

*ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ*

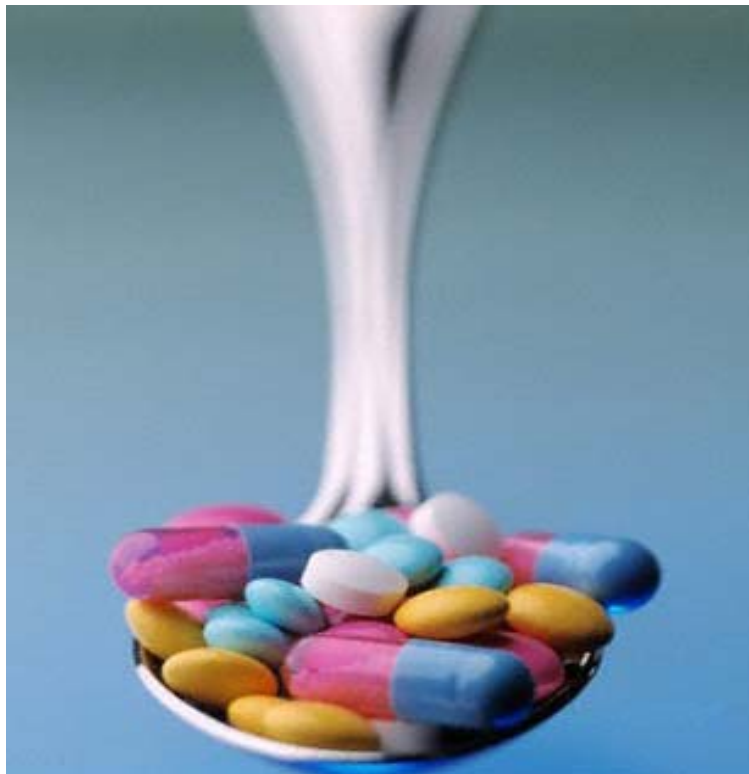
*(ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ)*

*ΤΜΗΜΑ : ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ – ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ*

*ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ*

*ΘΕΜΑ*

*"ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ  
ΥΠΟΣΤΗΡΙΖΟΥΝ ΤΟ ΑΔΥΝΑΤΙΣΜΑ"*



*ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΝΙΚΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ*

*ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΑΜΙΤΣΗ ΙΩΑΝΝΑ*

*ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΙΩΑΝΝΑ*

*ΛΙΑΝΟΠΟΥΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ*

*Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην υπεύθυνη καθηγήτρια μας Νίκα Βασιλική που συνέβαλε καταλυτικά στην πραγματοποίηση αυτής της εργασίας.*

*« Εν γαρ τω μάθειν ένεστιν ηυλάβεια των ποιουμένων».*

*Μέσα στη μάθηση υπάρχει  
ο σεβασμός για την πράξη  
ΣΟΦΟΚΛΗΣ*

# Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

Εισαγωγή.....

.Σελ.1

## Κεφάλαιο 1°

Γενικά περί

παχυσαρκίας.....Σελ.2

## Κεφάλαιο 2°

2.1 Η προσέγγιση του προβλήματος της  
παχυσαρκίας.....Σελ.14

2.2 Μέθοδοι για την απώλεια βάρους  
.....Σελ.16

## Κεφάλαιο 3°

3. Νευροενδοκρινικός μηχανισμός (ρύθμιση) της όρεξης και του  
κορεσμού.

.....Σελ.20

3.1 Περιφερικά

μηνύματα.....Σελ.22

3.1.1

Γκρελίνη.....Σελ.2

2

3.1.2

Λεπτίνη.....Σελ.2

5

3.1.3	
Ινσουλίνη.....	Σελ.27
7	
3.1.4 Χολοκυστοκινίνη	
(CCK).....	Σελ.27
3.1.5 Όμοια με την γλυκαγόνη πεπτίδια GLP-1 και GLP-2.....	Σελ.28
3.1.6 Οικογένεια του νευροπεπτιδίου PYY (3-36).....	Σελ.28
3.1.7 Διάταση του στομάχου.....	Σελ.28
3.2 Διαδικασία αποκωδικοποίησης των περιφερικών μηνυμάτων.....	Σελ.29
3.2.1	
Νευροδιαβιβαστές.....	Σελ.29
9	
3.2.1.1 Νευροδιαβιβαστές με ορεξιογόνο δράση.....	Σελ.30
3.2.1.2 Νευροδιαβιβαστές/νευροπεπτίδια με ανορεξιογόνο δράση.....	Σελ.32
3.2.1.3	
Νοραδρεναλίνη.....	Σελ.34
3.2.2 Ρύθμιση της πρόσληψη τροφής από το ΚΝΣ.....	Σελ.35

## Κεφάλαιο 4°

4.

Φαρμακοθεραπεία.....Σε

λ.39

4.1 Φάρμακα ανορεξιογόνα – κατασταλτικά της

όρεξης.....Σελ.41

4.1.1 Σιπουτραμίνη (Reductil,

Meridia).....Σελ.41

4.1.2 Fluoxetine

(Prozac).....Σελ.46

4.1.3 Phentermine - Diethylpropion (Tennate) - Mazindol

(Mazanor,

Sanorex).....Σελ.48

4.1.4

Bupropion.....Σελ.5

0

4.1.5

Topiramate.....Σελ.5

3

4.1.6

Zonisamide.....Σελ.5

5

4.1.7 Rimonabant

(Acomplia).....Σελ.56

4.2 Φάρμακα που διαφοροποιούν την απορρόφηση των

θρεπτικών

συστατικών.....Σελ.57

4.2.1 Ορλιστάτη (Xenical).....	Σελ.57
4.2.2 Μετοφορμίνη.....	Σελ.6
1	
4.2.3 Ακαρβόζη και Miglitol.....	Σελ.62

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°

5. Μη φαρμακευτικά σκευάσματα αδυνατίσματος .....	Σελ.63
5.1 Δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα .....	Σελ.66
5.1.1 Ephedra.....	
Σελ.66	
5.1.2 Country mallow.....	Σελ.70
5.1.3 Citrus Aurantium.....	Σελ.70
5.1.4 Caffeine.....	Σελ.7
3	
5.1.5 Guarana.....	Σελ.7
8	
5.1.6 Yerba mate.....	Σελ.79
5.1.7 Green tea .....	Σελ.80

5.2 Τροποποίηση μεταβολισμού υδατανθράκων	
.....Σελ.81	
5.2.1 Chromium	
picolinate.....Σελ.81	
5.2.2	
Ginseng.....Σελ.8	
2	
5.3 Επιτάχυνση της ανάπτυξης του αισθήματος	
κορεσμού.....Σελ.83	
5.3.1 Guar gum	
.....Σελ.86	
5.3.2 Glucomannan	
.....Σελ.88	
5.3.3	
Psyllium.....Σελ.89	
5.4 Αύξηση του ρυθμού του βασικού	
μεταβολισμού.....Σελ.90	
5.4.1	
Pyruvate.....Σελ.9	
1	
5.4.2 Carcinia	
Cambogia.....Σελ.94	
5.4.3	
CLA.....Σελ.9	
5	
5.5 Μείωση απορρόφησης λίπους	
Χιτοζάνη	
(Chitosan).....Σελ.97	

Συμπεράσματα.....

Σελ.98

Βιβλιογραφία.....Σ

ελ.101

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία ασχοληθήκαμε με την καταγραφή των επιστημονικών δεδομένων όσον αφορά κυρίως την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται αλλά και των δραστικών ουσιών των συμπληρωμάτων διατροφής και βοτάνων, που διακινούνται ελεύθερα στην αγορά, για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Συγκεκριμένα στο πρώτο σκέλος της εργασίας μας ασχοληθήκαμε με τα φάρμακα. Τα φάρμακα αυτά διακρίνονται σε ανορεξιογόνα και φάρμακα που διαφοροποιούν την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών.

Από τις φαρμακευτικές ουσίες που καταστέλλουν την όρεξη μελετήθηκαν οι ακόλουθες: σιπουτραμίνη, rimonabant, fluoxetine, phentermine, diethylpropion, bupropion, topiramate, zonisamide. Οι φαρμακευτικές



ουσίες σιπουτραμίνη και rimonabant, οι μόνες με κύρια ένδειξη την απώλεια βάρους, απεσύρθησαν πρόσφατα από την κυκλοφορία. Από τα υπόλοιπα ανορεξιογόνα φάρμακα κανένα δεν έχει ως κύρια ένδειξη την απώλεια βάρους. Όλα παρουσιάζουν μια μικρή ως σημαντική απώλεια βάρους αλλά η χρήση τους συνοδεύεται από σοβαρές παρενέργειες όπως: εξάρτηση, κατάθλιψη, νευρικότητα, υπνηλία, διαταραχές μνήμης/συγκέντρωσης κλπ.

Από τα φάρμακα που τροποποιούν την απορρόφηση θρεπτικών συστατικών μελετήθηκαν η ορλιστάτη, η μετφορμίνη, η ακαρβόζη και το miglitol. Από αυτά τα φάρμακα μόνο η ορλιστάτη, έχει ως βασική ένδειξη την απώλεια βάρους με κύριες παρενέργειες πεπτικά προβλήματα και δυσαπορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών. Τα υπόλοιπα φάρμακα αυτής της ομάδας ανήκουν στα αντιδιαβητικά φάρμακα. Για την επιβεβαίωση της απώλειας βάρους και την ασφάλεια αυτών των φαρμάκων σε μη διαβητικά άτομα απαιτούνται περαιτέρω έρευνες.

Στο δεύτερο σκέλος της παρούσας εργασίας μελετήθηκαν:

- Οι δραστικές ουσίες από τα φυτά Ephedra, Country Mallow, Citrus Aurantium (νεράτζι), καφεόδενδρο, Guarana, Yerba mate, Green tea, Ginseng, Guar Gum και Garcinia Cambogia.
- Η δράση του τρισθενούς χρωμίου, της γλυκομαννάνης, του πυροσταφυλικού οξέος, του συζευγμένου λινολεϊκού οξέος και της χιτοζάνης.
- Η δράση των διαιτητικών ινών του ψυλλίου.

Βάσει των δημοσιεύσεων σε έγκυρα περιοδικά, επιβεβαιωμένη δράση στην απώλεια βάρους έχει μόνο η εφεδρίνη (δραστική ουσία των φυτών ephedra και country mallow) η οποία όμως απαγορεύεται να περιέχεται σε σκευάσματα για την απώλεια βάρους. Οι ουσίες συνεφρίνη (από το φυτό citrus aurantium, νεράτζι), (-) υδρόξυ-κιτρικό οξύ (HCA) (από το φυτό garcinia cambogia) και η χιτοζάνη είναι αναποτελεσματικές. Για τις υπόλοιπες ουσίες υπάρχουν κάποιες θετικές ενδείξεις αλλά οι έρευνες μέχρι στιγμής είναι πολύ περιορισμένες.

## **Εισαγωγή**

Το υπερβολικό βάρος αποδεδειγμένα πλέον συμβάλλει στην συνολική επιβάρυνση της υγείας του ανθρώπου. Σοβαρές παθήσεις όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο διαβήτης είναι άμεσα συνδεδεμένες με την παχυσαρκία ενώ και σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις η παχυσαρκία αποτελεί σοβαρό επιβαρυντικό παράγοντα.

Γι' αυτό, παρότι πριν από πολλά χρόνια η παχυσαρκία αποτελούσε σύμβολο ευμάρειας και γονιμότητας, στις μέρες μας αποτελεί μια νόσο η οποία θα πρέπει άμεσα να αντιμετωπίζεται με ειδική διατροφή και άσκηση και σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις μπορεί ο «ασθενής» να καταφύγει στην φαρμακευτική αντιμετώπιση υπό ιατρική βέβαια παρακολούθηση.

Δυστυχώς όμως πολλοί αποφεύγουν τον δρόμο της υγιούς και ισορροπημένης διατροφής για να χάσουν τα περιττά κιλά, επειδή αυτό

απαιτεί χρόνο που ο σύγχρονος άνθρωπος της πόλης με την πίεση και το άγχος της καθημερινότητας δεν είναι πρόθυμος να διαθέσει.

Από την άλλη μεριά οι «σειρήνες» για εύκολο και γρήγορο αδυνάτισμα με την βοήθεια φαρμακευτικών ή άλλων σκευασμάτων κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος ανάμεσα σε αυτούς που αντιμετωπίζουν προβλήματα παχυσαρκίας. Αποτελεί όμως πράγματι η προσφυγή σε αυτά τα σκευάσματα μια εναλλακτική, αποτελεσματική και ακίνδυνη αντιμετώπιση του προβλήματος της παχυσαρκίας;

Στην παρούσα μελέτη θα προσπαθήσουμε να απαντήσουμε στα παραπάνω ερωτήματα βάσει βιβλιογραφικών, επιστημονικών δεδομένων.

## **Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>**

### **Γενικά περί παχυσαρκίας**

#### **Ιστορική αναδρομή της παχυσαρκίας**

Λέγοντας παχυσαρκία εννοούμε την μεγάλη αποθήκευση λίπους στο σώμα η οποία οδηγεί σε μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές. Η παχυσαρκία δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως φαινόμενο της σύγχρονης μόνο εποχής.

Και στα πρώτα ακόμα στάδια της ιστορίας του ανθρώπου, η παχυσαρκία ήταν υπαρκτή και προκαλούσε δέος, αποκτώντας ένα θετικό σημειολογικό χαρακτήρα ο οποίος διατηρήθηκε για αρκετές χιλιετίδες. Στην παλαιολιθική εποχή (23.000-25.000 π.Χ.), ενώ ο υποσιτισμός και η πείνα ήταν στοιχείο της καθημερινότητας των ανθρώπων, η παχυσαρκία δεν ήταν άγνωστη και αυτό αποδεικνύεται από εκατοντάδες ειδώλια που έχουν ανακαλυφθεί και απεικονίζουν γυναικείες παχύσαρκες θεότητες.



Η Αφροδίτη του Willendorf: άγαλμα της λίθινης εποχής

Photo: Vienna Natural History Museum Postcard

Η παραπάνω μορφή του αγαλματιδίου αναπαριστά μια γυναίκα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, με υπερτροφικό στήθος και φαρδείς γλουτούς που συμβόλιζε την μητρότητα, τη γονιμότητα και την αφθονία της γης εκείνη την εποχή.

Αργότερα την νεολιθική εποχή (8000-5500 π.Χ.) οι άνθρωποι από κυνηγοί μεταβλήθηκαν σταδιακά σε καλλιεργητές της γης και τα δεδομένα της διατροφής τους άλλαξαν αντιμετωπίζοντας τον υποσιτισμό με την καλλιέργεια και την κατανάλωση δημητριακών.

Η μέση κατανάλωση τροφής αυξήθηκε, αλλά οι πρωτόγονοι καλλιεργητές εξακολουθούσαν να σέβονται την παχύσαρκη θεά.

Παρόμοια αγαλματίδια με το παραπάνω έχουν βρεθεί κατά καιρούς στις περιοχές της Ανατολίας και της Μεσοποταμίας και χρονολογούνται από τη νεολιθική εποχή μέχρι και την εποχή του χαλκού αποδεικνύοντας την αποδοχή της κατάστασης. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι ενώ οι εποχές άλλαζαν η εικόνα της παχύσαρκης θεάς παρέμενε η ίδια.

Στους αρχαϊκούς χρόνους η πρόοδος στο εμπόριο, στις αγροτικές καλλιέργειες και στην κοινωνική οργάνωση ήταν τεράστια και ο άνθρωπος κατάφερε να δαμάσει τη φύση και να λύσει το πρόβλημα του υποσιτισμού. Από την εποχή αυτή και μετά, η παχυσαρκία άρχισε να

χάνει την σημαντικότητα της και μεταστρέφεται από σύμβολο αφθονίας και γονιμότητας, σε προβληματική ασθένεια.

Αναφορές εκείνης της εποχής που δείχνουν ότι η παχυσαρκία αποτελούσε ιατρικό πρόβλημα υπάρχουν στην Ελληνική, την Αιγυπτιακή, την Κινεζική, την Ινδική ιατρική και την ιατρική των Αζτέκων. Τον 5<sup>ο</sup> πΧ αιώνα, ο Ιπποκράτης υποστηρίζει ότι ο αιφνίδιος θάνατος είναι πιο συνηθισμένος στους παχύσαρκους ανθρώπους απ' ό,τι στους αδύνατους .

Επίσης η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει στειρότητα διότι οι παχύσαρκες γυναίκες παρουσιάζουν διαταραχές στην έμμηνο ρύση. Ο Γαληνός, ένας μεταγενέστερος ιατρός των ρωμαϊκών χρόνων, κατέταξε την παχυσαρκία σε δύο κατηγορίες: α) στην μέτρια (moderate) και β) στην υπερβολική (immoderate). Την πρώτη την αποκάλεσε «φυσιολογική» ενώ τη δεύτερη «νοσογόνο». Οι θεραπείες που προτεινόταν στην αρχαιότητα για την παχυσαρκία, βασιζόνταν στη δίαιτα και την άσκηση. Ο Ιπποκράτης αλλά και ο Γαληνός, πρότειναν σχεδόν τα ίδια για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δηλαδή σκληρή δουλειά, άσκηση, τρέξιμο, λιτή διατροφή και εγκράτεια (1).

### **Σύγχρονα αισθητικά πρότυπα**

Η υιοθέτηση όμως της κατά βάση σωστής αντίληψης των σύγχρονων κοινωνιών για τις αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας οδήγησε μεγάλες ομάδες των κοινωνιών μας, δυστυχώς, σε ακραίες θέσεις όσον αφορά την σπουδαιότητα της ελάττωσης τους βάρους.

Τα δε ιδανικά πρότυπα που αντιπροσωπεύουν την σύγχρονη αντίληψη περί ομορφιάς απαιτούν πολύ αδύνατα και γυμνασμένα σώματα, και για πολλούς αυτό ταυτίζεται με τις αξίες του αυτοελέγχου, της επιτυχίας και της αποδοχής τους από το κοινωνικό σύνολο.

Το ανθρώπινο σώμα, αντιμετωπίζεται λανθασμένα ως ένα εύπλαστο υλικό, , το οποίο με εξαντλητική άσκηση και στερητική δίαιτα μπορεί να μετατραπεί στο «τέλειο σώμα», που δεν είναι άλλο από ένα αδύνατο ή καχεκτικό σώμα.

Τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης καλλιεργούν την άποψη ότι η επίτευξη αυτού του ωραίου αδύνατου σώματος συνεπάγεται επιτυχία, ενώ παράλληλα προωθούν με τις διαφημίσεις κέντρα αδυνατίσματος και άλλους τρόπους για να καταφέρει το κοινό να επιτύχει τον πολυπόθητο στόχο.

Δυστυχώς, όμως, είναι αδύνατο να αποκτήσουν όλοι οι άνθρωποι το ιδανικό αυτό σώμα, αφού ο σωματότυπος του κάθε ατόμου είναι διαφορετικός, όπως και το ιδανικό του βάρος, και αυτά τα χαρακτηριστικά ελέγχονται κυρίως από γονίδια.

Οι έφηβοι που δεν κατανοούν ή δεν αποδέχονται τις ιδιαιτερότητες του σώματός τους, συχνά βιώνουν πολύ αρνητικά συναισθήματα που τους ωθούν σε ακραίες και δραστικές παρεμβολές. Η επίμονη δε προσπάθεια για την απόκτηση του «ιδανικού» βάρους σε αρκετές περιπτώσεις εξελίσσεται σε εμμονή και έχει οδηγήσει πολλά νεαρά άτομα σε Νευρική Ανορεξία με κίνδυνο τον θάνατο.

Εκτός από τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης και τα πρότυπα ομορφιάς που προβάλλουν, οι πεποιθήσεις των ατόμων του οικογενειακού και άμεσου φιλικού περιβάλλοντος ασκούν επίσης επιρροή. Υποστηρίζεται ότι τα νεαρά άτομα που παρασύρονται ευκολότερα από αυτά τα πρότυπα προέρχονται από οικογένειες που ενδιαφέρονται υπερβολικά για το κοινωνικό φαίνεσθαι και την ελκυστική εμφάνιση.

Πρέπει να γίνει κατανοητό από όλους ότι το να είναι κάποιος πολύ αδύνατος κατά κανόνα δεν είναι καλό αφού συχνά συνεπάγεται πολλούς κινδύνους για την υγεία. Το αδυνάτισμα δε, θα πρέπει να γίνεται πάντα υπό ιατρική παρακολούθηση και με σωστή δίαιτα (2).

Παρ' όλα αυτά, τα τελευταία χρόνια πολλοί είναι αυτοί, ιδίως γυναίκες, οι οποίοι προκειμένου να βελτιώσουν την εμφάνιση τους καταφεύγουν σε ακραίες μεθόδους, επικίνδυνες δίαιτες ή χειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και στην λήψη σκευασμάτων αμφιβόλου ποιότητας ώστε να χάσουν άμεσα βάρος και να γίνουν αποδεκτές από το κοινωνικό σύνολο.



*Γυναίκα η οποία πάσχει από νευρική ανορεξία.*

### **Πως ορίζεται η παχυσαρκία**

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει την παχυσαρκία ως την κατάσταση κατά την οποία το άτομο έχει ποσοστό σωματικού λίπους πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα γεγονός που λειτουργεί επιβαρυντικά για την υγεία του.

Αναφέρει δε ότι το βασικό διαγνωστικό κριτήριο για το υπερβολικό βάρος είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος. Όταν ο Δείκτης Μάζας Σώματος ξεπερνά τα  $40 \text{ kg/m}^2$  τότε κάνουμε λόγο για νοσογόνο παχυσαρκία.

Το υπερβολικό βάρος στα παχύσαρκα άτομα είναι συνισταμένη πολλών παραγόντων όπως: α) η ηλικία του ατόμου (με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται και η τάση για παχυσαρκία), β) το φύλο καθότι οι γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς, γ) η εθνικότητα, δ) το μορφωτικό επίπεδο (υψηλό μορφωτικό επίπεδο συνεπάγεται κατά κανόνα συνειδητή επιλογή

υγιεινής διατροφής), ε) βιολογικοί παράγοντες, στ) τρόπος ζωής (κάπνισμα, αλκοόλ κλπ.) (3).

Ο προσδιορισμός του σωματικού λίπους απαιτεί τη χρήση ειδικών μηχανημάτων, πράγμα που τον καθιστά δύσκολο στην καθημερινή πράξη. Κατά καιρούς έχουν δοθεί πολλοί ορισμοί για την παχυσαρκία, ο συνηθέστερος από αυτούς κατατάσσει τα άτομα σε παχύσαρκα ή όχι σύμφωνα με ένα δείκτη που χρησιμοποιείται ευρέως από το 1896. Ο δείκτης αυτός που υιοθετήθηκε από τις ασφαλιστικές εταιρίες είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index/B.M.I.) ή δείκτης Quetelet. Ο δείκτης αυτός βασίζεται στην εξίσωση Βάρος (Kgr)/Υψος (m)<sup>2</sup>. Στο πίνακα που ακολουθεί φαίνεται η ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.).

#### Ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση το Δ.Μ.Σ

Δ.Μ.Σ.	< 18,5	18,5 - 25	25 - 27	27 - 30	>30
Κατάσταση	Ελλειποβαρής	Ιδανικό Βάρος	Υπέρβαρος	Υπέρβαρος	Παχυσαρκία
Πιθανή επίπτωση	Μπορεί να συνοδεύεται από προβλήματα υγείας	Είναι δυνατόν να περικλείει κινδύνους για μερικούς		Αυξημένος κίνδυνος	Κίνδυνος για πλήθος νόσων

Το σύστημα ταξινόμησης μπορεί να υποτιμά ή υπερεκτιμά τους κινδύνους για προβλήματα υγείας σε ενήλικα άτομα, όπως άτομα με αυξημένη μυϊκή μάζα (αθλητές που μπορεί να έχουν πολύ μειωμένο λίπος και αυξημένη μυϊκή μάζα) αυτό έχει ως συνέπεια αυξημένο Δ.Μ.Σ. χωρίς, όμως, να υπάρχει και κίνδυνος νοσηρότητας.



Επίσης, άτομα με πολύ λεπτόσωμη κατασκευή και άτομα που βρίσκονται στην αρχή της ενηλικίωσής τους και δεν έχουν ολοκληρώσει την ανάπτυξή τους μπορεί να έχουν τιμή Δ.Μ.Σ. κάτω του 18.5, χωρίς ωστόσο, να σημαίνει πως υπάρχει και κίνδυνος για την υγεία τους.

Όσον αφορά τα αίτια της παχυσαρκίας, το πιο συνηθισμένο είναι η πρόσληψη με το φαγητό μεγαλύτερου αριθμού θερμίδων, απ' αυτές που χρειάζεται το άτομο για τις ημερήσιες ανάγκες του. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις η παχυσαρκία μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία ορισμένων ενδοκρινών αδένων. Οι θερμιδικές ανάγκες ενός ατόμου ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, το επάγγελμα και τον τρόπο ζωής.

Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών η τάση και εμφάνιση της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί ως 100% ανάμεσα στους ενήλικες και περισσότερο στις Η.Π.Α. Έφηβοι και ενήλικες που έχουν μεγάλο βάρος είναι πιο εύκολο να γίνουν υπέρβαροι ενήλικες και ως συνέπεια αυτού του γεγονότος συμπεραίνει κανείς ότι, τις επόμενες δεκαετίες ο αριθμός των υπέρβαρων ενηλίκων θα αυξηθεί γεωμετρικά **(4)**.

### **Η παχυσαρκία ως παθολογική κατάσταση**

Η παχυσαρκία στις μέρες μας αποτελεί νόσο και έτσι αναγνωρίζεται από τον ιατρικό κόσμο καθότι επιφέρει αρνητικά αποτελέσματα στην υγεία ενός ατόμου.

Εκτός από τους λόγους υγείας, η παχυσαρκία δημιουργεί και άλλα σημαντικά προβλήματα όπως για παράδειγμα πολλά ψυχολογικά προβλήματα, απουσία ποιότητας ζωής, κακή διάθεση, κατάθλιψη, σωματική κόπωση, χαμηλή αυτοεκτίμηση και κοινωνικό ρατσισμό.

Τα παραπάνω προβλήματα που συνοδεύουν την παχυσαρκία έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας με φυσικό επόμενο να αντιμετωπίζεται η παχυσαρκία ως ασθένεια **(5)**.

Οι αρνητικές συνέπειες της παχυσαρκίας τόσο για την σωματική όσο και για την ψυχική υγεία του ατόμου έχουν αναγάγει την σωστή διατροφή και την καταπολέμηση της παχυσαρκίας σε βασικά θέματα και προβλήματα που απασχολούν όλη την σύγχρονη και εξελιγμένη κοινωνία και ζητούν επίλυση.

Η παχυσαρκία πλήττει σήμερα το 15% του πληθυσμού και είναι στις μέρες μας βασικός παράγοντας και αιτία για πολλές νόσους.

Από μελέτες αποδεικνύεται ότι τα παχύσαρκα άτομα κινδυνεύουν σε μεγαλύτερο βαθμό από τον υπόλοιπο πληθυσμό να ασθενήσουν και έχουν μικρότερο προσδόκιμο ζωής.

Ειδικότερα στις ηλικίες από 30 μέχρι 42 ετών, ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας ενισχύεται κατά 1% σε αύξηση του βάρους κατά μισό κιλό ενώ στις ηλικίες 50-62 ετών για την ίδια αύξηση ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 2%.

Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ότι αν και με την απώλεια βάρους η νοσηρότητα μπορεί να μειωθεί σημαντικά δεν φαίνεται να ισχύει το ίδιο και για την θνησιμότητα (6).

### **Προβλήματα υγείας που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την παχυσαρκία**

**Προβλήματα καρδιαγγειακού συστήματος:** η παχυσαρκία μπορεί να δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτες σε μεγάλες ομάδες πληθυσμών παγκοσμίως έχουν δείξει ότι η στεφανιαία νόσος και τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι τα πιο συνήθη στα παχύσαρκα άτομα. Ωστόσο αυτό που δεν έχει γίνει γνωστό είναι αν τα προβλήματα αυτά οφείλονται στην παχυσαρκία ή στην επίδραση άλλων καρδιακών παραγόντων. Στοιχεία δείχνουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει προδιάθεση για στεφανιαία νόσο, αιφνίδιο θάνατο και καρδιακή

ανεπάρκεια, ασχέτως ηλικίας, χοληστερίνης, αρτηριακής πίεσης, καρδιακής υπερτροφίας και διαβήτη. Στις γυναίκες υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα της σχέσης της παχυσαρκίας με τα εγκεφαλικά επεισόδια. Χαρακτηριστικό είναι και το γεγονός ότι κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων έχουν και οι άντρες μη καπνιστές κάτω των 50 ετών των οποίων το σωματικό βάρος ξεπερνά τα 30% του φυσιολογικού και σε μη έχοντες υπέρταση, διαβήτη, καρδιακή υπερτροφία ή χοληστερίνη. Άλλοι ερευνητές, αναφέρουν 12πλάσια συχνότητα θανάτων σε παχύσαρκους άνδρες ηλικίας 25-34 ετών, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ορισμένοι από αυτούς τους θανάτους μπορεί να οφείλονται σε στεφανιαία νόσο, σε καρδιακή ανεπάρκεια ή και σε θρομβώσεις σε διάφορα σημεία του σώματος.

**Διαβήτης τύπου II:** Υπάρχει άμεση σχέση παχυσαρκίας και διαβήτη τύπου II καθότι η παχυσαρκία εξαιτίας της πολυφαγίας μπορεί να οδηγήσει σε υπερπροσφορά γλυκόζης και τελικά σε υπερπαραγωγή ινσουλίνης. Η χρόνια υπερπαραγωγή ινσουλίνης μειώνει την ευαισθησία και τον αριθμό των υποδοχέων της ινσουλίνης στα κύτταρα γεγονός που σηματοδοτεί την έναρξη του διαβήτη. Συνεπώς η παχυσαρκία οδηγεί στην εμφάνιση του διαβήτη κυρίως σε άτομα που έχουν γενετική προδιάθεση.

**Υπερχοληστερολαιμία:** Έχει αποδειχθεί ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται από αύξηση της LDL (κακής)-χοληστερίνης, αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL(καλής)-χοληστερίνης. Οι παθολογικές αυτές μεταβολές σχετίζονται με την αύξηση του βάρους, αλλά είναι πιο συχνές όταν το λίπος κατανέμεται στο επάνω μέρος του σώματος και κυρίως στην κοιλιά. Άτομα με φυσιολογικό βάρος σε νεαρή ηλικία έχουν λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης υπερλιπιδαιμίας στην ζωή τους, ενώ μικρές μεταβολές του σωματικού βάρους προς το άνω μπορεί να προκαλέσουν πολλαπλάσια αύξηση της χοληστερίνης σε όλες τις ηλικίες

ασχέτως φύλου. Σε διάστημα 15 ετών αν το σωματικό βάρος αυξηθεί κατά 2-10%, τότε η αύξηση της χοληστερίνης φτάνει τα 40 mg, ενώ αν μειωθεί το σωματικό βάρος κατά 10% τότε η αύξηση της χοληστερίνης είναι μόνο 2 mg.

