

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διευθυντής: Καθηγητής Φ. Καλφαρέντζος

**«Αποτελέσματα και επιπλοκές της
χολοπαγκρεατικής εκτροπής με
γαστρική παράκαμψη Roux-Y στην
αντιμετώπιση ασθενών με δείκτη
σωματικής μάζας ≥ 50 »**

ΣΠΥΡΟΣ ΠΑΠΑΔΟΥΛΑΣ

Αγγειοχειρουργός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΤΡΑ 2004

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθ. Φ. Καλφαρέντζος

Επιβλέπων Καθηγητής

Καθ. Ε. Τζωρακολευθεράκης

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Αν. Καθ. Θ. Αλεξανδρίδης

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καθηγητής Φ. Καλφαρέντζος

Επιβλέπων Καθηγητής

Καθ. Ε. Τζωρακολευθεράκης

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Αν. Καθ. Θ. Αλεξανδρίδης

Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Καθηγητής Δ. Δουγένης

Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Επικ. Καθηγητής Χ. Γώγος

Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Επικ. Καθηγητής Κ. Βαγενάς

Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Λέκτορας Γ. Σκρουμπής

Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I. Εισαγωγή	11
II. Ορισμός της παχυσαρκίας- Ταξινόμηση	12
1. Με βάση το BMI	12
2. Με βάση την κατανομή του λίπους	16
III. Επίπτωση	17
IV. Αιτιολογία	19
V. Συνοδές παθήσεις της νοσογόνου παχυσαρκίας λόγω:	
1. Αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης	30
2. Στατικής υπερφόρτισης	35
3. Μεταβολικών διαταραχών	36
4. Συνδυασμού των ανωτέρω παραγόντων	42
VI. Συντηρητική Θεραπεία	53
1. Δίαιτα	53
2. Άσκηση	55
3. Τροποποίηση συμπεριφοράς	57
4. Φαρμακευτική αγωγή	57
VII. Χειρουργική Θεραπεία	61
1. Επεμβάσεις δυσαπορρόφησης	61
2. Επεμβάσεις που συνδυάζουν περιορισμό στη λήψη τροφής και δυσαπορρόφηση	67
3. Περιοριστικές επεμβάσεις	75
4. Λαπαροσκοπικές τεχνικές	79
5. Άλλες τεχνικές	81
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
I. Υλικό	85
II. Μέθοδοι	88
III. Αποτελέσματα	94
IV. Συζήτηση	136
V. Συμπέρασμα	167
Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	168
Δ. SUMMARY	170
Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	171

Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι αποτέλεσμα της συλλογικής προσπάθειας που λαμβάνει χώρα την τελευταία δεκαετία στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών. Η Μονάδα Τεχνητής Διατροφής και Νοσογόνου Παχυσαρκίας ιδρύθηκε το 1991 από τον καθηγητή κ. Φ. Καλφαρέντζο, με σκοπό την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία στον Ελλαδικό χώρο, που όπως φαίνεται επιτυγχάνεται μόνο με τη χειρουργική οδό.

Θέλω θερμά να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Φ. Καλφαρέντζο, όχι μόνο για τη βοήθειά του στην ολοκλήρωση της παρούσης διατριβής, αλλά και για την ουσιαστική συμβολή του στην εκπαίδευσή μου στη χειρουργική.

Ευχαριστώ, επίσης, το Λέκτορα Χειρουργικής κ. Γ. Σκρουμπή για τη βασική βοήθεια που μου προσέφερε στην εκτίμηση και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Ευχαριστώ τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής για τη συμβολή τους στη διόρθωση και στην τελική διαμόρφωση της μελέτης.

Ευχαριστώ, τέλος, τη διαιτολόγο κ. Nancy Mead καθώς και τη νοσηλεύτρια κ. Λουκίδη Αγγελική για τη βοήθειά τους στη συλλογή των απαραίτητων στοιχείων της μελέτης.

Παπαδούλας Σπύρος

Πάτρα 2004



" Οι λουόμενες ". Pierre-Auguste Renoir (1841-1919)

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I. Εισαγωγή

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα υγείας. Η επίπτωσή της αυξάνει όλο και περισσότερο στις μέρες μας, κάνοντας την εμφάνιση της, όχι μόνο στις δυτικές κοινωνίες, αλλά και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Στις Ην. Πολιτείες αποτελεί το κυριότερο πρόβλημα θρέψης. Η παλιότερη άποψη ότι η παχυσαρκία οφείλεται στην αυξημένη πρόσληψη τροφής δεν ισχύει πλέον, καθ' ότι φαίνεται ότι είναι αποτέλεσμα επίδρασης πολλών παραγόντων, τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών. Αν και ο ίδιος ο λιπώδης ιστός αποτελεί μια "αποθήκη ενέργειας", που μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιόδους υποσιτισμού, λόγω έλλειψης τροφής, εντούτοις η υπερβολική εναπόθεσή του στο σώμα μπορεί να έχει δραματικά αποτελέσματα. Η βαρύτητα της παχυσαρκίας εκτιμάται με το δείκτη σωματικής μάζας (Body Mass Index, BMI, kg/m^2). Νοσογόνος παχυσαρκία ορίζεται ως $\text{BMI} \geq 40\text{kg/m}^2$ και η συμβολή της στην εμφάνιση πολλών παθολογικών καταστάσεων, που οδηγούν σε υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και σε μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης θεωρείται πλέον αναμφισβήτητη. Δείκτης σωματικής μάζας μεγαλύτερος ή ίσος του 50kg/m^2 , ($\text{BMI} \geq 50\text{kg/m}^2$), θεωρείται ως μια κατάσταση ιδιαίτερα απειλητική για τη ζωή (superobesity). Στη πραγματικότητα, επειδή υπάρχει καθυστέρηση ανάμεσα στην εμφάνιση της παχυσαρκίας και στην ανάπτυξη νοσηρότητας, το ακριβές αντίκτυπο αυτής της επιδημίας στην κοινωνία δεν έχει πλήρως εκτιμηθεί [1]. Την τελευταία δεκαετία καταβάλλονται προσπάθειες, από τους δημόσιους φορείς υγείας στην ενημέρωση του κοινού για τη μεγάλη σημασία της υποθερμιδικής διαίτας και άσκησης. Η θεραπεία της παχυσαρκίας αποτελεί πρόκληση για γιατρούς πολλών ειδικοτήτων. Φαίνεται όμως ότι η χειρουργική θεραπεία αποτελεί την τελική και μόνιμη λύση.

II. Ορισμός - Ταξινόμηση

Αν και η λέξη "παχυσαρκία" προέρχεται από το Λατινικό όρο "to onereat", σήμερα ως παχυσαρκία ορίζεται "η νόσος που χαρακτηρίζεται από αύξηση του λιπώδους ιστού του σώματος". Με βάση τον ορισμό αυτό, η παχυσαρκία συνδυάζεται άμεσα με την ποσότητα λίπους του σώματος, όχι με το βάρος, ούτε με το επιθυμητό βάρος, ούτε με το μέγεθος του σώματος. Επίσης, χαρακτηρίζεται ως νόσος και όχι σαν κοσμητική παρέκκλιση, ατέλεια της προσωπικότητας ή διαταραχή της συμπεριφοράς. Δυστυχώς, στην καθημερινή πρακτική δεν υπάρχει απόλυτη μέθοδος μέτρησης του λίπους, διότι απαιτούνται εξεζητημένες συσκευές (in vivo neutron activation analysis).

Οι όροι "υπέρβαρος" και "παχύσαρκος" χρησιμοποιήθηκαν, αρχικά, από τις ασφαλιστικές εταιρείες. Για δεδομένο ύψος του ατόμου, είχε υπολογιστεί μια τιμή "ιδανικού βάρους", όπου ο κίνδυνος νοσηρότητας ήταν μικρός. Το υπερβάλλον βάρος θεωρείτο δείκτης αυξημένης νοσηρότητας. Οι πιο γνωστοί πίνακες είναι της Metropolitan Life Insurance Company (πίνακας 1). Αυτοί οι πίνακες αν και είναι γνωστοί από τις αρχές του αιώνα, εντούτοις δεν χαρακτηρίζουν την παχυσαρκία ως νόσο. Αυτό έγινε για πρώτη φορά το 1960 από τον χειρουργό J. Howard Payne, ο οποίος εισήγαγε τον όρο "morbid obesity" (νοσογόνος παχυσαρκία), συμβουλεύοντας ταυτόχρονα χειρουργική αντιμετώπιση. Με βάση τους πίνακες αυτούς, η νοσογόνος παχυσαρκία ορίζεται ως αύξηση του βάρους μεγαλύτερη από 100 pounds (45.5 kg) του ιδανικού βάρους.

1. Ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το BMI:

Ο βαθμός της παχυσαρκίας εκτιμάται με το δείκτη σωματικής μάζας BMI (Body Mass Index) ή Quetelet index, που ορίζεται ως ο λόγος του βάρους του σώματος σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m. Εισήχθη το

ΑΝΔΡΕΣ		ΓΥΝΑΙΚΕΣ	
Ύψος (cm)	Ιδανικό βάρος (kg)	Ύψος (cm)	Ιδανικό βάρος (kg)
157.5	61.7	147.3	52.2
160.0	62.6	149.9	53.1
162.6	63.5	152.4	54.1
165.1	64.6	154.9	55.3
167.6	65.8	157.5	56.7
170.2	67.6	160.0	58.1
172.7	68.5	162.6	59.4
175.3	69.8	165.1	60.8
177.8	71.2	167.6	62.1
180.3	72.6	170.2	63.5
182.9	74.2	172.7	64.9
185.4	75.9	175.3	66.2
188.0	77.6	177.8	67.6
190.5	74.2	180.3	68.9
193.0	81.2	182.9	70.3

Πίνακας 1. Υπολογισμός του ιδανικού βάρους σε σχέση με το φύλο και το ύψος (Metropolitan Life Insurance).

1835 στο Βέλγιο από τον Quetelet [2] και συσχετίζεται πολύ καλά με την ποσότητα λίπους, όπως αυτό μετρήθηκε με εργαστηριακές τεχνικές.

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) το 1997 [3] και το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health, NIH) το 1998 [4] πρότειναν το BMI για μέτρηση της παχυσαρκίας. Στον πίνακα 2 φαίνεται αυτή η ταξινόμηση και το μέγεθος του κινδύνου σε κάθε επίπεδο.

Φυσιολογικές θεωρούνται οι τιμές από 18.5 ως 25 kg/m². Άτομα με BMI = 25-29.9 kg/m² θεωρούνται υπέρβαρα και έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Άτομα με BMI ≥ 30 kg/m² θεωρούνται παχύσαρκα και έχουν αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τα υπέρβαρα άτομα. Διακρίνονται 3 κλάσεις παχυσαρκίας. Η κλάση III αποκαλείται νοσογόνος και ορίζεται ως BMI ≥ 40 kg/m². Ονομάζεται

	Βαθμός Παχυσαρκίας	BMI (kg/m ²)	Κίνδυνος
Αδύνατα	—	≤18.5	Μειωμένος
Φυσιολογικά	—	18.5-24.9	Φυσιολογικός
Υπέρβαρα	—	25-29.9	Αυξημένος
Παχύσαρκα	I	30-34.9	Υψηλός
	II	35-39.9	Πολύ υψηλός
	III	≥40	Εξαιρετικά υψηλός

Πίνακας 2. Συσχέτιση του κινδύνου νοσηρότητας με το δείκτη σωματικής μάζας BMI.

έτσι, γιατί χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προβλημάτων υγείας, απότοκων της παχυσαρκίας. Όταν συνυπάρχει τουλάχιστον μια από αυτές τις καταστάσεις, ο ορισμός τίθεται και για $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$. Οι πιο συχνές είναι υπέρταση, διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, καρδιαγγειακή νόσος κλπ.

Τελευταία, έχει προστεθεί ως κλάση IV, μια ξεχωριστή κατηγορία νοσογόνου παχυσαρκίας, που περιλαμβάνει τους ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ (superobesity). Αυτό έγινε λόγω του εξαιρετικά απειλητικού κινδύνου που διατρέχουν αυτοί οι ασθενείς.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι στην εκτίμηση του κινδύνου, εκτός από το δείκτη σωματικής μάζας, παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες όπως η κατανομή του λίπους, η φυσική κατάσταση (level of fitness), η εθνικότητα και η ανάκτηση βάρους μετά την ενηλικίωση [5].

Ασθενείς με BMI $\geq 50\text{kg/m}^2$ (superobese)

Όπως αναφέρθηκε, οι ασθενείς με BMI $\geq 50\text{kg/m}^2$ ανήκουν σε μια ιδιαίτερη κατηγορία παχυσαρκίας (κλάση IV, superobesity). Οι ασθενείς αυτοί ζυγίζουν $> 225\%$ του ιδανικού τους βάρους. Η ανάγκη για τη διάκριση αυτή προήλθε από τη διαπίστωση ότι οι συνήθεις βαριατρικές επεμβάσεις αδυνατούσαν, συνήθως, να επαναφέρουν τους ασθενείς αυτούς σε επίπεδα φυσιολογικού βάρους. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ορισμένες ιδιαιτερότητες:

1. Παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό και σοβαρότητα συνοδών παθήσεων.
2. Το προσδόκιμο επιβίωσης είναι μικρό.
3. Το αίσθημα της βουλιμίας είναι πιο έντονο.
4. Οι άνδρες φθάνουν πιο εύκολα σ' αυτή την κατάσταση, επειδή αργούν περισσότερο από τις γυναίκες να ζητήσουν ιατρική βοήθεια.
5. Δύσκολα φθάνουν με τη χειρουργική οδό σε επίπεδα φυσιολογικού βάρους και γι' αυτό ορισμένοι θεωρούν ότι EWL: 50% σε 5 χρόνια είναι αποδεκτό αποτέλεσμα.
6. Παρά τη μικρότερη απώλεια βάρους με την εγχείρηση, τα συνοδά προβλήματα αυτών των ασθενών παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ύφεση ή βελτίωση.
7. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των περιοριστικού τύπου επεμβάσεων είναι απογοητευτικά.
8. Η δυσκολία στην απώλεια βάρους, σύμφωνα με μια θεωρία, οφείλεται στο γεγονός ότι, μετά τα 170 kg, η αύξηση του βάρους οφείλεται στην αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων, παρά του μεγέθους. Αυτό σημαίνει ότι, ακόμη και αν τα κύτταρα επιστρέψουν σε φυσιολογικό μέγεθος, ο ασθενής θα είναι υπέρβαρος [6, 7].

2. Ταξινόμηση με βάση την κατανομή του λίπους:

Διακρίνονται δυο τύποι παχυσαρκίας, η κεντρική ή σπλαχνική ή ανδρικού τύπου, όπου μεγάλη ποσότητα λίπους συσσωρεύεται στα σπλάχνα και στο επίπλουν και η περιφερική ή μηρών-γλουτών ή γυναικείου τύπου, όπου υπάρχει συσσώρευση λίπους στους γλουτούς ή / και στους μηρούς. Η πρώτη είναι πιο συχνή στους άνδρες και η δεύτερη στις γυναίκες. Η κεντρική παχυσαρκία συνοδεύεται με μεγαλύτερα ποσοστά νοσηρότητας, όπως διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και ισχαιμική καρδιακή νόσος [8].

III. Επίπτωση

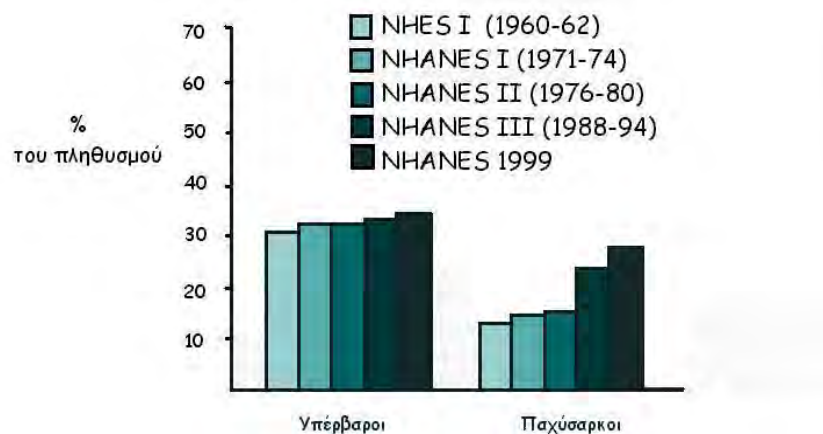
Η παχυσαρκία αποτελεί συχνό πρόβλημα υγείας σήμερα, εμφανιζόμενη κυρίως στις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες αλλά και σε υπανάπτυκτα κράτη. Υπολογίζεται ότι οι υπέρβαροι σ' όλον τον κόσμο φθάνουν περίπου τα 500 εκατομμύρια και οι παχύσαρκοι τα 250 εκατομμύρια. Στις Ην. Πολιτείες, όπου υπάρχουν και τα πιο επαρκή επιδημιολογικά δεδομένα, έχει λάβει διαστάσεις πραγματικής επιδημίας, καθώς το 1/4 με 1/3 του πληθυσμού θεωρούνται υπέρβαροι [9]. Συγκεκριμένα το 61% των ενηλίκων (ηλικίας 20-74 ετών) είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με ιδιαίτερη προτίμηση στις μεγαλύτερες ηλικίες και σε γυναίκες χαμηλού κοινωνικού επιπέδου (60% συχνότητα στις γυναίκες Αφρικανικής καταγωγής ηλικίας 45-75 ετών που ζουν στις Ην. Πολιτείες) [1, 10].

Τα τελευταία 20 χρόνια παρατηρήθηκε διπλασιασμός του αριθμού των παχύσαρκων ατόμων από 12.8% σε 27%, καθώς και αύξηση του αριθμού των υπέρβαρων από 30.5% σε 34% (Γραφική παράσταση 1) [11].

Ανάλογη αύξηση έχει παρατηρηθεί και στην επίπτωση της παχυσαρκίας στην παιδική ηλικία, όπου υπολογίζεται ότι το 10-15% των παιδιών και εφήβων (ηλικίας 6-17ετών) είναι υπέρβαρα [12].

Επίσης, παθήσεις που συνδυάζονταν με την παχυσαρκία των ενηλίκων, όπως ο διαβήτης τύπου 2, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας και η λιπώδης διήθηση του ήπατος, τώρα εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα και στα παιδιά [13]. Ένα παχύσαρκο παιδί έχει αυξημένες πιθανότητες να γίνει παχύσαρκος ενήλικας με συνοδά προβλήματα [14, 15].

Από οικονομικής πλευράς η παχυσαρκία ευθύνεται για το 2 - 7% των δαπανών υγείας στις δυτικές χώρες σήμερα.



Γραφική παράσταση 1. Επίπτωση των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων στις Ην.Πολιτείες από το 1960. Δεδομένα από National Health Examination Survey I (NHES I), National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I) καθώς και NHANES II, III και 1999 (Τροποποιημένο από: Flegal K et al. Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960-1994. Int J Obes 1998; 22: 39-47).

IV. Αιτιολογία

Αν και ο βασικός μηχανισμός της παχυσαρκίας είναι διαταραχή του ισοζυγίου μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσης θερμίδων, εντούτοις οι αιτίες της είναι σύνθετες και πολυπαραγοντικές. Οι παράγοντες που εμπλέκονται είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί, νευροενδοκρινικοί, μεταβολικοί, κοινωνικοοικονομικοί, ψυχολογικοί, μόρφωσης και συμπεριφοράς. Αυτοί οι παράγοντες οδηγούν σε μια σύνθετη διαταραχή, που περιλαμβάνει ανωμαλίες στη ρύθμιση της όρεξης ή / και στον ενεργειακό μεταβολισμό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η παχυσαρκία. Αυτή την προσέγγιση απέχει πολύ από την παλιά πεποίθηση, ότι πρόκειται για ένα πρόβλημα "ανεπαρκούς θέλησης". Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν παίξει ιδιαίτερο ρόλο τις τελευταίες δυο δεκαετίες, κατά τη διάρκεια των οποίων σημειώθηκε αύξηση της πρόσληψης θερμίδων και μείωση της φυσικής δραστηριότητας [16, 17, 18, 19]. Η αλλαγή του τρόπου ζωής, απότοκος των ραγδαίων τεχνολογικών εξελίξεων, κάνει πολύ πιο εύκολο να κερδίσει κάποιος βάρος, παρά να παραμείνει κομψός.

Ένα άτομο γίνεται παχύσαρκο, όταν οι θερμίδες που προσλαμβάνει με την τροφή είναι περισσότερες από τις θερμίδες που καταναλώνει καθημερινά. Ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο αν και μικρό, όταν επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να οδηγήσει σε τεράστια συσσώρευση λίπους. Έχει υπολογιστεί ότι πρόσληψη περίπου 10 kcal/μέρα περισσότερων απ' ότι καταναλώνονται, οδηγεί σε αύξηση του λίπους κατά 1kg/έτος, που αντιπροσωπεύει το μέσο ρυθμό αύξησης βάρους των Αμερικανών ενηλίκων [20].

Οι πίνακες 3α, 3β και 3γ δείχνουν τύπους παχυσαρκίας γενετικής, περιβαλλοντικής και νευροενδοκρινικής αιτιολογίας αντίστοιχα [21]. Θα πρέπει ωστόσο να δεχθούμε ότι σε πολλές περιπτώσεις υπάρχει αλληλεπίδραση και αλληλοεπικάλυψη. Μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις μπορείς

A. Γενετικές

1. Σύνδρομα που συμπεριλαμβάνουν και παχυσαρκία
 - α. Prader-Willi
 - β. Lawrence-Moon
 - γ. Bardet-Biedl
 2. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες
 - α. Ανεπάρκεια λεπτίνης
 - β. Ανεπάρκεια πρωτεΐνης Acrp-30
 - γ. Ανωμαλίες ορεξιογόνων ορμονών
 3. Ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες
 - α. Πυκνότητα των υποδοχέων γεύσης της γλώσσας
 - β. Πολυμορφισμός του γονιδίου που ρυθμίζει τη μεταφορά της σεροτονίνης
 - γ. Ανωμαλίες του γονιδίου που ρυθμίζει τον υποδοχέα της ντομπαμίνης
-

Πίνακας 3α. Γενετικές αιτίες παχυσαρκίας.

να απομονώσεις μια μόνο αιτία σε ένα δεδομένο άτομο. Πρέπει επίσης να τονίσουμε ότι, προς το παρών, είναι αδύνατο στις πιο πολλές περιπτώσεις να ξεχωρίσουμε την αιτιολογία της παχυσαρκίας από την παθογένεια και την παθοφυσιολογία. Παρακάτω θα αναλύσουμε εκτενέστερα τη γενετική βάση της παχυσαρκίας.

Γενετικοί παράγοντες

Η παχυσαρκία, όπως και ο καρκίνος, δεν είναι μια νόσος, αλλά πολλές, έχει πολλαπλές αιτίες και είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος. Οι ενδεχόμενες υπεύθυνες μεταβολές επισυμβαίνουν σ' όλα τα κυτταρικά επίπεδα, και κυρίως κατά την έναρξη της μεταγραφής και της μετάφρασης. Αν και ήταν από παλιά γνωστό, ότι η παχυσαρκία έχει οικογενή επίπτωση ("run in families"), εν' τούτοις υπήρχε έντονη διαμάχη με την άποψη, ότι οφείλεται σε συγγενή αίτια. Το πεδίο ξεκαθάρισε με μελέτες σε

B. Περιβαλλοντικές

1. Διατροφικές

- α. Ενδομήτριες (ύπερ-υποσιτισμός)
- β. Διατροφή νεογνού (θηλασμός έναντι τυποποιημένης τροφής)
- γ. Δίαιτα (υψηλή σε λίπος, χαμηλή σε πρωτεΐνη)
 - Αριθμός γευμάτων
 - Σακχαρούχα ποτά

2. Φυσικής δραστηριότητας

- α. Τηλεόραση και διαδύκτιο
- β. Αστικός τρόπος ζωής
- γ. Χρήση μηχανών

3. Τραυματικές

- α. Νευρολογικές
 - Μετεγχειρητικές
 - Κρανιοεγκεφαλική κάκωση
- β. Ψυχολογικές
 - Κακοποίηση στη παιδική ηλικία
 - Βιασμός

4. Φαρμακευτικές

- α. Στεροειδή
- β. Ψυχοτρόπες ουσίες

5. Κοινωνικές

- α. Οικονομικές
 - β. Εθνικές
-

Πίνακας 3β. Περιβαλλοντικές αιτίες παχυσαρκίας.

οικογένειες και διδύμους, που απέδειξαν την κληρονομικότητα στην παχυσαρκία. Τα ποσοστά ήταν αντίστοιχα 30-50% μέσα στην οικογένεια και 50-90% στους δίδυμους. Πρόσφατη χαρτογράφηση του γονιδιώματος τόσο του ποντικού, όσο και του ανθρώπου, οδήγησε στην αναγνώριση ορισμένων

Γ. Νευροενδοκρινικές

1. Υποθαλάμου-υπόφυσης
 2. Γενετικές (π.χ. σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών)
 3. Επινεφριδικές (π.χ. σύνδρομο Cushing)
 4. Θυρεοειδούς
 5. Παγκρέατος (π.χ. υπερινσουλιναιμία)
-

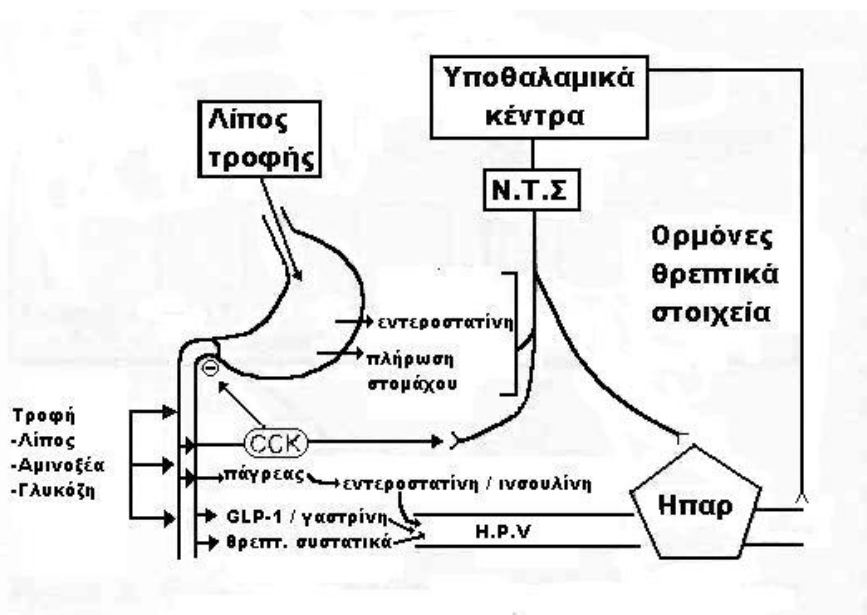
Πίνακας 3γ. Νευροενδοκρινικές αιτίες παχυσαρκίας.

Θέσεων πάνω στα χρωμοσώματα που ευθύνονται για προδιάθεση σε παχυσαρκία [22]. Συνδυασμένες μελέτες (linkage studies) έχουν αναγνωρίσει συνδεδεμένες θέσεις (linkage positions) πάνω σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Τα υπεύθυνα γονίδια μπορεί να σχετίζονται με το μεταβολισμό ή τη συμπεριφορά.

1. Γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό (metabotropic genes)

Η παχυσαρκία είναι πολυγονιδιακής αιτιολογίας, αν και ανωμαλίες ενός μόνο γονιδίου έχουν συνδυαστεί, σε πειραματόζωα, με πολλά από τα χαρακτηριστικά της. Μερικά από αυτά τα γονίδια ρυθμίζουν ορισμένα πεπτίδια του εγκεφάλου και του εντέρου, που συμμετέχουν στη ρύθμιση της όρεξης. Αυτά μπορεί να είναι "ορεξιογόνα", όπως το "νευροπεπτίδιο Υ" (NPY) ή οι προσφάτως ανακαλυφθείσες ορεξίνες. Επίσης μπορεί να είναι "ορμόνες κορεσμού", όπως η χολοκυστοκινίνη (CCK) και το glucagon-like peptide-1 (GLP-1), (εικόνες 1 και 2), [23, 24]. Από το 1994 είναι γνωστό το γονίδιο της παχυσαρκίας (ob gene) και το πρωτεϊνικό του παράγωγο η λεπτίνη, που παράγεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα.

Η πρόσφατη χαρτογράφηση του γονιδιώματος σε 2.209 άτομα ανέδειξε ένα σημείο (quantitative trait locus) στο χρωμόσωμα 3 (band 3q27) στενά συνδεδεμένο με φαινοτύπους του μεταβολικού συνδρόμου [25].

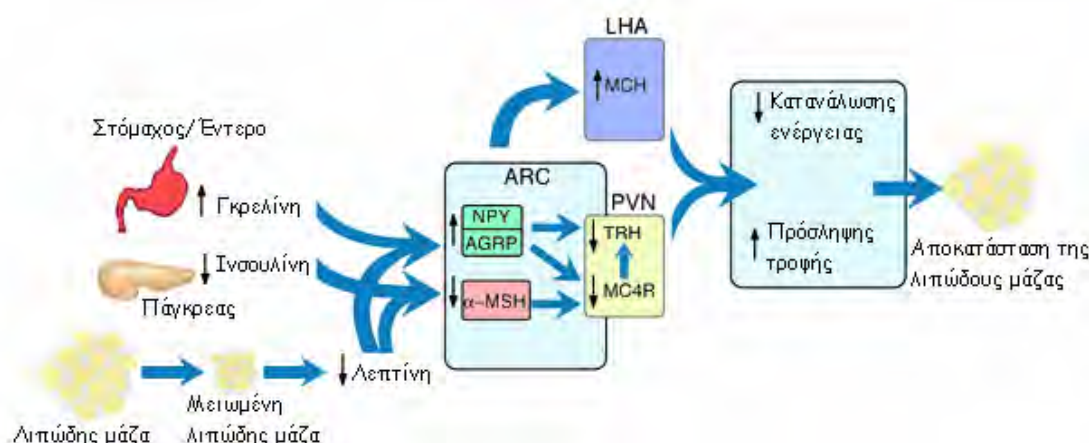


Εικόνα 1. Περιφερικοί μηχανισμοί τερματισμού του γεύματος. Γαστρεντερικά ερεθίσματα φθάνουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μέσω του πνευμονογαστρικού (Τροποποιημένο από: York DA. *Peripheral and Central Mechanisms Regulating Food Intake and Macronutrient Selection. Obesity Surgery* 1999; 9: 471-479).

Το μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνει παθήσεις, που συνήθως απαντώνται σε άτομα με κεντρική κατανομή του λίπους [26]. Αυτές είναι η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία. Το σημείο που αναφέρθηκε παρουσιάζει αλληλεπίδραση με ένα άλλο σημείο στο χρωμόσωμα 17 (band 17q12), που συνδέεται με τα επίπεδα λεπτίνης του πλάσματος. Φαίνεται λοιπόν ότι έχουν ανακαλυφθεί δυο γονίδια, που πιθανώς ενέχονται στη παθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου (το οποίο, όπως αναφέρθηκε συμπεριλαμβάνει την κεντρικού τύπου παχυσαρκία).

Επίσης, η υπερινσουλιναιμία νηστείας, ως πρόδρομη κατάσταση του διαβήτη τύπου II, έχει δείχθει ότι συνδέεται γενετικά με μια περιοχή στο χρωμόσωμα 3, η οποία φιλοξενεί το ίδιο σημείο που κωδικοποιεί το μεταφορέα 2 της γλυκόζης (glucose transporter 2, GLUT-2) [27].

Ταυτόχρονα, έχει αναγνωρισθεί μια πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τα

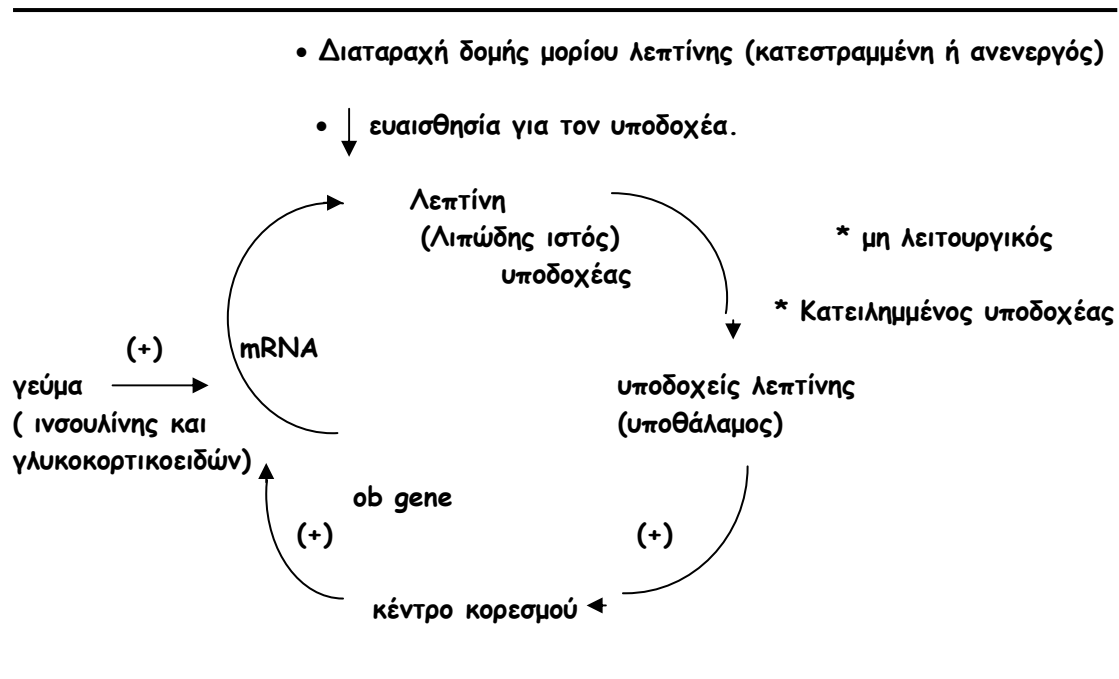


Εικόνα 2: Αλληλεπίδραση ορμονικών και νευρικών οδών στην ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της εναπόθεσης λιπώδους ιστού (LHA: πλάγια υποθαλαμική περιοχή, MCH: μελανινotρόπος ορμόνη, PVN: παρακοιλιακός πηρύνας, ARC: τοξοειδής πυρήνας, NPY: νευροπεπτίδιο-Υ, AGRP: agouti-related protein, α-MSH: ορμόνη διεγερτική των α-μελανοκυττάρων, TRH: ορμόνη που διεγείρει την έκλυση θυρεοειδοτρόπου ορμόνης, MC4R: υποδοχέας της α-MSH), (Τροποποιημένο από: Korner J et al, J Clin Invest 2003; 111: 565-570).

λιποκύτταρα, η ρεζιστίνη (resistin), καθώς και το γονίδιο που την κωδικοποιεί, το οποίο εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 19 [28]. Η ρεζιστίνη υπάρχει τόσο στον άνθρωπο, όσο και στα ποντίκια, στα οποία βρέθηκε ότι μειώνει την ανοχή στη γλυκόζη και τη δράση της ινσουλίνης. Αντισώματα εναντίον της ρεζιστίνης βελτίωσαν τη δράση της ινσουλίνης και μείωσαν τη γλυκόζη σε παχύσαρκα ποντίκια *in vivo* και βελτίωσαν την πρόσληψη γλυκόζης (uptake) από το λιπώδη ιστό *in vitro* [29].

Επίσης, έχει δειχθεί ότι στο λιπώδη ιστό γενετικά τροποποιημένων ποντικίων, ο μεταφορέας 4 της γλυκόζης (glucose transporter 4, GLUT-4) μεσολαβεί για τη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ και στους μυς. Αυτό υποδηλώνει μια σημαντική μεταβολική λειτουργία του λιπώδους ιστού, πέρα από το γνωστό του ρόλο να αποτελεί πηγή ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Ένα μήνα μετά τη δημοσίευση της ρεζιστίνης, ήρθε στο προσκήνιο μια



Εικόνα 3: Ο υποτιθέμενος μηχανισμός δράσης του συστήματος ob γονιδίου-λεπτίνης.

άλλη πρωτεΐνη, η adipocyte complement-related protein (Acrp 30). Αποδείχθηκε ότι η πρωτεΐνη αυτή αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων στους μυς, προκαλώντας απώλεια βάρους στα ποντίκια [29]. Τώρα, κατά πόσο διαταραχές κατά την έκφραση της Acrp 30 μπορεί να παίζουν ρόλο στην εμφάνιση μεταβολικής παχυσαρκίας στον άνθρωπο, παραμένει άγνωστο προς το παρών.

Όσον αφορά το **ob-γονίδιο** και τη **λεπτίνη**, υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τους μηχανισμούς δράσης τους, τόσο στα πειραματόζωα, όσο και στους ανθρώπους [30].

- Στοιχεία από πειραματόζωα : Η **λεπτίνη** παράγεται στο λιπώδη ιστό και θεωρείται ότι στα ποντίκια δρα στα κέντρα όρεξης και κορεσμού του εγκεφάλου [31]. Στα *ob/ob* ποντίκια έχει βρεθεί ότι μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε βουλιμία και παχυσαρκία λόγω μη παραγωγής λεπτίνης [32]. Εξωγενής χορήγηση λεπτίνης οδηγεί σε μείωση της όρεξης και απώλεια βάρους.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι η έκφραση του *ob* γονιδίου μειώνεται, όταν το ζώο πεινάει και αυξάνει ύστερα από χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης (ή γλυκοκορτικοειδών), η οποία μιμείται την ενδοκρινική απάντηση στη λήψη τροφής [33, 34]. Επομένως φαίνεται ότι η λήψη τροφής, μέσω νευροενδοκρινικών μηχανισμών, οδηγεί σε αύξηση παραγωγής λεπτίνης.

- Στοιχεία από ανθρώπους : Στους ανθρώπους έχει επίσης αναγνωριστεί το *ob* γονίδιο αλλά η σχέση του με την παχυσαρκία δεν είναι τόσο άμεση, όπως στα ποντίκια [35]. Αντίθετα μάλιστα έχει βρεθεί ότι τόσο η λεπτίνη όσο και το *ob* mRNA είναι αυξημένα στους παχύσαρκους. Αυτή η αύξηση είναι ανάλογη με το ποσό του λιπώδους ιστού. Το σημείο δράσης της λεπτίνης θεωρείται ο υποθάλαμος, διότι εκεί έχουν βρεθεί διάφορες θέσεις με υψηλή συγγένεια για τη λεπτίνη [36]. Αν θεωρήσουμε ότι το *ob* γονίδιο λειτουργεί ως παράγοντας κορεσμού στους ανθρώπους, θα πρέπει να αναζητήσουμε τη διαταραχή στην παχυσαρκία κάπου αλλού. Εναλλακτικές διαταραχές είναι βλάβη στον υποδοχέα της λεπτίνης, ο οποίος μπορεί να είναι κατελιημμένος ή μη λειτουργικός. Επίσης, μπορεί να συμβεί καταστροφή στο μόριο της λεπτίνης, η οποία ποτέ δεν φθάνει στο όργανο-στόχο, ή η λεπτίνη να είναι εξ αρχής μη λειτουργική ή να έχει μειωμένη συγγένεια για τον υποδοχέα (εικόνα 3). Δυστυχώς η φύση και οι δράσεις του προσαγωγού συστήματος που περιλαμβάνει τη λεπτίνη παραμένουν άγνωστα.

Έχει, επίσης, βρεθεί ένα άλλο γονίδιο που ρυθμίζει την έκφραση των **β_3 -αδρενεργικών υποδοχέων**. Πρόκειται για υποδοχείς του λιπώδους ιστού, οι οποίοι ενέχονται στη ρύθμιση της θερμογένεσης.

- Στοιχεία από πειραματόζωα : Έχει βρεθεί ότι στα παχύσαρκα ποντίκια, υπάρχει λειτουργική ανεπάρκεια αυτών των υποδοχέων [37], ενώ ο ρόλος τους είναι να ρυθμίζουν τη θερμογένεση και τη λιπόλυση στον φαιό και λευκό λιπώδη ιστό [38]. Ο φαιός λιπώδης ιστός διαφέρει από το λευκό στο ότι έχει πολλά μιτοχόνδρια, που περιέχουν την επονομαζόμενη " πρωτεΐνη

απόζευξης ", η οποία μπορεί να διεγείρει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και να αυξήσει το ρυθμό μεταβολισμού. Ο ρόλος επομένως του φαιού λιπώδους ιστού είναι να παράγει θερμότητα μέσου οξείδωσης λιπιδίων και να απαλλάσσει τον οργανισμό από το περιττό λίπος. Οι β_3 -αδρενεργικοί υποδοχείς διαφέρουν από τους β_1 και β_2 στο ότι έχουν μειωμένη συγγένεια με τις κατεχολαμίνες και είναι ανθεκτικοί στην απευαισθητοποίηση. Αυτά τα χαρακτηριστικά έχουν ως αποτέλεσμα η λιπόλυση και η οξείδωση των λιπών στο ήπιο stress να μην είναι ιδιαίτερα έντονες, επειδή οι ποσότητες των κατεχολαμινών, που παράγονται από το μυελό των επινεφριδίων είναι μικρές. Αντίθετα, είναι πολύ έντονες μετά από ένα γεύμα ή έκθεση στο κρύο, επειδή μέσω διέγερσης του συμπαθητικού, η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας νορεπινεφρίνης είναι υψηλή. Επίσης έχει βρεθεί ότι κατάτμηση του γονιδίου οδηγεί σε μείωση της λιπόλυσης που επάγεται από β -αγωνιστές [39].

Στα πειραματόζωα φαίνεται ότι η διέγερση των β_3 -αδρενεργικών υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση της λιπόλυσης και θερμογένεσης με αποτέλεσμα την απώλεια βάρους.

- Στοιχεία από ανθρώπους : Στους ανθρώπους οι β_3 -αδρενεργικοί υποδοχείς εκφράζονται κυρίως στο λευκό λιπώδη ιστό της γαστρεντερικής οδού [40]. Ο λευκός λιπώδης ιστός, που περιλαμβάνει το υποδόριο και το σπλαχνικό λιπώδη ιστό, βρίσκεται σε μεγαλύτερη ποσότητα στους ανθρώπους. Χρησιμεύει στην αποθήκευση λίπους που μπορεί να κινητοποιηθεί με λιπόλυση, ώστε να παραχθούν ελεύθερα λιπαρά οξέα που θα χρησιμοποιηθούν από άλλους ιστούς.

Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων θεωρείται ότι είναι η ρύθμιση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας και της λιπόλυσης [41]. Χαμηλός μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη παχυσαρκίας στους ανθρώπους [42]. Αντίθετα, οι β_3 -αγωνιστές έχουν αντίστροφη δράση λόγω αύξησης της θερμογένεσης και λιπόλυσης [43].

Όσον αφορά το ρόλο των β_3 -αδρενεργικών υποδοχέων στην παχυσαρκία τα πράγματα είναι περισσότερο περίπλοκα, καθ' ότι έχει βρεθεί ότι άτομα με γενετική ανεπάρκεια αυτών των υποδοχέων δεν είναι παχύσαρκα, αν και έχουν μειωμένο μεταβολικό ρυθμό [44]. Αυτό δείχνει ότι οι γνώσεις μας για τους μηχανισμούς επίδρασης των γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση παχυσαρκίας είναι ακόμη ανεπαρκείς.

Η έρευνα συνεχίζεται εστιαζόμενη στα σημερινά δεδομένα που εξηγούν το μειωμένο αίσθημα κορεσμού μέσω της λεπτίνης και του ob γονιδίου και το χαμηλό μεταβολικό ρυθμό μέσω των β_3 -αδρενεργικών υποδοχέων.

2. Γονίδια που σχετίζονται με τη συμπεριφορά (behavioral genes).

Έχουν αναγνωρισθεί γονίδια με πολλαπλούς φαινοτύπους (pleiotropic genes), που συνδέονται με τη συμπεριφορά του ατόμου. Αυτή η συμπεριφορά σχετίζεται με το "ταμπεραμέντο" και όχι με το χαρακτήρα, ο οποίος μπορεί να διαμορφωθεί και με την εκπαίδευση. Τα παραπάνω γονίδια καθορίζουν την εμφάνιση αγχώδους νεύρωσης, την επιρρέπεια στη χρήση ουσιών, το κάπνισμα και την ικανότητα για αποφυγή κινδύνων [45, 46].

Το γονίδιο που καθορίζει το μεταφορέα της σεροτονίνης (human serotonin transporter) περιέχει ένα πολυμορφισμό (5HTTLPR), που έχει περιγραφεί σε άτομα με γνωρίσματα που συχνά συνδυάζονται με τη παχυσαρκία, όπως ο πειθαναγκασμός, η κοινωνική απομόνωση, η παρορμητικότητα και η μειωμένη αντοχή στο stress [46]. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο μεταφορέας της ντοπαμίνης κωδικοποιείται από γονίδιο μιας ζώνης του χρωμοσώματος 17q12, η οποία συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο. Κατά τον ίδιο τρόπο, ορισμένα γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς ντοπαμίνης σχετίζονται με συστήματα ανταμοιβής (reward systems), παίζοντας έτσι ρόλο στη συμπεριφορά και στη διαμόρφωση του φαινοτύπου. Μια τελευταία μελέτη που χρησιμοποίησε την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET) σε παχύσαρκα

και αδύνατα άτομα, έδειξε ότι το ποσό των υποδοχέων D₂ της ντοπαμίνης (dopamine D₂ receptors) ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το BMI στους παχύσαρκους. Πιθανολογήθηκε λοιπόν ότι αυτή η "ανεπάρκεια ντοπαμίνης" μπορεί να αντιρροπιστεί με υπερφαγία και να οδηγήσει σε παχυσαρκία [47].

Η σημασία των γονότυπων που ρυθμίζουν τη συμπεριφορά είναι τεράστια και επιδρούν στο σχεδιασμό και την αποτελεσματικότητα όχι μόνο των προληπτικών μέτρων, αλλά και των θεραπευτικών μεθόδων (φαρμακευτική, χειρουργική, θεραπεία συμπεριφοράς).

Συμπερασματικά, επαναλαμβάνουμε ότι η παχυσαρκία προκαλείται από αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον. Τα γονίδια προσδίδουν ευαισθησία για ανάπτυξη παχυσαρκίας, κάτω από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η καθιστική ζωή, η δίαιτα πλούσια σε λίπος ή το πλεόνασμα θερμίδων [48, 49].

Γι' αυτό ο Claude Bouchard, ένας ειδικός στη γενετική της παχυσαρκίας, θέτοντας την αιτιολογική σημασία της γενετικής σε σκέψη, υποστηρίζει ότι: "ακόμα και αν η παχυσαρκία μπορεί να προκληθεί από ανεπάρκεια ενός γονιδίου, που ενέχεται στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας και παρά τα ακλόνητα στοιχεία που υπάρχουν για την ύπαρξη προδιαθεσικών γονιδίων, εν' τούτοις η επιδημία της παχυσαρκίας οφείλεται κυρίως στον τρόπο που ζούμε" [50].

Προς το παρόν η πρόοδος στη γενετική δεν ακολουθείται από ανάλογη πρόοδο στην κατανόηση της παθογένειας και κατ' επέκταση στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Γι' αυτό, προς το παρόν, η συντηρητική θεραπεία στηρίζεται ακόμη στο κλασικό συνδυασμό, που θα αναφερθεί πιο κάτω, της "δίαιτας, άσκησης και φαρμακευτικής αγωγής".

V. Συνοδές παθήσεις της νοσογόνου παχυσαρκίας

Όπως αναφέρθηκε στην αρχή η σοβαρή παχυσαρκία λέγεται νοσογόνος, διότι συνδυάζεται με πολλές παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες όχι μόνο υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής, αλλά είναι ιδιαίτερα απειλητικές για την ίδια τη ζωή του ασθενούς, οδηγώντας σε μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης (πίνακας 4) [21]. Είναι γεγονός, πράγματι, ότι νέα άτομα ηλικίας 25 ως 34 χρόνων με νοσογόνο παχυσαρκία έχουν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν. Οι παθήσεις αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες, ανάλογα με τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που τις διέπει. Μπορεί, λοιπόν, να είναι απότοκες α) της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, β) της στατικής υπερφόρτισης, γ) μεταβολικών διαταραχών ή δ) συνδυασμού των ανωτέρω παραγόντων.

A. Αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση

Οι περισσότερες από τις παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύουν τη νοσογόνο παχυσαρκία θεωρούνται απότοκες της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης [51]. Αυτό συμβαίνει πιο συχνά στην κεντρική παχυσαρκία, η οποία σχετίζεται με αυξημένο δείκτη μέσης-μηρών (waist-hip ratio). Αυτός ο δείκτης δεν είναι τόσο αντιπροσωπευτικός του βαθμού της παχυσαρκίας (που αντανακλάται στην αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση) συγκριτικά με την προσθιοπίσθια διάμετρο της κοιλιάς, που μετράται με αξονική τομογραφία. Η ενδοκοιλιακή πίεση μετράται με την ενδοκυστική πίεση, που αποτελεί καλό δείκτη σύμφωνα με μετρήσεις σε πειραματόζωα [52]. Αυξημένη ενδοκυστική πίεση παρατηρείται σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία κυρίως κεντρικού τύπου. Υπάρχει δε συσχέτιση με το δείκτη μέσης - μηρών ή με περισσότερη ακρίβεια με την προσθιοπίσθια διάμετρο της κοιλιάς στην αξονική τομογραφία [53]. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, αρχικά, θεωρήθηκε

Μεταβολικές/ενδοκρινικές: Μεταβολικό σύνδρομο, αντίσταση στην ινσουλίνη, μειωμένη ανοχή γλυκόζης, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, δυσλιπιδαιμία, πολυκυστικές ωοθήκες.

Καρδιαγγειακές: Υπέρταση, στεφανιαία νόσος, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση, εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεβική στάση, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή.

Αναπνευστικές: Διαταραχές αναπνευστικού, αποφρακτικό σύνδρομο ύπνου-άπνοιας, σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας.

Γαστρεντερικές: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, χολολιθίαση, παγκρεατίτιδα, κοιλιοκήλη, λιπώδης διήθηση ήπατος μη αλκοολικής αιτιολογίας (στεάτωση, λιπώδης ηπατίτιδα, κίρρωση).

Μυοσκελετικές: Οστεοαρθρίτιδα, ουρική αρθρίτιδα, οσφυαλγία.

Γυναικολογικές: Ανωμαλίες εμμήνου ρύσεως, στειρότητα.

Νεοπλασματικές: Καρκίνος οισοφάγου, παχέως εντέρου, ορθού, ήπατος, χοληδόχου κύστεως, παγκρέατος, νεφρού, στομάχου, προστάτη, μαστού, μήτρας, τραχήλου, non-Hodgkin λεμφώματος και πολλαπλού μυελώματος.

Ουρολογικές: Ακράτεια ούρων.

Νευρολογικές.

Πίνακας 4. Παθήσεις που προκαλούνται από τη νοσογόνο παχυσαρκία.

υπεύθυνη για την ακράτεια ούρων εξ υπερεντάσεως (stress incontinence) που εμφανίζουν αυτοί οι άρρωστοι [54], αλλά αργότερα βρέθηκε ότι ήταν αίτια και πολλών άλλων παθολογικών καταστάσεων. Όσο μεγαλύτερη είναι δε η ενδοκοιλιακή πίεση, τόσο αυξάνει ο αριθμός των συνοδών νόσων της παχυσαρκίας. Η χειρουργική θεραπεία οδηγεί σε απώλεια βάρους, μείωση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου της κοιλιάς, πτώση της ενδοκοιλιακής πίεσης και μείωση της νοσηρότητας.

