



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας: Μηχανισμοί
δράσης, αποτελεσματικότητα, σύγκριση με διατροφή και άσκηση**

Καρανικόλα Νίκη-Ιωάννα (3521078)

Τικτοπούλου Αργυρώ-Διοτίμα (3521013)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Μέτσιος Γεώργιος, Καθηγητής Κλινικής Εργοφυσιολογίας

Τρίκαλα, 2025

Ευχαριστίες Καρανικόλα Νίκης-Ιωάννας

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Μέτσιο Γεώργιο για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του κατά την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Ευχαριστώ το Τμήμα Διαιτολογίας & Διατροφολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τους διδάσκοντές μου για την επιστημονική κατάρτιση που έλαβα καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Ευχαριστώ επίσης την οικογένειά μου για τη διαρκή στήριξη και κατανόηση, καθώς και τους φίλους και συμφοιτητές μου για την ενθάρρυνση σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειας.

Τέλος, να εκφράσω την εκτίμηση μου για την συμφοιτήτρια και συνεργάτιδα στην παρούσα εργασία, Τικτοπούλου Αργυρώ-Διοτίμα, για την συνεργασία, την αμοιβαία στήριξη και την κατανόηση που επιδείξαμε σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης, η οποία υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Ευχαριστίες Τικτοπούλου Αργυρούς-Διοτίμας

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα της πτυχιακής μου εργασίας Δρ.Μέτσιο Γεώργιο, Καθηγητή Κλινικής Εργοφυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και στο Πανεπιστήμιο Wolverhampton (Μ. Βρετανία), ο οποίος, χάρη στις πολύτιμες γνώσεις του και την καθοδήγηση που μου πρόσφερε, συνέβαλε αποτελεσματικά στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους Καθηγητές μου στο Τμήμα Διαιτολογίας & Διατροφολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τα ερεθίσματα και τις γνώσεις που απέκτησα στη διάρκεια των σπουδών μου.

Επίσης, οφείλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Προϊστάμενο του Τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφολογίας του ΓΝΑ 'Ευαγγελισμός', όπου εκπόνησα την πρακτική μου άσκηση, Δρ.Καραγιάννη Δημήτριο για την υποστήριξη, τις εποικοδομητικές υποδείξεις και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στη διάρκεια της εργασίας μου στο νοσοκομείο, καθώς και για την πολύτιμη εμπειρία που απέκτησα.

Θα ήθελα, παράλληλα, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στις Διαιτολόγους του Τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφολογίας του ΓΝΑ 'Ευαγγελισμός' Δρ. Αλμπέρτη Αύρα, Δρ. Παφίλη Ζωή, κ. Γαβρή Χριστίνα και κ. Μπουλούμπαση Ζωή για την καθημερινή μας συνεργασία, τις χρήσιμες συζητήσεις και τις πολύτιμες συμβουλές που μου προσέφεραν στη διάρκεια της εκπόνησης της πρακτικής μου άσκησης στο νοσοκομείο.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένειά μου για τη συνεχή βοήθεια, κατανόηση και στήριξη που μου παρέχουν και που αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την επιτυχία οποιασδήποτε προσωπικής μου προσπάθειας.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τη συμφοιτήτριά μου Καρανικόλα Νίκη-Ιωάννα για την αρμονική συνεργασία και την αλληλοβοήθεια που είχαμε σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μας εργασίας.

Πίνακας περιεχομένων

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
2.1.ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΘΕΜΑΤΟΣ.....	7
2.2.ΣΚΟΠΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	7
2.3.ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	8
2.4.ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΝΝΟΙΩΝ.....	9
2.5.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ.....	10
2.6.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	13
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	16
4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	17
5. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	19
6. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	22
6.1.ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	22
6.2.ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	23
6.3.ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ.....	25
7. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	26
7.1.ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ.....	26
7.2.ΟΛΙΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ.....	28
8. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	29
8.1.ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	30
8.2.ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	31
8.3.ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	43
9. ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	45
10. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ.....	47
11. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	47
12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	49
12.1.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	49
12.2.ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ.....	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	48

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία και την ποιότητα ζωής, συσχετιζόμενη με πλήθος παθήσεων. Παρά τις αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή και η άσκηση, η επίτευξη και η διατήρηση σημαντικής απώλειας βάρους συχνά παραμένει δύσκολη λόγω πολύπλοκων βιολογικών μηχανισμών. Έτσι, η φαρμακευτική αντιμετώπιση αναδεικνύεται ως κρίσιμο συμπλήρωμα του τρόπου ζωής, με νέα φάρμακα όπως οι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 να προσφέρουν σημαντική απώλεια βάρους και βελτιωμένη μεταβολική υγεία. Η παρούσα εργασία παρουσιάζει την παθοφυσιολογία, την αιτιοπαθογένεια και τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας, αλλά κυρίως εστιάζει στη μελέτη των μηχανισμών δράσης των φαρμάκων κατά της νόσου, την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους και τη σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους διατροφής και άσκησης. Επίσης, αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της εξατομικευμένης προσέγγισης με βάση τη σύσταση σώματος και την ανάγκη για συνδυαστικές παρεμβάσεις, καθώς μόνο η συνολική αντιμετώπιση των βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων της νόσου μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια αποτελέσματα. Τέλος, αναφέρονται σύγχρονες και αναδυόμενες φαρμακευτικές θεραπείες, οι οποίες συνδυαζόμενες με αλλαγές στον τρόπο ζωής οδηγούν στην επίτευξη βιώσιμης απώλειας βάρους, ενώ παράλληλα τονίζεται η σημασία της προσεκτικής αξιολόγησης της ασφάλειας και των ανεπιθύμητων ενεργειών, ως προϋπόθεση για τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής στη διαχείριση της παχυσαρκίας.

ABSTRACT

Obesity represents a global public health problem with severe consequences for health and quality of life, being associated with a wide range of diseases. Despite lifestyle modifications such as diet and exercise, achieving and maintaining substantial weight loss often remains difficult due to complex biological mechanisms. Consequently, pharmacological treatment emerges as a critical adjunct to lifestyle interventions, with new drugs such as GLP-1 receptor agonists offering significant weight reduction and improved metabolic health. This thesis presents the pathophysiology, etiopathogenesis, and consequences of obesity, but primarily focuses on the study of the mechanisms of action of anti-obesity drugs, the evaluation of their efficacy, and their comparison with traditional methods of diet and exercise. Furthermore, it highlights the important role of a personalized approach based on body composition and the need for combined interventions, since only a comprehensive management of the biological,

psychological and social factors of the disease can lead to long-term outcomes. Finally, current and emerging pharmacological therapies are mentioned, which when combined with lifestyle modifications, contribute to sustainable weight loss, while also emphasizing the importance of careful assessment of safety and adverse effects as prerequisites for improving clinical practice in obesity management.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.1. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΘΕΜΑΤΟΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, με ραγδαία αύξηση των ποσοστών επιπολασμού και σοβαρές συνέπειες στην υγεία. Συνδέεται άμεσα με πλήθος παθήσεων όπως Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ενώ έχει και ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις (World Health Organization, 2020; Yiannakoulia et al., 2022). Η παθογένεια της είναι πολυπαραγοντική, καθιστώντας αναγκαία μια ολοκληρωμένη και συνδυαστική προσέγγιση. Παρότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής (διατροφή, άσκηση) αποτελούν τη βάση της αντιμετώπισης, συχνά αποδεικνύονται ανεπαρκείς για την επίτευξη και διατήρηση κλινικά σημαντικής απώλειας βάρους, γεγονός που οφείλεται στους περίπλοκους βιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι ρυθμίζουν την όρεξη και τον μεταβολισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η φαρμακευτική αγωγή αναδεικνύεται ως ένας κρίσιμος συμπληρωματικός παράγοντας της θεραπείας. Η εξέλιξη των σύγχρονων φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας, κυρίως των αγωνιστών υποδοχέων GLP-1 και των διπλών ή πολλαπλών αγωνιστών υποδοχέων, έχει φέρει σημαντική βελτίωση στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φαρμακοθεραπείας, επιτρέποντας απώλειες βάρους της τάξης του 10-20% και πλέον, σημαντικά μεγαλύτερες σε σχέση με τα παλαιότερα φάρμακα. Η μελέτη της φαρμακευτικής αγωγής και των μηχανισμών δράσης της προσφέρει τη δυνατότητα βελτιστοποίησης της θεραπείας, εξατομικευμένης επιλογής φαρμάκου ανάλογα με τις ανάγκες και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και καλύτερης κατανόησης των προκλήσεων και περιορισμών της χρήσης των φαρμάκων. Ο συνδυασμός της φαρμακευτικής αγωγής με παρεμβάσεις διατροφής και άσκησης είναι απαραίτητη για τη διαμόρφωση ολοκληρωμένων πρωτοκόλλων διαχείρισης της παχυσαρκίας, που να αξιοποιούν τη συνεργική δράση όλων των μεθόδων. Διερευνάται ο βέλτιστος συνδυασμός και η επίτευξη μακροχρόνιας διατήρησης βάρους, αντιμετωπίζοντας παράλληλα και το κοινωνικό και ψυχολογικό στίγμα της νόσου (Chakhtoura et al., 2023; Peri & Eisenberg, 2024).

2.2. ΣΚΟΠΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η παρούσα εργασία επιχειρεί να προσφέρει μια σαφή βιβλιογραφική ανασκόπηση και τεκμηρίωση των σύγχρονων δεδομένων στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, να αναδείξει τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων, την αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τη διατροφή και την άσκηση και τις προοπτικές για τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής σε μια νόσο που αποτελεί πλέον παγκόσμια επιδημία η οποία μπορεί να προκαλέσει ακόμη και τον θάνατο.

2.3. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ιστορική ανασκόπηση στην κατανόηση της παχυσαρκίας αποκαλύπτει την εξέλιξη στην προσέγγισή της, μεταβαίνοντας από μια απλή συμπεριφορική κατάσταση σε μια σύνθετη, πολυπαραγοντική νόσο. Κατά τον 20ο αιώνα η διαχείριση της παχυσαρκίας επικεντρωνόταν κυρίως στην υπερβολική πρόσληψη τροφής και στην έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, χαρακτηρίζοντας συχνά τους παθόντες ως «απρόθυμους». Αυτή η απλουστευμένη προσέγγιση, η οποία βασίστηκε στη θεωρία του ενεργειακού ισοζυγίου, οδήγησε στον στιγματισμό των ατόμων με παχυσαρκία και στην προώθηση της λύσης της μείωσης της ποσότητας τροφής σε συνδυασμό με την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Η διάγνωση της παχυσαρκίας βασίστηκε σε στατιστικές προσεγγίσεις, όπως σε πίνακες βάρους-ύψους, καθώς και στην έννοια του ιδανικού βάρους. Η θεώρηση αυτή προέκυψε από παραμέτρους στατιστικών δεδομένων ασφαλιστικών εταιρειών, όπως η Metropolitan Life Insurance το 1942, και όχι από κριτήρια υγείας. Το 1947 ο Jean Vague συνέδεσε την ανδροειδή, δηλαδή την κοιλιακή, παχυσαρκία με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το 1948 η παχυσαρκία συμπεριλήφθηκε στη Διεθνή Ταξινόμηση Νοσημάτων (International Classification of Diseases-ICD) για πρώτη φορά, αλλά, παρά την αναγνώρισή της ως ασθένεια, συνέχισε να θεωρείται ασήμαντη. Στα μέσα του 20ου αιώνα άρχισε να διατυπώνεται μια πιο επιστημονική προσέγγιση της παχυσαρκίας όπως η αδιποστατική θεωρία, σύμφωνα με την οποία ο βιολογικός μηχανισμός ρυθμίζει το βάρος προς ένα προκαθορισμένο σημείο, είτε μέσω της ενεργειακής πρόσληψης είτε μέσω της ενεργειακής δαπάνης (Ganipiseti & Bollimunta, 2023). Το 1959 ο Mayer υποστήριξε πως ο ορισμός της παχυσαρκίας θα πρέπει να βασίζεται στην αποθήκευση λίπους προτείνοντας συγκεκριμένα ποσοστά σωματικού λίπους. Το 1962 ξεκίνησαν οι πρώτες προσπάθειες εκτίμησης της σύστασης σώματος με μεθόδους όπως η δερματοπτυχομέτρηση και η ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδησης. Το 1950 ξεκίνησε η ανάπτυξη των βαριατρικών επεμβάσεων, με την πρώτη γαστρική παράκαμψη να πραγματοποιείται το 1967. Στο τέλος του 20ου αιώνα η παχυσαρκία αναγνωρίζεται πλέον ως μια πολύπλοκη, πολυπαραγοντική νόσος στην οποία συμβάλλουν καθοριστικά γενετικοί,

μεταβολικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ο Keys «ξανά-ανακάλυψε» τον ΔΜΣ το 1972, προωθώντας τη διάγνωση της παχυσαρκίας και καθιστώντας την πιο δημοφιλή ως μέθοδο. Το 1995 ο ΠΟΥ πρότεινε τα όρια του ΔΜΣ που χρησιμοποιούνται ευρέως μέχρι και σήμερα. Στη συνέχεια, ανακαλύψεις στον τομέα της γενετικής και του μεταβολισμού, όπως η λεπτίνη και ο υποδοχέας μελανοκορτίνης, οδήγησαν στην αναγνώριση του λιπώδους ιστού ως ενδοκρινές όργανο. Ακόμη, αναπτύχθηκαν τεχνικές μέτρησης της σύστασης σώματος, όπως η απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας και η Βιοηλεκτρική Εμπέδηση, ενώ η Περίμετρος Μέσης άρχισε να αναγνωρίζεται ως σημαντικός δείκτης για την αξιολόγηση των κινδύνων για την υγεία. Η ανακάλυψη και κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών της παχυσαρκίας οδήγησε στην ανάπτυξη της φαρμακοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων και των σύγχρονων φαρμάκων. Τον 21ο αιώνα η παχυσαρκία αναγνωρίζεται οριστικά ως χρόνια νόσος με εκτεταμένες επιπτώσεις στην υγεία. Οργανισμοί, όπως τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health-NIH) το 1998, η Αμερικανική Ιατρική Ένωση (American Medical Association-AMA) το 2013, η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (European Association for the Study of Obesity – EASO) το 2018 και η Ευρωπαϊκή επιτροπή το 2021, αναγνώρισαν επίσημα την παχυσαρκία ως ασθένεια με πολύπλοκη παθοφυσιολογία. Συνεπώς, η κατανόηση της νόσου έχει εξελιχθεί σημαντικά μεταβαίνοντας από μια απλουστευτική και ηθικολογική θεώρηση σε μια περίπλοκη επιστημονική προσέγγιση. Μετατοπίζεται η εστίαση από την απόδοση ευθυνών, στην κατανόηση και τη θεραπεία, αντιμετωπίζοντας τη νόσο αλλά και το στίγμα που εξακολουθεί να υπάρχει τόσο μεταξύ επαγγελματιών υγείας όσο και στην κοινωνία.

2.4. ΑΠΟΣΑΦΗΝΙΣΗ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΝΝΟΙΩΝ

Η παχυσαρκία, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), αποτελεί μια σύνθετη χρόνια νόσο, που ορίζεται ως η υπερβολική συσσώρευση λιπώδους ιστού με σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Η κατάσταση αυτή συνδέεται άμεσα με την ανάπτυξη ή την επιδείνωση ποικίλων συνοδών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων του ΣΔτ2, των καρδιαγγειακών επιπλοκών, της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, διαφόρων μορφών καρκίνου, ποικίλων ψυχικών διαταραχών και της οστεοαρθρίτιδας. Πέραν των κλινικών επιπτώσεων, η παχυσαρκία συχνά συνοδεύεται από κοινωνικό στίγμα, μειωμένη κοινωνική αποδοχή και χαμηλή ποιότητα ζωής. Από την άλλη, η υπερβαρότητα ορίζεται ως μια κατάσταση αυξημένης εναπόθεσης λίπους, η οποία δεν είναι τόσο σοβαρή όσο η παχυσαρκία, αλλά μπορεί να αποτελέσει προπομπό αυτής (World Health Organization, 2020; Yiannakouli et al., 2022).

Η συνύπαρξη αυξημένου λιπώδους ιστού και μειωμένης μυϊκής μάζας ή/και λειτουργικότητας περιγράφεται ως σαρκοπενική παχυσαρκία (Sarcopenic Obesity-SO). Πρόκειται για μια κλινική οντότητα που αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο για τις σοβαρές επιπτώσεις της στην υγεία και την ποιότητα ζωής. Η σαρκοπενία, δηλαδή η προοδευτική και γενικευμένη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας και λειτουργικότητας, με αυξημένο κίνδυνο αρνητικών εκβάσεων, αποτελεί κοινό φαινόμενο στα άτομα με παχυσαρκία. Η εμφάνισή της αποδίδεται σε ένα σύμπλεγμα παραγόντων που περιλαμβάνουν τον καθιστικό τρόπο ζωής, τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού, την παρουσία συννοσηροτήτων, καθώς και τη φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Η σαρκοπενική παχυσαρκία κατατάσσεται σε δύο στάδια με βάση την παρουσία ή απουσία σχετιζόμενων κλινικών επιπλοκών. Στο στάδιο 1 δεν υφίστανται κλινικές επιπλοκές που να σχετίζονται άμεσα με τη σαρκοπενική παχυσαρκία, ενώ στο στάδιο 2 υπάρχουν επιπλοκές που συνδέονται με διαταραγμένη σύσταση σώματος ή/και δυσλειτουργία του μυϊκού ιστού (Cruz-Jentoft et al., 2019; Donini et al., 2022). Η διαγνωστική προσέγγιση της σαρκοπενίας έχει εξελιχθεί με τον ορισμό της Ευρωπαϊκής Ομάδας Εργασίας για τη Σαρκοπενία στους Ηλικιωμένους (European Working Group on Sarcopenia in Older People-EWGSOP2) και βασίζεται στην παρουσία χαμηλής μυϊκής δύναμης, ενώ επιβεβαιώνεται με την ύπαρξη χαμηλής μυϊκής ποσότητας ή ποιότητας. Όταν συνυπάρχει και χαμηλή σωματική απόδοση, τότε η σαρκοπενία ταξινομείται ως σοβαρού βαθμού (Cruz-Jentoft et al., 2019). Μια πρόσφατη σύγκριση αυτών των ορισμών σε ηλικιωμένους άνδρες με παχυσαρκία αποκάλυψε ότι η επίπτωση της σαρκοπενίας πιθανώς υποεκτιμάται όταν εφαρμόζεται ο ορισμός της EWGSOP2 στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Αντίθετα, ο ορισμός της SO σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη Μελέτη της Παχυσαρκίας (European Association for the Study of Obesity-EASO) φαίνεται να προσφέρει μια πιο έγκυρη προσέγγιση για την αναγνώριση ενήλικων ανδρών με παχυσαρκία που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών εκβάσεων (Scott et al., 2023).

2.5. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Η διάγνωση και ταξινόμηση τόσο της παχυσαρκίας όσο και της υπερβαρότητας βασίζεται κατά κύριο λόγο στον Δείκτη Μάζας Σώματος – ΔΜΣ (Body Mass Index - BMI), ο οποίος υπολογίζεται ως το πηλίκο του σωματικού βάρους σε χιλιόγραμμα (kg) προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (m²). Η ταξινόμηση του ΔΜΣ διαφοροποιείται με βάση παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο και η εθνικότητα. Για τον ενήλικο πληθυσμό, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας,

ο ΠΟΥ έχει καθορίσει μια συγκεκριμένη ταξινόμηση του ΔΜΣ, η οποία αποτελεί βασικό διαγνωστικό εργαλείο. Συγκεκριμένα, τιμές ΔΜΣ μεταξύ 18.5-24.9 kg/m² θεωρούνται ως φυσιολογικές. Άτομα με ΔΜΣ κάτω του 18.5 kg/m² ταξινομούνται ως ελλιποβαρή, ενώ εκείνα με ΔΜΣ 25.0-29.9 kg/m² χαρακτηρίζονται ως υπέρβαρα. Μια σύγχρονη προσέγγιση εισάγει την έννοια της προ-παχυσαρκίας (Pre-obesity), η οποία αφορά άτομα με ΔΜΣ από 25.0kg/m² έως κάτω των 30.0 kg/m² (Eurostat, 2022). Η παχυσαρκία αφορά τιμές ΔΜΣ 30.0 kg/m² και άνω (Wang et al., 2021).

Για την ακριβέστερη κλινική αξιολόγηση, η παχυσαρκία υποδιαιρείται περαιτέρω σε τρεις βαθμούς/επίπεδα. Η παχυσαρκία 1ου βαθμού/επιπέδου αντιστοιχεί σε ΔΜΣ 30.0-34.9kg/m², η παχυσαρκία 2ου βαθμού/επιπέδου σε 35.0-39.9kg/m², και η παχυσαρκία 3ου βαθμού/επιπέδου αφορά τιμές ΔΜΣ 40.0kg/m² και άνω (Kontogianni et al., 2015; Yiannakoulia et al., 2022). Ο κίνδυνος επιπλοκών εμφανίζεται ήδη σε υπέρβαρα άτομα και κλιμακώνεται με την αύξηση του ΔΜΣ σε υψηλό, πολύ υψηλό και υπερβολικά υψηλό αντίστοιχα με τους βαθμούς/επίπεδα παχυσαρκίας. Όπως προαναφέρθηκε, η ταξινόμηση του ΔΜΣ μπορεί να διαφοροποιείται ανάλογα με την εθνικότητα, αντικατοπτρίζοντας βιολογικές και φυσιολογικές ιδιαιτερότητες διαφορετικών πληθυσμών. Για παράδειγμα, στην Κίνα έχουν θεσπιστεί τροποποιημένα όρια για τις κατηγορίες ΔΜΣ. Η προσαρμογή αυτή κρίνεται αναγκαία διότι οι ασιατικοί πληθυσμοί τείνουν να εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό σωματικού λίπους για τον ίδιο ΔΜΣ σε σύγκριση με τους Καυκάσιους πληθυσμούς. Αυτό σημαίνει ότι ο κίνδυνος για συνοδές παθήσεις μπορεί να εκδηλωθεί σε χαμηλότερες τιμές ΔΜΣ σε αυτούς τους πληθυσμούς (Kontogianni et al., 2015; Wang et al., 2021).