**Υπέρταση:** Μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα της υπέρτασης στο πληθυσμό μεγαλώνει όσο αυξάνει το σωματικό βάρος. Οι μηχανισμοί που προκαλούν υπέρταση όταν το σωματικό βάρος αυξάνεται είναι πολλοί και γνωστοί και ο πιο σημαντικός από αυτούς είναι η υπερινσουλιναμία της παχυσαρκίας. Ασχέτως με τους μηχανισμούς, η παχυσαρκία σχετίζεται άμεσα με την υπέρταση και συνεπώς τα παχύσαρκα άτομα κινδυνεύουν ακόμα περισσότερο από καρδιοαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο αν ένας παχύσαρκος υπερτασικός χάσει έστω και το μισό από το περιττό βάρος του τότε η αρτηριακή του πίεση επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα.

**Καρκίνος:** Η παχυσαρκία και η κακή διατροφή έχει άμεση σχέση με την εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου. Σε παχύσαρκους άνδρες υπάρχει αυξημένη συχνότητα καρκίνου του προστάτη και του παχέος εντέρου ενώ στις γυναίκες αυξάνεται κατά πολύ ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού, της κύστεως, του τραχήλου της μήτρας, των ωοθηκών και του ενδομητρίου.

**Χολολιθίαση:** Η συχνότητα χολολιθίασης αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του σωματικού βάρους. Θεωρείται ότι το 1/3 των γυναικών που έχουν κάνει κυστεκτομή είναι παχύσαρκες.

**Αναπνευστικά προβλήματα:** Η παχυσαρκία επιδεινώνει όλα τα πνευμονικά νοσήματα διότι δυσκολεύει το μηχανισμό της αναπνοής και την κυκλοφορία του αίματος στους πνεύμονες. Η αναπνευστική προσπάθεια λόγω παχυσαρκίας αυξάνεται κατά 30% και ο συνολικός όγκος αίματος ενισχύεται επίσης αλλά η ποσότητα οξυγόνου που περιέχεται σ' αυτό είναι περιορισμένη. Το πιο σημαντικό όμως πρόβλημα

της παχυσαρκίας στο αναπνευστικό σύστημα είναι η «αποφρακτική άπνοια του ύπνου» το οποίο είναι ένα είδος παροδικής ασφυξίας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μπορεί να κάνει την εμφάνιση του με έντονο ροχαλητό, διακοπή της αναπνοής κατά την διάρκεια της νύχτας, κακή ποιότητα ύπνου, υπνηλία, αρρυθμίες και υπέρταση. Η συχνότητα της νόσου αυτής στις μέρες μας φτάνει το 2 - 8% του γενικού πληθυσμού, έχει άμεση σχέση με την παχυσαρκία και θεραπεύεται με την απώλεια βάρους.

**Σκελετικό σύστημα:** Μέσω της παχυσαρκίας επιβαρύνονται όλες τα οστικά νοσήματα αφού το αυξημένο φορτίο προκαλεί ή επιδεινώνει ήδη υπάρχοντα προβλήματα στα οστά και τις αρθρώσεις. Τα συχνότερα προβλήματα της παχυσαρκίας στις αρθρώσεις εμφανίζονται σε άνδρες νεαρής ηλικίας και είναι:

- Οστεοαρθρίτιδα των αρθρώσεων που δέχονται σημαντικό βάρος όπως τα γόνατα και τα ισχία.
- Οσφυαλγία, ισχιαλγία, δισκοπάθεια
- Υπερουριχαιμία και ουρική αρθρίτιδα.

**Ηπατοπάθειες:** Είναι πολύ συχνή η λιπώδης διήθηση του ήπατος στην παχυσαρκία με πιο σοβαρή εκδήλωση την «Μη αλκοολική στεατονέκρωση» που μοιάζει πολύ με την αλκοολική ηπατίτιδα. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι όταν το σωματικό βάρος βρίσκεται κοντά στο φυσιολογικό τότε το ήπαρ αποκαθίσταται πλήρως κάτι που δεν ισχύει με άλλες ηπατοπάθειες.

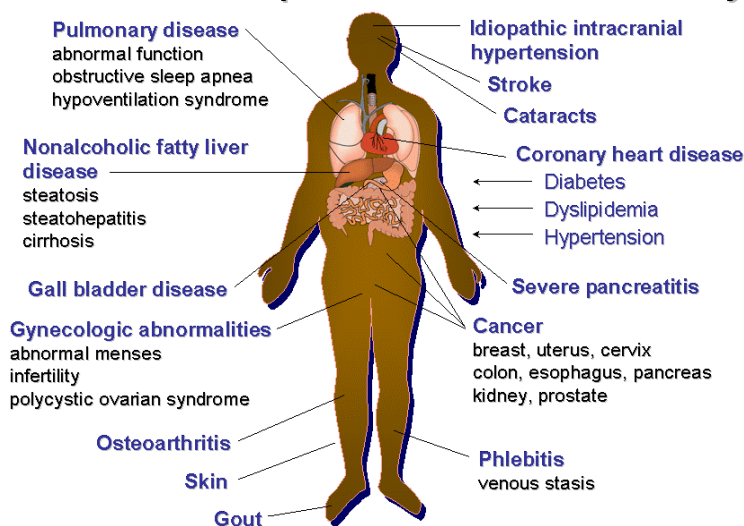
**Ενδοκρινικές διαταραχές:** Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από πλήθος ενδοκρινικών διαταραχών από τις οποίες κάποιες προηγούνται της εμφάνισης της και άλλες είναι απλά επακόλουθο της. Αυτές οι διαταραχές είτε σαν αιτία είτε σαν αποτέλεσμα είναι τις περισσότερες φορές αντιμετωπίσιμες. Τα πιο συχνά προβλήματα είναι α) Στην ηλικία της ήβης, και στα δύο φύλα όπου μπορεί να προκαλέσει σημαντικά

προβλήματα και β) Στις ενήλικες γυναίκες όπου μπορούν να υπάρξουν διαταραχές της εμμηνόρροιας με μείωση της γονιμότητας ενώ στους άνδρες μειώνονται οι ανδρικές ορμόνες.

**Άλλες διαταραχές:** Το αισθητικό μέρος του προβλήματος δεν θα πρέπει να παραγκωνίζεται αφού συνδέεται με την ψυχική υγεία των παχύσαρκων ατόμων αλλά και με τις επαγγελματικές τους ενασχολήσεις. Εκτός των παραπάνω θα πρέπει να αναφερθεί και η φλεβική ανεπάρκεια, η τοξιναιμία της κύησης, η διαφραγμοτοκίλη, κ.α.

Από τα παραπάνω προβλήματα είναι φανερό ότι η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία του ατόμου και συνεπώς θα πρέπει να θεραπεύεται και να μην αγνοείται ως κάτι παροδικό (6).

## Medical Complications of Obesity



([www.doctorsweightsolutions.com/FAQs.html](http://www.doctorsweightsolutions.com/FAQs.html))

## Κεφάλαιο 2°

### Τρόποι αντιμετώπισης της παχυσαρκίας

#### 2.1 Η προσέγγιση του προβλήματος της παχυσαρκίας

Για την επιτυχή καταπολέμηση της παχυσαρκίας πρέπει πρώτα απ' όλα να είναι σαφείς οι στόχοι. Οι κύριοι στόχοι καταπολέμησης της παχυσαρκίας θα πρέπει να είναι οι εξής:

- α) Ελάττωση του βάρους τουλάχιστον 5%
- β) Σταθεροποίηση της επιτυχίας τουλάχιστον για έναν χρόνο.
- γ) Ανακούφιση από τις επιπλοκές της παχυσαρκίας.

Έχει αποδειχθεί ότι απώλεια βάρους 10% έχει ως αποτέλεσμα:

- Μείωση της διαστολικής πίεσης κατά περίπου 20 mmHg,
- Αισθητή μείωση του σακχάρου και
- Μείωση κατά 10% της ολικής χοληστερόλης, κατά 15% της κακής LDL χοληστερόλη, κατά 30% των τριγλυκεριδίων και αύξηση κατά 8% της καλής (HDL) χοληστερόλης
- δ) Βελτίωση της κινητικότητας
- ε) Στροφή σε πιο υγιεινό τρόπο ζωής με σωστή διατροφή και σωματική άσκηση.

Για την επίτευξη αυτών των στόχων μπορούν να εφαρμοστούν πολλές μέθοδοι ανάλογα με την σοβαρότητα της κατάστασης και την ιδιομορφία του εκάστοτε ασθενούς.

Αρχικά είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι δεν είναι δυνατόν να υπάρξει απώλεια βάρους χωρίς αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο.

Τα σημεία λοιπόν του ισοζυγίου στα οποία μπορούμε να επέμβουμε και τα οποία αποτελούν και τους θεραπευτικούς στόχους είναι:

**α. Μείωση της ενέργειας που προσλαμβάνεται**, με ολιγοθερμιδική δίαιτα, περιοριστικές εγχειρήσεις στο στομάχι, ανορεκτικά φάρμακα κτλ.

**β. Μείωση της απορροφημένης από το έντερο ενέργειας**, με την δημιουργία μηχανισμών, φαρμακευτικών ή χειρουργικών, που ενώ τρώμε περισσότερο, ένα ποσοστό της τροφής που καταναλώνεται δεν απορροφάται.

**γ. Αυξημένη κατανάλωση ενέργειας**, δηλαδή αύξηση των σωματικών μας δραστηριοτήτων σε καθημερινή βάση με άθληση, σπορ κτλ.

**δ. Αύξηση του βασικού μεταβολισμού**, δηλαδή των καύσεων που έχει ο άνθρωπος ανεξαρτήτως της σωματικής δραστηριότητας.

**ε. Τροποποίηση συμπεριφοράς** με την απόκτηση αυτοελέγχου σε διεργασίες πρόσληψης τροφής και αποσύνδεση του φαγητού από οποιαδήποτε συναισθηματική μεταβολή, ευχάριστη ή δυσάρεστη.

**στ. Χειρουργική αφαίρεση** του πλεονάζοντος λιπώδους ιστού, δηλαδή λιπεκτομή ή λιποαναρρόφηση.

Η επιλογή θα εξαρτηθεί από την μορφή της παχυσαρκίας, το βαθμό της και τις ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου. Στην υπερφαγική παχυσαρκία θα πρέπει να εφαρμόζονται μέθοδοι που περιορίζουν την πρόσληψη τροφής και στη μεταβολική παχυσαρκία μέθοδοι που αυξάνουν τις καύσεις.

Στο εγγύς μέλλον μπορεί το πρόβλημα της παχυσαρκίας να αντιμετωπίζεται με μεγαλύτερη επιτυχία αφού μέθοδοι αντιμετώπισης του προβλήματος βρίσκονται ήδη στο ερευνητικό στάδιο, όπως:

1. Η εφαρμογή ορμονικών χειρισμών, καθώς χιλιάδες επιστημονικές μελέτες αποδεικνύουν τις ορμονικές και νευροενδοκρινικές αποκλίσεις που χαρακτηρίζουν τους παχύσαρκους. Σε αυτό το πεδίο οι έρευνες προχωρούν με ταχύ ρυθμό και ήδη υπάρχουν πολλές υποσχέσεις για το άμεσο μέλλον.



2. Η επίδραση στον γενετικό κώδικα του ανθρώπου, προκειμένου να μειωθούν τα άτομα με τα γενετικά εκείνα χαρακτηριστικά που συνοδεύουν την παχυσαρκία (**6**).

## **2.2 Μέθοδοι για την απώλεια βάρους**

Επειδή τα τελευταία 30 χρόνια η παχυσαρκία έχει γίνει αντικείμενο έρευνας και μελέτης έχει διευρυνθεί το φάσμα των μεθόδων που υιοθετούνται για την αντιμετώπισή της.

Ωστόσο η κύρια αδυναμία όλων των θεραπευτικών μεθόδων ήταν και παραμένει όχι τόσο η επίτευξη του σκοπού της απώλειας βάρους όσο η σταθεροποίηση του βάρους στα νέα επίπεδα.

Οι βασικοί τρόποι αντιμετώπισης της παχυσαρκίας μπορούν να χωριστούν στις παρακάτω κατηγορίες:

### **Απώλεια βάρους με δίαιτα**

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, που θα βοηθήσει και στην εύρεση της σωστής λύσης, είναι να εντοπιστούν οι αιτίες που την δημιούργησαν. Το πιο συνηθισμένο από τα αίτια της παχυσαρκίας είναι η πρόσληψη με το φαγητό μεγαλύτερου αριθμού θερμίδων, απ' αυτές που χρειάζεται το άτομο για τις ημερήσιες ανάγκες του, αφού η επιπλέον αυτή ενέργεια αποθηκεύεται ως λίπος.

Η πρόσληψη περισσότερων θερμίδων συμβαίνει είτε γιατί τα παχύσαρκα άτομα καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φαγητού, είτε γιατί τρώνε φαγητά με πολλές θερμίδες, δηλαδή πλούσια σε λίπος και υδατάνθρακες ενώ κατά κανόνα η σωματική άσκηση είναι ελλιπής. Συνεπάγεται λοιπόν ότι η σωστή διατροφή, η δίαιτα, αποτελεί την κατ' εξοχήν μέθοδο για την απώλεια βάρους.

Η προτεινόμενη δίαιτα θα πρέπει να είναι μεν μειωμένων θερμίδων αλλά ταυτόχρονα θα πρέπει να περιέχει όλα τα θρεπτικά συστατικά και στην κατάλληλη αναλογία για την συντήρηση του οργανισμού. Δηλαδή η δίαιτα συνεπάγεται και υγιεινή διατροφή για να μην αποβεί επικίνδυνη για την υγεία.

Το θέμα της δίαιτας γίνεται πιο πολύπλοκο στις μέρες μας μιας και έχουν προστεθεί προτεινόμενες, πολύ συχνά επιστημονικά αναξιόπιστες δίαιτες, που υπόσχονται:

- άμεσα και θεαματικά αποτελέσματα και
- επιτυχία με πολύ λίγη προσπάθεια.

Άλλες πάλι δίαιτες διακρίνουν τα τρόφιμα σε «κακά» και «καλά» με συνέπεια να απαγορεύουν κάποια τρόφιμα ενώ επιτρέπουν την λήψη σε υψηλές ποσότητες άλλων τροφίμων.

Τέτοιες δίαιτες είναι ανεπαρκείς, με βραχυπρόθεσμα μόνο αποτελέσματα και συνήθως επιβλαβείς για την υγεία.

Γενικά, έχει αποδειχθεί ότι η μόνη μέθοδος για επιτυχή και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, που να μην θέτουν και σε κίνδυνο την υγεία του ασθενούς είναι η ισορροπημένη διατροφή υπό την εποπτεία του διαιτολόγου και του γιατρού, όταν αυτό αναγκαίο.

### **Απώλεια βάρους με την βοήθεια φαρμακευτικών σκευασμάτων**

Εκτός από τις δίαιτες εφαρμόζεται και φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Τα φάρμακα αυτά δρουν κυρίως με δύο τρόπους: α) ελαττώνουν την ποσότητα της προσλαμβανόμενης τροφής είτε με κατασταλτικά όρεξης, είτε εμποδίζοντας μερικά την απορρόφηση της προσλαμβανόμενης τροφής από τον γαστρεντερικό σωλήνα και β) αυξάνουν τον μεταβολισμό.

### **Απώλεια βάρους με χειρουργικές επεμβάσεις**

Από το 1970 και μετά ξεκίνησε να αναπτύσσεται η χειρουργική της παχυσαρκίας και στις μέρες μας πλέον έχει σημειώσει μεγάλη επιτυχία. Οι επιπλοκές και η θνησιμότητα έχουν περιοριστεί σε μεγάλο βαθμό και έχει ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις για τη παχυσαρκία είναι οι εξής:

Γαστρικό Bypass κατά Rouxen-Y

Γαστρικό Bypass κατά Rouxen-Y μακράς έλικας

Λαπαροσκοπικό γαστρικό Bypass κατά Rouxen-Y

Χολοπαγκρεατική παράκαμψη κατά Scopinao

Χολοπαγκρεατική εκτροπή κατά Rouxen-Y

Χολοπαγκρεατική εκτροπή με 12δακτυλική παράκαμψη

Λαπαροσκοπική περίδεση στομάχου με ρυθμιζόμενο ελαστικό δακτύλιο (Laparoscopic Gastric Band)

Κάθετη ενισχυμένη γαστροπλαστική κατά Mc Lean (διαμερισματοποίηση)

Λαπαροσκοπική γαστροπλαστική Magenstrasse-Mill με ή χωρίς γαστρεκτομή

Λαπαροσκοπική ενισχυμένη γαστροπλαστική

Γαστρικός βηματοδότης (πειραματική ακόμα μέθοδος)

Υπήρξαν και άλλες απόπειρες χειρουργικών επεμβάσεων, οι οποίες όμως γρήγορα εγκαταλείφθηκαν γιατί αποδείχτηκαν επικίνδυνες. Σε αυτές ανήκει και η μέθοδος των «εντερικών αναστομώνσεων», όπου ένωναν χειρουργικά την αρχή του εντέρου με το τέλος του με αποτέλεσμα οι τροφές που έτρωγε το παχύσαρκο άτομο να μην απορροφούνται και έτσι αδυνατίζε.

Μετά τον πρώτο ενθουσιασμό, όμως, η εμφάνιση σωρείας επιπλοκών στο μεγαλύτερο μέρος των χειρουργημένων, οδήγησε σε σταδιακή εγκατάλειψη αυτής της μεθόδου. Οι χειρουργικές επεμβάσεις αυτού του

τύπου δεν εγκαταλείφθηκαν εντελώς αλλά αντικαταστάθηκαν από επεμβάσεις στο στομάχι.

Και σε αυτή την περίπτωση, οι διάφορες τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν δεν ήταν ιδανικές.

Αργότερα το «ενδογαστρικό μπαλόνι» έδωσε πολλές ελπίδες και εφαρμόστηκε ακόμα και από νοσοκομεία που θεωρούνται πηγές για την ιατρική έρευνα και γνώση. Ήταν πραγματικά μέθοδος ακίνδυνη, αναίμακτη και ανώδυνη. Ωστόσο, απεδείχθη αναποτελεσματική και έτσι δεν εφαρμόζεται πλέον.

Μία άλλη μέθοδος, με ευτυχώς «μικρή ζωή», ήταν η «περίδεση των σιαγόνων» με σύρμα προκειμένου να περιοριστεί η δυνατότητα διανοίξεως του στόματος και μάσησης προκειμένου το άτομο να μπορεί να τραφεί μόνο με υδαρείς τροφές, συνήθως γάλα.

Παρόλο που υπήρξαν πολλές ατυχείς προσπάθειες και διαψεύστηκαν πολλά ελπιδοφόρα μηνύματα όσον αφορά την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας τα τελευταία 25 χρόνια οι στρατηγικοί στόχοι παραμένουν οι ίδιοι, έχει αλλάξει όμως η τακτική στη θεραπεία της παχυσαρκίας (6).

Γενικά μπορούμε με βεβαιότητα να πούμε ότι οποιαδήποτε μέθοδος ή συνδυασμός μεθόδων και αν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για να χάσει κάποιος βάρος, είναι απαραίτητο να υπάρχει συνεχής επαγρύπνηση για να σταθεροποιηθεί η νέα αυτή κατάσταση. Πρέπει δηλαδή ο ασθενής μετά την επιτυχή έκβαση της προσπάθειάς του να χάσει βάρος, να υιοθετήσει νέες συνήθειες στη ζωή του όπως σωστή διατροφή και σωματική άσκηση.

### **Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>**

## Νευροενδοκρινικός μηχανισμός (ρύθμιση) της όρεξης και του κορεσμού.

### **Εισαγωγή**

Επειδή η πρόσληψη τροφής είναι ζωτικής σημασίας για τον άνθρωπο ο οργανισμός μας έχει αναπτύξει ένα πολύ αποτελεσματικό και πολύπλοκο σύστημα ρύθμισης που ενεργοποιεί το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού ώστε να μπορεί να εξασφαλίζεται το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού μας.

Συνέπεια της εξασφάλισης του ενεργειακού ισοζυγίου είναι να παραμένει σταθερό το σωματικό βάρος. Για την επιτυχία αυτού του στόχου πρέπει βραχυπρόθεσμα συστήματα που ειδοποιούν για το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού, να επικοινωνούν με συστήματα που παρακολουθούν τα ενεργειακά αποθέματα και τις ανάγκες του οργανισμού.

Το γεγονός δε ότι η διάθεση για φαγητό συνοδεύεται επιπλέον και από ένα αίσθημα ευφορίας, «ηδονής», σημαίνει ότι στην διαδικασία όρεξης-κορεσμού εμπλέκονται και υψηλότερες λειτουργίες του εγκεφάλου.

Σε αυτό το πολύπλοκο σύστημα ρύθμισης κεντρικό ρόλο παίζει ο υποθάλαμος. Ο υποθάλαμος γενικά αποτελεί το κέντρο επικοινωνίας του εγκεφάλου με το σώμα.

Έτσι και στην διαδικασία ρύθμισης της πρόσληψης τροφής είναι ο αποδέκτης των μηνυμάτων. Αυτά τα μηνύματα προκαλούνται είτε από εξωτερικά ερεθίσματα όπως οπτικές εικόνες, οσμές, γεύσεις κλπ. είτε από εσωτερικά ερεθίσματα όπως η πληρότητα του στομάχου, η κατάσταση των αποθεμάτων λίπους, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα κλπ (7).

Ήδη καθοριστικά πειράματα των δεκαετιών 1940 και 1950 κατάφεραν να εντοπίσουν στον υποθάλαμο περιοχές που είναι υπεύθυνες για το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού. Αποδείχτηκε ότι βλάβες στην έξω υποθαλαμική περιοχή καταστέλλουν την πείνα (Anand und Brobeck 1951), ενώ τραυματισμοί στους υποθαλαμικούς πυρήνες έσω κοιλιακό, παρακοιλιακό και έσω ραχιαίο είχε ως αποτέλεσμα την υπερφαγία (Duggan und Booth 1986).

Με βάση αυτά τα δεδομένα κατέληξαν οι επιστήμονες στο συμπέρασμα ότι στην έξω υποθαλαμική περιοχή βρίσκεται το κέντρο της όρεξης ενώ στους υποθαλαμικούς πυρήνες έσω κοιλιακό, παρακοιλιακό και έσω ραχιαίο το κέντρο του κορεσμού (Stellar 1954). Στα επόμενα χρόνια εντοπίστηκαν και άλλες περιοχές του υποθαλάμου που παίζουν σπουδαίο ρόλο στη διαδικασία της πρόσληψης τροφής **(8)**.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής επιτυγχάνεται μέσω τριών βασικών σταδίων:

- Παραγωγή μηνυμάτων από την περιφέρεια και μεταφορά τους στο ΚΝΣ, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος (ορμόνες) ή μέσω νευρικών οδών.
- Λήψη και επεξεργασία των μηνυμάτων από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου.
- Απόκριση του εγκεφάλου μέσω ανάπτυξης συγκεκριμένης συμπεριφοράς δηλ. διέγερση της επιθυμίας για πρόσληψη τροφής ή αναστολή αυτής της επιθυμίας.

Σε περιπτώσεις παχυσαρκίας παρουσιάζεται διατάραξη του ενεργειακού ισοζυγίου. Το πολύπλοκο σύστημα της ενεργειακής ομοιόστασης σταδιακά απορυθμίζεται και τα μηνύματα της βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης ρύθμισης του κορεσμού δεν γίνονται πλήρως αντιληπτά.

Σκοπός της φαρμακευτικής αντιμετώπισης αυτής της κατάστασης είναι να επέμβει στο διαταραγμένο ρυθμιστικό σύστημα της πρόσληψης τροφής και να αποκαταστήσει κατά το δυνατόν την βλάβη. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού απαραίτητη είναι η πλήρης κατανόηση και αποσαφήνιση αυτού του μηχανισμού σε μοριακό επίπεδο.

Βασικά οι έρευνες αυτές στηρίζονται κυρίως σε μελέτες σε πειραματόζωα όπου με την χορήγηση εξωγενώς αγωνιστών/ανταγωνιστών για την αναστολή ή ενεργοποίηση συγκεκριμένων υποδοχέων ή με πειράματα σε ζώα με γενετικά τροποποιημένα γονίδια καταγράφουν τις παρατηρήσεις και βγάζουν συμπεράσματα για τον τρόπο λειτουργίας αυτού του πολύπλοκου μηχανισμού της πρόσληψης τροφής.

### **3.1 Περιφερικά μηνύματα**

Στα μηνύματα που μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας (χημικά μηνύματα) ανήκουν οι ορμόνες: **γκρελίνη, λεπτίνη, ινσουλίνη, χολοκυστοκινίνη (CCK), όμοια με την γλυκαγόνη πεπτίδια GLP-1 και GLP-2 και η οικογένεια του νευροπεπτιδίου PYY(3-36).**

Ενώ στα περιφερειακά μηνύματα που μεταφέρονται μέσω νευρικών οδών ανήκουν εκτός από τα οπτικά, οσφρητικά, γευστικά κλπ. ερεθίσματα, η **διάταση (πληρότητα) του στομάχου.**

#### **3.1.1 Γκρελίνη**

Η γκρελίνη (ghrelin, ακρονύμιο του αγγλικού Growth Hormone Release Inducing) είναι ορμόνη πεπτιδικής φύσεως που αρχικά παράγεται ως προπροορμόνη με 117 αμινοξέα και κατόπιν μετατρέπεται στην ενεργή μορφή με 28 αμινοξέα. Στο μόριό της περιέχει μια υδροξυλική ομάδα στο αμινοξύ σερίνη – το οποίο βρίσκεται στη τρίτη θέση – και η οποία ακετυλιώνεται από το n-οκταϊνικό οξύ. Ο **Banks** και οι συν. (9)

επέτυχαν να αποδείξουν ότι η διαβατότητα της γκρελίνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού οφείλεται αφενός στην αλληλουχία των αμινοξέων και αφετέρου στο οκταϊνικό οξύ.

Έχει βρεθεί ότι η γκρελίνη παράγεται κυρίως στο στομάχι, από νευροενδοκρινικά κύτταρα, τα οποία βρίσκονται στο θόλο του στομάχου, και από εκεί απεκκρίνεται στην κυκλοφορία όπως αποδείχθηκε μετά από γαστρεκτομή (Kojima et al 1999) (**10**) ή μετά από χειρουργείο γαστρικού by-pass, όπου τα επίπεδα της γκρελίνης μειώθηκαν στο 35% σε σχέση με τα φυσιολογικά επίπεδα (**11**).

Παραγωγή της γκρελίνης σε μικρότερες ποσότητες έχει παρατηρηθεί στον υποθάλαμο και την υπόφυση και σε ελάχιστες ποσότητες σε άλλες περιοχές του γαστρεντερικού συστήματος (πάγκρεας, λεπτό και παχύ έντερο, νεφρά), στον πλακούντα, στους όρχεις στους πνεύμονες και σε περιοχές του ανοσοποιητικού συστήματος (**11, 12, 13, 14**).

Υποδοχείς της γκρελίνης συναντάμε σε όλο τον οργανισμό που σημαίνει ότι η δράση της είναι πολυποίκιλη. Στην ακετυλίωση του υδροξυλίου της σερίνης από το οκτάνιο οφείλεται και η δυνατότητα της γκρελίνης να συνδέεται με τον υποδοχέα των ευοδωτικών (secretagogues) πεπτιδίων (GHS-R) με αποτέλεσμα να αυξάνεται η έκκριση της αυξητικής ορμόνης.

Η διεγερτική δράση της γκρελίνης στην παραγωγή της αυξητικής ορμόνης είναι η σημαντικότερη που έχει παρατηρηθεί. Πιθανολογείται δε ότι η έκκριση γκρελίνης μαζί με την μελατονίνη ενεργοποιεί την έκκριση χολοκυστοκινόνης. (**14, 15**).

Η γκρελίνη, ουσιαστικά, είναι ένα ορεξιογόνο σήμα από το γαστρεντερικό σύστημα προς τον εγκέφαλο και αποδείχθηκε τόσο στα τρωκτικά όσο και στους ανθρώπους ότι υψηλά επίπεδα γκρελίνης



χορηγούμενης εξωγενώς προκαλεί σταθερή αύξηση της πρόσληψης τροφής, που οδηγεί στην αύξηση του σωματικού βάρους **(16)**.

Η έγχυση γκρελίνης σε ημερήσια βάση σε ποντίκια επί δύο εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους κατά 13,9% ως συνέπεια της μείωσης του μεταβολισμού του λίπους (Tschöp et al., 2000 **(17)**).

Επιπρόσθετα αποδείχθηκε ότι η ενδογενής παραγωγή γκρελίνης στα ποντίκια κατά την πείνα αυξάνεται και μετά από την πρόσληψη τροφής ελαττώνεται. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε και στους ανθρώπους: Σε μια μελέτη από τους Cummings et al 2004, μια 24-ωρη παρακολούθηση των επιπέδων γκρελίνης πλάσματος σε 10 υγιή άτομα έδειξε αύξηση στα επίπεδα της ορμόνης αμέσως πριν από κάθε γεύμα και μείωση σε πολύ χαμηλά επίπεδα εντός μίας ώρας μετά το φαγητό **(18)**.

Επειδή η έκκριση της γκρελίνης έχει άμεση σχέση με το ερέθισμα για την πρόσληψη της τροφής είναι επόμενο η έκκριση της να υφίσταται σημαντικές διακυμάνσεις καθ' όλη την διάρκεια της ημέρας, με τις κορυφώσεις να προηγούνται της πρόσληψης τροφής.

Η ποσότητα γκρελίνης που εμφανίζεται στο πλάσμα είναι αυξημένη σε καταστάσεις αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου και μειώνεται όταν το ισοζύγιο είναι θετικό – παχυσαρκία **(19)**. Είναι ακόμη ενδιαφέρον ότι, εάν συγκρίνει κάποιος τις ημερήσιες διακυμάνσεις των επιπέδων της γκρελίνης στο πλάσμα, σε παχύσαρκα και λεπτόσωμα άτομα, διαπιστώνει ότι η προγευματική αύξηση είναι, αντίθετα από ότι αναμενόταν, μικρότερη στα παχύσαρκα απ' ό,τι στα λεπτόσωμα άτομα, η δε μεταγευματική μείωση στα παχύσαρκα άτομα είναι, όπως αναμενόταν, σχεδόν αμελητέα, γεγονός που προφανώς οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη τροφής και τη διατήρηση της παχυσαρκίας **(20)**.

Είναι επίσης παράδοξο ότι αντίθετα τα επίπεδα γκρελίνης στο αίμα είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη βάρους σώματος: Η έκκριση γκρελίνης είναι αυξημένη στην ανορεξία και την καχεξία και μειωμένη

στην παχυσαρκία, Tschöp et al., 2001 (**21**) και επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια με την επαναφορά στο ιδανικό βάρος σώματος.