Οι παθολογικές καταστάσεις που οφείλονται στην αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση είναι η ακράτεια ούρων εξ υπερεντάσεως, η φλεβική ανεπάρκεια με τα φλεβικά έλκη, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, το νεφρωσικό σύνδρομο (που οφείλεται στην αυξημένη φλεβική πίεση στους

νεφρούς), οι κήλες της κοιλιάς και της βουβωνικής χώρας και το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας (που προκαλείται από την υψηλή θέση του διαφράγματος και περιορισμό της έκπτυξης των πνευμόνων). Επίσης, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση οδηγεί σε αυξημένη ενδοουπεζωκοτική πίεση, η οποία μπορεί να αυξήσει τις ενδοκαρδιακές πιέσεις. Έτσι άτομα με σοβαρή παχυσαρκία και σύνδρομο υποαερισμού μπορεί να απαιτούν υψηλές πιέσεις πληρώσεως των καρδιακών κοιλοτήτων προκειμένου να διατηρήσουν ικανοποιητική καρδιακή παροχή [52, 55]. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση πιθανολογείται ότι συμβάλει στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης και της ιδιοπαθούς ενδοκρανιακής υπέρτασης στα παχύσαρκα άτομα.

Για να γίνει τέλος αντιληπτό το μέγεθος της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, αρκεί να πούμε ότι οι περισσότεροι παχύσαρκοι έχουν πάνω από 20-25 cmH₂O, επίπεδα που σε ασθενή με σύνδρομο αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης (abdominal compartment syndrome) θέτουν ένδειξη χειρουργικής αποσυμφόρησης. Η μεγαλύτερη τιμή που έχει μετρηθεί σε παχύσαρκο είναι 42 cmH₂O.

α. Ακράτεια ούρων: Η ακράτεια ούρων εξ' υπερεντάσεως (stress incontinence) εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες με νοσογόνο παχυσαρκία και σπανιότερα στους άντρες με κεντρική παχυσαρκία. Αίτια είναι η αυξημένη ενδοκυστική πίεση, απότοκος της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης [56]. Η απώλεια βάρους μετά χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε μείωση της ενδοκυστικής πίεσης και διόρθωση της ακράτειας στο 95% των ασθενών, λίγους μήνες μετά την επέμβαση.

β. Φλεβική ανεπάρκεια: Οι ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν φλεβική ανεπάρκεια με οίδημα κάτω άκρων, φλεβικά έλκη, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Σ' αυτό συμβάλει η αυξημένη πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα και τα χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης III [57]. Η αυξημένη πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα είναι

απότοκος της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης. Τα φλεβικά έλκη, συνήθως, είναι σοβαρά προκαλώντας σημαντική αναπηρία και δεν θεραπεύονται με τα συνήθη μέσα όπως τοπική περιποίηση, ελαστικές κάλτσες, αεροσυμπιεστικές περικνημίδες και δερματικά μοσχεύματα. Επούλωση μπορεί να επιτευχθεί μόνο μετά από απώλεια βάρους, μέσω βαριατρικής επέμβασης.

γ. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση: Στους παχύσαρκους ασθενείς υπάρχει πολύ συχνά δυσλειτουργία του οισοφάγου. Αυτή εκδηλώνεται ως διαφραγματοκήλη και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με παθολογική μανομέτρηση, χαμηλό pH και σοβαρές ιστοπαθολογικές αλλαγές (οισοφάγος Barrett και έλκη). Αυτές οι αλλοιώσεις μπορεί να υπάρχουν, ακόμη και αν ο ασθενής δεν έχει συμπτώματα. Τελευταία, με την αυξανόμενη επίπτωση της παχυσαρκίας, έχει παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου, σε αντιδιαστολή με το καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου που παραμένει σταθερό [58]. Ως αιτία θεωρείται η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, η οποία μπορεί να υπερνικήσει ένα φυσιολογικό κατώτερο οισοφαγικό σφιγκτήρα [59]. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η αδράνεια ή η μειωμένη κινητικότητα του οισοφάγου οδηγεί σε υπογαγγλίωση ή νευρομυϊκή εκφύλιση, ανάλογη με την ψευδο-απόφραξη του εντέρου (pseudo-Hirschsprung's disease in slow-transit constipation) [21]. Αυτό οδηγεί σε εξασθένηση των κεντρομόλων σημάτων κορεσμού, που φυσιολογικά επάγονται από τη διέγερση υποδοχέων του τοιχώματος του οισοφάγου, όταν αυτός διατείνεται (tonic distension receptors), (βλ. σελ. 51, εικόνα 7).

Η απώλεια βάρους με ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική (Vertical Banded Gastropasty, VBG) μπορεί να διορθώσει το πρόβλημα, αν και ορισμένες μελέτες έδειξαν αυξημένη παλινδρόμηση μετά VBG. Η γαστρική παράκαμψη μπορεί να διορθώσει άμεσα την παλινδρόμηση οξέος και χολής στον οισοφάγο. Στα άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση η τεχνική Nissen (γαστροπηξία) δεν έχει ένδειξη. Προτιμάται

βαριατρική επέμβαση, που διορθώνει την παλινδρόμηση και βελτιώνει ταυτόχρονα τα συνοδά προβλήματα της παχυσαρκίας.

δ. Κήλες: Η κεντρική παχυσαρκία προδιαθέτει στην εμφάνιση κηλών, λόγω αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης. Σε μια μελέτη παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα μετεγχειρητικής κήλης σε ασθενείς μετά γαστρική παράκαμψη, συγκριτικά με ολική πρωκτοκολεκτομή και ειλεοπρωκτική αναστόμωση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, που είχαν μέσες υπομφάλεις κοιλιακές τομές και το 60% λάμβανε πρεδνιζόνη. Ως γνωστόν οι δύο τελευταίες καταστάσεις προδιαθέτουν στην ανάπτυξη κήλης [60]. Έχει αναφερθεί ασθενής με κήλες Spigelli άμφω, που ανέπτυξε επίσης μετεγχειρητική κήλη. Η διόρθωση των μετεγχειρητικών κηλών απαιτεί χρήση συνθετικού πλέγματος, διότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγάλος [60].

ε. Αιμορροΐδες.

στ. Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση: Συνήθως αφορά αποκλειστικά γυναίκες και είναι επίσης γνωστή ως ψευδοόγκος εγκεφάλου. Χαρακτηρίζεται από σοβαρό πονοκέφαλο, πιο έντονο το πρωί, αμφοτερόπλευρες σφύζουσες εμβοές ώτων και ελλείμματα οπτικών πεδίων. Μπορεί να προκαλέσει πλήρη τύφλωση, οπότε απαιτείται επείγουσα αποσυμπίεση του οπτικού νεύρου [61]. Μπορεί επίσης να προκαλέσει δυσλειτουργία του πέμπτου κρανιακού νεύρου (tic doloroux), του έκτου (παράλυση κοινού κινητικού) και του έβδομου (παράλυση Bell).

Η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση θεωρείται ότι οφείλεται στην αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, που προκαλεί αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης με αποτέλεσμα τη μείωση της φλεβικής επιστροφής από τον εγκέφαλο. Σε ένα πειραματόζωο αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης οδήγησε σε αύξηση της ενδοκρανιακής, που προλαμβανόταν με μέση στερνοτομή [62, 63]. Στο παρελθόν η θεραπεία της ενδοκρανιακής υπέρτασης σ'αυτούς τους ασθενείς περιελάμβανε κοιλιοπεριτοναϊκή ή οσφυοπεριτοναϊκή παροχέτευση

εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Τα προβλήματα ήταν η απόφραξη του shunt, η επιμονή των ενοχλημάτων παρά την καλή βατότητα του shunt και οι μετεγχειρητικές νευρολογικές επιπλοκές της επέμβασης [64]. Η αποτυχία της επέμβασης πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι παροχετεύεται ένα διαμέρισμα υψηλών πιέσεων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, που σ' αυτούς τους ασθενείς έχει επίσης υψηλή πίεση.

Ως επέμβαση εκλογής θεωρείται η βαριατρική επέμβαση, η οποία μειώνει την πίεση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, μέσω μείωσης της ενδοκοιλιακής πίεσης [65, 66]. Σ' ένα μάλιστα ασθενή έχει αναφερθεί ύφεση ρινόρροιας (ENY) τρεις μήνες μετά γαστρική παράκαμψη. Μ' αυτό τον τρόπο, αποφεύχθη η ανάγκη για σοβαρή νευροχειρουργική επέμβαση, προκειμένου να κλείσει η διαφυγή.

Αυτό που είναι δύσκολο να καταλάβει κανείς είναι γιατί αυτό το σύνδρομο αφορά αποκλειστικά γυναίκες, τη στιγμή που και άντρες με κεντρική παχυσαρκία έχουν αυξημένες πιέσεις στην περιτοναϊκή και υπεζωκοτική κοιλότητα.

B. Στατική υπερφόρτιση (weight-related obesity)

α. Εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα: Το υπερβάλλον βάρος στους ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία οδηγεί σε πρώιμες εκφυλιστικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων κυρίως των γονάτων, των ισχίων και της σπονδυλικής στήλης. Η παχυσαρκία είναι σοβαρό πρόβλημα σε ασθενείς που χρειάζονται εγχείρηση δισκοκήλης και προκαλεί επιπλοκές σε όσους έχουν υποστεί ενδομυελική ήλωση καταγμάτων μηριαίου οστού [67, 68]. Πολλοί ορθοπαιδικοί αρνούνται να προβούν σε αντικατάσταση ισχίου ή γόνατος σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, λόγω του υψηλού ποσοστού αποτυχίας της επέμβασης. Η απώλεια βάρους μετά βαριατρική επέμβαση όχι μόνο επιτρέπει την επιτυχή

αντικατάσταση της άρθρωσης, αλλά μερικές φορές η ύφεση του άλγους είναι τόσο σημαντική, που αποφεύγεται η ορθοπαιδική επέμβαση (σε άρθρωση ή μεσοσπονδύλιο δίσκο).

β. Βλάβες λόγω κατάκλισης: Η υπερβολική πίεση των μαλακών μορίων, εξαιτίας του μεγάλου βάρους, μπορεί να δημιουργήσει δερματικές βλάβες (παράτριμμα, έλκη, κατακλίσεις).

Γ. Μεταβολικές διαταραχές (metabolic obesity)

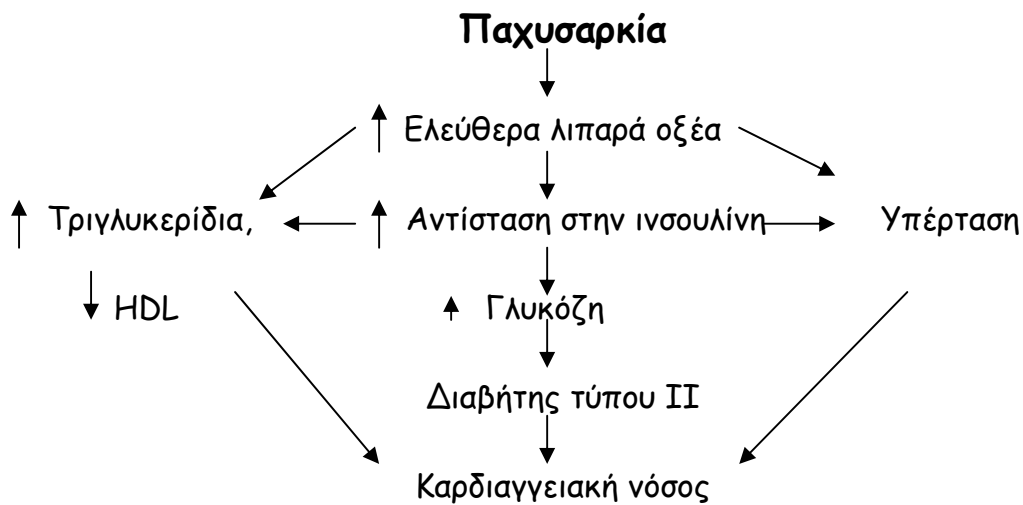
Επειδή ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι μεταβολικά πιο ενεργός, γι' αυτό η κεντρική παχυσαρκία έχει μεγαλύτερη νοσηρότητα. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι άτομα που δεν είναι υπέρβαρα, αλλά με κεντρική κατανομή του λίπους, έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων. Με άλλα λόγια, φαίνεται ότι η κατανομή και η απόλυτη τιμή του λίπους δρουν ανεξάρτητα στη δημιουργία νοσηρότητας.

Αυτές οι παθήσεις, που οφείλονται σε μεταβολικές διαταραχές, απότοκες της αύξησης του λιπώδους ιστού ή της κεντρικής κατανομής του αποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο Χ της παχυσαρκίας ή μεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο Χ ή ινσουλινο-ανθεκτικό μεταβολικό σύνδρομο της παχυσαρκίας [26]. Αρχικά οι αναφερόμενες παθήσεις ήταν η παχυσαρκία, η υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλιπιδαιμία (κυρίως υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλές τιμές HDL-C). Αργότερα, επεκτάθηκε για να συμπεριλάβει την υπερουριχαιμία και την υπερπηκτικότητα (αύξηση του ινωδογόνου, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-I και μείωση της ινωδολύσης) [69]. Στον πίνακα 5 φαίνονται επίσης και τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου. Οι κυριότερες συνοδές παθήσεις της νοσογόνου παχυσαρκίας, στην παθοφυσιολογία των οποίων ενέχονται μεταβολικές διαταραχές, είναι οι εξής:

-
- Κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης >102 cm [40in] στους άνδρες, >88cm [35in] στις γυναίκες)
 - Υπετριγλυκεριδαιμία ≥ 150 mg/dl
 - Χαμηλά επίπεδα HDL-C (<40 mg/dl στους άνδρες, <50 mg/dl στις γυναίκες)
 - Υπέρταση
 - Υπεργλυκαιμία νηστείας (μειωμένη ανοχή γλυκόζης [γλυκόζη ≥ 110 mg/dl και <126 mg/dl] χωρίς διαβήτη)
-

Πίνακας 5. Διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Η διάγνωση απαιτεί 3 ή περισσότερα από αυτά τα κριτήρια (σύμφωνα με την 'Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2002)

α. Διαβήτης: Η παχυσαρκία ευνοεί την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου II. Αυτό συνήθως οφείλεται στην ανάπτυξη αντίστασης του υποδοχέα στην ινσουλίνη (down regulation of insulin receptor), που οδηγεί σε μείωση της ανοχής στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance, IGT). Η τελευταία αποτελεί προάγγελο της εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (που μέχρι πρόσφατα ονομαζόταν μη ινσουλινο-εξαρτώμενος, NIDDM) και είναι κοινή στις περισσότερες συνιστώσες της "μεταβολικής παχυσαρκίας". Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που περιγράφεται ως μειωμένη ευαισθησία των ιστών (όπως του ήπατος, των μυών και του λιπώδους ιστού) στη δράση της ινσουλίνης, περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα, από στάδια υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της από του στόματος φόρτισης με γλυκόζη, μέχρι υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναίμία νηστείας, που εξελίσσεται σε διαβήτη τύπου II. Υπάρχουν μορφές διαβήτη τύπου II, τόσο ινσουλινο-εξαρτώμενες, όσο και ινσουλινο-ανεξάρτητες, όπως καθορίζονται από τις λεγόμενες "clamp" μελέτες [59].



Εικόνα 4. Μεταβολικό σύνδρομο - Ο ρόλος της παχυσαρκίας: Αύξηση των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης, που επάγονται από την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, πρωτοστατούν στη παθογένεια του διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου.

Εκτομή του σπλαχνικού λίπους σε πειραματόζωα βελτίωσε την ευαισθησία στην ινσουλίνη [70], ενώ αφαίρεση υποδορίου λίπους προκάλεσε μεταβολικές επιπλοκές [71]. Διατυπώθηκε επομένως, η άποψη ότι το υποδόριο λίπος είναι "good fat", που ασκεί προστατευτικό ρόλο και το σπλαχνικό λίπος της κεντρικού τύπου παχυσαρκίας αποτελεί το "bad fat" [72].

Παρ' όλα αυτά, δεν είναι γνωστό αν υπάρχει παχυσαρκία συνδεδεμένη με το βάρος (weight-related obesity) χωρίς ταυτόχρονη μείωση της ανοχής στη γλυκόζη. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η σχετική υπερινσουλιναιμία αποτελεί προάγγελο του διαβήτη τύπου II και προτείνουν τη μείωση των συνηθισμένων φυσιολογικών ανώτερων ορίων της γλυκόζης νηστείας [73, 74]. Αυτές οι διακρίσεις, ίσως φαίνονται ακαδημαϊκές, αλλά η θεωρητική

αντιπαράθεση για τον πρωταρχικό ρόλο ή την ποσοτική συμμετοχή της αντίστασης των επί μέρους ιστών στη δράση της ινσουλίνης, χτυπάει στη καρδιά του προβλήματος της ανακάλυψης αιτιολογικών παραγόντων, τόσο της παχυσαρκίας όσο και του διαβήτη τύπου ΙΙ (εικόνα 4). Είναι γνωστό ότι η υπεργλυκαιμία προδιαθέτει στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και θανατηφόρων φλεγμονών του υποδόριου ιστού. Οι διαβητικοί παχύσαρκοι παρουσιάζουν, επίσης, και διαταραχές των ηπατικών ενζύμων [75]. Η απώλεια βάρους μετά βariatρική επέμβαση οδηγεί σε πλήρη και μακρόχρονη ύφεση του διαβήτη [76, 77, 78]. Όσο νωρίτερα μάλιστα γίνεται η εγχείρηση, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα η θεραπεία του διαβήτη να είναι πλήρης [77, 78].

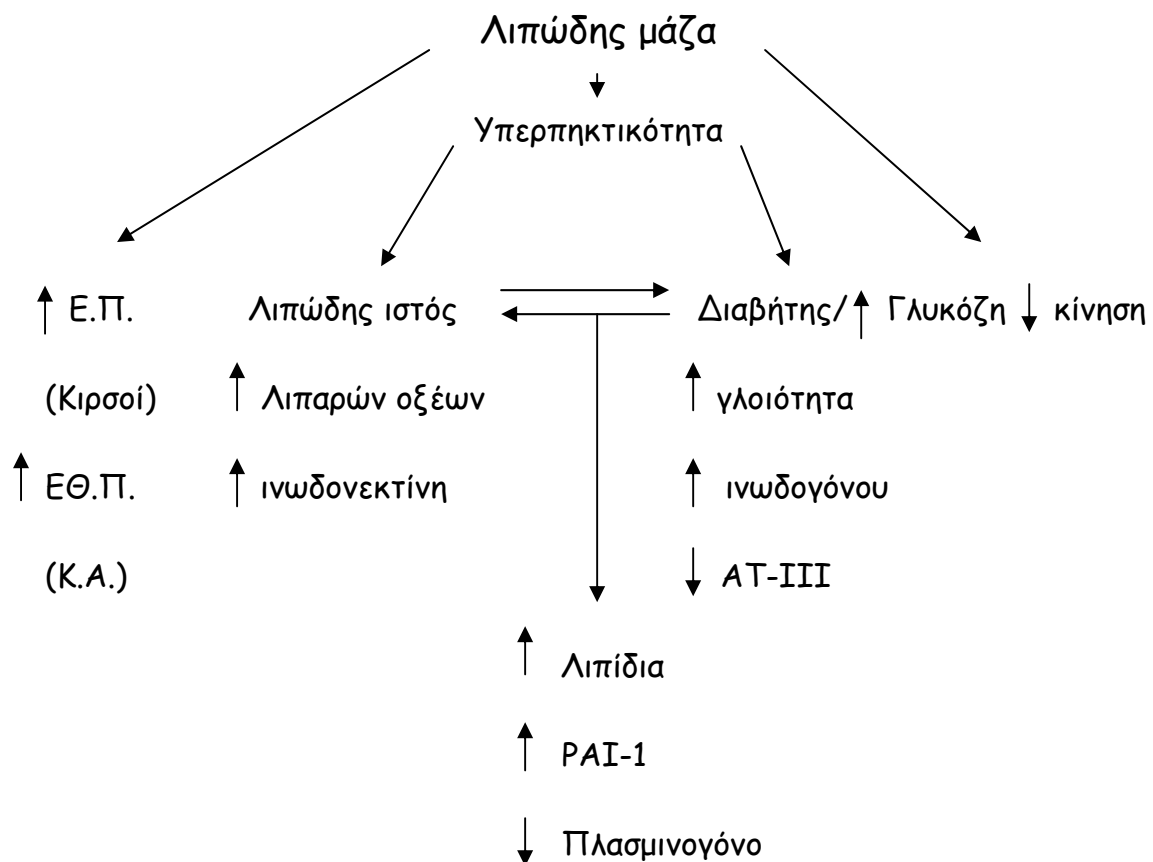
β. Υπερπηκτικότητα: Αποτελεί στοιχείο της μεταβολικής παχυσαρκίας, έχει μικρή σχέση με το βάρος αυτό καθ' εαυτό (weight-related cofactor) και εκδηλώνεται σε αρκετά όργανα-στόχους. Από την εποχή του Virchow ήταν γνωστό ότι η θρόμβωση μπορεί να αποτελέσει επιπλοκή της καρκινικής νόσου. Ωστόσο, οι βιοχημικοί και παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπερπηκτικότητας και της θρόμβωσης έχουν αποσαφηνιστεί μόνο κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων (εικόνα 5).

γ. Δυσλιπιδαιμία: Εκδηλώνεται ως υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία και χαμηλές τιμές HDL-χοληστερίνης.

δ. Αθηρωμάτωση : Η αυξημένη επίπτωση υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και σακχαρώδη διαβήτη προδιαθέτει στην ανάπτυξη αθηρωματικής αποφρακτικής νόσου με κυριότερα κλινικά επακόλουθα το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Επίσης, η αθηρωμάτωση θεωρείται συστατικό στοιχείο φλεγμονώδους συνδρόμου και έχει, συνδεθεί με τους υδατάνθρακες και το λίπος της τροφής.

δ. Χολολιθίαση

ε. Βλάβες ήπατος: Συνήθως με τη μορφή της λιπώδους διήθησης



Εικόνα 5. Η συνεισφορά της αυξημένης λιπώδους μάζας στην υπερπηκτικότητα της παχυσαρκίας (Ε.Π.=ενδοκοιλιακή πίεση, ΕΘ.Π.=ενδοθωρακική πίεση, Κ.Α.=καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΤ-III= αντιθρομβίνη III, PAI-1= αναστολέας-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου) (Τροποποιημένο από: Kral JG et al. Morbidity of severe obesity. Surg Clin North America 2001; 81: 1039-1061).

ήπατος μη αλκοολικής αιτιολογίας, της στεάτωσης, της λιπώδους ηπατίτιδας και της κίρρωσης.

στ. Υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα

ζ. **Καρκινογένεση** : Η νοσογόνος παχυσαρκία προδιαθέτει στην εμφάνιση των περισσότερων τύπων καρκίνου. Με βάση μια πρόσφατη μελέτη η παχυσαρκία οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα λόγω καρκίνου του οισοφάγου, του κόλου, του ορθού, του ήπατος, της χοληδόχου κύστης, του παγκρέατος, του

νεφρού, του στομάχου, του προστάτη, non-Hodgkin λεμφώματος και πολλαπλού μυελώματος. Στις γυναίκες επιπροστίθενται ο καρκίνος του μαστού, της μήτρας, του τραχήλου και της ωοθήκης [79, 80, 81, 82, 83]. Ο κίνδυνος θανάτου είναι 52% μεγαλύτερος στους άνδρες και 62% μεγαλύτερος στις γυναίκες, σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Στις Ην. Πολιτείες η παχυσαρκία ευθύνεται για το 14% των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες και για το 20% των θανάτων από καρκίνο στις γυναίκες. Με άλλα λόγια 90.000 θάνατοι / έτος θα είχαν αποφευχθεί στις Ην. Πολιτείες, αν όλοι οι ενήλικες κατάφερναν να διατηρήσουν $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους [79]. Η καρκινογένεση έχει συνδεθεί με διάφορους παράγοντες, νευροχυμικούς, ανοσολογικούς και συμπεριφοράς. Ωστόσο, η αιτιολογία ή η παθογένεια του καρκίνου που σχετίζεται με την παχυσαρκία (obesity-related cancer) είναι άγνωστη. Για τον καρκίνο του μαστού, του ενδομητρίου και του προστάτη έχουν ενοχοποιηθεί ορμονικές διαταραχές, απότοκες μεταβολικής δράσης του αυξημένου λιπώδους ιστού [84]. Για τους άλλους τύπους καρκίνου, πιθανολογείται ότι παίζουν ρόλο οι ελεύθερες ρίζες, που προκαλούν βλάβη στο DNA [85]. Αυτές μπορεί να παραχθούν από υπεροξειδωση των λιπιδίων, η οποία, έχει βρεθεί ότι συμβαίνει σε μεγαλύτερο βαθμό στους παχύσαρκους [86]. Έχουν επίσης, ενοχοποιηθεί και τα χαμηλά επίπεδα λιποδιαλυτών βιταμινών και επομένως της βιταμίνης Ε, που είναι ένας φυσικός αντιοξειδωτικός παράγοντας [87]. Τέλος, υπάρχει και η άποψη ότι ο ίδιος ο λιπώδης ιστός είναι καρκινογενής, επειδή έχει βρεθεί ότι περιέχει πεπτίδια, που προκαλούν αγγειογένεση, μίτωση και μεταγραφή [88].

ε. Επιρρέπεια σε λοιμώξεις : Χαρακτηρίζει τους παχύσαρκους και είναι γνωστή από παλιά στους χειρουργούς, λόγω των πολλών διαπυημένων τραυμάτων, σ' αυτούς τους ασθενείς. Αυτά πιθανολογείται ότι οφείλονται α) στο παχύ στρώμα υποδορίου λίπους, που λόγω πτωχής αγγείωσης, αποτελεί

καλή περιοχή για ανάπτυξη μικροβίων, β) στη δυσλειτουργία των λευκοκυττάρων, όταν συνυπάρχει διαβήτης ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη [89, 90], γ) στην ανοσοκαταστολή λόγω της υπερκορτιζολαιμίας ή των διαταραχών του συστήματος λεπτίνης-προοπιομελανοκορτίνης (leptin-proopiomelanocortin, POMC) και αύξησης των επιπέδων του TNF-α [91, 92, 93]. Επιπρόσθετα, η νοσογόνος παχυσαρκία προδιαθέτει στην εμφάνιση κεραυνοβόλου εκκολπωματίτιδας, νεκρωτικής παγκρεατίτιδας και νεκρωτικής υποδερματίτιδας. Σ' αυτές τις παθήσεις συμβάλει το μεγάλο ποσό οπισθοπεριτοναϊκού και προπεριτοναϊκού λίπους, που αποτελούν ιδανικό υλικό για ανάπτυξη μικροβίων.

Δ. Συνδυασμός των ανωτέρω παραγόντων (overlapping conditions)

α. Υπέρταση: Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο υπερινσουλινισμός στα παχύσαρκα άτομα έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της υπέρτασης, μέσω αυξημένης επαναρρόφησης νατρίου στους νεφρούς. Ωστόσο, όμως, ως πιο πιθανή αιτία θεωρείται η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, η οποία ενεργοποιεί το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μέσω τριών πιθανών μηχανισμών.

Ο πρώτος μηχανισμός περιλαμβάνει άμεση πίεση των νεφρικών φλεβών με επακόλουθο την αυξημένη σπειραματική τριχοειδική πίεση διήθησης. Αυτή οδηγεί σε τριχοειδική διαφυγή, δηλαδή τη μικροπρωτεϊνουρία, που βλέπουμε συχνά στα παχύσαρκα άτομα ή λιγότερο συχνά μεγαλύτερη διαφυγή πρωτεϊνών με ανάπτυξη νεφρωσικού συνδρόμου [66]. Η αυξημένη σπειραματική πίεση διήθησης διεγείρει την παρασπειραματική συσκευή να εκκρίνει ρενίνη, που οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων αλδοστερόνης και αγγειοτενσίνης.

Ο δεύτερος πιθανός μηχανισμός περιλαμβάνει άμεση πίεση στη νεφρική κάψα προκαλώντας ένα σύνδρομο διαμερίσματος του νεφρού (renal compartment syndrome), που επίσης προκαλεί ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Ο τρίτος πιθανός μηχανισμός ξεκινά από την αυξημένη υπεζωκοτική πίεση, που εμποδίζει την φλεβική επιστροφή του αίματος στην καρδιά, οδηγώντας σε πτώση της καρδιακής παροχής και της νεφρικής αρτηριακής πίεσης, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της παρασπειραματικής συσκευής και την έκκριση ρενίνης [52, 94]. Ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης οδηγεί σε κατακράτηση άλατος και νερού (που συνήθως τα συναντούμε στους παχύσαρκους) και αγγειόσπασμο. Αυτή η εξωκυττάρια συσσώρευση υγρού δε φαίνεται να βελτιώνεται με την απώλεια βάρους [95, 96]. Σε πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε οξεία αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης παρατηρήθηκε αύξηση της ρενίνης και αλδοστερόνης [94].

Ο τρίτος μηχανισμός είναι μέσω υποαερισμού που οδηγεί σε πνευμονική αγγειοσύσπαση, λόγω της υποξαιμίας, με επακόλουθη αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και των περιφερικών αντιστάσεων, (εικόνα 6) [97].

Η απώλεια βάρους μετά χειρουργική επέμβαση οδηγεί σε βελτίωση της υπέρτασης, που αντανακλάται με εξάλειψη ή μείωση της δόσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα 2/3 ως 3/4 των υπερτασικών ασθενών [98, 99]. Ωστόσο, υπάρχει ένας αριθμός ασθενών, που δεν βελτιώνεται. Σ' αυτό παίζει ρόλο, μάλλον, η μεγάλη ηλικία (>37 χρονών, SOS study) [100, 101]. Φαίνεται ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια που επιδρά ένας παράγοντας κινδύνου (π.χ. υπέρταση), τόσο μικρότερη είναι η πιθανότητα της αναστρεψιμότητας των βλαβών των οργάνων-στόχων.

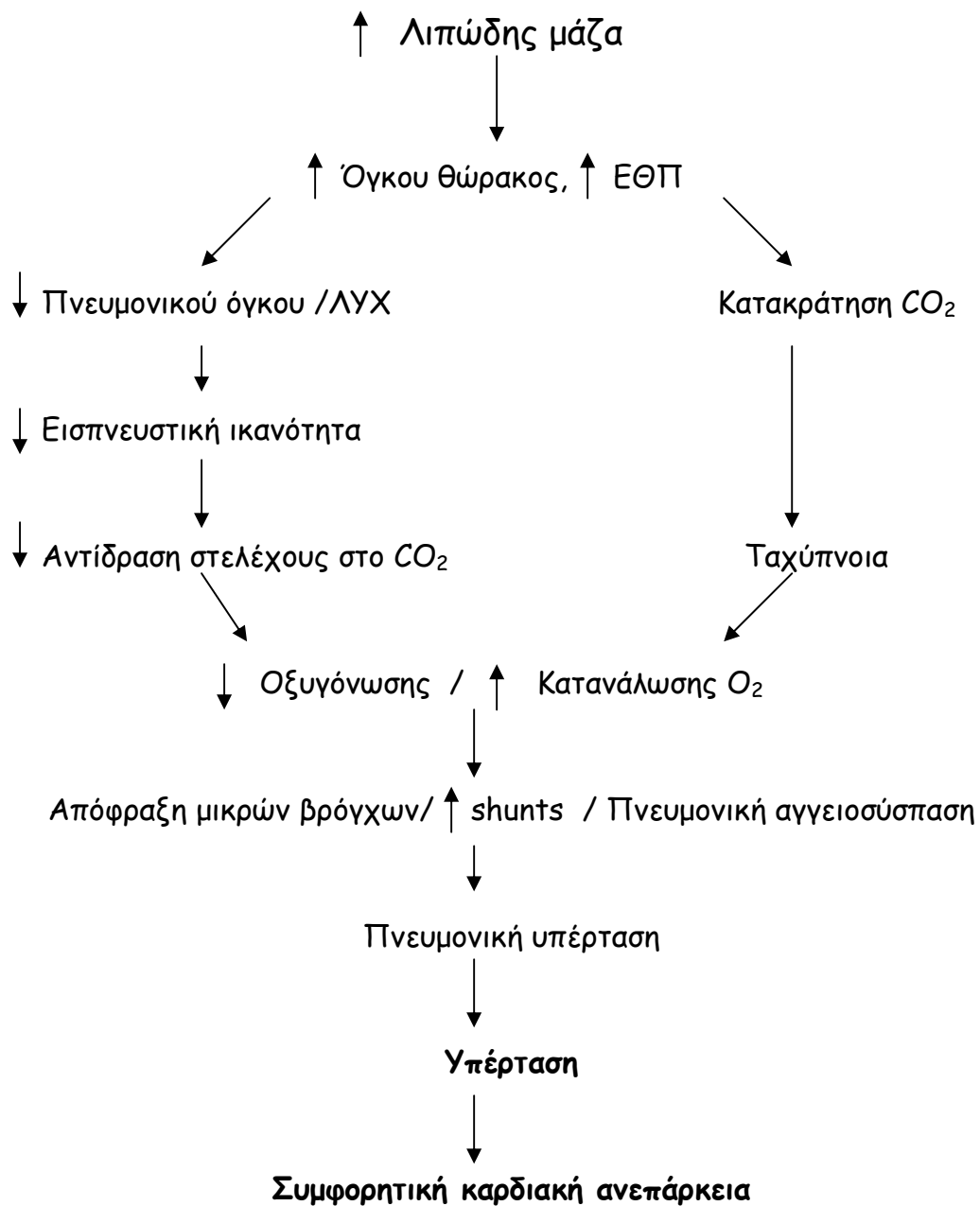
β. Καρδιακή δυσλειτουργία: Η καρδιά του παχύσαρκου ασθενή επιβαρύνεται σημαντικά, προκειμένου να καλύψει τις ανάγκες του υπέρογκου

σώματος, τόσο σε ηρεμία όσο και σε κίνηση. Η καρδιακή δυσλειτουργία οφείλεται σε υπερτροφία του μυοκαρδίου και αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας μπορεί να είναι εκκεντρική ως αποτέλεσμα υψηλής καρδιακής παροχής και χαμηλών περιφερικών αντιστάσεων ή συγκεντρική λόγω της υπέρτασης. Το τελικό αποτέλεσμα είναι καρδιομεγαλία και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια [95]. Χειρουργική διόρθωση της παχυσαρκίας βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία σ' αυτούς τους ασθενείς [102, 103]. Η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων οφείλεται στην υπερχοληστερολαιμία και στο χαμηλό δείκτη HDL/LDL . Σε μια μελέτη (Nurses study) γυναίκες με BMI>29 Kg/m² είχαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στηθάγχης ή / και εμφράγματος μυοκαρδίου [104, 105]. Η δεξιά καρδιά μπορεί να επηρεαστεί, ως αποτέλεσμα συνοδού αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η υποξία οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αρτηριών και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (με ανεπάρκεια της τριγλώχινας) ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, (εικόνα 6) [106]. Χειρουργική διόρθωση της παχυσαρκίας οδηγεί σε βελτίωση της υποξίας και υπερκαπνίας, με αποτέλεσμα πτώση των αυξημένων πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία και στην πίεση εξ' ενσφηνώσεως. Αυτό επιτυγχάνεται 3 ως 9 μήνες μετά την επέμβαση [55].

Ηλεκτροκαρδιογραφικά μπορεί να υπάρχει ταχυαρρυθμία ή παράταση του QT, τα οποία συνδέονται με αιφνίδιο θάνατο [107]. Αυτές οι διαταραχές αναστρέφονται μετά απώλεια βάρους με τη χειρουργική οδό [108].

Ο αιφνίδιος θάνατος παραμένει μια συνεχόμενη απειλή για τον παχύσαρκο ασθενή [109]. Παρατηρείται επίσης, κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους με δίαιτα πτωχή σε πρωτεΐνη, αλλά σχεδόν ποτέ κατά την περίοδο απώλειας βάρους μετά χειρουργική επέμβαση [108, 110, 111].

Σοβαρό σύνδρομο ύπνου-άπνοιας μπορεί να συνοδεύεται με παρατεταμένο sinus arrest, πρώιμες κοιλιακές συστολές και αιφνίδιο



Εικόνα 6. Ο ρόλος της αυξημένης λιπώδους μάζας στη παθοφυσιολογία της υπέρτασης και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΕΘΠ: Ενδοθωρακική πίεση, ΛΥΧ: Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα).

θάνατο.

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή πολλών παραγόντων του

περιφερικού συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης και επιδρά δεσμεύοντας το μετατρεπτικό ένζυμο της αλδοστερόνης (aldosterone-converting enzyme, ACE) [112, 113]. Επιπλέον, ο κοιλιακός νατριουρητικός παράγοντας (atrial natriuretic factor, ANF), είναι άλλο ένα πεπτίδιο, που βρέθηκε στο λιπώδη ιστό [114]. Είναι αυξημένο στο πλάσμα των παχύσαρκων ασθενών και μπορεί να ενέχεται στη παθοφυσιολογία της κατακράτησης ύδατος, των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και της υπέρτασης της παχυσαρκίας [115, 116].

γ. Πνευμονική δυσλειτουργία: Η αναπνευστική ανεπάρκεια στην παχυσαρκία περιλαμβάνει το σύνδρομο υποαερισμού (obesity hypoventilation syndrome, OHS), το αποφρακτικό σύνδρομο ύπνου-άπνοιας ή συνδυασμό των δυο, οπότε μιλάμε για το σύνδρομο Pickwick [55, 117, 118]. Το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας συνήθως εμφανίζεται στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία, λόγω της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, που προκαλεί ανύψωση του διαφράγματος [53, 118]. Αυτή η ανύψωση και η μειωμένη ευενδοτότητα του θωρακικού κλωβού, εξαιτίας του βάρους του, περιορίζουν την έκπτυξη των πνευμόνων. Το αποτέλεσμα είναι μείωση όλων των λειτουργικών πνευμονικών όγκων, αλλά κυρίως του εφεδρικού εκπνεόμενου όγκου, που προκαλεί σύμπτωση των κυψελίδων και αρτηριοφλεβική επικοινωνία (εικόνα 6). Έτσι ο ασθενής, ενώ είναι ξύπνιος, παρουσιάζει υποξαιμία και υπερκαπνία, καθώς και μειωμένη απάντηση του αναπνευστικού κέντρου στο CO₂. Η χρόνια υποξαιμία οδηγεί σε αγγειόσπασμο της πνευμονικής αρτηρίας. Έχει βρεθεί ότι οι παχύσαρκοι έχουν αυξημένη πίεση πνευμονικής αρτηρίας και πίεση εξ' ενσφηνώσεως, που οφείλονται στην αυξημένη ενδοκοιλιακή και ενδουπεζωκοτική πίεση και υποδηλώνουν δεξιά και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια. Δεν υπάρχει, όμως, έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια ακόμα και με πίεση εξ' ενσφηνώσεως 40 cmHg, διότι οι διακολπικές (transatrial) και διακοιλιακές (transventricular) πιέσεις είναι φυσιολογικές [52, 55]. Στην ουσία η καρδιά χρειάζεται υψηλές πιέσεις

πλήρωσης, για να διατηρήσει ικανοποιητική καρδιακή παροχή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, ασθενείς με σύνδρομο υποαερισμού να μην ανταποκρίνονται καλά στη διούρηση. Τα παραπάνω έχουν βρεθεί με μελέτες οξείας αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης σε πειραματόζωα.

Λόγω των αυξημένων πιέσεων στην κάτω κοίλη φλέβα και στην πνευμονική αρτηρία οι ασθενείς με σύνδρομο υποαερισμού έχουν αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρο πνευμονική εμβολή [119]. Γι' αυτό, συνιστάται, σ' αυτούς τους αρρώστους, να γίνεται καθετηριασμός δεξιάς καρδιάς προεγχειρητικά και αν η πίεση πνευμονικής αρτηρίας είναι πάνω από 40 mmHg, να τοποθετείται προφυλακτικά φίλτρο στην κάτω κοίλη τη στιγμή της εγχείρησης. Η απώλεια βάρους μετά την επέμβαση διορθώνει την υποξαιμία, υπερκαπνία και τις αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της καρδιάς που συνδυάζονται με το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας [55, 117, 120].

Το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας εμφανίζεται στην κεντρικού τύπου παχυσαρκία και οφείλεται πρώτον σε καταστολή του φυσιολογικού γενιο-γλωσσικού αντανakλαστικού, λόγω μίας μεγάλης και βαριάς γλώσσας και δεύτερον σε εναπόθεση λίπους στον υποφάρυγγα, που προκαλεί στένωση της αεροφόρου οδού [121]. Χαρακτηρίζεται από ροχαλητό κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπνηλία κατά τη διάρκεια της μέρας με έντονη τάση να αποκοιμιέται ο ασθενής, ενώ οδηγεί ή στη δουλειά. Η υπνηλία κατά τη διάρκεια της μέρας οφείλεται πιθανώς σε μείωση των σταδίων του ύπνου III, IV και REM. Η διάγνωση του αποφρακτικού συνδρόμου ύπνου-άπνοιας τίθεται από το ιστορικό σοβαρής υπνηλίας κατά τη διάρκεια της μέρας, συχνές νυχτερινές αφυπνίσεις, δυνατό ροχαλητό και πρωινούς πονοκεφάλους. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την πόλυ-υπνογραφία (sleep polysomnography). Αυτή η τεχνική δείχνει παύση της ροής αέρα κατά τη διάρκεια του ύπνου, που συνδυάζεται με επίμονες αναπνευστικές προσπάθειες. Πολλά από τα επεισόδια είναι αποφρακτικά, αλλά μερικά είναι κεντρικής αιτιολογίας. Τα

τελευταία οφείλονται σε υποξία του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως συμβαίνει στην αναπνοή Cheynes-Stokes, που παρατηρείται σε μεγάλο ύψος. Η σοβαρότητα του συνδρόμου ύπνου-άπνοιας υπολογίζεται με βάση το δείκτη ύπνου-άπνοιας (*sleep-apnea index, SAI*) που είναι συνδυασμός απνοϊκών επεισοδίων (παύση της ροής αέρα για 10 sec ή περισσότερο) και υποπνοϊκών επεισοδίων (μείωση κατά 50% της ροής για 10 sec ή περισσότερο) σε μια ώρα. Διακρίνεται σε ήπιο SAI (≤ 19), μέτριο SAI (20 ως 39) και σοβαρό SAI (≥ 40). Η μέτρια και η σοβαρή μορφή του συνδρόμου χρειάζονται θεραπεία με νυκτερινή ρινική συνεχή θετική πίεση αεροφόρων οδών (*nasal CPAP*). Αν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί το ρινικό CPAP, τότε γίνεται τραχειοστομία την ώρα της βαριατρικής επέμβασης. Μετεγχειρητικά, όλοι οι ασθενείς παραμένουν σε μηχανικό αερισμό στη μονάδα εντατικής θεραπείας και η αποσωλήνωση γίνεται την επομένη το πρωί, εκτός αν συνυπάρχει σύνδρομο υποαερισμού, οπότε ο ασθενής παραμένει σε μηχανικό αερισμό για αρκετές μέρες, μέχρις ότου τα αέρια αίματος επανέλθουν στα προεγχειρητικά επίπεδα. Υπάρχουν ασθενείς που έχουν SAI μέχρι 120 (δηλαδή 120 απνοϊκά ή υποπνοϊκά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου). Αυτοί οι ασθενείς με δυσκολία παραμένουν ξύπνιοι κατά τη διάρκεια της μέρας. Το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας συνδυάζεται με αιφνίδιο θάνατο και θα πρέπει πάντα να θεωρείται αιτία ατυχημάτων σε τραυματίες που κοιμήθηκαν στο τιμόνι. Παρ' όλα αυτά στη σημερινή κοινωνία υπάρχουν πολλοί με αυτό το σύνδρομο, που έχουν επαγγέλματα ασύμβατα με αυτό, όπως ταξιτζήδες, φορτηγατζήδες και δεσμοφύλακες.

Η απώλεια βάρους μετά χειρουργική επέμβαση διορθώνει ή βελτιώνει σημαντικά το σύνδρομο ύπνου-άπνοιας επιτρέποντας αφαίρεση της τραχειοστομίας ή διακοπή του ρινικού CPAP.

Σε μια σειρά [117] από το *Medical College of Virginia Hospital*, 12,5%

των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση είχαν αναπνευστική ανεπάρκεια. Από αυτούς το 51% είχαν σύνδρομο ύπνου-άπνοιας, 12% είχαν σύνδρομο υποαερισμού και 37% είχαν και τα δύο. Οι άντρες αν και αποτελούσαν μόνο το 14% όλων των χειρουργημένων ασθενών, εν τούτοις στην ομάδα των αναπνευστικών ασθενών αποτελούσαν το 64%.

Οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια ήταν σημαντικά πιο παχύσαρκοι απ' ό,τι αυτοί με πνευμονική δυσλειτουργία. Παρ' όλα αυτά η παχυσαρκία δεν είναι ο μόνος παράγοντας που προκαλεί αναπνευστική έκπτωση, γιατί πολλοί ασθενείς χωρίς σημαντικό αναπνευστικό πρόβλημα ζύγιζαν περισσότερο απ' ό,τι άλλοι με αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι πιο πολλοί παχύσαρκοι με αναπνευστική δυσλειτουργία είχαν και μία επιπρόσθετη πνευμονική πάθηση, όπως βαρύ κάπνισμα, σαρκοείδωση, υποτροπιάζουσα πνευμονική εμβολή, μυοτονική δυστροφία ή ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση.

Το αποφρακτικό σύνδρομο ύπνου-άπνοιας και το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας συνδυάζονται με υψηλή θνητότητα και σοβαρή νοσηρότητα, ενώ η απώλεια βάρους διορθώνει και τα δύο [55, 117, 120, 122].

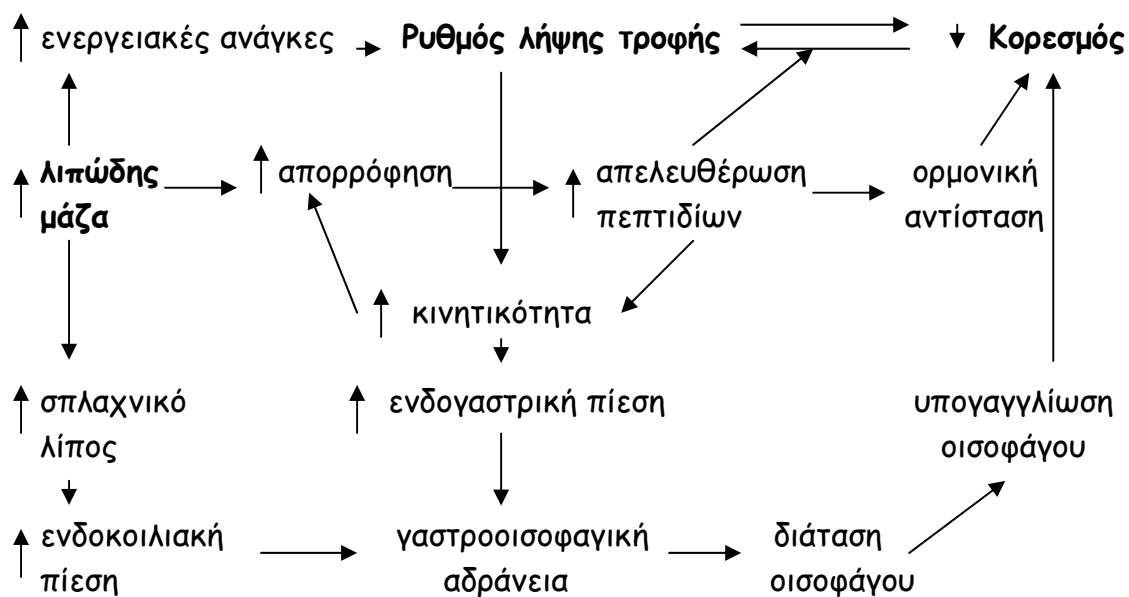
δ. Μείωση της γονιμότητας: Οφείλεται από τη μια μεριά στις δυσκολίες σεξουαλικής επαφής, λόγω του φυσικού περιορισμού από τον τεράστιο όγκο της κοιλιάς, και από την άλλη στη δυσμενή μεταβολική επίδραση του εκσεσημασμένου λιπώδους ιστού στις γενετικές ορμόνες. Επίσης, μια τρίτη αιτία είναι οι ψυχολογικές επιπτώσεις της αλλαγής της μορφής του σώματος, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του παχύσαρκου να προσελκύσει συναισθηματικά το ταίρι του.

Οι γυναίκες με νοσογόνο παχυσαρκία συνήθως εμφανίζουν στειρότητα, υπερτρίχωση, αμηνόρροια, υπερμηνόρροια, κύστες ωοθήκης (σύνδρομο Stein-Leventhal) και αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο μαστού και ενδομητρίου. Αυτές οι διαταραχές οφείλονται στα αυξημένα επίπεδα τόσο της αρρενοποιητικής ορμόνης ανδροστενεδιόνης, όσο και της θηλεοποιητικής

ορμόνης οιστραδιόλης. Συγκεκριμένα, η ανδροστενεδιόνη αρωματοποιείται σε οιστραδιόλη και στη συνέχεια μετατρέπεται σε τεστοστερόνη, μέσω της 17β-υδροξυστεροειδο-δευδρογενάσης (17β-HSD). Αυτό οδηγεί στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) και σε ανδροποίηση των παχύσαρκων γυναικών, οι οποίες έχουν μακρύτερους έμμηνους κύκλους, συχνά ανωορρηκτικούς. Επίσης, αν μείνουν έγκυες, έχουν αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές της κύησης, όπως προεκλαμψία, δυσχέρεια στον τοκετό και αυξημένο κίνδυνο για φλεβοθρόμβωση και πνευμονική εμβολή. Οι καισαρικές τομές είναι πιο συχνές μεταξύ των παχύσαρκων και η εμβρυϊκή θνητότητα μεγαλύτερη [123, 124]. Στους άνδρες, η μείωση της γονιμότητας οφείλεται σε μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, λόγω του υπερβολικού ποσού λιπώδους ιστού. Η απώλεια βάρους μετά χειρουργική επέμβαση συνήθως προκαλεί επάνοδο των γενετικών ορμονών στα φυσιολογικά επίπεδα αυξάνοντας τη γονιμότητα και ομαλοποιώντας την έμμηνο ρύση [125]. Η εγχείρηση έχει επιτρέψει εγκυμοσύνες σε προηγούμενα στείρες παχύσαρκες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά πρέπει να αποφεύγεται η κύηση τον πρώτο χρόνο μετά την επέμβαση, γιατί η γρήγορη απώλεια βάρους έχει συνδυαστεί με ελλείμματα του νευρικού σωλήνα στα νεογνά [126].

ε. Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις: Οφείλονται κατά κύριο λόγο, στη μεγάλη σωματική μάζα, που εμποδίζει την κίνηση και επομένως τη δραστηριότητα και τις κοινωνικές επαφές. Αυτό οδηγεί σε πτώση του ηθικού και κατάθλιψη, συμβάλλοντας στην εμφάνιση μιας προσφάτως αναγνωρισθείσας διαταραχής, της λεγόμενης binge-eating disorder (BED) [127]. Η συχνότητα της BED μεταξύ των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία κυμαίνεται μεταξύ 40-90% [128].

Η αλληλεπίδραση του λιπώδους ιστού με τη συμπεριφορά, φαίνεται και σε μια άλλη διαταραχή που λέγεται "progressive hyperphagic obesity". Αυτή η διαταραχή, σύμφωνα με τον Bray, αναφέρεται σε ένα μικρό αριθμό ασθενών



Εικόνα 7. Ο ρόλος του ρυθμού λήψης τροφής (eating rate) στο φαύλο κύκλο της προοδευτικής υπερφαγικής παχυσαρκίας (progressive hyperphagic obesity).