Όσον αφορά την παιδική παχυσαρκία και υπερβαρότητα, οι διαγνωστικοί ορισμοί διαφέρουν ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα και βασίζονται σε ειδικά διαγράμματα ανάπτυξης του ΠΟΥ. Για παιδιά κάτω των 5 ετών, υπέρβαρα ορίζονται αυτά των οποίων το βάρος προς μήκος/ύψος παρουσιάζει περισσότερες από 2 τυπικές αποκλίσεις πάνω από τη διάμεση τιμή των προτύπων καμπύλων ανάπτυξης παιδιών του ΠΟΥ, ενώ παχύσαρκα ορίζονται αυτά που έχουν περισσότερες από 3 τυπικές αποκλίσεις πάνω από την ίδια διάμεση τιμή. Αντίστοιχα, για παιδιά και εφήβους ηλικίας 5-19 ετών, η υπερβαρότητα ορίζεται με ΔΜΣ προς ηλικία που υπερβαίνει τη 1 τυπική απόκλιση πάνω από τη διάμεση τιμή των διαγραμμάτων ανάπτυξης του ΠΟΥ, ενώ η παχυσαρκία ορίζεται με ΔΜΣ προς ηλικία που υπερβαίνει τις 2 τυπικές αποκλίσεις πάνω από τη διάμεση τιμή (World Health Organization, 2020). Ιδιαίτερη σημασία έχει η στενή σύνδεση της παιδικής και εφηβικής παχυσαρκίας με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας αλλά και καρδιομεταβολικών διαταραχών στην ενήλικη ζωή. Όμως,

ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιομεταβολικών επιπλοκών υφίσταται ανεξάρτητα από διατήρηση ή μη της παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή.

Παρά τη διαδεδομένη χρήση του, ο ΔΜΣ έχει σημαντικούς περιορισμούς ως διαγνωστικός δείκτης παχυσαρκίας, καθώς δεν παρέχει πληροφορίες για την κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα, δεν διακρίνει τη μυϊκή μάζα από τη λιπώδη μάζα, ούτε αντικατοπτρίζει πάντα με ακρίβεια την πραγματική ποσότητα λίπους ή/ και τον ίδιο βαθμό κινδύνου για την υγεία σε όλα τα άτομα, ενώ είναι ανακριβής σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Έτσι, άτομα με αυξημένη μυϊκή μάζα, όπως αθλητές, μπορεί να χαρακτηριστούν λανθασμένα ως υπέρβαρα ή παχύσαρκα, ενώ άτομα με φυσιολογικό ΔΜΣ μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους (Romero-Corral et al., 2008; Zafeiropoulos, 2015).

Η Περίμετρος Μέσης – ΠΜ (Waist Circumference – WC), η οποία μετράται σε οριζόντιο επίπεδο ανάμεσα στο κατώτερο όριο του πλευρικού τόξου και της λαγόνιας ακρολοφίας, συσχετίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό με το ποσοστό ενδοκοιλιακού/σπλαχνικού λίπους, το οποίο διαφέρει μεταβολικά από το υποδόριο και είναι πιο φλεγμονώδες, με αποτέλεσμα να συμβάλει περισσότερο στην παθοφυσιολογία της μεταβολικής νόσου (Després, 2006; Fox et al., 2007). Κατά συνέπεια, αποτελεί έναν πιο εύχρηστο και αξιόπιστο τρόπο διάκρισης των ατόμων με παχυσαρκία που διατρέχουν αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Για τους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών και μεταβολικών επιπλοκών θεωρείται αυξημένος όταν η ΠΜ είναι ≥ 94 εκ. για τους άνδρες και ≥ 80 εκ. για τις γυναίκες. Ακόμα μεγαλύτερος κίνδυνος προσδιορίζεται για τιμές ≥ 102 εκ. για τους άνδρες και ≥ 88 εκ. για τις γυναίκες. Όπως και στην περίπτωση του ΔΜΣ, και αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει διαφορετικά κατώφλια για άλλες φυλετικές ή εθνοτικές ομάδες, τονίζοντας τις βιολογικές και φυσιολογικές ιδιαιτερότητες του κάθε πληθυσμού (Yiannakoulia et al., 2022).

Ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων (Waist-to-Hip Ratio - WHR) αποτελεί εργαλείο αξιολόγησης της κατανομής του λίπους στο σώμα και έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για τον εντοπισμό του λεγόμενου “κεντρικού” ή “σπλαχνικού” τύπου παχυσαρκίας, ο οποίος συνδέεται με αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο (Després et al., 2006). Τιμές WHR >0.90 για τους άνδρες και >0.85 για τις γυναίκες θεωρούνται ενδεικτικές κεντρικής παχυσαρκίας (WHO, 2008). Η παχυσαρκία αυτού του τύπου έχει συσχετιστεί σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης, καρδιοπαθειών και ορισμένων μορφών καρκίνου (Després et al., 2001; Vague, 1956).

Αξιοσημείωτο είναι ότι η περιφέρεια μέσης και το WHR υπερτερούν του ΔΜΣ σε προβλεπτική ικανότητα για καρδιαγγειακά συμβάντα, ιδιαίτερα σε άτομα μέσης και τρίτης ηλικίας (Yusuf

et al., 2005). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο τύπος κατανομής του λίπους έχει αποδειχθεί πιο κρίσιμος παράγοντας για την εκτίμηση κινδύνου απ' ό,τι η συνολική ποσότητα λίπους. Επομένως, σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη συνδυαστική χρήση αυτών των δεικτών για πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση του μεταβολικού κινδύνου.

Οι παραπάνω δείκτες, αν και απλοί, επιτρέπουν μια σχετικά αξιόπιστη προσέγγιση της κατανομής του σωματικού λίπους, ιδιαίτερα σε κλινικά περιβάλλοντα όπου δεν είναι διαθέσιμες πιο εξειδικευμένες τεχνικές όπως η απορροφησιμετρία ακτίνων X διπλής ενέργειας (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA) ή η βιοηλεκτρική εμπέδηση (Bioelectrical Impedance Analysis - BIA) και η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging – MRI) (Zafeiropoulos, 2015).

Τέλος, υπάρχουν και άλλες, λιγότερο διαδεδομένες αλλά ιδιαίτερα ακριβείς τεχνικές, που χρησιμοποιούνται κυρίως σε ερευνητικά ή εξειδικευμένα κλινικά περιβάλλοντα. Ανάμεσά τους ξεχωρίζουν η πυκνομετρία σώματος (εκτόπισμα αέρα και υποβρύχια ζύγιση), η φασματοσκοπία στο εγγύς υπέρυθρο (Near-Infrared – NIR), η υδρομετρία ή μέθοδος επισημασμένου νερού (Total Body Water – TBW) και η αξονική τομογραφία (Computed Tomography – CT). Καθεμία από αυτές στηρίζεται σε διαφορετικές φυσικοχημικές αρχές και προσφέρει υψηλή ακρίβεια στην εκτίμηση της σύστασης σώματος.

2.6. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία αναγνωρίζεται παγκοσμίως ως ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, με τον επιπολασμό της να αυξάνεται σταθερά. Σε παγκόσμιο επίπεδο, η παχυσαρκία στους ενήλικες έχει υπερδιπλασιαστεί από το 1990 έως το 2022, καθιστώντας την μια παγκόσμια επιδημία. Το 2022 περίπου 1 στους 8 ανθρώπους ζούσε με παχυσαρκία. Συνολικά, 2,5 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι, εκ των οποίων 890 εκατομμύρια ζούσαν με παχυσαρκία (World Health Organization, 2025). Εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), οι γενικές τάσεις υποδεικνύουν μια ανησυχητική αύξηση των ποσοστών υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων. Το 2022 το 50,6% των ατόμων ηλικίας 16 ετών και άνω ήταν υπέρβαροι. Αυτό το ποσοστό παρουσιάζει συνεχή αύξηση στις περισσότερες χώρες της ΕΕ. Η επικράτηση του υπερβολικού βάρους αυξάνεται με την ηλικία, φτάνοντας στο αποκορύφωμά της στις ηλικίες 65 έως 74 ετών (63,6%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό καταγράφεται στην ηλικιακή ομάδα 16-24 ετών (20,3%) (Eurostat, 2022). Αυτό το μοτίβο παρατηρείται σε όλες τις χώρες της ΕΕ για τη χαμηλότερη ηλικιακή ομάδα και στις περισσότερες για την μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα, υποδηλώνοντας ότι και η Ελλάδα ακολουθεί παρόμοια τάση. Όσον αφορά το επίπεδο εκπαίδευσης, στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες το ποσοστό των υπέρβαρων γυναικών ήταν υψηλότερο

μεταξύ ατόμων με δευτεροβάθμιο επίπεδο εκπαίδευσης (50,3%) και χαμηλότερο μεταξύ των ατόμων με τριτοβάθμια εκπαίδευση (33,0%) (Eurostat, 2022). Στην Ελλάδα και την Πορτογαλία το ποσοστό των υπέρβαρων ανδρών ηλικίας 16 ετών και άνω ήταν υψηλότερο μεταξύ των ατόμων με επίπεδο εκπαίδευσης χαμηλότερο της δευτεροβάθμιας, ενώ ήταν χαμηλότερο μεταξύ ανδρών με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης (Eurostat, 2022). Σύμφωνα με την Έρευνα Υγείας της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ) για το έτος 2019 που εφαρμόστηκε σε παιδιά ηλικίας 2 έως 14 ετών, το 37,5% των παιδιών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021). Η μεγαλύτερη συχνότητα υπέρβαρων ή παχύσαρκων παιδιών καταγράφηκε στην ηλικιακή ομάδα 5 έως 7 ετών (43,0%). Αναλυτικότερα, το 39,6% των παιδιών ηλικίας 2 έως 4 ετών, το 40,7% των παιδιών ηλικίας 8 έως 10 ετών, και το 31,1% των παιδιών ηλικίας 11 έως 14 ετών ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021). Η Έρευνα Εισοδήματος και Συνθηκών Διαβίωσης των Νοικοκυριών (European Union–Statistics on Income and Living Conditions- EU-SILC) της ΕΛΣΤΑΤ για το έτος 2022, εστιάζοντας στις ηλικίες 16 ετών και άνω, αποκαλύπτει ότι το 42,7% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 12,2% παχύσαρκοι, ανεβάζοντας το συνολικό ποσοστό των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ενηλίκων στο 54,9% (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023). Συγκριτικά με το 2017 το ποσοστό των παχύσαρκων ενηλίκων αυξήθηκε από το 11,6% στο 12,2%. Αναφορικά με το φύλο, περίπου 1 στους 2 άνδρες (50,3%) ήταν υπέρβαρος, με το ποσοστό παχυσαρκίας να ανέρχεται στο 12,6%. Αντίστοιχα, περισσότερες από 3 στις 10 γυναίκες (35,6%) ήταν υπέρβαρες, ενώ 11,8% εμφάνιζε παχυσαρκία. Σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία του πληθυσμού, όπως καταγράφηκαν στην ίδια έρευνα, καταδεικνύουν ότι το 11,9% των ενηλίκων δεν ασκείται καθόλου σε μια συνήθη εβδομάδα, το 28,9% των εργαζομένων έχουν καθιστικού τύπου εργασία, ενώ το 40,5% εκτελούν βαριές εργασίες. Ακόμη, το 41,1% καταναλώνει φρούτα καθημερινά και το 46,9% λαχανικά και σαλάτες καθημερινά. Το 24,8% του πληθυσμού καπνίζει καθημερινά με τους άνδρες να καπνίζουν περισσότερο από τις γυναίκες, ενώ το 3,8% του πληθυσμού καταναλώνει αλκοόλ καθημερινά. Τα ανωτέρω δεδομένα υπογραμμίζουν ότι η Ελλάδα αντιμετωπίζει σημαντικές επιδημιολογικές προκλήσεις όσον αφορά την υπερβαρότητα και την παχυσαρκία. Είναι σαφές ότι αποτελεί ένα εκτεταμένο πρόβλημα επηρεάζοντας περίπου 1 στα 3 παιδιά και περισσότερους από τους μισούς ενήλικες (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023).

Πίνακας 2.1: Επιδημιολογικά δεδομένα Υπερβαρότητας και Παχυσαρκίας και σχετιζόμενοι παράγοντες υγείας

Κατηγορία δεδομένων	Πληθυσμός/ Ηλικιακή ομάδα	Στατιστικά δεδομένα	Πηγή
Παγκόσμιος Επιπολασμός Παχυσαρκίας	Ενήλικες	Περίπου 1 στους 8 ανθρώπους ζούσαν με παχυσαρκία (2022)	World Health Organization, 2025
Επιπολασμός Υπερβαρότητας και Παχυσαρκίας ΕΕ	Άτομα 16 ετών και άνω	50.6% ζούσαν με υπερβαρότητα (2022)	Eurostat, 2022
	Άτομα 16-24 ετών	20.3% χαμηλότερο ποσοστό υπερβολικού βάρους (2022)	Eurostat, 2022
	Άτομα 65-74 ετών	63.6% επικράτηση υπερβολικού βάρους (2022)	Eurostat, 2022
Επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα	Άτομα 2-14 ετών	37,5% ζούσαν με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία (2019)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021
	Άτομα 5-7 ετών	43.0% μεγαλύτερη συχνότητα υπερβαρότητας ή παχυσαρκίας (2019)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021
	Άτομα 2-4 ετών	39.6% ζούσαν με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία (2019)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021
	Άτομα 8-10 ετών	40.7% ζούσαν με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία (2019)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021
	Άτομα 11-14 ετών	31.1% ζούσαν με υπερβαρότητα ή παχυσαρκία (2019)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2021

	Άτομα 16 ετών και άνω	42.7% ήταν ζούσαν με υπερβαρότητα και 12.2% με παχυσαρκία (2022)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
	Άτομα 16 ετών και άνω	Το ποσοστό των παχύσαρκων ενηλίκων αυξήθηκε από 11.6% σε 12.2% (2017 vs 2022)	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
Παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία στην Ελλάδα	Άτομα 16 ετών και άνω	11.9% δεν ασκείται καθόλου σε μια συνήθη εβδομάδα	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
	Άτομα 16 ετών και άνω - εργαζόμενοι	28.9% έχουν καθιστικού τύπου εργασία	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
	Άτομα 16 ετών και άνω	41.1% καταναλώνει φρούτα καθημερινά	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
	Άτομα 16 ετών και άνω	46.9% καταναλώνει λαχανικά και σαλάτες καθημερινά	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
	Άτομα 16 ετών και άνω	24.8% καπνίζει καθημερινά	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023
	Άτομα 16 ετών και άνω	3.8% καταναλώνει αλκοόλ καθημερινά	Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2023

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία βασίστηκε σε εκτενή αναζήτηση στη διεθνή βιβλιογραφία για την τεκμηρίωση των σύγχρονων δεδομένων σχετικά με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, τους μηχανισμούς δράσης των φαρμάκων και τη σύγκριση με παρεμβάσεις διατροφής και άσκησης. Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: «obesity», «anti-obesity agent(s)/drugs», «appetite depressants», «Bariatrics», «bodyweight», «weight loss agent(s)/drug(s)», «body mass index», «lipid regulating agent(s)», «glucagon-like peptide 1 receptor agonist», «GLP-1», «glucagon-like peptide 2 agonist», «GLP-2», «orlistat», «bupropion/naltrexone», «liraglutide», «phentermine/topiramate»,

«lorcaserin», «semaglutide», metreleptin/setmelanotide, «tirzepatide», «retatrudite», «orforflipron». Η αναζήτηση διεξήχθη σε βάσεις δεδομένων όπως Google Scholar, Pubmed, Scopus, Embase, Cochrane. Ως φίλτρα περιορισμού χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που δημοσιεύθηκαν κυρίως την περίοδο 2010-2025, σε δείγματα ανθρώπων άνω των 18 ετών ανεξαρτήτως φύλου, με έμφαση σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις, καθώς και οδηγίες διεθνών επιστημονικών οργανώσεων. Η αναζήτηση επικεντρώθηκε σε άρθρα γραμμένα στην αγγλική και ελληνική γλώσσα. Συνολικά, ανακτήθηκαν και αξιολογήθηκαν 85 μελέτες που ανταποκρίνονταν στα κριτήρια εισαγωγής τα οποία περιλάμβαναν δημοσιεύσεις με σαφή καθορισμό των πληθυσμών στόχων, αξιολόγηση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην παχυσαρκία, καθώς και μελέτες που συνέκριναν τη φαρμακευτική αγωγή με αλλαγές στον τρόπο ζωής. Αντίθετα, κριτήρια αποκλεισμού ήταν μελέτες χωρίς πρωτογενή δεδομένα ή με ανεπαρκή μεθοδολογία, μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά μονοθεραπείες παλαιότερων φαρμάκων με αρνητικό προφίλ ασφάλειας, καθώς και άρθρα μη διαθέσιμα με πλήρες κείμενο. Επίσης, απορρίφθηκαν εργασίες που δεν παρουσίαζαν στοιχεία επιβεβαιωμένης απώλειας βάρους ή σχετικών δεικτών σύστασης σώματος.

4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Οι αντιλήψεις σχετικά με την παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας εξελίσσονται διαρκώς, αναδεικνύοντας τη φύση της ως μια χρόνια και προοδευτική νόσο. Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας είναι αποτέλεσμα μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης πολλαπλών παθοφυσιολογικών παραγόντων, πέραν της απλής ενεργειακής ανισορροπίας, που περιλαμβάνουν τις αλληλεπιδράσεις του άξονα εντέρου-εγκεφάλου και τη δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού. Η εις βάθος κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι καίριας σημασίας για την ανάπτυξη στοχευμένων και αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών.

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και συγκεκριμένα ο υποθάλαμος διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης μέσω ενός σύνθετου δικτύου ορεξιογόνων, διεγερτικών της όρεξης, και ανορεξιογόνων, κατασταλτικών της όρεξης, σημάτων. Στα βασικά ορεξιογόνα σήματα περιλαμβάνονται το νευροπεπτίδιο Υ (Neuropeptide Y-NPY), το πεπτίδιο που σχετίζεται με την αγουτίνη (Agouti-related peptide-AgRP) και η γκρελίνη, η οποία αποτελεί ένα βραχυπρόθεσμο σήμα που ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής. Τα ανορεξιογόνα σήματα περιλαμβάνουν τη λεπτίνη και την ινσουλίνη, οι οποίες παρέχουν μακροπρόθεσμα μηνύματα σχετικά με τα ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού, καθώς και τα πεπτίδια που προέρχονται από την προοπιωμελανοκορτίνη (Proopiomelanocortin-POMC), το πεπτίδιο που

είναι όμοιο με τη γλυκαγόνη-1 (Glucagon-like peptide-1-GLP-1) και τη χολοκυστοκινίνη (cholecystokinin-CCK). Το GLP-1, όπως και η γκρελίνη, λειτουργεί και ως βραχυπρόθεσμο ρυθμιστικό σήμα της πρόσληψης τροφής. Η ρύθμιση της πείνας διέπεται από ένα πλήθος αλληλοσυμπληρούμενων νευροενδοκρινικών κυκλωμάτων που συνεργάζονται για τη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας. Αυτή η ρύθμιση διακρίνεται σε τρεις αλληλοσυνδεόμενους μηχανισμούς: την ομοιοστατική πείνα, την ηδονική πείνα και τη ρύθμιση της πείνας μέσω του εντερικού μικροβιώματος (Ballesteros, 2025; Fasano, 2025).

Η ομοιοστατική πείνα ενεργοποιείται υπό συνθήκες ενεργειακού ελλείμματος και αποστέρησης τροφής, περιλαμβάνοντας νευροενδοκρινικά, ενδοκρινικά και μεταβολικά σήματα που υποδεικνύουν την ανάγκη πρόσληψης ενέργειας. Ρυθμίζεται από τον άξονα υποθαλάμου-γαστρεντερικού σωλήνα, με καθοριστικό ρόλο να διαδραματίζουν τα σήματα της γκρελίνης και της γαστρικής διάτασης (Ballesteros, 2025; Fasano 2025).

Η ηδονική πείνα εμφανίζεται ανεξάρτητα από την ύπαρξη θερμιδικής ανάγκης και υποκινείται από την ευχαρίστηση που προσφέρει η τροφή. Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να υπερκαλύψει τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς ελέγχου, ιδίως σε ένα περιβάλλον αυξημένης διαθεσιμότητας τροφίμων υψηλής ενεργειακής πυκνότητας. Επηρεάζεται από αισθητηριακά ερεθίσματα, συναισθήματα και το σύστημα ανταμοιβής του εγκεφάλου, στο οποίο εμπλέκονται νευροδιαβιβαστές όπως η ντοπαμίνη, τα ενδογενή κανναβινοειδή και τα ενδογενή οπιοειδή. Η ηδονική πείνα προάγει την υπερκατανάλωση τροφών πυκνής ενέργειας συμβάλλοντας στην εμφάνιση παχυσαρκίας και των σχετιζόμενων μεταβολικών διαταραχών (Ballesteros, 2025; Fasano, 2025).

