης, και συνοδεύεται από μικρότερο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών. Από το 2016 αποτελεί τη συχνότερα διενεργούμενη βαριατρική επέμβαση παγκοσμίως.

Η SG συνίσταται με μία 85-90% γαστρεκτομή και τη δημιουργία ενός σωληνώδους γαστρικού θυλάκου προς το έλασσον τόξο του στομάχου (**Εικόνα 13**). Η επέμβαση περιλαμβάνει αρχικά την παρασκευή του μείζονος τόξου του στομάχου διαιρώντας το γαστροκολικό και του γαστροσπληνικό σύνδεσμο και τα βραχέα γαστρικά αγγεία. Η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία πρέπει να διατηρείται, ενώ ο θόλος του στομάχου πρέπει να απελευθερώνεται πλήρως. Στη συνέχεια, ένας οδηγός σωλήνας διαμέτρου 32-40 French προωθείται στο στόμαχο κατά μήκος του ελάσσονος τόξου. Η εκτομή του στομάχου ξεκινά σε απόσταση 2-6 εκ. εγγύς του πυλωρού με τη χρήση ευθύγραμμων κοπτορραπτών και επεκτείνεται κεντρικά με κατεύθυνση τη γωνία του His^{297,298}.

Ο σωληνώδης γαστρικός θύλακος που σχηματίζεται μετά την SG χαρακτηρίζεται από μικρό μέγεθος που δημιουργεί περιορισμό στη θερμιδική πρόσληψη. Ωστόσο, η SG δεν πρέπει να θεωρείται αμιγώς περιοριστική επέμβαση αφού συνοδεύεται από μεταβολές στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και στην έκκριση των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος που πιθανότατα συμβάλουν στην απώλεια βάρους και τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου^{299,300}. Η αφαίρεση του θόλου του στομάχου σε συνδυασμό με την παρουσία του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και του πυλωρού στα δύο άκρα του γαστρικού θυλάκου δημιουργούν ένα σωλήνα με μειωμένη διατασιμότητα και αυξημένες πιέσεις στο εσωτερικό του.

Για το λόγο αυτό οι διαφυγές από τις γραμμές συρραφής μετά από SG είναι συχνότερες και πιο δύσκολο να αντιμετωπιστούν σε σχέση με τη γαστρική παράκαμψη. Αυτό εξηγεί, επιπλέον, και την υψηλότερη επίπτωση ΓΟΠ που παρατηρείται μετά από SG^{301,302}.

Εικόνα 13: Επιμήκης γαστρεκτομή.



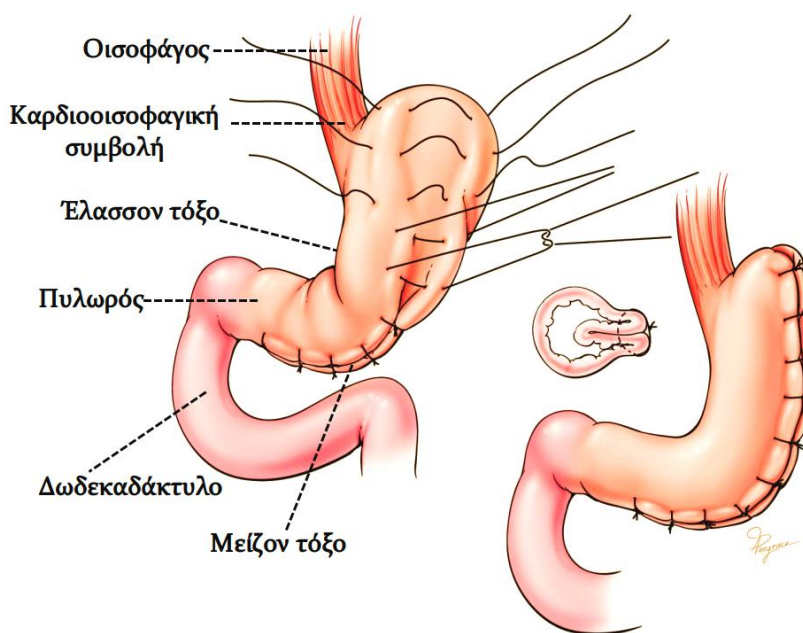
Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε SG επιτυγχάνουν %EWL κατά μέσο όρο 60% στα δύο πρώτα μετεγχειρητικά χρόνια και βελτίωση των συνοδών νοσημάτων σε υψηλό ποσοστό. Η περιεγχειρητική θνητότητα είναι περίπου 0,6%. Οι κυριότερες επιπλοκές την περιεγχειρητική περίοδο αφορούν σε διαφυγές από τη γραμμή συρραφής (~3,5%) και αιμορραγία. Μέχρι και το 1/3 των ασθενών που υποβάλλονται σε SG έχει φανεί να αναπτύσσουν ΓΟΠ τρία χρόνια μετά την επέμβαση^{303,304}.

1.8.5.8 Γαστρική πτύχωση

Η γαστρική πτύχωση (gastric plication, GP) είναι μία χαμηλού κόστους επέμβαση που αναπτύχθηκε αρχικά στο Ιράν το 2002. Όπως και η SG, η GP περιλαμβάνει αρχικά την παρασκευή του μείζονος τόξου του στομάχου και την προώθηση ενός οδηγού σωλήνα κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου. Αντίθετα όμως από την SG, στη GP δεν διενεργείται γαστρεκτομή αλλά πτύχωση του μείζονος

τόξου του στομάχου (Εικόνα 14). Με αυτό τον τρόπο, η GP προκαλεί μείωση του μεγέθους του αυλού του στομάχου και συνεπώς περιορισμό στη θερμιδική πρόσληψη. Τα πλεονεκτήματα της GP έναντι της SG περιλαμβάνουν τη μικρότερη πιθανότητα διαφυγής και το μικρότερο κόστος, εξαιτίας της μη χρησιμοποίησης συρραπτικών. Ωστόσο, σε σχέση με την SG, η GP έχει χειρότερα μακροχρόνια αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους και την υποχώρηση του ΣΔ τύπου II, περισσότερες επιπλοκές, παρόμοια διεγχειρητική διάρκεια και παρόμοια διάρκεια νοσηλείας. Αρκετοί έχουν εκφράσει την ανησυχία τους για πρόωμη διάταση του γαστρικού θύλακου και επανάκτηση βάρους. Συνεπώς, θεωρείται απίθανο η GP να αποτελέσει μία σημαντική βαριατρική επέμβαση στο μέλλον^{305,306}.

Εικόνα 14: Γαστρική πτύχωση.



1.8.6 Νοσηρότητα και θνητότητα

Η βαριατρική χειρουργική θεωρείται γενικά ασφαλής με μικρή νοσηρότητα και θνητότητα (Πίνακας 11). Η επέμβαση με τη μικρότερη περιεγχειρητική και μετεγχειρητική θνητότητα είναι ο AGB και έπονται η SG και η RYGB. Η αντίστροφη σειρά ισχύει για την πιθανότητα επανεπέμβασης. Η RYGB αποτελεί την επέμβαση με τη μικρότερη πιθανότητα επανεπέμβασης και ακολουθούν η SG

και ο AGB. Ωστόσο, η δυσκολία και οι κίνδυνοι από την επανεπέμβαση είναι σημαντικά υψηλότεροι με τις περισσότερες σύνθετες επεμβάσεις³⁰⁷. Σε αρκετές μελέτες έχει διαπιστωθεί μία θετική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των επεμβάσεων που διενεργούνται ετησίως ανά χειρουργό και ανά κέντρο και της έκβασης των ασθενών. Πάνω σε αυτή τη συσχέτιση βασίζεται, εν μέρει, η ανάπτυξη των “κέντρων αριστείας” της βαριατρικής χειρουργικής³⁰⁸.

Πίνακας 11: Πιθανές μετεγχειρητικές επιπλοκές μετά από βαριατρική χειρουργική.

Πρώιμες επιπλοκές	Ώσιμες επιπλοκές
■ Αιμορραγία ■ Διαφυγή ■ Επιπλοκές από το τραύμα (λοίμωξη, διαπύση, διάσπαση, εκσπλάγχνωση) ■ Θρομβοεμβολική νόσος (εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή) ■ Επιπλοκές από το αναπνευστικό (ατελεκτασία, πνευμονία, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια) ■ Ουρολοίμωξη	■ Αναστομωτικά έλκη ■ Αναστομωτικές στενώσεις ■ Εντερική απόφραξη ■ Μετεγχειρητική κήλη ■ Εσωτερική κήλη ■ Σύνδρομο Dumping ■ Συρίγγια ■ Υπολευκωματιναιμία ■ Ανεπάρκειες βιταμινών (Α, D, Κ, θειαμίνη, Β12, φυλλικό οξύ) ■ Ανεπάρκειες ιχνοστοιχείων (σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, ψευδάργυρος, χαλκός, σελήνιο) ■ Διάρροια, στεατόρροια ■ Χολολιθίαση ■ Νεφρολιθίαση ■ Υπερτροφία των νησιδίων του Langerhans ■ Ανεπαρκής απώλεια βάρους και επανάκτηση βάρους

1.8.6.1 Διεγχειρητικές και πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές

Οι διεγχειρητικές επιπλοκές περιλαμβάνουν την αιμορραγία, τον τραυματισμό των γειτονικών ανατομικών δομών (π.χ. σπλήνα), και την αστοχία των υλικών (π.χ. αυτόματων συρραπτικών). Οι συχνότερες πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές (εντός 30 ημερών από την επέμβαση) είναι η αιμορραγία και η διαφυγή, ενώ οι περισσότεροι πρώιμοι μετεγχειρητικοί θάνατοι οφείλονται σε πνευμονική εμβολή ή διαφυγή.

Η αιμορραγία συμβαίνει σε ποσοστό μέχρι και 4% των ασθενών, αν και αυτό ποικίλει ανάλογα με την εμπειρία του χειρουργού και την πολυπλοκότητα της επέμβασης. Οι διαφυγές είναι πρώιμες επιπλοκές και μπορεί να συμβούν από οποιαδήποτε αναστόμωση ή γραμμή διατομής. Ωστόσο, είναι πιο συχνές στη γαστρονησιτιδική αναστόμωση μετά από RYGB και ψηλά στη γραμμή διατομής του στομάχου μετά από SG^{260,309}. Οι επιπλοκές από το εγχειρητικό τραύμα περιλαμβάνουν τη λοίμωξη/διαπύηση, τη διάσπαση και την εκσπλάγχνωση. Αυτές οι επιπλοκές είναι αρκετά συχνότερες μετά από ανοικτές βαριατρικές επεμβάσεις³¹⁰. Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου αυξάνει με την αύξηση του BMI. Η πνευμονική εμβολή ευθύνεται για το ήμισυ ή και περισσότερο των πρώιμων μετεγχειρητικών θανάτων³¹¹. Οι μείζονες επιπλοκές από το αναπνευστικό περιλαμβάνουν την πνευμονία και την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Η συχνότητα των αναπνευστικών επιπλοκών έχει μειωθεί με την επικράτηση της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής³¹².

1.8.6.2 Όψιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές

Η ναυτία, οι έμετοι και οι αναγωγές είναι συχνά μετά από βαριατρικές χειρουργική και συνήθως οφείλονται σε λήψη μεγάλης ποσότητας τροφής ή γρήγορη λήψη τροφής. Τα αναστομωτικά έλκη συμβαίνουν συνήθως εντός των τριών πρώτων μετεγχειρητικών μηνών σε ποσοστό μέχρι και 16% των ασθενών που υποβάλλονται σε γαστρική παράκαμψη. Αυτά τα έλκη αντιπροσωπεύουν τη συχνότερη αιτία αιμορραγίας από το πεπτικό σε ασθενείς με γαστρική παράκαμψη. Σπανιότερα, μπορεί να εκδηλωθούν με ρήξη και εικόνα οξείας χειρουργικής κοιλίας³¹³. Οι αναστομωτικές στενώσεις αναπτύσσονται σε 6-20% των ασθενών που υποβάλλονται σε γαστρική παράκαμψη. Οι στενώσεις εντοπίζονται συχνότερα στη γαστρονησιτιδική αναστόμωση και είναι συνηθέστερες όταν η διάμετρος της αναστόμωσης είναι μικρότερη από 1 εκ.³¹⁴.

Η εντερική απόφραξη την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο συνήθως είναι αποτέλεσμα οιδήματος του εντέρου ή της αναστόμωσης και απόφραξης από θρόμβο αίματος, ενώ την αψώτερη μετεγχειρητική περίοδο συνήθως οφείλεται σε συμφύσεις και απόφραξη εξαιτίας μετεγχειρητικής ή εσωτερικής κήλης. Οι

εσωτερικές κήλες παρατηρούνται στο 0,4–5,5% των ασθενών που υποβάλλονται σε RYGB και έως 38% των ασθενών που υποβάλλονται σε BPD³¹⁵. Το σύνδρομο της ταχείας γαστρικής κένωσης ή σύνδρομο Dumping συμβαίνει γενικά εντός των πρώτων 6 μετεγχειρητικών μηνών, συχνότερα μετά από RYGB και σπάνια μετά από SG³¹⁶. Χολόλιθοι αναπτύσσονται σε 30–52% των ασθενών που υποβάλλονται σε βαριατρικές επεμβάσεις. Ο σχηματισμός χολόλιθων είναι συχνότερος μετά από γαστρική παράκαμψη και πιο σπάνιος μετά από SG ή AGB. Από τους ασθενείς που αναπτύσσουν χολόλιθους, μόνο ένα ποσοστό 7–15% παρουσιάζει συμπτώματα, ενώ η οξεία χολοκυστίτιδα είναι σπάνια³¹⁷.

Η διάρροια και η στεατόρροια συμβαίνουν συνήθως μετά από δυσαπορροφητικού ή μεικτού τύπου επεμβάσεις, όπως η RYGB και η BPD/DS. Η διάρροια εμφανίζεται σε ποσοστό μέχρι και 40% μετά από RYGB και η αιτία της δεν είναι ξεκάθαρη. Η στεατόρροια οφείλεται γενικά σε υψηλού βαθμού δυσαπορρόφηση εξαιτίας μικρού μήκους κοινή έλικα. Ο κίνδυνος στεατόρροιας αυξάνει εάν η κοινή έλικα είναι < 100 εκ.³¹⁸. Η υπολευκωματιναιμία αποτελεί έναν πιθανό κίνδυνο μετά από βαριατρικές επεμβάσεις, ειδικά μετά από BPD και από ορισμένες μορφές γαστρικής παράκαμψης. Όσο υψηλότερη είναι η δυσαπορρόφηση που προκαλεί μία επέμβαση, τόσο υψηλότερος είναι και ο κίνδυνος υπολευκωματιναιμίας³¹⁹.

Οι διατροφικές ανεπάρκειες είναι πιο συχνές μετά από δυσαπορροφητικού ή μεικτού τύπου επεμβάσεις σε σχέση με τις περιοριστικού τύπου επεμβάσεις [474]. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε γαστρική παράκαμψη, ποσοστό έως και 52% εμφανίζει ανεπάρκεια σιδήρου τα πρώτα 4 μετεγχειρητικά χρόνια, ενώ ποσοστό έως και 50% εμφανίζει αναιμία. Υπασβεσταιμία εμφανίζεται περίπου στο 25% των ασθενών που υποβάλλονται σε BPD. Άλλες ανεπάρκειες ιχνοστοιχείων μετά από βαριατρική χειρουργική περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια του μαγνησίου, του σεληνίου, του ψευδαργύρου και του χαλκού³²⁰.

Οι ανεπάρκειες των λιποδιαλυτών βιταμινών παρατηρούνται πιο συχνά μετά από BPD, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και μετά από γαστρική παράκαμψη. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D παρατηρείται σε ποσοστό έως και 68% των ασθενών μετεγχειρητικά, η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α παρατηρείται στο 52–69% των

ασθενών μετά από BPD και περίπου στο 10% των ασθενών μετά από γαστρική παράκαμψη, ενώ η ανεπάρκεια της βιταμίνης Κ παρατηρείται στο 51-68% των ασθενών μετά από BPD/DS. Άλλες ανεπάρκειες βιταμινών μετά από βαριατρική χειρουργική περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια της θειαμίνης (βιταμίνη B₁), του φυλλικού οξέος (βιταμίνη B₉) και της κυανοκοβαλαμίνης (βιταμίνη B₁₂). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂ είναι συχνή μετά από γαστρική παράκαμψη, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και μετά από SG, ενώ η ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος παρατηρείται σε ποσοστό έως και 38% των ασθενών μετά από γαστρική παράκαμψη³²¹.

Η ανεπιτυχής απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική μπορεί να είναι το αποτέλεσμα είτε ανεπαρκούς απώλειας βάρους, είτε επανάκτησης βάρους. Η ανεπαρκής απώλεια βάρους χαρακτηρίζεται από %EWL < 50% εντός των πρώτων 18 μηνών από την επέμβαση. Αντίθετα, η επανάκτηση βάρους χαρακτηρίζεται από επιτυχή αρχική απώλεια βάρους (%EWL ≥ 50% εντός των πρώτων 18 μηνών από την επέμβαση) ακολουθούμενη από προοδευτική αύξηση του σωματικού βάρους³²². Η επανάκτηση βάρους είναι αρκετά πιο συχνή σε σχέση με την ανεπαρκή απώλεια βάρους και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες μακροχρόνιες επιπλοκές της βαριατρικής χειρουργικής. Ειδικότερα, η επανάκτηση βάρους μειώνει την αποτελεσματικότητα των βαριατρικών επεμβάσεων, έχει συσχετιστεί με υποτροπή των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας και αποτελεί την κυριότερη αιτία επανεπέμβασης κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης³²³.

Ο επιπολασμός της επανάκτησης βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική είναι δύσκολο να προσδιοριστεί επειδή προς το παρόν δεν υπάρχει κοινά αποδεκτός ορισμός και ομοφωνία ως προς τι συνιστά κλινικά σημαντική επανάκτηση βάρους³²⁴. Παρ' όλα αυτά, η επανάκτηση βάρους είναι ένα σύνθετο φαινόμενο μετά από βαριατρική χειρουργική και εξαρτάται από το είδος της επέμβασης και τη διάρκεια της παρακολούθησης³²⁵. Η αιτιολογία της ανεπιτυχούς απώλειας βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Ανεπαρκής απώλεια και επανάκτηση βάρους ενδεχομένως έχουν διαφορετικούς αιτιολογικούς και προδιαθεσικούς παράγοντες και διέπονται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Συγκεκριμένα, στην αιτιολογία της

επανάκτησης βάρους έχει φανεί να εμπλέκονται ανατομικοί και εγχειρητικοί παράγοντες, ορμονικές διαταραχές και διαταραχές του μεταβολισμού, πτωχή διατροφική συμμόρφωση και μειωμένη φυσική δραστηριότητα μετεγχειρητικά, καθώς και ψυχολογικοί παράγοντες και διαταραχές της ψυχικής υγείας³²⁶.

1.8.7 Επιλογή της κατάλληλης επέμβασης

Δεν υπάρχει “ιδανική” βαριατρική επέμβαση και η επιλογή της κατάλληλης επέμβασης θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και τις προτιμήσεις κάθε ασθενούς, τους στόχους της θεραπείας και τη διαθέσιμη χειρουργική εμπειρία. Στοιχεία που βασίζονται σε αποδείξεις και υποβοηθούν την επιλογή της κατάλληλης επέμβασης περιλαμβάνουν τα εξής:

- Οι αποτελεσματικότερες επεμβάσεις όσον αφορά την απώλεια βάρους και την υποχώρηση του ΣΔ είναι η BPD και η BPD/DS. Ωστόσο, αυτές οι επεμβάσεις χαρακτηρίζονται από υψηλό ποσοστό επιπλοκών και δεν είναι κατάλληλες για ασθενείς υψηλού εγχειρητικού κινδύνου. Επίσης, ορισμένες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έχουν αναδείξει επιπρόσθετο όφελος από την επιπλέον απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με αυτές τις επεμβάσεις^{327,328,329,330}.
- Η RYGB είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με το AGB όσον αφορά την απώλεια βάρους και την υποχώρηση του ΣΔ, αν και η καλή ποιότητα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης μπορεί να βελτιώσει την αποτελεσματικότητα του AGB. Από την άλλη πλευρά, ο AGB έχει μικρότερη θνητότητα και μικρότερο ποσοστό πρώιμων μετεγχειρητικών επιπλοκών σε σχέση με τη RYGB, αλλά υψηλότερο ποσοστό επανεπέμβασης για ανεπαρκή απώλεια βάρους^{331,332,333}.
- RYGB και SG θεωρούνται το ίδιο αποτελεσματικές όσον αφορά την απώλεια βάρους και την υποχώρηση του ΣΔ κατά τη διάρκεια της βραχυπρόθεσμης παρακολούθησης. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε SG παρουσιάζουν σε υψηλότερο ποσοστό επανάκτηση βάρους και υποτροπή του ΣΔ κατά τη διάρκεια της μεσοπρόθεσμης παρακολούθησης^{334,335,336}.

- Η BPD, η BPD/DS και η RYGB είναι πιο κατάλληλες για ασθενείς με πολύ υψηλό BMI και ασθενείς με αναπνευστικές παθήσεις (π.χ. σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο ή άσθμα), οι οποίοι επωφελούνται περισσότερο από την απώλεια βάρους μετεγχειρητικά³³⁷.
- Ο AGB είναι περισσότερο κατάλληλος για ασθενείς με χαμηλότερο BMI και για μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.
- Ο AGB είναι η λιγότερο αποτελεσματική επέμβαση όσον αφορά την υποχώρηση του ΣΔ. Παρ' όλ' αυτά, ο AGB επιφέρει σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και είναι περισσότερο αποτελεσματικός από τη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία.
- Η SG και ο AGB μπορεί να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα ΓΟΠ. Σε ασθενείς με ΓΟΠ η επέμβαση εκλογής είναι η RYGB λόγω του μικρού μεγέθους του γαστρικού θυλάκου και της μείωσης του βαθμού παλινδρόμησης στον οισοφάγο^{338,339}.

1.9 Μηχανισμοί απώλειας βάρους και βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου στη βαριατρική χειρουργική

Σύμφωνα με την παραδοσιακή αντίληψη, η βαριατρική χειρουργική εθεωρείτο ότι προκαλεί απώλεια βάρους και ύφεση των συνοδών νοσημάτων περιορίζοντας τη θερμιδική πρόσληψη ή/και μειώνοντας την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, πρόσφατες κλινικές παρατηρήσεις έχουν δείξει ότι, πέρα από τον περιορισμό και τη δυσαπορρόφηση, η βαριατρική χειρουργική προκαλεί μία σειρά μεταβολικών επιδράσεων που συμβάλουν στην απώλεια βάρους και την ύφεση των συνοδών νοσημάτων. Τέτοιες μεταβολικές επιδράσεις είναι η μείωση της όρεξης, η αύξηση του αισθήματος κορεσμού, η αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Αν και έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους η βαριατρική χειρουργική προκαλεί αυτές τις μεταβολικές επιδράσεις δεν είναι πλήρως κατανοητοί³⁴⁰.

1.9.1 Περιορισμός στη θερμιδική πρόσληψη και δυσαπορρόφηση

Το μικρό μέγεθος του γαστρικού θυλάκου στη RYGB θεωρητικά εμποδίζει τη λήψη μεγάλης ποσότητας τροφής. Ωστόσο, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η προσλαμβανόμενη τροφή δεν παραμένει στο γαστρικό θύλακο για μεγάλο χρονικό διάστημα καθώς κινείται ταχέως προς το λεπτό έντερο. Επιπλέον, η μείωση του μεγέθους του στομάχου δε συνοδεύεται από αντισταθμιστική αύξηση της όρεξης. Από τη άλλη πλευρά, η δυσαπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών μετά από RYGB είναι μικρή, καθώς τα επίπεδα της λευκωματίνης στον ορό παραμένουν φυσιολογικά, ενώ η ποσότητα του λίπους που αποβάλλεται με τα κόπρανα δεν έχει φανεί να μεταβάλλεται σημαντικά. Επιπροσθέτως, διαφοροποιήσεις ως προς το μέγεθος του γαστρικού θυλάκου (από 30ml σε 10 ml) και το μήκος της διατροφικής έλικας (από 75 εκ. σε 150 εκ.) δεν έχει φανεί να αυξάνουν τη

μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους και να βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα της επέμβασης^{341,342,343}.

Η δυσασπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών μετά από SG θεωρείται ότι είναι ελάχιστη. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει διαφωνία κατά πόσο το μέγεθος του γαστρικού θυλάκου συσχετίζεται με τη λήψη τροφής και την απώλεια βάρους. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το μεγαλύτερο μέγεθος του γαστρικού θυλάκου προκαλεί μικρότερη απώλεια βάρους, ενώ άλλες μελέτες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν μία τέτοια συσχέτιση³⁴⁴. Η BPD προκαλεί σημαντικού βαθμού δυσασπορρόφηση. Το γεγονός αυτό, παρόλο που επιτρέπει τη μακροχρόνια διατήρηση της απώλεια βάρους παρά την αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπολευκωματιναιμίας. Παρά το ότι η BPD περιλαμβάνει, επίσης, γαστρεκτομή που μειώνει το μέγεθος του στομάχου, ο περιορισμός δε θεωρείται σημαντικός μηχανισμός απώλειας βάρους στη BPD³⁴⁵. Ο AGB περιορίζει το εύρος της εισόδου του στομάχου και καθυστερεί τη διέλευση της τροφής από τον οισοφάγο στο στομάχο. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι ο AGB προκαλεί δυσασπορρόφηση των θρεπτικών συστατικών³⁴⁶.

1.9.2 Μεταβολές στην όρεξη και το αίσθημα του κορεσμού

Η ταχεία διέλευση της τροφής στη διατροφική έλικα στη RYGB ενδέχεται να πυροδοτεί νευρο-ορμονικά σήματα που προκαλούν μειωμένη όρεξη και περιορίζουν την θερμιδική πρόσληψη. Η μείωση της όρεξης για φαγητό και η αύξηση του αισθήματος του κορεσμού παρατηρούνται πρώιμα μετά από RYGB. Για αυτές τις επιδράσεις έχουν ενοχοποιηθεί οι μετεγχειρητικές μεταβολές στην έκκριση των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος. Πράγματι, τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα μετά από RYGB έχει παρατηρηθεί σημαντική μεταγευματική αύξηση των επιπέδων του PYY, της OXM, και του GLP-1, πριν από την επίτευξη οποιασδήποτε σημαντικής απώλειας βάρους. Παρόμοιες μεταβολές των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος έχουν σημειωθεί και μετά από SG^{347,348}.

Αν και ο περιορισμός δε θεωρείται σημαντικός μηχανισμός απώλειας βάρους στη BPD, η γαστρεκτομή έχει ως αποτέλεσμα την ταχύτερη γαστρική κένωση σε σχέση

με προεγχειρητικά και αυτό ενδεχομένως να σχετίζεται με τη μείωση της όρεξης για φαγητό και αύξηση του αισθήματος κορεσμού που παρατηρείται έως και δύο χρόνια μετά από BPD³⁴⁹. Μείωση της όρεξης για φαγητό παρατηρείται και μετά από AGB, χωρίς ωστόσο να παρατηρούνται αντίστοιχες μεταβολές των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος με αυτές που παρατηρούνται μετά από RYGB και SG. Οι ανορεκτικές επιδράσεις του AGB σε αυτή την περίπτωση αποδίδονται σε τροποποίηση της νευρικής σηματοδότησης ως αποτέλεσμα της πίεσης που ασκεί ο δακτύλιος επί του πνευμονογαστρικού νεύρου στην καρδιο-οισοφαγική συμβολή. Αυτό προκύπτει από δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη πίεση στο γαστρικό θύλακο σχετίζεται με αυξημένο αίσθημα κορεσμού³⁵⁰.

1.9.3 Μεταβολές στην κατανάλωση ενέργειας

Τα δεδομένα που αφορούν την κατανάλωση ενέργειας στην ηρεμία μετά από RYGB είναι αντικρουόμενα. Αντίθετα, η συνολική κατανάλωση ενέργειας στη διάρκεια του 24ώρου έχει φανεί να αυξάνει έως και 9 έτη μετά από RYGB. Αυτή η αύξηση οφείλεται κυρίως στη μεταγευματική αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και αποδίδεται σε ένα συνδυασμό μεταβολών των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος που συμβαίνουν μετά τη λήψη τροφής^{351,352,353}. Η κατανάλωση ενέργειας στην ηρεμία μετά από SG έχει μελετηθεί μόνο σε αρουραίους και έχει φανεί είτε ότι παραμένει σταθερή, είτε ότι παρουσιάζει μία τάση μείωσης³⁵⁴.

Η κατανάλωση ενέργειας στην ηρεμία μειώνεται σημαντικά μετά από BPD σε επίπεδο αντίστοιχο με αυτό των ατόμων με φυσιολογικό βάρος. Αντίθετα, η κατανάλωση ενέργειας που σχετίζεται με την άσκηση έχει φανεί να αυξάνει μετεγχειρητικά σε σχέση με προεγχειρητικά. Οι μηχανισμοί που προκαλούν αυτές τις μεταβολές δεν είναι πλήρως γνωστοί. Μελέτες σε άτομα με AGB έχουν δείξει μείωση της κατανάλωσης ενέργειας στην ηρεμία. Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν αύξηση της σχετιζόμενης με το σωματικό βάρος κατανάλωσης ενέργειας μετά από AGB^{355,356,357}.

1.9.4 Μεταβολές στις διατροφικές συνήθειες

Η RYGB χαρακτηρίζεται από αυξημένο αριθμό ημερησίων γευμάτων και κατανάλωση μικρής ποσότητας τροφής σε κάθε γεύμα. Τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν συγκρίνει τις διατροφικές συνήθειες μετά από RYGB και μετά από VBG έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με RYGB καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες λίπους και υδατανθράκων και ότι προτιμούν τα φρούτα και τα λαχανικά³⁵⁸. Επιπλέον, οι ασθενείς με RYGB παρουσιάζουν μικρότερης έκτασης ενεργοποίηση του εγκεφάλου ως απάντηση σε τροφές υψηλής θερμιδικής αξίας³⁵⁹. Τα δεδομένα για τις διατροφικές συνήθειες μετά από άλλου είδους βαριατρικές επεμβάσεις είναι περιορισμένα. Μετά από AGB έχει φανεί να υπάρχει μειωμένη προτίμηση για εύγεστες τροφές³⁶⁰. Τα αποτελέσματα μελετών σε τρωκτικά για τις διατροφικές συνήθειες μετά από SG είναι συγκεχυμένα^{361,362}.

