



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Διευθύντρια Καθηγήτρια Ελένη ΑΡΝΑΟΥΤΟΓΛΟΥ**

**Διδακτορική Διατριβή**

**« ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ**

**ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ »**

υπό

**ΙΕΡΟΠΟΥΛΟΥ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗ**

**ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΙΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (9<sup>η</sup>/12-06-2018 ΓΣΕΕΣ):

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής  
(Επιβλέπων)**      **Γεώργιος Βρετζάκης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Γεώργιος Τζοβάρας**  
Καθηγητής Γενική Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Μενέλαος Καρανικόλας**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Saint Louis,  
Missouri - Washington University School of Medicine,
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Ελένη Αρναούτογλου**  
Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Δημήτριος Ζαχαρούλης**  
Καθηγητής Γενική Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Κωνσταντίνος Τεπετές**  
Καθηγητής Γενική Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής**      **Βασίλειος Τζώρτζης**  
Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρική, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής συνέβαλαν σημαντικοί άνθρωποι και συνεργάτες, οι οποίοι υπήρξαν «φωτεινοί» καθοδηγητές καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειας. Τους ευχαριστώ όλους θερμά και ειδικότερα:

Τον Αναπληρωτή καθηγητή της Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γ. Βρετζάκη, διότι όχι μόνο μου εμπιστεύτηκε την πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής, αλλά ως επιβλέπων αποτέλεσε ένα μοναδικό στήριγμα και σημείο αναφοράς σε όλα τα δύσκολα στάδια τα οποία παρουσιάστηκαν, έως ότου ολοκληρωθεί το συγγραφικό έργο.

Τους καθηγητές της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γ. Τζοβάρα, ο οποίος υπήρξε μέλος της τριμελούς επιτροπής και τον κ. Δ. Ζαχαρούλη, μέλος της επταμελούς επιτροπής, για την βοήθεια, τις συμβουλές και τη συνεργασία καθ' όλη τη διάρκεια της συλλογής των περιστατικών.

Τον κ. Μ. Καρανικόλα, Associate Professor, Saint Louis, Missouri - Washington University School of Medicine, ο οποίος ως μέλος της τριμελούς επιτροπής βοήθησε στην επίτευξη της παρούσας διατριβής.

Τα μέλη της επταμελούς επιτροπής, κα. Ε. Αρναούτογλου Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, τον κ. Β. Τζώρτζη Καθηγητή Ουρολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κ. Κ. Τεπετέ Καθηγητή Γενικής Χειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, των οποίων η συμβολή υπήρξε καθοριστική στην επίβλεψη και οριστική διαμόρφωση της μελέτης.

Το συνάδελφο Διευθυντή της Αναισθησιολογικής κλινικής του ΠΓΝΛ κ. Β. Τασούδη τόσο για την άψογη συνεργασία στην καταγραφή και στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων όσο και στην καθοδήγηση της παρουσίασης των αποτελεσμάτων.

Τους συναδέλφους Διευθυντές της Αναισθησιολογικής κλινικής του ΠΓΝΛ, κ. Α. Φλωσσό και κα. Α. Πετσίτη για τη συνδρομή τους στη συλλογή δεδομένων της παρούσης μελέτης.

Εκτός από τα μέλη της επιστημονικής κοινότητας, θα ήταν άδικο να μην ευχαριστήσω τους γονείς μου, οι οποίοι με τις θυσίες τους και την αμέριστη συμπαράσταση τους σε όλες τις στιγμές της ζωής μου, υπήρξαν οι ηθικοί συμπαραστάτες στην επαγγελματική μου πορεία. Κλείνοντας, θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα Διδακτορική Διατριβή στα παιδιά μου Ιωάννη Παναγιώτη, Κωνσταντίνο Αρσένιο και Σοφία.

Ιερόπουλος Πολυχρόνης

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΙΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ  
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 29-09-1974  
ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Καστοριά  
ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: Ελληνική  
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: τρία παιδιά.  
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: Μοναστηρίου13, Κοζάνη, 50100  
τηλ.: 6970885256, 2461302116  
e-mail: ieropoulos@gmai.com

### ΣΠΟΥΔΕΣ

ΑΠΟΛΥΤΗΡΙΟ ΛΥΚΕΙΟΥ: 1989-1992 2<sup>ο</sup> Γενικό Λύκειο Καστοριάς  
ΠΤΥΧΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ: 1993-1999 Πανεπιστήμιο Ιατρικής και Φαρμακευτικής,  
«ΚΑΡΟΛ ΝΤΑΒΙΛΑ» ΒΟΥΚΟΥΡΕΣΤΙ-ΡΟΥΜΑΝΙΑ,  
Βαθμός πτυχίου:9,25.  
ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΙΤΛΟΥ: 08-08-2000 ΔΙ.ΚΑ.Τ.Σ.Α, (Αριθμός Πράξης10-393/2000)  
Βαθμός: 7,07 «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ»

ΑΔΕΙΑ ΑΣΚΗΣΗΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ: 23-10-2000 Νομαρχία Καστοριάς, Αριθμός απ: Δ.Υ.Π/5689

ΑΔΕΙΑ ΤΙΤΛΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ: 26-03-2013 Περιφέρεια Θεσσαλίας

ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ 27-11-00 έως 12-05-2002

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ

04-08-02 / 03-11-2002 Τρίμηνη εκπαίδευση Γ.Ν. ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ  
04-11-02 / 03-11-2003 Υπηρεσία Υπαίθρου Π.Ι. ΤΟΙΧΙΟΥ ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ  
04-11-03 / 03-08-2004 Γενική Χειρουργική Γ.Ν. ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ  
14-10-04 / 14-10-2006 Ορθοπεδική Γ.Ν. ΚΑΣΤΟΡΙΑΣ  
09-01-08 / 30-09-2008 Αναισθησιολογία Γ.Ν.ΓΙΑΝΝΙΤΣΩΝ  
15-10-08 / 15-01-2013 Αναισθησιολογία Π.Γ.Ν.ΛΑΡΙΣΑΣ

### ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ:

Α) Γ.Ν. ΓΙΑΝΝΙΤΣΩΝ (9-1-08 εως 30-9-08): Στην Αναισθησιολογική Κλινική του Γ.Ν. Γιαννιτσών συμμετείχα ως ειδικευόμενος στη χορήγηση αναισθησίας σε Γυναικολογικά, Μαιευτικά, Ω.Ρ.Λ, Ουρολογικά, Ορθοπεδικά και Χειρουργικά περιστατικά.

Β) Π.Γ.Ν. ΛΑΡΙΣΑΣ (15-10-08 έως 15-01-2013): Η δράση μου στην Αναισθησιολογική Κλινική( Δ/ΝΤΗΣ Αν. Καθηγητής κ. Γ. Βρετζάκης ) του Π.Γ.Ν.Λ. αφορά τη χορήγηση αναισθησίας σε όλες τις Κλινικές του Χειρουργικού Τομέα, επίσης την υποστήριξη κατά την αναζωογόνηση ασθενών σε όλες τις Κλινικές του Νοσοκομείου καθώς και στο Τ.Ε.Π. Κατά τη διάρκεια της ειδικότητάς έχω πραγματοποιήσει διακομιδές ως συνοδός ιατρός στο Ε.Κ.Α.Β. περιστατικών τα οποία είχαν ανάγκη νοσηλείας σε Μ.Ε.Θ.

ΙΔΙΩΤΗΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ: Παροχή ιατρικών υπηρεσιών στην Corfu Medical Service από 27-5-2013 ως 7-8-2013.

ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ (Ε.Σ.Υ): Επικουρικός επιμελητής Β' ΠΓΝΛ Λάρισας από 16-8-2013 ως 17-5-2015.

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΕΝΤΑΝΤΙΚΟΛΟΓΙΑΣ: Γ.Ν.ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΘΕΣ/ΝΙΚΗ (ΜΕΘ ΕΝΗΛΙΚΩΝ) από 2-7-2015 ως 6-11-2015.

ΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ (Ε.Σ.Υ): Επικουρικός επιμελητής Β' Γ.Ν. ΚΟΖΑΝΗΣ από 12-1-2016 ως 07-02-2017. Επιμελητής Β' (ΕΣΥ) Γ.Ν.ΚΟΖΑΝΗΣ από 07-02-2017 ως σήμερα.

## ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ

**Δίπλωμα Επάρκειας στη Βιοστατιστική:** (εφαρμογές σε HY τύπου IBM σε δίκτυο μικροϋπολογιστών με προγράμματα EPI-INFO 6.01). Πανεπιστήμιο Ιατρικής και Φαρμακευτικής, «ΚΑΡΟΛ ΝΤΑΒΙΛΑ», ΒΟΥΚΟΥΡΕΣΤΙ-ΡΟΥΜΑΝΙΑ (1999)

**Δίπλωμα Επάρκειας στην Διαχείριση του Αεραγωγού:** Ελληνική Εταιρεία Διαχείρισης Αεραγωγού Αθήνα 16-17/1/2010

**Advanced Trauma Life Support (A.T.L.S):** American college of surgeons Hellenic Chapters Λάρισα 19/9/2009

**BLS/AED PROVIDER COURSE:** European Resuscitation Council. In ΕΕΕΠΦ-University Hospital of Ioannina, Greece 23 May 2009

**Advanced Life Support (A.L.S):** European Resuscitation Council. In ΕΕΕΠΦ-University Hospital of Larisa, Greece 2/2011

**ECDL** (European Computer Driving License) 28 Απριλίου 2007, Θεσσαλονίκη

## ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

Πρόγραμμα της Παθολογικής και Χειρουργικής Νοσηλευτικής Ειδικότητας. 2010-2011. Εκπαιδευτής στο μάθημα «Προεγχειρητική αξιολόγηση και επιλογή του είδους της Αναισθησίας». Π.Γ.Ν.Λ. 25/11/2010

7<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΙ 6<sup>ο</sup> ΠΑΝΕΥΡΩΠΑΙΚΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. Εισηγητής στο κλινικό φροντιστήριο «Οι Νοσηλευτές πρωτοπόροι στη διαχείριση του αεραγωγού». Ιωάννινα, 08–11/05/2014

42 ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ. Συντονιστής στο κλινικό φροντιστήριο «Διαχείριση Αεραγωγού». Αλεξανδρούπολη, 13-15/05/2015

4<sup>η</sup> ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ. Εισηγητής στο κλινικό φροντιστήριο «Διαχείριση Αεραγωγού». Πτολεμαΐδα, 27/03/2015

## ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

**Διπλωματική εργασία:** “Διάγνωση και διαφοροδιάγνωση στην ηλεκτροπληξία”.

Πανεπιστήμιο Ιατρικής και Φαρμακευτικής, «ΚΑΡΟΛ ΝΤΑΒΙΛΑ», ΒΟΥΚΟΥΡΕΣΤΙ-ΡΟΥΜΑΝΙΑ

**Eleftheriadis S, Stamoulis K, Ieropoulos Ch, Flossos A.** MANAGEMENT OF INTRAOPERATIVE FLUID BALANCE AND BLOOD CONSERVATION IN ADULT CARDIAC SURGERY. Greek E-Journal of Perioperative Medicine 7: 30-40, 2009

**Pratsas K, Georgopoulou S, Bareka M, Ieropoulos Ch, Flossos A, Vretzakis G.** THE FEASIBILITY OF LAPAROSCOPIC GENERAL SURGERY UNDER REGIONAL ANESTHESIA. Greek E-Journal of Perioperative Medicine 8; 1-10, 2010

**Mentzelopoulos S, Kokkoris S, Mpougia K, Dimtsa V, Ieropoulos X, Zakynthinos E, Aloizos S, Papastylianou A, Katsios N, Stathopoulos A, Malachias S.** VASOPRESSIN EPINEPHRINE AND CORTICOSTEROIDS FOR INHOSPITAL CARDIAC ARREST: RESULTS ON PATIENTS WITH POST-RESUSCITATION SHOCK. Intens Care Med Vol 35, sup. 1, Sept. 2009, S283 (abstract No 1102). 22nd Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine, Vienna, Austria, 11-14 Oct. 2009

**Κυριακούλάκος Σ, Γεωργιάδου Θ, Ιερόπουλος Π, Κάρτα Μ, Πασχαλίδης Η.** ΑΥΞΗΤΙΚΗ ΤΑΣΗ ΤΩΝ ΤΟΚΕΤΩΝ ΜΕ ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΚΡΑΤΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΟΥΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ. 10<sup>ο</sup> Συνέδριο Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής. Σιθωνία Χαλκιδική 6-9 Σεπτ.2008

**Γεωργοπούλου Σ., Γανέλη Γ., Μπουζιά Α., Ιερόπουλος Χ., Σταμούλης Κ., Βρετζάκης Γ. Η** ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑΣ ΠΕΡΙΟΡΙΖΕΙ ΤΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ( ΠΡΩΤΟ ΒΡΑΒΕΙΟ). 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας. Αλεξανδρούπολη 12-15 Μαΐου 2011

**Ε. Αραβαντινός, Α. Θεοδοσίου, Μ. Σαμαρίνας, Κ. Ιωαννίδης, Κ. Ζιαβλιάκης, Π. Ιερόπουλος, Μ. Μελέκος.** ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΕΡΜΙΚΗΣ ΝΕΦΡΟΛΙΘΟΤΡΥΨΙΑΣ (PCNL) ΥΠΟ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ ΑΝΑΛΓΗΣΙΑ ΣΑΝ ΕΝΑΛΑΚΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΑΝΤΙ ΤΗΣ ΓΕΝΙΚΗΣ. 21<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο. 11-14 Οκτωβρίου 2012 Ξενοδοχείο Hilton, Αθήνα

### **Δημοσιεύσεις που προήλθαν από την παρούσα Δικτατορική Διατριβή:**

**Vassilios Tassoudis, Hronis Ieropoulos, Menelaos Karanikolas, George Vretzakis, Aik Bouzia, Elias Mantoudis, and Argyro Petsiti.** Bronchospasm in obese patients undergoing elective laparoscopic surgery under general anesthesia. Springerplus. 2016, 5: 435.

**Μέρος των αποτελεσμάτων της εργασίας έχουν γίνει αποδεκτά για δεύτερη δημοσίευση :**

**Polyhronis Ieropoulos, Vassilios Tassoudis, Nick Ntafoulis, Ioanna Mimitou, George Vretzakis, George Tzovaras, Dimitrios Zacharoulis, Menelaos Karanikolas.** Do Difficult Airway Techniques Predispose Obese Patients to Bronchospasm? Turk J Anaesthesiol Reanim 2018; DOI: 10.5152/TJAR.2018.02328

**« ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ ΣΕ  
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ »**

**ΙΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Γεώργιος Βρετζάκης** Αναπληρωτής Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Γεώργιος Τζοβάρης** Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας
3. **Μενέλαος Καρανικόλας** Αναπληρωτής Καθηγητής, Αναισθησιολογία, Τμήμα Ιατρικής, Saint  
Louis, Missouri - Washington University School of Medicine



## Περίληψη

Όπως είναι γνωστό οι χειρουργικές επεμβάσεις σε παχύσαρκους (Π) ασθενείς θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για άμεσες περιεγχειρητικές επιπλοκές, που εκτείνονται από απλές (ναυτία, έμετος) [1] μέχρι σοβαρές (μυοκαρδιακή ισχαιμία, πνευμονική εμβολή) [2] και απώτερες στις οποίες ανήκουν η φλεγμονή-διαπύση και η διάσπαση του χειρουργικού τραύματος καθώς και η μετεγχειρητική κήλη [3]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα περιεγχειρητικών επιπλοκών από το αναπνευστικό σε επεμβάσεις εξωτερικών Π ασθενών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό που υποβάλλεται σε τέτοιες επεμβάσεις [4-6]. Ωστόσο, στις μελέτες αυτές, οι περιεγχειρητικές επιπλοκές από το αναπνευστικό σύστημα δεν περιγράφονται με σαφήνεια, παρά με γενικούς μόνο όρους, που θα μπορούσαν να συμπεριλαμβάνουν την περιεγχειρητική υποξυγοναιμία ποικίλης αιτιολογίας, η οποία είναι και δικαιολογημένη ως προς ένα βαθμό στους Π ασθενείς.

Συγκεκριμένα, η εικόνα και η ακριβής συχνότητα εμφάνισης του βρογχόσπασμου δεν αναφέρονται, χωρίς βέβαια να μπορεί να αποκλειστούν, δεδομένου ότι οι παραπάνω μελέτες δεν ήταν σχεδιασμένες για τον ακριβή εντοπισμό τους. Έχοντας ως βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις εκπονήθηκε η παρούσα διδακτορική διατριβή με στόχο να αξιολογηθεί η συχνότητα του βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς καθώς και να πραγματοποιηθεί η όσο το δυνατόν λεπτομερέστερη καταγραφή της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας.

Στο πλαίσιο της έρευνας πραγματοποιήθηκε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης στην οποία η συλλογή δεδομένων έγινε από μια ομάδα 50 ασθενών με Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 35\text{kg/m}^2$  (ομάδα παρατήρησης) που έπασχαν από νοσογόνο παχυσαρκία (ΝΠ) και υποβλήθηκαν σε επέμβαση εκλεκτικής λαπαροσκοπικής γαστρεκτομής και από άλλη ομάδα 50 ασθενών με ΔΜΣ  $\leq 35\text{kg/m}^2$  (ομάδα ελέγχου) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε άλλου είδους λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Στην παρούσα μελέτη επιτεύχθηκε μια λεπτομερής καταγραφή της εικόνας του βρογχόσπασμου, ο οποίος πιστοποιήθηκε κλινικά με την ακρόαση με το στηθοσκόπιο αλλά και απεικονιστικά με την αύξηση της Peak Pressure (Pp) στο μηχανήμα της αναισθησίας και επαληθεύθηκε με την παρουσία της υποξυγοναιμίας και της υπερκαπνίας στα αέρια αίματος (πτώση της PaO<sub>2</sub> και άνοδος της PaCO<sub>2</sub>). Σε όλες τις περιπτώσεις ανίχνευσης του βρογχόσπασμου, όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο, ξεκίνησε άμεσα η θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά και υπήρξε τροποποίηση του μηχανικού αερισμού (αλλαγή του Vt ή της συχνότητας των αναπνοών ή ακόμη και μοντέλου αερισμού) καθώς και αύξηση της FiO<sub>2</sub> από 50% έως και 100% με στόχο την επαρκή οξυγόνωση των ασθενών.

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν τον υψηλό βαθμό υποψίας ως προς την συχνότερη εκδήλωση του βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, χωρίς όμως να μπορεί να καταστεί σαφή κάποιο συγκεκριμένο αίτιο. Αυτό μας οδήγησε στο να συμφωνήσουμε πλήρως με τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες στις οποίες γίνεται αναφορά ότι οι Π αποτελούν μία ιδιαίτερη ομάδα ασθενών οι οποίοι λόγω της υπερευαισθησίας των λείων μυϊκών ινών (ΛΜΙ) αλλά και της χρόνιας φλεγμονής του αναπνευστικού τους συστήματος [7-9] αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου, ιδίως κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στη γενική αναισθησία για την εκτέλεση των χειρουργικών επεμβάσεων.

Εν κατακλείδι, η χορήγηση αναισθησίας σε Π ασθενείς απαιτεί αυξημένο δείκτη ετοιμότητας από τον αναισθησιολόγο για την αντιμετώπιση αναπνευστικών επιπλοκών και ιδίως του βρογχόσπασμου.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	16
1.1	Ιστορική Αναδρομή.....	17
1.2	Ορισμός της Παχυσαρκίας.....	18
1.3	Επιδημιολογία.....	18
1.3.1	Επιπολασμός της Παχυσαρκίας σε Παγκόσμιο Επίπεδο.....	18
1.3.2	Επιπολασμός της Παχυσαρκίας στην Ελλάδα.....	19
1.4	Ταξινόμηση της Παχυσαρκίας.....	20
1.4.1	Ταξινόμηση με βάση την Κατανομή Λίπους.....	20
1.4.2	Ταξινόμηση με βάση την Περίμετρο Μέσης.....	20
1.4.3	Ταξινόμηση βάση Ανθρωπομορφικών Παραμέτρων.....	21
1.4.4	Ταξινόμηση με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος.....	22
1.4.5	Ταξινόμηση με βάση την Ηλικία.....	23
Κεφάλαιο 2	ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	22
2.1	Διαιτητικοί παράγοντες.....	23
2.2	Πολιτισμικοί και κοινωνικοί παράγοντες.....	23
2.3	Γενετικοί παράγοντες.....	25
2.4	Ενεργειακό ισοζύγιο.....	26
2.5	Ενδοκρινείς παθήσεις.....	27
2.6	Πιθανοί παράγοντες.....	27
Κεφάλαιο 3	ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ - ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ.....	28
Κεφάλαιο 4	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	28
4.1	Νεφρικό Σύστημα.....	28
4.2	Γαστρεντερικό Σύστημα.....	29
4.2.1	Γαστροοισοφαγική Παλινδρόμηση.....	29

4.2.2	Λιπώδη Διήθηση του Ήπατος.....	30
4.2.3	Χολολιθίαση .....	30
4.3	Ενδοκρινολογικές Διαταραχές.....	31
4.3.1	Λιπώδης Ιστός ως Ενδοκρινές Όργανο .....	31
4.3.1.1	Λευκός Λιπώδης Ιστός .....	32
4.3.1.2	Φαίος Λιπώδης Ιστός .....	34
4.3.2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου II .....	37
4.3.3	Μεταβολικό Σύνδρομο .....	38
4.3.4	Δυσλιπιδαιμία .....	41
4.4	Καρδιαγγειακό Σύστημα .....	41
4.4.1	Υπέρταση.....	43
4.4.1.1	Ενεργοποίηση του ΣΝΣ στην Παχυσαρκία .....	43
4.4.1.2	Νεφρικοί Μηχανισμοί.....	43
4.4.1.3	Δυσλειτουργία του Ενδοθηλίου και Μεταβολές στην Αγγειακή Δομή....	44
4.4.2	Ισχαιμική Καρδιοπάθεια.....	44
4.4.3	Καρδιακή Ανεπάρκεια.....	44
4.4.4	Ηλεκτροκαρδιογράφημα - Αρρυθμίες.....	44
4.5	Νευρικό Σύστημα .....	45
4.6	Μυοσκελετικό Σύστημα.....	46
4.7	Ψυχικές Διαταραχές.....	46
4.8	Καρκινογένεση .....	46
4.9	Εγκυμοσύνη.....	47
4.9.1	Παιδική Θνητότητα και Παχυσαρκία.....	47
4.9.2	Επιπτώσεις της Παχυσαρκίας στη Γυναίκα μετά τον Τοκετό.....	47
4.10	Φλεβικό Αγγειακό Δίκτυο .....	48

4.11	Ανοσοποιητικό Σύστημα.....	48
4.12	Αναπνευστικό Σύστημα.....	49
4.12.1	Στοιχεία Ανατομίας Αναπνευστικού Συστήματος.....	49
4.12.1.1	Αναπνευστική Αντλία.....	49
4.12.1.2	Λειτουργική Ανατομία των Αναπνευστικών Μυών.....	50
4.12.1.3	Παχυσαρκία και Διαταραχές Διαμόρφωσης του Θωρακικού Τοιχώματος.....	50
4.12.2	Παθοφυσιολογία του Αναπνευστικού Συστήματος στην Παχυσαρκία.....	51
4.12.3	Επιπτώσεις της Παχυσαρκίας στο Αναπνευστικό Σύστημα.....	54
4.12.3.1	Σύνδρομο Παχυσαρκίας-Υποαερισμού.....	54
4.12.3.2	Αποφρακτική Υπνική Άπνοια.....	55
4.13	Μεταβολικά Υγιής Παχύσαρκος.....	59
Κεφάλαιο 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....		60
5.1	Θεραπεία με Δίαιτα.....	62
5.2	Θεραπεία με Άσκηση.....	62
5.3	Θεραπεία με Φάρμακα.....	63
5.4	Χειρουργική Αντιμετώπιση.....	64
5.5	Χειρουργικές Τεχνικές.....	65
5.5.1	Περιοριστικού Τύπου Επεμβάσεις.....	65
5.5.1.1	Ενισχυμένη Κάθετη Γαστροπλαστική.....	65
5.5.1.2	Περίδεση Στομάχου με Ρυθμιζόμενο Γαστρικό Δακτύλιο.....	66
5.5.1.3	Επιμήκης Γαστρεκτομή.....	67
5.5.2	Δυσαπορροφητικού Τύπου Επεμβάσεις.....	67
5.5.2.1	Χολοπαγκρεατική Εκτροπή.....	67
5.5.2.2	Χολοπαγκρεατική Εκτροπή με Δωδεκαδακτυλικό Διακόπτη.....	68
5.5.2.3	Χολοπαγκρεατική Εκτροπή Μακρών Ελικών.....	69

5.5.3	Μικτού Τύπου Επεμβάσεις.....	69
5.5.3.1	Γαστρική Παράκαμψη κατά Roux-en-Y .....	69
5.6	Αποτελέσματα της Βαριατρικής Χειρουργικής.....	70
5.6.1	Βαριατρική Χειρουργική και Απώλεια Σωματικού Βάρους.....	71
5.6.2	Βαριατρική Χειρουργική και Συνοδά Νοσήματα.....	71
Κεφάλαιο 6. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....		73
6.1	Διαχείριση πριν το χειρουργείο.....	73
6.1.1	Αναισθησιολογική εκτίμηση του Καρδιαγγειακού Συστήματος.....	74
6.1.2	Αναισθησιολογική εκτίμηση του Φλεβικού Δικτύου.....	75
6.1.3	Αναισθησιολογική εκτίμηση του Αναπνευστικού Συστήματος.....	76
6.1.4	Αναισθησιολογική εκτίμηση του Ανώτερου Αεραγωγού.....	77
6.1.5	Αναισθησιολογική ενημέρωση του Παχύσαρκου Ασθενή.....	78
6.2	Διαχείριση στο χειρουργείο.....	79
6.2.1	Χορήγηση Φαρμάκων - Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες.....	79
6.2.1.1	Φαρμακοκινητική στην Παχυσαρκία .....	79
6.2.1.2	Δοσολογία Φαρμάκων στην Παχυσαρκία .....	80
6.2.2	Τοποθέτηση του Παχύσαρκου ασθενή στο Χειρουργικό Κρεβάτι.....	81
6.2.3	Monitoring.....	81
6.3	Μετεγχειρητική Διαχείριση.....	82
Κεφάλαιο 7. ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ .....		83
7.1	Μηχανισμοί Πρόκλησης του Βρογχόσπασμου στη Παχυσαρκία .....	83
7.2	Συνήθεις Αιτίες Βρογχόσπασμου .....	85
7.2.1	Βρογχόσπασμος και Άσκηση .....	86
7.3	Συμπτωματολογία του Βρογχόσπασμου .....	86
7.4	Αντιμετώπιση του Βρογχόσπασμου .....	87

7.4.1	Μη Φαρμακευτική Αντιμετώπιση .....	87
7.4.2	Φαρμακευτική Αντιμετώπιση.....	88
7.5	Διεγχειρητικός Βρογχόσπασμος.....	89
7.5.1	Αναγνώριση του Διεγχειρητικού Βρογχόσπασμου .....	89
7.5.2	Αντιμετώπιση του Διεγχειρητικού Βρογχόσπασμου.....	90
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....		91
8.1	Εισαγωγή .....	92
8.1.1	Παχυσαρκία και χειρουργικές επεμβάσεις .....	92
8.1.2	Παχυσαρκία και Υπεραντιδραστικότητα των Αεραγωγών .....	92
8.2	Διατύπωση Επιστημονικής Υπόθεσης - Σκοπός .....	93
8.3	Πλαίσιο Μελέτης.....	94
8.4	Μεθοδολογία .....	94
8.5	Αποτελέσματα .....	98
8.5.1	Δημογραφικά Αποτελέσματα .....	98
8.5.2	Αποτελέσματα Βρογχόσπασμου.....	99
8.5.3	Αποτελέσματα Μεγίστων Πιέσεων .....	100
8.5.4	Αποτελέσματα Μετρήσεων της PaCO <sub>2</sub> .....	101
8.5.5	Αποτελέσματα Μετρήσεων της PaO <sub>2</sub> .....	101
8.5.6	Αποτελέσματα Μεγίστων Πιέσεων και Πιέσεων Οροπεδίου .....	102
8.5.7	Δύσκολη Διασωλήνωση και Βρογχόσπασμος.....	103
8.6	Συζήτηση .....	104
8.7	Συμπέρασμα.....	116
8.8	Περίληψη.....	117
8.8.1	ABSTRACT .....	118
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....		119

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία θεωρείται μια νόσος η οποία αποδίδεται σε διάφορους διαιτητικούς, μεταβολικούς, γενετικούς, πολιτισμικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριακή υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, στεφανιαία νόσο, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, λιπώδη διήθηση του ήπατος, σύνδρομο υποαερισμού, αποφρακτική υπνική άπνοια, κατάθλιψη και ορισμένες μορφές νεοπλασμάτων [10-11]. Η ιδιαιτερότητα του προβλήματος της παχυσαρκίας έγκειται αφενός στο γεγονός ότι αφορά, άνδρες, γυναίκες, παιδιά, όλων σχεδόν των κοινωνικο-οικονομικών τάξεων, δηλαδή ένα πολύ μεγάλο κομμάτι του γενικού πληθυσμού, αφετέρου στο συνεχώς αυξανόμενο οικονομικό κόστος για την παροχή ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης στην κατηγορία αυτή των ασθενών [12].

Οι παχύσαρκοι ασθενείς αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία ασθενών υψηλού κινδύνου, λόγω των υψηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνητότητας που εμφανίζουν οι επεμβάσεις της βαριατρικής χειρουργικής. Ειδικότερα, για τον αναισθησιολόγο η παχυσαρκία εκτός από αίτιο για αυξημένη συχνότητα επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα [4-6], αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μία δύσκολη διασωλήνωση [13], η οποία σε αυτούς τους ασθενείς δύναται να προκαλέσει υποξυγοναιμία και γρηγορότερο αποκορεσμό και έτσι να αυξήσει σημαντικά την νοσηρότητα και τη θνητότητα της γενικής αναισθησίας [14-15], καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη μιας πιο ολοκληρωμένης προεγχειρητικής εκτίμησης του ανώτερου αεραγωγού [16-19]. Επιπρόσθετα, ο αναισθησιολόγος, πέραν των προαναφερθέντων δυσκολιών, κατά τη διαχείριση των Π ασθενών έρχεται αντιμέτωπος και με τα συνοδά νοσήματα της ΝΠ τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών από τα υπόλοιπα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Η διατήρηση της ομοιοστασίας των Π ασθενών στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης απαιτεί από τον αναισθησιολόγο αυξημένη κλινική εμπειρία και διαρκή ετοιμότητα ως προς τη δυνατότητα να ανταποκριθεί άμεσα στις πιθανές επιπλοκές, οι οποίες δύναται να εκδηλωθούν σε οιαδήποτε φάση της περιεγχειρητικής περιόδου.

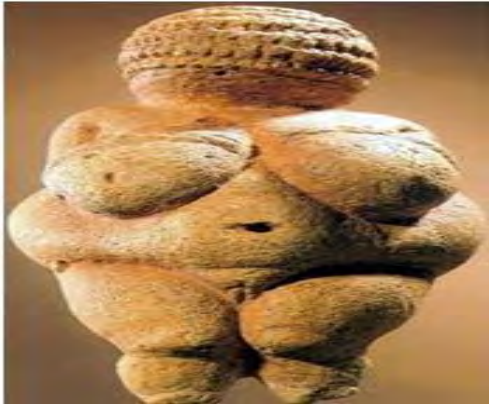
Η διαπίστωση της ανάγκης για χειρουργική αντιμετώπιση της ΝΠ έγινε το 2<sup>ο</sup> μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα. Έκτοτε η βαριατρική χειρουργική αποτελεί μια ενδεδειγμένη θεραπευτική λύση για την απώλεια πλεονάζοντος σωματικού βάρους [20]. Το 1991, το National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel καθόρισε τις ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες θα πρέπει να διενεργούνται οι επεμβάσεις βαριατρικής χειρουργικής. Οι οδηγίες αναφέρουν ότι θα πρέπει να χειρουργούνται αποκλειστικά και μόνο οι ασθενείς ηλικίας >18 ετών με ΔΜΣ >40kg/m<sup>2</sup> ή με ΔΜΣ >35kg/m<sup>2</sup> οι οποίοι παρουσιάζουν συννοσηρότητα.

Η αντιμετώπιση της ΝΠ μέσω της βαριατρικής χειρουργικής τείνει να αποτελεί την μοναδική επιλογή, η οποία δύναται να διατηρήσει μακροχρόνια την απώλεια βάρους. Για το λόγο αυτόν όλο και περισσότεροι Π ασθενείς επιλέγουν αυτή τη μέθοδο θεραπείας [21]. Αν και οι βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις σε Π ασθενείς συνδυάζονται με υψηλά ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών, η αυξανόμενη εμπειρία των χειρουργών σε συνδυασμό με την εξέλιξη της βαριατρικής λαπαροσκοπικής τεχνικής έναντι των ανοικτών επεμβάσεων έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση του χρόνου νοσηλείας, σε ελαχιστοποίηση των ποσοστών διαπύησης τραύματος και μετεγχειρητικών κηλών καθώς και σε μικρότερες επιπτώσεις αναπνευστικών επιπλοκών. Η πραγματική επιτυχία της λαπαροσκοπικής βαριατρικής χειρουργικής, όμως, είναι η ταχύτερη επάνοδος στην καθημερινότητα αυτών των ασθενών, η οποία μάλιστα παρουσιάζεται σαφώς βελτιωμένη, μιας και πλέον έχει τεκμηριωθεί ότι μετά την επιτυχή απώλεια βάρους οι ασθενείς αυτοί σε ένα πολύ μεγάλο ποσοστό απαλλάσσονται από τον σακχαρώδη διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση και από τα υπόλοιπα συνοδά νοσήματα της ΝΠ [22].



## 1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Τα πρώτα αντικειμενικά ευρήματα για την ύπαρξη της παχυσαρκίας τα εντοπίζουμε 23.000 με 25.000 χρόνια πριν, κατά τη παλαιολιθική εποχή. Κατά τις διάφορες ανασκαφές, οι οποίες αφορούν το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, έχει ανευρεθεί ένας σημαντικά μεγάλος αριθμός αγαλμάτων που απεικονίζουν γυναικείες μορφές οι οποίες παρουσιάζονται με στεατοπυγική μορφή, δηλαδή εμφανίζουν κοιλιακή παχυσαρκία έχοντας υπερβολικά μεγάλο στήθος και φαρδιούς γλουτούς (εικόνα 1.1). Τα αγαλματίδια αυτά συνήθως αφορούσαν θεότητες στις οποίες αποδίδονταν η γονιμότητα και η αφθονία της γης.



**Εικόνα 1.1:** Η Αφροδίτη του Willendorf.

Επίσης, ειδώλια με στεατοπυγική μορφή εντοπίζονται και στη νεολιθική εποχή, αλλά και αργότερα μέχρι την εποχή του Χαλκού (μέχρι το 3.000 π.Χ.).

Για τα έτη από το 2.900 έως το 1.500 π.Χ, παρόμοια αγαλματίδια ανευρέθηκαν στην περιοχή της Μεσοποταμίας, στις πυραμίδες των Αιγυπτίων, στην Άπω Ανατολή (Κίνα, Ινδία), αλλά και σε διάφορα ευρήματα τα οποία ανήκανε στον πολιτισμό των Μάγια και των Αζτέκων, καθιστώντας σαφές ότι η παχυσαρκία αποτελούσε ακόμη και σε εκείνο το μακρινό παρελθόν ένα σοβαρό ιατρικό πρόβλημα.

Ο Ιπποκράτης, Έλληνας ιατρός (460-377 π.Χ.) και πατέρας της ιατρικής, διατύπωσε την εξής γνώμη: "η παχυσαρκία δεν είναι απλά μια ασθένεια, αλλά είναι ο προάγγελος άλλων" [23]. Ο Γαληνός, μετέπειτα κατά την διάρκεια των ρωμαϊκών χρόνων, κατέταξε τη νόσο της παχυσαρκίας σε δύο κατηγορίες: μέτρια (moderate) και υπερβολική (immoderate), όπου η πρώτη θεωρείτο φυσιολογική και η δεύτερη νοσογόνος (εικόνα 1.2) [24].



**Εικόνα 1.2:**  
Γαληνός και  
Ιπποκράτης,  
Ιταλική  
τοιχογραφία.

Το 1832, ο Βέλγος Lambert Adolphe Jacques Quetelet, παρουσίασε ως μονάδα μέτρησης και ταξινόμησης της παχυσαρκίας την αναλογία του σωματικού βάρους προς το τετράγωνο του ύψους (ΔΜΣ) και με αυτόν τον τρόπο εισήγαγε την έννοια του "μέσου ανθρώπου". Ο ΔΜΣ ακόμη και μετά από 185 έτη, αποτελεί το σημαντικότερο κριτήριο για την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας τη σημερινή εποχή.

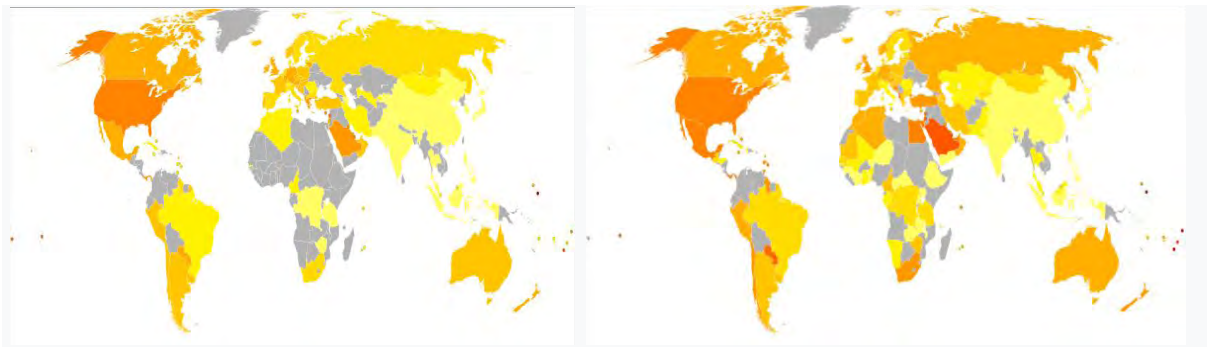
## 1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Με τον όρο παχυσαρκία, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας [WHO (World Health Organization), (ΠΟΥ)], καθορίζεται η παθολογική εκείνη κατάσταση κατά την οποία συντελείται υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους σε όλο το σώμα ή σε ορισμένες περιοχές του, σε βαθμό τέτοιο που να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στον οργανισμό, οδηγώντας στην ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης και την εμφάνιση αυξημένων προβλημάτων υγείας.

## 1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

### 1.3.1 Επιπολασμός της παχυσαρκίας σε παγκόσμιο επίπεδο

Ο ΠΟΥ κατά την ίδρυση του, το έτος 1948, αναγνώρισε και συμπεριέλαβε επίσημα την παχυσαρκία ως νόσο στη Διεθνή Ταξινόμηση των Παθήσεων (International Classification of Diseases). Το 1977 ο ίδιος οργανισμός ανακοινώσε ότι η παχυσαρκία έλαβε διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας [25]. Σύμφωνα με μια μελέτη του ΠΟΥ και της διεθνούς ομάδας μελέτης της παχυσαρκίας (International Obesity Task Force-IOTF) το 2005 υπολογίστηκε ότι >400 εκατομμύρια ενήλικες (9,8%) ήταν παχύσαρκοι παγκοσμίως (εικόνα 1.3), με τις γυναίκες να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά έναντι των αντρών [26].

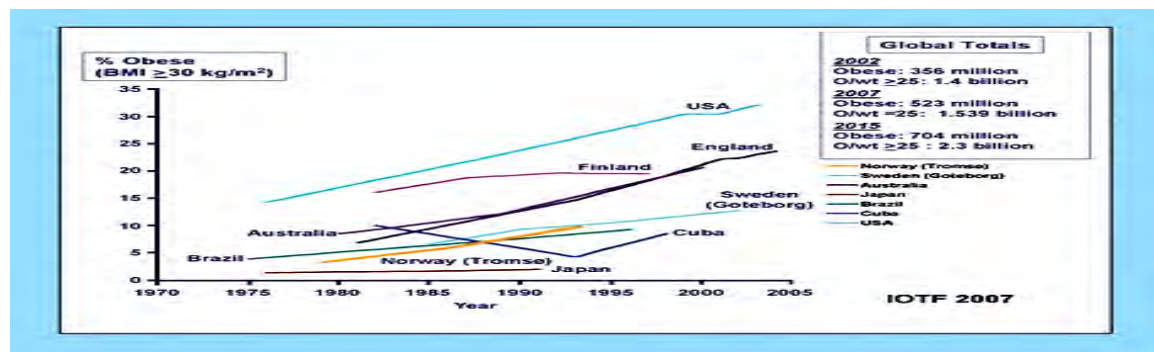


**Εικόνα 1.3:** World obesity prevalence among males (left) and females (right), (% of adult population with en: BMI (Body Mass Index)  $\geq 30\text{kg/m}^2$  per country.

Using data IOTF updated until December 2008.

no data <5% 5-10% 10-15% 15-20% 20-25% 25-30% 30-35% 35-40% 40-45% 45-50% 50-55% >55%

Σύμφωνα με τη μελέτη της IOTF, το 2007, η τάση επιπολασμού της νόσου τείνει να είναι ανοδική, ενώ στην εποχή μας υπάρχουν γύρω στα 704 εκατομμύρια παχύσαρκοι και περίπου 2,3 δισεκατομμύρια υπέρβαροι (διάγραμμα 1.1) [27].

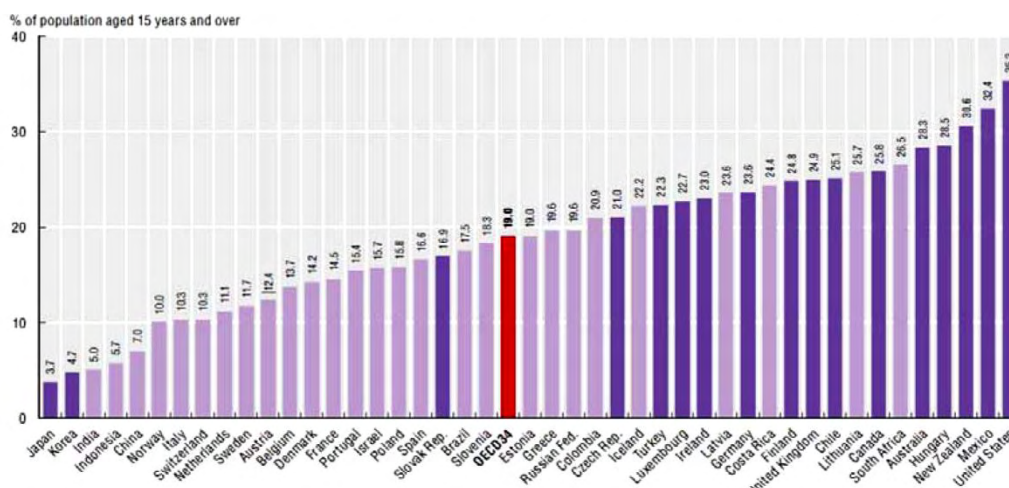


**Διάγραμμα 1.1:** IOTF το 2007 τροποποιημένα κατά James και συν. [27]. Q/wt=υπέρβαροι.

Οι παραπάνω μελέτες επιβεβαιώνονται και από τη τελευταία στατιστική ανάλυση, η οποία πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) το 2016, σύμφωνα με την οποία, αν συνεχιστούν οι τρέχουσες τάσεις, εκτιμάται ότι έως το 2030 το 38% του ενήλικου πληθυσμού στον κόσμο θα είναι υπέρβαρο και ένα άλλο 20% παχύσαρκοι [28].

