

Παχυσαρκία : Αίτια – φαρμακευτική αντιμετώπιση

Δρ. Ιωάννης Α. Κυριαζής
Παθολόγος – Διαβητολόγος
Διευθυντής Ε.Σ.Υ
Γ.Ν Ασκληπιείο Βούλας

Στον αντίποδα του υποσιτισμού, η παχυσαρκία αποτελεί, κατά τρόπο οφθαλμοφανή, ένα από τα πιο παραμελημένα σύγχρονα προβλήματα δημόσιας υγείας. Παραδόξως συνυπάρχει με τον υποσιτισμό, κλιμακώνοντας μια παγκόσμια επιδημία υπερβολικού βάρους. Εάν δεν ληφθούν άμεσα μέτρα, τα εκατομμύρια των παχύσαρκων (παγκοσμίως), θα νοσήσουν από μια σειρά σοβαρών εκφυλιστικών παθήσεων.

Η παχυσαρκία είναι ένας σύνθετος όρος, με σοβαρές κοινωνικές και ψυχολογικές διαστάσεις, ο οποίος έχει επιπτώσεις ουσιαστικά σε όλες τις ηλικίες και τις κοινωνικοοικονομικές ομάδες και απειλεί να συντρίψει τις αναπτυσσόμενες, κατά κύριο λόγο, αλλά και τις αναπτυσσόμενες χώρες. Το 1995, υπήρξε μία εκτίμηση πως υπάρχουν 200 εκατομμύρια παχύσαρκοι ενήλικοι και 18 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών, που ταξινομήθηκαν ως υπέρβαρα, παγκοσμίως. Από το 2000, ο αριθμός παχύσαρκων ενηλίκων έχει ξεπεράσει τα 300 εκατομμύρια. Θα πίστευε κανείς πως η επιδημία της παχυσαρκίας και ιδιαίτερα οι επιπτώσεις της στην δημόσια υγεία αφορούν μόνο τις βιομηχανοποιημένες κοινωνίες. Κάτι τέτοιο δεν φαίνεται να ισχύει, καθώς στις αναπτυσσόμενες χώρες, υπολογίζεται ότι πάνω από 115 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από προβλήματα που σχετίζονται με την παχυσαρκία.

Λέγοντας παχυσαρκία εννοούμε την παθολογική αύξηση του λίπους του σώματος και όχι κατ' ανάγκη του βάρους. Για να πούμε αν ένα άτομο είναι ή όχι παχύσαρκο χρησιμοποιούμε τον "Δείκτη μάζας σώματος" (BMI, Body Mass Index), έναν αριθμό που προκύπτει από τη διαίρεση του βάρους του σώματος (σε κιλά) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Παράδειγμα: Αν ένα άτομο έχει βάρος 80 κιλά και ύψος 1,75 μέτρα, έχει BMI $80:1,75^2=26,1$. Άτομα με BMI από 25 -29 θεωρούνται υπέρβαρα, ενώ άτομα με BMI μεγαλύτερο από 29 χαρακτηρίζονται παχύσαρκα. Άλλος ορισμός της παχυσαρκίας είναι η υπέρβαση του ιδανικού βάρους κατά 20%. Ιδανικό βάρος εννοούμε εκείνο το βάρος που δίνει στο άτομο τον μεγαλύτερο προσδόκιμο χρόνο επιβίωσης. Εξαρτάται από το φύλο, την ηλικία και το ύψος.

Τα υπέρβαρα άτομα, και πολύ περισσότερο τα παχύσαρκα, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη, καρδιοπάθειες, υπέρταση, διαταραχές λιπιδίων, αρθρίτιδα, χολολιθίαση και αναπνευστικές διαταραχές, αλλά και ορισμένους τύπους καρκίνου.