Το εντερικό μικροβίωμα φαίνεται να επιδρά στη ρύθμιση της όρεξης μέσω της παραγωγής μεταβολιτών, όπως το βουτυρικό οξύ και το οξικό οξύ (βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα), και μέσω της επίδρασής του σε πεπτίδια ορμονών, όπως τα GLP-1. Ο ακριβής και πλήρης ρόλος του μικροβιώματος στη ρύθμιση της όρεξης παραμένει ακόμα υπό διερεύνηση, ωστόσο αποτελεί έναν υποσχόμενο θεραπευτικό στόχο για το μέλλον (Ballesteros, 2025; Gómez-Ambosi, Catalán, & Frühbeck, 2025)

Συμπερασματικά, η γνώση της φυσιολογίας της πείνας και των πολύπλοκων μηχανισμών που την διέπουν αποκαλύπτει νέους πιθανούς θεραπευτικούς στόχους για τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής. Η κατανόηση των οδών αυτών παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη διαχείριση της παχυσαρκίας καθώς στοχεύει σε παρεμβάσεις που αφορούν τους ανταγωνιστές της γκρελίνης, τους αγωνιστές GLP-1 και την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος. Η αλληλεπίδραση των ηδονικών και ομοιοστατικών μηχανισμών τονίζει τη σημασία

αντιμετώπισης τόσο των περιβαλλοντικών όσο και των ψυχολογικών παραγόντων στην αποτελεσματική θεραπεία της παχυσαρκίας (Gómez-Ambosi, Catalán, & Frühbeck, 2025).

Παθοφυσιολογικοί παράγοντες όπως η υπερπλασία και ανακατανομή του λευκού λιπώδους ιστού (White adipose tissue-WAT), η διαταραγμένη έκκριση αδιποκινών, η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και η μειωμένη δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού (Brown adipose tissue-BAT) συνιστούν μηχανισμούς που συνεργάζονται προάγοντας την υπερβάλλουσα εναπόθεση λίπους και οδηγώντας σε εκτεταμένη μεταβολική δυσλειτουργία. Ο WAT, πέραν μιας απλής αποθήκης ενέργειας, λειτουργεί και ως ενεργός μεταβολικός και ενδοκρινής ιστός, διέποντας τον ενεργειακό μεταβολισμό μέσω της ανταλλαγής θρεπτικών συστατικών και της έκκρισης αδιποκινών. Στην παχυσαρκία παρατηρείται η απώλεια κρίσιμων λειτουργιών του λιπώδους ιστού, ιδίως της ικανότητας ασφαλούς αποθήκευσης των πλεονάζοντων λιπιδίων. Αυτή η διαταραχή οδηγεί σε έκτοπη συσσώρευση λιπιδίων σε διάφορα περιφερικά όργανα, προκαλώντας λιποτοξικότητα. Οι συνέπειες της λιποτοξικότητας περιλαμβάνουν την ινσουλινοαντίσταση, τη δυσλιπιδαιμία, τη χρόνια φλεγμονή, αλλά και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και υπογονιμότητας. Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο οδηγεί στη συσσώρευση πλεονάζουσας ενέργειας υπό μορφή τριγλυκεριδίων στον WAT. Η δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυϊκού ιστού συνδέεται με μειωμένη οξείδωση υποστρωμάτων, γεγονός που συμβάλλει στην ινσουλινοαντίσταση και την περαιτέρω εναπόθεση λίπους. Η αύξηση της λιπώδους μάζας προκύπτει από την υπερτροφία (αύξηση μεγέθους) και την υπερπλασία (αύξηση αριθμού) των λιποκυττάρων του WAT. Η κατανομή του WAT επηρεάζει σημαντικά τη μεταβολική υγεία. Το σπλαχνικό λίπος συνδέεται έντονα με αρνητικές μεταβολικές συνέπειες, ενώ το υποδόριο λίπος είναι μεταβολικά πιο ουδέτερο ή ακόμα και προστατευτικό. Η εξάντληση της αποθηκευτικής ικανότητας του υποδόριου λιπώδους ιστού επιφέρει τη συσσώρευση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο σπλαχνικό λίπος και σε διάφορες έκτοπες θέσεις, ενισχύοντας τη λιποτοξικότητα, τη δυσρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, τη συστηματική ινσουλινοαντίσταση και τη φλεγμονή. Τα δυσλειτουργικά λιποκύτταρα επιδεικνύουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, διαταραγμένη λιπόλυση και ανισορροπία στην έκκριση αδιποκινών, με υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών έναντι αντιφλεγμονωδών ουσιών. Τέλος, η μειωμένη λειτουργία του BAT περιορίζει την ολική ενεργειακή δαπάνη, ενισχύοντας την προδιάθεση για θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και συσσώρευση λίπους μέσω μειωμένης «θερμογένεσης χωρίς ρίγος» (Ballesteros, 2025; Cypess, 2022).

5. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Έρευνες έχουν αναδείξει τον καθοριστικό ρόλο πολλαπλών παραγόντων, των οποίων η δυναμική αλληλεπίδραση καθορίζει την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου.

Ένας βασικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας είναι η γενετική και η επιγενετική. Πολυάριθμα γονίδια σχετίζονται με τη ρύθμιση της όρεξης, τον μεταβολισμό, την ενεργειακή δαπάνη και τη λιπογένεση. Επιγενετικές μεταβολές που επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων, χωρίς την αλλαγή της αλληλουχίας του DNA, μεταβιβάζονται στις επόμενες γενεές, επηρεάζοντας την προδιάθεση στην παχυσαρκία. Η παχυσαρκία, με βάση το γενετικό υπόβαθρο, διακρίνεται σε 2 τύπους, τη συνδρομική και τη μη-συνδρομική. Η συνδρομική παχυσαρκία συνδέεται με ποικίλα γενετικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από αναπτυξιακές διαταραχές, δυσμορφικά χαρακτηριστικά, δυσλειτουργία οργάνων και διαταραχές συμπεριφοράς. Συνήθως, εμφανίζεται σε πρώιμη ηλικία, κάτω των 2 ετών, και προκαλείται από γενετικά προκαθορισμένα σύνδρομα, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ελλείψεις και αναδιπλασιασμούς γονιδίων ή γενετικές ασθένειες. Παραδείγματα τέτοιων συνδρόμων αποτελούν τα σύνδρομα Prader-Willi (PWS), Bardet-Biedl (BBS), Alström, Fragile X, Morbid Obesity 1 (MO1), Schaaf-Yang, Ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός τύπου 1a, Cohen, Smith-Magenis και Kallman. Συνολικά, υπάρχουν περίπου 140 γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με τη συνδρομική παχυσαρκία. Η εμφάνιση της παχυσαρκίας σε αυτά τα σύνδρομα οφείλεται σε διαταραχές της ενεργειακής ισορροπίας, δηλαδή υπερφαγία, ινσουλινοαντίσταση και ενδοκρινικές διαταραχές, όπως υποθυρεοειδισμός. Η μη-συνδρομική παχυσαρκία αποτελεί την πιο κοινή μορφή παχυσαρκίας και διακρίνεται στη μονογονιδιακή και πολυγονιδιακή παχυσαρκία. Η μονογονιδιακή οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός μόνο γονιδίου, που ανήκει σε αυτά τα οποία εμπλέκονται στην οδό λεπτίνης-μελανοκορτίνης στον υποθάλαμο, η οποία ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιόσταση. Κάποια από τα εμπλεκόμενα γονίδια είναι τα LEP (leptin), LEPR (leptin receptor), POMC, SIM1 (Single-minded homolog-1), PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin/KexinType 1) και MC4R (Melanocortin 4 receptor). Επιπλέον, συνδέεται με σοβαρή παχυσαρκία που εμφανίζεται σε πρώιμη ηλικία και συνοδεύεται από ενδοκρινικές διαταραχές και ανώμαλες διατροφικές συμπεριφορές. Η πολυγονιδιακή παχυσαρκία είναι η πιο κοινή μορφή και προκαλείται από συσσώρευση πολλών γενετικών παραλλαγών (πολυμορφισμών), οι οποίες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες και επηρεάζουν το σωματικό βάρος. Εμφανίζεται αργότερα ηλικιακά και με μειωμένη σοβαρότητα συγκριτικά με τη μονογονιδιακή παχυσαρκία. Παραλλαγές σε γονίδια

όπως το FTO (Fat mass and obesity associated gene), MTHFR (Methylenetetrahydrofolate), αλλά και το PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με την εμφάνιση παχυσαρκίας σε καυκάσιους πληθυσμούς (Duberna et al., 2022; Górczyńska-Kosiorz et al., 2024). Κάποιες παραλλαγές αλληλομόρφων οδηγούν σε αυξημένη λιπώδη μάζα, ακόμα και σε δραστήριους σωματικά άνδρες καυκάσιας καταγωγής. Άλλες παραλλαγές συσχετίζονται με υψηλότερο ΔΜΣ, ΠΜ και λόγο μέσης-ισχίου (Waist to hip ratio-WHR) σε διάφορους πληθυσμούς (Maculewicz et al., 2022). Παράγοντες όπως η διατροφή, συμπεριλαμβανομένης της Μεσογειακής διατροφής, και η έντονη φυσική δραστηριότητα ενδέχεται να μην αντισταθμίζουν πλήρως τη γενετική προδιάθεση για παχυσαρκία (Aoun et al., 2022). Επομένως, ο προσδιορισμός του γενετικού υποβάθρου είναι ζωτικής σημασίας για την ακριβή διάγνωση, την εξατομικευμένη θεραπεία, τη φαρμακευτική αγωγή και την αξιολόγηση βαριατρικής χειρουργικής. Ωστόσο, η βαριατρική χειρουργική ενδέχεται να αντενδείκνυται για τη συνδρομική παχυσαρκία, καθώς εμφανίζει μέτρια αποτελέσματα και υψηλά ποσοστά επιπλοκών (Duberna et al., 2022).

Πέραν των κλασικών αιτιολογικών παραγόντων, όπως η γενετική προδιάθεση, η υπερκατανάλωση τροφής και η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, οι έρευνες υπογραμμίζουν την καθοριστική συμβολή ενός ευρέος φάσματος βιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που συνιστούν το εκπόσωμα (exposome), δηλαδή το σύνολο όλων των εξωτερικών και εσωτερικών εκθέσεων που δέχεται ένα άτομο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του.

Η διαταραγμένη ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να επηρεάσει την ενεργειακή απόδοση από τις τροφές, να ενισχύσει τη συστηματική φλεγμονή και να απορρυθμίσει τη μεταβολική ομοιόσταση. Ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, όπως ο αδενοϊός-36, έχουν συσχετιστεί με την αύξηση του λιπώδους ιστού (infectobesity). Οι διαταραχές ύπνου και κιρκάδιου ρυθμού συνδέονται με ορμονικές ανισορροπίες (π.χ. λεπτίνη και γκρελίνη) που επηρεάζουν την όρεξη και τον μεταβολισμό. Το χρόνιο στρες αυξάνει την έκκριση κορτιζόλης, προάγοντας τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους και μειώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Χημικές ουσίες με ενδοκρινική διαταραχή (Endocrine disrupting chemicals-EDCs), όπως η δισφαινόλη Α και οι φθαλικές ενώσεις, παρεμβαίνουν σε ορμονικές οδούς, προδιαθέτοντας σε λιπογένεση και μεταβολικές διαταραχές. Η αυξημένη διαθεσιμότητα υπερεπεξεργασμένων τροφίμων και η έλλειψη χώρων για σωματική δραστηριότητα συμβάλλουν στην αύξηση της εμφάνισης παχυσαρκίας. Τέλος, η αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος μειώνει την ανάγκη για θερμογένεση, επηρεάζοντας τη δαπάνη του

οργανισμού. Συνεπώς, η κατανόηση του εκποσώματος είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη πιο στοχευμένων και αποτελεσματικών στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας της νόσου (Ballesteros, 2025).

6. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

6.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί μία από τις βασικότερες αιτίες διαταραχών του μεταβολισμού και της ορμονικής ισορροπίας, επηρεάζοντας σχεδόν κάθε σύστημα του οργανισμού. Η συσσώρευση λιπώδους ιστού, ιδίως του σπλαχνικού λίπους, προκαλεί ένα φλεγμονώδες περιβάλλον που τροποποιεί τις ενδοκρινικές λειτουργίες και οδηγεί σε μεταβολική απορρύθμιση (Hotamisligil, 2006). Η μεταβολική παχυσαρκία δεν σχετίζεται μόνο με αυξημένο βάρος, αλλά και με τη δυσλειτουργία του ίδιου του λιπώδους ιστού, που εκκρίνει κυτταροκίνες όπως η TNF-α και η IL-6, καθώς και ορμόνες όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, διαταράσσοντας έτσι την ομοιόσταση (Zafeiropoulos, 2015).

Η πιο συχνή μεταβολική συνέπεια είναι η ινσουλινοαντίσταση, η οποία συχνά εξελίσσεται σε ΣΔτ2. Το υπερβολικό λίπος, ειδικά όταν εναποτίθεται στο ήπαρ και τους μυς, παρεμβαίνει στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση της ινσουλίνης, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και υπερινσουλιναίμια (Kahn et al., 2006). Η ελάττωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος συνιστούν τις κύριες παθοφυσιολογικές βάσεις του ΣΔτ2 σε άτομα με παχυσαρκία.

Παράλληλα, η δυσλιπιδαιμία είναι μια συχνή συνοδός κατάσταση, καθώς η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μείωση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High-Density Lipoprotein – HDL) και αύξηση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low-Density Lipoprotein – LDL), που είναι ιδιαίτερα αθηρογόνα (Ginsberg, 2000). Αυτές οι λιπιδαιμικές αλλοιώσεις ενισχύουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των παχύσαρκων ατόμων.

Η λεπτίνη, μια ορμόνη που παράγεται από τα λιπώδες κύτταρα, αυξάνεται σε άτομα με παχυσαρκία. Παρότι θεωρητικά θα έπρεπε να καταστέλλει την όρεξη, παρατηρείται αντίσταση στη δράση της, με αποτέλεσμα τη συνέχιση της υπερφαγίας (Myers et al., 2010). Αντίστοιχα, μειώνονται τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, μιας προστατευτικής ορμόνης με αντιφλεγμονώδη

και ινσουλινο-ευαίσθητη δράση, γεγονός που επιτείνει τον μεταβολικό κίνδυνο (Yamauchi et al., 2003).

Στις γυναίκες, η παχυσαρκία συσχετίζεται με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovary Hyperandrogenism - PCOS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερανδρογοναιμία, ανωορρηξία και ινσουλινοαντίσταση. Η αυξημένη ινσουλίνη διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων από τις ωοθήκες και μειώνει τη σφαιρίνη δέσμησης των στεροειδών (Sex hormone-binding globulin - SHBG), αυξάνοντας περαιτέρω τη βιοδιαθέσιμη τεστοστερόνη (Pasquali et al., 2006). Η επίδραση αυτή εντείνεται όσο μεγαλύτερος είναι ο βαθμός σπλαχνικού λίπους, επιδεινώνοντας τις γυναικολογικές και αναπαραγωγικές διαταραχές.

Η θυρεοειδική λειτουργία επίσης φαίνεται να επηρεάζεται, με αρκετές μελέτες να δείχνουν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ T3/T4 και ΔΜΣ, ενώ η θυρεοτρόπος ορμόνη (Thyroid Stimulating Hormone - TSH) τείνει να είναι ελαφρώς αυξημένη σε άτομα με παχυσαρκία (Reinehr, 2009). Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί αν αυτές οι αλλαγές είναι αιτία ή συνέπεια της αύξησης του λιπώδους ιστού.

Τέλος, σημαντική είναι και η συσχέτιση παχυσαρκίας με μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease - MASLD). Η συσσώρευση λίπους στο ήπαρ αποτελεί πρώιμο σημάδι μεταβολικού συνδρόμου και δύναται να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα ή κίρρωση. Εκτιμάται ότι πάνω από το 70% των παχύσαρκων ατόμων παρουσιάζουν κάποια μορφή MASLD (Kokkorakis et al., 2025; Younossi et al., 2015).

Οι μεταβολικές και ενδοκρινολογικές συνέπειες της παχυσαρκίας αποτελούν έναν πολυπαραγοντικό και διαρκώς εξελισσόμενο τομέα κλινικής σημασίας. Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών είναι κρίσιμη τόσο για την πρόληψη όσο και για την αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση.

6.2. ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Η παχυσαρκία αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για σειρά καρδιαγγειακών και αναπνευστικών νοσημάτων, τα οποία συνδυαστικά συμβάλλουν στη μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των παχύσαρκων ατόμων. Η πλεονάζουσα λιπώδης μάζα, ιδιαίτερα όταν εντοπίζεται σπλαχνικά, μεταβάλλει τη

φυσιολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος τόσο μέσω μηχανικών επιβαρύνσεων όσο και μέσω ενδοκρινικών και φλεγμονωδών μηχανισμών (Lavie et al., 2009).

Μία από τις πρώτες κλινικές εκδηλώσεις είναι η αρτηριακή υπέρταση, η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό που ξεπερνά το 60% σε άτομα με σοβαρή παχυσαρκία (Hall et al., 2015). Η αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, η υπερενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και η αυξημένη έκκριση αλδοστερόνης οδηγούν σε διατήρηση νατρίου και νερού και, κατά συνέπεια, σε αυξημένη αρτηριακή πίεση (Zafeiropoulos, 2015). Επιπλέον, η ινσουλινοαντίσταση συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενισχύοντας τον αγγειοσυσπαστικό τόνο και μειώνοντας τη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου.

Η παχυσαρκία ενισχύει την αθηροσκλήρωση, καθώς συνδυάζεται με χρόνια φλεγμονή, δυσλιπιδαιμία και υπεργλυκαιμία. Η φλεγμονώδης κατάσταση του λιπώδους ιστού προκαλεί αυξημένη παραγωγή C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein - CRP και κυτταροκινών που συμβάλλουν στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας (Libby et al., 2009). Η αυξημένη καρδιακή παροχή λόγω υπερφόρτωσης όγκου οδηγεί μακροπρόθεσμα σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, δυσλειτουργία της διαστολής και, τελικά, καρδιακή ανεπάρκεια.

Ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται δραματικά με τον δείκτη μάζας σώματος. Η μελέτη INTERHEART (International Study of Risk Factors for Heart Attack) έδειξε ότι δείκτες κοιλιακής παχυσαρκίας (όπως ο WHR) προβλέπουν καλύτερα τον κίνδυνο οξέος εμφράγματος από τον απλό ΔΜΣ (Yusuf et al., 2005). Παχύσαρκα άτομα εμφανίζουν συχνότερα στεφανιαία νόσο, αγγειακή απόφραξη και ανεύρυσμα.

Στο αναπνευστικό σύστημα, η παχυσαρκία έχει εξίσου σοβαρές επιπτώσεις. Η υποδιάταση του διαφράγματος, η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και η ελάττωση της διατασιμότητας του θωρακικού τοιχώματος περιορίζουν τη ζωτική χωρητικότητα και τον όγκο εκπνοής (Zafeiropoulos, 2015). Το αποτέλεσμα είναι μειωμένη ανταλλαγή αερίων και προδιάθεση για αναπνευστικές δυσλειτουργίες.

Η πιο χαρακτηριστική αναπνευστική διαταραχή είναι το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας (Obstructive Sleep Apnea - OSA), το οποίο σχετίζεται στενά με την εναπόθεση λίπους στον τράχηλο και τις ανώτερες αεροφόρους οδούς. Το OSA χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες διακοπές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, συνοδευόμενες από

υποξία και μικροαφυπνίσεις, με συνέπεια χρόνια κόπωση, πονοκεφάλους, γνωστικές δυσκολίες και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Peppard et al., 2000).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η σοβαρή παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας (Obesity Hypoventilation Syndrome - OHS), το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερκαπνία, υποξαιμία και διαταραχή ρύθμισης του αναπνευστικού ερεθίσματος. Πρόκειται για κατάσταση δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή, ιδίως όταν δεν διαγνωσθεί και δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα.

Οι καρδιαγγειακές και αναπνευστικές επιπλοκές της παχυσαρκίας είναι πολυδιάστατες και αλληλεπιδρούν πολλαπλά με άλλες μεταβολικές διαταραχές, καθιστώντας την παχυσαρκία έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες πρόωρης νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως (WHO, 2020).

6.3. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΕΣ, ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ

Η παχυσαρκία επιδρά αρνητικά όχι μόνο στο μεταβολικό και καρδιοαναπνευστικό σύστημα, αλλά και στο μυοσκελετικό, νευρικό και ψυχικό πεδίο της ανθρώπινης υγείας. Οι επιπλοκές που αναπτύσσονται σε αυτά τα συστήματα υποβαθμίζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής και δημιουργούν ένα φαύλο κύκλο κινητικής δυσλειτουργίας, χρόνιου πόνου και συναισθηματικής δυσφορίας (Zafeiropoulos, 2015).

Στο μυοσκελετικό σύστημα, το αυξημένο σωματικό βάρος ασκεί υπερβολική μηχανική φόρτιση σε αρθρώσεις, τένοντες και συνδέσμους. Ως εκ τούτου, εμφανίζεται αυξημένη επίπτωση οστεοαρθρίτιδας, ιδίως στις αρθρώσεις που φέρουν βάρος, όπως τα γόνατα, τα ισχία και η σπονδυλική στήλη (Bliddal & Leeds, 2014). Η φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία ενισχύει περαιτέρω τον καταβολισμό του χόνδρου και την απορρύθμιση της αναδόμησης των οστών, επιταχύνοντας την εξέλιξη εκφυλιστικών αλλοιώσεων. Επιπλέον, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα που συχνά συνοδεύει την παχυσαρκία οδηγεί σε μυϊκή αποδυνάμωση και απώλεια ευκαμψίας, επιβαρύνοντας τη στάση του σώματος και αυξάνοντας την πιθανότητα τραυματισμών (Hornby et al., 2012).