1.9.5 Οι θεωρίες του “πρόσθιου” και του “οπίσθιου” εντέρου

Η απώλεια βάρους που παρατηρείται μετά από βαριατρική χειρουργική έχει φανεί να βελτιώνει σημαντικά την αντίσταση στην ινσουλίνη και την ομοιοστασία της γλυκόζης. Επιπλέον, ο περιορισμός της θερμιδικής πρόσληψης έχει φανεί να μειώνει την αντίσταση της ινσουλίνης στο ήπαρ και βελτιώνει παροδικά την υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, η βελτίωση της ομοιοστασίας της γλυκόζης διαφέρει μεταξύ των διάφορων βαριατρικών επεμβάσεων και δε μπορεί να ερμηνευτεί μόνο από τον περιορισμό στη θερμιδική πρόσληψη ή την απώλεια βάρους³⁶³.

Σύμφωνα με τη θεωρία του “πρόσθιου” εντέρου, στο εγγύς λεπτό έντερο παράγονται άγνωστοι παράγοντες που καταστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης και προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Συνεπώς, η παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς νήστιδας μειώνει την έκκριση αυτών των “διαβητογόνων” παραγόντων και να αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης. Η θεωρία του “πρόσθιου” εντέρου μπορεί να εξηγήσει τη βελτίωση του ΣΔ τύπου II μετά από RYGB. Δεδομένα που υποστηρίζουν τη θεωρία του “πρόσθιου” εντέρου προέρχονται από μελέτες που αφορούν τα συστήματα δωδεκαδακτυλικής παράκαμψης^{364,365}.

Η θεωρία του “οπίσθιου” εντέρου υποστηρίζει ότι η αυξημένη ταχεία μεταφορά θρεπτικών συστατικών στο άπω λεπτό έντερο ενισχύει την έκκριση ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος, όπως το GLP-1 και το PYY, και αυτό έχει σαν συνέπεια τη βελτίωση της έκκρισης της ινσουλίνης. Η θεωρία του “οπίσθιου” εντέρου μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη σημαντική βελτίωση στην ομοιοστασία της γλυκόζης από την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο μετά από RYGB ή SG. Δεδομένα που υποστηρίζουν τη θεωρία του “οπίσθιου” εντέρου προέρχονται από πειραματικές μελέτες μετάθεσης ενός τμήματος ειλεού κοντά στο όριο δωδεκαδακτύλου – νήστιδας³⁶⁶.

1.9.6 Ο ρόλος των χολικών οξέων

Ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές των χολικών οξέων στο έντερο και τη συστηματική κυκλοφορία έχουν προταθεί σαν πιθανός μηχανισμός απώλειας βάρους και βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου μετά από βαριατρική χειρουργική. Τόσο τα ολικά, όσο και τα επιμέρους επίπεδα των χολικών οξέων στο πλάσμα έχει φανεί να αυξάνουν μετά από RYGB³⁶⁷. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν επίσης δείξει ότι τα επίπεδα των χολικών οξέων στο πλάσμα αυξάνουν μετά από SG³⁶⁸. Τα χολικά οξέα μπορούν να επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα το μεταβολισμό της γλυκόζης, των λιπιδίων και το ισοζύγιο της ενέργειας μέσω της σύνδεσής τους με τον υποδοχέα TGR5 (G protein-coupled bile acid receptor 5) ή τον πυρηνικό υποδοχέα FXR (farnesoid X receptor) και την απελευθέρωση ινοβλαστικών αυξητικών παραγόντων. Η ενεργοποίηση του TGR5 μπορεί να διεγείρει την έκκριση του GLP-1 από τα L εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα, ενώ η ενεργοποίηση του FXR μπορεί να επηρεάσει το μεταβολισμό της γλυκόζης στο ήπαρ, βελτιώνοντας την έκκριση και την ευαισθησία της ινσουλίνης, αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και διεγείροντας τη σύνθεση του γλυκαγόνου. Τα χολικά οξέα ενδέχεται, επίσης, να ρυθμίζουν την όρεξη και τη λήψη τροφής στο ΚΝΣ, καθώς μπορούν να διέρχονται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό και να δρουν σε υποδοχείς του υποθαλάμου^{369,370}. Παρ’όλα αυτά, ο ακριβής ρόλος των χολικών οξέων στην απώλεια βάρους και τη ρύθμιση της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από βαριατρική χειρουργική δεν έχει ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί.

1.9.7 Ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου

Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου είναι επιφορτισμένη με σημαντικές λειτουργίες, όπως η πρόληψη του αποικισμού από παθογόνα βακτήρια, η ανοσοτροποποίηση και η εξαγωγή ενέργειας από τα θρεπτικά συστατικά της τροφής. Σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔ τύπου II, η σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας μεταβάλλεται και η ετερογένειά της μειώνεται. Βακτήρια τα οποία είναι περισσότερο αποτελεσματικά στην εξαγωγή ενέργειας από τα θρεπτικά συστατικά έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση παχυσαρκίας³⁷¹. Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η μεταφορά κοπράνων από παχύσαρκα ποντίκια σε ποντίκια με γνωστό μικροβιακό φορτίο μπορεί να επάγουν τον παθολογικό φαινότυπο³⁷².

Η ετερογένεια της μικροβιακής χλωρίδας αποκαθίσταται μετά από βαριατρική χειρουργική. Επιπλέον, μετά από RYGB έχει ανευρεθεί μείωση των μικροβιακών αποικιών των οικογενειών *Prevotellaceae*, *Archea*, *Firmicutes* και *Bacteroidetes*, αύξηση των μικροβιακών αποικιών της οικογένειας των *Gammaproteobacteria*, καθώς και αύξηση του λόγου των αποικιών *Bacteroidetes* / *Prevotella*. Αυτές οι μεταβολές είναι πιθανόν να οφείλονται σε αλλαγές που συντελούνται μετεγχειρητικά και αφορούν τη σύσταση των καταναλισκόμενων μακροθρεπτικών συστατικών, την ανατομία της γαστρεντερικής οδού, το pH του εντερικού αυλού και τη ροή των χολοπαγκρεατικών υγρών³⁷³. Οι μεταβολές της μικροβιακής χλωρίδας μετά από βαριατρική χειρουργική ενδέχεται να επηρεάζουν το ενεργειακό ισοζύγιο. Η μεταφορά βακτηρίων από τα κόπρανα ασθενών με RYGB και VBG σε ποντίκια στείρα μικροβίων οδηγεί σε απώλεια βάρους και μειωμένη συσσώρευση λίπους³⁷⁴.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

2.1.1 Εισαγωγή - σκοπός

Η αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο καθιστά επιτακτική την ανάγκη βελτίωσης της αποτελεσματικότητας των ήδη υπάρχουσών μεθόδων απώλειας βάρους, αλλά και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών. Η βαριατρική χειρουργική παραμένει η περισσότερο αποτελεσματική μέθοδος απώλειας βάρους σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία. Η αναγνώριση και η κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την απώλεια του EWL μετά από βαριατρικές επεμβάσεις θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανάπτυξη ασφαλέστερων, αποτελεσματικότερων και λιγότερο επεμβατικών μεθόδων απώλειας βάρους³⁷⁵.

Η γαστρεντερική οδός και ο λιπώδης ιστός, πέρα από τις γνωστές λειτουργίες που επιτελούν, θεωρούνται σήμερα από τα μεγαλύτερα ενδοκρινικά όργανα στο ανθρώπινο σώμα και ευθύνονται για την παραγωγή αρκετών βιοδραστικών ουσιών που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου^{94,376}. Η ανακατάταξη της ανατομίας του πεπτικού συστήματος μετά από διάφορες βαριατρικές επεμβάσεις έχει βρεθεί να μεταβάλλει την έκκριση νευρο-ενδοκρινικών σημάτων από τη γαστρεντερική οδό, γνωστών και ως “ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ)”³⁷⁷. Έχει υποστηριχθεί ότι οι μεταβολές στην έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ ευθύνονται, τουλάχιστον σε ένα βαθμό, για τις ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις που συνοδεύουν τη βαριατρική χειρουργική και οι οποίες θεωρούνται ο ακρογωνιαίος λίθος για την επιτυχία της³⁷⁸. Ωστόσο, η αναγκαιότητα και η σημασία αυτών των μεταβολών για την απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική δεν έχουν ακόμη πλήρως αποσαφηνιστεί.

Μεταξύ των ορμονών του ΓΕΣ που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και στην ομοιοστασία της γλυκόζης περιλαμβάνονται η χολοκυστοκίνη, το πεπτίδιο YY (PYY), τα παρόμοια με το γλουκαγόνο παπτίδια 1 και 2 (GLP-1 και

GLP-2), το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο ή γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο, η οξυτομοντουλίνη, η γκρελίνη, η γλισεντίνη, και η νευροτενσίνη. Οι περισσότερες καλά μελετημένες από αυτές τις ορμόνες μετά από διενέργεια βαριατρικών επεμβάσεων είναι η γκρελίνη, το GLP-1 και το PYY. Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία που αφορούν τις υπόλοιπες ορμόνες του ΓΕΣ μετά από βαριατρική χειρουργική είναι σημαντικά λιγότερα. Επιπλέον, σε ό,τι αφορά το είδος των βαριατρικών επεμβάσεων, RYGB και SG αποτελούν τα τελευταία χρόνια τις συχνότερα διενεργούμενες επεμβάσεις παγκοσμίως³⁷⁹. Σε αυτό το πλαίσιο, η παρούσα μελέτη επιχειρεί μία κριτική ανασκόπηση της τρέχουσας επιστημονικής βιβλιογραφίας με στόχο να προσδιοριστεί ο ρόλος της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY στην επιτυχία της RYGB και της SG όσον αφορά την απώλεια βάρους.

2.1.2 Υλικό και μέθοδοι

2.1.2.1 Αναζήτηση της βιβλιογραφίας

Μέσω της βιβλιογραφικής βάσης δεδομένων PubMed® (Αμερικανική Εθνική Ιατρική Βιβλιοθήκη, Μπεθέσντα, Μέριλαντ, ΗΠΑ) και της ακαδημαϊκής μηχανής αναζήτησης Google Scholar® αναζητήθηκαν επιστημονικές μελέτες σε ανθρώπους γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα χρησιμοποιώντας τους ιατρικούς προκαθορισμένους όρους (Medical Subject Headings - MeSH terms) “gastrointestinal or gut hormones”, “ghrelin,” “glucagon-like peptide-1 or GLP-1,” και “peptide YY or PYY” σε διάφορους συνδυασμούς με τους προκαθορισμένους όρους “bariatric or obesity or metabolic surgery,” “Roux-en-Y gastric bypass or RYGB,” και “sleeve gastrectomy or SG”. Η τελευταία αναζήτηση έγινε το Φεβρουάριο του 2021. Οι μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση αξιολογήθηκαν και επιλέχθηκαν όπως περιγράφεται παρακάτω. Επιπρόσθετη βιβλιογραφία αντλήθηκε από τις βιβλιογραφικές αναφορές των μελετών που επιλέχθηκαν αρχικά.

2.1.2.2 Αξιολόγηση και επιλογή της βιβλιογραφίας

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης εμφανίστηκαν ανάλογα με τη συνάφειά τους ως προς τους όρους αναζήτησης. Μελέτες διαφορετικές από πρωτότυπα άρθρα, αφηγηματικές και συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις αποκλείστηκαν και δεν αξιολογήθηκαν περαιτέρω. Η αξιολόγηση των μελετών έγινε με βάση το αντικείμενο που εξετάζαν, τον σχεδιασμό τους και την ποιότητα των δεδομένων τους. Οι επιλέξιμες μελέτες έπρεπε να εξετάζουν την έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, ή του PYY μετά από RYGB και SG ή/και την αλληλεπίδρασή τους με τη μετεγχειρητική απώλεια βάρους. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε σε πρωτότυπα άρθρα με μεγάλης διάρκειας μετεγχειρητική παρακολούθηση.

2.1.2.3 Ταξινόμηση της επιλεγμένης βιβλιογραφίας

Οι μελέτες που επιλέχθηκαν ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες ως εξής: α) μελέτες που εξέταζαν τα μετεγχειρητικά πρότυπα έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ και τις διαφορές τους σε σχέση με τα προεγχειρητικά πρότυπα, β) μελέτες που εξέταζαν τη σχέση μεταξύ της έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ και της απώλειας βάρους μετεγχειρητικά, και γ) άλλες μελέτες. Περαιτέρω ταξινόμηση των μελετών έγινε με βάση το είδος των ορμονών εξετάζαν και τις επεμβάσεις στις οποίες αναφέρονταν. Με βάση αυτή την ταξινόμηση έγινε ανασκόπηση της έκκριση των υπό μελέτη ορμονών του ΓΕΣ 1) πριν από τη διενέργεια βαριατρικής επέμβασης, 2) μετά από βαριατρική χειρουργική (RYGB και SG), και 3) σε σχέση με την απώλεια βάρους μετεγχειρητικά.

2.1.2.4 Μελέτες σε πειραματόζωα

Ταυτόχρονα με την αναζήτηση των μελετών σε ανθρώπους, πραγματοποιήθηκε και μία παράλληλη αναζήτηση για μελέτες σε πειραματόζωα που εξέταζαν την επίδραση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY στα μετεγχειρητικά αποτελέσματα μετά από βαριατρική χειρουργική. Από αυτή την αναζήτηση προέκυψαν συνολικά 4 μελέτες σε ποντίκια.

2.1.3 Η έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY πριν από τη διενέργεια βαριατρικής επέμβασης

2.1.3.1 Η έκκριση της γκρελίνης

Η γκρελίνη, ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 28 αμινοξέα, παράγεται σε ποσοστό άνω του 90% στο στομάχο και το δωδεκαδάκτυλο. Στο στομάχο παράγεται κυρίως από τα κλειστού τύπου κύτταρα A (ή P/D1) στους βασικούς (ή οξυντικούς) αδένες του θόλου και του σώματος του στομάχου. Τα κλειστού τύπου κύτταρα A δεν επικοινωνούν με τον αυλό του στομάχου και έρχονται σε στενή επαφή με τα τριχοειδή αγγεία του υποβλεννογόνιου χιτώνα. Εκτός από τα κλειστού τύπου κύτταρα A, η γκρελίνη παράγεται και από τα ανοικτού τύπου κύτταρα A στο στομάχο, τα οποία είναι ανοικτά προς τον αυλό του στομάχου και έρχονται σε επαφή με το περιεχόμενό του. Μικρότερες ποσότητες γκρελίνης παράγονται από τα εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα του λεπτού εντέρου, από τα ε-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, από νευρώνες στο ΚΝΣ (τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου), στους νεφρούς, στην υπόφυση και στον πλακούντα^{380,381,382,383}.

Η γκρελίνη προέρχεται από τη διάσπαση μίας μεγαλύτερης προορμόνης 117 αμινοξέων (προγκρελίνη) με τη δράση του ενζύμου μετατροπάση (κονβερτάση) της προπρωτεΐνης 1/3 (proprotein convertase - PC 1/3). Το μόριο που προκύπτει από τη διάσπαση της προγκρελίνης αλκυλιώνεται στη συνέχεια με την προσθήκη ενός μορίου καπρυλικού οξέος στη σερίνη που βρίσκεται στην θέση 3 με τη δράση του ενζύμου γκρελίνη-O-ακυλο-τρανσφεράση (ghrelin-O-acyl transferase - GOAT). Κατ'αυτό τον τρόπο σχηματίζονται οι ενεργείς (αλκυλιωμένες) μορφές της γκρελίνης. Η συγκέντρωση της GOAT στο πλάσμα συσχετίζεται θετικά με το BMI³⁸⁴. Οι αλκυλιωμένες μορφές της γκρελίνης είναι βιολογικά δραστικές, έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τον αιμοτο-εγκεφαλικό φραγμό και έχουν υψηλή συγγένεια για τον υποδοχέα του εκκριματογωγού της αυξητικής ορμόνης τύπου 1α (growth hormone secretagogue receptor type 1a - GHS-R1a). Ο GHS-R1a εκφράζεται τόσο στο ΚΝΣ (συμπεριλαμβανομένου του υποθαλάμου) όσο και στους περιφερικούς ιστούς. Εκτός από τον GHS-R1a, οι αλκυλιωμένες μορφές της

γκρελίνης έχουν την ικανότητα πρόσδεσης και στον υποδοχέα του εκκριματογώγου της αυξητικής ορμόνης τύπου 1β (growth hormone secretagogue receptor type 1b - GHS-R1b), οι βιολογικές δράσεις του οποίου ωστόσο δεν είναι σαφείς. GHS-R1a και GHS-R1b προέρχονται από το ίδιο γονίδιο. Οι μη αλκυλιωμένες μορφές της γκρελίνης έχουν χαμηλή συγγένεια για τον GHSR1a, αλλά μπορούν να δεσμεύουν άλλους υποδοχείς και να ασκούν βιολογικές δράσεις^{385,386}. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι αλκυλιωμένες και οι μη αλκυλιωμένες μορφές της γκρελίνης έχουν αντίθετες δράσεις όσον αφορά τη ρύθμιση της ομοιοστασίας της γλυκόζης^{387,388}. Στη συστηματική κυκλοφορία η γκρελίνη κυκλοφορεί είτε ελεύθερη είτε συνδεδεμένη με IgG ανοσοσφαιρίνες, οι οποίες εμποδίζουν τη μετατροπή της σε μη αλκυλιωμένες μορφές³⁸⁹. Λιγότερο από το 10% της συνολικής γκρελίνης στην κυκλοφορία του αίματος είναι αλκυλιωμένη και είναι δύσκολο να μετρηθεί με ακρίβεια. Ο χρόνος ημίσειας ζωής των αλκυλιωμένων μορφών είναι περίπου 10 λεπτά^{390,391}.

Η γκρελίνη διεγείρει την όρεξη και αυξάνει την πρόσληψη τροφής. Η εξωγενής χορήγηση γκρελίνης κατά τη διάρκεια νηστείας έχει φανεί να αυξάνει την πρόσληψη τροφής τόσο σε φυσιολογικού βάρους άτομα όσο και σε άτομα με παχυσαρκία³⁹². Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ολικό και τα αλκυλιωμένα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνουν κατά τη νηστεία, μειώνονται οξέως μετά τη λήψη τροφής και στη συνέχεια επιστρέφουν προοδευτικά στα προγευματικά επίπεδα³⁹³. Τα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία παρουσιάζουν μειωμένα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης (ολικής και αλκυλιωμένης) στο πλάσμα, καθώς και μικρότερου βαθμού μεταγευματική καταστολή αυτών σε σχέση με φυσιολογικού βάρους άτομα^{394,395}. Ωστόσο, η γκρελίνη δε φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικά με την παχυσαρκία. Οι μεταβολές της έκκρισής της αποτελούν περισσότερο συνέπεια, παρά αιτία της παχυσαρκίας. Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο, η αύξηση του σωματικού βάρους και η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα γκρελίνης, ενώ αντίθετα η απώλεια βάρους με δίαιτα, η ανορεξία, και η καχεξία σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα γκρελίνης^{102,396,397}. Η άσκηση έχει συσχετιστεί με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα γκρελίνης^{398,399,400}.

2.1.3.2 Η έκκριση του GLP-1

Το GLP-1, ένα πεπτίδιο που αποτελείται από 30 ή 31 αμινοξέα, παράγεται κυρίως από τα ανοικτού τύπου L εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα στο άπω λεπτό έντερο και στο παχύ έντερο. Τα L εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα παράγουν το προπρογλουκαγόνο, μία ευμεγέθους πρόδρομη πρωτεΐνη αποτελούμενη από 179 αμινοξέα, η περαιτέρω επεξεργασία της οποίας έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή πολλών βιολογικά δραστικών πεπτιδίων, μεταξύ των οποίων του γλουκαγόνου, του GLP-1, του GLP-2 και της οξυτομοντουλίνης. Εκτός από το προπρογλουκαγόνο, τα περισσότερα L εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα παράγουν και PYY. Μικρές ποσότητες GLP-1 παράγονται επίσης στο ΚΝΣ (πυρήνας μονήρους δεσμίδας). Το γονίδιο του προπρογλουκαγόνου (GCG γονίδιο) όταν εκφράζεται στα α-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του γλουκαγόνου, ενώ όταν εκφράζεται στα L εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή του GLP-1, του GLP-2 και της οξυτομοντουλίνης.

Το GLP-1 προέρχεται από τη διάσπαση του προγλουκαγόνου με τη δράση του ενζύμου PC 1/3. Το GLP-1 εκκρίνεται σε δύο μορφές (μορφή GLP-1₇₋₃₇ και GLP-1₇₋₃₆ αμιδίου) οι οποίες έχουν την ικανότητα πρόσδεσης με τον υποδοχέα του GLP-1 (GLP-1R) και αποτελούν τις ενεργείς (βιολογικά δραστικές) μορφές του. Στο πλάσμα, οι ενεργείς μορφές του GLP-1 απενεργοποιούνται ταχέως σε GLP-1₉₋₃₇ και GLP-1₉₋₃₆ αμιδίο με τη δράση του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4). Λόγω της ταχείας απενεργοποίησης των ενεργών μορφών, ο προσδιορισμός της ολικής συγκέντρωσης του GLP-1 στο πλάσμα θεωρείται περισσότερο αξιόπιστος για την εκτίμηση της έκκρισής του^{401,402,403,404}.

Το GLP-1 αυξάνει το αίσθημα κορεσμού, μειώνει την όρεξη και αναστέλλει την πρόσληψη τροφής. Η εξωγενής χορήγηση φυσιολογικών δόσεων GLP-1 έχει φανεί να μειώνει την πρόσληψη τροφής τόσο σε φυσιολογικού βάρους άτομα όσο και σε άτομα με παχυσαρκία⁴⁰⁴. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα επίπεδα του GLP-1 είναι πολύ χαμηλά μετά από νηστεία, ενώ αυξάνουν ταχέως και παραμένουν υψηλά μετά τη λήψη τροφής⁴⁰⁵. Τα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία παρουσιάζουν μειωμένα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 στο πλάσμα, καθώς και

μικρότερη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 σε σχέση με φυσιολογικού βάρους άτομα. Η απώλεια βάρους με δίαιτα έχει συσχετιστεί με μειωμένα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα GLP-1, ενώ αντίθετα η άσκηση έχει συσχετιστεί με αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα GLP-1⁴⁰⁶.

2.1.3.3 Η έκκριση του PYY

Η οικογένεια του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου περιλαμβάνει το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο, το PYY και το νευροπεπτίδιο Υ. Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο παράγεται από τα PP κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Το PYY παράγεται κυρίως από τα L εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα στο λεπτό και το παχύ έντερο, και σε μικρότερο βαθμό από τα α- και τα δ-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, και από νευρώνες στον προμήκη μυελό^{407,408}. Το νευροπεπτίδιο Υ εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες στο ΚΝΣ. Και τα τρία πεπτίδια αποτελούνται από 36 αμινοξέα, είναι ομόλογα μεταξύ τους σε υψηλό βαθμό και ασκούν τη δράση τους μέσω πρόσδεσης στην οικογένεια των Υ υποδοχέων. Η οικογένεια των Υ υποδοχέων αποτελείται από πέντε τουλάχιστον ευρέως κατανομημένους υποδοχείς (Y1R, Y2R, Y4R, Y5R, και Y6R). Ο υπότυπος Y5R εκφράζεται στον υποθάλαμο⁴⁰⁹.

Το PYY ανευρίσκεται στο πλάσμα σε δύο διαφορετικές μορφές, ως PYY₁₋₃₆ και ως PYY₃₋₃₆. Το PYY₁₋₃₆, το οποίο φέρει ένα κατάλοιπο τυροσίνης σε κάθε ένα από τα άκρα του, αποτελεί την εκκρινόμενη μορφή του πεπτιδίου. Το PYY₃₋₃₆, αποτελεί την κύρια και περισσότερο βιολογικά δραστική (ενεργή) μορφή του πεπτιδίου στην κυκλοφορία. Το PYY₃₋₃₆ προκύπτει μετά την απόσπαση των δύο πρώτων αμινοξέων από το αμινο-τελικό άκρο του PYY₁₋₃₆ με τη δράση του ενζύμου DPP-4. Η DPP-4 η οποία είναι μία ειδική πεπτιδάση η οποία ενεργοποιεί συνεπώς το PYY και απενεργοποιεί το GLP-1. Το PYY₁₋₃₆ δεσμεύει με την ίδια συγγένεια και τους πέντε υπότυπους των Υ υποδοχέων, ενώ αντίθετα το PYY₃₋₃₆ παρουσιάζει εκλεκτική συγγένεια για τον Y2R. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι δύο μορφές του πεπτιδίου να ασκούν διαφορετικές επιδράσεις^{410,411}.

Το PYY έχει ισχυρές ανορεκτικές επιδράσεις και μειώνει την πρόσληψη τροφής. Η εξωγενής χορήγηση PYY₃₋₃₆ έχει φανεί να καταστέλλει την όρεξη και να μειώνει την πρόσληψη τροφής τόσο σε φυσιολογικού βάρους άτομα όσο και σε άτομα με παχυσαρκία¹²⁰. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η έκκριση του PYY προσομοιάζει με αυτή του GLP-1. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του PYY είναι χαμηλά μετά από νηστεία, αυξάνουν μετά τη λήψη τροφής και παραμένουν υψηλά για αρκετές ώρες¹¹⁹. Η σχέση παχυσαρκίας με τα επίπεδα του PYY δεν είναι ξεκάθαρη. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία παρουσιάζουν μειωμένα μεταγευματικά επίπεδα PYY σε σχέση με φυσιολογικού βάρους άτομα. Ωστόσο, άλλες μελέτες δεν έχουν βρει καμία διαφορά τόσο στα προγευματικά, όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY. Συνεπώς, η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από φυσιολογική ή μικρότερου βαθμού μεταγευματική απελευθέρωση PYY⁴⁰⁴. Η απώλεια βάρους με δίαιτα έχει συσχετιστεί με μειωμένα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα PYY, ενώ η άσκηση έχει συσχετιστεί με φυσιολογικά ή αυξημένα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα PYY^{405,412}.

2.1.3.4 Παρατηρήσεις

Με βάση τα ανωτέρω καθίσταται σαφές ότι η έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY πριν από τη διενέργεια βariatρικής επέμβασης εξαρτάται τόσο από τη λήψη τροφής, όσο και από τη συνολική ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Στον **Πίνακα 12** συνοψίζονται οι μεταβολές της έκκρισης και των τριών πεπτιδίων ανάλογα με την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού.

Αντίθετα με τη γκρελίνη, η οποία δε φαίνεται να σχετίζεται αιτιολογικά με την παχυσαρκία, το GLP-1 και το PYY είναι πολύ πιθανό να εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας. Η έκκριση και των δύο αυτών πεπτιδίων σχετίζεται με τις μεταβολές τις όρεξης που εμφανίζονται ανάλογα με την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Τα άτομα που πάσχουν από παχυσαρκία παρουσιάζουν αυξημένη όρεξη για φαγητό, αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, μειωμένα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα GLP-1 και σε ορισμένες μελέτες μειωμένα μεταγευματικά επίπεδα PYY. Επιπλέον, η εξωγενής χορήγηση του GLP-1 και του PYY σε άτομα με παχυσαρκία έχει φανεί να μειώνει την όρεξη

και να αναστέλλει την πρόσληψη τροφής. Ένα τέτοιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα εγκεκριμένα από τον FDA των ΗΠΑ (US Food and Drug Administration) ανάλογα του GLP-1, όπως η εξενατίδη και η λιραγλουτίδη, τα οποία χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου και έχουν φανεί να προάγουν την απώλεια βάρους⁴³. Από την άλλη πλευρά, η γκρελίνη δεν μπορεί να ερμηνεύσει την αυξημένη όρεξη και θερμιδική πρόσληψη που παρουσιάζουν τα άτομα με παχυσαρκία από τη στιγμή που η έκκριση της γκρελίνης σε αυτά τα άτομα είναι μειωμένη και όχι αυξημένη.

Πίνακας 12: Μεταβολές της έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY σε παχυσαρκία, σε απώλεια βάρους με δίαιτα και σε άσκηση.

	Παχυσαρκία	Απώλεια βάρους με δίαιτα	Άσκηση
Γκρελίνη	↓ προγευματικά επίπεδα (ολική και αλκυλιωμένη) ↓ μεταγευματική καταστολή	↑ προγευματικά επίπεδα ↑ μεταγευματικά επίπεδα	↔ ή ↑ επίπεδα
GLP-1	↓ προγευματικά επίπεδα ↓ μεταγευματικά επίπεδα ↓ μεταγευματική απελευθέρωση	↓ προγευματικά επίπεδα ↓ μεταγευματικά επίπεδα ↓ μεταγευματική απελευθέρωση	↔ προγευματικά επίπεδα ↑ μεταγευματικά επίπεδα
PYY	↔ προγευματικά επίπεδα ↔ ή ↓ μεταγευματικά επίπεδα ↔ ή ↓ μεταγευματική απελευθέρωση	↓ προγευματικά επίπεδα ↓ μεταγευματικά επίπεδα	↔ ή ↑ προγευματικά επίπεδα ↔ ή ↑ μεταγευματικά επίπεδα
↑ αύξηση, ↓ μείωση, ↔ χωρίς μεταβολή			

2.1.4 Οι μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά από RYGB και SG

2.1.4.1 Οι μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης

Τα δεδομένα που αφορούν τη μεταβολή της έκκρισης της γκρελίνης μετά από RYGB είναι αντικρουόμενα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μείωση, ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει αύξηση ή δεν έχουν δείξει μεταβολή των μετεγχειρητικών επιπέδων της γκρελίνης σε σχέση με προεγχειρητικά. Αρκετές πιθανές εξηγήσεις έχουν προταθεί για αυτές τις διαφορές⁴¹⁴. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι τα μετεγχειρητικά επίπεδα της γκρελίνης μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου και ότι επηρεάζονται από την απώλεια βάρους. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 16 μελετών με 325 ασθενείς έδειξε ότι τα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης μειώνονται βραχυπρόθεσμα (≤ 3 μήνες) και αυξάνουν μακροπρόθεσμα (> 3 μήνες) μετά από RYGB⁴¹⁵. Σε ό,τι αφορά τη μεταγευματική καταστολή των επιπέδων της γκρελίνης μετά από RYGB, δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα στη βιβλιογραφία. Παρ' όλα αυτά, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η μεταγευματική καταστολή των επιπέδων της γκρελίνης δε μεταβάλλεται βραχυπρόθεσμα (≤ 3 μήνες) και ότι είναι μεγαλύτερου βαθμού μακροπρόθεσμα (στους 12 μήνες) μετά από RYGB^{416,417,418,419}.