Αυξημένος ρυθμός λήψης τροφής προάγει την απορρόφηση, μέσω αυξημένης κινητικότητας (πιο γρήγορη εκκένωση στομάχου) και αύξησης της απελευθέρωσης πεπτιδίων. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός αυξάνει και συμβάλλει μαζί με την γαστρική διάταση στην αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, προκαλώντας αδράνεια και διάταση του οισοφάγου. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή του αισθήματος του κορεσμού.

με παχυσαρκία από την παιδική τους ηλικία, που προοδευτικά παρουσίασε επιδείνωση, φθάνοντας τα 150 kg στην ηλικία των 30 ετών [129]. Συνήθως, η αύξηση του βάρους τους είναι περίπου 4,5 kg/έτος, κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής [130]. Αρκετοί άρρωστοι με αυτή τη διαταραχή, συνήθως φθάνουν στο χειρουργείο την 4^η δεκαετία της ζωής τους, όταν ήδη ζυγίζουν πάνω από 200kg και παρουσιάζουν αρχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Η αύξηση της λιπώδους μάζας, αναγκαστικά, οδηγεί σε αύξηση της πρόσληψης θερμίδων, προκειμένου να ικανοποιηθούν οι ενεργειακές της ανάγκες. Η αυξημένη πρόσληψη τροφής εξουδετερώνει το αίσθημα κορεσμού, είτε μέσω αύξησης της βουλιμίας, είτε μέσω εξασθένησης των κεντρομόλων σημάτων κορεσμού (εικόνα 7).

Για τους παχύσαρκους υπάρχει μια κοινωνική διάκριση "μεγέθους" με προφανείς ψυχολογικές επιπτώσεις. Η αλληλοεπικάλυψη με το μεταβολικό μοντέλο της παχυσαρκίας σ' αυτό το σημείο, εντοπίζεται στην επίδραση που έχει το ψυχολογικό stress στον υποθαλαμο-υποφύση-επινεφριδικό άξονα (HPA axis). Γενικότερα το stress μπορεί να αφορά οποιοδήποτε ψυχολογικό τραύμα, όπως άσκηση βίας ή σεξουαλική κακοποίηση στην παιδική ηλικία. Ακόμη και μητρικοί παράγοντες μπορεί να ενέχονται, που προκαλούν stress στο έμβρυο ή το νεογνό. Το τελικό αποτέλεσμα είναι να έναρξη αντιδραστικής συμπεριφοράς, που οδηγεί στην εξάρτηση (addictive behavior) και είναι προάγγελος εμφάνισης της νοσογόνου παχυσαρκίας [131, 132].

VII. Συντηρητική Θεραπεία

Ο σκοπός της απώλειας βάρους είναι η πρόληψη ή / και η βελτίωση των συνοδών προβλημάτων υγείας της παχυσαρκίας. Το θεραπευτικό πλάνο περιλαμβάνει επιλογή των αρρώστων, καθορισμό του είδους της θεραπείας, η οποία μπορεί να τροποποιηθεί στο μέλλον και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση. Τέτοιες θεραπευτικές οδηγίες έχουν εκδοθεί από τις "National Institutes of Health" και "North American Society for the Study of Obesity" [133, 134].

Ο έλεγχος της ύπαρξης συνοδών νόσων γίνεται με το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις. Ο γιατρός πρέπει, επίσης, να εκτιμά τον τρόπο ζωής του ασθενούς και την προθυμία του να συμμορφωθεί με τις απαιτήσεις της θεραπείας. Η έναρξη της θεραπευτικής προσέγγισης αρχίζει για $BMI \geq 25\text{kg/m}^2$.

Το κλειδί στη θεραπεία είναι να δημιουργήσουμε ένα αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, δηλαδή ο ασθενής να προσλαμβάνει λιγότερες θερμίδες απ' όσες καταναλώνει. Αυτό οδηγεί σε εξάντληση των αποθεμάτων λίπους, επειδή χρησιμοποιείται ως καύσιμο. Έχει βρεθεί ότι ένα ποσοστό μέχρι 85% του βάρους, που χάνεται με δίαιτα, αποτελείται από λίπος.

Οι διάφορες μορφές συντηρητικής θεραπείας περιλαμβάνουν τη δίαιτα, την άσκηση, την τροποποίηση της συμπεριφοράς και τη φαρμακευτική αγωγή. Τα διάφορα προγράμματα απώλειας βάρους περιλαμβάνουν μια μόνο ή συνδυασμό δύο ή περισσότερων μεθόδων [1].

1. Δίαιτα: Η επιλογή της κατάλληλης δίαιτας είναι το πιο σημαντικό στοιχείο στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Έχουν αναγνωριστεί ορισμένοι διαιτητικοί παράγοντες, που επηρεάζουν τη συμμόρφωση του ασθενούς και την αποτελεσματικότητα της δίαιτας. Αυτοί είναι το ποσό των θερμίδων που

περικλείει η δίαιτα, η σύστασή της σε θρεπτικά στοιχεία, η " ενεργειακή της πυκνότητα " και η κατανάλωση προπαρασκευασμένων τροφών.

- **Θερμίδες:** Η ΝΙΗ συνιστά διαιτητική αγωγή με σκοπό τη μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων κατά 500 kcal/μέρα σε παχύσαρκα άτομα με $BMI = 30-34.9 \text{ kg/m}^2$ (Class I) και υπέρβαρα άτομα ($BMI = 25-29.9 \text{ kg/m}^2$) με τουλάχιστον δύο συνοδά προβλήματα υγείας [134]. Μια τέτοια δίαιτα οδηγεί σε μείωση του βάρους, κατά 0.45 kg/βδομάδα και κατά 10% στους 6 μήνες. Σε ασθενείς με Class II και III παχυσαρκία συνιστάται μείωση πρόσληψης θερμίδων κατά 500-1000 kcal/μέρα, που θα οδηγήσει σε απώλεια βάρους 0.5-1 kg/βδομάδα. Σ' αυτή την περίπτωση χρειάζεται παρακολούθηση από διαιτολόγο για την επιλογή των κατάλληλων τροφών. Οπωσδήποτε, η συνεχής επανεκτίμηση και πιθανή τροποποίηση της δίαιτας είναι απαραίτητη.

Συνήθως, προτιμάται προκαθορισμός του συνολικού ποσού θερμίδων μιας ορισμένης δίαιτας, παρά του ενεργειακού ελλείμματος. Ο ενήλικας συνήθως καταναλώνει περίπου 2300 kcal/μέρα. Το πρόγραμμα περιορισμού των θερμίδων έχει δύο επίπεδα, το χαμηλό στις 1000-1500 kcal και το πολύ χαμηλό στις 600-800 kcal/μέρα. Το πρώτο είναι περισσότερο διαδεδομένο και γίνεται με τροφές γνωστής θερμιδικής αξίας ή με οδηγίες για επιλογή συνηθισμένων τροφών. Οδηγεί σε απώλεια περίπου 8% του βάρους μετά 4-6 μήνες θεραπείας. Το δεύτερο φυλάσσεται για άτομα με υπερβολικό βάρος και επειδή έχει επιπλοκές, όπως απώλεια καθαρής σωματικής μάζας, πρέπει να γίνεται κάτω από επιτήρηση ειδικού. Οδηγεί σε απώλεια περίπου 15-20% του βάρους μετά 4 μήνες θεραπείας. Δυστυχώς και οι δυο τύποι αποτυγχάνουν μακροπρόθεσμα να εμποδίσουν την επανάκτηση του βάρους σε διάστημα 5 ετών [135, 136]. Ιδιαίτερα, η δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων μπορεί να οδηγήσει σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές, αφυδάτωση και χολολιθίαση.

- **Σύσταση:** Το λίπος, που συνήθως κάνει πιο εύγεστες τις τροφές, έχει υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες (energy-dense). Δίαιτα χαμηλή σε λίπος οδηγεί σε μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων και απώλεια βάρους [137]. Οι δίαιτες, που εστιάζουν μόνο σε μείωση του λίπους και όχι και του ολικού ποσού θερμίδων, οδηγούν σε μικρότερη αρχική απώλεια βάρους [138].

Δίαιτες πτωχές σε υδατάνθρακες είναι γνωστές εδώ και 100 χρόνια. Αν και έχουν αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τελευταία, εντούτοις δεν υπάρχουν αξιόλογες μελέτες, όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

- **Ενεργειακή πυκνότητα:** Αναφέρεται στο ποσό των θερμίδων που περιέχονται σε ορισμένο βάρος τροφών. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς έτρωγαν το ίδιο βάρος τροφής, είτε τους δινόταν τροφή υψηλής ή χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας [139, 140, 141]. Είναι προφανές το κέρδος στο συνολικό ποσό θερμίδων με τη δίαιτα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας. Εξάλλου, η αποτελεσματικότητα της πτωχής σε λίπος δίαιτας, πιθανώς, οφείλεται στη χαμηλή ενεργειακή της πυκνότητα, επειδή η περιεκτικότητα σε λίπος και η ενεργειακή πυκνότητα συνδέονται άμεσα. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα αυτής της δίαιτας πρέπει να τεκμηριωθεί με ανάλογες μελέτες.

- **Προπαρασκευασμένες τροφές:** Συνήθως, οι παχύσαρκοι υποεκτιμούν τη θερμιδική πρόσληψη στα γεύματα που λαμβάνουν καθημερινά. Γι' αυτό συνιστάται η χρήση προπαρασκευασμένων τροφών, η οποία, σύμφωνα με μελέτες, οδηγεί όχι μόνο σε μεγαλύτερη αρχική απώλεια βάρους, αλλά και στη μακροπρόθεσμη διατήρησή της [142, 143].

2. Άσκηση: Η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας δεν αποτελεί ουσιαστικό μέτρο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, καθ' ότι λίγες θερμίδες χάνονται με ασκήσεις που μπορούν να εκτελέσουν οι παχύσαρκοι

[144, 145]. Βοηθάει, όμως, στη μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους, επειδή βελτιώνει τη διάθεση και τη συμμόρφωση του ασθενούς στη διαιτητική αγωγή [146]. Συνιστάται κατανάλωση 2500kcal/βδομάδα με σωματική άσκηση. Αυτή μπορεί να επιτευχθεί με 60-75 λεπτά / μέρα γρήγορο περπάτημα ή 30 λεπτά / μέρα τζόκινγκ, ποδηλασία ή αεροβική γυμναστική.

Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι ο πιο σημαντικός παράγοντας, που συμβάλλει στην απώλεια βάρους, είναι η χρονική διάρκεια της άσκησης και όχι τόσο η ένταση της. Το τελευταίο συμβαίνει επειδή μεγάλη ένταση οδηγεί σε γρήγορη κόπωση. Αυτή η διαπίστωση φαίνεται στο εξής παράδειγμα: Ένα άτομο που κάνει τζόκινγκ με 6 mph, στα 3 μίλια θα έχει κάψει 390 kcal, ενώ βαδίζοντας την ίδια απόσταση με 3 mph θα κάψει 288 kcal. Η αύξηση των 102 kcal (35%) δεν θεωρείται τόσο σημαντική σε σχέση με την αύξηση της ταχύτητας (100%) και αν οδηγήσει σε πρόωρη διακοπή της άσκησης οι συνολικές καταναλώμενες θερμίδες θα είναι τελικά λιγότερες.

Η άσκηση για να έχει αποτέλεσμα πρέπει να γίνεται καθημερινά. Πρέπει δηλαδή να γίνει συνήθεια. Αν στην αρχή ο παχύσαρκος ασθενής δεν αντέχει μια μέτρια άσκηση πάνω από λίγα λεπτά, πρέπει να την εναλλάσσει με μικρά χρονικά διαστήματα ηπιότερης έντασης. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται από τους αθλητές για δεκαετίες.

Πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι και απλές εργασίες, όπως μια ώρα μαγειρέματος, οδηγεί σε κατανάλωση 222 kcal, που είναι λιγότερες μόνο κατά 66 kcal, σε σχέση με μια ώρα βαδίσματος. Φαίνεται λοιπόν το πόσο σημαντικός είναι ο παράγοντας χρόνος, όπως και η καθημερινή εφαρμογή του προγράμματος, ώστε να έχει η άσκηση αποτέλεσμα στην απώλεια βάρους.

Όπως αναφέρθηκε, η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την άσκηση είναι περιορισμένη, συγκριτικά με τη δίαιτα, όμως οδηγεί σε δυο άλλα ευεργετικά επακόλουθα, την αύξηση της καθαρής σωματικής μάζας και των HDL. Επίσης, η απώλεια βάρους με άσκηση αυξάνει σημαντικά όταν

συνδυάζεται με περιορισμό θερμίδων. Μια άλλη ευεργετική επίδραση της άσκησης είναι ότι μειώνει την πιθανότητα της επανάκτησης του βάρους μετά τη συμπλήρωση του προγράμματος απώλειας βάρους.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι το 70% της καθημερινής καταναλωμένης ενέργειας αφορά κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή κατά τη διάρκεια του ύπνου, της ξεκούρασης και γενικά της έλλειψης μυϊκής δραστηριότητας. Επομένως, ο μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας (*resting metabolic rate*) αποτελεί το μεγαλύτερο κομμάτι της καταναλωμένης ενέργειας κατά τη διάρκεια του 24ωρου.

3. Τροποποίηση συμπεριφοράς: Η τροποποίηση της συμπεριφοράς αποσκοπεί σε αλλαγή των συνηθειών του ασθενούς που συμβάλλουν στην παχυσαρκία. Βασικές πλευρές αυτής της θεραπείας είναι:

1. Καταγραφή από τον ίδιο τον άρρωστο της προσλαμβανόμενης τροφής και της φυσικής δραστηριότητας.
2. Αποφυγή των ερεθισμάτων που αυξάνουν την πρόσληψη τροφής.
3. Συμπαράσταση από οικεία άτομα.
4. Αισιοδοξία και θετική σκέψη.
5. Αντιμετώπιση επεισοδίων υπερφαγίας ή επανάκτησης βάρους.

Τα αποτελέσματα δεν είναι εντυπωσιακά. Συνήθως η απώλεια βάρους δεν ξεπερνά το 0.5 kg/βδομάδα και το 10% στους 6 μήνες. Μετά ένα χρόνο έχουν ανακτήσει το 1/3 του χαμένου βάρους και δεν φαίνεται εφικτή η μακροπρόθεσμη συμμόρφωση του ασθενούς [147, 148].

4. Φαρμακευτική αγωγή: Οι δυσκολίες συμμόρφωσης των ασθενών στη δίαιτα και στην αλλαγή των διατροφικών τους συνηθειών, οδήγησε σε αύξηση του ενδιαφέροντος σχετικά με τη χρήση φαρμάκων. Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σήμερα και έχουν έγκριση από το FDA των Ην. Πολιτειών φαίνονται στον πίνακα 9. Ενδείξεις για τη χορήγησή τους αποτελούν το $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ή $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, όταν συνυπάρχει συνοδό

Φαρμακευτική ουσία	Εμπορική ονομασία
Βενζφεταμίνη υδροχλωρική	Didrex
Τρυγική Φεντιμετραζίνη	Bontril, Plegine, Prelu-2, X-Trozone
Φεντερμίνη	
Υδροχλωρική	Ionamin, Adipe-x P, Fastin, Oby-trim
Ρητινοειδής	Ionamin
Υδροχλωρικό διαιθυλοπρόπιο	
Ταχείας αποδέσμευσης	Tenuate
Ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Tenuate, Dospan
Μαζινδόλη	Sanorex, Mazanor
Σιμπουτραμίνη υδροχλωρική	Meridia, Reductil
Ορλιστάτη	Xenical

Πίνακας 6. Οι φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σήμερα για τη θεραπεία της παχυσαρκίας και έχουν έγκριση από το FDA των Ην. Πολιτειών.

πρόβλημα υγείας. Για μακροχρόνια χρήση επιτρέπονται μόνο η σιμπουτραμίνη και η ορλιστάτη. Η αγωγή θα πρέπει να είναι μακροπρόθεσμη, γιατί μετά βραχύχρονη θεραπεία έχει διαπιστωθεί επανάκτηση του βάρους [149, 150, 151].

- **Σιμπουτραμίνη:** Έχει ανορεξιογόνο δράση επειδή αναστέλλει την επαναπρόσληψη (reuptake) της νορεπινεφρίνης, της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης. Η αποτελεσματικότητα της είναι δόσο-εξαρτώμενη (1-30mg/d) και οι δόσεις που συνιστώνται είναι 5, 10 και 15mg/d.

Με βάση δυο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, φαίνεται ότι η απώλεια βάρους (>10%) ήταν συχνότερη με σιμπουτραμίνη, παρά με placebo (39% έναντι 8% και 13% έναντι 4%) [152, 153].

Επίσης, η συνέχιση της αγωγής βοηθάει στη διατήρηση της απώλειας βάρους. Σε μια εργασία, ασθενείς που είχαν ήδη χάσει, μετά από βμηνη

αγωγή με σιμπουτραμίνη >5% του βάρους τους, έλαβαν για 18 μήνες σιμπουτραμίνη ή placebo. Στη πρώτη ομάδα υπήρξε διατήρηση, ενώ στη δεύτερη αύξηση του βάρους [154]. Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς που είχαν χάσει >6kg με δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων έλαβαν για 1 χρόνο σιμπουτραμίνη ή placebo. Η πρώτη ομάδα έχασε επιπλέον 5.2 kg, ενώ η δεύτερη ομάδα κέρδισε 0.5 kg [155].

Οι πιο συχνές παρενέργειες της σιμπουτραμίνης είναι ξηροστομία, κεφαλαλγία, δυσκοιλιότητα και αϋπνία. Επίσης, προκαλεί μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (~2-4 mmHg) και του καρδιακού ρυθμού (~4-6 παλμούς / λεπτό) [156]. Καμιά φορά όμως, αυτές οι αυξήσεις μπορεί να είναι μεγάλες και να επιβάλουν διακοπή της θεραπείας.

- **Ορλιστάτη:** Προέρχεται από τροποποίηση μιας ουσίας που παράγεται από το *Streptomyces toxytricini* και αναστέλλει την λιπάση των θηλαστικών [157]. Δεσμεύει τη λιπάση στον εντερικό αυλό και εμποδίζει τη διάσπαση και απορρόφηση του λίπους της τροφής. Με τη συνηθισμένη δόση των 120 mg t.i.d. απορροφάται μόνο το 70% των προσλαμβανόμενων τριγλυκεριδίων, ενώ το 30% απεκκρίνεται στα κόπρανα.

Η αποτελεσματικότητα της ορλιστάτης έχει αποδειχθεί με τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [158, 159]. Σε μια απ' αυτές, 20-40% των ασθενών (έναντι 10-25% στην ομάδα placebo), έχασαν >10% του βάρους τους, μετά ένα χρόνο θεραπείας. Ο συνδυασμός με κατάλληλη δίαιτα και τροποποίηση συμπεριφοράς έχει καλύτερα αποτελέσματα [158].

Όσον αφορά την διατήρηση της απώλειας βάρους, διεξήχθη μια μελέτη σε ασθενείς που είχαν ήδη χάσει >8% του βάρους τους, μετά 6 μήνες θεραπεία με ορλιστάτη. Η ομάδα, που έλαβε ορλιστάτη για ένα χρόνο επιπλέον, έχασε 8.2% του αρχικού βάρους (έναντι 6.4% της ομάδα placebo), και η επανάκτηση του βάρους ήταν 32% (έναντι 56%) του χαμένου βάρους [160].

Η ορλιστάτη έχει ευεργετική επίδραση στη μείωση της LDL-χοληστερόλης, ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους [158]. Ο μηχανισμός δράσης, πιθανώς, έγκειται στη μειωμένη απορρόφηση της χοληστερόλης της τροφής [161].

Η ορλιστάτη προκαλεί γαστρεντερικές διαταραχές σε 70-80% των ασθενών, (συγκριτικά με 50-60% της ομάδας placebo) [158, 159]. Οφείλονται στη δυσαπορρόφηση του λίπους και συνήθως αφορούν το πρώτο μήνα θεραπείας. Επίσης, η ορλιστάτη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών, ιδιαίτερα των D, E και β-καρωτίνης.

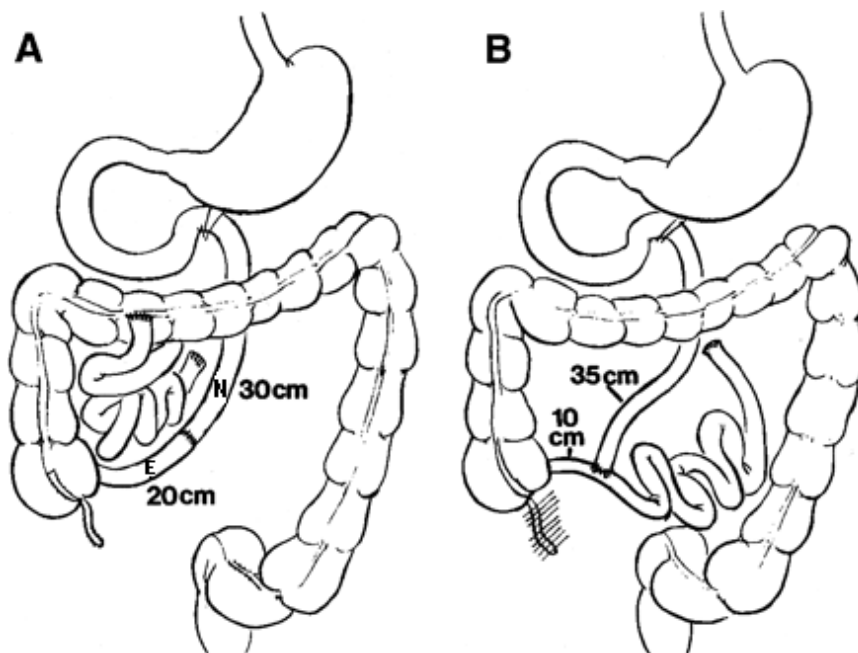
Πρέπει, τέλος, να τονίσουμε ότι η οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να συνδυάζεται με την κατάλληλη δίαιτα, με τροποποίηση της συμπεριφοράς και σωματική άσκηση, γιατί τότε τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα [162, 163].

VIII. Χειρουργική Θεραπεία

1. Επεμβάσεις δυσαπορρόφησης (Malabsorptive procedures)

α. Νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη (jejunio-ileal bypass): Αποτέλεσε την πρωτότυπη επέμβαση δυσαπορρόφησης και ταυτόχρονα την πρώτη επέμβαση στην ιστορία της βαριατρικής χειρουργικής [164]. Κυριάρχησε στο χώρο για περισσότερα από 20 χρόνια. Εισήχθη το 1953 και 1954 από τον Varco και Kremen, Linner και Nelson. Πρόκειταν για τελικοπλάγια νηστιδο-ειλεϊκή αναστόμωση. Γινόταν διατομή της νήστιδας 14 inches (35cm) περιφερικά του συνδέσμου του Treitz και αναστομωνόταν τελικοπλάγια στον ειλεό 4 inches (10 cm) εγγύς της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (εικόνα 8) [165]. Αργότερα, τροποποιήθηκε από τον Scott (1973) και Salmon σε τελικοτελική αναστόμωση με εμφύτευση του παρεκαμφθέντος λεπτού εντέρου στο κόλον [166, 167]. Οι Payne και Dewind δοκίμασαν το 1963 τη νηστιδο-κολική παράκαμψη (jejunio-colic shunt) με άμεση εμφύτευση της εγγύς νήστιδας στο εγκάρσιο κόλον. Τα δραματικά αποτελέσματα της διάρροιας, υποκαλιαιμίας και αφυδάτωσης οδήγησαν στην εγκατάλειψη και υιοθέτηση της νηστιδο-ειλεϊκής παράκαμψης (Payne και Dewind, 1969). Αυτή η τεχνική είχε σημαντικές επιπλοκές, που οφείλονταν στην υπερανάπτυξη μικροβίων και στην απορρόφηση μικροβιακών τοξινών. Οι κυριότερες επιπλοκές που οδήγησαν στην εγκατάλειψή της, ήταν οι εξής:

α) Κίρρωση και θανατηφόρος ηπατική ανεπάρκεια λόγω απορρόφησης ενδοτοξίνης από υπερανάπτυξη μικροβίων στο παρεκαμφθέν τμήμα του εντέρου ή/και λόγω συνυπάρχουσας πρωτεϊνικής δυσθρεψίας (protein calorie malnutrition). Τα ποσοστά κίρρωσης ποίκιλαν από 7%-11% των ασθενών, 4 ως 14 μήνες μετά την επέμβαση. Σε μια μελέτη, 3 από τους 101 ασθενείς κατέληξαν λόγω ηπατικής ανεπάρκειας [168].



Εικόνα 8. Νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη. Α: Τελικοτελική αναστόμωση με εμφύτευση του παρεκαμφθέντος εντέρου στο κόλον. Β: Τελικοπλάγια αναστόμωση (Ν: νήστιδα, Ε: ειλεός. Τροποποιημένο από: Deitel M et al. The development of the surgical treatment of morbid obesity. J Am Coll Nutr 2002; 21: 365-71).

β) Αρθρίτιδα που μοιάζει με την ρευματοειδή (rheumatoid-like arthritis). Στο αρθρικό υγρό των προσβεβλημένων αρθρώσεων βρέθηκαν συμπλέγματα αντισωμάτων-βακτηριακών αντιγόνων.

γ) Ένδεια βιταμίνης Κ.

δ) Διάμεση νεφρίτιδα με νεφρική ανεπάρκεια.

ε) Πνευμάτωση του εντέρου.

στ) Εντερίτιδα του παρεκαμφθέντος εντέρου με αιμορραγία και σιδηροπενική αναιμία.

Η θεραπεία των παραπάνω επιπλοκών περιλαμβάνει χορήγηση αντιβιοτικών, όπως μετρονιδαζόλη [169].

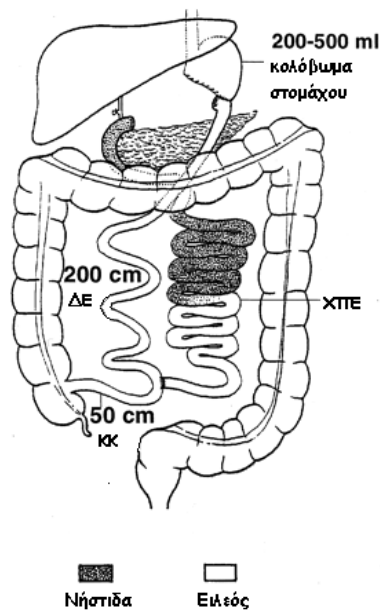
ζ) Νεφρολιθίαση σε ποσοστό πάνω από 50%. Ως αιτία θεωρείται η αυξημένη απορρόφηση οξαλικών από το κόλον, λόγω μειωμένου ποσού ιόντων Ca^{++} που φυσιολογικά δεσμεύουν τα οξαλικά του εντέρου.

η) Υποασβεσταιμία και οστεοπόρωση. Ως αιτία θεωρήθηκε η σοβαρή διάρροια και η δέσμευση των ιόντων Ca^{++} από τα χολικά άλατα.

θ) Διάρροια με συνοδό υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, ένδεια βιταμίνης B_{12} , μεταβολική οξέωση και συχνά σοβαρή κακή θρέψη [169].

Η νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη δεν χρησιμοποιείται πλέον, ενώ σε όσους ασθενείς έχουν κάνει την επέμβαση συστήνεται να γίνεται μετατροπή σε κάποιου άλλου τύπου επέμβαση.

Η τεχνική της δυσασπορρόφησης αδράνησε, ποτέ όμως δεν έλειψε, καθ' ότι επανήλθε στη δεκαετία του 1970 με τη μορφή της χολοπαγκρεατικής εκτροπής (biliopancreatic diversion, BPD). Το βασικό χαρακτηριστικό αυτών των επεμβάσεων δυσασπορρόφησης δεύτερης γενιάς είναι ότι κανένα τμήμα του εντέρου δε μένει χωρίς ροή περιεχομένου εντός αυτού. Συνίστανται δε στη δημιουργία μιας διατροφικής έλικας (alimentary limb), που μεταφέρει τροφή και μιας χολοπαγκρεατικής έλικας (biliopancreatic limb), που μεταφέρει τη χολή και το παγκρεατικό υγρό. Οι δυο έλικες ενώνονται σχηματίζοντας ένα κοινό κανάλι (common channel), όπου θα πρέπει να γίνει το μεγαλύτερο μέρος της πέψης και απορρόφησης. Με τον όρο χολοπαγκρεατική εκτροπή, εννοούμε μια αλλαγή στην ανατομική της πεπτικής οδού και όχι μια συγκεκριμένη επέμβαση, καθ' ότι η χολοπαγκρεατική εκτροπή μπορεί να επιτευχθεί με διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές. Το τελικό αποτέλεσμα όλων αυτών των μεθόδων είναι η μύξη της χολής και του παγκρεατικού υγρού με την τροφή να μην γίνεται στο επίπεδο του φύματος του Vater, αλλά περιφερικά στον τελικό ειλεό. Επομένως, μειώνεται δραματικά η συμβολή τους στην πέψη και απορρόφηση των τροφών και ιδιαίτερα του λίπους. Σε σύγκριση με τη νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη, αποφεύγεται η υπερανάπτυξη μικροβίων και η τοξιναιμία, επειδή κανένα τμήμα του εντέρου δεν παραμένει τυφλό. Οι επεμβάσεις δυσασπορρόφησης δεύτερης γενιάς αποτελούνται από τη χολοπαγκρεατική εκτροπή του



Εικόνα 9. Χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro (ΔΕ: διατροφική έλικα, ΧΠΕ: χολοπαγκρεατική έλικα, ΚΚ: κοινό κανάλι. Τροποποιημένο από: Scopinaro N et al. Biliopancreatic diversion. World J Surg 1998; 22; 936-946).

Scopinaro (1970s) και από εκείνη του Marceau, γνωστή ως δωδεκαδακτυλικός διακόπτης (duodenal switch - 1990s).

β. Χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro: Είναι γνωστή και ως επέμβαση τύπου Scopinaro, γιατί ο Nicola Scopinaro στην Ιταλία είναι, όχι μόνο ο δημιουργός της μεθόδου, αλλά και ο κυριότερος υποστηρικτής της. Τα πρώτα αποτελέσματα αυτής της επέμβασης δημοσιεύθηκαν το 1979 [170]. Με την πάροδο του χρόνου, υπέστη ορισμένες τροποποιήσεις. Η σημερινή μορφή της αποτελείται από μερική οριζόντια γαστρεκτομή (θύλακος 200-500ml) με σύγκλειση του δωδεκαδακτυλικού κολοβώματος, γαστροειλεϊκή αναστόμωση με τη Roux έλικα (μήκους 250cm) και αναστόμωση της χολοπαγκρεατικής έλικας στη Roux έλικα, 50 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα, σχηματίζοντας έτσι ένα εξαιρετικά βραχύ κοινό κανάλι (εικόνα 9) [171]. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση (2000) ο Scopinaro και η ομάδα του

ανέφεραν αποτελέσματα 23 ετών σε 2.316 ασθενείς. Η απώλεια βάρους (απώλεια υπερβάλλοντος βάρους, initial excess weight loss, IEWL), ένα χρόνο μετά την επέμβαση, ήταν περίπου 70% (ποσοστό >50% θεωρείται αξιόλογο) και διατηρήθηκε για 20 χρόνια. Οι επιπλοκές που αναφέρθηκαν ήταν διάρροια, μετεωρισμός, αναιμία, αναστομωτικά έλκη, οστεοπόρωση και δυσαπορρόφηση πρωτεΐνης. Ο κίνδυνος υποπρωτεϊναιμίας και κακής θρέψης (protein-calorie malnutrition) είναι περίπου 21% και μπορεί να μειωθεί (11,9%), όταν ασθενείς με μικρότερο υπερβάλλον βάρος (IEW) υποβάλλονται σε συντηρητικότερη γαστρεκτομή ("ad hoc stomach") [172].

γ. Επέμβαση τύπου δωδεκαδακτυλικού διακόπτη (duodenal switch):

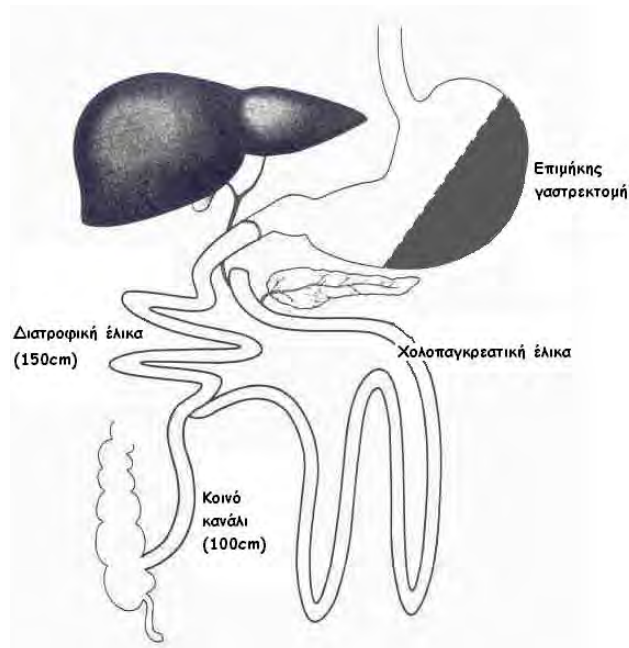
Πρόκειται για τροποποίηση της επέμβασης του Scopinaro, που οδηγεί επίσης σε δυσαπορρόφηση μέσω χολοπαγκρεατικής εκτροπής (εικόνα 10). Αν και περιγράφηκε αρχικά από τον Hess, εφαρμόσθηκε ευρέως από τον Marceau και την ομάδα του (1993) και πολύ γρήγορα έγινε δημοφιλής στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά [173]. Σε σύγκριση με την τεχνική του Scopinaro, ο Marceau:

α) δημιουργεί ένα "γαστρικό κύλινδρο" κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, κάνοντας κάθετη γαστρεκτομή δυο-τρίτων και όχι οριζόντια όπως ο Scopinaro.

β) διατηρεί τον πυλωρό.

γ) αναστομώνει τελικοτελικά τη διατροφική έλικα με το εγγύς τμήμα του δωδεκαδακτύλου.

Στους πρώτους ασθενείς έκλεινε το δωδεκαδάκτυλο περιφερικά με μεταλλικά clips και έκανε την αναστόμωση τελικοπλάγια. Γρήγορα επήλθε ρήξη της συρραπτικής γραμμής με επανάκτηση βάρους και φάνηκε ότι το δωδεκαδάκτυλο, αντίθετα με το στομάχι δεν ανέχεται τη χρήση συρραπτικών. Έτσι οδηγήθηκε σε διατομή του δωδεκαδακτύλου, σύγκλειση του περιφερικού κολοβώματος και τελικοτελική αναστόμωση.

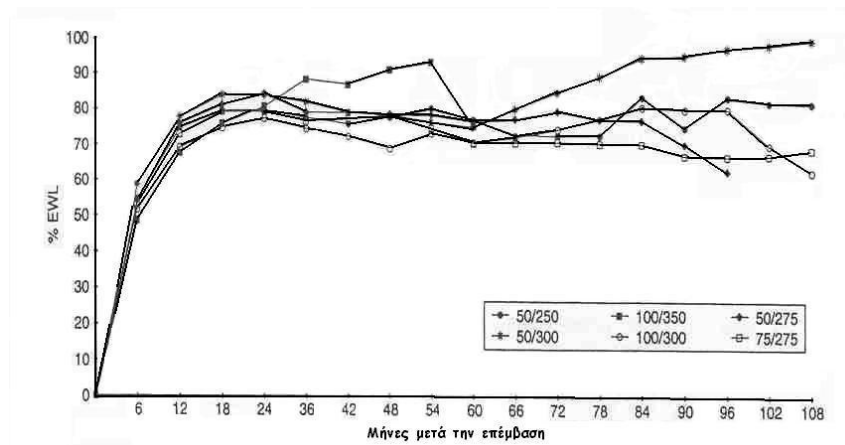


Εικόνα 10. Δωδεκαδακτυλικός διακόπτης (Τροποποιημένο από: MacLean LD et al. Late outcome of isolated gastric bypass. Ann Surg 2000; 231: 524-528).

δ) δημιουργεί ένα κοινό κανάλι 100cm.

Ο Marceau και η ομάδα του, πρόσφατα, ανέφεραν αποτελέσματα 11-χρονης εμπειρίας τους σε 467 ασθενείς [174]. Η απώλεια βάρους ήταν ικανοποιητική (IEWL=84% στους 18 μήνες). Οι κυριότερες επιπλοκές ήταν μετεωρισμός, δύσσομα κόπρανα και δυσασπορρόφηση σιδήρου και ασβεστίου.

Οι Hess και Hess έκαναν δημοφιλή την επέμβαση του δωδεκαδακτυλικού διακόπτη στις Ηνωμένες Πολιτείες [175]. Η τεχνική τους είναι συγκρίσιμη με αυτή του Marceau (γαστρικός θύλακος: 150-200ml) με τη διαφορά ότι το μήκος του κοινού καναλιού κυμαίνεται μεταξύ 50 και 100 cm. Τα αποτελέσματά τους σε 440 ασθενείς, κατά τη διάρκεια 10 χρόνων, είναι αρκετά ικανοποιητικά (IEWL: 80% στους 18 μήνες). Πιστεύουν ότι το μήκος της διατροφικής έλικας (από το τυφλό ως το στομάχι) πρέπει να είναι το 40% και το κοινό κανάλι το 10% του λεπτού εντέρου. Χρησιμοποίησαν κοινό κανάλι 50, 75 και 100 cm ανάλογα με το βάρος του ασθενούς και



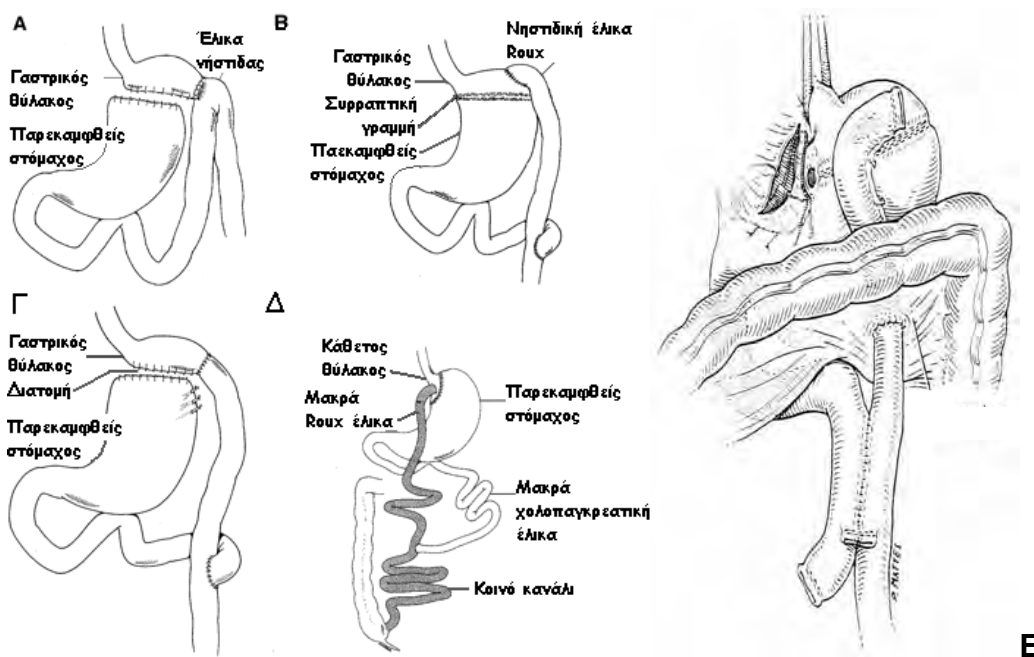
Γραφική παράσταση 2. Απώλεια βάρους μετά χολοπαγκρεατική εκτροπή τύπου δωδεκαδακτυλικού διακόπτη με διάφορους συνδυασμούς κοινού καναλιού και διατροφικής έλικας (Τροποποιημένο από Hess DW et al. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998; 8: 267-282).

πειραματίσθηκαν με διάφορους συνδυασμούς μηκών κοινού καναλιού και διατροφικής έλικας. Τα αποτελέσματα ήταν περίπου τα ίδια, αν και ο συνδυασμός κοινού καναλιού 50cm και διατροφικής έλικας 300cm οδήγησε σε IEWL: 100% στους 108 μήνες (Γραφική παράσταση 2). Οι κυριότερες απώτερες επιπλοκές περιελάμβαναν διάρροια, αναιμία και δυσαπορρόφηση ασβεστίου και πρωτεΐνης. Αυτές θα μπορούσαν να μειωθούν με κατάλληλα προληπτικά μέτρα, όπως χορήγηση ήπιων αντιδιαρροϊκών και δίαιτα εμπλουτισμένη με ιχνοστοιχεία και επαρκές ποσό πρωτεΐνης (65-80gram).

2. Επεμβάσεις που συνδυάζουν περιορισμό λήψης τροφής και δυσαπορρόφηση (malabsorptive/restrictive procedures).

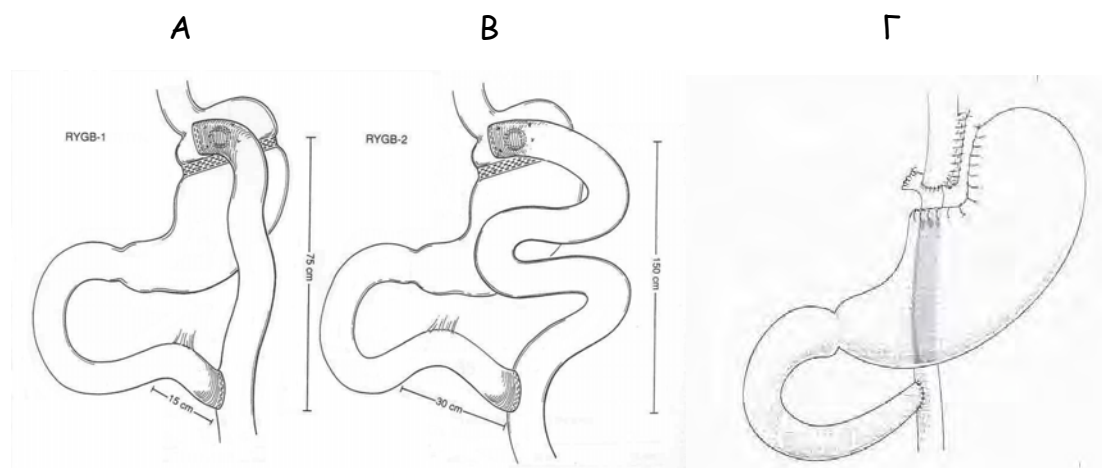
1. Γαστρική παράκαμψη (gastric bypass, GBP):

Στη δεκαετία του 1960 εμφανίστηκε μια άλλη κατηγορία βαριατρικών επεμβάσεων, που συνδυάζαν περιορισμό στη χωρητικότητα του στομάχου και



Εικόνα 11. Α: γαστρική παράκαμψη με loop γαστρονηστιδική αναστόμωση - loop GBP του *Mason*, Β: Roux-Y διάταξη και διαμερισματοποίηση του στομάχου με συρραπτικό μηχανήμα - Roux-Y GBP του *Griffen*. Γ: Roux-Y διάταξη και πλήρης διατομή του στομάχου - *Linner and Drew*, Δ: Περιφερική γαστρική παράκαμψη - distal GBP κατά *Torres*, Ε: GBP κατά *Sugerman* (Τροποποιημένο από: Deitel M et al. The development of the surgical treatment of morbid obesity. J Am Coll Nutr 2002; 21: 365-71).

δυσασπορρόφηση στο έντερο. Το περιοριστικό στοιχείο επιτυγχάνεται με τη δημιουργία ενός μικρού γαστρικού θύλακου (30ml ή λιγότερο) στο θόλο του στομάχου, που καταλήγει σε μικρό στόμιο εξόδου (περίπου 1 cm). Ο θύλακος αδειάζει την καταποθείσα τροφή στο έντερο, διαμέσω μιας Roux γαστρονηστιδικής αναστόμωσης (εικόνα 11). Ο βαθμός της δυσασπορρόφησης καθορίζεται από την έκταση της παράκαμψης. Ο ελάχιστος βαθμός δυσασπορρόφησης λαμβάνει χώρα όταν παρακάμπτεται μόνο το περιφερικό τμήμα του στομάχου, το δωδεκαδάκτυλο και το εγγύς τμήμα της νήστιδας. Η γαστρική παράκαμψη Roux-Y (RYGBP) πολύ γρήγορα αντικατέστησε τη νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη λόγω των συγκριτικά πολύ λιγότερων επιπλοκών. Παρ' όλα αυτά η γαστρική παράκαμψη δεν είναι άμοιρη επιπλοκών, καθ' ότι



Εικόνα 12. Α) Κλασική γαστρική παράκαμψη (RYGBP-1), Β) Γαστρική παράκαμψη με επιμηκυνθείσα Roux έλικα (long-limb GBP)(RYGBP-2) και Γ) Γαστρική παράκαμψη με πλήρη διατομή στομάχου (isolated gastric bypass)(Τροποποιημένα από: Sugerman HJ et al. Gastric bypass for treating severe obesity. Am J Clin Nutr 1992; 55: 560-566 και MacLean LD et al. Late outcome of isolated gastric bypass. Ann Surg 2000; 231: 524-528).

προκαλεί σύνδρομο dumping, σιδηροπενική αναιμία και δυσασπορρόφηση βιταμίνης B₁₂. Επιπλέον ο χειρουργός δεν έχει τη δυνατότητα να ενδοσκοπήσει το περιφερικό τμήμα του στομάχου και το δωδεκαδάκτυλο, ούτε να τα παροχετεύσει σε περίπτωση απόφραξης του εντέρου.

Η γαστρική παράκαμψη εισήχθη το 1966 από τον Mason και Ito (University of Iowa), ύστερα από την παρατήρηση ότι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε υψηλή υφολική γαστρεκτομή για πεπτικό έλκος, έχαναν αρκετό βάρος. Ο Mason εφάρμοζε πλήρη διατομή του στομάχου και γαστρονησιτιδική αναστόμωση αγκύλης (loop)(εικόνα 11, Α) [176]. Ο Alden το 1977 εισήγαγε τη χρήση συρραφής με μεταλλικά clips (cross-stapling) [177]. Την ίδια χρονιά ο Griffen και οι συνεργάτες του (University of Kentucky) ανακοίνωσαν τα αποτελέσματά τους χρησιμοποιώντας την Roux τεχνική (εικόνα 11, Β). Το 1985 οι McCarthy et al έδειξαν ότι η Roux τεχνική ήταν καλύτερη της loop τεχνικής, διότι ελαχιστοποιούσε την παλινδρόμηση χολής

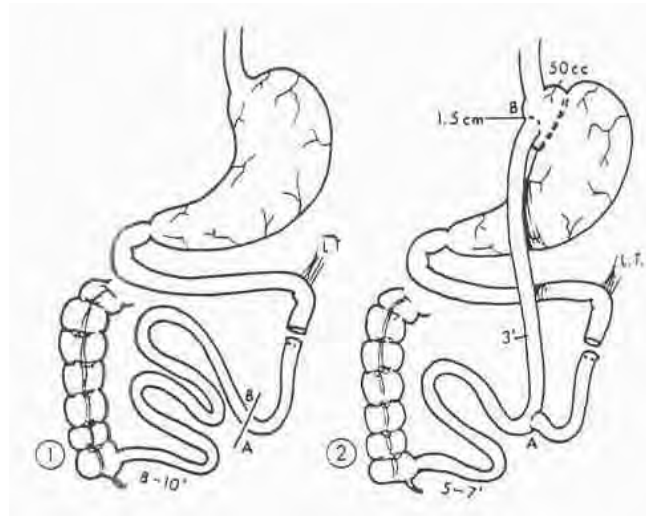
και τις επακόλουθες αλλαγές του βλεννογόνου του στομάχου [178]. Στα επόμενα χρόνια, έγιναν αρκετές αλλαγές στη τεχνική της γαστρικής παράκαμψης, με σημαντικότερη την επιστροφή από τους Linner και Drew στην αρχική πλήρη διατομή του στομάχου, για αποφυγή ρήξης της συρραπτικής γραμμής [179].

Όσον αφορά την απώλεια βάρους, η EWL τυπικά κυμαίνεται μεταξύ 65-75%, 2 χρόνια μετά GBP [180, 181]. Το μεγαλύτερο follow-up έχει ο Pories, που ανέφερε απώλεια 57,7%, 54,7%, και 49,2% του IEW, μετά 5, 10, και 14 χρόνια αντίστοιχα [77].

2. Περιφερική γαστρική παράκαμψη (long-limb GBP, distal GBP, biliopancreatic diversion with RYGBP).

Το 1987 οι Torres και Oca ανέφεραν τα αποτελέσματα επανεγχειρήσεων σε ασθενείς με γαστρική παράκαμψη που είχε αποτύχει [182]. Η τεχνική περιελάμβανε επιμήκυνση της Roux έλικας, ώστε να αυξηθεί η δυσασπορρόφηση (εικόνα 11, Δ) [165]. Το 1992 ο Brolin χρησιμοποίησε αυτή την τροποποιημένη γαστρική παράκαμψη ως πρωτογενή εγχείρηση σε ασθενείς που ζύγιζαν 200 rounds ή περισσότερο πάνω από το ιδανικό βάρος (τους οποίους χαρακτήρισαν ως 'superobese'). Η μακριά Roux έλικα είχε μήκος 150cm (long-limb GBP) ενώ η απλή Roux 75cm (standard GBP). Σε 45 ασθενείς που χειρουργήθηκαν σε διάστημα 7 χρόνων παρατήρησαν ότι στην πρώτη ομάδα (long-limb GBP) η απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη (IEWL= 64% vs 50% σε 2 χρόνια) χωρίς διαφορά στις επιπλοκές (εικόνα 12) [183]. Αργότερα εμφανίστηκαν στον ορίζοντα πέντε διαφορετικές εκδοχές περιφερικής γαστρικής παράκαμψης με συνδυασμούς διαφορετικού μήκους εντερικών ελίκων.

Εδώ θα παραθέσουμε συνοπτικά τα κύρια χαρακτηριστικά αυτών των επεμβάσεων:

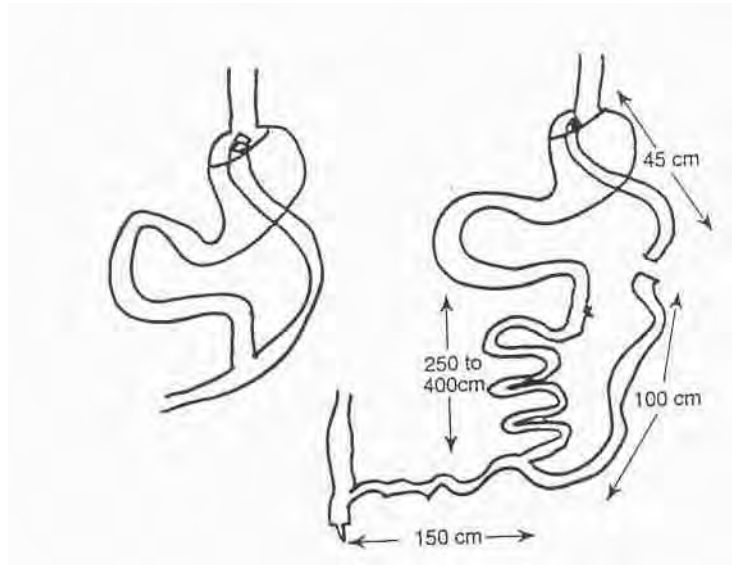


Εικόνα 13: Ο τύπος της περιφερικής γαστρικής παράκαμψης που εφαρμόζει ο Torres. (Τροποποιημένο από: Torres JC. Why I prefer gastric bypass distal Roux-en-Y gastroileostomy. *Obes Surg* 1991; 1: 189-194).