Νευρολογικά, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας. Μελέτες δείχνουν ότι η φλεγμονή

του λιπώδους ιστού, σε συνδυασμό με την ινσουλινοαντίσταση και την υπεργλυκαιμία, μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία του εγκεφάλου, προκαλώντας γνωστική εξασθένηση και μείωση της εκτελεστικής λειτουργίας (Arnoldussen et al., 2014). Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων, κυρίως λόγω των συνοδών παραγόντων όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η θρομβοφιλία (Strazzullo et al., 2010).

Η ψυχολογική διάσταση της παχυσαρκίας είναι εξίσου κρίσιμη. Πολλοί παχύσαρκοι ενήλικες και έφηβοι βιώνουν χαμηλή αυτοεκτίμηση, ντροπή για το σώμα τους (body shame) και κοινωνικό αποκλεισμό (Puhl & Heuer, 2009). Αυτά τα βιώματα αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης αγχώδων διαταραχών, κατάθλιψης και διαταραχών πρόσληψης τροφής, οδηγώντας συχνά σε φαύλο κύκλο μεταξύ υπερφαγίας και συναισθηματικής δυσφορίας. Επιπλέον, η κοινωνική προκατάληψη έναντι της παχυσαρκίας (weight stigma) έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ψυχολογικού άγχους, χαμηλότερη προσκόλληση σε θεραπευτικά σχήματα και μικρότερη αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων (Tomiyama, 2014).

Τέλος, δεν πρέπει να υποτιμηθούν και οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην ποιότητα του ύπνου και στο καρδιακό σύστημα. Οι διαταραχές ύπνου, όπως η υπνική άπνοια, επηρεάζουν τις γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες, εντείνοντας περαιτέρω τη δυσλειτουργία του νευροψυχολογικού προφίλ του ασθενούς (Peppard et al., 2000).

Η παχυσαρκία είναι μια πολυδιάστατη κατάσταση που ασκεί επιβλαβείς επιδράσεις όχι μόνο στο σωματικό πεδίο αλλά και στη νευρολογική και ψυχική σφαίρα του ατόμου. Η αναγνώριση αυτών των επιπλοκών είναι ουσιώδης για την πολυεπίπεδη διαχείριση της νόσου και την ενίσχυση της συμμόρφωσης σε θεραπευτικές στρατηγικές.

7. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

7.1. ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η σύγχρονη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας τείνει να απομακρυνθεί από την αποκλειστική χρήση του σωματικού βάρους ή του δείκτη μάζας σώματος ως βασικών διαγνωστικών εργαλείων και να στρέφεται προς μια πολυδιάστατη και εξατομικευμένη αξιολόγηση της σύστασης του σώματος. Οι παραδοσιακές μέθοδοι, παρόλο που προσφέρουν μια γενική εικόνα του κινδύνου για την υγεία, συχνά αποτυγχάνουν να αναδείξουν κρίσιμες ποιοτικές παραμέτρους όπως η κατανομή και το είδος του λιπώδους ιστού, η ποσότητα της

άλιπης μάζας, αλλά και η παρουσία εσωτερικού λίπους, όπως το ηπατικό και το σπλαχνικό (Romero-Corral et al., 2008; Zafeiropoulos, 2015).

Η σύσταση σώματος -δηλαδή η ποσοστιαία αναλογία λιπώδους ιστού, άλιπης μάζας και οστικής μάζας- θεωρείται πλέον θεμελιώδης μεταβλητή για τον σχεδιασμό θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ορισμένα άτομα με «φυσιολογικό» ΔΜΣ παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό σπλαχνικού λίπους (το λεγόμενο φαινόμενο “TOFI”, Thin Outside Fat Inside), το οποίο ενέχει αυξημένους μεταβολικούς κινδύνους, ενώ άλλα άτομα με υψηλό ΔΜΣ μπορεί να έχουν μεγάλο ποσοστό μυϊκής μάζας χωρίς τις αντίστοιχες παθολογικές επιβαρύνσεις (De Lorenzo et al., 2016). Αυτό καταδεικνύει την ανάγκη για ποιοτική εκτίμηση του βάρους, η οποία επιτυγχάνεται μέσω εξελιγμένων εργαλείων όπως η DEXA, η BIA, η MRI και άλλες μέθοδοι που προσδιορίζουν όχι μόνο το «πόσο» αλλά και το «τι» περιλαμβάνει το συνολικό βάρος (Zafeiropoulos, 2015).

Η εξατομικευμένη θεραπεία με βάση τη σύσταση σώματος επιτρέπει την προσαρμογή των στόχων και της στρατηγικής παρέμβασης, είτε αυτή είναι διατροφική, φαρμακολογική, είτε κινησιοθεραπευτική. Για παράδειγμα, σε άτομα με χαμηλή άλιπη μάζα, η στρατηγική εστιάζει όχι μόνο στη μείωση του λίπους αλλά και στην προστασία ή ενίσχυση της μυϊκής μάζας, μέσω κατάλληλης πρωτεϊνικής πρόσληψης και ασκήσεων αντίστασης (Stiegler & Cunliffe, 2006). Αντίστοιχα, σε άτομα με υψηλά επίπεδα σπλαχνικού λίπους αλλά φυσιολογικό βάρος, η παρέμβαση στοχεύει στη βελτίωση της μεταβολικής υγείας, μέσω άσκησης και ειδικών διατροφικών σχεδίων, με ή χωρίς φαρμακευτική υποστήριξη (Heymsfield et al., 1997).

Σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης της σύστασης σώματος είναι και η δυνατότητα παρακολούθησης της πορείας της θεραπείας. Σε αντίθεση με το σωματικό βάρος, που μπορεί να παρουσιάζει παραπλανητικές αυξομειώσεις (λόγω υγρών, μυϊκών μεταβολών, εμμήνου ρύσεως κ.ά.), η σύσταση σώματος παρέχει αξιόπιστα στοιχεία για την πραγματική φυσιολογική αλλαγή. Έτσι, ο ασθενής ενισχύεται ψυχολογικά, καθώς παρακολουθεί τη βελτίωση του οργανισμού του ακόμη και σε περιόδους που το συνολικό βάρος παραμένει σταθερό (Romero-Corral et al., 2008).

Τέλος, η ένταξη της ανάλυσης σύστασης σώματος σε πολυπαραγοντικά μοντέλα φροντίδας υγείας ευθυγραμμίζεται με τη γενικότερη τάση της εξατομικευμένης ιατρικής και της προγνωστικής παρέμβασης. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει στον επαγγελματία υγείας να προσαρμόζει τις συστάσεις, όχι μόνο με βάση τα κιλά του ατόμου, αλλά βάσει των αναγκών

του μυοσκελετικού του συστήματος, της καρδιομεταβολικής του κατάστασης και της βιολογικής του ηλικίας. Έτσι, ενισχύεται η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων, μειώνονται οι υποτροπές και καλλιεργείται μια περισσότερο βιώσιμη στάση ως προς τον έλεγχο του σωματικού βάρους (Lavie et al., 2009).

Η κατανόηση και αξιοποίηση της σύστασης σώματος αποτελεί τον θεμέλιο λίθο μιας πραγματικά αποτελεσματικής και εξατομικευμένης προσέγγισης για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, όπως τεκμηριώνεται εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία το οποίο προτείνει την ενσωμάτωση της σύστασης σώματος ως βασικό κριτήριο αξιολόγησης και παρακολούθησης της προόδου (Chourdakis, 2019).

7.2. ΟΛΙΣΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Η σύγχρονη διαχείριση της παχυσαρκίας στηρίζεται ολοένα και περισσότερο σε ολιστικές προσεγγίσεις που αντιμετωπίζουν την πάθηση όχι ως απλή συσσώρευση βάρους, αλλά ως πολυπαραγοντικό φαινόμενο με μεταβολικές, ψυχολογικές και κοινωνικές διαστάσεις. Η επιστημονική κοινότητα αναγνωρίζει ότι η συνδυαστική παρέμβαση που ενσωματώνει τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και τη συμπεριφορική τροποποίηση είναι η πιο αποτελεσματική και με μακροπρόθεσμα βιώσιμα αποτελέσματα (Jakicic et al., 2018; Ryan & Yockey, 2017).

Η διαιτητική παρέμβαση αποτελεί βασικό πυλώνα της θεραπείας. Οι στρατηγικές διατροφής επικεντρώνονται όχι μόνο στη μείωση των θερμίδων αλλά και στη βελτίωση της ποιότητας των μακροθρεπτικών συστατικών, προωθώντας ένα πρότυπο διατροφής χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, πλούσιο σε φυτικές ίνες, ακόρεστα λιπαρά και φυτοθρεπτικά συστατικά (Zafeiropoulos, 2015). Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στη μεσογειακή διατροφή, η οποία έχει αποδειχθεί ότι συντελεί στη μείωση του σπλαχνικού λίπους, στη βελτίωση του λιπιδαιμικού και γλυκαιμικού προφίλ, και στην ενίσχυση της συμμόρφωσης μέσω της γευστικής της αποδοχής (Esposito et al., 2010).

Η σωματική δραστηριότητα, πέρα από την ενεργειακή δαπάνη που προσφέρει, δρα καταλυτικά στην αύξηση της άλιπης μάζας, στη βελτίωση της καρδιοαναπνευστικής αντοχής και στη ρύθμιση της όρεξης μέσω νευροορμονικών μηχανισμών (Donnelly et al., 2009). Οι διεθνείς οδηγίες συνιστούν τουλάχιστον 150-300 λεπτά μέτριας έντασης ή 75-150 λεπτά έντονης αερόβιας άσκησης εβδομαδιαίως για την υγεία. Για τη διατήρηση του σωματικού βάρους, το

Αμερικανικό Κολλέγιο Αθλητιατρικής (American College of Sports Medicine-ACSM) προτείνει 225-420 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης εβδομαδιαίως. Ωστόσο, για την επίτευξη κλινικά σημαντικής απώλειας βάρους σε άτομα με παχυσαρκία, η φυσική δραστηριότητα συχνά απαιτείται να συνοδεύεται από ταυτόχρονη διατροφική παρέμβαση. Η επίτευξη ενός θερμιδικού ελλείμματος 500-750 θερμίδων ημερησίως συμβάλλει καθοριστικά στην απώλεια βάρους, ιδίως όταν συνδυάζεται με συστηματική άσκηση (Peri & Eisenberg, 2024).

Η παρακολούθηση των μεταβολών στη μυϊκή μάζα μέσω εργαλείων όπως η DEXA ή η BIA είναι ιδιαίτερα σημαντική ώστε να αποφεύγεται η απώλεια άλιπης μάζας κατά την απώλεια βάρους (Zafeiropoulos, 2015).

Παράλληλα, οι συμπεριφορικές και ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις αποσκοπούν στη διαχείριση των συναισθημάτων και των σκέψεων που συνδέονται με την πρόσληψη τροφής και τη σωματική δραστηριότητα. Η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (Cognitive Behavioral Therapy - CBT) είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην υποστήριξη ατόμων με παχυσαρκία, καθώς βοηθά στην αναγνώριση και τροποποίηση δυσλειτουργικών προτύπων διατροφής, στην ενίσχυση των κινήτρων και στην πρόληψη της υποτροπής (Cooper et al., 2010). Τεχνικές όπως η καταγραφή τροφίμων, ο καθορισμός ρεαλιστικών στόχων, η ενσυνειδητότητα στη διατροφή (mindful eating) και η διαχείριση του περιβάλλοντος (π.χ. αποφυγή πειρασμών) αποτελούν βασικά εργαλεία.

Ένας ακόμη καθοριστικός παράγοντας επιτυχίας είναι η συνεχής υποστήριξη και η διατήρηση της θεραπευτικής σχέσης με τον επαγγελματία υγείας. Μελέτες δείχνουν ότι οι παρεμβάσεις με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση και ενδυνάμωση του ατόμου οδηγούν σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά διατήρησης της απώλειας βάρους, ενώ μειώνεται η πιθανότητα επαναπρόσληψης (Wadden et al., 2011).

8. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η διαχείριση της παχυσαρκίας συνιστά μια πολυδιάστατη πρόκληση που επιβάλλει την υιοθέτηση μιας ολοκληρωμένης και εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, που περιλαμβάνουν διατροφικές τροποποιήσεις και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής και έχει αποδειχθεί ότι επιφέρουν βέλτιστα αποτελέσματα, ιδίως όταν εφαρμόζονται συνδυαστικά, έναντι μεμονωμένων παρεμβάσεων.

Η φαρμακευτική αγωγή αναδεικνύεται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής, συμπληρωματική των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής, και εξετάζεται για ασθενείς με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$ ή $\Delta\text{ΜΣ} \geq 27\text{kg/m}^2$ εφόσον συνυπάρχει τουλάχιστον μία συννοσηρότητα σχετιζόμενη με το βάρος. Είναι κρίσιμο να τονιστεί ο επικουρικός χαρακτήρας της φαρμακοθεραπείας, η οποία απαιτεί τη δέσμευση του ασθενούς σε συνεχιζόμενες τροποποιήσεις του τρόπου ζωής. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά, συνήθως ανά 3-6μήνες, για την προσαρμογή ή τη διακοπή της, εάν δεν επιτευχθεί κλινικά σημαντική ανταπόκριση, δηλαδή απώλεια τουλάχιστον 5% του αρχικού σωματικού βάρους. Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις συνυπάρχουσες παθήσεις του ασθενούς, τις πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών (Peri & Eisenberg, 2024).

8.1. ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στο παρελθόν, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας περιελάμβανε τη χρήση παραγόντων οι οποίοι, αν και εμφάνιζαν κάποια αποτελεσματικότητα στην απώλεια βάρους, συνδέονταν με σοβαρές παρενέργειες. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται οι θυρεοειδικές ορμόνες, η δινιτροφαινόλη (dinitrophenol-DNP) και οι αμφεταμίνες. Οι θυρεοειδικές ορμόνες, παρά τη συμβολή τους στην αύξηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, δεν χρησιμοποιούνται πλέον στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας λόγω ανησυχιών για απώλεια λειτουργικής μυϊκής μάζας και ανεξέλεγκτων μεταβολικών επιδράσεων. Η δινιτροφαινόλη αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως παράγοντας απώλειας βάρους, ωστόσο η κυκλοφορία της απαγορεύτηκε οριστικά λόγω υψηλής τοξικότητας και αναφορών θανάτων. Οι αμφεταμίνες επέφεραν απώλεια βάρους, η χρήση τους ωστόσο περιορίστηκε δραστικά και δεν συνταγογραφούνται πλέον για την παχυσαρκία, λόγω του υψηλού κινδύνου εξάρτησης και των σοβαρών ψυχιατρικών παρενεργειών που προκαλούσαν (Peri & Eisenberg, 2024).

Η λορκασερίνη (lorcaserin), με την εμπορική ονομασία Belviq και BelviqXR, είναι ένα φάρμακο που εγκρίθηκε στις ΗΠΑ το 2012 για τη μακροχρόνια διαχείριση του βάρους σε ενήλικες με παχυσαρκία ή υπερβαρότητα, σε συνδυασμό με δίαιτα και άσκηση. Είναι ένας εκλεκτικός αγωνιστής του υποδοχέα σεροτονίνης 5-υδροξυτρυπταμίνης 2C, γεγονός που συμβάλλει στη μείωση της όρεξης. Σε κλινικές δοκιμές το 47% των ασθενών που έλαβαν λορκασερίνη πέτυχαν μείωση βάρους τουλάχιστον 5% μετά το 1 έτος έναντι 23% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, το 2020 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (U.S. Food and Drug Administration-FDA) ζήτησε την εθελοντική απόσυρση του προϊόντος

από την αγορά των ΗΠΑ, λόγω των ευρημάτων μιας μεγάλης κλινικής δοκιμής CAMELLIA-TIMI61 (Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin In Overweight and Obese Patients), η οποία αποκάλυψε υψηλότερη συχνότητα διαγνώσεων καρκίνου στην ομάδα της λорκασερίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Οι καρκίνοι που παρατηρήθηκαν πιο συχνά περιελάμβαναν τον καρκίνο του παχέος εντέρου, του παγκρέατος και του πνεύμονα (Sharretts et al., 2020).

8.2. ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι σύγχρονες φαρμακευτικές αγωγές έχουν σχεδιαστεί για μακροχρόνια χρήση με βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας, ωστόσο ορισμένοι παράγοντες προγενέστερων γενεών, όπως η διαιθυλοπροπιόνη (diethylpropion), εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται βραχυπρόθεσμα. Η διαιθυλοπροπιόνη (εμπορική ονομασία Tenuate), εγκεκριμένη από τον FDA το 1959 ένας έμμεσος συμπαθομιμητικός παράγοντας, δρα μέσω της απελευθέρωσης κατεχολαμινών, ιδίως επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης, στον υποθάλαμο καταστέλλοντας την όρεξη μέσω του ΚΝΣ. Ο μηχανισμός δράσης της είναι παρόμοιος με αυτόν των αμφεταμινών. Χορηγείται σε δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης (75mg άπαξ ημερησίως) ή άμεσης αποδέσμευσης (25mg τρεις φορές ημερησίως). Έχει παρατηρηθεί μέση απώλεια βάρους 5.9kg έναντι του εικονικού φαρμάκου, συνιστάται ωστόσο αποκλειστικά για βραχυπρόθεσμη χρήση, λιγότερο από 12 εβδομάδες. Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν νευρική, ευερεθιστότητα, αϋπνία, κεφαλαλγία, ξηροστομία, εφίδρωση, ναυτία, δυσκοιλιότητα, δίψα. Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε περιπτώσεις προχωρημένης αρτηριοσκλήρυνσης, καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης, υπερθυρεοειδισμού, γλαυκώματος, σε ασθενείς υπό διέγερση και σε αυτούς με ιστορικό κατάχρησης αμφεταμινών (Peri & Eisenberg, 2024). Ωστόσο, ο EMA το 2022 σύστησε την απόσυρση φαρμάκων που περιέχουν αμφεπραμόνη, μεταξύ των οποίων και το Tenuate, καθώς έκρινε τη συγκεκριμένη ουσία μη ασφαλή (Patheon Pharmaceuticals Inc., 2003).

Η ορλιστάτη (orlistat), ευρέως γνωστή με την εμπορική ονομασία Xenical, χρησιμοποιείται για τη χρόνια διαχείριση της παχυσαρκίας. Πρόκειται για ένα κορεσμένο παράγωγο που προέρχεται από τη λιποστατίνη που ανευρίσκεται στο βακτήριο *Streptomyces toxytricini*. Η ορλιστάτη δρα τοπικά εντός του εντέρου ως αναστρέψιμος αναστολέας των γαστρικών και παγκρεατικών λιπασών. Αυτά τα ένζυμα είναι κρίσιμα για την πέψη του διατροφικού λίπους, καθώς διασπούν τα τριγλυκερίδια σε απορροφήσιμα ελεύθερα λιπαρά οξέα και μονογλυκερίδια. Η ορλιστάτη συνδέεται ομοιοπολικά με τις ενεργές θέσεις των λιπασών, καθιστώντας τις ανενεργές. Αυτή η αδρανοποίηση εμποδίζει την υδρόλυση των

τριγλυκεριδίων, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της απορρόφησης των διαιτητικών λιπών από το έντερο. Η δράση της είναι τοπική και δεν απαιτεί συστηματική απορρόφηση στην κυκλοφορία του αίματος. Η ορλιστάτη ενδείκνυται για τη διαχείριση της παχυσαρκίας αλλά και για τον περιορισμό του κινδύνου επανάκτησης βάρους ύστερα από προηγούμενη απώλεια. Η συνταγογραφούμενη μορφή Xenical, εγκεκριμένη από τον FDA το 1999 και από τον EMA (European Medicines Agency-Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων) της Ε.Ε. το 1998, είναι μία κάψουλα 120mg που λαμβάνεται από το στόμα, τρεις φορές την ημέρα, κατά τη διάρκεια ή εντός μιας ώρας μετά από κάθε κύριο γεύμα που περιέχει λίπος. Δοσολογίες άνω των 120mg τρεις φορές την ημέρα δεν έχει αποδειχθεί ότι παρέχουν πρόσθετο όφελος. Υπάρχει και η μορφή του φαρμάκου χωρίς συνταγή Alli, εγκεκριμένη από τον FDA το 2007 και από τον EMA το 2009, που διατίθεται σε δόση 60mg, μία κάψουλα με κάθε γεύμα, έως τρεις φορές την ημέρα. Εάν ένα γεύμα παραλειφθεί ή δεν περιέχει λίπος, η δόση της ορλιστάτης μπορεί να παραλειφθεί, καθώς η λήψη της σε αυτή την περίπτωση είναι περιττή και δεν προσφέρει κάποιο όφελος. Η απώλεια βάρους με τη χρήση της ορλιστάτης ξεκινά εντός δύο εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, με στατιστικά σημαντική απώλεια βάρους να παρατηρείται μετά από 2 μήνες. Συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι η ορλιστάτη, σε συνδυασμό με δίαιτα μειωμένων θερμίδων και άσκηση, οδηγεί σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σύγκριση με δίαιτα και άσκηση μόνο. Σύμφωνα με αναφορές, ασθενείς που λάμβαναν ορλιστάτη έχασαν κατά μέσο όρο 15% του σωματικού τους βάρους σε σύγκριση με 1.9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 68 εβδομάδων (Peri & Eisenberg, 2024). Η μελέτη XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) διερεύνησε την ορλιστάτη ως συμπληρωματική αγωγή στις αλλαγές στον τρόπο ζωής για την πρόληψη του ΣΔτ2 σε ασθενείς με παχυσαρκία (Bansal et al., 2025). Οι γαστρεντερικές εκδηλώσεις αποτελούν τις πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι άμεσο αποτέλεσμα του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου λόγω της αποβολής του αχώνευτου λίπους. Είναι συχνά ήπιες έως μέτριες και τείνουν να μειώνονται σημαντικά κατά το δεύτερο έτος της θεραπείας. Συνηθέστερες είναι η στεατόρροια, ο μετεωρισμός, η επείγουσα ανάγκη για αφόδευση, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος και η ακράτεια κοπράνων. Έχουν καταγραφεί σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως χολολιθίαση, χολοστατική ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατοτοξικότητα και οξεία νεφρική βλάβη. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κνησμό, αγγειοοίδημα, αναφυλαξία, κεφαλαλγία, λοίμωξη του αναπνευστικού, ζάλη, διαταραχές ύπνου και σπασμούς. Λόγω της μειωμένης απορρόφησης λίπους, υπάρχει κίνδυνος ανεπάρκειας λιποδιαλυτών βιταμινών (Α,Δ,Ε,Κ). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ένα πολυβιταμινούχο συμπλήρωμα που

περιέχει αυτές τις βιταμίνες, τουλάχιστον δύο ώρες από τη λήψη της ορλιστάτης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ορλιστάτη θα πρέπει να ακολουθούν μια διατροφικά ισορροπημένη, μειωμένων θερμίδων δίαιτα, στην οποία περίπου το 30% των συνολικών θερμίδων προέρχεται από λίπος, με την ημερήσια πρόσληψη λίπους, υδατανθράκων και πρωτεϊνών να κατανέμεται ομοιόμορφα μέσα στην ημέρα. Η ορλιστάτη μπορεί να αλληλεπιδράσει με διάφορα φάρμακα, όπως με την κυκλοσπορίνη (χορήγηση τρεις ώρες από την ορλιστάτη), τη λεβοθυροξίνη (χορήγηση τέσσερις ώρες από την ορλιστάτη), λιπόφιλα αντιεπιληπτικά φάρμακα (μπορεί να μειώσει την απορρόφησή τους, απαιτώντας παρακολούθηση των επιπέδων τους στο πλάσμα), βαρβαρίνη και αμιοδαρόνη (επιρεάζει την απορρόφηση και τη διαθεσιμότητά τους) και αντιρετροϊκά φάρμακα (μειώνει την απορρόφησή τους). Η ορλιστάτη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική βλάβη και σε περιπτώσεις χρόνιας δυσαπορρόφησης ή χολόστασης. Η επιτυχία της χρήσης της εξαρτάται άμεσα από την ενσωμάτωσή της σε ένα συνολικό πρόγραμμα διαχείρισης βάρους που περιλαμβάνει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο ζωής (Bansal et al., 2025; Chakhtoura et al., 2023; Peri & Eisenberg, 2024).