Τα δεδομένα που αφορούν τη μεταβολή της έκκρισης της γκρελίνης μετά από SG είναι περισσότερο σαφή. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 μελετών με 604 ασθενείς έδειξε ότι τα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης μειώνονται σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 11.98 μηνών μετά από SG⁴²⁰. Η πλειοψηφία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση έδειξε μείωση των προγευματικών επιπέδων της γκρελίνης από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα έως και 5 χρόνια μετεγχειρητικά, καθώς και μείωση των μεταγευματικών επιπέδων της γκρελίνης από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα έως και 18 μήνες μετεγχειρητικά^{419,421}. Επιπλέον, μία άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση 12 μελετών έδειξε ότι η SG σχετίζεται με χαμηλότερα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα ολικής και αλκυλιωμένης γκρελίνης συγκριτικά με τη RYGB έως και 12

μήνες μετεγχειρητικά⁴²². Ωστόσο, τα μειωμένα επίπεδα γκρελίνης μετά από SG ίσως τείνουν να αυξηθούν και να προσεγγίσουν τα προεγχειρητικά επίπεδα με την πάροδο του χρόνου⁴¹⁸. Αν και δεν υπάρχουν ξεκάθαρα δεδομένα, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μικρότερου βαθμού μεταγευματική καταστολή των επιπέδων της γκρελίνης μετά από SG^{414,417}.

2.1.4.2 Οι μεταβολές της έκκρισης του GLP-1 και του PYY

Τόσο η RYGB όσο και η SG προκαλούν εκσεσημασμένη αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του GLP-1 και του PYY. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ταχεία μεταφορά μακροθρεπτικών συστατικών στο άπω λεπτό έντερο και τη συνεπακόλουθη διέγερση των L εντερο-ενδοκρινικών κυττάρων³⁷⁷. Επιπλέον, η γκρελίνη έχει φανεί να ασκεί ανασταλτική δράση στην έκκριση του GLP-1 και του PYY. Συνεπώς, η μετεγχειρητική καταστολή της έκκρισης της γκρελίνης ίσως ευθύνεται, τουλάχιστον σε ένα βαθμό, για την αύξηση των επιπέδων του GLP-1 και του PYY⁴²³.

Μία προηγούμενη μετα-ανάλυση 24 μελετών με 368 ασθενείς έδειξε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 αυξάνουν, ενώ τα προγευματικά επίπεδα δε μεταβάλλονται σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 6,5 μηνών μετά από RYGB. Επιπλέον, η ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε επίσης ότι το βραχύτερο μήκος της διατροφικής (“Roux”) έλικας σχετίζεται με μεγαλύτερη αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του GLP-1⁴²⁴. Μία άλλη μετα-ανάλυση 11 μελετών με 168 ασθενείς έδειξε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 αυξάνουν σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 8,43 μηνών μετά από SG⁴²⁰. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι τα προγευματικά επίπεδα του GLP-1 δε μεταβάλλονται έως και 18 μήνες μετά από SG^{417,418,421,422}. Αν και τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 έχουν φανεί να αυξάνουν προοδευτικά τους πρώτους μήνες μετά από RYGB και SG^{417,418}, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις ότι αυτή η αύξηση είναι λιγότερο εκσεσημασμένη μετά τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο^{425,426}. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην απώλεια βάρους και την ανάπτυξη αντισταθμιστικών μηχανισμών. Η απευθείας σύγκριση μεταξύ RYGB και SG δεν έχει αναδείξει διαφορές όσον αφορά την έκκριση του GLP-1 μετεγχειρητικά⁴²².

Τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY αυξάνουν κατά πολύ μετά από RYGB και SG. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY αυξάνουν, ενώ τα προγευματικά επίπεδα είτε ότι αυξάνουν είτε ότι δεν μεταβάλλονται έως και 24 μήνες μετά από RYGB^{300,418,422,423,427,428}. Μία μετα-ανάλυση 9 μελετών με 122 ασθενείς έδειξε ότι τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY αυξάνουν σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 9,91 μηνών μετά από SG⁴²⁹. Όπως και στη RYGB, οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι τα προγευματικά επίπεδα του PYY είτε ότι αυξάνουν είτε ότι δε μεταβάλλονται έως και 18 μήνες μετά από SG^{300,418,421,422,427,429}. Η απευθείας σύγκριση μεταξύ RYGB και SG έχει δείξει ότι η RYGB σχετίζεται με υψηλότερα προγευματικά επίπεδα PYY και μεγαλύτερη μεταγευματική απελευθέρωση PYY συγκριτικά με την SG⁴²².

2.1.4.3 Παρατηρήσεις

Στον Πίνακα 13 συνοψίζονται οι μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά από RYGB, ενώ στον Πίνακα 14 συνοψίζονται οι μεταβολές της έκκρισης και των τριών πεπτιδίων μετά από SG. Όπως προαναφέρθηκε, η έκκριση της γκρελίνης και ενδεχομένως του GLP-1 φαίνεται να μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου μετά από βαριατρικές επεμβάσεις. Αυτό σημαίνει ότι η έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ μετά από βαριατρική χειρουργική μπορεί να επηρεάζεται από την απώλεια βάρους, η οποία αποτελεί την κύρια μεταβολή του ενεργειακού ισοζυγίου μετεγχειρητικά, ή από την ανάπτυξη αντισταθμιστικών μηχανισμών.

Η αυξημένη καταστολή των μεταγευματικών επιπέδων της γκρελίνης στη RYGB εμφανίζεται μετά την απώλεια μίας σημαντικής ποσότητας βάρους (περίπου στους 12 μήνες) και όχι την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Επομένως, η αυξημένη καταστολή των μεταγευματικών επιπέδων της γκρελίνης μετεγχειρητικά θα πρέπει να θεωρηθεί ότι αποτελεί συνέπεια και όχι αιτία της απώλειας βάρους. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η RYGB και η SG έχουν παρόμοια βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την απώλεια βάρους, τα δύο είδη επεμβάσεων διαφέρουν σημαντικά ως προς τα πρότυπα έκκρισης της γκρελίνης μετεγχειρητικά⁴¹⁸. Συνεπώς, ούτε τα μειωμένα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης,

ούτε η αυξημένη μεταγευματική καταστολή αυτών φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απώλεια βάρους μετά από βαριατρικές επεμβάσεις. Ωστόσο, με βάση αυτά τα δεδομένα δεν μπορεί να αποκλειστεί η συμμετοχή των ανωτέρω μεταβολών της γκρελίνης σε ένα σύστημα αλληλοσυνδεόμενων σηματοδοτικών μονοπατιών που οδηγούν στην απώλεια βάρους μετεγχειρητικά.

Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία δεν έχουν δείξει σημαντική μεταβολή των προγευματικών επιπέδων του GLP-1 μετά από RYGB και SG, ενώ είναι αντικρουόμενα σε ό,τι αφορά τη μεταβολή των προγευματικών επιπέδων του PYY. Επομένως, τα προγευματικά επίπεδα των δύο αυτών πεπτιδίων δε φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απώλεια βάρους μετά από βαριατρικές επεμβάσεις. Αντίθετα, τα μεταγευματικά επίπεδα τόσο του GLP-1, όσο και του PYY έχει φανεί να αυξάνουν κατά πολύ μετά από RYGB και SG. Η αύξηση των μετεγευματικών επιπέδων του GLP-1 και του PYY ενδέχεται να αντιστρέφει τη σχέση “μειωμένα επίπεδα GLP-1 και PYY – αυξημένη όρεξη για φαγητό – αυξημένη θερμιδική πρόσληψη – παχυσαρκία” που αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο και μπορεί να ευθύνεται για την απώλεια βάρους που παρατηρείται μετά από βαριατρικές επεμβάσεις.

Παρόλο που RYGB και SG δε φαίνεται να διαφέρουν μετεγχειρητικά ως προς την έκκριση του GLP-1, η RYGB έχει συσχετιστεί με υψηλότερα προγευματικά επίπεδα PYY και μεγαλύτερη μεταγευματική απελευθέρωση PYY συγκριτικά με την SG. Αυτές οι διαφορές, αλλά και η εν γένει ικανότητα της RYGB να διεγείρει την έκκριση ανορεξιογόνων ορμονών, ίσως ευθύνονται, τουλάχιστον εν μέρει, για την καλύτερη αποτελεσματικότητα της RYGB σε σχέση με την SG κατά τη διάρκεια της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης.

Πίνακας 13: Μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά από RYGB.

	Προγευματικά επίπεδα	Μεταγευματική απόκριση
Γκρελίνη	↓ βραχυπρόθεσμα (≤ 3 μήνες) ↑ μακροπρόθεσμα (> 3 μήνες)	$\leftrightarrow$ βραχυπρόθεσμα (≤ 3 μήνες) ↑ μεταγευματική καταστολή μακροπρόθεσμα (12 μήνες)
GLP-1	$\leftrightarrow$	↑ απελευθέρωση
PYY	$\leftrightarrow$ ή ↑	↑ απελευθέρωση
↑ αύξηση, ↓ μείωση, $\leftrightarrow$ χωρίς μεταβολή		

Πίνακας 14: Μεταβολές της έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά από SG.

	Προγευματικά επίπεδα	Μεταγευματική απόκριση
Γκρελίνη	↓	↓ μεταγευματική καταστολή
GLP-1	$\leftrightarrow$	↑ απελευθέρωση
PYY	$\leftrightarrow$ ή ↑	↑ απελευθέρωση
↑ αύξηση, ↓ μείωση, $\leftrightarrow$ χωρίς μεταβολή		

2.1.5 Η έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY σε σχέση με την απώλεια βάρους μετά από RYGB και SG

2.1.5.1 Μελέτες σε ποντίκια

Τα νοκ άουτ (knockout) ποντίκια είναι γενετικά τροποποιημένα ποντίκια στα οποία απενεργοποιούνται συγκεκριμένα γονίδια. Η απενεργοποίηση των γονιδίων γίνεται με την παρεμβολή ενός τεχνητού τμήματος DNA το οποίο αντικαθιστά ή διακόπτει τη συνέχεια του φυσιολογικού γονιδίου. Τα νοκ άουτ ποντίκια αποτελούν σημαντικά ζωικά μοντέλα μελέτης του ρόλου γονιδίων των οποίων έχει προσδιοριστεί η αλληλουχία αλλά δεν έχει καθοριστεί η λειτουργία. Απενεργοποιώντας ένα συγκεκριμένο γονίδιο και παρατηρώντας τυχόν διαφορές από τη συνήθη φυσιολογία και συμπεριφορά, οι ερευνητές μπορεί να συμπεράνουν την πιθανή λειτουργία του γονιδίου.

Χρήσιμες πληροφορίες για τη σύνθετη αλληλεπίδραση ορμονών του ΓΕΣ, βariatρικής χειρουργικής και απώλειας βάρους έχουν προκύψει από μελέτες με νοκ άουτ ποντίκια. Οι Chambers και συν. συνέκριναν την πρόσληψη τροφής, το σωματικό βάρος, τη διαιτητική προτίμηση στο λίπος και την ανοχή στη φόρτιση με γλυκόζη μετά από SG σε νοκ άουτ ποντίκια στα οποία είχε απενεργοποιηθεί το γονίδιο που κωδικοποιεί τη γκρελίνη και σε ποντίκια άγριου τύπου. Από τη μελέτη προέκυψαν παρόμοια αποτελέσματα και στα δύο στελέχη ποντικών⁴³⁰. Οι Wilson-Pérez και συν. συνέκριναν την απώλεια βάρους, την απώλεια λιπώδους μάζας, την ανοχή στη φόρτιση με γλυκόζη, την πρόσληψη τροφής, και την επιλογή του είδους τροφής μετά από SG σε νοκ άουτ ποντίκια στα οποία είχε απενεργοποιηθεί το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του GLP-1 και σε ποντίκια άγριου τύπου. Και σε αυτή τη μελέτη προέκυψαν παρόμοια αποτελέσματα και στα δύο στελέχη ποντικών⁴³¹.

Κατά παρόμοιο τρόπο, οι Ye και συν. συνέκριναν την απώλεια βάρους και την απώλεια λιπώδους μάζας μετά από RYGB σε νοκ άουτ ποντίκια στα οποία είχε απενεργοποιηθεί το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα του GLP-1 και σε ποντίκια άγριου τύπου. Η μελέτη δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές όσον αφορά

την απώλεια βάρους και την απώλεια της λιπώδους μάζας μεταξύ των δύο στελεχών ποντικών³⁸⁸. Τέλος, οι Boland και συν. συνέκριναν στο σωματικό βάρος, τη σύνθεση του σώματος, τα επίπεδα νηστείας της γλυκόζης και της ινσουλίνης, την ανοχή στη φόρτιση με γλυκόζη και την έκκριση της ινσουλίνης κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη μετά από RYGB σε νοκ άουτ ποντίκια στα οποία είχε απενεργοποιηθεί το γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα Y2 του PYY και σε ποντίκια άγριου τύπου. Ούτε αυτή τη μελέτη ανέδειξε σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα μεταξύ των δύο στελεχών ποντικών⁴³².

Με βάση τις ανωτέρω μελέτες, η μείωση της σηματοδότησης της γκρελίνης, η σηματοδότηση του GLP-1 μέσω του GLP-1R και η σηματοδότηση του PYY μέσω του Y2R δεν φαίνεται να είναι απαραίτητα για την εμφάνιση των κύριων μεταβολικών επιδράσεων που συνοδεύουν τη βαριατρική χειρουργική. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι αντισταθμιστικοί μηχανισμοί που ενδεχομένως εμφανίζονται κατά την πρώιμη ανάπτυξη των νοκ άουτ ποντικών μπορεί να ευθύνονται για την υποτίμηση της επίδρασης των ορμονών του ΓΕΣ στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και της ομοιοστασίας της γλυκόζης μετά από βαριατρική χειρουργική^{440,443}.

2.1.5.2 Μελέτες σε ανθρώπους

Ένας αριθμός μελετών διατομής (cross-sectional) έχει συγκρίνει την έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY σε άτομα με επιτυχή και ανεπιτυχή απώλεια βάρους μετά από SG και RYGB. Οι μελέτες που συνέκριναν την έκκριση των τριών πεπτιδίων σε άτομα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε RYGB συνοψίζονται στον Πίνακα 15.

Οι Bohdjalian και συν. συνέκριναν τα επίπεδα της γκρελίνης στο πλάσμα σε 9 ασθενείς με καλή απώλεια βάρους και 3 ασθενείς με επανάκτηση βάρους (> 10 kg) 5 χρόνια μετά από SG. Η συγκεκριμένη μελέτη δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκκριση της γκρελίνης μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών, παρόλο που οι ασθενείς με επανάκτηση βάρους παρουσίαζαν ελαφρώς υψηλότερα επίπεδα γκρελίνης⁴³³.

Σε μία μελέτη - ορόσημο, οι Le Roux και συν. συνέκριναν την έκκριση του GLP-1 και του PYY μετά από ένα μεικτό γεύμα σε άτομα με καλή απώλεια βάρους (> 30% απώλεια του σωματικού βάρους) και άτομα με πτωχή απώλεια βάρους (< 25% απώλεια του σωματικού βάρους) σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 25,3 μηνών μετά από RYGB. Η εκτίμηση της μεταγευματικής έκκρισης του GLP-1 και του PYY πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (area under the curve - AUC) της συγκέντρωσης των πεπτιδίων ως προς τον χρόνο. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και του PYY ήταν εξασθετισμένη στην ομάδα των ατόμων με πτωχή απώλεια βάρους. Επιπλέον, έδειξαν ότι η αναστολή της έκκρισης του GLP-1 και του PYY με τη χρήση σωματοστατίνης (οκτρεοτίδιο) είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της όρεξης και της θερμιδικής πρόσληψης⁴³⁴.

Σε μία άλλη μελέτη, οι Dirksen και συν. συνέκριναν την έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY μετά από μία δοκιμασία πολλαπλών γευμάτων σε άτομα με καλή απώλεια βάρους ($\geq 60\%$ του πλεονάζοντος BMI) και πτωχή απώλεια βάρους ($\leq 50\%$ του πλεονάζοντος BMI) σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 18,9 μηνών μετά από RYGB. Η εκτίμηση της μεταγευματικής έκκρισης των πεπτιδίων πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του επιμέρους εμβαδού κάτω από την καμπύλη (incremental area under the curve - iAUC) της συγκέντρωσης των πεπτιδίων ως προς τον χρόνο. Οι ερευνητές βρήκαν ότι τα άτομα με καλή απώλεια βάρους παρουσίαζαν υψηλότερη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης, ενώ δε διέφεραν ως προς τη μεταγευματική έκκριση του PYY⁴³⁵.

Οι De Hollanda και συν. συνέκριναν τα προγευματικά επίπεδα και τη μεταγευματική έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά τη λήψη ενός υγρού μεικτού γεύματος σε μη διαβητικά άτομα με καλή απώλεια βάρους (%EWL $\geq 50\%$) ή πτωχή απώλεια βάρους (%EWL < 50%) σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,9 ετών μετά από RYGB. Η εκτίμηση της μεταγευματικής έκκρισης των πεπτιδίων πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του iAUC. Οι ερευνητές έδειξαν ότι τα άτομα με καλή απώλεια βάρους παρουσίαζαν υψηλότερη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1, μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική

καταστολή της γκρελίνης, καθώς και υψηλότερα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης. Αντίθετα, δε σημειώθηκαν διαφορές όσον αφορά τα προγευματικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY και τη μεταγευματική έκκριση του PYY μεταξύ των δύο ομάδων που συγκρίθηκαν⁴³⁶.

Αργότερα, οι De Hollanda και συν. συνέκριναν και πάλι τα προγευματικά επίπεδα και τη μεταγευματική έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY μετά τη λήψη ενός υγρού μεικτού γεύματος σε ένα μεγαλύτερο δείγμα μη διαβητικών ατόμων με καλή απώλεια βάρους (%EWL $\geq$ 50%) ή πτωχή απώλεια βάρους (%EWL < 50%) και σε μία μεγαλύτερη μέση διάρκεια παρακολούθησης 5,8 ετών μετά από RYGB. Η εκτίμηση της μεταγευματικής έκκρισης των πεπτιδίων πραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του iAUC. Οι ερευνητές σε αυτή τη μελέτη έδειξαν ότι τα άτομα με καλή απώλεια βάρους παρουσίαζαν υψηλότερη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 και PYY, μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης, καθώς και υψηλότερα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε και πάλι σε ό,τι αφορά τα προγευματικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY μεταξύ των δύο ομάδων που συγκρίθηκαν. Επιπλέον, οι ερευνητές έδειξαν ότι η αναστολή της έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ με τη χρήση σωματοστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης και στις δύο προς σύγκριση ομάδες. Ωστόσο, τα άτομα με πτωχή απώλεια βάρους παρουσίαζαν υψηλότερη θερμιδική πρόσληψη σε σχέση με τα άτομα με καλή απώλεια βάρους τόσο μετά τη χορήγηση σωματοστατίνης όσο και μετά τη χορήγηση φυσιολογικού ορού⁴³⁷. Όπως και στην περίπτωση της μελέτης των Le Roux και συν., τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη τροφής μετά από RYGB σχετίζεται με την έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους.

Οι Santo και συν. συνέκριναν τα προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 μετά τη λήψη ενός τυποποιημένου υγρού μεικτού γεύματος σε άτομα με επανάκτηση βάρους (επανάκτηση > 50% της μέγιστης απώλειας βάρους) και άτομα καλή διατήρηση της απώλειας βάρους σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,9 ετών μετά από RYGB. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν επιτυχή αρχική απώλεια βάρους (μέγιστη %EWL > 50%). Οι

ερευνητές έδειξαν ότι οι ασθενείς με καλή διατήρηση της απώλειας βάρους είχαν υψηλότερη απόλυτη και ποσοστιαία αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του GLP-1 στα 30' μετά την κατανάλωση του γεύματος. Τα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης και του GLP-1, καθώς και τα μεταγευματικά επίπεδα της γκρελίνης δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων που συγκρίθηκαν⁴³⁸.

Πρόσφατα, οι Sima και συν. συνέκριναν τα προγευματικά επίπεδα και τη μεταγευματική έκκριση της αλκυλιωμένης γκρελίνης, του ενεργού GLP-1 και του (ολικού) PYY μετά από μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε άτομα με καλή απώλεια βάρους (απώλεια $\geq 50\%$ του πλεονάζοντος BMI) και άτομα με πτωχή απώλεια βάρους (απώλεια $< 50\%$ του πλεονάζοντος BMI) σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 11,7 ετών μετά από RYGB. Η εκτίμηση της μεταγευματικής έκκρισης των πεπτιδίων παραγματοποιήθηκε με τον υπολογισμό του iAUC. Οι ερευνητές δε βρήκαν καμία διαφορά τόσο στα προγευματικά όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα των πεπτιδίων των ομάδων που συγκρίθηκαν⁴³⁹.

Πίνακας 15: Μελέτες διατομής σε ανθρώπους που συγκρίνουν την έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1, και του PYY σε άτομα με επιτυχή και ανεπιτυχή απώλεια βάρους μετά από RYGB.

Μελέτη	Μετρήσεις	Κύρια ευρήματα
Le Roux et al.	Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (AUC)	Περισσότερο εξασθετισμένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και του PYY στα άτομα με πτωχή απώλεια βάρους.
Dirksen et al.	Προγευματικά επίπεδα και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (iAUC)	Υψηλότερη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 και μεγαλύτερη μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης στην ομάδα των ατόμων με καλή απώλεια βάρους
De Hollanda et al.	Προγευματικά επίπεδα και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (iAUC)	Υψηλότερη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1, μεγαλύτερη μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης και υψηλότερα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης στην ομάδα των ατόμων με καλή απώλεια βάρους
De Hollanda et al.	Προγευματικά επίπεδα και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (iAUC)	ψηλότερη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 και PYY, μεγαλύτερη μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης και υψηλότερα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης στην ομάδα των ατόμων με καλή απώλεια βάρους
Santo et al.*	Προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα	Υψηλότερη απόλυτη και ποσοστιαία αύξηση του GLP-1 στα 30' μετά την κατανάλωση του γεύματος στην ομάδα των ατόμων με καλή διατήρηση της απώλειας βάρους
Sima et al.†	Προγευματικά επίπεδα και επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (iAUC)	Παρόμοια προγευματικά επίπεδα και παρόμοια μεταγευματική απελευθέρωση αλκυλωμένης γκρελίνης, ενεργού GLP-1 και (ολικού) PYY μεταξύ των δύο ομάδων που συγκρίθηκαν

Μελέτη	Ομάδα ατόμων με καλή απώλεια βάρους	Ομάδα ατόμων με πτωχή απώλεια βάρους	Πρότυπο γεύμα
Le Roux et al.	13 άτομα με απώλεια βάρους > 30%	7 άτομα με απώλεια βάρους < 25%	Μεικτό γεύμα 400 Kcal
Dirksen et al.	16 άτομα με $\geq 60\%$ απώλεια του πλεονάζοντος BMI	17 άτομα με απώλεια $\leq 50\%$ του πλεονάζοντος BMI	Μεικτά γεύματα 400, 297, και 273 Kcal
De Hollanda et al.	20 άτομα με $\%EWL \geq 50\%$	10 άτομα με $\%EWL < 50\%$	Μεικτό γεύμα 398 Kcal
De Hollanda et al.	32 άτομα με $\%EWL \geq 50\%$	22 άτομα με $\%EWL < 50\%$	Μεικτό γεύμα 398 Kcal
Santo et al.*	14 άτομα με επιτυχή αρχική απώλεια βάρους (μέγιστη $\%EWL > 50\%$) και επανάκτηση βάρους έως 50% της μέγιστης απώλειας βάρους	14 άτομα με επιτυχή αρχική απώλεια βάρους (μέγιστη $\%EWL > 50\%$) και επανάκτηση βάρους πάνω από 50% της μέγιστης απώλειας βάρους	Μεικτό γεύμα 300 Kcal
Sima et al. [†]	18 άτομα με $\geq 50\%$ απώλεια του πλεονάζοντος BMI	22 άτομα με απώλεια < 50% του πλεονάζοντος BMI	75 γραμμάρια γλυκόζης

Μελέτη	Έτος	Χώρα	Μέση διάρκεια παρακολούθησης μετά τη RYGB	Γαστρικός Θύλακος	Διατροφική έλκα	Χολοπαγκρεατική έλκα
Le Roux et al.	2007	Ηνωμένο Βασίλειο	25,3 μήνες	Δεν αναφέρεται	100 εκ. για άτομα με BMI κάτω από 50 kg/m ² 150 εκ. για άτομα με BMI πάνω από 50 kg/m ²	50 εκ.
Dirksen et al.	2013	Δανία	18,9 μήνες	~ 25 κ.εκ.	100 εκ.	75 εκ.
De Hollanda et al.	2014	Ισπανία	4,9 έτη	< 15 κ.εκ.	100 εκ.	50 εκ.
De Hollanda et al.	2015	Ισπανία	5,8 έτη	< 15 κ.εκ.	100 εκ.	50 εκ.
Santo et al.*	2015	Βραζιλία	4,9 έτη	50 κ.εκ.	100 εκ.	60 εκ.
Sima et al.†	2019	Σουηδία	11,7 έτη	Δεν αναφέρεται	70 εκ.	30 εκ.

* Τα προγευματικά και τα μεταγευματικά επίπεδα του ΡΥΥ δεν εκτιμήθηκαν.

† Όλα τα άτομα που συμμετείχαν ήταν γυναίκες.

2.1.5.3 Παρατηρήσεις

Συνοψίζοντας, οι μελέτες διατομής σε ανθρώπους δείχνουν ότι η μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης και η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και του PYY συσχετίζονται με καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους έως και περίπου 6 χρόνια μετά από RYGB. Με βάση τις παρατηρήσεις μας στο προηγούμενο κεφάλαιο, η μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης μετά από RYGB θα πρέπει να θεωρηθεί ότι αποτελεί συνέπεια και όχι αιτία της απώλειας βάρους. Αυτή η μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην αύξηση των προγευματικών επιπέδων και ίσως εξηγεί τα “απροσδόκητα” υψηλά προγευματικά επίπεδα γκρελίνης που παρατηρήθηκαν στα άτομα με καλή απώλεια βάρους στις μελέτες των de Hollanda και συν.^{436,437}.

Η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια και τη διατήρηση του βάρους σε όλες τις μελέτες διατομής κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 χρόνων μετά από RYGB. Κατά πόσο αυτή η συσχέτιση είναι αιτιολογική ή τυχαία απομένει να αποδειχθεί. Επιπλέον, είναι γενικά άγνωστο κατά πόσο η συσχέτιση αυτή συνεχίζει να υφίσταται και μετά τον έκτο μετεγχειρητικό χρόνο και κατά πόσο είναι απαραίτητη για τη μακροχρόνια απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική⁴³⁹. Όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα με τις μελέτες στα νοκ άουτ ποντίκια, η σηματοδότηση μέσου του υποδοχέα του GLP-1 δεν είναι απαραίτητη για την απώλεια βάρους που προκαλείται στα ποντίκια μετά από RYGB και SG^{388,431}. Στους ανθρώπους, ο αποκλεισμός του υποδοχέα του GLP-1 με εξεντίνη (9-39) δεν έχει δείξει ότι μεταβάλλει τη θερμιδική πρόσληψη μετά από RYGB και SG⁴⁴⁰. Από την άλλη πλευρά ωστόσο, η εξωγενής χορήγηση αναλόγων του GLP-1, όπως η σεμαγλουτίδη, έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη μείωση του σωματικού βάρους σε υπέρβαρα άτομα και άτομα με παχυσαρκία⁴⁴¹, ενώ η εξωγενής χορήγηση υψηλών δόσεων λιραγλουτίδης έχει φανεί να προκαλεί σημαντική απώλεια βάρους σε άτομα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε βαριατρική χειρουργική⁴⁴².

Η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του PYY συσχετίστηκε με καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους σε ορισμένες από τις μελέτες διατομής κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 χρόνων μετά από RYGB. Όπως και στην περίπτωση του GLP-1, η αιτιότητα και η σημασία αυτής της συσχέτισης είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστα. Η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του PYY ενδέχεται να συμβάλει εν μέρει στην απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική. Οι Svane και συν. έδειξαν ότι αν και ο αποκλεισμός των υποδοχέων του GLP-1 και του PYY ξεχωριστά δεν αύξησε τη θερμιδική πρόσληψη, ο ταυτόχρονος αποκλεισμός και των δύο υποδοχέων αύξησε τη θερμιδική πρόσληψη περίπου κατά 20% σε άτομα που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε RYGB⁴⁴³.

Επιπροσθέτως, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η επίδραση των ορμονών του ΓΕΣ στην όρεξη και την πρόσληψη τροφής ενδέχεται να τροποποιείται από περιφερικά σήματα που αφορούν το ενεργειακό ισοζύγιο. Για παράδειγμα, είναι γνωστό ότι η βαριατρική χειρουργική συνοδεύεται από μεγάλη μείωση των επιπέδων ινσουλίνης και λεπτίνης. Πέρα από το γεγονός ότι μία τέτοια μείωση έχει μακροχρόνια ανορεκτική επίδραση, από πειράματα σε αρουραίους έχει φανεί ότι τα μειωμένα επίπεδα λεπτίνης τροποποιούν την ανορεκτική επίδραση που προκαλείται από τη διέγερση του υποδοχέα του GLP-1⁴⁴⁴.

2.1.6 Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη που αφορά το ρόλο των ορμονών του ΓΕΣ στην απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική υπόκειται σε διάφορους περιορισμούς. Σε αυτή την αφηγηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας συμπεριλήφθηκε μία σειρά ετερογενών μελετών, με διαφορετικό σχεδιασμό και διαφορετικά καταληκτικά σημεία, οι οποίες επιλεγήκαν χωρίς αυστηρά κριτήρια επιλογής και αναλύθηκαν με διάφορους τρόπους. Επιχειρήθηκε μία περισσότερο κριτική παρά συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με στόχο να προσδιοριστεί ο ρόλος των ορμονών του ΓΕΣ στη μακροχρόνια απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική.