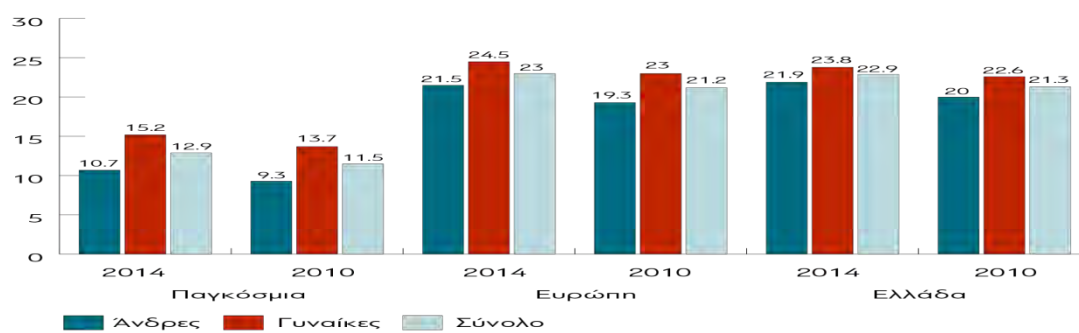
### 1.3.2 Επιπολασμός της παχυσαρκίας στην Ελλάδα

Στη στατιστική μελέτη του ΟΟΣΑ (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης) η οποία δημοσιεύτηκε το 2015, η Ελλάδα το 2013 εμφανίζει στα άτομα ηλικίας άνω των 15 ετών, ποσοστό παχυσαρκίας 19.6% του πληθυσμού. (διάγραμμα 1.2).



**Διάγραμμα 1.2:** Επιπολασμός της παχυσαρκίας ενηλίκων (% του πληθυσμού >15 ετών) για το 2013 (πηγή ΟΟΣΑ 2015).

Στην Ελλάδα για το χρονικό διάστημα 2010-2014, το ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων παρουσίασε ελαφρά άνοδο και συγκεκριμένα από το 21,3% το 2010, στο 22,9% το 2014. Τα ποσοστά παχυσαρκίας τα οποία εμφάνισε ο Ελληνικός πληθυσμός κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο είναι αντίστοιχα με αυτά της υπόλοιπης Ευρώπης, αλλά υψηλότερα (σχεδόν διπλάσια) σε σχέση με τα υπόλοιπα διεθνή δεδομένα (διάγραμμα 1.3) [29, 30].



**Διάγραμμα 1.3:** Μεταβολές στα ποσοστά (%) των παχύσαρκων ενηλίκων σε Παγκόσμιο, Ευρωπαϊκό και Ελληνικό επίπεδο 2010-2015 (πηγή ΠΟΥ 2014-2015).

Σύμφωνα με μελέτη του ΠΟΥ η οποία παρουσιάζει τις μεταβολές στα ποσοστά (%) των παχύσαρκων ενηλίκων για το χρονικό διάστημα 2010-2015 (διάγραμμα 1.3) στην Ελλάδα, την Ευρώπη και σε Παγκόσμιο επίπεδο, στον Ελληνικό πληθυσμό εμφανίζεται ελάττωση στο ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων (41,5% και 17,4% αντίστοιχα). Ο ανδρικός πληθυσμός, οι ηλικιωμένοι, τα άτομα με χαμηλό μορφωτικό κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο έχουν αυξημένες πιθανότητες να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι [31].

Σε μια ακόμη μελέτη, την ΥΔΡΙΑ, η οποία διενεργήθηκε τα έτη 2013-2014 σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα μεγάλο ποσοστό της τάξεως του 70% ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Το υψηλότερο ποσοστό παχύσαρκων διαπιστώθηκε στα νησιά του Αιγαίου και στην Κρήτη (43%), ενώ το χαμηλότερο ποσοστό παρουσίασε η Αττική (30%). Οι άνδρες εμφάνισαν υψηλή συχνότητα υπέρβαρων ατόμων συγκριτικά με τις γυναίκες, οι οποίες εκδήλωσαν υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας. Στους υπέρβαρους άνδρες το μεγαλύτερο ποσοστό αφορούσε άτομα ηλικίας 50-64 ετών, ενώ στις παχύσαρκες γυναίκες το υψηλότερο ποσοστό παρατηρήθηκε σε άτομα ηλικίας 65-79 ετών [32].

## 1.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

### 1.4.1 Ταξινόμηση με βάση την κατανομή του λίπους

α) Κεντρική (ανδροειδής ή σχήματος «μήλου»): Η εναπόθεση του λίπους συντελείται στον κορμό του σώματος (κοιλιά, σπλάχνα).

β) Περιφερική (γυναικοειδής ή σχήματος «αχλαδιού»): Η εναπόθεση του λίπους συντελείται στη περιφέρεια (ισχία, γλουτοί και μηροί).

Έρευνες έχουν καταδείξει ότι άτομα με σώμα «μήλου» (με μεγαλύτερη εναπόθεση λίπους γύρω από τη μέση) αντιμετωπίζουν περισσότερους κινδύνους υγείας, σε σχέση με τα άτομα που έχουν σώμα «αχλαδιού» (μεγαλύτερο βάρος γύρω από τους γοφούς) [33, 34].

### 1.4.2 Ταξινόμηση με βάση την περίμετρο μέσης

Η καταμέτρηση της περιμέτρου πραγματοποιείται περίπου 4 εκατοστά (cm) πάνω από τον αφαλό κατά τη διάρκεια της οποίας το άτομο πρέπει να βρίσκεται σε όρθια θέση και με ελαφρά εκπνοή. Η περίμετρος μέσης καταδεικνύει εάν το πλεονάζον λίπος συσσωρεύεται στην κοιλιακή χώρα, διότι στην περίπτωση αυτή αυξάνεται ο κίνδυνος συννοσηρότητας.

Οι τιμές της περιμέτρου της μέσης που συνδέονται με ελαττωμένους κινδύνους για την υγεία είναι κάτω από 94cm για τους άνδρες και κάτω από 88cm για τις γυναίκες. Περίμετρος μέσης  $\geq 94$ cm για τους άνδρες και  $\geq 80$ cm για τις γυναίκες χρήζει αυξημένη ετοιμότητα για ιατρική αντιμετώπιση, ενώ τιμές  $\geq 102$ cm για τους άνδρες και  $\geq 88$ cm για τις γυναίκες συνεπάγεται ιατρική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας.

Αναλογία ΜΕΣΗΣ–ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ (Waist to Hip Ratio / WHR): Η αναλογία μέσης προς ισχίου (WHR) είναι η αναλογία της περιφέρειας της μέσης με εκείνη των γοφών. Αυτό υπολογίζεται ως μέτρηση μέσης διαιρούμενο με τη μέτρηση ισχίου ( $W \div H$ ). Η περιφέρεια της μέσης θα πρέπει να μετριέται σύμφωνα με το πρωτόκολλο συλλογής δεδομένων του ΠΟΥ [35]. Η περιφέρεια του ισχίου πρέπει να μετριέται γύρω από το ευρύτερο τμήμα των γλουτών, με την ταινία να είναι παράλληλη προς το δάπεδο [36].

Ο WHR εντάσσεται στα αποδεκτά όρια, εφόσον για τους μεν άνδρες είναι  $< 0,85$  για τις δε γυναίκες  $< 0,75$ . Εάν τα όρια του δείκτη WHR βρίσκονται αναμεταξύ, για τους μεν άνδρες από  $> 0,85$  έως  $< 1,0$  και για τις δε γυναίκες από  $> 0,75$  έως  $< 0,85$ , τότε χρήζει αυξημένη ιατρική ετοιμότητα.

Εάν τα όρια του δείκτη WHR βρίσκονται για τους άνδρες  $> 1,0$  και για τις γυναίκες  $> 0,85$ , τότε η παχυσαρκία συνεπάγεται ιατρική αντιμετώπιση (πίνακας 1.1).

	ΦΥΛΟ	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΥΝΟΔΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ	
		ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ	ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟΣ
ΠΕΡΙΜΕΤΡΟΣ ΜΕΣΗΣ	ΑΝΔΡΕΣ	≥94cm	≥102cm
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	≥80cm	≥88cm
WHR	ΑΝΔΡΕΣ	>0,85	>1,0
	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	>0,75	>0,85

**Πίνακας 1.1:** Report of WHO Consultation, Geneva, 2000 [37].

### 1.4.3 Ταξινόμηση της παχυσαρκίας βάση ανθρωπομορφικών παραμέτρων.

Το ιδανικό βάρος σώματος (ΙΒΣ) είναι ο αριθμός των κιλών, που πρέπει να ζυγίζει ένας ενήλικας σε αναλογία με το ύψος, το γένος και την ηλικία του. Ο ορθός τρόπος υπολογισμού του ΙΒΣ αποτέλεσε και εξακολουθεί μέχρι και σήμερα να αποτελεί αντικείμενο διαφωνίας. Πολλοί μαθηματικοί τύποι αναπτύχθηκαν και διάφορες θεωρίες εκφράστηκαν με την πάροδο του χρόνου. Ο στόχος για την ανάπτυξη όλων αυτών των εξισώσεων «ιδανικού» σωματικού βάρους ήταν αρχικά να αποσαφηνιστούν οι όροι «ιδανικό» και «άπαχο» σωματικό βάρος και στην συνέχεια να υπάρξει η πρακτική εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη (φαρμακοκινητική, δοσολογία φαρμάκων κ.α). Το ΙΒΣ είναι διαφορετικό για τον κάθε άνθρωπο και οι παράγοντες που παίζουν το μεγαλύτερο ρόλο σε αυτό είναι το ύψος, το βάρος, το φύλο, η ηλικία, ο σωματότυπος, κ.α. [38].

Οι πιο γνωστές φόρμουλες υπολογισμού του ΙΒΣ είναι οι εξής:

**Φόρμουλα του J. D. Robinson** (1983) [39].

52 κιλά + 1,9 κιλά ανά ίντσα για ύψος πάνω από 5 πόδια (άνδρες).

49 κιλά + 1,7 κιλά ανά ίντσα για ύψος πάνω από 5 πόδια (γυναίκες).

**Φόρμουλα του D. R. Miller** (1983).

56.2 κιλά + 1,41 κιλά ανά ίντσα για ύψος πάνω από 5 πόδια (άνδρες).

53.1 κιλά + 1,36 κιλά ανά ίντσα για ύψος πάνω από 5 πόδια (γυναίκες).

**Φόρμουλα του B. J. Devine** (1974).

50.0 + 2,3 κιλά ανά ίντσα για ύψος πάνω από 5 πόδια (άνδρες).

45.5 + 2,3 κιλά ανά ίντσα για ύψος πάνω από 5 πόδια (γυναίκες).

Εάν πρέπει να γίνει ο ακριβής υπολογισμός του ΙΒΣ με βάση τα εκατοστά, τότε η σχέση του Devine πραγματοποιείται ως εξής:

Για τους άνδρες το ΙΒΣ =  $49,9\text{kg} + 0,89 \text{ kg/cm}$  για  $>152,4\text{cm}$  ύψους

Για τις γυναίκες το ΙΒΣ =  $45,4\text{kg} + 0,89 \text{ kg/cm}$  για  $>152,4\text{cm}$  ύψους.

Για ευνόητους λόγους, οι οποίοι έχουν να κάνουν με τον βαθμό δυσκολίας στον υπολογισμό των παραπάνω μαθηματικών τύπων, στην καθημερινή πράξη το ΙΒΣ υπολογίζεται συνήθως

εφαρμόζοντας τη φόρμουλα του **Broca**, σύμφωνα με την οποία το ΙΒΣ σε κιλά είναι: Για τους άνδρες ΙΒΣ (kg) = ύψος σε cm-100, ενώ για τις γυναίκες ΙΒΣ (kg) = ύψος σε cm-105. Με βάση τη συγκεκριμένη φόρμουλα, το φυσιολογικό βάρος σώματος κυμαίνεται σε ±10% από το ΙΒΣ, ενώ για να θεωρηθεί ένα άτομο παχύσαρκο, το βάρος πρέπει να υπερβαίνει το 120% του ΙΒΣ [40].

#### 1.4.4 Ταξινόμηση με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος

Το 1832 ο αστρονόμος και μαθηματικός Adolphe Quetelet για την κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας εφάρμοσε το μαθηματικό τύπο υπολογισμού του ΔΜΣ (Body Mass Index-BMI), ο οποίος έκτοτε αποτελεί το σημαντικότερο μέτρο ταξινόμησης της παχυσαρκίας για ένα σημαντικό μεγάλο φάσμα κλινικών και επιδημιολογικών μελετών [41]. Η ταξινόμηση της παχυσαρκίας με βάση τον ΔΜΣ (πίνακας 1.2) γίνεται διαιρώντας το βάρος ενός ατόμου με το τετράγωνο του ύψους του:

$$\text{BMI} = \text{Total Body Weight (kg)} / \text{Height}^2 (\text{m}^2).$$

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΥΝΟΛΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ
ΕΛΛΕΙΠΟΒΑΡΗΣ	<18,5	Αυξημένος
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ	18,5-24,9	Μέσος όρος
ΥΠΕΡΒΑΡΟΣ	25-29,9	Αυξημένος
ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΣ: (ΤΥΠΟΣ I)	30-34,9	Υψηλός
ΣΟΒΑΡΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΤΥΠΟΣ II)	35-39,9	Πολύ υψηλός
ΝΟΣΟΓΟΝΟΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ (ΤΥΠΟΣ III)	≥40	Εξαιρετικά υψηλός

Πίνακας 1.2: Ταξινόμηση με βάση το ΔΜΣ (πηγή WHO 2000 p.9).

Με την πάροδο του χρόνου, διάφοροι φορείς έχουν προχωρήσει σε κάποιες τροποποιήσεις στους τύπους που καθόρισε ο ΠΟΥ. Έτσι, οι τύποι II και III έχουν υποστεί περαιτέρω διάσπαση σε υποκατηγορίες, όπου ακόμη και σήμερα οι ακριβείς τιμές εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο διαμάχης. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα η ταξινόμηση της ΝΠ πραγματοποιείται ως εξής [42]:

- ΔΜΣ ≥40 Σοβαρή παχυσαρκίας.
- ΔΜΣ ≥44,9 ή 49,9 Νοσογόνος παχυσαρκία.
- ΔΜΣ ≥50 ή 55 Υπέρ-παχυσαρκία.

Παρόλο που ο ΔΜΣ αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της κατηγοριοποίησης της παχυσαρκίας, θα πρέπει να αναφερθεί ότι υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις κατά τις οποίες η μέτρηση δε θα πρέπει να θεωρείται αξιόπιστη [43].

Οι περιπτώσεις αυτές είναι οι εξής:

- Σε ηλικιωμένα άτομα,  $\geq 65$  ετών, ο συνδυασμός ελάττωσης της μυϊκής μάζας και αύξησης του λιπώδους ιστού μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση του ΔΜΣ.
- Σε αθλητές μπορεί να υπερεκτιμηθεί, διότι έχουν αυξημένο βάρος λόγω της αυξημένης μυϊκής μάζας.
- Ακόμα και σε ένα φυσιολογικό βάρος, όταν το λίπος είναι αυξημένο πάρα τον φυσιολογικό ΔΜΣ, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος νοσηρότητας, όπως διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση.

#### **1.4.5 Ταξινόμηση με βάση την ηλικία.**

Η παχυσαρκία με βάση την ηλικία εντάσσεται σε δύο τύπους: την παιδική ή εφηβική (πρώιμη) και αυτή των ενηλίκων (όψιμη).

Η ηλικία, όμως, από μόνη της δε δύναται να χρησιμοποιηθεί ως ένα ανεξάρτητο κριτήριο, καθώς η άσκηση φυσικής δραστηριότητας είναι πιο σημαντική από την ηλικία του ασθενούς και πολλές φορές αυτοί οι δύο παράγοντες δε «συμβαδίζουν» [44]. Ορισμένοι, μάλιστα, υποστηρίζουν ότι η ηλικία δε θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη, καθώς πρέπει να συνυπολογίζεται τουλάχιστον μαζί με τα άλλα δύο στοιχεία, τα οποία καταμετρούνται, δηλαδή το ύψος και το βάρος του ασθενούς, μιας και αποτελεί μία παράμετρο η οποία δύναται να προσδώσει μια τελείως διαφορετική ιατρική προσέγγιση στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών [45].

## **2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

Η αιτιολογία της παχυσαρκίας είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική, επειδή πλαισιώνεται από περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς και γενετικούς παράγοντες. Σε απλούστερο επίπεδο η παχυσαρκία προκύπτει από ένα μακροπρόθεσμο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο κατά την αλληλεπίδραση της πρόσληψης ενέργειας και της ενεργειακής δαπάνης. Η ταχεία αύξηση της επικράτησης της νοσογόνου παχυσαρκίας, τα τελευταία 20 χρόνια, είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών και πολιτισμικών επιδράσεων και όχι γενετικών παραγόντων [46]. Παρότι, η αιτιολογία της παχυσαρκίας δεν έχει ακόμα πλήρως κατανοηθεί, εντούτοις θεωρείται ότι δημιουργείται ως αποτέλεσμα στα πλαίσια της αλληλεπίδρασης ενός προδιαθεσικού περιβάλλοντος (κακές διατροφικές συνήθειες, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας) και μίας γενετικής ευαισθησίας του ατόμου (γενετικοί, μεταβολικοί, ενδοκρινολογικοί παράγοντες) για υπερβολική αύξηση του σωματικού βάρους [47].

### **2.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

Έχει αποδειχθεί ότι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας είναι ο μικρός αριθμός γευμάτων, η ακανόνιστη πρόσληψη τροφής για μεγάλο χρονικό διάστημα και η λήψη διαφόρων σνακ μεταξύ των γευμάτων. Η διατροφή υψηλής ενέργειας, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και ο καθιστικός τρόπος ζωής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της παχυσαρκίας [48]. Τα διαιτητικά σφάλματα που διαπράττουν οι Π ασθενείς και τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο εκδήλωσης ΝΠ είναι η κατανάλωση προϊόντων υψηλής ενέργειας (κρέας, λίπος) και η χαμηλή πρόσληψη γάλακτος

και γαλακτοκομικών προϊόντων. Με άλλα λόγια, ο συνδυασμός μεγάλων ποσοτήτων τροφής υψηλής ενέργειας με προϊόντα χαμηλής θρεπτικής αξίας μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΝΠ. Οι Π ασθενείς, ακόμη και μετά από μία βariatρική επέμβαση, χρειάζεται να ακολουθούν δίαιτα με υγιεινές διατροφικές συνήθειες, ώστε να επιτευχθεί η μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας σωματικού βάρους [49].

Τουλάχιστον τα δύο τρίτα των ενηλίκων στις χώρες της ΕΕ φαίνεται να μην προσεγγίζουν τα συνιστώμενα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, κυρίως επειδή το φυσικό περιβάλλον αποθαρρύνει όλο και περισσότερο την φυσική άσκηση των ανθρώπων. Η αλλοίωση του φυσικού τρόπου ζωής περιλαμβάνει τη στέγαση, τους χώρους εργασίας, τα σχολεία, καθώς και τους χώρους αναψυχής [50]. Δεδομένου ότι τόσο η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη όσο και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα συμβάλλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους, είναι συχνά δύσκολο να προσδιοριστεί εάν η υπερβολική πρόσληψη ή η σωματική αδράνεια αποτελούν ξεχωριστό παράγοντα πρόκλησης της παχυσαρκίας ενός ατόμου ή μιας κοινωνίας. Ο ισχυρισμός ότι η κακή διατροφή από μόνη της ή ότι μόνο η καθιστική συμπεριφορά είναι επιλεκτικά υπεύθυνη για την επιβάρυνση της υγείας μιας χώρας είναι ακατάλληλος. Συνεπώς, και οι δύο είναι ανάγκη να λαμβάνονται υπόψη και να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα [51].

## 2.2 ΠΟΛΙΤΙΣΜΙΚΟΙ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Πολλές απόψεις έχουν προταθεί για την εξήγηση της σχέσης μεταξύ ΔΜΣ και κοινωνικής τάξης. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης, το 1989, απέδειξαν ότι οι γυναίκες κάτοικοι των αναπτυσσόμενων κρατών, οι οποίες εντάσσονταν σε ανώτερη κοινωνική τάξη, παρουσίαζαν μικρότερα ποσοστά κινδύνου εκδήλωσης παχυσαρκίας. Στην ίδια μελέτη στους άντρες, οι οποίοι εντάσσονταν σε διαφορετική κοινωνική τάξη, δεν παρατηρήθηκαν ποσοστά με αξιοσημείωτες στατιστικές διαφορές [52]. Σε μία άλλη μελέτη, το 2004, στις εύπορες κοινωνίες, αναδεικνύεται μια αντίστροφη σχέση μεταξύ πλεονάζοντος σωματικού βάρους και κοινωνικοοικονομικής θέσης. Η παχυσαρκία συνδέεται σαφώς με χαμηλό εισόδημα, ιδίως μεταξύ των γυναικών [53]. Σε επίπεδο κοινωνικών δεσμών, σε έρευνα του 2007, η παχυσαρκία φαίνεται να διαδίδεται μέσω ομάδων με κοινό βιολογικό υπόβαθρο. Για την ακρίβεια, οι πιθανότητες ενός ατόμου να γίνει Π αυξήθηκαν κατά 57%, εάν είχε έναν φίλο που έγινε παχύσαρκος σε ένα δεδομένο χρονικό διάστημα. Μεταξύ ενήλικων αδελφών, εάν ένας αδελφός γινόταν παχύσαρκος, η πιθανότητα να γινόταν κι ο άλλος παχύσαρκος αυξήθηκε κατά 40%. Εάν ένας σύζυγος έγινε παχύσαρκος, η πιθανότητα ο άλλος σύζυγος να γίνει παχύσαρκος αυξήθηκε κατά 37%. Αυτές οι επιπτώσεις δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ γειτόνων στην άμεση γεωγραφική περιοχή. Τα άτομα ίδιου φύλου είχαν σχετικά μεγαλύτερη επιρροή μεταξύ τους από εκείνα του αντίθετου φύλου [54]. Σε επίπεδο παγκόσμιου πληθυσμού, η σχέση μεταξύ του επιπέδου διαβίωσης και του ΔΜΣ διαφέρει. Σε μια μελέτη, τα αποτελέσματα της οποίας παρουσιάστηκαν το 2007, διαπιστώθηκε το γεγονός ότι στις αναπτυσσόμενες κοινωνίες οι κάτοικοι έχουν την οικονομική ευχέρεια να προμηθεύονται τροφές υψηλής διατροφικής αξίας και υψηλότερο κίνητρο για διατήρηση αδύναμης σιλουέτας στο πλαίσιο της μεγάλης κοινωνικής πίεσης που τους ασκείται. Το εύρημα αυτό ερμηνεύεται υπό το πρίσμα των τάσεων που σχετίζονται με την παγκοσμιοποίηση. Στις υποανάπτυκτες κοινωνίες η περιορισμένη οικονομική ευχέρεια για την αγορά τροφής υψηλής διατροφικής αξίας και οι ανάγκες στην αγορά εργασίας σύμφωνα με τις οποίες προτιμούνται τα άτομα με αυξημένη σωματική διάπλαση για χειρονακτική δουλειά, θεωρούνται ότι είναι οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας [55].



Τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών υπογραμμίζουν την άποψη της παχυσαρκίας ως κοινωνικού φαινομένου, για το οποίο η κατάλληλη δράση περιλαμβάνει τη στόχευση οικονομικών, κοινωνικών και πολιτιστικών παραγόντων.

### 2.3 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Σε μια μελέτη μεταξύ διάφορων πληθυσμών, το 2007, τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το ποσοστό της παχυσαρκίας το οποίο συσχετίζεται με τους κληρονομικούς φαινοτύπους κυμαίνεται από 6-85% [56]. Σε άλλες μελέτες, οι οποίες επικεντρώθηκαν κυρίως στην κληρονομικότητα και λιγότερο στα γονίδια, διαπιστώθηκε ότι το 80% των παχύσαρκων παιδιών είχαν παχύσαρκο τουλάχιστον έναν από τους δύο γονείς σε αντίθεση με τα παιδιά γονέων με κανονικό βάρος, τα οποία εκδήλωσαν παχυσαρκία σε ποσοστό <10% [57]. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με διάφορα γενετικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Prader-Willi, Bardet-Biedl, και Cohen [58].

Οι γνώσεις μας σχετικά με το ρόλο των γονιδίων στην αιτιοπαθογένεια της παχυσαρκίας υπήρξε αξιοσημείωτη τα τελευταία χρόνια. Πιο συγκεκριμένα έως το 2001, μόνο 6 γονίδια πρόκλησης μονογονιδιακών μορφών ΝΠ είχαν ταυτοποιηθεί και κανένα για πολυγονιδιακές μορφές. Από το 2007 και μετέπειτα, οι τεχνολογίες ανάλυσης της αλληλουχίας του DNA επέφεραν την επανάσταση στη γενετική προσέγγιση της παχυσαρκίας. Σήμερα είναι γνωστό ότι 8 γονίδια και το έλλειμμα 16p11.2 εμπλέκονται σε μεντελικές μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας και επίσης 61 πολυμορφισμοί SNPs σε 58 γονίδια σχετίζονται ισχυρά με την πολυγονιδιακή παχυσαρκία [59]. Επιπλέον, υπάρχουν 4 γονίδια (MC4R, PCSK1, BDNF και POMC), τα οποία εμπλέκονται και στις δύο μορφές ΝΠ, και ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια.

Οι μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας εκδηλώνονται περίπου στο 5-10% επί του γενικού συνόλου και αποδίδονται στη μετάλλαξη μεμονωμένων γονιδίων που δρουν στον άξονα λεπτίνης-μελανοκορτίνης του υποθαλάμου, τα οποία έχουν ως κύρια λειτουργία τη ρύθμιση πρόσληψης τροφής. Η μονογονιδιακή παχυσαρκία υπόκειται στους νόμους του Μέντελ και αφορά σοβαρές μορφές της νόσου, οι οποίες εκδηλώνονται σε παιδική ηλικία με πληθώρα αναπτυξιακών και ενδοκρινολογικών διαταραχών. Από τα γονίδια τα οποία διαμεσολαβούν, τα γονίδια από τα οποία κωδικοποιούνται η λεπτίνη (LEP) και ο υποδοχέας της λεπτίνης (LEPR) διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο, εφόσον η πλήρης απενεργοποίησή τους οδηγεί σε πρόωμη έναρξη της παχυσαρκίας [60]. Εκτός των συγκεκριμένων δύο γονιδίων άλλα γονίδια τα οποία εμπλέκονται είναι η προ-οπιομελανοκορτίνη (POMC), η κονβερτάση 1 της προ-ορμόνης (PCSK1), ο υποδοχέας 4 της μελανοκορτίνης (MC4R), το γονίδιο SIM1 (single-minded homolog 1, ομόλογο ως προς το γονίδιο sim της *Drosophila*) και ο υποδοχέας του TrkB, που κωδικοποιείται από το γονίδιο του νευροτροφικού υποδοχέα τυροσινικής κινάσης τύπου 2 (NTRK2), (πίνακας 1.3).

Στις πολυγονιδιακές μορφές, το γονίδιο FTO, θεωρείται μέχρι και σήμερα το πιο ισχυρά συσχετιζόμενο με την παχυσαρκία γονίδιο. Βιοπληροφορική ανάλυση και *in vitro* μελέτες ανάδειξαν ότι πρόκειται για μια απομεθυλάση του DNA. Το γονίδιο FTO εκφράζεται στην υποθαλαμική περιοχή του εγκεφάλου, μετέχει σε μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και δρα ως μεταγραφικός συνενεργοποιητής. Πλήρης ανεπάρκεια στην παραγωγή FTO έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση θανατογόνου συνδρόμου, με κύριο γνώρισμα τις αναπτυξιακές ανωμαλίες. Η συσχέτιση του γονιδίου FTO με την παχυσαρκία έχει επιβεβαιωθεί, (αυξάνει τον ΔΜΣ κατά 0,26-0,66kg/m<sup>2</sup> ή 0,84-2,1kg για ένα ενήλικο άτομο ύψους 1,80m) τόσο σε πληθυσμούς της Ευρώπης, όπου οι ομόζυγοι φορείς ζύγιζαν 3kg περισσότερο και είχαν κατά 1,67 φορές αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης παχυσαρκίας σε σχέση με τους μη-φορείς, όσο

και σε πληθυσμούς της Ασίας και της Αμερικής [60]. Εκτός από το γονίδιο FTO, ισχυρά σήματα συσχέτισης με την παχυσαρκία εντοπίστηκαν σε περιοχές κοντά στα γονίδια MC4R και TMEM18. Ο πολυμορφισμός rs17782313 του γονιδίου MC4R αυξάνει τον ΔΜΣ κατά 0,20kg/m<sup>2</sup> [61], ενώ ο πολυμορφισμός rs6548238 του γονιδίου TMEM18 κατά 0,26kg/m<sup>2</sup> [62].

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ	ΕΝΑΡΞΗ
Λεπτίνη (LEP)	Ομόζυγη Μετάλλαξη	πρώτες μέρες ζωής
Υποδοχέας Λεπτίνης (LEPR)	Ομόζυγη Μετάλλαξη	πρώτες μέρες ζωής
Προ- οπιομελανοκορτίνη (POMC)	Ομόζυγη Μετάλλαξη ή συνδυασμός ετερόζυγων μεταλλάξεων	πρώτους μήνες ζωής
Κουβερτάση 1 της προ-ορμόνης (PCSK1)	Ομόζυγη Μετάλλαξη ή συνδυασμός ετερόζυγων μεταλλάξεων	παιδική ηλικία
SIM1(single minded homolog 1; ομόλογο ως προς το γονίδιο sim της Drosophila	Μετατόπιση μεταξύ του χρωμοσώματος 1p22.1 και 6q16.2 στο γονίδιο SIM 1	παιδική ηλικία
NTRK2 (neurotrophic tyrosine receptor kinase t/2)	Εξ αρχής ετερόζυγη μετάλλαξη	πρώτους μήνες ζωής
Υποδοχέας 4 της μελανοκορτίνης (MC4R)	Ομόζυγη Μετάλλαξη ή συνδυασμός ετερόζυγων μεταλλάξεων	πρώιμη έναρξη

**Πίνακας 1.3:** Γονίδια και μονογονιδιακή παχυσαρκία (Huvenne and Dubern, 2014)

Η διερεύνηση της συνεισφοράς των γονιδίων στην εκδήλωση παχυσαρκίας προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα, γιατί μελλοντικά θα μπορεί να συμβάλει: α) στη διεύρυνση της γνώσης των μηχανισμών πρόκλησης της παχυσαρκίας, β) στην έγκαιρη διάγνωση ατόμων με υψηλή προδιάθεση για εκδήλωση της νόσου, γ) στην εξατομικευμένη ιατρική αντιμετώπιση των παχύσαρκων ατόμων.

## 2.4 ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΙΣΟΖΥΓΙΟ

Στο ενεργειακό ισοζύγιο αντικατοπτρίζεται το αποτέλεσμα της λήψης ενέργειας που επιτυγχάνεται διαμέσου της τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας για τη διατήρηση στη ζωή. Το αποτέλεσμα αυτό καθορίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες: το βασικό μεταβολικό ρυθμό (η στοιχειώδη ενέργεια για την ύπαρξη στη ζωή), τη θερμογένεση (η αναγκαία ενέργεια για την πέψη και απορρόφηση) και την ενέργεια που καταναλώνουμε, λόγω φυσικής δραστηριότητας. Από αυτούς τους τρεις παράγοντες ο βασικός μεταβολισμός ενοχοποιείται για το 60-70%, η θερμογένεση για το 10% και η φυσική δραστηριότητα για το 20-30% της ενεργειακής κατανάλωσης [63].

Ένα θετικό ενεργειακό ισοζύγιο συνεπάγεται ότι η προσλαμβανόμενη ενέργεια υπερέχει αυτής που καταναλώνουμε, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους. Αν το ισοζύγιο είναι αρνητικό, δηλαδή η κατανάλωση ενέργειας ξεπερνάει την πρόσληψη, τότε οδηγούμαστε σε απώλεια σωματικού βάρους, ενώ ένα μηδενικό ενεργειακό ισοζύγιο σημαίνει διατήρηση του βάρους. Ο εγκέφαλος αποτελεί το κυρίαρχο όργανο ελέγχου και διατήρησης του ενεργειακού ισοζυγίου. Η ρύθμιση της πρόσληψης πραγματοποιείται στον υποθάλαμο μέσω της συνεχούς αλληλενέργειας του κέντρου κορεσμού στον μεσοκοιλιακό πυρήνα και του κέντρου σίτισης στον πλάγιο πυρήνα του υποθαλάμου [64].

## 2.5 ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η παχυσαρκία συνδέεται με αρκετές ενδοκρινικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων των κοινών, όπως ο υποθυρεοειδισμός και το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, αλλά και με πιο σπάνιες μορφές, όπως το σύνδρομο Cushing και οι υποθαλαμικές διαταραχές [65]. Οι μηχανισμοί για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας ποικίλλουν ανάλογα με την ενδοκρινική κατάσταση. Πιο αναλυτικά, ο υποθυρεοειδισμός φαίνεται ότι συνδέεται με τη συσσώρευση υαλουρονικού οξέος μέσα σε διάφορους ιστούς, επιπρόσθετη κατακράτηση υγρών λόγω μειωμένης καρδιακής παροχής και μειωμένη θερμογένεση. Η παθοφυσιολογία της ΝΠ που σχετίζεται με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών παραμένει σύνθετη, καθώς η ίδια η παχυσαρκία μπορεί ταυτόχρονα να είναι η αιτία του συνδρόμου στο οποίο περίπου το 50% των γυναικών είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο [65, 66]. Στο σύνδρομο Cushing, εκτός από την αυξημένη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, η αλληλεπίδραση το θυρεοειδή αδένου με τις αυξητικές ορμόνες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της νόσου [65].

Στα παιδιά η πρόωμη παχυσαρκία φαίνεται να συσχετίζεται με ορισμένες ενδοκρινικές διαταραχές, όπως οι χωροταξικές εξεργασίες του υποθαλάμου, η έλλειψη (GH) αυξητικής ορμόνης και ο ψευδής υπο-παραθυρεοειδισμός. Πιο αναλυτικά, η εξεργασία στον υποθάλαμο αν διήθει τον παρακοιλιακό πυρήνα, προκαλεί υπερφαγία, ενώ αν διηθεί τον μεσοκοιλιακό πυρήνα, προκαλεί παχυσαρκία, άνευ υπερφαγία [67]. Η ανεπάρκεια της GH προκαλεί άμεσα την αύξηση σπλαχνικού του λίπους [68]. Ο ψευδοϋποπαραθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται, ως κλινική οντότητα, από την αντίσταση στη δράση της παραθορμόνης (PTH). Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν υπασβεστιαμία, υποδόριες επασβεστώσεις, οστικές ανωμαλίες και χαμηλό ανάστημα.

## 2.6 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ορισμένες κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων φαίνεται να ευθύνονται για πρόκληση παχυσαρκίας. Στα φάρμακα αυτά συγκαταλέγονται τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιδιαβητικά, τα αντισυλληπτικά και η στεροειδή κορτιζόνη. Τα αντικαταθλιπτικά διεγείρουν τα κέντρα του εγκέφαλου που σχετίζονται με την πείνα, ενώ τα αντισυλληπτικά και η κορτιζόνη δρουν μέσω της κατακράτησης υγρών. Η νικοτίνη αποτελεί ισχυρό κατασταλτικό παράγοντα της όρεξης. Οι Gruber και Frakes, το 2006, διαπίστωσαν σε έρευνα τους ότι στα αρχικά στάδια διακοπής του καπνίσματος παρατηρείται αύξηση σωματικού βάρους 2-5kg, η οποία αποδίδεται στην αναδιάταξη του βασικού μεταβολισμού. Η αύξηση της ηλικίας συνδέεται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η αιτία είναι ότι ο ανθρώπινος οργανισμός μεγαλώνοντας περιορίζει τη φυσική του δραστηριότητα, ενώ ο βασικός μεταβολισμός μειώνεται. Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η ελάττωση της μυϊκής μάζας και η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους. Αν και δεν έχει διευκρινιστεί η ακριβής επίδραση τους στην εμφάνιση παχυσαρκίας, η εγκυμοσύνη σε προχωρημένη ηλικία και η διασταύρωση

ατόμων με χαρακτηριστικά παχυσαρκίας (Π γονείς) φαίνεται να αποτελούν παράγοντες εκδήλωσης παιδικής παχυσαρκίας [69].

### **3. ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ – ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ**

Η παχυσαρκία προκαλεί αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης πολλών σωματικών και ψυχικών παθήσεων. Τα συνοδά αυτά νοσήματα (συννοσηρότητες) εκδηλώνονται συνήθως μέσω ενός συνδυασμού προβλημάτων υγείας, όπως οι μεταβολικές διαταραχές, (αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και δυσλιπιδαιμία), τα προβλήματα από το πεπτικό σύστημα (λιπώδης διήθηση του ήπατος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση), το αναπνευστικό (αποφρακτική άπνοια ύπνου, βρογχικό άσθμα), το μυοσκελετικό σύστημα (οστεοαρθρίτιδα, ραιβοποδία), ορμονικές διαταραχές (σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών) και ψυχοκοινωνικά προβλήματα (κατάθλιψη) [70, 71]. Η αυξανόμενη πληθυσμιακή τάση υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών είχε ως αποτέλεσμα ένα πλήθος συννοσηροτήτων το οποίο εκδηλωνόταν μόνο σε Π ενήλικες, να εμφανίζεται πλέον ακόμη και στην παιδική ή εφηβική ηλικία [72]. Επίσης, έχει διαπιστωθεί σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφάνισης πρόωρης θνητότητας στην ενήλικη ζωή που σχετίζεται με την παιδική και εφηβική (πρώιμη) παχυσαρκία [73]. Η παιδική και εφηβική παχυσαρκία συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις στην ενήλικη ζωή (υπέρταση, ισχαιμική καρδιακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο) [74]. Αποτελεί πλέον γεγονός ότι παιδιά ή έφηβοι οι οποίοι υπήρξαν Π για μεγάλο χρονικό διάστημα στη ζωή τους, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν συννοσηρότητα κατά την ενήλικη ζωή [75]. Η σοβαρότητα της πρώιμης παχυσαρκίας συνδέεται ανάλογα με πρόωρη θνητότητα, λόγω των αυξημένων καρδιαγγειακών επεισοδίων [76]. Η ΝΠ, παγκοσμίως, θεωρείται μια αποτρέψιμη αιτία θανάτου [77]. Στις ΗΠΑ η ΝΠ ετησίως προκαλεί 280.000 έως 325.000 θανάτους [78], ενώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση το ετήσιο ποσοστό θανάτων ανέρχεται στο 7,7% του πληθυσμού [79, 80]. Σε διάφορες δημοσιευμένες μελέτες η εμφάνιση της ΝΠ έχει συνδεθεί με ελάττωση του προσδόκιμου ζωής κατά 4-7 έτη [80], ένας ΔΜΣ 30-35kg/m<sup>2</sup> ευθύνεται για τη μείωση στο προσδόκιμο ζωής κατά 2-4 έτη, ενώ ΔΜΣ >40kg/m<sup>2</sup> οδήγησε σε μείωση κατά 10 έτη [77].

### **4. ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ**

Οι εκδήλωση των συννοσηροτήτων καθώς και η σοβαρότητα της κλινικής τους εμφάνισης από τα διάφορα όργανα και συστήματα του οργανισμού καθορίζονται από την εκάστοτε μορφή εκδήλωσης της νόσου. Η βαρύτητα των επιπτώσεων συνδέεται με τον χρόνο έναρξης της παχυσαρκίας και με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε Π ατόμου (ΔΜΣ, περίμετρο μέσης, σημείο εναπόθεσης του λίπους).

#### **4.1 ΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι επιδεινώνει την πορεία πολλών πρωτοπαθών νεφρικών ασθενειών, όπως οι σπειραματονεφρίτιδες. Η μικρολευκωματινουρία, η πρωτεϊνουρία, η υπερδιήθηση και η εξασθενημένη νεφρική λειτουργία σχετίζονται με την παχυσαρκία [81]. Μελέτες συνδέουν τη ΝΠ με αυξημένη νεφρική ροή πλάσματος (RPF) και αυξημένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR). Σε μία μελέτη, σε ομάδα Π ασθενών η GFR (145 +/- 14ml/min) και το RPF (803 +/- 39ml/min) υπερέβησαν την τιμή ελέγχου κατά 61% (90 +/- 5ml/min, p = 0.001) και 32% (610 +/- 41ml/min, p <0,005), αντίστοιχα [82]. Σε άλλη μελέτη μεταξύ 12 Π ασθενών και 9 υγιών ατόμων (ομάδα ελέγχου), στην ομάδα των Π ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η νεφρική ροή πλάσματος υπερέβησαν την τιμή ελέγχου κατά

51 και 31% αντίστοιχα [83]. Τα αποτελέσματα των συγκεκριμένων μελετών αποδόθηκαν στο συγκεκριμένο νεφρικό αιμοδυναμικό προφίλ, το οποίο εμφανίζουν οι Π ασθενείς. Αυτό το νεφρικό αιμοδυναμικό προφίλ, με τη πειραματική υπέρταση, μοιάζει με το πρότυπο υπερδιήθησης στον διαβήτη και επομένως θεωρείται ότι αποτελεί παθογόνο παράγοντα σε νεφρική βλάβη [84]. Χαρακτηριστικό επίσης είναι ότι η συσχετιζόμενη με την παχυσαρκία πειραματική υπερδιήθηση βελτιώθηκε μετά την απώλεια βάρους. Η βελτίωση της υπερδιήθησης μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση πειραματικής νόσου που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Η πειραματοπάθεια που σχετίζεται με την παχυσαρκία [Obesity-related glomerulopathy (ORG)] είναι μια σημαντική επιπλοκή της παχυσαρκίας. Είναι μια διαρκώς αυξανόμενη κατάσταση που αναπτύσσεται στις κατηγορίες I και II καθώς και στην παθολογική κατηγορίας III παχυσαρκία. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός της πειραματικής βλάβης στην ORG δεν είναι πλήρως κατανοητός. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε δείγματα νεφρικής βιοψίας τα οποία ελήφθησαν από ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από ORG διερευνήθηκε το προφίλ γονιδιακής έκφρασης χρησιμοποιώντας τεχνική μικροανίχνευσης συνδυασμένη με ανάλυση Affymetrix microarray. Τα αποτελέσματα υποψηφίων γονιδίων που σχετίζονται με ORG επιβεβαιώθηκαν περαιτέρω με ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο και χρώση ανοσοϊστοχημείας. Τα γονίδια που σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων, τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες και την αντίσταση στην ινσουλίνη ήταν οι πιο υπογραμμισμένες υποομάδες που άλλαξαν σημαντικά τα προφίλ έκφρασης των πειραματικών γονιδίων των ασθενών με ORG, σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα επίπεδα έκφρασης αρκετών βασικών γονιδίων, τα οποία σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων, αυξήθηκαν πάνω από 2 φορές, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας, της πρωτεΐνης δέσμευσης λιπαρών οξέων 3 και της πρωτεΐνης σύνδεσης της ρυθμιστικής στοιβάδας της στερόλης 1 [85]. Τυπικά εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία, αλλά στερείται των υπολοίπων κλινικών εκδηλώσεων του νεφρωσικού συνδρόμου (υπολευκωματιναιμία και οίδημα). Διακρίνεται από το I-FSGS [idiopathic Focal segmental glomerulosclerosis (I-FSGS)] με πιο καλοήγη πορεία και βραδύτερη πρόοδο στη νεφρική ανεπάρκεια. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της ORG περιλαμβάνουν τη συνεπή παρουσία της πειραματικής σκλήρυνσης [86].

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και άλλων συννοσηρότητων. Ερευνητές στις ΗΠΑ, εξέτασαν τη σχέση μεταξύ του ΔΜΣ και της νεφρικής λειτουργίας. Στα πλαίσια της έρευνας 320.252 ενήλικα μέλη προσφέρθηκαν εθελοντικά για τη διενέργεια των ιατρικών εξετάσεων μεταξύ 1964 και 1985. Σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικό βάρος (ΔΜΣ 18,5 έως 24,9kg/m<sup>2</sup>), ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος για ESRD ήταν 1,87 (95% CI, 1,64 έως 2,14) για όσους ήταν υπέρβαροι (ΔΜΣ, 25,0 έως 29,9kg/m<sup>2</sup>), 3,57 (CI, 3,05 έως 4,18) για εκείνους με παχυσαρκία κατηγορίας I (ΔΜΣ, 30,0 έως 34,9kg/m<sup>2</sup>), 6,12 (CI, 4,97 έως 7,54) και 7,07 (CI, 5,37 έως 9,31) για εκείνους με εξαιρετική παχυσαρκία (ΔΜΣ ≥40kg/m<sup>2</sup>). Το μέγεθος του ΔΜΣ αποδείχθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτης για ESRD [87].