Παράγοντες που συμμετέχουν στη δημιουργία της παχυσαρκίας είναι γενετικοί, ψυχολογικοί, περιβαλλοντικοί και ενδοκρινολογικοί. Ανεξάρτητα όμως απ' αυτούς τους παράγοντες και τους μηχανισμούς στους οποίους συμμετέχουν, το κύριο αίτιο εμφάνισης της παχυσαρκίας είναι η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας σε σχέση με τη δαπανούμενη (θετικό ενεργειακό ισοζύγιο) . Το κύριο ρυθμιστικό όργανο είναι ο εγκέφαλος μολονότι και άλλα οργανικά συστήματα συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία. Κυκλοφορούντα σήματα λίπους (λιπώδη σήματα) συγκροτούν ενιαίο σύνολο με αυτά που προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα (σήματα κορεσμού) με σκοπό τον έλεγχο της ενεργειακής ομοιόστασης . Τα σήματα από το λιπώδη ιστό εισέρχονται στον εγκέφαλο, στο επίπεδο του υποθαλάμου. Νευρικά επίσης σήματα από το γαστρεντερικό σύστημα και το ήπαρ παρέχουν πληροφορίες για την ποσότητα αλλά και την ποιότητα της τροφής που προσλαμβάνεται. Με τον τρόπο αυτό τα σήματα κορεσμού καταλήγουν στον οπίσθιο εγκέφαλο. Η απάντηση στα ορμονικά αυτά ερεθίσματα δια μέσου « μονοπατιών», στα οποία συμμετέχουν νευροπεπτίδια, επιφέρει μεταβολές που συνδέονται άμεσα με την ενεργειακή ομοιόσταση, όπως:

- α. Η νευροενδοκρινική διέγερση της υπόφυσης
- β. Η διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ)
- γ. Η δραστηριοποίηση (άσκηση, πρόσληψη τροφής, κλπ)

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο επιβεβαιώνεται η σημαντική επίδραση του ΑΝΣ σε βασικές διαδικασίες του μεταβολισμού όπως η λιπόλυση, η έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης από το πάγκρεας και η παραγωγή-έκκριση γλυκόζης από το ήπαρ. Είναι αξιοσημείωτο ότι ενώ η ενεργειακή κατανάλωση μειώνεται με την πάροδο των ετών, κυρίως λόγω απουσίας ή μείωσης της σωματικής δραστηριότητας, η ενεργειακή πρόσληψη δεν παρουσιάζει παρόμοια τάση μείωσης. Το αποτέλεσμα είναι η προοδευτική αύξηση του σωματικού βάρους.

Η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η κλινική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από κεντρικού τύπου συσσώρευση λιποκυττάρων, οδηγεί στο μεταβολικό ή πολυμεταβολικό σύνδρομο, το οποίο απειλεί το καρδιαγγειακό σύστημα , είτε δρώντας απευθείας στο ενδοθήλιο των αγγείων, ή δημιουργώντας συνθήκες

προπηκτικότητας . Πιστεύεται ότι η επιβαρυσμένη ήδη κατάσταση επιδεινώνεται επί συνύπαρξης Σακχαρώδη Διαβήτη. Βιοχημικοί, αιμοστατικοί και ινωδολυτικοί παράγοντες, αποδείχτηκε ότι συνδέονται σε διάφορους βαθμούς με την παχυσαρκία, την κατανομή του λίπους και την ινσουλινοαντίσταση . Οι βιολογικοί μηχανισμοί, που υφίστανται και καθοδηγούν αυτές τις στενές σχέσεις δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί . Οι ενοχοποιητικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν, μπορούν άμεσα να συσχετιστούν με το σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης, ή να είναι μια απάντηση μιας σημαντικότερης υποβόσκουσας κλινικής οντότητας, όπως η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, η χρόνια υποξεία φλεγμονώδης αντίδραση και των δύο βεβαίως άμεσα σχετιζόμενων με τη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης . Εάν οι διάφορες βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι (διαταραχές λιπιδαιμικού προφίλ, αιμόστασης, ινοδύλυσης) είναι ευθέως και αναλόγως σχετιζόμενες με την ινσουλινοαντίσταση, που με τη σειρά της έχει άμεση σχέση με τη κεντρικού τύπου συσσώρευση λίπους, τροποποιώντας αυτούς τους παράγοντες, βελτιώνοντας την ινσουλινοαντίσταση, μέσω δραστηκής μείωσης του ενδοκοιλιακού λίπους μπορούμε να μειώσουμε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την επίπτωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 . Κατά συνέπεια η μείωση, η διόρθωση του μεγέθους της παχυσαρκίας επιφέρει αντίστοιχα μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου .

Η ενίσχυση της θεραπευτικής πρότασης για τον παχύσαρκο ασθενή με την προσθήκη φαρμακευτικών σκευασμάτων επιλέγεται όταν η υγιεινοδιαιτητική αντιμετώπιση δεν έχει αποτελέσματα , και αν μετά 3-6 μήνες αγωγής δεν έχει επιτευχθεί ο στόχος της απώλειας 5-10% του ΣΒ. Η φαρμακοθεραπεία είναι τότε χρήσιμη και συνιστάται σε άτομα με BMI>30 ή υπέρβαρα άτομα (BMI>27) που συνοδεύονται όμως με σχετιζόμενες με την παχυσαρκία νοσηρές καταστάσεις ή παράγοντες κινδύνου(υπέρταση, διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, στεφ.νόσος κλπ.).

Υπάρχουν 3 κατηγορίες φαρμάκων για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας (βλ. πίνακα 1) .

Πίνακας 1.

Α] Κεντρικώς δρώντα		Β] Θερμογενετικά	Γ] Περιφερικώς δρώντα
<i>Κατεχολαμινεργικά</i>	<i>Σεροτονινεργικά</i>		
Phentermine	Fenfluramine	Θυρεοειδικές ορμόνες	Orlistat
Mazindol	Dexfenfluramine	Ephedrine and calfeine	
		Αυξητική ορμόνη	
		Β3-αδρενεργικοί αγωνιστές	

Η 1^η κατηγορία περιλαμβάνει τα κεντρικά δρώντα φάρμακα (κατεχολαμινεργικά ή σεροτονεργικά) που κυρίως καταστέλλουν την όρεξη ή αυξάνουν τον κορεσμό με κεντρική δράση. Η 2^η κατηγορία περιλαμβάνει φάρμακα που αυξάνουν τη θερμογένεση, ενώ η 3^η κατηγορία περιλαμβάνει φάρμακα που επηρεάζουν την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών από το πεπτικό σύστημα.

Ο WHO έχει καθορίσει τις παρακάτω προϋποθέσεις, σαν απαραίτητες, για την χρησιμοποίηση φαρμάκου για την παχυσαρκία.

- να ελαττώνει την όρεξη και το ΣΒ
- να μην επηρεάζει τους μυς
- να προλαμβάνει την ελάττωση του βασικού μεταβολισμού που παρατηρείται με την δίαιτα
- να χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς παρενέργειες.

Μηχανισμοί δράσης

Οι μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων για απώλεια βάρους είναι είτε μέσω ελάττωσης της λήψης τροφής, είτε μέσω αύξησης της θερμογένεσης, είτε μέσω δυσσπορρόφησης κάποιων συστατικών της τροφής και κυρίως του λίπους. Η ελάττωση της λήψης τροφής γίνεται δρώντας στους πυρήνες του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνοι για τα αισθήματα της πείνας και του κορεσμού μέσω διέγερσης της απελευθέρωσης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης και σε μικρότερο της ντοπαμίνης ή μέσω της αναστολής της επαναπρόσληψης των παραπάνω ουσιών. Η αύξηση της θερμογένεσης γίνεται κυρίως μέσω της αύξησης της μεταβολικής ενέργειας ηρεμίας (Resting Metabolic Rate-RMR). Μέσω αύξησης της θερμογένεσης δρούσαν οι θυρεοειδικές ορμόνες. Τέλος η δυσσπορρόφηση του λίπους γίνεται μέσω αναστολής της δράσης της παγκρεατικής λιπάσης που είναι υπεύθυνη για την απορρόφηση του λίπους.