Επιπλέον η γκρελίνη επηρεάζει το ισοζύγιο γλυκόζης και ινσουλίνης. Ενδοφλέβια χορήγηση γκρελίνης ανεβάζει σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης ενώ αντίθετα ελαττώνονται τα επίπεδα της ινσουλίνης, Broglio et al, 2001 (**22**).

Μία άλλη μελέτη απέδειξε ότι ενδοφλέβια έγχυση γκρελίνης σε ανθρώπους επιφέρει αύξηση της συγκέντρωσης κορτιζόνης και προλακτίνης στο πλάσμα Takaya et al., 2000 (**23**).

Εκτός της δράσης της στον μηχανισμό της όρεξης και στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης ασκεί πολλαπλές δράσεις σε διάφορα συστήματα του οργανισμού όπως καρδιαγγειακό, σύστημα ενδοκρινών αδένων, νευρικό παρασυμπαθητικό, αναπαραγωγικό και πεπτικό σύστημα.

### **3.1.2 Λεπτίνη**

Η λεπτίνη (παράγεται από την ελληνική λέξη λεπτός) ανήκει στις πρωτεϊνικής φύσεως ορμόνες και ανακαλύφθηκε το 1994 από τον μοριακό βιολόγο Jeffrey Friedman (**24**).

Εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό στην κυκλοφορία, περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ασκεί την δράση της στον υποθάλαμο όπου υπάρχουν εξειδικευμένοι υποδοχείς της. Όσο μεγαλύτερα είναι τα αποθέματα λίπους τόσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα. Έτσι μπορούμε να πούμε ότι η λεπτίνη αποτελεί ένα (και μέχρι στιγμής το βασικότερο) μακροπρόθεσμο μήνυμα που συμμετέχει στην κεντρική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής.

Η ανακάλυψή της αρχικά δημιούργησε μεγάλη αισιοδοξία όσον αφορά την αντιμετώπιση του προβλήματος της παχυσαρκίας. Και αυτό γιατί οι πρώτες παρατηρήσεις ενδυνάμωσαν τις υπόνοιες για την σχέση αυτής της ορμόνης με την παχυσαρκία. Πειράματα που έγιναν σε ποντίκια που

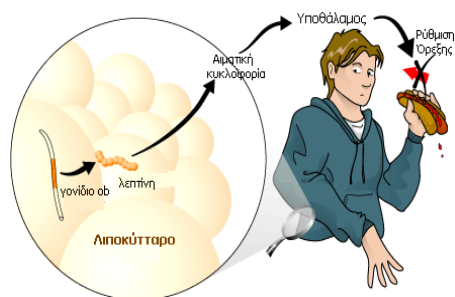
τους έλλειπε λόγω μετάλλαξης το γονίδιο για την παραγωγή της λεπτίνης (ob gene) παρουσίασαν όπως αναμενόταν έντονη παχυσαρκία.

Δυστυχώς η υπόθεση δεν επιβεβαιώθηκε στην περίπτωση του ανθρώπου. Η έλλειψη λεπτίνης οδηγεί μεν και στον άνθρωπο σε αυξημένο αίσθημα πείνας με συνέπεια την αυξημένη πρόσληψη τροφής, η περίσσεια όμως λεπτίνης δεν οδηγεί κατ' ανάγκη σε ελάττωση της όρεξης.

Σε μία μικρή μόνο υποομάδα παχύσαρκων ατόμων (5-10%) τα επίπεδα της λεπτίνης είναι σχετικώς μειωμένα, σχετιζόμενα πιθανώς με διαταραχές στη σύνθεση της λεπτίνης, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των παχύσαρκων ατόμων παρουσιάζει αντίθετα από το αναμενόμενο υψηλά επίπεδα λεπτίνης στο αίμα.

Πιθανολογείται ότι συμβαίνει κάτι ανάλογο με τον διαβήτη: οι υποδοχείς της λεπτίνης έχουν χάσει λόγω χρόνιας υπερδραστηριοποίησης εν μέρει ή εξ' ολοκλήρου την ευαισθησία τους στην λεπτίνη (λεπτινοαντοχή) **(25)**.

Υποδοχείς της λεπτίνης υπάρχουν όμως και σε περιφερικούς ιστούς, υποδεικνύοντας σημαντικές δράσεις της ορμόνης και στην περιφέρεια όπως π.χ. στον σχηματισμό αιμοσφαιρίων και αιμοφόρων αγγείων, στο αναπαραγωγικό σύστημα κλπ. Επιπλέον η λεπτίνη αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης **(26)**.



[http://www.scq.ubc.ca/wp-content/uploads/2006/08/leptinpathway\\_a.jpg](http://www.scq.ubc.ca/wp-content/uploads/2006/08/leptinpathway_a.jpg)

### 3.1.3 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και ως περιφερειακή ορμόνη ενημερώνει το ΚΝΣ για τα ενεργειακά αποθέματα στον οργανισμό. Υποδοχείς της ινσουλίνης υπάρχουν σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Άμεση χορήγηση ινσουλίνης σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου σε ζώα έχει ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη πρόσληψη τροφής και την απώλεια βάρους, αναστολή δε της δράσης της ινσουλίνης, π.χ. με την χορήγηση αντισωμάτων οδηγεί σε αντίθετα αποτελέσματα (27). Η ινσουλίνη μαζί με την λεπτίνη αποτελούν τα μόνα μακροπρόθεσμα μηνύματα κορεσμού που έχουν εντοπισθεί μέχρι σήμερα.

#### **3.1.4 Χολοκυστοκινίνη (CCK)**

Η χολοκυστοκινίνη (CCK) ανήκει στις ορμόνες πεπτιδικής φύσεως, ελευθερώνεται από τον βλεννογόνο του δωδεκαδακτύλου κατά την διάρκεια πρόσληψης τροφής και προκαλεί το αίσθημα του κορεσμού. Η παραγωγή της ενεργοποιείται από την απελευθέρωση μετά την πέψη στο αίμα, θρεπτικών συστατικών όπως λιπαρά οξέα και αμινοξέα (28). Από φυσιολογικής άποψης η έκκριση CCK διεγείρεται επιπρόσθετα από τις συσπάσεις της χοληδόχου κύστης καθώς και από τα παγκρεατικά ένζυμα. Έχουν αποδειχθεί χαμηλά επίπεδα χολοκυστοκινίνης στην νευρική βουλιμία και εμφανώς ψηλότερα επίπεδα από τα κανονικά στην νευρική ανορεξία (29).

Στον υποθάλαμο έχουν εντοπισθεί υποδοχείς χολοκυστοκινίνης οι οποίοι φαίνεται ότι ενεργοποιούνται μέσω πολυποίκιλων αλληλεπιδράσεων με άλλους νευροδιαβιβαστές όπως ντοπαμίνη, σεροτονίνη και γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) (30).

#### **3.1.5 Όμοια με την γλυκαγόνη πεπτίδια GLP-1 και GLP-2**

Τα πεπτίδια GLP-1, GLP-2 παράγονται από τα L-κύτταρα του ειλεού και του παχέος εντέρου. Είναι προϊόντα του γονιδίου της γλυκαγόνης που στα μεν α-παγκρεατικά κύτταρα διασπάται σε γλυκαγόνο στα δε L-κύτταρα υδρολύεται σε GLP-1 και GLP-2 (31). Εκκρίνεται μετά την πρόληψη τροφής και διεγείρει το αίσθημα του κορεσμού (32). Το πεπτίδιο GLP-1 αλληλεπιδρά με την λεπτίνη και την CCK. Στις δράσεις του GLP-2 ανήκουν κυρίως η επιβράδυνση της κένωσης του στομάχου, αναστολή της έκκρισης των γαστρικών υγρών και ενεργοποίηση της εντερικής μεταφοράς της γλυκόζης (33).

### **3.1.6 Οικογένεια του νευροπεπτιδίου PYY (3-36)**

Παράγεται στον γαστρεντερικό σωλήνα και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος μετά τα γεύματα (34). Έγχυση PYY(3-36) σε άτομα με κανονικό βάρος και παχύσαρκα οδήγησε σε εμφανή μείωση της πρόσληψης τροφής, έως και 30% (35, 36).

### **3.1.7 Διάταση του στομάχου**

Μια σειρά από μελέτες έχει αποδείξει ότι η αύξηση του όγκου του στομάχου αποτελεί έναν σημαντικό διεγέρτη του αισθήματος του κορεσμού με συνέπεια την λήξη πρόσληψης τροφής (37). Αυτό επιτυγχάνεται με δύο ομάδες υποδοχέων που έχουν εντοπιστεί στο στομάχι: υποδοχείς (μηχανοϋποδοχείς) που ενεργοποιούνται από την πληρότητα του στομάχου και υποδοχείς που ενεργοποιούνται μέσω της παρουσίας θρεπτικών συστατικών (χυμοϋποδοχείς).

Τα μηνύματα μεταφέρονται με νευρικές διεγέρσεις κατά μήκος του πνευμονογαστρικού νεύρου (αυτόνομο νευρικό σύστημα) στον εγκέφαλο και μειώνουν την ένταση της πείνας μας (38). Φαίνεται όμως ότι μόνα τους αυτά τα μηνύματα δεν είναι επαρκή για να οδηγήσουν στην αίσθηση

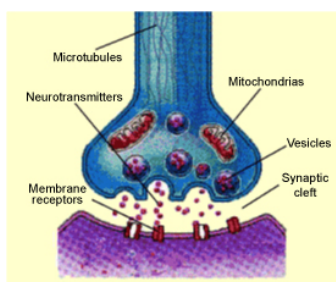
του κορεσμού. Ίσως δρουν συνεργικά με άλλους παράγοντες όπως π.χ. χολοκυστοκινίνη (39).

## 3.2 Διαδικασία αποκωδικοποίησης των περιφερικών μηνυμάτων

### 3.2.1 Νευροδιαβιβαστές

Τα περιφερικά μηνύματα αφού μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ή νευρικών οδών φτάσουν στο ΚΝΣ εκεί πρέπει να γίνει η ‘αποκωδικοποίησή’ τους. Για τον σκοπό αυτό στις περιοχές του εγκεφάλου που συμμετέχουν στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής παράγονται ουσίες που ‘μεταφράζουν’ και μεταφέρουν τις πληροφορίες από το ένα νευρικό κύτταρο στο άλλο μέσω των συνάψεων.

Οι ουσίες αυτές ονομάζονται **νευροδιαβιβαστές** και από χημικής απόψεως ανήκουν κυρίως στις μονοαμίνες, τα αμινοξέα ή τα πεπτίδια (**νευροπεπτίδια**). Τους νευροδιαβιβαστές τους διακρίνουμε σε **ορεξιογόνους**, που διεγείρουν την όρεξη και **ανορεξιογόνους**, που αναστέλλουν την όρεξη.



Σχηματική παράσταση του τρόπου δράσης των νευροδιαβιβαστών

[thebrain.mcgill.ca/flash/i/i\\_01/i](http://thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_01/i)

Η λίστα των νευροδιαβιβαστών που συμμετέχουν σε αυτή την διαδικασία συνεχώς μεγαλώνει καθώς πρόκειται για διεργασίες που δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί και η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη.

Από τις μέχρι τώρα γνωστές ουσίες που δρουν ως νευροδιαβιβαστές σπουδαιότερες είναι οι εξής:

### **3.2.1.1 Νευροδιαβιβαστές με ορεξιογόνο δράση**

#### **Νευροπεπτίδιο Y (NPY)**

Αποτελείται από 36 αμινοξέα, παράγεται στην περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα (ARC) του υποθαλάμου και είναι το πιο καλά μελετημένο ορεξιογόνο πεπτίδιο με μεγάλη δραστηριότητα **(40)**. Κεντρική χορήγηση οδηγεί σε ταχεία αύξηση της πρόσληψης τροφής με επακόλουθη αύξηση του βάρους.

Είναι ήδη γνωστοί έξι υποδοχείς του από τους οποίους ο Y-1 και ο Y-5 έχουν το πιο ισχυρό αποτέλεσμα **(41)**.

#### **γ-αμινοβουτυρικό οξύ ( GABA)**

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ παράγεται από γλουταμινικό οξύ στον υποθάλαμο. Αποτελεί τον πιο συχνά απαντώμενο νευροδιαβιβαστή στο ΚΝΣ. Πειράματα σε ποντίκια απέδειξαν ότι διεγείρει την αίσθηση της πείνας **(42)**.

#### **Αγκούτι-σχετιζόμενο πεπτίδιο (AGRP)**

Αποτελείται από 136 αμινοξέα, παράγεται επίσης στο ARC, έχει ορεξιογόνο δράση και ανταγωνίζεται την ανορεξιογόνο δράση της α-διεγερτικής των μελανοκυττάρων ορμόνης ( $\alpha$ -MSH). i.c.v. έγχυση διεγείρει την όρεξη για μια εβδομάδα ενώ αντίστοιχη χορήγηση NPY έχει αποτελεσματικότητα μόνο για λίγες ώρες **(43)**.

#### **Melanin-concentrating-hormone (MCH)**

Υπάρχουν ενδείξεις για την ορεξιογόνο δράση της αλλά δεν είναι ακόμα πλήρως επιβεβαιωμένες **(44)**.

### **Ορεξίνες Α και Β**

Οι ορεξίνες Α και Β παράγονται στην έξω και στην ραχιαία περιοχή του υποθαλάμου. Έχει αποδειχθεί ότι οι ορεξίνες συμμετέχουν στην διέγερση της όρεξης όχι όμως τόσο δραστικά όσο το NPY. Ταυτόχρονα αυξάνουν και την αφύπνιση. Σε πειράματα σε ζώα η απενεργοποίηση τους οδηγεί σε νεκροληψία **(45)**.

### **Γαλανίνη**

Η γαλανίνη ελευθερώνεται από διαφορετικές περιοχές του υποθαλάμου και έχει συνεργική δράση με το NPY. Επίσης η συγκέντρωσή της αυξάνεται σε περιόδους νηστείας και επηρεάζεται από την λεπτίνη **(46)**.

### **Ενδογενή οπιοειδή**

Τα οπιοειδή γενικά αυξάνουν την όρεξη. Στα ενδογενή οπιοειδή ανήκουν πολλές ουσίες όπως β-ενδορφίνη, δυνορφίνη και εγκεφαλίνη. Η β-ενδορφίνη (το όνομα προέρχεται από σύμπτυξη των λέξεων **ενδο**γενής και **μορφίνη**) είναι προϊόν της διάσπασης της προοπιομελανοκορτίνης, (POMC), συμμετέχει εκτός από την ρύθμιση της όρεξης στην αίσθηση του πόνου (αναλγησία) και στην αίσθηση ευφορίας **(47)**.

### **Ενδογενή κανναβοειδή**

Κανναβοειδή ονομάζονται ψυχοδραστικές ουσίες που προέρχονται από το φυτό ινδική κάνναβις. Στην ανακάλυψη των ενδογενών κανναβοειδών οδήγησε ο εντοπισμός των υποδοχέων CB1 στο ΚΝΣ και CB2 στην



περιφέρεια. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι χορήγηση λεπτίνης οδηγεί σε ελάττωση της συγκέντρωσής τους (**48**). Η αναστολή των υποδοχέων CB1 σε τρωκτικά με διαταραγμένη σηματοδότηση της λεπτίνης οδηγεί σε μείωση της λήψης τροφής, στοιχείο ενδεικτικό του δυνητικού ρόλου των ενδοκανναβινοειδών στην υποθαλαμική ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης.

### **3.2.1.2 Νευροδιαβιβαστές με ανορεξιογόνο δράση**

#### **α-Μελανοκορτίνη (α-MSH)**

Η α-μελανοκορτίνη είναι όπως και η β-ενδορφίνη προϊόν διάσπασης της POMC. Η παραγωγή της αυξάνεται σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και ελαττώνεται σε αρνητικό. Οι νευρώνες που παράγουν την πρόδρομο POMC βρίσκονται μαζί με CART (Cocain and Amphetamin-regulierendes Transkript) στην περιοχή του τοξοειδούς πυρήνα (ARC) του υποθαλάμου (**48**). Η α-MSH διεγείρει τον υποδοχέα MC-4 και έχει παρατηρηθεί ότι μεταλλάξεις του σε ανθρώπους έχουν οδηγήσει σε υπερφαγία (**49**).

#### **Cocain and Amphetamin-regulierendes Transkript (CART)**

Το CART-πεπτίδιο ελευθερώνεται μαζί με το POMC. Έγχυση του CART αναστέλλει τη πρόσληψη τροφής. Η παραγωγή του διεγείρεται από την λεπτίνη. Πειράματα απέδειξαν ότι το CART διεγείρει την παραγωγή των ανορεξιογόνων πεπτιδίων CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) και TRH (Thyreotropin-releasing-Hormon). Μελέτες επίσης απέδειξαν ότι το CART-πεπτίδιο αμέσως ή εμμέσως διεγείρει την απελευθέρωση ντοπαμίνης από τους νευρώνες. Από παλιότερα ήταν γνωστή η διέγερση της παραγωγής ντοπαμίνης από την ανορεξιογόνο αμφεταμίνη (**50**).

## **Ντοπαμίνη**

Η ντοπαμίνη είναι παράγωγο του αμινοξέος L-τυροσίνη και αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν στην σύνθεση της αδρεναλίνης. Είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής του αισθήματος ευφορίας/αμοιβής που συνοδεύει και σχετίζεται μεταξύ των άλλων και με την πρόσληψη τροφής. Οι μέχρι στιγμής μελέτες δεν έχουν αποδείξει συσχετισμό καταστάσεων βουλιμίας ή ανορεξίας με την συγκέντρωση ντοπαμίνης **(51)**.

## **Σεροτονίνη**

Η σεροτονίνη (5-HT) συναντάται σε όλους τους ζώντες οργανισμούς. Στα θηλαστικά, όπως ο άνθρωπος, βρίσκεται κατά 90% στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου. Στις περιφερικές δράσεις της σεροτονίνης ανήκουν η συμμετοχή της στην καρδιακή λειτουργία (αποκλίσεις της συγκέντρωσης της σεροτονίνης στο αίμα οδηγούν σε καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες) και στην ρύθμιση της λειτουργίας των λείων μυϊκών ινών του εντέρου **(52)**.

Στο ΚΝΣ η σεροτονίνη ως νευροδιαβιβαστής παίζει σπουδαίο ρόλο στην ρύθμιση φυσιολογικών διεργασιών που σχετίζονται με την συμπεριφορά του ατόμου. Σε αυτές τις διεργασίες ανήκουν η ρύθμιση του ύπνου, της θερμοκρασίας και της πρόσληψης τροφής ενώ πιθανολογείται ότι συντελεί και στην αίσθηση ευφορίας.

Η σεροτονίνη αποτελεί έναν από τους καλύτερα μελετημένους νευροδιαβιβαστές στις διαταραχές πρόσληψης τροφής και παρουσιάζει ανορεξιογόνο δράση **(50)**.

Η σεροτονίνη δεν μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό: αυτό σημαίνει ότι η σεροτονίνη που δρα στο ΚΝΣ παράγεται εκεί από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Συνολικά στο ΚΝΣ παράγεται μόνο 1-

2% της συνολικής ποσότητας σεροτονίνης που βρίσκεται στον οργανισμό.

Στο ΚΝΣ η σεροτονίνη παράγεται στους νευρώνες και ελευθερώνεται στις συνάψεις. Κατόπιν με την βοήθεια της Na/K-ΑΤΡάσης επαναπροσλαμβάνεται από τους νευρώνες και αδρανοποιείται, οπότε και σταματά η δράση της (**53**).

### **3.2.1.3 Νοραδρεναλίνη**

Η νοραδρεναλίνη ανήκει σε μια ξεχωριστή ομάδα αφού μπορεί να δράσει και ως ορεξιγόνο και ως ανορεξιγόνο, ανάλογα με ποιους υποδοχείς συνδέεται. Ορεξιγόνο δράση έχει όταν συνδέεται με τους υποδοχείς α1 και ανορεξιγόνο δράση όταν συνδέεται με τους υποδοχείς α2 (**50**).

Έχει αγγειοσυσπαστική δράση στα αγγεία του δέρματος και των σπλάγχων, και με τον τρόπο αυτό αυξάνει τόσο τη συστολική, όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση (α1 δράση).

Συναντάται τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Είναι γνωστό ότι επίσης συμμετέχει στην ρύθμιση του συναισθήματος. Η δραστηριότητα πολλών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στηρίζεται στην παρεμπόδιση επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης από τον προσυναπτικό νευρώνα (**50**).

### **3.2.2 Ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από το ΚΝΣ**

Η ενσωμάτωση και η επεξεργασία των περιφερειακών μηνυμάτων γίνεται όπως ήδη αναφέρθηκε στον υποθάλαμο, ο οποίος έχει μηχανισμούς ‘υποδοχής, και ‘ανάγνωσης’ τόσο των περιφερειακών μηνυμάτων όσο και των μηνυμάτων από ανώτερα τμήματα του εγκεφάλου.

Στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (ARC) η πρόσληψη τροφής ρυθμίζεται από δύο συστήματα νευρώνων με ανταγωνιστική δράση **(54)**. Η μία ομάδα συνθέτει το νευροπεπτίδιο Y (NPY) και το αγκούτι-σχετιζόμενο πεπτίδιο (AGRP), που διεγείρουν την όρεξη. Η άλλη ομάδα αποτελείται από νευρώνες που παράγουν τα πεπτίδια POMC (Proopiomelanocortin) και CART (cocaine- and amphetamine-regulated transcript), που καταστέλλουν την όρεξη. Επακόλουθο είναι οι δύο αυτές ομάδες να ενεργοποιούνται διαφορετικά από περιφερειακά μηνύματα:

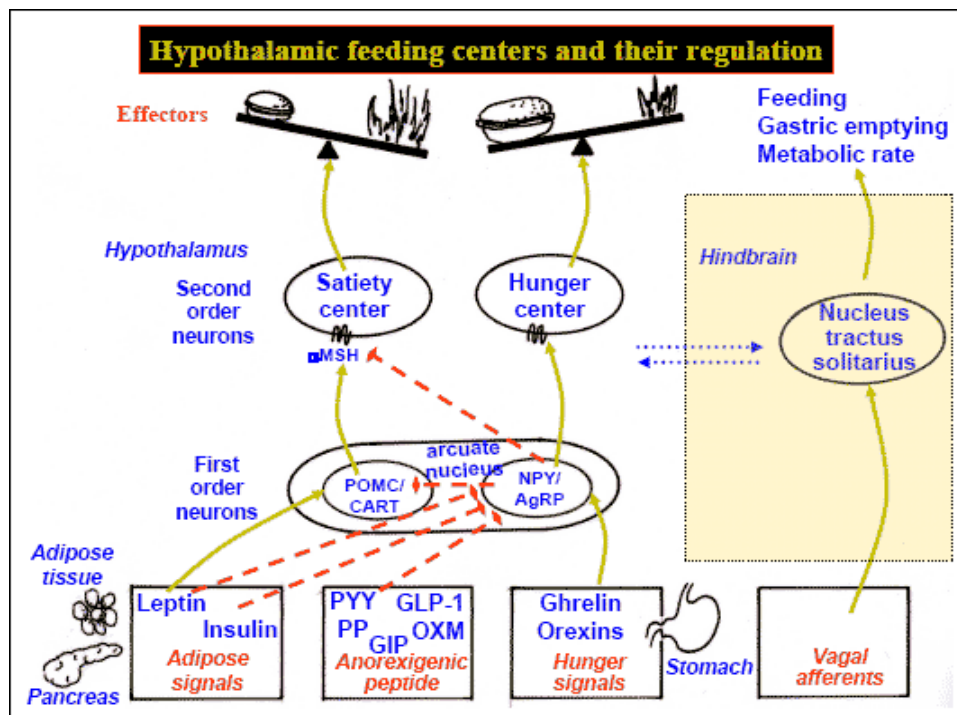
Έτσι λοιπόν κατά την βραχυπρόθεσμη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής ελευθερώνεται από το τοίχωμα του στομάχου, όταν δεν περιέχει τροφή, γκρελίνη η οποία διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και διεγείρει την δράση των νευρώνων AGRP/NPY οι οποίοι ελευθερώνουν ουσίες που διεγείρουν την έκκριση της MCH και των ορεξινών A και B. Με αυτό τον τρόπο διεγείρεται το πνευμονογαστρικό νεύρο και ενεργοποιείται ο γαστρεντερικός σωλήνας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση του αισθήματος της πείνας το οποίο είναι ανάλογο της συγκέντρωσης της γκρελίνης **(55)**.

Κατά την διάρκεια της πρόσληψης της τροφής η διάταση του στομάχου διεγείρει την έκκριση της χολοκυστοκινίνης (CKK) από τον δωδεκαδάκτυλο. Μέσω της ενεργοποίησης νευρικών απολήξεων η δράση των νευρώνων AGRP/NPY αναστέλλεται με αποτέλεσμα την αίσθηση του κορεσμού. Η αίσθηση του κορεσμού εντείνεται και από την έκκριση μετά το φαγητό του πεπτιδίου PYY(3-36) το οποίο επίσης αναστέλλει την δράση των νευρώνων AGRP/NPY **(56)**.

Για την μακροπρόθεσμη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου υπεύθυνη είναι η λεπτίνη. Σε 'καλές εποχές' το σωματικό λίπος αυξάνεται. Η συγκέντρωση της λεπτίνης αυξάνεται επίσης και η υποθαλαμική ρύθμιση μετατοπίζεται προς την ελάττωση της πρόσληψης τροφής

αναστέλλοντας την δράση των νευρώνων AGRP/NPY και ενεργοποιώντας τους νευρώνες α-MSH/CART.

Σε περιόδους πείνας ελαττώνεται μαζί με το σωματικό λίπος και η συγκέντρωση της λεπτίνης με αποτέλεσμα την διέγερση της διάθεσης για πρόσληψη τροφής. Παρόμοια συμπεριφορά έχει και η ινσουλίνη. Σε όλη αυτή την διαδικασία επεμβαίνουν στην ρύθμιση της όρεξης και άλλα νευροπεπτίδια είτε διεγερτικά όπως κανναβοειδή και γαλανίνη, είτε ανασταλτικά όπως η σεροτονίνη.

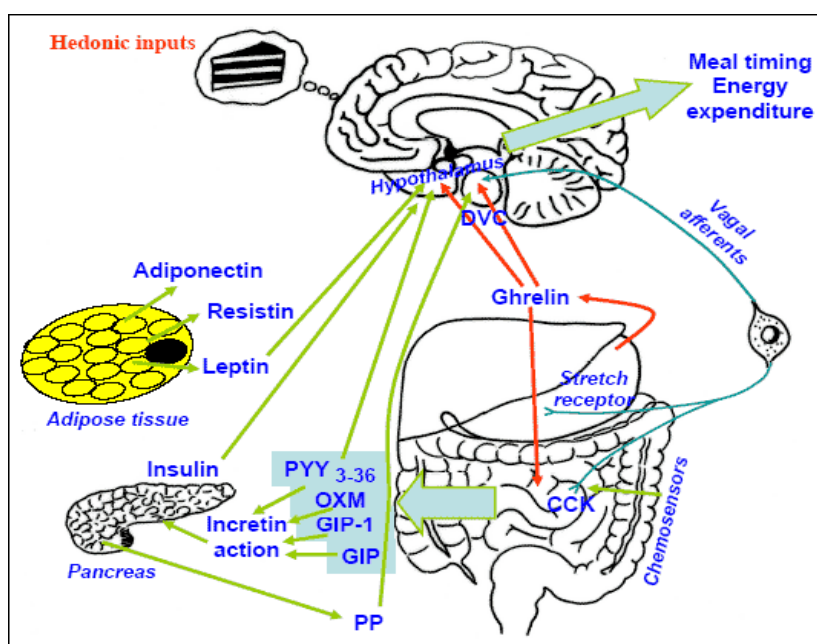


Υποθαλαμικά κέντρα και περιφερειακά μηνύματα πείνας και κορεσμού. Original article P.C. Konturek1, M. Czesnikiewicz-Guzik2, W. Bielanski3, S.J. Konturek3 INVOLVEMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN NEUROHORMONAL CONTROL OF FOOD INTAKE ([www.jpp.krakow.pl/.../1106\\_s5/gfx/rys0505.gif](http://www.jpp.krakow.pl/.../1106_s5/gfx/rys0505.gif))

Παράλληλα με την μηχανιστική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής μέσω των νευροδιαβιβαστών υπάρχει και ένα σύστημα 'ανταμοιβής'. Έτσι η πρόσληψη τροφής σε κατάσταση πείνας συνοδεύεται και από αισθήματα

ευφορίας που προκαλούνται από την αύξηση της συγκέντρωσης ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα του εγκεφάλου (Nucleus accumbens, NA) (57).

Η αύξηση της συγκέντρωσης της ντοπαμίνης είναι αποτέλεσμα της ενεμέρωσης του επικλινούς πυρήνα, NA, από τα νευροπεπτίδια MCH/ορεξίνες. Η «κινητήριος δύναμη» που οδηγεί τον άνθρωπο στην πρόσληψη τροφής είναι ακριβώς αυτό το αίσθημα ευφορίας και όχι η ικανοποίηση της πείνας. Πειράματα σε ζώα έχουν επιβεβαιώσει αυτή την παρατήρηση: γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα που το σύστημα «ανταμοιβής» ήταν ανενεργό πέθαναν από ασιτία λόγω της έλλειψης ενδιαφέροντος για πρόσληψη τροφής (57).



Σχηματική παράσταση της παραγωγής και μεταφοράς των περιφερειακών μηνυμάτων ([www.jpp.krakow.pl/.../articles/03\\_article.html](http://www.jpp.krakow.pl/.../articles/03_article.html))

Συμπερασματικά οι μέχρι τώρα γνώσεις στην κατανόηση των συστημάτων ρύθμισης της πρόσληψης της τροφής μας οδηγούν σε μια

πιο σφαιρική αντιμετώπιση του προβλήματος της παχυσαρκίας αφού τελικά αποδεικνύεται ότι η εναρμόνιση του ενεργειακού ισοζυγίου σε ένα παχύσαρκο άτομο προϋποθέτει μελέτη του ενδοκρινολογικού περιγράμματος, της εγκεφαλικής λειτουργίας, του αυτόματου νευρικού συστήματος και της ψυχικής κατάστασης του ατόμου.

## **Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>**

### **Φαρμακοθεραπεία**

#### **Ιστορική αναδρομή - Εισαγωγή**

Από ιστορικής άποψης τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας ήταν οι θυρεοειδείς ορμόνες, καθώς αυξάνουν τον μεταβολισμό. Η εφαρμογή αυτής της θεραπείας άρχισε το 1893 και συνεχίστηκε μέχρι τον 2<sup>ο</sup> παγκόσμιο πόλεμο οπότε και εγκαταλείφθηκε λόγω των πολλών παρενεργειών. Ακολούθησε η ανάπτυξη δύο άλλων φαρμάκων: της δινιτροφαινόλης και της δεξτροαμφεταμίνης.