## 4.2 ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### 4.2.1 Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για τη συσχέτιση μεταξύ ΓΟΠ και ΔΜΣ περιλαμβάνουν:

(α) την αυξημένη συχνότητα διαφραγματοκήλης, η οποία έχει αίτιο την παχυσαρκία,  
(β) τη συσσώρευση σπλαχνικού λίπους, η οποία οδηγεί σε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης και κατά συνέπεια σε ανάλογη αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης με αποτέλεσμα την ανεπάρκεια του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα (ΚΟΣ)  
και (γ) την καθυστερημένη γαστρική κένωση, λόγω λήψης μεγάλων γευμάτων πλούσια σε θερμίδες.

Σε επιδημιολογική μελέτη το 2005 μεταξύ 453 εθελοντών η επίπτωση της ΓΟΠ αυξήθηκε από το 17,6% στους μη Π ασθενείς, στο 27,9% σε υπέρβαρους ασθενείς και στο 34,6% σε Π ασθενείς [88]. Το 2006 μελέτη σε 10.545 γυναίκες απέδειξε ότι ο ΔΜΣ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για την εμφάνιση ΓΟΠ [89]. Σε μια άλλη μελέτη, η οποία δημοσιεύτηκε το 2006 και αφορούσε 285 ασθενείς, αποδείχτηκε ότι ο υψηλός ΔΜΣ και η μεγάλη περίμετρος μέσης συνδέονται με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαφραγματοκήλης και με υψηλότερη διαφορά πίεσης μεταξύ στόμαχου και οισοφάγου [90].

#### **4.2.2 Λιπώδης διήθηση Ήπατος - Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα**

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος [Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)], ή απλή στεάτωση ή λιπώδες ήπαρ, αποτελεί τη συχνότερη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας επηρεάζοντας μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού. Η NAFLD ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους υπό μορφή φυσαλίδων μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων σε αναλογία πάνω από 5-10% του βάρους του ήπατος [91]. Η NAFLD αποτελεί την πιο συχνή μορφή ηπατοπάθειας στις ΗΠΑ [92]. Στον γενικό πληθυσμό η συχνότητα της NAFLD είναι της τάξης του 15-25%, ενώ σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II 35-75% και σε άτομα Π προσεγγίζει το 70-90% [93, 94]. Η παχυσαρκία κεντρικού τύπου φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση NAFLD. Μελέτες έδειξαν ότι σχετίζεται θετικά με τον ΔΜΣ και την περίμετρο μέσης [95]. Άλλο ένα στοιχείο είναι ότι η NAFLD αποτελεί την κυριότερη αιτία ηπατικής διαταραχής σε παιδιά, γεγονός που συμβαδίζει με την αύξηση της παχυσαρκίας στον πληθυσμό αυτό [96]. Κλινικά ένα μεγάλο ποσοστό περίπου 75% των ασθενών παραμένουν ασυμπτωματικοί. Οι περισσότεροι αναφέρουν διάχυτη κοιλιακή δυσφορία και άτυπο άλγος στο δεξιό υποχόνδριο. Από την αντικειμενική εξέταση η παρουσία κυρίως της παχυσαρκίας και της ασυμπτωματικής ηπατομεγαλίας αποτελούν τα κύρια ευρήματα. Εργαστηριακά δύναται να υπάρχει άνοδος των ηπατικών ενζύμων και της αλκαλικής φωσφατάσης κατά 2-3 περισσότερο σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές αλλά σε ένα ποσοστό έως και 50% μπορεί οι τιμές να παραμείνουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Στον απεικονιστικό έλεγχο παρατηρείται η εικόνα της λιπώδους διήθησης του ήπατος [93, 94].

#### **4.2.3 Χολολιθίαση**

Η παχυσαρκία θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που συνδέονται με τη νόσο της χολολιθίασης, κυρίως λόγω του αυξημένου επιπολασμού της παγκοσμίως [97]. Η ασθένεια των χολόλιθων στην παιδική ηλικία, θεωρείται σπάνια, όμως αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο με παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, όπως στους ενήλικες, ιδιαίτερα την παχυσαρκία [98]. Η παιδική και εφηβική παχυσαρκία αποτελεί το κυριότερο αίτιο ανάπτυξης χολόλιθων κατά την εφηβική ηλικία [99].

Η κοιλιακή παχυσαρκία με αυξημένη αναλογία περιφέρειας μέσης/ισχίων, εμφανίζεται να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι η παχυσαρκία λειτουργεί μέσω μεταβολικών ανωμαλιών που έχουν σχέση με αυτό, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία, δεδομένου ότι αυτές οι ανωμαλίες συνδέονται

περισσότερο με την κοιλιακή παρά με την γενική παχυσαρκία [100]. Σε μία μεγάλη μελέτη από το 1980 έως το 1988 που αφορούσε 90.302 γυναίκες, ηλικίας 34-59 ετών, εκείνες με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 32\text{kg/m}^2$  ήταν έξι φορές πιο πιθανό να υποφέρουν από συμπτωματική χολολιθίαση συγκριτικά με τις γυναίκες με φυσιολογικό  $\Delta\text{ΜΣ}$ . Οι γυναίκες με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 45\text{kg/m}^2$  ήταν επτά φορές πιο πιθανό να έχουν χολόλιθους [101]. Σε άλλη ανασκόπηση, σε 7.182 ασθενείς καταλήξανε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος της συμπτωματικής χολολιθίασης αυξάνεται με κάθε αύξηση του  $\Delta\text{ΜΣ}$  και επιπλέον στις γυναίκες αυξάνεται καθώς η ηλικία προχωρά [102].

Στην ανάπτυξη χολόλιθων σε Π ασθενείς είναι πιθανό να εμπλέκονται διάφοροι μηχανισμοί. Ένας μηχανισμός είναι η υπερέκκριση της χοληστερόλης στη χολή στα παχύσαρκα άτομα. Έχει αποδειχθεί ότι άτομα με αυξημένο  $\Delta\text{ΜΣ}$  εμφανίζουν περισσότερη κατακρήμνιση χοληστερόλης στη χολή. Η ανάπτυξη χολόλιθων στην ΝΠ συσχετίζεται με τον κορεσμό της χολής σε χοληστερόλη, χωρίς όμως να υπάρχει και η ανάλογη αύξηση στην παραγωγή των χολικών αλάτων [103]. Η κορεσμένη με χοληστερόλη χολή προκαλεί το σχηματισμό χολόλιθου σε μη παχύσαρκα άτομα, αλλά τα παχύσαρκα είναι πιο πιθανό να εκκρίνουν υπερβολική χοληστερόλη στη χολή τους, επειδή είναι συνηθισμένο να έχουν αλλοιωθεί τα επίπεδα λιπιδίων λόγω της παχυσαρκίας.

Επίσης, η μειωμένη συστολή της χοληδόχου κύστης εμπλέκεται στην παθογένεση των χολόλιθων στην παχυσαρκία. Πολλά παχύσαρκα άτομα αντιμετωπίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αυξάνει στον ορό τα επίπεδα της ινσουλίνης. Η υπερινσουλιναιμία έχει αποδειχθεί ότι παρεμβαίνει στη χολοκυστοκίνη (CCK) η οποία στη συνέχεια δεσμεύεται στους υποδοχείς των μυϊκών κυττάρων της χοληδόχου κύστης, με συνέπεια τη συστολή και το άδειασμα της χολής από τη χοληδόχο κύστη. Η υπερβολική ινσουλίνη παρεμβαίνει στη δράση της CCK σε επίπεδο υποδοχέα και οδηγεί σε εξασθενημένη συστολή. Μελέτες από τον Petroni ανακάλυψαν ότι τα Π άτομα παρουσιάζουν μεγαλύτερο όγκο χοληδόχου κύστης μεταξύ των γευμάτων λόγω της κακής σύσπασης της χοληδόχου κύστης μετά από ένα γεύμα. Η ατελής εκκένωση της χοληδόχου κύστης αυξάνει το χρόνο που αποθηκεύεται η κορεσμένη με χοληστερόλη χολή, δημιουργώντας ένα ιδανικό περιβάλλον για σχηματισμό λίθων [104].

### 4.3 ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

#### 4.3.1 Λιπώδης Ιστός ως Ενδοκρινές όργανο

Αρχικά, υπήρξε η άποψη ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί απλά ένα χώρο αποθήκευσης ενέργειας. Σταδιακά έχει επέλθει μεταβολή αυτής της ιδέας, καθότι με τα σημερινά δεδομένα ο λιπώδης ιστός φαίνεται να διαδραματίζει ενεργό ρόλο στην ενεργειακή ομοιόσταση και σε διάφορες διεργασίες. Ο λιπώδης ιστός θεωρείται, πλέον, ενδοκρινής αδένας.

Ανατομικά χαρακτηρίζεται ως συνδετικός ιστός, ο οποίος σχηματίζεται από τα λιπώδη κύτταρα. Τα συγκεκριμένα κύτταρα ανευρίσκονται είτε μεμονωμένα είτε σε μικρές ομάδες, συνήθως σε μεγάλες συσσωρεύσεις, οι οποίες πλαισιώνονται από δοκίδες ινώδους ιστού, συγκροτώντας το λιπώδη ιστό. Για την ακρίβεια μόνο το 30% των λιποκυττάρων τα οποία ανευρίσκονται στο λιπώδη ιστό είναι ώριμα λιποκύτταρα, ενώ το υπόλοιπο 70% αποτελείται από πρόδρομα κύτταρα, τα προλιποκύτταρα. Τα ώριμα λιποκύτταρα διακρίνονται σε δύο τύπους: (α) τα λευκά λιποκύτταρα και (β) τα φαιά λιποκύτταρα.

Με βάση το χρώμα των λιποκυττάρων ο λιπώδης ιστός διακρίνεται σε δύο είδη: (α) το λευκό λιπώδη ιστό (ΛΛΙ), ο οποίος εμφανίζεται με την χαρακτηριστική υποκίτρινη χροιά και

συγκροτείται από λευκά λιποκύτταρα και (β) το φαιό λιπώδη ιστό (ΦΛΙ) με καστανή χροιά, ο οποίος συγκροτείται από φαιά λιποκύτταρα.

#### 4.3.1.1 Λευκός Λιπώδης Ιστός

Ο ΛΛΙ αποτελείται κυρίως από λιποκύτταρα, και περιβάλλεται από χαλαρό συνδετικό ιστό που περιέχει μακροφάγα, ινοβλάστες και προδρόμους λιποκυττάρων. Οι μεγαλύτερες αποθήκες ΛΛΙ βρίσκονται στην υποδόρια περιοχή και γύρω από τα σπλάχνα. Παρέχει μια απεριόριστη χωρητικότητα για αποθήκευση τριγλυκεριδίων ζωτικής σημασίας για την επιβίωση. Η ταυτόχρονη αύξηση της ινσουλίνης, της γλυκόζης και των λιπιδίων κατά τη διάρκεια των γευμάτων διεγείρει το σχηματισμό και αποθήκευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και στο ΛΛΙ. Αντιστρόφως, η πτώση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια νηστείας προκαλεί διάσπαση του γλυκογόνου και λιπόλυση μέσω ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό κατά τη διάρκεια της νηστείας οξειδώνονται μερικώς από τους μυς και το ήπαρ, δημιουργώντας κετόνες που χρησιμεύουν ως εναλλακτικά καύσιμα για τον εγκέφαλο και τα περιφερειακά όργανα. Τα λιποκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στην ενεργειακή ομοιόσταση με την έκκριση λεπτίνης, αδιπονεκτίνης και άλλων παραγόντων (πίνακας 4.1) [105].

Η λεπτίνη, προϊόν του γονιδίου *ob* (*obesity gene*), είναι μια ορμόνη, που ανακαλύφθηκε το 1994 και ο υποδοχέας της το 1995-1996. Η λεπτίνη είναι ένα πολυπεπίδιο με 167 αμινοξέα που προέρχεται από τα λιπώδη κύτταρα του λευκού λιπώδη ιστού και ο ρόλος της έγκειται στη διατήρηση της ενεργειακής ισορροπίας με τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και του ρυθμού καύσης θερμίδων. Η παραγωγή και η έκκριση της λεπτίνης από τα λιποκύτταρα εμφανίζει θετική συσχέτιση με τη λιπώδη μάζα. Εισερχόμενη στη συστηματική κυκλοφορία συνδέεται με πρωτεΐνες, διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και στη συνέχεια στον υποθάλαμο μέσω των υποδοχέων της ασκεί έντονη ανασταλτική δράση στη λήψη τροφής. Ανάλογα με τον υποδοχέα σύνδεσης, στον υποθάλαμο, η λεπτίνη ενεργοποιεί την αναβολική ή καταβολική οδό. Ενδεικτικά όταν συνδέεται με τους MC4R υποδοχείς, ασκεί ανασταλτική δράση (καταβολική οδός) ενεργοποιώντας τη μελανοκορτίνη ( $\alpha$ -MSH), ενώ σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της αναβολικής οδού διαδραματίζει το νευροπεπίδιο Y (NPY). Στον υποθάλαμο η λεπτίνη αναστέλλει την δράση του NPY ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την δράση της  $\alpha$ -MSH [105].

Η αδιπονεκτίνη είναι κυτταροκίνη που εκκρίνεται από λιπώδη ιστό (ιδίως τον υποδόριο) και δρα ως βασικός ρυθμιστής της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, του μεταβολισμού της γλυκόζης και του μεταβολισμού των λιπιδίων, ενώ έχει έντονη αγγειοδιασταλτική δράση. Υπάρχουν 2 τύποι του υποδοχέα της αδιπονεκτίνης [adiponectin receptors (AdipoR)]: ο τύπος AdipoR 1 εκφράζεται κυρίως στους μυς και ο τύπος AdipoR 2 στο ήπαρ. Στον ανθρώπινο οργανισμό διαπιστώθηκαν χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης σε κεντρικού τύπου παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, υπερινσουλιναιμία και αυξημένα επίπεδα σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νευρογενή ανορεξία και με τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (Πίνακας 4.2). Σε διάφορες δημοσιευμένες μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο, αναδείχτηκε η επίδραση της αδιπονεκτίνης στο αγγειακό ενδοθήλιο. Συγκεκριμένα, δρα αγγειοδιασταλτικά αυξάνοντας την παραγωγή NO, καταστέλλοντας τη δράση του TNF- $\alpha$  και ελαττώνοντας τα μόρια προσκόλλησης [106].

Ο ΛΛΙ συμμετέχει ενεργά στο μεταβολισμό των γλυκοκορτικοειδών με τη 11 $\beta$ HSD1 (11 $\beta$ -υδροξυ-αφυδρογονάση τύπου 1), ένζυμο το οποίο είναι υπεύθυνο στον άνθρωπο για τη μετατροπή της κορτιζόνης σε κορτιζόλη. Στη παχυσαρκία η έκφραση και δραστηριότητα του



ενζύμου είναι αυξημένες στον υποδόριο λιπώδη ιστό και ελαττωμένες στο ήπαρ, που ερμηνεύεται ως εμφανή μειωμένη δραστηριότητα του 11βHSD1, στο συκώτι με αποτέλεσμα τη μεταβολική δυσλειτουργία [106].

Εκκρινόμενες πρωτεΐνες	Υποδοχείς	Ένζυμα και μεταφορείς
Adiponectin	Insulin	Lipoprotein lipase
Leptin	Peptide and glycoprotein	Lipid metabolism
Angiotensinogen	Thyroid stimulating hormone	Cholesterol ester transfer protein
Resistin (in rodents)	Glucagon	Apolipoprotein E
TNF- $\alpha$	Growth hormone	Adipocyte fatty acid binding protein
IL-6	Angiotensin-II	CD36
Adipsin	Gastrin/cholecystokinin B	
Acylation stimulating protein	Adiponectin	Glucose metabolism
Fasting-induced adipose factor	Cytokine	Insulin receptor substrate 1,2
PAI-1	IL-6	Phosphatidylinositol3-kinase
Tissue factor	TNF- $\alpha$	Protein kinase B (Akt)
Monocyte chem. Prot.-1	Leptin	GLUT4
Vaspin	PPAR $\gamma$	Glycogen synthase kinase-3 $\alpha$
Retinol binding protein-4	Glucocorticoid	
	Estrogen	Steroid metabolism
	Progesterone	Aromatase
	Androgen	11 $\beta$ -hydroxysteroid deh. type 1
	Thyroid	17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase

**Πίνακας 4.1:** Παράγοντες που παράγει ο ΛΛΙ.

Ο TNF-α αποτελεί μια κυτταροκίνη που δρα μέσω της λεπτίνης. Στο λιπώδη ιστό, έχει παρακρινική δράση, μειώνει την κυτταρική απόκριση στην ινσουλίνη και έχει επιπτώσεις στον μεταβολισμό της χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, αυξάνει την έκφραση της λεπτίνης και της IL-6, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει την έκφραση και έκκριση της αδιπονεκτίνης [107].

Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) είναι μια πρωτεΐνη που δρα σαν ανοσοτροποποιητική κυτταροκίνη. Η ρυθμιζόμενη παραγωγή αυτής της πολυλειτουργικής κυτοκίνης μπορεί να ρυθμίζει τον περιφερειακό μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και μπορεί να συνεισφέρει στη συσχέτιση μεταξύ της IL-6 στον ορό και του επιπέδου παχυσαρκίας [108].

<b>ΚΥΡΙΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗΣ</b>	
<b>Αυξημένη αδιπονεκτίνη</b>	<b>Μειωμένη αδιπονεκτίνη</b>
↑ Η ανοχή στη γλυκόζη	↓ Η ανοχή στη γλυκόζη
↑ HDL χοληστερόλη	↓ HDL χοληστερόλη
↓ Η αντίσταση στην ινσουλίνη	↑ Η αντίσταση στην ινσουλίνη
↓ Σύνθεση του Τριγλυκερίδια	↑ Σύνθεση του Τριγλυκερίδια
Μειωμένο κίνδυνο της αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη τύπου II	Αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και του διαβήτη τύπου II

#### **Πίνακας 4.2.**

Η MCP 1 (monocyte chemoattractant protein 1) είναι μια χημειοκίνη που εμπλέκεται στην πρόσληψη μονοκυττάρων κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, της οποίας τα επίπεδα στο ΛΛΙ είναι αυξημένα στην παχυσαρκία. Η απελευθέρωση της MCP 1, εν μέρει, εξαρτάται από την απελευθέρωση του ενδογενούς TNF-α και της IL1β [109].

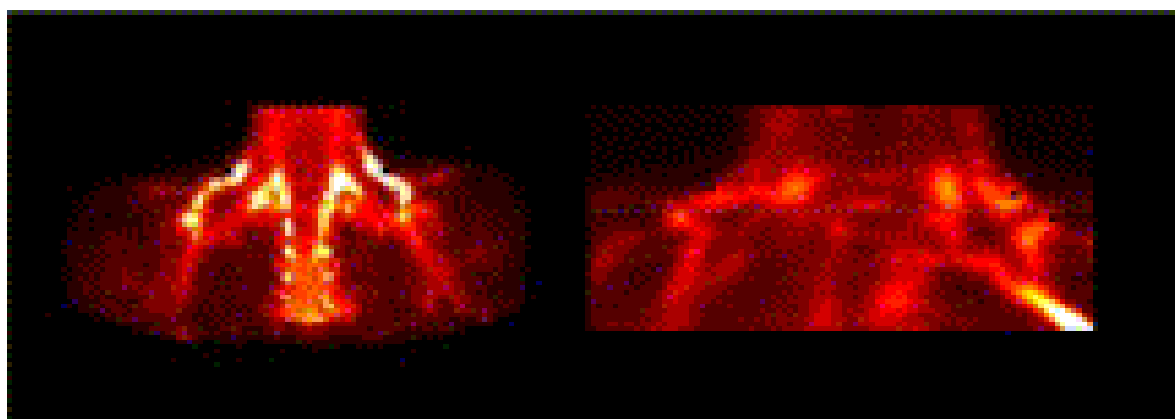
Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή παράγοντα D (adipsin), της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Στον λιπώδη ιστό παράγονται και τα άλλα δύο συστατικά B και C3 του συμπληρώματος τα οποία εμπλέκονται στο πρώτο στάδιο ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού. Η αλληλεπίδραση των τριών αυτών παραγόντων του συμπληρώματος επιφέρει την δημιουργία της ASP (acylation stimulating protein). Η ASP είναι μια πρωτεΐνη, η οποία επάγει την εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό και αναστέλλει τη λιπόλυση, ενώ μελέτες σε II ανθρώπους εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα της συγκεκριμένης πρωτεΐνης [110].

#### **4.3.1.2 Φαιός Λιπώδης Ιστός**

Ένας άλλος τύπος λιπώδη ιστού, πέραν του ΛΛΙ, που παρατηρείται στα θηλαστικά είναι ο φαιός λιπώδης ιστός (ΦΛΙ). Η ονομασία ΦΛΙ προκύπτει από την καστανόχρωμη όψη του. Ανατομικά εντοπίζεται κυρίως στο λαιμό και στο θώρακα. Σε αντίθεση με το ΛΛΙ, ο κύριος ρόλος του ΦΛΙ δεν είναι η αποθήκευση λίπους αλλά η θερμογένεση. Η ενεργοποίηση του ΦΛΙ έχει ως αποτέλεσμα την ενεργειακή κατανάλωση (μεταβολισμός της γλυκόζης και του λίπους) με κύριο στόχο την παραγωγή θερμότητας. Επιστημονικές μελέτες, οι οποίες

πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, έδειξαν ότι η μεταβολική λειτουργία μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα in vivo χρησιμοποιώντας σύγχρονους τρόπους απεικόνισης (συγκεκριμένα PET/CT). Το κρύο φαίνεται να είναι ένας από τους ισχυρότερους διεγέρτες της μεταβολικής δραστηριότητας του ΦΛΙ, ενώ πραγματοποιούνται έρευνες και για άλλους διεγέρτες (π.χ. ινσουλίνη). Η παχυσαρκία σχετίζεται με τη χαμηλότερη μεταβολική δράση του ΦΛΙ, η οποία μπορεί να αντιστραφεί μετά από επιτυχή μείωση βάρους, όπως μετά από βariatρική χειρουργική επέμβαση [111]. Μελέτη κατά την οποία εξετάστηκε η λειτουργία του ΦΛΙ χρησιμοποιώντας τεχνική PET(εικόνα 4.1) ανέδειξε τα εξής:

- Η λειτουργική δραστηριότητα του ΦΛΙ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διέγερσης, π.χ. κατά τη διάρκεια της ψυχρής έκθεσης,
- Ο ΦΛΙ είναι ένας τύπος ιστού ευαίσθητος στην ινσουλίνη,
- Η ενδοκυτταρική αποθήκευση λιπιδίων είναι η κύρια πηγή ενέργειας του ΦΛΙ κατά τη διάρκεια της διέγερσης,
- Η μεταβολική ισορροπία της παχυσαρκίας και η λειτουργική δραστηριότητα του ΦΛΙ φαίνεται να σχετίζονται [111].



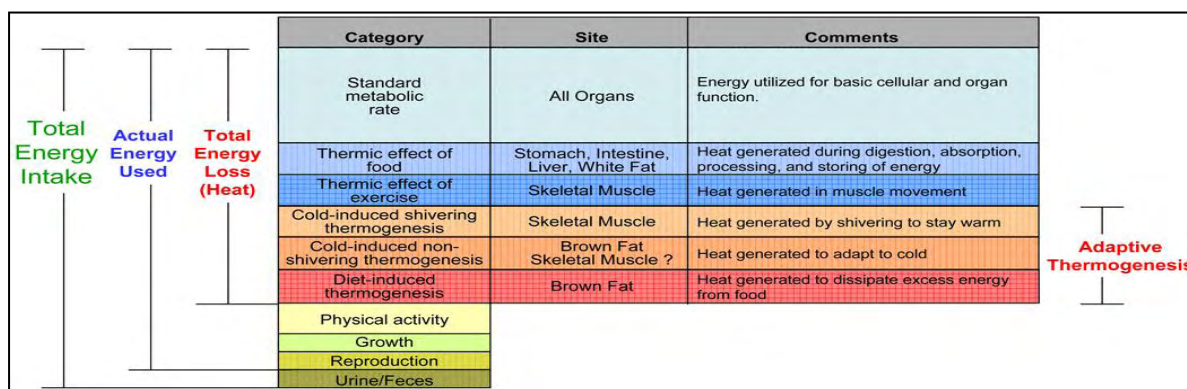
**Εικόνα 4.1:** PET/CT, μεταβολική λειτουργία ΦΛΙ (πηγή: Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids, May 2013).

Αρχικά, υπήρχε η αντίληψη ότι ενεργός ΦΛΙ υπάρχει μόνο στα νεογνά, όμως, μελέτες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν την δεκαετία 1980-1990, ανέφεραν ότι και οι ενήλικες έχουν λειτουργικά ενεργό ΦΛΙ. Όπως στο ΛΛΙ, έτσι και στο ΦΛΙ η δράση του στον εγκέφαλο πραγματοποιείται στον υποθάλαμο, μέσω μιας μοναδικής πρωτεΐνης η οποία ανευρίσκεται στα μιτοχόνδρια του ΦΛΙ, την πρωτεΐνη αποσύζευξης UCP1 (Uncoupling Protein 1) [112]. Η UCP1 ταυτοποιήθηκε το 1976, ενώ το 1997 υπήρξε η ανακάλυψη της UCP2 και UCP3. Οι μιτοχονδριακές πρωτεΐνες αποσύνδεσης (UCP) είναι μέλη της ευρύτερης οικογένειας των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών μεταφορέων ανιόντων (MACP). Οι UCP ξεχωρίζουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση από τη σύνθεση ATP (adenosine triphosphate) με ενέργεια που διαχέεται ως θερμότητα, που επίσης αναφέρεται ως διαρροή μιτοχονδρίων πρωτονίων. Οι UCP διευκολύνουν τη μεταφορά ανιόντων από την εσωτερική προς την εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και την επιστροφή των πρωτονίων από την εξωτερική προς την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Η UCP1 εμποδίζει τη λειτουργία του κυκλώματος των συμπλεγμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας και της ATP, ενώ οι δράσεις των UCP2 και UCP3 στοχεύουν στον περιορισμό των ελεύθερων ριζών [112]. Η UCP1 ανατομικά ανευρίσκεται μόνο στο ΦΛΙ και πιο συγκεκριμένα στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, στις πολυάριθμες ακρολοφίες τους [113]

Η πρόσφατη αναγνώριση των ενεργών αποθεμάτων ΦΛΙ σε ενήλικες έχει αναδημιουργήσει το ενδιαφέρον για τον ρόλο των καφέ λιποκυττάρων στην ενεργειακή ομοιόσταση.

Επιπλέον, συγκεντρώνονται στοιχεία που υποστηρίζουν την έννοια της αλλαγής του ενεργειακού ισοζυγίου μέσω της απόκτησης χαρακτηριστικών καφέ λίπους σε παραδοσιακές αποθήκες ΛΛΙ [114]. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει η οδός σηματοδότησης TGF- $\beta$ /Smad3 στη διαμόρφωση της εμφάνισης καφέ λιποκυττάρων στο παραδοσιακό ΛΛΙ καθώς και τις επιπτώσεις της στη θερμογένεση, τις μιτοχονδριακές ενεργειακές ιδιότητες και την ενεργειακή δαπάνη [114]. Η δημιουργία καφέ λιποκυττάρων σε αποθήκες του ΛΛΙ (φαιοποίηση ΛΛΙ) συντελείται υπο την επήρεια κάποιων πιθανών μηχανισμών. Στη μεταλλαγή των λιποκυττάρων σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η θερμοκρασία του περιβάλλοντος και η υψηλή σε λίπος δίαιτα. Η έκθεση στο κρύο οδηγεί στη μεταλλαγή των λευκών λιποκυττάρων σε καφέ λιποκύτταρα, ενώ η υψηλή σε λίπος δίαιτα προκαλεί τη μεταλλαγή των καφέ λιποκυττάρων σε λευκά λιποκύτταρα με στόχο την αποθήκευση λίπους, το αποτέλεσμα είναι στα Π άτομα να ανευρίσκεται ελαττωμένη ποσότητα ΦΛΙ [115]. Άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι διαδραματίζουν ρόλο στην μεταλλαγή των λιποκυττάρων, είναι διάφοροι ενδοκρινής παράγοντες και η νευρική διέγερση [114]. Η συνεχής έκθεση σε κρύο περιβάλλον προκαλεί την άμεση  $\beta$ -αδρενεργική αντίδραση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ). Η νοραδρεναλίνη εφόσον εκκριθεί από τις νευρικές ίνες αλληλεπιδρά με τους  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$  και  $\beta_3$  αδρενοϋποδοχείς. Ο τελευταίος ( $\beta_3$ ) συσχετίζεται με τη θερμογένεση και η σύνδεση του με τη νοραδρεναλίνη οδηγεί σε ποικίλες αντιδράσεις. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ για μεγάλο χρονικό διάστημα επιφέρει την αύξηση του ΦΛΙ και ενισχύει τη δράση του στην ενεργοποίηση των θερμογόνων πρωτεϊνών UCP1 [112]. Οι αυτοκρινικοί ή παρακρινικοί παράγοντες (π.χ. ινσουλίνη, λεπτίνη) όχι μόνο έχουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των κυττάρων στα όργανα που προέρχονται, αλλά διαδραματίζουν πρωταρχικούς ρόλους στη ρύθμιση της βιολογίας άλλων κυττάρων που ενορχηστρώνουν την ομοιοστασία της γλυκόζης. Οι παράγοντες οι οποίοι ενισχύουν την παραπάνω θεωρία μεταλλαγής των λιποκυττάρων είναι: (α) το λευκό λίπος είναι δεξαμενή που συνθέτει και εκκρίνει πολλαπλές κυτταροκίνες και ορμόνες, όπως η λεπτίνη, (β) η φαιοποίηση των λευκών λιποκυττάρων συντελείται όχι μόνο τοπικά αλλά και σε απόσταση από το ΛΛΙ [112].

Τύποι θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό: Η νόσος της παχυσαρκία αναπτύσσεται όταν η κατανάλωση ενέργειας υπερβαίνει την ενεργειακή πρόσληψη. Από το σύνολο της προσλαμβανόμενης ενεργειακής θρεπτικής αξίας μια μικρή μερίδα χάνεται στα κόπρανα και στα ούρα, ένα τμήμα χρησιμοποιείται για φυσιολογικές ανάγκες (ανάπτυξη), ένα μεταβλητό και δυστυχώς μειούμενο τμήμα χρησιμοποιείται στη σωματική άσκηση, ενώ η πλειοψηφία της χρησιμοποιείται για μεταβολικές διεργασίες ή χάνεται στην παραγωγή θερμότητας (εικόνα 4.2) [116].



**Εικόνα 4.2:** χρήση κυτταρικής ενέργειας(πηγή: Yu-Hua Tseng. Nat Rev Drug Discov. 2010 Jun; PMC)

Το ενεργειακό ισοζύγιο εξαρτάται από τρεις βασικούς παράγοντες: (α) την πρόσληψη ενέργειας, (β) την κατανάλωση ενέργειας (ΦΛΙ) και (γ) την αποθήκευση ενέργειας (ΛΛΙ).

Η κατανάλωση ενέργειας γίνεται μέσω της θερμογένεσης, η οποία διαχωρίζεται σε 3 τύπους:

1) το βασικό μεταβολικό ρυθμό, ο οποίος αντιπροσωπεύει την ενέργεια που καταναλώνει ο οργανισμός για τη λειτουργία των βασικών οργάνων, σε κατάσταση ηρεμίας (όχι ύπνου) χωρίς να ασκεί καμία δραστηριότητα,

2) τη μεταβολορυθμιστική, η ικανότητα του οργανισμού να αυξομειώνει το μεταβολισμό ανάλογα με την λήψη τροφής και τη φυσική δραστηριότητα,

3) τη προσαρμοστική θερμογένεση, η ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να συντονίζει την παραγωγή θερμότητας σε ανταπόκριση των διαφόρων περιβαλλοντικών ερεθισμάτων (π.χ κρύο, ζέστη). Στόχος της προσαρμοστικής θερμογένεσης είναι η διατήρηση σταθερής θερμοκρασίας σώματος, ανεξάρτητα από την θερμοκρασία του περιβάλλοντος, για τη διασφάλιση της ομαλής διεργασίας των μεταβολικών αναγκών [116].

Η ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί σταθερή τη θερμοκρασία σώματος, μέσω του μεταβολισμού, εξακολουθεί να υφίσταται μόνο για ένα λογικό εύρος περιβαλλοντικών θερμοκρασιών. Το εύρος των θερμοκρασιών, στις οποίες διατηρείται η προσαρμοστική θερμογένεση, αποτελεί την επονομαζόμενη θερμοουδέτερη ζώνη. Ο κύριος μηχανισμός θερμογένεσης στο κρύο είναι το ρίγος. Μελέτες που έγιναν σε ποντίκια, το 1950, τα οποία εκτέθηκαν στο κρύο, σε ακραίες θερμοκρασίες (-10°C) για μεγάλο χρονικό διάστημα, έδειξαν ότι εκτός από το ρίγος τον υψηλό μεταβολικό ρυθμό διατηρούσε κάποιος άλλος μηχανισμός. Οι ερευνητές έδωσαν στο μηχανισμό αυτό την ονομασία «θερμογένεση μη διαμεσολαβούμενη από το ρίγος», η οποία λάμβανε χώρα στα μιτοχόνδρια του ΦΛΙ [117].

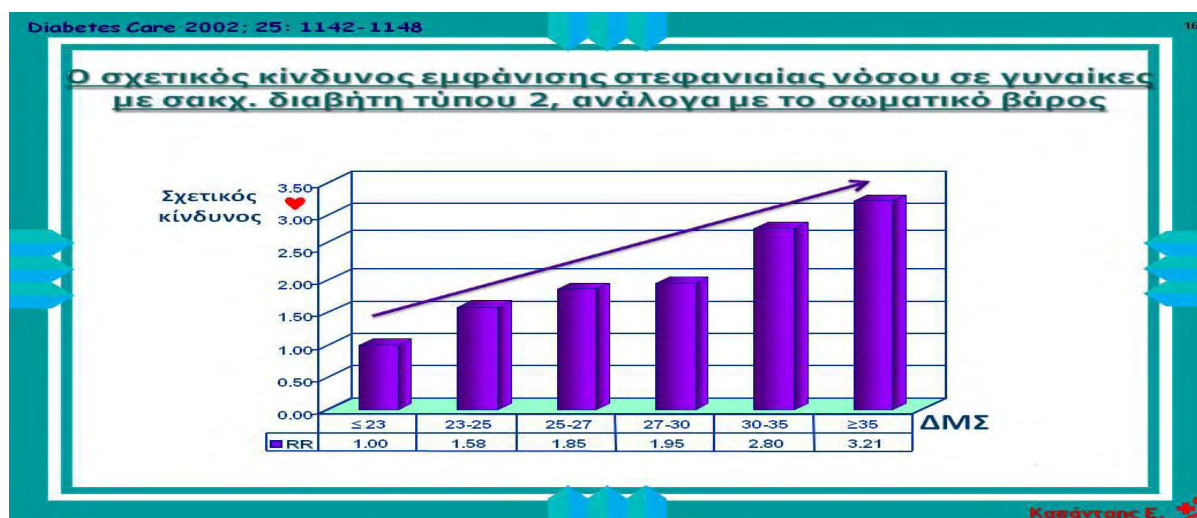
Υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος επιστημονικών δεδομένων, τα οποία συνθέτουν σταδιακά μια ολοκληρωμένη εικόνα για τον τρόπο λειτουργίας του ΦΛΙ και τις δυνατότητες του στην «κατανάλωση» ενέργειας. Καθώς μαθαίνουμε περισσότερα για τα ενδογενή μόρια και τα νευρωνικά συστήματα που ελέγχουν τη θερμογένεση, αρχίζουμε να εντοπίζουμε τα βασικά σημεία που θα μπορούσαν να υποβληθούν σε χειραγώγηση και έτσι να μας επιτρέψουν να σχεδιάσουμε καινούργιες θεραπείες για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας [118, 119].

### 4.3.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II (ΣΔτ II)

Τα στοιχεία από την Εθνική Έρευνα για τον Έλεγχο της Υγείας και της Διατροφής των ΗΠΑ (NHANES III) μεταξύ των ετών 1988-1994, ανέδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος για ΣΔτ II σε άτομα με ΔΜΣ  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  είναι περίπου 50%, ενώ με ΔΜΣ  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  είναι περισσότερο από 90% [120]. Η παχυσαρκία μπορεί να ειπωθεί ότι αποτελεί τον "προθάλαμο" του ΣΔτ II. Αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης, αλλά εξασθενεί τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης στο ήπαρ, το σκελετικό μυ και το λιπώδη ιστό. Στη παχυσαρκία αυξάνεται η ποσότητα ελεύθερων λιπαρών οξέων, γλυκερόλης, ορμονών, κυτοκινών, προφλεγμονωδών δεικτών και άλλων ουσιών που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ανοχής στην ινσουλίνη. Το αυξημένο σπλαχνικό λίπος προκαλεί στο ήπαρ και στους μύες αυξημένη ανοχή στη δράση της ενδογενούς ινσουλίνης. Η παθογένεση στην ανάπτυξη του ΣΔτ II βασίζεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα των β-νησίδων του παγκρέατος, αρχικά απέναντι στην αύξηση της ανοχής, υπεραντιδρούν συνθέτοντας επιπλέον ινσουλίνη, σταδιακά όμως παρουσιάζουν έκπτωση της ικανότητας να παράγουν ινσουλίνη, προκαλώντας έλλειψη ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα. Η ανάπτυξη του ΣΔτ II γίνεται αναπόφευκτη, εάν η αποτυχία των κυττάρων β-νησίδων του παγκρέατος συνοδεύεται από αντίσταση στην ινσουλίνη [121]. Επιστημονικά δεδομένα

επιβεβαιώνουν ότι η σπλαχνική λιπώδη μάζα συνδέεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ και υποστηρίζουν την ιδέα ότι η ανατομική κατανομή του λιπώδους ιστού είναι ένας ισχυρός και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης των δυσμενών αποτελεσμάτων της παχυσαρκίας στον ΣΔτ II [122].

Η παχυσαρκία, μέσω της ανάπτυξη ανοχής στην ινσουλίνη, αποτελεί σημαντικό παράγοντα αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου στο ΣΔτ II. Συγκεκριμένα, παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Σε μια επιστημονική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε το 2002 και αφορούσε γυναίκες που έπασχαν από ΣΔτ II, διερευνήθηκε αν ο κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου συσχετίζεται με τον ΔΜΣ. Τα αποτελέσματα κατέστησαν σαφές ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου ήταν ευθέως ανάλογος με το ύψος του ΔΜΣ (διάγραμμα 4.1).



**Διάγραμμα 4.1:** Κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς σε σχέση με το σωματικό βάρος (Diabetes Care, 2002).

Η παχυσαρκία στο διαβητικό άτομο, εκτός από την αρνητική επίδραση στο καρδιαγγειακό, δρα επιβαρυντικά και σε άλλα συστήματα του οργανισμού. Έχει αποδειχθεί ότι η συνύπαρξη παχυσαρκίας σε άτομα με ΣΔτ II, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου και την από αυτούς θνητότητα (διάγραμμα 4.2).



**Διάγραμμα 4.2:** Η συνύπαρξη παχυσαρκίας σε άτομα με ΣΔτ II, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου και την από αυτούς θνητότητα (N Engl J Med, 2014).

### 4.3.3 Μεταβολικό Σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αντιπροσωπεύει ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών, των οποίων η ταυτόχρονη παρουσία, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας [123]. Οι βασικές διαταραχές που συνθέτουν το σύνδρομο αυτό είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση. Ο καθορισμός των κριτηρίων του ΜΣ υπήρξε αντικείμενο συνεχούς έρευνας από διάφορους οργανισμούς καθώς και αντικείμενο διαμάχης (πίνακας 4.3). Το 1998, ο ΠΟΥ εκδίδει, υπό την έλλειψη ως τότε κάποιου άλλου διεθνούς ορισμού, τα πρώτα κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου, το οποίο παίρνει την ονομασία, «μεταβολικό σύνδρομο».

Λίγο χρόνο μετά τον ΠΟΥ, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (The European Group for the Study of Insulin Resistance - EGIR), πρότεινε το δικό της ορισμό, για το οποίο προτάθηκε η μετονομασία του σε «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη».

Το 2001, το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης στη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP - ATP III) των ΗΠΑ, εξέδωσε μια εκτεταμένη αναφορά. Στην αναφορά αυτή αναγνωριζόταν το ΜΣ ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και προτάθηκε επίσης μια σειρά νέων κριτηρίων για τη διάγνωση του συνδρόμου.

Την ίδια χρονιά το National Center for Health Statistics δίνει στο σύνδρομο τον κωδικό 277.7 στο Διεθνές Σύστημα Ταξινόμησης των Νόσων (ICD-9, International Classification of Diseases–Ninth Revision), πράγμα που κατέδειξε τη σημασία του και την αυτονομία του ως νοσολογική οντότητα.

Το 2003 το Αμερικανικό Κολλέγιο Ενδοκρινολογίας (American College of Endocrinology) εξέδωσε τα δικά του κριτήρια. Προτιμήθηκε το όνομα «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη», θεωρώντας την αντίσταση στην ινσουλίνη την πρωταρχική διαταραχή, αν και μετρήσεις ινσουλινοαντίστασης δε συμπεριελήφθησαν για πρακτικούς λόγους.

Το 2004, ο Αμερικανικός Σύνδεσμος Καρδιάς / Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute – AHA/NHLBI) εξέδωσε νέα κριτήρια για τη διάγνωση και τη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου. Η χρήση διαφορετικών ορισμών σε μελέτες επιπολασμού του ΜΣ είχε ως αποτέλεσμα να δημιουργηθεί σύγχυση. Έτσι, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF, International Diabetes Federation - Task Force on epidemiology), το 2005 κάλεσε σε συνεδρίαση μια ομάδα επιστημόνων που αντιπροσώπευε τις τρεις αυτές βασικές ειδικότητες (διαβητολόγοι, λιπιδιολόγοι και καρδιολόγοι) με σκοπό να υπάρξει συναίνεση σε κάποια ομάδα κριτηρίων.

Τελικά, ο χρόνος έδειξε τις αδυναμίες των διάφορων κριτηρίων και η ανάγκη για ενοποίηση του ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου έφερε τον τελευταίο ορισμό του JOINT INTERIM STATEMENT το 2009.

**Πίνακας 4.3:** [\*Στον ορισμό του EGIR τα κριτήρια 4 και 5 υπολογίζονται ως ένα. \*\*Ανάλογα με την εθνικότητα, για τους Ευρωπαίους είναι τα αναγραφόμενα. \*\*\*Περιλαμβάνεται στο κριτήριο 6. ΡΣ: συστολική πίεση, ΡΔ: διαστολική πίεση, IFG: Impaired Fasting Glucose, IGT: Impaired Glucose Tolerance, BMI: Body Mass Index, W/H ratio: Waist/Hip ratio, HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol.]

ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ	WHO	EGIR	NCEPA TP II	AACE	AHA/ NHLBI	IDF	JIS
ΕΤΟΣ	1998	2002	2001	2003	2004	2005	2009
Απαραίτητο κριτήριο	To 1	To 1	OXI	OXI	OXI	To 2	OXI
Σύνολο κριτηρίων για την διάγνωση	3	3	3	Ασάφεια	3	3	3
<b>1. ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ:</b>							
IFG	NAI/ ή	-	-	NAI	-	-	-
IGT	NAI/ ή	-	-	NAI	-	-	-
ΣΔτ2	NAI/ ή	OXI	NAI***	OXI	NAI***	NAI***	NAI***
Υπερινσολιναιμία	NAI	NAI	-	-	-	-	-
<b>2. ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ</b>							
BMI (Kg/m2)	>30 ή	-	-	-	-	-	-
W/H ratio	>0,9	-	-	-	-	-	-
	>0,85	-	-	-	-	-	-
ΠΕΡΙΜΕΤΡ. ΜΕΣΗΣ (cm)		>94 >80	>102 >88		>102 >88	>94** >80**	>94** >80**
<b>3. ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ</b>							
ΡΣ (mmHg)	≥140	≥140	≥130	≥130	≥130	≥130	≥130
ΡΔ (mmHg)	≥90	≥90	≥85	≥85	≥85	≥85	≥85
Λήψη αγωγής	-	NAI	-	-	NAI	NAI	NAI
<b>4. ↑ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (mg/dl)</b>	≥150	≥190*	≥150	≥150	≥150	≥150	≥150
Λήψη αγωγής	-	NAI	-	-	NAI	NAI	NAI
<b>5. ↓ HDL –C (mg/dl)</b>							
♂	<35	<40*	<40	<40	<40	<40	<40
♀	<39		<50	<50	<50	<50	<5-
Λήψη αγωγής	-	NAI	-	-	NAI	NAI	NAI
<b>6. Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)</b>	Στο 1	≥110	≥110	110-125	≥100	≥100	≥100
<b>ΑΛΛΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b>							
Αλβουμίνη ούρων (μg/min)	≥20	-	-	-	-	-	-
Αλβουμίνη/κρεατινίνη ούρων (mg/g)	≥ 30	-	-	-	-	-	-

Πίνακας 4.3: Οι ορισμοί του ΜΣ.



#### 4.3.4 Δυσλιπιδαιμία

Η παχυσαρκία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω παραγόντων κινδύνου, όπως είναι τα αυξημένα τριγλυκερίδια, η υψηλή LDL χοληστερόλη, η χαμηλή HDL χοληστερόλη, η αυξημένη γλυκόζη αίματος, τα επίπεδα ινσουλίνης καθώς και η υψηλή αρτηριακή πίεση. Οι νέοι εξαρτώμενοι από τα λιπίδια παράγοντες μεταβολικού κινδύνου που σχετίζονται με την παχυσαρκία είναι η παρουσία του μικρού πυκνού φαινοτύπου LDL, η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία και η ηπατική υπερπαραγωγή των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB (apolipoprotein B) [124].

Όλες αυτές οι ανωμαλίες των λιπιδίων είναι τυπικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου και μπορεί να σχετίζονται με μια προφλεγμονώδη κατάσταση η οποία εν μέρει μπορεί να προέρχεται από τον ίδιο το λιπώδη ιστό και να επηρεάζει άμεσα το ενδοθήλιο[124].

Η παθοφυσιολογία της τυπικής δυσλιπιδαιμίας που παρατηρείται στην παχυσαρκία είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την ηπατική υπερπαραγωγή της VLDL, τη μειωμένη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων, τις αυξημένες ποσότητες ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα στο ήπαρ και τους άλλους ιστούς και τέλος ο σχηματισμός μικρής πυκνότητας LDL. Η βλάβη του μονοπατιού ASP/C3adesArg συμβάλλει, πιθανώς, στην πρόκληση της τυπικής δυσλιπιδαιμίας[124].

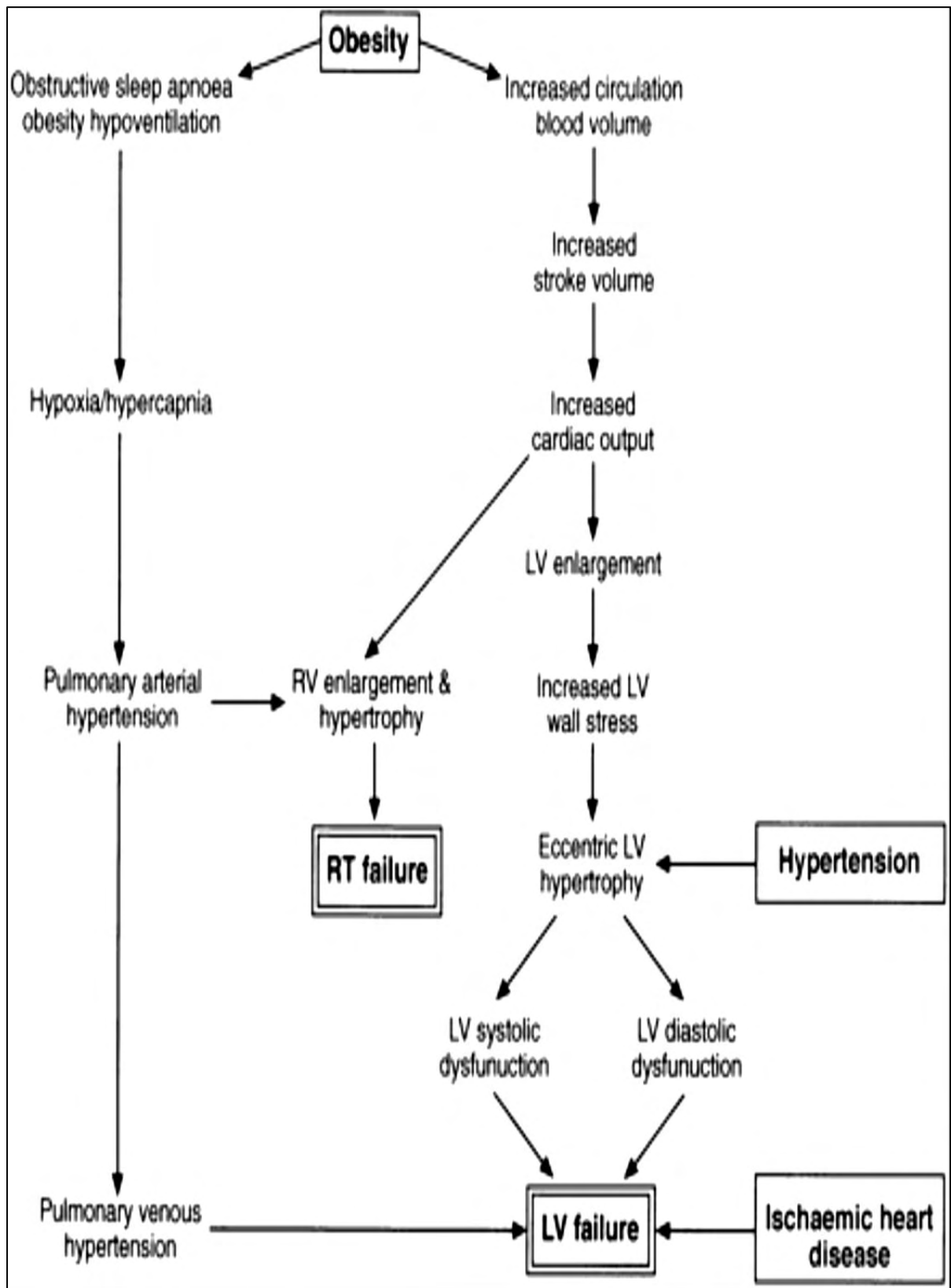
#### 4.4. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η παχυσαρκία αυξάνει τα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάματα με πολλούς τρόπους. Αυτά δύναται να επέλθουν με έμμεσο τρόπο μέσω των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η δυσανεξία στη γλυκόζη ή μέσω επιδράσεων από διαταραχές ύπνου που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως η αποφρακτική υπνική άπνοια. Υπάρχουν, ωστόσο, και πολλά άμεσα αποτελέσματα της παχυσαρκίας στην καρδιά και στο καρδιαγγειακό σύστημα, στα οποία δε φαίνεται να εμπλέκονται οι διάφορες συνιστώσες τόσο του μεταβολικού συνδρόμου όσο και των σχετικών διαταραχών του ύπνου.

Έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι η παχυσαρκία αποτελεί αίτιο υπερδυναμικής κυκλοφορίας. Ο λιπώδης ιστός έχει ροή αίματος ανάπαυσης από 2-3ml/100g/min, αλλά μπορεί να αυξηθεί έως και 10 φορές, συνήθως μετά τη λήψη τροφής. Αυτό συνεπάγεται ότι για κάθε αύξηση του ΔΜΣ θα πρέπει να υπάρχει και η ανάλογη αύξηση του ολικού όγκου αίματος καθώς και της καρδιακής παροχής, ώστε να ικανοποιηθούν οι αυξανόμενες μεταβολικές ανάγκες του πλεονάζοντος λιπώδη ιστού. Η καρδιακή παροχή αυξάνεται ανάλογα, περίπου 20-30ml/kg πλεονάζοντος λίπους. Η αύξηση της καρδιακής παροχής πραγματοποιείται μέσω αύξησης του όγκου παλμού [125].

Από τον αυξημένο όγκο αίματος και την αυξημένη φλεβική επιστροφή αρχικά προκαλείται διάταση του αριστερού κόλπου. Στη συνέχεια, η αριστερή κοιλία διαστέλλεται, για να ανταποκριθεί στο αυξημένο προφορτίο η οποία με τη σειρά της αναπτύσσει έναν έκκεντρο τύπο υπερτροφίας, για να διατηρηθεί η τάση του τοιχώματος κανονική. Η παρατεταμένη δυσλειτουργία έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της ενδοτικότητας, την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης και τελικά την εκδήλωση αριστερής διαστολικής ανεπάρκειας.

Αναφορικά με την αιμοδυναμική της πνευμονικής κυκλοφορίας, ο αυξημένος όγκος αίματος αρχικά προκαλεί αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, πνευμονική υπέρταση και τελικά σε συνδυασμό με την αριστερή δυσλειτουργία αναπτύσσεται δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια (εικόνα 4.1) [125].



**Εικόνα 4.1:** Η αιτιολογία της καρδιακής μυοκαρδιοπάθειας, της συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης, της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και της καρδιακής ισχαιμίας (τροποποιημένο κατά Adams J P BJA(2000)).

#### 4.4.1 Υπέρταση

Ο συνδυασμός της παχυσαρκίας και της υπέρτασης σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς οδηγεί σε καρδιαγγειακές παθήσεις και νεφροπάθειες. Οι μηχανισμοί οι οποίοι συνδέουν την παχυσαρκία με την υπέρταση παραμένουν υπό έρευνα. Πιθανολογείται ότι η υπέρταση της νοσογόνου παχυσαρκίας οφείλεται στους εξής μηχανισμούς: (α) στην αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, (β) σε νεφρικούς μηχανισμούς, και (γ) στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

##### 4.4.1.1 Ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) στην παχυσαρκία

Αποτελέσματα μικρογραφικών τεχνικών, τα οποία αποτελούν μια άμεση μέθοδο μέτρησης της συμπαθητικής δραστηριότητας του νευρικού συστήματος, εμφανίζουν σημαντικές ενδείξεις αυξημένης συμπαθητικής ενεργοποίησης στα Π άτομα [126]. Η λήψη τροφής πλούσια σε λίπος αυξάνει την έκκριση της νοραδρεναλίνης από τις νευρικές ρίζες, με αποτέλεσμα να παρατηρούνται υψηλά επίπεδα πλάσματος ακόμη και σε ηρεμία. [127]. Σε πειραματόζωα η υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος και υδατάνθρακες δίαιτα θεωρείται ένας άμεσος ενεργοποιητής των περιφερικών  $\alpha_1$ - και  $\beta$ - αδρενεργικών υποδοχέων, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και υπέρταση [128].

Οι ακόλουθοι μηχανισμοί έχουν προταθεί ως υπεύθυνοι για την αδρενεργική παρέμβαση στους παχύσαρκους ασθενείς:

- α) Η ελαττωμένη ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων,
- β) Η αύξηση των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων,
- γ) Τα αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούσας αγγειοτενσίνης II, ινσουλίνης και λεπτίνης.

##### 4.4.1.2 Νεφρικοί μηχανισμοί

Διαταραχή της αποβολής νατρίου στα ούρα: Στα πρώιμα στάδια της παχυσαρκίας παρατηρείται πρωτοπαθής κατακράτηση νατρίου, λόγω αύξησης της νεφρικής σωληναριακής επαναρόφησης. Η δράση αυτή αντirroπείται με τη νεφρική αγγειοδιαστολή, αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και αύξηση του διηθήματος ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ακολούθως ο εξωκυττάριος όγκος υγρών εκπτώσσεται, οδηγώντας σε μία υπερτασική προσαρμογή του σημείου ισορροπίας της νατριούρησης, ουσιώδη για την επίτευξη νεφρικής αποβολής της περίσσειας νατρίου [129].

Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και υπέρταση της παχυσαρκίας: Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν ότι ένα τοπικό σύστημα αγγειοτενσινογόνου (οι υποδοχείς της AT-II, η AT-II, το αγγειοτενσινογόνο και η ρενίνη) είναι εγκατεστημένο στα λιποκύτταρα. Μάλιστα, το ιστικό ΣΡΑΑ και το ΣΡΑΑ της κυκλοφορίας βρίσκονται σε μια κατάσταση συνεχούς αλληλεπίδρασης καθώς το αγγειοτενσινογόνο, η AT-I και η AT-II παράγονται τοπικά και ταυτόχρονα. Στη συνέχεια προσλαμβάνονται από τα λιποκύτταρα, στα οποία οι υποδοχείς της AT-II υπερεκφράζονται. Με το συγκεκριμένο τρόπο η παραγωγή του αγγειοτενσινογόνου αποτελεί ταυτόχρονα αίτιο και αποτέλεσμα της υπερτροφίας του λιπώδους ιστού και οδηγεί σε άνοδο της αρτηριακής πίεσης μέσω των δράσεων της AT-II (συστηματική αγγειοσύσπαση, άμεση κατακράτηση νατρίου και ύδατος και αυξημένη παραγωγή αλδοστερόνης) [130].

Δομικές μεταβολές στο νεφρό: Καταρχήν, η φυσική συμπίεση των νεφρών προκαλείται από τη συσσώρευση λιπώδους ιστού πέριξ των οργάνων. Τα πρωταρχικά ιστολογικά γνωρίσματα

περιλαμβάνουν μεγάλες περιοχές εστιακής-τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης και έκδηλη σπειραματομεγαλία σε συνδυασμό με σπειραματική εναπόθεση λίπους. Η υπερδήθηση λόγω αυξημένης αιματικής ροής εκδηλώνεται πριν την εμφάνιση της σπειραματοπάθειας. Τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με το γεγονός ότι στους παχύσαρκους ασθενείς δεν αναπτύσσεται υπολευκωματιναιμία νεφρωσικού τύπου και οίδημα αποτελούν μία ένδειξη ότι η συνδεόμενη με την παχυσαρκία νεφρική βλάβη θα μπορούσε να οριστεί ως μία ειδική μορφή εστιακής-τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης, με αργή εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου [131].

#### **4.4.1.3 Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μεταβολές στην αγγειακή δομή.**

Η παχυσαρκία αντιπροσωπεύει μία κατάσταση φλεγμονής (αγγειακής και συστηματικής) που προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου. Η ενεργοποίηση της ινσουλίνο-ανεξάρτητης PI3-κινάσης, φυσιολογικά οδηγεί σε φωσφορύλιωση της eNOs και συνακόλουθη αύξηση της παραγωγής NO. Κατά την αντίσταση στην ινσουλίνη, η συγκεκριμένη οδός υπολειτουργεί, με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης NO, ενόσω η υπερινσουλιναίμια αυξάνει τα επίπεδα της αγγειοσυσταλτικής ET-1, καθώς η υπεύθυνη για την παραγωγή της οδό MAP-κινάση παραμένει ανεπηρέαστη. Το παραπάνω γεγονός καταλήγει σε ανισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών δράσεων στο ενδοθήλιο. Πέρα από την δράση της ινσουλίνης μία σειρά ενεργών παραγώγων γεννώνται στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, συμπεριλαμβανόμενων των δραστικών ριζών οξυγόνου, προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών μορίων (IL-1, IL-6, TNF-α), ρυθμιστών της αιμόστασης (PAI-1, TxA<sub>2</sub>) και πρωτεϊνών της οξείας φάσης (SAA, CRP). Η ενεργοποίησή τους, λόγω συσσώρευσης λίπους, αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα αναφορικά με την εγκατάσταση μιας κατάστασης προφλεγμονής και προπηκτικότητας, η οποία με τη σειρά της προδιαθέτει την ανάπτυξη υπέρτασης [132].

#### **4.4.2 Ισχαιμική Καρδιοπάθεια**

Η παχυσαρκία προκαλεί λειτουργική ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία αποδίδεται στην ελάττωση της ροής στα στεφανιαία αγγεία, λόγω της έκκεντρης καρδιακής υπερτροφίας και των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων. Σε μία μεγάλη συγκριτική μελέτη σε ασθενείς ηλικίας από 28 έως 62 ετών με εύρος παρακολούθησης 26 έτη, οι παχύσαρκοι άντρες κάτω των 50 ετών παρουσίασαν διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε σχέση με την ομάδα των αδύνατων, ενώ για τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας ο κίνδυνος υπήρξε δύομιση φορές μεγαλύτερος. Στη παχυσαρκία η αθηροσκλήρωση προϋπάρχει πριν την εκδήλωση της κλινικής εικόνας, το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερη βαρύτητα, εάν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμία και η αυξημένη HbA1 [133]. Μία άλλη μελέτη κατά την οποία πραγματοποιήθηκαν βιοψίες σε ασθενείς ηλικίας 15-30 ετών, οι οποίοι πέθαναν από τυχαία αίτια, αποκάλυψε αθηρωματικές πλάκες οι οποίες εκτίνονταν από τις στεφανιαίες αρτηρίες έως την κοιλιακή αορτή, η ύπαρξη των οποίων συσχετίστηκε με την σπλαχνική παχυσαρκία και τον ΔΜΣ [134].

#### **4.4.3 Καρδιακή Ανεπάρκεια**

Αρκετοί παράγοντες οφειλόμενοι στην παχυσαρκία, όπως η αύξηση του ολικού όγκου αίματος, η αύξηση της έντασης του όγκου παλμού, η υπερτροφία και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε συνδυασμό με την λιπώδη διήθηση του μυοκαρδίου, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας [135].

Κατά την έναρξη της καρδιακής ανεπάρκειας η κλινική συμπτωματολογία είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωσθή. Η δύσπνοια κατά την κόπωση και τα οιδήματα στα κάτω άκρα δύναται να προϋπάρχουν. Η ορθόπνοια μπορεί να αποδοθεί στην ανύψωση του διαφράγματος η οποία συνυπάρχει, λόγω της κοιλιακής διάτασης. Η διάταση των φλεβών στο λαιμό είναι δύσκολα ορατή, οι καρδιακοί τόνοι είναι βύθιοι και το ήπαρ, εάν διογκωθεί σε μία πιθανή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, είναι δύσκολο να καταστεί ψηλαφητό.

Σε μία μεγάλη μελέτη σχετική με την καρδιακή ανεπάρκεια διάρκειας 14 ετών σε 5.881 ασθενείς (μέσος όρος ηλικίας 55 ετών, από τους οποίους το 54% ήταν γυναίκες) οι 496 ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια. Αποδείχτηκε ότι για κάθε μία μονάδα αύξησης του ΔΜΣ  $>30\text{kg/m}^2$  ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας αυξήθηκε για τους μεν άντρες 5% για τις δε γυναίκες 7%. Η αναλογία του κινδύνου ήταν 2,12 στις γυναίκες (95% CI, 1.5-2.97) και 1,9 για τους άντρες (95% CI, 1.3-.79) οι οποίοι ήταν παχύσαρκοι. Κλάσμα εξώθησης  $<40\%$  ανευρέθει στο 42% των παχύσαρκων ασθενών και στο 54% των αδύνατων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Το αποτέλεσμα οφείλεται στην ύπαρξη περισσότερων ασθενών με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια στην ομάδα των παχύσαρκων [136].

#### 4.4.4 Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) - Αρρυθμίες

Διάφορα αίτια, όπως η οριζόντια τοποθέτηση της καρδιάς λόγω της ανύψωσης του διαφράγματος, η καρδιακή υπερτροφία, η αυξημένη απόσταση ανάμεσα στην καρδιά και τα ηλεκτρόδια, τείνουν να μεταβάλουν το ΗΚΓ στους παχύσαρκους ασθενείς. Το ΗΚΓ μπορεί να εμφανίζει χαμηλά δυναμικά, αριστερή στροφή του άξονα, κύματα T στο κατώτερο-αριστερό πλάγιο τοίχωμα, ψευδή εικόνα κατώτερου εμφράγματος μυοκαρδίου και λιγότερο συχνά, σε σχέση με τα υπερηχογραφικά ευρήματα, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας [137].

Η συχνότερη καρδιακή αρρυθμία στους Π είναι η κολπική μαρμαρυγή. Η παχυσαρκία συνδέεται με την υπερτροφία του αριστερού κόλπου καθώς και με την κοιλιακή διαστολική δυσλειτουργία. Και οι δύο, μαλιστα, συνιστούν παράγοντες πρόβλεψης κολπικής μαρμαρυγής. Ο υπερβολικός κίνδυνος εκδήλωσης κολπικής μαρμαρυγής που σχετίζεται με την παχυσαρκία φαίνεται ότι προκαλείται από τη διαστολή του αριστερού κόλπου [138]. Επίσης, οι Π συχνά εμφανίζουν στο ΗΚΓ παράταση του QTc. Σε μελέτη διάρκειας 15 ετών ένα QTc  $>0.42\text{sec}$  συνδυάστηκε με αυξημένη θνησιμότητα σε «υγιείς» παχύσαρκους ασθενείς. Πιθανότατα αποδίδεται στον αυξημένο τόνο του ΣΝΣ αλλά και στην ελάττωση του παρασυμπαθητικού τόνου που παρουσιάζουν οι Π ασθενείς [139].

#### 4.5 ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση, γνωστή και ως πρωτογενές σύνδρομο ψευδοκοιλιακού εγκεφάλου (PTCS), είναι μια κατάσταση άγνωστης αιτιολογίας που πλήττει κυρίως γυναίκες με υπερβολική βαρύτητα, ηλικίας αναπαραγωγής και προκαλεί αυξημένη ενδοκρανια πίεση (ICP). Τα συμπτώματα της ιδιοπαθούς ενδοκρανιας υπέρτασης, συνήθως, περιλαμβάνουν την κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο, παροδική απώλεια όρασης, μειωμένα οπτικά πεδία, φωτοφίες, διπλωπία και πόνο στους οφθαλμούς. Συμπτώματα, λιγότερο συχνά, είναι οι ακουστικές εμβοές, οι οποίες εμφανίζουν συγχρονισμό με την εισπνοή και ο πόνος στον ώμο ή στους βραχίονες. Στον παιδιατρικό πληθυσμό τα σημεία και τα συμπτώματα της μπορεί να είναι μεταβλητά. Τα παιδιά περιγράφουν τα οπτικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της παροδικής απώλειας της όρασης, της φωτοφοβίας και των «λαμπερών φώτων με έγχρωμα κέντρα» [140].

#### 4.6 ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ

Η υπερβολική φόρτωση της άρθρωσης είναι το πιο σημαντικό μέσο με το οποίο προκαλείται η οστεοαρθρίτιδα. Οι αρθρώσεις που φέρουν βάρος είναι το γόνατο και σε μικρότερο βαθμό οι γοφοί. Λόγω του τρόπου λειτουργίας της άρθρωσης του γόνατος, η επίδραση του υπερβολικού βάρους επιταχύνει την καταστροφή του χόνδρου και αυξάνει την ευαισθησία στην οστεοαρθρίτιδα.

Η πηγεοκαρπική άρθρωση επηρεάζεται επίσης οριακά από την παχυσαρκία. Αυτό υποδηλώνει ότι το υπερβολικό βάρος προκαλεί πρόσθετη βλάβη μέσω μιας ξεχωριστής οδού, πιθανώς τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος και ινσουλίνης να αυξάνουν τη φλεγμονή της άρθρωσης. Μόλις εδραιωθεί η οστεοαρθρίτιδα, είναι πιθανό να έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της δραστηριότητας, προκαλώντας επιπρόσθετη αύξηση σωματικού βάρους. Εκτός από την επιδείνωση των συμπτωμάτων οστεοαρθρίτιδας, αυτό προκαλεί τον κίνδυνο για περαιτέρω εμφάνιση άλλων ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία [141].

#### 4.7 ΨΥΧΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Στη παχυσαρκία φαίνεται ότι υπάρχει υψηλός επιπολασμός των υποκείμενων ψυχολογικών συννοσηρότητων, συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών της διάθεσης, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, συμπτώματα που υποδηλώνουν διαταραχές στην κατανάλωση τροφής και σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής. Διάφορες μελέτες τεκμηριώνουν τη συγκεκριμένη αντίληψη, μάλιστα σε μία μελέτη στα 253 ερωτηματολόγια που αξιολογήθηκαν, υπήρξαν αυξημένες βαθμολογίες για κατάθλιψη στο 48% και αυξημένες βαθμολογίες για άγχος στο 56%. Στην ίδια μελέτη ένα μεγάλο ποσοστό 22% παρουσίασε βαθμολογίες που υποδήλωναν χαρακτηριστικά προσωπικότητας που επικαλύπτεται με διατροφική διαταραχή, ενώ ένα επιπλέον ποσοστό 11,5% είχε αυξημένη βαθμολογία για βουλιμία. Περίπου το ένα τρίτο των ατόμων είχε σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής [142].

#### 4.8 ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Το 2014, περίπου 631.000 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες έλαβαν μια διάγνωση καρκίνου που σχετίζεται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία, αντιπροσωπεύοντας το 40% όλων των καρκίνων που διαγνώστηκαν. Τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου που συσχετίζονται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία ήταν υψηλότερα μεταξύ των ηλικιωμένων (ηλικίας  $\geq 50$  ετών) σε σύγκριση με τα νεότερα άτομα και υψηλότερα μεταξύ των γυναικών (54%) έναντι των ανδρών (24%).

Ο Διεθνής Οργανισμός της έρευνα για τον καρκίνο (IARC) δηλώνει ότι υπάρχουν επαρκές αποδεικτικά στοιχεία για συσχετισμό του υπερβολικού βάρους σώματος και της παχυσαρκίας με τουλάχιστον 13 καρκίνους. Αυτοί οι καρκίνοι περιλαμβάνουν τις παρακάτω μορφές: αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου, καρκίνους του μαστού (σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), καρκίνους στο κόλον και στο ορθό, καρκίνους στο ενδομήτριο (μήτρα) και στις ωοθήκες καρκίνους στη χοληδόχο κύστη και στο στομάχι, καρκίνους στο νεφρό, το ήπαρ και το πάγκρεας, καρκίνους του θυρεοειδή, μηνιγγίωμα και πολλαπλό μύελωμα [143].

Η επίπτωση των καρκίνων που σχετίζονται με το υπερβολικό βάρος και την παχυσαρκία (εξαιρουμένου του καρκίνου του παχέος εντέρου) αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ ατόμων ηλικίας 20-74 ετών κατά την περίοδο 2005-2014. Τα ευρήματα τονίζουν τη σημασία της εντατικοποίησης σε επίπεδο εθνικών προσπαθειών για την πρόληψη και τη θεραπεία του υπερβολικού βάρους και την παχυσαρκία [143].

## 4.9 ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Η παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θεωρείται κατάσταση υψηλού κινδύνου, επειδή σχετίζεται με πολλές επιπλοκές για την υγεία της μητέρας και του νεογνού. Οι έγκυες παχύσαρκες, σε σύγκριση με τις φυσιολογικές, μόλις συλλάβουν, έχουν υψηλότερο ποσοστό πρόωρης αποβολής, υπέρβαρων εμβρύων (large for gestational age, LGA) και συγγενών ανωμαλιών [144]. Πρέπει να τονιστεί ότι τις περισσότερες φορές στις παχύσαρκες προϋπάρχει σακχαρώδης διαβήτης και χρόνια υπέρταση πριν την κύηση, στα πλαίσια της συννοσηρότητας. Όπως είναι φυσικό η παχύσαρκτη έγκυος, λόγω του προϋπάρχοντος βεβαρυμμένου ιστορικού, κατά την διάρκεια της κύησης έχει αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξει προεκλαμψία και σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί το πρώτο σημάδι έλευσης της προεκλαμψίας και του σακχαρώδη διαβήτη. Η παραπάνω διαταραχή είναι πιθανό να εξελισσεται στα πλαίσια του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο συνοδεύει την παχυσαρκία και οδηγεί σε αθηρωμάτωση [144, 145]. Ο διαβήτης κύησης αποτελεί μία επιπλοκή της εγκυμοσύνης που παρουσιάζεται συνήθως μετά την 24<sup>η</sup> εβδομάδα. Η πιθανότητα επανεμφάνισης σε επόμενες εγκυμοσύνες είναι μεγάλη, ενώ αποτελεί και ένδειξη για εμφάνιση ΣΔτ II στη μετέπειτα ζωή της γυναίκας. Ένα σημαντικό ποσοστό 17% των παχύσαρκων γυναικών στη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη κύησης (1-3% φυσιολογικές). Επίσης, κατ' αναλογία, από τις έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, ένα ποσοστό 30% είναι παχύσαρκες [146].

Οι υπερ-παχύσαρκες γυναίκες ( $\Delta\text{ΜΣ} > 50\text{kg/m}^2$ ) διατρέχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να υποβληθούν σε καισαρική τομή σε σύγκριση με τις νοσηρά παχύσαρκες και τις παχύσαρκες γυναίκες. Εμφανίζουν συχνότερα επιπλοκές, με βάση τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης επιστημονικής μελέτης, στις υπερ-παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζεται μεγαλύτερη επίπτωση LGA εμβρύων, διαβήτη κύησης, προεκλαμψίας και Apgar σκορ στα 5min <7, ενώ και τα ποσοστά καισαρικών τομών ήταν μεγαλύτερα [147].

### 4.9.1 Παιδική θνητότητα και παχυσαρκία

Σε μία μεγάλη μελέτη, από το 1992 έως το 2010, κατά την οποία αναλύθηκαν στοιχεία από 1,8 εκατομμύρια τοκετούς, οι ερευνητές απέδωσαν ένα ποσοστό βρεφικών θανάτων περίπου 11% στην παχυσαρκία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (υπέρβαρες ή παχύσαρκες). Η κατάταξη των γυναικών σε κατηγορίες έγινε ανάλογα με το  $\Delta\text{ΜΣ}$  τους στην αρχή της εγκυμοσύνης: λιποβαρείς (κάτω του  $18,5\text{kg/m}^2$ ), φυσιολογικό βάρος ( $18,5$  έως  $25\text{kg/m}^2$ ), υπέρβαρες ( $25$  έως  $30\text{kg/m}^2$ ), παχύσαρκες πρώτου βαθμού ( $30-35\text{kg/m}^2$ ), παχύσαρκες δευτέρου βαθμού ( $35-40\text{kg/m}^2$ ) και παχύσαρκες τρίτου βαθμού (άνω του  $40\text{kg/m}^2$ ). Αιτίες θνητότητας των βρεφών αποτέλεσαν οι γενετικές λοιμώξεις, η περιγενετική ασφυξία, ο αιφνίδιος θάνατος κ.α. Καταγράφηκαν 5.428 θάνατοι, ποσοστό βρεφικής θνησιμότητας 2,9/1.000. Τα 2/3 των θανάτων επήλθαν τις πρώτες 28 ημέρες. Η παιδική θνητότητα για τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος ήταν 2,4/1.000 παιδιά, ενώ στις υπερ-παχύσαρκες γυναίκες το ποσοστό παιδικής θνητότητας ήταν 5,8/1.000 παιδιά [148].

### 4.9.2 Επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη γυναίκα μετά τον τοκετό

Οι επιπτώσεις της παχυσαρκίας στη γυναίκα μετά τον τοκετό είναι σημαντικές. Η αναιμία κατά τη διάρκεια της κύησης στην παχύσαρκτη έγκυο εμφανίζεται σε υψηλή συχνότητα. Συγκεκριμένα, για  $\Delta\text{ΜΣ} > 28\text{kg/m}^2$  ο κίνδυνος είναι 1,8 φορές μεγαλύτερος, ενώ για  $\Delta\text{ΜΣ} > 36\text{kg/m}^2$  ο κίνδυνος είναι 2,8 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τις γυναίκες που έχουν  $\Delta\text{ΜΣ} < 25\text{kg/m}^2$  [149]. Άλλο ένα πρόβλημα με το οποίο έρχονται αντιμέτωπες οι παχύσαρκες

γυναίκες είναι ο μη ικανοποιητικός θηλασμός (ιδίως στην έναρξη) καθώς και η πρόωρη διακοπή του. Αυτό οφείλεται σε μη καλή ανταπόκριση έκκρισης της προλακτίνης στο μηχανικό ερέθισμα του θηλασμού [150]. Στις αρνητικές επιπτώσεις της παχυσαρκίας μετά τον τοκετό εντάσσεται η παρατεταμένη νοσηλεία, οι συχνές λοιμώξεις (αναπνευστικό, ουροποιητικό), η πνευμονική εμβολή και σε περίπτωση καισαρικής τομής η διάσπαση και η διαπύηση του χειρουργικού τραύματος.

Η πρόληψη είναι ο καλύτερος τρόπος να αποφευχθεί αυτό το πρόβλημα. Δεδομένου ότι η εγκυμοσύνη είναι ο χειρότερος χρόνος για απώλεια βάρους, οι γυναίκες με υψηλό ΔΜΣ θα πρέπει να ενθαρρύνονται να χάσουν βάρος πριν από τη σύλληψη. Ο επιθυμητός ΔΜΣ στην έναρξη της κύησης είναι χαμηλότερος του  $30\text{kg/m}^2$  και, ιδανικά, χαμηλότερος του  $25\text{kg/m}^2$ . Κατά τη διάρκεια της παροχής συμβουλών, θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον υψηλό ΔΜΣ. Οι παχύσαρκες γυναίκες θα πρέπει επίσης να εξετάζονται για υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη [144]. Στην αρχή της εγκυμοσύνης, εκτός από το να προσέχουν για την υψηλότερη πιθανότητα αποβολής, οι παχύσαρκες γυναίκες πρέπει να εξετάζονται με υπερηχογράφημα για συγγενείς ανωμαλίες περίπου στις 18-22 εβδομάδες. Οι παχύσαρκες έγκυες οφείλουν να εξετάζονται για διαβήτη κύησης στις 24-28 εβδομάδες. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μπορεί να γίνει την 16-18<sup>η</sup> εβδομάδα, ενώ η περάτωση της κύησης συνίσταται τη 39<sup>η</sup> εβδομάδα [144].

Σε κάθε περίπτωση που επιλέγεται η καισαρική τομή, η αναισθησιολογική εκτίμηση της παχύσαρκης εγκύου πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Η επιλογή της κατάλληλης αναισθησιολογικής μεθόδου αποτελεί προϊόν έντονου προβληματισμού. Ο αναισθησιολόγος, προκειμένου να επιλέξει τη κατάλληλη μέθοδο, οφείλει να συνυπολογίσει τους κινδύνους που εμπλέκονται τόσο με τη γενική όσο και με τη περιοχική αναισθησία. Η χορήγηση γενικής αναισθησίας σε παχύσαρκες έγκυες με πιθανή συνοδό αναπνευστική διαταραχή περιοριστικού τύπου δύναται να προκαλέσει έντονη υποξαιμία, ενώ η περιοχική παρουσιάζει μεγάλες τεχνικές δυσκολίες λόγω του σωματότυπου.

#### **4.10 ΦΛΕΒΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΔΙΚΤΥΟ**

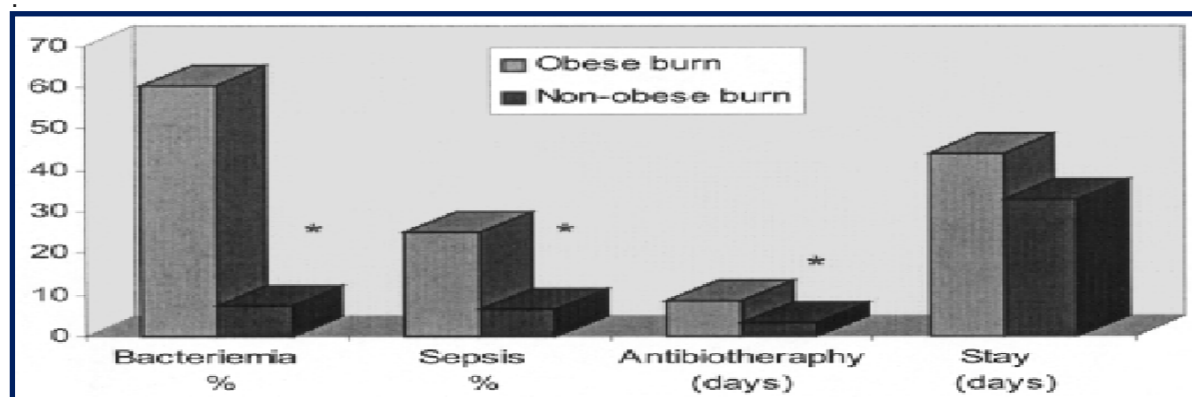
Ο κίνδυνος εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης σε παχύσαρκους ασθενείς, που υποβάλλονται σε επεμβάσεις κοιλίας για μη νεοπλασματική νόσο, είναι σχεδόν διπλάσιος σε σύγκριση με τους αδύνατους ασθενείς (48% έναντι 23%), με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν και αυξημένο κίνδυνο για πνευμονική εμβολή. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση αποτελεί τη συνηθέστερη επιπλοκή της βαριατρικής χειρουργικής, με την συχνότητα εμφάνισης να κυμαίνεται μεταξύ 2,4% και 4,5%. Ο αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικής νόσου στους Π ασθενείς πιθανόν να σχετίζεται με την παρατεταμένη ακινητοποίηση, την αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, την αυξημένη πίεση στο εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο στα κάτω άκρα, την πολυερυθραιμία και την ελάττωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας.

#### **4.11 ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

Οι ανοσολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στη συλλογική άμυνα των οργανισμών επηρεάζονται από τη διατροφική κατάσταση. Συγκεκριμένα, μια θετική χρόνια ανισορροπία μεταξύ της πρόσληψης ενέργειας και της δαπάνης οδηγεί σε καταστάσεις παχυσαρκίας, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική αντίδραση με αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών λοιμώξεων καθώς και την καθυστέρηση στην επούλωση των τραυμάτων (διάγραμμα 4.3). Επιπλέον, αρκετές μελέτες εμφανίζουν αποδεικτικά στοιχεία τα



οποία υποστηρίζουν τη σύνδεση του λιπώδους ιστού και των ανοσοκατασταλτικών κυττάρων.



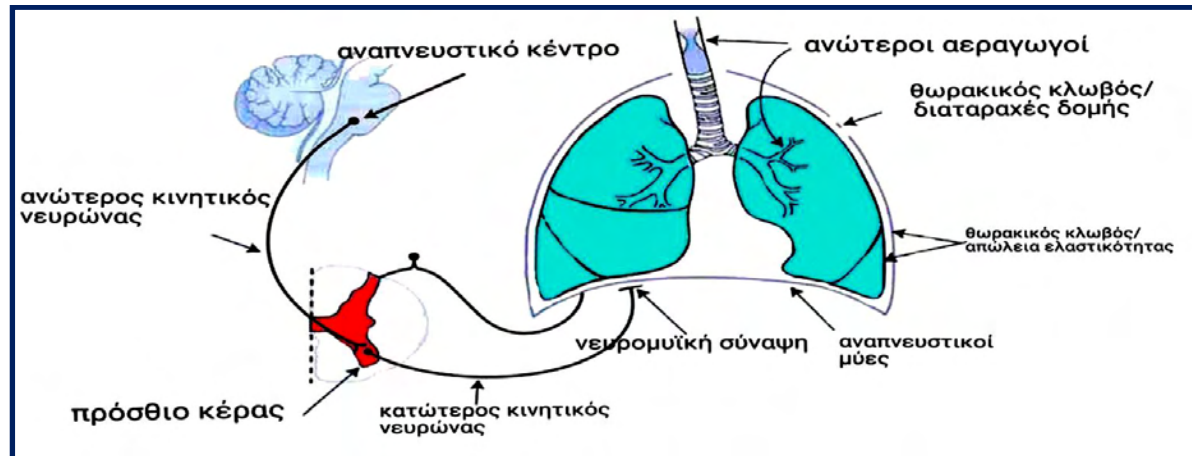
**Διάγραμμα 4.3:** Clinical outcome related to incidence of infection in obese and non-obese individuals (Adapted from Gottschlich et al. 1993(29)). \*P < 0.05.

Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες στην παχυσαρκία παρατηρείται αύξηση των λευκοκυττάρων και των ουδετερόφιλων. Τα λεμφοκύτταρα, αν και εμφανίζουν αύξηση ως προς το ποσοστό τους, έχουν μειωμένη δραστηριότητα [152, 153]

## 4.12 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

### 4.12.1 Στοιχεία ανατομίας αναπνευστικού συστήματος

#### 4.12.1.1 Αναπνευστική αντλία



**Εικόνα 4.2:** Ανατομικές δομές της αναπνευστικής αντλίας.

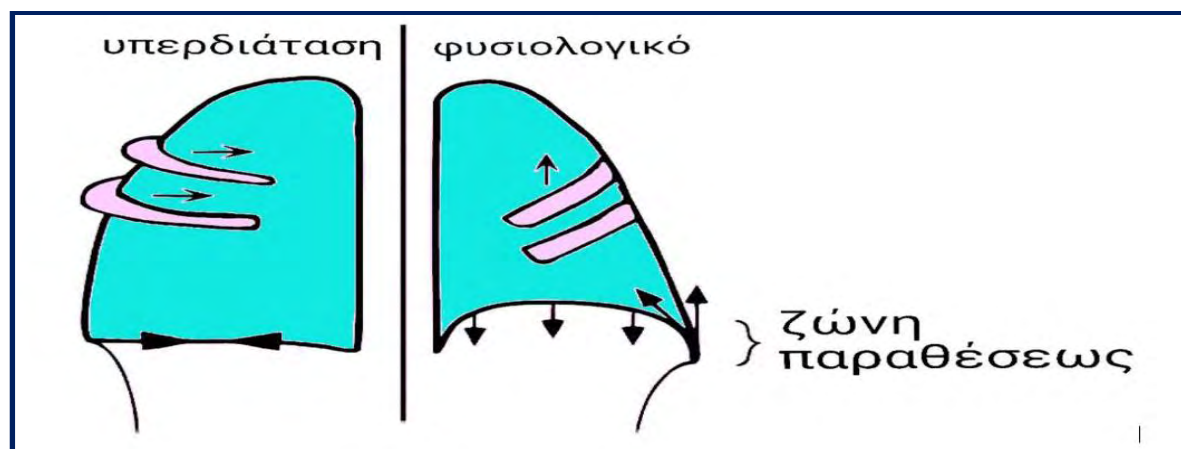
Το αναπνευστικό κέντρο αποτελεί το βασικότερο ρυθμιστή της εύρυθμης λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος. Η επίτευξη του βέλτιστου αερισμού προϋποθέτει την αποστολή του κατάλληλου σήματος από τους αναπνευστικούς μύες προς τα αναπνευστικά κέντρα του εγκεφάλου. Στη συνέχεια οι μύες, αφού λάβουν το νευρικό ερέθισμα από τον εγκέφαλο, για την επίτευξη της εισπνοής πραγματοποιούν συντονισμένη σύσπαση αναπτύσσοντας την κατάλληλη ισχύ, ώστε να επιτύχουν τις αναγκαίες υπεζωτικές πιέσεις για την αύξηση του θωρακικού κλωβού (εικόνα 4.2). Οι παράγοντες που καθορίζουν την αναπνευστική ισχύ είναι: οι απαιτήσεις του ανά λεπτό αερισμού, η ευενδοτότητα του αναπνευστικού και οι αντιστάσεις των αεραγωγών. Παράγοντες οι οποίοι προσβάλλουν το νευρικό σύστημα μπορούν να προκαλέσουν τη δυσλειτουργία της αναπνευστικής αντλίας: Νεοπλασίες

εγκεφάλου, μυασθένειες, βλάβες του κινητικού νευρώνα κ.α. Οι αυξημένες αντιστάσεις των αεραγωγών, η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, οι διαταραχές του θωρακικού τοιχώματος και η νοσογόνος παχυσαρκία προκαλούν αύξηση του έργου της αναπνοής.