Σήμερα το μόνο φάρμακο που είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία της παχυσαρκίας είναι η ορλιστάτη. Πάντως το ενδιαφέρον για τη φαρμακευτική θεραπεία της παχυσαρκίας από τις φαρμακευτικές εταιρείες είναι τόσο μεγάλο ώστε υπάρχουν δεκάδες νέα φάρμακα σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών.

Ορλιστάτη

Η ορλιστάτη είναι ένας αναστολέας της δράσης της παγκρεατικής και της γαστρικής λιπάσης. Η χορήγηση της ορλιστάτης προκαλεί ελάττωση του απορροφώμενου λίπους κατά 30% με αποτέλεσμα την ελάττωση των απορροφώμενων θερμίδων. Η ημερήσια δόση είναι ένα δισκίο 120 mg με κάθε κύριο γεύμα και ως τρία δισκία την ημέρα. Αν παραληφθεί ένα κύριο γεύμα ή αν ένα γεύμα δεν περιέχει λίπος (πχ μόνο φρούτα) τότε μπορεί και να παραληφθεί το δισκίο της ορλιστάτης. Πρέπει να τονιστεί ότι η λήψη ορλιστάτης πρέπει να συνδυάζεται με ολιγοθερμιδική διαίτα με περιεκτικότητα σε λίπος όχι μεγαλύτερη από 40%. Η ορλιστάτη απορροφάται συστηματικά σε ποσοστό μικρότερο του 1% , δημιουργώντας έτσι ένα πολύ καλό προφίλ ασφάλειας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν σχέση με το μηχανισμό δράσης του και είναι μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος και ελαιώδεις διαρροϊκές κενώσεις. Πάντως επειδή αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν σχέση και με την ποσότητα του λίπους της τροφής, ο φόβος εμφάνισής τους οδηγεί τους λαμβάνοντες το φάρμακο να περιορίζουν την πρόσληψη λίπους που έχει σαν αποτέλεσμα την περαιτέρω ελάττωση των προσλαμβανομένων θερμίδων. Μια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ελάττωση των επιπέδων των λιποδιαλυτών βιταμινών μετά από μακροχρόνια χορήγηση της ορλιστάτης, που πάντως σε μελέτες που έχουν γίνει δεν έχουν φθάσει σε επίπεδα χαμηλότερα από τα κατώτερα φυσιολογικά. Ως προς την απώλεια βάρους πολλές διπλές-τυφλές μελέτες με τη χρήση ορλιστάτης και placebo έδειξαν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, αλλά και την επανάκτηση του βάρους με την διακοπή του. Σημαντική είναι η συμβολή της ορλιστάτης και στην διατήρηση του βάρους που έχει απολεσθεί. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που πρέπει να επισημανθεί ως προς τη χρήση της ορλιστάτης είναι το ευνοϊκό αποτέλεσμα που έχει η χρήση της στις συνοδές παθήσεις και μεταβολικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας. Η ορλιστάτη φαίνεται να μειώνει την περίμετρο μέσης, την αρτηριακή πίεση, τη γλυκόζη, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα ινσουλίνης σε πολυκεντρικές μελέτες με τη χρήση φαρμάκου ή placebo. Επίσης φαίνεται να έχει ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ελατώνοντας την ολική και την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνοντας την HDL χοληστερόλη. Η επίδραση της ορλιστάτης στα λιπίδια φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από την απώλεια βάρους και έχει σχέση με τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου (δηλαδή την δυσσπορρόφηση των λιπαρών οξέων). Τέλος φαίνεται ότι η χορήγηση ορλιστάτης σε παχύσαρκους ασθενείς ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.