1. Ο **Torres** το 1991 δοκίμασε έναν τύπο επέμβασης με 150-210 cm κοινό κανάλι, 90 cm διατροφική έλικα και 50ml γαστρικό θύλακο (εικόνα 13). Σε 140 ασθενείς με 111% υπερβάλλον βάρος (IEW) παρατήρησε μέγιστη απώλεια του υπερβάλλοντος βάρους (max EWL) 91% στα 2 χρόνια και 82.5% στα 5 χρόνια. Το 7% εμφάνισε υποπρωτεϊναιμία και το 11% των ασθενών ξαναχειρουργήθηκε (το 5.7% για επιμήκυνση του κοινού καναλιού). Σε 67 ασθενείς είχε γίνει βαγοτομή για πρόληψη αναστομωτικού έλκους [184].

2. Στη συνέχεια ο **Fox**, το 1996, δοκίμασε αναστροφή των μηκών που περιέγραψε ο Torres [185]. Χρησιμοποίησε σε 80 ασθενείς με BMI=40.1 και αποτυχημένες προηγούμενες επεμβάσεις, κοινό κανάλι 100 cm, διατροφική έλικα 150cm, γαστρικό θύλακο 70 (20-225) ml. Με follow-up 4 ετών η μέγιστη EWL ήταν 94% στα 3 χρόνια. Υποπρωτεϊναιμία εμφάνισε το 26%, πρωτεϊνική δυσθρεψία το 7,5%, ενώ το 4% έλαβε παρεντερική διατροφή.

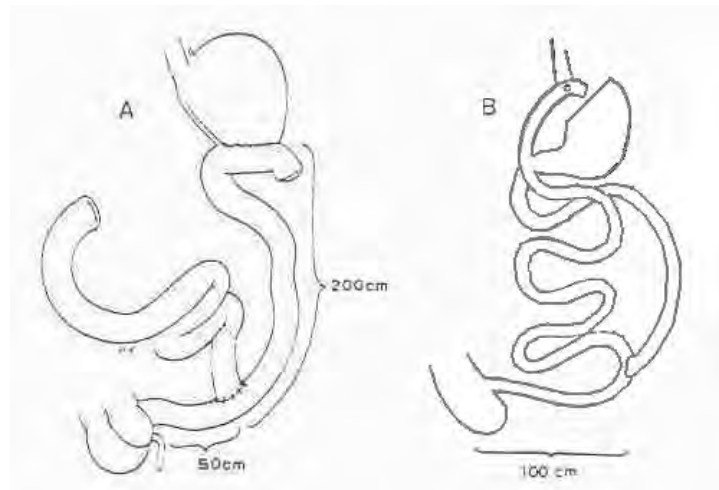
3. Ο **Sugerman** το 1997 δοκίμασε ένα τύπο περιφερικής γαστρικής



Εικόνα 14: Ο τύπος της περιφερικής γαστρικής παράκαμψης ως δευτερογενούς επέμβασης που εφαρμόζει ο Sugerman. (Τροποποιημένο από: Sugerman et al, *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 517-525).

παράκαμψης (πρωτογενής επέμβαση) για να αντιμετωπίσει το μεγάλο ποσοστό αποτυχίας της κλασικής γαστρικής παράκαμψης σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$. α) Άρχισε με μήκος κοινού καναλιού 50 cm και γαστρικό θύλακο 200 cc, αλλά εξαιτίας σοβαρών μεταβολικών διαταραχών (υποπρωτεϊναιμία και ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών) σταμάτησε αυτή την τεχνική. β) Στη συνέχεια αύξησε το μήκος του κοινού καναλιού σε 150 cm και μείωσε το γαστρικό θύλακο σε 30 cc. Η διατροφική έλικα ήταν 100 cm και η χολοπαγκρεατική 200-300 cm. Σε 27 ασθενείς με follow-up 4 χρόνια διαπίστωσε ότι το 25% χρειάστηκε μετατροπή σε γαστρική παράκαμψη, λόγω σοβαρών μεταβολικών διαταραχών.

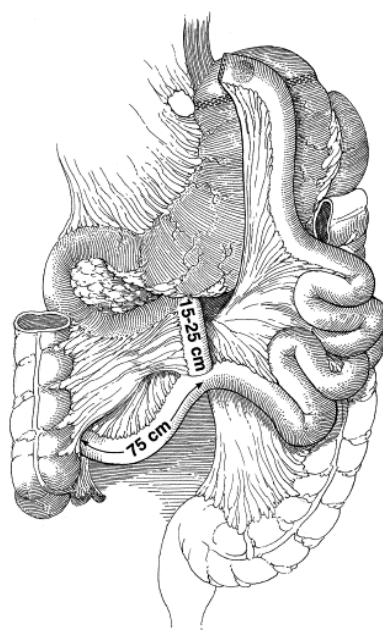
Επίσης, δοκίμασε την ίδια τεχνική ως διορθωτική επέμβαση (revisional) σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ και απλή γαστρική παράκαμψη που είχε αποτύχει. α) Διαπίστωσε ότι, όταν χρησιμοποίησε σε 5 ασθενείς μήκος κοινού καναλιού 50 cm, γαστρικό θύλακο 30 cc, διατροφική έλικα 145 cm και



Εικόνα 15: Ο τύπος της περιφερικής γαστρικής παράκαμψης που εφαρμόζει ο Murr (B). Ο τύπος (A) εγκαταλείφθηκε λόγω επιπλοκών. (Τροποποιημένο από: Murr et al, *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 607-612).

χολοπαγκρεατική 250-400 cm, όλοι εμφάνισαν υποπρωτεΐναιμία και χρειάστηκαν επανεγχείρηση (για επιμήκυνση του κοινού καναλιού), ενώ 2 κατέληξαν. β) Στη συνέχεια σε 22 ασθενείς αύξησε το μήκος του κοινού καναλιού σε 150 cm (γαστρικός θύλακος 30 ml, διατροφική έλικα 145 cm και χολοπαγκρεατική 250-400 cm), (εικόνα 14). Διαπίστωσε ότι η απώλεια βάρους ήταν ικανοποιητική (EWL=69% στα 5 χρόνια), αλλά με αξιοσημείωτο μεταβολικό κόστος. Το 18% εμφάνισε πρωτεϊνική δυσθρεψία (τρεις ξαναχειρουργήθηκαν για επιμήκυνση κοινού καναλιού) και επιπλέον ένα 12% εμφάνισε υποαλβουμιναιμία [186].

4. Ο **Murr** το 1999 δοκίμασε αρχικά στις Ην. Πολιτείες την BPD που εφαρμόζε ο Scopinaro στην Ιταλία. Σε 11 ασθενείς (BMI $\geq$ 50kg/m²), με γαστρικό θύλακο 200-500 ml (μετά 80% γαστρεκτομή), μήκος κοινού καναλιού 50 cm, διατροφική έλικα 200 cm και χολοπαγκρεατική 300-400 cm, παρατήρησε απaráδεκτα υψηλό ποσοστό επιπλοκών. Όλοι είχαν διάρροια, στεατόρροια και δύσοσμα κόπρανα. Ένας κατέληξε από ηπατική βλάβη και 2

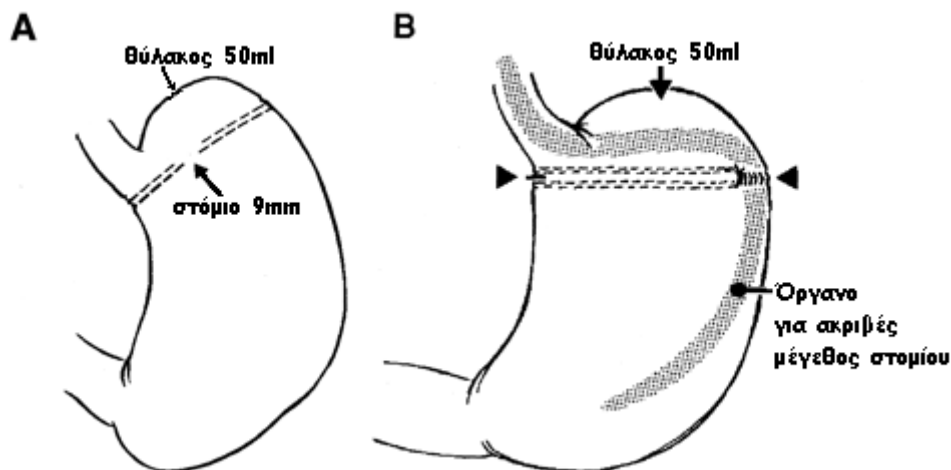


Εικόνα 16: Ο τύπος της περιφερικής γαστρικής παράκαμψης που εφαρμόζουν ο Brolin. (Τροποποιημένο από Brolin et al, J Gastrointest Surg 2002; 6: 195-203).

γυναίκες εμφάνισαν έντονα οστικά άλγη (εικόνα 15-A).

Απογοητευμένος με τα αποτελέσματα, σταμάτησε αυτή την τεχνική και δοκίμασε στη συνέχεια ένα τύπο περιφερικής γαστρικής παράκαμψης (που ονόμασε very very long gastric bypass, VVLGB). Σε 26 ασθενείς, με γαστρικό θύλακο 15 ml, κοινό κανάλι 100 cm, διατροφική έλικα 300-400 cm και χολοπαγκρεατική 40-60 cm, πέτυχε απώλεια βάρους $EWL\%=57\%$ στα 4 χρόνια, χωρίς σοβαρές επιπλοκές (εικόνα 15-B). Βασική αδυναμία της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών και η έλλειψη εργαστηριακών μετρήσεων ρουτίνας κατά τη διάρκεια του follow-up, που θα διέγνωναν μεταβολικές ανεπάρκειες [187].

5. Ο Brolin το 2002 δοκίμασε σε ασθενείς με $BMI \geq 50 kg/m^2$ περιφερική γαστρική παράκαμψη με κοινό κανάλι 75 cm, χολοπαγκρεατική έλικα 15-25 cm και τη διατροφική έλικα να αποτελεί το υπόλοιπο τμήμα του λεπτού εντέρου και να είναι σχετικά μεγάλου μήκους. Ο γαστρικός θύλακος ήταν $20 \pm 5 ml$ (εικόνα 16). Ο Brolin ανέφερε σε 47 ασθενείς, με follow-up



Εικόνα 17. A: Παλιότερες εκδοχές οριζόντιας γαστροπλαστικής με το στόμιο εξόδου στο μέσο και B: στο μείζων τόξο. (Τροποποιημένο από: Deitel M et al. The development of the surgical treatment of morbid obesity. J Am Coll Nutr 2002; 21: 365-71).

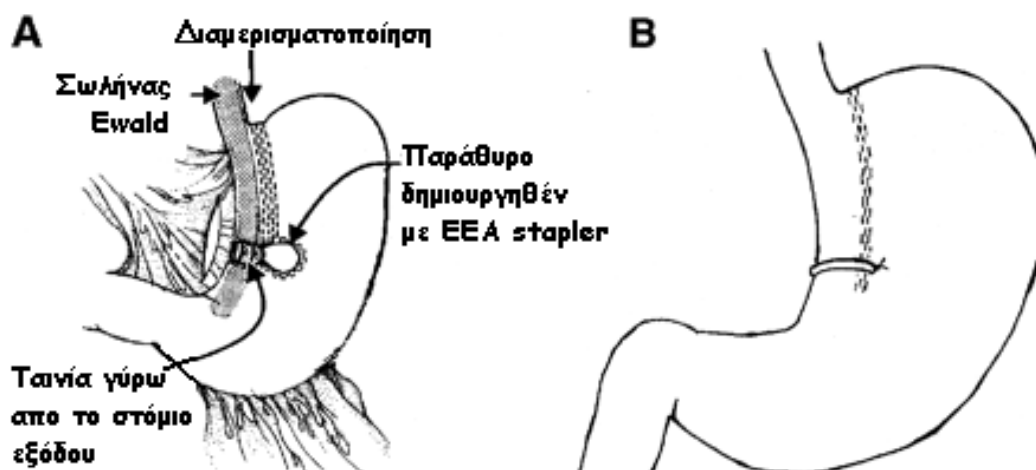
46±25 μήνες, EWL= 60% στα 5 χρόνια και υποπρωτεΐναιμία 13% [188].

Σήμερα, εκατοντάδες χειρουργοί χρησιμοποιούν την περιφερική γαστρική παράκαμψη σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$, δίνοντας έμφαση όχι τόσο στο μήκος της Roux έλικας, όσο στο μήκος του κοινού καναλιού περιφερικά της εντερο-εντερικής αναστόμωσης.

3. Αμιγώς περιοριστικού τύπου επεμβάσεις (purely restrictive procedures).

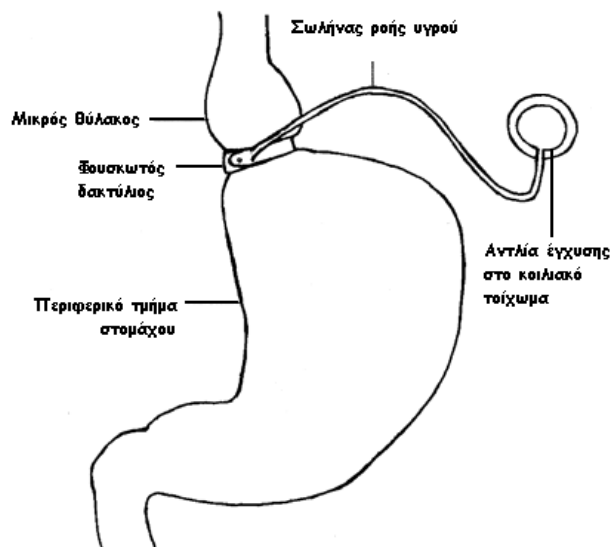
α. Γαστροπλαστική (gastroplasty).

Οι αμιγώς περιοριστικού τύπου επεμβάσεις γίνονται, κατά κανόνα, πιο γρήγορα από τις επεμβάσεις παράκαμψης και είναι περισσότερο "φυσιολογικές", καθ' ότι η πορεία της καταποθείσας τροφή δεν παρεκτρέπεται, αλλά απλώς καθυστερεί η διέλευσή της. Η προσωρινή παραμονή της στο γαστρικό θύλακο προκαλεί πρώιμο αίσθημα κορεσμού. Ο Mason όχι μόνο ξεκίνησε τις γαστρικές παρακάμψεις, αλλά σε συνεργασία με



Εικόνα 18. Α: Ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική του *Mason*. Β: Ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική των *Laws και Pitadosi*. (Τροποποιημένο από: Deitel M et al. The development of the surgical treatment of morbid obesity. J Am Coll Nutr 2002; 21: 365-71).

τον Printen, πραγματοποίησε την πρώτη αμιγώς περιοριστική επέμβαση το 1971 [189]. Αυτή η πρώτη γαστροπλαστική συνίστατο σε οριζόντια διατομή του στομάχου, αφήνοντας μια μικρή δίοδο στο μείζων τόξο (εικόνα 17-B). Το 1981 ο Fabito πραγματοποίησε την πρώτη ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική [190]. Η ενίσχυση αφορούσε το στόμιο εξόδου και γινόταν με ορομυϊκές ραφές. Ταυτόχρονα, οι Laws και Pitadosi ήταν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν δακτύλιο σιλικόνης στο στόμιο εξόδου, για να αποφύγουν τη μελλοντική χαλάρωση και διάτασή του (silicone elastomer ring vertical gastropasty), (εικόνα 18-B) [191]. Το 1980, ο Mason εισήγαγε την τελευταία εναλλακτική του πρόταση γαστροπλαστικής, στην οποία γίνεται ενίσχυση του στομίου εξόδου με ταινία Marlex (vertical banded gastropasty). Η ταινία τυλίγεται γύρω από το στόμιο, μέσω ενός παραθύρου στα τοιχώματα του στομάχου, που δημιουργείται με το συρραπτικό μηχάνημα (stapler), (εικόνα 18-A). Τουλάχιστον οι μισές γαστροπλαστικές επεμβάσεις που γίνονται σήμερα χρησιμοποιούν αυτή την τεχνική. Οι υπόλοιπες αφορούν



Εικόνα 19: Ρυθμιζόμενος γαστρικός ιμάντας σιλικόνης, *Kuzmac, 1986*. (Τροποποιημένο από: Deitel M et al. The development of the surgical treatment of morbid obesity. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 365-71).

τεχνικές των Eckhout, Willbanks και Moore, που τροποποίησαν την κάθετη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης του Laws [192]. Ο Fobi συνδύασε τη γαστρική παράκαμψη με τη γαστροπλαστική με δακτύλιο σιλικόνης, ενώ αργότερα πρόσθεσε διατομή του στομάχου και παρεμβολή Roux έλικας νήστιδας [193].

β. Γαστρικός ιμάντας (gastric banding).

Ο γαστρικός ιμάντας είναι η πιο απλή και λιγότερο επεμβατική απ' όλες τις περιοριστικού τύπου επεμβάσεις. Συνίσταται στην τοποθέτηση ενός ιμάντα γύρω από το θόλο του στομάχου. Με τον τρόπο αυτό, το στομάχι δεν διατέμνεται, δεν συνθλίβεται από μεταλλικά clips, δεν γίνονται αναστομώσεις και επιπλέον δεν παρεκτρέπεται η φυσιολογική πορεία της τροφής.

Οι πρώτοι που εισήγαγαν αυτή την τεχνική ήταν οι Wilkinson και Peloso (1978), ο Kolle (1982) και οι Molina και Oria (1983) [194, 195, 196]. Ο

Kuzmac (1986) εισήγαγε τον ρυθμιζόμενο δακτύλιο σιλικόνης, ο οποίος συνδέεται με μια υποδόρια αντλία στο κοιλιακό τοίχωμα [197]. Η διάμετρος του δακτυλίου μπορεί να μεταβληθεί με υποδόρια παρακέντηση και έγχυση ή αφαίρεση ορού από την αντλία (εικόνα 19).

Ο γαστρικός ιμάντας έχει δεχθεί ταυτόχρονα τόσες επιδοκιμασίες και επικρίσεις, όσο καμιά άλλη χειρουργική επέμβαση. Υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφία πάνω στο θέμα αυτό, άλλοι υποστηρίζουν ότι είναι η καλύτερη εγχείρηση και άλλοι η χειρότερη. Οι περισσότερες από αυτές τις επεμβάσεις έχουν γίνει στην Ευρώπη. Στην Σουηδία, όπου ο πιο συνηθισμένος ιμάντας που χρησιμοποιείται είναι ο " Swedish Adjustable Gastric Band " (*Obtech Medical AG, Baar, Switzerland*), υπάρχει προσεκτική αποδοχή του, αλλά και κάποια απογοήτευση. Στην Ιταλία αντίθετα, υπάρχει κατά κανόνα, ενθουσιώδης αποδοχή του επίσης συνηθισμένου δακτυλίου " Lap-Band " (*Bioenterics Corporation, Carpinteria, CA*).

Υπάρχουν σήμερα τρία βασικά άρθρα στη βιβλιογραφία, που δίνουν μια γενική εικόνα για την αποτελεσματικότητα του γαστρικού ιμάντα. Το πρώτο είναι από την Αυστραλία, μια χώρα που υποστηρίζει τον ιμάντα. Ο O' Brien και οι συνεργάτες του ανακοίνωσαν την 4χρονη εμπειρία τους σε 277 ασθενείς, που έλαβαν το Lap-Band [198]. Η απώλεια βάρους (IEWL) στον 1 χρόνο ήταν 51% και, αντίθετα με τις περισσότερες αναφορές της βιβλιογραφίας, αυξανόταν με το χρόνο και έφτανε το 68,2% στα 4 χρόνια. Η εγχειρητική θνητότητα ήταν 0%, με 1,8% ποσοστό μετατροπής σε άλλη επέμβαση. Οι κύριες επιπλοκές ήταν η μετατόπιση του ιμάντα και η αύξηση της χωρητικότητας του θυλάκου με ενδεχόμενη απόφραξη του στομάχου (9%).

Σε μια άλλη μελέτη του 2001 (25-author Italian Collaborative Study Group), αναφέρθηκε 5χρονη εμπειρία με το Lap-Band σε 1.265 ασθενείς [199]. Η απώλεια βάρους, που εκφράστηκε ως ποσοστιαία μείωση του BMI,

ήταν 30,8%. Η εγχειρητική θνητότητα ήταν 0,55% με 1,7% ποσοστό μετατροπής. Οι κυριότερες επιπλοκές ήταν η διάταση του θυλάκου (5,2%), η διάβρωση του τοιχώματος από τον ιμάντα (1,9%) και προβλήματα με την ίδια τη συσκευή ή την αντλία (4,2%).

Μια άλλη μελέτη με όχι καλά αποτελέσματα είναι αυτή του DeMaria et al, ο οποίος ανακοίνωσε τα αποτελέσματά του ανεξάρτητα από τα άλλα έξι κέντρα στην United States Lap-Band trial [200]. Η εμπειρία τους ήταν 4χρονη και αφορούσε 37 ασθενείς. Η απώλεια βάρους (IEWL%) ήταν $37 \pm 2,3\%$, που αντιστοιχούσε σε 16,9% πτώση του BMI. Οι αфро-αμερικανίδες είχαν τα απογοητευτικότερα αποτελέσματα. Η εγχειρητική θνητότητα ήταν 0% με 2,7% ποσοστό μετατροπής. Τα υπόλοιπα αποτελέσματα που προκάλεσαν απογοήτευση ήταν: διαφυγή λόγω διάβρωσης του τοιχώματος (band leakage) (5,4%), διαπύση (5,4%), μετατόπιση του δακτυλίου (8,1%) και κυρίως η διάταση του οισοφάγου (71%). Σε 2 ασθενείς (8%) αφαιρέθηκε ο ιμάντας λόγω γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Για να εκτιμήσουμε καλύτερα τ' αποτελέσματα, θα πρέπει να λάβουμε υπόψη, ότι αυτή η μελέτη είχε λίγους ασθενείς (αδυναμία δημιουργίας καμπύλης εκμάθησης-learning curve) και πολλούς χειρουργούς (n=3), απ' τους οποίους κανείς δεν είχε προηγούμενη λαπαροσκοπική εμπειρία στη βariatρική χειρουργική. Τα αποτελέσματα των υπόλοιπων έξι κέντρων δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμα, αλλά φαίνεται ότι δεν θα διαφέρουν σημαντικά. Αν και το FDA ενέκρινε στις 5 Ιουνίου 2001 τη χρήση του Lap-Band για περιορισμένη χρήση, εντούτοις, είναι γεγονός ότι η θέση του γαστρικού ιμάντα στη χειρουργική θεραπεία της παχυσαρκίας χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

4. Λαπαροσκοπικές τεχνικές

Η μεγαλύτερη εξέλιξη στη βαριατρική χειρουργική τα τελευταία χρόνια ήταν η υιοθέτηση των λαπαροσκοπικών τεχνικών. Οποιαδήποτε βαριατρική επέμβαση, σήμερα, μπορεί να γίνει λαπαροσκοπικά, με πιο συχνές, στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη γαστρική παράκαμψη, τη χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro και από τις περιοριστικού τύπου το ρυθμιζόμενο γαστρικό ιμάντα και την ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική.

α. Λαπαροσκοπική γαστρική παράκαμψη (laparoscopic gastric bypass).

Υπάρχει ποικιλία στις διάφορες λαπαροσκοπικές τεχνικές, γεγονός που επηρεάζει την έκβαση της επέμβασης. Σε μια δημοσίευση του 2000, οι Wittgrove και Clark ανέφεραν 6χρονη εμπειρία σε 500 ασθενείς [201]. Η απώλεια βάρους (IEWL) ήταν 80% στον 1 χρόνο, η μέση διάρκεια της επέμβασης 90 λεπτά, δεν υπήρξε κανείς θάνατος και οι κύριες επιπλοκές ήταν ενδοκοιλιακή αιμορραγία (0,8%) και διαφυγή από τη γαστρονηστιδική αναστόμωση (2,5%). Ο Schauer και οι συνεργάτες του, επίσης σε μια δημοσίευση του 2000, ανέφεραν εμπειρία 2,5 χρόνων σε 275 ασθενείς [202]. Η απώλεια βάρους (IEWL) ήταν 83% στα 2 χρόνια, η μέση διάρκεια της επέμβασης 260 λεπτά, η χειρουργική θνητότητα 0,4%, το ποσοστό ενδοκοιλιακής αιμορραγίας ήταν 0,8% και διαφυγής από τη γαστρονηστιδική αναστόμωση 2,5%.

Σε μια τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη μεταξύ ανοικτής και λαπαροσκοπικής γαστρικής παράκαμψης, ο Nguyen και οι συνεργάτες του, παρουσίασαν το 2001 μια σειρά 155 ασθενών (79 λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, 76 ανοικτές) με 2 χρόνια follow-up [203]. Η απώλεια βάρους (IEWL%) στον 1 χρόνο ήταν περίπου η ίδια: 68% και 62% αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια της επέμβασης για τη λαπαροσκοπική μέθοδο ήταν μεγαλύτερη

(225 ± 40 λεπτά) από την ανοικτή (195 ± 41 λεπτά). Όσον αφορά δε τις μετεγχειρητικές επιπλοκές, υπήρξε μια σημαντική διαφορά: η απώτερη στένωση της αναστόμωσης ήταν 11,4% για τη λαπαροσκοπική και 2,6% για την ανοικτή μέθοδο.

β. Λαπαροσκοπική ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική (laparoscopic vertical banded gastroplasty).

Το 1994 οι Hess και Hess και το 1995 οι Chua και Mendiola πραγματοποίησαν την ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική του Mason λαπαροσκοπικά [204, 205]. Ο Naslund και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν την 3-χρονη εμπειρία τους με 60 ασθενείς που υποβλήθηκαν στην ίδια επέμβαση [206]. Η μέση διάρκεια της επέμβασης ήταν 126 λεπτά και δεν υπήρξε κανείς θάνατος. Η μείωση του προεγχειρητικού BMI ήταν της τάξης του 11,7%, ενώ η μετατροπή σε ανοικτή επέμβαση ήταν εξαιρετικά υψηλή (25%).

γ. Λαπαροσκοπικός γαστρικός ιμάντας (laparoscopic gastric banding)

Οι πρώτοι που τοποθέτησαν γαστρικό ιμάντα λαπαροσκοπικά ήταν ο Cattona και οι συνεργάτες του (1993), ενώ ο Forsell και οι συνεργάτες του τοποθέτησαν πρώτοι το ρυθμιζόμενο γαστρικό ιμάντα λαπαροσκοπικά (1993) [207, 208].

δ. Λαπαροσκοπικές επεμβάσεις χολοπαγκρεατικής εκτροπής

Τέλος, οφείλουμε να σημειώσουμε ότι τόσο η χολοπαγκρεατική εκτροπή του Scorpiano, όσο και η επέμβαση του δωδεκαδακτυλικού διακόπτη μπορούν να γίνουν και λαπαροσκοπικά [209].

5. Άλλες τεχνικές

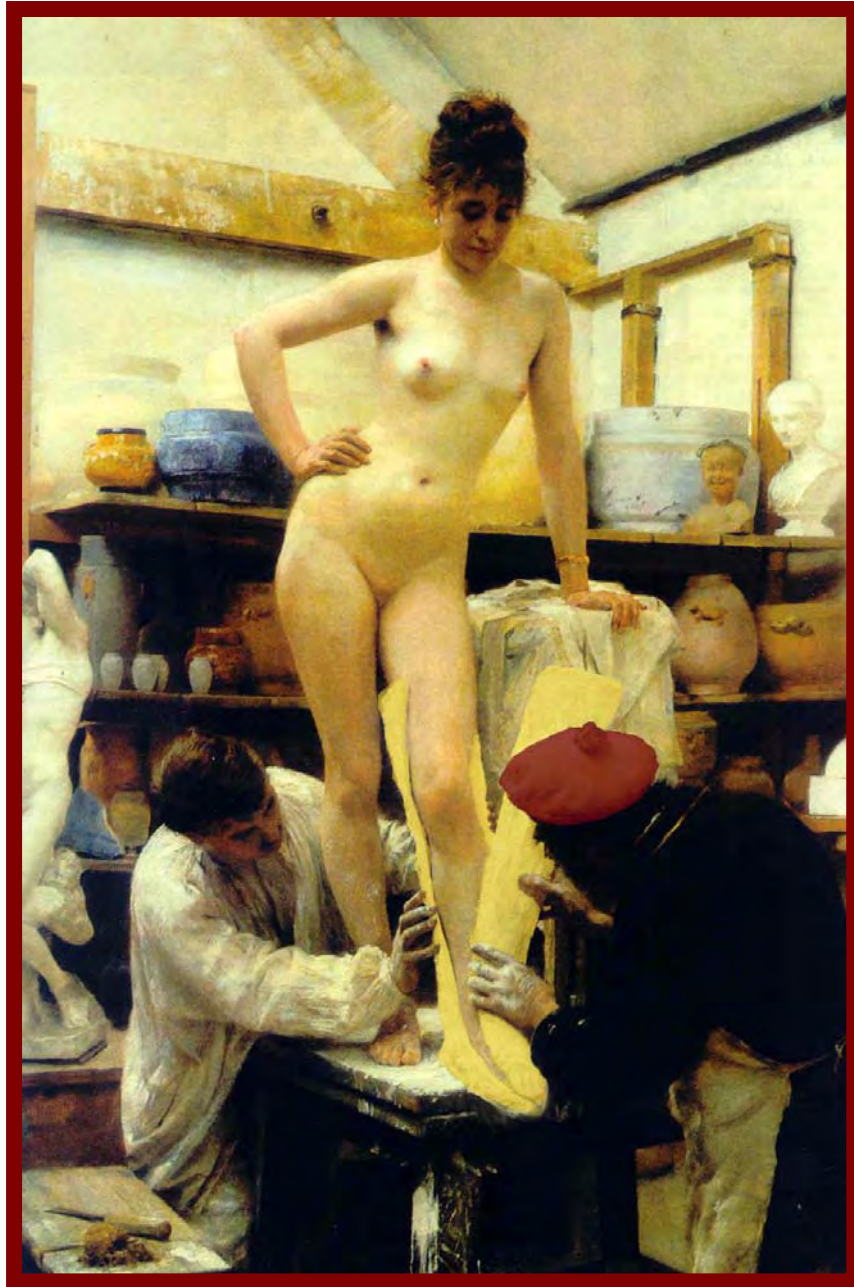
α. **Στερεοταξική διέγερση και ηλεκτροκαυτηρίαση** ορισμένων σημείων του πλαγίου υποθαλάμου: Περιγράφηκε από τον Quaade et al το 1974[210]. Με βάση τη σύγχρονη τεχνολογία, αυτή η τεχνική θα πρέπει να αναθεωρηθεί.

β. **Ρομποτική (robotics)**: Το 1999 οι Gadiera et al ανέφεραν την πρώτη τοποθέτηση γαστρικού ιμάντα με ρομποτική τεχνική [211].

γ. **Βηματοδότηση**: Βηματοδότηση του στομάχου και του πνευμονογαστρικού έχει δοκιμασθεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους [212, 213]. Η υπόθεση είναι ότι προκαλώντας γαστρική πάρεση ή/και διεγείροντας το πνευμονογαστρικό επάγεται αίσθημα κορεσμού. Αυτές οι επεμβάσεις είναι απλές και γρήγορες, αλλά είναι νωρίς ακόμα να εξάγουμε συμπεράσματα.

Συμπέρασμα

Σήμερα πολλοί χειρουργοί προσπαθούν να βρουν την καλύτερη επέμβαση, η οποία θα είναι αποτελεσματική, ασφαλής και θα αντέχει στο χρόνο. Φαίνεται ότι δεν θα υπάρξει μια τέτοια καθολική επέμβαση, αλλά ο χειρουργός θα πρέπει να διαλέγει την επέμβαση, που ταιριάζει στο συγκεκριμένο ασθενή, από μια σειρά δοκιμασμένων επεμβάσεων. Είναι, επομένως, ανάγκη να δημιουργηθεί ένας αλγόριθμος, που θα καθορίζει την κατάλληλη επέμβαση για το δεδομένο ασθενή, με βάση το βάρος, την ηλικία, το φύλο, τα συνοδά προβλήματα, τη φυλή, την εθνικότητα, τις συνήθειες, την ασφάλεια του χειρουργείου, τις επιπλοκές και τα απώτερα αποτελέσματα. Ένας τέτοιος αλγόριθμος θα αποτελέσει την εξέλιξη στη χειρουργική της παχυσαρκίας την προσεχή δεκαετία.



Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι. Υλικό

Η Κλινική Χειρουργικής της Παχυσαρκίας ξεκίνησε τη λειτουργία της στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών το 1991. Έκτοτε, 353 ασθενείς έχουν αντιμετωπισθεί χειρουργικά με διάφορους τύπους βαριατρικών επεμβάσεων.

Πρέπει εξ αρχής να τονιστεί ότι η χειρουργική αντιμετώπιση και νοσηλευτική φροντίδα αυτών των ασθενών έχει ιδιαίτερες δυσκολίες και απαιτεί ειδικό εξοπλισμό (εικόνες 20-23).



Εικόνα 20. Απεικόνιση της εργώδους μεταφοράς του ασθενούς από το χειρουργικό τραπέζι στο κρεβάτι με τη βοήθεια ειδικού γερανού.



Εικόνα 21. Ειδικό κρεβάτι με υποβοήθηση που επιτρέπει την εύκολη αλλαγή στάσης του ασθενούς.



Εικόνα 22. Ειδικό αερόστρωμα για αποφυγή κατακλίσεων



Εικόνα 23. Ειδικό καρότσι και καρέκλα μεγάλων διαστάσεων.

BPD - RYGBP	
Αριθμός ασθενών	132
Φύλο (Άνδ. / Γυν.)	34/98
Ηλικία (χρόνια)	35.90 ± 9.66
Ύψος (cm)	164.4 ± 9.10
Βάρος (kg)	155.5 ± 25.47
Υπερβάλλον βάρος (kg)	95.23 ± 21.07
BMI	57.48 ± 6.93
(διακύμανση: 50-85.10)	

Τα αποτελέσματα είναι μέση τιμή ± SD

Πίνακας 7. Προεγχειρητικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Στη παρούσα μελέτη παρουσιάζουμε την εμπειρία μας με τη χρήση της χολοπαγκρεατικής εκτροπής με γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ (superobese) [214]. Σκοπός της εργασίας είναι να μελετηθούν η αποτελεσματικότητα, οι επιπλοκές και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα αυτής της επέμβασης.

Από τη βάση δεδομένων της βαριατρικής χειρουργικής συγκεντρώσαμε και μελετήσαμε αναδρομικά τα δεδομένα 132 ασθενών, των οποίων η συλλογή είχε γίνει σε προοπτική βάση.

Τα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών απεικονίζονται στο πίνακα 7.

Σε όλες τις περιπτώσεις (εκτός από δυο) η βαριατρική επέμβαση ήταν πρωτογενής. Σε περίπτωση που ακολουθούσε επανεγχείρηση και μετατροπή σε άλλου τύπου βαριατρική επέμβαση, τα αποτελέσματα του follow-up αυτών των ασθενών δεν συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη.

II. Μέθοδοι

Όπως αναφέραμε, μελετήσαμε αναδρομικά τα δεδομένα από τους φακέλους των ασθενών, των οποίων η συλλογή έγινε σε προοπτική βάση.

Προεγχειρητικά, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδελεχή κλινικό και παρακλινικό έλεγχο με σκοπό τη βελτίωση της φυσικής τους κατάστασης, διότι, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η νοσογόνος παχυσαρκία συνοδεύεται από πολλά προβλήματα υγείας, που αυξάνουν τον εγχειρητικό κίνδυνο. Εκτός από το χειρουργό, η ομάδα αποτελείταν από ενδοκρινολόγο, καρδιολόγο, πνευμονολόγο, ψυχολόγο και διαιτολόγο. Η προεγχειρητική αξιολόγηση βοηθούσε, επίσης, στον καθορισμό του τύπου της επέμβασης, που ταίριαζε περισσότερο στο συγκεκριμένο ασθενή. Τα κριτήρια επιλογής ήταν το προεγχειρητικό BMI και οι διαιτητικές συνήθειες. Οι επεμβάσεις που έχουν λάβει χώρα είναι η ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική, ο γαστρικός ιμάντας, η χολοπαγκρεατική εκτροπή του Scopinaro, και ιδιαίτερα η γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y και η χολοπαγκρεατική εκτροπή με γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y, οι οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί, κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων, σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα. Συγκεκριμένα, κατά τα τελευταία χρόνια, οι ασθενείς με $BMI < 50 \text{ kg/m}^2$ υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y, ενώ οι ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ υποβλήθηκαν σε χολοπαγκρεατική εκτροπή με γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y.

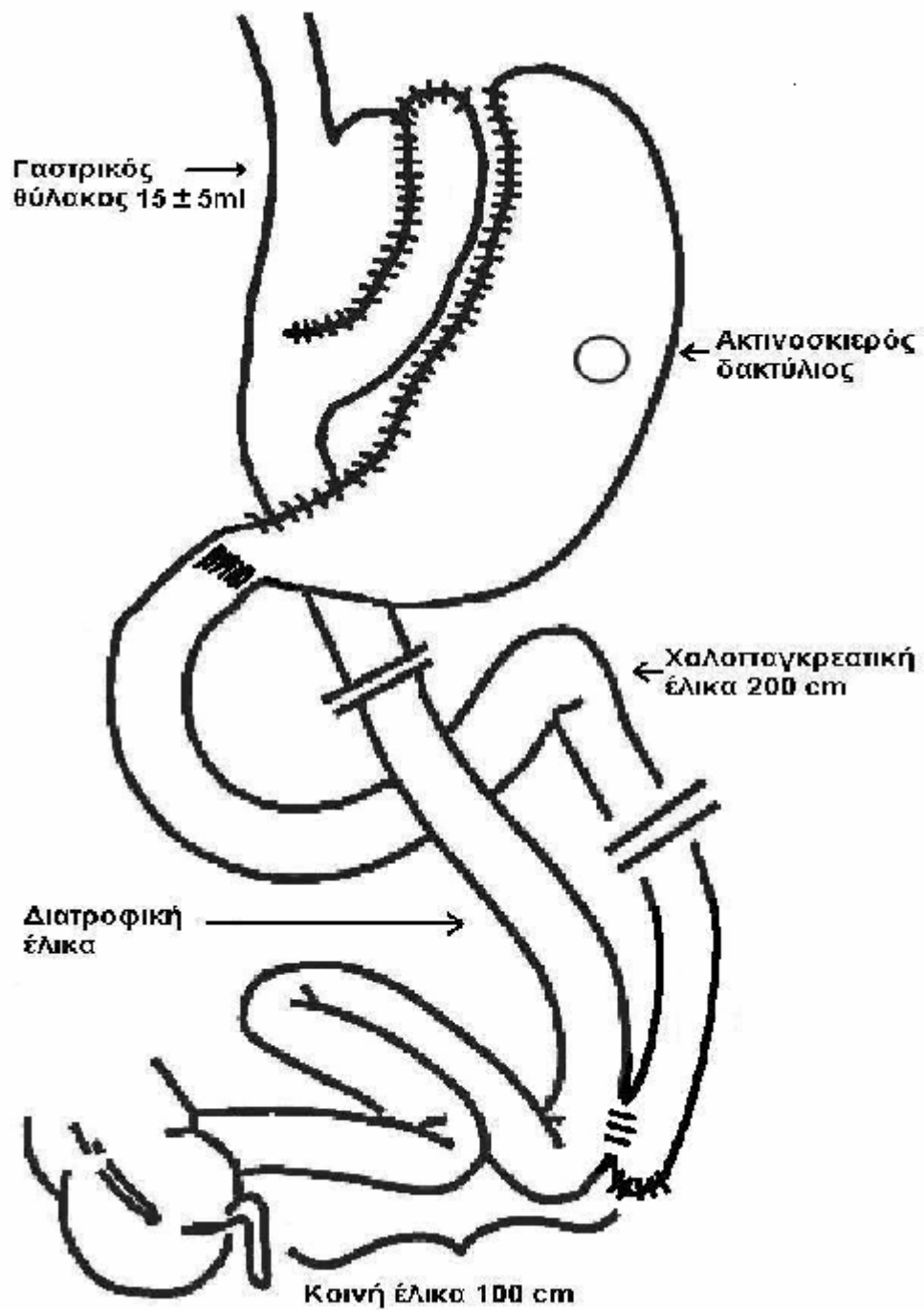
Χειρουργική τεχνική

Τα βασικά χαρακτηριστικά της επέμβασης ήταν: γαστρικός θύλακος $15 \pm 5 \text{ ml}$, χολοπαγκρεατική έλικα 150-200 cm, κοινό κανάλι 100 cm, ενώ το υπόλοιπο τμήμα του λεπτού εντέρου αποτελούσε τη διατροφική έλικα.

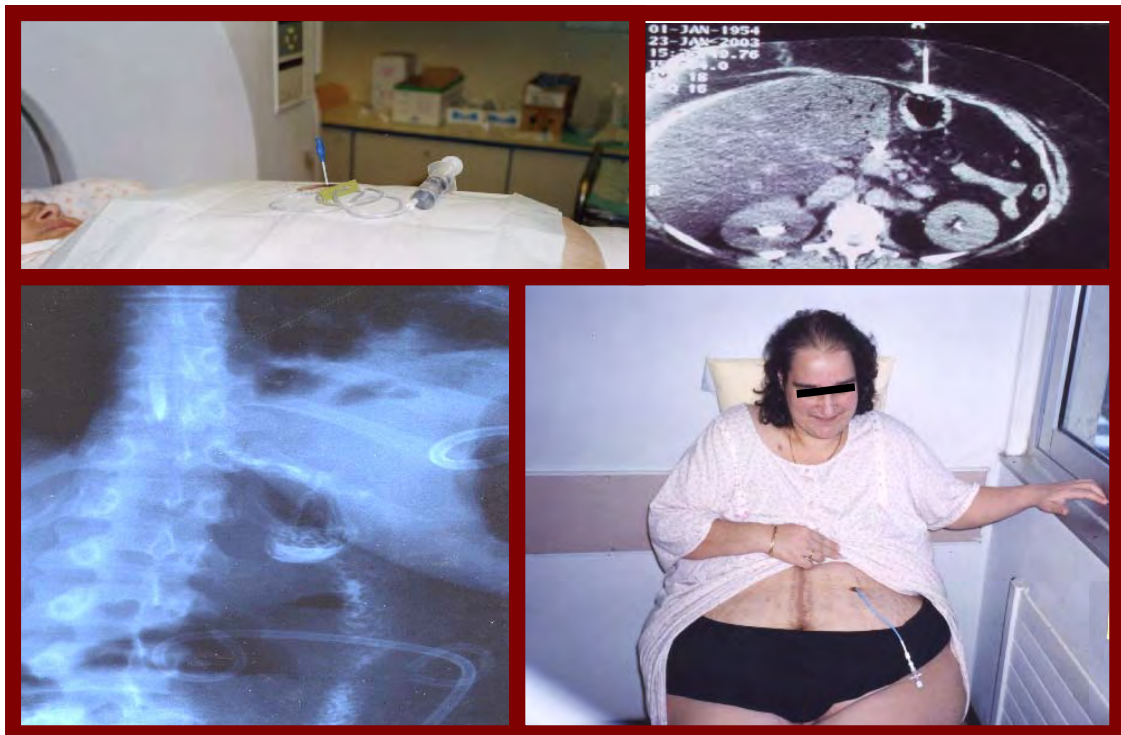
Αναλυτικά, η χειρουργική τεχνική ήταν η εξής: Με τη βοήθεια γενικής και επισκληριδίου αναισθησίας, η προσπέλαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα γινόταν με μέση τομή, από την ξιφοειδή απόφυση μέχρι λίγο περιφερικότερα του ομφαλού. Το λεπτό έντερο διατεμνόταν 150-200cm περιφερικά του συνδέσμου του Treitz με ευθύ συρραπτικό stapler GIA (Tyco Healthcare) με κεφαλή 2.5 cm, σχηματίζοντας έτσι τη χολοπαγκρεατική έλικα. Η νηστιδο-ειλεϊκή αναστόμωση ήταν αρχικά τελικοπλάγια και γινόταν με το χέρι 100 cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Τελευταία, γινόταν πλαγιοπλάγια με ευθύ συρραπτικό stapler GIA, δημιουργώντας ένα κοινό κανάλι 100 cm. Το έλλειμμα του μεσεντερίου κλεινόταν με αποροφήσιμο ράμμα 2-0. Μετά κινητοποίηση της καρδιοοισοφαγικής γωνίας σχηματιζόταν ο κάθετος θύλακος των 15±5ml στο έλασσον τόξο (ύψους 4 cm) , με διπλή χρήση TA90B (Tyco Healthcare), με τις συρραπτικές γραμμές η μια να επικάθεται της άλλης. Δεν γινόταν πλήρης διατομή του θυλάκου από το παρεκαμφθέν τμήμα του στομάχου. Μετά τον πρώτο χρόνο, 5 από τους πρώτους 69 ασθενείς παρουσίασαν διάσπαση της διαμερισματοποίησης (7.25%) σχηματίζοντας έτσι γαστρο-γαστρική επικοινωνία. Αυτός ήταν ο λόγος που έκτοτε σ' όλους τους ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των υπόλοιπων 63 ασθενών της παρούσης μελέτης) γινόταν πλήρης διατομή του στομάχου (με χρήση EndoGIA staplers, Tyco USA) και η Roux-Y έλικα παρεμβalόταν ανάμεσα στο θύλακο και στο παρεκαμφθέν άπω τμήμα του στομάχου.

Η νηστιδική Roux-Y έλικα φερόταν μέσω ανοίγματος στο εγκάρσιο μεσόκολο, πίσω από το στόμαχο και αναστομωνόταν τελικοπλάγια με το γαστρικό θύλακο. Η αναστόμωση γινόταν με ένα στρώμα συνεχούς ραφής με ράμμα PDS 3.0, δημιουργώντας έτσι ένα εσωτερικό στόμιο διαμέτρου 1.5cm. Το έλλειμμα του εγκάρσιου μεσοκόλου κλεινόταν με αποροφήσιμο ράμμα 2-0 (εικόνα 24).

Ένας κυκλικός δείκτης από σιλικόνη (silastic round site marker)



Εικόνα 24: Σχηματική αναπαράσταση της χολοπαγκρεατικής εκτροπής με γαστρική παράκαμψη Roux en Y.

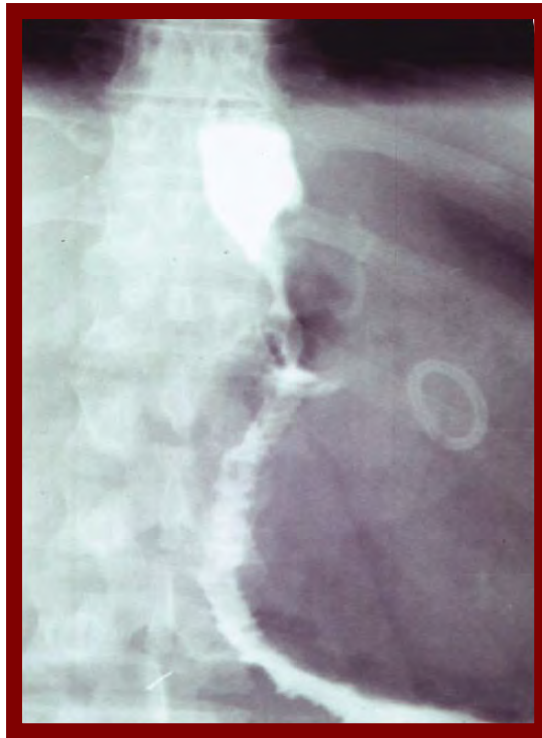


Εικόνα 25. Διαδερμική γαστροστομία με οδηγό τον κυκλικό δακτύλιο σιλικόνης.

τοποθετείται στο πρόσθιο τοίχωμα του παρεκαμφθέντος τμήματος του στομάχου, ο οποίος καθηλώνεται πάνω στο περιτόναιο. Αυτό γινόταν με σκοπό τη διευκόλυνση της ενδοσκοπικής του ανωτέρου πεπτικού, όταν υπήρχε ανάγκη (εικόνα 25). Θεωρούμε ότι αυτές οι τροποποιήσεις δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της επέμβασης στην απώλεια βάρους και στις μεταβολικές επιπλοκές, επειδή ο όγκος του γαστρικού θυλάκου και τα μήκη των ελίκων παρέμειναν τα ίδια. Μια παροχέτευση κλειστού τύπου τοποθετείτο κοντά στη γαστρο-νηστιδική αναστόμωση.

Τέλος η χολοκυστεκτομή, η σκωληκοειδεκτομή και η βιοψία ήπατος αποτελούσαν συνοδές επεμβάσεις ρουτίνας, κατά τη διάρκεια της κύριας επέμβασης. Αυτό γινόταν με σκοπό τη μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και των πιθανών επεμβάσεων στο μέλλον.

Η λευκή γραμμή κλεινόταν με συνεχές διπλό ράμμα PDS-1, αρχίζοντας τη συρραφή από τα δυο άκρα με δέσιμο στη μέση. Δεν χρησιμοποιήθηκαν



Εικόνα 26. Φυσιολογική διάβαση ανωτέρου πεπτικού με γαστρογραφίνη την 4^η μετεγχειρητική μέρα.

υποδόριες ραφές, ούτε παροχετεύσεις. Το δέρμα κλεινόταν με μεταλλικά clips.

Περιεγχειρητικά, χορηγείτο μια κεφαλοσπορίνη δεύτερης γενιάς και μετρονιδαζόλη. Επίσης, ως θρομβοπροφύλαξη, χορηγείτο μια ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους (ναδροπαρίνη 9500 IU anti-Xa) υποδορίως μια φορά τη μέρα σε συνδυασμό με εφαρμογή αεροσυμπιεστικών περικνημίδων [215].

Μετεγχειρητική διαιτητική αγωγή

Όλοι οι ασθενείς ακολουθούσαν λεπτομερείς διαιτητικές οδηγίες από τη διαιτολόγο της ομάδος μας, εφαρμόζοντας ένα ορισμένο διαιτητικό πρωτόκολλο. Την 4^η μετεγχειρητική μέρα, μετά από μια φυσιολογική διάβαση του ανωτέρου πεπτικού με γαστρογραφίνη, άρχιζαν υδρική δίαιτα, η οποία προοδευτικά προχωρούσε, ώστε να περιλάβει και πολτοποιημένες τροφές, πριν την έξοδο από το νοσοκομείο (εικόνα 26). Στις επόμενες 4 με 6

βδομάδες, οι ασθενείς προχωρούσαν σε μια δίαιτα μεγαλύτερης ποικιλίας, ώστε τελικά να καταναλώνουν και κανονικές τροφές. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη. Μετεγχειρητικά, όλοι ελάμβαναν καθημερινά ένα σύμπλεγμα πολυβιταμινών και ιχνοστοιχείων και 2 gr ασβεστίου. Δεν χορηγήθηκαν επιπλέον λιποδιαλυτές βιταμίνες, εκτός εκείνων που περικλείονταν στο πολυβιταμινούχο σκεύασμα (4000 IU βιταμίνης A, 400 IU βιταμίνης D και 10 mg βιταμίνης E). Από του στόματος χορήγηση σιδήρου γινόταν σε όλες τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε δόση 80 mg/μέρα. Χορήγηση βιταμίνης B₁₂ γινόταν μετά τον 6^ο μήνα, σε δόση 1000-3000 mg, ανάλογα με τις εργαστηριακές μετρήσεις [216].

Μετεγχειρητική παρακολούθηση

Όλοι οι ασθενείς είχαν ενημερωθεί προεγχειρητικά για τα βασικά χαρακτηριστικά της εγχείρησης και τις υποχρεώσεις που αναλαμβάνουν και είχαν συμφωνήσει να επανέρχονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για επανεξέταση. Τα διαστήματα αυτά ήταν σε 1, 3, 6, 12, 18 και 24 μήνες και σε ετήσια βάση στη συνέχεια. Γινόταν πλήρης φυσική εξέταση, εκτίμηση της θρέψης και λεπτομερής μέτρηση πλήθους μεταβολικών παραμέτρων. Επίσης, κάθε χρόνο, γινόταν ακτινολογικός έλεγχος ρουτίνας, για πιθανή ανάδειξη ρήξης της συρραπτικής γραμμής. Ο ίδιος έλεγχος γινόταν εκτάκτως, όταν υπήρχε υποψία (π.χ. ξαφνική και ανεξήγητη επανάκτηση βάρους).