#### 4.12.1.2 Λειτουργική ανατομία των αναπνευστικών μυών

Η λειτουργία της αναπνοής, σε φάση ηρεμίας, επιτελείται με ενεργητική εισπνοή μέσω της καθόδου του διαφράγματος και την προς τα έξω και άνω κίνηση των μεσοπλευρίων μυών, με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου του θωρακικού κλωβού και την εισροή αέρα. Στη παθητική εκπνοή, η ελάττωση του όγκου του θωρακικού κλωβού μέσω της χάλασης των αναπνευστικών μυών, οι οποίοι πραγματοποιούν την αντίθετη φορά από την εισπνοή, σε φάση ηρεμίας αποδίδεται στην ελαστικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος και την επιφανειακή τάση των πλευρών (ελαστική επαναφορά).

Το διάφραγμα είναι ένα πεπλατυσμένο μυοτενοντώδες πέταλο με καμπυλωτό σχήμα, το οποίο αποτελείται από 2 τμήματα το πλευρικό και το οσφυϊκό, των οποίων οι μυϊκές ίνες εκτίνονται από το κεντρικό τενοντώδες τμήμα στην οστέινη περιφέρεια, με αποτέλεσμα τη δημιουργία μιας μοναδικής μυϊκής «μεμβράνης» που διαχωρίζει τον πνεύμονα από την κοιλιακή χώρα. Η μετακίνηση του διαφράγματος προς τα κάτω, για την αύξηση του θωρακικού κλωβού, στην ήρεμη εισπνοή είναι 1-1,5cm, ενώ στη βίαιη δύναται να φτάσει τα 5-10cm και μπορεί να μεταβάλει τον αναπνευστικό όγκο κατά 300ml. Η παραπάνω δράση οφείλεται στη σύσπαση αποκλειστικά της ζώνης παράθεσης (παραθετικός τρόπος δράσης). Παράλληλα η πρόσφυση του διαφράγματος στις κατώτερες πλευρές προκαλεί την άνω και προς τα έξω κίνηση τους, με αποτέλεσμα την αύξηση του θωρακικού κλωβού (προσφυτικός τρόπος δράσης) (εικόνα 4.3).



**Εικόνα 4.3:** Ο πνεύμονας με τη ζώνη παραθέσεως σε φυσιολογική κατάσταση και σε υπερδιάταση.

Στο νωτιαίο μυελό από το 3<sup>ο</sup>-5<sup>ο</sup> αυχενικό νευροτόμιο εκφύονται κινητικές ίνες οι οποίες μέσω των φρενικών νευρών επιτελούν τη νεύρωση του διαφράγματος. Το σύνολο των μυών που συμμετέχει στην εισπνοή είναι, οι έξω μεσοπλευρίοι μυς, το διάφραγμα καθώς και οι επικουρικοί μύες, όπως ο στερνοκλειδομαστοειδής και οι σκαληνοί μύες.

#### 4.12.1.3 Παχυσαρκία και διαταραχές διαμόρφωσης θωρακικού τοιχώματος

Οι διαταραχές που εμφανίζονται στη διαμόρφωση της ομαλής λειτουργίας του θωρακικού κλωβού ανατομικά αποδίδονται στη συσσώρευση λίπους στο παχύ έντερο μέσα και γύρω από τις νευρώσεις κάτωθεν του διαφράγματος και τα σπλαχνικά όργανα. Το αυξημένο σπλαχνικό λίπος επιφέρει την άνοδο του διαφράγματος, περιορίζοντας την χωρητικότητα

του θωρακικού κλωβού. Επίσης, στη παχυσαρκία, εκτός από τη συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα, η αύξηση του σωματικού βάρους και η αυξημένη εναπόθεση λιπώδους ιστού στο θωρακικό τοίχωμα αποτελούν έναν πρόσθετο παράγοντα επιβάρυνσης στη λειτουργία του θωρακικού κλωβού. Οι συγκεκριμένες ανατομικές διαταραχές που παρουσιάζουν οι Π ασθενείς προκαλούν την υπερφόρτωση των αναπνευστικών εισπνευστικών μυών.

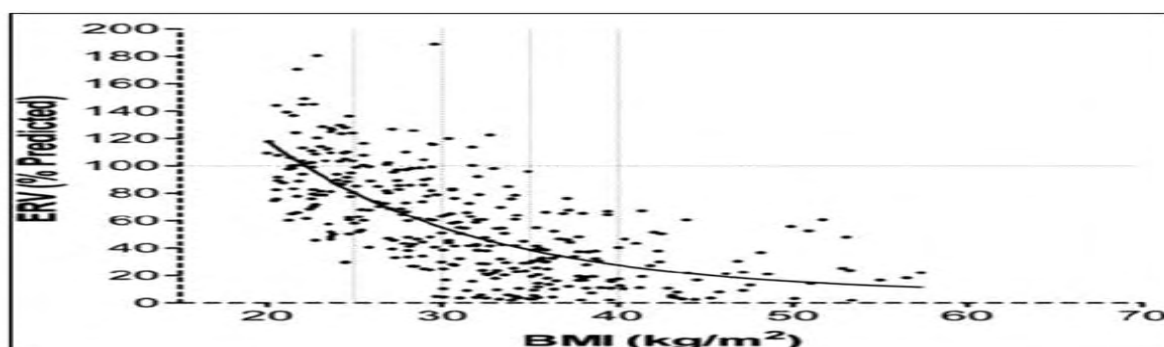
Η μη ικανοποιητική διάταση του θωρακικού κλωβού έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του έργου της αναπνοής. Σε κατάσταση ηρεμίας αυτό επιτυγχάνεται ως ένα βαθμό, αλλά σε περιπτώσεις που χρειάζονται αυξημένες απαιτήσεις αερισμού το έργο της αναπνοής, λόγω της ανικανότητας για επίτευξη μεγαλύτερου αναπνευστικού όγκου μέσω της διάτασης του θωρακικού κλωβού, υπάρχει κίνδυνος να αυξηθεί δραματικά. Οι μηχανικές πιέσεις οι οποίες ασκούνται στο θωρακικό κλωβό οδηγούν βαθμιαία στη δημιουργία μικρότερου όγκου με αποτέλεσμα τη μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC).

Στους Π ασθενείς ο χρόνιος κάματος των εισπνευστικών αναπνευστικών μυών και η ελάττωση της ευενδοτότητας του θωρακικού τοιχώματος, σε περίπτωση ανάγκης επαρκούς οξυγόνωσης για την επίτευξη ικανοποιητικών πνευμονικών όγκων κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, επιβάλλει τη χρήση υψηλότερης PEEP (θετική τελοεκπνευστική πίεση). Επίσης, οι Π ασθενείς, λόγω των διαταραχών στη διαμόρφωση του θωρακικού τοιχώματος, τείνουν να επιτελούν την αναπνοή κάτω από τον «όγκο σύγκλισης».

#### 4.12.2 Παθοφυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος στην παχυσαρκία

Η παχυσαρκία, λόγω του περιορισμού που προκαλεί στη χωρητικότητα καθώς και στη κινητικότητα του θωρακικού κλωβού, αποτελεί βασικό αίτιο εμφάνισης μιας ποικιλίας διαταραχών στις λειτουργικές δοκιμασίες του πνευμονικού παρεγχύματος.

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η παχυσαρκία, εξαιτίας της μηχανικής πίεσης που ασκείται στο διάφραγμα και στα τοιχώματα του θώρακα, επιφέρει τη μείωση της FRC, την αύξηση του κατά λεπτόν αερισμού (MV) καθώς και την ελάττωση της ευενδοτότητας (compliance). Οι παραπάνω λειτουργικές ανωμαλίες σε συνδυασμό με τις αιμοδυναμικές αλλαγές της ΝΠ, προκαλούν έντονες διαταραχές αερισμού αιμάτωσης (V/Q), όπως η αυξημένη κατανάλωση O<sub>2</sub>, η υποξυγοναιμία και η αυξημένη παραγωγή CO<sub>2</sub>. Αναφορικά με τις επιπτώσεις τις παχυσαρκίας στο αναπνευστικό σύστημα, αυτές εκδηλώνονται με δύο κυρίαρχες μορφές το σύνδρομο υπνικής άπνοιας και το σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας.

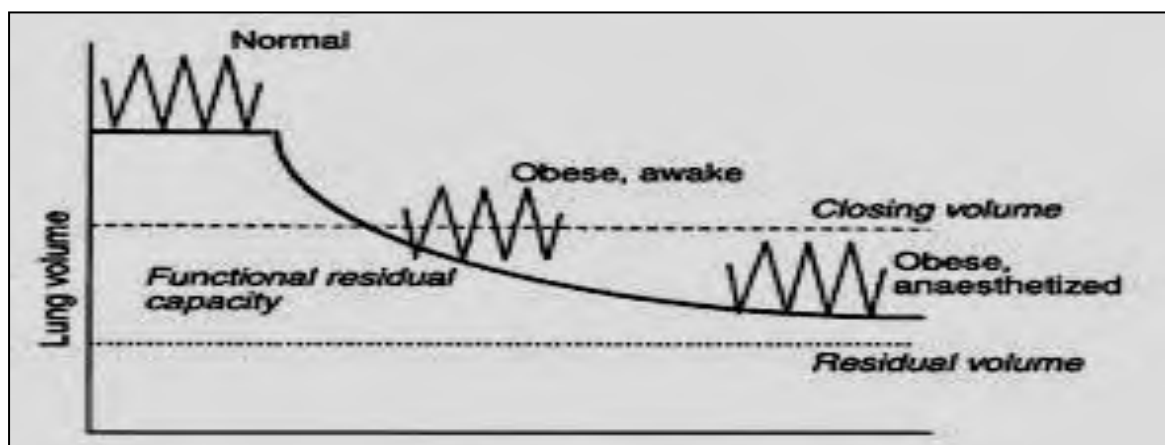


**Διάγραμμα 4.3:** Ο εκπνευστικός εφεδρικός όγκος (ERV) μειώνεται ραγδαία σε μια εκθετική σχέση με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Η εξισορροπημένη εξίσωση παλινδρόμησης για την ERV είναι η εξής:  $ERV = 587,8 \exp(-0,083 \times BMI) + 6,5$ . Η τιμή  $r^2$  για τον ERV ήταν 0,49 ( $p < 0,01$ ). [Κατά Jones RL, Nzekwu MM. Chest. 2006].

Η πιο συνηθισμένη ανωμαλία της πνευμονικής λειτουργίας σε παχύσαρκα άτομα είναι η μείωση του εκπνευστικού εφεδρικού όγκου (ERV). Αυτό συμβαίνει, επειδή το φαινόμενο

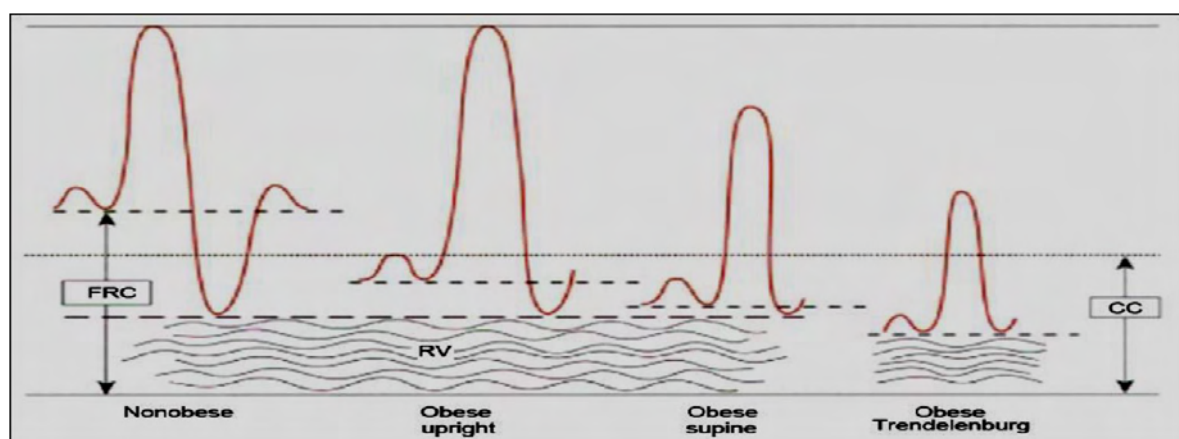
υπερφόρτωσης των εισπνευστικών μυών στη παχυσαρκία μειώνει τη FRC. Η μείωση της FRC οφείλεται στην έκπτωση του υπολειπόμενου όγκου (RV), με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση του ERV (διάγραμμα 4.3) [154].

Η μείωση του ERV είναι μεγαλύτερη στη ύπτια θέση, όταν το διάφραγμα ανέρχεται στην υπεζωκοτική κοιλότητα και η ενδοκοιλιακή πίεση που ασκείται στον κατώτερο θωρακικό κλωβό εφαρμόζεται στους πνεύμονες. Σε αυτό το σημείο, ο ERV μπορεί να προσεγγίσει ή να ξεπεραστεί από τον όγκο σύγκλισης και ο αέρας μπορεί να παγιδευτεί στο στήθος [155]. Την παραπάνω λειτουργική διαταραχή επιβεβαιώνει το γεγονός, ότι παρά την ελάττωση της FRC και του ERV, ο RV είναι φυσιολογικός ή ελαφρά αυξημένος (διάγραμμα 4.4) [155].



**Διάγραμμα 4.4:** μεταβολές της FRC (British Journal of Anaesthesia 2000)

Η ύπτια θέση στον Π ασθενή επιδεινώνει τη FRC της οποίας οι τιμές, όπως συμβαίνει και με τον ERV, προσεγγίζουν ή και υποχωρούν σε χαμηλότερες τιμές ακόμη και από αυτή του όγκου σύγκλισης (CV) (διάγραμμα 4.5) [156]. Στις τιμές αυτές οι αεραγωγοί του πνεύμονα κλείνουν καθώς και οι εξαρτώμενες από αυτούς περιοχές, με αποτέλεσμα ενώ κάποιες κυψελίδες συνεχίζουν να αιματώνονται να μην αερίζονται. Το παραπάνω γεγονός οδηγεί σε ενδοπνευμονική παράκαμψη του αίματος (shunt), στην εμφάνιση διαταραχών της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) και τέλος σε υποξυγοναιμία [156, 157].



**Διάγραμμα 4.5:** Επίδραση της αλλαγής της θέσης στους όγκους των πνευμόνων σε μη παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με παχύσαρκα: **RV** ο υπολειπόμενος όγκος, **FRC** η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, **CC** η χωρητικότητα σύγκλισης. (Προσαρμοσμένο κατά Rao DP και συν: Ind. J. Anaesth., 2010).

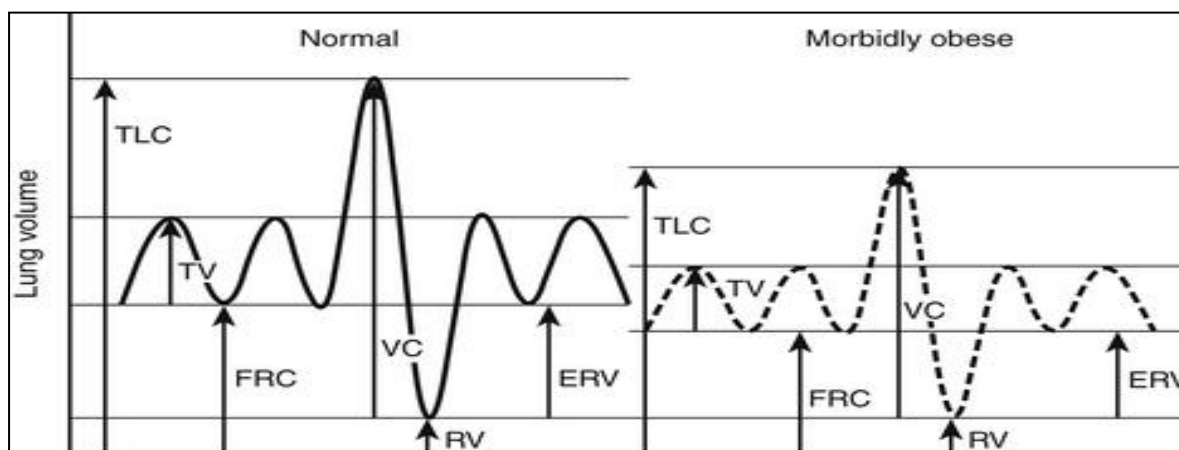
Γενικά, στην ήπια παχυσαρκία, η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική. Όμως, καθώς αυξάνεται ο ΔΜΣ, υπάρχουν ενδείξεις για σοβαρή ελάττωση της μέγιστης αναπνευστικής προσπάθειας

(MVV), της ολικής χωρητικότητας των πνευμόνων(TLC) και της ζωτικής χωρητικότητας (VC) (διάγραμμα 4.6) [154,155]. Επίσης, παρατηρείται μείωση της εκπνευστικής ροής που επιτυγχάνεται στο πρώτο δευτερόλεπτο ( $FEV_1$ ) καθώς και της βίαια εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Τόσο η  $FEV_1$  όσο και η FVC μειώνονται παρομοίως (αναλογικά) και ο λόγος  $FEV_1$  προς FVC παραμένει φυσιολογικός, υποδηλώνοντας ότι η μείωση μπορεί να οφείλεται σε περιορισμό σε αντίθεση με την απόφραξη της ροής αέρα [155, 158].

Ο ΔΜΣ συσχετίζεται με την ελάττωση της ευενδοτότητας (compliance) του αναπνευστικού συστήματος, γεγονός το οποίο στην κλινική πράξη επιβεβαιώνεται από τη δυσχέρεια στην έκπτυξη του θώρακα. Η εναπόθεση λιπώδους ιστού πέριξ και στο εσωτερικό του θωρακικού κλωβού σε συνδυασμό με την πίεση που ασκείται από την κοιλιά προκαλούν την ελάττωση της ευενδοτότητας τόσο των πνευμόνων όσο και του θωρακικού κλωβού [156].

Η παχυσαρκία επιβάλλει υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις. Ο λιπώδης ιστός χρησιμεύει ως θερμιδική αποθήκη και δεν είναι τόσο μεταβολικά ενεργός όσο είναι ο μυϊκός ιστός. Οι αυξημένες μεταβολικές ανάγκες αποδίδονται στην ενέργεια την οποία καταναλώνουν οι μυϊκοί ιστοί για τη μετακίνηση του υπέρβαρου ή παχύσαρκου σώματος. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει ότι η κατανάλωση  $O_2$  στα παχύσαρκα άτομα και η παραγωγή  $CO_2$  είναι υψηλότερη από την κανονική τόσο σε ανάπαυση όσο και κατά τη διάρκεια της άσκησης [156].

Ο κατά λεπτό αερισμός ( $V_E$ ) αυξάνει σε ένα σχετικά ταχύτερο ρυθμό κατά τη διάρκεια της άσκησης, σε σχέση με την πρόσληψη  $O_2$  ( $VO_2$ ), με αποτέλεσμα αυτό να αντικατοπτρίζεται στο πηλίκο αυτών των δύο ( $V_E/VO_2$ ) [156]. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν, γιατί τα περισσότερα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν φυσιολογικές ή χαμηλές τιμές  $PaCO_2$  καθώς και το λόγο για τον οποίο σε συνθήκες αύξησης των μεταβολικών αναγκών διατηρούν έναν υψηλό  $V_E$  [156].



**Διάγραμμα 4.6:** Ελάττωση της TLC,TV,VC,RV,FRCκαι της ERV (κατά Joshua Diamond and William Schweickert. Anesthesia Key. Care of the Patient with Morbid Obesity).

Οι αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνουν όχι μόνο την αντίσταση του θωρακικού τοιχώματος, αλλά και την αντίσταση των αεραγωγών. Κάθε αύξηση του ΔΜΣ οδηγεί σε σημαντική αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος. Οι αλλαγές στις τιμές της FRC ( $\downarrow$ ) και η μείωση του εύρους των αεραγωγών αποτελούν τις κύριες αιτίες της αύξησης των πνευμονικών αντιστάσεων, ενώ οι μεταβολές στην ελαστικότητα του θωρακικού κλωβού διαδραματίζουν δευτερεύοντα ρόλο. Συνοπτικά, τα παχύσαρκα άτομα παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αύξηση των αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος, η οποία συσχετίζεται με τη μείωση της FRC. Αυτές οι αυξήσεις προσδίδουν ένα φορτίο αναπνοής, στο ήδη υπάρχον που προκαλείται από τις ανωμαλίες του θωρακικού τοιχώματος

και μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως η δύσπνοια που περιγράφεται από τους παχύσαρκους ασθενείς χωρίς σαφώς προσδιορισμένη αναπνευστική ή βρογχική ασθένεια [159].

### 4.12.3 Επιπτώσεις της Παχυσαρκίας στο Αναπνευστικό Σύστημα

#### 4.12.3.1 Σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού (obesity hypoventilation syndrome, OHS)

Το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού (OHS), στη σοβαρή του μορφή περιγράφεται ως σύνδρομο Pickwickian, αποτελείται από την τριάδα της παχυσαρκίας ( $\Delta\text{ΜΣ} >30\text{kg/m}^2$ ), την διαταραχή της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου, η οποία συνοδεύεται από υποξαιμία ( $\text{PaO}_2 <70\text{mmHg}$ ) και την ύπαρξη υπερκαπνίας κατά την αφύπνιση ( $\text{PaCO}_2 >45\text{mmHg}$ ), ελλείψει άλλων γνωστών αιτιών υπερκαπνίας. Παθοφυσιολογικά, η προκύπτουσα υποξία οδηγεί σε πνευμονική αγγειοσύσπαση και πνευμονική υπέρταση. Ο αποκορεσμός, κατά τη διάρκεια του ύπνου, είναι πιθανόν να προκαλεί σταδιακά την αναδιαμόρφωση και την αναδιάρθρωση των τοιχωμάτων των πνευμονικών αρτηριδίων, με ως απόρροια την εγκατάσταση μόνιμης πνευμονικής υπέρτασης στη διάρκεια της ημέρας.

Η έλλειψη τυποποιημένου ορισμού του συγκεκριμένου συνδρόμου εν γένει και ιδιαίτερα των σχέσεων του με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας κατά τον ύπνο οδηγεί σε σύγχυση. Μία από τις κύριες πτυχές που δε διευκρινίστηκαν είναι η εκτίμηση της σοβαρότητας του OHS. Σε διάφορες μελέτες, η βαρύτητα του OHS φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με τον βαθμό της υπερκαπνίας, τον βαθμό υποξαιμίας και την παρουσία επιπλοκών. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν προκαθορισμένα κριτήρια για τον προσδιορισμό ή την κατηγοριοποίηση του συγκεκριμένου συνδρόμου. Υπάρχουν διαφορετικές προσεγγίσεις από τους ερευνητές, άλλοι δίνουν προτεραιότητα στη σοβαρότητα των διαταραχών στα επίπεδα τιμών της  $\text{PaCO}_2$  και της  $\text{PaO}_2$  στα αέρια του αρτηριακού αίματος [160], ενώ κάποιοι άλλοι συνυπολογίζουν και τις επιπλοκές που εμφανίζονται στα πλαίσια του συνδρόμου (πίνακας 4.5) [161].

	Ηπίου Βαθμού	Μετρίου Βαθμού	Σοβαρού Βαθμού
$\text{PaCO}_2$ mmHg	46-60	60-80	$\geq 80$
$\text{PaO}_2$ mmHg	$\geq 70$	60-70	$\leq 60$
$\Delta\text{ΜΣ}$ $\text{kg/m}^2$	30-40	40-50	$\geq 50$
Συμβάντα $\text{AHI h}^{-1}$	$< 5$	5-15	$> 15$
Επιπλοκές	Όχι	Όχι	Ναί

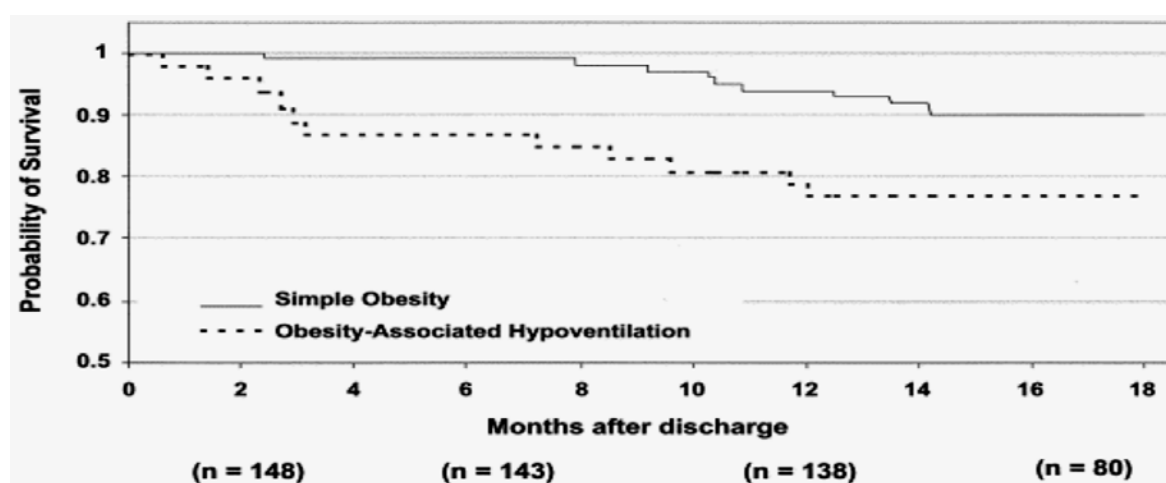
**Πίνακας 4.5:** Παράγοντες που επηρεάζουν τη σοβαρότητα του συνδρόμου υποαερισμού της παχυσαρκίας: πρόταση για ταξινόμηση βάσει λειτουργικών παραμέτρων. [AHI: δείκτης άπνοιας / υπόπνοιας ανά ώρα]. *European Respiratory Journal* 2008 32: 817-818.

Σήμερα, έχει αναπτυχθεί μια αρκετά διαφορετική προσέγγιση από μια ομάδα ερευνητών, οι οποίοι υποστηρίζουν ότι με τα αυξημένα κριτήρια θα μπορούσε να αναπτυχθεί μια άλλη στρατηγική παρόμοια με αυτήν που εφαρμόζεται στα πλαίσια του "ελέγχου του βρογχικού άσθματος" και για τους ασθενείς με OHS. Σύμφωνα με την άποψη τους, θα μπορούσαμε να

εξετάσουμε το OHS όχι μόνο ως προς τη σοβαρότητα αλλά και ως προς την ανταπόκριση που καταδεικνύει τη θεραπεία. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές στηριζόμενοι στη θεωρία αυτή διαχωρίζουν πλέον τους ασθενείς με OHS σε τρεις κατηγορίες: (α) ελεγχόμενοι, (β) εν μέρει ελεγχόμενοι και (γ) ανεξέλεγκτοι [161]. Κατά τη γνώμη τους, το OHS θα μπορούσε να θεωρηθεί καλά ελεγχόμενο, όταν υπάρχει:

- 1) απουσία συμπτωμάτων,
- 2) καμία νυκτερινή ή νωρίς το πρωί αφύπνιση,
- 3) καλή ανοχή στο μη επεμβατικό αερισμό,
- 4) απουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας,
- 5) εκτίμηση από τον ασθενή και το γιατρό του ότι το OHS είναι καλά ελεγχόμενο.

Αναφορικά με τη θεραπευτική αντιμετώπιση του OHS, η διατήρηση της PaCO<sub>2</sub> σε ανεκτά επίπεδα και η αποφυγή της υποξαιμίας αποτελεί τον κυρίαρχο στόχο. Η χρήση BiPAP στη διάρκεια της νύχτας, για να αντιμετωπιστεί ο υποαερισμός και η υπερκαπνία στη φάση του ύπνου, φαίνεται να έχει θετική δράση στα επίπεδα της PaCO<sub>2</sub> και κατά την αφύπνιση [161].



**Διάγραμμα 4.6:** OHS [Θνητότητα 9% vs 23% (Nowbar S et al, Am J Med 2004)]

Παρά την οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση, η αντιμετώπιση του OHS παρουσιάζει έναν μεγάλο βαθμό δυσκολίας. Πρόκειται για μία σοβαρή επιπλοκή, η οποία εκδηλώνεται στα πλαίσια της συννοσηρότητας και έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της θνητότητας της παχυσαρκίας (διάγραμμα 4.6).

Μερικοί Π ασθενείς, συνήθως οι υπερ-παχύσαρκοι, πλησιάζοντας το τελικό στάδιο του OHS αποτυγχάνουν να αυξήσουν τον κατά λεπτό αερισμό για να αντιροπήσουν την αύξηση της PaCO<sub>2</sub>, ενώ βαθμιαία καθίστανται υπερκαπνικοί, ακόμη και σε κατάσταση ηρεμίας. Το στάδιο αυτό είναι γνωστό ως το Pickwick Syndrome, όπως πολύ κομψά περιγράφηκε από τον Charles Dickens, το 1837, στο χαρακτήρα του "παχύ αγόρι Joe" στο The Pickwick Papers. Ακολούθως, αυτοί οι ασθενείς αναπτύσσουν πολυκυτταραιμία, περιοδική αναπνοή με άπνοιες στη διάρκεια του ύπνου, πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου είναι η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και το ερυθρό χρώμα δέρματος [162].

#### 4.12.3.2 Αποφρακτική Υπνική άπνοια (Obstructive sleep apnea, OSA)

Εκτός από το OHS, οι ασθενείς με παχυσαρκία μπορούν να παρουσιάσουν περιοδική άπνοια ή επαναλαμβανόμενα αποφρακτικά απνοϊκά επεισόδια κατά τη διάρκεια του ύπνου, γνωστά ως σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας. Η άπνοια στη διάρκεια του ύπνου μπορεί να

εκδηλωθεί με δύο διαφορετικές μορφές, ανάλογα με την αιτία πρόκλησης και ο διαχωρισμός γίνεται με την παρουσία ή μη των κινήσεων των εισπνευστικών αναπνευστικών μυών.

Η πρώτη μορφή ονομάζεται κεντρική άπνοια ύπνου (central sleep apnea, CSA), στην οποία η διακοπή της ροής του αέρα συνοδεύεται από τη χαρακτηριστική έλλειψη κινήσεων των αναπνευστικών μυών, ενώ στη δεύτερη μορφή που ονομάζεται αποφρακτική άπνοια ύπνου (OSA) υπάρχει διακοπή της ροής του αέρα στον ανώτερο αεραγωγό παρά την παρουσία αναπνευστικών εισπνευστικών κινήσεων [155, 163]. Ένας πιθανός συνδυασμός κεντρικής και αποφρακτικής άπνοιας στη διάρκεια του ύπνου μπορεί επίσης να παρατηρηθεί.

Τόσο το OHS όσο και η OSA παρουσιάζουν πολλά κοινά φυσιολογικά και παθολογικά χαρακτηριστικά. Πρόσφατα, ωστόσο, αναγνωρίστηκε ότι η OSA μπορεί να εμφανιστεί χωρίς την παχυσαρκία [155]. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν προσφάτως στον ενήλικο γενικό πληθυσμό τα ποσοστά εμφάνισης OSA, με σύνοδο ημερήσια υπνηλία, υπήρξαν 3-7% για τους άνδρες και 2-5% για τις γυναίκες [163].

Η διάγνωση της OSA σύμφωνα με την Ιατρική Ακαδημία Ύπνου των ΗΠΑ [American Academy of Sleep Medicine (AASM)], το 2005, προϋποθέτει τα εξής [164]:

A) Την παρουσία ενός εκ των παρακάτω:

- Αϋπνία, μη αναζωογονητικός ύπνος, ημερήσια υπνηλία με αίσθημα κόπωσης,
- Αίσθημα πνιγμού κατά την αφύπνιση,
- Αναφορά του συντρόφου για έντονο ροχαλητό, άπνοιες ή συνδυασμός και των δύο.

B) Κατά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου:

- $\geq 5$  άπνοιες ή υπόπνοιες ανά ώρα ύπνου,
- Κινητικότητα των εισπνευστικών μυών καθ' όλη τη διάρκεια του επεισοδίου.

Γ) Απουσία αποφρακτικής νόσου ή αιτίου που δικαιολογεί την απόφραξη.

Ο απνοϊκός-υποπνοϊκός δείκτης (AHI  $h^{-1}$ ) αποτελεί το σύνολο των απνοϊκών/υποπνοϊκών επεισοδίων ανά ώρα ύπνου. Η OSA διακρίνεται σε 3 μορφές βαρύτητας, ανάλογα με τον AHI  $h^{-1}$ : Ελαφριά μορφή με: 5-15 AHI  $h^{-1}$ , Μέτρια μορφή με: 15-30 AHI  $h^{-1}$ , Σοβαρή μορφή με: AHI  $h^{-1} > 30$ .

Το 2007 η AASM διαμόρφωσε τους ορισμούς της αποφρακτικής άπνοιας, της υπόπνοιας και της αφύπνισης [165]:

- Ως αποφρακτική άπνοια όρισε την πλήρη διακοπή της ροής του αέρα  $> 10$ sec στους ανώτερους αεραγωγούς σε συνδυασμό με την ανορθόδοξη κινητικότητα του θωρακικού κλωβού.
- Ως αποφρακτική υπόπνοια όρισε τη μείωση της ροής του εισπνεόμενου αέρα κατά 30-50% διάρκειας τουλάχιστον 10sec, πτώση του SaO<sub>2</sub>  $\geq 3-4\%$ , ή/και αφύπνιση. Απαιτεί επίσης οισοφάγειο καθετήρα, ιμάντες πληθυσμογραφίας και διαφραγματικό/μεσοπλεύριο EMG (ελέκτρο-μυογράφημα).
- Ως αφύπνιση όρισε την ταχεία άνοδο στη συχνότητα του ελέκτρο-εγκεφαλογράφηματος ή/και συχνότητες  $> 16$ Hz (όχι spindles), διάρκειας τουλάχιστον 3sec, με τουλάχιστον 10sec σταθερό ύπνο προ της αφύπνισης. Στο REM στάδιο και συνοδό αύξηση στο EMG.

Η OSA χαρακτηρίζεται από την ανώμαλη κατάρρευση του φαρυγγικού αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου, ροχαλητό, έντονη προσπάθεια εισπνοής που προκαλούν συχνή διέγερση από τον ύπνο και υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας. Χαρακτηριστικά που πρέπει να αξιολογηθούν είναι η αυξημένη περιφέρεια λαιμού ( $> 40$ cm στους άνδρες,  $> 36$ cm στις γυναίκες), ο ΔΜΣ  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, η τροποποιημένη βαθμολογία Mallampati III ή IV, η



παρουσία μικρογναθίας και η υπερτροφία των αμυγδαλών. Σημείο δυσμενής πρόγνωσης αποτελεί ο συνδυασμός της απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού σε διαφορετικά επίπεδα με την ταυτόχρονη κίνηση των πλαγίων μυών του τραχήλου προς τα εντός.

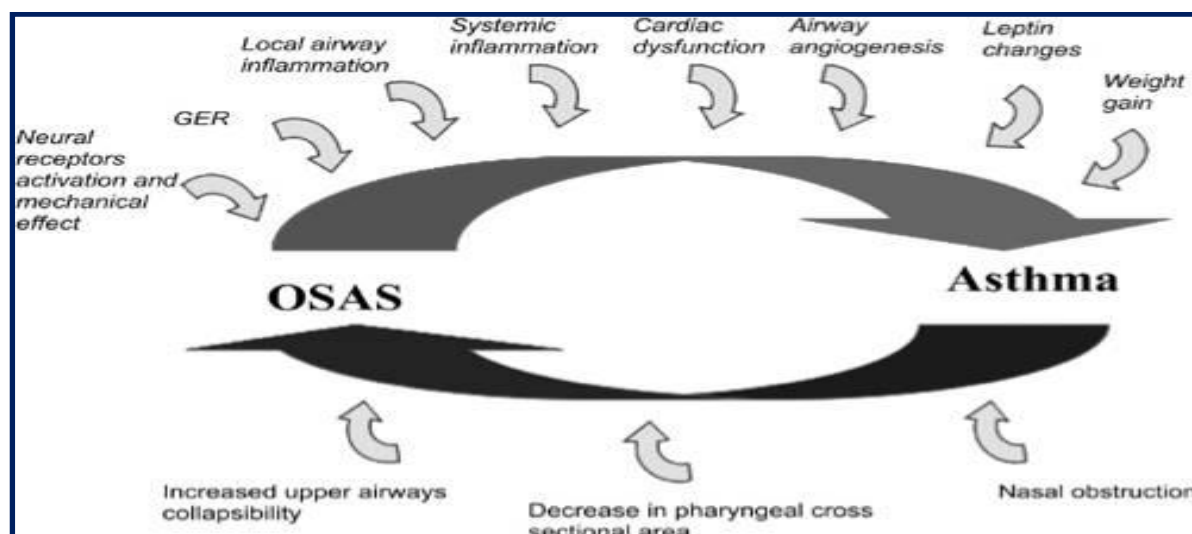
Η κλινική συμπτωματολογία της OSA καθορίζεται από τη συχνότητα των απνοϊκών επεισοδίων. Το ροχαλητό, η αφύπνιση με το αίσθημα πνιγμού και η ξηρότητα του στόματος οφείλονται στις διαταραχές του ανώτερου αεραγωγού. Η κακή ποιότητα ύπνου με τις συχνές αφυπνίσεις προκαλεί το πρωινό αίσθημα κόπωσης, την ημερήσια υπνηλία και τη μειωμένη ενεργητικότητα. Οι ασθενείς με OSA συχνά εμφανίζουν διανοητική σύγχυση και διαταραχές μνήμης, ενώ δε λείπουν και οι ψυχικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και η απόσυρση από τις κοινωνικές και οικογενειακές δραστηριότητες [166].

Το 41% των Π ασθενών με OSA, σύμφωνα με επιστημονικές μελέτες, μπορεί να εμφανίσει πνευμονική υπέρταση. Το αυξημένο ποσοστό αποδίδεται στην αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ, λόγω αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών οφειλόμενη στην υποξυγοναιμία, η οποία αναπτύσσεται στη διάρκεια των απνοϊκών νυκτερινών επεισοδίων. Οι ασθενείς με OSA που παρουσιάζουν πνευμονική υπέρταση εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά υποξυγοναιμίας στη διάρκεια της ημέρας συγκριτικά με τους ασθενείς με OSA χωρίς πνευμονική υπέρταση. Εφόσον δεν υπάρχει κάποια άλλη πνευμονική νόσος, συνήθως η OSA δεν προκαλεί δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια [167].

Αν και ο ακριβής μηχανισμός που συνδέει την OSA με την καρδιαγγειακή νόσο είναι άγνωστος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η OSA συσχετίζεται με μια ομάδα προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων που είναι σημαντικοί στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η νυκτερινή και η ημερήσια δραστηριότητα του ΣΝΣ αυξάνεται με κάθε επεισόδιο άπνοιας ύπνου. Οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος περιλαμβάνουν αυξημένο ρυθμό καρδιακής παλινδρόμησης, ελαττωμένη δραστηριότητα καρδιακού ρυθμού και αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης [168]. Η αρτηριακή υπέρταση, η τάση των κοιλιακών τοιχωμάτων και το μεταφορτίο επηρεάζουν δυσμενώς την καρδιακή κοιλιακή λειτουργία. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με OSA έχουν αυξημένη επίπτωση ημερήσιας υπέρτασης και αυτό το σύνδρομο αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την υπέρταση. Η OSA σχετίζεται με ισχαιμία του μυοκαρδίου (σιωπηλή ή συμπτωματική), οξεία στεφανιαία επεισόδια, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, καρδιακή αρρυθμία, πνευμονική υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια [168]. Επιπροσθέτως, η OSA σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Η αύξηση της δραστηριότητας αιμοπεταλίων, η προσκόλληση λευκοκυττάρων και η συσσώρευση ενδοθηλιακών κυττάρων είναι κοινά τόσο στην OSA όσο και στην αθηροσκλήρωση [168]. Η εκδήλωση καρδιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με OSA, ειδικά σε αυτούς με  $AHI\ h^{-1} \geq 10$ , εμφανίζει υψηλά ποσοστά με κύρια διαταραχή τη βραδυκαρδία κατά την άπνοια, η οποία εναλλάσσεται με ταχυκαρδία στη φάση της εισπνοής μετά το τέλος της. Ακόμη μπορεί να εμφανιστεί κολπική μαρμαρυγή, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία και κολποκοιλιακός αποκλεισμός II βαθμού [169]. Οι αρρυθμίες αυτές, εάν δεν υπάρχει παθολογικό υπόστρωμα στο σύστημα καρδιακής αγωγιμότητας, υποχωρούν με τη θεραπεία της άπνοιας.

Οι Π ασθενείς με OSA και συνυπάρχον αναπνευστικό νόσημα, όπως το βρογχικό άσθμα, παρουσιάζουν έντονη νυκτερινή παρόξυνση των συμπτωμάτων. Το βρογχικό άσθμα είναι μια συνήθης χρόνια διαταραχή των αεραγωγών που συνεπάγεται σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της απόφραξης της ροής του αέρα, της υπεραντιδραστικότητας και της υποκείμενης φλεγμονής των πνευμόνων. Οι μηχανισμοί που δύναται να προκαλέσουν την επιδείνωση του ελέγχου του βρογχικού άσθματος σε ασθενείς με OSA περιλαμβάνουν τη νευρομηχανική αντανάκλαστική βρογχοσυστολή, τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), τη φλεγμονή

(τοπική ή συστηματική) καθώς και η έμμεση επιβάρυνση της δύσπνοιας, η οποία οφείλεται στην προκαλούμενη από την OSA καρδιακή δυσλειτουργία (εικόνα 4.7) [170].