Η δινιτροφαινόλη προκαλεί αύξηση του μεταβολισμού ελαττώνοντας την ενέργεια που παράγεται κατά την οξειδωτική φωσφορυλίωση (μη συζευγμένη οξειδωτική φωσφορυλίωση, uncoupling oxidative phosphorylation) (**58**). Η συσχέτιση της λήψης της με την ανάπτυξη

καταρράκτη και νευροπάθειας οδήγησε γρήγορα στην απόσυρσή της **(59)**.

Η δεξτροαμφεταμίνη ανήκει στην ομάδα των αμφεταμινών. Οι αμφεταμίνες αυξάνουν την συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών ντοπαμίνης, σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης στις συνάψεις των νευρικών κυττάρων του ΚΝΣ. Αυτό έχει ως συνέπεια την πρόκληση του αισθήματος ευφορίας.

Ως παράπλευρη δράση παρατηρείται όμως και η αναστολή του αισθήματος της πείνας καθώς αυτοί οι νευροδιαβιβαστές εμπλέκονται στον νευροενδοκρινικό μηχανισμό πείνας / κορεσμού. Έτσι στα μέσα της δεκαετίας του 1930 παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση αμφεταμινών είχε ως παρενέργεια την ελάττωση του βάρους.

Αυτή η παρατήρηση έχει βαρύνουσα σημασία μιας και ήταν η απαρχή της σύνδεσης του υποθαλάμου με την ρύθμιση της πείνας (Strominger und Brobeck, 1953) **(58)**. Η ίδια όμως η χρήση αμφεταμινών για την απώλεια βάρους δεν είχε συνέχεια καθώς οι αμφεταμίνες οδηγούν γρήγορα σε ψυχική και σωματική εξάρτηση **(60)**.

Οι συνεχείς πρόοδοι στην αποσαφήνιση της πολύπλοκης διαδικασίας που συντηρεί το ενεργειακό ισοζύγιο στον άνθρωπο είναι επόμενο να οδηγήσουν τις έρευνες στην παρασκευή νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση του προβλήματος της παχυσαρκίας.

Η φαρμακευτική θεραπεία κατά της παχυσαρκίας είναι συνήθως βοηθητική σε ασθενείς που δεν μπορούν χωρίς βοήθεια ιατρική να επιτύχουν το επιθυμητό βάρος μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής και των διαιτητικών συνήθειών τους.

Μπορεί όμως να είναι και επιβεβλημένη σε περιπτώσεις που η παχυσαρκία οφείλεται σε παθολογικούς λόγους. Σε περιπτώσεις δηλαδή που υπάρχει διαταραχή στην ενδοκρινολογική ρύθμιση της πρόσληψης τροφής.



Αυτά τα φάρμακα είναι αποδεκτά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων για χρήση σε παχύσαρκους ασθενείς με ΔΜΣ 30kg/m<sup>2</sup> ή μεγαλύτερο και σε υπέρβαρους ασθενείς με ΔΜΣ 27kg/m<sup>2</sup> ως 29,9kg/m<sup>2</sup> που έχουν και τουλάχιστον ένα παράγοντα κινδύνου συνδεδεμένο με την παχυσαρκία

Τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας ταξινομούνται με βάση τον μηχανισμό δράσης τους σε δύο μεγάλες ομάδες:

1. Φάρμακα που δρουν στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και καταστέλλουν την πείνα ή εντείνουν το αίσθημα του κορεσμού και
2. Φάρμακα που διαφοροποιούν την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών **(61)**.

#### **4.1 Φάρμακα ανορεξιογόνα - κατασταλτικά της όρεξης**

Τα φάρμακα αυτής της ομάδας στοχεύουν στην αύξηση της συγκέντρωσης ανορεξιογόνων νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις των νευρικών κυττάρων. Επειδή όμως οι ανορεξιογόνοι νευροδιαβιβαστές (σεροτονίνη, νοραδρεναλίνη, ντοπαμίνη κλπ) εμπλέκονται και σε πολλές άλλες φυσιολογικές λειτουργίες που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα, το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό, το ΚΝΣ κ.ά. κάθε τροποποίηση της συγκέντρωσής τους συνοδεύεται από πολλές και συχνά σοβαρές παρενέργειες.

Η κυριότερη από αυτές είναι η ενεργοποίηση αισθημάτων ευφορίας που οδηγεί σε εξάρτηση. Άλλωστε τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται ως αντικαταθλιπτικά και η χρήση τους για απώλεια βάρους επιτρέπεται μόνο για μικρά χρονικά διαστήματα.

##### **4.1.1 Σιμπουτραμίνη (Reductil, Meridia)**

Αρχικά η σιμπουτραμίνη ε χορηγείτο ως αντικαταθλιπτικό όπου και παρατηρήθηκε ως παράπλευρη δράση η ελάττωση του αισθήματος της πείνας (**62**). Είναι το πρώτο φάρμακο που εγκρίθηκε για την παχυσαρκία (1998, ΗΠΑ) μετά από έρευνες και ανεπιτυχείς κλινικές δοκιμές για πάνω από τρεις δεκαετίες (**63**).

### **Μηχανισμός δράσης**

Η σιμπουτραμίνη δρα ανασταλτικά στην επαναπρόσληψη σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης και συγκεκριμένα απενεργοποιεί τους υποδοχείς που σχετίζονται με την ανορεξιογόνο δράση και των δύο νευροπεπτιδίων. Σε μεγάλες δόσεις αναστέλλει και την επαναπρόσληψη ντοπαμίνης. Η μεγίστη αναλογία αναστολής επαναπρόσληψης είναι: νοραδρεναλίνη 73%, σεροτονίνη 54% και ντοπαμίνη 16%.

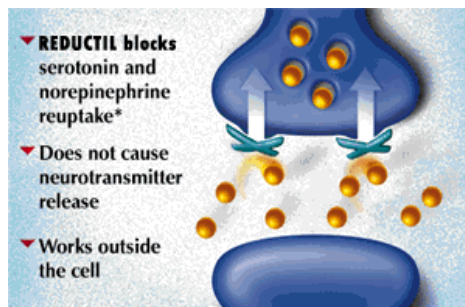
Η αναστολή της επαναπρόσληψης έχει ως συνέπεια την παρατεταμένη ανορεξιογόνο δράση που οδηγεί στην ελάττωση του αισθήματος της πείνας και κατά συνέπεια στην ελάττωση του σωματικού βάρους (**64**).

Οι νευροδιαβιβαστές σεροτονίνη (5HT), νοραδρεναλίνη (NE) και ντοπαμίνη ανήκουν στην κατηγορία των μονοαμινών.

Γενικά οι φαρμακευτικές ουσίες που ενισχύουν την δράση των μονοαμινών το επιτυγχάνουν με τρεις κύριους μηχανισμούς δράσης:

- Διέγερση της απελευθέρωσης μονοαμινών από τις νευρικές απολήξεις.
- Αναστολή της μονοαμινοοξειδάσης (MAO), του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τον καταβολισμό των μονοαμινών.
- Αναστολή της επαναπρόσληψης των μονοαμινών.

Η δράση της σιμπουτραμίνης περιορίζεται αποκλειστικά στην αναστολή επαναπρόσληψης και όχι στην αύξηση της σύνθεσης/απελευθέρωσης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ότι η σιμπουτραμίνη δεν προκαλεί σωματική ή ψυχική εξάρτηση (**65**).



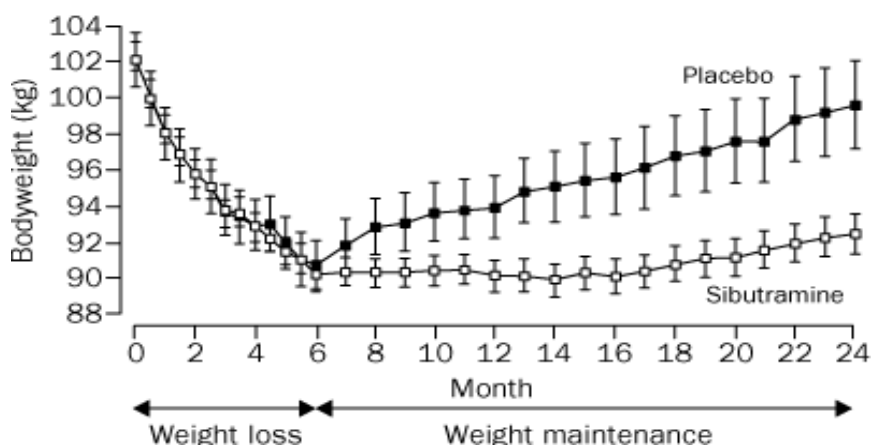
Σχηματική παράσταση του μηχανισμού δράσης της σιμπουτραμίνης  
[reductilslimmingpills.blogspot.com](http://reductilslimmingpills.blogspot.com)

## Μεταβολισμός

Η σιμπουτραμίνη απορροφάται αποτελεσματικά από το πεπτικό σύστημα και υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου (first-pass effect) για τον σχηματισμό των ενεργών μεταβολιτών. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450-(CYP)-3A4. Στο πλάσμα ανιχνεύονται τέσσερις μεταβολίτες οι οποίοι σχηματίζονται μετά από διαδοχική απομεθυλίωση, υδροξυλίωση και σύζευξη. Η απέκκριση γίνεται κυρίως με τα ούρα κατά 77% **(64)**.

## Κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητα - παρενέργειες

Η απώλεια βάρους με την χορήγηση της σιμπουτραμίνης έχει επιβεβαιωθεί με 11 κλινικές μελέτες με σιμπουτραμίνη και placebo οι οποίες διήρκεσαν από 12 έως 52 εβδομάδες και οι δόσεις κυμάνθηκαν από 1 έως 30 mg σε μία δόση ημερησίως. Η απώλεια βάρους ήταν σημαντική και ανάλογη της δόσης. Ανάλυση των δεδομένων οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που χάνουν τουλάχιστον δύο κιλά στις τέσσερις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας έχουν μεγάλες πιθανότητες να επιτύχουν σημαντική απώλεια βάρους μακροπρόθεσμα με την δεδομένη δόση.



Διατήρηση της απώλειας βάρους με σιμπουτραμίνη και placebo

([www.obesity-news.com](http://www.obesity-news.com))

Οι κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η λήψη σιμπουτραμίνης δεν επηρεάζει την συγκέντρωση σακχάρου, λιπιδίων και ουρικού οξέος στο αίμα των ασθενών. Θεραπεία με δόσεις σιμπουτραμίνης από 5 έως 20 mg ημερησίως ανεβάζει κατά μέσο όρο την πίεση του αίματος από 1 έως 3 mm Hg και του παλμούς 4-5 ανά λεπτό **(64)**.

Η σιμπουτραμίνη όπως ήδη αναφέρθηκε δεν προκαλεί ψευδαισθησιογόνο ή ευφορική δράση, οπότε και δεν υπάρχει ο κίνδυνος εξάρτησης.

Οι κυριότερες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν σε δείγμα 2068 ασθενών **(64)** :

Πονοκέφαλος	30,3%
Ξηροστομία	17,2%
Ανορεξία	13%
Δυσκοιλιότητα	11,5%
Ρινίτιδα	10,2%
Φαρυγγίτιδα	10%
Αύξηση της όρεξης	8,7%
Ζαλάδα	7%

Νευρικότητα	7%
Ναυτία	6%

Λόγω του ηπατικού μεταβολισμού αλλά και της αποβολής μεγάλου ποσοστού του φαρμάκου μέσω των νεφρών αντενδείκνυται η χορήγηση του φαρμάκου σε άτομα με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

### **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα**

Η ταυτόχρονη χορήγηση της σιμπουτραμίνης με φάρμακα που επίσης μεταβολίζονται από το ένζυμο CYP3A4 θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή διότι μπορεί να προκληθεί αύξηση των συγκεντρώσεων σιμπουτραμίνης στο πλάσμα με αποτέλεσμα να έχουμε εντονότερη εμφάνιση τυχόν παρενεργειών.

Φάρμακα που αναστέλλουν το CYP3A4, οπότε και ενισχύεται η δράση της σιμπουτραμίνης είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η τρολεανδομυκίνη και η κυκλοσπορίνη .

Φάρμακα που επάγουν το CYP3A4 είναι η ριφαμπικίνη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η δεξαμεθαζόνη και μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση της σιμπουτραμίνης στο πλάσμα.

Η σιμπουτραμίνη δεν πρέπει να συγχρηγείται με αντικαταθλιπτικά, αναστολείς MAO, δυϊδροεργοταμίνη, λίθιο, τρυπτοφάνη.

Η ταυτόχρονη χρήση περισσότερων φαρμάκων που αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αλληλεπιδράσεις . Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **σύνδρομο σεροτονίνης** και μπορεί να παρατηρηθεί σπάνια επί ταυτόχρονης χρήσης ενός εκλεκτικού αναστολέα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) και ορισμένων φαρμάκων κατά της ημικρανίας ή σε περίπτωση

ταυτόχρονης χρήσης δύο εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση πχ. εφεδρίνη **(66)**.

Η συνταγογράφηση σιμπουτραμίνης σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά πρέπει να γίνεται με προσοχή .

Η χορήγηση εφάπαξ δόσεων σιμπουτραμίνης ταυτόχρονα με οινόπνευμα δεν προκαλεί μείωση της γνωσιακής ή της ψυχοκινητικής απόδοσης.

Πάντως ως γενικός κανόνας η κατανάλωση οινοπνεύματος δεν είναι συμβατή με τα διαιτητικά μέτρα που συνιστώνται κατά τη θεραπεία **(64)**.

Αφ' ότου επετράπη η κυκλοφορία της σιμπουτραμίνης (Reductil, Meridia στην USA) δεν είχε σταματήσει η δημόσια κριτική για τον συσχετισμό ωφέλειες/επικινδυνότητα από την χρήση του φαρμάκου.

Το υπουργείο Υγείας της Ιταλίας είχε αποσύρει τον Μάρτιο του 2002 την σιμπουτραμίνη από την αγορά κατόπιν καταγγελιών για σοβαρές παρενέργειες κυρίως υπέρταση και απαίτησε από τις ανάλογες υπηρεσίες φαρμάκου της Ευρωπαϊκής Ένωσης να επανεξετάσουν τις δράσεις και τις παρενέργειες του φαρμάκου.

Από τον Αύγουστο του 2002 το φάρμακο επανακυκλοφορησε στην Ιταλία μετά από την επανεξέτασή του από την ΕΕ και την γνωμάτευση ότι τα πλεονεκτήματα του φαρμάκου υπερτερούν κατά πολύ των μειονεκτημάτων του. Η συνταγογράφηση του φαρμάκου έκτοτε επιτρεπόταν στην Ιταλία μόνο από καρδιολόγους, παθολόγους και ενδοκρινολόγους γιατρούς.

Η απόφαση αυτή της Ιταλίας ανάγκασε τις ανάλογες υπηρεσίες φαρμάκου της Ευρωπαϊκής Ένωσης να επανεξετάσουν τις δράσεις του φαρμάκου με νέες μελέτες. Σύμφωνα με αυτή την απόφαση η παρασκευάστρια εταιρία υποχρεώθηκε να κάνει νέες μελέτες για τις επιπτώσεις του φαρμάκου στο καρδιαγγειακό σύστημα **(67)**.

Αποτέλεσμα αυτών των ερευνών ήταν η αναστολή της σιμπουτραμίνης στις 22 Ιανουαρίου το 2010 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό φαρμάκων **(68)** .

#### **4.1.2 Fluoxetine (Prozac)**

Το Fluoxetine ανήκει στα πιο συχνά χορηγούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Η άδεια κυκλοφορίας του δόθηκε για πρώτη φορά το 1986 στο Βέλγιο και το 1988 εγκρίθηκε η κυκλοφορία του στις ΗΠΑ από το FDA. Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το Fluoxetine όπως και άλλα ανάλογα φάρμακα (flunoxamine, sertraline, και citalopram) βοηθούν στον περιορισμό των βουλιμικών επεισοδίων **(69)**. Έτσι η άδεια κυκλοφορίας του Fluoxetine έχει δοθεί για κατάθλιψη και νευρική βουλιμία αλλά όχι για την απώλεια βάρους.

#### **Μηχανισμός δράσης**

Η κύρια δράση του Fluoxetine είναι ανάλογη της σιμπουτραμίνης με την διαφορά ότι αναστέλλει αποκλειστικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης στο ΚΝΣ. Σε μεγάλες δόσεις μπορεί το Fluoxetine να αναστείλει την επαναπρόσληψη και της νοραδρεναλίνης **(70)**.

#### **Κλινικές μελέτες-αποτελεσματικότητα**

Το Fluoxetine έχει μελετηθεί με κλινικές δοκιμές από το 1977. Συνολικά έχουν πάρει μέρος 1000 ασθενείς σε 9 κλινικές μελέτες για την δράση του Fluoxetine ως φαρμακευτικό μέσο για την απώλεια βάρους. Για την επίτευξη αυτού του σκοπού η δόση (60 mg) ήταν μεγαλύτερη από τη δόση που χορηγείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης (20mg).

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 48 έτη και η μέση τιμή του BMI ήταν 35.5 kg/m<sup>2</sup>.

Στις 7 από τις 9 μελέτες η χορήγηση του φαρμάκου συνοδευόταν από δίαιτα. Η απώλεια βάρους κυμαινόταν από 0.90 kg μέχρι 9.1 kg (71)

### **Μεταβολισμός**

Το Fluoxetine μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά (97,5%) από το ενζυματικό σύστημα CYP 2D6 και CYP 3A4 στον ενεργό μεταβολίτη Norfluoxetin με υψηλό χρόνο υποδιπλασιασμού (μέχρι 16 ημέρες). Το υπόλοιπο 2,5% αποβάλλεται από τα νεφρά (72).

### **Παρενέργειες**

Το Fluoxetine μεταβολίζεται στον ενεργό μεταβολίτη Norfluoxetin με υψηλό χρόνο υποδιπλασιασμού (μέχρι 16 ημέρες) από το ενζυματικό σύστημα CYP2D6 και CYP3A4 το οποίο μεταβολίζει και άλλα φάρμακα (72).

Η ταυτόχρονη χορήγηση λοιπόν και άλλων φαρμάκων πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή όχι μόνο για το χρονικό διάστημα που χορηγείται η Fluoxetine αλλά και όσο διάστημα παραμένει στο πλάσμα του αίματος ο ενεργός μεταβολίτης.

Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται με την αυξημένη συγκέντρωση σεροτονίνης στο ΚΝΣ.

Οι συνηθέστερες είναι:

Κεφαλαλγίες, αϋπνίες, νευρικότητα, ανησυχία στον ύπνο, κόπωση και υπνηλία.

### **4.1.3 Phentermine – Diethylpropion (Tenuate) - Mazindol (Mazanor, Sanorex)**

Οι φαρμακευτικές ουσίες Phentermine και Diethylpropion παρουσιάζουν τόσο από χημική όσο και από φαρμακολογική άποψη μεγάλη συγγένεια



με τις αμφεταμίνες. Το Mazindol δεν παρουσιάζει μεν χημική συγγένεια με τις αμφεταμίνες έχει όμως ανάλογη φαρμακολογική δράση.

Οι **αμφεταμίνες** είναι συνθετικές ουσίες που φαίνεται αυξάνουν την συγκέντρωση των νευροδιαβιβαστών νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης στις νευρικές συνάψεις με δύο τρόπους:

1. Διεγείρουν την απελευθέρωση των ενδοκυττάρων αποθεμάτων
2. Αναστέλλουν την επαναπρόσληψή τους

Η αύξηση της συγκέντρωσης της ομάδας αυτής των νευροδιαβιβαστών στον συναπτικό χώρο προκαλεί αυξημένη εγρήγορση, μειωμένη κόπωση, καταστολή της όρεξης και αϋπνία. Αυτές οι διεγερτικές δράσεις στο ΚΝΣ που προκαλούν οι αμφεταμίνες οδήγησαν στο να χρησιμοποιηθούν οι ουσίες αυτές για την θεραπεία της κατάθλιψης, της υπερκινητικότητας στα παιδιά, της ναρκοληψίας και τον έλεγχο της όρεξης.

Η θεραπευτική όμως χρησιμότητα των αμφεταμινών περιορίζεται δραστικά από το γεγονός ότι η χρήση τους οδηγεί σε σωματική και ψυχική εξάρτηση ανάλογη της κοκαΐνης. Η παρατεταμένη δε χρήση οδηγεί σε ανάπτυξη αντοχής στην ευφορική και ανορεξική δράση τους **(60)**.

Οι φαρμακευτικές ουσίες Phentermine και το Diethylpropion φαίνεται ότι διεγείρουν την έκκριση νοραδρεναλίνης και πιθανολογείται και ντοπαμίνης (κυρίως το Phentermine) **(73)**. Το Mazindol αναστέλλει την επαναπρόσληψη νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης και διεγείρει την έκκριση ντοπαμίνης **(73)**.

Οι αρχικές ελπίδες ότι οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες ως συγγενείς των αμφεταμινών θα είχαν μεν τις ευεργετικές δράσεις των αμφεταμινών αλλά δεν θα προκαλούσαν αντοχή και εξάρτηση διαψεύστηκαν στις κλινικές μελέτες που ακολούθησαν.

Χωρίς να έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως οι βιοχημικές διεργασίες στον εγκέφαλο που οδηγούν στην εξάρτηση σε αυτές τις ουσίες, υπάρχουν

ενδείξεις από πειράματα σε ζώα ότι ένας από τους βασικούς παράγοντες που οδηγούν στην εξάρτηση είναι ότι διεγείρουν το ΚΝΣ με αύξηση της έκκρισης ντοπαμίνης και/ή νοραδρεναλίνης και όχι μόνο με αναστολή της επαναπρόσληψής τους (65).

Η ανορεκτική δράση των Phentermine και Diethylpropion έχει διάρκεια από 4 - 6 ώρες και του Mazindol 8-15 ώρες. Η επίδραση δε όλων αυτών των σκευασμάτων υφίστανται μόνο για μερικές εβδομάδες γιατί πολύ γρήγορα αναπτύσσεται ανοχή (73).

Μια επισκόπηση (meta-analysis) των κλινικών δοκιμών με το phentermine (9 κλινικές δοκιμές/178 άτομα), το Diethylpropion (8 κλινικές δοκιμές/297 άτομα) και το Mazidol (26 κλινικές δοκιμές/382 άτομα) έδειξαν κατά μέσο όρο την ίδια περίπτωση απώλεια βάρους (3,0 - 3,5 κιλά) στα άτομα που έπαιρναν το αντίστοιχο φάρμακο χωρίς αλλαγή του διαιτολογίου τους (74).

Τα φάρμακα αυτού του τύπου εκτός του βασικού κινδύνου να προκαλέσουν εξάρτηση έχουν ως παρενέργειες νευρικότητα, αϋπνία, ταχυκαρδία, ανησυχία, αρρυθμίες, υπέρταση, ίλιγγο και πονοκέφαλο. Οι ασθενείς παρουσιάζουν επίσης ξηρό στόμα, ναυτία, εμετό, διάρροια και δυσκοιλιότητα (75).

#### **4.1.4 Bupropion**

##### **Εισαγωγή**

Το Bupropion κυκλοφόρησε ως αντικαταθλιπτικό πρώτη φορά στις ΗΠΑ το 1986. Λίγο διάστημα μετά απεσύρθη από την κυκλοφορία λόγω σοβαρών παρενεργειών. Το 1989 επανήλθε στην κυκλοφορία με χαμηλότερες προτεινόμενες δόσεις. Χρησιμοποιείται επίσης ως βοηθητικό μέσο για την απεξάρτηση από το κάπνισμα. Η απώλεια βάρους που παρατηρήθηκε κατά την θεραπεία με Bupropion οδήγησε σε κλινικές μελέτες που επιβεβαίωσαν αυτή την παρατήρηση (73).

### **Κλινικές μελέτες-αποτελεσματικότητα**

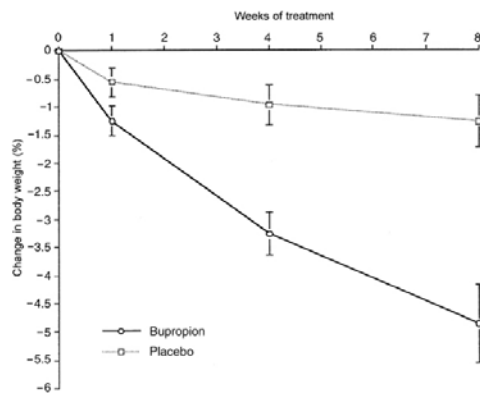
Σε μια μελέτη (**73**) μεταξύ 394 παχύσαρκων ενηλίκων που παρουσίαζαν επίσης και καταθλιπτικά συμπτώματα τους ζητήθηκε να ακολουθήσουν μια διατροφή για 26 εβδομάδες με 500 kcal την ημέρα λιγότερο από συνήθως ενώ ταυτόχρονα χορηγείτο Burproion και placebo. Η ομάδα που έπαιρνε το burproion έχασε κατά μέσον όρο 4,6% του βάρους της, έναντι 1,7% των υπολοίπων.

Για να εξεταστεί αν το Burproion οδηγεί σε απώλεια βάρους μόνο σε περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα κατάθλιψης έγινε και μια μελέτη σε 50 υπέρβαρες γυναίκες που δεν είχαν εμφανίσει συμπτώματα κατάθλιψης.

Οι γυναίκες που συμμετείχαν στην μελέτη έλαβαν Burproion και placebo επί 8 εβδομάδες. Η αρχική δόση ήταν 100 mg ημερησίως και αυξήθηκε σταδιακά μέχρι 200 mg ημερησίως, ενώ ταυτόχρονα είχαν ισορροπημένο διαιτολόγιο 1600 θερμίδων ημερησίως.

Τα άτομα που ανταποκρίθηκαν σε αυτό το στάδιο συνέχισαν το πρόγραμμα για άλλες 16 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν απώλεια βάρους κατά μέσο όρο 4,9% του αρχικού βάρους μετά από τις 8 εβδομάδες και 12,9 % για αυτούς που ακολούθησαν το πρόγραμμα 24 εβδομάδες (**76**).

Η μελέτη αυτή απέδειξε ότι το Burproion έχει θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την απώλεια βάρους και σε άτομα που δεν παρουσιάζουν κατάθλιψη.



OBESITY RESEARCH Vol. 9 No. 9 September 2001 547 (76)

### Μηχανισμός Δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Bupropion δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ακόμη, αλλά φαίνεται πως δρα ως σχετικά ασθενής αναστολέας της επαναπρόσληψης κυρίως νοραδρεναλίνης, και ντοπαμίνης και ελάχιστα της σεροτονίνης (77). Στην αναστολή επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης οφείλεται και η αντικαταθλιπτική δράση του φαρμάκου.

### Μεταβολισμός

Το Bupropion υφίσταται εκτεταμένο first-pass μεταβολισμό και δημιουργεί πολλούς ενεργούς μεταβολίτες. Το μέγιστο της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα παρουσιάζεται δύο ώρες μετά την χορήγηση (73).

### Παρενέργειες

Δεν προκαλεί εξάρτηση. Στις πιο συχνές παρενέργειες του φαρμάκου συμπεριλαμβάνονται νευρικότητα, ξηροστομία, αϋπνία, πονοκέφαλος /ημικρανία, ναυτία και δυσκοιλιότητα.

Στην Ελλάδα ο ΕΟΦ επισημαίνει πως το φάρμακο είναι καλά ανεκτό, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις φαίνεται ότι προκαλεί πόνο στο θώρακα και αύξηση της πίεσης, ενώ σε ποσοστό 0,1% των ατόμων μπορεί να εμφανιστούν σπασμοί.

Οι επιστήμονες τονίζουν ότι οι παρενέργειες του φαρμάκου εμφανίζονται κυρίως σε ανθρώπους που κάνουν κατάχρηση ή αυξημένη χρήση αυτού, γι' αυτό σημειώνεται ότι σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει η δόση να υπερβαίνει τα 300mg ημερησίως.

Εάν παρουσιαστεί έστω και μία φορά σπασμός, ο ασθενής οφείλει άμεσα να διακόψει τη λήψη και να απευθυνθεί στο γιατρό του.

#### **4.1.5 Topiramate**

Το Topiramate παρασκευάστηκε το 1979. Το 2006 πήρε την έγκριση από το FDA. Χορηγείται για την αντιμετώπιση της επιληψίας σε παιδιά και ενήλικες, ως αντικαταθλιπτικό και για τις ημικρανίες. Ως παράπλευρη δράση παρατηρήθηκε η απώλεια βάρους και έτσι άρχισαν έρευνες για την ενδεχόμενη χρήση του στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και κυρίως για την αντιμετώπιση της επεισοδιακής υπερφαγίας (**78**).

Η επεισοδιακή υπερφαγία (Binge Eating Disorder, BED) είναι μια διαταραχή από την οποία πάσχει το 30-40% των παχύσαρκων ατόμων. Χαρακτηρίζεται από κρίσεις λαιμαργίας αλλά και το αίσθημα μεγάλης δυσφορίας και ενοχής εκ των υστέρων.

Οι κρίσεις αυτές εμφανίζονται τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα για περισσότερο από 6 μήνες (Ψυχίατρος-Ψυχοθεραπευτής Δρ. Πανταζής Ιορδανίδης καθηγητής Ψυχολογίας της Διατροφής, ΑΤΕΙ Θεσσαλονίκης).

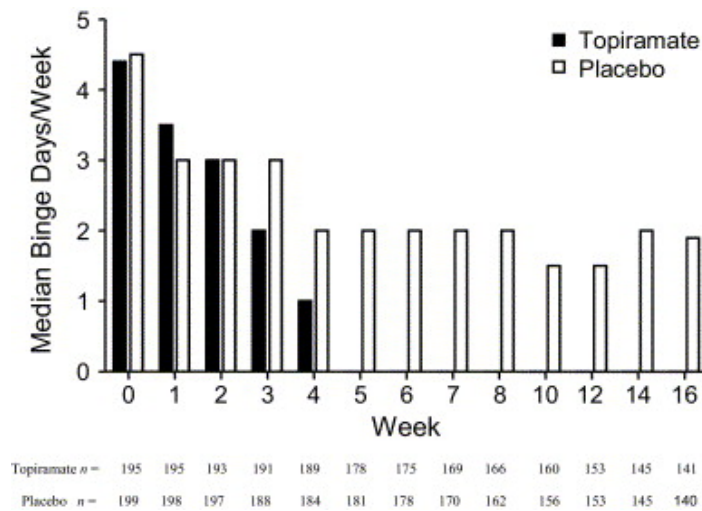
#### **Κλινικές μελέτες-αποτελεσματικότητα**

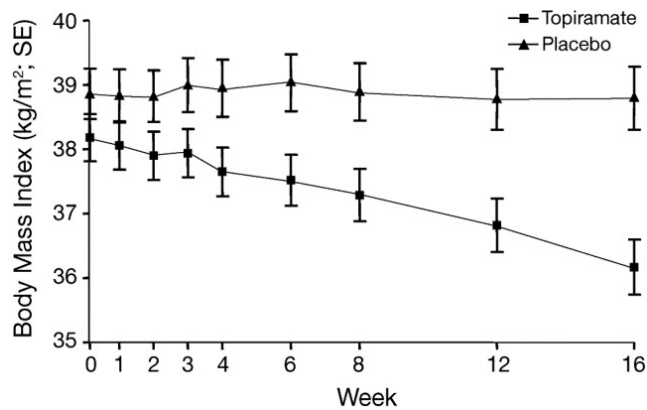
Αφότου παρατηρήθηκε η απώλεια βάρους κατά την χορήγηση του Topiramate διεξήχθησαν πολλές κλινικές μελέτες (**78**). Η πιο πρόσφατη κλινική μελέτη έγινε σε συνεργασία διαφόρων ερευνητικών ομάδων όπως από το Ψυχιατρικό Τμήμα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου

Cincinatti, Ohio, το Εργαστήριο Βιολογικής Ψυχιατρικής του McLean Hospital Belmont και το Ψυχιατρικό Τμήμα της Ιατρικής Σχολής του Harvard, Boston και τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν στο **Biol. Psychiatry 2007; 61:1039-1048.**

Σε αυτή την κλινική μελέτη συμμετείχαν 619 ασθενείς από 18 μέχρι 65 ετών με BMI από 30 -50 kg/m<sup>2</sup> . Από τους ασθενείς 407 Topiramate πήραν και 203 placebo.