Στατιστική ανάλυση

Όλες οι αναφερόμενες τιμές είναι μέσες τιμές $\pm$ σταθερή απόκλιση, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά. Συγκρίσεις των παρατηρούμενων τιμών στις διάφορες χρονικές τιμές κατά τη διάρκεια της μελέτης για τη χοληστερίνη (CHOL), τα τριγλυκερίδια (TRIG), τις LDL, τις HDL, τη

γλυκόζη (GLU), και την παραθορμόνη (PTH) έγιναν χρησιμοποιώντας την μέθοδο ANOVA (one-way analysis of variance). Όταν παρατηρούνταν στατιστικώς σημαντικές τιμές, χρησιμοποιείται το Tukey's post-test για καθορισμό των συγκεκριμένων χρονικών σημείων, που συνέβαλαν στη σημαντικότητα. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι αμφίπλευρες (two-sided) και σημαντικές σε επίπεδο $p \leq 0.05$.

III. Αποτελέσματα

Για όλους τους ασθενείς, εκτός από δυο, που είχαν υποβληθεί σε ρυθμιζόμενο γαστρικό δακτύλιο AGB (Adjustable Gastric Band), η χολοπαγκρεατική εκτροπή με γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y ήταν πρωτογενής. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης, έλαβαν χώρα άλλες 204 συνοδές επεμβάσεις κοιλίας, η πλειοψηφία των οποίων ήταν χολοκυστεκτομές (58.82%). Η διάρκεια της επέμβασης ήταν 205.2 ± 40.69 λεπτά. Δυο ασθενείς νοσηλεύτηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας μετεγχειρητικά (1.52%). Ο πρώτος για διάστημα δυο ημερών, προκειμένου να τεθεί CPAP για αντιμετώπιση συνδρόμου υποαερισμού. Ο δεύτερος για 35 μέρες λόγω πολλαπλής δυσλειτουργίας οργάνων, που οφειλόταν σε περιτονίτιδα από διαφυγή στο γαστρικό κολόβωμα. Η μέση διάρκεια μετεγχειρητικής νοσηλείας ήταν 8.89 ± 6.15 μέρες. Ο μέσος χρόνος μετεγχειρητικής παρακολούθησης ήταν 29.34 ± 14.21 μήνες. Η πληρότητα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, δηλαδή το ποσοστό των ασθενών που προσήλθαν στο follow-up, ήταν 98.91% στους 12 μήνες, 98.51% στους 18, 95.52% στους 24, 93.18% στους 36, 91.67% στους 48 και 83.33% στους 60 μήνες. Θα πρέπει να τονιστεί ότι μόνο ένας ασθενής χάθηκε εντελώς από το follow-up, ενώ μια ασθενής, που ζει μόνιμα στην Αυστραλία, προσέρχεται για επανέλεγχο σε μη τακτά διαστήματα. Μόνο σε 4 ασθενείς (3.03%)

		Μετεγχειρητικά χρόνια (ασθενείς σε παρακολούθηση)				
	Προεγχειρ.	1 (91)	2 (64)	3 (41)	4 (22)	5 (10)
Βάρος	155.5 ± 25.47	94.84 ± 17.97	94.37 ± 16.47	98.70 ± 14.09	107.40 ± 14.82	111.20 ± 19.62
BMI	57.48 ± 6.93	35.12 ± 6.60	35.19 ± 5.83	37.35 ± 5.89	40.58 ± 6.90	43.32 ± 9.01
IWL%	-	38.10 ± 9.36	37.70 ± 9.78	33.26 ± 10.61	30.36 ± 10.19	32.16 ± 11.80
EWL%	-	63.43 ± 16.32	62.51 ± 16.06	57.49 ± 16.82	49.17 ± 16.15	49.79 ± 18.95
Ασθενείς (%) με ≥ 50% EWL	-	81.32	73.44	60.98	45.45	40

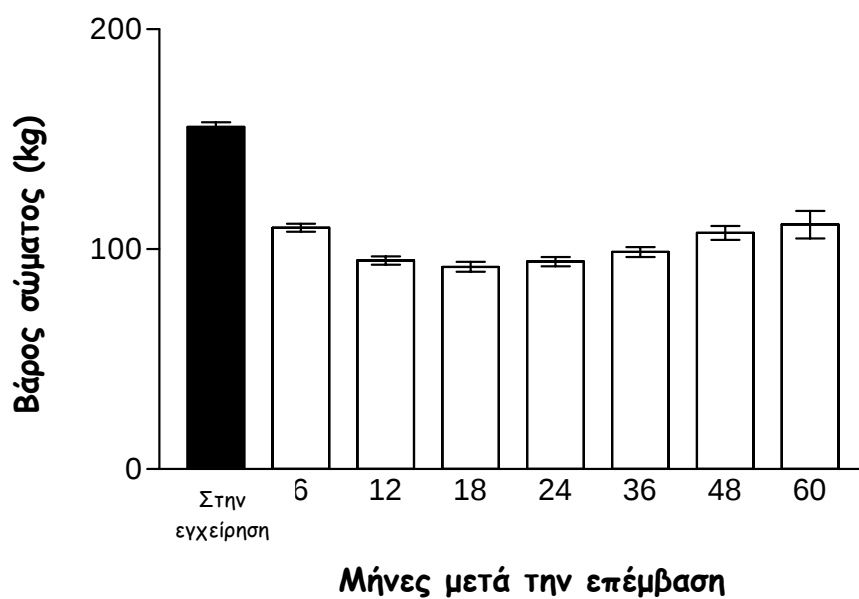
Πίνακας 8. Αποτελέσματα απώλειας βάρους

χρειάστηκε να γίνει μετατροπή σε άλλου τύπου βαριατρική επέμβαση, όπου σύμφωνα με τον αρχικό σχεδιασμό, τα επακόλουθα αποτελέσματα του follow-up αυτών των ασθενών δεν συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Απώλεια βάρους

Τα αποτελέσματα της απώλειας βάρους εκφραζόμενα ως το πραγματικό βάρος, το BMI, το ποσοστό επί του αρχικού υπερβάλλοντος βάρους (EWL%) και το ποσοστό επί του αρχικού σωματικού βάρους (IWL%) απεικονίζονται στον πίνακα 8. Η μέγιστη απώλεια βάρους επιτυγχανόταν στους 18 μήνες μετεγχειρητικά, με μέση EWL=64.97%, μέση IWL= 39.06% και μέσο BMI=34.51 kg/m². Στη συνέχεια παρατηρήθηκε μια σταδιακή πτώση της απώλειας βάρους και τάση σταθεροποίησης του EWL% περίπου στο 50%, του IWL% περίπου στο 30% και του BMI περίπου στο 40 kg/m² (Γραφικές παραστάσεις 3, 4, 5 και 6), (εικόνα 27). Πιο αναλυτική απεικόνιση της κατανομής του EWL% και του IWL% αναπαρίσταται στις γραφικές παραστάσεις 7 και 8, αντίστοιχα.

ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ

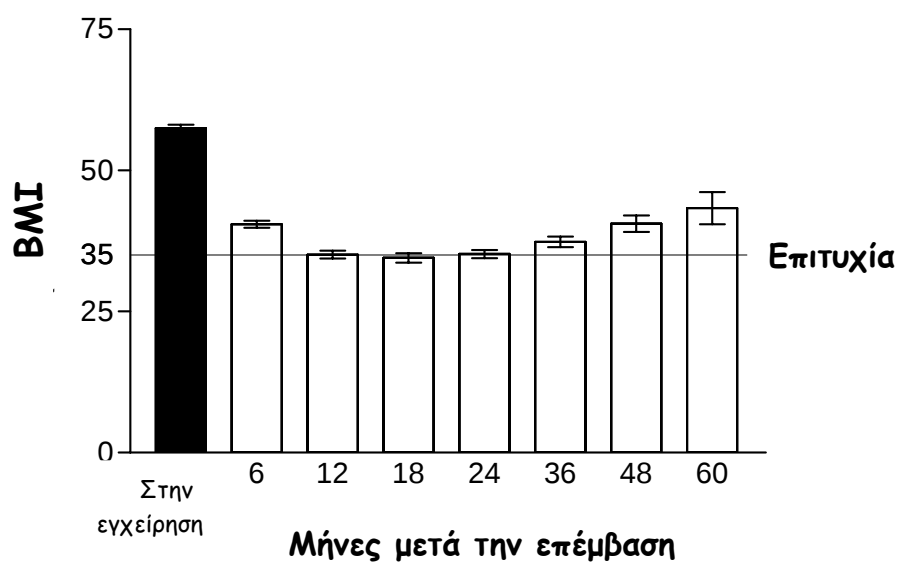


Βάρος (kg)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	12	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	155.5 ± 25.47	94.84 ± 17.97	94.37 ± 16.47	98.70 ± 14.09	107.40 ± 14.82	111.20 ± 19.62

Γραφική παράσταση 3. Διαγραμματική απεικόνιση της μέσης τιμής του βάρους κατά τη διάρκεια των 5 ετών.

ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ (ΒΜΙ)

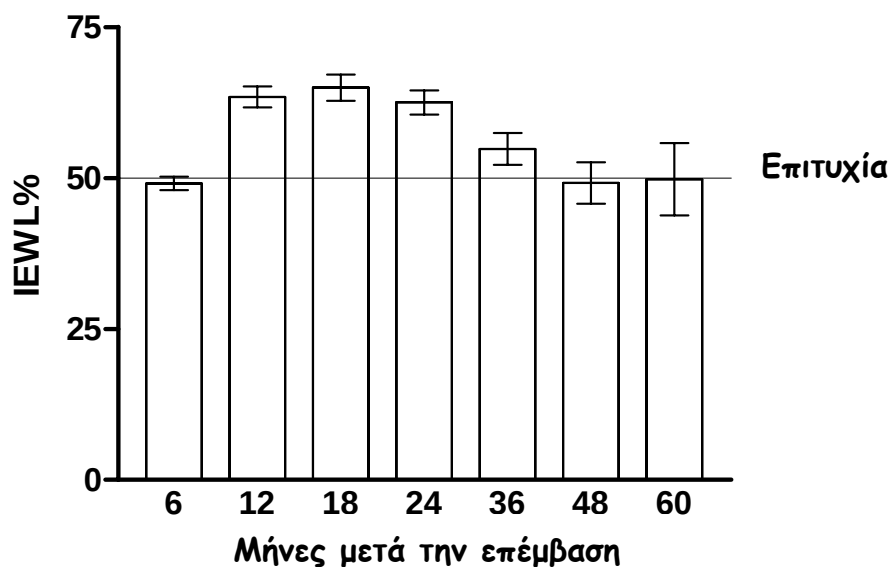


BMI (kg/m²)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	12	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	57.48 ± 6.93	35.12 ± 6.60	35.19 ± 5.83	37.35 ± 5.89	40.58 ± 6.90	43.32 ± 9.01

Γραφική παράσταση 4. Διαγραμματική απεικόνιση του ΒΜΙ κατά τη διάρκεια των 5 ετών.

ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΟΥ ΥΠΕΡΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΒΑΡΟΥΣ % (IEWL%)

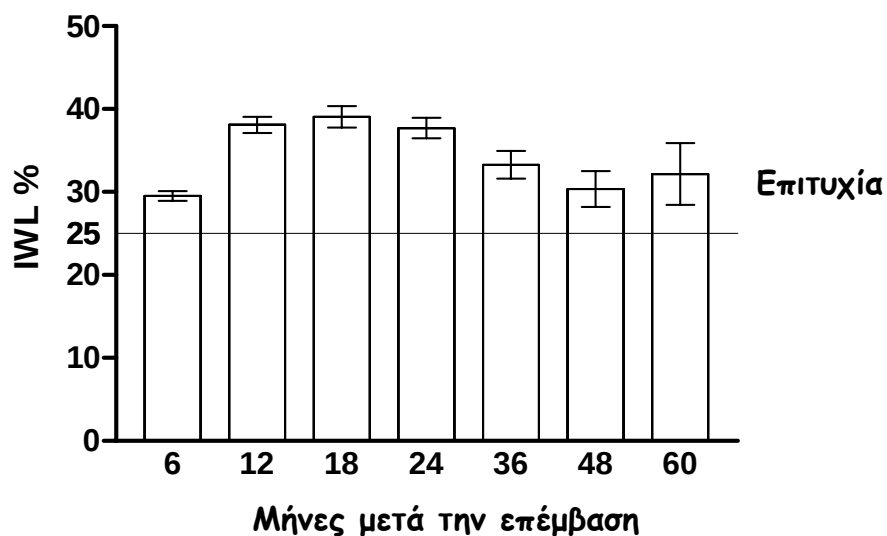


IEWL %

Χρόνος (μήνες)	12	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	63.43 ± 16.32	62.51 ± 16.06	57.49 ± 16.82	49.17 ± 16.15	49.79 ± 18.95

Γραφική παράσταση 5. Διαγραμματική απεικόνιση των μέσων τιμών της απώλειας του υπερβάλλοντος βάρους % (IEWL%) κατά τη διάρκεια των 5 ετών.

ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΟΥ ΑΡΧΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ % (IWL%)

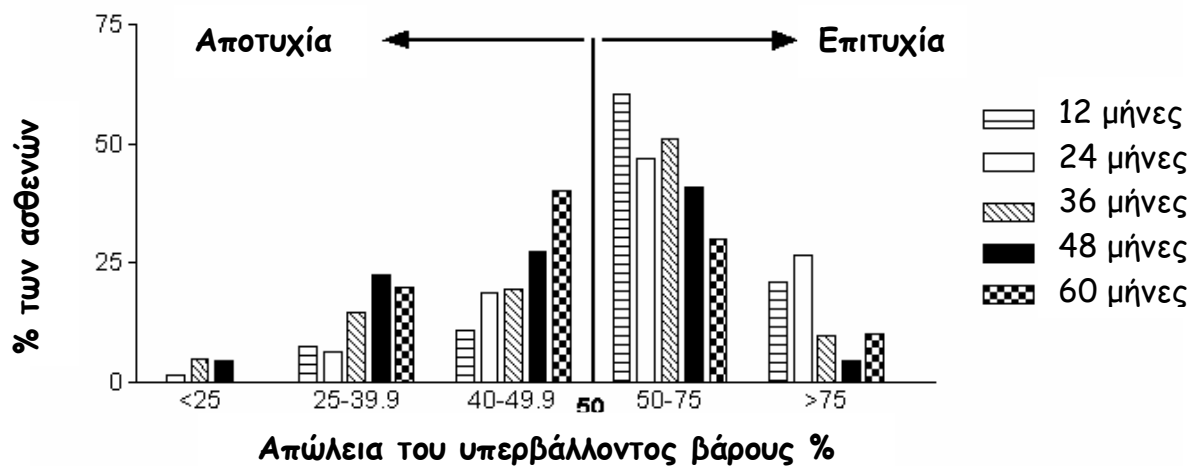


IWL %

Χρόνος (μήνες)	12	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	38.10 ± 9.36	37.70 ± 9.78	33.26 ± 10.61	30.36 ± 10.19	32.16 ± 11.80

Γραφική παράσταση 6. Διαγραμματική απεικόνιση των μέσων τιμών της απώλειας του αρχικού βάρους % (IWL%) κατά τη διάρκεια των 5 ετών.

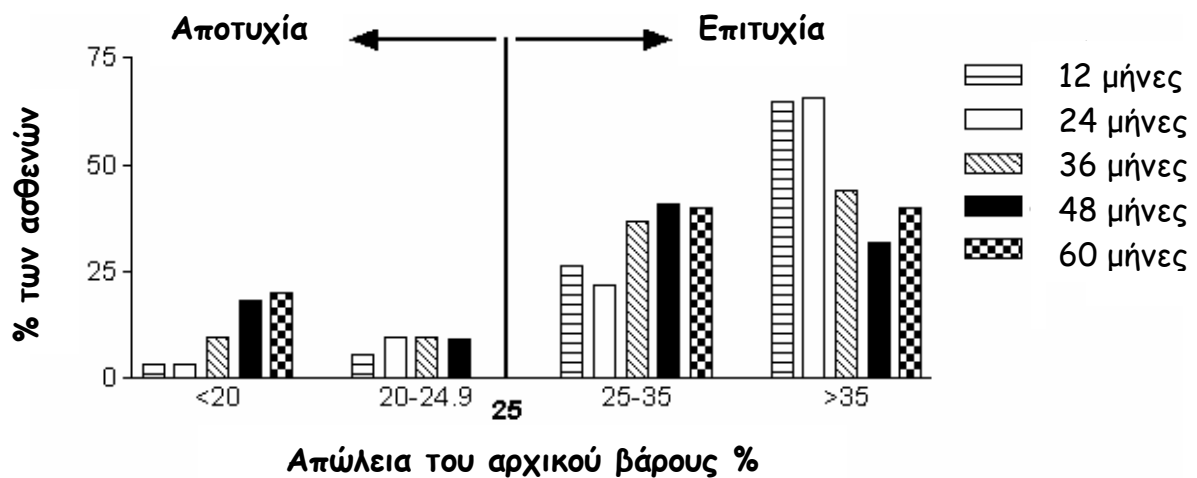
**ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΤΟΥ
ΥΠΕΡΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΒΑΡΟΥΣ (EWL%).**



EWL %	12	24	36	48	60
<25	0.00	1.56	4.88	4.55	0.00
25-39.9	7.69	6.25	14.63	22.73	20.00
40-49.9	10.99	18.75	19.51	27.27	40.00
50-75	60.44	46.88	51.22	40.91	30.00
>75	20.88	26.56	9.76	4.55	10.00

Γραφική παράσταση 7: Αναπαράσταση της αναλυτικής κατανομής της απώλειας του υπερβάλλοντος βάρους % (EWL%).

**ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΤΟΥ
ΑΡΧΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ (IWL%).**



IWL %	12	24	36	48	60
<20	3.30	3.13	9.76	18.18	20.00
20-24.9	5.49	9.38	9.76	9.09	0.00
25-35	26.37	21.88	36.59	40.91	40.00
>35	64.84	65.63	43.90	31.82	40.00

Γραφική παράσταση 8: Αναπαράσταση της αναλυτικής κατανομής της απώλειας του αρχικού βάρους % (IWL%).



Εικόνα 27. Ασθενείς πριν και μετά την επέμβαση.

Συνοδά προβλήματα υγείας

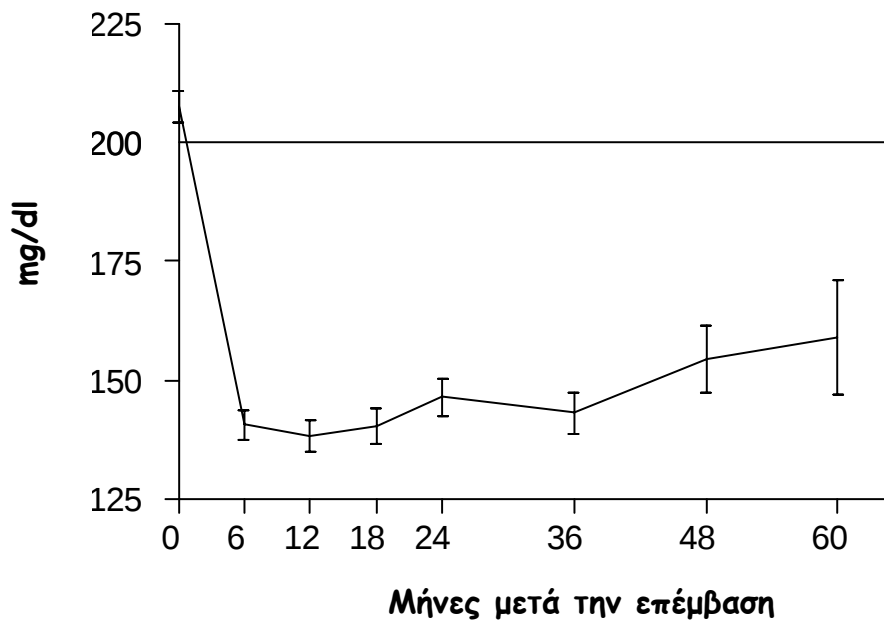
Σχεδόν όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν ποικιλία συνοδών νόσων. Η αναλογία ήταν 6.23 ± 2.37 νοσήματα ανά ασθενή. Η πλειοψηφία αυτών παρουσίασε μόνιμη ύφεση κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά την επέμβαση, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπήρξε σημαντική βελτίωση. Η επίπτωση των συνοδών νόσων προεγχειρητικά και τα ποσοστά της θεραπείας και βελτίωσης τους μετεγχειρητικά φαίνονται στο πίνακα 9.

Από τον πρώτο μήνα μετεγχειρητικής παρακολούθησης οι τιμές χοληστερίνης και LDL έπεσαν σε φυσιολογικά επίπεδα, όπου και διατηρήθηκαν σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η πτώση τιμών και των δυο

Συνοδές νόσοι	Επίπτωση (% του συνόλ.)	Follow-up Χρον. περίοδ.	Ύφεση (% του συνόλου)	Βελτίωση (% του συνόλου)	Χωρίς αλλαγή (% του συνόλου)
Υπέρταση	47.73 (63/132)	24 μήνες	68	28	4
Σακχαρώδης Διαβήτης	17.42 (23/132)	3 μήνες	100		
Παθολογική ανοχή γλυκόζης	16.67 (22/132)	1 μήνες	100		
Υπερχοληστερολαιμία	45 (59/132)	1 μήνες	100		
Υπερτριγλυκεριδαιμία	27 (36/132)	3 μήνες	100		
Συνδρ. Ύπνου-άπνοιας	15.15 (20/132)	1 μήνας		100	
Σύνδρ. υποαερισμού	3.79 (5/132)	1 μήνας		100	
Σύνδρομο Pickwick	3.79 (5/132)	1 μήνας		100	
Χρ. Αποφρακτ. Πνευμον.	21.97 (29/132)	3 μήνες	96.55		3.45
Υπερουριχαιμία	24.24 (32/132)	6 μήνες	100		
Οστεοαρθρίτιδα	36.36 (48/132)	6 μήνες		100	
Κατάθλιψη	9.09 (12/132)	12 μήνες	20	40	40

Πίνακας 9. Επίπτωση των συνοδών νόσων και η εξέλιξή τους μετεγχειρητικά.

ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ



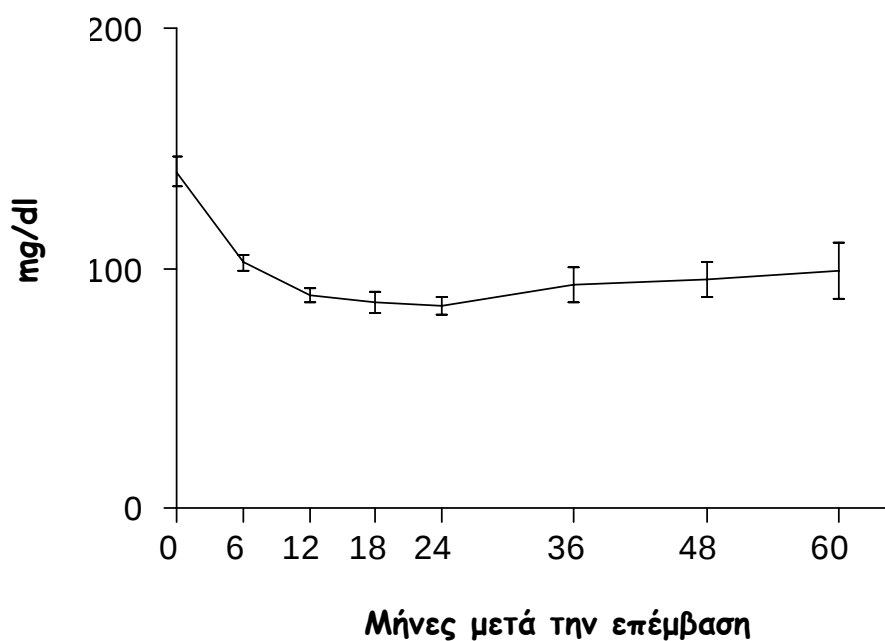
Χοληστερόλη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	1	3	6	12	18	24	36
Μέση τιμή ± sd	207,41 ± 37,75	142,1 ± 27,19	139,85 ± 28,23	140,72 ± 30,84	138,24 ± 30,94	140,56 ± 29,33	146,50 ± 30,68	143,26 ± 28,01

Χρόνος (μήνες)	48	60
Μέση τιμή ± sd	154,54 ± 33,35	159 ± 38,31

Γραφική παράσταση 9: Απεικόνιση των μέσων τιμών χοληστερόλης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ



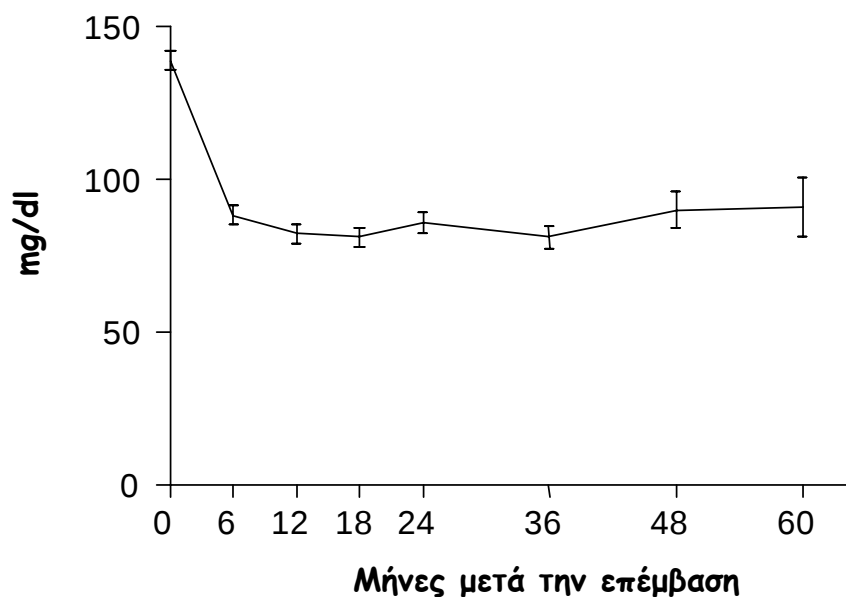
Τριγλυκερίδια (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	1	3	6	12	18	24	36
Μέση τιμή ± sd	140,64 ± 72,24	128,29 ± 44,72	113,80 ± 41,96	102,58 ± 34,11	88,74 ± 28,62	86,18 ± 34,87	84,46 ± 28,78	93,34 ± 45,84

Χρόνος (μήνες)	48	60
Μέση τιμή ± sd	95,72 ± 35,11	99 ± 36,89

Γραφική παράσταση 10: Απεικόνιση των μέσων τιμών των τριγλυκεριδίων κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ LDL



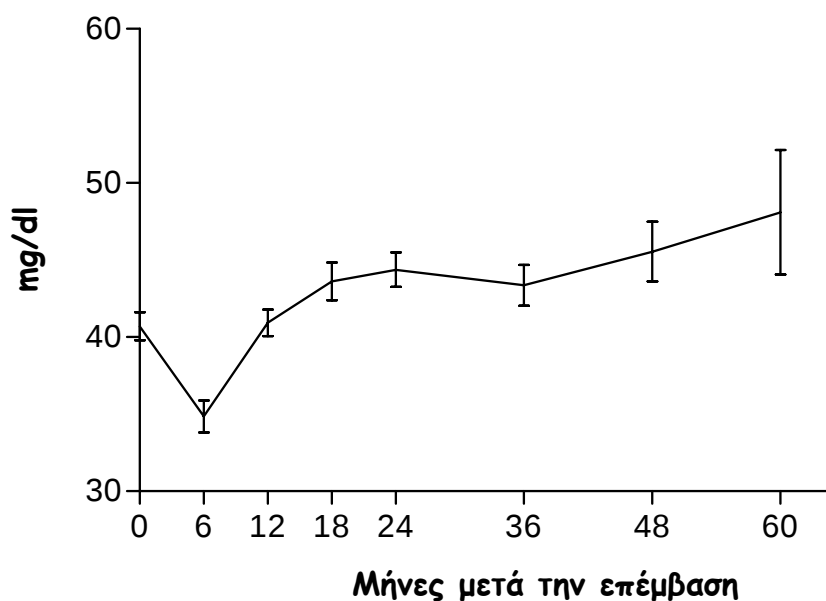
LDL (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	1	3	6	12	18	24	36
Μέση τιμή ± sd	138,80 ± 32,17	89,10 ± 23,74	87,80 ± 27,62	88,31 ± 31,76	82,33 ± 28,79	81,2 ± 26,29	85,94 ± 27,52	81,23 ± 24,06

Χρόνος (μήνες)	48	60
Μέση τιμή ± sd	89,85 ± 27,94	91,1 ± 30,35

Γραφική παράσταση 11: Απεικόνιση των μέσων τιμών των LDL λιποπρωτεϊνών κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ HDL



HDL (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	1	3	6	12	18	24	36
Μέση τιμή ± sd	40,69 ± 9,74	30,66 ± 7,21	32,69 ± 8,33	34,85 ± 10,18	40,92 ± 7,87	43,61 ± 9,72	44,371 ± 8,69	43,36 ± 8,43

Χρόνος (μήνες)	48	60
Μέση τιμή ± sd	45,54 ± 9,12	48,1 ± 12,73

Γραφική παράσταση 12: Απεικόνιση των μέσων τιμών HDL λιποπρωτεϊνών κατά την διάρκεια των 5 ετών.

παραμέτρων ήταν πάντα στατιστικώς σημαντική ($p < 0.001$), όταν συγκρίναμε τις μέσες τιμές προεγχειρητικά με τις τιμές σε κάθε χρονική περίοδο της μελέτης, ενώ δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ άλλων χρονικών σημείων (Γραφικές παραστάσεις 9 και 11). Ομοίως, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν σημαντικά ($p < 0.001$), στον τρίτο μήνα της παρακολούθησης (Γραφική παράσταση 10). Οι μέσες τιμές των HDL ήταν σημαντικά μικρότερες από τις προεγχειρητικές τιμές μέχρι τους 6 μήνες μετεγχειρητικά ($p < 0.001$). Μετά το χρονικό αυτό σημείο, αυξάνονταν σταδιακά και έφθαναν τις προεγχειρητικές τιμές στον 1 χρόνο, συνεχίζοντας στη συνέχεια να αυξάνονται. Αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p > 0.05$) (Γραφική παράσταση 12).

Τα επίπεδα της γλυκόζης το αίματος επέστρεψαν σε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα μετά τον πρώτο μήνα. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της μετεγχειρητικής περιόδου, οι μέσες τιμές γλυκόζης ήταν χαμηλότερες από τις προεγχειρητικές και αυτή η μείωση ήταν στατιστικώς σημαντική μέχρι τον 4^ο χρόνο ($p < 0.05$, ενώ μέχρι τον 3^ο χρόνο $p < 0.001$). Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η μεταβολική αλλαγή δεν συσχετιζόταν με την οποιαδήποτε απώλεια βάρους (Γραφική παράσταση 13).

Επιπλοκές

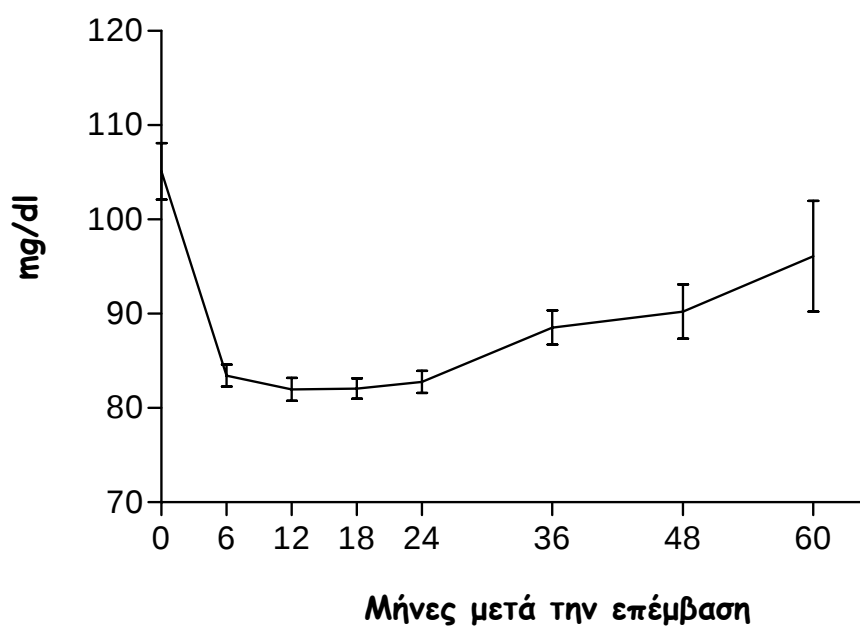
1. Διεγχειρητικές επιπλοκές

Η μόνη διεγχειρητική επιπλοκή που παρατηρήθηκε ήταν η σπληνεκτομή, που έλαβε χώρα σε 7 ασθενείς (5.3%). Σπληνεκτομή γινόταν όταν οι προσπάθειες συντηρητικής αντιμετώπισης της αιμορραγίας από το τραύμα του σπληνός ήταν αναποτελεσματικές.

2. Πρώιμη νοσηρότητα και Θνητότητα

Στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο συνέβη ένας θάνατος (0.76%) σ'ένα ασθενή που παρουσίασε περιτονίτιδα, λόγω διαφυγής από το γαστρικό

ΓΛΥΚΟΖΗ



Γλυκόζη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	105,12 ± 33,58	83,43 ± 11,85	81,97 ± 11,5	82,04 ± 8,68	82,76 ± 9,3	88,53 ± 11,53	90,22 ± 13,53	96,1 ± 18,55

Γραφική παράσταση 13: Απεικόνιση των μέσων τιμών της γλυκόζης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

Επιπλοκές	Αριθμός ασθενών	% του συνόλου
<u>Πρώιμες (≤ 30 days)</u>		
Διαφυγή από αναστόμωση	2	1.52
Υψηπατικό απόστημα	1	0.76
Εκσπλάχνωση	2	1.52
Συλλογή τραύματος	2	1.52
Πνευμονία	4	3.03
Ατελεκτασία πνεύμονα	4	3.03
Σύνολο	15	11.36
<u>Απώτερες (>30 days)</u>		
Μετεγχειρητικές κήλες	22	16.67
Απόφραξη λεπτού εντέρου	6	4.55
Γαστρο-γαστρική επικοινωνία	5	3.79
Στένωση της γαστρο- νηστιδικής αναστόμωσης	2	1.52
Στένωση της Roux-Y έλικας	1	0.76
Σύνολο	36	27.27

Πίνακας 10. Επίπτωση των μη-μεταβολικών μετεγχειρητικών επιπλοκών

κολόβωμα, τη 2^η μετεγχειρητική μέρα. Ο ασθενής κατέληξε μετά από 35 μέρες στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας από πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων. Στο διάστημα αυτό χειρουργήθηκε τρεις φορές για ενδοκοιλιακή σήψη. Πρώιμες μετεγχειρητικές επιπλοκές (πρώτες 30 μέρες) παρατηρήθηκαν στο 11.36% των ασθενών και παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 10. Οι πιο σοβαρές επιπλοκές ήταν δυο περιπτώσεις διαφυγής από τη γαστρονηστιδική αναστόμωση. Αυτές αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, χωρίς να χρειαστεί επανεγχείρηση. Μια περίπτωση υψηπατικού αποστήματος

αντιμετωπίστηκε με παροχέτευση υπό CT καθοδήγηση. Το απόστημα σχηματίστηκε από τη συσσώρευση χολής, λόγω ύπαρξης επικουρικού χολαγγείου στην κοίτη της χοληδόχου κύστεως. Το χολαγγείο δεν είχε αναγνωριστεί την ώρα της επέμβασης, η οποία περιελάμβανε και χολοκυστεκτομή. Τέλος, παρατηρήθηκαν 4 περιπτώσεις μαζικής ατελεκτασίας πνεύμονα, που αντιμετωπίστηκαν με βρογχοσκόπηση.

3. Όψιμη νοσηρότητα και θνητότητα

Δεν συνέβη κανένας θάνατος κατά την όψιμη μετεγχειρητική περίοδο. Επιπλοκές εμφανίστηκαν στο 27.27% των ασθενών και παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 10. Σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις, πρόκειται για μετεγχειρητικές κήλες, οι οποίες εμφανίστηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του 1^{ου} χρόνου.

Οι 6 ασθενείς που παρουσίασαν απόφραξη λεπτού εντέρου, αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά. Στους 3 από αυτούς έγινε συμφυσιόλυση, σε 2 εντεροτομή και αφαίρεση φυτοπιλλήματος, ενώ στον τελευταίο ασθενή αφαιρέθηκε έντερο μήκους 80 cm, το οποίο είχε νεκρωθεί μετά απόφραξη. Στη συνέχεια, έγινε μετατροπή της χολοπαγκρεατικής εκτροπής με γαστρική παράκαμψη Roux en Y σε κλασική γαστρική παράκαμψη Roux en Y, μιας και η νέκρωση αφορούσε τη διατροφική έλικα.

Διάσπαση της διαμερισματοποίησης του στομάχου και σχηματισμός γαστρο-γαστρικής επικοινωνίας συνέβη σε 5 ασθενείς. Είναι αξιοσημείωτο ότι αυτή η επιπλοκή δε συνέβη ξανά μετά την εφαρμογή της τροποποιημένης μεθόδου, που όπως αναφέρθηκε περιλαμβάνει διατομή του στομάχου και παρεμβολή της Roux-Y έλικας. Στις 3 περιπτώσεις η επικοινωνία ήταν μικρότερη από 1 cm και αντιμετωπίστηκε συντηρητικά. Στους 2 ασθενείς η συνέχιση της απώλεια βάρους ήταν ικανοποιητική. Ο τρίτος ασθενής παρά την μη ικανοποιητική απώλεια βάρους δε δέχθηκε επανεγχείρηση. Στους άλλους 2 ασθενείς διεγνώσθη επικοινωνία μεγαλύτερη από 1 cm στους 12

μήνες και 36 μήνες, αντίστοιχα. Και οι δύο είχαν μη ικανοποιητική απώλεια βάρους και υποβλήθηκαν σε μετατροπή σε χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Scopinaro. Έκτοτε, παρουσίασαν ικανοποιητική απώλεια βάρους. Στην ίδια μετατροπή υποβλήθηκε και δεύτερος ασθενής, μετά εκτομή στενωμένης Roux-Y έλικας, πιθανώς οφειλόμενης σε ισχαιμία (τα αποτελέσματα αυτών των 3 ασθενών δεν περιλαμβάνεται στη μελέτη).

Οι δυο περιπτώσεις στένωσης της γαστρο-νηστιδικής αναστόμωσης αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με διαστολή με ενδοσκοπηση. Ο ένας από αυτούς τους ασθενείς στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο παρουσίασε ένα επεισόδιο αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού που προερχόταν από σημείο της συρραπτικής γραμμής της γαστρονηστιδικής αναστόμωσης. Υπήρξε επιτυχής αιμόσταση ενδοσκοπικά.

Η διάρροια δεν αποτέλεσε σημαντικό πρόβλημα για τους περισσότερους ασθενείς και είχε μια τάση μείωσης με το χρόνο. Ως διάρροια εννοούμε τέσσερις ή περισσότερες υδαρείς κενώσεις την ημέρα. Στους 12 μήνες το 7.69% των ασθενών παρουσίαζε διάρροια περιοδικά και μόνο το 2.20% συχνά. Μετά τον πρώτο χρόνο, δεν παραπονέθηκαν οι ασθενείς για συχνά επεισόδια διάρροιας. Τέλος, 14 ασθενείς (10.61%) παρουσίασαν ορθοπρωκτικές επιπλοκές.

Εκσπλάχνωση συνέβη περίπου τη 15^η μετεγχειρητική μέρα σε 2 ασθενείς. Ο πρώτος με προεγχειρητικό BMI=68.5kg/m² (217kg) και ο δεύτερος με BMI=63.1kg/m² (200kg). Και οι δύο χειρουργήθηκαν επειγόντως και υποβλήθηκαν σε σύγκλειση του ελλείμματος με μη απορροφήσιμο συνθετικό πλέγμα. Έκτοτε, δεν παρουσίασαν πρόβλημα ξανά.

Διαπυήσεις τραύματος δεν παρατηρήθηκαν, παρά μόνο 2 περιπτώσεις ορωδών συλλογών (seromas).

Παρατηρήθηκαν 3 περιπτώσεις πνευμονίας, που ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στη χορήγηση κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής.

4. Μεταβολικές επιπλοκές

α. Αναιμία

Αναιμία παρουσίασε μετεγχειρητικά το 33.06%. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την αναιμία παρουσίασαν ανεπάρκειες μετεγχειρητικά σε ποσοστό: 13.36% ο σίδηρος, 19.94% η φερριτίνη και 24.68% η βιταμίνη B₁₂. Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος δεν παρατηρήθηκε σε καμιά χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ανεπάρκειες αυτές ήταν κλινικά ήπιες, δε χρειάστηκαν μετάγγιση και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων (Γραφικές παραστάσεις 14-20).

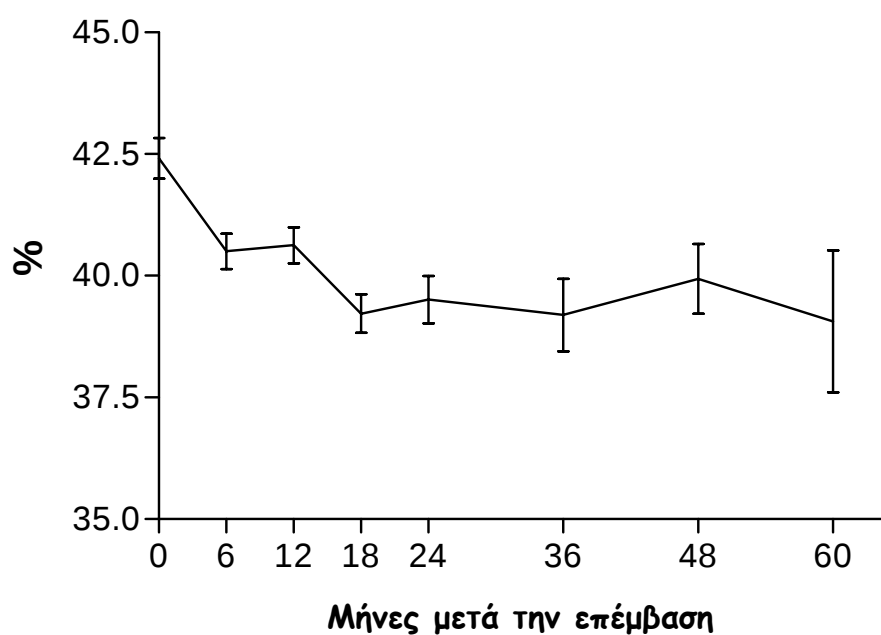
β. Μεταβολές ασβεστίου - φωσφόρου

Οι τιμές του ασβεστίου, του φωσφόρου και της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) παρέμειναν εντός φυσιολογικών ορίων σε όλη την περίοδο μελέτης. Οι τιμές της παραθορμόνης (PTH) παρουσίασαν μια αρχική πτώση, αμέσως μετά την εγχείρηση και στη συνέχεια άρχισαν να αυξάνονται προοδευτικά. Μετά 2 χρόνια αυξήθηκαν πάνω από τις προεγχειρητικές τιμές, ενώ η συνεχιζόμενη αύξηση δεν ήταν στατιστικώς σημαντική σ' όλη την περίοδο της μελέτης ($p > 0.05$). Το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν τιμές παραθορμόνης $> 90 \text{ ng/l}$ ήταν 15.45%. Σ' αυτούς τους ασθενείς άρχισε χορήγηση από του στόματος συμπληρώματος 1^α-OH-D₃ (Γραφικές παραστάσεις 21-25).

γ. Υποπρωτεϊναιμία

Τέλος, μελετήσαμε το ποσοστό της υποπρωτεϊναιμίας σε κάθε χρονική περίοδο, κατά τη διάρκεια της μελέτης (Γραφικές παραστάσεις 26-27). Οι τιμές της αλβουμίνης του ορού βρίσκονταν πάντα στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Μόνο 4 ασθενείς είχαν αλβουμίνη ορού $< 3 \text{ g/dl}$ κάποια χρονική στιγμή. Ένας ασθενής εμφάνισε υποπρωτεϊναιμία στον 2^ο χρόνο παρακολούθησης, η οποία αποδόθηκε σε ελλιπή πρόσληψη πρωτεΐνης με τη δίαιτα σε συνδυασμό

ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ

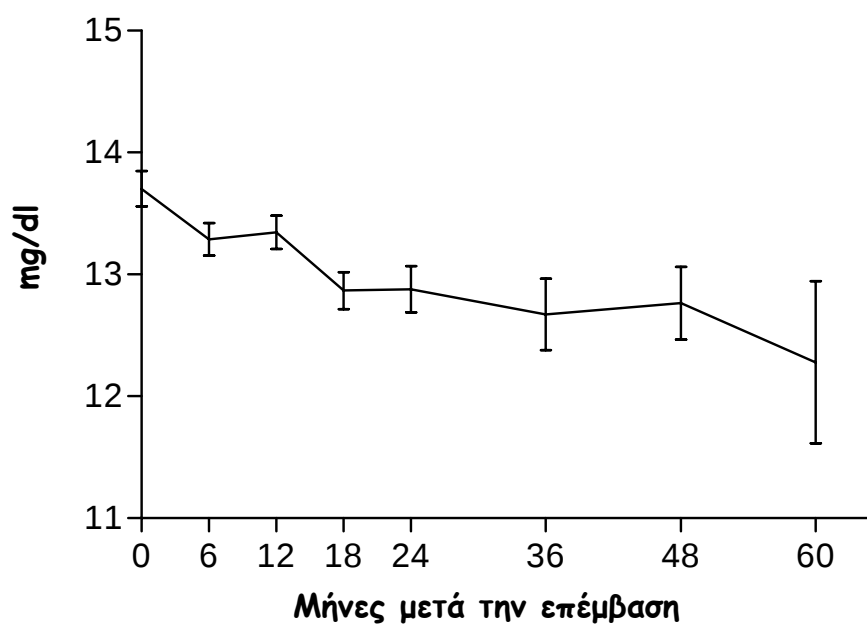


Αιματοκρίτης (%)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	42,41 ± 4,64	40,50 ± 3,72	40,62 ± 3,52	39,22 ± 3,18	39,50 ± 3,87	39,19 ± 4,72	39,93 ± 3,35	39,06 ± 4,60

Γραφική παράσταση 14: Απεικόνιση των μέσων τιμών του αιματοκρίτη κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

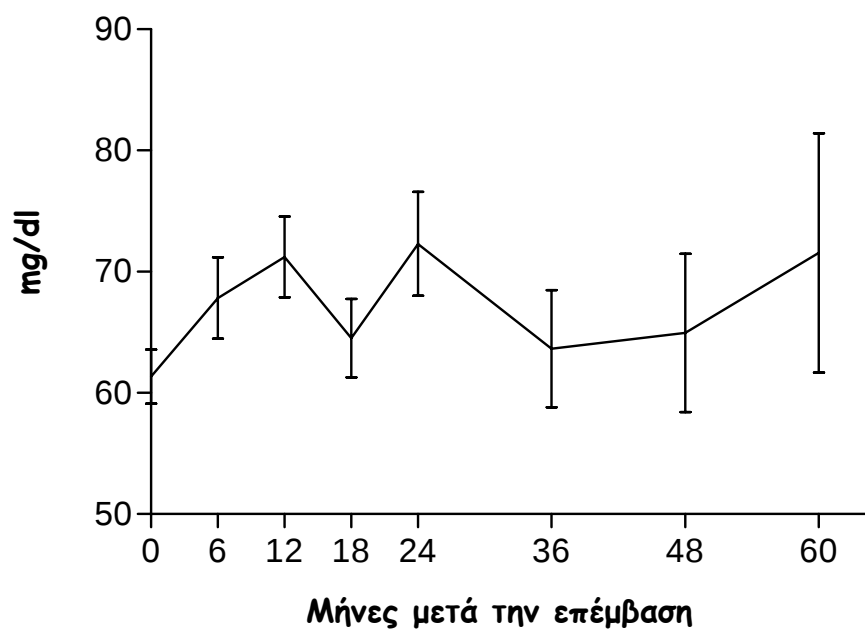


Αιμοσφαιρίνη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	13,70 ± 1,63	13,28 ± 1,36	13,34 ± 1,29	12,86 ± 1,19	12,87 ± 1,51	12,67 ± 1,85	12,76 ± 1,40	12,28 ± 2,10

Γραφική παράσταση 15: Απεικόνιση των μέσων τιμών της αιμοσφαιρίνης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΣΙΔΗΡΟΣ

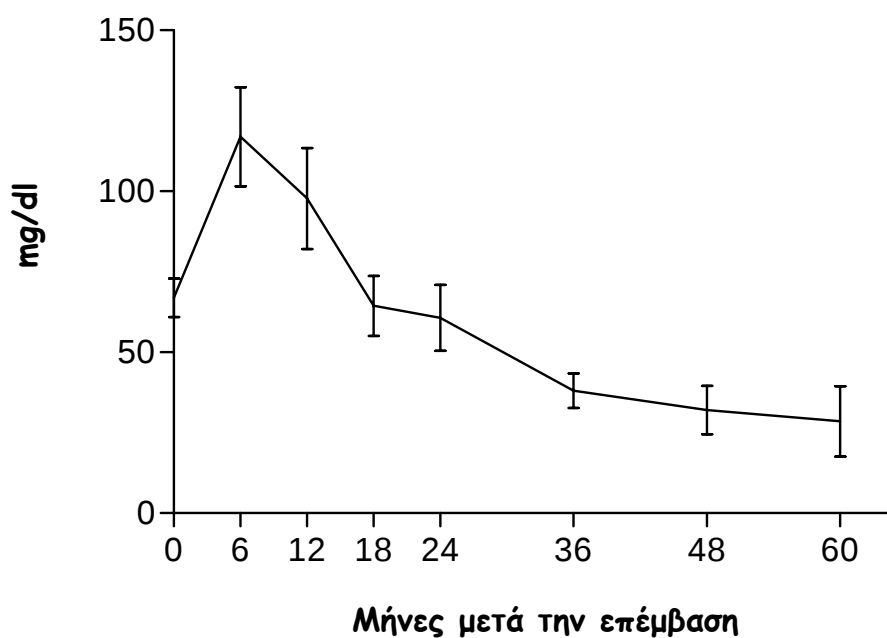


Σίδηρος (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	61,35 ± 25,14	67,82 ± 34,29	71,21 ± 31,22	64,50 ± 26,10	72,29 ± 33,71	63,65 ± 30,62	64,95 ± 30,59	71,55 ± 29,6

Γραφική παράσταση 16: Απεικόνιση των μέσων τιμών του σιδήρου κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ

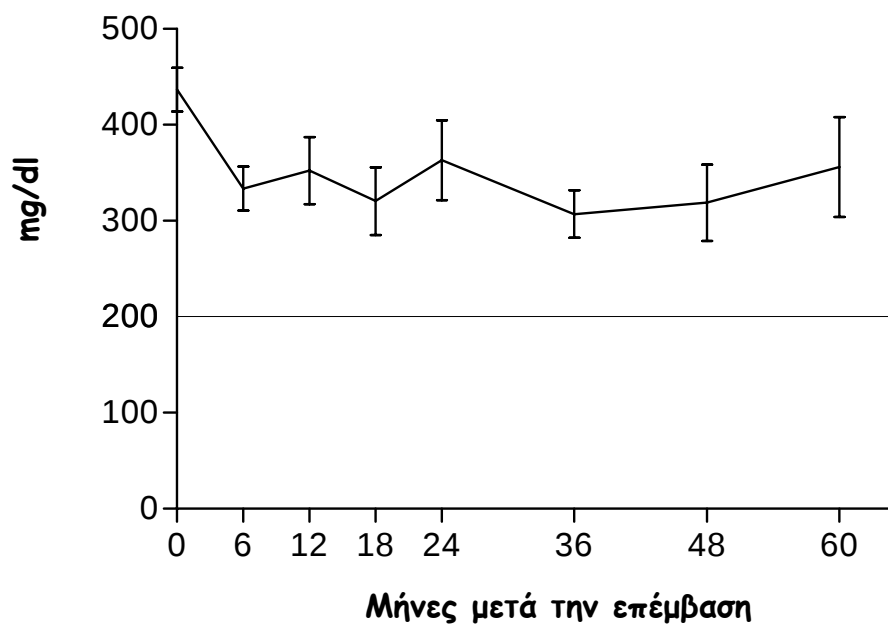


Φεριττίνη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	66,93 ± 67,11	116,9 ± 158,9	97,7 ± 147,7	64,4 ± 75,15	60,7 ± 79,99	38,04 ± 33,59	32,07 ± 34,45	28,51 ± 34,55

Γραφική παράσταση 17: Απεικόνιση των μέσων τιμών της φεριττίνης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΒΙΤΑΜΙΝΗ B₁₂

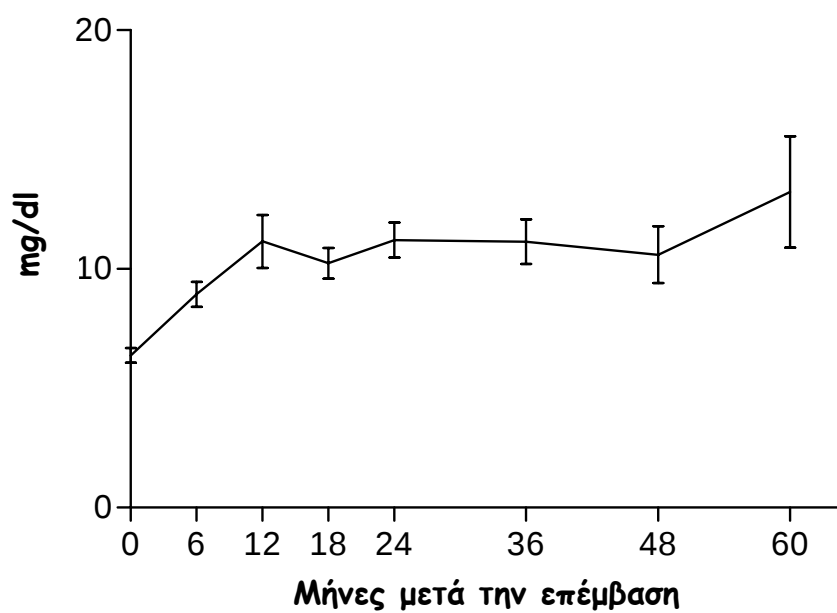


B₁₂ (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	436,7 ± 255	333,5 ± 236	352,4 ± 330	320,4 ± 284	363,1 ± 326	307 ± 155	318,8 ± 182	356 ± 156

Γραφική παράσταση 18: Απεικόνιση των μέσων τιμών της B₁₂ κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ

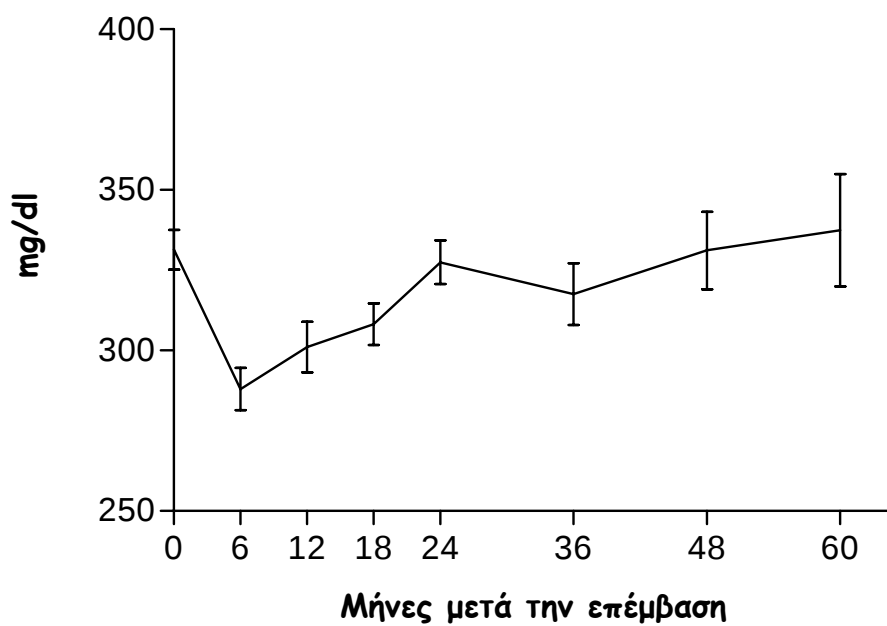


Φυλλικό οξύ (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	6,37 ± 3,44	8,93 ± 5,44	11,15 ± 10,48	10,23 ± 5,18	11,20 ± 5,61	11,13 ± 5,83	10,59 ± 5,45	13,22 ± 7,01

Γραφική παράσταση 19: Απεικόνιση των μέσων τιμών του φυλλικού οξέος κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΣΙΔΗΡΟΦΥΛΛΙΝΗ

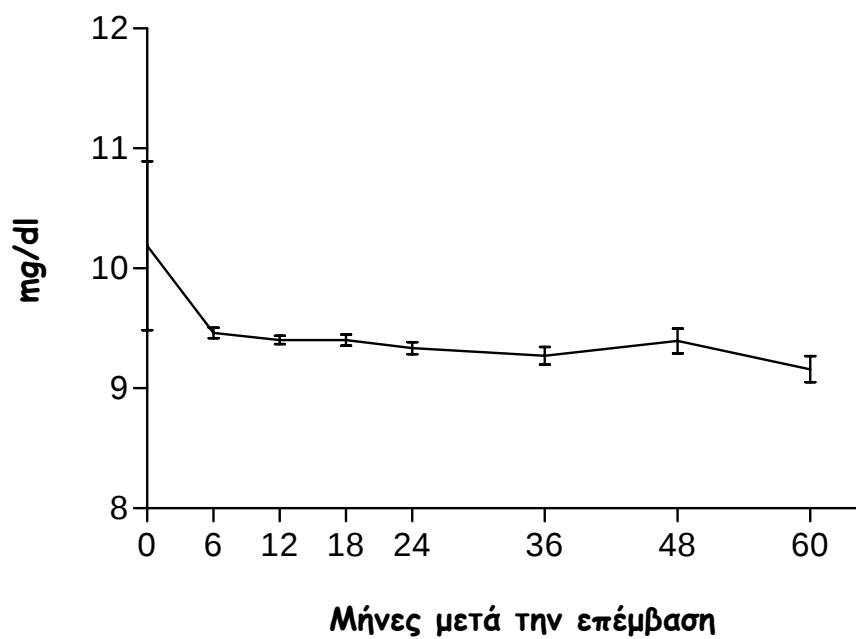


TIBC (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	331,39 ± 68,10	287,95 ± 66,81	301,05 ± 72,14	308,16 ± 50,41	327,47 ± 52,46	317,57 ± 59,08	331,15 ± 53,95	337,42 ± 46,25

Γραφική παράσταση 20: Απεικόνιση των μέσων τιμών της TIBC κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΑΣΒΕΣΤΙΟ

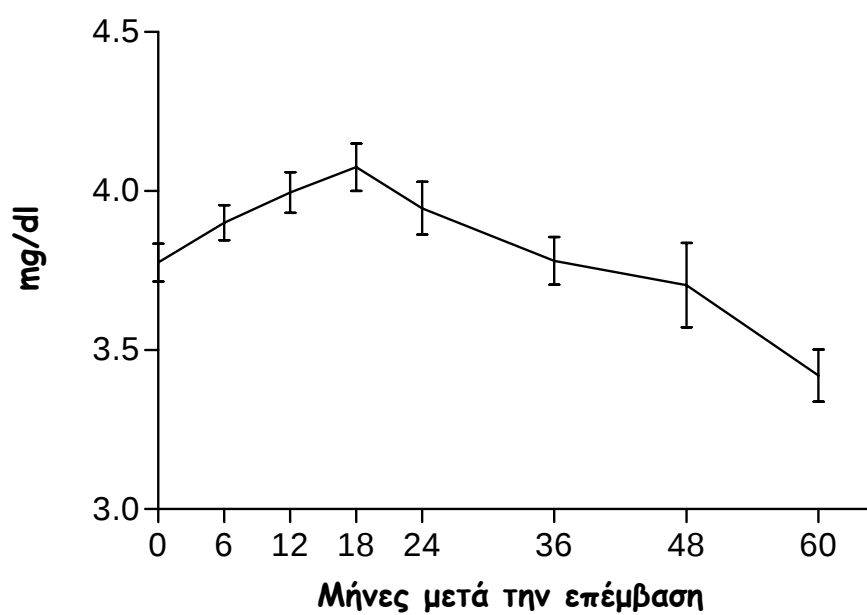


Ασβέστιο (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	10,18 ± 7,89	9,46 ± 0,44	9,40 ± 0,32	9,40 ± 0,38	9,33 ± 0,4	9,27 ± 0,46	9,39 ± 0,48	9,16 ± 0,33

Γραφική παράσταση 21: Απεικόνιση των μέσων τιμών του ασβεστίου κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΦΩΣΦΟΡΟΣ

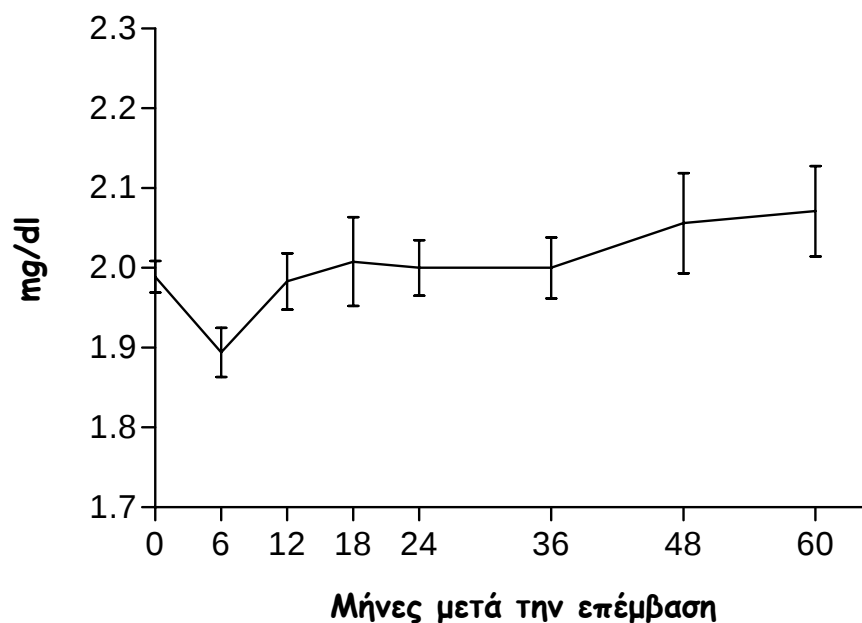


Φώσφορος (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	3,77 ± 0,65	3,90 ± 0,56	3,99 ± 0,61	4,07 ± 0,59	3,94 ± 0,66	3,78 ± 0,47	3,70 ± 0,62	3,42 ± 0,25

Γραφική παράσταση 22: Απεικόνιση των μέσων τιμών του φωσφόρου κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΜΑΓΝΗΣΙΟ

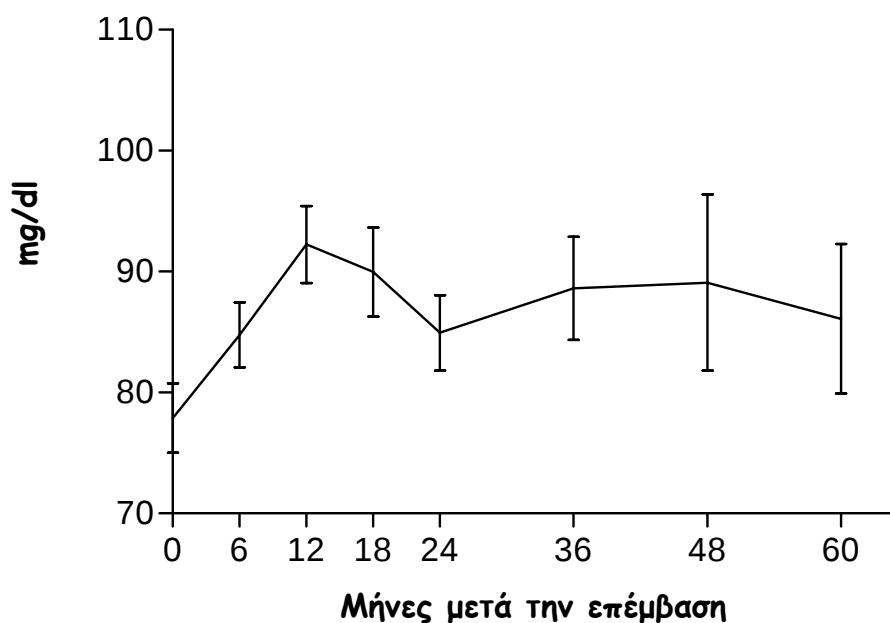


Μαγνήσιο (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	1,98 ± 0,22	1,89 ± 0,17	1,98 ± 0,17	2,0 ± 0,19	2,0 ± 0,16	2,0 ± 0,17	2,056 ± 0,18	2,07 ± 0,14

Γραφική παράσταση 23: Απεικόνιση των μέσων τιμών του μαγνησίου κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ

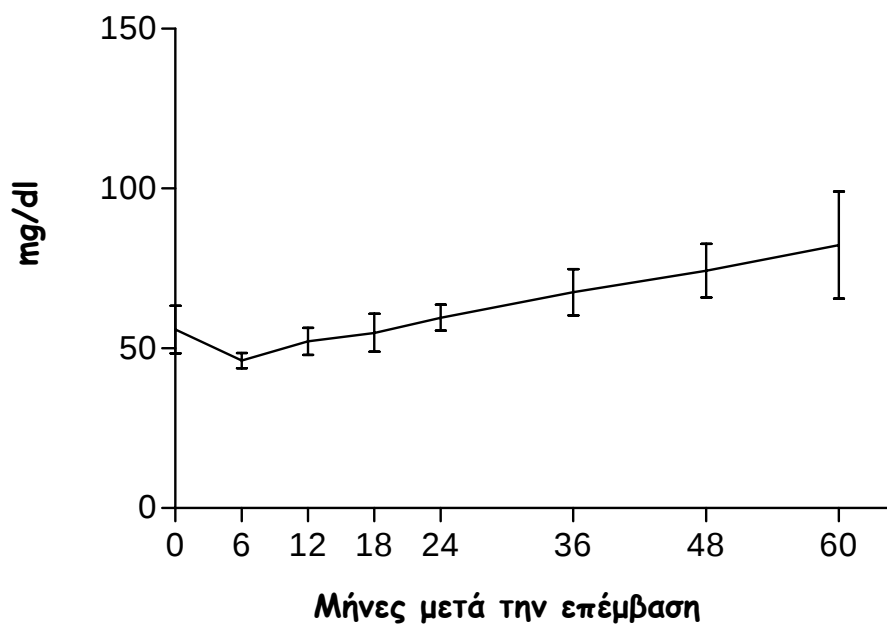


Αλκαλική Φωσφατάση (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	77,88 ± 32,25	84,75 ± 27,47	92,24 ± 30,16	89,96 ± 29,77	84,93 ± 24,55	88,6 ± 27,33	89,09 ± 34,17	86,1 ± 19,54

Γραφική παράσταση 24: Απεικόνιση των μέσων τιμών της χοληστερόλης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΠΑΡΑΘΟΡΜΟΝΗ



Παραθορμόνη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	55,88 ± 25,74	46,23 ± 17,18	52,16 ± 30,13	54,82 ± 34,15	59,59 ± 24,8	67,58 ± 36,34	74,31 ± 32,63	82,33 ± 53

Γραφική παράσταση 25: Απεικόνιση των μέσων τιμών της παραθορμόνης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

με αυξημένη πρόσληψη λίπους. Αυτό οδήγησε σε διάρροια και επομένως σε μειωμένη απορρόφηση πρωτεΐνης από το παχύ έντερο. Αυτός ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο και έλαβε παρεντερική διατροφή για τρεις βδομάδες. Μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, δόθηκαν οδηγίες για αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης με αποτέλεσμα να μην υπάρξουν περαιτέρω επιπλοκές ή υποτροπή του προβλήματος. Ένας άλλος ασθενής παρουσίασε δυο επεισόδια υποπρωτεϊναιμίας κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 2^{ου} χρόνου μετεγχειρητικά, τα οποία αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με χορήγηση παρεντερικής διατροφής για τρεις βδομάδες. Όμως, κατά τη διάρκεια του 3^{ου} χρόνου υπήρξε υποτροπή της υποπρωτεϊναιμίας και επιλέχθηκε επανεγχείρηση και επιμήκυνση του κοινού καναλιού σε 250 cm σε βάρος της χολοπαγκρεατικής έλικας. Αυτή ήταν η μοναδική περίπτωση, που για αντιμετώπιση υποπρωτεϊναιμίας χρειάστηκε διορθωτική επέμβαση (ποσοστό: 0.76%). Στους υπόλοιπους δυο ασθενείς η υποπρωτεϊναιμία εμφανίστηκε στους πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες, ως αποτέλεσμα μη συμμόρφωσης στις διαιτητικές οδηγίες και λήψης εξαιρετικά χαμηλής ποσότητας πρωτεΐνης με τη διατροφή. Και στους δυο ασθενείς, μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, τοποθετήθηκε διαδερμική γαστροστομία στον περιφερικό στόμαχο μέσω του κυκλικού δείκτη σιλικόνης, υπό CT-καθοδήγηση. Μετά χορήγηση εντερικής διατροφής με διαλύματα υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, τα επίπεδα αλβουμίνης επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα.

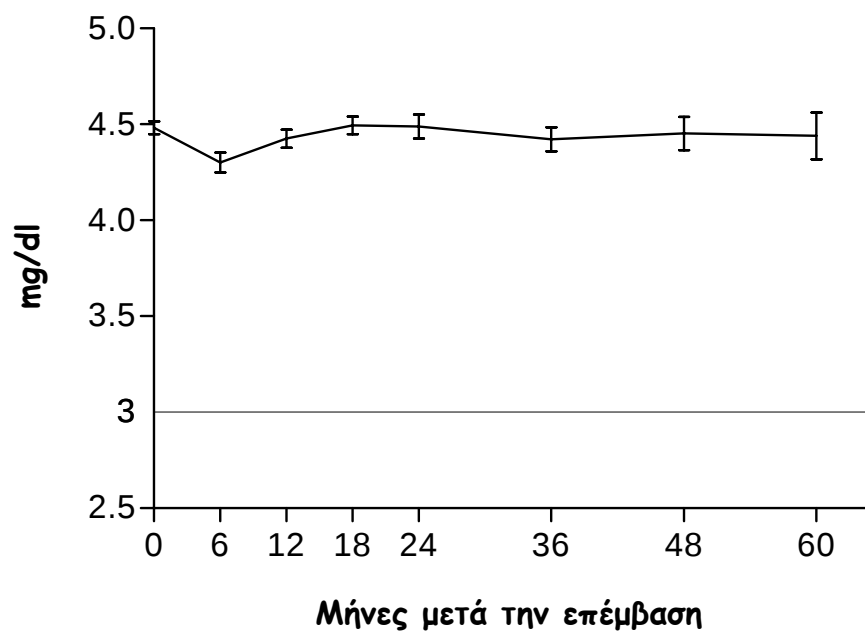
δ. Ηπατική λειτουργία

Δεν υπήρξαν περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας. Οι τιμές των ηπατικών ενζύμων δεν σημείωσαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με τις προεγχειρητικές (Γραφικές παραστάσεις 28-33).

ε. Μεταβολές ουρικού οξέος

Η προοδευτική μείωση των τιμών ουρικού οξέος με τη πάροδο του χρόνου, δεν ήταν στατιστικώς σημαντική (Γραφική παράσταση 34).

ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ

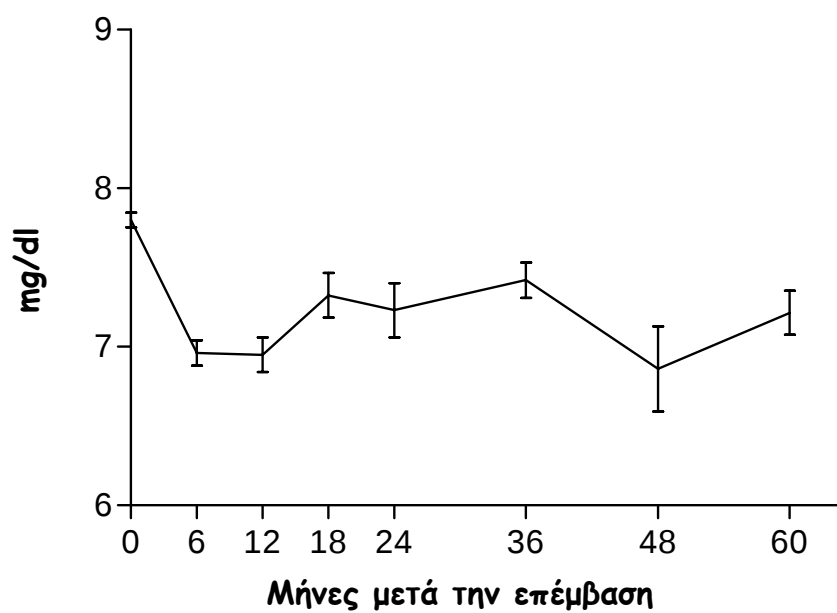


Αλβουμίνη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	4,48 ± 0,36	4,30 ± 0,53	4,42 ± 0,44	4,49 ± 0,36	4,48 ± 0,49	4,42 ± 0,4	4,45 ± 0,39	4,44 ± 0,38

Γραφική παράσταση 26: Απεικόνιση των μέσων τιμών αλβουμίνης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΟΛΙΚΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

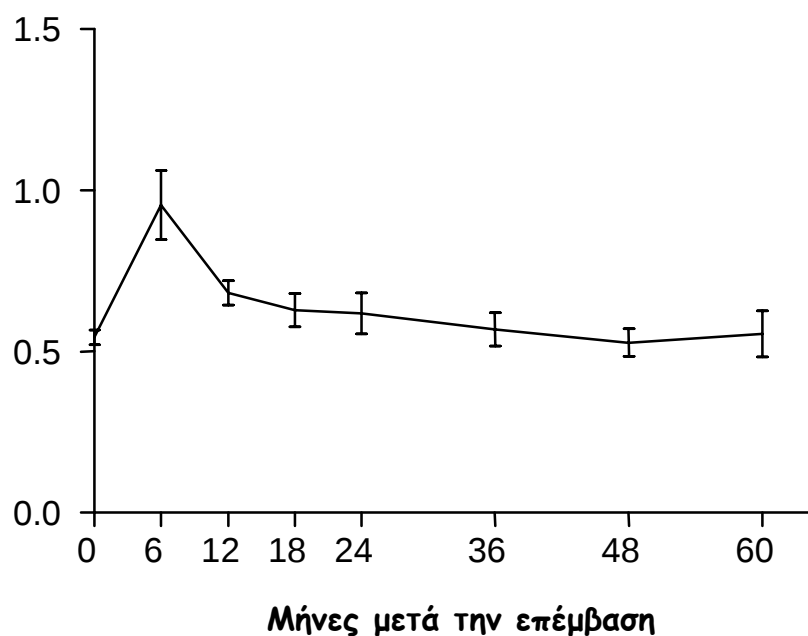


Ολικές πρωτεΐνες (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	7,8 ± 0,50	6,96 ± 0,46	6,95 ± 0,53	7,32 ± 0,48	7,23 ± 0,81	7,42 ± 0,49	6,86 ± 0,85	7,21 ± 0,36

Γραφική παράσταση 27: Απεικόνιση των μέσων τιμών ολικών πρωτεϊνών κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

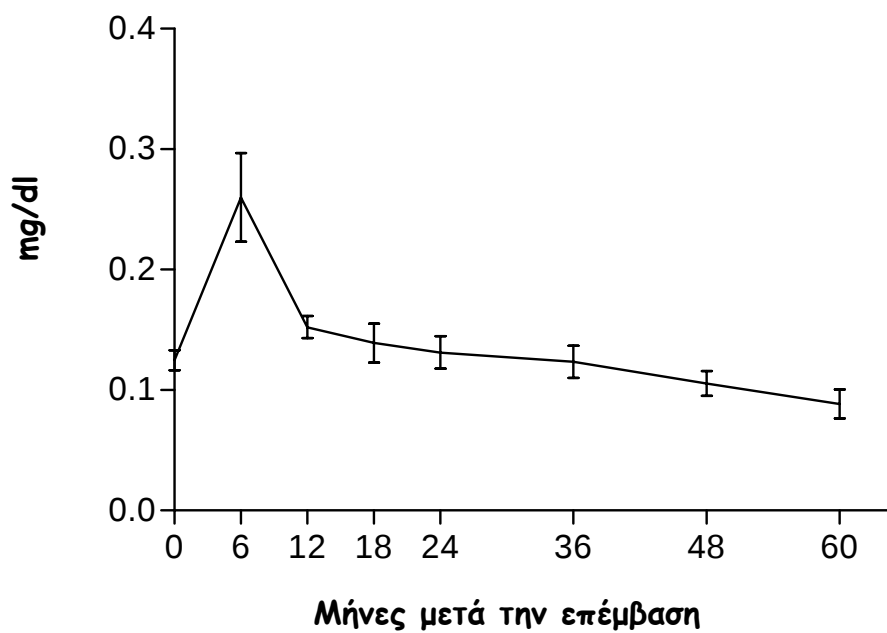


Ολική Χολερυθρίνη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	0,54 ± 0,24	0,95 ± 0,61	0,68 ± 0,18	0,62 ± 0,17	0,61 ± 0,31	0,56 ± 0,22	0,52 ± 0,12	0,55 ± 0,18

Γραφική παράσταση 28: Απεικόνιση των μέσων τιμών ολικής χολερυθρίνης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΑΜΕΣΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

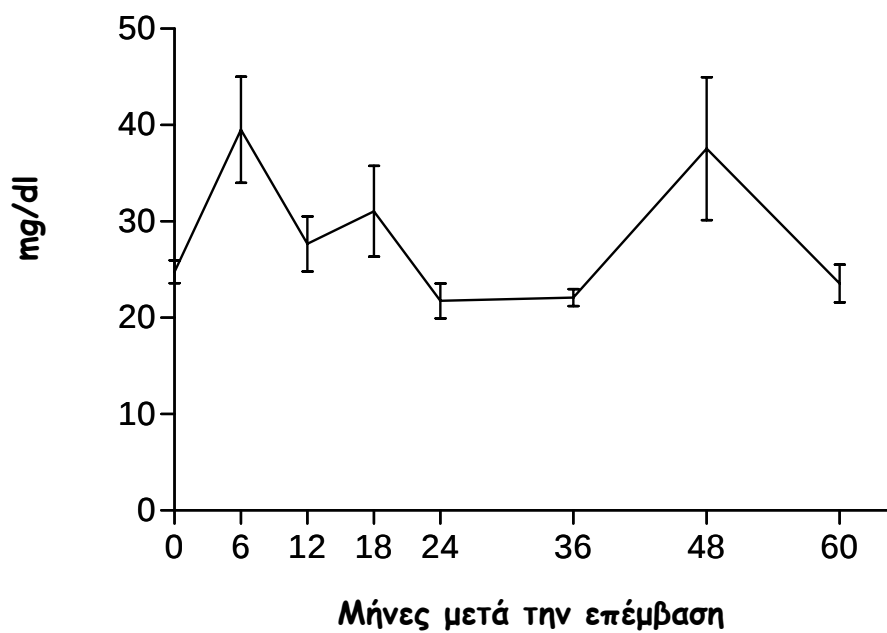


Άμεση Χολερυθρίνη (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	0,12 ± 0,09	0,26 ± 0,21	0,15 ± 0,04	0,13 ± 0,05	0,13 ± 0,06	0,12 ± 0,05	0,10 ± 0,03	0,08 ± 0,03

Γραφική παράσταση 29: Απεικόνιση των μέσων τιμών άμεσης χολερυθρίνης κατά την διάρκεια των 5 ετών.

SGOT

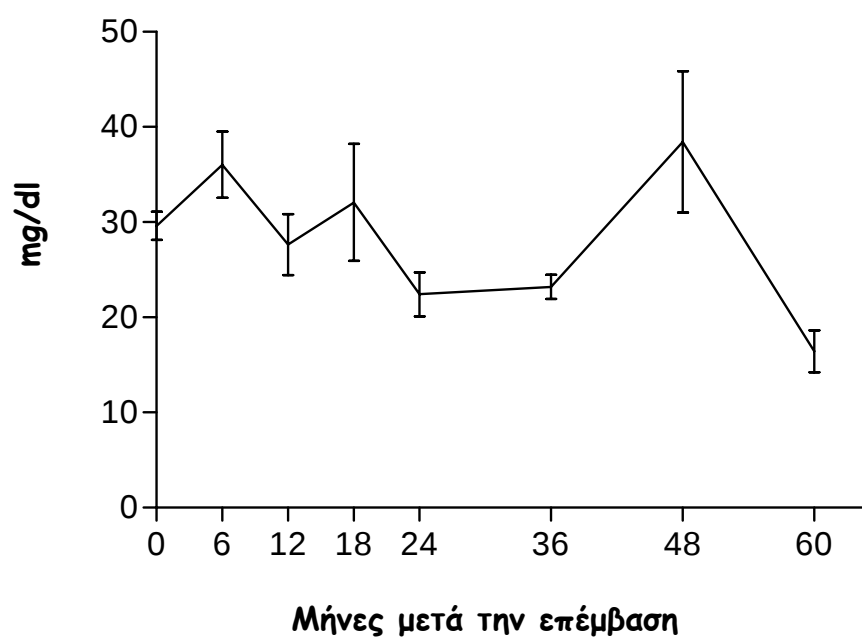


SGOT (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	24,78 ± 13,23	39,53 ± 32,94	27,67 ± 14,75	31,07 ± 18,25	21,75 ± 8,86	22,1 ± 3,86	37,56 ± 22,25	23,57 ± 5,15

Γραφική παράσταση 30: Απεικόνιση των μέσων τιμών SGOT κατά την διάρκεια των 5 ετών.

SGPT

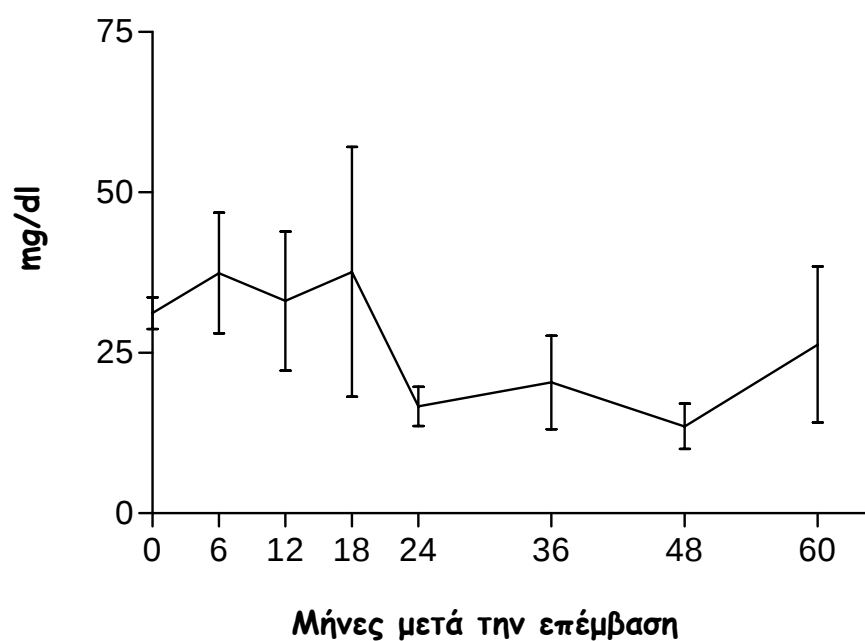


SGPT (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	29,62 ± 16,44	36,03 ± 20,87	27,65 ± 16,28	32,07 ± 23	22,42 ± 11,39	23,2 ± 5,64	38,44 ± 22,27	16,43 ± 5,85

Γραφική παράσταση 31: Απεικόνιση των μέσων τιμών SGPT κατά την διάρκεια των 5 ετών.

γ -GT

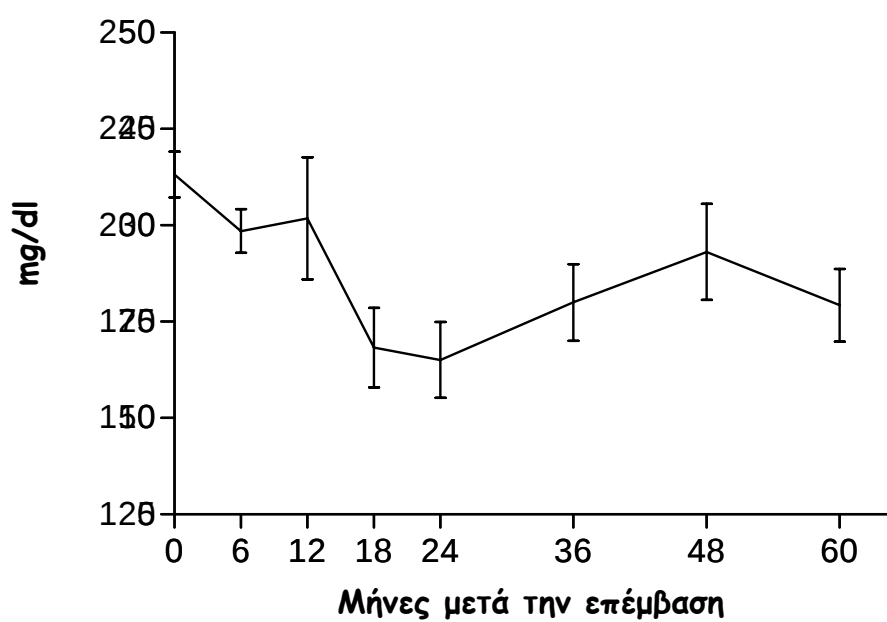


γ -GT (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	31,21 ± 27,69	37,43 ± 55,64	33,08 ± 55,36	37,62 ± 70,11	16,65 ± 14,62	20,4 ± 32,54	13,56 ± 10,51	26,29 ± 32,17

Γραφική παράσταση 32: Απεικόνιση των μέσων τιμών γ -GT κατά την διάρκεια των 5 ετών.

LDH

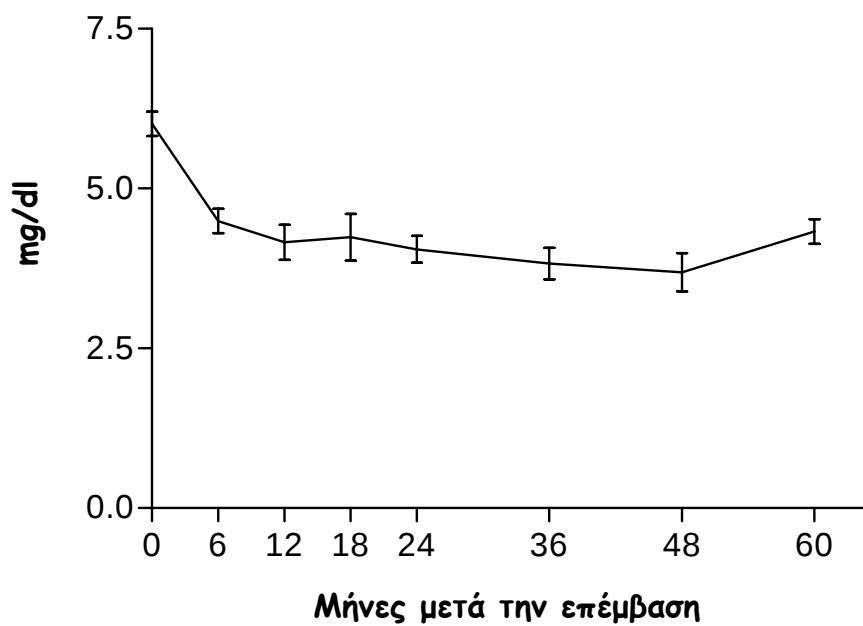


LDH (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	213,2 ± 66,92	198,5 ± 33,6	201,8 ± 79,11	168,3 ± 35,64	165,1 ± 48,03	180 ± 44,6	193,1 ± 37,35	179,3 ± 24,91

Γραφική παράσταση 33: Απεικόνιση των μέσων τιμών της LDH κατά την διάρκεια των 5 ετών.

ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ



Ουρικό οξύ (mg/dl)

Χρόνος (μήνες)	Προεγ.	6	12	18	24	36	48	60
Μέση τιμή ± sd	6,01 ± 2,15	4,49 ± 1,15	4,15 ± 1,40	4,23 ± 1,31	4,04 ± 1,04	3,82 ± 1,10	3,68 ± 0,89	4,32 ± 0,50

Γραφική παράσταση 34: Απεικόνιση των μέσων τιμών ουρικού οξέος κατά την διάρκεια των 5 ετών.

IV. Συζήτηση

Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική προσέγγιση στη νοσογόνο παχυσαρκία, που μπορεί να εξασφαλίσει ικανοποιητική απώλεια βάρους και μακροπρόθεσμη διατήρησή της στο χρόνο [217].

Οι βαριατρικές επεμβάσεις, όπως έχει ήδη αναφερθεί, διακρίνονται σε περιοριστικές, δυσασποροφητικές ή συνδυασμός των δύο. Τελευταία, λόγω των μεγάλων ποσοστών αποτυχίας των κλασικών περιοριστικών τεχνικών έχουν αυξηθεί σε παγκόσμιο επίπεδο οι επεμβάσεις δυσασπορόφησης [218].

Ο περιορισμός στη λήψη τροφής στις αμιγώς περιοριστικές επεμβάσεις πρέπει να είναι τόσο σοβαρός και μόνιμος, που από μόνος του δε μπορεί να διατηρήσει μακροπρόθεσμα την απώλεια βάρους [219]. Για το λόγο αυτό, ο αριθμός των επεμβάσεων της ενισχυμένης κάθετης γαστροπλαστικής μειώνεται διαρκώς τα τελευταία χρόνια (από 50% πριν 10 χρόνια σε λιγότερο από 20% το 1999). Σε μια μελέτη, μάλιστα, που περιλάμβανε πάνω από 30.000 ασθενείς, αναφέρεται μείωση των περιοριστικών επεμβάσεων από 68.2% το 1986 σε 7.3% το 2001 [220]. Αυτό, παρά το γεγονός, ότι δεν προκαλούν διάρροια και οι μεταβολικές επιπλοκές είναι συγκρίσιμες με την κλασική γαστρική παράκαμψη. Σε μια μελέτη (Balsiger et al, 2000) έχουν αναφερθεί ποσοστά αποτυχίας μέχρι και 80%, 10 χρόνια μετά την επέμβαση [221]. Ως αποτυχία ορίστηκε η επανεγχείρηση λόγω επιπλοκών ή η αποτυχία διατήρησης EWL%>50%. Μετά 10 χρόνια μόνο το 26% των ασθενών διατήρησαν EWL%>50%. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάταση του γαστρικού θυλάκου, σε ρήξη της συρραπτικής γραμμής ή σε αλλαγή της διατροφικής συμπεριφοράς μετά την εγχείρηση, με αύξηση της διάθεσης για κατανάλωση γλυκών και παγωτών. Επίσης, η ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική συνοδεύεται με μια πιθανότητα επανεγχείρησης 15%-20%, λόγω στένωσης

του στομίου εξόδου ή σοβαρής γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Τέλος, πάνω από 20% των ασθενών δεν καταφέρνουν ποτέ να προσαρμοστούν στις διατροφικές απαιτήσεις της επέμβασης (maladaptive eating disorders). Φαίνεται λοιπόν ότι η ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική δεν είναι μια αποτελεσματική και ανθεκτική στο χρόνο επέμβαση, ούτε προσφέρει καλή ποιότητα ζωής σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών [221].

Αντίθετα, η κλασική γαστρική παράκαμψη είναι αποτελεσματική στην απλή νοσογόνο παχυσαρκία (BMI=40-50kg/m²), οδηγώντας σε μια μέγιστη μέση EWL%=65%-75%. Προτιμάται η πλήρης διατομή του στομάχου (primary vertical disconnected Roux-en-Y GBP), όπου αναφέρονται ποσοστά EWL%>50% σε πάνω από το 70% των ασθενών, 4 χρόνια μετά την επέμβαση [221]. Επίσης, η ικανοποίηση και η προσαρμογή του ασθενούς στις διατροφικές απαιτήσεις είναι πολύ υψηλή (93% στα 3 χρόνια) και οι έμετοι σπάνιοι (2%) [221]. Σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται ποσοστό επιτυχίας 93%, 5.5 χρόνια μετά την επέμβαση [222]. Τα ποσοστά επιτυχίας της γαστρικής παράκαμψης χωρίς διατομή του στομάχου είναι λίγο μικρότερα (πιθανώς, λόγω ανάπτυξης επικοινωνίας). Σε μια μελέτη αναφέρεται ποσοστό 58%, 33 μήνες μετά την εγχείρηση) [223].

Οι ασθενείς με BMI≥50kg/m² (superobese), έχουν μια περισσότερη επιπλεγμένη κλινική πορεία, επειδή αυτή η κατηγορία παχυσαρκίας συνοδεύεται από μεγαλύτερο αριθμό παθολογικών καταστάσεων. Αξίζει να σημειωθεί, ότι ο όρος "superobesity" χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά, όταν έγινε αντιληπτό ότι οι συνηθισμένες βαριατρικές επεμβάσεις ήταν ιδιαίτερα αναποτελεσματικές στο να επαναφέρουν αυτούς τους ασθενείς σε επίπεδα φυσιολογικού βάρους [6]. Η αποτυχία της ενισχυμένης κάθετης γαστροπλαστικής (vertical banded gastroplasty, VBG) είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένη στο να ελέγξει μακροπρόθεσμα το βάρος αυτών των ασθενών [6].

Σε μια μελέτη (Mason et al, 1987), η μέση τιμή του EWL%, 5 χρόνια μετά ενισχυμένη κάθετη γαστροπλαστική σε ασθενείς με BMI>50 kg/m² ήταν μικρότερη του 50%, ενώ το ποσοστό επανεγχείρησης πάνω από 20% [6].

Επίσης, τα αποτελέσματα της γαστρικής παράκαμψης (gastric bypass, GBP) δεν είναι ικανοποιητικά, όταν αφορούν ασθενείς με BMI>50kg/m² , με αποτέλεσμα πολλοί ερευνητές να θεωρούν επιβεβλημένη την προσθήκη δυσαπορροφητικής τεχνικής [222, 6].

Σε μια μελέτη (MacLean et al 2000), η κλασική γαστρική παράκαμψη με πλήρη διατομή στομάχου (isolated gastric bypass) σε ασθενείς με BMI=35-50 kg/m² και μέσο follow-up 5.5 χρόνια, είχε ποσοστό επιτυχίας 93% (ως επιτυχία ορίστηκε το ποσοστό EWL% > 50%). Αντίθετα, σε ασθενείς με BMI>50 kg/m², στην ίδια χρονική περίοδο το ποσοστό επιτυχίας ήταν μόνο 57% [222]. Ο ίδιος συγγραφέας συνιστά σ' αυτούς τους ασθενείς προσθήκη δυσαπορροφητικής τεχνικής [224].

Τα τελευταία χρόνια, λοιπόν, αυξάνονται συνεχώς οι δυσαπορροφητικές επεμβάσεις, με τις διάφορες ανατομικές παραλλαγές τους, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μεταβολικών επιπλοκών [225]. Το 1999, η Αμερικανική Ένωση Βαριατρικής Χειρουργικής υπολόγισε ότι το 15% των επεμβάσεων απώλειας βάρους εμπεριείχαν μηχανισμό σοβαρού βαθμού δυσαπορρόφησης.

Στις κλασικές **επεμβάσεις δυσαπορρόφησης**, δηλαδή στη χολοπαγκρεατική εκτροπή του Scopinaro και το δωδεκαδακτυλικό διακόπτη, (που περιγράφηκε αρχικά από τον Hess και εφαρμόσθηκε ευρέως από το Marceau) [175], η διατήρηση της απώλειας βάρους οφείλεται κυρίως στη δυσαπορρόφηση στο έντερο [171, 175, 226]. Και οι δύο αυτές τεχνικές αποκλείουν περίπου το μισό τμήμα του λεπτού εντέρου από τη διαδικασία της πέψης.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η χολοπαγκρεατική εκτροπή αναφέρεται σε μια ανατομική παραλλαγή των φυσιολογικών οδών αποχέτευσης της χολής και των παγκρεατικών υγρών στο έντερο και σε καμιά περίπτωση δεν αποτελεί μια συγκεκριμένη επέμβαση. Είναι αυτονόητο ότι χολοπαγκρεατική εκτροπή μπορεί να επιτευχθεί με διάφορες μεθόδους. Η τεχνική της χολοπαγκρεατικής εκτροπής, που εμπεριέχεται στις αναφερθείσες επεμβάσεις δυσασπορρόφησης, επανέφερε ξανά τη χαμένη αξιοπιστία της δυσασπορρόφησης, ως μεθόδου απώλειας βάρους.

Ο Scorinaro εφαρμόζοντας την χολοπαγκρεατική εκτροπή (BPD) στην Ιταλία παρουσίασε ικανοποιητική απώλεια βάρους και αποδεκτές πρώιμες και όψιμες επιπλοκές. Η απώλεια βάρους (EWL%) ήταν της τάξης του 75%-80%, με ικανοποιητική διατήρηση στο χρόνο. Το ποσοστό επιπλοκών ήταν 10%-15% με 1% θνητότητα [172]. Ορισμένες από τις μεταβολικές επιπλοκές περιελάμβαναν αναιμία (35%), ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών (30-50%) και πρωτεϊνικής δυσθρεψίας (4%-13.5%, με 1.7% επανεγχείρησης για επιμήκυνση του κοινού καναλιού) [171]. Η πρωτεϊνική δυσθρεψία χαρακτηρίζεται από υποαλβουμιναιμία, αναιμία, οίδημα, αδυναμία και αλωπεκία.

Αντίθετα, η ίδια επέμβαση, όταν δοκιμάσθηκε στις Ην. Πολιτείες είχε απαράδεκτα υψηλές απώτερες επιπλοκές [188, 187]. Ο Sugerman δοκίμασε την BPD με μήκος κοινού καναλιού 50 cm και γαστρικό θύλακο 200 cc, την οποία διέκοψε εξαιτίας σοβαρών μεταβολικών διαταραχών (υποπρωτεϊναιμία και ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών) [187]. Ο Murr δοκίμασε την BPD με γαστρικό θύλακο 200-500 ml, μήκος κοινού καναλιού 50 cm, διατροφική έλικα 200 cm και χολοπαγκρεατική 300-400 cm. Αναγκάστηκε να τη διακόψει διότι όλοι οι ασθενείς είχαν διάρροια, στεατόρροια και δύσοσμα κόπρανα. Ένας κατέληξε από ηπατική βλάβη και 2 γυναίκες εμφάνισαν έντονα οστικά άλγη [188].

Επίσης, ο Marceau παρατήρησε πολύ μεγαλύτερο αριθμό επιπλοκών με την BPD τύπου Scopinaro, απ' ό τι είχε περιγράψει ο εμπνευστής της επέμβασης. Η διάρροια έφθανε το 30% τον 1^ο χρόνο και το 10% στα 5 χρόνια. Το 50% των ασθενών παραπονείταν για μετεωρισμό και δύσσομα αέρια και κενώσεις. Στην 5ετία, το 13% χρειάστηκε επιμήκυνση του κοινού καναλιού από 50 σε 100cm για αντιμετώπιση διάρροιας ή υποπρωτεϊναιμίας [227].

Πιθανώς, σ' αυτή τη διαφορά ενέχονται πολλοί παράγοντες τοπικοί, γεωγραφικοί, φυλετικοί και διαιτητικοί. Ιδιαίτερα, έχει ενοχοποιηθεί η διαφορά στις διαιτητικές συνήθειες, καθ' ό τι οι Αμερικανοί προτιμούν τροφές πλούσιες σε λίπος και όχι σε υδατάνθρακες, όπως οι Ιταλοί. Υπήρξε επομένως μια απογοήτευση στις Ην. Πολιτείες με την εφαρμογή της τεχνικής του Scopinaro, με αποτέλεσμα ορισμένοι να δοκιμάσουν μια τροποποίηση της γαστρικής παράκαμψης.

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, ότι η κλασική γαστρική παράκαμψη (standard GBP) δεν οδηγεί σε ικανοποιητική μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους στους ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ (superobese) [222, 6].

Η επιμήκυνση της Roux έλικας προσθέτει ένα βαθμό δυσαπορρόφησης σε μια, κατά κύριο λόγο, περιοριστικού τύπου επέμβαση. Αυτό έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε ικανοποιητικότερη μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους σ' αυτή την ιδιαίτερη ομάδα των ασθενών [184, 188, 187, 189, 228]. Όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, η τάση αυτή εμφανίστηκε στο προσκήνιο το 1987 από τους Torres και Oca [183]. Το 1992 ο Brolin αύξησε τη Roux έλικα από 75 σε 150 cm (γαστρική παράκαμψη μακράς έλικας, long-limb gastric bypass) σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ [184]. Έδειξε μ' αυτό τον τρόπο, ότι προσθέτοντας ένα βαθμό δυσαπορρόφησης σε μια, κατά κύριο λόγο, περιοριστικού τύπου επέμβαση, πετυχαίνουμε ικανοποιητικότερη μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους. Γενικά, με τον όρο long-limb ή extended-limb εννοούμε μια διατροφική έλικα μεγαλύτερη από 100 cm (40 inch).

Έτσι εμφανίστηκε στο προσκήνιο η **περιφερική γαστρική παράκαμψη** (distal gastric bypass), μια επέμβαση δυσαπορρόφησης, όπου η έντερο-εντερική αναστόμωση γίνεται περιφερικά στο τελικό ειλεό, ώστε η ανάμιξη της τροφής με τη χολή και το παγκρεατικό υγρό να λαμβάνει χώρα πολύ περιφερικά.

Στη βιβλιογραφία, υπάρχει ένας μικρός μόνο αριθμός δημοσιεύσεων με επεμβάσεις του τύπου της περιφερικής γαστρικής παράκαμψης. Αυτές χρησιμοποιούν διάφορα μήκη εντερικών ελίκων στην προσπάθεια να πετύχουν ένα καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα [184, 188, 187, 189, 228].

Οι μόνες αναφορές που υπάρχουν στη βιβλιογραφία για εφαρμογή δυσαπορροφητικών τεχνικών αποκλειστικά σε πληθυσμό ασθενών με **BMI $\geq$ 50kg/m²** είναι τρεις επεμβάσεις τύπου περιφερικής γαστρικής παράκαμψης, των Brolin et al (2002), Murr et al (1999) και Sugerman et al (1997), [188, 187, 189].

Αντίθετα, οι μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία και αφορούν τις κλασικές επεμβάσεις δυσαπορρόφησης, τη χολοπαγκρεατική εκτροπή του Scopinaro και τη χολοπαγκρεατική εκτροπή τύπου δωδεκαδακτυλικού διακόπτη του Marceau, αναφέρονται σε μικτό πληθυσμό ασθενών (δηλ. σε ασθενείς με BMI $\geq$ 40 kg/m² στους οποίους εμπεριέχονται και ασθενείς με BMI $\geq$ 50 kg/m²). Επομένως, είναι δύσκολο να γίνει σύγκριση με τα δικά μας αποτελέσματα, διότι, έχειδειχθεί ότι σε ασθενείς με BMI $\geq$ 50 kg/m² η ίδια επέμβαση δίνει χειρότερα αποτελέσματα. Το ίδιο ισχύει και για τις επεμβάσεις τύπου περιφερικής γαστρικής παράκαμψης κατά Fox και Torres.