Μόνο τρεις από τις ήδη γνωστές ορμόνες του ΓΕΣ συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας. Παρ' όλ' αυτά, γίνεται όλο και περισσότερο αντιληπτό ότι υπάρχουν πολλές περισσότερες ορμόνες του ΓΕΣ που δυνητικά εμπλέκονται στην απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική. Για παράδειγμα, η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση της οξυτομοντουλίνης και της γλισεντίνης φάνηκε πρόσφατα να προβλέπει ακριβέστερα την απώλεια βάρους στους 6 μήνες μετά από RYGB και SG⁴⁴⁵.

Η ανασκόπηση που επιχειρήσαμε εστίασε στη RYGB και την SG, τις δύο συχνότερα διενεργούμενες βαριατρικές επεμβάσεις παγκοσμίως. Ωστόσο, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν χαρακτηρίζονταν από αυξημένη ετερογένεια αναφορικά με τη χειρουργική τεχνική. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, το μικρότερο μήκος της διατροφικής έλικας μετά από RYGB έχει συσχετιστεί με αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1⁴³³. Αλλά και το μεγαλύτερο μήκος της χολοπαγκρεατικής έλικας μετά από RYGB έχει φανεί να συσχετίζεται με αυξημένα προγευματικά επίπεδα και αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 και νευροτενσίνης⁴⁴⁶. Τέτοιες διαφορές ως προς τη χειρουργική τεχνική, ακόμα και όταν αφορούν το ίδιο είδος επέμβασης, μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά την έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ και περιπλέκουν ακόμα περισσότερο τη μελέτη τους.

Τέλος, ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης δεν επέτρεψε τον προσδιορισμό και την ερμηνεία των σύνθετων αλληλεπιδράσεων που υφίστανται μεταξύ των ορμονών του ΓΕΣ. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις ενδέχεται να είναι σημαντικές και να αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για τη μακροχρόνια επιτυχία της βαριατρικής χειρουργικής.

Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες μειώνουν την εγκυρότητα της μελέτης και αυξάνουν τον κίνδυνο παρερμηνειών κατά την εξαγωγή συμπερασμάτων.

2.1.7 Συμπεράσματα

Η μελέτη των μεταβολών των ορμονών του ΓΕΣ μετά από βαριατρική χειρουργική είναι πολύπλοκη επειδή η έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ δεν εξαρτάται μόνο από τον τύπο της βαριατρικής επέμβασης, αλλά επηρεάζεται και από καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, η άσκηση, κλπ.. Η έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ επηρεάζει αλλά και επηρεάζεται από τη λήψη τροφής και τη συνολική ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού.

Επί του παρόντος, τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης και η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και του PYY συσχετίζονται με ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους τα πρώτα χρόνια μετά από RYGB. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο αυτές οι συσχετίσεις αποτελούν αίτιο ή συνέπεια της απώλειας βάρους.

Με βάση τις μεταβολές που συμβαίνουν στην έκκριση της γκρελίνης τους πρώτους μήνες μετά από RYGB, η μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης σε άτομα με καλή απώλεια βάρους θα πρέπει να θεωρηθεί αποτέλεσμα και όχι αιτία της απώλειας βάρους. Αντίθετα, η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και του PYY, η οποία συμβαίνει από τις πρώτες ημέρες μετά από RYGB και SG, είναι άμεσο αποτέλεσμα των χειρουργικών παρεμβάσεων και θα μπορούσε να ευθύνεται για τις ευνοϊκές μεταβολικές επιδράσεις που παρατηρούνται μετεγχειρητικά.

Τα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα και ανθρώπους είναι αντικρουόμενα όσον αφορά την αναγκαιότητα του GLP-1 και του PYY για τις μεταβολικές επιδράσεις και την απώλεια βάρους που παρατηρούνται μετά από βαριατρική χειρουργική. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι το GLP-1 προκαλεί απώλεια βάρους σε υπέρβαρα άτομα, σε άτομα με παχυσαρκία, αλλά και σε άτομα που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε βαριατρική χειρουργική. Αρκετά λιγότερες είναι οι ενδείξεις για το PYY.

Καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί η αναγκαιότητα και η σημασία των μετεγχειρητικών μεταβολών της έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ στην επιτυχία της βαριατρικής χειρουργικής.

2.2 Κλινική μελέτη

2.2.1 Εισαγωγή - σκοπός

Στο παρελθόν, οι βαριατρικές επεμβάσεις θεωρούνταν ότι μειώνουν το σωματικό βάρος και ότι βελτιώνουν τις παθήσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία απλώς περιορίζοντας το μέγεθος του γεύματος ή/και μειώνοντας την απορρόφηση των μακροθρεπτικών συστατικών. Σήμερα, ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι η βαριατρική χειρουργική έχει ως συνέπεια μια σειρά από ευεργετικές μεταβολικές επιδράσεις, όπως η μείωση της όρεξης, η αύξηση του αισθήματος του κορεσμού, η αύξηση της κατανάλωση ενέργειας και η μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Αυτές οι μεταβολικές επιδράσεις προάγουν την απώλεια βάρους και συμβάλλουν στην υποχώρηση των συννοσηροτήτων⁴⁴⁷. Έχει προταθεί ότι αυτές οι μεταβολικές επιδράσεις διαμεσολαβούνται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη μεταβολή της έκκρισης των ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) που συμβαίνει μετά από τη βαριατρική χειρουργική⁴⁴⁸. Η γκρελίνη, το πεπτίδιο YY (Peptide YY - PYY) και το παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1 (Glucagon-like peptide 1 - GLP-1) είναι ορμόνες του ΓΕΣ που εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Οι μεταβολές αυτών των πεπτιδίων μετά από βαριατρική χειρουργική έχουν μελετηθεί εκτενώς τις τελευταίες δύο δεκαετίες.

Σε υγιή φυσιολογικού βάρους άτομα, τα επίπεδα της γκρελίνης αυξάνονται προγευματικά και μπορεί να υποβοηθούν την έναρξη του γεύματος, ενώ τα επίπεδα του PYY και του GLP-1 αυξάνονται μετά την κατανάλωση τροφής και μπορεί να υποβοηθούν τον τερματισμό του γεύματος. Η βαριατρική χειρουργική έχει αποδειχθεί ότι μεταβάλλει την έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ. Τα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης μειώνονται τα πρώτα χρόνια μετά από SG και τους πρώτους μήνες μετά από RYGB. Τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY και του GLP-1 αυξάνονται κατά πολύ μετά από RYGB και σε μικρότερο βαθμό μετά το SG^{415,420,424}. Η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση PYY και GLP-1 έχουν συσχετιστεί με καλύτερη απώλεια βάρους κατά τα πρώτα χρόνια μετά το

RYGB^{434,437}. Ωστόσο, παραμένει άγνωστο σε μεγάλο βαθμό εάν αυτές οι αλλαγές είναι απαραίτητες για τη μακροπρόθεσμη επιτυχία της βαριατρικής χειρουργικής.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει κατά πόσον η μακροπρόθεσμη επανάκτηση βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική σχετίζεται με αυξημένα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης ή/και μειωμένη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 και PYY. Προκειμένου να εξεταστεί η παραπάνω υπόθεση, συγκρίναμε την έκκριση της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY μεταξύ ασθενών με επιτυχή μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους και ασθενών με σημαντική επανάκτηση βάρους μετά από SG και μία παραλλαγή χολοπαγκρεατικής εκτροπής με αποκατάσταση κατά Roux- en-Y και μακρές έλικες (BPD/RYGB-LL). Όλοι οι ασθενείς είχαν επιτυχή αρχική απώλεια βάρους μετεγχειρητικά.

2.2.2 Υλικό και μέθοδοι

2.2.2.1 Σχεδιασμός της μελέτης και άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη

Δύο είδη βαριατρικών επεμβάσεων που διενεργήθηκαν σε μεγάλη κλίμακα στη μονάδα νοσογόνου παχυσαρκίας του νοσοκομείου μας τα τελευταία 20 χρόνια είναι η SG και η BPD/RYGB-LL. Η SG διενεργήθηκε σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία και $BMI \leq 50 \text{ kg/m}^2$ που δεν ήταν “καταναλωτές γλυκών” (οι καταναλωτές γλυκών ορίστηκαν ως άτομα που κατανάλωναν γλυκά ή και ποτά $> 300 \text{ kcal}$ τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα) και χωρίς συμπτώματα γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ). Η BPD/RYGB-LL διενεργήθηκε σε άτομα με υπερβολική παχυσαρκία ($BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$), άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία που ήταν “καταναλωτές γλυκών” ή/και με σοβαρές μεταβολικές επιπλοκές. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε SG ή BPD/RYGB-LL παρουσίασαν εξαιρετικά αποτελέσματα απώλειας βάρους τα πρώτα μετεγχειρητικά χρόνια^{449,450}. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης, ένα ποσοστό ασθενών επανέκτησε σημαντικό ποσό του απολεσθέντος βάρους. Για να διαπιστώσουμε κατά πόσο αυτοί οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από ένα συγκεκριμένο πρότυπο έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ που ευνοεί την αύξηση του σωματικού βάρους, σχεδιάσαμε μια μελέτη διατομής (cross-sectional study).

Η *επιτυχής αρχική απώλεια βάρους* ορίστηκε ως η επίτευξη %EWL μεγαλύτερη ή ίση από 50% κατά τα δύο πρώτα μετεγχειρητικά έτη. Η *σημαντική επανάκτηση βάρους* ορίστηκε ως η αύξηση του BMI μεγαλύτερη ή ίση από 4 kg/m^2 μετά την επίτευξη της μέγιστης απώλειας βάρους. Ο ελάχιστος BMI και η μέγιστη %EWL σημειώθηκαν ταυτόχρονα με την επίτευξη της μέγιστης απώλειας βάρους. Επιλέξαμε να ορίσουμε την επανάκτηση του βάρους με βάση το BMI επειδή ο BMI σχετίζεται ισχυρά με τη θνησιμότητα ανεξαρτήτου αιτίας σε επίπεδο πληθυσμού⁴⁵¹. Τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των ασθενών ορίστηκαν ως εξής: Οι ασθενείς θα έπρεπε να ήταν τουλάχιστον 18 ετών όταν υποβλήθηκαν στην επέμβαση, να είχαν υποβληθεί είτε σε SG είτε σε BPD/RYGB-LL

τουλάχιστον 7 χρόνια πριν, να είχαν επιτυχή αρχική απώλεια βάρους και διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους (± 5 κιλά) τους τελευταίους 3 μήνες πριν από την αξιολόγηση. Επίσης, οι ασθενείς δε θα έπρεπε να έχουν υποβληθεί σε άλλη βαριατρική επέμβαση πριν από την SG ή την BPD/RYGB-LL, δε θα έπρεπε να έχουν υποβληθεί σε άλλη χειρουργική επέμβαση (π.χ., εντερεκτομή) και δε θα έπρεπε να έχουν καμία επιπλοκή (π.χ. γαστρο-γαστρικό συρίγγιο) που μεταβάλλει την ανατομία της γαστρεντερικής οδού μετά από την SG ή την BPD/RYGB-LL, δε θα έπρεπε να πάσχουν από αρρυθμιστή ενδοκρινική διαταραχή, ενεργό κακοήθεια ή άλλη ασθένεια που είναι γνωστό ότι επηρεάζει την όρεξη και την κινητικότητα του ΓΕΣ, ενώ οι γυναίκες δε θα έπρεπε να είναι έγκυες. Οι ασθενείς με ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη είχαν δικαίωμα συμμετοχής, εκτός εάν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με ανάλογο του GLP-1.

Από το αρχείο της μονάδας μας αναζητήσαμε και επιλέξαμε ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια και παρουσίαζαν σημαντική επανάκτηση βάρους. Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής προσκλήθηκαν για να συμμετάσχουν στη μελέτη και τελικά 6 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε SG και 10 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε BPD/RYGB-LL σχημάτισαν την ομάδα της “επανάκτησης βάρους” (weight regain group - WR). Ασθενείς που επίσης πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια και παρουσίαζαν επιτυχή μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους επιλέχθηκαν με το ίδιο τρόπο και σχημάτισαν την ομάδα της “επιτυχούς διατήρησης της απώλειας βάρους” (weight maintenance group - WM). Η επιλογή των ατόμων της δεύτερης ομάδας έγινε έτσι ώστε οι δύο ομάδες που σχηματίστηκαν να μη διαφέρουν ως προς τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης, τα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, BMI, ιδανικό βάρος, υπερβάλλον σωματικό βάρος και κατάσταση σακχαρώδους διαβήτη), τη μέγιστη %EWL, τον ελάχιστο BMI και τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. 6 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε SG και 10 ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε BPD/RYGB-LL σχημάτισαν τελικά την ομάδα της WM. Το ιδανικό σωματικό βάρος καθορίστηκε σύμφωνα με τους πίνακες ύψους/βάρους της εταιρίας Metropolitan Life Insurance του 1983. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής (περίπου 65-70%)

αρνήθηκε να συμμετάσχει κυρίως λόγω αδυναμίας προσέλευσης στις εγκαταστάσεις της μονάδας μας. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του Ιδρύματός μας και έλαβε γραπτή συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη.

Οι ασθενείς προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου μας σε μία μόνο επίσκεψη μετά από ολονύκτια νηστεία μεταξύ Ιουλίου και Οκτωβρίου 2019. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη αξιολόγηση που περιελάμβανε ανθρωπομετρικές και κλινικές παραμέτρους, διατροφικές συνήθειες και λήψη φάρμακων. Αρχικά έγινε δειγματοληψία φλεβικού αίματος σε κατάσταση νηστείας. Στη συνέχεια, ζητήθηκε από τους ασθενείς να καταναλώσουν ένα τυποποιημένο υγρό μεικτό γεύμα (standard liquid mixed meal - SLMM, Fortimel Extra, Nutricia, Ολλανδία. Περιέχει 300 kcal, με 45% θερμίδες ως υδατάνθρακες, 24% ως πρωτεΐνη και 31% ως λίπος) για 10 λεπτά και επιπλέον δείγματα φλεβικού αίματος ελήφθησαν στα 30 και στα 90 λεπτά μετά την κατανάλωση του γεύματος. Οι δύο ομάδες εξετάστηκαν κατά πόσο διέφεραν ως προς α) Τα προγευματικά και τα μεταγευματικά επίπεδα της συγκέντρωσης της ολικής γκρελίνης, του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY, και ως προς β) Τη μεταγευματική απόκριση (αύξηση ή καταστολή) της συγκέντρωσης της ολικής γκρελίνης, του ολικού GLP-1 και του ολικού PYY. Τα επίπεδα των ορμονών του ΓΕΣ προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας kits που διατίθενται στο εμπόριο, ενώ το επιμέρους εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (incremental area under the curve - iAUC) υπολογίστηκε για να εκτιμηθεί η μεταγευματική ανταπόκριση των ορμονών του ΓΕΣ.

2.2.2.2 Χειρουργική τεχνική

Όλοι οι ασθενείς με SG που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επέμβαση από τον ίδιο χειρουργό. Η SG περιελάμβανε την εκτομή του στομάχου κατά 85-90% και τη δημιουργία ενός επιμήκους γαστρικού σωλήνα με εκτιμώμενο όγκο 40 - 60 ml. Όλοι οι ασθενείς με BPD/RYGB-LL που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν σε ανοιχτή χειρουργική επέμβαση από τον ίδιο χειρουργό. Η BPD/RYGB-LL αποτελεί ένα συνδυασμό της distal RYGB και της χολοπαγκρεατικής εκτροπής κατά Scopinaro και περιλαμβάνει ένα γαστρικό

θύλακο 40 ± 10 ml με πλήρη διαχωρισμό από τον περιφερικό στόμαχο, μία διατροφική έλικα 400 εκ., μία κοινή έλικα 100 εκ. και μία χολοπαγκρεατική έλικα που αποτελείται από το υπόλοιπο λεπτό έντερο. Οι μετρήσεις όσον αφορά τα μήκη των ελίκων του εντέρου πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο χειρουργό με το λεπτό έντερο σε πλήρη τάση.

2.2.2.3 Δείγματα αίματος και βιοχημική ανάλυση

Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν σε προψυγμένα σωληνάρια επικαλυμμένα με ηπαρίνη που περιείχαν 1,8 TIU (trypsin inhibitor units) απροτινίνης (Trasylol®). Όλα τα δείγματα τοποθετήθηκαν αμέσως σε πάγο και φυγοκεντρήθηκαν στους 4°C για 20 λεπτά σε 1600 RCF (Relative Centrifugal Force). Το υπερκείμενο πλάσμα που προέκυψε μετά τη φυγοκέντριση καταψύχτηκε αμέσως στους -70°C μέχρι να αναλυθεί. Οι ορμόνες του ΓΕΣ (γκρελίνη, GLP-1 και PYY) μετρήθηκαν με εμπορικά sandwich ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kits (Shanghai Korain Biotech Co., Ltd., Shanghai, China) και αναλύθηκαν σε αυτόματο αναλυτή σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονταν από τον κατασκευαστή. Το όριο ανίχνευσης της δοκιμασίας ήταν 0,05 ng/mL για τη γκρελίνη, 2 pmol/L για το GLP-1 και 3 pg/mL για το PYY. Οι συντελεστές διακύμανσης για τη δοκιμασία (intra- and inter-assay coefficients) ήταν $<8\%$ και $<10\%$. Επιλέξαμε να προσδιορίσουμε τη ολική συγκέντρωση της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY στο πλάσμα αφενός επειδή η ποσοτικοποίηση της ακυλιωμένης γκρελίνης και του PYY (3-36) είναι τεχνικά πιο δύσκολη, και αφετέρου επειδή η έκκριση του GLP-1 έχει φανεί να εκτιμάται καλύτερα με τον προσδιορισμό της ολικής συγκέντρωσης του GLP-1 στο πλάσμα⁴⁰⁴. Για να επικυρώσουμε την επίδραση του SLMM στην έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ, μετρήσαμε επίσης και τις τρεις υπό εξέταση ορμόνες με διαφορετικά εμπορικά ELISA kits (Thermo Fisher Scientific, Inc., Bartlesville, USA) στον ορό μιας αντιπροσωπευτικής υποομάδας ασθενών.

2.2.2.4 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης SPSS έκδοση 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Οι ποιοτικές μεταβλητές

εκφράστηκαν ως n (%). Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (standard deviation - SD) και οι συνεχείς μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή ως διάμεση τιμή με διατεταρτημοριακό εύρος (interquartile range - IQR). Οι συνεχείς μεταβλητές εξετάστηκαν κατά πόσο ακολουθούν την κανονική κατανομή χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Shapiro-Wilk. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη (area under the curve - AUC) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του τραπεζοειδούς (ή μέθοδος Bezout), ενώ το επιμέρους εμβαδό κάτω από την καμπύλη (iAUC) για τη μεταγευματική απόκριση κάθε ορμόνης υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο: $iAUC = AUC - (90 \times \text{προγευματική συγκέντρωση της ορμόνης})$.

Η αρχική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανάλογα με το είδος της χειρουργικής επέμβασης. Οι συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας WR και της ομάδας WM πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία χ^2 ή το Fisher exact test για τις ποιοτικές μεταβλητές, το student's t-test για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή και το Mann-Whitney U-test (Wilcoxon rank-sum test) για τις συνεχείς μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Οι συγκρίσεις μεταξύ των προγευματικών και των μεταγευματικών επιπέδων των ορμονών πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την παραμετρική δοκιμασία t-test κατά ζεύγη (paired) εάν τα δεδομένα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, ή τη μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon signed-rank test εάν τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Για όλες τις αναλύσεις, τιμές σημαντικότητας (p -value) $< 0,05$ θεωρήθηκαν σημαντικές. Επιπλέον, τιμές p -value μεταξύ 0,10 και 0,05 θεωρήθηκε ότι δείχνουν μια ενδιαφέρουσα τάση.

2.2.3 Αποτελέσματα

2.2.3.1 Ασθενείς με SG

Σύμφωνα με τον σχεδιασμό μελέτης, οι ασθενείς των δύο ομάδων (WR και WM) με SG δε διέφεραν ως προς τα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, βάρος, ύψος, BMI, ιδανικό βάρος, υπερβάλλον σωματικό βάρος και κατάσταση σακχαρώδους διαβήτη), το ελάχιστο BMI και τη μέγιστη %EWL που επιτεύχθηκε μετεγχειρητικά, καθώς και ως προς τη διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Η %EWL ($P = 0,002$) κατά το χρόνο της αξιολόγησης των ασθενών ήταν μικρότερη, ενώ ο BMI ($P = 0,003$), η αύξηση του BMI ($P < 0,001$) και η επανάκτηση βάρους ($P < 0,001$) κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν υψηλότερα στην ομάδα της WR σε σχέση με την ομάδα της WM (Πίνακας 16). Η κατανάλωση του SLMM δεν προκάλεσε σημαντικές μεταβολές (αυξημένη απελευθέρωση ή καταστολή) στα προγευματικά επίπεδα των ορμονών. Αυτά τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν και από μετρήσεις με διαφορετικά εμπορικά ELISA kits στον ορό μίας αντιπροσωπευτικής υποομάδας ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα προγευματικά και τα μεταγευματικά επίπεδα της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Ωστόσο, η κατανάλωση του SLMM προκάλεσε μεγαλύτερου βαθμού καταστολή της γκρελίνης στην ομάδα της WM σε σύγκριση με την ομάδα της WR ($P = 0,032$). Η μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Σε αντίθεση με ότι ενδεχομένως αναμενόταν, η μεταγευματική απελευθέρωση του PYY έτεινε να είναι μεγαλύτερη στην ομάδα της WR ($P = 0,093$) (Πίνακας 17).

Πίνακας 16: Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη.

	Ασθενείς με SG		P Value	Ασθενείς με BPD/RYGB-LL	
	Ομάδα της WR (n=6)	Ομάδα της WM (n=6)		Ομάδα της WR (n=10)	Ομάδα της WM (n=10)
Φύλο: Γυναίκες / άντρες (n/%)	5 (83,3%) / 1 (16,7%)	5 (83,3%) / 1 (16,7%)	1,000	6 (60%) / 4 (40%)	6 (60%) / 4 (40%)
Ηλικία στην επέμβαση (έτη)	36,7 ± 8,6	32,5 ± 9,0	0,428	35,7 ± 10,9	34,3 ± 6,0
Κατάσταση σακχαρώδη διαβήτη: Διαβητικοί / μη-διαβητικοί (n%)	2 (33,3%) / 4 (66,6%)	2 (33,3%) / 4 (66,6%)	1,000	1 (10%) / 9 (90%)	1 (10%) / 9 (90%)
Προεγχειρητικός BMI (kg/m ²)	43,3 ± 2,9	42,4 ± 1,7	0,537	50,4 ± 6,4	54,8 ± 7,2
Προεγχειρητικό βάρος (kg)	121,3 ± 8,0	119,0 ± 9,3	0,652	146,0 ± 24,3	165,7 ± 30,6
Προεγχειρητικό ύψος (cm)	167,5 ± 4,2	167,5 ± 6,5	1,000	170,1 ± 8,3	173,6 ± 10,5
Ιδανικό βάρος (kg)	61,8 ± 3,4	61,8 ± 5,1	1,000	60,5 (12,8)	67,3 ± 9,5
Υπερβάλλον σωματικό βάρος (kg)	59,5 ± 6,7	54,9 (6,8)	0,394	81,3 ± 20,7	98,4 ± 24,4
Ελάχιστο βάρος (kg)	71,1 ± 8,2	68,5 ± 6,2	0,551	75,4 ± 6,3	70,6 ± 13,9
Έτη μέχρι την επίτευξη του ελάχιστου βάρους	1,6 (1,1)	4,6 (10,6)	0,699	1,5 (0,3)	1,8 (6,3)
Ελάχιστος BMI (kg/m ²)	25,3 ± 3,0	24,5 ± 3,1	0,654	26,1 ± 2,4	25,3 ± 2,6
Μέγιστη %EWL	85,3 ± 13,0	88,0 ± 14,8	0,743	86,6 ± 8,6	90,3 ± 8,4
Μετεγχειρητική διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	11,8 ± 1,6	11,0 ± 1,3	0,390	8,9 ± 1,1	8,9 ± 0,9
Βάρος κατά το χρόνο της εκτίμησης (kg)	94,8 ± 11,4	72,8 ± 3,6	0,004	98,3 (10)	82,2 ± 16,4
%EWL κατά το χρόνο της εκτίμησης	44,7 ± 18,3	80,5 ± 10,5	0,002	60,2 ± 16,2	84,2 ± 12,6
BMI (kg/m ²) κατά το χρόνο της εκτίμησης	33,8 ± 4,1	26,0 ± 2,4	0,003	33,0 ± 3,7	27,1 ± 3,5
Αύξηση του BMI κατά το χρόνο της εκτίμησης (BMI κατά το χρόνο της εκτίμησης μείον τον ελάχιστο BMI) (kg/m ²)	8,5 ± 3,3	1,5 ± 1,3	<0,001	6,9 ± 2,1	1,8 ± 1,1
Επανάκτηση βάρους (kg) κατά το χρόνο της εκτίμησης	23,7 ± 9,3	4,3 ± 3,6	<0,001	19,8 ± 5,6	5,6 ± 3,5
					<0,001

Πίνακας 17: Προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY και μεταγευματική απόκριση μετά την κατανάλωση του SLMM.

	Ασθενείς με SG			Ασθενείς με BPD/RYGB-LL		
	Ομάδα της WR (n=6)	Ομάδα της WM (n=6)	p Value	Ομάδα της WR (n=10)	Ομάδα της WM (n=10)	p Value
Ghrelin - ο' (ng/mL)	1,60 (0,83)	1,80 (2,33)	0,394	1,63 (0,19)	1,62 ± 0,11	0,436
Ghrelin - 30' (ng/mL)	1,61 (0,91)	1,61 (2,36)	0,937	1,64 (0,21)	1,62 ± 0,09	0,436
Ghrelin - 90' (ng/mL)	1,63 (0,80)	1,67 (2,00)	0,818	1,60 (0,18)	1,63 ± 0,11	0,684
iAUC Ghrelin (ng x mL ⁻¹ x min)	2,3 ± 2,6	-10,6 ± 10,8	0,032	0,65 (3,63)	0,03 ± 5,08	0,971
GLP-1 - ο' (pmol/L)	34 ± 10	31 (39)	0,310	31 (4)	30 ± 2	0,631
GLP-1 - 30' (pmol/L)	34 ± 10	30 (46)	0,818	31 (5)	30 ± 1	0,436
GLP-1 - 90' (pmol/L)	33 ± 11	30 (44)	0,485	31 (5)	30 ± 2	0,481
iAUC GLP-1 (pmol x L ⁻¹ x min)	29 ± 54	-70 (544)	0,180	13 ± 45	19 ± 50	0,783
PYY - ο' (pg/mL)	124 (101)	119 (157)	0,310	123 (39)	120 ± 20	0,165
PYY - 30' (pg/mL)	127 (116)	116 (166)	0,310	125 (37)	119 ± 19	0,089
PYY - 90' (pg/mL)	134 (125)	114 (167)	0,394	128 (37)	120 ± 19	0,052
iAUC PYY (pg x mL ⁻¹ x min)	276 (1686)	-132 ± 109	0,093	273 ± 630	-42 ± 649	0,286

2.2.3.2 Ασθενείς με BPD/RYGB-LL

Κατά τον ίδιο τρόπο, τα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά, ο ελάχιστος BMI και η μέγιστη %EWL που επιτεύχθηκαν μετεγχειρητικά, καθώς και η διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών με BPD/RYGB-LL. Η %EWL ($P = 0,002$) κατά το χρόνο της αξιολόγησης των ασθενών ήταν μικρότερη, ενώ ο BMI ($P = 0,002$), η αύξηση του BMI ($P < 0,001$) και η επανάκτηση βάρους ($P < 0,001$) κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν υψηλότερα στην ομάδα της WR σε σχέση με την ομάδα της WM (Πίνακας 16). Όπως και στην περίπτωση των ασθενών με SG, η κατανάλωση του SLMM δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μεταβολές στα προγευματικά επίπεδα των ορμονών. Αυτά τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν, επίσης, και από μετρήσεις με διαφορετικά εμπορικά ELISA kits στον ορό μίας αντιπροσωπευτικής υποομάδας ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY καθώς και στα μεταγευματικά επίπεδα της γκρελίνης και του GLP-1 μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Ωστόσο, τα απόλυτα επίπεδα του PYY στα 30' ($P = 0,089$) και 90' ($P = 0,052$) μετά την κατανάλωση του SLMM έτειναν να είναι υψηλότερα στην ομάδα της WR. Δεν βρέθηκαν διαφορές στη μεταγευματική απόκριση (αύξηση ή καταστολή) της γκρελίνης, του GLP-1 και του PYY στο μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών που μελετήθηκαν (Πίνακας 17).