Τα αποτελέσματα σύμφωνα με τα διαγράμματα που δημοσιεύτηκαν στο άρθρο επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του Topiramate τόσο στην ελάττωση των επεισοδίων όσο και στην ελάττωση του βάρους;





Οι πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν (σε ποσοστό μεγαλύτερο του 10%) ήταν διαταραχές στην αίσθηση της αφής, κατάθλιψη, διαταραχές μνήμης/συγκέντρωσης, ναυτία, πεπτικές διαταραχές.

### Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του Topiramate δεν έχει επιβεβαιωθεί πλήρως αλλά οι περισσότερες ενδείξεις τείνουν στην άποψη δρα ως ανταγωνιστής του ορεξιγόνου γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) οπότε και επιταχύνει την απενεργοποίησή του (**78**).

### Μεταβολισμός

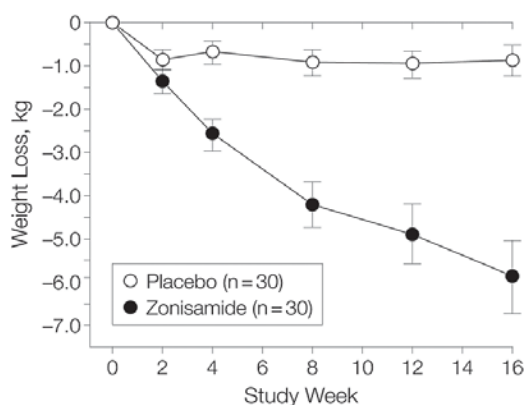
Το Topiramate μετά την χορήγησή του από το στόμα απορροφάται πολύ γρήγορα. Το 70% του φαρμάκου αποβάλλεται από τα ούρα αναλλοίωτο. Το υπόλοιπο μεταβολίζεται και έξι τουλάχιστον μεταβολίτες έχουν εντοπισθεί σε ποσοστό όμως ο καθένας μικρότερο του 5% της χορηγούμενης δόσης.

### 4.1.6 Zonisamide

Το Zonisamide παρασκευάστηκε αρχικά στην Ιαπωνία το 1984 όπου και κυκλοφόρησε ως Excegran. Από το 2000 κυκλοφορεί ως Zonéggran στις ΗΠΑ ως αντιεπιληπτικό φάρμακο. Όπως και στο topiramate, παρατηρήθηκε ως παραπλευρη δράση κατά την χορήγησή του η απώλεια βάρους. Δεν υπάρχουν όμως εκτεταμένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτού του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Μέχρι σήμερα μόνο δύο μελέτες έχουν δημοσιευθεί (**79**).

### Κλινικές μελέτες-αποτελεσματικότητα-παρενέργειες

Η πιο πρόσφατη μελέτη πραγματοποιήθηκε από το ιατρικό κέντρο του Πανεπιστημίου του Ντιούκ με την συμμετοχή 60 ασθενών και έδειξε μια μέση απώλεια βάρους 5,9 κιλών μετά από 16 εβδομάδες της θεραπείας με Zonisamide.



Το Zonisamide ήταν καλά ανεκτό σε αυτή την μελέτη. Μόνο ένας ασθενής διέκοψε την θεραπεία, ενώ οι πιο συχνές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ζαλάδα, ατονία και υπνηλία (**79**). Η πιθανότητα αντοχής και ανάπτυξης εξάρτησης από το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Επειδή δε παρουσιάζει χημική συγγένεια με τις σουλφοναμίδες παρουσιάζεται ανάλογη υπερευαισθησία στο φάρμακο (**80**).



## **Μηχανισμός δράσης**

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Zonisamide δεν είναι γνωστός έχει επιβεβαιωθεί ότι η χορήγηση του φαρμάκου οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων σεροτονίνης και ντοπαμίνης (79).

### **4.1.7 Rimonabant (Acomplia)**

Το Rimonabant είναι η πρώτη φαρμακευτική ουσία που ελαττώνει το αίσθημα της πείνας δρώντας ως εκλεκτικός ανταγωνιστής των ενδοκανναβικών υποδοχέων CB1. Η άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δόθηκε το 2006 στην Μεγάλη Βρετανία και μέχρι το 2008 το Rimonabant είχε εγκριθεί σε 56 χώρες.

Στις ΗΠΑ όμως ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δεν έδωσε ποτέ την έγκριση για την κυκλοφορία του φαρμάκου καθώς είχε κρίνει ότι οι κλινικές μελέτες δεν πιστοποιούν την ασφάλεια του φαρμάκου.

Στις 23 Οκτωβρίου 2008 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) συνέστησε την αναστολή της κυκλοφορίας του Rimonabant (Acomplia) κατόπιν εισήγησης της Επιτροπής για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) ότι οι εκτιμήσεις μετά το πρώτο διάστημα κυκλοφορίας του φαρμάκου είναι ότι τα μειονεκτήματα από την χρήση του υπερτερούν των πλεονεκτημάτων του. Ανάμεσα στις παρενέργειες του φαρμάκου αναφέρθηκαν σοβαρά ψυχιατρικά προβλήματα ακόμη και αυτοκτονίες (81).

## **4.2 Φάρμακα που διαφοροποιούν την απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών**

### **4.2.1 Ορλιστάτη (Xenical)**

Η ορλιστάτη είναι υδρογονωμένο παράγωγο μιας φυσικής ουσίας, της λιποστατίνης, που απομονώθηκε από το βακτηρίδιο *Streptomyces toxytricini*. Η λιποστατίνη δρα ανασταλτικά στην διάσπαση του διατροφικού λίπους.

Η διάθεσή της ορλιστάτης στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει εγκριθεί το 1998 και στις ΗΠΑ από το FDA το 1999. Είναι το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας που δόθηκε ή άδεια διάθεσής του.

### **Μηχανισμός δράσης**

Η ορλιστάτη απενεργοποιεί τις παγκρεατικές και γαστρικές λιπάσες. Τα ένζυμα αυτά βοηθούν στην υδρόλυση των τριγλυκεριδίων της τροφής ελευθερώνοντας λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια, που στη συνέχεια απορροφώνται δια του τοιχώματος του εντερικού επιθηλίου.

Η δράση της αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της απορρόφησης του λίπους της διατροφής σε ποσοστό που εξαρτάται από την χορηγούμενη δόση του φαρμάκου.

Εξαιτίας της ομοιότητας της δομής της ορλιστάτης και των τριγλυκεριδίων, η ορλιστάτη εφαρμόζει ακριβώς στην ενεργό θέση σερίνης των ενζύμων με την οποία συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό.

Η αντίδραση αυτή είναι αναστρέψιμη με πολύ αργό ρυθμό και γι' αυτό υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ανασταλτική δράση της ορλιστάτης δεν μεταβάλλεται για όσο χρόνο τα τριγλυκερίδια διέρχονται μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα.

Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι περίπου το 30% των τριγλυκεριδίων της τροφής παραμένουν άπεπτα και δεν απορροφώνται προκαλώντας ένα πρόσθετο θερμιδικό έλλειμμα στη δίαιτα.

Τα ακέραια τριγλυκερίδια και τα άλλα μη απορροφηθέντα λιπίδια συνεχίζουν την πορεία τους στον γαστρεντερικό σωλήνα και αποβάλλονται από τον οργανισμό (**82**).

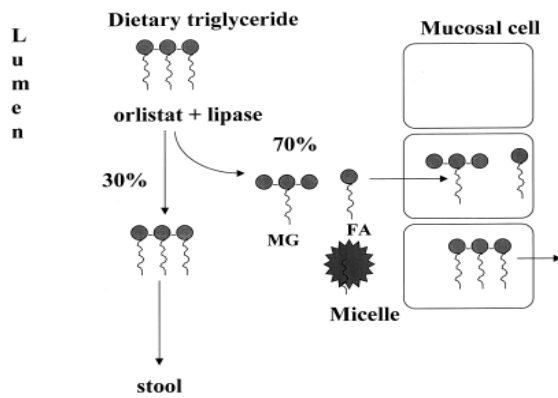
Έτσι παρατηρείται στα άτομα που χορηγείται ορλιστάτη ελάττωση των λιπιδίων του αίματος και της χοληστερόλης **(83)**.

Η ανασταλτική δράση της ορλιστάτης είναι εξαιρετικά εκλεκτική. Η ορλιστάτη έχει μικρή έως ανύπαρκτη επίδραση στα άλλα ένζυμα του γαστρεντερικού σωλήνα ακόμα και όταν οι χορηγούμενες δόσεις είναι 100 φορές υψηλότερες από εκείνες που καταστέλλουν τη δράση της λιπάσης.

Έτσι, η ορλιστάτη δεν αναστέλλει την δράση της αμυλάσης, της θρυψίνης, της χυμοθρυψίνης και των φωσφολιπασών οπότε και δεν παρεμβαίνει στην υδρόλυση και την απορρόφηση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων.

Η δράση της ορλιστάτης περιορίζεται πλήρως στον γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά τη διακοπή λήψεως της ορλιστάτης, η δράση της λιπάσης επανέρχεται ταχέως, λόγω της συνεχούς έκκρισης των ενζύμων από το πάγκρεας.

Επειδή τα λιπαρά οξέα διεγείρουν την έκκριση της χολοκυστοκινίνης (CCK), ορμόνης που προκαλεί το αίσθημα του κορεσμού, είναι αναμενόμενο το ερευνητικό ενδιαφέρον για την συσχέτιση της ορλιστάτης με τα επίπεδα της χολοκυστοκινίνης στο αίμα. Οι πιο πρόσφατες έρευνες επιβεβαιώνουν την ελάττωση των επιπέδων της χολοκυστοκινίνης μετά το γεύμα σε άτομα που τους είχε χορηγηθεί ορλιστάτη **(84)**.



Σχηματική παράσταση του μηχανισμού δράσης της ορλιστάτης (Drugs Today 1999, 35(2): 139 ISSN 1699-3993)

### **Κλινικές μελέτες - αποτελεσματικότητα**

Η Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου και το Ερευνητικό Ινστιτούτο Υγείας της Οττάβα / Καναδά (Health Research Institute, Ottawa, Canada) συνέλλεξε τα αποτελέσματα όλων των κλινικών δοκιμών για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ορλιστάτης από το 1966 μέχρι το 2003 **(85)**.

Σύμφωνα με αυτή την μελέτη έγιναν συνολικά 27 κλινικές δοκιμές. 15 από αυτές με την συμμετοχή 10041 ασθενών διήρκεσαν ένα έτος, τρεις έξι μήνες (658 ασθενείς) και τέσσερις κλινικές δοκιμές μικρού χρονικού διαστήματος (359 ασθενείς).

Σε όλες τις μελέτες παρατηρήθηκε ελάττωση βάρους μεγαλύτερη από αυτή που εμφάνισαν οι ασθενείς που πήραν placebo. Η απώλεια βάρους κυμάνθηκε από 5% μέχρι 10% του αρχικού βάρους. Ενώ παρατηρήθηκε και βελτίωση στις τιμές της HDL, της LDL και των τριγλυκεριδίων.

### **Μεταβολισμός**

Η ορλιστάτη πιθανότατα μεταβολίζεται κυρίως εντός του εντερικού τοιχώματος. Από το ελάχιστο ποσοστό της δόσης που απορροφάται

συστηματικά (δηλ. εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος) προκύπτουν δύο μεταβολίτες M1 και M3 με εξαιρετικά ασθενή δράση αναστολής της λιπάσης (1000 και 2500 φορές λιγότερο από την ορλιστάτη αντίστοιχα) (**86**).

### **Αποβολή**

Περίπου το 97% της χορηγούμενης δόσης αποβάλλεται με τα κόπρανα ενώ το 83% αυτής παραμένει αμετάβλητο. Το σύνολο των σχετιζομένων με την ορλιστάτη ουσιών που αποβάλλονται από τα νεφρά είναι μικρότερο από το 2% της χορηγούμενης δόσης. Ο απαιτούμενος χρόνος για την πλήρη αποβολή του φαρμάκου και των μεταβολιτών του είναι 3-5 ημέρες (**86**).

### **Παρενέργειες**

Επειδή η δράση, ο μεταβολισμός και η αποβολή της ορλιστάτης λαμβάνουν χώρα στο γαστρεντερικό σύστημα η χορήγηση της οδηγεί πολύ συχνά σε γαστρεντερικές διαταραχές οι κυριότερες από τις οποίες είναι: ελαιώδη κόπρανα, διάρροια και μετεωρισμός.

Επιπλέον η ορλιστάτη επηρεάζει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών και ιδιαίτερα της β-καροτίνης και των βιταμινών D και E (**87**).

Επίσης μπορεί να επηρεάσει και την απορρόφηση διάφορων λιπόφιλων φαρμάκων, όπως της κυκλοσπορίνης, αν λαμβάνονται ταυτόχρονα, γι' αυτό αν απαιτείται συγχορήγησή τους πρέπει να μεσολαβεί διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών.

### **4.2.2 Μετφορμίνη**

Η μετφορμίνη είναι ένα φάρμακο για τον έλεγχο στον διαβήτη τύπου II. Ανήκει στα διγουανίδια και δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή

γλυκόζης, κυρίως εμποδίζοντας την νεογλυκογένεση, χωρίς να διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης. Ο ασθενής πολύ συχνά κατά την χορήγηση μετφορμίνης χάνει βάρος (**88**).

Η απώλεια βάρους κατά την χορήγηση της οδήγησε σε μελέτες για να εξακριβωθεί εάν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως φάρμακο για την παχυσαρκία σε άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη τύπου II. Συνολικά μέχρι το 2008 έγιναν 12 αγγλόφωνες δημοσιεύσεις με κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης σε μη διαβητικούς παχύσαρκους όσον αφορά την απώλεια βάρους και άλλες μεταβολικές παραμέτρους.

Σε 5 από αυτές τις μελέτες η απώλεια βάρους ήταν το κύριο αντικείμενο της έρευνας. Αξιοσημείωτη απώλεια βάρους παρατηρήθηκε τις 4 από τις 5 μελέτες. Όλες οι μελέτες έδειξαν ότι η μετφορμίνη σε γενικές γραμμές είναι καλά αποδεκτή ενώ οι πιο συχνές παρενέργειες είναι γαστρεντερικής φύσεως.

Εντούτοις στις μελέτες αυτές συμμετείχε μικρός αριθμός ατόμων και ο σχεδιασμός τους δεν ήταν τέτοιος ώστε τα αποτελέσματα να είναι εντελώς αξιόπιστα. Είναι αναγκαίο να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερη συμμετοχή ατόμων και με κύριο αντικείμενό τους την απώλεια βάρους σε υπέρβαρα, μη διαβητικά άτομα για να μπορούμε με βεβαιότητα να γνωρίζουμε τον ρόλο της μετφορμίνης σε αυτή την ομάδα του πληθυσμού (**89**).

#### **4.2.3 Ακαρβόζη και Miglitol**

Όπως η μετφορμίνη, η ακαρβόζη και το miglitol είναι φάρμακο για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε άτομα με διαβήτη τύπου II. Κανένα από αυτά τα φάρμακα δεν έχει έγκριση ως φάρμακο για την απώλεια βάρους σε μη διαβητικά άτομα.

Και τα δύο φάρμακα αναστέλλουν την ενζυματική δράση της α-γλυκοσιδάσης, ενός ενζύμου που δρα στο λεπτό έντερο και μειώνει την απορρόφηση του αμύλου και των δισακχαριτών. Η απώλεια βάρους που συνδέεται με αυτά τα φάρμακα οφείλεται μάλλον στη χαμηλότερη λήψη καθαρής ενέργειας, ως αποτέλεσμα της μικρής απορρόφησης των υδατανθράκων.

Μέχρι τώρα, η έρευνα έχει περιοριστεί στη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας σε άτομα με διαβήτη τύπου II.

Οι μελέτες που έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα τους σε μη διαβητικά υπέρβαρα άτομα είναι ελάχιστες και με μικρή συμμετοχή ατόμων. Τα αποτελέσματα δε αυτών των ερευνών δείχνουν ότι η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται δεν είναι σημαντική (90).

## **Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>**

### **Μη φαρμακευτικά σκευάσματα αδυνατίσματος**

#### **Εισαγωγή**

Τα τελευταία χρόνια έχουν εμφανιστεί στην αγορά σκευάσματα προερχόμενα από φυσικά προϊόντα και βότανα που, σύμφωνα με τις ετικέτες που φέρουν, μπορούν να οδηγήσουν ακίνδυνα και ανώδυνα στην απώλεια βάρους. Αν και όντως πολλά φάρμακα προέρχονται από βότανα και άλλα φυτά υπάρχει κάποια επιφυλακτικότητα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των σκευασμάτων αδυνατίσματος. Και οι φόβοι είναι βάσιμοι γιατί οι ισχυρισμοί για την αποτελεσματικότητα αυτών των ‘φυσικών’ σκευασμάτων υπερτερούν

κατά πολύ των επιστημονικών δεδομένων ενώ από την άλλη πλευρά αποσιωπούνται οι παρενέργειες τους.

Η χρήση φυσικών παρασκευασμάτων για την αντιμετώπιση προβλημάτων υγείας γενικά είναι τόσο μακρόχρονη όσο και η ιστορία του ανθρώπου. Μια ιστορική αναδρομή μας δίνει μια γενική εικόνα για το πώς οι αρχέγονοι πολιτισμοί αντιμετώπιζαν παθήσεις και τραυματισμούς χρησιμοποιώντας φυσικά παρασκευάσματα ανάλογα με την ιδιαιτερότητα της κάθε περίπτωσης .

Την πολύτιμη αυτή κληρονομιά, μέρος της οποίας θα γνωρίσουμε εκτενέστερα παρακάτω, την οφείλουμε τόσο στις ασιατικές και αιγυπτιακές φυλές όσο και στις διάφορες φυλές που κατοικούσαν, και πολλές από αυτές υπάρχουν ακόμα σήμερα, στα βάθη του Αμαζονίου.

Ο τρόπος χορήγησης γινόταν με εκχύλιση διαφόρων τμημάτων του εκάστοτε φυτού π.χ. φύλλα, φλοιός, καρπός κ.α. Οι ευεργετικές ιδιότητες των διαφόρων αυτών φυσικών παρασκευασμάτων κέντρισαν το ενδιαφέρον των ερευνητών στα ιατρικά εργαστήρια εδώ και αρκετά χρόνια με αποτέλεσμα να αναπτυχθεί ένας νέος ερευνητικός τομέας στην φαρμακευτική χημεία που ασχολείται αποκλειστικά με την μελέτη της δράσης και των θεραπευτικών ιδιοτήτων του κάθε φυτού. Σκοπός των ερευνών είναι να χρησιμοποιηθούν τα φυτά αυτά είτε ως φάρμακα είτε ως εναλλακτική λύση στην φαρμακευτική αγωγή για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση διαφόρων νοσημάτων.

Ανάμεσα στις παθήσεις που υπάρχουν ενδείξεις ότι θα μπορούσαν τα φυσικά αυτά προϊόντα να έχουν ευεργετική δράση είναι και η παχυσαρκία.

Το γεγονός όμως αυτό οδήγησε την αγορά, όπως πάντα συμβαίνει σε ανάλογες περιπτώσεις, όχι απλώς στην αξιοποίηση των τυχόν θετικών δράσεων διαφόρων φυσικών προϊόντων αλλά μερικές φορές σε αλόγιστη εμπορική εκμετάλλευση. Που σημαίνει ότι σε πολλές περιπτώσεις



προσδίδουν σε φυτικά προϊόντα ‘θαυματουργές’ ιδιότητες υπερεκτιμώντας την δράση τους ενώ σε άλλες περιπτώσεις δεν διστάζουν να προτείνουν τις φυτικές αυτές ουσίες σε μεγάλες ποσότητες προκειμένου να υπάρξει ορατό αποτέλεσμα, αδιαφορώντας για τις τυχόν επικίνδυνες επιπτώσεις (παρενέργειες) για την υγεία. Σε αυτή την ανεύθυνη εκμετάλλευση των ευεργετικών ή δήθεν ευεργετικών ιδιοτήτων φυσικών σκευασμάτων βοηθά και η ευρέως διαδεδομένη λανθασμένη άποψη πως ό,τι είναι φυσικό είναι και ακίνδυνο. Στις ΗΠΑ έχουν συχνά εντοπιστεί ‘φυσικά’ σκευάσματα με ‘κοκτέιλ’ δραστικών ουσιών που στην ετικέτα αναγράφονταν μόνο μερικές από τις ουσίες ενώ οι πιο επικίνδυνες εντοπίστηκαν σε ελέγχους που έγιναν κατόπιν. Ανάμεσα δε στα φυσικής προέλευσης συστατικά των σκευασμάτων αυτών έχουν εντοπιστεί, σε ελέγχους που έγιναν, ουσίες με ηπατοτοξική δράση **(91)**. Επειδή δε αυτά τα προϊόντα δεν εντάσσονται στα φάρμακα αλλά στα είδη διατροφής δεν υπόκεινται στους αυστηρούς ελέγχους ασφάλειας που έχουν καθοριστεί για τα φάρμακα. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης είναι να χορηγείται άδεια κυκλοφορίας σε ‘φυσικά’ σκευάσματα με επικίνδυνες ουσίες και να αποσύρονται μετά από ένα διάστημα λόγω επικίνδυνων παρενεργειών που παρατηρήθηκαν.

Η παρούσα λοιπόν κατάσταση στον χώρο των ‘φυσικών’ σκευασμάτων επιβάλλει έγκυρη και ολοκληρωμένη ενημέρωση όσων ασχολούνται με τον χώρο της διατροφής αλλά και όσων ενδιαφέρονται για θέματα υγιεινής διατροφής και βρίσκονται συνέχεια αντιμέτωποι με παραπλανητικές διαφημίσεις.

Σε αυτό το κεφάλαιο θα επιχειρηθεί:

1. Καταγραφή των φυσικών ουσιών που χρησιμοποιούνται συνήθως για την παρασκευή αυτών των σκευασμάτων. Επειδή ο κατάλογος αυτός είναι πολύ μεγάλος και συνέχεια προστίθενται νέες ουσίες,

αναγκαστικά θα γίνει μια επιλογή με τις πιο ‘δημοφιλείς’ από αυτές.

2. Καταγραφή των πιο πρόσφατων βιβλιογραφικών αναφορών σε επιστημονικά περιοδικά που δικαιώνουν ή καταρρίπτουν τους ισχυρισμούς για ακίνδυνη και αποτελεσματική δράση αυτών των προϊόντων.

Στις περιπτώσεις που ο μηχανισμός δράσης αυτών των ουσιών είναι γνωστός θα γίνεται μια συνοπτική αναφορά με σκοπό την καλύτερη κατανόηση των δράσεων και των παρενεργειών αυτών των ουσιών.

### **Ταξινόμηση των σκευασμάτων / βοτάνων βάσει του μηχανισμού δράσης**

Τις δραστικές ουσίες των σκευασμάτων και των βοτάνων αδυνατίσματος που κυκλοφορούν στην αγορά μπορούμε να τις εντάξουμε σε έναν από τους ακόλουθους μηχανισμούς δράσης:

- Δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Ephedra, Country Mallow, Citrus Aurantium, Caffeine , Guarana, Yerba mate, Green tea)
- Τροποποίηση του μεταβολισμού των υδατανθράκων (Chromium picolinate , Ginseng)
- Επιταχύνση της ανάπτυξης του αισθήματος κορεσμού (Guar gum, Psyllium , Glucomannan)
- Αύξηση του ρυθμού του βασικού μεταβολισμού (Pyruvate, Garcinia Cambogia, CLA)
- Μείωση της απορρόφησης του λίπους (Chitosan)

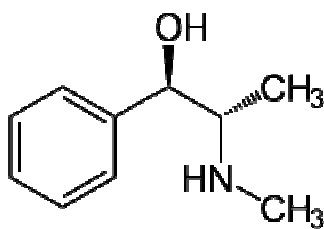
## 5.1. Δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

### 5.1.1 Ephedra ( εφέδρα)



<http://en.wikipedia.org/wiki/Ephedra>

Η εφέδρα είναι μέλος της βοτανικής οικογένειας των εφεδροειδών. Είναι θαμνώδες φυτό και φύεται στην Κίνα και την ανατολική Ασία. Στην Κίνα είναι γνωστό με το όνομα ma Huang και χρησιμοποιείται ως θεραπευτικό βότανο για αναπνευστικές λοιμώξεις εδώ και 4000 χρόνια **(92)**. Είναι γνωστό επίσης ως τσάι των Μορμόνων ή τσάι της Ερήμου. Η κύρια δραστική ουσία της εφέδρας είναι η εφεδρίνη ενώ δευτερεύουσας σημασίας δραστική ουσία στην εφέδρα είναι το διαστερομερές της εφεδρίνης, ψευδοεφεδρίνη. Συνολικά η εφεδρίνη μαζί με την ψευδοεφεδρίνη αποτελούν το 0,3-2,7% επί του ξηρού βάρους του φυτού. Στην σύγχρονη ιατρική η εφεδρίνη έχει περιορισμένη εφαρμογή στην χρόνια αγωγή του άσθματος για την πρόληψη των κρίσεων, ως ρινικό αποσυμφορητικό, μυδριατικό (για την διεύρυνση της κόρης του ματιού) και σε σοβαρές μορφές μυασθένειας. Η κλινική της χρήση βρίσκεται σε καθοδική πορεία καθώς υπάρχουν σήμερα καλύτερα και δραστικότερα φάρμακα με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες **(93)**.



### Στεροχημικός τύπος της εφεδρίνης

#### ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΦΕΔΡΙΝΗΣ

Η εφεδρίνη είναι μια αμίνη παρόμοια σε δομή με τα συνθετικά προϊόντα αμφεταμίνη και μεταμφεταμίνη. Επειδή έχει μεγάλη στεροχημική συγγένεια με την αδρεναλίνη δρα στους ίδιους υποδοχείς, η δε δράση της είναι πιο παρατεταμένη από ό,τι στην αδρεναλίνη. Διεγείρει το κεντρικό νευρικό σύστημα, αυξάνει την ικανότητα για εργασία, αναστέλλει την σωματική κόπωση, διεγείρει την καύση λίπους και βελτιώνει την πνευματική λειτουργία (94).

Συγκεκριμένα η εφεδρίνη διεγείρει τους α1, α2, β1 και β2 αδρενεργικούς υποδοχείς και ανήκει στους **μικτούς αδρενεργικούς αγωνιστές**:

1. Άμεση δράση: Δρα απευθείας στους αδρενεργικούς υποδοχείς και προκαλεί παρόμοια αποτελέσματα με αυτά που προκαλεί η διέγερση των συμπαθητικών νεύρων και η απελευθέρωση αδρεναλίνης από τον μυελό των επινεφριδίων.

2. Έμμεση δράση: Προσλαμβάνεται από τον προσυναπτικό νευρώνα και προκαλεί την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης από τα συναπτικά κυστίδια. Η νοραδρεναλίνη που απελευθερώνεται διασχίζει την σύναψη και συνδέεται με τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Η δεύτερη δράση της εφεδρίνης, η έμμεση, είναι και η πιο ισχυρή.

Ανάμεσα στις φυσιολογικές λειτουργίες που πυροδοτούνται μέσω της διέγερσης αυτών των υποδοχέων είναι:

α1: (αγγεία, εγκέφαλος) αγγειοσύσπαση, αύξηση αρτηριακής πίεσης, γλυκόλυση και γλυκονεογένεση στον λιπώδη ιστό και το ήπαρ

α2: (προσυναπτικοί χώροι, ήπαρ, πάγκρεας) αναστολή απελευθέρωσης νοραδρεναλίνης, ινσουλίνης καθώς και γλυκαγόνου από το πάγκρεας

β1: (σπειραματονεφρική συσκευή, εγκεφαλικά αγγεία, ουροδόχος κύστη, λιπώδης ιστός) αύξηση των καρδιακών παλμών, αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, χάλαση των μυών της ουροδόχου κύστης, αύξηση της λιπόλυσης

β2: (βρόγχοι, πάγκρεας, ήπαρ, αγγεία μυών, λιπώδης ιστός) αγγειοδιαστολή, βρογχοδιαστολή, αύξηση της μυϊκής και ηπατικής γλυκογονόλυσης, αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, λιπόλυση. **(95)**.

Η εφεδρίνη λοιπόν μέσω της αύξησης της νοραδρεναλίνης διεγείρει / αναστέλλει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες. Ανάμεσα σε αυτές είναι και η αύξηση της λιπόλυσης στον λιπώδη ιστό. Αυτό οδήγησε την βιομηχανία στην προώθηση παρασκευασμάτων που περιέχουν εφεδρίνη για την απώλεια βάρους.

Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις ότι η εφεδρίνη διεγείρει την απελευθέρωση τόσο της ντοπαμίνης όσο και της σεροτονίνης σε μικρότερη κλίμακα **(94)**.

## ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ - ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Επειδή οι αδρενεργικοί υποδοχείς συμμετέχουν και σε πολλές άλλες φυσιολογικές λειτουργίες εκτός από την λιπόλυση η διέγερσή τους από την εφεδρίνη προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες: εθισμό, αύξηση της σωματικής θερμοκρασίας κατά την άσκηση, έντονη εφίδρωση, σημαντικές αλλαγές στην αρτηριακή πίεση, κατάρρευση του νευρικού συστήματος και προβλήματα στα νεφρά, στα αγγεία και στην καρδιά. Λόγω αυτών των αρνητικών επιδράσεων αλλά και θανάτων που

συνδέονται με την εφεδρίνη ο FDA απαγόρευσε την πώληση διαιτητικών σκευασμάτων που περιέχουν εφεδρίνη το 2006 (**96, 97**). Παρόλα αυτά η εφεδρίνη εξακολουθεί να περιέχεται σε συμπληρώματα διατροφής παράνομα στις ΗΠΑ.

Η χρήση εφεδρίνης είναι απαγορευμένη ακόμα και αν διαφημίζεται ως συστατικό ιδιοσκευασμάτων (**98**).