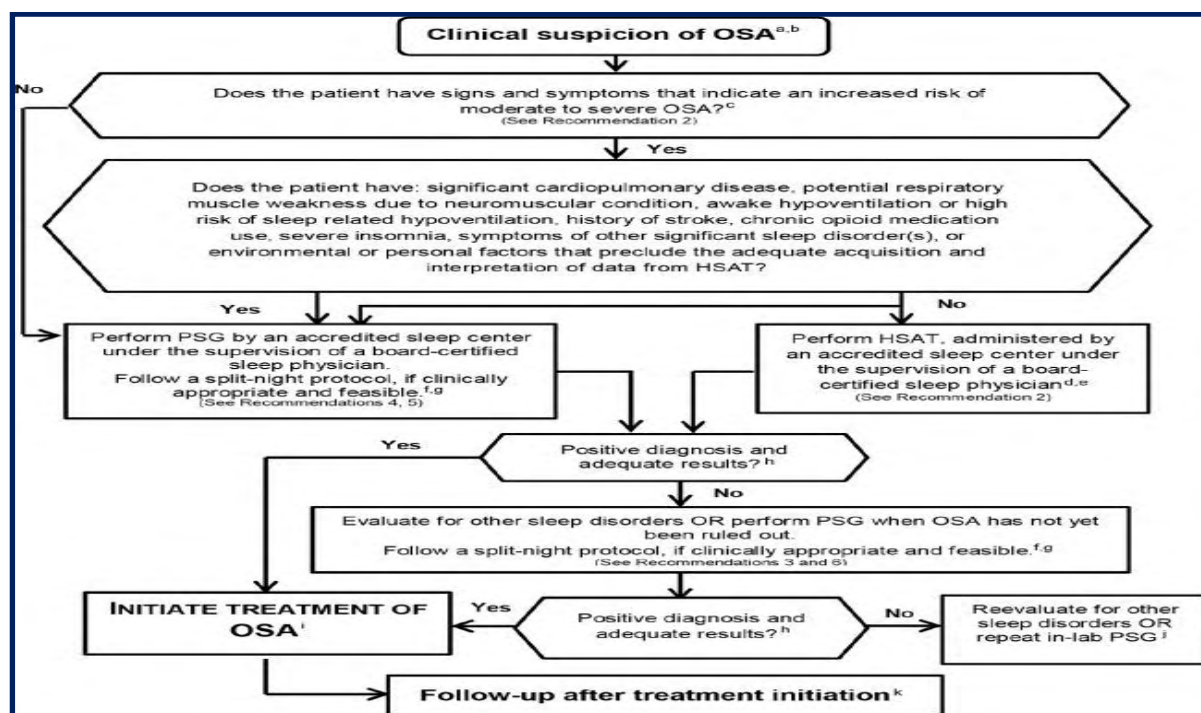


**Εικόνα 4.7:** Σχέση της OSA και του βρογχικού άσθματος (J Clin Sleep Med. 2009) [170].

Σε Π άτομα με OSA, ακόμη και αν δεν υπάρχει εμφανής φλεγμονώδης προσβολή, η χρόνια συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού χαρακτηρίζεται από αυξημένες συγκεντρώσεις κυτοκινών στον ορό και χημειοκίνων. Επίσης, η OSA σε ενήλικες σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CRP αντιδραστικής πρωτεΐνης C, δείκτη φλεγμονής και καρδιαγγειακού κινδύνου [170]. Μία ακόμη πιθανή αιτιολογία για τον υψηλό επιπολασμό των συμπτωμάτων της OSA σε ασθματικούς ασθενείς είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ρινικής απόφραξης στους ασθματικούς ασθενείς. Η μύτη είναι η προτιμώμενη οδός αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου και η ρινική απόφραξη συμβάλλει στη διατάραξη της αναπνοής [170]. Μια άλλη αιτία της υψηλής επίπτωσης της OSA σε ασθενείς με άσθμα μπορεί να είναι η μείωση της διατομής του αεραγωγού και η ανώμαλη διαπερατότητα των αεραγωγών. Ένας λόγος πίσω από αυτή τη μείωση είναι η μόνιμη φλεγμονή του βλεννογόνου των αεραγωγών που παρατηρείται σε ασθματικούς ασθενείς [170]. Τέλος, η διακοπή της αρχιτεκτονικής του ύπνου μετά από επαναλαμβανόμενες νυχτερινές κρίσεις άσθματος μπορεί να θέσει τη σκηνή για την OSA. Πράγματι, η χρόνια στέρηση του ύπνου και ιδιαίτερα ο κατακερματισμός του αυξάνουν τις ανατομικές διαταραχές των ανώτερων αεραγωγών [170]. Η συνύπαρξη OSA και βρογχικού άσθματος είναι επιζήμια. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η OSA είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για παροξυσμούς άσθματος και ότι τα συμπτώματα της OSA είναι πιο συνηθισμένα στους ασθματικούς ασθενείς απ' ό, τι στο γενικό πληθυσμό [170]. Ακόμη, άλλες δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν ότι η OSA μπορεί να συνυπάρχει με ΧΑΠ, σε ένα ποσοστό 11%, προκαλώντας την επιδείνωση της ΧΑΠ [171].

Η διάγνωση και η θεραπεία της OSA πραγματοποιείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AASM (εικόνα 4.8). Στην αντιμετώπιση της OSA σύμφωνα με την AASM, η χρήση των συσκευών CPAP ή BiPAP είναι πολύτιμη. Η θεραπεία με CPAP σημαίνει τη «συνεχή θετική πίεση αεραγωγών». Η χρήση CPAP αποτελεί την πλέον συνιστώμενη και την πιο αποτελεσματική θεραπεία για την OSA. Η λειτουργία της συσκευής στηρίζεται στην παροχή αέρα υπό σταθερή προβλεπόμενη πίεση, με ως συνέπεια να διατηρεί τον αεραγωγό ανοικτό κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σε αντίθεση με τη CPAP, το οποίο προσφέρει συνεχώς την ίδια πίεση, το μηχάνημα BiPAP που αναφέρεται επίσης ως Bilevel ή VPAP, διαθέτει δύο ξεχωριστές και διακριτές πιέσεις. Μια υψηλότερη πίεση, όταν ο ασθενής εισπνέει και μία χαμηλότερη πίεση, όταν εκπνέει. Το μηχάνημα εναλλάσσεται μεταξύ των δύο πιέσεων

οι οποίες καθορίζονται κατά παραγγελία του γιατρού. Η χρήση και των δύο συσκευών βοηθάει στην ουσιαστική αντιμετώπιση της OSA εξαλείφοντας τις εκδηλώσεις άπνοιας.



**Εικόνα 4.8:** Κλινικός αλγόριθμος εφαρμογής των πρακτικών κατευθυντήριων οδηγιών. (American Academy of Sleep Medicine. Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017 Mar 15; Clin Sleep Med.2017)

Επιστήμονες στις ΗΠΑ διαπίστωσαν ότι όσοι πάσχουν από OSA διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να χάσουν τη ζωή τους από ξαφνικό καρδιακό θάνατο, κυρίως αν κατά τη διάρκεια του ύπνου τους παρουσιάζουν περισσότερα από είκοσι επεισόδια AHI h<sup>-1</sup>. Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη της Mayo Clinic, τα έτη 1987-2003, η οποία αφορούσε ένα σύνολο 10.000 ενηλίκων ατόμων που έλαβαν μέρος σε διάφορες έρευνες για την OSA, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι έπασχαν από OSA το 78%. Κατά τη διάρκεια των ερευνών μάλιστα, 142 από τους συμμετέχοντες υπέστησαν ξαφνικό καρδιακό θάνατο. Τα στοιχεία που επηρέασαν έντονα αρνητικά το τελικό αποτέλεσμα και καταγράφηκαν ως επιβαρυντικοί παράγοντες ήταν η ηλικία >60 ετών, η χαμηλή PaO<sub>2</sub> και η εκδήλωση >20 AHI h<sup>-1</sup> [173].

#### 4.13 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΥΓΙΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΣ

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται παγκοσμίως κατά τα τελευταία 30 χρόνια και αποτελεί μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας. Η παχυσαρκία είναι γνωστό ότι σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη και της φλεγμονής. Ωστόσο, υπάρχει ένα υποσύνολο παχύσαρκων ατόμων που έχουν φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ και έχουν ταυτοποιηθεί ως μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι (metabolically healthy obese-MHO). Αρκετές μελέτες έχουν περιγράψει τους MHO ως Π άτομα που έχουν υψηλά επίπεδα ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αλλά δεν εμφανίζουν ΣΔτ II, δυσλιπιδαιμία ή υπέρταση. Ο επιπολασμός των MHO κυμαίνεται από 20-30% μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων. Ειδικότερα, μεταβολικά υγιής παχύσαρκος (ΔΜΣ >30kg/m<sup>2</sup>) είναι αυτός που δεν έχει εκδηλώσει ινσουλινοαντοχή ή ΣΔτ II, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία [174, 175].

Οι πιθανοί υποκείμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, την ανοσολογική ρύθμιση και το μεταβολισμό της κυτταρικής ενέργειας (πίνακας 4.6) [175].

Υψηλή ολική λιπώδης μάζα
Χαμηλό σπλαχνικό ή έκτοπο λίπος
Μικρότερη περίμετρος μέσης
Χαμηλά ή φυσιολογικά τριγλυκερίδια
Υψηλή ή φυσιολογική HDL
Χαμηλά επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, π.χ. CRP, TNF α, IL-6
Υψηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης
Φυσιολογικό πάχος κοινής καρωτίδας

#### Πίνακας 4.6: Χαρακτηριστικά ΜΗΟ

Στους ΜΗΟ ο υποδόριος λιπώδης ιστός έχει μια ενδογενή ικανότητα να επεκτείνεται, οπότε και διατηρείται η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι ΜΗΟ εμφανίζουν μικρότερα λιποκύτταρα (ως προς το μέγεθος και τη διάμετρο) καθώς και χαμηλότερα επίπεδα pre-adipocyte factor -1 (διαμεμβρανικός υποδοχέας που αναστέλλει την επέκταση και τη διάταξη του λιπώδους ιστού), χαμηλότερη διήθηση από μακροφάγα, αλλά και διαφορετικά επίπεδα λεπτίνης και αδιπονεκτίνης [176]. Αξιοσημείωτο είναι, ότι με την πάροδο του χρόνου οι ΜΗΟ δύναται να εναλλάσσονται μεταξύ του υγιούς και μη υγιούς μεταβολικού τύπου της ΝΠ. Ο Schroder και οι συνεργάτες του παρακολούθησαν 3.052 υπέρβαρους και παχύσαρκους για 10 χρόνια. Στη συγκεκριμένη μελέτη ο αρχικός επιπολασμός των ΜΗΟ υπήρξε 20,8%, ενώ στα επόμενα 10 έτη το 50% μεταπήδησε στο μη υγιή μεταβολικό τύπο. Η υγιεινή διατροφή, η διακοπή του καπνίσματος και η αύξηση της άσκησης υπήρξαν οι αποτρεπτικοί παράγοντες που δεν επέτρεψαν τη μεταβίβαση στο μη υγιή τύπο. [176].

## 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Όλες οι θεραπείες για την αντιμετώπιση παχυσαρκίας ενέχουν κάποιο βαθμό κινδύνου, η επιλογή της θεραπευτικής παρέμβασης πρέπει να γίνεται με στόχο την εξισορρόπηση του δυνητικού κινδύνου και των οφελών της θεραπείας για κάθε παχύσαρκο άτομο χωριστά. Η παχυσαρκία δε διαφέρει από τις άλλες ασθένειες, οι πιο επιθετικές και υψηλού κινδύνου θεραπείες προορίζονται για ασθενείς με τον υψηλότερο ιατρικό κίνδυνο εξαιτίας του υπερβολικού βάρους τους. Οι ασθενείς αυτοί ενδεχομένως θα βιώσουν σε αντίκρισμα και το μεγαλύτερο όφελος από την απώλεια του πλεονάζοντος βάρους. Στους παχύσαρκους, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας και θνητότητας πρέπει να εφαρμόζουμε μια πιο επιθετική μορφή θεραπείας, όπως είναι η χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων ή η χειρουργική επέμβαση. Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας μπορούμε να εφαρμόσουμε μια σειρά παρεμβάσεων (πίνακας 5.1). Αρχικά, οι παρεμβάσεις αυτές αφορούν ειδικές δίαιτες (Atkins, Eurodiet κ.α), άλυπες-υποθερμικές, σε συνδυασμό με παρεμβάσεις άσκησης. Στις σοβαρές μορφές παχυσαρκίας συνίσταται η εφαρμογή πιο επιθετικών παρεμβάσεων, οι οποίες αφορούν στη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων και τη βariatρική χειρουργική.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ				
ΔΙΑΓΝΩΣΗ		Σταδιοποίηση βάσει επιπλοκών και θεραπειάς		
ΔΜΣ kg/m <sup>2</sup>	Κλινικά δεδομένα	Στάδιο νόσου	Επίπεδο πρόληψης χρόνιας νόσου	Προτεινόμενη θεραπεία
≥30	-Μεταβολικό σύνδρομο -ΣΔτ II -Υπερλιπιδαιμία -Υπέρταση -Καρδιαγγειακή νόσος - NAFLD	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ Στάδιο 0 (χωρίς επιπλοκές)	Δευτερογενής	<b>Αλλαγή τρόπου ζωής:</b> Σχεδιασμός υγιεινών γευμάτων / άσκηση / συμπεριφοριστική παρέμβαση  <b>Φάρμακα παχυσαρκίας:</b> Σκέψη μετά την αποτυχία πρόληψης- επί ΔΜΣ ≥27kg/m <sup>2</sup>
≥25	-OSA -ΓΟΠ -Κατάθλιψη -Άσθμα -Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών -Ακράτεια ούρων -Οστεοαρθρίτιδα	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ Στάδιο 1 (1 ή περισσότερες ήπιες επιπλοκές)	Τριτογενής	<b>Αλλαγή τρόπου ζωής:</b> Σχεδιασμός υγιεινών γευμάτων / άσκηση / συμπεριφοριστική παρέμβαση  <b>Φάρμακα παχυσαρκίας:</b> Σκέψη μετά την αποτυχία πρόληψης- επί ΔΜΣ ≥27kg/m <sup>2</sup>
≥25	-Ανδρικός υπογοναδισμός -Γυναικεία υπογονιμότητα	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ Στάδιο 2 (τουλάχιστον 1 σοβαρή επιπλοκή)	Τριτογενής	<b>Αλλαγή τρόπου ζωής:</b> Σχεδιασμός υγιεινών γευμάτων / άσκηση / συμπεριφοριστική παρέμβαση  <b>Προσθήκη φαρμάκων παχυσαρκίας:</b> Ξεκινήστε άμεσα μαζί με την αλλαγή τρόπου ζωής  <b>Σκεφτείτε χειρουργείο βariatρικής:</b> Επί ΔΜΣ ≥35kg/m <sup>2</sup>

**Πίνακας 5.1:** Διάγνωση και κλινική διαχείριση της παχυσαρκίας [απόδοση στα ελληνικά από AACE/ACE Obesity CPG, Endocr Pract. 2016, 22 (suppl 3)].

## 5.1 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΔΙΑΙΤΑ

Η μέθοδος καθώς και η στρατηγική της θεραπείας με την οποία επιτυγχάνεται η μείωση της θερμιδικής πρόσληψης ποικίλλει από το περιεχόμενο της διαίτας και έχει ως αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται διαφορετικές επιλογές σχετικά με το περιεχόμενο ή τον τύπο διατροφής. Για παράδειγμα, μερικές δίαιτες δίνουν έμφαση στην καταμέτρηση των θερμίδων, στον περιορισμό των μερίδων ή στη χρήση προπαρασκευασμένων γευμάτων, ενώ άλλες μειώνουν ή περιορίζουν ορισμένους τύπους τροφών ή εάν χρειαστεί εξαλείφουν συγκεκριμένα μακροθρεπτικά συστατικά στη διατροφή. Όλες αυτές οι στρατηγικές οδηγούν τελικά σε μείωση των θερμίδων που καταναλώνονται. Τα αρχικά αποτελέσματα της διαιτητικής αντιμετώπισης στη παχυσαρκία εμφανίζονται έντονα θετικά αλλά σε μακροχρόνια βάση παρατηρείται ένα μεγάλο ποσοστό το οποίο εμφανίζει υποτροπή.

Ο καθορισμός ενός διαιτητικού σχήματος θα πρέπει να έχει σαν στόχο τα εξής:

(α) την επίτευξη μεταβολικής υγείας: Η σωστή διατροφή βελτιώνει και συχνά αποκαθιστά την ινσουλινοαντίσταση, τη δυσλιπιδαιμία, το διαβήτη και την υπέρταση,

(β) τα ρεαλιστικά επίπεδα βάρους-στόχου: Η φυσιολογικοποίηση του σωματικού βάρους, δηλαδή επιδίωξη επίτευξης ΔΜΣ  $<25\text{kg/m}^2$ , αποτελεί τις περισσότερες φορές ουτοπία, ειδικά σε άτομα με αρχικό ΔΜΣ  $>35\text{kg/m}^2$  και

(γ) την αναθεώρηση της διαιτητικής συμπεριφοράς και τη μακροχρόνια παρακολούθηση για την αποφυγή της υποτροπής.

## 5.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΑΣΚΗΣΗ

Η φυσική άσκηση αποτελεί βασικό στοιχείο στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Παρόλο που δεν είναι τόσο αποτελεσματική όσο η διαίτα για την πρόκληση γρήγορης απώλειας βάρους, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες για την αποτροπή της επαναπρόσληψης βάρους. Η διαιτητική διατροφή είναι κρίσιμη για την αρχική απώλεια βάρους, αλλά οι Π ασθενείς συνήθως δε μένουν προσκολλημένοι για μεγάλο χρονικό διάστημα στο διαιτητικό πρόγραμμα, έχοντας ως αποτέλεσμα η ευεργετική δράση της να εξασθενεί σε μια τυπική περίοδο 3-6 μηνών, για τον λόγο αυτόν η φυσική άσκηση γίνεται όλο και πιο σημαντική με την πάροδο του χρόνου.

Επιπρόσθετα, η φυσική άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ποσότητα του βάρους που χάθηκε ως λίπος κατά τη διάρκεια της διαιτητικής διατροφής. Η απώλεια του λιπώδους ιστού, που εμφανίζεται, όταν αυξάνεται το επίπεδο άσκησης ενός ατόμου, μπορεί να εξουδετερωθεί σε κάποιο βαθμό από την αντίστοιχη αύξηση της μυϊκής μάζας. Το παραπάνω γεγονός οδηγεί σε δυσκολίες ως προς την ερμηνεία των στατιστικών αποτελεσμάτων, όταν η έκβαση τους αξιολογείται αποκλειστικά με βάση το ΔΜΣ. Για τους περισσότερους ασθενείς, 60 λεπτά φυσικής δραστηριότητας μέτριας έντασης (γρήγορο περπάτημα), τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας, είναι το ελάχιστο χρονικά αποδεκτό διάστημα που απαιτείται για να επιτευχθεί η απώλεια του σωματικού βάρους. Η σύνθεση του σώματος βελτιώνεται με τη φυσική άσκηση ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους.

Αναφορικά με τη φυσική άσκηση και τη θετική επίδραση της, στον Π ασθενή, άλλο ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι η άσκηση έντονης φυσικής δραστηριότητας εμφανίζεται να μειώνει κατά προτίμηση το κοιλιακό σπλαχνικό λίπος. Το συγκεκριμένο στοιχείο συμβάλλει ενεργά στην ελάττωση καρδιαγγειακού κινδύνου, που εμφανίζουν οι Π ασθενείς, καθώς το κοιλιακό σπλαχνικό λίπος συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την εκδήλωση καρδιολογικών νοσημάτων.

### 5.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα τελευταία έτη, η πιο συναρπαστική πρόοδος στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έχει επιτευχθεί στον τομέα της φαρμακευτικής αγωγής. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΝΠ ενδείκνυται ως συμπλήρωμα στη δίαιτα και την άσκηση σε ενήλικες με ΔΜΣ >30kg/m<sup>2</sup> ή τουλάχιστον ΔΜΣ >27kg/m<sup>2</sup>, εφόσον συνοδεύεται από συννοσηρότητα σχετιζόμενη με την παχυσαρκία. Σήμερα, τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία έχουν λάβει έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι η ορλιστάτη (Xenical®), η λορκασερίνη (Belvig®), ο συνδυασμός φεντερμίνης/τοπιραμάτης (Qsymia®), η λιραγλουτίδη (Saxanda®) που ήδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ΣΔτ II με πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα και τέλος ο συνδυασμός βουπροπιόνης/ναλτρεξόνης (Mysiba®).

Η λορκασερίνη πρόκειται για έναν εκλεκτικό αγωνιστή του υποδοχέα 2C της σεροτονίνης (5-HT<sub>2C</sub>), ο οποίος δρα μειώνοντας την πρόσληψη τροφής. Εμφανίζει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με αυτόν της φενφλουραμίνης και της δεξφενφλουραμίνης, εκτός από το ότι είναι ειδικός για τον υποδοχέα 2C της σεροτονίνης που δεν ανευρίσκεται στις βαλβίδες καρδιάς. Το αποτέλεσμα είναι μια ένωση, η οποία επιτυγχάνει τον επιθυμητό αυξημένο κορεσμό και το ανασταλτικό αίσθημα της πείνας, χωρίς την πρόκληση βαλβιδοπάθειας. Στα ευεργετικά τις αποτελέσματα εκτός από την απώλεια βάρους, τα οποία βρέθηκαν σε μελέτες φάσης III, προσμετρούνται η ελάττωση των λιπιδίων και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης [177].

Ο συνδυασμός φαρμάκων της φαιντερμίνης και της τοπιραμάτης εγκρίθηκε πρόσφατα από τον FDA. Η φαιντερμίνη (15-30mg/d) προκαλεί κεντρική απελευθέρωση νορεπινεφρίνης και προάγει την απώλεια βάρους, μειώνοντας την πρόσληψη τροφής. Αυτή τη στιγμή εγκρίνεται ως μονοθεραπεία, όμως μόνο για βραχυχρόνια χρήση στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Η μονοθεραπεία με τοπιραμάτη (200-400mg/d) εγκρίθηκε το 1996 για χρήση στη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων και το 2004 για την πρόληψη της ημικρανίας (100mg/d σε 2 διηρημένες δόσεις) και επί του παρόντος δεν εγκρίνεται ως μονοθεραπεία για τη διαχείριση του σωματικού βάρους [177].

Ένας άλλος συνδυασμός φαρμάκων, η ναλτρεξόνη και η βουπροπιόνη, πρόσφατα έχουν λάβει την έγκριση του FDA. Το συνδυαστικό φάρμακο αξιολογήθηκε σε μελέτες φάσης III. Η βουπροπιόνη έχει νευρωνικές επιδράσεις που οδηγούν από τη μια σε μειωμένη πρόσληψη ενέργειας και από την άλλη σε αυξημένη κατανάλωση ενέργειας. Η χρήση της ναλτρεξόνης γίνεται ως συμπλήρωμα της βουπροπιόνης παρεμποδίζοντας κυρίως τους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς που προσπαθούν να αποτρέψουν τη μακροπρόθεσμη απώλεια βάρους [177].

Η ορλιστάτη είναι ένας αναστολέας της παγκρεατικής λιπάσης που μειώνει την απορρόφηση του λίπους εμποδίζοντας μερικώς την υδρόλυση διαιτητικών τριγλυκεριδίων. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία αξιολογήθηκαν 22 μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών, στους παχύσαρκους ασθενείς η καθαρή μέση απώλεια βάρους ήταν 2,89kg. Πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση της ορλιστάτης θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με χρόνια δυσαπορρόφηση και χολόσταση [178].

Η λιραγλουτίδη είναι ένας αγωνιστής του υποδοχέα πεπτιδίου-1 τύπου γλυκαγόννης (GLP-1) που έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη θεραπεία του ΣΔτ II για αρκετά χρόνια. Η απώλεια βάρους έχει περιγραφεί καλά ως ένα πρόσθετο όφελος με τη θεραπεία με λιραγλουτίδη, γεγονός που ώθησε τον κατασκευαστή να αξιολογήσει και να αναπτύξει ένα σκεύασμα σε υψηλότερη δόση αποκλειστικά για τη θεραπεία της παχυσαρκίας. Το αποτέλεσμα ήταν το Liraglutide 3mg/ημέρα, το οποίο εγκρίθηκε από τον FDA με την ένδειξη αυτή το 2014. Η λιραγλουτίδη μπορεί να προκαλέσει απώλεια βάρους 5-10%, ενώ φαίνεται να παρουσιάζει γαστρεντερικές διαταραχές [179].

## 5.4 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Το National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel, το 1991, καθόρισε τις οδηγίες για τη χειρουργική αντιμετώπιση της ΝΠ σύμφωνα με τις οποίες θα πρέπει να χειρουργούνται αποκλειστικά και μόνο οι ασθενείς ηλικίας >18 ετών και εκείνοι με ΔΜΣ >40kg/m<sup>2</sup> ή με ΔΜΣ >35kg/m<sup>2</sup>, όταν συνυπάρχουν μείζονα προβλήματα υγείας, που συνδέονται με την παχυσαρκία.

Τα παραπάνω κριτήρια αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη λήψη της οριστικής απόφασης για την πραγματοποίηση της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης. Στην κλινική πράξη πρέπει να τονιστεί ότι λαμβάνονται υπόψη και άλλα στοιχεία τα οποία συνηγορούν για την ανάγκη εκτέλεσης μιας βαριατρικής επέμβασης, όπως η αποτυχία των συντηρητικών μέτρων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας, η έλλειψη των πιθανών ψυχιατρικών αντενδείξεων καθώς και η πλήρης συνεργασία του Π ασθενή πριν και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Σχετικές αντενδείξεις για τη χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας είναι: η κατάχρηση αλκοόλ ή φαρμακευτικών ουσιών, η σοβαρή καρδιαγγειακή νόσος, οι σοβαρές διαταραχές πήξεως, η τελικού σταδίου πνευμονική νόσος, ο ενεργός καρκίνος, η κίρρωση με πυλαία υπέρταση καθώς και οι φλεγμονώδεις παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος.

Η επιλογή της επέμβασης οφείλει να πραγματοποιείται υπό την καθοδήγηση εξειδικευμένου χειρουργού, καθότι οι βαριατρικές επεμβάσεις ανήκουν στην κατηγορία των ενδιάμεσων και βαρέων επεμβάσεων. Ο χειρουργός, συνήθως, επιλέγει τον τύπο της βαριατρικής επέμβασης ανάλογα με την κατηγοριοποίηση της νόσου (ΔΜΣ, περίμετρο μέσης κ.α), την πιθανότητα περιεγχειρητικών επιπλοκών και τη δυνατότητα συμμόρφωσης του Π ασθενή για αποφυγή των μακροχρόνιων επιπλοκών. Οι περιοριστικού τύπου επεμβάσεις δύσκολα μπορούν να επιτύχουν μεγάλη απώλεια σωματικού βάρους (>50 kg), οι ασθενείς αυτοί θα ωφεληθούν περισσότερο με μία επέμβαση δυσασπορρόφησης.

Ο διαχωρισμός των βαριατρικών επεμβάσεων, πραγματοποιείται με βάση τον μηχανισμό πρόκλησης απώλειας του πλεονάζοντος σωματικού βάρους, όπου σύμφωνα με αυτόν εντάσσονται σε τρεις κατηγορίες: τις περιοριστικού, τις δυσασπορροφητικού και τις μικτού τύπου.

Στις περιοριστικού τύπου βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις ο μηχανισμός πρόκλησης απώλειας σωματικού βάρους είναι η ελάττωση της αποθηκευτικής ικανότητας του στομάχου με τελικό στόχο τον περιορισμό της λήψης τροφής. Στις περιοριστικού τύπου επεμβάσεις δεν πραγματοποιείται χειρουργική παρέμβαση στο λεπτό έντερο με τελικό αποτέλεσμα την απουσία μετεγχειρητικών επιπλοκών του τύπου δυσασπορρόφησης ουσιών. Οι κυριότερες είναι: η κάθετη γαστροπλαστική, ο ρυθμιζόμενος γαστρικός ιμάντας ή γαστρικός δακτύλιος, η επιμήκης γαστρεκτομή ή γαστρικό μανίκι και η τοποθέτηση ενδογαστρικού «μπαλονιού».

Οι μικτού τύπου επεμβάσεις είναι η Roux-en-Y (RYGB) τεχνική (η πλέον γνωστή επέμβαση γαστρικής παράκαμψης) και η sleeve γαστρεκτομή με δωδεκαδακτυλική μετάθεση.

Οι δυσασπορροφητικού τύπου επεμβάσεις είναι η χολοπαγκρεατική παράκαμψη (BPD) ή η χολοπαγκρεατική παράκαμψη με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD/DS), ο σχεδιασμός και ο σκοπός τους βασίζεται κυρίως στην πρόκληση δυσασπορρόφησης, λόγω των μεταβολικών διαταραχών, που συνήθως προκαλούν, πραγματοποιούνται σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών.

Συνοπτικά, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επεμβάσεις βαριατρικής καταδεικνύουν ότι [180]:

1) Η σύγχρονη βαριατρική χειρουργική επέμβαση είναι αποτελεσματική στη μείωση του βάρους σε σύγκριση με τη μη χειρουργική θεραπεία σε ενήλικες και εφήβους με σοβαρή παχυσαρκία, αλλά τα δεδομένα περιορίζονται σε μελέτες μικρής χρονικής διάρκειας.



2) Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων χειρουργικών επεμβάσεων από την άποψη της απώλειας βάρους, τύπων επιπλοκών, ποσοστών επανεπεμβάσεων και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

3) Τα ποσοστά θνησιμότητας και επιπλοκών είναι υψηλότερα για χειρουργούς και κέντρα χαμηλού όγκου.

4) Η χειρουργική επέμβαση φαίνεται να είναι αποδοτική από πλευράς κόστους (σε σύγκριση με το συνήθως αναφερόμενο κόστος ανά κατώτατο όριο) και ενδεχομένως να κυριαρχεί σε ασθενείς με ΣΔτ II.

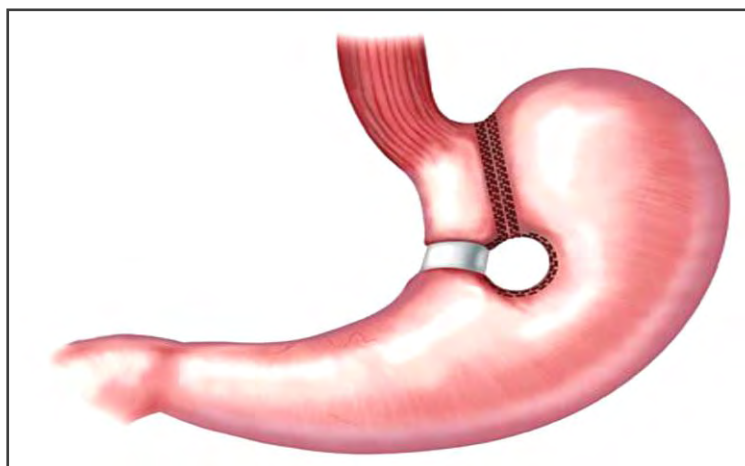
## 5.5 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ

### 5.5.1 Περιοριστικού Τύπου Επεμβάσεις

Οι επεμβάσεις αυτές δύναται να πραγματοποιηθούν με ανοιχτή ή λαπαροσκοπική τεχνική με κύριο στόχο τη διαίρεση του στομάχου σε δύο άνισα τμήματα (διαμερισματοποίηση), χωρίς κατά τα άλλα να επηρεάζεται η φυσιολογία του πεπτικού συστήματος. Αρχικά, η τροφή εισέρχεται στο μικρότερο διαμέρισμα χωρητικότητας περίπου 15-20ml, με αποτέλεσμα πολύ μικρές ποσότητες τροφής να επιφέρουν τον κορεσμό, υποχρεώνοντας τους ασθενείς να αλλάξουν διαιτητικές συνήθειες. Το μειονέκτημα των συγκεκριμένων επεμβάσεων είναι ότι ο περιορισμός επιτυγχάνεται με τη στένωση, η οποία μπορεί να καθυστερεί τη διέλευση των τροφών, αλλά όταν πρόκειται για δύσπεπτες τροφές (κρέας, ρύζι κ.α) αποτελεί το κύριο αίτιο απόφραξης και αναγωγών. Για τον λόγο αυτόν, οι επεμβάσεις αυτές προϋποθέτουν τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών και ένα υψηλό επίπεδο συνεργασίας μεταξύ ασθενούς και θεράποντος ιατρού, ειδάλως τα αποτελέσματα μπορεί να μην είναι τα αναμενόμενα.

#### 5.5.1.1. Ενισχυμένη Κάθετη Γαστροπλαστική [vertical banded gastroplasty (VBG)]

Η μέθοδος αναπτύχθηκε το 1982 από τον καθηγητή E.E Mason στις ΗΠΑ. Το ανώτερο τμήμα του στομάχου συρράπτεται κάθετα σε μήκος 4-6cm με σκοπό τη δημιουργία ενός μικρού γαστρικού θυλάκου, χωρητικότητας περίπου 15ml, στο έλασσον τόξο του στομάχου με περιορισμένο στόμιο απορροής διαμέτρου περίπου 1cm. Για να μην υπάρξει διεύρυνση του στομίου στο σημείο αυτό, τοποθετείται ένας εξωτερικός δακτύλιος (εικόνα 5.1). Το μέγεθος του θυλάκου καθώς και του στομίου διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο για μία επιτυχή επέμβαση.

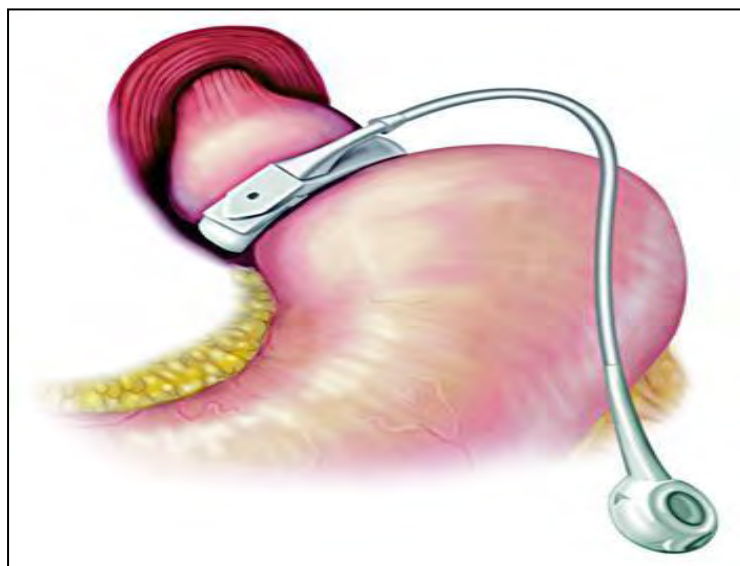


**Εικόνα 5.1:**  
Ενισχυμένη κάθετη  
γαστροπλαστική.  
**(Reproduced with  
permission from:  
Jones, J, Olbers, T,  
Schneider, B. Atlas of  
Metabolic and Weight  
Loss Surgery. Cine-  
Med, North  
Woodbury,**

Η VBG έχει ένδειξη σε Π ασθενείς με ΔΜΣ 40-45kg/m<sup>2</sup> οι οποίοι έχουν αυτοκυριαρχία και είναι πρόθυμοι να συμμορφωθούν με τα μετεγχειρητικά δεδομένα της επέμβασης. Η απώλεια σωματικού βάρους μετά την επέμβαση θεωρείται ικανοποιητική αλλά ένα στατιστικά σημαντικός αριθμός ασθενών εμφανίζει μετεγχειρητικά επεισόδια εμέτου, αίσθημα καύσους και γαστρίτιδα. Ακόμη, λόγω των διάφορων μετεγχειρητικών επιπλοκών (στένωση γαστρικού αυλού, διάταση γαστρικού θυλάκου με επίμονη ΓΟΠ) ένας αριθμός ασθενών χρειάζεται να υποβληθεί σε νέα επέμβαση. Τα πλεονεκτήματα της επέμβασης είναι ότι δεν παρατηρείται μετεγχειρητική έλλειψη βιταμινών και θρεπτικών ουσιών [181].

### 5.5.1.2 Περίδεση Στομάχου με Ρυθμιζόμενο Γαστρικό Ιμάντα (AGB)

Η τοποθέτηση του ιμάντα (ή δακτύλιος) πραγματοποιείται λαπαροσκοπικά (LAGB). Ο δακτύλιος εναποτίθεται 1-2cm κάτωθεν της καρδιοισοφαγικής συμβολής με σκοπό τη δημιουργία ενός γαστρικού θυλάκου 15-20ml. Ο δακτύλιος συνδέεται με ένα σωληνάκι σε μία βαλβίδα, της οποίας η εγκατάσταση γίνεται υποδόρια στην περιοχή της άνω κοιλίας, διαμέσου της οποίας καθίσταται δυνατή η αυξομείωση της διαμέτρου του στομίου (συνήθως 1cm) με την προσθήκη ή αφαίρεση φυσιολογικού ορού στο κυκλικό μπαλόνι το οποίο βρίσκεται στο εσωτερικό του δακτυλίου (εικόνα 5.2).



**Εικόνα 5.2:**  
Ρυθμιζόμενος  
γαστρικός ιμάντας.  
(Reproduced with  
permission from:  
Jones, J, Olbers, T,  
Schneider, B. Atlas  
of Metabolic and  
Weight Loss  
Surgery. Cine-Med,  
North Woodbury,  
Connecticut 2010.  
Copyright © 2010  
Cine-Med.)

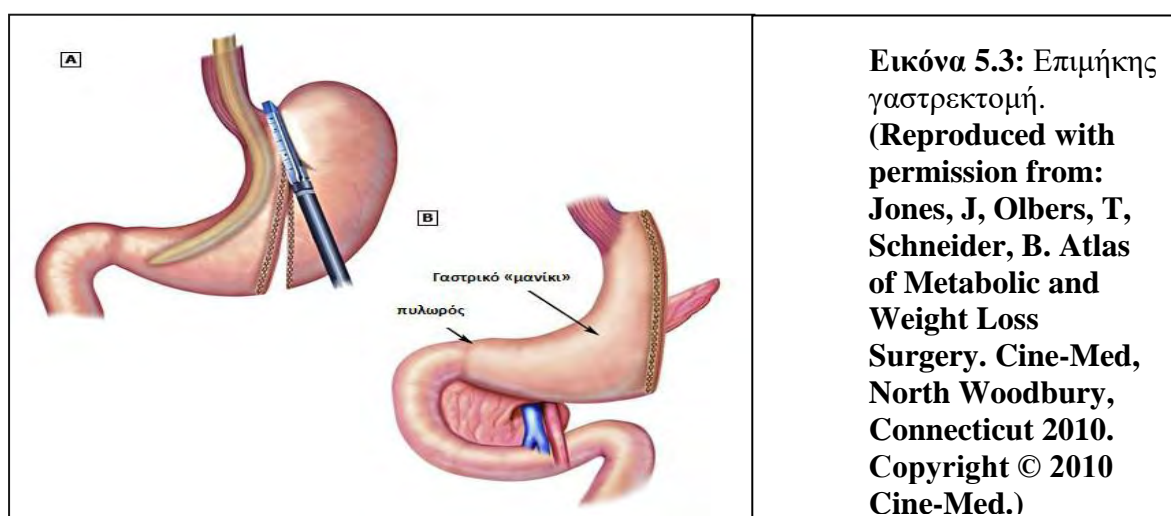
Ο ρυθμιζόμενος γαστρικός δακτύλιος με την καθιέρωση του, το 1995, αντικατέστησε την επέμβαση της διαμερισματοποίησης του στομάχου. Η ασφάλεια και η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα (1-3 χρόνια) του γαστρικού δακτυλίου επιβεβαιώθηκαν από πολλές επιστημονικές κλινικές μελέτες (0.1% θνητότητα, 45-60% απώλεια του πλεονάζοντος βάρους) [182].

Μετά από πολυετή εμπειρία (τοποθετήθηκαν >250.000 δακτύλιοι), οι περισσότεροι γενικοί χειρουργοί εγκαταλείπουν τη συγκεκριμένη βariatρική επέμβαση, λόγω εμφάνισης πολλών επιπλοκών. Στατιστικές μελέτες, ανέδειξαν ότι οι επιπλοκές αυξάνονται με το πέρασμα του χρόνου, παρουσιάζοντας ετήσιο ρυθμό της τάξεως 4-5%. Σε ορισμένα κέντρα, το ποσοστό επανεγχειρήσεων για επιπλοκές ξεπερνά το 20% στα τρία μόλις χρόνια [183]. Επίσης, η θνητότητα στο πλαίσιο των απώτερων επιπλοκών είναι 5-8 φορές μεγαλύτερη, σε σχέση με την άμεση μετεγχειρητική. Μόνο το 35-40% των Π ασθενών, οι οποίοι θα αποφύγουν τις επιπλοκές, θα μπορέσει να διατηρήσει μια αποδεκτή απώλεια βάρους μέχρι και τα 8 χρόνια από την πραγματοποίηση της επέμβασης [183].

### 5.5.1.3 Επιμήκης Γαστρεκτομή (SG)

Η επιμήκης γαστρεκτομή (Sleeve Gastrectomy) αναπτύχθηκε για την αντιμετώπιση της υπερ-νοσογόνου παχυσαρκίας. Αρχικά, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε επιμήκη γαστρεκτομή και μετά από μια προκαθορισμένη απώλεια βάρους, σε δεύτερο χρόνο, υποβάλλονταν σε άλλου είδους βαριατρική επέμβαση (Roux en Y GBP ή BPD±DS). Σταδιακά, λόγω των θετικών αποτελεσμάτων που εμφάνισε στην απώλεια βάρους εφαρμόστηκε μεμονωμένα ως οριστική θεραπεία.

Αναφορικά με τη χειρουργική τεχνική, υπό την καθοδήγηση ενός οδηγού ενδογαστρικού καθετήρα (32-36 F) και εφόσον διαμορφωθεί πέριξ του καθετήρα ένα γαστρικό «μανίκι» (sleeve), πραγματοποιείται η επιμήκης γαστρεκτομή του στομάχου, η οποία εκτείνεται στα 6cm από τον πυλωρό έως την γαστροοισοφαγική γωνία. Ο στόχος είναι, αφού αφαιρεθεί ο γαστρικός θόλος, να παραμένει ένα γαστρικό κολόβωμα χωρητικότητας 100-120ml (εικόνα 5.3).



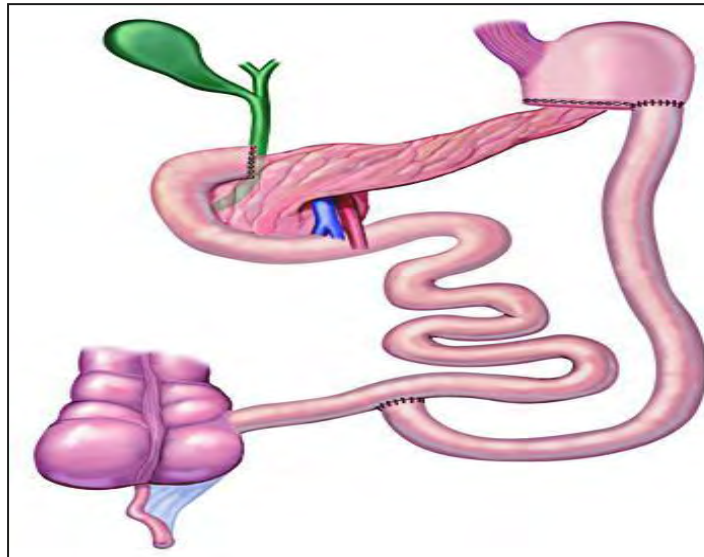
Οι επιπλοκές της επιμήκης γαστρεκτομής είναι η διαφυγή (2-3%), που αφορά συνήθως το άνω τμήμα της γραμμής συρραφής του sleeve, η αιμορραγία (0-15%) και σπανιότερα η στένωση του γαστρικού κολοβώματος (0.5-0.9%) [184, 185]. Η απώλεια πλεονάζοντος βάρους στη 3ετία κυμαίνεται στο 60-70%. Η θνητότητα μετά από επιμήκη γαστρεκτομή κυμαίνεται από 0% έως 2% [184].

### 5.5.2 Δυσασποροφητικού Τύπου Επεμβάσεις

#### 5.5.2.1 Χολοπαγκρεατική Εκτροπή

Στη χειρουργική επέμβαση χολοπαγκρεατικής εκτροπής, αρχικά, διενεργείται μια οριζόντια υπολική γαστρεκτομή που καταλείπει γαστρικό θύλακο χωρητικότητας 200-350ml. Στη συνέχεια πραγματοποιείται ειλεο-γαστρική αναστόμωση (Scorinago) με Roux (διατροφική) έλικα μήκους 250cm και αναστόμωση της μακριάς χολοπαγκρεατικής αγκύλης στην αγκύλη Roux 50cm εγγύτερα της ειλεοτυφλικής βαλβίδας (εικόνα 5.4) [186].

Πρόκειται για τις πιο αποτελεσματικές και ουσιαστικότερες βαριατρικές επεμβάσεις ως προς την απώλεια του υπερβάλλοντος βάρους (75-80%). Σημαντικό είναι ότι η απώλεια του σωματικού βάρους παραμένει σταθερή στο πέρασμα του χρόνου. Τα αποτελέσματα αυτά την έχουν καταστήσει επέμβαση εκλογής για Π ασθενείς με υψηλό ΔΜΣ >50 kg/m<sup>2</sup>, οι οποίοι έχουν πραγματική ανάγκη για μεγαλύτερη απώλεια βάρους.

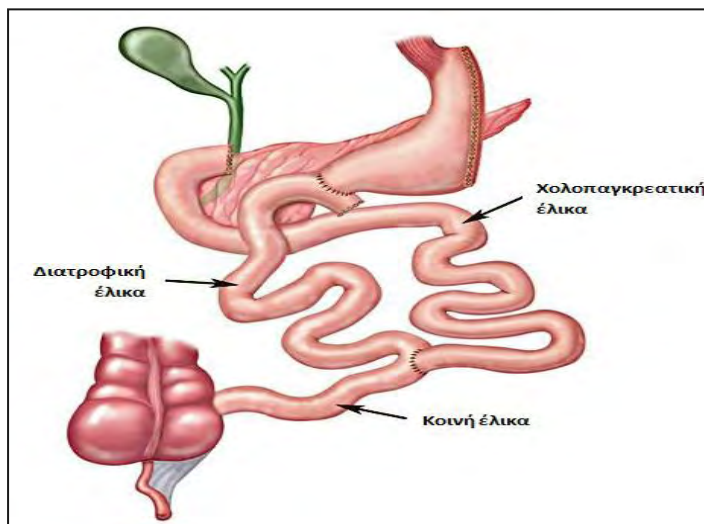


**Εικόνα 5.4:**  
Χολοπαγκρεατική εκτροπή. (Reproduced with permission from: Jones, J, Olbers, T, Schneider, B. Atlas of Metabolic and Weight Loss Surgery. Cine-Med, North Woodbury, Connecticut 2010. Copyright © 2010 Cine-Med.)