2.2.3.3 Η έκκριση του PYY ανεξάρτητα από το είδος της βαριατρικής επέμβασης

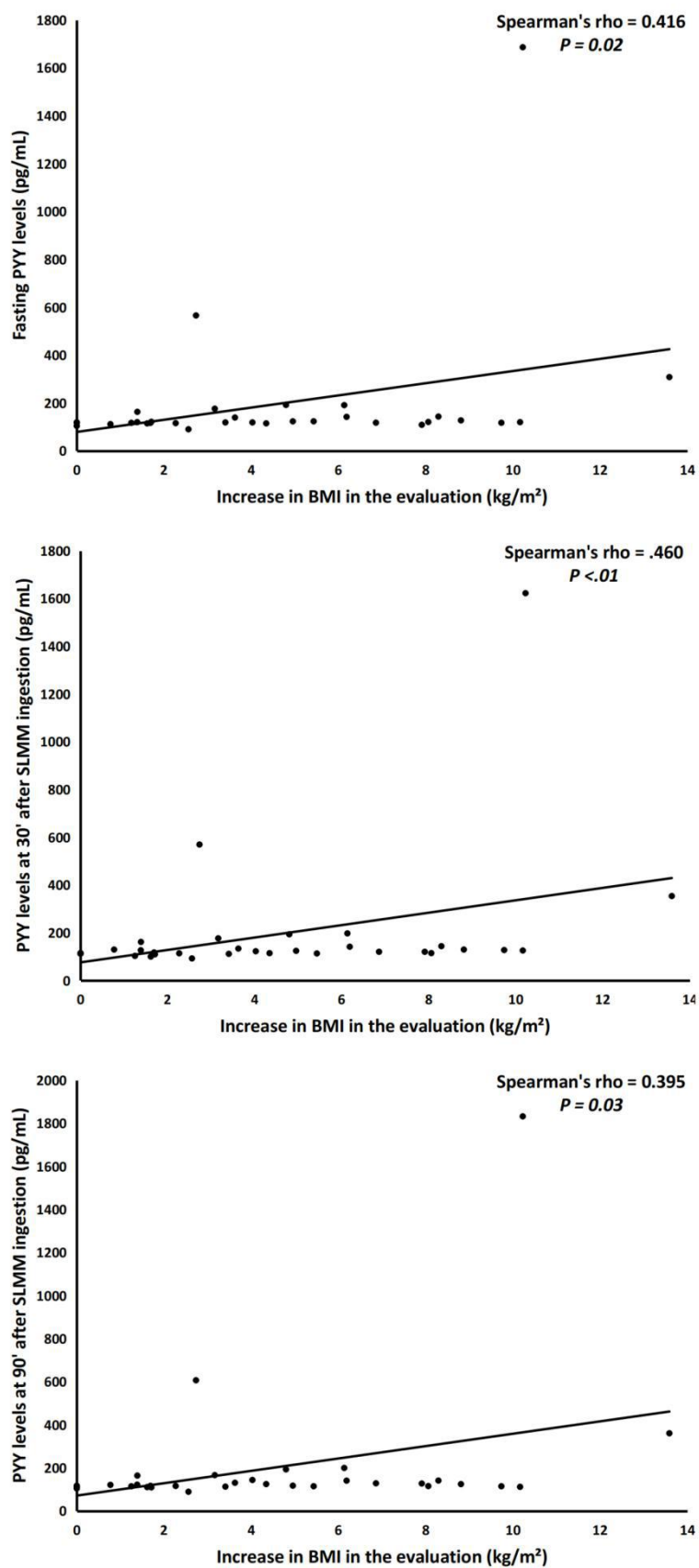
Όπως ήδη αναφέρθηκε, η απελευθέρωση του PYY μετά τη λήψη του SLMM έτεινε να είναι μεγαλύτερη στην ομάδα της WR σε σύγκριση με την ομάδα της WM σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε SG. Επιπλέον, τα απόλυτα μεταγευματικά επίπεδα του PYY έτειναν να είναι υψηλότερα στην ομάδα της WR σε σύγκριση με την ομάδα της WM σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε BPD/RYGB-LL. Για να αξιολογήσουμε περαιτέρω τη σημασία αυτών των παρατηρήσεων, συγκρίναμε τα επίπεδα του PYY και τη μεταγευματική απελευθέρωση αυτού μεταξύ των ομάδων της WR και της WM ανεξάρτητα από το είδος της βαριατρικής επέμβασης. Τα

προεγχειρητικά χαρακτηριστικά, ο τύπος της βαριατρικής επέμβασης, ο ελάχιστος BMI και η μέγιστη %EWL που επιτεύχθηκαν μετεγχειρητικά, καθώς και η διάρκεια της μετεγχειρητικής παρακολούθησης δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο νέων ομάδων που σχηματίστηκαν. Η %EWL κατά το χρόνο της αξιολόγησης των ασθενών ήταν μικρότερη, ενώ ο BMI, η αύξηση του BMI και η επανάκτηση βάρους κατά το χρόνο της αξιολόγησης ήταν υψηλότερα στην ομάδα της WR σε σύγκριση με την ομάδα της WM (όλα τα $P < 0,001$). Τα απόλυτα μεταγευματικά επίπεδα PYY διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Ειδικότερα, τα επίπεδα PYY στα 30' ($P 0,043$) και στα 90' ($P 0,035$) μετά την κατανάλωση του SLMM ήταν υψηλότερα στην ομάδα της WR σε σύγκριση με την ομάδα της WM (Πίνακας 18). Επίσης, η αύξηση του BMI κατά το χρόνο της αξιολόγησης των ασθενών συσχετίστηκε θετικά με τα προγευματικά επίπεδα της PYY (Spearman's $\rho = 0,416$, $P 0,02$), καθώς και τα μεταγευματικά επίπεδα του PYY στα 30' (Spearman's $\rho = 0,460$, $P < 0,01$) και στα 90' (Spearman's $\rho = 0,395$, $P 0,03$) μετά την κατανάλωση του SLMM (Εικ. 15).

Πίνακας 18: Κλινικά χαρακτηριστικά, προγευματικά και μεταγευματικά επίπεδα ΡΥΥ, και μεταγευματική απελευθέρωση ΡΥΥ των ασθενών ανεξάρτητα από το είδος της βαριατρικής επέμβασης.

	Ομάδα της WR (n=16)	Ομάδα της WM (n=16)	P Value
Φύλο: Γυναίκες / άντρες (n/%)	11 (68,8%) / 5 (31,2%)	11 (68,8%) / 5 (31,2%)	1,000
Είδος βαριατρικής επέμβασης: SG / BPD/RYGB-LL (n%)	6 (37,5%) / 10 (62,5%)	6 (37,5%) / 10 (62,5%)	1,000
Ηλικία στην επέμβαση (έτη)	36,1 ± 9,8	33,7 ± 7,0	0,432
Κατάσταση σακχαρώδη διαβήτη: Διαβητικοί / μη- διαβητικοί (n%)	3 (18,8%) / 13 (81,2%)	3 (18,8%) / 13 (81,2%)	1,000
Προεγχειρητικός BMI (kg/m ²)	47,7 ± 6,3	50,1 ± 8,4	0,362
Προεγχειρητικό βάρος (kg)	136,8 ± 23,0	148,2 ± 33,7	0,271
Προεγχειρητικό ύψος (cm)	167,5 (12,0)	171,3 ± 9,4	0,590
Ιδανικό βάρος (kg)	61,1 (10,6)	63,2 (10,1)	0,696
Υπερβάλλον σωματικό βάρος (kg)	73,2 ± 19,8	83,0 ± 28,1	0,262
Ελάχιστο βάρος (kg)	73,7 ± 7,1	71,8 (15,9)	0,423
Έτη μέχρι την επίτευξη του ελάχιστου βάρους	1,5 (1,0)	1,8 (7,2)	0,210
Ελάχιστος BMI (kg/m ²)	25,8 ± 2,6	25,0 ± 2,7	0,374
Μέγιστη %EWL	86,1 ± 10,0	89,5 ± 10,8	0,370
Μετεγχειρητική διάρκεια παρακολούθησης (έτη)	10,0 ± 1,9	9,7 ± 1,5	0,645
Βάρος κατά το χρόνο της εκτίμησης (kg)	95,0 ± 9,7	78,6 ± 13,7	0,001
%EWL κατά το χρόνο της εκτίμησης	54,4 ± 18,1	82,8 ± 11,7	<0,001
BMI (kg/m ²) κατά το χρόνο της εκτίμησης	33,3 ± 3,7	26,7 ± 3,1	<0,001
Αύξηση του BMI κατά το χρόνο της εκτίμησης (BMI κατά το χρόνο της εκτίμησης μείον τον ελάχιστο BMI) (kg/m ²)	7,5 ± 2,6	1,7 ± 1,2	<0,001
Επανάκτηση βάρους (kg) κατά το χρόνο της εκτίμησης	21,2 ± 7,2	5,1 ± 3,5	<0,001
ΡΥΥ - 0' (pg/mL)	123 (61)	118 (20)	0,094
ΡΥΥ - 30' (pg/mL)	126 (61)	114 (22)	0,043
ΡΥΥ - 90' (pg/mL)	128 (65)	116 (18)	0,035
iAUC ΡΥΥ (pg x mL ⁻¹ x min)	184 (887)	-76 ± 688	0,051

Εικόνα 15: Συσχέτιση μεταξύ αύξησης του BMI κατά το χρόνο της αξιολόγησης των ασθενών και των επιπέδων του PYY.



2.2.4 Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη συγκρίναμε την έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ σε ασθενείς με και χωρίς επανάκτηση βάρους κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης (7+ ετών) μετά από δύο πολύ διαφορετικά είδη βαριατρικών επεμβάσεων. Η SG περιορίζει την πρόσληψη τροφής και έχει αποδειχθεί ότι επιταχύνει τη μεταφορά των θρεπτικών συστατικών στο άπω λεπτό έντερο. Η BPD/RYGB-LL περιορίζει επίσης την πρόσληψη τροφής, αλλά επιπλέον παρακάμπτεται ένα μεγάλο τμήμα του λεπτού εντέρου και η απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών συμβαίνει κυρίως στα 100 εκ. της κοινής έλικας στον τελικό ειλεό. Και τα δύο είδη επεμβάσεων έχει φανεί ότι μειώνουν τα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης και αυξάνουν τη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και PYY. Αυτό το μοτίβο/πρότυπο έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ θεωρείται ότι συμβάλει στην αρχική απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική³⁷⁷. Ωστόσο, τα δεδομένα μας δεν έδειξαν αυξημένα προγευματικά επίπεδα γκρελίνης ούτε μειωμένη μεταγευματική απελευθέρωση GLP-1 και PYY στους ασθενείς με επανάκτηση βάρους σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς επανάκτηση βάρους κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης.

Προς μεγάλη μας έκπληξη, τα προγευματικά επίπεδα των ορμονών δε μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά την κατανάλωση του SLMM. Όπως προαναφέρθηκε, αυτά τα αποτελέσματα επικυρώθηκαν μετά από μετρήσεις με διαφορετικά εμπορικά ELISA kits. Τόσο η SG όσο και η RYGB χαρακτηρίζονται από μεγάλη αύξηση της μεταγευματικής απελευθέρωσης του GLP-1 και του PYY από τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες^{420,424}. Παρόλο που η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση αυτών των ανορεξιογόνων ορμονών πιστεύεται ότι παραμένει επ' αόριστον, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι μπορεί να είναι μικρότερου βαθμού μετά τον πρώτο μετεγχειρητικό χρόνο^{425,426}. Επιπλέον, οι Dar και συν. έδειξαν παρόμοια επίπεδα GLP-1 στα 30' μετά την κατανάλωση μεικτού γεύματος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που είχαν υποβληθεί σε RYGB τουλάχιστον πριν από 10 χρόνια, σε φυσιολογικού βάρους άτομα, σε άτομα με παχυσαρκία και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δεν είχαν

υποβληθεί σε RYGB⁴⁵². Λαμβάνοντας υπόψη ότι η μέτρηση των ορμονών στη μελέτη μας πραγματοποιήθηκε αρκετά χρόνια μετά την αρχική βαριατρική επέμβαση (μέση παρακολούθηση: $9,8 \pm 1,7$ έτη) και ότι το πρώτο χρονικό σημείο για μετρήσεις ήταν 30' μετά την κατανάλωση του SLMM, οι παραπάνω παρατηρήσεις μπορεί να ερμηνεύουν τα αποτελέσματά μας.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα προγευματικά επίπεδα της γκρελίνης μεταξύ της ομάδας της WR και της ομάδας της WM μετά από SG ή BPD/RYGB-LL κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Παρόλο που η γκρελίνη θεωρείται ορεξιογόνος ορμόνη, προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει παρόμοια προγευματικά επίπεδα γρελίνης μεταξύ ασθενών με καλή και πτωχή απώλεια βάρους ή υψηλότερα επίπεδα σε ασθενείς με καλά αποτελέσματα απώλειας βάρους 2-12 χρόνια μετά από RYGB^{435,436,437,438,439,453}. Μόνο οι Bohdjalian και συν. έδειξαν ελαφρώς υψηλότερα, αλλά στατιστικώς μη σημαντικά, προγευματικά επίπεδα γκρελίνης σε μια μικρή ομάδα ασθενών με επανάκτηση βάρους 5 χρόνια μετά από SG⁴³³. Τα δεδομένα μας έδειξαν επίσης μεγαλύτερου βαθμού μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης σε ασθενείς με επιτυχή μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από SG. Αυτό το εύρημα πρέπει να ερμηνευτεί με προσοχή. Αν και δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα, η μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης δε φαίνεται να είναι μεγαλύτερη κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά από SG ή RYGB σε σύγκριση με προεγχειρητικά^{415,417,418,419,454}. Από την άλλη πλευρά, η μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης έχει φανεί είναι μεγαλύτερη στους 12 μήνες μετά το RYGB σε σύγκριση με προεγχειρητικά^{418,419}. Αυτό συμβαίνει όταν έχει επιτευχθεί η απώλεια ενός σημαντικού ποσοστού του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους. Με άλλα λόγια, η μεγαλύτερη μεταγευματική καταστολή της γκρελίνης θα πρέπει να θεωρείται ως συνέπεια και όχι ως αιτία της απώλειας βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική. Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι η γκρελίνη δε φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απώλεια και τη διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική.

Η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 έχει συσχετιστεί με την επιτυχή απώλεια βάρους και την επιτυχή διατήρηση της απώλειας βάρους 2-6

χρόνια μετά από RYGB^{434,435,436,437,438}. Επιπλέον, οι αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν φανεί να προκαλούν απώλεια βάρους⁴⁴³. Οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η μεταβολή/τροποποίηση της έκκριση του GLP-1 μπορεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική. Ωστόσο, από τα δεδομένα μας δεν προέκυψαν διαφορές στα επίπεδα του GLP-1 και τη μεταγευματική απελευθέρωση αυτού μεταξύ της ομάδας της WR και της ομάδας της WM μετά από SG ή BPD/RYGB-LL κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Πρόσφατα, οι Sima και συν. μελέτησαν την έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ σε άτομα με καλή και πτωχή απώλεια βάρους σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 11,7 χρόνων μετά το RYGB. Οι ερευνητές βρήκαν παρόμοια μεταγευματική έκκριση του ενεργού GLP-1 μετά από μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και στις δύο ομάδες των ασθενών που μελέτησαν⁴³⁹. Αυτά τα αποτελέσματα προσομοιάζουν με τα δικά μας και υποδηλώνουν ότι η μακροχρόνια απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική μπορεί να μην καθορίζεται από την έκκριση του GLP-1.

Η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του PYY έχει επίσης συσχετιστεί με την επιτυχή απώλεια βάρους και την επιτυχή διατήρηση της απώλειας βάρους 2-6 χρόνια μετά το RYGB σε ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε όλες^{434,435,436,437}. Όπως και στην περίπτωση του GLP-1, οι Sima et al. δε διαπιστώσαν διαφορές στην έκκριση του ολικού PYY μετά από μία δοκιμασία ανοχής γλυκόζης σε ασθενείς με καλή και πτωχή απώλεια βάρους σε μία μέση διάρκεια παρακολούθησης 11,7 χρόνων μετά το RYGB⁴³⁹. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματά μας έδειξαν υψηλότερα μεταγευματικά επίπεδα PYY στην ομάδα της WR σε σύγκριση με την ομάδα της WM όταν οι ασθενείς εξετάστηκαν ανεξάρτητα από το είδος της επέμβασης που είχαν υποβληθεί. Επίσης, τα επίπεδα του PYY συσχετίστηκαν θετικά με την αύξηση του BMI κατά το χρόνο της εκτίμησης. Σε αντίθεση με ότι έχει διατυπωθεί σε προηγούμενες μελέτες σε πειραματόζωα⁴⁵⁵, η επιτυχής μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική μπορεί να μη σχετίζεται με αυξημένα μεταγευματικά επίπεδα PYY.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική παρουσιάζουν αρχικά προοδευτική και συνεχή απώλεια βάρους. Το ελάχιστο βάρος επιτυγχάνεται συνήθως 18 έως 24 μήνες μετεγχειρητικά, ακολουθούμενο από διαφορετικού βαθμού επανάκτηση βάρους. Η έναρξη της επανάκτησης βάρους από το δεύτερο μετεγχειρητικό έτος μοιάζει με την επανάκτηση βάρους που παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου και μπορεί να οφείλεται σε μηχανισμούς προσαρμογής του εντέρου. Πράγματι, η προσαρμογή του εντέρου σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο βραχέος εντέρου συμβαίνει συνήθως 2 χρόνια μετά την εντερεκτομή και χαρακτηρίζεται από αύξηση της απορροφητικής ικανότητας του εντέρου, αυξημένη έκκριση ορμονών, ανάπτυξη υπερφαγίας και δυσβίωση των μικροβίων του εντέρου⁴⁵⁶. Τέτοια προσαρμοστικά φαινόμενα μπορεί να είναι υπεύθυνα, τουλάχιστον εν μέρει, για την επανάκτηση βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική. Μια υπόθεση που πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω είναι ότι η αρχική απώλεια βάρους και η μακροπρόθεσμη επανάκτηση βάρους είναι ανεξάρτητα φαινόμενα που ρυθμίζονται από διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

2.2.5 Περιορισμοί

Αναγνωρίζουμε ότι η μελέτη μας υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς. Ο σχεδιασμός της μελέτης και η έλλειψη δεδομένων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, τόσο προεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά, περιορίζουν την ικανότητά μας να εξάγουμε οριστικά συμπεράσματα για τη σχέση των ορμονών του ΓΕΣ με την επανάκτηση βάρους. Επιπλέον, ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επιτρέπει την εκτίμηση της επίδρασης της απώλειας βάρους στην έκκριση των ορμονών του ΓΕΣ, ούτε την εκτίμηση της επίδρασης της έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ στη μέγιστη απώλεια βάρους μετεγχειρητικά. Η μέτρηση των ορμονών σε δύο μόνο χρονικά σημεία μετά την κατανάλωση του SLMM μπορεί να αποτελεί έναν άλλο περιοριστικό παράγοντα για τη μελέτη μας. Επιπλέον, ένα από τα δύο είδη βαριατρικών επεμβάσεων που μελετήσαμε ήταν η BPD/RYGB-LL. Η BPD/RYGB-LL θεωρείται λιγότερο “περιοριστική” και περισσότερο “δυσασπορροφητική” επέμβαση σε σχέση με τη RYGB που διενεργείται σήμερα.

2.2.6 Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η μακροπρόθεσμη επανάκτηση βάρους μετά από SG και BPD/RYGB-LL δε συσχετίστηκε με ένα πρότυπο έκκρισης των ορμονών του ΓΕΣ που θεωρητικά ευνοεί μια κατάσταση αυξημένης όρεξης και αυξημένης θερμιδικής πρόσληψης. Αυτό υποδηλώνει ότι η γκρελίνη, το GLP-1 και το PYY μπορεί να μη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μακροχρόνια επανάκτηση βάρους και ότι ενδεχομένως άλλοι μηχανισμοί από αυτούς που συμβάλλουν στην αρχική ταχεία απώλεια βάρους μπορεί να εμπλέκονται στη διαδικασία της επανάκτησης βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική. Περαιτέρω έρευνα για τον ακριβή προσδιορισμό των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την επανάκτηση βάρους μετά από βαριατρική χειρουργική είναι απαραίτητη προκειμένου να βελτιωθούν οι θεραπευτικές επιλογές των ασθενών με παχυσαρκία.

Περίληψη

Η γκρελίνη, το παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1 (GLP-1) και το πεπτίδιο ΥΥ (PYY) εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου και στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από χαμηλότερα επίπεδα νηστείας και άμβλυνση της μεταγευματικής έκκρισης της γκρελίνης, του GLP-1 και του πιθανώς του PYY. Τόσο η γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y (Roux-en-Y gastric bypass - RYGB) όσο και η επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy - SG) έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα μεταγευματικά επίπεδα του GLP-1 και του PYY. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η αυξημένη μεταγευματική απελευθέρωση του GLP-1 και του PYY σχετίζονται με ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους μετά από RYGB. Ωστόσο, μελέτες σε νοκ-άουτ ποντίκια έχουν δείξει ότι οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος (ΓΕΣ) δεν είναι απαραίτητες για τις κύριες μεταβολικές επιδράσεις της βαριατρικής χειρουργικής. Εδώ, συνοψίζουμε τη σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ παχυσαρκίας, βαριατρικής χειρουργικής και ορμονών του ΓΕΣ, προκειμένου να καθορίσουμε τον ακριβή ρόλο των ορμονών του ΓΕΣ στην επιτυχία της βαριατρικής χειρουργικής.

Abstract

Ghrelin, glucagon-like peptide-1 (GLP-1), and peptide YY (PYY) are involved in energy balance regulation and glucose homeostasis. Obesity is characterized by lower fasting levels and blunted postprandial responses of ghrelin, GLP-1, and possibly PYY. Both Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and sleeve gastrectomy (SG) have been shown to increase postprandial GLP-1 and PYY levels. Human studies have shown that enhanced postprandial GLP-1 and PYY release are associated with favorable weight loss outcomes after RYGB. However, studies in knockout mice have shown that GI hormones are not required for the primary metabolic effects of bariatric surgery. Here, we summarize the complex interaction between obesity, bariatric surgery, and GI hormones in order to determine the exact role of GI hormones in the success of bariatric surgery.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- ¹ “Obesity and Overweight,” Fact sheet, 9 June 2021 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- ² Sturm R. Increases in clinically severe obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2146-8. doi: 10.1001/archinte.163.18.2146. PMID: 14557211.
- ³ Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med*. 2009 Nov;121(6):21-33. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2074. PMID: 19940414; PMCID: PMC2879283.
- ⁴ <https://media.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>
- ⁵ Colditz GA. Economic costs of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992 Feb;55(2 Suppl):503S-507S. doi: 10.1093/ajcn/55.2.503S. PMID: 1733119.
- ⁶ Colditz GW, Wang, YC. Economic costs of obesity. In: Hu F, Obesity Epidemiology. New York: Oxford University Press, Inc., 2008.
- ⁷ Trogon JG, Finkelstein EA, Hylands T, Dellea PS, Kamal-Bahl SJ. Indirect costs of obesity: a review of the current literature. *Obes Rev*. 2008 Sep;9(5):489-500. doi: 10.1111/j.1467-789X.2008.00472.x. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18331420.
- ⁸ Finkelstein EA, Trogon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Sep-Oct;28(5):w822-31. doi: 10.1377/hlthaff.28.5.w822. Epub 2009 Jul 27. PMID: 19635784.
- ⁹ Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*. 2017 Sep;27(9):2279-2289. doi: 10.1007/s11695-017-2666-x. Erratum in: *Obes Surg*. 2017 Jul 5;: PMID: 28405878; PMCID: PMC5562777.
- ¹⁰ Reoch J, Mottillo S, Shimony A, Filion KB, Christou NV, Joseph L, Poirier P, Eisenberg MJ. Safety of laparoscopic vs open bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg*. 2011 Nov;146(11):1314-22. doi: 10.1001/archsurg.2011.270. PMID: 22106325.
- ¹¹ Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Dec;15(12):369. doi: 10.1007/s11883-013-0369-x. PMID: 24194467.
- ¹² Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452. PMID: 8594834.
- ¹³ Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
- ¹⁴ Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996 Feb 1;143(3):228-39. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008733. PMID: 8561156.
- ¹⁵ Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.
- ¹⁶ Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998 Sep;6 Suppl 2:51S-209S. Erratum in: *Obes Res* 1998 Nov;6(6):464. PMID: 9813653.
- ¹⁷ “Classification of Overweight and Obesity by BMI, Waist Circumference, and Associated Disease Risks,” 2012. https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/BMI/bmi_dis.htm

- ¹⁸ Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013 Jan 2;309(1):71-82. doi: 10.1001/jama.2012.113905. PMID: 23280227; PMCID: PMC4855514.
- ¹⁹ Deurenberg P, Yap M, van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998 Dec;22(12):1164-71. doi: 10.1038/sj.ijo.0800741. PMID: 9877251.
- ²⁰ Razak F, Anand SS, Shannon H, Vuksan V, Davis B, Jacobs R, Teo KK, McQueen M, Yusuf S. Defining obesity cut points in a multiethnic population. *Circulation*. 2007 Apr 24;115(16):2111-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635011. Epub 2007 Apr 9. PMID: 17420343.
- ²¹ Hsu WC, Araneta MR, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):150-8. doi: 10.2337/dc14-2391. PMID: 25538311; PMCID: PMC4392932.
- ²² Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1. PMID: 28585193.
- ²³ Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(4):465-71. doi: 10.2337/diacare.23.4.465. PMID: 10857936.
- ²⁴ Goodpaster BH, Krishnaswami S, Resnick H, Kelley DE, Haggerty C, Harris TB, Schwartz AV, Kritchevsky S, Newman AB. Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women. *Diabetes Care*. 2003 Feb;26(2):372-9. doi: 10.2337/diacare.26.2.372. PMID: 12547865.
- ²⁵ Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004 Mar;79(3):379-84. doi: 10.1093/ajcn/79.3.379. PMID: 14985210.
- ²⁶ Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr*. 2002 Oct;76(4):743-9. doi: 10.1093/ajcn/76.4.743. PMID: 12324286.
- ²⁷ Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, Kahn R. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 May;15(5):1061-7. doi: 10.1038/oby.2007.632. PMID: 17495180.
- ²⁸ Koster A, Leitzmann MF, Schatzkin A, Mouw T, Adams KF, van Eijk JT, Hollenbeck AR, Harris TB. Waist circumference and mortality. *Am J Epidemiol*. 2008 Jun 15;167(12):1465-75. doi: 10.1093/aje/kwn079. Epub 2008 Apr 15. PMID: 18417494.
- ²⁹ Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr*. 2002 Apr;75(4):683-8. doi: 10.1093/ajcn/75.4.683. PMID: 11916754.
- ³⁰ Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol*. 2006 Feb;35(1):83-92. doi: 10.1093/ije/dyi253. Epub 2005 Dec 8. PMID: 16339600.
- ³¹ Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S139-40. PMID: 24222017; PMCID: PMC5819889.

-
- ³² Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):694-701. doi: 10.1093/ajcn/72.3.694. PMID: 10966886.
- ³³ NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10026):1377-1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X. Erratum in: *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):1998. PMID: 27115820.
- ³⁴ GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28604169; PMCID: PMC5477817.
- ³⁵ https://nccd.cdc.gov/NPAO_DTM/LocationSummary.aspx?statecode=94
- ³⁶ Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA*. 2018 Apr 24;319(16):1723-1725. doi: 10.1001/jama.2018.3060. PMID: 29570750; PMCID: PMC5876828.
- ³⁷ OECD. Overweight and Obesity Among Adults. Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing, 2016.
- ³⁸ Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health*. 2018 Apr 1;28(2):295-300. doi: 10.1093/eurpub/ckx143. PMID: 29036436.
- ³⁹ Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Lanaras L, Kaklamanos I. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(4):330-8. doi: 10.1159/000094296. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16825761.
- ⁴⁰ Shift Obesity System Influence Diagram.
<https://shiftn.com/uploads/pdf/shiftN-Obesity-Map-Ao-kopie.pdf>
- ⁴¹ Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*. 1997 Jul;27(4):325-51. doi: 10.1023/a:1025635913927. PMID: 9519560.
- ⁴² Pérusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Snyder EE, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005 Mar;13(3):381-490. doi: 10.1038/oby.2005.50. PMID: 15833932.
- ⁴³ Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb;87(2):398-404. doi: 10.1093/ajcn/87.2.398. PMID: 18258631.
- ⁴⁴ Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;26(2):211-26. doi: 10.1016/j.beem.2011.11.003. PMID: 22498250.
- ⁴⁵ Farooqi IS. Defining the neural basis of appetite and obesity: from genes to behaviour. *Clin Med (Lond)*. 2014 Jun;14(3):286-9. doi: 10.7861/clinmedicine.14-3-286. PMID: 24889574; PMCID: PMC4952542.
- ⁴⁶ Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008 Jun;40(6):768-75. doi: 10.1038/ng.140. Epub 2008 May 4. PMID: 18454148; PMCID: PMC2669167.
- ⁴⁷ Bonaglia MC, Ciccone R, Gimelli G, Gimelli S, Marelli S, Verheij J, Giorda R, Grasso R, Borgatti R, Pagone F, Rodriguez L, Martinez-Frias ML, van Ravenswaaij C, Zuffardi O. Detailed phenotype-genotype study in five patients with chromosome 6q16 deletion: narrowing the critical region for Prader-Willi-like phenotype. *Eur J Hum Genet*. 2008 Dec;16(12):1443-9. doi: 10.1038/ejhg.2008.119. Epub 2008 Jul 23. PMID: 18648397.
- ⁴⁸ Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K, Liu SY, Glymour MM. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. *JAMA*. 2016 Jul 5;316(1):63-9. doi: 10.1001/jama.2016.8729. PMID: 27380344.

- ⁴⁹ 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 May 11;316(5826):889-94. doi: 10.1126/science.1141634. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17434869; PMCID: PMC2646098.
- ⁵⁰ Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. 2007 Jun;39(6):724-6. doi: 10.1038/ng2048. Epub 2007 May 13. PMID: 17496892.
- ⁵¹ Pearce LR, Atanassova N, Banton MC, et al. KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. *Cell*. 2013 Nov 7;155(4):765-77. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.058. PMID: 24209692; PMCID: PMC3898740.
- ⁵² Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364(25):2392-404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296. PMID: 21696306; PMCID: PMC3151731.
- ⁵³ Yancy WS Jr, Wang CC, Maciejewski ML. Trends in energy and macronutrient intakes by weight status over four decades. *Public Health Nutr*. 2014 Feb;17(2):256-65. doi: 10.1017/S1368980012005423. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23324441.
- ⁵⁴ Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013 Oct;98(4):1084-102. doi: 10.3945/ajcn.113.058362. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23966427; PMCID: PMC3778861.
- ⁵⁵ Mostad IL, Langaas M, Grill V. Central obesity is associated with lower intake of whole-grain bread and less frequent breakfast and lunch: results from the HUNT study, an adult all-population survey. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014 Jul;39(7):819-28. doi: 10.1139/apnm-2013-0356. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24833275.
- ⁵⁶ Allison KC, Grilo CM, Masheb RM, Stunkard AJ. Binge eating disorder and night eating syndrome: a comparative study of disordered eating. *J Consult Clin Psychol*. 2005 Dec;73(6):1107-15. doi: 10.1037/0022-006X.73.6.1107. PMID: 16392984.
- ⁵⁷ Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, Katzmarzyk PT, Earnest CP, Rodarte RQ, Martin CK, Blair SN, Bouchard C. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011;6(5):e19657. doi: 10.1371/journal.pone.0019657. Epub 2011 May 25. PMID: 21647427; PMCID: PMC3102055.
- ⁵⁸ Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 May;41(5):998-1005. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181930355. PMID: 19346988.
- ⁵⁹ Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1785-91. doi: 10.1001/jama.289.14.1785. PMID: 12684356.
- ⁶⁰ Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004 Dec 7;141(11):846-50. doi: 10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008. PMID: 15583226.
- ⁶¹ Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med*. 2010 Oct 5;153(7):435-41. doi: 10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00006. PMID: 20921542; PMCID: PMC2951287.
- ⁶² Filozof C, Fernández Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev*. 2004 May;5(2):95-103. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00131.x. PMID: 15086863.
- ⁶³ Leslie WS, Koshy PR, Mackenzie M, Murray HM, Boyle S, Lean ME, Walker A, Hankey CR. Changes in body weight and food choice in those attempting smoking cessation: a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2012 May 29;12:389. doi: 10.1186/1471-2458-12-389. PMID: 22642755; PMCID: PMC3490871.