### **5.1.2 Country mallow**



<http://www.ohiotraders.com/mallow.html>

Το Country mallow, όπως και η εφέδρα, περιέχει ως κύρια δραστική ουσία την εφεδρίνη αλλά σε μικρότερη ποσότητα από την εφέδρα. Η εφεδρίνη στο Country mallow αποτελεί το 0,085% του βάρους του φυτού και το 0,35% του σπόρου. Είναι αυτοφυές στις τροπικές και ημιτροπικές πεδιάδες της Ινδίας και της Σρι-Λάνκα (**99**).

### **5.1.3 Citrus aurantium (νεράντζι).**



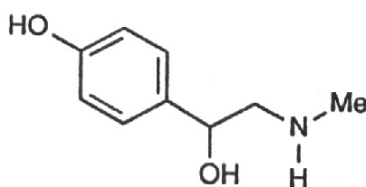
*citrus aurantium*

Μετά την απαγόρευση από το FDA της χρήσης της εφεδρίνης σε διαιτητικά συμπληρώματα η έρευνα προσανατολίστηκε προς την εύρεση άλλων φυσικών ουσιών που να δρουν ως υποκατάστατα της εφεδρίνης, χωρίς όμως τις συνοδευτικές παρενέργειές της. Ανάμεσα στα φυτικά προϊόντα που αποτέλεσαν μια ίσως πιο ασφαλή εναλλακτική πρόταση στην εφεδρίνη είναι το εκχύλισμα από το *citrus aurantium* (νεράντζι).

Λόγω του έντονου αρώματός του χρησιμοποιείται στην ζαχαροπλαστική και την ποτοποιία. Αλλά η πιο συνήθης χρήση του *citrus aurantium* είναι ιατρική και όχι στον χώρο της γαστρονομίας.

Στον δυτικό κόσμο ο αποξηραμένος φλοιός του καρπού χρησιμοποιείται ως βότανο που διεγείρει την όρεξη και την έκκριση των γαστρικών υγρών (σε αντίθεση με την σημερινή χρήση στην αγορά ως υποβοηθητικό για την απώλεια βάρους).

Η σημερινή χρήση του *citrus aurantium* ως συστατικό παρασκευασμάτων για την απώλεια βάρους στηρίζεται στην περιεκτικότητα κυρίως συνεφρίνης και σε πολύ μικρότερο βαθμό οκταπαμίνης και τυραμίνης στον καρπό και στα φύλλα του *citrus aurantium* (**100**).



## Συνεφρίνη

Η περιεκτικότητα συνεφρίνης στον καρπό είναι 0,012%-0,099% και στα φύλλα 0,029%-0,438% (**101**, **102**).

### **Μηχανισμός δράσης-αποτελεσματικότητα-τοξικότητα**

Η στερεοχημική δομή της συνεφρίνης παρουσιάζει, όπως και η εφεδρίνη, μεγάλη ομοιότητα με την αδρεναλίνη και η οκταπαμίνη με την νοραδρεναλίνη. Η συνεφρίνη δρα στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς όπως η αδρεναλίνη και η εφεδρίνη υπάρχει όμως διαφοροποίηση: η συνεφρίνη δεν δρα στους β1 και β2 υποδοχείς αλλά στους β3-αδρενεργικούς υποδοχείς. Η οκταπαμίνη δε είναι επιλεκτικός αγωνιστής των β3-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι β3-αδρενεργικοί υποδοχείς έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την λιπόλυση και την θερμογένεση στα ποντίκια (**103**). Βάσει αυτής της δράσης της συνεφρίνης στους β3-υποδοχείς υποστηρίζεται από ομάδες που προωθούν στην αγορά προϊόντα αδυνατίσματος που περιέχουν συνεφρίνη ότι αυξάνουν την λιπόλυση χωρίς να προκαλούν σοβαρές παρενέργειες.

Η πιο εμπειριστατωμένη μελέτη που αφορά την δραστικότητα και την τοξικότητα της συνεφρίνης και της οκταπαμίνης στον ανθρώπινο οργανισμό έχει γίνει από το Τμήμα Φυσιολογίας και Βιοφυσικής του Πανεπιστημίου Georgetown (**104**). Σύμφωνα με αυτή την μελέτη οι β3-αδρενεργικοί υποδοχείς δεν αυξάνουν την λιπόλυση στα ανθρώπινα κύτταρα όπως έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει στα ποντίκια. Στα ανθρώπινα κύτταρα η λιπόλυση διεγείρεται μόνο από τους β1 και β2 αδρενεργικούς υποδοχείς και σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις μόνο ενεργοποιούνται και οι β3-υποδοχείς. Τα σκευάσματα, λοιπόν που περιέχουν εκχυλίσματα από το καρπό ή τα φύλλα του citrus aurantium είναι εντελώς αναποτελεσματικά στην απώλεια βάρους. Και ενώ δεν



έχουν ανάλογη δράση στην απώλεια βάρους με την εφεδρίνη παρουσιάζουν ανάλογες, αλλά σε ηπιότερη μορφή παρενέργειες: αγγειοσυστολή, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού εγκεφαλικά επεισόδια, στηθάγχη, ισχαιμική κολίτιδα και ευαισθησία στον ήλιο (**105, 106**). Οι παρενέργειες αυτές δεν παρατηρούνται κατά την κατανάλωση φυσικού χυμού (**103**).

#### 5.1.4 Caffeine (καφεΐνη)



*καβουρδισμένα σπέρματα του καφεόδενδρου (καφές)*

Η καφεΐνη είναι ένα αλκαλοειδές που ανήκει στην ομάδα των ξανθινών. Βρίσκεται στη φύση, όπως στους κόκκους του καφέ, στο τσάι, στα καρύδια, στο κακάο, στο γκουαράνα κ.α. και προστίθεται σε πολλά ευρείας κατανάλωσης ποτά (soft και energy drinks). Τα ποτά αυτά και κυρίως ο καφές και το τσάι ανήκουν διεθνώς στα πιο δημοφιλή γιατί δημιουργούν αίσθημα ευφορίας, ελαττώνουν την σωματική κούραση και αυξάνουν την πνευματική απόδοση. Η καφεΐνη δε αποτελεί και συστατικό αναλγητικών φαρμάκων (**107**).

Κατά προσέγγιση συγκεντρώσεις καφεΐνης για κοινά προϊόντα (**107**):

Προϊόν

Καφεΐνη

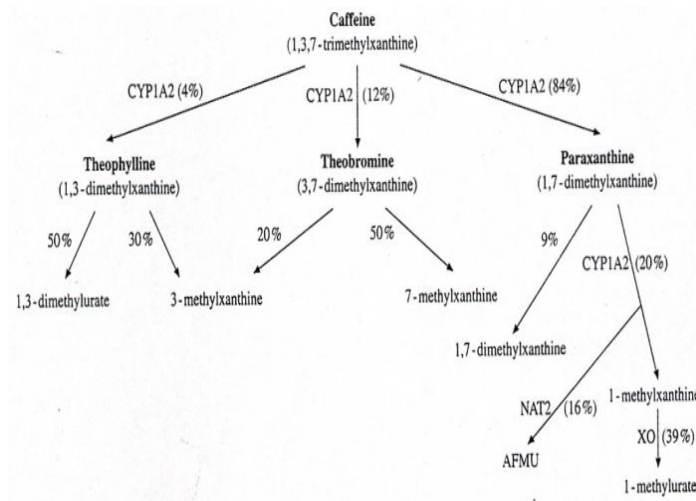
Καφές φλιτζάνι	50-350 mg
Τσάι ανά φλιτζάνι	40-90 mg
Coca Cola	30-90 mg
Κακάο ή σοκολάτα	40-80 mg
Σοκολάτες bars (τεμάχιο)	150 mg
Guarana	3, 7% ανα 100 gr
Red Bull	80 mg

### Τυπικές περιεκτικότητες διαφόρων φυτών σε καφεΐνη

Πηγή	Καφεΐνη %
Κόκκοι καφέ arabica	1,1
Κόκκοι καφέ robusta	2,2
Φύλλα τσαγιού (camellia sinensis)	3,5
Καρπός κόλα (Cola acuminata, nitida)	1,5
Τσάι ματέ (Ilex paraguariensis)	< 0,7
Γκουαράνα (Paulinia cupana)	> 4
Κακάο (Theobroma cacao)	0,03

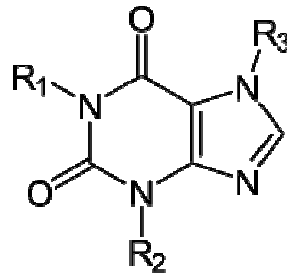
### Μεταβολισμός - Μηχανισμός δράσης

Η καφεΐνη απορροφάται από τον οργανισμό αμέσως μετά την λήψη και η συγκέντρωση καφεΐνης στο αίμα αποκτά την υψηλότερη τιμή της 30 έως 60 λεπτά μετά την κατανάλωση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το κυτόχρωμα CYP450 αρχικά σε θεοφιλίνη, παραξανθίνη και θεοβρωμίνη (μεθυλοξανθίνες) και εν συνεχεία σε δευτερεύοντες μεταβολίτες:



Οι πρωτεύοντες και δευτερεύοντες μεταβολίτες της καφεΐνης

[www.benbest.com/health/caffeine.html](http://www.benbest.com/health/caffeine.html)



καφεΐνη:  $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

θεοβρωμίνη:  $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$

θεοφιλλίνη:  $R_1 = R_2 = CH_3, R_3 = H$

παραξανθίνη:  $R_1 = R_3 = CH_3, R_2 = H$

Το κύριο προϊόν του μεταβολισμού είναι η παραξανθίνη και αποτελεί το 84% των συνολικών προϊόντων του μεταβολισμού. Η παραξανθίνη έχει τον ίδιο μηχανισμό δράσης με την καφεΐνη και συνεπώς ενισχύει την δράση της καφεΐνης. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού ποικίλει από 2 μέχρι 12 ώρες και εξαρτάται σημαντικά από πολλούς παράγοντες. Ανάμεσα στους βασικούς παράγοντες είναι το κάπνισμα και οι παθήσεις του ήπατος. Σε έμβρυα και νεογέννητα ο χρόνος υποδιπλασιασμού είναι επίσης πολύ υψηλός γιατί δεν έχουν αναπτυχθεί ακόμα τα απαραίτητα για τον μεταβολισμό της καφεΐνης ένζυμα.

Επειδή η καφεΐνη διαπερνά τον πλακούντα συνιστάται στις έγκυες γυναίκες να αποφεύγουν την κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη. Η συνηθισμένη ημερήσια κατανάλωση καφεΐνης είναι από 3 μέχρι 7 mg ανά kg μάζα σώματος. Μπορεί όμως να φτάσει και τα 15 mg ανά kg μάζα σώματος για άτομα που είναι εθισμένα στην καφεΐνη. Η συνολική ποσότητα που λαμβάνεται συνήθως εντός ενός 24ώρου είναι 200-500 mg που αντιστοιχεί σε 2 έως 6 κούπες καφέ.

Δρα κυρίως ως ανταγωνιστής της αδενοσίνης σε υποδοχείς που βρίσκονται σε όλο το σώμα. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αναστέλλει την δράση της αδενοσίνης και στο ΚΝΣ. Παρατεταμένη και συχνή κατανάλωση καφεΐνης οδηγεί σε αύξηση των υποδοχέων αδενοσίνης και κατά συνέπεια σε ελάττωση της δραστηριότητάς της (αντοχή).

### **Αποτελέσματα της δράσης της καφεΐνης ως ανταγωνιστής της αδενοσίνης (95):**

- Αυξημένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών όπως ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης (νοραδρεναλίνης), σεροτονίνης
- Αύξηση αρτηριακής πίεσης
- Αύξηση λιπόλυσης / θερμογένεσης
- Βρογχιακή διαστολή
- Διέγερση έκκρισης γαστρικού οξέος

Η δράση της καφεΐνης στον οργανισμό ως αναστολέας της αδενοσίνης, αποτέλεσε έναυσμα για έρευνες με σκοπό την ανάπτυξη φαρμάκων ή σκευασμάτων αδυνατίσματος με δραστική ουσία την καφεΐνη. Το 1987 έγινε μια μελέτη για την επίδραση της καφεΐνης στον μεταβολισμό με 18 υγιείς εθελοντές από το King's College, London University. Κατά την διάρκεια της έρευνας τους χορηγήτο ένα δισκίο καφεΐνης των 100 mg 6

φορές την ημέρα και παρατηρήθηκε αύξηση του μεταβολισμού περίπου κατά 5% στο 24ώρο. Αυτή η αύξηση φαίνεται μικρή αλλά αν υπολογιστεί για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγεί σε ουσιαστική αλλαγή στο σωματικό βάρος (**108**). Σε μετέπειτα έρευνα με χορήγηση δισκίων καφεΐνης για μακρόχρονο διάστημα δεν επιβεβαιώθηκε η αναμενόμενη ελάττωση του βάρους. Η πιθανότερη αιτία είναι η ανάπτυξη αντοχής του οργανισμού στην καφεΐνη (**109**).

Στην ελεύθερη αγορά κυκλοφορούν παράνομα σκευάσματα από καφεΐνη, θεοφιλίνη και εφεδρίνη. Ο συνδυασμός αυτός εχρηργείτο μέχρι την δεκαετία του 1970 ως το κατεξοχήν φάρμακο για την αντιμετώπιση του άσθματος σε ενήλικες και παιδιά, όπου και παρατηρήθηκε ως παράπλευρη ενέργεια η ελάττωση βάρους. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε και στην ιδέα της χρήσης αυτού του συνδυασμού ως σκευάσματος αδυνατίσματος. Η ελεύθερη όμως διακίνηση ενός σκευάσματος που περιέχει εφεδρίνη θεωρείται παρακινδυνευμένη λόγω των γνωστών παρενεργειών της. Με σκοπό, λοιπόν την δυνατότητα ασφαλούς χρήσης παρόμοιων σκευασμάτων βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες με περιορισμένο όμως αριθμό συμμετεχόντων οπότε και τα συμπεράσματα δεν είναι ασφαλή. Μια από τις πρόσφατες μελέτες έγινε σε 40 υγιείς εθελοντές (BMI από 25 έως 35 kg/m<sup>2</sup>) με δισκία που περιέχουν καφεΐνη (70 mg/δόση) και εφέδρα (24 mg/δόση) 3 φορές την ημέρα για 6 μήνες και παρατηρήθηκε ελάττωση του βάρους περίπου 8% χωρίς αξιοσημείωτες παρενέργειες (**110**).

Από φυτά που παρείχαν αφεψήματα με ανάλογες ψυχοδιεγερτικές ιδιότητες με εκείνες του καφέ, απομονώθηκαν ουσίες όπως η τείνη (theine) από το τσάι, η γουαρανίνη (guaranine) από τα *Guarana berris* (καρποί γκουαράνα) και η ματεΐνη (mateine) από το *Yerba mate* (τσάι "ματέ"). Παρ' όλο που είχε διαπιστωθεί μια διαφοροποίηση στη δραστηριότητα των ουσιών αυτών, όλες αυτές οι ουσίες αποδείχθηκε πως

δεν ήταν παρά καφεΐνη και οι διαφορές οφείλονταν σε προσμίξεις άλλων παραγώγων ξανθίνης (**111**).

### 5.1.5 Guarana (γκουαράνα)



<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/guarana>

Το Guarana είναι ένας θάμνος της οικογένειας Sapindaceae του γένους Paullinia curana και ευδοκimeί στην Βενεζουέλα και στην βόρεια Βραζιλία. Παράγει πλούσιους μικρούς κόκκους σε έντονο κόκκινο χρώμα. Οι πρωτόγονες φυλές του Αμαζονίου είχαν προσδώσει στο φυτό αυτό θαυματουργικές ιδιότητες όσον αφορά την τόνωση του οργανισμού (**111**). Οι καρποί από το Guarana περιέχουν περισσότερη καφεΐνη από οποιοδήποτε άλλο φυτό στον κόσμο (συνολικά γύρω στα 60 φυτά περιέχουν καφεΐνη). Η περιεκτικότητά του σε καφεΐνη είναι περίπου τέσσερις φορές περισσότερη από ότι στον καφέ. Περιέχει επιπλέον σε ίχνη θεοβρωμίνη, θεοφυλλίνη και άλλα αλκαλοειδή της ομάδας των ξανθινών (**112**).

Η αρχική άποψη ότι το γκουαράνα είναι ένα ‘ιδιαίτερο’ φυτό με ‘θαυματουργές’ ιδιότητες αποδείχθηκε ότι πρόκειται για υπερβολή με σκοπό την διαφήμιση του προϊόντος: Επιστημονικές έρευνες που ακολούθησαν απέδειξαν ότι οι ιδιότητες που έχει το εκχύλισμα του

γκουαράνα οφείλονται βασικά στην καφεΐνη που περιέχει. Είναι όμως πιο έντονες λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας σε καφεΐνη γεγονός που επιβάλλει να γίνεται η κατανάλωση με πολύ μεγαλύτερη προσοχή προς αποφυγή των δυσάρεστων επιπτώσεων της κατάχρησης (**113**).

### 5.1.6 Yerba mate (φύλλα μάτε)



<http://en.wikipedia.org/wiki/Yerba>

Το Yerba mate (*Ilex paraguariensis*), είναι μικρό θαμνώδες φυτό. Ανήκει στην οικογένεια Aquifoliaceae και καλλιεργείται κυρίως στην Νότια Αμερική .

Περιέχει τρεις ενώσεις της ομάδας των ξανθινών: καφεΐνη, θεοβρωμίνη και θεοφιλίνη, κύριο όμως συστατικό αποτελεί η καφεΐνη. Η περιεκτικότητα καφεΐνης κυμαίνεται από 0,7% έως 1,7% του ξηρού βάρους, της θεοβρωμίνης 0,3 - 0,9% ενώ η περιεκτικότητα θεοφιλίνης είναι από ελάχιστη έως ανύπαρκτη. Συχνά χρησιμοποιείται ο όρος ματεΐνη για την καφεΐνη του Yerba mate. Η δράση του Yerba mate στον μεταβολισμό οφείλεται αποκλειστικά στην παρουσία της καφεΐνης και συνεπώς δεν επιφέρει κανένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα. Οι εταιρίες που προωθούν προϊόντα προερχόμενα από το Yerba mate ισχυρίζονται ότι τα σκευάσματα αυτά οδηγούν σε θεαματικά αποτελέσματα. Καμία μελέτη όμως δεν υπάρχει που να τεκμηριώνει αυτή την άποψη (**114**).

### 5.1.7 Green tea



*Camellia sinensis*

Το πράσινο τσάι ως αφέψημα είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα στον κόσμο. Η χρήση του ξεκίνησε το 2700 π.Χ. στην Κίνα. Είναι εκχύλισμα από τα φύλλα του φυτού *Camellia sinensis* της οικογένειας Theaceae. Από το ίδιο φυτό προέρχεται και το μαύρο (ευρωπαϊκό) τσάι. Η διαφορά είναι ότι τα αποξηραμένα φύλλα του πράσινου τσαγιού έχουν υποστεί πολύ ηπιότερη διαδικασία από ότι στο μαύρο τσάι με αποτέλεσμα να διατηρούνται αναλλοίωτα τα περισσότερα συστατικά του φύλλου του φυτού.

Στα αποξηραμένα φύλλα του πράσινου τσαγιού περιέχονται ανάλογα με την ποικιλία: 30-40% κατεχίνες από τις οποίες το μεγαλύτερο ποσοστό αποτελεί η επιγαλλοκατεχίνη γαλλικού εστέρα (EGCG), 3-4% καφεΐνη, 4-6% L-θειανίνη, 10-15% υδατάνθρακες, βιταμίνες B και C και ιχνοστοιχεία όπως αργίλιο, φθόριο και μαγνήσιο καθώς και μικρές ποσότητες πτητικών ουσιών (**115**). Λόγω της περιεκτικότητάς του σε καφεΐνη εθεωρείτο ότι το πράσινο τσάι συμβάλλει την διέγερση της θερμογένεσης. Σε έρευνα όμως, που έγινε αργότερα με πειραματόζωα η



διέγερση της θερμογένεσης ήταν μεγαλύτερη της αναμενόμενης βάσει της περιεκτικότητας του πράσινου τσαγιού σε καφεΐνη. Αυτό οδήγησε στην σκέψη ότι πιθανόν και οι κατεχίνες (κυρίως η EGCG) να συμβάλλουν διεγερτικά στην θερμογένεση **(116)**. Η άποψη αυτή, στην οποία και στηρίζεται η διακίνηση του πράσινου τσαγιού ως βοηθητικό στο αδυνάτισμα, δεν έχουν μέχρι τώρα επιβεβαιωθεί. Σε μια από τις πιο πρόσφατες κλινικές έρευνες που συμμετείχαν 100 άτομα με BMI από 28-38 και τους χορηγούντο 800 mg EGCG δύο φορές την ημέρα επί οκτώ εβδομάδες μελετήθηκαν πολλοί δείκτες όπως έκκριση ινσουλίνης, αντοχή στην γλυκόζη, BMI, αναλογία σωματικού λίπους, ολική χοληστερόλη, LDL, HDL, TAG και συστολική/διαστολική πίεση. Μετά το τέλος της κλινικής αυτής δοκιμής παρατηρήθηκε βελτίωση μόνο στην διαστολική πίεση και στην διάθεση των συμμετεχόντων. Όλοι οι άλλοι δείκτες παρέμειναν σχεδόν αμετάβλητοι **(117)**.

Σε μια επισκόπηση 44 μελετών που έχουν γίνει για τη δράση του πράσινου τσαγιού στην απώλεια βάρους μόνο 11 εκρίθηκαν ως αξιόπιστες αλλά και αυτών τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά. Καμία όμως από αυτές τις μελέτες δεν αποδεικνύει σημαντική επίδραση του πράσινου τσαγιού στην απώλεια βάρους **(118)**.

## **5.2 Τροποποίηση μεταβολισμού υδατανθράκων**

### **5.2.1 Chromium Picolinate (τρισθενές χρώμιο)**

Το Chromium picolinate κυκλοφορεί τον τελευταίο καιρό στα καταστήματα με υγιεινά είδη διατροφής και στα φαρμακεία και το κατατάσσουν στα προϊόντα αδυνατίσματος.

Το Chromium picolinate (σύμπλοκη ένωση του τρισθενούς κατιόντος του χρωμίου) είχε θεωρηθεί ήδη στην δεκαετία του 1950 ότι παίζει βασικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Η σύνδεση του τρισθενούς χρωμίου με την ενεργοποίηση της ινσουλίνης και συνεπώς με την ρύθμιση του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων έχει αποδειχθεί *in vitro*. Απαιτείται όμως περαιτέρω έρευνα τόσο για να επιβεβαιωθεί *in vivo* η δράση του  $Cr^{3+}$  όσο και ο ακριβής μηχανισμός (**119**). Οι ενδείξεις για επίδραση του χρωμίου στον μεταβολισμό οδήγησαν στην σκέψη ότι το χρώμιο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην απώλεια βάρους.

Μελέτη που έκανε επισκόπηση όλων των δημοσιεύσεων με θέμα τον συσχετισμό τρισθενούς χρωμίου και απώλειας βάρους και αξιολόγησε την αξιοπιστία τους βάσει των συνθηκών κάτω από τις οποίες έγιναν αυτές οι μελέτες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ελάττωση του βάρους σε σχέση με την χρήση placebo ήταν μηδαμινή (**120**).

### **5.2.2 Ginseng (Panax ginseng, Panax quinquefolius)(Τζίντζερ)**



*Panax quinquefolius* (φυτό και αποξηραμένη ρίζα)

Το ginseng θεωρείται το πιο πολύτιμο βότανο της κινέζικης ιατρικής και σε πολύ σύντομο διάστημα έγινε και το πιο δημοφιλές στον δυτικό κόσμο. Είναι πολυετές φυτό με αργή ανάπτυξη και φύτεται σε περιοχές της Ασίας, κυρίως στην Κίνα, την Κορέα και την ανατολική Σιβηρία.

Ανήκει στην οικογένεια Araliaceae του γένους panax (από την ελληνική λέξη πανάκεια). Παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία και τα πιο γνωστά είδη είναι το Αμερικάνικο ginseng quinquefolious και το Ασιάτικο ginseng (Panax Ginseng ) του οποίου ποικιλίες είναι το κινέζικο και το κορεάτικο.

Η πρώτη προσπάθεια για την καλλιέργεια του ginseng στις ΗΠΑ έγινε από τον Abraham Whisman of Boones Path, VA, το 1870. Από τα τέλη 18 αιώνα στη Ανατολική Αμερική και συγκεκριμένα στον Καναδά καλλιεργείται με επιτυχία η μεγαλύτερη παραγωγή Αμερικάνικου ginseng. Η καλλιέργεια του ginseng αυξήθηκε κατά 300% από το 1993 έως το 1996. Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αποξηραμένη ρίζα του φυτού για πολλούς καλλιεργητές στις ΗΠΑ αφού είναι ευρέως διαδεδομένο ως συμπλήρωμα διατροφής.

Στο τζίντζερ έχουν προσδοθεί πολλές ευεργετικές ιδιότητες και ανάμεσα σε αυτές είναι και η ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και η απώλεια βάρους. Ως δραστικά συστατικά υπεύθυνα για αυτήν την δράση θεωρούνται ουσίες που ανήκουν στα αλκαλοειδή και ονομάζονται τζινσενοσίδες (ginsenosides). Και οι δύο δράσεις δηλ. η μείωση της γλυκόζης και η αύξηση της λιπόλυσης έχουν επιβεβαιωθεί σε δοκιμές σε ποντίκια, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί πλήρως ο μηχανισμός δράσης (121, 122).

Για να είναι όμως έγκυρα αυτά τα συμπεράσματα και να μπορούν να εφαρμοστούν στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του διαβήτη πρέπει να γίνουν εκτεταμένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς. Οι μέχρι τώρα ενδείξεις πάντως δίνουν πολλές ελπίδες ότι θα μπορούσε στο μέλλον το τζίντζερ να χρησιμοποιηθεί ως βάση για την παραγωγή ανάλογων φαρμάκων (123).

### **5.3 Επιτάχυνση της ανάπτυξης του αισθήματος**

## κορεσμού

Σε αυτή την ομάδα ανήκουν ουσίες που περιέχουν υδατοδιαλυτές διαιτητικές ίνες.

### Διαιτητικές ίνες

Οι διαιτητικές ίνες (dietary fibre) είναι ένας γενικός όρος που συμπεριλαμβάνει φυτικές ουσίες που δεν διασπώνται από τα ένζυμα του γαστρεντερικού συστήματος του ανθρώπου. Μόνο μερικά βακτήρια και μύκητες καθώς και κάποια είδη εντόμων και σαλιγκαριών μπορούν να αποδομήσουν τις φυτικές αυτές ίνες.

Από χημικής άποψης οι διαιτητικές ίνες ανήκουν στους πολυσακχαρίτες. Ένα από τα βασικότερα φυσικά χαρακτηριστικά των πολυσακχαριτών είναι η ιδιότητά τους να εγκλωβίζουν μόρια νερού και να διογκώνονται. Βάσει του βαθμού απορρόφησης νερού από τα μόρια των φυτικών ινών κατατάσσονται οι διαιτητικές ίνες σε δύο μεγάλες ομάδες:

- Μη διαλυτές διαιτητικές ίνες (π. χ. κυτταρίνη, ημικυτταρίνη, λιγνίνη). Σε αυτή την ομάδα ανήκουν πολυσακχαρίτες με όχι ιδιαίτερα μεγάλο μοριακό βάρος. Αυτό έχει ως συνέπεια τον εγκλωβισμό σχετικά μικρού αριθμού μορίων νερού και ως εκ τούτου μικρή αύξηση του ιξώδους. Αποβάλλονται από το έντερο σχεδόν αμετάβλητοι.
- Διαλυτές διαιτητικές ίνες (κόμμι και πηκτίνες). Πρόκειται για φυτικές ίνες που περιέχουν σε μεγάλο ποσοστό πολυσακχαρίτες με μεγάλο μοριακό βάρος. Το μέγεθος των μορίων του πολυσακχαρίτη καθώς και η κατάλληλη στερεοχημική δομή δίνουν την δυνατότητα να εγκλωβίζεται στα μόρια τους μεγάλος αριθμό μορίων νερού με αποτέλεσμα να αυξάνεται σημαντικά το

ιζώδες των διαλυτών διαιτητικών ινών και να αποκτούν ζελατινώδη υφή. Ακριβώς λόγω αυτής της ιδιαιτερότητας της υφής τους οι διαλυτές διαιτητικές ίνες παρουσιάζουν ενδιαφέρουσες φυσιολογικές δράσεις:

- Ελαττώνουν την χοληστερόλη στο αίμα. Η ζελατινώδης ουσία που προκύπτει από τις διαλυτές διαιτητικές ίνες στο έντερο δεσμεύει τα χολικά άλατα. Σε απάντηση αυτής της δράσης, LDL-χοληστερόλη μεταφέρεται από το αίμα στο ήπαρ και μετατρέπεται σε χολικά άλατα για ν' αναπληρωθούν αυτά που δεσμεύτηκαν από τις διαλυτές διαιτητικές ίνες και αποβλήθηκαν.
- Περιορίζουν τα επίπεδα αύξησης της μεταγευματικής γλυκόζης. Η αύξηση του ιζώδους επιβραδύνει την πέψη και την απορρόφηση της γλυκόζης στο αίμα αποτρέποντας έτσι την απότομη μεταγευματική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης.
- Προκαλούν καθυστέρηση της γαστρικής εκκένωσης λόγω του ότι παρατείνεται η πέψη.
- Υφίστανται ζύμωση στο παχύ έντερο και τα προϊόντα της ζύμωσης συνεισφέρουν στην ισορροπία της μικροχλωρίδας του εντέρου (πρεβιοτικά). Προϊόντα της αναερόβιας ζύμωσης είναι λιπαρά οξέα με λίγα άτομα άνθρακα όπως βουτυρικό και οξικό. Το βουτυρικό οξύ υπάρχουν ενδείξεις ότι εμποδίζει την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου και της κολίτιδας.

Στις ενδεχόμενες αρνητικές ενέργειες από υπερβολική κατανάλωση διαιτητικών ινών συμπεριλαμβάνονται ελαττωμένη απορρόφηση βιταμινών, ιχνοστοιχείων και πρωτεϊνών. Η αναερόβια δε ζύμωση των διαλυτών διαιτητικών ινών στο λεπτό έντερο οδηγεί σε παραγωγή αερίων όπως διοξείδιο του άνθρακα και μεθάνιο που προκαλούν διάταση του στομάχου και δυσφορία. Γι' αυτό και προτείνεται η καθημερινή

πρόσληψη διαιτητικών ινών να είναι τουλάχιστον 20γρ. αλλά να μην υπερβαίνει τα 35γρ. ενώ για τα παιδιά και τους ηλικιωμένους η καθημερινή κατανάλωση πρέπει να είναι μικρότερη (**124**). Σχεδόν όλα τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης περιέχουν και τα δύο είδη διαιτητικών ινών. Σε σχετικά μεγάλο ποσοστό διαλυτές διαιτητικές ίνες περιέχονται στα ξηρά φασόλια, την βρώμη, το κριθάρι και μερικά φρούτα και λαχανικά.