Υπάρχουν, ωστόσο, δυο αναφορές που περιορίζονται στην απώλεια βάρους των ασθενών με BMI $\geq$ 50 kg/m² μετά χολοπαγκρεατική εκτροπή (Scopinaro, Hess) [171, 175].

Στο δικό μας κέντρο, όπως έχει αναφερθεί ήδη, εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια ένας ιδιαίτερος τύπος χολοπαγκρεατικής εκτροπής.

Η παρούσα μελέτη, απ' όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες σειρές στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα. Περιλαμβάνει ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$, που αντιμετωπίστηκαν με την ίδια δυσαπορροφητική επέμβαση. Το follow-up ήταν εμπεριστατωμένο και πολύ επιτυχές, καθ' ότι ήταν μεγαλύτερο από 80% κατά τη διάρκεια της 5χρονης μελέτης.

Η περιγραφή των κλασικών επεμβάσεων δυσαπορρόφησης (BPD του Scopinaro και BPD τύπου δωδεκαδακτυλικού διακόπτη του Marceau) έγινε στο γενικό μέρος. Υπενθυμίζεται ότι στην BPD του Scopinaro το εγγύς τμήμα του ειλεού αναστομώνεται με γαστρικό κολόβωμα 200-500 ml, μετά περιφερική γαστρεκτομή [171]. Στο δωδεκαδακτυλικό διακόπτη, το δωδεκαδάκτυλο διατέμνεται περίπου 3 cm περιφερικά του πυλωρού, ενώ η γαστρεκτομή γίνεται κατά μήκος του μείζονος τόξου (εκτομή 2/3 του στομάχου) [175, 226].

Η αναλυτική περιγραφή των επεμβάσεων τύπου περιφερικής γαστρικής παράκαμψης (κατά *Brolin*, *Murr* και *Sugerman*) που έχουν εφαρμοσθεί αποκλειστικά σε πληθυσμό ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ έχει παρουσιασθεί στο γενικό μέρος.

Η απώλεια βάρους στις επεμβάσεις δυσαπορρόφησης καθορίζεται από τρεις επιμέρους παράγοντες: τον όγκο του εναπομείναντος στομάχου, το μήκος του κοινού καναλιού και το μήκος της διατροφικής έλικας [225, 229]. Η απορρόφηση του λίπους γίνεται υποχρεωτικά μόνο στο κοινό κανάλι, αλλά η πέψη και απορρόφηση των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων εξαρτάται από το συνολικό μήκος του εντέρου από τη γαστροεντερική αναστόμωση μέχρι την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Οι αλλαγές στον όγκο του εναπομείναντος στομάχου ή στα μήκη των εντερικών ελίκων συσχετίζονται με την απώλεια βάρους και το βαθμό διατήρησής της στο χρόνο, καθώς και με τις μεταβολικές επιπλοκές [225, 226, 229].

Φαίνεται να υπάρχει μια ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της αποτελεσματικότητας της επέμβασης, που εκφράζεται κυρίως με την απώλεια βάρους, και των μεταβολικών επιπλοκών, ιδιαίτερα της υποπρωτεΐναιμίας.

Οι αναφερθείσες επεμβάσεις χρησιμοποιούν διαφορετικά μήκη εντερικών ελίκων και έχουν διαφορετικά αποτελέσματα στην απώλεια βάρους και στις μεταβολικές επιπλοκές. Η ιδανική επέμβαση που θα οδηγεί σε μεγάλη απώλεια βάρους και θα έχει ελάχιστες επιπλοκές είναι υπό διερεύνηση. Τα κύρια συστατικά στοιχεία αυτών των επεμβάσεων που καθορίζουν την απώλεια βάρους είναι, όπως αναφέρθηκε, ο όγκος του εναπομείναντος στομάχου, το μήκος του κοινού καναλιού και το μήκος της διατροφικής έλικας:

1. Μείωση λειτουργικού όγκου στομάχου

Κοινός παρονομαστής σ' όλες τις επεμβάσεις χολοπαγκρεατικής εκτροπής είναι η διενέργεια μερικής γαστρεκτομής ή γαστρικής παράκαμψης για μείωση της γαστρικής οξύτητας. Αυτό είναι απαραίτητο, γιατί η εκτροπή της χολής και των παγκρεατικών υγρών μακριά από το στομάχι, απομακρύνει ένα σύστημα ομοιόστασης (buffer), γεγονός που προδιαθέτει στην ανάπτυξη έλκους.

Ο όγκος του εναπομείναντος στομάχου σχετίζεται στενά με την αρχική απώλεια βάρους και τα ποσοστά της υποπρωτεΐναιμίας. Ο Scopinaro σε 2241 ασθενείς με χολοπαγκρεατική εκτροπή παρατήρησε ότι, όταν ο όγκος του στομάχου ήταν μικρός (125ml), η απώλεια βάρους ήταν EWL=90% στα 2 χρόνια και η υποπρωτεΐναιμία 30% με πιθανότητα υποτροπής 10%. Όταν αύξησε το γαστρικό όγκο (150-350ml) και τον προσάρμοσε στα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ώστε ασθενείς με μεγαλύτερο BMI, που χρειάζονταν μεγαλύτερη απώλεια βάρους, να έχουν μικρότερο στομάχι), παρατήρησε μείωση στην απώλεια βάρους (EWL=79% στα 2 χρόνια) και στην υποπρωτεΐναιμία (15.1% με πιθανότητα υποτροπής 6.8%). Περαιτέρω

αύξηση στα 400ml οδήγησε σε μείωση στην απώλεια βάρους (EWL=73% στα 2 χρόνια) και στην υποπρωτεϊναιμία (7% με πιθανότητα υποτροπής 2.6%) [171].

Ο Marceau προτιμά την επιμήκη γαστεκτομή διότι πιστεύει ότι α) διατηρεί τη φυσιολογία του στομάχου β) η διατήρηση του πυλωρού προλαμβάνει το σύνδρομο dumping γ) βοηθάει την πέψη των πρωτεϊνών η οποία αρχίζει στο στομάχι δ) προστατεύει το μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για το αίσθημα κορεσμού και ε) αποφεύγει τις επιπλοκές μιας γαστροεντεροαναστόμωσης [219].

Στις επεμβάσεις περιφερικής γαστρικής παράκαμψης ο όγκος του γαστρικού θυλάκου συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 10-30 ml.

2. Κοινό κανάλι

Το κοινό κανάλι καθορίζει το βαθμό μείωσης της απορρόφησης του λίπους και, επομένως, τον έλεγχο της απορρόφησης θερμίδων και της μακροπρόθεσμης διατήρησης του βάρους. Όταν είναι πολύ κοντό, μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολικές επιπλοκές, όπως διάρροια, στεατόρροια, σύνδρομο βραχέως εντέρου, υπερβολική απώλεια υγρών, ηλεκτρολυτών και πρωτεϊνών, ανορεξία κλπ.

Αρχικά ο Scorinago είχε παρατηρήσει σε πειραματόζωα (canine model) ότι το κοινό κανάλι πρέπει να είναι >35cm για να αποφευχθεί η διάρροια και >70cm, προκειμένου οι κενώσεις να είναι φυσιολογικές. Στους ανθρώπους ένα κοινό κανάλι 50cm ήταν αρκετό για να προλάβει τη διάρροια και η HH-BPD (half-half BPD, όπου η διατροφική και χολοπακρεατική έλικα είχαν το ίδιο μήκος) οδηγούσε σε δυσαπορρόφηση λίπους κατά 68% και σε απώλεια βάρους 34% τον 1^ο χρόνο [230].

Σύμφωνα με τον Marceau, στους Αμερικανούς πολίτες, μήκος 100 cm είναι προτιμότερο από 50 cm, επειδή σχετίζεται με μικρότερο ποσοστό διάρροιας και καλύτερη απορρόφηση πρωτεΐνης [219].

Ο Hess προτείνει να γίνεται μέτρηση ολοκλήρου του λεπτού εντέρου και το κοινό κανάλι (τελικός ειλέος) να αποτελεί το 10% του συνολικού μήκους. Είναι αυτονόητο ότι ενίοτε μπορεί να χρειασθεί διορθωτική επέμβαση για αύξηση του μήκους του κοινού καναλιού.

3. Διατροφική έλικα

Η διατροφική έλικα διοχετεύει την τροφή μαζί με τη σίελο απ' το γαστρικό θύλακο (μέσω της γαστρονηστιδικής αναστόμωσης), στο κοινό κανάλι (μέσω της εντερο-εντερικής αναστόμωσης). Επειδή η σίελος και η εντερική βλέννη μπορούν να διασπάσουν κάποια ποσά πρωτεΐνης και υδατανθράκων, η διατροφική έλικα μπορεί να απορροφήσει μεγάλες ποσότητες αμινοξέων και γλυκόζης, παρά την απουσία της χολής και παγκρεατικού υγρού.

Επίσης, η ύπαρξη της διατροφικής έλικας εμποδίζει την παλινδρόμηση χολής και παγκρεατικού υγρού στο γαστρικό θύλακο και κεντρικότερα. Μια κοντή διατροφική έλικα μπορεί να οδηγήσει σε παλινδρόμηση χολής, παγκρεατικού και γαστρικού υγρού. Έτσι, μπορεί να προκληθεί αναστομωτικό έλκος, αλκαλική γαστρίτιδα, οισοφαγίτιδα ή στένωση της γαστροεντερικής αναστόμωσης. Η συμπτωματολογία μπορεί να περιλαμβάνει κοιλιακό και οπισθοστερνικό πόνο, ερυγές, ναυτία, εμετό, δυσφαγία και υπερβολική απώλεια βάρους. Στην κλασική γαστρική παράκαμψη πολλοί χειρουργοί προτιμούν μήκος διατροφικής έλικας 90 cm (αντί 40 cm), για ν' αποφύγουν την αλκαλική γαστρίτιδα. Σε μήκος διατροφικής έλικας 60 cm, έχει βρεθεί σε ενδοσκόπηση χολοβαφής χρώση του γαστρικού θυλάκου.

Οι Brolin και Cowan δοκίμασαν αύξηση του μήκους της διατροφικής έλικας στην απλή γαστρική παράκαμψη (όπου κατά κανόνα, δεν ξεπερνά τα 100 cm) [184, 231]. Ο Brolin, σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$, την αύξησε από 75 cm σε 150 cm (και τη χολοπαγκρεατική από 15 cm σε 30 cm), ενώ ο Cowan σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία, από 90 cm σε 180-240 cm (με

χολοπαγκρεατική έλικα 60 cm). Και στις δυο περιπτώσεις, η αύξηση του μήκους οδήγησε σε αύξηση της απώλειας βάρους, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντική στα 2 χρόνια. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το μήκος του κοινού καναλιού ήταν αρκετό για την απορρόφηση των απαραίτητων συστατικών (είναι γνωστό ότι εντερεκτομή 50% δεν οδηγεί σε μόνιμη διαταραχή της θρέψης). Επίσης, οφείλεται στο γεγονός ότι τόσο η διατροφική έλικα όσο και το κοινό κανάλι, μετά την επέμβαση, υφίστανται μεταβολές προκειμένου να προσαρμοστούν στις νέες συνθήκες. Πρόκειται για αύξηση του μήκους και διάταση του εντέρου, μεγέθυνση των εντερικών πτυχών και υπερπλασία των λαχνών. Όμως, όταν το μήκος είναι αρκετά μικρό, η προσαρμογή μπορεί να μην είναι αρκετή και να οδηγήσει σε υποπρωτεϊναιμία και κακή θρέψη.

Οι Torres και Oca, το 1991, βρήκαν ότι για να αυξηθεί σημαντικά η απώλεια βάρους σε σχέση με την απλή γαστρική παράκαμψη, θα πρέπει το συνολικό μήκος του κοινού καναλιού και της διατροφικής έλικας να είναι κάτω από 360 cm [185]. Όπως περιγράφηκε στο γενικό μέρος, με μήκος κοινού καναλιού 150-210 cm και διατροφικής έλικας 90 cm πέτυχαν EWL=82.5% στα 5 χρόνια (εικόνα 13). Ωστόσο, το κόστος ήταν σημαντικό καθ' ότι το 7% των ασθενών εμφάνισε υποπρωτεϊναιμία και το 11% ξαναχειρουργήθηκε (το 5.7% για επιμήκυνση). Ένα ενδιαφέρον εύρημα στην επανεγχείρηση είναι ότι το μήκος του κοινού καναλιού είχε αυξηθεί κατά 1/3.

Στη συνέχεια ο Fox, το 1996, δοκίμασε αναστροφή των μηκών που περιέγραψε ο Torres [186]. Με κοινό κανάλι 100 cm και διατροφική έλικα 150cm πέτυχε EWL= 94% στα 3 χρόνια. Το κόστος ήταν επίσης σημαντικό καθ' ότι το 26% εμφάνισε υποπρωτεϊναιμία, το 7,5% πρωτεϊνική δυσθρεψία, ενώ το 4% έλαβε παρεντερική διατροφή.

Ο Sugerman, όπως έχει ήδη αναφερθεί, έδειξε ότι όταν ο μικρός γαστρικός θύλακος συνδυαστεί με πολύ κοντό κοινό κανάλι (των 50 cm), τα

αποτελέσματα είναι επικίνδυνα, λόγω της υποπρωτεϊναιμίας. Στην επέμβαση του Scopinaro, το κοινό κανάλι είναι επίσης 50 cm, αλλά είναι δυνατή μεγαλύτερη πρωτεϊνική πρόσληψη, μέσω της μεγάλης χωρητικότητας του στομάχου (200-500 ml).

Ο Scopinaro διεπίστωσε ότι η ίδια επέμβαση δίνει χειρότερα αποτελέσματα σε ασθενείς από τη Νότιο Ιταλία, παρά από τη Βόρειο. Για να βελτιώσει τα αποτελέσματά του προσαρμοσε το μήκος της διατροφικής έλικας στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών. Παρατήρησε ότι, όταν το μήκος της διατροφικής έλικας ήταν 200cm (σε ασθενείς από τη Βόρειο Ιταλία με μεγαλύτερη κατανάλωση λιπαρών τροφών), η απώλεια βάρους ήταν EWL=73% στα 2 χρόνια και η υποπρωτεϊναιμία 0.9%. Για μήκος 300cm (σε ασθενείς από τη Νότιο Ιταλία με μεγαλύτερη κατανάλωση υδατανθράκων), η απώλεια βάρους ήταν EWL=69% στα 2 χρόνια και στην υποπρωτεϊναιμία 2.4%. Συνολικά, παρατήρησε απώλεια βάρους 71% και υποπρωτεϊναιμία 3% με πιθανότητα υποτροπής 1.3% [171].

Ο Hess δοκίμασε διάφορους συνδυασμούς μηκών κοινού καναλιού και διατροφικής έλικας. Αν και δεν διαπίστωσε εντυπωσιακές διαφορές στην απώλεια βάρους, εντούτοις ο συνδυασμός κοινού καναλιού 50 cm και διατροφικής έλικας 300 cm οδήγησε σε περίπου 100% EWL στους 108 μήνες μετά την επέμβαση (Γραφική παράσταση 2)[175].

Ο Hess προτείνει να γίνεται μέτρηση ολοκλήρου του λεπτού εντέρου και το μήκος του εντέρου από το τυφλό μέχρι το στομάχι να αποτελεί το 40% του συνολικού, ενώ το κοινό κανάλι το 10% του συνολικού.

Είναι αυτονόητο ότι, επειδή και τα τρία συστατικά της BPD σχετίζονται με την απώλεια βάρους και τις επιπλοκές, γι' αυτό και η κλινική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας θα πρέπει να αφορά την κάθε επέμβαση συνολικά και όχι κάθε στοιχείο ξεχωριστά. Όσον αφορά το μήκος του εντέρου, θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας, ότι το συνολικό μήκος μπορεί να ποικίλει από ασθενή

σε ασθενή (5.50-9.50 m). Η μέτρηση θα πρέπει να γίνεται στην αρχή της επέμβασης και σε επιμήκη έλξη (stretch), γιατί το έντερο τείνει να συρρικνώνεται, όσο υφίσταται χειρισμούς (μέχρι και το μισό μήκος). Αυτό θα πρέπει να το λαμβάνουμε υπόψη στις επανεγχειρήσεις, όπου λόγω εργώδους συμφυσιόλυσης, το έντερο τείνει να συρρικνώνεται. Διαφορές επομένως στον τρόπο μέτρησης, εξηγούν εν μέρει τη διαφορά στην απώλεια βάρους ασθενών με την ίδια επέμβαση [225].

Όσον αφορά την **χολοπαγκρεατική έλικα**, αυτή αποτελεί το τμήμα του λεπτού ετέρου που παρακάμπτεται. Δεν είναι τυφλή έλικα, καθότι 'ξεπλένεται' από τα πεπτικά υγρά. Όσο μεγαλύτερο είναι το μήκος της, τόσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός δυσαπορρόφησης. Αυτό συνεπικουρείται και από το γεγονός ότι ορισμένα ένζυμα, όπως η λιπάση απορροφώνται στη χολοπαγκρεατική έλικα, με αποτέλεσμα τη μείωση της απορροφητικής ικανότητας στο κοινό κανάλι.

Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι τα μήκη και τα μεγέθη των ανατομικών παραμέτρων, που αναφέρθηκαν, είναι μέρος μόνο στην εξίσωση της απώλειας βάρους. Με τη συσσώρευση εμπειρίας, ελπίζουμε στο μέλλον να κατανοήσουμε τη συμβολή και των υπόλοιπων παραγόντων στην εξίσωση της απώλειας βάρους (και ιδιαίτερα τις πληροφορίες από το ανθρώπινο γονιδίωμα), ώστε να σχεδιάζουμε ανάλογα την επέμβαση.

Η τεχνική που εφαρμόζουμε στο δικό μας κέντρο είναι μια ιδιαίτερη μορφή χολοπαγκρεατικής εκτροπής και η παρούσα μελέτη αφορά κατ' αποκλειστικότητα ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$. Η τεχνική αυτή εμπεριέχει δυσαπορρόφηση, καθώς ένα τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα (η χολοπαγκρεατική έλικα των 200 cm) αποκλείεται από την διαδικασία της πέψης. Στην αρχή η απώλεια βάρους οφείλεται στο μικρό γαστρικό θύλακο, ο οποίος προκαλεί αίσθημα κορεσμού και ανορεξίας, μέσω των χημικών και υποδοχέων τάσεως του στομάχου [232]. Ταυτόχρονα, η είσοδος της τροφής

κατ' ευθείαν στη νήστιδα επιτείνει το αίσθημα αυτό μέσω ανάλογων υποδοχέων του λεπτού εντέρου. Επίσης, προκαλεί σύνδρομο dumping και μεταβολές στην έκκριση ορισμένων γαστροεντερικών ορμονών [232, 233, 234]. Μετά τους πρώτους έξι μήνες, η ανορεξία υποχωρεί, το σύνδρομο dumping εξαφανίζεται και οι ασθενείς δεν νιώθουν πλέον κανένα περιορισμό στη λήψη τροφής. Από τη στιγμή αυτή και μετά, η συνέχιση της απώλειας βάρους και η διατήρησή της στο χρόνο οφείλεται αποκλειστικά στη δυσαπορρόφηση, αν και μπορεί επιπλέον να συμμετέχει μια μικρή αύξηση στο μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (*resting energy expenditure*) [229, 232, 235]. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς μπορούν να τρώνε τις συνήθεις τροφές στην ποσότητα που επιθυμούν, αποφεύγοντας εκείνες που είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες, διότι μπορεί να οδηγήσουν σε σχηματισμό φυτοπιλλημάτων και αποφρακτικό ειλεό. Επίσης, δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αποφεύγουν κατανάλωση ζαχαρωδών προϊόντων και αλκοόλ, διότι αυτές οι πλούσιες σε θερμίδες και χωρίς θρεπτική αξία ουσίες απορροφώνται πλήρως από τον οργανισμό και οδηγούν σε μικρότερη απώλεια βάρους.

Η δημιουργία του γαστρικού θυλάκου γίνεται με τον τρόπο που έχει περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες [236, 237]. Ο όγκος μετράται πάντα να είναι 15 ± 5 ml. Επίσης, η διατομή του γαστρικού θυλάκου και ο διαχωρισμός του από το παρεκαμφθέν τμήμα του στομάχου με παρεμβολή της Roux έλικας (ανάμεσα στο γαστρικό θύλακο και το γαστρικό υπόλειμμα), έγινε με βάση προηγούμενες αναφορές [236, 237]. Αυτό οδήγησε σε εξάλειψη του προβλήματος της γαστρο-γαστρικής επικοινωνίας. Επιπλέον η αποφυγή της περιφερικής γαστρεκτομής με τις δυνητικές της επιπλοκές κάνει την επέμβαση αναστρέψιμη. Η προσθήκη, επίσης, του κυκλικού δείκτη στο γαστρικό υπόλειμμα [237] καθιστά δυνατή την διενέργεια διάβασης του ανωτέρου πεπτικού με σκιαγραφικό ή ενδοσκόπησης ή δημιουργίας

γαστροστομίας για υποστήριξη της θρέψης, όπως χρειάστηκε σε 2 ασθενείς μας με ανθεκτική υποπρωτεϊναιμία (εικόνα 25).

Από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο συνδυασμός μικρού γαστρικού θυλάκου με μικρά μήκη κοινού καναλιού και διατροφικής έλικας οδηγεί σε εκσεσημασμένη θνητότητα και νοσηρότητα [187, 186] (Sugerman, Fox, πίνακας 11). Για το λόγο αυτό αποφασίσαμε να συνδυάσουμε το μικρό γαστρικό θύλακο με μεγαλύτερα μήκη κοινού καναλιού και διατροφικής έλικας, στην προσπάθειά μας να ελαχιστοποιήσουμε τις μεταβολικές επιπλοκές, όσο και αν αυτό θα επηρέαζε αρνητικά την απώλεια βάρους.

Απώλεια βάρους

Όπως φαίνεται στον πίνακα 8, το μέσο ποσοστό της απώλειας του υπερβάλλοντος βάρους (EWL%) διατηρήθηκε περίπου στο 50% μέχρι τον πέμπτο μετεγχειρητικό χρόνο, ενώ το μέσο ποσοστό της απώλειας του αρχικού βάρους (IWL%) ήταν πάντα μεγαλύτερο από 30%. Αν δούμε πιο αναλυτικά στις γραφικές παραστάσεις 7 και 8 τις τιμές του EWL%, θα παρατηρήσουμε ότι, αν και ένας μεγάλος αριθμός ασθενών βρίσκεται κάτω από το 50%, (το συμβατικό όριο που καθορίζει γενικά την επιτυχία της επέμβασης), εντούτοις η πλειονότητα αυτών διατηρούν EWL% > 40%, που μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτό στην υποομάδα αυτών των ασθενών με BMI ≥ 50 kg/ m².

Με τις κλασικές δυσασποροφητικές τεχνικές της χολοπαγκρεατικής εκτροπής με περιφερική γαστρεκτομή και δωδεκαδακτυλικό διακόπτη έχει αναφερθεί μεγαλύτερη απώλεια βάρους. Ο Scorporaro αναφέρει απώλεια βάρους EWL%=78% στα 12 χρόνια [171]. Ο Marceau αναφέρει ότι μακροπρόθεσμα πάνω από 90% των ασθενών έχουν BMI < 35 [219], ενώ ο Hess αναφέρει ότι το 92% των ασθενών είχε EWL% > 50% [175]. Όμως, οι μελέτες αυτές αναφέρονται σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία γενικά και

όχι αποκλειστικά στην υποομάδα των ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ [171, 226, 238, 239]. Γι' αυτό είναι δύσκολο να γίνει σύγκριση στα αποτελέσματα.

Υπάρχουν, ωστόσο, δυο αναφορές που περιορίζονται στην απώλεια βάρους των ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$. Η πρώτη είναι του Scorinao, ο οποίος δίνει $EWL\% = 73\%$, 9 χρόνια μετά BPD με περιφερική γαστρεκτομή έναντι 78% σε ασθενείς με $BMI = 40-50 \text{ kg/m}^2$ [172]. Η δεύτερη είναι του Hess, ο οποίος δίνει την καμπύλη απώλειας βάρους μετά χολοπαγκρεατική εκτροπή τύπου δωδεκαδακτυλικού διακόπτη σε υποομάδα ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$. Αναφέρει ότι 8 χρόνια μετά η απώλεια βάρους διατηρείται σε επίπεδα $EWL\% = 70\%$ [175]. Όπως αναφέρθηκε, δεν γίνεται λεπτομερής ανάλυση των αποτελεσμάτων και επιπλοκών που συνοδεύουν τις επεμβάσεις αυτές, όταν αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$.

Άλλοι συγγραφείς ανέφεραν ίδια ή καλύτερα αποτελέσματα σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ (EWL : $60-70\%$ στη 5 ετία), χρησιμοποιώντας άλλες δυσασποροφητικές τεχνικές (περιφερική γαστρική παράκαμψη), (Sugerman, Murr, Brolin, πίνακες 11, 12) [188, 187, 189, 228]. Ο αριθμός των ασθενών σε αυτές τις σειρές είναι μικρός σε σχέση με την παρούσα μελέτη, το follow-up είναι ανεπαρκές και συχνά δε διεξάγεται σε προσωπικό επίπεδο [188, 187]. Επίσης, όπως έχει αναφερθεί η μεγαλύτερη απώλεια βάρους έχει εξαρτηθεί με το μεγαλύτερο μεταβολικό κόστος (υποπρωτεΐναιμία: $10-20\%$), (πίνακας 12).

Είναι γενικά γνωστό, ότι ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ παρουσιάζουν πιο συχνά συνοδά προβλήματα υγείας και μια περισσότερη επιπλεγμένη κλινική πορεία σε σχέση με τους ασθενείς με $BMI \leq 50 \text{ kg/m}^2$ [184]. Όπως έχει δειχθεί τόσο στη δική μας μελέτη, όσο και σε άλλες, η συχνότητα των συνοδών νόσων είναι πολύ υψηλή σ' αυτούς τους ασθενείς και ο σκοπός της βαριατρικής χειρουργικής θα πρέπει να είναι πρωτίστως η ύφεση ή η βελτίωση αυτών των νόσων και όχι τόσο η επίτευξη φυσιολογικού βάρους

σώματος [240]. Έχει αναφερθεί ότι η μείωση του σωματικού βάρους κατά 10-20% είναι αρκετή για ίαση των συνοδών νόσων [241, 242]. Έχει, επίσης, προταθεί ότι στους ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ ο κατ' εξοχήν ρεαλιστικός στόχος πρέπει να είναι η μακροπρόθεσμη διατήρηση του 50% EWL και 25% IWL, γεγονός που εγγυάται την ίαση των περισσότερων συνοδών νόσων, χωρίς τον κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές [240]. Με βάση αυτά τα στοιχεία, πιστεύουμε ότι η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται με την δική μας επέμβαση μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή στους ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$.

Ύφεση συνοδών νόσων

Η πλειονότητα των συνοδών νόσων παρουσίασε μόνιμη ύφεση ή βελτίωση μέχρι τον 6^ο μετεγχειρητικό μήνα. Αυτή η άμεση αποτελεσματικότητα της βαριατρικής χειρουργικής έχει αναφερθεί και από άλλους [175, 226, 229]. Όπως και στις άλλες επεμβάσεις δυσσπορρόφησης, η υπερχοληστερολαιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη υφέθηκαν από τον 1^ο μετεγχειρητικό μήνα, αν και δεν είχε επιτευχθεί μέχρι τη στιγμή αυτή σημαντική απώλεια βάρους [171, 175].

α. Θεραπεία σακχαρώδη διαβήτη

Η αποτελεσματικότητα της γαστρικής παράκαμψης και της χολοπαγκρεατικής εκτροπής στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II έχει περιγραφεί αναλυτικά σε ορισμένες πρόσφατες μελέτες [242, 243, 244, 245]. Έχει βρεθεί ότι η γλυκόζη του αίματος, η ινσουλίνη και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη επανέρχονται και διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα στο 80-100% των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία που υποβλήθηκαν σ' αυτές τις επεμβάσεις. Η διατήρηση των αποτελεσμάτων είναι μακροπρόθεσμη και σε ορισμένες αναφορές το follow-up είναι πάνω από 14 χρόνια [77]. Αυτές οι επεμβάσεις επαναφέρουν στο φυσιολογικό την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την απωλεσθείσα 1^η φάση έκκρισης της

ινσουλίνης στη χορήγηση γλυκόζης [171, 245]. Επιπλέον, εμποδίζουν την μετάπτωση της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη σε διαβήτη και μειώνουν τη θνησιμότητα από σακχαρώδη διαβήτη [78, 246].

Όσον αφορά το μηχανισμό της θεραπείας του διαβήτη, ως αποκλειστικές αιτίες θα θεωρούσε κανείς την απώλεια βάρους και τη μειωμένη πρόσληψη τροφής, που ακολουθούν την επέμβαση. Όμως, πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι η επάνοδος σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης λαμβάνει χώρα μετά λίγες μέρες, πριν υπάρξει αξιοσημείωτη απώλεια βάρους [171]. Ο Pories (1995) πέτυχε με τη γαστρική παράκαμψη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο 83% των διαβητικών και στο 98.7% των ασθενών με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη μέσα σε 4 μήνες από την εγχείρηση και πριν την απώλεια βάρους. Έκτοτε, σταμάτησαν τα αντιδιαβητικά φάρμακα και την ειδική δίαιτα [77]. Ο Scopinaro (1998) πέτυχε με BPD φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης στο 100% των ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία, όταν το υπερβάλλον βάρος ήταν πάνω από 80% (χωρίς ανάγκη για φάρμακα ή ειδική δίαιτα) [171]. Οι Pories and Albrecht ανέφεραν θεραπεία διαβήτη σε γυναίκα μόλις την 6^η μετεγχειρητική μέρα [243]. Φαίνεται λοιπόν ότι η ρύθμιση του διαβήτη δεν σχετίζεται αποκλειστικά με την απώλεια βάρους.

Αυτό αποδείχθηκε και στη δική μας μελέτη, όπου τα επίπεδα της γλυκόζης το αίματος επέστρεψαν σε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα μετά τον πρώτο μήνα. Κατά τη διάρκεια ολόκληρης της μετεγχειρητικής περιόδου, οι μέσες τιμές γλυκόζης ήταν χαμηλότερες από τις προεγχειρητικές και αυτή η μείωση ήταν στατιστικώς σημαντική μέχρι τον 4^ο χρόνο.

Επίσης, η ρύθμιση του διαβήτη δεν οφείλεται αποκλειστικά στην μειωμένη πρόσληψη τροφής, που ακολουθεί την επέμβαση. Αυτό, επειδή, ο περιορισμός στη λήψη τροφής είναι προσωρινός, ενώ η θεραπεία του διαβήτη

μόνιμη [171]. Επίσης, οι ενισχυμένες κάθετες γαστροπλαστικές επεμβάσεις, που οδηγούν σε περιορισμό της λήψης τροφής και προσωρινή βελτίωση στο μεταβολισμό της γλυκόζης, δεν οδηγούν σε μακρόχρονη θεραπεία του διαβήτη [247]. Επιπλέον αυτές οι επεμβάσεις προκαλούν μικρότερη μείωση στην υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία, απ' ό,τι η γαστρική παράκαμψη [248].

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός: Κοινό χαρακτηριστικό των επεμβάσεων γαστρικής παράκαμψης και χολοπαγκρεατικής εκτροπής είναι ο αποκλεισμός του δωδεκαδακτύλου και τμήματος της νήστιδας από τη διέλευση τροφής. Αυτό έχει δυο επακόλουθα: α) άπεπτη τροφή να φθάνει πρώιμα στον ειλεό και β) το δωδεκαδάκτυλο και τμήμα της νήστιδας να απομονώνονται από τον εντερο-ινσουλινικό άξονα (*enteroinsular axis*). Και οι δυο αυτοί μηχανισμοί συνηγορούν υπέρ μιας αλλαγής στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών, ως το βασικό στοιχείο στην παθοφυσιολογία της θεραπείας του διαβήτη με τη βαριατρική χειρουργική.

Σύμφωνα με μια θεωρία, η χρόνια και υπερβολική διέγερση του εγγύς τμήματος του λεπτού εντέρου από το λίπος και τους υδατάνθρακες, μπορεί να οδηγήσει, σε άτομα με προδιάθεση, σε υπερπαραγωγή άγνωστων παραγόντων (*anti-incretin factors*), οι οποίοι προκαλούν μείωση ουσιών, που εκκρίνονται από το δωδεκαδάκτυλο (*incretins*: *GIP*, *GLP-1*, *IGF-1*, κλπ), με αποτέλεσμα ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης ή καθυστέρηση στην παραγωγή και δράση της ινσουλίνης. Σε κάθε περίπτωση, το αποτέλεσμα είναι η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Είναι αυτονόητο, ότι με παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου και τμήματος της νήστιδας αποφεύγουμε αυτό το φαινόμενο. Επιπλέον, η πρώιμη παρουσία τροφής στον ειλεό προάγει την παραγωγή ορμονών (*incretins*), όπως το *glucagon-like peptide-1* (*GLP-1*).

Η αλλαγή στην έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών υποστηρίζεται από διάφορα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η γαστρική παράκαμψη αυξάνει τα επίπεδα εντερογλουκαγόνου [248] και γαστρικού ανασταλτικού πεπτιδίου [249], ως

απάντηση στη λήψη γλυκόζης. Αυξάνει τον insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [250], και μειώνει τα επίπεδα λεπτίνης πλάσματος σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία [251]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί και μείωση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου μετά λήψη γεύματος [252]. Η χολοπαγκρεατική εκτροπή έχει μειώσει τα επίπεδα λεπτίνης πριν την απώλεια βάρους [253] και αύξησε το εντερογλουκαγόνο ως απάντηση στη λήψη τροφής [254]. Υψηλά επίπεδα GLP-1 παρατηρήθηκαν μετά νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη [255], γεγονός που θεωρείται ότι παίζει βασικό ρόλο στη θεραπεία του διαβήτη μετά βαριατρικές επεμβάσεις [234].

Επιπλέον, η BPD-RYGBP μειώνει την πρόσληψη θερμίδων και ειδικότερα των υδατανθράκων, λόγω του συνδρόμου dumping. Αυτό οδηγεί σε απώλεια βάρους και μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Επίσης, μέσω της δυσασπορρόφησης λίπους, μειώνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα της κυκλοφορίας και επομένως την αρνητική τους επίδραση στη δράση της ινσουλίνης. Η αλλαγή της κατανομής του λίπους μετά την επέμβαση, λόγω της μεγαλύτερης απώλειας του σπλαχνικού και ενδοκυτταρικού λίπους στα μυϊκά κύτταρα, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [245].

Τέλος, οφείλουμε να τονίσουμε ότι η παθοφυσιολογία του διαβήτη και ο μηχανισμός θεραπείας με τη βαριατρική χειρουργική δεν είναι γνωστοί σ' όλη τους την έκταση. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται ότι το τελικό αποτέλεσμα της χειρουργικής παρέμβασης είναι η αποκατάσταση της απωλεσθείσας 1^{ης} φάσης έκκρισης της ινσουλίνης σε σχέση με το βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη, που αποτελούν τα βασικά σημεία της παθογένειας του διαβήτη.

β. Ρύθμιση Λιπιδίων

Η ρύθμιση των λιπιδίων που επιτεύχθηκε στους ασθενείς μας οφείλεται στο γεγονός ότι η χολοπαγκρεατική εκτροπή προκαλεί μια ρυθμιζόμενη διακοπή στην εντεροηπατική κυκλοφορία των χολικών αλάτων, με αποτέλεσμα δυσασπορρόφηση λίπους και αυξημένη σύνθεση χολικών αλάτων

σε βάρος της χοληστερόλης. Ο Scorinago αναφέρει σε 1226 υπερχοληστεριναιμικούς ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία πτώση των τιμών χοληστερίνης από $>240\text{mg/dl}$ σε $<200\text{mg/dl}$ τον 1^ο μήνα μετά BPD. Επίσης, αναφέρει πτώση του δείκτη CHOL/HDL από 5.1 ± 1.7 σε 3.8 ± 1.2 σε 200 ασθενείς μετά 2 χρόνια. Όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός της εκτροπής, τόσο μεγαλύτερη είναι η πτώση των λιπιδίων [230].

Ο Gasparini περιγράφει περίπτωση νεαρής αδύνατης γυναίκας με οικογενή υπερχυλομικροναιμία (τριγλυκερίδια: 4500 mg/dl και χοληστερίνη 502mg/dl) και διαβήτη τύπου II υπο ινσουλίνη (150U/μέρα). Ένα χρόνο μετά HH-BPD, ενώ είχε κερδίσει 2 kg βάρος, είχε φυσιολογική γλυκόζη αίματος, τα τριγλυκερίδια ήταν 380mg/dl και η χοληστερίνη 137mg/dl . Είχε σταματήσει τη φαρμακευτική αγωγή και βρισκόταν σε ελεύθερη δίαιτα [256].

γ. Ρύθμιση ηπατικής λειτουργίας

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία, ότι μετά επέμβαση χολοπαγκρεατικής εκτροπής βελτιώνεται η λειτουργία και μορφολογία του ήπατος [219]. Η στεάτωση, η φλεγμονή και η προϋπάρχουσα ίνωση υποστρέφουν. Ακόμα και η κίρρωση μπορεί να αναστραφεί μετά την επέμβαση. Ωστόσο, ο Brolin αναφέρει θάνατο, λόγω ηπατικής ανεπάρκειας, ασθενούς 33 χρονών με ιστορικό κίρρωσης, 9 μήνες μετά περιφερική γαστρική παράκαμψη. Αναφέρεται ότι ηπατική βλάβη επισυμβαίνει μόνο όταν συνυπάρχει υποπρωτεϊναιμία. Στη δική μας σειρά δεν είχαμε περιπτώσεις ηπατικής βλάβης.

δ. Αύξηση γονιμότητας

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή αυξάνει τη γονιμότητα, πιθανώς μέσω βελτίωσης του μεταβολισμού της ινσουλίνης. Οδηγεί σε ασφαλέστερη εγκυμοσύνη, αρκεί να λαμβάνει χώρα μετά την περίοδο της γρήγορης απώλειας βάρους. Βελτιώνει, τέλος, την υγεία του νεογέννητου και την επίπτωση της μακροσωμίας [174].

Νοσηρότητα και Θνητότητα

Η πρώτη νοσηρότητα και θνητότητα στη δική μας μελέτη ήταν χαμηλή και παρόμοια με άλλες σειρές (11.36%), (πίνακας 11, 12) [227, 228, 231]. Η απώτερη νοσηρότητα (27.27%) ήταν επίσης συγκρίσιμη με αυτή άλλων σειρών και περιελάμβανε κυρίως μετεγχειρητικές κήλες (16.67%), (πίνακας 12) [226, 188, 189, 229].

α. Διάρροια

Οι κλασικές επεμβάσεις χολοπαγκρεατικής εκτροπής συνοδεύονται συχνά από διάρροια, μετεωρισμό και δύσσομα κόπρανα. Όσο πιο μικρό είναι το κοινό κανάλι, τόσο αυξάνει η κινητικότητα του εντέρου και το ποσοστό της διάρροιας, λόγω ερεθισμού του παχέος εντέρου από τα πεπτικά υγρά (π.χ. χολή) που δεν απορροφήθηκαν. Ο Scorinaro αναφέρει ότι για να αποφευχθεί η διάρροια, θα πρέπει το μήκος του κοινού καναλιού να είναι τέτοιο, ώστε η ποσότητα των χολικών αλάτων που φθάνει καθημερινά στο κόλον να είναι < 750mg [171].

Ο Marceau συγκρίνοντας τις δυο κλασικές επεμβάσεις δυσαπορρόφησης, BPD με περιφερική γαστρεκτομή και δωδεκαδακτυλικό διακόπτη, ανέφερε ποσοστά διάρροιας (>3 υδαρείς κενώσεις/μέρα), 14% και 7% αντίστοιχα. Μετεωρισμός κοιλιάς (με συχνότητα > 1 επεισόδιο/βδομάδα) αποτέλεσε σοβαρό πρόβλημα για το 1/3 των ασθενών και στις δυο επεμβάσεις. Δύσσομα κόπρανα και αέρια ήταν ενοχλητικό πρόβλημα για το 30-40% των ασθενών. Με την πάροδο του χρόνου, συνήθως, υπάρχει βελτίωση [226]. Σε επέμβαση περιφερικής γαστρικής παράκαμψης, ο Brolin αναφέρει διάρροια στο 36% των ασθενών [189].

Στη δική μας σειρά η διάρροια δεν ήταν σοβαρό πρόβλημα. Συνέβη σε μικρότερο ποσοστό ασθενών σε σχέση με τις παραπάνω αναφορές και πάντα υποχωρούσε μετά τον πρώτο χρόνο [171, 187].

β. Αναστομωτικά έλκη

Ένα ενδιαφέρον εύρημα στη δική μας επέμβαση είναι η έλλειψη αναστομωτικών ελκών, αντίθετα με άλλες σειρές [171, 189, 257] (π.χ. Ο Brolin αναφέρει αναστομωτικά έλκη στο 11% των ασθενών), (πίνακας 12) [189]. Μια πιθανή εξήγηση είναι η έλλειψη κυττάρων που παράγουν γαστρικό οξύ στο μικρό γαστρικό θύλακο κοντά στην οισοφαγο-γαστρική συμβολή. Το γεγονός αυτό, όμως, μπορεί να είναι η αιτία για το μεγαλύτερο ποσοστό ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ που παρατηρήσαμε στους ασθενείς μας (24.68%) σε σχέση με άλλες σειρές, (πίνακας 12) [189].

Ο Scorinago είχε παρατηρήσει αρχικά αναστομωτικά έλκη στο 12.5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε HH-BPD (στην οποία η διατροφική έλικα ήταν ίδιου μήκους με την χολοπαγκρεατική). Με την εφαρμογή της AHS-BPD (προσαρμογή του όγκου του στομάχου στα προεγχειρητικά χαρακτηριστικά του ασθενούς), παρατηρήθηκε μείωση σε 8.3%, λόγω της μείωσης του μεγέθους του στομάχου και επομένως του αριθμού των τοιχωματικών κυττάρων. Με χορήγηση H₂-blockers τον 1^ο χρόνο σε άτομα υψηλού κινδύνου μειώθηκε περαιτέρω σε 3.2%, με πιθανότητα υποτροπής 44% στο 2^ο μετεγχειρητικό χρόνο [171].

γ. Υπερανάπτυξη μικροβίων

Η υπερανάπτυξη μικροβίων είναι συχνή μετά χολοπαγκρεατική εκτροπή. Η κλινική συμπτωματολογία περιλαμβάνει μετεωρισμό κοιλίας, ψευδοσπόφραξη εντέρου, νυχτερινή διάρροια, πρωκτίτιδα και οξείες αρθραλγίες [219]. Ένδειξη της μικροβιακής υπερανάπτυξης αποτελεί η ύφεση των συμπτωμάτων με αντιβιοτικά (κυρίως μετρονιδαζόλη). Συνήθως, λαμβάνει χώρα στη διατροφική έλικα, το κόλον και το χοληφόρο σύστημα. Ως αιτίες θεωρούνται η έλλειψη χολής και παγκρεατικού υγρού, η σμίκρυνση του εντέρου, η υποπρωτεϊναιμία και πιθανώς η παρουσία άπεπτης τροφής στο κόλον [258, 259, 260, 261]. Στη δική μας σειρά δεν παρατηρήσαμε περιπτώσεις μικροβιακής υπερανάπτυξης. Πάντως, είναι δύσκολο να

υπολογιστεί η ακριβής επίπτωση της μικροβιακής υπερανάπτυξης μετά BPD και αυτό γιατί η διάγνωση είναι κλινική και η ποσοτική μέτρηση αδύνατη. Φαίνεται όμως, ότι η επίπτωση είναι σπάνια και όχι τόσο συχνή και σοβαρή όσο στην νηστιδοειδική παράκαμψη. Είναι άγνωστη η σχέση της με τα απώτερα επεισόδια υποαλβουμιναιμίας ή με την ήπια μορφή ηπατικής ίνωσης, που συναντάται σε ορισμένους ασθενείς. Για την εξιχνίαση του ρόλου της χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

δ. Μεταβολικές επιπλοκές

Οι επεμβάσεις δυσασπορρόφησης συνοδεύονται συχνά από μεταβολικές διαταραχές, που οφείλονται στον αποκλεισμό τμημάτων του γαστρεντερικού σωλήνα από την επαφή με την τροφή. Πρόκειται για ανεπάρκειες πρωτεϊνών, σιδήρου, ασβεστίου και λιποδιαλυτών βιταμινών. Για την πρόληψή τους χορηγούνται διατροφικά συμπληρώματα. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ιδανική επέμβαση που θα συνδυάζει τη μεγαλύτερη απώλεια βάρους με τις λιγότερες επιπλοκές και μεταβολικές ανεπάρκειες είναι υπό διερεύνηση.

Συγκριτικά με τις κλασικές επεμβάσεις δυσασπορρόφησης (χολοπαγκρεατική εκτροπή με περιφερική γαστρεκτομή και δωδεκαδακτυλικό διακόπτη), το ποσοστό των μεταβολικών επιπλοκών στη δική μας σειρά ήταν μικρότερο [175, 226, 229]. Οι μεταβολικές επιπλοκές στη δική μας μελέτη είναι παρόμοιες με εκείνες των επεμβάσεων περιφερικής γαστρικής παράκαμψης (distal gastric bypass) και με βάση την προσωπική μας εμπειρία παρόμοιες με εκείνες της κλασικής γαστρικής παράκαμψης (standard GBP) [216, 188, 189]. Όλες οι ανεπάρκειες που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες και διορθώθηκαν εύκολα με επιπρόσθετη από του στόματος χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής.

1. Αναιμία

Η αναιμία είναι η πιο συχνή μεταβολική επιπλοκή που παρουσίασαν οι ασθενείς μας (33.06%), γεγονός που έχει αναφερθεί και από άλλους [262].

Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι ο Brolin διεπίστωσε αναιμία στο 74% των ασθενών, ο Marceau στο 9% και ο Sugerman στο 21% (πίνακας 12).

Η πιο συχνή αιτία είναι η δυσασπορρόφηση σιδήρου, που οφείλεται στην παράκαμψη του δωδεκαδακτύλου (ανεπάρκεια σιδήρου παρουσίασε το 13.36% των ασθενών μας). Συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου κάνουμε μόνο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, επειδή είναι η μόνη ομάδα ασθενών που είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας [170]. Ο Brolin αναφέρει ανεπάρκεια σιδήρου στο 49% των ασθενών. Ο Marceau πιστεύει ότι η διατήρηση 5 cm πυλωρού, που εμπεριέχει η δική του επέμβαση, οδηγεί σε καλύτερη απορρόφηση σιδήρου [226].

Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος δεν παρατηρήθηκε σε καμιά χρονική περίοδο κατά τη διάρκεια της μελέτης, γεγονός που έχει παρατηρηθεί και από άλλους [263]. Η διαφορά μεταξύ της δικής μας τακτικής και των άλλων είναι ότι εμείς δεν χορηγούμε προληπτικά φυλλικό οξύ. Αυτό συμβαίνει επειδή το μοναδικό πολυβιταμινούχο σκεύασμα που δικαιολογεί η ασφάλεια των ασθενών στη Ελλάδα δεν περιέχει φυλλικό οξύ. Φαίνεται λοιπόν ότι η τροφή εμπεριέχει σε ικανό ποσό την συγκεκριμένη ουσία και η συμπληρωματική χορήγηση είναι υπερβολική. Παρ' όλα αυτά και εμείς χορηγούμε συμπλήρωμα σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως σε εγκύους ή σε γυναίκες που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες.

Το ποσοστό ανεπάρκειας της βιταμίνης B₁₂ που παρατηρήσαμε στους ασθενείς μας ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με άλλες σειρές (24.68%). Ο Brolin αναφέρει ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ στο 8% των ασθενών [189] (πίνακας 12). Αυτό μπορεί πιθανώς να οφείλεται στην έλλειψη κυττάρων που παράγουν γαστρικό οξύ στο μικρό γαστρικό θύλακο, κοντά στην οισοφαγο-γαστρική συμβολή. Σε μια προηγούμενη μελέτη μας υπολογίσαμε ότι το πιο πιθανό χρονικό διάστημα να εμφανιστεί εργαστηριακά η ανεπάρκεια B₁₂ είναι το

δεύτερο εξάμηνο μετεγχειρητικά. Έτσι, η πρώτη δόση της B₁₂ γίνεται τον 6^ο μήνα ΙΜ. Παρόμοια τακτική ακολουθείται και από άλλους [264].

Με βάση μια προηγούμενη μελέτη μας, δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά, όσον αφορά το σίδηρο, το φυλλικό οξύ και τη B₁₂, μεταξύ BPD-RYGBP και RYGBP. Αυτό δεν ισχύει για τη φεριττίνη, όπου η RYGBP είχε μεγαλύτερο ποσοστό ανεπάρκειας (37.7% vs 15.2%) [216]. Χαμηλά επίπεδα φεριττίνης παρατηρήσαμε στο 19.94% των ασθενών. Ο Marceau αναφέρει ανεπάρκεια φεριττίνης στο 25% των ασθενών (πίνακας 12).

Φαίνεται λοιπόν ότι όλες οι ανεπάρκειες ήταν ήπιες, χωρίς κλινική συμπτωματολογία και δεν υπήρξε ανάγκη για μετάγγιση ή νοσηλεία.

Επομένως, η τακτική που ακολουθούμε με τη συμπλήρωση βιταμινών και ιχνοστοιχείων έχει αποδειχτεί αποτελεσματική.

2. Μεταβολισμός ασβεστίου

Αντίθετα με ότι έχει περιγραφεί σε άλλες σειρές, δεν παρατηρήσαμε ανεπάρκεια ασβεστίου. Οι μετεγχειρητικές τιμές ασβεστίου, φωσφόρου και αλκαλικής φωσφατάσης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων. Όσον αφορά την οστεοπόρωση, αν και δεν πραγματοποιήσαμε ειδικές εξετάσεις, εντούτοις η προοδευτική αύξηση της ΡΤΗ με το πέρασμα του χρόνου μας προβληματίζει για την ανάγκη χορήγησης μεγαλύτερης ποσότητας ασβεστίου και περαιτέρω μελέτης του μεταβολισμού των οστών μετά BPD-RYGBP.

Η μείωση της απορρόφησης ασβεστίου και βιταμίνης D μετά επέμβαση χολοπαγκρεατικής εκτροπής εγκυμονεί κινδύνους στο μεταβολισμό των οστών. Ευτυχώς, όμως, όπως έχει φανεί και βιβλιογραφικά τα οστά είναι ανθεκτικά σ' αυτή τη μεταβολική αλλαγή. Δεν έχουν υπάρξει ιδιαίτερες αναφορές για κατάγματα οστών μετά βαριατρική χειρουργική (ούτε μετά την πιο επιθετική επέμβαση της νησιδοειλεϊκής παράκαμψης). Ο Scorinago δεν παρατήρησε αυξημένη επίπτωση καταγμάτων οστών κατά την 20χρονη εμπειρία του σε 2000 ασθενείς [171]. Αναφέρει ότι το 6% των ασθενών

παρουσίασε οστικά άλγη που αποδόθηκαν σε οστεοπόρωση και υποχώρησαν γρήγορα στη θεραπεία (Ca^{++} και vit D).