Η φεντερμίνη (phentermine)-τοπιραμάτη(topiramate) - FT, με την εμπορική ονομασία Qsymia, είναι συνδυασμός δύο φαρμάκων που δρουν συνεργιστικά για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Εγκρίθηκε από τον FDA το 2012 για μακροχρόνια θεραπεία. Η φεντερμίνη είναι ένα συμπαθομιμητικό φάρμακο που είναι λιγότερο ισχυρό στην απελευθέρωση ντοπαμίνης, γεγονός που σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο κατάχρησης ουσιών. Επίσης, διεγείρει την απελευθέρωση σεροτονίνης μόνο σε πολύ υψηλές δόσεις. Η τοπιραμάτη αποτελεί αγωνιστή γ-αμινοβουτυρικού οξέως (Gamma aminobutyric acid-GABA), ανταγωνιστή γλουταμικού οξέος και αναστολέα καρβονικής ανυδράσης, ενώ έχει καταδειχθεί ότι καταστέλλει την όρεξη, αν και οι μηχανισμοί δράσης της δεν είναι ακόμη πλήρως σαφείς. Σε κλινικές δοκιμές φάσης 3 (EQUIP – Effect of Qualified Phentermine/topiramate in Obese Patients, CONQUER – Controlled-Release phentermine/topiramate in Obese and Overweight Adults with Comorbidities for Quantitative Evaluation of Responce, SEQUEL – συνέχεια της μελέτης Conquer, προκύπτει από την λέξη συνέχεια “sequel”), η FT επέδειξε σημαντική απώλεια βάρους. Στην EQUIP, η υψηλή δόση (15mg/92mg) οδήγησε σε μείωση βάρους -10.9% έναντι -1.5% στο εικονικό φάρμακο σε 56 εβδομάδες. Στη CONQUER, η υψηλή δόση (15mg/92mg) επέφερε μείωση -8.6% έναντι -1.2% στο εικονικό φάρμακο. Η συνιστώμενη δόση αποτελεί μια κάψουλα των 7.5mg/46mg ημερησίως δια του στόματος. Μια συστηματική ανασκόπηση/μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών (Randomized Controlled Trials-RCTs) έδειξε διαφορά 7.7kg στην απώλεια ολικού σωματικού βάρους υπέρ της παρέμβασης σε διάστημα 56-108 εβδομάδων, με δοσοεξαρτώμενη δράση. Μια network μετα-ανάλυση

RCTs μέχρι το 2016 έδειξε ότι η FT σχετίστηκε με την υψηλότερη απώλεια ολικού σωματικού βάρους, 8.8kg, σε σύγκριση με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας. Επίσης, έδειξε σημαντική μείωση του βάρους σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔτ2 (9.6% έναντι 2.6% στο εικονικό φάρμακο), μείωση της HbA1c (1.6% έναντι 1.2% στο εικονικό φάρμακο), σημαντικές μειώσεις στην ΠΜ, βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση, στις παραμέτρους λιπιδίων, στην αρτηριακή πίεση και στην υπνική άπνοια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυξημένο καρδιακό ρυθμό, διαταραχές διάθεσης και ύπνου, γνωστική έκπτωση, παραισθησία, κεφαλαγία, ζάλη, δυσκοιλιότητα, δυσγευσία, ξηροστομία, μεταβολική οξέωση, μυρμήγκιασμα άκρων. Τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κυμάνθηκαν από 31%-47% στις κύριες δοκιμές. Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν γλαύκωμα, υπερθυρεοειδισμό, χρήση αναστολέων μονοαμινοξειδάσης (monoamineoxidase - MAO), υπερευαισθησία σε συμπαθομιμητικές αμίνες, εγκυμοσύνη (ειδικά η τοπιραμάτη αυξάνει τον κίνδυνο χειλοεσχιστίας στα βρέφη), μη ελεγχόμενη υπέρταση, αρρυθμίες, νεφρική νόσο. Κλινικές δοκιμές περιέλαβαν ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης, υποδεικνύοντας πιθανώς ασφαλή χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό. Μικρές πιλοτικές μελέτες έδειξαν ασφάλεια και μείωση επεισοδίων υπερφαγίας. Ο FDA ωστόσο συνιστά την παρακολούθηση των ασθενών για κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό, με διακοπή του φαρμάκου σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων. Εάν ο ασθενής δεν χάσει τουλάχιστον το 5% του αρχικού του βάρους μετά από 3 μήνες θεραπείας, θεωρείται μη ανταποκρινόμενος και θα πρέπει να αλλάξει φάρμακο (Chakhtoura et al., 2023; Peri & Eisenberg, 2024).

Ο συνδυασμός ναλτρεξόνης (naltrexone) και βουπροπιόνης (bupropion) – NB, ευρέως γνωστός με την εμπορική ονομασία Contrave, αποτελεί έναν φαρμακολογικό παράγοντα εγκεκριμένο από τον FDA το 2014 για τη χρόνια διαχείριση του σωματικού βάρους. Η έγκρισή του τοποθετεί αυτό το φάρμακο σε μια γενιά αντι-παχυσαρκικών φαρμάκων (Anti-Obesity Medications-AOMs) που αναπτύχθηκαν με βελτιωμένη κατανόηση των φυσιολογικών μηχανισμών της παχυσαρκίας, πριν την εμφάνιση των ισχυρών αγωνιστών των υποδοχέων GLP-1. Η αποτελεσματικότητα της NB πηγάζει από τη συνδυασμένη και συνεργική δράση των δύο φαρμακολογικών συστατικών της στο ΚΝΣ. Η ναλτρεξόνη, ανταγωνιστής των μ-οπιοειδών υποδοχέων, εξουδετερώνει την αυτο-ανασταλτική επίδραση της β-ενδορφίνης στους νευρώνες της POMC, ενισχύοντας τη μείωση της όρεξης και ρυθμίζοντας αποτελεσματικότερα τις οδούς ανταμοιβής που σχετίζονται με την πρόσληψη τροφής. Η βουπροπιόνη λειτουργεί ως αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης. Ενεργοποιεί τους νευρώνες της POMC στον υποθάλαμο, οι οποίοι είναι ανορεξιογόνοι και καταστέλλουν την όρεξη. Επιπλέον, αυξάνει τα επίπεδα ντοπαμίνης στο μεσομεταιχμιακό

σύστημα ανταμοιβής, επηρεάζοντας την ηδονική πρόσληψη τροφής. Η συνεργική αυτή δράση στοχεύει τόσο στον ομοιοστατικό έλεγχο της πείνας όσο και στις ηδονικές πτυχές της πρόσληψης τροφής, οδηγώντας σε μείωση της όρεξης, των σημάτων πείνας και της συνολικής πρόσληψης θερμίδων. Η δοσολογία τιτλοδοτείται σταδιακά σε διαστήματα 4 εβδομάδων, μέχρι να επιτευχθεί η συνιστώμενη δόση των δύο δισκίων (8mg ναλτρεξόνης/90 mg βουπροπιόνης) δύο φορές την ημέρα. Κλινικές δοκιμές, όπως η COR-I (Contrave Obesity Research), ανέφεραν απώλεια σωματικού βάρους κατά μέσο όρο 6% στην ομάδα θεραπείας έναντι 1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Peri & Eisenberg, 2024). Μια μετα-ανάλυση πέντε RCTs, με περίοδο παρακολούθησης 56 εβδομάδων, έδειξε μέση διαφορά (mean difference-MD) στην ολική απώλεια βάρους (%TBWL) 3.01% (95% CI: 2.47%-3.54%) υπέρ της NB. Η αντίστοιχη MD στην απόλυτη απώλεια βάρους ήταν 3.01kg (95% CI: 2.62-3.39kg). Ωστόσο, το κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για το % TBWL (2.47%) υπερέβη το όριο της ελάχιστης κλινικά σημαντικής διαφοράς (Minimal clinically important difference-MCID) του 3%, υποδηλώνοντας κάποια ανακρίβεια στην εκτιμώμενη μέση επίδραση (Conteras et al., 2024). Εάν δεν επιτευχθεί μείωση 5% του αρχικού σωματικού βάρους εντός 12 εβδομάδων, συνιστάται η διακοπή της αγωγής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της NB περιλαμβάνουν ναυτία, έμμετο, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, ηπατική βλάβη. Επίσης, εμφανίζεται αυξημένη αρτηριακή πίεση και αυξημένος καρδιακός ρυθμός, ιδίως κατά τις 8 αρχικές εβδομάδες της θεραπείας, που συνήθως ομαλοποιούνται μέχρι τις 12 εβδομάδες. Μάλιστα, υπάρχει προειδοποίηση σχετικά με τη δυνατότητα αύξησης των αυτοκτονικών σκέψεων ή πράξεων. Ακόμη, η NB αντενδείκνυται σε περιπτώσεις μη ελεγχόμενης υπέρτασης, εξάρτησης από οπιοειδή, συνδρόμου στέρησης από ναρκωτικά και αλκοόλ, επιληπτικών κρίσεων, ιστορικού νευρογενούς ανορεξίας ή βουλιμίας, καθώς και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βουπροπιόνη για άλλες ενδείξεις (Peri & Eisenberg, 2024).

Η λεπτίνη είναι μια σημαντική αδιποκίνη που έχει μελετηθεί για τις μεταβολικές, ανοσολογικές, νευροενδοκρινικές και νευρογνωστικές της λειτουργίες. Η μετρελεπτίνη (metreleptin), με την εμπορική ονομασία Myalepta, είναι ένα ανασυνδυασμένο ανάλογο της λεπτίνης που εγκρίθηκε από τον FDA το 2014 και από τον EMA το 2018. Η μετρελεπτίνη λειτουργεί ως θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με ανεπάρκεια λεπτίνης. Αναπληρώνει τα χαμηλά επίπεδα της ενδογενούς λεπτίνης, αποκαθιστώντας τη σηματοδότηση της λεπτίνης και συμβάλλοντας στη ρύθμιση του ενεργειακού μεταβολισμού. Η μετρελεπτίνη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών επιπλοκών που σχετίζονται με την ανεπάρκεια της λεπτίνης σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη συγγενή γενικευμένη λιποδυστροφία ή επίκτητη

γενικευμένη λιποδυστροφία, για ενήλικες και παιδιά από δύο ετών και πάνω. Ακόμη, χρησιμοποιείται για επιβεβαιωμένη οικογενή μερική λιποδυστροφία ή επίκτητη μερική λιποδυστροφία, για ενήλικες και παιδιά δώδεκα ετών και άνω, εφόσον οι τυπικές θεραπείες δεν έχουν επιτύχει επαρκή μεταβολικό έλεγχο. Χορηγείται ως υποδόρια ένεση μια φορά την ημέρα, με δόση που εξαρτάται από το σωματικό βάρος του ασθενούς. Σε μια μελέτη 17 ασθενών με λιποδυστροφία και χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, η μετρελεπτίνη οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων εντός 5 μηνών. Αυτές περιελάμβαναν τη μείωση ολικής χοληστερόλης κατά 73mg/dl, τη μείωση τριγλυκεριδίων κατά 240mg/dl, τη μείωση γλυκόζης νηστείας κατά 26mg/dl και την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά 3.3mg/kgFFM/min. Στους 6 μήνες σημειώθηκε μείωση της άλιπης σωματικής μάζας κατά 2kg (Chakhtoura et al., 2023). Μια μετα-ανάλυση υπέδειξε ότι άτομα με πολύ χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στην αρχική κατάσταση ενδέχεται να ανταποκριθούν στη μετρελεπτίνη με μείωση του σωματικού τους βάρους, αν και αυτά τα ευρήματα είναι περιορισμένα λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων και χρήζουν περαιτέρω επιβεβαίωσης. Έχει αναφερθεί η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της μετρελεπτίνης, παρόλο που οι συνέπειες δεν είναι επαρκώς κατανοητές λόγω μικρού αριθμού αναφορών. Στις ΗΠΑ η μετρελεπτίνη είναι διαθέσιμη μόνο μέσω του περιορισμένου προγράμματος REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) εξαιτίας του κινδύνου ανάπτυξης εξουδετερωτικών αντι-μετρελεπτίνης αντισωμάτων και του κινδύνου λεμφώματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χαμηλή επικράτηση της λιποδυστροφίας περιορίζει τις δημοσιευμένες μελέτες σε μικρά μεγέθη δείγματος. Η φαινοτυπική ετερογένεια της λιποδυστροφίας μπορεί να δυσχεραίνει περαιτέρω την ερμηνεία των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της μετρελεπτίνης. Τα δεδομένα από την ΕΕ συλλέγονται μέσω του Ευρωπαϊκού Μητρώου Λιποδυστροφιών (European Consortium of Lipodystrophies-ECliP), ενώ στις ΗΠΑ λειτουργεί το μητρώο παρακολούθησης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της μετρελεπτίνης (Metreleptin Effectiveness and Safety Registry-MEASuRE) για τη συλλογή δεδομένων από ασθενείς που λαμβάνουν μετρελεπτίνη (Haymond et al., 2023).

Η σετμελανοτίδη (setmelanotide), με την εμπορική ονομασία Imcivree, είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα της μελανοκορτίνης (MC4R). Εγκρίθηκε από τον FDA το 2020 ως υποδόρια ενέσιμη αγωγή για τη χρόνια διαχείριση του σωματικού βάρους. Η σετμελανοτίδη δρα στον υποθάλαμο, ενεργοποιώντας την οδό του υποδοχέα MC4, που είναι κρίσιμη για τη ρύθμιση της πείνας, του κορεσμού και της ενεργειακής δαπάνης. Σε ασθενείς με συγκριμένες γενετικές διαταραχές, η ανεπαρκής ενεργοποίηση αυτής της οδού οδηγεί σε υπερφαγία και σοβαρή παιδική παχυσαρκία. Επαναφέροντας τη δραστηριότητα του υποδοχέα MC4, η σετμελανοτίδη μειώνει την πείνα και προάγει την απώλεια σωματικού βάρους μέσω της μείωσης της

θερμιδικής πρόσληψης. Σε ζωικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Η χρήση της σετμελανοτίδης αφορά στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας που οφείλεται σε σπάνιες γενετικές διαταραχές, οι οποίες πρέπει να επιβεβαιώνονται με γενετικό έλεγχο. Ενδείκνυται για ασθενείς ηλικίας έξι ετών και άνω με παχυσαρκία λόγω ανεπάρκειας POMC, PCSK1 και LEPR. Προορίζεται επίσης για τη διαχείριση της παχυσαρκίας που σχετίζεται με τα σύνδρομα Bardet-Biedl και Alstrom. Χορηγείται υπό μορφή ένεσης των 3mg ημερησίως. Σε άτομα με παχυσαρκία και ανεπάρκεια POMC παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του σκορ πείνας κατά 27.1% ($p<0,0005$) και του σωματικού βάρους κατά 25.6% ($p<0.0001$) σε ένα έτος. Το 80% των ασθενών πέτυχε απώλεια $\geq 10\%$ του συνολικού σωματικού βάρους. Σε παχυσαρκία με ανεπάρκεια LEPR σημειώθηκε σημαντική μείωση του σκορ πείνας κατά 43.7% ($p<0.0001$) και του σωματικού βάρους κατά 12.5% ($p<0.0001$) σε ένα έτος. Το 45% των ασθενών πέτυχε απώλεια $\geq 10\%$ του συνολικού σωματικού βάρους. Σε άτομα με σύνδρομο Bardet-Biedl ή Alstrom παρατηρήθηκε απώλεια σωματικού βάρους 7.6% ($p<0.0005$) (Chakhtoura et al., 2023). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και η υπερμελάγχρωση. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, έμετο, κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, και σε σπάνιες περιπτώσεις αυτόματη στύση, κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό. Τέλος, η σετμελανοτίδη αντενδείκνυται σε έγκυες και σε θηλάζουσες (Chakhtoura et al., 2023; Peri & Eisenberg, 2024).

Οι αγωνιστές των υποδοχέων του πεπτιδίου τύπου γλυκαγόνης-1 (GLP-1) αποτελούν μία από τις πλέον αποτελεσματικές και διαδεδομένες κατηγορίες φαρμάκων για τη διαχείριση της παχυσαρκίας. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται φάρμακα όπως ντουλαγλουτίδη (dulaglutide), λιραγλουτίδη (liraglutide), λιξισενατίδη (lixisenatide), σεμαγλουτίδη (semaglutide), τιρζεπατίδη (tirzepatide). Οι αγωνιστές GLP-1 μιμούν τη δράση της ενδογενούς GLP-1, μιας ινκρετίνης που εκκρίνεται από το έντερο, ως απόκριση στην πρόσληψη τροφής. Η δράση τους είναι πολύπλευρη, επηρεάζοντας τόσο κεντρικά, όσο και περιφερικά συστήματα. Δρουν κεντρικά σε περιοχές του εγκεφάλου, όπως ο υποθάλαμος, ρυθμίζοντας την όρεξη και την πρόσληψη τροφής, και αυξάνουν το αίσθημα κορεσμού. Περιφερικά, αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης, με δόσοεξαρτώμενη δράση, και αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης, διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στο πάγκρεας. Στο στομάχι, μειώνουν τη γαστρική κένωση, οδηγώντας σε επιβράδυνση της πέψης και παρατεταμένο αίσθημα πληρότητας. Επιπλέον, δρουν στους σκελετικούς μύες για να βελτιώσουν την πρόσληψη γλυκόζης και την εναπόθεση γλυκογόνου, ενώ έχουν και ευεργετικές επιδράσεις στην καρδιακή λειτουργία. Η δόση και η δοσολογία εξαρτώνται από το εκάστοτε φάρμακο και τη χορηγούμενη ένδειξη, παχυσαρκία ή ΣΔτ2. Χορηγούνται μέσω υποδόριας ένεσης, είτε

καθημερινά είτε εβδομαδιαία. Μεταξύ των αγωνιστών GLP-1, η σεμαγλουτίδη και η τιρζεπατίδη αποτελούν τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα για την απώλεια βάρους (Peri & Eisenberg, 2024).

Η ντουλαγλουτίδη, με την εμπορική ονομασία Trulicity, εγκρίθηκε από τον FDA το 2014 και από τον EMA το 2015 για τη θεραπεία του ΣΔτ2. Λειτουργεί ως μακράς δράσης GLP-1, βοηθώντας στον έλεγχο της γλυκόζης. Παρότι η κύρια ένδειξή της είναι ο διαβήτης, η ντουλαγλουτίδη έχει επιδείξει οφέλη και στη διαχείριση του βάρους. Δόσεις μεγαλύτερες των 1,5mg σχετίζονται με σημαντική μείωση του βάρους, ενώ οι υψηλότερες δόσεις αυξάνουν τον κίνδυνο γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας (Vosoughi et al., 2021; Yao et al., 2024).