Η σύνδεση της κατανάλωσης διαλυτών διαιτητικών ινών με την παρεμπόδιση της απορρόφησης της γλυκόζης, την ανάπτυξη αισθήματος πληρότητας στο στομάχι και την καθυστέρηση γαστρικής εκκένωσης είχε ως αποτέλεσμα να αναπτυχθεί ένα ιδιαίτερο ενδιαφέρον με σκοπό την προώθηση στην αγορά σκευασμάτων με βάση διαλυτές διαιτητικές ίνες για την πρόληψη / αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ανάμεσα στα φυτά που περιέχουν μεγάλο ποσοστό διαλυτών διαιτητικών ινών ανήκουν το Guar (Tetragonolobus Cyamopsis), το Kojac amorphophallus, και το ψύλλιο από τα οποία κυκλοφορούν ευρέως σκευάσματα που σύμφωνα με τα διαφημιστικά φυλλάδια που τα συνοδεύουν είναι αποτελεσματικά στην απώλεια βάρους.

### **5.3.1 Guar Gum**

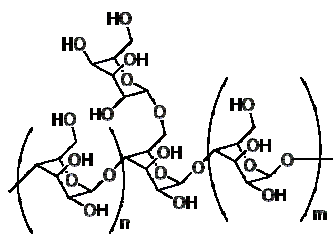


*Το φυτό guar στους σπόρους του οποίου περιέχεται η πηκτώδης ουσία guar gum (<http://www.guargum.biz/guargum.html>)*

Το Guar Gum βρίσκεται στους σπόρους του φυτού Guar (Tetragonolobus Cyamopsis). Το Guar ευδοκimeί σε ξηρά μέρη με αμμώδες έδαφος όπου γενικά η βλάστηση είναι σπάνια. Φύεται στην

δυτική και βορειοδυτική Ινδία και σε μέρη του Πακιστάν, με παγκόσμια κάλυψη που φτάνει μέχρι και το 85% ετησίως. Μικρότερης έκτασης καλλιέργεια υπάρχει στις Η.Π.Α, την Αυστραλία, την Αφρική και την Κίνα **(125, 126)**.

Από το σπέρμα αυτού του φυτού απομονώνεται το Guar Gum, ο πολυσακχαρίτης γαλακτομαννάνη. Η γαλακτομαννάνη είναι ένα μακρομόριο με μεγάλο μοριακό βάρος και αποτελείται από μαννόζη και γαλακτόζη σε αναλογία 2:1 **(127)**. Το Guar Gum είναι ευρέως διαδεδόμενο σε πολλούς βιομηχανικούς τομείς: κλωστοϋφαντουργία, παραγωγή χάρτου, κοσμετολογία κ. α. **(127)**.



*Τμήμα της γαλακτομαννάνης με δύο πλευρικές μαννόζες και την γαλακτόζη στο κέντρο (Galactomannan, Wikipedia, the free encyclopedia)*

Η πιο ενδιαφέρουσα όμως βιομηχανική χρήση του Guar Gum είναι στα τρόφιμα κυρίως ως πυκνωτικό μέσο, γαλακτοματοποιητής, σταθεροποιητής και ως συντηρητικό, E 412 **(128)**. Τα τρόφιμα στα οποία συναντάμε το συγκεκριμένο συστατικό είναι τα αρτοσκευάσματα, ζαχαροπλαστικά είδη, γαλακτοκομικά προϊόντα (κυρίως παγωτά), σάλτσες καθώς επίσης στην κονσερβοποίηση ψαριών, κατεψυγμένων τροφίμων κ. α **(129)**. Η χρήση του Guar Gum (κόμμα γκουάρ) ως προσθέτου τροφίμων επιτρέπεται δυνάμει της οδηγίας 95/2/EK.

Επιβεβαιώνοντας την θετική δράση των διαλυτών διαιτητικών ινών το Guar Gum ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων στο αίμα **(130)**.

Καμία όμως από τις 33 συνολικά κλινικές μελέτες που έχουν γίνει δεν αποδεικνύει με αξιόπιστα στοιχεία αποτελεσματική δράση του Guar Gum στην απώλεια βάρους (**131**).

### 5.3.2 Glucomannan



*Το φυτό Kojac amorphophallus και η αποξηραμένη ρίζα του  
[www.glucomannan.com/image/konjactube.gif](http://www.glucomannan.com/image/konjactube.gif)*

Η γλυκομαννάνη ανήκει όπως και το Guar Gum στους υδατοδιαλυτούς πολυσακχαρίτες με μεγάλο μοριακό βάρος και ανάλογες ιδιότητες και χρήσεις. Αποτελείται κυρίως από μαννόζη και γλυκόζη σε αναλογία 1:5.

Ανήκει στα προσθετικά τροφίμων (E 425) και χρησιμοποιείται ως γαλακτωματοποιητής, συμπλοκοποιητής, πηκτωματογόνος παράγοντας, σταθεροποιητής, και πυκνωτικό μέσο (**132**). Προέρχεται από τη ρίζα του φυτού Kojac amorphophallus (**133**).

Ο μηχανισμός δράσης της γλυκομαννάνης στον οργανισμό και τα αποτελέσματα αυτής της δράσης είναι επίσης ανάλογα με αυτά από το Guar Gum. Κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την θετική δράση στα επίπεδα της LDL και της γλυκόζης στο αίμα (**134**).

Συλλογή όμως και αξιολόγηση των συμπερασμάτων από όλες τις κλινικές δοκιμές που έχουν γίνει μέχρι το 2004 για την αποτελεσματικότητα της γλυκομαννάνης στην απώλεια βάρους δεν αποδεικνύουν την ευεργετική δράση της γλυκομαννάνης στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (**135**).



### 5.3.3 Psyllium



*Psyllium plant (Plantago ovata)*

Το ψύλλιο ή ισπαγγούλα είναι το κοινό όνομα για πολλά είδη του φυτού *Plantago*. Στο φυτό *Plantago* ανήκουν πάνω από 200 είδη. Τα είδη *P. ovata* και *P. psyllium* καλλιεργούνται για εμπορικούς σκοπούς σε διαφορετικές χώρες της Ευρώπης, στη Ινδία και το Πακιστάν. Το ψύλλιο περιέχει μεγάλο ποσοστό διαλυτών διαιτητικών ινών. Στο σπέρμα του αποτελούν το 35% των συνολικών φυτικών ινών που περιέχει. Είναι γνωστό για τις υπακτικές του ιδιότητες και γι' αυτό χρησιμοποιείται ως καθαρτικό **(136)**.

Όπως με το Guar Gum και την γλυκομαννάνη έχει επιβεβαιωθεί η θετική δράση του ψύλλιου στην ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης και χοληστερόλης στο αίμα αλλά καμία κλινική μελέτη δεν έχει επιβεβαιώσει θετική επίδραση στην απώλεια βάρους **(137)**.

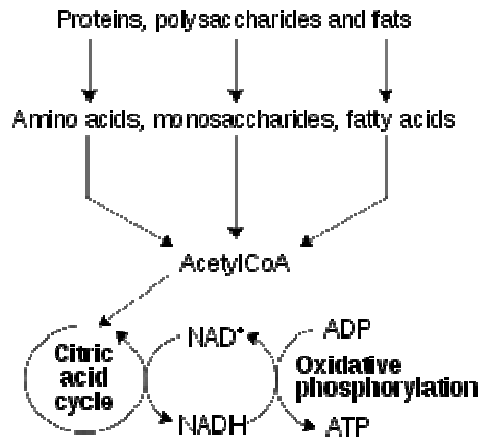
Από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών φαίνεται ότι το αίσθημα της πληρότητας και του κορεσμού που προκαλούν οι διαλυτές διαιτητικές ίνες δεν έχει τέτοια διάρκεια ώστε να οδηγεί σε αποτελεσματική μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής.

## 5.4 Αύξηση του ρυθμού του βασικού μεταβολισμού

Στην ομάδα αυτήν ανήκουν βιολογικά μόρια που συμμετέχουν στον κύκλο του Krebs (κύκλος του κιτρικού οξέος). Ο κύκλος του Krebs περιγράφει τα ειδικά μεταβολικά μονοπάτια μέσω των οποίων τα βασικά συστατικά της τροφής μας - υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη - οξειδώνονται. Η κυκλική αυτή σειρά αντιδράσεων πραγματοποιείται στα μιτοχόνδρια των κυττάρων και σε σύνδεση με την οξειδωτική φωσφορυλίωση προμηθεύει σχεδόν όλη την ενέργεια που είναι απαραίτητη για τα αερόβια κύτταρα. Η ενέργεια αυτή είναι αποθηκευμένη στους υψηλής ενέργειας δεσμούς της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Με την διάσπαση του ATP σε ADP (διφωσφορική αδενοσίνη) απελευθερώνεται η αποταμιευμένη ενέργεια για να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες βιολογικές διεργασίες απαραίτητες για την λειτουργία του κυττάρου. Δηλαδή το ATP παίζει τον ρόλο του ενεργειακού νομίσματος στα βιολογικά συστήματα. Επιπλέον ο κύκλος του Krebs χρησιμεύει ως πηγή πρόδρομων μορίων για βιοσύνθεση.

Η έναρξη του κύκλου του Krebs γίνεται με την εισαγωγή στον κύκλο του ακετυλοσυνένζυμο Α. Το ακετυλοσυνένζυμο Α μπορεί να προέρχεται από:

- την αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού οξέος – τελικό προϊόν της γλυκόλυσης
- την οξείδωση των λιπαρών οξέων (β-οξείδωση)
- συγκεκριμένα αμινοξέα (άλλα αμινοξέα εισέρχονται στον κύκλο του Krebs σε ενδιάμεσα στάδια) **(138)**



*Απλουστευμένο περίγραμμα του καταβολισμού των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων και των λιπιδίων*

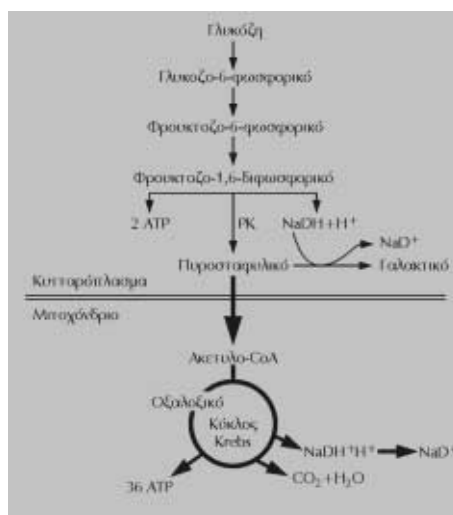
[www.answers.com/topic/nicotinamide-adenine-di..](http://www.answers.com/topic/nicotinamide-adenine-di..)

Τα σκευάσματα αδυνατίσματος αυτής της ομάδας αποτελούν κατά βάση ουσίες που συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα (ως πρόδρομες ουσίες) στον κύκλο του Krebs και σύμφωνα με τους ισχυρισμούς των εταιριών που διακινούν αυτά τα προϊόντα επιταχύνουν τον ρυθμό παραγωγής ενέργειας, δηλαδή αυξάνουν τον βασικό μεταβολισμό. Ικανοποιητική όμως περιγραφή του μηχανισμού δράσης αυτών των βιολογικών μορίων δεν έχει μέχρι τώρα προταθεί.

### 5.4.1 Pyruvate (Άλατα του πυροσταφυλικού οξέος)

Το πυροσταφυλικό οξύ αποτελεί ενδιάμεσο σταθμό πολλών μεταβολικών οδών. Η κυριότερη πηγή παραγωγής του είναι η γλυκόζη και δευτερευόντως το αμινοξύ αλανίνη. Η γλυκόζη μετατρέπεται κατ' αρχήν στο κυτταρόπλασμα σε πυροσταφυλικό οξύ (αναερόβια γλυκόλυση). Υπό αναερόβιες συνθήκες το πυροσταφυλικό οξύ μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ το οποίο είναι υπεύθυνο για τον μυϊκό πόνο. Η κυρίως όμως τύχη του πυροσταφυλικού οξέος είναι η μετατροπή του στα μιτοχόνδρια υπό

αερόβιες συνθήκες (δηλ. παρουσία οξυγόνου) σε ακετυλοένζυμο Α, που αποτελεί το 'καύσιμο' για τον κύκλο του Krebs. Η αντίδραση αυτή γίνεται με την συμμετοχή ενός μεγάλου συμπλόκου της **πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης** που αποτελείται από τρία είδη ενζύμων συνενωμένα σε ενιαίο σύνολο **(139)**.



*Απλοποιημένη σχηματική παράσταση της γλυκόλυσης ( 7 )*

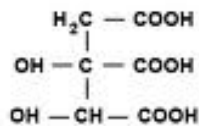
Το 1986 έγιναν μελέτες σε υπέρβαρα ποντίκια, τα οποία για έξι εβδομάδες έπαιρναν τροφή που περιείχε 6% άλατα πυροσταφυλικού οξέος και 3% διϋδροξυκετονη (η διϋδροξυκετονη είναι μεταβολίτης της γλυκόζης που μετατρέπεται κι' αυτό στο σώμα σε πυροσταφυλικό). Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της παραγόμενης ενέργειας και ελάττωση των επιπέδων γλυκόζης **(140)** Το 1991 με μελέτες επιβεβαιώθηκε η δράση αυτή και σε μη υπέρβαρα ποντίκια **(141)**. Κατόπιν αυτών των θετικών ενδείξεων στα ποντίκια το επόμενο λογικό βήμα είναι να ερευνηθεί αν το πυροσταφυλικό οξύ έχει την ίδια δράση και στους ανθρώπους. Ακολούθησε μια σειρά από μελέτες στο Πανεπιστήμιο του Pittsburgh από τον Dr Ronald Stanko, στον οποίο ανήκουν και πολλές ευρεσιτεχνίες

που αναφέρονται στο πυροσταφυλικό οξύ. Σε μια μελέτη μια ομάδα 14 υπέρβαρων γυναικών που κατανάλωνε 1000 θερμίδες ημερησίως για 21 μέρες. Σε επτά από αυτές τις γυναίκες χορηγούνται 30g πυροσταφυλικό και στις υπόλοιπες placebo. Οι γυναίκες που πήραν πυροσταφυλικό έχασαν 4,5 κιλά, ενώ οι υπόλοιπες που πήραν placebo έχασαν τρία κιλά. Οι ερευνητές βασισμένοι στις ενδείξεις από τα πειράματα με τα ποντίκια απέδωσαν την ελάττωση του βάρους στην αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού **(142)**. Η επόμενη μελέτη διήρκεσε πάλι 21 ημέρες και συμμετείχαν 13 υπέρβαρες γυναίκες οι οποίες έπαιρναν συμπλήρωμα πυροσταφυλικού οξέος και διϋδροξυακετόνη με υποθερμιδικό διαιτολόγιο. Το αποτέλεσμα ήταν να χάσουν κατά μέσο όρο ένα κιλό περισσότερο από αυτές που δεν έπαιρναν το συμπλήρωμα **(143)**. Στις παρενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά την λήψη αυτού του σκευάσματος περιλαμβάνονται κυρίως διάρροια και δημιουργία αερίων στο στομάχι. Οι συγγραφείς των παραπάνω άρθρων σημειώνουν ότι δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί ο μηχανισμός βάσει του οποίου δρα το πυροσταφυλικό οξύ και προς το παρόν υπάρχουν απλώς ενδείξεις ότι αυξάνεται ο ρυθμός του βασικού μεταβολισμού. Πάντως τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα δείχνουν μικρή μόνο συνεισφορά του πυροσταφυλικού οξέος στην απώλεια βάρους και εκτός αυτού πρέπει να γίνουν μελέτες με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων για να είναι έγκυρα τα αποτελέσματα.

#### **5.4.2 Garcinia Cambogia**



*Garcinia Cambogia*



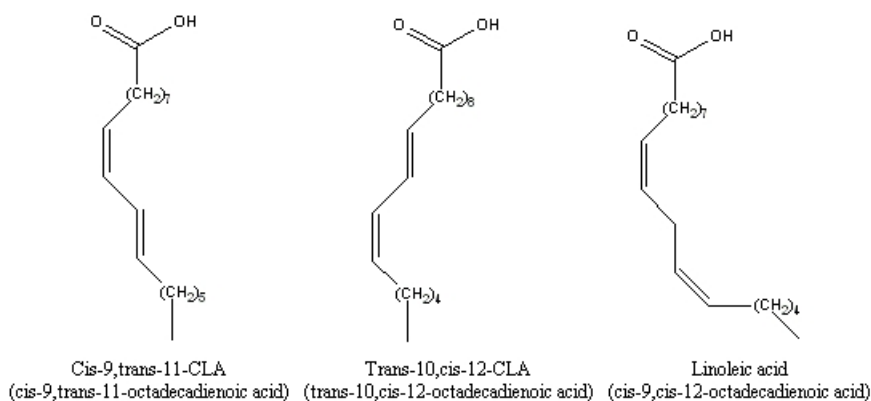
(-)*υδροξυ-κιτρικό οξύ*

Το (-) υδροξυ-κιτρικό οξύ (HCA) είναι η κύρια χημική ένωση του εκχυλίσματος των καρπών του δέντρου *Garcinia Cambogia*, το οποίο φύεται σε πολλές περιοχές της Ασίας και κυρίως στην Ινδία. Παραδοσιακά χρησιμοποιείται στην μαγειρική και θεωρείται ότι βοηθάει στην πέψη και στην ανάπτυξη του αισθήματος του κορεσμού. Ίσως αυτή η δοξασία των ανθρώπων που χρησιμοποιούσαν το *Garcinia Cambogia* οδήγησαν στις έρευνες για την χρήση του ως κατασταλτικό της όρεξης εδώ και πάνω από τριάντα χρόνια **(144)**.

Ο μηχανισμός δράσης του HCA που έχει προταθεί, περιληπτικά, είναι ο ακόλουθος: Το HCA δρα ως αναστολέας της ATP-κιτρικής λυάσης, ενός ενζύμου που καταλύει (εκτός μιτοχονδρίου) την διάσπαση του κιτρικού οξέος σε οξαλοξικό και ακετυλο-CoA. Περιορισμός του ακετυλο-CoA έχει ως αποτέλεσμα, κατά την κατανάλωση υδατανθρακών, την αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου στο ήπαρ γεγονός που πιθανολογείται ότι δρα ανασταλτικά στην όρεξη **(145, 146)**. Η μοναδική όμως μεγάλη κλινική έρευνα που έγινε δεν επιβεβαίωσε αυτή την δράση του HCA. Ήταν διάρκειας 12 εβδομάδων και συμμετείχαν 135 άτομα (BMI περίπου 32) οι μισοί σχεδόν έπαιρναν 1500 mg HCA ημερησίως και οι άλλοι μισοί placebo. Στο τέλος της έρευνας δεν παρατηρήθηκε καμία αξιοσημείωτη διαφορά στην ελάττωση του βάρους ανάμεσα στις δύο ομάδες **(147)**.

#### **5.4.3 CLA (Συζευγμένο λινολεϊκό οξύ)**

Το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) αντιπροσωπεύει μια ομάδα ισομερών συζυγιακών διενίων (-C=C-C=C-) που είναι παράγωγα του λινολεϊκού οξέος.



Οι κύριες πηγές του CLA είναι το κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Το πιο συχνά απαντώμενο ισομερές σε φυσικά προϊόντα είναι το cis-9, trans-11 (c9t11). Ήδη από την δεκαετία του 1980 έρευνες είχαν αποδείξει ότι CLA αναστέλλει την εξέλιξη του καρκίνου του δέρματος στα ποντίκια. Ακολούθησαν μελέτες για τυχόν θετικές ενδείξεις του CLA σε άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως αρτηριοσκλήρυνση, άλλες μορφές καρκίνου, χρόνιες φλεγμονές καθώς και μείωση του λίπους του σώματος. Μελέτες σε ποντίκια απέδειξαν ότι το CLA οδηγεί σε ελάττωση των λιπιδίων και του λιπώδους ιστού (**148**). Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν συνθετικά παρασκευασμένα CLA, μίγματα από διαφορετικά ισομερή. Στα σκευάσματα που κυκλοφορούν τα πιο συνηθισμένα μίγματα είναι από τα δύο σπουδαιότερα ισομερή cis-9, trans-11 CLA και trans-10, cis-12 CLA, σε ίσες αναλογίες. Το ισομερές cis-9, trans-11 CLA πιθανολογείται ότι δρα ανασταλτικά στη καρκινογένεση και το ισομερές trans-10, cis-12 CLA στην αύξηση του μεταβολισμού. Αν και σε πολλές μελέτες με ζώα έχει

παρατηρηθεί ότι η χορήγηση σκευασμάτων CLA οδηγεί σε ελάττωση της αύξησης βάρους και σε ελάττωση της εναπόθεσης λίπους, ο μηχανισμός δράσης του CLA παραμένει ακόμα ασαφής. Μερικές έρευνες έχουν αποδείξει ότι αυξάνει τον ρυθμό του μεταβολισμού ενώ άλλες προτείνουν άλλους μηχανισμούς δράσης όπως ότι ελαττώνεται το μέγεθος των λιποκυττάρων, αναστέλλεται η δράση της λιποπρωτεΐνης λιπάση (LPL), ότι αναστέλλει την λιπογένεση στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό ή ότι αυξάνει την οξείδωση του λίπους στο ήπαρ και στον λιπώδη ιστό **(149)**. Η σαφής θετική δράση του CLA στην απώλεια βάρους σε επανειλημμένα πειράματα σε ποντίκια οδήγησαν στο επόμενο φυσικό στάδιο των ερευνών δηλαδή στην έρευνα αν υπάρχει ανάλογη δράση του CLA και στον άνθρωπο. Σε μία ανασκόπηση όλων των μελετών που έχουν γίνει σε ανθρώπους, 30 συνολικά, παρατηρήθηκε ελάχιστη ελάττωση του βάρους. Προφανώς το CLA δρα εντελώς διαφορετικά στον άνθρωπο από ότι στα ποντίκια αφού στα ποντίκια τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά. Θεωρείται πιθανόν ότι αυτή η διαφορά στην δράση του CLA στον άνθρωπο σε σχέση με τα ποντίκια μπορεί εν μέρει να εξηγηθεί από το γεγονός ότι ο ρυθμός μεταβολισμού στα ποντίκια είναι αισθητά υψηλότερος από ότι στον άνθρωπο **(150)**. Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των ερευνών της δράσης του CLA όσον αφορά την απώλεια βάρους στον άνθρωπο δεν ενισχύουν την άποψη της αποτελεσματικότητας σκευασμάτων CLA στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

## **5.5 Μείωση απορρόφησης λίπους**

### **Χιτοζάνη (Chitosan)**



Η χιτοζάνη είναι πρόδρομη ουσία της χιτίνης. Βρίσκεται στο κέλυφος των οστρακόδερμων όπως καβούρι, караβίδα, γαρίδες κ.α. **(151)**. Από χημικής άποψης ανήκει στους πολυσακχαρίτες και αποτελείται από D-γλυκοζαμίνη και N-ακετυλο -D γλυκοζαμίνη. Βρίσκει πολλές εφαρμογές σε τομείς της τεχνολογίας, στην επεξεργασία τροφίμων, στην βιοτεχνολογία, και την ιατρική. Δρα επουλωτικά στο έλκος του στομάχου και παρουσιάζει αντιμικροβιακή δράση **(152)**.

Ανήκει στα δημοφιλή σκευάσματα αδυνατίσματος τόσο στην Ελλάδα όσο και σε άλλες χώρες. Σύμφωνα με τις εταιρίες προώθησης, αναστέλλει την απορρόφηση του λίπους από τον γαστρεντερικό σωλήνα στο αίμα. Στην εικασία αυτή οδηγήθηκαν οι ερευνητές βασισμένοι σε κάποιες θετικές ενδείξεις στα αρχικά στάδια των ερευνών. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου, σύμφωνα με τους συντάκτες του άρθρου, δρα η χιτοζάνη είναι ο εξής: 1) η προσλαμβανόμενη χιτοζάνη διαλύεται στο στομάχι από το γαστρικό υγρό 2) η διαλυμένη χιτοζάνη αναμιγνύεται με το λίπος που παίρνουμε με την διατροφή και δημιουργείται ένα σύμπλοκο ανάμεσα στην χιτοζάνη και το λίπος 3) το σύμπλοκο με την μορφή ζελ πηγαίνει στο λεπτό έντερο 4) η ζελατινώδης αυτή μάζα αποβάλλεται. **(153)**. Κλινικές μελέτες όμως που έγιναν αργότερα δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την θεωρία **(154)**. Αλλά και τα αποτελέσματα συνολικά 14 κλινικών μελετών με συμμετοχή 1071 ατόμων δεν έδειξαν καμία αξιοσημείωτη ελάττωση του βάρους **(155)**.

## **Συμπεράσματα - Προοπτικές**

Στην παρούσα εργασία ασχοληθήκαμε με την καταγραφή των επιστημονικών δεδομένων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των φαρμακευτικών ουσιών που χορηγούνται αλλά και των

συμπληρωμάτων διατροφής και βοτάνων, που διακινούνται ελεύθερα στην αγορά, για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Από τις φαρμακευτικές ουσίες και μετά την πρόσφατη αναστολή της κυκλοφορίας της σιμπουτραμίνης που έγινε στις 22 Ιανουαρίου 2010 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Φαρμάκων, μόνο η ορλιστάτη, έχει συμπληρώσει με επιτυχία όλες τις φάσεις για την άδεια κυκλοφορίας ως φάρμακο με κύρια ένδειξη την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Είναι δε το μόνο φάρμακο που επιτρέπεται να χορηγείται για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα.

Αρκετές νέες ουσίες είναι υπό έρευνα για απώλεια βάρους. Μερικές από αυτές έχουν ήδη εγκριθεί από την Υπηρεσία για τον Έλεγχο Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για διαφορετικές ενδείξεις, ενώ οι φαρμακευτικές εταιρίες που τις παράγουν προσπαθούν με κλινικές δοκιμές να αποδείξουν και την επιπρόσθετη δράση αυτών των φαρμάκων στην απώλεια βάρους.

Στην καταχώρηση των κλινικών δοκιμών που είναι σε εξέλιξη στις ΗΠΑ υπάρχουν 291 μελέτες με θέμα την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Ανάμεσα στις φαρμακευτικές αυτές ουσίες που οι μελέτες τους είναι υπό εξέλιξη είναι μια ουσία με την ονομασία GW-181771 που δρα ως αγωνιστής της χολοκυστοκινίνης (CCK) από τη εταιρία GlaxoSmithKlein και ένας συνδυασμός των ανορεξιογόνων νευροπεπτιδίων GLP-1 και PYY3-36 (**156**).

Επιπλέον πρόσφατα έχουν αρχίσει μελέτες για συνδυασμούς φαρμάκων. Σύμφωνα με δημοσιεύσεις φαρμακευτικών εταιριών συνδυασμός του Bupropion με το Zonisamide γνωστό ως Empratic και συνδυασμός του Phentermine με το Topiramate γνωστό ως Onexa βρίσκονται στη II φάση των κλινικών δοκιμών. Μερικοί πιστεύουν ότι η θεραπεία με

συνδυασμό φαρμάκων είναι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση του προβλήματος της παχυσαρκίας (59).

Είναι προφανές ότι οι γνώσεις μας για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θα συνεχίσουν να αυξάνουν όσο περισσότερες μελέτες θα ολοκληρώνονται.

Έτσι είναι πολύ πιθανό στα επόμενα χρόνια η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας να αλλάξει δραστικά με την διάθεση περισσότερων, ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων φαρμάκων.

Από τα βότανα και τα συμπληρώματα διατροφής που διακινούνται στην αγορά ένα μέρος δεν έχει συμπεριληφθεί καθόλου σε αυτή την εργασία γιατί είναι εντελώς αβάσιμοι επιστημονικά οι ισχυρισμοί των εταιριών που τα διακινούν οπότε και δεν έχουν ασχοληθεί οι ερευνητές καθόλου με αυτά τα προϊόντα. Από τις υπόλοιπες ουσίες που θα μπορούσαν θεωρητικά να έχουν θετική δράση στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας τα αποτελέσματα των ερευνών που έχουν καταχωρηθεί σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά οδηγούν στα εξής συμπεράσματα: Η μόνη ουσία που έχει επιβεβαιωθεί η δράση της στην απώλεια βάρους είναι η εφεδρίνη, η οποία όμως σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων απαγορεύεται να αποτελεί συστατικό σκευασμάτων λόγω των σοβαρών και επικίνδυνων παρενεργειών που προκαλεί. Από τις υπόλοιπες ουσίες/βότανα που κυκλοφορούν ευρέως για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας θετικές αναφορές υπάρχουν μόνο για το ginger. Οι μέχρι τώρα ενδείξεις δίνουν ελπιδοφόρα μηνύματα ότι μελλοντικά το **τζίντζερ** είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί ως βάση για την παραγωγή φαρμάκων στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του διαβήτη.

Τα ροφήματα/συμπληρώματα που περιέχουν καφεΐνη ενώ όντως αυξάνουν τον βασικό μεταβολισμό δεν έχουν καμία αποτελεσματική δράση στην απώλεια βάρους, γιατί οι συγκεντρώσεις καφεΐνης που

απαιτούνται για να υπάρχουν αποτελέσματα είναι τόσο υψηλές που προκαλούν παρενέργειες στον οργανισμό.

Οι διαλυτές διαιτητικές ίνες επιταχύνουν μεν, βάσει των ερευνών που έχουν γίνει, την ανάπτυξη του αισθήματος του κορεσμού, το αποτέλεσμα αυτό όμως είναι προσωρινό και έτσι δεν οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της πρόσληψης τροφής ώστε να παρατηρηθεί αξιοσημείωτη απώλεια βάρους.

Οι δημοσιεύσεις για τα υπόλοιπα μη φαρμακευτικά σκευάσματα που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους στη απώλεια βάρους παρουσιάζουν έρευνες που δεν πληρούν τις απαραίτητες προϋποθέσεις (μικρός αριθμός συμμετεχόντων, μικρό διάστημα χορήγησης κλπ.) ώστε να οδηγούν σε έγκυρα και ασφαλή συμπεράσματα.