- ⁶⁴ Drewnowski A, Rehm CD, Solet D. Disparities in obesity rates: analysis by ZIP code area. *Soc Sci Med*. 2007 Dec;65(12):2458-63. doi: 10.1016/j.socscimed.2007.07.001. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17761378; PMCID: PMC2709073.
- ⁶⁵ McTigue KM, Garrett JM, Popkin BM. The natural history of the development of obesity in a cohort of young U.S. adults between 1981 and 1998. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 18;136(12):857-64. doi: 10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00006. PMID: 12069559.
- ⁶⁶ Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obes Rev*. 2010 Oct;11(10):709-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00727.x. PMID: 20233310.
- ⁶⁷ Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, Jørgensen T. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4019-24. doi: 10.1210/jc.2004-2225. Epub 2005 May 3. PMID: 15870128.
- ⁶⁸ Morton NM, Seckl JR. α -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front Horm Res*. 2008;36:146-164. doi: 10.1159/000115363. PMID: 18230901.
- ⁶⁹ Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM*. 2007 Jul;100(7):395-404. doi: 10.1093/qjmed/hcm044. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17566010.
- ⁷⁰ Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988 Jul-Aug;11(7):567-73. doi: 10.2337/diacare.11.7.567. PMID: 2904881.
- ⁷¹ Zellner DA, Loaiza S, Gonzalez Z, Pita J, Morales J, Pecora D, Wolf A. Food selection changes under stress. *Physiol Behav*. 2006 Apr 15;87(4):789-93. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.01.014. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16519909.
- ⁷² Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectr*. 2005 Aug;10(8):625-34; quiz 1-14. doi: 10.1017/s1092852900019593. PMID: 16041294.
- ⁷³ 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 May 1;73(9):904-14. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.020. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290497; PMCID: PMC3628997.
- ⁷⁴ Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):13-23. doi: 10.1172/JCI30227. PMID: 17200702; PMCID: PMC1716217.
- ⁷⁵ Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):656-60. doi: 10.1038/45230. PMID: 10604470.
- ⁷⁶ Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*. 1995 Dec 29;83(7):1263-71. doi: 10.1016/0092-8674(95)90151-5. PMID: 8548812.
- ⁷⁷ Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996 Sep 1;98(5):1101-6. doi: 10.1172/JCI118891. PMID: 8787671; PMCID: PMC507530.
- ⁷⁸ Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):337-50. doi: 10.1016/s0092-8674(03)01081-x. PMID: 14744442.
- ⁷⁹ Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*. 2007 Sep 7;317(5843):1355. doi: 10.1126/science.1144599. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690262; PMCID: PMC3838941.
- ⁸⁰ Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res*. 2013 Feb;36(2):201-7. doi: 10.1007/s12272-013-0020-y. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23359004.

- ⁸¹ Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979 Nov 29;282(5738):503-5. doi: 10.1038/282503a0. PMID: 116135.
- ⁸² Prentice AM, Black AE, Coward WA, Davies HL, Goldberg GR, Murgatroyd PR, Ashford J, Sawyer M, Whitehead RG. High levels of energy expenditure in obese women. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Apr 12;292(6526):983-7. doi: 10.1136/bmj.292.6526.983. PMID: 3083978; PMCID: PMC1339917.
- ⁸³ Prentice AM, Black AE, Coward WA, Cole TJ. Energy expenditure in overweight and obese adults in affluent societies: an analysis of 319 doubly-labelled water measurements. *Eur J Clin Nutr*. 1996 Feb;50(2):93-7. PMID: 8641251.
- ⁸⁴ Nuutila P. Brown adipose tissue thermogenesis in humans. *Diabetologia*. 2013 Oct;56(10):2110-2. doi: 10.1007/s00125-013-3005-y. Epub 2013 Aug 10. PMID: 23933833.
- ⁸⁵ Hanusch-Enserer U, Cauza E, Brabant G, Dunky A, Rosen H, Pacini G, Tüchler H, Prager R, Roden M. Plasma ghrelin in obesity before and after weight loss after laparoscopical adjustable gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3352-8. doi: 10.1210/jc.2003-031438. PMID: 15240614.
- ⁸⁶ Wilkinson, M., & Imran, S. (2019). *Neuroendocrine Regulation of Appetite and Body Weight*. In *Clinical Neuroendocrinology: An Introduction* (pp. 53-74). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/9781108149938.005
- ⁸⁷ Woods SC. The control of food intake: behavioral versus molecular perspectives. *Cell Metab*. 2009 Jun;9(6):489-98. doi: 10.1016/j.cmet.2009.04.007. PMID: 19490904; PMCID: PMC3090647.
- ⁸⁸ Dietrich MO, Horvath TL. Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 2013 Feb;36(2):65-73. doi: 10.1016/j.tins.2012.12.005. Epub 2013 Jan 12. PMID: 23318157.
- ⁸⁹ Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):531-43. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00240-9. PMID: 11239410.
- ⁹⁰ Lustig RH. The neuroendocrine control of energy balance. In: Freemark M, editor. *Contemporary endocrinology: Pediatric obesity: etiology, pathogenesis, and treatment*. New York: Springer 2010. pp. 15-32.
- ⁹¹ Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014 Jan 16;156(1-2):20-44. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.012. PMID: 24439368; PMCID: PMC3934003.
- ⁹² Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503. PMID: 8532024.
- ⁹³ Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1509-17. doi: 10.1056/NEJMo0810780. PMID: 19357406; PMCID: PMC2859951.
- ⁹⁴ Ahlman H, Nilsson. The gut as the largest endocrine organ in the body. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 2:S63-8. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s63. PMID: 11762354.
- ⁹⁵ Schonhoff SE, Giel-Moloney M, Leiter AB. Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. *Endocrinology*. 2004 Jun;145(6):2639-44. doi: 10.1210/en.2004-0051. Epub 2004 Mar 24. PMID: 15044355.
- ⁹⁶ Moran GW, Leslie FC, Levison SE, Worthington J, McLaughlin JT. Enteroendocrine cells: neglected players in gastrointestinal disorders? *Therap Adv Gastroenterol*. 2008 Jul;1(1):51-60. doi: 10.1177/1756283X08093943. Erratum in: *Therap Adv Gastroenterol*. 2008 Sep;1(2):144. Worthington, J [added]. PMID: 21180514; PMCID: PMC3002486.

- ⁹⁷ Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev.* 1998 Oct;78(4):1087-108. doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1087. PMID: 9790570.
- ⁹⁸ Sternini C, Anselmi L, Rozengurt E. Enteroendocrine cells: a site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008 Feb;15(1):73-8. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f43a73. PMID: 18185066; PMCID: PMC2943060.
- ⁹⁹ Sternini C. Taste receptors in the gastrointestinal tract. IV. Functional implications of bitter taste receptors in gastrointestinal chemosensing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Feb;292(2):G457-61. doi: 10.1152/ajpgi.00411.2006. Epub 2006 Nov 9. PMID: 17095755.
- ¹⁰⁰ Lieveerse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut.* 1995 Feb;36(2):176-9. doi: 10.1136/gut.36.2.176. PMID: 7883212; PMCID: PMC1382399.
- ¹⁰¹ Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 Apr;280(4):R1149-54. doi: 10.1152/ajpregu.2001.280.4.R1149. PMID: 11247838.
- ¹⁰² Cummings DE, Foster-Schubert KE, Overduin J. Ghrelin and energy balance: focus on current controversies. *Curr Drug Targets.* 2005 Mar;6(2):153-69. doi: 10.2174/1389450053174569. PMID: 15777186.
- ¹⁰³ Mundinger TO, Cummings DE, Taborsky GJ Jr. Direct stimulation of ghrelin secretion by sympathetic nerves. *Endocrinology.* 2006 Jun;147(6):2893-901. doi: 10.1210/en.2005-1182. Epub 2006 Mar 9. PMID: 16527847.
- ¹⁰⁴ Drazen DL, Vahl TP, D'Alessio DA, Seeley RJ, Woods SC. Effects of a fixed meal pattern on ghrelin secretion: evidence for a learned response independent of nutrient status. *Endocrinology.* 2006 Jan;147(1):23-30. doi: 10.1210/en.2005-0973. Epub 2005 Sep 22. PMID: 16179409.
- ¹⁰⁵ Wells T. Ghrelin - Defender of fat. *Prog Lipid Res.* 2009 Sep;48(5):257-74. doi: 10.1016/j.plipres.2009.04.002. Epub 2009 May 4. PMID: 19409927.
- ¹⁰⁶ le Roux CW, Patterson M, Vincent RP, Hunt C, Ghatei MA, Bloom SR. Postprandial plasma ghrelin is suppressed proportional to meal calorie content in normal-weight but not obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):1068-71. doi: 10.1210/jc.2004-1216. Epub 2004 Nov 2. PMID: 15522935.
- ¹⁰⁷ Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab.* 2008 May;7(5):400-9. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.007. PMID: 18460331.
- ¹⁰⁸ Al Massadi O, López M, Tschöp M, Diéguez C, Nogueiras R. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends Neurosci.* 2017 Mar;40(3):167-180. doi: 10.1016/j.tins.2016.12.003. Epub 2017 Jan 17. PMID: 28108113.
- ¹⁰⁹ Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2004 Mar;47(3):357-366. doi: 10.1007/s00125-004-1342-6. Epub 2004 Feb 13. PMID: 14968296.
- ¹¹⁰ Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1696-705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5. PMID: 17098089.
- ¹¹¹ Dong CX, Brubaker PL. Ghrelin, the proglucagon-derived peptides and peptide YY in nutrient homeostasis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;9(12):705-15. doi: 10.1038/nrgastro.2012.185. Epub 2012 Oct 2. PMID: 23026903.
- ¹¹² Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Evidence that intestinal glucagon-like peptide-1 plays a physiological role in satiety. *Endocrinology.* 2009 Apr;150(4):1680-7. doi: 10.1210/en.2008-1045. Epub 2008 Dec 12. PMID: 19074583; PMCID: PMC2659282.
- ¹¹³ van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol.* 2014 Mar 7;221(1):T1-16. doi: 10.1530/JOE-13-0414. PMID: 24323912.

- ¹¹⁴ le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, Ortiz RV, Wilding JPH, Skjøth TV, Manning LS, Pi-Sunyer X; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1399-1409. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7. Epub 2017 Feb 23. Erratum in: *Lancet*. 2017 Apr 8;389(10077):1398. PMID: 28237263.
- ¹¹⁵ Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, Dincer F, Thakkar B, Sahin-Efe A, Filippaios A, Bowers J, Srnka A, Gavrieli A, Ko BJ, Liakou C, Kanyuch N, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016 May;59(5):954-65. doi: 10.1007/s00125-016-3874-y. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26831302; PMCID: PMC4826792.
- ¹¹⁶ Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Mol Metab*. 2013 Dec 14;3(3):241-51. doi: 10.1016/j.molmet.2013.12.001. PMID: 24749050; PMCID: PMC3986661.
- ¹¹⁷ 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 Aug;54(8):2390-5. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2390. PMID: 16046306.
- ¹¹⁸ Brownley KA, Heymen S, Hinderliter AL, MacIntosh B. Effect of glycemic load on peptide-YY levels in a biracial sample of obese and normal weight women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Jul;18(7):1297-303. doi: 10.1038/oby.2009.368. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19875990; PMCID: PMC5776013.
- ¹¹⁹ Hill BR, De Souza MJ, Williams NI. Characterization of the diurnal rhythm of peptide YY and its association with energy balance parameters in normal-weight premenopausal women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Aug;301(2):E409-15. doi: 10.1152/ajpendo.00171.2011. Epub 2011 May 24. PMID: 21610227; PMCID: PMC3154533.
- ¹²⁰ Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002 Aug 8;418(6898):650-4. doi: 10.1038/nature00887. PMID: 12167864.
- ¹²¹ Batterham RL, ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, Williams SC. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007 Nov 1;450(7166):106-9. doi: 10.1038/nature06212. Epub 2007 Oct 14. PMID: 17934448.
- ¹²² Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, Bloom SR. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res*. 2005 May 17;1044(1):127-31. doi: 10.1016/j.brainres.2005.03.011. Epub 2005 Apr 7. PMID: 15862798.
- ¹²³ Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig*. 2010 Apr 22;1(1-2):8-23. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x. PMID: 24843404; PMCID: PMC4020673.
- ¹²⁴ Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, Fujimoto S, Oku A, Tsuda K, Toyokuni S, Hiai H, Mizunoya W, Fushiki T, Holst JJ, Makino M, Tashita A, Kobara Y, Tsubamoto Y, Jinnouchi T, Jomori T, Seino Y. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002 Jul;8(7):738-42. doi: 10.1038/nm727. Epub 2002 Jun 17. PMID: 12068290.
- ¹²⁵ Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutr Diabetes*. 2012 Jan 16;2(1):e26. doi: 10.1038/nutd.2011.21. PMID: 23154682; PMCID: PMC3302146.
- ¹²⁶ Baura GD, Foster DM, Porte D Jr, Kahn SE, Bergman RN, Cobelli C, Schwartz MW. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest*. 1993 Oct;92(4):1824-30. doi: 10.1172/JCI116773. PMID: 8408635; PMCID: PMC288346.
- ¹²⁷ Dodd GT, Tiganis T. Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. *J Neuroendocrinol*. 2017 Oct;29(10). doi: 10.1111/jne.12513. PMID: 28758251.

- ¹²⁸ Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001 Feb 3;357(9253):354-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03643-6. PMID: 11210998.
- ¹²⁹ Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Sotos J. Blunted pancreatic polypeptide responses in children with obesity of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Jun;52(6):1264-6. doi: 10.1210/jcem-52-6-1264. PMID: 7014602.
- ¹³⁰ Wang GJ, Tomasi D, Backus W, Wang R, Telang F, Geliebter A, Korner J, Bauman A, Fowler JS, Thanos PK, Volkow ND. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *Neuroimage*. 2008 Feb 15;39(4):1824-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.008. Epub 2007 Nov 22. PMID: 1815924.
- ¹³¹ Sainsbury A, Shi YC, Zhang L, Aljanova A, Lin Z, Nguyen AD, Herzog H, Lin S. Y4 receptors and pancreatic polypeptide regulate food intake via hypothalamic orexin and brain-derived neurotropic factor dependent pathways. *Neuropeptides*. 2010;44:261-8.
- ¹³² Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev*. 2015 Jul;67(3):564-600. doi: 10.1124/pr.115.010629. PMID: 26071095.
- ¹³³ Potes CS, Turek VF, Cole RL, Vu C, Roland BL, Roth JD, Riediger T, Lutz TA. Noradrenergic neurons of the area postrema mediate amylin's hypophagic action. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Aug;299(2):R623-31. doi: 10.1152/ajpregu.00791.2009. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20554938.
- ¹³⁴ Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2583-9. doi: 10.1210/jc.2004-0535. PMID: 15181027.
- ¹³⁵ Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008 Dec;207(6):928-34. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022. Epub 2008 Oct 10. PMID: 19183541.
- ¹³⁶ Rueda-Clausen CF, Ogunleye AA, Sharma AM. Health Benefits of Long-Term Weight-Loss Maintenance. *Annu Rev Nutr*. 2015;35:475-516. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034434. Epub 2015 May 13. PMID: 25974699.
- ¹³⁷ Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790-7. doi: 10.1056/NEJMoa010492. PMID: 11556298.
- ¹³⁸ Wallerius S, Rosmond R, Ljung T, Holm G, Björntorp P. Rise in morning saliva cortisol is associated with abdominal obesity in men: a preliminary report. *J Endocrinol Invest*. 2003 Jul;26(7):616-9. doi: 10.1007/BF03347017. PMID: 14594110.
- ¹³⁹ Cooper MS, Stewart PM. 11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and its role in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, metabolic syndrome, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4645-54. doi: 10.1210/jc.2009-1412. Epub 2009 Oct 16. PMID: 19837912.
- ¹⁴⁰ Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev*. 1998 Dec;14(4):263-83. doi: 10.1002/(sici)1099-0895(199812)14:4<263::aid-dmr233>3.o.co;2-c. PMID: 10095997.
- ¹⁴¹ Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009 Jun 27;373(9682):2215-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60619-X. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19515410; PMCID: PMC2726723.
- ¹⁴² Residori L, García-Lorda P, Flanchbaum L, Pi-Sunyer FX, Laferrère B. Prevalence of co-morbidities in obese patients before bariatric surgery: effect of race. *Obes Surg*. 2003 Jun;13(3):333-40. doi: 10.1381/096089203765887615. PMID: 12841889.

- ¹⁴³ Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994 Sep;17(9):961-9. doi: 10.2337/diacare.17.9.961. PMID: 7988316.
- ¹⁴⁴ Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995 Apr 1;122(7):481-6. doi: 10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001. PMID: 7872581.
- ¹⁴⁵ U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. NHANES III Laboratory Data File (CD-ROM), Public Use Data File Documentation #76200. Hyattsville, MD, Centers for Disease Control and Prevention, 1996. (Available from National Technical Information Service (NTIS), Springfield, VA.)
- ¹⁴⁶ Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011 Oct;54(10):2506-14. doi: 10.1007/s00125-011-2204-7. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21656330; PMCID: PMC3168743.
- ¹⁴⁷ Espeland MA, Glick HA, Bertoni A, et al. Look AHEAD Research Group. Impact of an intensive lifestyle intervention on use and cost of medical services among overweight and obese adults with type 2 diabetes: the action for health in diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2548-56. doi: 10.2337/dc14-0093. PMID: 25147253; PMCID: PMC4140155.
- ¹⁴⁸ Johnson AL, Cornoni JC, Cassel JC, Tyroler HA, Heyden S, Hames CG. Influence of race, sex and weight on blood pressure behavior in young adults. *Am J Cardiol*. 1975 Apr;35(4):523-30. doi: 10.1016/0002-9149(75)90835-8. PMID: 119403.
- ¹⁴⁹ Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978 Oct 6;240(15):1607-10. doi: 10.1001/jama.240.15.1607. PMID: 691146.
- ¹⁵⁰ CDC. (2009) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Health tech/blood pressure procedures manual. Hyattsville, MD, US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_09_10/BP.pdf
- ¹⁵¹ Cooper R, McFarlane-Anderson N, Bennett FI, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, Ward R, Forrester T. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997 Feb;11(2):107-11. doi: 10.1038/sj.jhh.1000391. PMID: 9140797.
- ¹⁵² Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*. 2009 May;93(3):733-51. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.010. PMID: 19427502.
- ¹⁵³ Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):903-17. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.004. PMID: 21855699.
- ¹⁵⁴ Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1988 Dec;2(4):207-17. PMID: 3070038.
- ¹⁵⁵ Novi RF, Porta M, Lamberto M, Molinatti GM. Reductions of body weight and blood pressure in obese hypertensive patients treated by diet. A retrospective study. *Panminerva Med*. 1989 Jan-Mar;31(1):13-5. PMID: 2726283.
- ¹⁵⁶ Schotte DE, Stunkard AJ. The effects of weight reduction on blood pressure in 301 obese patients. *Arch Intern Med*. 1990 Aug;150(8):1701-4. PMID: 2383165.
- ¹⁵⁷ North American Association for the Study of Obesity (NAASO) and the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI): Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report, National Institutes of Health Pub #98-4083.

- ¹⁵⁸ Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1967 Jul;67(1):48-59. doi: 10.7326/0003-4819-67-1-48. PMID: 6028658.
- ¹⁵⁹ Coppack SW. R.D. Lawrence Lecture 1995 Mrs Sprat's diabetes: some metabolic insights. *Diabet Med.* 1996 Jul;13(7):616-24. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199607)13:7<616::AID-DIA124>3.0.CO;2-1. PMID: 8840094.
- ¹⁶⁰ Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec;37(12):1595-607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595. PMID: 3056758.
- ¹⁶¹ Gao W; DECODE Study Group. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes (Lond).* 2008 May;32(5):757-62. doi: 10.1038/sj.ijo.0803797. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18209738.
- ¹⁶² Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19805654.
- ¹⁶³ Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28639538; PMCID: PMC5933580.
- ¹⁶⁴ Phelan S, Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Womble LG, Cato RK, Rothman R. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2007 Sep;31(9):1442-8. doi: 10.1038/sj.ijo.0803606. Epub 2007 Mar 13. PMID: 17356528.
- ¹⁶⁵ Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, Peltonen M, Aunola S, Hämäläinen H, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Valle TT, Lahtela J, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care.* 2008 Apr;31(4):805-7. doi: 10.2337/dco7-1117. Epub 2008 Jan 9. PMID: 18184907.
- ¹⁶⁶ Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. 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: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2004 Nov 2;110(18):2952-67. doi: 10.1161/01.CIR.0000145546.97738.1E. Epub 2004 Oct 27. PMID: 15509809.
- ¹⁶⁷ Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002 Sep 9;162(16):1867-72. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867. PMID: 12196085.
- ¹⁶⁸ ENOS WF, HOLMES RH, BEYER J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1953 Jul 18;152(12):1090-3. doi: 10.1001/jama.1953.03690120006002. PMID: 13052433.
- ¹⁶⁹ McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Apr;15(4):431-40. doi: 10.1161/01.atv.15.4.431. PMID: 7749853.
- ¹⁷⁰ Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):187-93. doi: 10.1001/jama.289.2.187. PMID: 12517229.

- ¹⁷¹ 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 May;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PMID: 6219830.
- ¹⁷² Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990 Mar 29;322(13):882-9. doi: 10.1056/NEJM199003293221303. PMID: 2314422.
- ¹⁷³ Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1;347(5):305-13. doi: 10.1056/NEJMoa020245. PMID: 12151467.
- ¹⁷⁴ Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol*. 2003 Apr 1;91(7):891-4. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00031-6. PMID: 12667583.
- ¹⁷⁵ Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001 Aug;22(15):1318-27. doi: 10.1053/euhj.2000.2533. PMID: 11465964.
- ¹⁷⁶ Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898-918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016. Epub 2005 Dec 27. PMID: 16380542.
- ¹⁷⁷ Seccareccia F, Pannozzo F, Dima F, Minoprio A, Menditto A, Lo Noce C, Giampaoli S; Malattie Cardiovascolari Aterosclerotiche Istituto Superiore di Sanita Project. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health*. 2001 Aug;91(8):1258-63. doi: 10.2105/ajph.91.8.1258. PMID: 11499115; PMCID: PMC1446757.
- ¹⁷⁸ Poirier P, Hernandez TL, Weil KM, Shepard TJ, Eckel RH. Impact of diet-induced weight loss on the cardiac autonomic nervous system in severe obesity. *Obes Res*. 2003 Sep;11(9):1040-7. doi: 10.1038/oby.2003.143. PMID: 12972673.
- ¹⁷⁹ Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Nov 10;289(6454):1257-61. doi: 10.1136/bmj.289.6454.1257. PMID: 6437507; PMCID: PMC1443498.
- ¹⁸⁰ Walker SP, Rimm EB, Ascherio A, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of stroke among US men. *Am J Epidemiol*. 1996 Dec 15;144(12):1143-50. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008892. PMID: 8956626.
- ¹⁸¹ Sriram K, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP. Obesity exacerbates chemically induced neurodegeneration. *Neuroscience*. 2002;115(4):1335-46. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00306-8. PMID: 12453501.
- ¹⁸² Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, Juncos LA, Wang Z, Hall JE. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014 Feb 18;7:75-88. doi: 10.2147/IJNRD.S39739. PMID: 24600241; PMCID: PMC3933708.
- ¹⁸³ Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, Da Silva AA, Kuo JJ, Tallam L. Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther*. 2004 Jan;11(1):41-54. doi: 10.1053/j.arrt.2003.10.007. PMID: 14730537.
- ¹⁸⁴ Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinon J, Hamza S, Munusamy S, Smith G, Stec DE. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*. 2010 Jun 4;285(23):17271-6. doi: 10.1074/jbc.R110.113175. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20348094; PMCID: PMC2878489.

- ¹⁸⁵ Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001 Apr;59(4):1498-509. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x. PMID: 11260414.
- ¹⁸⁶ Shen WW, Chen HM, Chen H, Xu F, Li LS, Liu ZH. Obesity-related glomerulopathy: body mass index and proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1401-9. doi: 10.2215/CJN.01370210. Epub 2010 May 24. PMID: 20498244; PMCID: PMC2924407.
- ¹⁸⁷ Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Oct;4(10):1565-74. doi: 10.2215/CJN.02250409. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19808241; PMCID: PMC2758256.
- ¹⁸⁸ Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 Dec 20;284(23):3015-21. doi: 10.1001/jama.284.23.3015. PMID: 11122588.
- ¹⁸⁹ Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008 Feb;31 Suppl 2(7):S303-9. doi: 10.2337/dco8-s272. PMID: 18227501; PMCID: PMC2453667.
- ¹⁹⁰ Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjöström L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep.* 2007 Jun;30(6):703-10. doi: 10.1093/sleep/30.6.703. PMID: 17580591; PMCID: PMC1978357.
- ¹⁹¹ MacGregor MI, Block AJ, Ball WC Jr. Topics in clinical medicine: serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J.* 1970 May;126(5):279-95. PMID: 5419916.
- ¹⁹² Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, Evans CR, Vetrovec GW. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg.* 1988 May;207(5):604-13. doi: 10.1097/00000658-198805000-00015. PMID: 3377570; PMCID: PMC1493489.
- ¹⁹³ Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe L. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J Intern Med.* 1997 Jan;241(1):71-9. doi: 10.1046/j.1365-2796.1997.89104000.x. PMID: 9042096.
- ¹⁹⁴ Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux? *Dig Dis Sci.* 1995 Aug;40(8):1632-5. doi: 10.1007/BF02212682. PMID: 7648961.
- ¹⁹⁵ Rigaud D, Merrouche M, Le Moël G, Vatie J, Paycha F, Cadiot G, Naoui N, Mignon M. Facteurs de reflux gastro-oesophagien acide dans l'obésité sévère [Factors of gastroesophageal acid reflux in severe obesity]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1995 Oct;19(10):818-25. French. PMID: 8566562.
- ¹⁹⁶ Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond).* 2008 Sep;115(5):141-50. doi: 10.1042/CS20070402. PMID: 18662168.
- ¹⁹⁷ Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biloft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2006 Jun;130(7):2023-30. doi: 10.1053/j.gastro.2006.03.019. Erratum in: *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):466. Biloft, Emily [corrected to Biloft, Emily]. PMID: 16762625.
- ¹⁹⁸ Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int.* 2006 Sep;26(7):856-63. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01311.x. PMID: 16911469.
- ¹⁹⁹ Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992 Mar;55(3):652-8. doi: 10.1093/ajcn/55.3.652. PMID: 1550039.

- ²⁰⁰ Liu B, Balkwill A, Spencer E, Beral V; Million Women Study Collaborators. Relationship between body mass index and length of hospital stay for gallbladder disease. *J Public Health (Oxf)*. 2008 Jun;30(2):161-6. doi: 10.1093/pubmed/fdn011. Epub 2008 Feb 27. PMID: 18308742.
- ²⁰¹ Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jul;80(1):38-44. doi: 10.1093/ajcn/80.1.38. PMID: 15213025.
- ²⁰² Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón JM, Suazo-Barahona J, Robles-Díaz G, Pérez-Mateo M. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol*. 2004;4(1):42-8. doi: 10.1159/000077025. Epub 2004 Feb 24. PMID: 14988657.
- ²⁰³ Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0285. Epub 2010 May 27. PMID: 20507889; PMCID: PMC3227989.
- ²⁰⁴ 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 Apr 24;348(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423. PMID: 12711737.
- ²⁰⁵ Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol*. 1993 Jan;50(1):78-80. doi: 10.1001/archneur.1993.00540010072020. PMID: 8418804.
- ²⁰⁶ Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204. Epub 2007 Dec 17. PMID: 18086925.
- ²⁰⁷ Sridhar MS, Jarrett CD, Xerogeanes JW, Labib SA. Obesity and symptomatic osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Apr;94(4):433-40. doi: 10.1302/0301-620X.94B4.27648. PMID: 22434455.
- ²⁰⁸ Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1992 Apr 1;116(7):535-9. doi: 10.7326/0003-4819-116-7-535. PMID: 1543306.
- ²⁰⁹ Loret de Mola JR. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009 Jun;36(2):333-46. ix. doi: 10.1016/j.ogc.2009.03.002. PMID: 19501317.
- ²¹⁰ Dandona P, Dhindsa S. Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2643-51. doi: 10.1210/jc.2010-2724. PMID: 21896895; PMCID: PMC3167667.
- ²¹¹ Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and obesity are associated with psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med*. 2008 Apr;70(3):288-97. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181651651. Epub 2008 Mar 31. PMID: 18378873.
- ²¹² Votruba K, Marshall D, Finks J, Giordani B. Neuropsychological factors and bariatric surgery: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Jun;16(6):448. doi: 10.1007/s11920-014-0448-x. PMID: 24740234.
- ²¹³ Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1947-56. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26868660.
- ²¹⁴ Vallis M. Quality of life and psychological well-being in obesity management: improving the odds of success by managing distress. *Int J Clin Pract*. 2016 Mar;70(3):196-205. doi: 10.1111/ijcp.12765. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26842304; PMCID: PMC5067635.
- ²¹⁵ Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512. PMID: 11832527; PMCID: PMC1370926.
- ²¹⁶ Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a

minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc.* 2007 Oct;107(10):1755-67. doi: 10.1016/j.jada.2007.07.017. PMID: 17904936.

²¹⁷ Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA.* 2005 Jan 5;293(1):43-53. doi: 10.1001/jama.293.1.43. PMID: 15632335.

²¹⁸ Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N, Leboff MS, Rood JC, de Jonge L, Greenway FL, Loria CM, Obarzanek E, Williamson DA. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009 Feb 26;360(9):859-73. doi: 10.1056/NEJMoao804748. PMID: 19246357; PMCID: PMC2763382.

²¹⁹ Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Feb;41(2):459-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333. Erratum in: *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul;41(7):1532. PMID: 19127177.

²²⁰ 2008 Physical Activity Guidelines for Americans. U. S. Department of Health and Human Services; 2008. <http://www.health.gov/paguidelines>

²²¹ Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3029-3030. PMID: 24239920.