Η λιραγλουτίδη, με την εμπορική ονομασία Saxenda για την παχυσαρκία και Victoza για τον ΣΔτ2, είναι ένας αγωνιστής των υποδοχέων GLP-1 (GLP-1 Receptor-GLP-1R), εγκεκριμένος από τον FDA το 2014 και τον EMA το 2015. Η χρησιμοποιούμενη δόση είναι 3mg/ημέρα για την παχυσαρκία και 0.8-1.8mg/ημέρα για τον ΣΔτ2. Η λιραγλουτίδη λειτουργεί κεντρικά μειώνοντας την όρεξη και περιφερικά στο πάγκρεας, αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης, και στο γαστρεντερικό σύστημα μειώνοντας την εντερική κινητικότητα και καθυστερώντας την κένωση του στομάχου. Στη μελέτη SCALE Obesity and Prediabetes (Satiety and Clinical Adiposity-Liraglutide Evidence), οι συμμετέχοντες στην ομάδα της λιραγλουτίδης με δόση 3.0mg/ημέρα παρουσίασαν μείωση βάρους 8% στις 56 εβδομάδες και 6.1% στις 160 εβδομάδες έναντι 2.6% και 1.9% αντίστοιχα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, υποδηλώνοντας μια μικρή ανάκτηση βάρους μετά το πρώτο έτος, καθώς και σημαντική μείωση της ΠΜ με 8.2εκ. στις 56 εβδομάδες και 6.9εκ. στις 160 εβδομάδες. Άλλη μελέτη έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στο ποσοστό σπλαχνικού λίπους, κατά μέσο όρο 12.5%. Πέραν της απώλειας βάρους, η λιραγλουτίδη οδήγησε σε σημαντική μείωση στην HbA1c, ειδικά σε ασθενείς με παχυσαρκία και διαβήτη (μείωση 1.1-1.3%), μικρές αλλά στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους λιπιδίων και στην αρτηριακή πίεση (μείωση 4.2mmHg στη συστολική και 2.6mmHg στη διαστολική αρτηριακή πίεση στις 56 εβδομάδες), βελτίωση στις παραμέτρους του λίπους στο ήπαρ, με σημαντική βελτίωση στην ιστολογία του ήπατος και 4.3 φορές υψηλότερη πιθανότητα επίλυσης της Μη Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease) σε ασθενείς με στεατοηπατίτιδα, σημαντική μείωση στον δείκτη άπνοιας-υπόπνοιας κατά 12.2 επεισόδια/ ώρα μετά από 32 εβδομάδες. Σε μια ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων παρατηρήθηκε μια τάση για χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς όμως μεγάλη στατιστικά σημασία

(Chakhtoura et al., 2023). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, κεφαλαλγία και αυξημένο καρδιακό ρυθμό. Η λιραγλουτίδη αντενδείκνυται σε άτομα με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς ή συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 και στην εγκυμοσύνη. Σε σύγκριση με άλλα εγκεκριμένα αντι-παχυσαρκικά φάρμακα, η λιραγλουτίδη έχει παρόμοια συνολική απώλεια βάρους (5.3kg) με την NB σε 1 έτος, αλλά συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο συνδυασμός με τη φεντερμίνη έδειξε μια τάση για μέτρια πρόσθετη απώλεια βάρους και σημαντικά χαμηλότερο αίσθημα πείνας. Σε ασθενείς με παχυσαρκία και σχιζοφρενικές διαταραχές σημειώθηκε σημαντική βελτίωση στις γλυκαιμικές παραμέτρους και στο βάρος (Chakhtoura et al., 2023; Peri & Eisenberg, 2024).

Η λιξισενατίδη, με την εμπορική ονομασία Adlyxin στις ΗΠΑ και Lyxumia στην Ευρώπη, είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 (GLP-1RA), εγκεκριμένος από τον FDA το 2016 και από τον EMA το 2013 για τη θεραπεία του ΣΔτ2. Σε αντίθεση με άλλα φάρμακα της κατηγορίας, είναι βραχείας δράσης. Ως προς την επίδρασή της στο σωματικό βάρος, η λιξισενατίδη έχει συσχετιστεί με σημαντική απώλεια της τάξης των -0.62kg έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, σε αναλύσεις δικτύου, η επίδρασή της στο βάρος δεν ήταν στατιστικά σημαντική, κάτι που μπορεί να οφείλεται στα ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης. Ως προς την ασφάλεια, συνδέεται με υψηλότερο ποσοστό διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως γαστρεντερικών διαταραχών (Vosoughi et al., 2021).

Η σεμαγλουτίδη, γνωστή με την εμπορική ονομασία Wegovy για την παχυσαρκία και Ozempic για τον ΣΔτ2, εγκρίθηκε από τον FDA και τον EMA το 2021. Η αποτελεσματικότητα της σεμαγλουτίδης στην απώλεια βάρους έχει αξιολογηθεί εκτενώς σε κλινικές δοκιμές, όπως στη μελέτη STEP 1 (Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), όπου παρατηρήθηκε μέση μείωση βάρους 14.8%, στην ομάδα της σεμαγλουτίδης, έναντι 2.4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε 68 εβδομάδες. Συγκεντρωτικά δεδομένα από τρεις RCTs έδειξαν μέση διαφορά στην απώλεια συνολικού βάρους 12.6% (95% CI, 10.3-14.8) στις 68 εβδομάδες, σημαντικές μειώσεις στην ΠΜ και στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (hemoglobin A1C - HbA1c), ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαβήτη, και βελτιώσεις στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και αρτηριακής πίεσης. Έχει σημειωθεί επίσης βελτίωση της ηπατικής στεάτωσης σε ασθενείς με MASLD και υψηλότερο ποσοστό υποχώρησης της μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Non-Alcoholic Steatohepatitis-NASH) (Chakhtoura et al., 2023). Διεξάγονται ωστόσο εκτεταμένες μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων της σεμαγλουτίδης σε καρδιαγγειακά

αποτελέσματα (μελέτη SELECT – Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity), και σε ασθενείς με διάφορες συννοσηρότητες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κυρίως κεφαλαλγία και γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία. Οι αντενδείξεις περιλαμβάνουν προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό μυελοειδούς καρκινώματος θυρεοειδούς ή συνδρόμου πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 2 και την εγκυμοσύνη (Chakhtoura et al., 2023; Peri & Eisenberg, 2024).

Οι φαρμακευτικές αγωγές με διπλές ή πολλαπλές αγωνιστικές δράσεις στους υποδοχείς ή ακόμα και η συνδυαστική χορήγηση φαρμάκων φαίνεται πως είναι ανώτερες από τις επί του παρόντος χρησιμοποιούμενες μονοθεραπείες και ίσως αποτελέσουν το μέλλον της διαχείρισης της παχυσαρκίας. Οι διπλοί και τριπλοί αγωνιστές υποδοχέων στοχεύουν σε πολλαπλούς υποδοχείς ορμονών, GIP (Γλυκοεξαρτώμενο Ινσουλινotropικό Πεπτίδιο-Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide), GLP-1, γλυκαγόνη, και δείχνουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Η τιρζεπατίδη, με την εμπορική ονομασία Mounjaro, είναι ένας διπλός αγωνιστής των υποδοχέων GIP και GLP-1. Έχει λάβει έγκριση από τον FDA από το 2023 και τον EMA από το 2024 για την παχυσαρκία, ενώ έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΔτ2 από το 2022. Δρα κεντρικά στον υποθάλαμο μειώνοντας την πρόσληψη τροφής. Υπάρχουν ενδείξεις πιθανής αύξησης της ενεργειακής δαπάνης, αν και τα δεδομένα για αυτήν την επίδραση σε ανθρώπους είναι ακόμα αμφιλεγόμενα. Ακόμη, δρα περιφερικά καθυστερώντας τη γαστρική κένωση. Η τιρζεπατίδη παρουσίασε εντυπωσιακά αποτελέσματα απώλειας βάρους σε 72 εβδομάδες, με ποσοστιαία απώλεια βάρους -20.9% με τη δόση των 15mg, σε σύγκριση με -3.1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Peri & Eisenberg, 2024). Έχει δείξει εξαιρετική αποτελεσματικότητα τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και στην απώλεια βάρους με δοσοεξαρτώμενη δράση. Στη μελέτη SURPASS-2 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) με συμμετέχοντες άτομα με ΣΔτ2, η τιρζεπατίδη, σε οποιαδήποτε δόση, ήταν ανώτερη της σεμαγλουτίδης (1mg) στη μείωση της HbA1c και στην απώλεια βάρους (8.5%, 11.0%, 13.0% για τις δόσεις της τιρζεπατίδης έναντι 6.7% για τη σεμαγλουτίδη). Στις μελέτες SURMOUNT-1, 2, 3 και 4 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Obesity and Overweight) για άτομα με παχυσαρκία η τιρζεπατίδη οδήγησε σε εντυπωσιακή ποσοστιαία απώλεια βάρους. Στις 72 εβδομάδες, με τη δόση των 15mg, παρατηρήθηκε απώλεια βάρους -20.9% σε σύγκριση με -3.1 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Από τις μελέτες SURMOUNT-1 και SURPASS φάνηκε σημαντική μείωση του

σχετικού κινδύνου για σοβαρά ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάματα και καρδιαγγειακό θάνατο (48% και 49% αντίστοιχα) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Chakhtoura et al., 2023).

Η κλινική δοκιμή SURMOUNT-5 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τирζεπατίδης σε σύγκριση με τη σεμαγλουτίδη σε ασθενείς χωρίς ΣΔτ2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ανώτερη αποτελεσματικότητα της τирζεπατίδης έναντι της σεμαγλουτίδης όσον αφορά την απώλεια σωματικού βάρους και τη μείωση της ΠΜ. Η τирζεπατίδη οδήγησε σε μέση ποσοστιαία απώλεια βάρους -20.2%, ενώ η σεμαγλουτίδη απέδωσε μέση απώλεια βάρους -13.7%. Σε απόλυτους αριθμούς, η απώλεια ήταν περίπου -22.8Kg για την τирζεπατίδη και -15.5Kg για τη σεμαγλουτίδη. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση -18.4εκ. για τη τирζεπατίδη και -13.0εκ. για τη σεμαγλουτίδη. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει μειώσεις βάρους έως -22.9% για 3.5 χρόνια θεραπείας με τирζεπατίδη και -16.7% μετά από 2 χρόνια θεραπείας με σεμαγλουτίδη. Το προφίλ παρενεργειών και ασφάλειας των δύο θεραπειών ήταν συνεπές με προηγούμενες μελέτες. Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στο 6.1% των συμμετεχόντων της τирζεπατίδης και στο 0.8% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης. Οι γαστρεντερικές αιτίες ήταν οι συνηθέστερες αιτίες διακοπής. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφάνισαν παρόμοια συχνότητα και στις δύο ομάδες. Στην ομάδα της σεμαγλουτίδης αναφέρθηκε μια επιβεβαιωμένη περίπτωση εμφάνισης παγκρεατίτιδας. Η αυξημένη απώλεια βάρους που επιτεύχθηκε με τα δύο φάρμακα οδήγησε σε μεγαλύτερες βελτιώσεις στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (Aronian et al., 2015).

Η ρετατρουτίδη (retatrutide), ένας τριπλός αγωνιστής των υποδοχέων GIP, GLP-1, γλυκαγόνης, είναι ένα αναπτυσσόμενο φάρμακο που έχει επιδείξει εντυπωσιακή απώλεια βάρους. Σε δοκιμή φάσης 2, παρήγαγε τη μεγαλύτερη αναφερθείσα μέση απώλεια βάρους, έως 24.2%. Σε 24 εβδομάδες πέτυχε μείωση βάρους 17.3%, ξεπερνώντας τη σεμαγλουτίδη, την τирζεπατίδη και την ορφοργλιπρόνη (orforglipron), φάρμακο υπό ανάπτυξη που αποτελεί τον πρώτο από του στόματος χορηγούμενο αγωνιστή του υποδοχέα GLP-1. Οι γαστρεντερικές διαταραχές είναι οι πιο συχνές και δοσοεξαρτώμενες, ωστόσο μετριάζονται με χαμηλότερη αρχική δόση (Kokkorakis et al., 2025).

Η σουρβοντουτίδη (survodutide)/BI456906, επίσης αναπτυσσόμενο φάρμακο, είναι ένας διπλός αγωνιστής γλυκαγόνης και GLP-1, ο οποίος σε δοκιμή φάσης 2 έδειξε απώλεια σωματικού βάρους -6.2% έως -14.9%. Διερευνάται επίσης για καρδιαγγειακά συμβάματα και MASH (Kokkorakis et al., 2025).

Ο συνδυασμός διαφορετικών φαρμακευτικών ουσιών, όπως η σεμαγλουτίδη με την καγριλιντίδη (cagrilintide), ένα ανάλογο της αμυλίνης, έδειξε σε μελέτες φάσης 3 μεγαλύτερη απώλεια βάρους σε σύγκριση με τις μονοθεραπείες. Η συνδυαστική χορήγηση δρα αυξάνοντας τα σήματα κορεσμού κεντρικά και μειώνοντας τη γαστρική κένωση περιφερικά. Στην 32^η εβδομάδα, η απώλεια βάρους για τον συνδυασμό (CagriSema) ήταν -15.6%, έναντι -5.1% για τη σεμαγλουτίδη και -8.1% για την καγριλιντίδη ξεχωριστά (Kokkorakis et al., 2025).

Η εξενατίδη (exenatide), αγωνιστής του υποδοχέα GLP-1 που έχει διερευνηθεί για τη θεραπεία ασθενών με παχυσαρκία χωρίς ΣΔτ2, σε συνδυασμό με τη δαπαγλιφοζίνη (dapagliflozin), αναστολέα μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (Sodium Glucose Cotransporter 2-SGLT-2) που προάγει την απέκκριση γλυκόζης στα νεφρά, έδειξε μείωση βάρους 4.5% (Chakhtoura et al., 2023; Kokkorakis et al., 2025).

Η σιβουτραμίνη (sibutramine), αναστολέας επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης, σεροτονίνης ντοπαμίνης, σε συνδυασμό με την τοπιραμάτη οδηγεί επίσης σε σημαντική απώλεια βάρους. Η σιβουτραμίνη έχει αποσυρθεί από την αγορά στις περισσότερες χώρες λόγω αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά παραμένει εγκεκριμένη στη Βραζιλία (Kokkorakis et al., 2025).

Στην κατηγορία των συνδυαστικών φαρμάκων ανήκουν τα ήδη εγκεκριμένα FT και NB που έχουν προαναφερθεί.

Σε πρώιμες φάσεις κλινικών δοκιμών, φάση 1 και 2, διερευνώνται πολλά άλλα μόρια που στοχεύουν σε ποικίλους μηχανισμούς. Οι αγωνιστές υποδοχέων πεπτιδίου Υ τύπου 2 (Y2R), αναστέλλουν την πρόσληψη τροφής δρώντας κεντρικά στον υποθάλαμο. Η αμυλίνη και οι αγωνιστές υποδοχέων αμυλίνης συνεκκρίνονται με την ινσουλίνη και λειτουργούν ως σήμα κορεσμού, επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση και καταστέλλοντας την μεταγευματική αύξηση γλυκαγόνης. Τα ανάλογα γλαβριδίνης ρυθμίζουν την έκφραση μεταβολικών γονιδίων αυξάνοντας την ενεργειακή δαπάνη στο ήπαρ και στους μύες. Η οξυτοκίνη δρα κεντρικά και οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης τροφών. Οι τοκοτριενόλες αυξάνουν την έκφραση της αδιπονεκτίνης και μειώνουν τη φλεγμονή του λιπώδους ιστού, βελτιώνοντας την ινσουλινοαντίσταση. Οι ενεργοποιητές γευστικών καλύκων μεταβάλλουν τους μηχανισμούς ανίχνευσης θρεπτικών συστατικών και ενεργοποιούν ανορεξιογόνες οδούς. Άλλα υποψήφια μόρια περιλαμβάνουν ευαισθητοποιητές λεπτίνης και ρυθμιστές PPAR, MBL949, NO-13065, NNC0247-0829, LY3841136 και MBS-986172 (Chakhtoura et al., 2023).

Πέρα από τα εγκεκριμένα φάρμακα για τη γενική παχυσαρκία, πολλές μελέτες διερευνούν την επίδραση των φαρμάκων αυτών σε συγκριμένες ομάδες ασθενών που έχουν και άλλες

συννοσηρότητες. Αυτές οι δοκιμές είναι ζωτικής σημασίας για την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα ήδη εγκεκριμένα φάρμακα μπορούν να ωφελήσουν ασθενείς με σύνθετες κλινικές εικόνες, λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις περιπτώσεις. Η σεμαγλουτίδη σε υποδόρια μορφή διερευνάται σε δοκιμές φάσης 3 για την επίδρασή της στο βάρος σε ασθενείς με συγκεκριμένες συνυπάρχουσες παθήσεις όπως, προδιαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, οστεοαρθρίτιδα γόνατος, καρδιαγγειακή νόσος, αλβουμινουρία και διαβήτης μαζί με υποψηφιότητα για μεταμόσχευση νεφρού, ενώ σε πόσιμη μορφή διερευνάται σε δοκιμές φάσης 3 για απώλεια βάρους σε ασθενείς από την Ανατολική Ασία με παχυσαρκία, καθώς και σε ενήλικες ασθενείς με παχυσαρκία. Η λιραγλουτίδη μελετάται σε ασθενείς με παχυσαρκία και ΣΔτ2 που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η σετμελανοτίδη μελετάται για σπάνιες γενετικές διαταραχές και για υποθαλαμική παχυσαρκία. Η NB υπόκειται σε δοκιμές που εξετάζουν τους ασθενείς με παχυσαρκία και υπερφαγία (Chakhtoura et al., 2023).

8.3. ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα φάρμακα για τη παχυσαρκία εξελίσσονται διαρκώς, με τα πιο υποσχόμενα αποτελέσματα να προέρχονται από τα ανάλογα ινκρετινών, τα οποία στοχεύουν στην ορμονική ρύθμιση της όρεξης και του μεταβολισμού. Πολλά από αυτά βρίσκονται σε κλινικές δοκιμές φάσης 2 και 3, αναμένοντας έγκριση. Για τη σεμαγλουτίδη από το στόματος ολοκληρώθηκε δοκιμή φάσης 3 (OASIS 1 – Oral Semaglutide Treatment Effect in People with Obesity), η οποία έδειξε μέση απώλεια βάρους 15.1% σε 68 εβδομάδες, έναντι 2.4% στο εικονικό φάρμακο, με πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες τις γαστρεντερικές (Chakhtoura et al., 2023). Η ορφοργλιπρόνη, μη πεπτιδικός αγωνιστής υποδοχέα GLP-1, χορηγούμενος από το στόμα μία φορά την ημέρα, έδειξε μείωση βάρους από 9.4% έως 14.7% σε 36 εβδομάδες σε δοκιμή φάσης 2. Οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν οι πιο κοινές, ωστόσο ήταν ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και εμφανίστηκαν κυρίως κατά την τιτλοποίηση της δόσης, με το ποσοστό διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών να κυμαίνεται από 10% έως 17%. Δύο νέα ανάλογα GLP-1 που υπόκεινται σε δοκιμές φάσης 3 στην Κίνα είναι η εκνογλουτίδη (Ecnoglutide/XW003) και το TG103, παρόμοιο με τη ντουλαγλουτίδη. Και τα δύο χορηγούνται εβδομαδιαία ως υποδόρια ένεση. Στους διπλούς αγωνιστές GLP-1 και γλυκαγόννης ανήκει και η μαζδουτίδη (mazdutide) η οποία έδειξε μείωση βάρους από 6.7% έως 11.3% σε μια δοκιμή φάσης 2, με την υψηλότερη δόση να φτάνει το 15.4% σε άλλη μελέτη, η μεθυλφαινιδάτη (methylphenidate), διεγερτικό εγκεκριμένο για ΔΕΠΥ, που διερευνάται για τη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης και του σωματικού βάρους, καθώς δρα ως αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης, η τεσοφενσίνη

(tesofensine), αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης, σεροτονίνης και ντοπαμίνης, που λειτουργεί ως κατασταλτικό της όρεξης και έχει δείξει δοσοεξαρτώμενη απώλεια βάρους, με κύρια ανησυχία τον αυξημένο κίνδυνο συμπαθητικής δραστηριότητας (Kokkorakis et al., 2025).

Φάρμακα με ολοκληρωμένες και δημοσιευμένες δοκιμές φάσης 2 αποτελούν η καγριλιντίδη με μείωση βάρους από 6.0% έως 10.8%, η εφπεγλενατίδη (efpeglenatide) και η νοϊιγλουτίδη (noiiglutide), μακράς δράσης GLP-1RA, με μείωση βάρους από 6.7% έως 7.5% και 9.01% έως 9.80% αντίστοιχα, η εφινोπεγδουτίδη (efinoregdutide), διπλός αγωνιστής GLP-1 και γλυκαγόνης, με μείωση βάρους από 8.5% έως 11.8%, η καναγλιφλοζίνη (canagliflozin), αναστολέας SGLT2, με μείωση βάρους από 0.9% έως 1.6%, η λικογλιφλοζίνη (licogliflozin), διπλός αναστολέας SGLT1/SGLT2, με μείωση βάρους έως 5.7%, ο συνδυασμός καναγλιφλοζίνης/φεντερμίνης, δηλαδή συνδυασμός αναστολέα SGLT1 και ανορεξιογόνου, με μείωση βάρους 7.5%, η εξενατίδη/δαπαγλιφλοζίνη, η μπελορανίμπ (Beloranib), αναστολέας μεθειονίνης αμινοπεπτιδάσης 2, με μείωση της σύνθεσης του λίπους και διέγερση της οξείδωσης του λίπους, καθώς και μείωση βάρους 5.5 έως 10.9 κιλά (δεν προχώρησε σε φάση 3 λόγω σοβαρών ανησυχιών ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων καρδιαγγειακών κινδύνων και θανάτων ασθενών), ο συνδυασμός λευκίνης, σιλδενafilης και μετφορμίνης με μείωση βάρους 0.25% έως 0.7%. Ο συνδυασμός ορλιστάτης/ακαρβόξης, δηλαδή συνδυασμός αναστολέα λιπάσης και αναστολέα α-γλυκοσιδάσης/αμυλάσης, με μείωση βάρους 6.0 έως 6.4 κιλά (Kokkorakis et al., 2025).