Η θνητότητα της επέμβασης φτάνει στο 0,4%, με πρώιμες χειρουργικές επιπλοκές τη διάσπαση και μόλυνση του χειρουργικού τραύματος (συνολικά 1,2%) και όψιμες την μετεγχειρητική κήλη (8,7%) και την εντερική απόφραξη (1,2%). Συγκεκριμένες απώτερες επιπλοκές περιλαμβάνουν την αναιμία (<5%), το αναστομωτικό έλκος (2,8%) και τη δυσαπορρόφηση πρωτεϊνών (7%) με αποτέλεσμα να απαιτεί συστηματική μετεγχειρητική παρακολούθηση [186]. Πρόκειται για τεχνικά δύσκολη επέμβαση η οποία, εάν δεν πραγματοποιηθεί σωστά, (σε εξειδικευμένα κέντρα) ενέχει σοβαρούς κινδύνους για την υγεία των ασθενών [186].

#### 5.5.2.2 Χολοπαγκρεατική Εκτροπή με Δωδεκαδακτυλικό Διακόπτη (DUODENAL SWITCH)

Στη χολοπαγκρεατική εκτροπή με 12δακτυλικό διακόπτη, ο γαστρικός περιορισμός (όγκος στομάχου 50-100ml) γίνεται με κάθετη γαστρεκτομή.



**Εικόνα 5.5:**  
Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (Reproduced with permission from: Jones, J, Olbers, T, Schneider, B. Atlas of Metabolic and Weight Loss Surgery. Cine-Med, North Woodbury, Connecticut 2010. Copyright © 2010 Cine-Med)

Η λειτουργία της πυλωρικής βαλβίδας διατηρείται, ο δωδεκαδάκτυλος διαιρείται στην αρχή της 2<sup>ης</sup> δεύτερης μοίρας του και στη συνέχεια αναστομώνεται με τα τελευταία 2,5m του λεπτού εντέρου (ειλεοδωδεκαδακτυλική αναστόμωση) για τη δημιουργία της διατροφικής έλικας (εικόνα 5.5). Απαραίτητη προϋπόθεση για την πραγματοποίηση της συγκεκριμένης επέμβασης είναι οι ασθενείς να έχουν ΔΜΣ >50kg/m<sup>2</sup>. Το ποσοστό απώλεια βάρους αγγίζει

το 80%. Οι μείζονες επιπλοκές από τη διενέργεια της επέμβασης φτάνουν στο 9% και είναι ο περιεγχειρητικός θάνατος και η μαζική πνευμονική εμβολή. Η διατήρηση της 1<sup>ης</sup> μοίρας του δωδεκαδακτύλου και της γαστρικής έκκρισης, περιορίζει το αναστομωτικό έλκος και υπάρχουν λιγότερες διάρροιες [187].

### **5.5.2.3 Χολοπαγκρεατική Εκτροπή Μακρών Ελίκων (BPD –LL)**

Διενεργείται με τη δημιουργία ενός γαστρικού θύλακα χωρητικότητας περίπου 40±10ml και αναστόμωση της ακύλης Roux μήκους 400cm με τη χολοπαγκρεατική έλικα στα 100cm από την ειλεοτυφλική βαλβίδα (κοινή έλικα 100cm).

Μελετητές απέδειξαν ότι η συγκεκριμένη παραλλαγή της εκτροπής (BPD-RYGB-LL) έχει ως αποτέλεσμα την ουσιαστική και συνεχή απώλεια βάρους σε υπερ-παχύσαρκους, χωρίς να διακυβεύεται η ασφάλεια. Όλες οι διαδικασίες οδήγησαν σε ταχεία και διαρκή επίλυση των μεγάλων συννοσηρότητων σε όλους σχεδόν τους ασθενείς, ενώ οι μεταβολικές και θρεπτικές ανεπάρκειες ήταν παρόμοιες και διαχερίσιμες [188].

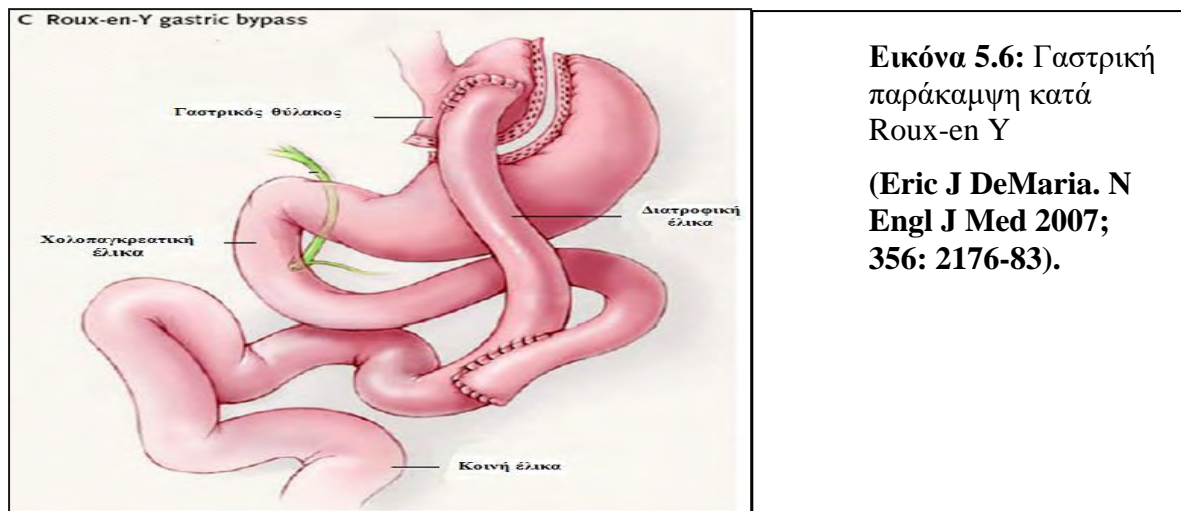
### **5.5.3 Μικτού Τύπου Επεμβάσεις**

#### **5.5.3.1 Γαστρική Παράκαμψη κατά Roux-en-Y (Roux-en-Y GBP)**

Η επέμβαση αυτή είναι γνωστή και σαν γαστρικό bypass. Αποτελεί μια επέμβαση «μεικτού» τύπου, αφενός περιοριστικού τύπου καθώς προκαλείται περιορισμός στη λήψη τροφής, λόγω της μειωμένης χωρητικότητας του στομάχου και αφετέρου δυσασπορροφητικού, εξαιτίας της παράκαμψης τμημάτων του λεπτού εντέρου.

Αρχικά, πραγματοποιείται η διαμερισματοποίηση του στομάχου. Σκοπός η δημιουργία ενός κάθετου γαστρικού θύλακα <30ml (δυνατότητα ελάχιστης λήψης τροφής), ενώ το υπόλοιπο μεγάλο τμήμα του στομάχου παρακάμπτεται. Έπειτα, επιτελείται διατομή της νήστιδας 30-50cm από το σύνδεσμο του Treitz και το λεπτό έντερο μετασχηματίζεται σε σχήμα Y. Στο εναπομείναντα τμήμα του λεπτού εντέρου (βρίσκεται σε συνέχεια με το δωδεκαδάκτυλο) παροχετεύεται η χολή καθώς και οι εκκρίσεις του στομάχου. Το τμήμα αυτό αποτελεί την επονομαζόμενη παγκρεατο-χολική έλικα. Η χειρουργική επέμβαση ολοκληρώνεται με τη δημιουργία μιας πλαγιο-πλάγιας γαστροεντερικής αναστόμωσης (1-1,2cm), κατά την οποία η πρώτη αναστόμωση της έλικας του λεπτού εντέρου (Roux-en-Y έλικα) γίνεται στον τυφλό θύλακο του στομάχου, ενώ η δεύτερη αναστόμωση στη νήστιδα. Η έλικα αυτή μεταφέρει μόνο τροφή και αποτελεί τη διατροφική έλικα. Η έλικα Y δημιουργείται ενώνοντας την παγκρεατο-χολική έλικα με τη Roux-en-Y έλικα δημιουργώντας τελικά μια πλαγιο-πλάγια νηστιδονηστιδική αναστόμωση. Στο συγκεκριμένο σημείο τα πεπτικά ένζυμα και η τροφή συναντώνται και συνεχίζουν την πορεία τους στο υπόλοιπο τμήμα του Y εντέρου, το οποίο ονομάζεται κοινή έλικα ή κοινός πόρος (εικόνα 5.6) [189]. Στη Roux-en-Y παρακάμπτεται (bypass) όλο το 12δάκτυλο, τμήμα της νήστιδας και περίπου το 10% του στομάχου.

Ο βαθμός της δυσασπορρόφησης σχετίζεται άμεσα με το μήκος της κοινής έλικας και τη σχέση του μήκους της κοινής έλικας με αυτού της Roux-en-Y. Μετά την επέμβαση, οι ασθενείς τίθενται υπό παρακολούθηση η οποία περιλαμβάνει τακτικό εργαστηριακό έλεγχο (γενική αίματος, βιοχημικά, έλεγχος βιταμινών και ορμονών) σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, τα οποία ορίζονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της βariatρικής χειρουργικής [190]. Η εφ'όρου ζωής χορήγηση βιταμινών (πολυβιταμινούχα σκεύασμα, βιταμίνη B12), ασβεστίου και σιδήρου είναι απαραίτητη, γιατί το 30% αυτών των ασθενών πρόκειται να αναπτύξουν ανεπάρκειες και μικροκυτταρική αναιμία [190].



**Εικόνα 5.6:** Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en Y

(Eric J DeMaria. N Engl J Med 2007; 356: 2176-83).

Η επέμβαση διενεργείται και με λαπαροσκοπική τεχνική, η οποία άρχισε να εφαρμόζεται από τις αρχές του 1990. Η λαπαροσκοπική επέμβαση είναι απαιτητική τεχνικά και με αρκετούς περιορισμούς (το σωματικό βάρος του ασθενούς, το μήκος του trocar κ.α), όταν διενεργείται από έμπειρους χειρουργούς είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με την ανοιχτή επέμβαση. Ο τύπος και η συχνότητα των επιπλοκών μετά από ανοιχτή γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y (GBP) άλλαξαν με την ανάπτυξη της λαπαροσκοπικής τεχνικής. Στις ΗΠΑ μελετητές πραγματοποίησαν δετή έρευνα στη διάρκεια της οποίας συνέκριναν τα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών μεταξύ της ανοιχτής και της λαπαροσκοπικής GBP. Εξετάστηκαν δέκα μελέτες λαπαροσκοπικής GBP με 3.464 ασθενείς και 8 μελέτες ανοιχτής GBP με 2.771 ασθενείς. Συγκριτικά με την ανοιχτή GBP, η λαπαροσκοπική GBP έδειξε να συσχετίζεται με μείωση της συχνότητας της ιατρογενούς σπληνεκτομής, της λοίμωξης του χειρουργικού τραύματος, της μετεγχειρητικής κήλης καθώς και της θνητότητας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας της πρόωρης και καθυστερημένης απόφραξης του εντέρου, της αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα και της στένωσης του στομίου της αγκύλης. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα της πνευμονικής εμβολής ή της πνευμονίας και της διαφυγής από την αναστόμωση [191]. Τα συμπεράσματα των μελετητών ήταν, ότι τόσο ο τύπος όσο και η συχνότητα των μετεγχειρητικών επιπλοκών μετά από λαπαροσκοπική και ανοιχτή GBP είναι διαφορετικά. Ορισμένες επιπλοκές αυξάνονται με τη λαπαροσκοπική GBP, πιθανώς λόγω της μεγάλης καμπύλης μάθησης αυτής της περίπλοκης διαδικασίας, ενώ άλλες επιπλοκές μειώνονται εξαιτίας των πλεονεκτημάτων της μικρότερης τομής πρόσβασης [191].

## 5.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΗΣ ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Τα αποτελέσματα της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης αφορούν άμεσα την απώλεια του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους, ο οποίος είναι και ο πρωταρχικός στόχος για την εκτέλεση μιας βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης και έμμεσα την ίαση των συνοδών νοσημάτων ως απότοκος της απώλειας του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους. Η οριστική απόφαση για την επιλογή του τύπου της επέμβασης εξαρτάται από την σοβαρότητα της παχυσαρκίας και από την παρουσία συνοδών νοσημάτων. Όλες οι βαριατρικές επεμβάσεις είναι αποδεδειγμένα ασφαλείς και αποτελεσματικές. Η καθεμία έχει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της. Σε κάθε ασθενή θα πρέπει εξατομικευμένα να επιλέγεται εκείνη η βαριατρική χειρουργική επέμβαση η οποία θα επιφέρει το μέγιστο δυνατό αποτέλεσμα στην απώλεια του πλεονάζοντος σωματικού βάρους, με τον μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών. Το σημαντικότερο επίτευγμα της βαριατρικής χειρουργικής είναι η ταχεία επανένταξη των Π

ασθενών στις φυσικές και κοινωνικές τους δραστηριότητες, χωρίς όμως να υπόκεινται στους μέχρι πρότινος περιορισμούς, λόγω του αυξημένου σωματικού βάρους.

### **5.6.1 Βαριατρική Χειρουργική και Απώλεια Σωματικού Βάρους**

Η Σουηδική μελέτη παχυσαρκίας, η οποία είναι μία μεγάλη προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη, εξέτασε τις επιπτώσεις 3 διαφορετικών επεμβάσεων της βαριατρικής χειρουργικής [λαπαροσκοπικά προσαρμοζόμενος γαστρικός δακτύλιος (LAGB), κάθετη γαστροπλαστική (VGB), και Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη (RYGBP)] σε 4.047 παχύσαρκους ασθενείς, σε σύγκριση με παχύσαρκους ασθενείς μάρτυρες που ακολουθούσαν συντηρητική αγωγή και δε χειρουργήθηκαν. Τα αποτελέσματα, της μελέτης, έδειξαν ότι στη χειρουργική ομάδα παρατηρήθηκε μείωση κατά 23,4% στα 2 χρόνια και μείωση κατά 16,1% στα 10 χρόνια. Αντίθετα, παρατηρήθηκε αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα ελέγχου και στα δύο χρονικά σημεία (0,1% στα 2 έτη και 1,6% στα 10 έτη) [192, 193].

Ο Buchwald και οι συνεργάτες του, διεξήγαγαν επιστημονική μελέτη με στόχο να γίνει μια μετα-ανάλυση αναφορικά με τις επιπτώσεις της βαριατρικής χειρουργικής στην απώλεια σωματικού βάρους. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι η απώλεια του βάρους στα 2 έτη ανήλθε στο 70,1% για τη χολοπαγκρεατική εκτροπή με ή χωρίς δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD±DS), 68,2% για την κάθετη γαστροπλαστική, 61,6% για το γαστρικό bypass και 47,5% για τον γαστρικό δακτύλιο. Η ολική απώλεια πλεονάζοντος σωματικού βάρους ανήλθε στο 61,2% σε έναν αριθμό 10.172 ασθενών [192, 194].

Η τεχνολογική εξέλιξη της βαριατρικής χειρουργικής σε συνδυασμό με τη συσσωρευμένη εμπειρία από την πλευρά των γενικών χειρουργών καθώς και η αύξηση των επιστημονικών δεδομένων σχετικά με επεμβάσεις βαριατρικής χειρουργικής, οδήγησαν τους μελετητές να επαναξιολογήσουν τις χειρουργικές θεραπείες χρησιμοποιώντας πιο σύγχρονα δεδομένα. Το 2014 μια ομάδα μελετητών στις ΗΠΑ, εξέδωσε μια μεγάλη επικαιροποιημένη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, για τα έτη 2003-2012, στην οποία συμπεριλήφθηκαν 164 μελέτες από τις οποίες οι 37 ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και οι 127 μελέτες παρατήρησης. Οι αναλύσεις περιελάμβαναν 161.756 ασθενείς με μέση ηλικία τα 45 έτη και μέσο όρο ΔΜΣ 46kg/m<sup>2</sup>. Μεταξύ των διάφορων χειρουργικών επεμβάσεων, το GB υπήρξε το πιο αποτελεσματικό στην επίτευξη απώλειας σωματικού βάρους, αλλά δημιούργησε τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα. Το AGB θεωρήθηκε ασφαλέστερο όσον αφορά τη χαμηλότερη θνησιμότητα και τα ποσοστά επιπλοκών. Ωστόσο, ο ρυθμός επανεπέμβασης του AGB είναι υψηλότερος από αυτών των GB και SG και τα αποτελέσματα απώλειας βάρους της AGB είναι λιγότερο σημαντικά συγκριτικά με τις άλλες δύο επεμβάσεις. Η ελάττωση του ΔΜΣ για το σύνολο των επεμβάσεων στην πενταετή καταγραφή μετά τη χειρουργική επέμβαση υπήρξε 12-17kg/m<sup>2</sup> [196].

### **5.6.2 Βαριατρική Χειρουργική και Συνοδά Νοσήματα**

Τα αποτελέσματα της βαριατρικής χειρουργικής στην αντιμετώπιση και την πρόληψη του ΣΔτ II έχουν αναγνωριστεί και τεκμηριωθεί από ένα πολύ μεγάλο αριθμό δημοσιευμένων επιστημονικών ερευνών.

Η Σουηδική μελέτη παχυσαρκίας έδειξε ότι 2 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση, το 72% των ασθενών με ΣΔτ II είχε πλήρη ίαση σε σύγκριση με το 21% των ασθενών ελέγχου. Η παρακολούθηση για 8 χρόνια κατέδειξε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη στη χειρουργική ομάδα παρέμεινε σχετικά σταθερός, ενώ η συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα ελέγχου αυξήθηκε από 7,8% σε 24,9% [192, 193].

Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζονται και στη μετα-ανάλυση του Buchwald και των συνεργατών του, όπου το 76,8% (70,7%-82,9%) σε σύνολο 1.846 Π ασθενών παρουσίασε πλήρη ίαση από το ΣΔτ II. Ειδική υποανάλυση ανάδειξε ότι ο βαθμός ίασης του ΣΔτ II εξαρτάτο από την τρόπο διεξαγωγής και το είδος της βαριατρικής επέμβασης. Συγκεκριμένα, πλήρης ίαση παρατηρήθηκε στο 98,9% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε BPD ± DS, 83,7% που υποβλήθηκαν σε RYGB, 71,6% οι οποίοι υποβλήθηκαν σε VBG και 47,9% που υποβλήθηκαν σε AGB [192, 194].

Για να ερμηνεύσουν το γεγονός αυτό, ότι η ίαση ή η βελτίωση του ΣΔτ II σχετίζεται με το μηχανισμό της επέμβασης έχουν προταθεί δύο θεωρίες. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, η παρουσία μεγάλης ποσότητας άπεπτου τροφής στο άπω τμήμα του εντέρου παράγει ένα φυσιολογικό σήμα που βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, το οποίο μεσολαβείται από τη GLP-1 [197]. Η δεύτερη θεωρία, υποστηρίζει ότι η χειρουργική ίαση ή βελτίωση του ΣΔτ II μπορεί να σχετίζεται με τις ανατομικές αλλαγές που σχετίζονται με το RYGB. Για το σκοπό αυτό, μελετητές έχουν διατυπώσει τις υποθέσεις hindgut και foregut. Η θεωρία του hindgut αξιώνει ότι ο έλεγχος του διαβήτη οφείλεται στην επιταχυνόμενη παροχή θρεπτικών ουσιών στο απομακρυσμένο έντερο, γεγονός που ενισχύει ένα «φυσιολογικό» σήμα (π.χ. GLP-1) και βελτιώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η υπόθεση του foregut αναφέρει ότι η εξάλειψη των θρεπτικών συστατικών από το δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα μπορεί να εμποδίσει την έκκριση ενός σήματος που κανονικά θα προκαλούσε αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση του ΣΔτ II [198, 199]. Είναι πιθανό και οι δύο μηχανισμοί να συμμετέχουν ταυτόχρονα στη βελτίωση και την ίαση της νόσου.

Αρκετές σειρές ερευνών, που εξετάζουν την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής στη δυσλιπιδαιμία, έχουν αναφέρει σημαντική βελτίωση στα προφίλ των λιπιδίων μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Υπάρχει σημαντική μείωση στη LDL, αύξηση της HDL καθώς και ελάττωση των τριγλυκεριδίων. Στην Σουηδική μελέτη παχυσαρκίας σε 34 Π παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της HDL στα 2 και 10 χρόνια στην ομάδα που υποβλήθηκε σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση έναντι της ομάδας ελέγχου (αυξημένη HDL: 18,7% στα 2 έτη και 13,6% σε 10 έτη, μειωμένη TG: 29,9% στα 2 έτη και 14,8%, στα 10 έτη) [192, 193].

Τα συμπεράσματά της μελέτης υποστηρίζονται από μια αναδρομική μελέτη από τους Zlabek και συνεργάτες, οι οποίοι εξέτασαν τα προφίλ των λιπιδίων 168 ασθενών προεγχειρητικά, στο πρώτο και το δεύτερο έτος μετά από λαπαροσκοπική RYGB. Μετά από 1 χρόνο, η συνολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 12,5%, η LDL μειώθηκε κατά 19,4%, η HDL αυξήθηκε κατά 23,2%, τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν κατά 41,2% και το ποσοστό των δυσλιπιδαιμικών ασθενών μειώθηκε από 82,3% σε 28,1% ( $p < 0,001$ ). Επιπλέον, το 14,6% των ασθενών έλαβαν μετεγχειρητικά φάρμακα τροποποίησης λιπιδίων σε σύγκριση με 26% προεγχειρητικά ( $p = 0,049$ ). Μετά από 2 χρόνια, η συνολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 7,2%, η LDL μειώθηκε κατά 21,7%, η HDL αυξήθηκε κατά 40,3%, τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν κατά 27,3% και το ποσοστό των δυσλιπιδαιμικών ασθενών μειώθηκε από 94,4% σε 27,8% [192, 200].

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση έχει δραματική επίδραση στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Πράγματι, στην ερευνά του ο Buchwald και οι συνεργάτες του έδειξαν σημαντική μείωση της υπέρτασης στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών, σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις. Ειδικότερα, τα ποσοστά ασθενών στον συνολικό πληθυσμό των οποίων η υπέρταση επιλύθηκε ή βελτιώθηκε ήταν 61,7% και 78,5% αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον ότι τα αποτελέσματα αυτά λήφθηκαν έως και 2 χρόνια μετά την επέμβαση [194]. Στη Σουηδική μελέτη παχυσαρκίας, στους πρώτους 6 μήνες, (περίοδος γρήγορης απώλειας βάρους) στη χειρουργική ομάδα, η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 11,4mmHg.



Κατά τους επόμενους 6 μήνες, όταν η απώλεια βάρους πραγματοποιήθηκε με βραδύτερο ρυθμό, αυξήθηκε η συστολική αρτηριακή πίεση και σταμάτησε η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ενώ από το 1-8 έτος, υπήρξε σταδιακή αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η κατεύθυνση της συνεχιζόμενης αλλαγής βάρους σχετίζεται στενότερα με την αρτηριακή πίεση από ότι το αρχικό σωματικό βάρος [193].

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας καρδιακής νόσου. Χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία κινδύνου Framingham για την εκτίμηση της μετεγχειρητικής μείωσης του 10ετούς κινδύνου στεφανιαίας νόσου, ο Vogel και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου μειώθηκε κατά 39% στους άνδρες και κατά 25% στις γυναίκες, με συνολική μείωση του προβλεπόμενου 10ετούς κινδύνου για στεφανιαία νόσο από 6% (SD 5%) και 4% (SD 3%). Λαμβάνοντας όλα τα επιμέρους αποτελέσματα, η βαριατρική χειρουργική επέμβαση προκαλεί μεγάλη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο και της συνολικής θνησιμότητας [201].

Επανεξιλημμένα αναφέρεται το θετικό αποτέλεσμα της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης στην OSA. Η μετα-ανάλυση των Buchwald και των συναδέλφων του κατέδειξε σημαντική βελτίωση στον πληθυσμό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε βαριατρική επέμβαση, με το ποσοστό βελτίωσης να ανέρχεται στο 85,7% [195]. Όμως, το 2009, οι Greenburg και οι συνάδελφοι του πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση που διερεύνησε την επίδραση της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης στην OSA, με τα αποτελέσματα της μελέτης να είναι διφορούμενα. Η μελέτη έδειξε ότι η βαριατρική χειρουργική επέφερε μια μέση μείωση του ΔΜΣ κατά 17,54 (από το 55,28 στο 37,74). Η μείωση αυτή συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση του δείκτη AHI. Αν και η βαριατρική χειρουργική μειώνει σημαντικά τον δείκτη AHI, ωστόσο τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση δεν πρέπει να αναμένουν θεραπεία της OSA μετά από χειρουργική απώλεια βάρους. Αυτοί οι ασθενείς πιθανότατα θα χρειαστούν συνεχιζόμενη θεραπεία για την OSA και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της [202].

## **6. ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

### **6.1 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΡΙΝ ΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ**

Η προεγχειρητική αξιολόγηση του Π ασθενούς προϋποθέτει μια πολυεπιστημονική προσέγγιση, η οποία, αν και συντονίζεται από τον χειρουργό, έως ότου ολοκληρωθεί ο ιατρικός φάκελος για να πραγματοποιηθεί η αναισθησιολογική προεγχειρητική εκτίμηση, απαιτεί και τη συνεισφορά μιας πληθώρας ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων. Υπάρχουν σημαντικές λεπτομέρειες στις οποίες πρέπει να δοθεί προσοχή, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών, διατροφικών και ψυχολογικών πτυχών, σε μια προσπάθεια να αξιολογηθεί στο σύνολό του ο Π ασθενής. Αυτή η πολύπλευρη προσέγγιση είναι ένας από τους παράγοντες που επέτρεψαν στη βαριατρική χειρουργική να είναι μια ασφαλής μέθοδος για την απώλεια σωματικού βάρους. Αυτές οι αξιολογήσεις μπορεί να αποκαλύψουν προβλήματα που πρέπει να αντιμετωπιστούν, πριν από τη χειρουργική επέμβαση, για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια καθώς και η επιτυχία στη διεγχειρητική και μετεγχειρητική περίοδο.

Η προεγχειρητική αξιολόγηση στο πλαίσιο της αναισθησίας είναι το αποκορύφωμα όλων των διαβουλεύσεων που σχετίζονται με τη βελτιστοποίηση της φυσιολογικής κατάστασης του ασθενούς. Ο αναισθησιολόγος πρέπει να είναι σε θέση να προχωρήσει στη χορήγηση αναισθησίας με ελεγχόμενο και ασφαλή τρόπο και για το λόγο αυτόν πραγματοποιεί και τον τελικό έλεγχο του Π ασθενούς (ιατρικό ιστορικό, ιατρικές γνωματεύσεις, κλινική εξέταση,

εργαστηριακό-απεικονιστικό έλεγχο). Τέλος, οφείλει να έχει εξασφαλίσει ότι προηγουμένως αντιμετωπίστηκαν όλα τα σημαντικά καρδιοπνευμονικά προβλήματα καθώς και οι πιθανές εγκεφαλικές και μεταβολικές διαταραχές που δύναται να συνυπάρχουν στην κατηγορία αυτή των ασθενών [203].

### **6.1.1 Αναισθησιολογική εκτίμηση του Καρδιολογικού Συστήματος στον παχύσαρκο ασθενή.**

Ο προεγχειρητικός καρδιολογικός έλεγχος στον Π ασθενή διενεργείται με τα κριτήρια αξιολόγησης που διέπουν τις υπόλοιπες κατηγορίες ασθενών, με μοναδική ιδιαιτερότητα να αποτελεί η ανίχνευση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με την καρδιακή νοσηρότητα.

Στόχος της προεγχειρητικής καρδιολογικής εκτίμησης είναι η σύσταση μέτρων πρόληψης για την αποτροπή των περιεγχειρητικών επιπλοκών. Η γενική αρχή είναι ότι η καρδιολογική παρέμβαση σπανίως είναι απαραίτητη προκειμένου να μειωθεί ο περιεγχειρητικός κίνδυνος, εκτός εάν έχει απόλυτη ένδειξη για την ασφάλεια της ζωής του ασθενούς ανεξάρτητα από το περιεγχειρητικό πλαίσιο.

Υπάρχουν διάφοροι κλινικοί παράγοντες πρόβλεψης, οι οποίοι τοποθετούν τους ασθενείς σε κατηγορίες, με βάση τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακών συμβάντων [204]:

- Οι κύριοι παράγοντες πρόβλεψης είναι ασταθή στεφανιαία σύνδρομο, οξύ ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου με συνεχιζόμενους παράγοντες ισχαιμικού κινδύνου, ασταθής ή σοβαρή στηθάγχη, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, ορισμένες αρρυθμίες και σοβαρή βαλβιδική νόσο.
- Οι ενδιάμεσοι προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη στηθάγχη, το παλαιότερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, την αντισταθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια, τον σακχαρώδη διαβήτη και τη νεφρική ανεπάρκεια.
- Οι μικρότεροι προγνωστικοί παράγοντες είναι η προχωρημένη ηλικία, το παθολογικό ΗΚΓ, η ελαττωμένη λειτουργική ικανότητα, η μη ελεγχόμενη συστηματική αρτηριακή υπέρταση και προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο.
- Ο τύπος και η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης συσχετίζεται επίσης με καρδιακό κίνδυνο.

Η υπέρταση στο στάδιο III: Η υψηλή αρτηριακή πίεση κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο πρέπει να αξιολογείται (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 180$ mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 110$ mmHg). Τα πιθανά οφέλη μιας πιθανής αναβολής της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης για τη βελτιστοποίηση των επιδράσεων των αντι-υπερτασικών φαρμάκων πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου και εφόσον χρειαστεί θα πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον μέχρι να ρυθμιστεί η αρτηριακή πίεση. Με τους σύγχρονους ταχέως δρώντας ενδοφλέβιους παράγοντες, η αρτηριακή πίεση μπορεί συνήθως να ελέγχεται μέσα σε λίγες ώρες [204]. Όταν ενδείκνυται, οι Β<sub>2</sub>-αναστολείς θα πρέπει να ξεκινούν αρκετές εβδομάδες πριν από τη διενέργεια της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης και να τιτλοποιούνται, ώστε να επιτυγχάνεται ο ρυθμός καρδιάς ηρεμίας 50 έως 60 σφίξεις ανά λεπτό [205].

Γενικά, η αξιολόγηση ξεκινά με ένα ΗΚΓ 12 ηλεκτροδίων. Σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε βαριατρική χειρουργική, οι πιθανές ανωμαλίες στο ΗΚΓ δύναται να αποκαλύψουν τους αρνητικούς προγνωστικούς δείκτες τόσο του περιεγχειρητικού όσο και του μακροπρόθεσμου καρδιαγγειακού κινδύνου. Η διενέργεια του ΗΚΓ συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που έχουν παρουσιάσει πρόσφατο επεισόδιο θωρακικού άλγους, ασυμπτωματικούς ασθενείς με

σακχαρώδη διαβήτη, ασθενείς με προγενέστερη στεφανιαία επαναγγείωση και σε όλους τους ασυμπτωματικούς άνδρες ηλικίας άνω των 45 ετών ή γυναίκες ηλικίας άνω των 55 ετών με δύο ή περισσότερους παράγοντες αθηροσκληρυντικού κινδύνου καθώς και σε εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγούμενη νοσηλεία για καρδιολογικές αιτίες [204].

Η ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), το έτος 2007, προχώρησε στην έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών σύμφωνα με τις οποίες θα πρέπει να ζητείται ο προεγχειρητικός μη επεμβατικός έλεγχος της λειτουργικής ικανότητας της αριστερής κοιλίας (LV) (πίνακας 6.1) [204].

<p><b>Κατηγορία Πα</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Οι ασθενείς με δύσπνοια άγνωστης προέλευσης πρέπει να υποβληθούν σε προεγχειρητική αξιολόγηση της λειτουργίας της LV. (Επίπεδο αποδείξεων: C)</li><li>2. Είναι λογικό οι ασθενείς με πρόσφατη ή προηγούμενη καρδιακή συγκοπή, με επιδείνωση της δύσπνοιας ή οιαδήποτε αλλαγή στην κλινική τους κατάσταση να υποβληθούν σε προεγχειρητική αξιολόγηση της λειτουργίας της LV, εάν δεν το έχουν πραγματοποιήσει εντός 12 μηνών. (Επίπεδο αποδείξεων: C)</li></ol>
<p><b>Κατηγορία Πb</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Επαναξιολόγηση της λειτουργίας της LV, σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με προηγουμένως τεκμηριωμένη καρδιακή μυοπάθεια, η οποία δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. (Επίπεδο αποδείξεων: C)</li></ol>
<p><b>Κατηγορία ΠΙ</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Δε συνιστάται η συνήθης περιεγχειρητική αξιολόγηση της λειτουργίας της LV σε όλους τους ασθενείς. (Επίπεδο αποδείξεων: B)</li></ol>

**Πίνακας 6.1:** Ενδείξεις προεγχειρητικού ελέγχου της LV (ACC/AHA. 2007)

Η περαιτέρω αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας περιλαμβάνει τη δοκιμασία κόπωσης και στεφανιαία αγγειογραφία. Και οι δύο μέθοδοι είναι σαφώς προανατολισμένες στην ταυτοποίηση των ασθενών με πιθανή καρδιακή ισχαιμία. Ένα ποσοστό ασθενών, λόγω του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους, δεν κατορθώνει να εκτελέσει με επιτυχία τη δοκιμασία κόπωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας με σπινθηρογράφημα καρδιάς με τη χρήση θαλλίου-201. Έχει αποδειχθεί ότι η ακρίβεια της πυρηνικής καρδιακής απεικόνισης θαλλίου-201 μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς που έχουν ΔΜΣ >30kg/m<sup>2</sup> [206]. Σε αυτή την περίπτωση υπάρχει ένδειξη για αξονική αγγειακή τομογραφία, η οποία δύναται να χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος για την αξιολόγηση της στεφανιαίας αιμάτωσης σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν την άσκηση ή τις υπόλοιπες επεμβατικές διαδικασίες απεικόνισης [207].

### 6.1.2 Αναισθησιολογική εκτίμηση του Φλεβικού Δικτύου στον παχύσαρκο ασθενή.

Ο προσδιορισμός της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης είναι θεμελιώδης για την πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών από την πρόοδο του θρόμβου ή την εμβολή. Η προτιμώμενη μέθοδος για την αξιολόγηση είναι το έγχρωμο υπερηχογράφημα (Duplex), το οποίο έχει ευαισθησία της τάξεως του 97%. Παραδοσιακά, πολλά βαριατρικά κέντρα περιελάμβαναν αυτή την εξέταση ως μέρος της προεγχειρητικής ετοιμασίας. Σταδιακά όμως τα ευρήματα μελετών, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με στόχο τον εντοπισμό πιθανής θρομβοεμβολικής νόσου πριν

από την βαριατρική επέμβαση, έδειξαν ότι δεν απαιτείται προεγχειρητική έρευνα μιας και τα ποσοστά ήταν της τάξεως 0,2% [208, 209].

Σε ορισμένα κέντρα αντιμετώπισης παχυσαρκίας, ήταν ρουτίνα η τοποθέτηση φίλτρου στην Κάτω Κοίλη Φλέβα (IVC) σε ασθενείς με ΔΜΣ >55kg/m<sup>2</sup> καθώς και σε Π με μικρότερο ΔΜΣ αλλά με συνοδό παράγοντα για πιθανή θρομβοεμβολή (ακινησία, φλεβική στάση, πνευμονική υπέρταση, σύνδρομο υπερπηκτικότητας και ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης). Πρόσφατα, ωστόσο, η συνηθισμένη χρήση των φίλτρων IVC έχει υποβληθεί σε έλεγχο. Η Michigan Bariatric Surgery Collaborative (MBSC) δημοσίευσε τη μεγαλύτερη σειρά μέχρι σήμερα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των προεγχειρητικών φίλτρων IVC σε ασθενείς με γαστρική παράκαμψη. Διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στα ποσοστά της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή σε άλλες σοβαρές επιπλοκές [210]. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με φίλτρα IVC παρουσίασαν επιπλοκές σχετιζόμενες με τη συσκευή, όπως θρόμβωση και απόφραξη, μετανάστευση φίλτρου και λοίμωξη στο σημείο τομής. Επιπλέον, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα ποσοστά πνευμονικής εμβολής μεταξύ των ομάδων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα φίλτρα IVC δε μειώνουν τον κίνδυνο πνευμονικής εμβολής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και ότι η χρήση τους πρέπει να αποθαρρύνεται σε ασθενείς με βαριατρική επέμβαση [211].

Τα παραπάνω δεδομένα είχαν ως αποτέλεσμα τη σύγχρονη προεγχειρητική αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου, η οποία δεν είναι άλλη από τη χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) ακριβώς την προηγούμενη ημέρα από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με τη χρήση ελαστικών καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης. Ο συνδυασμός χημικής και μηχανικής προφύλαξης έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει την ανάπτυξη της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης και των υπολοίπων επιπλοκών [208]. Τα παραπάνω μέτρα προφύλαξης ο αναισθησιολόγος οφείλει να επιβεβαιώνει ότι έχουν ήδη πραγματοποιηθεί πριν από την εκτέλεση κάθε βαριατρικής επέμβασης.

### **6.1.3 Αναισθησιολογική εκτίμηση του Αναπνευστικού Συστήματος στον παχύσαρκο ασθενή.**

Το κάπνισμα είναι μια κοινή οντότητα που επηρεάζει σημαντικά την πνευμονική λειτουργία, επομένως η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί ένα βασικό συστατικό της προεγχειρητικής αξιολόγησης. Σε μία μελέτη, η οποία αφορούσε περισσότερους από 300.000 ασθενείς από τη βάση δεδομένων Nationwide Hospitals, το κάπνισμα αναγνωρίστηκε ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας που συνδέεται με μεγαλύτερη συχνότητα οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση [212]. Κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση, είναι πλέον πρακτική να απαιτούμε την παύση του καπνίσματος, για να ελαχιστοποιήσουμε τις διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές, τουλάχιστον δύο μήνες πριν την διενέργεια της επέμβασης. Επίσης, σε ασθενείς που είναι τρέχοντες καπνιστές και σε εκείνους που χρησιμοποιούν υποκατάστατο νικοτίνης σε μια προσπάθεια να σταματήσουν το κάπνισμα, υπάρχει η σύσταση ακόμη και για αναβολή της χειρουργικής επέμβασης [203].

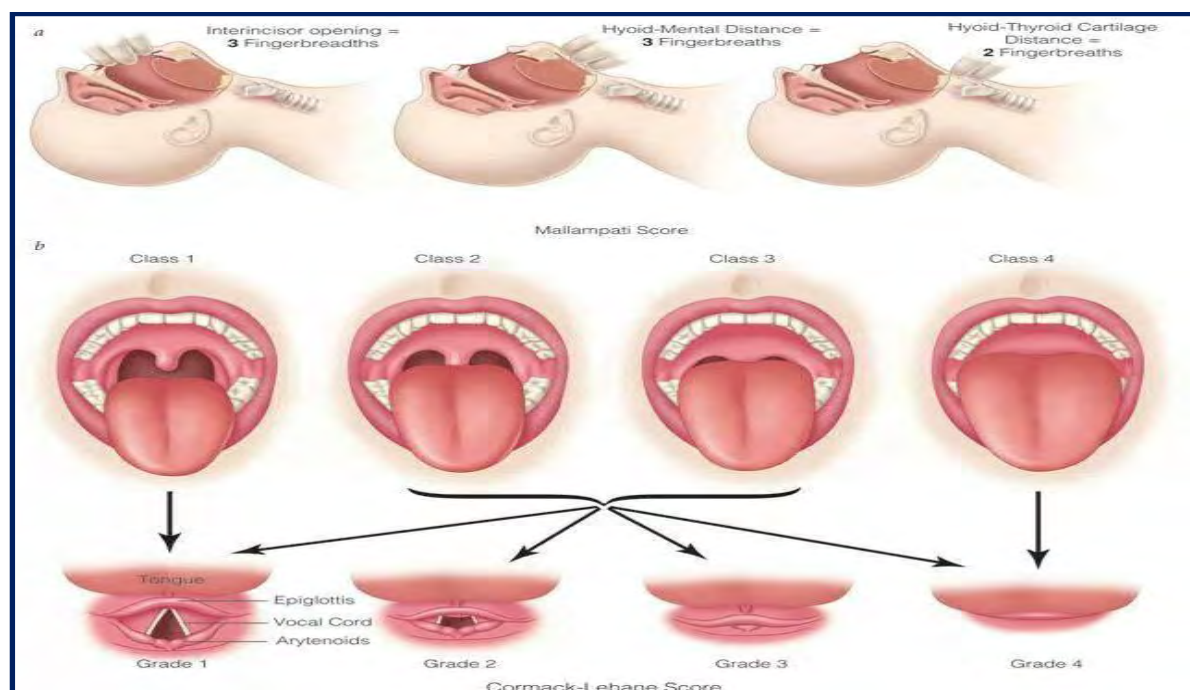
Υπάρχουν πολλά εργαλεία προσυμπτωματικού ελέγχου διαθέσιμα για τον εντοπισμό των Π ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο να έχουν OSA. Η βαθμολογία Sleepiness του Epworth, το ερωτηματολόγιο του Βερολίνου και το ερωτηματολόγιο STOP-BANG έχουν σχεδιαστεί για να αξιολογούν γρήγορα αν ένας Π ασθενής πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω. Η οριστική διάγνωση της OSA γίνεται με τον συνδυασμό της λήψης ιστορικού και της νυχτερινής πολυσωματοκαταγραφικής μελέτης. Η μη επεμβατική θεραπεία της OSA επιτυγχάνεται με τη χρήση του μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης, υπό τη μορφή συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) ή με θετική πίεση αεραγωγού δύο επιπέδων (BiPAP).

Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν τη διάγνωση της OSA για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου για τη βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να προσαρμοστούν στη χρήση της συσκευής CPAP ή BiPAP, πριν υποβληθούν στη χειρουργική επέμβαση [213]. Η χρήση της CPAP ή BiPAP συνιστάται στο μετεγχειρητικό περιβάλλον και προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη συμμόρφωση ο αναισθησιολόγος ελέγχει ότι οι ασθενείς θα φέρουν τη δική τους μηχανή και μάσκα στο νοσοκομείο πριν από τη διενέργεια της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης.

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική αναισθησιολογική αντιμετώπιση του OHS είναι παρόμοια με αυτή της OSA.

#### 6.1.4 Αναισθησιολογική εκτίμηση του Ανώτερου Αεραγωγού στον παχύσαρκο ασθενή.

Η διαχείριση του αεραγωγού του παχύσαρκου ασθενή κατά την διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Οι ασθενείς που πάσχουν από νοσογόνο παχυσαρκία αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών όσον αφορά τη διαχείριση του αεραγωγού μιας και η πιθανότητα να υπάρξει δυσκολία κατά την διασωλήνωση είναι αυξημένη, ειδικά εάν προϋπάρχουν σχετικά στοιχεία από τον προεγχειρητικό έλεγχο [214]. Για τον λόγο αυτόν ο νοσηρά παχύσαρκος ασθενής, ο οποίος χρειάζεται να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και να διασωληνωθεί, έχει την ανάγκη μιας πιο ολοκληρωμένης προεγχειρητικής εκτίμησης του αεραγωγού, ώστε να μπορούν να προσδιοριστούν με όσο το δυνατό μεγαλύτερη ευκρίνεια οι «ανατομικοί προγνωστικοί παράγοντες» που συνδέονται με μια δύσκολη διασωλήνωση [215,216].