Επίσης, ο Marceau διαπίστωσε ότι το ποσοστό των καταγμάτων ήταν 2% το χρόνο, το ίδιο δηλαδή με το αντίστοιχο του γενικού πληθυσμού [219]. Ο Marceau σε μια μελέτη του μεταβολισμού των οστών μετά BPD με περιφερική γαστρεκτομή σε 36 ασθενείς, αναφέρει ότι τα επίπεδα ασβεστίου και της βιταμίνης D μειώνονται μετά την επέμβαση, ενώ τα επίπεδα PTH αυξάνονται. Η αναδιοργάνωση της οστικής μάζας (turnover) και η εναπόθεση ανόργανων στοιχείων στα οστά (mineralization) αυξάνουν. Επίσης, γίνεται ανακατασκευή του οστού (remodeling), μειώνεται το πάχος του φλοιού και αυξάνει ο όγκος των οστών (trabecular bone volume). Μετά από 10 χρόνια, η συνολική οστική πυκνότητα (overall bone mineral density, BMD) δεν άλλαξε στο επίπεδο του ισχίου, με μικρή μείωση στη σπονδυλική στήλη (4%). Ένα 15% των ασθενών είχε χαμηλό BMD πριν την εγχείρηση και μετεγχειρητικά υψηλή PTH και χαμηλή πρωτεΐνη. Αυτή η υποομάδα είχε απώλεια οστικής μάζας μετεγχειρητικά και υπολογιζόμενο διπλάσιο κίνδυνο κατάγματος. Ο Marceau συστήνει αυξημένη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα PTH κάτω από 100 ng/L και αυξημένη χορήγηση πρωτεΐνης, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα αλβουμίνης πάνω από 36gr/L [219]. Αναφέρει, τέλος, ότι ο καλύτερος δείκτης οστικής βλάβης είναι τα επίπεδα φωσφόρου.

3. Λιποδιαλυτές βιταμίνες

Δεν έγινε μέτρηση λιποδιαλυτών βιταμινών και, επομένως, δε μπορούμε να κάνουμε σχόλια με βάση την παρούσα μελέτη. Παρ' όλα αυτά κανείς ασθενής δεν παρουσίασε συμπτώματα ανεπάρκειας και παρ' ότι το πολυβιταμινούχο σκεύασμα δεν περιλαμβάνει βιταμίνη K, κανείς ασθενής δεν παρουσίασε αύξηση του χρόνου προθρομβίνης.

Όπως βλέπουμε στον πίνακα 12 οι ανεπάρκειες βιταμινών είναι συχνές και η υποκατάσταση απαραίτητη. Ενδεικτικά αναφέρουμε ορισμένες τιμές: Ο Brolin αναφέρει ανεπάρκεια βιταμίνης Α στο 10% και βιταμίνης D στο 10% των ασθενών. Ο Sugerman αναφέρει ανεπάρκεια βιταμίνης D στο 63% ενώ ο Marceau αναφέρει ανεπάρκεια βιταμίνης Α στο 5% των ασθενών.

4. Υποπρωτεϊναιμία

Το ποσοστό της υποπρωτεϊναιμίας ήταν επίσης, πολύ μικρό στη σειρά μας (3.03%). Επιπλέον, μόνο σ' ένα ασθενή κρίθηκε απαραίτητο να υποβληθεί σε διορθωτική επανεγχείρηση λόγω ανθεκτικής υποπρωτεϊναιμίας. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα ποσοστά υποπρωτεϊναιμίας που αναφέρονται σε άλλους τύπους χολοπαγκρεατικής εκτροπής (5-30%) [188, 187, 229, 186]. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο μεγαλύτερο μήκος της διατροφικής έλικας και στο μικρότερο ποσοστό διάρροιας. Τέλος, αντίθετα απ' ότι έχει αναφερθεί σε άλλες σειρές, κανείς δεν παρουσίασε ηπατική ανεπάρκεια ή κίρρωση, στην εμφάνιση της οποίας συμβάλλει η υποπρωτεϊναιμία.

Στην απορρόφηση πρωτεϊνών συμμετέχουν και τα τρία συστατικά στοιχεία της χολοπαγκρεατικής εκτροπής: ο εναπομένων στόμαχος, το κοινό κανάλι και η διατροφική έλικα. Επομένως, τα ποσοστά υποπρωτεϊναιμίας, που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, εξαρτώνται από τη συνολική δόμηση της επέμβασης και ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό. Ενδεικτικά, αναφέρουμε ότι για την BPD τύπου Scorpion η μείωση της απορρόφησης πρωτεϊνών είναι της τάξης του 30% [171].

Ο όγκος του εναπομείναντος στομάχου έχει άμεση συσχέτιση με την επίπτωση της υποπρωτεϊναιμίας [230]. Στις περισσότερες σειρές που αναφέρουν μεγάλα ποσοστά υποπρωτεϊναιμίας, ο γαστρικός θύλακος ήταν πολύ μικρός, της τάξης των 30-70ml. Αιτίες είναι η λήψη περιορισμένης ποσότητας τροφής και η ελαττωμένη συμβολή της πεψίνης στη διάσπαση των

πρωτεϊνών. Είναι αυτονόητο ότι αυτοί οι δυο παράγοντες επιπροσθίτονται στην δυσαπορρόφηση πρωτεϊνών, λόγω της έλλειψης παγκρεατικών πρωτεολυτικών ενζύμων στη διατροφική έλικα.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η απορρόφηση πρωτεΐνης λαμβάνει χώρα σε όλο το μήκος του λεπτού εντέρου από την ειλεοτυφλική βαλβίδα ως τη γαστροεντερική αναστόμωση. Επομένως, όσο μεγαλύτερο είναι το άθροισμα των μηκών του κοινού καναλιού και της διατροφικής έλικας, τόσο μικρότερα είναι τα ποσά της υποπρωτεΐναιμίας.

Πέρα από την απορρόφηση πρωτεϊνών, θα πρέπει να τονιστεί ότι μετά χολοπαγκρεατική εκτροπή αυξάνει και η απώλεια ενδογενούς πρωτεΐνης. Επομένως, θα πρέπει η πρόσληψη πρωτεϊνών να αυξηθεί. Ο Scorinaro αναφέρει ότι αυτή η απώλεια πρωτεΐνης μετά BPD (με περιφερική γαστρεκτομή) είναι περίπου 30 gr, δηλαδή 5 φορές μεγαλύτερη του φυσιολογικού [171]. Επομένως, η πρωτεΐνη που λαμβάνεται καθημερινά με τη τροφή θα πρέπει να αυξάνεται από 40 gr σε 70 gr (σημειώνεται ότι μια συνηθισμένη δίαιτα 2000-2500 θερμίδων περιέχει 100-150 gr πρωτεΐνης).

Τα κύρια χαρακτηριστικά των επεμβάσεων περιφερικής γαστρικής παράκαμψης και χολοπαγκρεατικής εκτροπής καθώς και οι πρώιμες και όψιμες επιπλοκές απεικονίζονται αναλυτικά στους πίνακες 11 και 12.

	BMI≥50			BMI≥40				BMI≥50
	Περιφερική γαστρική παράκαμψη				BPD		BPD - RYGBP	
Συγγραφέας	Brolin	Murr	Sugerman	Fox	Torres	Scopinaro	Marceau	Kalfarentzos
Έτος	2002	1999	1997	1996	1991	1998	1998	2003
Νο ασθενών	47	26	22	80	140	2241	465	132
BMI	67.5±8	67±3	46±2 *	40.1	EW:111%	47	47±9	57.4±6.9
Ηλικία	37.6±9	40±2	–	43	35	37	37±10	35.9±9.6
Μέσο Follow-up	46 μήνες.	24 μην.	5 έτη	4 έτη	5 έτη	18 έτη	4.1 έτη	29.3±14.2
Πληρότητα foll.	78% στα 5 έτη	80% στα 5 έτη [∞]	90% στα 5 έτη	92% στα 3 έτη	90% στα 5 έτη	98%	93% [#]	99% στα 5 έτη
Όγκος στομάχου	20±5 ml	15 ml	30 ml	70ml	50ml	200-500 ml	250 ml	15±5 ml
Κοινό κανάλι	75 cm	100 cm	150 cm	100cm	150cm	50cm	100cm	100 cm
Διατροφική έλικα	το υπό-λοιπο έντερ	το υπό-λοιπο εντ	145 cm	150cm	90 cm	200 cm	150 cm	το υπό-λοιπο έντερο
Χολοπαγκρεατική έλικα	15-25 cm	40-60 cm	250-400 cm	το υπό-λοιπο εντ	το υπό-λοιπο έντερ	το υπό-λοιπο έντερο	το υπό-λοιπο	200 cm
EWL%	60% σε 5 έτη	57% σε 4 έτη	69% σε 5 έτη	94% σε 3 έτη	82.5% σε 5 έτη	78% σε 12 έτη ♣	73% σε 4 έτη	49.79% σε 5 έτη
Πρώιμες επιπλοκές								
Αναστομωτική διαφυγή	2%			2.5%		0.2%	1%	1.5%
Ενδοκοιλιακό απόστημα			10%	1.3%			2.3%	0.7%
Διάσπαση τραύματος/Εκσπλάχνωση	2%			4%		0.7%		1.5%
Διαπύση τραύματος	4%	15%	5%	14%		1%	1%	0%
Ατελεκτασία/πνευμονία				7.5%			1.7%	6%
Αιμορραγία πεπτικού				2.6%	1%			
Ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία						0.2%		
DVT				1.3%		0.3%		
Πνευμ. εμβολή		4%			1%	0.6%	1%	
Εγχ. θνητότητα						0.4-0.8%	1.9%	0.7%

♦ μετά από άλλη πρωτογενή επέμβαση που απέτυχε, ♣ Χωρίς διαφορά μεταξύ obese και superobese, [#] Εργαστηριακές μετρήσεις επιτεύχθηκαν μόνο στο 65% των ασθενών, [∞] χωρίς εργαστηριακές μετρήσεις

Πίνακας 11. Τα κύρια χαρακτηριστικά και οι πρώιμες επιπλοκές των επεμβάσεων περιφερικής γαστρικής παράκαμψης και χολοπαγκρεατικής εκτροπής.

	BMI≥50			BMI≥40				BMI≥50
	Περιφερική γαστρική παράκαμψη					BPD		BPD - RYGBP
Συγγραφέας	Brolin	Murr	Sugerman	Fox	Torres	Scopinaro	Marceau	Kalfarentzos
Έτος	2002	1999	1997	1996	1991	1998	1998	2003
Όψιμες επιπλοκές								
Μετεγχειρητική κήλη	15%		55%	26%		10%		16,6%
Απόφραξη λεπτού εντέρου			18%			1%		4.5%
Διάσπαση συρραπτικής γραμμής	4%		10%	3%	1%			3.8%
Στένωση στομίου	2%			1%				1.5%
Διάρροια	36%		10%	14%			7%	2.2%
Αναστομωτικό έλκος	11%		10%	6.5%	6%	3.2-12.5%		0%
Υπερανάπτυξη μικροβίων			9%		6%			
Σύνδρ. dumping					6%	0.25		
Μετεωρισμός						34%	50%	
Χολοκυστίτιδα			27%	4%				
Ηπατική ανεπάρκεια	2%		♥					
Νεφρολιθίαση		8%				0.4%	9% ^{&}	
Επανεγχείρηση	2.1%	0%	14%	2.6%	20%		0.5%	4%
Θάνατος	2%		♥	1.3%	1%	0.4%		
Μεταβολικές επιπλοκές								
Αναιμία	74%	*	21%	34%		5%	6%	33%
Ανεπάρκ. Fe ⁺⁺	49%	*		33%			9%	13.3%
Ανεπάρκ. B ₁₂	8%	*		6%			3%	24.6%
Αν. φερριτίνης							25%	19.9%
Ανεπάρκ. Ca ⁺⁺	51%	*	23%	14%			8%	0%
Αύξηση PTH		*					17%	15.4%
Ανεπάρκ. βιτ. Α	10%	*	38%	20%			5%	
Ανεπάρκ. βιτ. D	10%	*	63%	25%				
Υποπρωτεϊναιμία	13%	*	18%	26%	7%	3%-30%	1% / έτος	3%

* έλλειψη εργαστηρ. μετρήσεων, ♥ 2 από 5 ασθενείς με 50 cm κοινό κανάλι απεβίωσαν λόγω ηπατ. ανεπάρκειας, ♠ οι 7 πρώτοι ασθενείς με συνολικό μήκος κοιν. καναλιού και διατροφ. έλικας 120 cm χρειάστηκαν επιμήκυνση του κοιν. καναλιού, & vs 7% προεγχειρητικά.

Πίνακας 12. Οι αναφερόμενες όψιμες επιπλοκές των επεμβάσεων περιφερικής γαστρικής παράκαμψης και χολοπαγκρεατικής εκτροπής.

V. Συμπέρασμα

Χωρίς χειρουργική θεραπεία η σοβαρή νοσογόνος παχυσαρκία παραμένει μια βαριά ανίατη νόσος. Η χολοπαγκρεατική εκτροπή μετατρέπει τη βαριά νόσο σε θεραπεύσιμη, προσδίδοντας αξιοσημείωτη βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Η χολοπαγκρεατική εκτροπή με γαστρική παράκαμψη Roux-Y με τον τρόπο που εφαρμόζεται στο κέντρο μας, είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνική για την αντιμετώπιση των ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$. Δημιουργώντας ένα χολοπαγκρεατικό σκέλος 200 cm και ένα κοινό κανάλι 100 cm του τελικού ειλεού σε συνδυασμό με ένα πολύ μικρό γαστρικό θύλακο, επιτυγχάνουμε διατήρηση απώλειας βάρους σε αποδεκτά επίπεδα σε βάθος χρόνου, ύφεση των συνοδών νόσων και σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής χωρίς σοβαρές μεταβολικές επιπλοκές. Η έλλειψη σοβαρών μεταβολικών επιπλοκών δικαιολογεί την λιγότερο εντυπωσιακή απώλεια βάρους, σε σχέση με άλλους τύπους χολοπαγκρεατικής εκτροπής. Πιστεύουμε ότι η απώλεια βάρους δε θα πρέπει να θεωρείται ως το μοναδικό κριτήριο επιτυχίας, αλλά ως μέρος της συνολικής εικόνας και η προσοχή μας να εστιάζεται, κυρίως, στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Συνιστούμε την χολοπαγκρεατική εκτροπή με γαστρική παράκαμψη Roux-Y ως πρωτογενή εγχείρηση σε ασθενείς με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ και σοβαρά συνοδά προβλήματα υγείας. Επιπλέον, ως διορθωτική επανεγχείρηση σε ασθενείς με προηγούμενες περιοριστικές επεμβάσεις, που έχουν αποτύχει. Είναι αυτονόητο ότι ο κίνδυνος μεταβολικών επιπλοκών με αυτό τον τύπο δυσασποροφητικής επέμβασης είναι υπαρκτός, γεγονός που επιβάλλει συνεχή συμμόρφωση του ασθενούς στις ιατρικές και διαιτητικές οδηγίες, όπως και επιμελές follow-up.

Γ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της παρούσης εργασίας ήταν να μελετήσει προοπτικά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χολοπακρεατικής εκτροπής με γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y (BPD-RYGBP) στη θεραπεία ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ (superobese). Τα κύρια χαρακτηριστικά της επέμβασης ήταν: γαστρικός θύλακος $15 \pm 5 \text{ ml}$, χολοπαγκρεατική έλικα 200 cm , κοινό κανάλι 100 cm , ενώ το υπόλοιπο τμήμα του λεπτού εντέρου αποτελούσε την διατροφική έλικα. Από τον Ιούνιο 1994 μέχρι τον Ιούλιο 2003, 132 ασθενείς με δείκτη σωματικής μάζας $BMI = 57.48 \pm 6.93$ και με αρκετές συνοδές παθήσεις (6.23 ± 2.37 / ασθενή), υπεβλήθησαν σε BPD- RYGBP και στη συνέχεια ακολούθησαν επιμελές follow-up. Η μέση διάρκεια του follow-up ήταν 29.34 ± 14.21 μήνες. Η μέγιστη απώλεια βάρους επιτεύχθηκε το 18^ο μετεγχειρητικό μήνα, όταν η μέση απώλεια του υπερβάλλοντος βάρους (average excess weight loss, EWL) ήταν 64.97%, η μέση απώλεια βάρους (average initial weight loss, IWL) ήταν 39.06% και η μέση τιμή του δείκτη σωματικής μάζας (average BMI) ήταν 34.51 kg/m^2 . Στη συνέχεια παρατηρήθηκε μια πτώση της απώλειας βάρους με το EWL να δείχνει μια τάση σταθεροποίησης περίπου στο 50%, το IWL περίπου στο 30% και το BMI περίπου στο 40 kg/m^2 , αντίστοιχα, προς το τέλος της περιόδου μελέτης. Η πλειονότητα των συνοδών παθήσεων παρουσίασε μόνιμη ύφεση μέχρι τον 6^ο μετεγχειρητικό μήνα. Η πρώιμη θνητότητα ήταν 0.76% και η πρώιμη νοσηρότητα ήταν 11.36 %. Η όψιμη νοσηρότητα ήταν 27.27% και κατά το ήμισυ οφειλόταν σε μετεγχειρητικές κήλες. Οι μεταβολικές ανεπάρκειες ήταν ήπιες και αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς με, από του στόματος, χορήγηση συμπληρωμάτων. Η επίπτωση της υποαλβουμιναιμίας ήταν 3.03%, ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές από το ήπαρ. Καταλήγουμε ότι η χολοπαγκρεατική εκτροπή με γαστρική παράκαμψη Roux-Y είναι μια

ασφαλής και αποτελεσματική επέμβαση με λίγες μεταβολικές επιπλοκές, που έχει θέση στη χειρουργική θεραπεία των ασθενών με $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$.

Δ. SUMMARY

The aim of this study was to determine prospectively the efficacy and safety of the biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass (BPD with RYGBP) procedure used as the primary bariatric procedure in superobese patients. The main characteristics of the BPD with RYGBP procedure were a gastric pouch of 15 ± 5 ml, biliopancreatic limb of 200cm, common limb of 100cm and alimentary limb the remainder of the small intestine. From June 1994 through July 2003, 132 superobese patients (Body Mass Index: 57.48 ± 6.93), with an incidence of comorbidities 6.23 ± 2.37 per patient, underwent BPD with RYGBP and subsequent follow-up. Mean follow-up time was 29.34 ± 14.21 months. Maximum weight loss was achieved at 18 months postoperatively with average excess weight loss (EWL) 64.97%, average initial weight loss (IWL) 39.06% and average BMI 34.51 kg/m^2 . Thereafter a decline was observed with EWL stabilizing at around 50%, IWL at around 30% and BMI at around 40 kg/m^2 , respectively, by the end of the study period. The majority of pre-existing comorbidities were permanently resolved by the six-month follow-up visit. Early mortality was 0.76% and early morbidity was 11.36%. Late morbidity was 27.27%, half of which was due to incisional hernia. Deficiencies of microelements were mild and successfully treated with additional oral supplementation. The incidence of hypoalbuminemia was 3.03%, and there were no hepatic complications. We conclude that BPD with RYGBP is a safe, effective procedure for the superobese, with few metabolic complications.

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klein S: Medical management of obesity. *Surg Clin North America* 2001; 81(5): 1025-38
2. Quetelet LAJ: A treatise on man and the development of his faculties. Edinburg 1842, reprinted: *Obes Res* 1994; 2: 72-85
3. World Health Organization: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva 1998
4. National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2)
5. Chan J, Rimm E, Colditz G, et al. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care* 1994; 17: 961-9
6. Mason EE, Doherty C, Maher JW, Scott DH, Rodriguez EM, Blommers TJ. Superobesity and gastric restriction procedures. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 6: 495-502
7. Hirsch J, Batchelor B: Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin Endocrinol Metabol* 1976; 5: 299-311
8. Kissebah A, Videlingum , Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complication of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60
9. Kuczmarski RJ. Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: (suppl): 495-502
10. Van Italie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Int Med* 1985; 103: 983-8
11. Flegal K, Carroll M, Kuczmarski R, et al. Overweight and obesity in the United States: Prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes* 1998; 22: 39-47
12. Flegal K, Troiano R. Changes in the distribution of body mass index of adults and children in the US population. *Int J Obes* 2000; 24: 807-18
13. Barlow S, Dietz W. Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998; 102:E29

14. Guo S, Huang C, Maynard L, et al. Body mass index during childhood, adolescence and young adulthood in relation to adult overweight and adiposity: The Fels Longitudinal Study. *Int J Obes* 2000; 1628-35
15. Serdula MK, Ivery D, Coates R, et al. Do obese children become obese adults? *Prev Med* 1993; 22: 167-77
16. Harnack L, Jeffery R, Boutelle K. Temporal trends in energy intake in the United States: An ecologic perspective. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1478-84
17. Heini A, Weinsier R. Divergent trends in obesity and fat intake patterns: The American paradox. *Am J Med* 1997; 102: 259-64
18. Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: Gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311: 437-9
19. Rissanen AM, Heliovaara M, Knekt P, et al. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 419-30
20. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997; 337: 396-408
21. Kral JG. Morbidity of severe obesity. *Surg Clin North America* 2001; 81(5): 1039-61
22. Chagnon YC, Perusse L, Weisnagel JS, et al. The human obesity gene map. The 1999 update. *Obes Res* 2000; 8: 89-117
23. Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG. The gut and food intake: An update for surgeons. *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 556-57
24. Korner J, Aronne L. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 565-70
25. Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97: 14478-83
26. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci* 1999; 892: 1-24
27. Weyer C, Hanson RL, Tataranni A, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49: 2094-101
28. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12
29. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 2005-10

30. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-8
31. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 1995; 269: 543-6
32. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing obesity-diabetes syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14: 141-8
33. Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, et al. The *ob* gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467-70
34. De Vos P, Saladin R, Auwerx J, Staels B. Introduction of *ob* gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J Biol Chem* 1995; 270: 15958-61
35. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5
36. Stephens TW, Basinsky M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2
37. Collins S, Daniel KW, Rohlfes EM, et al. Impaired expression and functional activity of the β_3 - and β_1 -adrenergic receptors in adipose tissue of congenitally obese (C57BL/6J *ob/ob*) mice. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 518-27
38. Arch JRS, Kaumann AJ. β_3 and atypical β -adrenoreceptors. *Med Res Rev* 1993; 13: 663-729
39. Susulic VS, Frederick RC, Lawitts JA, et al. Targeted disruption of the β_3 -adrenergic receptor gene. *Biol Chem* 1995; 270: 29483-92
40. Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S, et al. Tissue distribution of β_3 -adrenergic receptor m-RNA in man. *J Clin Invest* 1993; 91: 344-9
41. Emorine L, Blin N, Strosberg AD. The human β_3 -adrenoreceptor: the search for a physiological function. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 3-7
42. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body weight gain. *N Engl J Med* 1988; 318: 467-72
43. Connacher AA, Bennet WM, Junk RT. Clinical studies with the β_3 -adrenoreceptor agonist BRL 26830A. *Am J Clin Nutr* 1992; 55 (55suppl): 258-61
44. Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insulin dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor gene. *N Engl J Med* 1995; 333: 343-7

45. Hamer DH, Greenberg BD, Sabol SZ. Role of the serotonin transporter gene in temperament and character. *J Person Disord* 1999; 13: 312-27
46. Hu S, Brody CL, Fisher C. Interaction between the serotonin transporter and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 181-8
47. Weber RV, Stein DE, Kim J, et al. Obesity potentiates experimental colon cancer. *Int J Obes* 1997; 21(suppl 2): 85
48. Ludwig DS, Peterson KE, Gortmaker SL. Relation between consumption of sugar sweetened drinks and childhood obesity: A prospective, observational analysis. *Lancet* 2001; 357: 505-8
49. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27: 325-51
50. Bouchard C. Inhibition of food intake by inhibitors of fatty acid synthase. *N Engl J Med* 2001; 343: 1888-9
51. Kellum JM, DeMaria EJ, Sugerman HJ. The surgical treatment of morbid obesity. *Curr Probl Surg* 1998; 35(9): 785-858
52. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugerman HJ. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after volume expansion. *J Trauma* 1995; 39: 1071-5
53. Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe M. Abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *J Int Med* 1997; 241: 71-9
54. Bump RC, Sugerman HJ, Fantl JA, et al. Obesity and lower urinary tract function in women: effects of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 392-7
55. Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, et al. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1998; 207: 604-13
56. Bump RC, Sugerman HJ, Fantl JA, et al. Obesity and lower urinary tract function in women: effects of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 392-7
57. Kissebah A, Vydelingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-7
58. Lagergren J, Bergstrom, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31

59. Balsiger BM, Murr MM, Mai J, et al. Gastroesophageal reflux after intact vertical banded gastroplasty: correction by conversion to Roux-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 276-81
60. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001. 357: 354-7
61. Liu GT, Volpe NJ, Schatz NJ, Galetta SL, Farrar JT, Raps EC. Severe sudden visual loss caused by pseudotumor cerebri and lumboperitoneal shunt failure. *Am J Ophthalmol* 1966; 122: 129-31
62. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CS, Marmarou A, Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure upon intracranial and cerebral perfusion pressure before and after volume expansion. *J Trauma* 1996; 40: 936-43
63. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CS, Marmarou A, Sugerman HJ. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic and intracranial pressure. *Crit Care Med* 1997; 25: 496-503
64. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *Journal of Chronic Diseases*. 1979; 32: 563-76
65. Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function *Ann Surg* 1982; 196: 594-9
66. Amaral JF, Tsiaris W, Morgan T, Thompson WR. Reversal of benign intracranial hypertension by surgically induced weight loss. *Arch Surg* 1987; 122: 946-9
67. Bostman OM. Body mass index and height in patients requiring surgery for lumbar intervertebral disc herniation 1993; 18: 851-4
68. McKee MD, Waddekk JP. Intramedullary nailing of femoral fractures in morbidly obese patients. *J Trauma* 1994; 36: 208-10
69. Reaven GM: Syndrome X: Six years later. *J Int Med* 1994; 236 (suppl 736): 13-22
70. Barzilai N, She L, Liu BQ, et al. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: 94-98
71. Weber RV, Buckley MC, Fried SK, et al. Subcutaneous lipectomy causes a metabolic syndrome in hamsters. *Am J Physiol* 2000; 279: R936-43
72. Terry RB, Stefanick ML, Haskell WL, et al. Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: Possible protective effects of thigh fat. *Metabolism*. 1991; 40: 733-40

73. Weyer C, Hanson RL, Tataranni A, et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetes* 2000; 49: 2094-101
74. Von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: Implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3101-8
75. Silverman JF, O' Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1349-55
76. Herbst CA, Hughes TA, Gwynne JT, et al. Gastric bariatric operation in insulin-treated adults. *Surgery* 1984; 95: 201-4
77. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339-50
78. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-year follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 582-5
79. Cale E, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38
80. Baydendorffer E, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Kopcke W, Wiebecke, Paumgartner G. Increased risk of 'high-risk' colorectal adenomas in over-weight men. *Gastroenterology* 1993; 104: 137-44
81. Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Int Med* 1985; 103: 1034-6
82. Snowdon DA, Phillips R, Choi W. Diet, obesity and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 244-50
83. Yu MC, Mack TM, Hanish R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 351-6
84. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: A steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 564-70
85. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-370

86. Vasankari T, Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K, et al. Reduced oxidized low-density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women. *Int J Obes* 2001; 25: 205-11
87. Andersen T, Larsen U. Dietary outcome in obese patients treated with a gastroplasty program. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1328-40
88. Mydlo JH, Kanter JL, Kral JG, et al. A review of the role of obesity and diet in urological complications. *Br J Urol Inter* 1999; 83: 225-234
89. Kolterman OG, Olefsky JM, Kurakara C, et al. A defect in cell-mediated immune function in insulin-resistant diabetic and obese subjects. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 535-43
90. Krishnan EC, Trost L, Aarons S, et al. Study of function and maturation of monocytes in morbidly obese individuals. *J Surg Res* 1982; 33: 89-97
91. Friedman JB. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-634
92. Smith AI, Funder JW. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system and peripheral tissues. *Endocr Rev* 1988; 9: 159-79
93. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15
94. Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. Elevated intra-abdominal pressure upregulates the rennin-angiotensin-aldosterone system [Abstract]. *J Trauma* 1996; 40: 193
95. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin ED, et al. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 1983; 74: 808-11
96. Mazariegos M, Kral JG, Wang J, et al. Body composition and surgical treatment of obesity: Effects on weight loss on fluid distribution. *Ann Surg* 1992; 216: 69-73
97. Sugerman HJ, Baron PL, Fairman RP, et al. Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss. *Ann Surg* 1988; 207: 604-13
98. Folley F, Benotti PN, Borlase BC, Hollingshead J, Blackburn GL. Impact of gastric restrictive surgery on hypertension in the morbidly obese. *Am J Surg* 1992; 163: 294-7

99. Carson GL, Ruddy ME, Duff AE, Holmes NJ, Cody RP, Brolin RE. The effect of gastric bypass surgery on hypertension in morbidly obese patients. *Ann Int Med* 1994; 154: 193-200
100. Folsom AR, Kaye SA, Sellers TA, et al. Body fat distribution and 5-year risk of death in older women. *JAMA* 1993; 269: 483-7
101. Kral JG. Surgery for obesity. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 154-61
102. Alpert MA, Terry ME, Kelly DL. Effect of weight loss on cardiac chamber size, wall thickness and left ventricular function in morbid obesity. *Am J Cardiol* 1985; 55: 783-6
103. Alpert MA, Lambert CR, Panagiotoy H, et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function and diastolic filling and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1194-7
104. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990 322: 882-9
105. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-85
106. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993; 306: 117-123.
107. Spirito P, Bellone P, Harris M, Bernado P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1778-85
108. Alpert MA, Terry BE, Hamm CR, et al. Effect of weight loss on ECG of normotensive morbidly obese patients. *Chest* 2001; 119: 507: 10
109. Drenick EJ, Fisler JS, Sudden cardiac arrest in morbidly obese surgical patients unexplained after autopsy. *Am J Surg* 1988; 15: 720-26
110. Drenick EJ, Blumfield DE, Fisler JS, et al. Cardiac function during very low calorie reducing diets with dietary protein of good and poor nutritional quality. In Blackburn GL, Bray GA, (eds): *Management of obesity by severe caloric restriction*. Littleton, MA, PSG Publishing, 1985, pp 223-34
111. Isner JM, Sours HE, Paris AE, et al. Sudden unexpected death in avid dieters using the liquid-protein modified-fast diet: Observation in 17 patients and the role of the prolonged QT interval. *Circulation* 1979; 60: 1401-12

112. Crandall DL, Herzlinger HE, Saunders BD, et al. Developmental aspects of the adipose tissue rennin-angiotensin system: Therapeutic implications. *Drug Dev Res* 1994; 32: 117-25
113. Crandall DL, Herzlinger HE, Cervoni P, et al. Vasoactive substances in human adipose tissue biopsies. In Ailhaud G, Guy-Grand B, Lafontan M, et al (eds): *Obesity in Europe* 91. London, J Libbey & Co Ltd, 1992, 405-9
114. Crandall DL, Gordon G, Herzlinger HE, et al. Transforming growth factor alpha and atrial natriuretic peptide in white adipose tissue depots in rats. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 676-80
115. Weintraub M, Hasday JD, Mushlin AI, Lockwood DH. A double blind clinical trial in weight control: use of fenfluramine and phentermine alone and in combination . *Arch Int Med* 1984; 144: 1143-8
116. Chan P, Lin TH, Pan WH, Lee YH. Thrombophilia associated with obesity in ethnic Chinese . *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 756-9
117. Sugerman HJ, Fairman RP, Baron PL, Kwentus JA. Gastric surgery for respiratory insufficiency of obesity. *Chest* 1986; 90: 82-91
118. Hackney JD, Crane MG, Collier CC, Rokaw S, Griggs DE. Syndrome of extreme obesity and hypoventilation: studies of etiology. *Ann Inter Med* 1959; 51: 541-52
119. MacGregor MI, Block AJ, Ball WC. Topics in clinical medicine: serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Hopkins Medical Journal* 1970; 189: 279-95
120. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, et al. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 597-601
121. Guilleminault C, Partiner M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G. Determinants of daytime sleepiness and obstructive sleep apnea. *Chest* 1986; 94: 32-7
122. Charuzi I, Ovnat A, Peiser J, et al. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep-apnea syndrome. *Surgery* 1985; 97: 535-8
123. Cnattingius S, Bergstorm R, Lipworth L, et al. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 1998; 338: 147-52
124. Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. Outcome of pregnancies after obesity surgery. In Guy-Grand B, Ailhaud G (eds): *Progress in obesity Research: 8*. London, John Libbey and Co, 1999: 795-802

125. Deitel M, Toan BT, Stone EM, et al. Sex hormone changes accompanying loss of massive excess weight. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 511-5
126. Robert E, Francannet C, Shaw G. Neural tube defects and maternal weight reduction in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 57-9
127. (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders, ED 4. Washington , DC, Am Psych Assoc 1994, Appendix B
128. Kral JG, surgery. In Copelman PG (ed): The management of obesity and related disorders. London, Martin Dunitz, 2001, 221-3
129. Bray GA: Classification and evaluation of obesity. In Bray GA, Bouchard C, James WPT (eds): Handbook of obesity. New York, Marcel Dekker, 1998: 35
130. Bray A, Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55 (suppl. 2): 488-94
131. Felitti VJ. Childhood sexual abuse, depression and family dysfunction in adult obese patients: A case control study. *South Med J* 1993; 86: 772-6
132. Kanter RA, Williams BE, Cummings C. Personal and parental alcohol abuse and victimization in obese binge eaters and nonbingeing obese. *Addict Behav* 1992; 17: 439-45
133. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, and North American Association for the study of obesity: Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, US Department of Health, Education and welfare, Publication NIH Publication 00-4084
134. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults - The evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51-209
135. Miura J, Arai K, Ohno M, et al. The long-term effectiveness of combined therapy by behavior modification and very-low-calorie diet: two year follow-up. *Int J Obes* 1989; 13: 73-7
136. Rytting KR, Flaten H, Rossner S, Long-term effects of a very-low-calorie diet (Nutrilett) in obesity treatment. A prospective, randomized comparison between VLCD and a hypocaloric diet plus behavior modification and their combination. *Int J Obes* 21; 574-9: 1997
137. Bray G, Popkin B: Dietary fat intake does affect obesity ! *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1157-73

138. Schlundt DG, Hill JO, Pope-Cordle J, et al. Randomized evaluation of a low fat "ad libitum" carbohydrate diet plus behavior modification and their combination. *Int J Obes* 1993; 21: 574-9
139. Bell E, Castellanos V, Pelkman C, et al. Energy density of foods affects energy intake in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 412-20
140. Duncan K, Bacon J, Weinser R. The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 763-7
141. Stubbs RJ, Johnstone AM, O'Reilly LM, et al. The effect of covertly manipulating the energy density of mixed diets on ad libitum food intake in "pseudo-free-living" humans. *Int J Obes* 1998; 22: 980-7
142. Ditschuneit H, Flechtner-Mors M, Adler G: Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 198-204
143. Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2150-8
144. Wadden TA, Vogt RA, Anderson RE, et al. Exercise in the treatment of obesity: Effects of four interventions on body composition, resting energy expenditure, appetite and mood. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 269-77
145. Wing RR. Physical activity in the treatment of the adulthood overweight and obesity: Current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (suppl 11): 547-51
146. Grilo C, Brownell K, Stunkard A. The metabolic and psychological importance of exercise in weight control. In: Stunkard AJ, Wadden TA (eds): *Obesity: Theory and Therapy*. New York, Raven Press, 1993, 253-73
147. Wadden TA, Foster GD, Letizia KA. One-year behavioral treatment of obesity: comparison of moderate and severe caloric restriction and the effects of weight maintenance therapy. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62: 165-71
148. Wing RR, Venditti EM, Jakicic JM, et al. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 350-9
149. Bray G, Blackburn G, Ferguson J, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-98

150. Sjostrom L, Rissamen A, Andersen T, et al. Randomized placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998; 352: 167-72
151. Weintraub M, Sundaresan PR, Schuster B, et al. Long-term weight control study V (weeks 190-210): Follow-up of participants after cessation of medication. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 615-8
152. Jones S, Smith I, Kelly F, et al. Long-term weight loss with sibutramine. *Int J Obes* 1995; 19: 41
153. McMahon F, Fujioka K, Singh B, et al. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension. A one-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Inter Med* 2000; 160: 2185-91
154. James W, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss. A randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2119-25
155. Amfelbaum M, Vague P, Ziegler O, et al. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet. A randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999; 106: 179-84
156. Bray G, Blackburn G, Ferguson J, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999; 7: 189-98
157. Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H. Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetrahydrolipostatin. *Biochem J* 2000; 256: 357-61
158. Davidson M, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat. *JAMA* 1999; 281: 235-42
159. Finer N, James W, Kopelman P, et al. One-year treatment of obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes* 2000; 24: 306-13
160. Hill J, Hauptman J, Anderson J, et al. Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: A 1-year study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1108-16
161. Mittendorfer B, Ostlund R, Patterson BW, et al. Orlistat inhibits dietary cholesterol absorption. *Obes Res* 2000; 8(suppl 1): 43
162. Craighead L, Stunkard A, O'Brien R. Behavior therapy and pharmacotherapy for obesity. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 736-8

163. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, et al. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity. A randomized trial. *Arch Inter Med* 2001; 161: 218-27
164. Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 367-75.
165. Deitel M, Shicora SA. The development of the surgical treatment of morbid obesity. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 365-71
166. Scott HW, Dean RH, Shull HJ, et al. Results of jejunoileal bypass in two hundred patients with morbid obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 661-73
167. Salmon PA. The result of small intestinal bypass operations for the treatment of obesity. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132: 965-9
168. Halverson JD, Wise L, Wazna MF, et al. Jejunoileal bypass for morbid obesity: a critical appraisal. *Am J Med* 1978; 64: 461-75
169. Sugerman HJ. Gastric surgery for morbid obesity. In: Zinner MJ, editor. *Maingot's abdominal operations*, 10th ed. Stamford (CT): Appleton & Lange, 1997
170. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC, et al. Prophylactic iron supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective, double-blind study, randomized study. *Arch Surg* 1998; 133: 740-4
171. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Gianetta E, Traverso E, Friedman D, Camerini G, Baschieri G, Simonelli A. Biliopancreatic diversion. *World J Surg* 1998; 22: 936-946
172. Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM, Cuneo S, Vitale B, Ballari F, Colombini M, Bashieri G, Bashi V. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996;119: 261
173. Marceau P, Biron S, Bourque RA, et al. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. *Obes Surg* 1993; 3: 29-35
174. Marceau P, Hould FS, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch procedure. In: Deitel M, Cowan SM Jr, eds. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto, Canada: FD-Communications Inc; 2000: 259-65
175. Hess DW, Hess DS. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obes Surg* 1998. 8: 267-82
176. Mason EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin N Am* 1967; 47: 1345-51.
177. Alden JF. Gastric and jejunoileal bypass: a comparison in the treatment of morbid obesity. *Arch Surg* 1977; 112: 799-806

178. McCarthy HB, Rucker RD Jr, Chan EK, et al. Gastritis after gastric bypass surgery. *Surgery* 1985; 98: 68-71
179. Linner JH, Drew RL. New modification of Roux-en-Y gastric bypass procedure. *Clin Nutr* 1986; 5: 33-4
180. Sugerman HJ, Starkey JV, Birkenhauer RA. A randomized prospective trial of gastric bypass versus vertical banded gastroplasty for morbid obesity and their effects on sweets versus non sweets eaters. *Ann Surg* 1987; 205: 613-24
181. Sugerman HJ, Kellum JM, Engle KM. Gastric bypass for treating severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 560-566
182. Torres , Oca C. Gastric bypass lesser curvature with distal Roux-en-Y. *Bariatric Surg* 1987; 5: 10
183. Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, Cody RP. Long-limb gastric bypass in the superobese. *Ann Surg* 1992; 215: 387-95
184. Torres JC. Why I prefer gastric bypass distal Roux-en-Y gastroileostomy. *Obes Surg* 1991; 1: 189-194
185. Fox SR, Fox KM, Oh KH. The gastric bypass for failed bariatric surgical procedures. *Obes Surg* 1996; 6: 145-150
186. Sugerman HJ, Kellum JM, DeMaria EJ. Conversion of proximal to distal gastric bypass for failed gastric bypass for superobesity. *J Gastrointest Surg* 1997; 1: 517-525
187. Murr MM, Balsiger BM, Kennedy FP, Mai JL, Sarr MG. Malabsorptive procedures for severe obesity: Comparison of pancreaticobiliary bypass and very very long limb Roux-en-Y gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 607-612
188. Brolin RE, LaMarca LB, Kenler HA, Cody RP. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 195-203
189. Printen KJ, Mason EE. Gastric surgery for relief of morbid obesity. *Arch Surg* 1973; 106: 428-31
190. Fabito DC. Gastric vertical stapling. Read before the Bariatric Surgery colloquium, Iowa City, IA, June 1, 1981
191. Laws HL, Pitadosi S Superior gastric reduction procedure for morbid obesity . A prospective, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 193: 334-336
192. Eckhour GV, Willbanks OL, Moore JT. Vertical ring gastroplasty for obesity: five-year experience with 1463 patients. *Am J Surg* 1986; 152: 713-6

193. Fobi MA. The surgical technique of the banded Roux-en-Y gastric bypass. *J Obes Weight Reg* 1989; 8: 99-102
194. Wilkinson LH, Peloso OA. Gastric (reservoir) reduction for morbid obesity. *Arch Surg* 1981; 116: 602-5
195. Kolle K. Gastric banding. *OMGI 7th Congress*, Stockholm 1982, Abst No 145: 37
196. Molina M, Oria HE. Gastric segmentation: a new, safe, effective, simple readily revised and fully reversible surgical procedure for the correction of morbid obesity. *6th Bariatric Surgery Colloquium*, Iowa City, 2-3 June 1983, Abst No 15
197. Kuzmac LI. Silicone gastric banding; a simple and effective operation for morbid obesity. *Contemp Surg* 1986; 28: 13-8
198. O' Brien PE, Brown WA, Smith A, et al. Prospective study of a laparoscopically placed, adjustable gastric band in the treatment of morbid obesity. *Br J Surg* 1999; 86: 113-8
199. Agrisani L, Alkilani M, Basso N, et al. Laparoscopic Italian experience with the Lap-Band. *Obes Surg* 2001; 11: 307-10
200. DeMaria EJ, Sugerman EJ, Meador JG, et al. High failure rate after laparoscopic adjustable silicone gastric banding for treatment of morbid obesity. *Ann Surg* 2001; 233: 809-18
201. Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y in 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg* 2000; 10: 233-9
202. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 2000; 232: 515-9
203. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist J, et al. Laparoscopic versus open gastric bypass: a randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2001; 234: 279-91
204. Hess DW, Hess DS. Laparoscopic vertical banded gastroplasty with complete transection of the staple-line. *Obes Surg* 1994; 4: 44-6
205. Chua TY, Mendiola RM. Laparoscopic vertical banded gastroplasty: the Milwaukee experience. *Obes Surg* 1995; 5: 77-80
206. Naslund E, Freedman J, Lagergreen J, et al. Three-year results of laparoscopic vertical banded gastroplasty. *Obes Surg* 1999; 9: 369-73
207. Catona A, Gossenbrg M, La Manna A, Mussini G. Laparoscopic gastric banding: preliminary series. *Obes Surg* 1993; 3: 207-9

208. Forsell P, Hallberg D, Hellers G. Gastric banding for morbid obesity: initial experience with a new adjustable band. *Obes Surg* 1993; 3: 369-74
209. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg* 2000; 10: 514-23
210. Quaade F, Vaernet K, Larsson S. Stereotaxic stimulation and electrocoagulation of the lateral hypothalamus in obese humans. *Acta Neurochir (Wien)* 1974; 30: 1111-7
211. Gadiere GB, Himpens J, Vertruyen M. The world first obesity surgery performed by a surgeon at a distance. *Obes Surg (England)* 1999; 9: 206-9
212. Cigaina V, Pinato G, Rigo V. Gastric peristalsis control by mono situ electrical stimulation: a preliminary study. *Obes Surg* 1996; 6: 247-9
213. Reddy R, Horovitz J, Roslin M. Chronic bilateral vagus nerve stimulation (VNS) changes eating behavior resulting in weight loss in a canine model. *Surg Forum* 2000; 51: 24-6
214. Kalfarentzos F, Dimakopoulos A, Kehagias I, Loukidi A, Mead N. Vertical banded gastroplasty versus standard or distal Roux-en-Y gastric bypass based on specific selection criteria in the morbidly obese: preliminary results. *Obes Surg* 1999; 9: 433-42
215. Kalfarentzos F, Stavropoulou F, Yarmenitis S, Kehagias I, Karamesini M, Dimitrakopoulos A, Maniati A. Prophylaxis of venous thromboembolism using two different doses of low-molecular-weight heparin (nadroparin) in bariatric surgery: a prospective randomized trial. *Obes Surg* 2001; 11: 670-76
216. Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K, Mead N, Nikiforidis G, Kalfarentzos F. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2002; 12: 551-8
217. Sugerman HJ. Treatment of obesity. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 476-477
218. Mason EE, Renquist KE, Zhang BW. Trends in bariatric surgery, 1986-2001. *Obes Surg* 2003; 13: 225-6
219. Marceau P, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Biron S. Malabsorptive obesity surgery. *Surg Clin North America* 2001; 81:1113-27

220. Mason EE, Renquist KE, Zhang BW. Trends in bariatric surgery, 1986-2001. *Obes Surg* 2003; 13: 225-6
221. Balsiger BM, Poggio JL, Mai J, et al. Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 598-605
222. MacLean LD, Rhode BM, Nohr CW. Late outcome of isolated gastric bypass. *Ann Surg* 2000; 231: 524-8
223. MacLean LD, Rhode BM, Sampalis JS, Forse RA. Results of the surgical treatment of obesity. *Am J Surg* 1993; 165: 155-62
224. MacLean LD, Rhode BM, Forse RA, Nohr C. Surgery for obesity-An update of a randomized trial. *Obes Surg* 1995; 5: 145-53
225. Cowan GSM Jr, Buffington CK, Hiler ML. Enteric limb lengths in bariatric surgery. In: Deitel M, Cowan GSM Jr, eds. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto, Canada: FD-Communications Inc. 2000: 267-276
226. Marceau P, Hould FS, Simard S, Lebel S, Bourque RA, Potvin M, Biron S. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *World J Surg* 1998; 22: 947-54
227. Marceau S, Biron S, Lagace M, et al. Biliopancreatic diversion with distal gastrectomy, 250cm and 50cm limbs: long-term results. *Obes Surg* 1995; 5: 302-7
228. MacLean LD, Rhode BM, Nohr CW. Long or short limb gastric bypass ? *J Gastrointest Surg* 2001; 5: 525-30
229. Scopinaro N, Adami GF, Marinari GM, Traverso E, Papadia F, Camerini G. Biliopancreatic diversion: Two decades of experience. In: Deitel M, Cowan GSM Jr, eds. *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. Toronto, Canada: FD-Communications Inc. 2000: 227-58
230. Marceau P, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S. Malabsorption procedure in surgical treatment of morbid obesity. *Problems in General Surgery* 2000; 17: 29-39
231. Cowan GSM, Jr. Buffington CK. Uramatsu S et al. Long versus short limb Roux-en-Y procedures: early results in a prospective randomized study of metabolic, nutritional and anthropometric outcomes. *Obes Surg* 1996; 6: 305-6
232. Kaplan LM. Body weight regulation and obesity. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 : 443-51

233. Cummings D. E., Weigle D. S., Frayo R. S., Breen P. A., Ma M. K., Dellinger E. P., Purnell J. Q. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-30
234. Mason EE. Ileal transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg*. 1999; 9: 223-8
235. Flancbaum L, Choban PS, Bradley LR, Burge JC. Change in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *Surgery* 1997; 122: 943-9
236. Capella RF, Capella JF: Reducing early technical complications in gastric bypass surgery. *Obes Surg* 1997; 7: 149-57
237. Fobi MAL, Lee H, Holness R, Cabinda DG: Gastric bypass for obesity. *World J Surg* 1998; 22: 925-35
238. Baltasar A, Bou R, Bengochea M, Arlandis F, Escriva C, Miro J, Martinez R, Perez N. Duodenal switch: An effective therapy for morbid obesity - intermediate results. *Obes Surg* 2001; 11: 54-8
239. Rabkin RA. Distal gastric bypass/duodenal switch procedure, Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion in a community practice. *Obes Surg* 1998; 8: 53-9
240. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *JAMA* 2002; 288: 2793-6
241. Deitel M. How much weight loss is sufficient to overcome major co-morbidities? *Obes Surg* 2001; 11: 659
242. Pinkney JH, Sjostrom CD, Gale EA. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *Lancet* 2001; 357: 1357-9
243. Pories WJ, Albrecht RJ. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg* 2001; 25: 527-31
244. Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type II diabetes mellitus. *Ann Surg* 2002; 236: 554-9
245. Polyzogopoulou E, Kalfarentzos F, Vagenakis A, Alexandrides T. Restoration of euglycemia and normal acute insulin response to glucose in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery. *Diabetes* 2003; 52: 1098-103

246. MacDonald KG, Long SD, Sanson MS, et al. The gastric bypass operation reduces the progression and mortality of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastrointest Surg* 1997; 1:213-20
247. Bourdages H, Goldenberg F, Nguyen P, et al. Improvement in obesity-associated medical conditions following vertical banded gastroplasty and gastrointestinal bypass. *Obes Surg* 1994; 4: 227-31
248. Kellum JM, Kuemmerle JF, O' Dorisio RM, et al. GI hormone response to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann Surg* 1990; 211: 763-771
249. Halverson JD, Kramer J, Cave A, et al. Altered glucose tolerance, insulin response and insulin sensitivity after massive weight reduction subsequent to gastric bypass. *Surgery* 1982; 92: 235-40
250. Poulos JE, Leggett-Frazier N, Khazanie P, et al. Circulating insulin-like growth factor-1 concentrations in clinically severe obese patients with and without NIDDM in response to weight loss. *Horm Metab Res* 1994; 26: 478-80
251. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, et al. A new paradigm for type II diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998; 227: 637-44
252. Meryn S, Stein D, Straus EW. Pancreatic polypeptide, pancreatic glucagons and enteroglucagon in morbid obesity and following gastric bypass operation. *Int J Obes* 1986; 10: 37-42
253. De Marinis L, Mancini A, Valle D, et al. Plasma leptin levels after biliopancreatic diversion: dissociation with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2386-9
254. Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal or biliopancreatic bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 1981; 5: 471-80
255. Naslund E, Backman L, Holst J, et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg* 1998; 8: 253-60
256. Gasparini G, Mingrone G, Greco AB, Castagneto M. An 18 year old woman with familiar chylomicronaemia who would not stick to a diet. *Lancet* 1996; 348-794
257. Brolin RE. Complications of surgery for severe obesity. *Problems in General Surgery* 2000; 17: 55-61

258. Slocum MM, Sittig KM, Specian RD, et al. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. *Am Surg* 58 1992; 58: 305-10
259. Vanderhoof JA, Young RJ, Murray N, et al. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 155-60
260. Li Ma, Specian RD, Berg RD, et al. Effects of protein malnutrition and endotoxin on the intestinal mucosal barrier to the translocation of indigenous flora in mice. *J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13: 572-8
261. Sedman PC, Macfie J, Sagar P, et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994; 107:643-9
262. Brolin RE, Leung M. Survey of vitamin and mineral supplementation after gastric bypass and biliopancreatic diversion for morbid obesity. *Obes Surg* 1999; 9: 150-4
263. Brolin RE, Gorman JH, Gorman RC et al. Are vitamin B₁₂ and folate deficiency clinically important after Roux-en-Y gastric bypass ? *J Gastrointest Surg* 1998;2: 436-42
264. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M et al. Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ deficiency. *Ann Surg* 2000; 232: 199-201
265. Kalfarentzos F, Papadoulas S, Skroubis G, Kehagias I, Loukidi A, Mead N. Prospective evaluation of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass in the superobese. *J Gastroint Surg* 2004 (in press).



Ο Δορυφόρος (Ρωμαϊκό αντίγραφο του αγάλματος του Πολύκλειτου).