Φάρμακα με ολοκληρωμένες δοκιμές φάσης 2 αλλά χωρίς δημοσιευμένα προς το παρόν αποτελέσματα αποτελούν η ντανουγλιπρόνη (danuglipron), GLP-1RA, με μείωση βάρους από 8% έως 13% (η χορήγηση διακόπηκε λόγω υψηλού ποσοστού διακοπών >50%), η πεμβιδουτίδη (Pemvidutide), διπλός αγωνιστής GLP-1RA/γλυκαγόνης RA, με μέση απώλεια βάρους 15.6%, ο συνδυασμός σεμαγλουτίδης και NNC0165-1875, διπλός αγωνιστής GLP-1RA και υποδοχέα νευροπεπτιδίου Υ τύπου 2, το οργανικό οξικό δενατόνιο (ARD-101) που στοχεύει τους υποδοχείς πικρής γεύσης, η MBL949, αγωνιστής αυξητικού/διαφοροποιητικού παράγοντα 15 (Kokkorakis et al., 2025).

Φάρμακα υπό διερεύνηση σε εξέλιξη δοκιμών φάσης 2 αποτελούν η μαριδεμπάρτ (maridebart) - καφραγλουτίδη (cafraglutide) (AMG 133/MariTide), GLP-1 RA και ανταγωνιστής υποδοχέα GIP, νέοι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 όπως VK2735, HS-20094, HRS9531, η δαπιγλουτίδη (dapiglutide), διπλός αγωνιστής υποδοχέα GLP-1 και GLP-2, η βουτιγλαμπριδίνη (vutiglabridin), συνθετικό ανάλογο γλαβριδίνης, η μπιμαγκρουμάμπ (bimagrumab), ένα

ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα στον υποδοχέα ακτιβίνης τύπου II, ο συνδυασμός τρεβογκρουμάμπ (trevogrumab)/ γκαρετοσμάμπ (garetosmab)/ σεμαγλουτίδης που περιλαμβάνει αναστολείς μυοστατίνης και αντισώματα που δεσμεύονται στην ακτιβίνη A σε συνδυασμό με σεμαγλουτίδη, στοχεύοντας στη διατήρηση της άλιπης μάζας, οι K-757 και K-833, διεγερτικά υποδοχέων θρεπτικών συστατικών, S-309309, αναστολέας μονοακυλογλυκερόλης ακυλοτρανσφεράσης 2, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στην απορρόφηση και επανασύνθεση των τριγλυκεριδίων (Kokkorakis et al., 2025).

Ολοκληρωμένες και ανασταλθείσες μελέτες περιλαμβάνουν τη μετφορμίνη, λόγω ανεπαρκούς χρηματοδότησης, το HPP404 χωρίς αιτιολογία, τη λοτιγλιπρόνη (lotiglipron) λόγω αύξησης τρανσαμινασών και τον συνδυασμό φλουοξετίνης/μετφορμίνης λόγω επιχειρηματικής απόφασης (Kokkorakis et al., 2025).

Στην παρούσα ενότητα, των αναπτυσσόμενων φαρμάκων, δεν αναφέρονται αναπτυσσόμενα φάρμακα που έχουν παρουσιαστεί νωρίτερα (ρετατρουτίδη, σουρβοντουτίδη, σεμαγλουτίδη-καγριλιντίδη, σιβουτραμίνη-τοπιραμάτη).

9. ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η βariatρική χειρουργική αποτελεί την πλέον αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας και των συννοσηροτήτων της, ιδιαίτερα όταν οι συντηρητικές μέθοδοι, όπως οι αλλαγές στον τρόπο ζωής και η φαρμακοθεραπεία, αποδεικνύονται ανεπαρκείς. Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες θέτουν συγκεκριμένα κριτήρια επιλεξιμότητας για τους ασθενείς που θα προσφύγουν σε αυτή την παρέμβαση. Ειδικότερα, ο ΔΜΣ πρέπει να είναι $>40\text{kg/m}^2$, ή $>35\text{kg/m}^2$ με συνυπάρχουσες συννοσηρότητες σχετιζόμενες με την παχυσαρκία και σε ορισμένες περιπτώσεις $>30\text{kg/m}^2$ με μη ελεγχόμενο ΣΔτ2, ιδίως όταν οι άλλες θεραπείες έχουν αποτύχει. Είναι εξαιρετικά σημαντικό οι ασθενείς να παραπέμπονται σε εξειδικευμένα κέντρα βariatρικής χειρουργικής, όπου λαμβάνουν ολοκληρωμένη προεγχειρητική αξιολόγηση και προετοιμασία από μια διεπιστημονική ομάδα που περιλαμβάνει χειρουργούς, ενδοκρινολόγους, διαιτολόγους, ψυχολόγους και νοσηλευτές (Busetto et al., 2017; Chermesh, 2019).

Οι βariatρικές επεμβάσεις ταξινομούνται παραδοσιακά στις περιοριστικές, τις δυσασποροφητικές και τις συνδυαστικές. Οι περιοριστικές επεμβάσεις στοχεύουν στη μείωση της χωρητικότητας του στομάχου περιορίζοντας την ποσότητα της τροφής. Η επιμήκης γαστρεκτομή (sleeve gastrectomy-SG) αποτελεί την πιο συχνή επέμβαση. Περιλαμβάνει την αφαίρεση περίπου του 80% του στομάχου, δημιουργώντας ένα σωληνοειδές τμήμα, το

λεγόμενο, μανίκι. Είναι μη αναστρέψιμη διαδικασία και οδηγεί σε απώλεια περίπου 50-80% του πλεονάζοντος σωματικού βάρους. Ακόμη, προσδίδει απώλεια βάρους της τάξης των 10-18 μονάδων ΔΜΣ. Επίσης, εφαρμόζεται και η Ρυθμιζόμενη Γαστρική Ζώνη (Adjustable Gastric Banding-AGB), η οποία περιλαμβάνει την τοποθέτηση μιας φουσκωτής ζώνης γύρω από το άνω μέρος του στομάχου, δημιουργώντας έναν μικρό θύλακα και ένα στενό στόμιο προς το υπόλοιπο στομάχι. Είναι πλήρως αναστρέψιμη επέμβαση και οδηγεί σε απώλεια 8-12 μονάδων ΔΜΣ. Η χρήση της έχει μειωθεί σημαντικά λόγω υψηλών ποσοστών επιπλοκών και χαμηλότερης αποτελεσματικότητας μακροπρόθεσμα. Οι δυσασποροφητικές επεμβάσεις παρακάμπτουν μεγάλο μέρος του λεπτού εντέρου, μειώνοντας την απορρόφηση των θερμίδων και των θρεπτικών συστατικών. Η Χολοπαγκρεατική Παράκαμψη με Δωδεκαδαχτυλική Μετατόπιση (Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch–BPD-DS) αποτελεί μια δυσασποροφητική επέμβαση που συνδυάζεται με επιμήκη γαστρεκτομή. Παρακάμπτεται μεγάλο τμήμα του λεπτού εντέρου, με αποτέλεσμα την περιορισμένη επαφή της τροφής με τα πεπτικά υγρά. Θεωρείται η πιο αποτελεσματική επέμβαση ως προς την απώλεια βάρους, αλλά φέρει τον υψηλότερο κίνδυνο για διατροφικές ελλείψεις. Οι συνδυαστικές επεμβάσεις ενσωματώνουν τόσο περιοριστικούς όσο και δυσασποροφητικούς μηχανισμούς. Στη Γαστρική Παράκαμψη Roux-en-Y (Gastric Bypass–RYGB), δημιουργείται ένας μικρός γαστρικός θύλακας και το λεπτό έντερο αναδιατάσσεται ώστε η τροφή να παρακάμπτει το μεγαλύτερο μέρος του στομάχου και ένα τμήμα του λεπτού εντέρου. Είναι μερικώς αναστρέψιμη διαδικασία και προσδίδει απώλεια βάρους της τάξης των 14-20 μονάδων ΔΜΣ (Chermesh, 2019) (Grunvald et al., 2022).

Οι διατροφικές ελλείψεις αποτελούν τη συχνότερη μακροπρόθεσμη επιπλοκή. Συχνά παρατηρούνται ελλείψεις πρωτεϊνών, ιδίως μετά από δυσασποροφητικές επεμβάσεις, οδηγώντας σε υποαλβουμιναιμία, οιδήματα, σαρκοπενία και σε σοβαρές περιπτώσεις σε ανεπάρκεια οργάνων ή θάνατο. Οι ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών είναι ποικίλες και απαιτούν δια βίου συμπληρωματική χορήγηση και συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση. Οι πιο συνηθισμένες ανεπάρκειες περιλαμβάνουν τη βιταμίνη B12, τον σίδηρο, το φυλλικό οξύ και τις λιποδιαλυτές βιταμίνες (A,D,E,K), με τη βιταμίνη D να είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη και να επηρεάζει αρνητικά την υγεία των οστών. Όσον αφορά τις μεταβολικές διαταραχές, εμφανίζεται συχνά το σύνδρομο dumping που προκαλείται από την ταχεία διέλευση της τροφής στο λεπτό έντερο. Μπορεί να είναι πρώιμο, με συμπτώματα όπως ναυτία, αδυναμία, ταχυκαρδία, εφίδρωση, ή όψιμο, με συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Αν και λιγότερο συχνή, η μετεγχειρητική υπογλυκαιμία είναι μια δυνητικά εξουθενωτική επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει σε νευρογλυκοπενία και απώλεια συνείδησης, αποδιδόμενη σε δυσλειτουργία των β-

κυττάρων του παγκρέατος ή υπερέκκριση ινσουλίνης (Chermesh, 2019; Mechanick et al. 2013).

Οι βαριατρικές επεμβάσεις, προσφέρουν αξιοσημείωτη και διαρκή απώλεια βάρους (20-30% του συνολικού βάρους ή 50-80% του πλεονάζοντος σωματικού βάρους) και βελτιώνουν τις συννοσηρότητες που συνοδεύονται από δυνητικά σοβαρές και μακροχρόνιες επιπλοκές. Ωστόσο, παρά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, περίπου το 20-30% των ασθενών ενδέχεται να εμφανίσουν υποβέλτιστη απώλεια βάρους ή σημαντική επανάκτηση βάρους εντός των πρώτων ετών μετά την επέμβαση. Αυτό υπογραμμίζει την ανάγκη για δια βίου τροποποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, της φυσικής δραστηριότητας και της άσκησης, της συμπεριφορικής υποστήριξης, καθώς και την ενδεχόμενη χρήση φαρμάκων και συμπληρωμάτων για τη συντήρηση της απώλειας βάρους. Η επιτυχία της βαριατρικής χειρουργικής εξαρτάται από μια ολιστική προσέγγιση που περιλαμβάνει προσεκτική επιλογή ασθενών, ολοκληρωμένη προεγχειρητική προετοιμασία και αδιάλειπτη, εφ' όρου ζωής, μετεγχειρητική παρακολούθηση, δίνοντας έμφαση στη διατροφική διαχείριση και την πρόληψη των επιπλοκών (Busetto et al., 2017; De Lorenzo et al., 2016; Grunvald et al., 2022).

10.ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

Οι συσκευές απώλειας βάρους συνιστούν μια εναλλακτική ή συμπληρωματική προσέγγιση για την απώλεια βάρους. Χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες, στις συσκευές απώλειας και στις συσκευές διαχείρισης βάρους. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει γαστρικούς δαχτυλίους, συστήματα γαστρικών μπαλονιών και συσκευές ενδοσκοπικής συρραφής. Στοχεύουν στην παροδική ή μόνιμη αλλαγή της ανατομίας του γαστρεντερικού συστήματος για να περιορίσουν την πρόσληψη τροφής ή την απορρόφηση θερμίδων. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει αφαιρούμενες στοματικές συσκευές και υλικά που καταπίνονται και καταλαμβάνουν χώρο στο στομάχι, δημιουργώντας την αίσθηση πληρότητας. Η χρήση αυτών των συσκευών προϋποθέτει την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της σωστής διατροφής και της τακτικής σωματικής δραστηριότητας, στοιχεία που πρέπει να διατηρηθούν εφ' όρου ζωής. Είναι κρίσιμο οι ασθενείς να αξιολογηθούν για τυχόν διατροφικές διαταραχές, καθώς αυτές μπορεί να επηρεάσουν σοβαρά την έκβαση της παρέμβασης ή να αποτελούν αντένδειξη για ορισμένες συσκευές. Ο FDA έχει εκδώσει προειδοποιήσεις σχετικά με σοβαρά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων θανάτων, που σχετίζονται με συστήματα υγρών γαστρικών μπαλονιών. Γι' αυτό, απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών από εξειδικευμένους επαγγελματίες (Chermesh 2019; U.S. Food and Drug Administration, 2023).

11.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σύγχρονη προσέγγιση της παχυσαρκίας μετατοπίζεται από την απλή μείωση του βάρους σε ένα πιο ολιστικό μοντέλο που εστιάζει στα συνολικά οφέλη για την υγεία και την ποιότητα ζωής. Οι παραδοσιακές παρεμβάσεις, όπως ο περιορισμός των θερμίδων και η άσκηση, οδηγούν σε βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους, ενώ η μακροπρόθεσμη διατήρηση παραμένει μια πρόκληση λόγω της επαναπρόσληψης βάρους και των μεταβολικών προσαρμογών. Για αυτό, δίνεται έμφαση σε ευρύτερες βελτιώσεις, γνωστές ως non-scale victories (NSVs), όπως η βελτίωση της μεταβολικής και καρδιαγγειακής υγείας, η ισορροπία του εντερικού μικροβιώματος, η μείωση της φλεγμονής, η καλύτερη ποιότητα ύπνου και η ψυχική ευεξία (Durrer Schutz et al., 2019). Δεν υπάρχει μία μοναδική «καλύτερη» παρέμβαση, αλλά η ανάγκη για μια εξατομικευμένη και συνδυαστική προσέγγιση.

Ο γενικός ιατρός αποτελεί την πρώτη γραμμή επαφής με τους ασθενείς που έχουν παχυσαρκία. Είναι κρίσιμο να αποφεύγεται ο στιγματισμός, ένα συχνό φαινόμενο στον χώρο της υγειονομικής περίθαλψης, καθώς οδηγεί σε αρνητικές συνέπειες, όπως διαταραχές πρόσληψης τροφής και κατάθλιψη. Ειδικότερα, ο αλγόριθμος διαχείρισης της παχυσαρκίας περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα: α) Η αποτελεσματική επικοινωνία και η κινητοποιητική συνέντευξη (Motivational Interviewing-MI) είναι θεμελιώδεις για την επίτευξη και διατήρηση των αλλαγών. Ο γενικός γιατρός πρέπει να υποδέχεται τον ασθενή με ενσυναίσθηση, αποφεύγοντας προσβλητικές λέξεις. Ο όρος «ασθενής με παχυσαρκία» είναι προτιμότερος από τον όρο «παχύσαρκος ασθενής», αναγνωρίζοντας πως η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος και όχι μια εθελοντική επιλογή. Η συνέντευξη θα πρέπει να γίνεται με κίνητρο, ενισχύοντας την παρακίνηση του ασθενούς για αλλαγή συμπεριφοράς και μακροπρόθεσμη προσκόλληση στη θεραπεία. Ο ασθενής λειτουργεί ως «ειδικός» του εαυτού του και αποφασίζει, με τη βοήθεια του ιατρού, για τις αλλαγές στον τρόπο ζωής του. β) Η ολοκληρωμένη ιατρική αξιολόγηση είναι απαραίτητη για τη δημιουργία ενός εξατομικευμένου θεραπευτικού πλάνου. Περιλαμβάνει τη λήψη ιστορικού το οποίο καταγράφει την εξέλιξη του σωματικού βάρους, τους γενετικούς παράγοντες, τον τρόπο ζωής, την ψυχολογική κατάσταση, τις προηγούμενες προσπάθειες απώλειας βάρους και τις προσδοκίες του ασθενούς. Επίσης, περιλαμβάνει τη φυσική εξέταση, όπως μέτρηση βάρους, ύψους, ΔΜΣ, ΠΜ, εργαστηριακές εξετάσεις, αξιολόγηση συννοσηροτήτων. γ) Εξίσου σημαντικοί είναι οι θεραπευτικοί στόχοι. Πρωταρχικός στόχος δεν είναι η μέγιστη απώλεια βάρους στον συντομότερο δυνατό χρόνο, αλλά η πρόληψη και η βελτίωση της συνολικής υγείας και της ποιότητας ζωής. Μια απώλεια 5-10% του αρχικού σωματικού βάρους είναι επαρκής για να προσφέρει σημαντικά οφέλη στην υγεία και να μειώσει τις συννοσηρότητες. Η πρόληψη της ανάκτησης βάρους είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της δια βίου θεραπείας. δ) Θεραπευτικές προσεγγίσεις: Οι αλλαγές στον

τρόπο ζωής και η συμπεριφορική υποστήριξη αποτελούν τη βάση της θεραπείας και περιλαμβάνουν αλλαγές στη διατροφή, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και μείωση της καθιστικής ζωής. Η αντιμετώπιση των ψυχολογικών πτυχών, όπως διαταραχές πρόσληψης τροφής, κατάθλιψη, άγχος και βελτίωση της εικόνας του σώματος και της αυτοεκτίμησης είναι εξίσου σημαντικά. Ακόμη, απαιτείται συνεργασία του ιατρού με μια διεπιστημονική ομάδα αποτελούμενη από διατροφολόγο, γυμναστή, ψυχολόγο/ψυχίατρο, νοσηλεύτη, για μια ολιστική και εξατομικευμένη προσέγγιση (Busetto et al., 2017; Durrer Schutz et al., 2019; Flint 2015; Toplak et al., 2015).

Η φαρμακοθεραπεία χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία όταν οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν επαρκούν. Η αγορά των φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας σημειώνει ραγδαία ανάπτυξη, με τις πωλήσεις να αναμένεται να αυξηθούν δραματικά. Οι νέοι ισχυροί παράγοντες, όπως η σεμαγλουτίδη και η τιρζεπατίδη, έχουν φέρει επανάσταση στον τομέα αυτόν. Πρόσφατα ο ΠΟΥ ενέταξε για πρώτη φορά στη λίστα των βασικών φαρμάκων (Essential Medicines List- EML) τη νέα γενιά θεραπειών κατά της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη, σηματοδοτώντας μια ιστορική αλλαγή στη στρατηγική του απέναντι σε δύο από τις μεγαλύτερες απειλές δημόσιας υγείας. Μεταξύ των ουσιών που εγκρίθηκαν είναι η ντουλαγλουτίδη, η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη και η τιρζεπατίδη (World Health Organization, 2025).

Παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα στην απώλεια βάρους και στη ρύθμιση του διαβήτη, το υπερβολικό κόστος παραμένει το μεγαλύτερο εμπόδιο. Ο Οργανισμός καλεί τις φαρμακοβιομηχανίες και τις κυβερνήσεις να ενισχύσουν τον ανταγωνισμό μέσω γενόσημων, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι θεραπείες αυτές θα είναι διαθέσιμες και σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Για τον ΠΟΥ η ένταξη αυτών των φαρμάκων στη λίστα βασικών θεραπειών δεν είναι μόνο επιστημονική αναγνώριση αλλά και ένα πολιτικό μήνυμα: οι θεραπείες αυτές πρέπει να γίνουν προσιτές σε όλους και όχι προνόμιο των εύπορων κοινωνιών (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2025).

Όταν όλες οι παραπάνω προσεγγίσεις αποτύχουν, ο ασθενής μπορεί να προσφύγει στη βariatρική χειρουργική, εφόσον βέβαια πληροί τα κριτήρια επιλεξιμότητας.

12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

12.1. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν από την παρούσα πτυχιακή εργασία είναι τα εξής:

1. Η παχυσαρκία αποτελεί μια σύνθετη, πολυπαραγοντική και χρόνια νόσο, η οποία, πέρα από την ενεργειακή ανισορροπία, είναι αποτέλεσμα μιας περίπλοκης αλληλεπίδρασης βιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
2. Οι παραδοσιακές παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή και η άσκηση, αν και αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής, συχνά αποδεικνύονται ανεπαρκείς για την επίτευξη και διατήρηση κλινικά σημαντικής απώλειας βάρους λόγω των πολύπλοκων βιολογικών μηχανισμών που ρυθμίζουν την όρεξη και τον μεταβολισμό. Ωστόσο, μεταξύ αυτών προκρίνεται η εξατομικευμένη και ολιστική προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση σώματος, τις συννοσηρότητες, το γενετικό υπόβαθρο, καθώς και τους ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες που επηρεάζουν την παχυσαρκία. Σε αυτό το πλαίσιο, η φαρμακευτική αγωγή αναδύεται ως ένα κρίσιμο συμπλήρωμα αυτών των παρεμβάσεων.
3. Οι νέες γενιές φαρμάκων, όπως οι αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 και, πιο πρόσφατα, οι διπλοί ή τριπλοί αγωνιστές, έχουν φέρει πραγματική επανάσταση στον τομέα της φαρμακευτικής αγωγής κατά της παχυσαρκίας. Αυτές οι θεραπείες, μέσω των πολύπλευρων μηχανισμών δράσης τους στον υποθάλαμο, στο πάγκρεας και στο γαστρεντερικό σύστημα, προσφέρουν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια βάρους και ευεργετικές επιδράσεις στη μεταβολική υγεία, συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου, των λιπιδίων, της αρτηριακής πίεσης και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η αναγνώριση αυτών των φαρμάκων από τον ΠΟΥ ως «βασικά φάρμακα» αποτελεί ένα ιστορικό ορόσημο.
4. Η ασφάλεια των φαρμάκων και η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών παραμένουν κρίσιμες προϋποθέσεις για τη βελτίωση της κλινικής πρακτικής.
5. Εξακολουθούν να υφίστανται οι προκλήσεις που σχετίζονται με το υψηλό κόστος και τη προσβασιμότητα των νέων φαρμάκων, καθώς και η επιτακτική ανάγκη για αντιμετώπιση του στίγματος που περιβάλλει την παχυσαρκία.