²²² Leblanc ES, O'Connor E, Whitlock EP, Patnode CD, Kapka T. Effectiveness of primary care-relevant treatments for obesity in adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011 Oct 4;155(7):434-47. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00006. PMID: 21969342.

²²³ O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obes Rev.* 2004 Feb;5(1):51-68. doi: 10.1111/j.1467-789x.2004.00125.x. PMID: 14969507.

²²⁴ Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007 Dec 8;335(7631):1194-9. doi: 10.1136/bmj.39385.413113.25. Epub 2007 Nov 15. Erratum in: *BMJ.* 2007 Nov 24;335(7629). doi: 10.1136/bmj.39406.519132.AD. PMID: 18006966; PMCID: PMC2128668.

²²⁵ Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):245-56. doi: 10.1056/NEJMoao909809. PMID: 20647200.

²²⁶ Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3067-77. doi: 10.1210/jc.2011-1256. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21795446.

²²⁷ Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Day WW. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012 Feb;20(2):330-42. doi: 10.1038/oby.2011.330. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22051941; PMCID: PMC3270297.

²²⁸ Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Apr 16;377(9774):1341-52. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60205-5. Epub 2011 Apr 8. Erratum in: *Lancet.* 2011 Apr 30;377(9776):1494. PMID: 21481449.

- ²²⁹ Sampath K, Rothstein RI. Selected Endoscopic Gastric Devices for Obesity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Apr;27(2):267-275. doi: 10.1016/j.giec.2017.01.005. PMID: 28292405.
- ²³⁰ Beitner M, Kurian MS. Laparoscopic adjustable gastric banding. *Abdom Imaging*. 2012 Oct;37(5):687-9. doi: 10.1007/s00261-012-9864-8. PMID: 22446895.
- ²³¹ Lebovitz HE. Interventional treatment of obesity and diabetes: An interim report on gastric electrical stimulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Mar;17(1):73-80. doi: 10.1007/s11154-016-9350-7. PMID: 27106829; PMCID: PMC4882354.
- ²³² Laing P, Pham T, Taylor LJ, Fang J. Filling the Void: A Review of Intra-gastric Balloons for Obesity. *Dig Dis Sci*. 2017 Jun;62(6):1399-1408. doi: 10.1007/s10620-017-4566-2. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28421456.
- ²³³ Sullivan S. Aspiration Therapy for Obesity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Apr;27(2):277-288. doi: 10.1016/j.giec.2016.12.001. PMID: 28292406.
- ²³⁴ Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Feb;27(2):205-216. doi: 10.1002/oby.22347. Epub 2018 Nov 13. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Apr;27(4):679. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Jul;27(7):1210. PMID: 30421844; PMCID: PMC6587502.
- ²³⁵ Rodriguez-Grunert L, Galvao Neto MP, Alamo M, Ramos AC, Baez PB, Tarnoff M. First human experience with endoscopically delivered and retrieved duodenal-jejunal bypass sleeve. *Surg Obes Relat Dis*. 2008 Jan-Feb;4(1):55-9. doi: 10.1016/j.soard.2007.07.012. PMID: 18201671.
- ²³⁶ Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597-604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816. PMID: 22029981.
- ²³⁷ Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219-34. doi: 10.1111/joim.12012. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23163728.
- ²³⁸ Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012 Jan 4;307(1):56-65. doi: 10.1001/jama.2011.1914. PMID: 22215166.
- ²³⁹ Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;14(3):160-169. doi: 10.1038/nrgastro.2016.170. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27899816.
- ²⁴⁰ Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):741-52. doi: 10.1056/NEJMoa066254. PMID: 17715408.
- ²⁴¹ Pontiroli AE, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass. *Ann Surg*. 2011 Mar;253(3):484-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31820d98cb. Erratum in: *Ann Surg*. 2011 May;253(5):1056. PMID: 21245741.
- ²⁴² Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(1):20-8.
- ²⁴³ Mechanick JL, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, Heinberg LJ, Kushner R, Adams TD, Shikora S, Dixon JB, Brethauer S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21 Suppl 1(0 1):S1-27. doi: 10.1002/oby.20461. PMID: 23529939; PMCID: PMC4142593.

- ²⁴⁴ Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1724-37. doi: 10.1001/jama.292.14.1724. Erratum in: *JAMA*. 2005 Apr 13;293(14):1728. PMID: 15479938.
- ²⁴⁵ Rhee NA, Vilsbøll T, Knop FK. Current evidence for a role of GLP-1 in Roux-en-Y gastric bypass-induced remission of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Apr;14(4):291-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01505.x. Epub 2011 Nov 13. PMID: 21951387.
- ²⁴⁶ Hayes MT, Hunt LA, Foo J, Tychinskaya Y, Stubbs RS: A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2011, 21:910-916.
- ²⁴⁷ Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2683-93. doi: 10.1056/NEJMoa035622. PMID: 15616203.
- ²⁴⁸ Maleckas A, Venclauskas L, Wallenius V, Lönroth H, Fändriks L. Surgery in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Scand J Surg*. 2015 Mar;104(1):40-7. doi: 10.1177/1457496914561140. Epub 2015 Jan 26. PMID: 25623915.
- ²⁴⁹ Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR; STAMPEDE Investigators. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):641-651. doi: 10.1056/NEJMoa1600869. PMID: 28199805; PMCID: PMC5451258.
- ²⁵⁰ Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S290-6. doi: 10.2337/dco8-s271. PMID: 18227499.
- ²⁵¹ Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009 Mar;122(3):248-256.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.041. PMID: 19272486.
- ²⁵² Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Larsson I, Hjorth S, Neovius M, Taube M, Carlsson B, Peltonen M. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Apr;5(4):271-279. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30061-X. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28237791; PMCID: PMC5394228.
- ²⁵³ NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*. 1991 Dec 15;115(12):956-61. PMID: 1952493.
- ²⁵⁴ Burguera B, Agusti A, Arner P, et al. Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. *J Endocrinol Invest*. 2007 Nov;30(10):844-52. doi: 10.1007/BF03349226. PMID: 18075287.
- ²⁵⁵ Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, Del Prato S, Ji L, Sadikot SM, Herman WH, Amiel SA, Kaplan LM, Taroncher-Oldenburg G, Cummings DE; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):861-77. doi: 10.2337/dc16-0236. PMID: 27222544.
- ²⁵⁶ SAGES Guidelines Committee. SAGES guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery. *Surg Endosc*. 2008 Oct;22(10):2281-300. doi: 10.1007/s00464-008-9913-0. PMID: 18791862.
- ²⁵⁷ Yermilov I, McGory ML, Shekelle PW, Ko CY, Maggard MA. Appropriateness criteria for bariatric surgery: beyond the NIH guidelines. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Aug;17(8):1521-7. doi: 10.1038/oby.2009.78. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19343019.
- ²⁵⁸ Schlottmann F, Nayyar A, Herbella FAM, Patti MG. Preoperative Evaluation in Bariatric Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Aug;28(8):925-929. doi: 10.1089/lap.2018.0391. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30004270.

- ²⁵⁹ Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S89-96. doi: 10.1210/jc.2008-1641. PMID: 18987275; PMCID: PMC2729256.
- ²⁶⁰ Lim RB, Blackburn GL, Jones DB. Benchmarking best practices in weight loss surgery. *Curr Probl Surg.* 2010 Feb;47(2):79-174. doi: 10.1067/j.cpsurg.2009.11.003. PMID: 20103467; PMCID: PMC3134527.
- ²⁶¹ Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. *Am J Surg.* 1969 Aug;118(2):141-7. doi: 10.1016/0002-9610(69)90113-5. PMID: 5798387.
- ²⁶² Kamiński JP, Maker VK, Maker AV. Management of patients with abdominal malignancy after remote jejunoileal bypass: surgical considerations decades later. *J Am Coll Surg.* 2013 Nov;217(5):929-39. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.030. Epub 2013 Sep 8. PMID: 24021299.
- ²⁶³ Mason EE. Vertical banded gastroplasty for obesity. *Arch Surg.* 1982 May;117(5):701-6. doi: 10.1001/archsurg.1982.01380290147026. PMID: 7073493.
- ²⁶⁴ Doherty C. Vertical banded gastroplasty. *Surg Clin North Am.* 2001 Oct;81(5):1097-112. doi: 10.1016/S0039-6109(05)70186-9. PMID: 11589247.
- ²⁶⁵ Kalfarentzos F, Kechagias I, Soulikia K, Loukidi A, Mead N. Weight loss following vertical banded gastroplasty: intermediate results of a prospective study. *Obes Surg.* 2001 Jun;11(3):265-70. doi: 10.1381/096089201321336566. PMID: 11433898.
- ²⁶⁶ Balsiger BM, Poggio JL, Mai J, Kelly KA, Sarr MG. Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2000 Nov-Dec;4(6):598-605. doi: 10.1016/S1091-255X(00)80108-0. PMID: 11307094.
- ²⁶⁷ van Gemert WG, van Wersch MM, Greve JW, Soeters PB. Revisional surgery after failed vertical banded gastroplasty: restoration of vertical banded gastroplasty or conversion to gastric bypass. *Obes Surg.* 1998 Feb;8(1):21-8. doi: 10.1381/096089298765555006. PMID: 9562482.
- ²⁶⁸ Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal R. Update on Treatment of Morbid Obesity with Adjustable Gastric Banding. *Surg Clin North Am.* 2016 Aug;96(4):795-813. doi: 10.1016/j.suc.2016.03.010. PMID: 27473802.
- ²⁶⁹ O'Brien PE, Dixon JB. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of morbid obesity. *Arch Surg.* 2003 Apr;138(4):376-82. doi: 10.1001/archsurg.138.4.376. PMID: 12686523.
- ²⁷⁰ O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, Brennan L, Brown WA. Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. *Ann Surg.* 2013 Jan;257(1):87-94. doi: 10.1097/SLA.0b013e31827b6c02. PMID: 23235396.
- ²⁷¹ Kodner C, Hartman DR. Complications of adjustable gastric banding surgery for obesity. *Am Fam Physician.* 2014 May 15;89(10):813-8. PMID: 24866217.
- ²⁷² Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2253-71. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.057. PMID: 17498516.
- ²⁷³ Berbiglia L, Zografakis JG, Dan AG. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass: Surgical Technique and Perioperative Care. *Surg Clin North Am.* 2016 Aug;96(4):773-94. doi: 10.1016/j.suc.2016.03.003. PMID: 27473801.
- ²⁷⁴ Zorrilla-Nunez LF, Campbell A, Giambartolomei G, Lo Menzo E, Szomstein S, Rosenthal RJ. The importance of the biliopancreatic limb length in gastric bypass: A systematic review. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jan;15(1):43-49. doi: 10.1016/j.soard.2018.10.013. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30501957.
- ²⁷⁵ Van Looveren R, Mandeville Y, Logghe P, Vandendriessche K, Verbeke X, Vuylsteke P, Pattyn P, Smet B. The Effect of Dumping on Weight Loss in Conversion of Failed Restrictive Surgery: a Cross-Sectional Pilot Study. *Obes Surg.* 2018 Mar;28(3):665-670. doi: 10.1007/s11695-017-2906-0. PMID: 28933032.

- ²⁷⁶ Tritos NA, Mun E, Bertkau A, Grayson R, Maratos-Flier E, Goldfine A. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res.* 2003 Aug;11(8):919-24. doi: 10.1038/oby.2003.126. PMID: 12917494.
- ²⁷⁷ Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, Wardlaw SL. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan;90(1):359-65. doi: 10.1210/jc.2004-1076. Epub 2004 Oct 13. PMID: 15483088.
- ²⁷⁸ Schauer P; 2004 ABS Consensus Conference. Gastric bypass for severe obesity: approaches and outcomes. *Surg Obes Relat Dis.* 2005 May-Jun;1(3):297-300. doi: 10.1016/j.soard.2005.03.214. PMID: 16925238.
- ²⁷⁹ Noun R, Skaff J, Riachi E, Daher R, Antoun NA, Nasr M. One thousand consecutive mini-gastric bypass: short- and long-term outcome. *Obes Surg.* 2012 May;22(5):697-703. doi: 10.1007/s11695-012-0618-z. PMID: 22411569.
- ²⁸⁰ Lee WJ, Ser KH, Lee YC, Tsou JJ, Chen SC, Chen JC. Laparoscopic Roux-en-Y vs. mini-gastric bypass for the treatment of morbid obesity: a 10-year experience. *Obes Surg.* 2012 Dec;22(12):1827-34. doi: 10.1007/s11695-012-0726-9. PMID: 23011462.
- ²⁸¹ Robert M, Espalieu P, Pelascini E, et al. Efficacy and safety of one anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for obesity (YOMEGA): a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019 Mar 30;393(10178):1299-1309. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30475-1. Epub 2019 Mar 6. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 30;393(10178):1298. PMID: 30851879.
- ²⁸² Parikh M, Eisenberg D, Johnson J, El-Chaar M; American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery review of the literature on one-anastomosis gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2018 Aug;14(8):1088-1092. doi: 10.1016/j.soard.2018.04.017. Epub 2018 May 9. PMID: 29907540.
- ²⁸³ Saarinen T, Räsänen J, Salo J, Loimaala A, Pitkonen M, Leivonen M, Juuti A. Bile Reflux Scintigraphy After Mini-Gastric Bypass. *Obes Surg.* 2017 Aug;27(8):2083-2089. doi: 10.1007/s11695-017-2608-7. PMID: 28214959.
- ²⁸⁴ Scopinaro N, Gianetta E, Civalleri D, Bonalumi U, Bachi V. Bilio-pancreatic bypass for obesity: II. Initial experience in man. *Br J Surg.* 1979 Sep;66(9):618-20. doi: 10.1002/bjs.1800660906. PMID: 497645.
- ²⁸⁵ Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg.* 1998 Sep;22(9):936-46. doi: 10.1007/s002689900497. PMID: 9717419.
- ²⁸⁶ Marinari GM, Murelli F, Camerini G, Papadia F, Carlini F, Stabilini C, Adami GF, Scopinaro N. A 15-year evaluation of biliopancreatic diversion according to the Bariatric Analysis Reporting Outcome System (BAROS). *Obes Surg.* 2004 Mar;14(3):325-8. doi: 10.1381/096089204322917828. PMID: 15072651.
- ²⁸⁷ Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg.* 1998 Jun;8(3):267-82. doi: 10.1381/09608929876554476. PMID: 9678194.
- ²⁸⁸ Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg.* 1998 Sep;22(9):947-54. doi: 10.1007/s002689900498. PMID: 9717420.
- ²⁸⁹ Kotidis EV, Koliakos G, Papavramidis TS, Papavramidis ST. The effect of biliopancreatic diversion with pylorus-preserving sleeve gastrectomy and duodenal switch on fasting serum ghrelin, leptin and adiponectin levels: is there a hormonal contribution to the weight-reducing effect of this procedure? *Obes Surg.* 2006 May;16(5):554-9. doi: 10.1381/096089206776944940. PMID: 16687021.
- ²⁹⁰ Nelson DW, Blair KS, Martin MJ. Analysis of obesity-related outcomes and bariatric failure rates with the duodenal switch vs gastric bypass for morbid obesity. *Arch Surg.* 2012 Sep;147(9):847-54. doi: 10.1001/archsurg.2012.1654. PMID: 22987179.

- ²⁹¹ Keshishian A, Zahriya K, Hartoonian T, Ayagian C. Duodenal switch is a safe operation for patients who have failed other bariatric operations. *Obes Surg.* 2004 Oct;14(9):1187-92. doi: 10.1381/0960892042387066. PMID: 15527632.
- ²⁹² Sánchez-Pernaute A, Rubio Herrera MA, Pérez-Aguirre E, García Pérez JC, Cabrerizo L, Díez Valladares L, Fernández C, Talavera P, Torres A. Proximal duodenal-ileal end-to-side bypass with sleeve gastrectomy: proposed technique. *Obes Surg.* 2007 Dec;17(12):1614-8. doi: 10.1007/s11695-007-9287-8. Epub 2007 Nov 27. PMID: 18040751.
- ²⁹³ Balibrea JM, Vilallonga R, Hidalgo M, Ciudin A, González Ó, Caubet E, Sánchez-Pernaute A, Fort JM, Armengol-Carrasco M. Mid-Term Results and Responsiveness Predictors After Two-Step Single-Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2017 May;27(5):1302-1308. doi: 10.1007/s11695-016-2471-y. PMID: 27914029.
- ²⁹⁴ Shoar S, Poliakin L, Rubenstein R, Saber AA. Single Anastomosis Duodeno-Ileal Switch (SADIS): A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Obes Surg.* 2018 Jan;28(1):104-113. doi: 10.1007/s11695-017-2838-8. PMID: 28823074.
- ²⁹⁵ 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 Dec;13(6):861-4. doi: 10.1381/09608920322618669. PMID: 14738671.
- ²⁹⁶ Felberbauer FX, Langer F, Shakeri-Manesch S, Schmaldienst E, Kees M, Kriwanek S, Prager M, Prager G. Laparoscopic sleeve gastrectomy as an isolated bariatric procedure: intermediate-term results from a large series in three Austrian centers. *Obes Surg.* 2008 Jul;18(7):814-8. doi: 10.1007/s11695-008-9483-1. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18392898.
- ²⁹⁷ Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg.* 2007 Jul;17(7):962-9. doi: 10.1007/s11695-007-9151-x. PMID: 17894158.
- ²⁹⁸ Deitel M, Gagner M, Erickson AL, Crosby RD. Third International Summit: Current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2011 Nov-Dec;7(6):749-59. doi: 10.1016/j.soard.2011.07.017. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21945699.
- ²⁹⁹ Baumann T, Kuesters S, Grueneberger J, Marjanovic G, Zimmermann L, Schaefer AO, Hopt UT, Langer M, Karcz WK. Time-resolved MRI after ingestion of liquids reveals motility changes after laparoscopic sleeve gastrectomy--preliminary results. *Obes Surg.* 2011 Jan;21(1):95-101. doi: 10.1007/s11695-010-0317-6. PMID: 21088924.
- ³⁰⁰ Ramón JM, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, Trillo L, Pera M, Grande L. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: a prospective randomised trial. *J Gastrointest Surg.* 2012 Jun;16(6):1116-22. doi: 10.1007/s11605-012-1855-0. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22402955.
- ³⁰¹ Yehoshua RT, Eidelman LA, Stein M, Fichman S, Mazor A, Chen J, Bernstine H, Singer P, Dickman R, Beglaibter N, Shikora SA, Rosenthal RJ, Rubin M. Laparoscopic sleeve gastrectomy--volume and pressure assessment. *Obes Surg.* 2008 Sep;18(9):1083-8. doi: 10.1007/s11695-008-9576-x. Epub 2008 Jun 6. Erratum in: *Obes Surg.* 2009 Jan;19(1):134. Beglaibter, Nahum [added]. PMID: 18535864.
- ³⁰² Viscido G, Gorodner V, Signorini F, Navarro L, Obeide L, Moser F. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Endoscopic Findings and Gastroesophageal Reflux Symptoms at 18-Month Follow-Up. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Jan;28(1):71-77. doi: 10.1089/lap.2017.0398. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29227187.
- ³⁰³ van Rutte PW, Smulders JF, de Zoete JP, Nienhuijs SW. Outcome of sleeve gastrectomy as a primary bariatric procedure. *Br J Surg.* 2014 May;101(6):661-8. doi: 10.1002/bjs.9447. PMID: 24723019.
- ³⁰⁴ Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, Nguyen NT. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg.* 2011 Sep;254(3):410-20; discussion 420-2. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822c9dac. PMID: 21865942; PMCID: PMC3339264.

- ³⁰⁵ Talebpour M, Motamedi SM, Talebpour A, Vahidi H. Twelve year experience of laparoscopic gastric plication in morbid obesity: development of the technique and patient outcomes. *Ann Surg Innov Res.* 2012 Aug 22;6(1):7. doi: 10.1186/1750-1164-6-7. PMID: 22913751; PMCID: PMC3444326.
- ³⁰⁶ Barrichello S, Minata MK, García Ruiz de Gordejuela A, Bernardo WM, de Souza TF, Galvão Neto M, Hourneaux de Moura DT, Santo MA, Hourneaux de Moura EG. Laparoscopic Greater Curvature Plication and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Treatments for Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis of Short- and Mid-Term Results. *Obes Surg.* 2018 Oct;28(10):3199-3212. doi: 10.1007/s11695-018-3330-9. PMID: 29951784.
- ³⁰⁷ Chang SH, Stoll CR, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014 Mar;149(3):275-87. doi: 10.1001/jamasurg.2013.3654. PMID: 24352617; PMCID: PMC3962512.
- ³⁰⁸ Zevin B, Aggarwal R, Grantcharov TP. Volume-outcome association in bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg.* 2012 Jul;256(1):60-71. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182554c62. PMID: 22584692
- ³⁰⁹ Higa KD, Boone KB, Ho T. Complications of the laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: 1,040 patients--what have we learned? *Obes Surg.* 2000 Dec;10(6):509-13. doi: 10.1381/096089200321593706. PMID: 11175957.
- ³¹⁰ Birkmeyer NJ, Dimick JB, Share D, Hawasli A, English WJ, Genaw J, Finks JF, Carlin AM, Birkmeyer JD; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA.* 2010 Jul 28;304(4):435-42. doi: 10.1001/jama.2010.1034. PMID: 20664044.
- ³¹¹ American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013 Jul-Aug;9(4):493-7. doi: 10.1016/j.soard.2013.03.006. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23769113.
- ³¹² Masoomi H, Reavis KM, Smith BR, Kim H, Stamos MJ, Nguyen NT. Risk factors for acute respiratory failure in bariatric surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample, 2006-2008. *Surg Obes Relat Dis.* 2013 Mar-Apr;9(2):277-81. doi: 10.1016/j.soard.2012.01.025. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22534604.
- ³¹³ Moon RC, Teixeira AF, Goldbach M, Jawad MA. Management and treatment outcomes of marginal ulcers after Roux-en-Y gastric bypass at a single high volume bariatric center. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 Mar-Apr;10(2):229-34. doi: 10.1016/j.soard.2013.10.002. Epub 2013 Oct 11. PMID: 24462313.
- ³¹⁴ Schneider BE, Villegas L, Blackburn GL, Mun EC, Critchlow JF, Jones DB. Laparoscopic gastric bypass surgery: outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2003 Aug;13(4):247-55. doi: 10.1089/109264203322333575. PMID: 14561253.
- ³¹⁵ Higa KD, Ho T, Boone KB. Internal hernias after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: incidence, treatment and prevention. *Obes Surg.* 2003 Jun;13(3):350-4. doi: 10.1381/096089203765887642. PMID: 12841892.
- ³¹⁶ Nielsen JB, Pedersen AM, Gribsholt SB, Svensson E, Richelsen B. Prevalence, severity, and predictors of symptoms of dumping and hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Sep-Oct;12(8):1562-1568. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.017. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27425831.
- ³¹⁷ D'Hondt M, Sergeant G, Deylgat B, Devriendt D, Van Rooy F, Vansteenkiste F. Prophylactic cholecystectomy, a mandatory step in morbidly obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass? *J Gastrointest Surg.* 2011 Sep;15(9):1532-6. doi: 10.1007/s11605-011-1617-4. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21751078.
- ³¹⁸ Potoczna N, Harfmann S, Steffen R, Briggs R, Bieri N, Horber FF. Bowel habits after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008 Oct;18(10):1287-96. doi: 10.1007/s11695-008-9456-4. Epub 2008 Mar 8. PMID: 18327626.

- ³¹⁹ Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C; Endocrine Society. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4823-43. doi: 10.1210/jc.2009-2128. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May 13;106(6):e2459. PMID: 21051578.
- ³²⁰ Malone M. Recommended nutritional supplements for bariatric surgery patients. *Ann Pharmacother*. 2008 Dec;42(12):1851-8. doi: 10.1345/aph.1L321. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19017827.
- ³²¹ Fujioka K, DiBaise JK, Martindale RG. Nutrition and metabolic complications after bariatric surgery and their treatment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011 Sep;35(5 Suppl):52S-9S. doi: 10.1177/0148607111413600. Epub 2011 Jul 28. PMID: 21799192.
- ³²² Nedelcu M, Khwaja HA, Rogula TG. Weight regain after bariatric surgery-how should it be defined? *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jun;12(5):1129-1130. doi: 10.1016/j.soard.2016.04.028. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27350180.
- ³²³ Velapati SR, Shah M, Kuchkuntla AR, Abu-Dayyeh B, Grothe K, Hurt RT, Mundi MS. Weight Regain After Bariatric Surgery: Prevalence, Etiology, and Treatment. *Curr Nutr Rep*. 2018 Dec;7(4):329-334. doi: 10.1007/s13668-018-0243-0. PMID: 30168043.
- ³²⁴ Shukla AP, He D, Saunders KH, Andrew C, Aronne LJ. Current concepts in management of weight regain following bariatric surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018 Mar;13(2):67-76. doi: 10.1080/17446651.2018.1447922. Epub 2018 Mar 8. PMID: 30058859.
- ³²⁵ Kushner RF, Sorensen KW. Prevention of Weight Regain Following Bariatric Surgery. *Curr Obes Rep*. 2015 Jun;4(2):198-206. doi: 10.1007/s13679-015-0146-y. PMID: 26627215.
- ³²⁶ Karmali S, Brar B, Shi X, Sharma AM, de Gara C, Birch DW. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2013 Nov;23(11):1922-33. doi: 10.1007/s11695-013-1070-4. PMID: 23996349.
- ³²⁷ Prachand VN, Ward M, Alverdy JC. Duodenal switch provides superior resolution of metabolic comorbidities independent of weight loss in the super-obese (BMI > or = 50 kg/m²) compared with gastric bypass. *J Gastrointest Surg*. 2010 Feb;14(2):211-20. doi: 10.1007/s11605-009-1101-6. PMID: 19937190.
- ³²⁸ Laurenus A, Taha O, Maleckas A, Lönroth H, Olbers T. Laparoscopic biliopancreatic diversion/duodenal switch or laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for super-obesity-weight loss versus side effects. *Surg Obes Relat Dis*. 2010 Jul-Aug;6(4):408-14. doi: 10.1016/j.soard.2010.03.293. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20655023.
- ³²⁹ Hedberg J, Sundbom M. Superior weight loss and lower HbA_{1c} 3 years after duodenal switch compared with Roux-en-Y gastric bypass--a randomized controlled trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 May-Jun;8(3):338-43. doi: 10.1016/j.soard.2012.01.014. Epub 2012 Feb 1. PMID: 22425057.
- ³³⁰ Søvik TT, Aasheim ET, Taha O, Engström M, Fagerland MW, Björkman S, Kristinsson J, Birkeland KI, Mala T, Olbers T. Weight loss, cardiovascular risk factors, and quality of life after gastric bypass and duodenal switch: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011 Sep 6;155(5):281-91. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00005. PMID: 21893621.
- ³³¹ Tice JA, Karliner L, Walsh J, Petersen AJ, Feldman MD. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10):885-93. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.05.036. PMID: 18823860.
- ³³² O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg*. 2006 Aug;16(8):1032-40. doi: 10.1381/096089206778026316. PMID: 16901357.
- ³³³ Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V. Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2007 Mar-Apr;3(2):127-32; discussion 132-3. doi: 10.1016/j.soard.2006.12.005. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17331805.

- 334 Kehagias I, Karamanakos SN, Argentou M, Kalfarentzos F. Randomized clinical trial of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus laparoscopic sleeve gastrectomy for the management of patients with BMI < 50 kg/m². *Obes Surg*. 2011 Nov;21(11):1650-6. doi: 10.1007/s11695-011-0479-x. PMID: 21818647.
- 335 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*. 2008 Mar;247(3):401-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318156f012. PMID: 18376181.
- 336 Himpens J, Dobbeleir J, Peeters G. Long-term results of laparoscopic sleeve gastrectomy for obesity. *Ann Surg*. 2010 Aug;252(2):319-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181e90b31. PMID: 20622654.3
- 337 Wei YF, Tseng WK, Huang CK, Tai CM, Hsuan CF, Wu HD. Surgically induced weight loss, including reduction in waist circumference, is associated with improved pulmonary function in obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2011 Sep-Oct;7(5):599-604. doi: 10.1016/j.soard.2011.04.221. Epub 2011 Apr 19. PMID: 21689991.
- 338 Gutschow CA, Collet P, Prenzel K, Hölscher AH, Schneider PM. Long-term results and gastroesophageal reflux in a series of laparoscopic adjustable gastric banding. *J Gastrointest Surg*. 2005 Sep-Oct;9(7):941-8. doi: 10.1016/j.gassur.2005.02.001. PMID: 16137589.
- 339 Prachand VN, Alverdy JC. Gastroesophageal reflux disease and severe obesity: Fundoplication or bariatric surgery? *World J Gastroenterol*. 2010 Aug 14;16(30):3757-61. doi: 10.3748/wjg.v16.i30.3757. PMID: 20698037; PMCID: PMC2921086.
- 340 Sandoval D. Bariatric surgeries: beyond restriction and malabsorption. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Sep;35 Suppl 3:S45-9. doi: 10.1038/ijo.2011.148. PMID: 21912388.
- 341 Topart P, Becouarn G, Ritz P. Pouch size after gastric bypass does not correlate with weight loss outcome. *Obes Surg*. 2011 Sep;21(9):1350-4. doi: 10.1007/s11695-011-0460-8. PMID: 21660641.
- 342 Björklund P, Laurenus A, Een E, Olbers T, Lönroth H, Fändriks L. Is the Roux limb a determinant for meal size after gastric bypass surgery? *Obes Surg*. 2010 Oct;20(10):1408-14. doi: 10.1007/s11695-010-0192-1. PMID: 20517654; PMCID: PMC2941084.
- 343 Odstreil EA, Martinez JG, Santa Ana CA, Xue B, Schneider RE, Steffer KJ, Porter JL, Asplin J, Kuhn JA, Fordtran JS. The contribution of malabsorption to the reduction in net energy absorption after long-limb Roux-en-Y gastric bypass. *Am J Clin Nutr*. 2010 Oct;92(4):704-13. doi: 10.3945/ajcn.2010.29870. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739420.
- 344 Melissas J, Leventi A, Klinaki I, Perisinakis K, Koukouraki S, de Bree E, Karkavitsas N. Alterations of global gastrointestinal motility after sleeve gastrectomy: a prospective study. *Ann Surg*. 2013 Dec;258(6):976-82. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182774522. PMID: 23160151.
- 345 Cornicelli M, Noli G, Marinari GM, Adami GF. Dietary habits and body weight at long-term following biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2010 Sep;20(9):1278-80. doi: 10.1007/s11695-010-0111-5. PMID: 20213290.
- 346 Tadross JA, le Roux CW. The mechanisms of weight loss after bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Apr;33 Suppl 1:S28-32. doi: 10.1038/ijo.2009.14. PMID: 19363504.
- 347 le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, Shurey S, Ghatei MA, Patel AG, Bloom SR. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):108-14. doi: 10.1097/01.sla.0000183349.16877.84. PMID: 16371744; PMCID: PMC1449984.
- 348 Valderas JP, Irribarra V, Boza C, de la Cruz R, Liberona Y, Acosta AM, Yolito M, Maiz A. Medical and surgical treatments for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite: a prospective study controlled for weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Mar;95(3):1069-75. doi: 10.1210/jc.2009-0983. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20097707.
- 349 Paradis S, Cabanac M, Marceau P, Frankham P. Body weight and satiation after duodenal switch: 2 years later. *Obes Surg*. 2007 May;17(5):631-6. doi: 10.1007/s11695-007-9115-1. Erratum in: *Obes Surg*. 2007 Jul;17(7):996. PMID: 17658022.