Επειδή ο τομέας ανάπτυξης νέων σκευασμάτων ή προώθησης βοτάνων κλπ. για την απώλεια βάρους υπόσχεται μεγάλα οικονομικά οφέλη στις εταιρίες, ο κίνδυνος για παραπλάνηση του κοινού είναι προφανής. Γι' αυτόν τον λόγο επιβάλλεται συνεχής ενημέρωση και επαγρύπνηση όλων όσων εμπλέκονται επαγγελματικά με την διατροφή για να μπορούν να ανταποκριθούν υπεύθυνα στις ανάγκες των καιρών και να περιφρουρήσουν την υγεία των ατόμων που προστρέχουν σε αυτούς.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

(1).Σκρέκας, Γ., 2007, «Η ιστορία της παχυσαρκίας», [www.pachysarkia.net](http://www.pachysarkia.net) πρόσβαση 5-2008

(2). Pomeroy C, & Mitchell J., E., 2002, «Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa», New York, The Guilford Press

- (3). Ελληνική Ενδοκρινολογική εταιρία, 2001, «Εντατική εκπαίδευση στην ενδοκρινολογία: παχυσαρκία», Ελληνική Ενδοκρινολογική εταιρία
- (4). Hallal, P.C., & Wells, J.C., & Reichert, F.F., & Anselmi, L., 2006, «Early determinants of physical activity in adolescence prospective birth cohort study», *British Medical Journal*, No 29
- (5). Ελληνική Ιατρική Εταιρεία Παχυσαρκίας, 2001, «Ενημερωτικός και συμβουλευτικός οδηγός για τον πολίτη», Αθήνα, 2001
- (6). Μορτόγλου, Α., 1996, «Παχυσαρκία: ένας πρακτικός, ενημερωτικός και θεραπευτικός οδηγός για όλους», Αθήνα : Advance Publishing
- (7). Bray GA. *Static theories in a dynamic world: a glucodynamic theory of food intake. Obes Res* 1996, 4: 489–92.
- (8). Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. *Central nervous system control of food intake. Nature* 2000, 404: 661–71.
- (9). Banks, W. A.; Tschop, M.; Robinson, S. M. und Heiman, M. L. *Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. 2002. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 302, 822-827.
- (10). Kojima, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Nakazato, M.; Matsuo, H. und Kangawa: *Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. 1999. Nature* 402, 656-660.
- (11). Date, Y, & Kojima M, & Hosoda, H, & Sawaguchi, A, & Mondal, M, S, & Sukanuma, T, 2000, «Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans», *Endocrinology* 2000 Nov, 141(11):4255-61

- (12). Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. *The Expression of the Growth Hormone Secretagogue Receptor Ligand Ghrelin in Normal and Abnormal Human Pituitary and Other Neuroendocrine Tumours*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 881-7.
- (13). Gualillo O, Caminos JE, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. *Ghrelin, a novel Placental derived hormone*. *Endocrinology* 2001, 142: 788-94.
- (14). Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. *Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin*. *FEBS Lett* 2000, 486: 213-6.
- (15). Pombo M, Pombo CM, Garcia A, Caminos E, Gualillo O, Alvarez CV, et al. *Hormonal control of growth hormone secretion*. *Horm Res* 2001, 55 (suppl 1): 11-6.
- (16). Wren, A., M., & Seal, L, J, & Cohen, M, A, & Brynes, A, E, & Frost, G, S, & Murphy, K, G, 2001, "Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans", *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*
- (17). Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. *Ghrelin induces adiposity in rodents* *Nature*. 2000 Oct 19, 407(6806):908-13
- (18). D. E. Cummings, R. Scott Frayo, Corinne Marmonier, Roberte Aubert and Didier Chapelot *Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues* *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E297–E304, 2004
- (19). Shiya, T, & Nakazato, M, & Mizuta, M, & Date, Y, & Mondal, M, S, & Tanaka, M, 2002, "Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion", *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism* 2002, 87:240-244

(20). Hansen, T, K, & Dall, R, & Hosoda, H, & Kojima, M, & Kangawa, K, & Christiansen, J., S., 2002, «Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity», *Clin Endocrinol, Oxford Van Cauter E. Vol. 56(2): 203-206.*

(21). Matthias Tschöp, Christian Weyer, P. Antonio Tataranni, Viswanath Devanarayan, Eric Ravussin and Mark L. Heiman *Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity, Diabetes , Vol. 50: 707-709, April 2001*

(22). Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, van der Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E: Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*2001 Oct, 86(10):5083-6.

(23). Kazuhiko Takaya, Hiroyuki Ariyasu, Naotetsu Kanamoto, Hiroshi Iwakura, Akihiro Yoshimoto, Masaki Harada, Kiyoshi Mori, Yasato Komatsu, Takeshi Usui, Akira Shimatsu, Yoshihiro Ogawa, Kiminori Hosoda, Takashi Akamizu, Masayasu Kojima, Kenji Kangawa and Kazuwa Nakao “Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000 Vol. 85, No. 124908-4911

(24). Friedman MF, Halaas JL “Leptin and the regulation of body weight in mammals” *Nature* 1998;395:763-70

(25). Mantzoros C, S, 1999, “Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine control of food intake”, *Mol Psychiatry*

(26). Campfield L, A., & Smith F.,J, & Burn P, 1996, “The OB protein (Leptin) Pathway-A link between adipose tissue mass and central neural networks”, *Horm. Metab. Research* 1996 Dec, 28(12):619-32

(27). Darcie J. Stolz Androu J. Martin, *Role of Insulin in Food Intake, Weight Gain and Lipid Deposition in the Zucker Obese Rat. J.Nutr. 112: 997-1002, 1982.*

(28). Moran TH, Kinzig KP «Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 286: G183–8

(29). Michael J Devlin, B Timothy Walsh, Janet L Guss, Harry R Kissileff, Rodger A Liddle, and Eva Petkova «Postprandial cholecystokinin release and gastric emptying in patients with bulimia nervosa», *J Clin Nutr* 1997; 65:114-20.

(30). Samuel B Kombian, Kethireddy V V Ananthalakshmi, Subramanian S Parvathy, and Wandikayi C Matowe «Cholecystokinin activates CCK<sub>B</sub> receptors to excite cells and depress EPSCs in the rat rostral nucleus accumbens in vitro», *J Physiol.* 2004 February 15, 555(Pt 1): 71–84.

(31). Ο ρόλος των ινκρετινικών ορμονών και η νέα θεραπευτική πρόταση της Exenatide στην αντιμετώπιση του ΣΔ ΙΙ Δρ. Α. Μελιδώνης, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο»,  
<http://www.tzaniodiabetes.gr/Exenatide.pdf>

(32). Naslund E, Hellstrom PM, Kral JG «The gut and food intake: an update for surgeons». *J Gastrointest Surg* 2001, 5: 556–67

(33). Dowling RH «Glucagon-like peptide-2 and intestinal adaptation: an historical and clinical perspective». *J Nutr* 2003, 133: 3703-7

(34). Bell, C. G., Walley, A. J. & Froguel, P «The genetics of human obesity» *Nat. Rev. Genet.* 6, 221-234 (2005).

(35). Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, Cone RD, Bloom SR «Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake». *Nature* 2002, 418: 650–4.

(36). Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR «Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36». *N Engl J Med* 2003, 349: 941–8.



- (37).Houpt KA «Gastrointestinal factors in hunger and satiety». *Neurosci Biobehav Rev* 1982, 6: 145–64.
- (38). Bray GA «Static theories in a dynamic world: a glucodynamic theory of food intake». *Obes Res* 1996, 4: 489–92.
- (39).Moran TH, Kinzig KP «Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin». *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004, 286: G183–8.
- (40).Tritos NA, Maratos-Flier E “Two important systems in energy homeostasis: melanocortins and melanin-concentrating hormone”. *Neuropeptides* 1999, 33: 339–49.
- (41). Schwartz, M. W. «Brain pathways controlling food intake and body weight». *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 226, 978-981 (2001).
- (42). G Chen, P Q Trombley, and A N van den Pol “Excitatory actions of GABA in developing rat hypothalamic neurones”. *Comp Neurol.* 1990 Dec 22, 302(4):1019-1037).
- (43). Small, C. J. et al. “Chronic CNS administration of Agouti-related protein (*Agrp*) reduces energy expenditure”. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003(27), 530-533.
- (44). Horvath, T. L., Diano, S. & Tschop, M. Brain circuits regulating energy homeostasis. *Neuroscientist* 2004 (10), 235-246.
- (45). Sutcliffe, J. G. & de Lecea, L. “The hypocretins: setting the arousal threshold”. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002 (3), 339-349.
- (46). Vrontakis ME “Galanin: a biologically active peptide”. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002 1: 531–41.
- (47). Bodnar RJ “Endogenous opioids and feeding behavior: a 30-year historical perspective”. *Peptides* 2004, 25: 697–725

(48). Harrold JA, Williams G. *The cannabinoid system: a role in both the homeostatic and hedonic control of eating?* *Br J Nutr* 2003; 90: 729–34.

(49). Ellacott KL, Cone RD “*The central melanocortin system and the integration of short- and long-term regulators of energy homeostasis*”. *Recent Prog Horm Res* 2004, 59: 395–408.

(50). Kuhar MJ, Adams S, Dominguez G, Jaworski J, Balkan B. *CART peptides:Neuropeptides* 2002, 36: 1–8.

(51). Wellman PJ. “*Norepinephrine and the control of food intake*”. *Nutrition* 2000, 16: 837–42

(52). Θ. Κ. Θεοχαρίδης: *Φαρμακολογία-Βασικές έννοιες στην κλινική πράξη Ιατρικές εκδόσεις Αίτσας* 2001, σελ. 265-271

(53). Blundell JE. “*Serotonin and the biology of feeding*”. *Am J Clin Nutr* 1992, 55: 155S–159S

(54). Brunetti L, Di Nisio C, Orlando G, Ferrante C, Vacca M “*The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling*”. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005, 18: 201–12.

(55). Cowley MA, Smith RG, Diano S et al. “*The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis*”. *Neuron* 2003, 37:649–61.

(56). Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. “*Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake*”. *Nature* 2002, 418: 650–4.

(57). Saper CB, Cou TC, Elmquist JK “*The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating*”. *Neuron* 2002, 36: 199-211.

(58). Lynette W. Tsai, MD *Pharmacologic management of obesity*, Elsevier Science Inc. Volume 5 1998, 101-107

(59). *Clinical Diabetes* 25:135-140, 2007 DOI: 10.2337/diaclin.25.4.135 *Weight-Loss Pharmacotherapy: A Brief Review* Mary Margaret Huizinga, MD, MPH

(60). *Φαρμακολογία* Mary J. Mysec, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe, 2<sup>η</sup> Έκδοση Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισσιανού Α.Ε. Αθήνα, 1997 σελ. 110-112

(61). Fujoka, K., 2002, «*Management of obesity as a chronic disease: nonpharmacologic, pharmacologic and surgical options*», *Obesity Research*, vol. 10.

(62). Louis J. Avonne: *Drug therapy of obesity-A therapy option? The journal of clinical endocrinology and metabolism* vol. 84 No 1, 7-10

(63). Carla A. Luque, Jose A. Rey: *The discovery and status of sibutramin as an anti-obesity drug. European Journal of Pharmacology* 440 (2002) 119-128

(64). *Pres. Inf. Reductil*, 1.7 2003

(65). *Medical Pharmacology at a Glance*, Michael j. Neal, 3<sup>η</sup> Έκδοση, 1997, 68-69

(66). Swinburn, B. and Egger, G., 2002, «*Preventive strategies against weight gain and obesity*», *Obesity reviews*

(67). Eric Wooltorton: *Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias* CMAJ • MAY 14, 2002; 166 (10) 1307

© 2002 Canadian Medical Association or its licensors

(68) <http://fsaigegykliai.blogspot.com/2010/01/sibutramine-reductil.html>

(69). Michelson D, & Amsterdam J, D, & Quitkin F, M, & Reimherr F, W, & Rosenbaum J, F, & Zajecka J, & Sundell K, L, & Kim Y, & Beasley C, M, 1999, «Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine», *Am J Psychiatry*

(70). Stephen D. Wise: *Clinical studies with Fluoxetine in obesity*, *Am J Clin Nutr* 1992;55:181-185

(71). Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman L, et al. *Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity*. *Ann Intern Med*. 2005;142:532-46

(72). Harvey, Anne T. PhD; Preskorn, Sheldon H. MD *Fluoxetine Pharmacokinetics and Effect on CYP2C19 in Young and Elderly Volunteers*

(73). Susan B. Moyers, PhD MPH, MBA *Medications as Adjust Therapy for Weight Loss: Approved and off Label Agents in Use*, *Journal of the American Dietetic Association*, June 2005, 948-958

(74). George A. Bray, MD, PhD: *Use and Abuse of Appetite-Suppressant Drugs in the Treatment of Obesity*, *Methods for Voluntary Weight Loss and Control: National Institutes of Health Technology Assessment Conference*  
*Annals of Internal Medicine* October 1, 1993 vol. 119 no. 7 Part 2 707-713

(75). Fernández-López J., A, & Remesar X, Foz M, Alemany M, 2002, «Pharmacological approaches for the treatment of obesity», *Drugs*

(76). Kishore M. Gadde, Corette B. Parker, Lauren G. Maner, H. Ryan Wagner II, Eric J. Logue, Marc K. Drezner, and K. Ranga R. Krishnan: *Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women*. *Obes Res*. 2001;9:544 –551. *Journal of Clinical Psychopharmacology: Volume 21(2) April 2001 pp 161-166*

(77). S.Stahl, J. Pradko, B. Haight, J. Modell, C. Rockett and S. Learned-Coughlin. *A review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine Reuptake Inhibitor. Prim. Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6(4)159-166

(78). Arne Astrup and Soren Tourbo. *Topiramate: A New Potential Pharmacological Treatment for Obesity. Obesity Research Vol. 12 Supplement December 2004*

(79). Kishore M. Gadde, MD; Deborah M. Franciscy, MS, RD; H. Ryan Wagner, II, PhD; K. Ranga R. Krishnan, MD “Zonisamide for weight loss in obese adults: A randomized controlled trial”, *JAMA. Vol 289, No 14, April 2003, 1820-1825*

(80). Εσώκλειστες οδηγίες Zonogran

(81)European Medicines Agency ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΕΚΘΕΣΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ (EPAR) ACOMPLIA

(82). W.Y.S. Leung et al. *Weight management and current options in pharmacotherapy: Orlistat and sibutramine Clinical Therapeutics Volume 25, Issue 1, January 2003, 58-80*

(83). *Vasc Health Risk Manag. 2007 December; 3(6): 817–821 Obesity management: Update on orlistat Belinda S Drew, Andrew F Dixon, and John B Dixon*

(84). Mark Ellrichmann, Peter R. Ritter, Jan-Michel Otte, Henning Schrader, Matthias Banasch, Gabriele Brunke, Karl-Heinz Herzig, Jörg Seebeck, Wolfgang E. Schmidt and Frank Schmitz. *Orlistat reduces gallbladder emptying by inhibition of CCK release in response to a test meal Regulatory Peptides Volume 139, Issues 1-3, 1 March 2007, Pages 136-140*

(85). *American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 80, No. 6, 1461-1468, December 2004 Brian Hutton and Dean Fergusson*  
*Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials*  
*Brian Hutton and Dean Fergusson*

(86). Φύλλο οδηγιών χρήσης του [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007072326649/anx\\_](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/2007/2007072326649/anx_))

(87). Melia AT, Koss-Twardy SG, Zhi J. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1996 Jul;36(7):647-53

(88). Φαρμακολογία Mary J. Mysec, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe, 2<sup>η</sup> Έκδοση Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε. Αθήνα, 1997 σελ. 293-294

(89). *The Annals of Pharmacotherapy: 2008, Vol. 42, No. 6, pp. 817-826 Role of Metformin for Weight Management in Patients Without Type 2 Diabetes Alicia R Desilets, PharmD Sushmita Dhakal-Karki Kaelen C Dunican, PharmD*

(90). *Am J Clin Nutr 1992; 55:318S-9S. Printed in US1992 International Association for the Study of Obesity Michael Berger: Pharmacological treatment of obesity: digestion and absorption inhibitors-clinical perspective*

(91) Thomas D. Schiano MD, LIVER INJURY FROM HERBS AND OTHER BOTANICALS *Clinics in Liver Disease* Volume 2, Issue 3, 1 August 1998, Pages 607-630.

(92) Bohn A, Khodae M, Schwenk T (2003). "Ephedrine and other stimulants as ergogenic aids". *Curr Sports Med Rep* 2 (4): 220–5. doi : 10.1007/s11932-003-0009-2 . PMID 12834578 .

(93) Φαρμακολογία Richard A Harvey, Pamela C. Champe Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α. Ε. Αθήνα 2<sup>η</sup> Έκδοση.

(94) Abourashed E, El-Alfy A, I Khan, Γουόκερ L (2003). "Ephedra in perspective--a current review". *Phytother Res* 17 (7): 703–12. doi : 10.1002/ptr.1337 . PMID 12916063 .

(95) Φαρμακολογία, Θ. Κ. Θεοχαρίδης, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2001

(96)<http://www.capoeirista.gr/forum/lofiversion/index.php/t1408.html>

(97) FDA U.S. Food and drug Administration FDA NEWS RELEASE FDA Statement on Tenth Circuit's Ruling to Uphold FDA Decision Banning Dietary Supplements Containing Ephedrine Alkaloids <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108715.ht>

(98) Διατροφή και υγεία, ευρωστία αθλητική απόδοση Melvin H. Williams page 545.

(99) Wikipedia, the free encyclopedia

(100) Natural active ingredients and intermediates Sciphar biotechnology <http://www.sciphar.com/Natural/Synephrine.asp?gclid=CPPkrqW72psCFYYVzAod6GTwBw>

(101) Subchronic toxicity of *Citrus aurantium* L. (Rutaceae) extract and p-synephrine in mice *Regulatory Toxicology and Pharmacology* Volume 54, Issue 2, July 2009, Pages 114-117

(102) Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of *Citrus* species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and p-synephrine, *Food Chem Toxicol.* 2008 Aug;46(8):2770-5. Epub 2008 May 4 M.D. Arbo<sup>a</sup>, E.R. Larentis, V.M. Linck, A.L. Aboy, A.L. Pimentel, A.T. Henriques, E. Dallegrove, S.C. Garcia, M.B. Leal and R.P. Limberger.

(103) 1998 Published by Elsevier Science Inc. Volume 62, Issue 7, 9 January 1998, Pages 627-638 Desensitization of  $\beta_3$ -adrenergic receptor- stimulated adenylyl cyclase

*activity and lipolysis in rats Pasquale P. Vicario, Mari R. Candelore, Marie-Therese Schaeffer.*

(104) Πανεπιστήμιο Washington, District of Columbia δημοσιεύτηκε *J Clin Pharmacol* .2001; 41: 1059-1063, Adriane Fugh-Berman and Adam Myers.

(105) Bui LT, Nguyen DT, Ambrose PJ (January 2006). Blood pressure and heart rate effects following a single dose of bitter orange". *The Annals of Pharmacotherapy* 40 (1): 53–7. doi : 10.1345/aph.1G488 . PMID 16317106 .

(106) ^ Hess AM, Sullivan DL (March 2005). "Potential for toxicity with use of bitter orange extract and guarana for weight loss. *The Annals of pharmacotherapy* 39 (3): 574–5. doi : 10.1345/aph.1E249 . PMID 15657116.

(107)(Απρίλιος 2009)Caffeine. Εθνικόν Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιο Αθηνών Θανάσης Βαλαβανίδης, Αναπλ. Καθηγητής - Κων/νος Ευσταθίου, Καθηγητής . [www.chem.uoa.gr](http://www.chem.uoa.gr)

(108) AG Duioo, CA Geissler, THorton , A Collins, and DSMiller Normal caffeine consumption: influence on thermogenesis *Am J Clin Nutr* 1989, 49, 44-50.

(109) Kristel Diepvens, Klaas R. Westerterp, and Margriet S. Westerterp-Plantenga Obesity and thermogenesis related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R77-R85, 2007.

(110) Frank L. Greenway,, Lilian de Jonge, Damian Blanchard, Madlyn Frisard and Steven R. Smith Effect of a Dietary Herbal Supplement Containing Caffeine and Ephedra on Weight, Metabolic Rate, and Body Compositio *Obesity Research* (2004) 12, 1152–1157

(111) Pasma WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH. The effectiveness of long-term supplementation of carbohydrate, chromium, fibre and caffeine on weight maintenance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:1143-51.



(112) *Guarana's Journey from Regional Tonic to Aphrodisiac and Global Energy*  
Nigel Smith and André Luiz Atroch published online on December 5, 2007

(113) *Clinical Nutrition* (2005) 24, 1019–1028 *Lipid metabolism in trained rats: Effect of guarana (Paullinia cupana Mart.) supplementation* Waldecir P. Lima, Luiz C. Carnevali Jra, Robson Edera, Luis Fernando B.P. Costa Rosaa, Elfriede M. Bacchib, Marília C.L. Seelaendera

(114) *Wikipedia, the free encyclopedia, Yerba*

(115) *Green Tea Ingredients Chemical Composition and Constituents*,  
<http://www.amazing-green-tea.com>).

(116) *AG Dulloo, J Seydoux, L Girardier, P Chantre and J Vandermander Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity Short Communication International Journal of Obesity*, 2000, 24, 252-258

(117) Br J Brown AL, Lane J, Coverly J, Stocks J, Jackson S, Stephen A, Bluck L, Coward A, Hendrickx H. *Effects of dietary supplementation with the green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate on insulin resistance and associated metabolic risk factors: randomized controlled trial.* Nutr. 2009 Mar;101(6):886-94.).

(118) *International Journal of Obesity* (2009) 33, 956–961; *The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis*).

(119) *John B. Vincent, PhD: Mechanisms of Chromium Action: Low-Molecular-Weight Chromium-Binding Substance*, *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 18, No. 1, 6-12, 1999.

(120) M H Pittler, C Stevinson and E Ernst Chromium picolinate for reducing body weight: Meta-analysis of randomized trials *International Journal of Obesity* (2003) 27, 522–529. doi:10.1038/sj.ijo.0802262.

(121). Anoja S. Attele<sup>a</sup>, Ji An Wu<sup>a</sup> and Chun-Su Yuan Ginseng pharmacology: Multiple constituents and multiple actions *Biochemical Pharmacology Volume 58, Issue 11, 1 December 1999, Pages 1685-1693*

(122). *Complementary and Alternative Medicine*

*Anti-obesity effects of chikusetsu saponins isolated from Panax japonicus rhizomes* Li-Kun Han Yi-Nan Zheng Masayuki Yoshikawa Hiromichi Okuda and Yoshiyuki Kimura

Ηλεκτρονική διεύθυνση του άρθρου: <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/5/9>

(123) Mohammad Lalmoddin Mollah<sup>1</sup>, Gi-Sang Kim, Hye-Kyung Moon, Shin-Kyo Chung, Yong-Pil Cheon, Jong-Kuk Kim, Kil-Soo Kim: Antiobesity effects of wild ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) mediated by PPAR- $\gamma$ , GLUT4 and LPL in ob/ob mice; *Phytotherapy Research* Volume 23 Issue 2, Pages 220 – 225

(124) Judith A Marlett, Michael I Mc Burney, Joanne L Slavin: Position of the American Dietetic Association: Health Implications of Dietary Fiber, *Journal of the American Dietetic Association*, July 2002, Volume 102, Nr. 7, 994-1000).

(125) Prepared at the 53rd JECFA (1999) and published in FNP 52 Add 7 (1999), superseding specifications prepared at the 44th JECFA (1995), published in FNP 52 Add 3 (1995). ADI "not specified", established at the 19th JECFA in 1975.

(126) Effect of gamma irradiation on the macromolecular integrity of guar gum Kornelia Jumel Stephen E. Harding, John R. Michell Department of Applied Biochemistry and food science. University of Nottingham Sutton Bonington *Carbohydrate research* 282(1996)223-236

(127) *EXPRESS Polymer Letters Vol.1, No.9 (2007) 622–628 Available online at [www.expresspolymlett.com](http://www.expresspolymlett.com) DOI: 10.3144/expresspolymlett.2007.85 Evaluation of mechanical properties of unsaturated polyester-guar gum/hydroxypropyl guar gum composites page 622*

(128) ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΡΟΣΘΕΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΟΥ ΕΠΙΤΡΕΠΕΤΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ ΣΕΛ. 4

(129) *International Food Information Council (IFIC) Foundation  
US Food and Drug Administration (FDA) page 3-4  
[http://www.amapur.com/mediadb/downloads/guar\\_brochure.pdf](http://www.amapur.com/mediadb/downloads/guar_brochure.pdf)*

(130) *P Ebeling, H Yki-Jarvinen, A Aro, E Helve, M Sinisalo and VA Koivisto  
Glucose and lipid metabolism and insulin sensitivity in type 1 diabetes: the effect of guar gum American Journal of Clinical Nutrition, Vol 48, 98-103, 1988 .*

(131) *Max H Pittler, MD, Edzard Ernst: Guar gum for body weight reduction: meta-analysis of randomized trials, The American Journal of Medicine 2001, Volume 110, Issue 9, 724-730).*

(132) ΟΔΗΓΙΑ 95/2/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡ.ΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 20ής Φεβρουαρίου 1995 για τα πρόσθετα τροφίμων πλην των χρωστικών και των γλυκαντικών  
(ΕΕ αριθ. L 61 της 18. 3. 1995, σ. 1) 95/2/ΕΚ--- I

(133) *Glucomannan, Wikipedia, the free encyclopedia*

(134) *Fernandez, Maria-Luz Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk, Current Opinion in Lipidology: February 2001 - Volume 12 - Issue 1 - pp 35-40 Review Article*

(135) *Max H Pittler and Edzard Ernst Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review, American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 79, No. 4, 529-536, April 2004).*

(136) *Alternative Medicine Review*, Volume 7, Number 2, 2002 Page 155-158,  
*Monograph Plantago ovata, Psyllium*

(137) Gregory T. Everson, Bruce P. Daggy, Carol McKinley, and Jon A. Story: *Effects of psyllium hydrophilic mucilloid on LDL-cholesterol and bile acid synthesis In hypercholesterolemic men, Journal of Lipid Research Volume 33, 1183-1193 1992).*

(138) *Βιοχημεία I*, J.M. Berg, J. L. Tymoczko, L Styer

(139) *Ι. Γ. Γεωργιάτσος Εισαγωγή στην Βιοχημεία).*

(140) Stanko RT, Adibi SA. *Inhibition of lipid accumulation and enhancement of energy expenditure by the addition of pyruvate and dihydroxyacetone to a rat diet. Metabolism 1986;35:182-6).*

(141) Miriam Y Cortez, Carol E Torgan, Joseph T Brozinick Jr, Robert H Miller, and John L Ivy: *Effects of pyruvate and dihydroxyacetone consumption on the growth and metabolic state of obese Zucker rats* *Am J Clin Nutr* 1991;53:847-53).

(142) RT Stanko, DL Tietze and JE Arch: *Body composition, energy utilization, and nitrogen metabolism with a 4.25-MJ/d low-energy diet supplemented with pyruvate, American Journal of Clinical Nutrition, 1992, Vol 56, 630-635).*

(143) RT Stanko, JE Arch. *Inhibition of regain in body weight and fat with addition of 3-carbon compounds to the diet with hyperenergetic refeeding after weight reduction International journal of obesity 1996, vol. 20, n°10, pp. 925-930).*

(144) [garcinia-cambogia.101herbs.com/](http://garcinia-cambogia.101herbs.com/).

(145) M S Westerterp-Plantenga and E M R Kovacs *The effect of (-)-hydroxycitrate on energy intake and satiety in overweight humans Department of Human Biology, University of Maastricht, Maastricht, The Netherlands Short Communication*

(146) Wolfgang Langhans *Role of the liver in the metabolic control of eating: What we know—and what we do not know.. Institute for Animal Sciences, Swiss Federal Institute of Technology, 8092, Zurich, Switzerland).*

(147) Heymsfield SB, Allison DB, et al. *JAMA*. 1998; 280:1596-1600).

(148) Park Y, Storkson JM, Albright KJ, Liu W, Parisa MW: *Evidence that the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice. Lipids* 1999, 34, 235-241).

(149) YW Wang<sup>1</sup> and PJH Jones *Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms, International Journal of Obesity* (2004) 28, 941–955).

(150) Antonius HM Terpstra, *Review Article: Effect of conjugated linoleic acid on body composition and plasmalipids in humans: an overview of the literature, Am J Clin Nutr* 2004;79:352– 61).

(151) *Management of Sectorial Technology Chains and Integral Evaluation of Potential Projects on Innovation Technology* Juan A. Ortega Universidad del Valle, Escuela de Ing. Industrial y Estadística, Colombia PICMET 2007 Proceedings, 5-9 August, Portland, Oregon - USA © 2007 PICMET Page 465

(152) *J Pharm Pharmaceut Sci* ([www.ualberta.ca/~csps](http://www.ualberta.ca/~csps)) 5(3):205-212, 2002 *Reporting degree of deacetylation values of chitosan: the influence of analytical methods* page 205

(153) Kanauchi O, Deuchi K, Imasato Y, Shizukuishi M, Kobayashi E. *Mechanism for the inhibition of fat digestion by chitosan and for the synergistic effect of ascorbate. Biosci Biotech Biochem* 1995;59:786–90).

(154) M D Gade and J S Stern: *Chitosan supplementation does not affect fat absorption in healthy males fed a high-fat diet, a pilot study, International Journal of Obesity* (2002) 26, 119-122.

(155) *Mhurchu, C. N., Dunshea-Mooij, C., Bennett, D., Rodgers, A., Effect of chitosan on weight loss in overweight and obese individuals: a systematic review of randomized controlled trials. Obesity Reviews. Feb. 2005, 6(1):35-42.*

(156). *GlaxoSmithKlein plc Preliminary announcement of results for the year ended 31<sup>st</sup> December 2004 GSK delivers 2004 EPS in line with guidance and confirms return to growth in 2005. Press release 2005. February 10*

## ABSTRACT

In the course of the work presented in this thesis effectiveness and safety of drugs and dietary supplements for body weight-reduction was examined based mainly on articles in well-known/reputable journals.

In the first part of our thesis we dealt with antiobesity drugs. These drugs are separated into two groups: those that suppress appetite (anorexic drugs) and those that inhibit the absorption of carbohydrate and fat.

The following anorexic drugs were studied: sibutramine, rimonabant, fluoxetine, phentermine, diethylpropion, bupropion, topiramate and zonisamide. The drugs sibutramine and rimonabant, the only ones that had weight-reduction as their main indication were withdrawn from the market recently. From the rest of this group of drugs weight-reduction was only a side effect. All of them are more or less effective but they are associated with many

serious side effects like confusion, depression, tremor, addiction, nervousity etc.

From the group of drugs that alter the absorption of nutrients like carbohydrate and fat orlistat, metformin, acarbose and miglitol have been studied. From them only orlistat has as its main indication weight-reduction. The most usual side effects of orlistat are of gastrointestinal nature and reduction of absorption of fat soluble vitamins. The rest of these drugs belong to the antidiabetic drugs. More investigation is needed into their effectiveness and safety for non diabetic people.

In the second part of our thesis were examined the effectiveness and safety:

- of the active ingredients of the plants erhethra, country mallow, citrus aurantium, coffee plant, guarana, yerba mate, green tea, ginseng, guar gum and garcinia gambogia.
- of the substances chromium picolinate, glucomannan, pyruvate, conjugated linoleic acid (*CLA*) and chitosan and
- of the dietary fibers of psyllium.

According to the published articles only ephedrine (the active ingredient of the plans ephedra and country mallow) has proven effectiveness for weight loss however has been withdrawn from the market as an ingredient of dietary supplements because of its serious side effects. The substances synephrine (from the plant citrus aurantium), (-) hydroxy citric acid (from the plant garcinia cambogia) and chitosan are ineffective. From the rest of them there is some evidence but the investigations are limited until now.