12.2. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας εργασίας και τις τρέχουσες προκλήσεις, προτείνονται οι ακόλουθες κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα:

1. Ασφάλεια και μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των νέων φαρμάκων: α) Σε βάθος διερεύνηση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων των αγωνιστών GLP-1 και των διπλών/τριπλών αγωνιστών, ιδιαίτερα όσον αφορά την ασφάλειά τους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, με σκοπό τον περιορισμό τους. β) Μελέτη της διατήρησης της

απώλειας βάρους και των μεταβολικών βελτιώσεων, καθώς και της επίδρασης στην συνολική ποιότητα ζωής.

2. Εξατομικευμένη φαρμακοθεραπεία και γενετική: α) Διερεύνηση του γενετικού και επιγενετικού υποβάθρου των ατόμων με παχυσαρκία για την ανάπτυξη εξατομικευμένης φαρμακευτικής αγωγής. β) Ανάπτυξη βιοδεικτών που θα προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία και τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, επιτρέποντας τη βέλτιστη επιλογή φαρμάκου.
3. Ολοκληρωμένες και συνδυαστικές παρεμβάσεις: α) Μελέτες για τον βέλτιστο συνδυασμό φαρμακευτικών αγωγών με διατροφικές παρεμβάσεις, προγράμματα άσκησης και συμπεριφορική θεραπεία για τη μεγιστοποίηση της απώλειας βάρους και τη διατήρησή της. β) Διερεύνηση της συνεργιστικής δράσης μεταξύ των διαφόρων μεθόδων και της επίδρασης στην επίτευξη “non-scale victories”.
4. Νέοι θεραπευτικοί στόχοι και αναδυόμενα φάρμακα: α) Συνέχιση της έρευνας για νέα μόρια με διπλούς ή πολλαπλούς αγωνιστικούς μηχανισμούς και άλλους καινοτόμους στόχους για την παχυσαρκία. β) Εμβάθυνση στη κατανόηση του ρόλου του εντερικού μικροβιώματος στη παθογένεια της παχυσαρκίας και στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν σε αυτό.
5. Επίδρασεις σε συγκεκριμένες συννοσηρότητες: α) Μελέτες για την επίδραση των νέων φαρμάκων σε συννοσηρότητες όπως η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, η οστεοαρθρίτιδα, η λιπώδης νόσος του ήπατος και οι νευρολογικές/ ψυχολογικές επιπλοκές. β) Διερεύνηση της χρήσης φαρμάκων σε ειδικούς πληθυσμούς όπως παιδιά με παχυσαρκία, ασθενείς με λιποδυστροφία, ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές ή σε αιμοκάθαρση.
6. Κοινωνικοοικονομικές και ηθικές διαστάσεις: α) Έρευνα για την προσβασιμότητα και το κόστος των νέων φαρμάκων σε διαφορετικά υγειονομικά συστήματα και πληθυσμούς, με στόχο την παροχή βιώσιμων λύσεων. β) Μελέτες για την αντιμετώπιση του στίγματος και την προώθηση μιας ενσυναισθητικής και υποστηρικτικής προσέγγισης από τους επαγγελματίες υγείας και την κοινωνία ευρύτερα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Aoun, C. A., Hajj, A., Hajj, F., Papazian, T., & Rabbaa-Khabbaz, L. (2022). The interaction between genetic polymorphisms in FTO, MC4R and MTHFR genes and adherence to the Mediterranean Diet in relation to obesity. *European Journal of Pharmacology*, 914, 174803. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146037>

2. Apovian, C. M., Aronne, L. J., Bessesen, D. H., McDonnell, M. E., Murad, M. H., Pagotto, U., Ryan, D. H., & Still, C. D. (2015). Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(2), 342–362. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>
3. Arnoldussen, I. A., Kiliaan, A. J., & Gustafson, D. R. (2014). Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *European Neuropsychopharmacology*, 24(12), 1982–1999. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.002>
4. Aronne, L. J., Horn, D. B., le Roux, C.W., Ho, W., Falcon, B.L., Gomez Valderas, E., Das, S., Lee, C.J., Glass, L. C., & Dunn, J. P.; SURMOUNT-5 Trial Investigators. (2025). Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *The New England Journal of Medicine*, 393(1), 26-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416394>
5. Ballesteros-Pomar, M. D. (2025). Nutrition in obesity (Topic 23, Module 23.1: Why obesity is a disease – Pathogenesis and diagnosis), ESPEN LLL Programme 2025.
6. Bansal, A. B., Patel, P., Al Khalili, Y. (2025). Orlistat. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved July 17, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>
7. Bliddal, H., Leeds, A. R., & Christensen, R. (2014). Osteoarthritis, obesity and weight loss: Evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obesity Reviews*, 15(7), 578–586. <https://doi.org/10.1111/obr.12173>
8. Bray, G. A., Frühbeck, G., Ryan, D. H., & Wilding, J. P. (2016). Management of obesity. *Lancet*, 387(10031), 1947–1956. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00271-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00271-3)
9. Busetto, L., Dicker, D., Azran, C., Batterham, R. L., Farpour-Lambert, N., Fried, M., Yumuk, V., Schindler, K., & Toplak, H. (2017). Practical recommendations of the Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity for the post-bariatric surgery medical management. *Obesity Facts*, 10(6), 597-632. <https://doi.org/10.1159/000481825>
10. Chakhtoura, M., Haber, R., Ghezzawi, M., Rhayem, C., Tcheroyan, R., & Mantzoros, C. S. (2023). Pharmacotherapy of obesity: An update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, 58, 101882. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882>
11. Chermesh, I. (2019). Bariatric surgery – Nutritional and metabolic complications (Topic 23, Module 23.4). ESPEN LLL Programme 2019

12. Chourdakis, M. (2019). *Nutrition in Obesity – Module 23.3 Obesity: Assessment and Prevention*. ESPEN LLL Programme.
13. Conteras, F., Al-Najim, W., & le Roux, C. W. (2024). Health benefits beyond the scale: The role of diet and nutrition during weight loss programmes. *Nutrients*, 16(21), 3585. <https://doi.org/10.3390/nu16213585>
14. Conway, J. M., Norris, K. H., & Bodwell, C. E. (1984). A new approach for the estimation of body composition: infrared interactance. *The American journal of clinical nutrition*, 40(6), 1123–1130. <https://doi.org/10.1093/ajcn/40.6.1123>
15. Cooper, Z., Fairburn, C. G., & Hawker, D. M. (2010). *Cognitive-behavioral treatment of obesity: A clinician's guide*. Guilford Press.
16. Cruz-Jentoft, AJ., et al. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 48(1), <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
17. Cypess, A. M. (2022) Reassessing human adipose tissue. *The New England Journal of Medicine*, 386(8), 768-779. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032804>
18. De Lorenzo, A., Soldati, L., Sarlo, F., Calvani, M., Di Lorenzo, N., & Di Renzo, L. (2016). New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World Journal of Gastroenterology*, 22(2), 681–703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.681>
19. Després, J. P. (2006). Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?. *Annals of medicine*, 38(1), 52–63. <https://doi.org/10.1080/07853890500383895>
20. Després, J.-P., Lemieux, I., & Prud'homme, D. (2001). Treatment of obesity: Need to focus on high-risk abdominally obese patients. *BMJ*, 322(7288), 716–720. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7288.716>
21. Donini, L. M., et al. (2022). Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity: ESPEN and EASO consensus statement. *Obesity Facts*. 15(3), 321-335. <https://doi.org/10.1159/000521241>
22. Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., & Smith, B. K. (2009). Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 41(2), 459–471. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181949333>
23. Duberna, B., Mosbahc, H., Clémentb, K., & Poitoub, C. (2022). Rare genetic causes of obesity: Diagnosis and management in clinical care. *Annales d'Endocrinologie*, 83(1), 63-72. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.12.003>

24. Durrer Schutz, D., Busetto, L., Dicker, D., Farpour-Lambert, N., Pryke, R., Toplak, H., Widmer, D., Yumuk, V., Schutz, Y. (2019). European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obesity Facts*, 12(1), 40-66. <https://doi.org/10.1159/000496183>
25. Esposito, K., Kastorini, C. M., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2010). Mediterranean diet and weight loss: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1089/met.2010.0031>
26. Eurostat. (2022). Overweight and obesity – BMI statistics. Retrieved July 17, 2025, from https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics
27. Fasano, A. (2025). The physiology of hunger. *The New England Journal of Medicine*, 392(4), 372-381 <https://doi.org/10.1056/NEJMra2402679>
28. Fields, D. A., Goran, M. I., & McCrory, M. A. (2002). Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: A review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(3), 453–467. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.3.453>
29. Flint, S. (2015). Obesity stigma: Prevalence and impact in healthcare. *British Journal of Obesity*, 1, 14-18
30. Fox, C. S., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Pou, K. M., Maurovich-Horvat, P., Liu, C. Y., ... & O'Donnell, C. J. (2007). Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 116(1), 39–48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675355>
31. Gadde, K. M., Allison, D. B., Ryan, D. H., Peterson, C. A., Troupin, B., Schwiers, M. L., & Day, W. W. (2011). Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 377(9774), 1341–1352. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60205-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60205-5)
32. Ganipiseti, V. M., Bollimunta, P. Obesity and set-point theory. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555963/>
33. Ginsberg, H. N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 453–458. <https://doi.org/10.1172/jci10762>
34. Gómez-Ambrosi, J., Catalán, V., & Frühbeck G. (2025). The evolution of the understanding of obesity over the last 100 years. *International Journal of Obesity* 49(2), 168-176. <https://doi.org/10.1038/s41366-024-01668-3>

35. Górczyńska-Kosiorz, S., Kosiorz, M., & Dzięgielewska-Gęsiak, S. (2024). Exploring the interplay of genetics and nutrition in the rising epidemic of obesity and metabolic diseases. *Nutrients*, 16(20), 3562. <https://doi.org/10.3390/nu16203562>
36. Grunvald, E., Shah, R., Hernaez, R., Chandar, A. K., Pickett-Blakely, O., Teigen, L. M., Harindhanavudhi, T., Sultan, S., Singh, S., Davitkov, P., & AGA Clinical Guidelines Committee. (2022). AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity. *Gastroenterology*, 163(5), 198-1225. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.045>
37. Hall, J. E., Carmo, J. M. D., Da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2015). Obesity-Induced hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 991–1006. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.305697>
38. Haymond, M.W., Araújo-Vilar, D., Balser, J., Lewis, J. H., Louzado, R., Musso, C., von Schnurbein, J., Wabitsch, M.; MEASuRE group. (2023). The Metreleptin Effectiveness and Safety Registry (MEASuRE): Concept, design and challenges. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1):127. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02714-5>
39. Heidari Almasi, M., Barzin, M., Serahati, S., Valizadeh, M., Momenan, A., Azizi, F., & Hosseinpanah, F. (2022). Body composition assessment by bioelectrical impedance analysis in prediction of cardio-metabolic risk factors: Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS). *Iranian journal of public health*, 51(4), 851–859. <https://doi.org/10.18502/ijph.v51i4.9246>
40. Hellenic Statistical Authority (2023). *Health: Health status, use of health services, factors affecting health – Income and Living Conditions Survey of Households: Year 2022*.
41. Hellenic Statistical Authority. (2021). *Health Survey 2019: Health of children aged 2 to 14 years*.
42. Heymsfield, S. B., Wang, Z., Baumgartner, R. N., & Ross, R. (1997). Human body composition: Advances in models and methods. *Annual Review of Nutrition*, 17, 527–558. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.17.1.527>
43. Hornby, T. G., Kinnaird, C. R., Holleran, C. L., Rafferty, M. R., Rodriguez, K. S., & Cain, J. B. (2012). Kinematic, muscular, and metabolic responses during exoskeletal-, elliptical-, or therapist-assisted stepping in people with incomplete spinal cord injury. *Physical Therapy*, 92(10), 1278–1291. <https://doi.org/10.2522/ptj.20110310>

44. Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
45. Jakicic, J. M., Rogers, R. J., Davis, K. K., & Collins, K. A. (2018). Role of physical activity and exercise in treating patients with overweight and obesity. *Clinical Chemistry*, 64(1), 99–107. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.272443>
46. Johnson Stoklossa, C. A., Forhan, M., Padwal, R. S., Gonzalez, M. C., & Prado, C. M. (2016). Practical Considerations for Body Composition Assessment of Adults with Class II/III Obesity Using Bioelectrical Impedance Analysis or Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Current obesity reports*, 5(4), 389–396. <https://doi.org/10.1007/s13679-016-0228-5>
47. Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444(7121), 840–846. <https://doi.org/10.1038/nature05482>
48. Kokkorakis, M., Chakhtoura, M., Rhayem, C., Al Rifai, J., Ghezzawi, M., Valenzuela-Vallejo, L., Mantzoros, C. S. (2025). Emerging pharmacotherapie for obesity: A systematic review. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001045>
Pharmacological Reviews, 77(1), 100002. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.123.001045>
49. Kontogianni, M., Yannakoulia, M., Karatzi, K., & Fappa, E. (2015). *Clinical Nutrition Handbook*. Kallipos, open Academic Editions.
50. Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J. M., ... & Pichard, C. (2004). Bioelectrical impedance analysis—Part I: Review of principles and methods. *Clinical Nutrition*, 23(5), 1226–1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>
51. Lavie, C. J., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2009). Obesity and cardiovascular disease: Risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(21), 1925–1932. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.068>
52. Libby, P., Ridker, P. M., & Hansson, G. K. (2009). Inflammation in atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(23), 2129–2138. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.009>
53. Maculewicz, E., Agata Leońska-Duniec, A., Mastalerz, A., Szarska, E., Garbacz, A., Lepionke, T., Lakomy, R., Anyzewska, A., & Bertrandt, J. (2022). The influence of FTO, FABP2, LEP, LEPR, and MC4R genes on obesity parameters in physically active

- Caucasian men. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(10), 6030. <https://doi.org/10.3390/ijerph19106030>
54. Mechanick, J. I., Youdim, A., Jones, D. B., Garvey, W. T., Hurley, D. L., McMahon, M. M., Heinberg, L. J., Kushner, R., Adams, T. D., Shikora, S., Dixon, J. B., & Brethauer, S. (2013). Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity*, 21(S1). <https://doi.org/10.1002/oby.20461>
 55. Myers, M. G., Leibel, R. L., Seeley, R. J., & Schwartz, M. W. (2010). Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 21(11), 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.002>
 56. Nana, A., Slater, G. J., Hopkins, W. G., & Burke, L. M. (2012). Effects of daily activities on dual-energy X-ray absorptiometry measurements of body composition in active people. *Medicine and science in sports and exercise*, 44(1), 180–189. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318228b60e>
 57. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2025). *Prescription medications to treat overweight & obesity*. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/prescription-medications-treat-overweight-obesity>
 58. Padwal, R. S., & Majumdar, S. R. (2007). Drug treatments for obesity: Orlistat, sibutramine, and rimonabant. *The Lancet*, 369(9555), 71–77. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60033-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60033-6)
 59. Pasquali, R., Gambineri, A., & Pagotto, U. (2006). Review article: The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(10), 1148–1159. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x>
 60. Patheon Pharmaceuticals Inc. (2003, November). TENUATE® (diethylpropion hydrochloride USP) tablets. U.S Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
 61. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284(23), 3015. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>

62. Peri, K., & Eisenberg, M. (2024). Review on obesity management: diet, exercise and pharmacotherapy. *BMJ Public Health*, 2(2), e000246. <https://doi.org/10.1136/bmjph-2023-000246>
63. Puhl, R. M., & Heuer, C. A. (2009). The Stigma of Obesity: A review and update. *Obesity*, 17(5), 941–964. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.636>
64. Reinehr, T. (2009). Obesity and thyroid function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 316(2), 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.06.005>
65. Romero-Corral, A., Somers, V. K., Sierra-Johnson, J., Thomas, R. J., Collazo-Clavell, M. L., Korinek, J., ... & Lopez-Jimenez, F. (2008). Accuracy of body mass index to diagnose obesity in the US adult population. *International Journal of Obesity*, 32(6), 959–966. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.11>
66. Ryan, D. H., & Yockey, S. R. (2017). Weight loss and improvement in comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and over. *Current Obesity Reports*, 6(2), 187–194. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0262-y>
67. Scott, D., et al. (2023). Sarcopenia prevalence and functional outcomes in older men with obesity: Comparing the use of the EWGSOP2 sarcopenia versus ESPEN-EASO sarcopenic obesity consensus definitions. *Clinical Nutrition*, 42(9), 1610-1618. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.014>
68. Sharretts, J., Galescu, O., Gomatam, S., Andraca-Carrera, E., Hampp, C., & Yanoff, L. (2020). Cancer Risk Associated with Lorcaserin - The FDA's Review of the CAMELLIA-TIMI 61 Trial. *The New England Journal of Medicine*, 383(11) <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003873>
69. Stiegler, P., & Cunliffe, A. (2006). The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 36(3), 239–262. <https://doi.org/10.2165/00007256-200636030-00005>
70. Strazzullo, P., D'Elia, L., Cairella, G., Garbagnati, F., Cappuccio, F. P., & Scalfi, L. (2010). Excess body weight and incidence of stroke. *Stroke*, 41(5). <https://doi.org/10.1161/strokeaha.109.576967>
71. Thomas, E. L., Fitzpatrick, J. A., Malik, S. J., Taylor-Robinson, S. D., & Bell, J. D. (2013). Whole body fat: Content and distribution. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 73, 56–80. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2013.04.001>
72. Tomiyama, A. J. (2014). Weight stigma is stressful. A review of evidence for the Cyclic Obesity/Weight-Based Stigma model. *Appetite*, 82, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.06.108>

73. Toplak, H., Woodward, E., Yumuk, V., Oppert, J. M., Halford, J. C., & Frühbeck, G. (2015). 2014 EASO position statement on the use of anti-obesity drugs. *Obesity Facts*, 8(3), 166-174 <https://doi.org/10.1159/000430801>
74. U.S. Food and Drug Administration. (2023, September 15). Weight-loss and weight-management devices. Received at 10 August 2025, from <https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/weight-loss-and-weight-management-devices>
75. Vosoughi, K., Atieh, J., Khanna, L., Khoshbin, K., Prokop, L. J., Davitkon, P., Murad, M. H., & Camilleri, M. (2021). Association of glucagon-like peptide1 analogs and agonists administered for obesity with weight loss and adverse events: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 42, Article 1011213 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101213>
76. Wadden, T. A., Webb, V. L., Moran, C. H., & Bailer, B. A. (2012). Lifestyle modification for obesity: New developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*, 125(9), 1157–1170. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453>
77. Wang, L., et al. (2021). Trends in body-mass index and obesity in urban and rural China: Findings from consecutive nationally representative surveys during 2004-18. *The Lancet*, 398(10294), 53-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00798-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00798-4)
78. Wang, Z., Deurenberg, P., Wang, W., Pietrobelli, A., Baumgartner, R. N., & Heymsfield, S. B. (1999). Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), 833–841. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.833>
79. Wilding, J. P., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., & Kushner, R. F. (2021). Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032183>
80. World Health Organization. (2008). Waist circumference and waist–hip ratio: Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008. Geneva: World Health Organization <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491>
81. World Health Organization. (2020). Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>

82. World Health Organization. (2020). Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
83. World Health Organization. (2025) Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
84. World Health Organization. (2025). *Who updates list of essential medicines to include key cancer, diabetes treatments* <https://www.who.int/news/item/05-09-2025-who-updates-list-of-essential-medicines-to-include-key-cancer--diabetes-treatments>
85. Yamauchi, T., Kamon, J., Ito, Y., Tsuchida, A., Yokomizo, T., Kita, S., Sugiyama, T., Miyagishi, M., Hara, K., Tsunoda, M., Murakami, K., Ohteki, T., Uchida, S., Takekawa, S., Waki, H., Tsuno, N. H., Shibata, Y., Terauchi, Y., Froguel, P., . . . Kadowaki, T. (2003). Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 423(6941), 762–769. <https://doi.org/10.1038/nature01705>
86. Yannakoulia, M., Karipidou, M., Kyrou, I., & Tsigos, K. (2022). Obesity and nutrition. In A. Zampelas (Ed.), *Clinical Dietetics and Nutrition with Elements of Pathology* (2nd ed., pp. 547-574). P.H. Paschalidis Medical Publications.
87. Yao, H., Zhang, A., Li, D., Wu, Y., Wang, C. Z., Wan, J. Y., & Yuan, C. S. (2024) Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 384, e076410. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076410>
88. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2015). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
89. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M. G., Commerford, P., ... & INTERHEART Study Investigators. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet*, 366(9497), 1640–1649. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67663-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67663-5)
90. Zafeiropoulos, V. (2015). *Measurement of human body composition*. Athens: Kallipos <http://hdl.handle.net/11419/4425>