Τέλος ,θα πρέπει όμως να τονιστεί για μία ακόμα φορά, ότι τα φάρμακα δεν είναι πανάκεια και η χρήση τους θα πρέπει να συνδυάζεται με διαιτητική αγωγή (δηλαδή με διαίτα με λιγότερες θερμίδες από αυτές που ήδη κατανάλωναν πριν αρχίσουν την φαρμακευτική αγωγή) και με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Επίσης θα πρέπει να επισημανθεί στους ασθενείς που πρόκειται να αρχίσουν φαρμακευτική θεραπεία ότι θα πρέπει ο στόχος απώλειας βάρους που θα βάζουν να είναι ρεαλιστικός. Πολλές φορές απώλεια σωματικού βάρους ακόμη και 5-10% από το αρχικό συνδυάζεται με ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά προβλήματα, σακχαρώδη διαβήτη κλπ. Για να θεωρηθεί αποτελεσματικό ένα φάρμακο κατά της παχυσαρκίας θα πρέπει να οδηγήσει σε απώλεια βάρους τουλάχιστον 2 κιλών τον πρώτο μήνα της θεραπείας (αλλιώς θα πρέπει να αυξηθεί η δόση του) και σε απώλεια βάρους τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους σε ένα εξάμηνο (αλλιώς θα πρέπει να διακόπτεται). Πάντως τα φάρμακα που βοηθούν στην απώλεια βάρους είναι χρήσιμα και στη διατήρηση του βάρους που έχει απολεσθεί όταν υπάρχει ήδη ικανοποιητική απώλεια βάρους και για χρονικό διάστημα μέχρι και δύο χρόνια από την έναρξη της θεραπείας.

Λόγω όμως τελικά της πολυπλοκότητας του συστήματος ελέγχου της ενεργειακής ομοιόστασης, η θεραπευτική παρέμβαση μόνο σε ένα σημείο του συστήματος αναμένεται να έχει λιγότερο θεαματικά αποτελέσματα συγκριτικά με την παρέμβαση σε περισσότερα του ενός σημεία.

Το τεράστιο κόστος για την ανθρώπινη υγεία που συνδέεται με το υπερβάλλον βάρος καθιστά αναγκαία την πλήρη διευκρίνιση του μηχανισμού ελέγχου της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής ομοιόστασης γενικότερα. Όμως χρειάζεται πιο λεπτομερειακή κατανόηση της παθοφυσιολογίας της παχυσαρκίας, που τελικά θα βοηθήσει στην ανάπτυξη περισσότερο αποτελεσματικών θεραπειών από αυτές που διαθέτουμε σήμερα.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. Haftenberger M, Lahmann PH, Panico S, et al. Overweight, obesity and fat distribution in 50- to 64-year-old participants in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public Health Nutr* 2002;5:1147-62.
2. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. Epidemiology of Overweight and Obesity in a Greek Adult Population: the ATTICA Study. *Obes Res* 2004;12:1914-20.
3. Flegal KM, Carroll MD, Odgen CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-27.
5. Hubert HE, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67:968-976.
6. Despres JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444/ 54: 881 -887.
7. Lebovitz HE, Banerji MA: Visceral obesity is causally related to insulin resistance. *Diab. Care* 2005; 28: 2326-28.
8. Case CC, Jones PH, Nelson K, et al. Impact of weight loss on the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2002~4:407-414.
9. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 1998.
10. Pescate1lo LS. Physical activity mediates a healthier body weight in the presence of obesity. *Br J Sports Med* 2000; 34: 86 -93.
11. Snow V., Barry P., Fitterman N., et al. For the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians 5 April 2005, Volume 142 Issue 7, Pages 525-531.
12. Li Z, Maglione M, Tu W, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 532-46.
13. Torgerson JS et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects study (XENDOS): a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 33-40.