- ³⁵⁰ Pedersen JB, Larsen JF, Drewes AM, Arveschoug A, Kroustrup JP, Gregersen H. Weight loss after gastric banding is associated with pouch pressure and not pouch emptying rate. *Obes Surg*. 2009 Jul;19(7):850-5. doi: 10.1007/s11695-009-9832-8. Epub 2009 Apr 8. PMID: 19352784.
- ³⁵¹ Bueter M, le Roux CW. Gastrointestinal hormones, energy balance and bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Sep;35 Suppl 3:S35-9. doi: 10.1038/ijo.2011.146. PMID: 21912386.
- ³⁵² Carrasco F, Papapietro K, Csendes A, Salazar G, Echenique C, Lisboa C, Díaz E, Rojas J. Changes in resting energy expenditure and body composition after weight loss following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2007 May;17(5):608-16. doi: 10.1007/s11695-007-9117-z. Erratum in: *Obes Surg*. 2007 Jul;17(7):996. PMID: 17658019.
- ³⁵³ Werling M, Olbers T, Fändriks L, Bueter M, Lönroth H, Stenlöf K, le Roux CW. Increased postprandial energy expenditure may explain superior long term weight loss after Roux-en-Y gastric bypass compared to vertical banded gastroplasty. *PLoS One*. 2013;8(4):e60280. doi: 10.1371/journal.pone.0060280. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23573244; PMCID: PMC3616091.
- ³⁵⁴ Stefater MA, Pérez-Tilve D, Chambers AP, Wilson-Pérez HE, Sandoval DA, Berger J, Toure M, Tschöp M, Woods SC, Seeley RJ. Sleeve gastrectomy induces loss of weight and fat mass in obese rats, but does not affect leptin sensitivity. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(7):2426-36, 2436.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2010.02.059. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20226189; PMCID: PMC2883635.
- ³⁵⁵ Benedetti G, Mingrone G, Marcoccia S, Benedetti M, Giancaterini A, Greco AV, Castagneto M, Gasbarrini G. Body composition and energy expenditure after weight loss following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr*. 2000 Apr;19(2):270-4. doi: 10.1080/07315724.2000.10718926. PMID: 10763909.
- ³⁵⁶ Iesari S, le Roux CW, De Gaetano A, Manco M, Nanni G, Mingrone G. Twenty-four hour energy expenditure and skeletal muscle gene expression changes after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):E321-7. doi: 10.1210/jc.2012-2876. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23341487.
- ³⁵⁷ Kohli R, Bradley D, Setchell KD, Eagon JC, Abumrad N, Klein S. Weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass but not laparoscopic adjustable gastric banding increases circulating bile acids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):E708-12. doi: 10.1210/jc.2012-3736. Epub 2013 Mar 1. PMID: 23457410; PMCID: PMC3615197.
- ³⁵⁸ Olbers T, Björkman S, Lindroos A, Maleckas A, Lönn L, Sjöström L, Lönroth H. Body composition, dietary intake, and energy expenditure after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic vertical banded gastroplasty: a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):715-22. doi: 10.1097/01.sla.0000218085.25902.f8. PMID: 17060764; PMCID: PMC1856598.
- ³⁵⁹ Ochner CN, Kwok Y, Conceição E, Pantazatos SP, Puma LM, Carnell S, Teixeira J, Hirsch J, Geliebter A. Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery. *Ann Surg*. 2011 Mar;253(3):502-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318203a289. PMID: 21169809; PMCID: PMC3128512.
- ³⁶⁰ Ullrich J, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Hallschmid M, Schultes B. The hedonic drive to consume palatable foods appears to be lower in gastric band carriers than in severely obese patients who have not undergone a bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013 Apr;23(4):474-9. doi: 10.1007/s11695-012-0818-6. PMID: 23179243.
- ³⁶¹ Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Sandoval DA, Stefater MA, Woods SC, Benoit SC, Seeley RJ. The effect of vertical sleeve gastrectomy on food choice in rats. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb;37(2):288-95. doi: 10.1038/ijo.2012.18. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334194; PMCID: PMC3355245.
- ³⁶² Chambers AP, Wilson-Perez HE, McGrath S, Grayson BE, Ryan KK, D'Alessio DA, Woods SC, Sandoval DA, Seeley RJ. Effect of vertical sleeve gastrectomy on food selection and satiation in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Oct 15;303(8):E1076-84. doi: 10.1152/ajpendo.00211.2012. Epub 2012 Aug 28. PMID: 22932782; PMCID: PMC3469608.
- ³⁶³ Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*. 2009 Jun;150(6):2518-25. doi: 10.1210/en.2009-0367. Epub 2009 Apr 16. PMID: 19372197.

- ³⁶⁴ Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg.* 2006 Nov;244(5):741-9. doi: 10.1097/01.sla.0000224726.61448.1b. PMID: 17060767; PMCID: PMC1856597.
- ³⁶⁵ Schouten R, Rijs CS, Bouvy ND, Hameeteman W, Koek GH, Janssen IM, Greve JW. A multicenter, randomized efficacy study of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner for presurgical weight loss prior to bariatric surgery. *Ann Surg.* 2010 Feb;251(2):236-43. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bdfbfb. PMID: 19858703.
- ³⁶⁶ Cummings BP, Strader AD, Stanhope KL, Graham JL, Lee J, Raybould HE, Baskin DG, Havel PJ. Ileal interposition surgery improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in the UCD-T2DM rat. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2437-46, 2446.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.005. Epub 2010 Mar 10. PMID: 20226188; PMCID: PMC2883638.
- ³⁶⁷ Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, Kuganolipava S, Alaghband-Zadeh J, Mahon D, Bekker JH, Ghati MA, Bloom SR, Walters JR, Welbourn R, le Roux CW. The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control. *Endocrinology.* 2012 Aug;153(8):3613-9. doi: 10.1210/en.2011-2145. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22673227; PMCID: PMC3404349.
- ³⁶⁸ Stefater MA, Sandoval DA, Chambers AP, Wilson-Pérez HE, Hofmann SM, Jandacek R, Tso P, Woods SC, Seeley RJ. Sleeve gastrectomy in rats improves postprandial lipid clearance by reducing intestinal triglyceride secretion. *Gastroenterology.* 2011 Sep;141(3):939-949.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.008. Epub 2011 May 18. PMID: 21699773; PMCID: PMC3163733.
- ³⁶⁹ Ogundare M, Theofilopoulos S, Lockhart A, Hall LJ, Arenas E, Sjövall J, Brenton AG, Wang Y, Griffiths WJ. Cerebrospinal fluid steroidomics: are bioactive bile acids present in brain? *J Biol Chem.* 2010 Feb 12;285(7):4666-79. doi: 10.1074/jbc.M109.086678. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19996111; PMCID: PMC2836072.
- ³⁷⁰ Ryan KK, Kohli R, Gutierrez-Aguilar R, Gaitonde SG, Woods SC, Seeley RJ. Fibroblast growth factor-19 action in the brain reduces food intake and body weight and improves glucose tolerance in male rats. *Endocrinology.* 2013 Jan;154(1):9-15. doi: 10.1210/en.2012-1891. Epub 2012 Nov 26. PMID: 23183168; PMCID: PMC3529386.
- ³⁷¹ Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1027-31. doi: 10.1038/nature05414. PMID: 17183312.
- ³⁷² Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013 Sep 6;341(6150):1241214. doi: 10.1126/science.1241214. PMID: 24009397; PMCID: PMC3829625.
- ³⁷³ Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, Parameswaran P, Crowell MD, Wing R, Rittmann BE, Krajmalnik-Brown R. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Feb 17;106(7):2365-70. doi: 10.1073/pnas.0812600106. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19164560; PMCID: PMC2629490.
- ³⁷⁴ Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013 Mar 27;5(178):178ra41. doi: 10.1126/scitranslmed.3005687. PMID: 23536013; PMCID: PMC3652229.
- ³⁷⁵ Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *J Diabetes Sci Technol.* 2011 Sep 1;5(5):1263-82. doi: 10.1177/193229681100500536. PMID: 22027328; PMCID: PMC3208891.
- ³⁷⁶ Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2548-56. doi: 10.1210/jc.2004-0395. PMID: 15181022.
- ³⁷⁷ Ionut V, Burch M, Youdim A, Bergman RN. Gastrointestinal hormones and bariatric surgery-induced weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Jun;21(6):1093-103. doi: 10.1002/oby.20364. PMID: 23512841; PMCID: PMC4423817.

- ³⁷⁸ Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *J Endocrinol Invest.* 2019 Feb;42(2):117-128. doi: 10.1007/s40618-018-0892-2. Epub 2018 May 5. PMID: 29730732; PMCID: PMC6394763.
- ³⁷⁹ Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, Buchwald H, Scopinaro N. IFSO Worldwide Survey 2016: Primary, Endoluminal, and Revisional Procedures. *Obes Surg.* 2018 Dec;28(12):3783-3794. doi: 10.1007/s11695-018-3450-2. PMID: 30121858.
- ³⁸⁰ Verhulst PJ, Depoortere I. Ghrelin's second life: from appetite stimulator to glucose regulator. *World J Gastroenterol.* 2012 Jul 7;18(25):3183-95. doi: 10.3748/wjg.v18.i25.3183. PMID: 22783041; PMCID: PMC3391754.
- ³⁸¹ Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Saganuma 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 Nov;141(11):4255-61. doi: 10.1210/endo.141.11.7757. PMID: 11089560.
- ³⁸² Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, Shirakami G, Usui T, Shimatsu A, Doi K, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Oct;86(10):4753-8. doi: 10.1210/jcem.86.10.7885. PMID: 11600536.
- ³⁸³ Hosoda H, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Mol Interv.* 2002 Dec;2(8):494-503. doi: 10.1124/mi.2.8.494. PMID: 14993401.
- ³⁸⁴ Goebel-Stengel M, Hofmann T, Elbelt U, Teuffel P, Ahnis A, Kobelt P, Lambrecht NW, Klapp BF, Stengel A. The ghrelin activating enzyme ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) is present in human plasma and expressed dependent on body mass index. *Peptides.* 2013 May;43:13-9. doi: 10.1016/j.peptides.2013.02.011. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23454172.
- ³⁸⁵ Muccioli G, Baragli A, Granata R, Papotti M, Ghigo E. Heterogeneity of ghrelin/growth hormone secretagogue receptors. Toward the understanding of the molecular identity of novel ghrelin/GHS receptors. *Neuroendocrinology.* 2007;86(3):147-64. doi: 10.1159/000105141. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17622734.
- ³⁸⁶ Leung PK, Chow KB, Lau PN, Chu KM, Chan CB, Cheng CH, Wise H. The truncated ghrelin receptor polypeptide (GHS-R1b) acts as a dominant-negative mutant of the ghrelin receptor. *Cell Signal.* 2007 May;19(5):1011-22. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.11.011. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17229547.
- ³⁸⁷ Kiewiet RM, van Aken MO, van der Weerd K, Uitterlinden P, Themmen AP, Hofland LJ, de Rijke YB, Delhanty PJ, Ghigo E, Abribat T, van der Lely AJ. Effects of acute administration of acylated and unacylated ghrelin on glucose and insulin concentrations in morbidly obese subjects without overt diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2009 Oct;161(4):567-73. doi: 10.1530/EJE-09-0339. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19628651.
- ³⁸⁸ Ye J, Hao Z, Mumphy MB, Townsend RL, Patterson LM, Stylopoulos N, Münzberg H, Morrison CD, Drucker DJ, Berthoud HR. GLP-1 receptor signaling is not required for reduced body weight after RYGB in rodents. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014 Mar 1;306(5):R352-62. doi: 10.1152/ajpregu.00491.2013. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24430883; PMCID: PMC3949077.
- ³⁸⁹ Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tennoune N, Coëffier M, Claeysens S, do Rego JC, Déchelotte P, Inui A, Fetsosov SO. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun.* 2013;4:2685. doi: 10.1038/ncomms3685. PMID: 24158035; PMCID: PMC3826639.
- ³⁹⁰ Ibrahim Abdalla MM. Ghrelin - Physiological Functions and Regulation. *Eur Endocrinol.* 2015 Aug;11(2):90-95. doi: 10.17925/EE.2015.11.02.90. Epub 2015 Aug 19. PMID: 29632576; PMCID: PMC5819073.
- ³⁹¹ Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab.* 2015 Mar 21;4(6):437-60. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005. PMID: 26042199; PMCID: PMC4443295.

- ³⁹² Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, Bloom SR. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29(9):1130-6. doi: 10.1038/sj.ijo.0803001. PMID: 15917842.
- ³⁹³ 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 Aug;50(8):1714-9. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714. PMID: 11473029.
- ³⁹⁴ Koliaki C, Kokkinos A, Tentolouris N, Katsilambros N. The effect of ingested macronutrients on postprandial ghrelin response: a critical review of existing literature data. *Int J Pept*. 2010;2010:710852. doi: 10.1155/2010/710852. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20798765; PMCID: PMC2925100.
- ³⁹⁵ Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001 Apr;50(4):707-9. doi: 10.2337/diabetes.50.4.707. PMID: 11289032.
- ³⁹⁶ Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):669-73. PMID: 11720888.
- ³⁹⁷ Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2002 May 23;346(21):1623-30. doi: 10.1056/NEJMoa012908. PMID: 12023994.
- ³⁹⁸ Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL, Williams NI. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal-weight young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2659-64. doi: 10.1210/jc.2003-031471. PMID: 15181038.
- ³⁹⁹ Morpurgo PS, Resnik M, Agosti F, Cappiello V, Sartorio A, Spada A. Ghrelin secretion in severely obese subjects before and after a 3-week integrated body mass reduction program. *J Endocrinol Invest*. 2003 Aug;26(8):723-7. doi: 10.1007/BF03347353. PMID: 14669825.
- ⁴⁰⁰ Kim HJ, Lee S, Kim TW, Kim HH, Jeon TY, Yoon YS, Oh SW, Kwak H, Lee JG. Effects of exercise-induced weight loss on acylated and unacylated ghrelin in overweight children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar;68(3):416-22. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03058.x. Epub 2007 Sep 19. PMID: 17888020.
- ⁴⁰¹ Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*. 1987 Dec 5;2(8571):1300-4. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91194-9. PMID: 2890903.
- ⁴⁰² Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006. PMID: 17928588.
- ⁴⁰³ Holst JJ. Incretin hormones and the satiation signal. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Sep;37(9):1161-8. doi: 10.1038/ijo.2012.208. Epub 2013 Jan 8. PMID: 23295502; PMCID: PMC3768099.
- ⁴⁰⁴ Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev*. 2017 Jan;97(1):411-463. doi: 10.1152/physrev.00031.2014. Erratum in: *Physiol Rev*. 2017 Jul 1;97(3):1229. PMID: 28003328; PMCID: PMC6151490.
- ⁴⁰⁵ Elliott RM, Morgan LM, Tredger JA, Deacon S, Wright J, Marks V. Glucagon-like peptide-1 (7-36)amide and glucose-dependent insulintropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol*. 1993 Jul;138(1):159-66. doi: 10.1677/joe.0.1380159. PMID: 7852887.
- ⁴⁰⁶ Lean ME, Malkova D. Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? *Int J Obes (Lond)*. 2016 Apr;40(4):622-32. doi: 10.1038/ijo.2015.220. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26499438; PMCID: PMC4827002.

- ⁴⁰⁷ Guida C, Ramracheya R. PYY, a Therapeutic Option for Type 2 Diabetes? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020 Jan 22;13:1179551419892985. doi: 10.1177/1179551419892985. PMID: 32030069; PMCID: PMC6977199.
- ⁴⁰⁸ Glavas MM, Grayson BE, Allen SE, Copp DR, Smith MS, Cowley MA, Grove KL. Characterization of brainstem peptide YY (PYY) neurons. *J Comp Neurol*. 2008 Jan 10;506(2):194-210. doi: 10.1002/cne.21543. PMID: 18022952.
- ⁴⁰⁹ Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides*. 2002 Feb;23(2):251-61. doi: 10.1016/s0196-9781(01)00601-5. PMID: 11825640.
- ⁴¹⁰ Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Jun;994:162-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03176.x. PMID: 12851312.
- ⁴¹¹ Manning S, Batterham RL. The role of gut hormone peptide YY in energy and glucose homeostasis: twelve years on. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:585-608. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170404. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24188711.
- ⁴¹² Guelfi KJ, Donges CE, Duffield R. Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. *Metabolism*. 2013 Feb;62(2):235-43. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.002. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22959499.
- ⁴¹³ Shah M, Vella A. Effects of GLP-1 on appetite and weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Sep;15(3):181-7. doi: 10.1007/s1154-014-9289-5. PMID: 24811133; PMCID: PMC4119845.
- ⁴¹⁴ Pournaras DJ, Le Roux CW. The effect of bariatric surgery on gut hormones that alter appetite. *Diabetes Metab*. 2009 Dec;35(6 Pt 2):508-12. doi: 10.1016/S1262-3636(09)73457-3. PMID: 20152735.
- ⁴¹⁵ Xu HC, Pang YC, Chen JW, Cao JY, Sheng Z, Yuan JH, Wang R, Zhang CS, Wang LX, Dong J. Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Ghrelin Levels After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2019 Apr;29(4):1343-1351. doi: 10.1007/s11695-018-03686-3. Erratum in: *Obes Surg*. 2019 Apr 10;: PMID: 30684171.
- ⁴¹⁶ Oliván B, Teixeira J, Bose M, Bawa B, Chang T, Summe H, Lee H, Laferrère B. Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY3-36 levels. *Ann Surg*. 2009 Jun;249(6):948-53. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a6cdbo. PMID: 19474685; PMCID: PMC2845170.
- ⁴¹⁷ Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, Drewe J, von Flüe M, Beglinger C. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009 Aug;250(2):234-41. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181ae32e3. PMID: 19638921.
- ⁴¹⁸ Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, Kern B, von Fluee M, Beglinger C. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obes Surg*. 2012 May;22(5):740-8. doi: 10.1007/s11695-012-0622-3. PMID: 22354457; PMCID: PMC3319900.
- ⁴¹⁹ Nosso G, Griffo E, Cotugno M, Saldamacchia G, Lupoli R, Pacini G, Riccardi G, Angrisani L, Capaldo B. Comparative Effects of Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy on Glucose Homeostasis and Incretin Hormones in Obese Type 2 Diabetic Patients: A One-Year Prospective Study. *Horm Metab Res*. 2016 May;48(5):312-7. doi: 10.1055/s-0041-111505. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26788926.
- ⁴²⁰ McCarty TR, Jirapinyo P, Thompson CC. Effect of Sleeve Gastrectomy on Ghrelin, GLP-1, PYY, and GIP Gut Hormones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2020 Jul;272(1):72-80. doi: 10.1097/SLA.0000000000003614. PMID: 31592891.
- ⁴²¹ Alamuddin N, Vetter ML, Ahima RS, Hesson L, Ritter S, Minnick A, Faulconbridge LF, Allison KC, Sarwer DB, Chittams J, Williams NN, Hayes MR, Loughhead JW, Gur R, Wadden TA. Changes in Fasting and Prandial Gut and Adiposity Hormones Following Vertical Sleeve Gastrectomy or Roux-en-Y-Gastric Bypass: an 18-Month Prospective Study. *Obes Surg*. 2017 Jun;27(6):1563-1572. doi: 10.1007/s11695-016-2505-5. PMID: 28004304.

- ⁴²² Gu L, Lin K, Du N, Ng DM, Lou D, Chen P. Differences in the effects of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on gut hormones: systematic and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2021 Feb;17(2):444-455. doi: 10.1016/j.soard.2020.10.018. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33249084.
- ⁴²³ Chronaiou A, Tsoli M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obes Surg.* 2012 Nov;22(11):1761-70. doi: 10.1007/s11695-012-0738-5. Erratum in: *Obes Surg.* 2013 Mar;23(3):425. PMID: 22911148.
- ⁴²⁴ Jirapinyo P, Jin DX, Qazi T, Mishra N, Thompson CC. A Meta-Analysis of GLP-1 After Roux-En-Y Gastric Bypass: Impact of Surgical Technique and Measurement Strategy. *Obes Surg.* 2018 Mar;28(3):615-626. doi: 10.1007/s11695-017-2913-1. PMID: 28871519.
- ⁴²⁵ Laferrère B. Effect of gastric bypass surgery on the incretins. *Diabetes Metab.* 2009 Dec;35(6 Pt 2):513-7. doi: 10.1016/S1262-3636(09)73458-5. PMID: 20152736; PMCID: PMC2842993.
- ⁴²⁶ Min T, Prior SL, Churm R, Dunseath G, Barry JD, Stephens JW. Effect of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy on Static and Dynamic Measures of Glucose Homeostasis and Incretin Hormone Response 4-Years Post-Operatively. *Obes Surg.* 2020 Jan;30(1):46-55. doi: 10.1007/s11695-019-04116-8. PMID: 31377992.
- ⁴²⁷ Harvey EJ, Arroyo K, Korner J, Inabnet WB. Hormone changes affecting energy homeostasis after metabolic surgery. *Mt Sinai J Med.* 2010 Sep-Oct;77(5):446-65. doi: 10.1002/msj.20203. PMID: 20960548.
- ⁴²⁸ Yan W, Polidori D, Yieh L, Di J, Wu X, Moreno V, Li L, Briscoe CP, Shankley N, Dohm GL, Pories WJ. Effects of meal size on the release of GLP-1 and PYY after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese subjects with or without type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2014 Nov;24(11):1969-74. doi: 10.1007/s11695-014-1316-9. PMID: 24972682.
- ⁴²⁹ Nannipieri M, Baldi S, Mari A, Colligiani D, Guarino D, Camastra S, Barsotti E, Berta R, Moriconi D, Bellini R, Anselmino M, Ferrannini E. Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Nov;98(11):4391-9. doi: 10.1210/jc.2013-2538. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24057293.
- ⁴³⁰ Chambers AP, Kirchner H, Wilson-Perez HE, Willency JA, Hale JE, Gaylinn BD, Thorner MO, Pfluger PT, Gutierrez JA, Tschöp MH, Sandoval DA, Seeley RJ. The effects of vertical sleeve gastrectomy in rodents are ghrelin independent. *Gastroenterology.* 2013 Jan;144(1):50-52.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.009. Epub 2012 Sep 17. PMID: 22995675; PMCID: PMC3752595.
- ⁴³¹ Wilson-Pérez HE, Chambers AP, Ryan KK, Li B, Sandoval DA, Stoffers D, Drucker DJ, Pérez-Tilve D, Seeley RJ. Vertical sleeve gastrectomy is effective in two genetic mouse models of glucagon-like Peptide 1 receptor deficiency. *Diabetes.* 2013 Jul;62(7):2380-5. doi: 10.2337/db12-1498. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23434938; PMCID: PMC3712071.
- ⁴³² Boland B, Mumphrey MB, Hao Z, Gill B, Townsend RL, Yu S, Münzberg H, Morrison CD, Trevaskis JL, Berthoud HR. The PYY/Y2R-Deficient Mouse Responds Normally to High-Fat Diet and Gastric Bypass Surgery. *Nutrients.* 2019 Mar 10;11(3):585. doi: 10.3390/nu11030585. PMID: 30857366; PMCID: PMC6471341.
- ⁴³³ Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmühler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, Prager G. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obes Surg.* 2010 May;20(5):535-40. doi: 10.1007/s11695-009-0066-6. Epub 2010 Jan 22. PMID: 20094819.
- ⁴³⁴ le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, Lönroth H, Fändriks L, Ghatei MA, Bloom SR, Olbers T. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2007 Nov;246(5):780-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e3180caa3e3. PMID: 17968169.
- ⁴³⁵ Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, Worm D, Hartmann B, Rehfeld JF, Damgaard M, Madsen JL, Madsbad S, Holst JJ, Hansen DL. Gut

hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Nov;37(11):1452-9. doi: 10.1038/ijo.2013.15. Epub 2013 Feb 19. PMID: 23419600.

⁴³⁶ de Hollanda A, Jiménez A, Corcelles R, Lacy AM, Patrascioiu I, Vidal J. Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Sep-Oct;10(5):814-9. doi: 10.1016/j.soard.2014.01.022. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24969090.

⁴³⁷ de Hollanda A, Casals G, Delgado S, Jiménez A, Viaplana J, Lacy AM, Vidal J. Gastrointestinal Hormones and Weight Loss Maintenance Following Roux-en-Y Gastric Bypass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Dec;100(12):4677-84. doi: 10.1210/jc.2015-3065. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26505823.

⁴³⁸ Santo MA, Riccioppo D, Pajecki D, Kawamoto F, de Cleve R, Antonangelo L, Marçal L, Cecconello I. Weight Regain After Gastric Bypass: Influence of Gut Hormones. *Obes Surg*. 2016 May;26(5):919-25. doi: 10.1007/s11695-015-1908-z. PMID: 26450709.

⁴³⁹ Sima E, Webb DL, Hellström PM, Sundbom M. Non-responders After Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity: Peptide Hormones and Glucose Homeostasis. *Obes Surg*. 2019 Dec;29(12):4008-4017. doi: 10.1007/s11695-019-04089-8. PMID: 31338735.

⁴⁴⁰ Kittah E, Camilleri M, Jensen MD, Vella A. A Pilot Study Examining the Effects of GLP-1 Receptor Blockade Using Exendin-(9,39) on Gastric Emptying and Caloric Intake in Subjects With and Without Bariatric Surgery. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020 Nov;18(9):406-412. doi: 10.1089/met.2020.0049. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32833560; PMCID: PMC7698854.

⁴⁴¹ Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989. doi: 10.1056/NEJMoa2032183. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33567185.

⁴⁴² Rye P, Modi R, Cawsey S, Sharma AM. Efficacy of High-Dose Liraglutide as an Adjunct for Weight Loss in Patients with Prior Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2018 Nov;28(11):3553-3558. doi: 10.1007/s11695-018-3393-7. PMID: 30022424.

⁴⁴³ Svane MS, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Dirksen C, Nielsen S, Kristiansen VB, Toräng S, Wewer Albrechtsen NJ, Rehfeld JF, Hartmann B, Madsbad S, Holst JJ. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Nov;40(11):1699-1706. doi: 10.1038/ijo.2016.121. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27434221.

⁴⁴⁴ Williams DL, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin regulation of the anorexic response to glucagon-like peptide-1 receptor stimulation. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3387-93. doi: 10.2337/db06-0558. PMID: 17130484.

⁴⁴⁵ Nielsen MS, Ritz C, Wewer Albrechtsen NJ, Holst JJ, le Roux CW, Sjödin A. Oxyntomodulin and Glicentin May Predict the Effect of Bariatric Surgery on Food Preferences and Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgaa061. doi: 10.1210/clinem/dgaa061. PMID: 32016415.

⁴⁴⁶ Patrício BG, Morais T, Guimarães M, Veedefald S, Hartmann B, Hilsted L, Holst JJ, Nora M, Monteiro MP. Gut hormone release after gastric bypass depends on the length of the biliopancreatic limb. *Int J Obes (Lond)*. 2019 May;43(5):1009-1018. doi: 10.1038/s41366-018-0117-y. Epub 2018 May 24. PMID: 29795464.

⁴⁴⁷ Holst JJ, Madsbad S, Bojsen-Møller KN, Svane MS, Jørgensen NB, Dirksen C, Martinussen C. Mechanisms in bariatric surgery: Gut hormones, diabetes resolution, and weight loss. *Surg Obes Relat Dis*. 2018 May;14(5):708-714. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.003. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29776493; PMCID: PMC5974695.

⁴⁴⁸ Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2016 Mar;77:28-37. doi: 10.1016/j.peptides.2015.08.013. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26344355.

-
- ⁴⁴⁹ Kehagias I, Spyropoulos C, Karamanakos S, Kalfarentzos F. Efficacy of sleeve gastrectomy as sole procedure in patients with clinically severe obesity (BMI ≤ 50 kg/m²). *Surg Obes Relat Dis*. 2013 May-Jun;9(3):363-9. doi: 10.1016/j.soard.2011.12.011. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22342326.
- ⁴⁵⁰ Kalfarentzos F, Skroubis G, Karamanakos S, Argentou M, Mead N, Kehagias I, Alexandrides TK. Biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass and long limbs: advances in surgical treatment for super-obesity. *Obes Surg*. 2011 Dec;21(12):1849-58. doi: 10.1007/s11695-011-0532-9. PMID: 21984052.
- ⁴⁵¹ Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug 20;388(10046):776-86. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30175-1. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27423262; PMCID: PMC4995441.
- ⁴⁵² Dar MS, Chapman WH 3rd, Pender JR, Drake AJ 3rd, O'Brien K, Tanenberg RJ, Dohm GL, Pories WJ. GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)? *Obes Surg*. 2012 Jul;22(7):1077-83. doi: 10.1007/s11695-012-0624-1. PMID: 22419108.
- ⁴⁵³ Abu Dayyeh BK, Jirapinyo P, Thompson CC. Plasma Ghrelin Levels and Weight Regain After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg*. 2017 Apr;27(4):1031-1036. doi: 10.1007/s11695-016-2418-3. PMID: 27966064.
- ⁴⁵⁴ Tsoli M, Chronaiou A, Kehagias I, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Hormone changes and diabetes resolution after biliopancreatic diversion and laparoscopic sleeve gastrectomy: a comparative prospective study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Sep-Oct;9(5):667-77. doi: 10.1016/j.soard.2012.12.006. Epub 2013 Jan 13. PMID: 23466015.
- ⁴⁵⁵ Meguid MM, Glade MJ, Middleton FA. Weight regain after Roux-en-Y: a significant 20% complication related to PYY. *Nutrition*. 2008 Sep;24(9):832-42. doi: 10.1016/j.nut.2008.06.027. PMID: 18725080.
- ⁴⁵⁶ Billiauws L, Joly F. Emerging treatments for short bowel syndrome in adult patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;13(3):241-246. doi: 10.1080/17474124.2019.1569514. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30791759.