**Εικόνα 6.1:** Ανατομικοί προγνωστικοί δείκτες

Για την πρόβλεψη της δύσκολης διασωλήνωσης οι συνήθεις «ανατομικοί προγνωστικοί παράγοντες» οι οποίοι ελέγχονται από τον αναισθησιολόγο είναι η κλίμακα mallampati, η κλίμακα Cormack Lehane, η κινητικότητα της αυχενικής μοίρας της Σπονδυλικής Στήλης (ΑΜΣΣ), το άνοιγμα στόματος και η γένειο-θυρεοειδική απόσταση. Η βαθμολόγηση της τροποποιημένης κλίμακας mallampati γίνεται από το 1-4 με βάση τα ορατά στοιχεία του φάρυγγα (εικόνα 6.1). Η κλίμακα Cormack Lehane αξιολογεί τα στοιχεία του λάρυγγα που

είναι ορατά κατά τη λαρυγγοσκόπηση και η βαθμολόγηση της γίνεται από το 1-4 (εικόνα 6.1). Η γένειο-θυροειδική απόσταση συνήθως καθορίζει τον βαθμό ευκολίας με τον οποίο ο λαρυγγικός άξονας θα συμπλησιάσει τον φαρυγγικό άξονα. Φυσιολογικά η απόσταση με το λαιμό σε έκταση είναι 7cm (περίπου 3-4 δάκτυλα) μεταξύ της άκρης του πηγουνιού και της θυροειδικής εντομής (εικόνα 6.1) [219].

Το άνοιγμα στόματος είναι 3-4cm, ενώ κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο συνυπολογίζονται οι προεξέχοντες οδόντες της άνω γνάθου, η προβάλλουσα γλώσσα και η σχέση τομέων οδόντων της άνω και της κάτω γνάθου όταν το στόμα είναι κλειστό [219]. Οι ανατομικοί προγνωστικοί παράγοντες στην κλινική πράξη αποτελούν σημαντικό βοήθημα για τον αναισθησιολόγο, ειδικά για την αποφυγή επιπλοκών στη διαχείριση του αεραγωγού. Κατά την αξιολόγηση του αεραγωγού του Π ασθενούς, ένα προεγχειρητικό σχέδιο εξασφάλισης του αεραγωγού είναι ανεκτίμητο. Ο Αλγόριθμος Δύσκολου Αεραγωγού της Αμερικανικής Αναισθησιολογικής Εταιρείας (ASA) παρέχει αρκετές οδούς για τη διαχείριση και αίσια αντιμετώπιση του δύσκολου αεραγωγού [220].

Εκτός από τις ανησυχίες για τον αερισμό και τη διασωλήνωση, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου κατά την διασωλήνωση. Έχει αναφερθεί ότι το γαστρικό υγρό των παχύσαρκων ασθενών είναι πιο ογκώδες και με χαμηλότερο PH από εκείνο των αδύνατων ασθενών [221]. Η εξουδετέρωση του γαστρικού οξέος με τη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων (αντιόξινα, H2-blockers) πραγματοποιείται προεγχειρητικά, τουλάχιστον 12 ώρες πριν την διενέργεια της προγραμματισμένης επέμβασης. Άλλος τρόπος αποφυγής της εισρόφησης είναι, κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, να υπάρξει σχεδιασμός για πραγματοποίηση ταχείας διασωλήνωσης, η οποία δεν απαιτεί αερισμό με μάσκα προσώπου. Η προνάρκωση, η οποία αποτελεί σύνηθες διαδικασία, στους παχύσαρκους ασθενείς και ειδικά σε αυτούς με νοσογόνο παχυσαρκία, όταν είναι απαραίτητη είναι καλύτερα να χορηγείται σε ελεγχόμενο περιβάλλον πριν το χειρουργείο (και όχι από το προηγούμενο βράδυ) και τιτλοποιείται σε αγγολυτικές και όχι υπνωτικές δόσεις.

### 6.1.5 Αναισθησιολογική ενημέρωση του παχύσαρκου ασθενούς

Η προεγχειρητική ενημέρωση κάθε Π ασθενούς αποτελεί μια ιδιαίτερη διαδικασία, κατά την οποία, σκοπός της δεν πρέπει να είναι μόνο η ενυπόγραφη συναίνεση αλλά και η πλήρη ενημέρωση του ασθενή, τόσο για τη διαδικασία, η οποία θα ακολουθηθεί, όσο και για τις πιθανές επιπλοκές από τη χορήγηση αναισθησίας.

Με γνώμονα όλα τα παραπάνω κατά τη διάρκεια της ενημέρωσης πρέπει να τονιστεί η πιθανή δυσκολία στον καθετηριασμό φλεβικής γραμμής (περιφερικής ή κεντρικής) καθώς και αναγκαιότητα για χρήση αιμοδυναμικού monitoring, λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης επιπλοκών από το καρδιαγγειακό (καθετήρας πνευμονικής, αρτηριακή γραμμή) και το αναπνευστικό σύστημα ( παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, CPAP κ.α.). Η πιθανή παράταση της παραμονής στη ΜΜΑΦ ή ακόμη και μετεγχειρητική νοσηλεία σε ΜΕΘ είναι ένα στοιχείο το οποίο δεν πρέπει να παραλείπεται.

Επίσης ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δοθεί και στην πιθανή δυσκολία εξασφάλισης του αεραγωγού. Η πιθανότητα δύσκολης ή αδύνατης διασωλήνωσης πρέπει να γίνει κατανοητή από τον ασθενή καθώς και οι διάφορες επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν στη προσπάθεια εξασφάλισης του αεραγωγού. Πρέπει να εξηγούνται με σαφήνεια οι διάφορες εναλλακτικές τεχνικές, επεμβατικές ή μη. Λόγω του αυξημένου σωματικού βάρους οφείλουμε να κάνουμε αναφορά στην πιθανότητα πρόκλησης τοπικών βλαβών (έλκη κατακλίσεων και βλάβες νεύρων), οι οποίες δύναται να εμφανιστούν παρά τη λήψη των αναγκαίων προστατευτικών μέτρων.

Ο αναισθησιολόγος εκτός από τους κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από τη χορήγηση αναισθησίας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, στο τέλος της ενημέρωσης του Π ασθενούς και πριν τη λήψη της ενυπόγραφης δήλωσης, θα πρέπει να έχει εδραιώσει ένα κλίμα εμπιστοσύνης ανάμεσα στον ασθενή και τον ιατρό. Είναι σημαντικό ο ασθενής, όπως και το οικείο περιβάλλον, να αισθάνεται ασφάλεια γνωρίζοντας ότι όλο το ιατρικό και το παρα-ιατρικό προσωπικό το οποίο θα συμμετέχει στην επέμβαση έχει την απαραίτητη εμπειρία για να ανταπεξέλθει στις δυσκολίες, οι οποίες μπορούν να εμφανιστούν κατά την εκτέλεση της βαριατρικής επέμβασης.

## 6.2 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΣΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

### 6.2.1 Χορήγηση Φαρμάκων - Φαρμακοκινητικές Ιδιαιτερότητες

Στη παχυσαρκία η χορήγηση των φαρμάκων γίνεται έχοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες που παρουσιάζονται τόσο στη φαρμακοκινητική όσο και στον προσδιορισμό της δοσολογίας στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Η φαρμακοκινητική στη παχυσαρκία επηρεάζεται από ένα πλήθος παθοφυσιολογικών και ανατομικών μεταβολών, ενώ ο υπολογισμός της δόσης κάθε φαρμάκου γίνεται σύμφωνα το ιδανικό βάρος σώματος (IBW), την άλυπη μάζα σώματος (LBM) ή το αντικειμενικό βάρος σώματος (TBW). Η αύξηση του λιπώδους ιστού και η αύξηση του ΔΜΣ επηρεάζει τον όγκο κατανομής, την πρόσληψη-δέσμευση καθώς και την αποβολή των φαρμάκων, ενώ σε ορισμένα φάρμακα η δοσολογία δεν πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στο TBW [222, 223].

#### 6.2.1.1 Φαρμακοκινητική στην παχυσαρκία

**Όγκος κατανομής:** Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον φαινομενικό όγκο ανακατανομής ( $V_D$ ) ενός φαρμάκου στα παχύσαρκα άτομα είναι οι εξής: η αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού (λιποφιλικότητα), ο αυξημένος όγκος αίματος και η μείωση του συνολικού νερού του σώματος (υδατοδιαλυτότητα) καθώς και οι αλλοιώσεις στη δέσμευση των πρωτεϊνών του πλάσματος. Στην ΝΠ ο όγκος κατανομής των υδατοδιαλυτών φαρμάκων είναι παρόμοιος με τους νορμοβαρείς ενώ ο όγκος κατανομής των λιποδιαλυτών φαρμάκων φαίνεται να παρουσιάζει αύξηση [224, 226].

**Πρόσληψη-δέσμευση:** Μπορεί να υπάρχουν μεταβλητά αποτελέσματα της παχυσαρκίας αναφορικά με τη σύνδεση ορισμένων φαρμάκων με τις πρωτεΐνες. Η παρουσία αυξημένων συγκεντρώσεων τριγλυκεριδίων, λιποπρωτεϊνών, χοληστερόλης και ελεύθερων λιπαρών οξέων μπορεί να αναστείλει τη δέσμευση με τις πρωτεΐνες ορισμένων φαρμάκων και έτσι να αυξήσουν τις ελεύθερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα [225, 226].

**Βιομετατροπή:** Αν και οι ιστολογικές ανωμαλίες του ήπατος είναι σχετικά συχνές, ο ηπατικός μεταβολισμός δεν μειώνεται στα Π άτομα. Οι αντιδράσεις φάσης I (οξειδωση, αναγωγή και υδρόλυση) είναι συνήθως φυσιολογικές ή αυξημένες στην παχυσαρκία, ενώ ο μεταβολισμός ορισμένων φαρμάκων από τις αντιδράσεις φάσης II (π.χ. λοραζεπάμη) αυξάνεται σταθερά. Η καρδιακή ανεπάρκεια και η μειωμένη ροή αίματος στο ήπαρ μπορεί να επιβραδύνει την εξάλειψη φαρμάκων τα οποία αποβάλλονται ταχέως από το ήπαρ (π.χ. μιδαζολάμη ή λιδοκαΐνη) [224, 226].

**Η νεφρική κάθαρση:** Στην παχυσαρκία η νεφρική κάθαρση αυξάνεται λόγω της αυξημένης νεφρικής ροής αίματος και του αυξημένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης. Η χορήγηση των φαρμάκων πρέπει να γίνεται σε αυξημένες δόσεις, λόγω της αυξημένης σωληναριακής έκκρισης [226].

### 6.2.1.2 Δοσολογία φαρμάκων στη παχυσαρκία

**Εισπνεόμενα αναισθητικά:** Η παραδοσιακή εκδοχή, ότι η αργή ανάκτηση από την γενική αναισθησία σε Π ασθενείς είναι αποτέλεσμα της καθυστερημένης απελευθέρωσης πτητικού παράγοντα από τον υπερβολικό λιπώδη ιστό, έχει καταργηθεί [226]. Η μείωση της ροής αίματος προς το λιπώδη ιστό μπορεί να περιορίσει την παροχή πτητικών παραγόντων στα αποθέματα λίπους, ενώ η αργή αφύπνιση είναι πιθανόν να προέρχεται από αυξημένη κεντρική ευαισθησία. Στην πραγματικότητα, μερικές μελέτες επιδεικνύουν συγκρίσιμους χρόνους ανάκτησης τόσο σε Π παχύσαρκους όσο και σε νορμοβαρείς ασθενείς μετά από χορήγηση αναισθησίας διάρκειας 2-4 ωρών [226]. Οι Π ασθενείς είναι πιο ευάλωτοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες από τον ηπατικό μεταβολισμό των πτητικών αναισθητικών. Οι συγκεντρώσεις αλοθάνης στο πλάσμα αυξάνονται στους Π ασθενείς. Επίσης, ο αυξημένος αναγωγικός μεταβολισμός μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της ηπατικής βλάβης μετά την έκθεση σε αλοθάνη και αυτό μπορεί να είναι πιο πιθανό στα Π άτομα που παρουσιάζουν υποξαιμία και μειωμένη ροή αίματος στο ήπαρ. Οι συγκεντρώσεις ανόργανων ελεύθερων ιόντων φθορίου είναι υψηλότερες σε Π ασθενείς μετά από την έκθεση τους σε αλοθάνιο ή ενφλουράνιο, αυξάνοντας τον κίνδυνο για νεφροτοξικότητα, ενώ δεν παρατηρείται η ίδια δράση με τη χρήση σεβοφλουρανίου, παρά τον σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό του. Οι συγκεντρώσεις του φθορίου δεν αυξάνονται σημαντικά μετά την αναισθησία με ισοφλουράνιο, για το λόγο αυτό παραμένει ο αναπνευστικός παράγοντας που προτιμάται από πολλούς αναισθησιολόγους. Αν και η ταχεία απομάκρυνση του καθώς και οι αναλγητικές του ιδιότητες καθιστούν το νιτρώδες οξείδιο ελκυστικό, η χρησιμότητά του περιορίζεται από τις υψηλές απαιτήσεις οξυγόνου των παθολογικών Π ασθενών [226].

**Οπιοειδή:** Η χρήση οπιοειδών αναλγητικών μπορεί να είναι επικίνδυνη στα παχύσαρκα άτομα. Η ενδομυϊκή οδός δεν συνιστάται, καθώς είναι απρόβλεπτη και έχει αποδειχθεί ότι παρέχει φτωχότερη αναλγησία σε σχέση με άλλες οδούς. Στη φαιντανύλη (fentanyl) ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_D$ ) σχετίζεται με το αντικειμενικό βάρος σώματος (TBW), ενώ παρουσιάζει παράταση της δράσης της παρόλο που η κάθαρση παραμένει αμετάβλητη. Η ρεμφαιντανύλη παρουσιάζει μικτό  $V_D$ , ενώ η δοσολογία της υπολογίζεται με το IBW ή LBM και εμφανίζει την ίδια φαρμακοκινητική δράση με τους νορμοβαρείς [224, 226].

**Ενδοφλέβια υπναγωγά:** Η θειοπεντάλη (thiopental) έχει αυξημένο  $V_D$  λόγω της υψηλής λιπόφιλης φύσης. Η δόση της υπολογίζεται με βάση τη LBM, ενώ ο συνδυασμός της με άλλα λιπόφιλα φάρμακα (π.χ βενζοδιαζεπίνες) παρατείνει τη δράση της. Η προποφόλη (propofol) παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα η δόση εισαγωγής να υπολογίζεται με βάση το IBW, ενώ η δόση διατήρησης να υπολογίζεται με βάση το TBW. Ο  $V_D$  και η κάθαρση είναι ανάλογα του TBW.

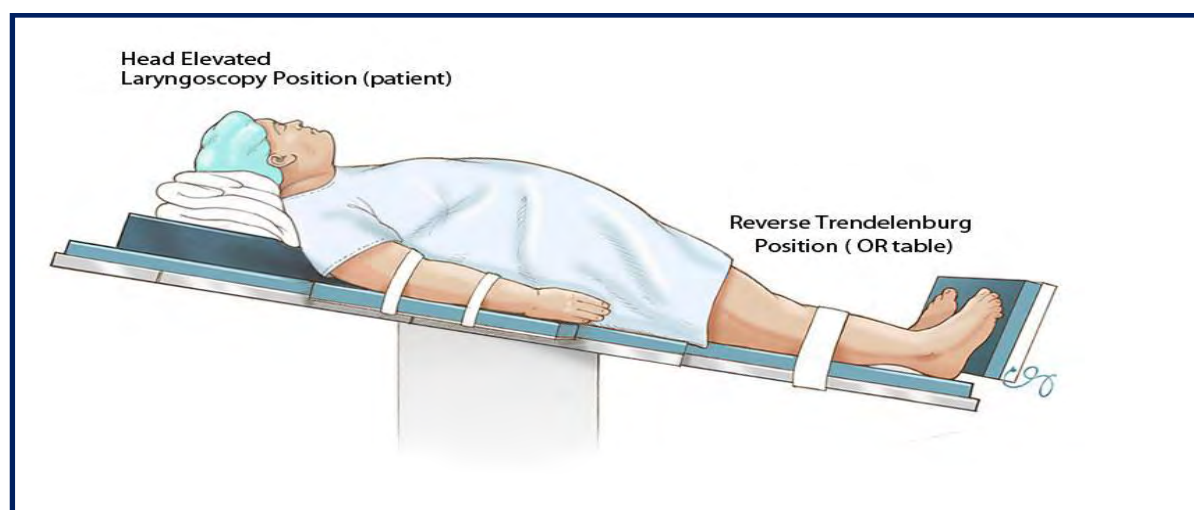
**Βενζοδιαζεπίνες:** Η μιδαζολάμη όπως και όλες οι βενζοδιαζεπίνες παρουσιάζει έντονη λιποδιαλυτότητα. Η δόση της υπολογίζεται σύμφωνα με το TBW, ενώ αυξάνεται και ο χρόνος ημίσειας ζωής (σε κανονική δόση υπάρχει κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής). Επίσης η αύξηση του  $V_D$  είναι ανάλογη με την αύξηση του σωματικού βάρους.

**Μυοχαλαρωτικά:** Το ατρακούριο (atracurium) και το *σις*-ατρακούριο (cis atracurium) η δόση τους υπολογίζεται με βάση το TBW, ενώ ο  $V_D$  δεν μεταβάλλεται. Ακόμη, με τη χρήση τους η ανάνηψη από την αναισθησία είναι συγκρίσιμη με αυτή των νορμοβαρών ασθενών. Επίσης άλλο ένα θετικό στοιχείο των συγκεκριμένων μυοχαλαρωτικών είναι ότι ακόμη και μετά από υψηλές δόσεις δεν εμφανίζουν παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού. Το βεκουρόνιο (vecuronium) και το ροκουρόνιο (rocuronium) η δόση τους υπολογίζεται με βάση το IBW ή LBM, ενώ λόγω της σχετικής κατανομής στο λιπώδη ιστό ο  $V_D$  είναι αυξημένος και σε υψηλές δόσεις εμφανίζουν παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού.



### 6.2.2 Τοποθέτηση του παχύσαρκου ασθενούς στο χειρουργικό κρεβάτι

Η πιθανότητα ατυχήματος κατά την τοποθέτηση ή στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης του Π ασθενή πάνω στο χειρουργικό τραπέζι είναι μεγάλη. Το υπερβολικό βάρος αυτών των ασθενών δεν επιτρέπει την χρήση οποιοδήποτε χειρουργικών τραπεζιών. Σε εξειδικευμένα κέντρα βαριατρικής χειρουργικής υπάρχουν φορεία και ηλεκτροκινούμενα χειρουργικά τραπέζια με προδιαγραφές λειτουργίας έως 400kg και πλάτος σχεδόν διπλάσιο από το συμβατικό.



**Εικόνα 6.2:** Θέση HELP (Head Elevated Laryngoscopy Position), by Jay B. Brodsky, 2013.

Η υποξαιμία κατά την εισαγωγή στη γενική αναισθησία, στον νοσηλευόμενο Π ασθενή, αποτελεί ένα πρόβλημα με το οποίο ο αναισθησιολόγος έρχεται συχνά αντιμέτωπος. Η αιτιολογία αυτού του παθοφυσιολογικού προβλήματος είναι πολυπαραγοντική και η τοποθέτηση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι μπορεί να συνεισφέρει άμεσα στην αντιμετώπιση του. Η τοποθέτηση του Π ασθενούς, για την πρόκληση γενικής αναισθησίας, σε 30<sup>0</sup> αντί-Trendelenburg ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο της υποξαιμίας. Αποτελεί τη βέλτιστη θέση για την αποφυγή εμφάνισης των αναπνευστικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών, οι οποίες προκαλούνται από την άσκηση της ενδοκοιλιακής πίεσης στο διάφραγμα. Με τη σωστή προοξυγόνωση ( $\uparrow$ SpaO<sub>2</sub>) και την τοποθέτηση του ασθενούς σε θέση 30<sup>0</sup> αντί-Trendelenburg αυξάνεται η ασφαλής περίοδος άπνοιας του ασθενούς (safe apnea time), διασφαλίζοντας περισσότερο χρόνο για την εξασφάλιση του αεραγωγού. Δεδομένου ότι κατά την πρόκληση γενικής αναισθησίας οι ασθενείς με παθολογική παχυσαρκία μπορεί να είναι δύσκολο να αεριστούν με τη μάσκα προσώπου ή να διασωληνωθούν, αυτός ο επιπλέον χρόνος μπορεί να αποκλείσει τα αρνητικά επακόλουθα που προκύπτουν από την υποξαιμία. Ως εκ τούτου, η 30<sup>0</sup> αντί-Trendelenburg συνιστάται ως η βέλτιστη θέση για εισαγωγή στην αναισθησία [227, 228]. Η θέση HELP (Head Elevated Laryngoscopy Position), στην οποία υπάρχει ευθυγράμμιση του έξω ακουστικού πόρου με το στέρνο, βελτιώνει την οπτική γωνία για τη λαρυγγοσκόπηση και συντελεί στην αύξηση των ποσοστών επιτυχούς διασωλήνωσης (εικόνα 6.2) [228].

### 6.2.3 Monitoring

Κατά την αναισθησία απαιτείται η συνεχής αξιολόγηση της φυσιολογικής κατάστασης του ασθενούς και της επάρκειας της αναισθησίας με εξοπλισμό monitoring που συμπληρώνει την κλινική παρατήρηση. Ανάλογα με τη σκοπιμότητά του το monitoring διακρίνεται σε

βασικό ή ελάχιστο (ECG, SpO<sub>2</sub>, NIBP, ETCO<sub>2</sub>) και εξειδικευμένο monitoring το οποίο χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς με μείζονα συστηματικά προβλήματα ή σε ασθενείς με μέτρια προβλήματα οι οποίοι υποβάλλονται σε μείζονες επεμβάσεις, καθώς και για την παρακολούθηση συγκεκριμένων λειτουργιών σε ειδικές περιπτώσεις. Κατά το βασικό monitoring, όταν τοποθετείται μη επεμβατική περιχειρίδα θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, καθώς οι κοινές περιχειρίδες τείνουν να υπερεκτιμούν την αρτηριακή πίεση. Η παλμική οξυμετρία, το ΗΚΓ, η χρήση καπνογραφίας και η παρακολούθηση του νευρομυϊκού αποκλεισμού είναι υποχρεωτικές [229]. Η χρήση επεμβατικού (αιμοδυναμικού) monitoring για τη παρακολούθηση της αιματηρής αρτηριακής πίεσης έχει υποστηριχθεί για όλες τις επεμβάσεις στους ΝΠ ασθενείς, με εξαίρεση τις πιο ήσσονος σημασίας διαδικασίες. Η τοποθέτηση κεντρικών καθετήρων φλεβικής και πνευμονικής αρτηρίας κρίνεται σκόπιμη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση ή σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ή αναπνευστική νόσο [229]. Τέλος, πολύτιμο monitoring μπορεί να θεωρηθεί ο έλεγχος του βάθους αναισθησίας με το διφασματικό δείκτη (BIS-bispectral index) [230].

### 6.3 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Οι Π ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αναπνευστικής ή καρδιαγγειακής νόσου κατά την ανάκτηση από τη γενική αναισθησία παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών [4-6]. Η αποδιασώληνωση της τραχείας προϋποθέτει τον έλεγχο για πιθανό υπολειμματικό νευρομυϊκό αποκλεισμό με τη χρήση νευροδιεγέρτη και την αιμοδυναμική σταθερότητα του Π ασθενούς. Η ύπαρξη των συσκευών υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας CPAP ή BiPAP, σε Π ασθενείς με OAS ή OHS κρίνεται απαραίτητη καθώς η μετεγχειρητική υποξυγοναιμία στη φάση της αφύπνισης οδηγεί σε αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων καθώς και σε αναπνευστική ανακοπή (αδυναμία αυτόματου αερισμού) [231]. Συμπληρωματικό οξυγόνο πρέπει να χορηγείται, τόσο κατά τη διάρκεια της μεταφοράς, όσο και κατά τη διάρκεια της διαμονής στον χώρο ανάληψης. Οι ασθενείς δεν πρέπει να απομακρύνονται από τον χώρο της μετεγχειρητικής ανάληψης μέχρις ότου αποδειχθεί ότι έχουν ανακτήσει πλήρως τις αισθήσεις τους και ότι δεν παρουσιάζουν υποξυγοναιμία. Επειδή η μετεγχειρητική υποξαιμία μπορεί να διαρκέσει 4-6 ημέρες μετά την βariatρική επέμβαση, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται O<sub>2</sub> θεραπεία στον θάλαμο. Η μετεγχειρητική ατελεκτασία που εμφανίζεται σε διπλάσιο ποσοστό στους ασθενείς με ΝΠ αντιμετωπίζεται θεαματικά με CPAP και σχολαστική φυσιοθεραπεία αναπνευστικού [232].

Η μετεγχειρητική ναυτία και ο έμετος (post operative nausea and vomiting-PONV) είναι μια κοινή επιπλοκή της χειρουργικής επέμβασης και της αναισθησίας. Παρόλα αυτά, είναι μία επιπλοκή η οποία σχετίζεται με την ταλαιπωρία του ασθενούς και τη δυσαρέσκειά του κατά τη διάρκεια της άμεσης μετεγχειρητικής αποκατάστασης. Οι ασθενείς έχουν αναφέρει ότι η PONV προκαλεί μεγαλύτερη δυσανασχέτηση απ' ό,τι ο μετεγχειρητικός πόνος. Η PONV συνδέεται επίσης με καθυστερημένη απομάκρυνση από την αίθουσα ανάληψης και παρατεταμένη νοσοκομειακή περίθαλψη και συνεπώς αυξάνει το κόστος υγειονομικής περίθαλψης [233]. Η νοσηρότητα που σχετίζεται με την PONV περιλαμβάνει τη διάσπαση του χειρουργικού τραύματος, την αφυδάτωση, διαταραχές ηλεκτρολυτών, άρνηση σίτισης και πιο σπάνια ρήξη οισοφάγου (σύνδρομο Boerhaave) ή πνευμονία από εισρόφιση. Είναι πιο εύκολο να αντιμετωπιστεί η ναυτία και να προληφθεί ο έμετος, παρά να σταματήσει άπαξ και εμφανιστεί μετεγχειρητικά, με τη χορήγηση των κατάλληλων φαρμακευτικών σκευασμάτων κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής περιόδου. Εφόσον υπάρξει παράταση των συμπτωμάτων, η αντιμετώπιση δύναται να πραγματοποιηθεί με τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση αντιεμετικών σκευασμάτων [233].

Ο οξύς μετεγχειρητικός πόνος ενοχοποιείται για αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης άμεσων μετεγχειρητικών επιπλοκών από το καρδιαγγειακό και αναπνευστικό σύστημα. Η επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος γίνεται με βάση την αποτελεσματικότητα, την ευκολία στη χρήση και την ασφάλεια του ασθενούς από τις φαρμακευτικές επιπλοκές. Για τις «ανοιχτές» χειρουργικές επεμβάσεις, οι νεότεροι Cox-2 αναστολείς δεν παρέχουν επαρκή αναλγησία, η μέθοδος εκλογής είναι το PCA (patient controlled analgesia) με ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών [234]. Οι ασθενείς με ΝΠ λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης OSA ή OHS έχουν προδιάθεση για απόφραξη των αεραγωγών που προκαλείται από τα οπιοειδή και ως εκ τούτου τα αναλγητικά αυτής της κατηγορίας (οπιοειδή) παρουσιάζουν προβλήματα που βασίζονται στην ασφάλεια σε σχέση με την ελεύθερη χρήση τους. Παρόλο που οι χειρουργικές τεχνικές τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν επιφέρει μια σημαντική αλλαγή (λαπαροσκοπική βαριατρική χειρουργική) για τους ΝΠ ασθενείς, η βέλτιστη τιτλοποίηση αλλά και η ασφαλής αναλγητική διαχείριση των οπιοειδών εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Οι τελευταίες μελέτες, σε σχέση με τη βαριατρική χειρουργική και τις επιλογές για επαρκή χορήγηση αναλγησίας, υπογραμμίζουν τη χρησιμότητα μιας πολυτροπικής προσέγγισης, με τη χρήση ποικίλων συνδυασμών φαρμακευτικών σκευασμάτων με στόχο τη μείωση των απαιτήσεων για οπιοειδή. Η προληπτική αναλγησία μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα για τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της μετεγχειρητικής ανακούφισης του πόνου επιτρέποντας ταυτόχρονα περαιτέρω μειώσεις στις ανάγκες των οπιοειδών [235]. Σε άλλη μελέτη τονίζεται ότι οι ασθενείς με ΝΠ, οι οποίοι υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική βαριατρική επέμβαση για την επίτευξη ιδανικής μετεγχειρητικής αναλγησίας έχουν ανάγκη σαφώς μικρότερης δόσης οπιοειδών και για αυτόν το λόγο οφείλουμε να είμαστε ιδιαίτερα συντηρητικοί όταν πρόκειται να χορηγήσουμε οπιοειδή [236].

## **7. ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ**

Ο βρογχόσπασμος ή βρογχικός σπασμός είναι η ξαφνική συστολή των λείων μυϊκών ινών (ΛΜΙ) οι οποίες ανευρίσκονται στα τοιχώματα των βρόγχων και των βρογχιολίων του αναπνευστικού. Η προκύπτουσα συστολή είναι το αποτέλεσμα της υπερδραστηριότητας των ΛΜΙ, η οποία προκαλεί στένωση των αεραγωγών και αύξηση της παραγωγής βλέννας. Ο βρογχόσπασμος αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της γενικής αναισθησίας στη διάρκεια της οποίας είναι δύσκολο να διατηρηθεί η βατότητα των αεραγωγών και συνεπώς η φυσιολογική ανταλλαγή αερίων με αποτέλεσμα την παρουσία υποξίας και υποξυγοναιμίας.

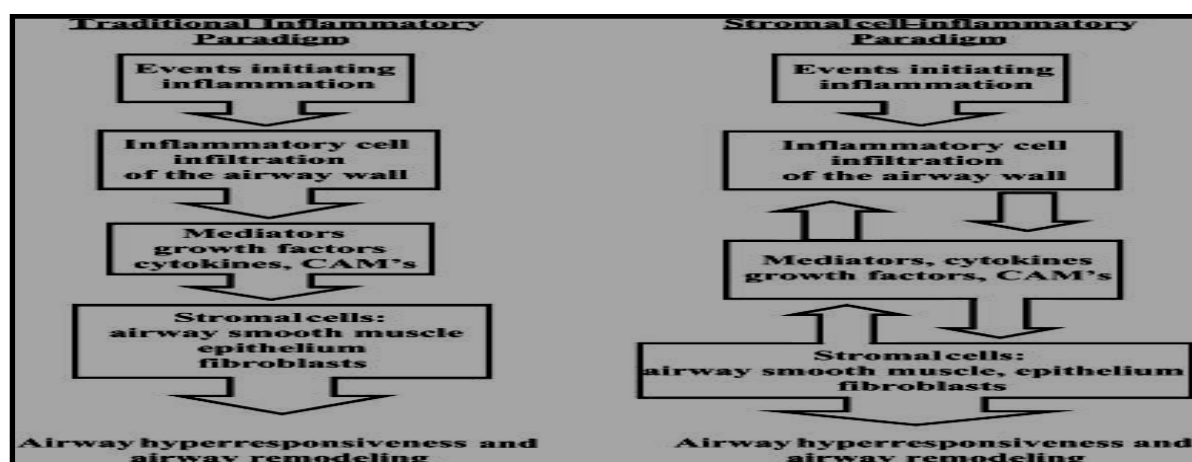
### **7.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΚΛΗΣΗΣ ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΥ ΣΤΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ**

Μελέτες αναφέρουν ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης βρογχικού άσθματος [237, 238]. Το 75% των ασθενών που επισκέπτονται τα τμήματα επειγόντων περιστατικών με κρίση βρογχικού άσθματος είναι Π [239]. Η απώλεια σωματικού βάρους έχει τεκμηριωθεί, ότι συμβάλει στη μείωση του ρυθμού και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων του βρογχικού άσθματος σε παχύσαρκους ασθενείς [240]. Οι επεμβάσεις βαριατρικής χειρουργικής, οι οποίες οδηγούν στην απώλεια σωματικού βάρους, συνδέονται με τη βελτίωση της λειτουργίας των αεραγωγών [241]. Η παχυσαρκία συνδέεται με την υπερδραστηριότητα των μικρών αεραγωγών τόσο στα πειραματόζωα όσο και στους ανθρώπους [242]. Τρεις θεωρίες επιχειρούν να περιγράψουν τον υποκείμενο μηχανισμό του σπασμού των ΛΜΙ των αεραγωγών και την επακόλουθη στένωση των αεραγωγών η οποία συντελείται στα πλαίσια της παχυσαρκίας [243].

Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία, ο σπασμός προκαλείται από στατικές και ελαστικές δυνάμεις που ενισχύονται στην παχυσαρκία, λόγω των μικρών όγκων των πνευμόνων και της μειωμένης λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας. Κατά συνέπεια, η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει περιορισμό της εκπνευστικής ροής και ανάπτυξη ενδογενούς θετικής τελικής εκπνευστικής πίεσης, ειδικά στην ύπτια θέση [244, 245]. Ωστόσο, η θεωρία αυτή, ότι ο βρογχόσπασμος οφείλεται στις στατικές και ελαστικές δυνάμεις, αμφισβητήθηκε με επιχειρήματα τα οποία προέκυψαν από τα δεδομένα πειραματικής μελέτης η οποία πραγματοποιήθηκε σε ποντικούς. Τα ευρήματα, της συγκεκριμένης μελέτης, καταδεικνύουν την υπεραντιδραστικότητα των ΛΜΙ των αεραγωγών ως το βασικό αίτιο πρόκλησης βρογχόσπασμου σε παχύσαρκους ποντικούς, ασχέτως του σωματικού βάρους και τις εναπόθεσης λιπώδους ιστού στο θωρακικό τοίχωμα. Κατά την διάρκεια της έρευνας, οι μελετητές πραγματοποίησαν χειρουργική αφαίρεση του πλεονάζοντος λιπώδη ιστού από το θωρακικό τοίχωμα παχύσαρκων ποντικών και στην συνέχεια προχώρησαν στην «έκθεση» των αεραγωγών σε όζον. Ακόμη και μετά από αυτήν την ενέργεια (την απομάκρυνση του μηχανικού αιτίου), τα δεδομένα εμφάνισης βρογχόσπασμου μεταξύ παχύσαρκων και αδύνατων ποντικών δεν επηρεάστηκαν, αφού δεν υπήρξε καμία εμφανής βελτίωση στα αποτελέσματα της ομάδας των παχύσαρκων ποντικών [246].

Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι μεταξύ παχύσαρκων και νορμοβαρών παιδιών υπάρχουν ανατομικές διαφορές, οι οποίες οφείλονται στο διαφορετικό μηχανικό φορτίο και οδηγούν σε διαφορετική ανάπτυξη των πνευμόνων (αναδιαμόρφωση) [243]. Πράγματι, τα ποντίκια με έλλειψη λεπτίνης είναι παθολογικά παχύσαρκα και από πολύ νωρίς στην ανάπτυξή τους έχουν ουσιαστικά μικρότερους πνεύμονες από τους άπαχους ποντικούς άγριου τύπου [246]. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί, ότι η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει με μεγαλύτερη ταχύτητα στην αναδιαμόρφωση των αεραγωγών με κάθε επιδείνωση του βρογχικού άσθματος. Η παρατήρηση ότι σε παχύσαρκα άτομα η απώλεια βάρους έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, αλλά η ανταπόκριση των αεραγωγών παραμένει αναλλοίωτη είναι σύμφωνη με τον ρόλο της παχυσαρκίας στην αναδιαμόρφωση του αεραγωγού, η οποία συχνά δεν είναι αναστρέψιμη [240].

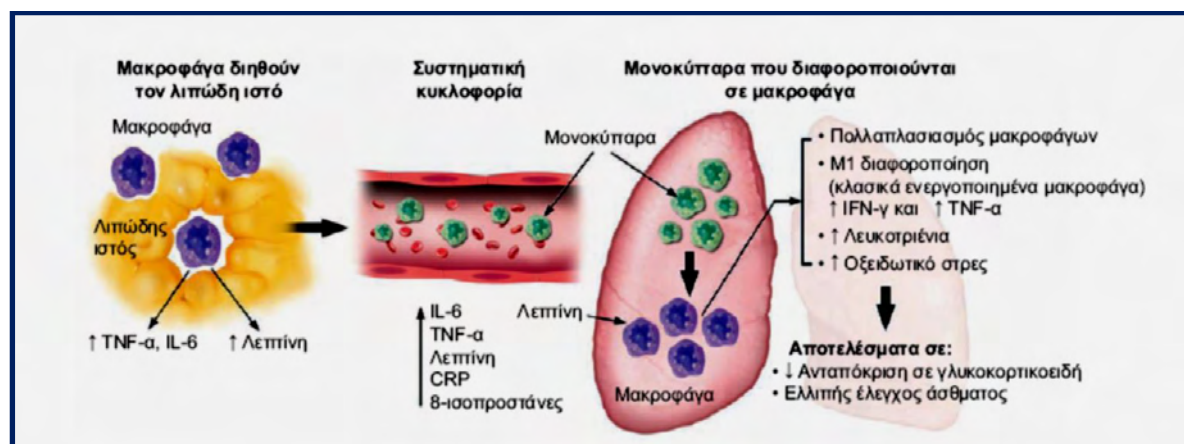
Η τρίτη θεωρία για την επίδραση της παχυσαρκία στην ομαλή λειτουργία των ΛΜΙ και την πρόκληση σπασμού των βρόγχων και των βρογχιολίων περιλαμβάνει το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον. Σε Π ανθρώπους, ακόμη και αν δεν υφίσταται εμφανής φλεγμονώδη προσβολή, υπάρχει χρόνια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή χαρακτηριζόμενη από αυξημένα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα και αυξημένες συγκεντρώσεις κυτοκινών στον ορό, υποδοχείς κυτοκινών, χημειοκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσης (εικόνα 7.1) [243].



**Εικόνα 7.1:** ΛΜΙ και ο ρόλος τους στην φλεγμονή των αεραγωγών (Am J Respir Crit Care Med. 2008 Feb :248-252).

Η προέλευση αυτής της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής φαίνεται να είναι, τουλάχιστον εν μέρει, ο ίδιος ο λιπώδης ιστός. Είναι σημαντικό ότι, οι συστηματικοί φλεγμονώδεις δείκτες οι οποίοι εμφανίζονται στην παχυσαρκία και ευθύνονται για τον σπασμό των ΛΜΙ ανευρίσκονται και σε άλλες ασθένειες οι οποίες συσχετίζονται με την παχυσαρκία, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔτ ΙΙ και της αθηροσκλήρωσης [247].

Ο λιπώδης ιστός διηθείται από μακροφάγα και μαστοκύτταρα τα οποία αποτελούν την πηγή προέλευσης των προφλεγμονωδών κυτοκινών & λιποκινών (λεπτίνη, αδινοπεκτίνη, α-TNF, IL-6) (εικόνα 7.2) [243]. Η λεπτίνη, της οποίας η σύνθεση και η έκκριση πραγματοποιείται στο λιπώδη ιστό, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην αναδιαμόρφωση όσο και στην υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών.



**Εικόνα 7.2:** Παχυσαρκία και φλεγμονή. (Biochem Biophys Acta metabolic dysregulation, and oxidative stress in asthma,; 1120–1126).

Οι υποδοχείς της λεπτίνης εκφράζονται στα κύτταρα των πνευμόνων (πνευμονοκύτταρα τύπου ΙΙ, μακροφάγα, επιθηλιακά), με τελικό αποτέλεσμα να παρουσιάζει προφλεγμονώδεις συστηματικές δράσεις και να συμβάλλει με αυτόν τον τρόπο στην επιδείνωση του βρογχόσπασμου. Η φλεγμονή των αεραγωγών εμφανίζεται με μη ηωσινοφιλικό πρότυπο και αυξημένα ουδετερόφιλα. Μπορεί να επηρεάσει την επιβίωση και τη λειτουργία των εωσινοφίλων με άμεση δράση σε αυτά χρησιμοποιώντας επιφανειακούς υποδοχείς [248]. Η αδινοπεκτίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση, ελαττώνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών (α-TNF, IL-6) και αυξάνει τα επίπεδα αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1, IL-10). Εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των ΛΜΙ των αεραγωγών, ώστε η ελάττωση των επιπέδων της να ενισχύει τη φλεγμονή [248].

## 7.2 ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΑΙΤΙΕΣ ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΥ

Οι συνήθεις αιτίες βρογχόσπασμου περιλαμβάνουν:

- Άσθμα, ΧΑΠ, Εμφύσημα, Χρόνια Βρογχίτιδα,
- Ιογενείς, Βακτηριακές και Μυκητιασικές λοιμώξεις των πνευμόνων,
- Κάπνισμα, ατμοσφαιρική ρύπανση,
- Περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα, όπως τρίχωμα ζώων, γύρη, μούχλα και σκόνη,
- Πρόσθετα τροφίμων,
- Χημικές ουσίες και αναθυμιάσεις από προϊόντα καθαριότητας,
- Γενική αναισθησία,
- Φάρμακα για την αρτηριακή πίεση (αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης) και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

### 7.2.1 Βρογχόσπασμος και άσκηση

Ο βρογχόσπασμος κατά τη διάρκεια έντονης φυσικής δραστηριότητας, λόγω των ηλικιακών ομάδων (συνήθως νεαροί αθλητές) τις οποίες προσβάλλει, έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνητών.

Το άσθμα που προκαλείται από άσκηση, ή πιο κατάλληλα, η επαγόμενη από την άσκηση βρογχοσυστολή (EAB), εμφανίζεται σε 80 έως 90% των ατόμων με άσθμα και σε περίπου 11% του γενικού πληθυσμού χωρίς άσθμα. Η EAB χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών μετά από άσκηση, με αποτέλεσμα τη μείωση της βίαιης εκπνευστικής ζωτικής χωρητικότητα (FEV<sub>1</sub>) μεγαλύτερη από 10% σε σύγκριση με τις τιμές πριν την άσκηση. Ο μηχανισμός της EAB παραμένει ασαφής, αν και τόσο η ψύξη όσο και η ξήρανση των αεραγωγών διαδραματίζουν εξέχοντα ρόλο. Ο ψυχρός, ξηρός εισπνεόμενος αέρας κατά την άσκηση ή ο εκούσιος υπεραερισμός είναι το πιο ισχυρό ερέθισμα για την EAB. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της απόφραξης των αεραγωγών μετά από άσκηση [249, 250].

Η υπεροσμωτική αντίδραση των αεραγωγών που σχηματίζεται από την απομάκρυνση του ύδατος, λόγω της νεφελοποίησης στην επιφάνεια των βρόγχων και των βρογχιολίων κατά τη διάρκεια της άσκησης είναι το κύριο παθοφυσιολογικό ερέθισμα για την EAB και πιθανώς τη EA ρινίτιδα [251]. Η υπεροσμωτικότητα ενεργοποιεί τα επιθηλιακά κύτταρα στους κατώτερους αεραγωγούς με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεσολαβητών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση απόφραξης των αεραγωγών, την υπερέκκριση της βλέννας και τελικά του βρογχόσπασμου [251].

Οι ασθενείς με πιθανή EAB θα πρέπει να αξιολογούνται με λεπτομερή ιστορικό, φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων στο αυτί, τη μύτη, το λαιμό, την καρδιά και το θώρακα) και τις μετρήσεις της λειτουργίας των πνευμόνων πριν και μετά τη χορήγηση των SABA. Μία μείωση κατά τουλάχιστον 10% στη FEV<sub>1</sub> μετά από άσκηση είναι επαρκής για να γίνει η διάγνωση της EAB, ειδικά εάν τα συμπτώματα συνοδεύουν την πτώση της FEV<sub>1</sub> [252, 253]. Συχνά, η EAB μπορεί να προληφθεί με τη χρήση ενός SABA (β<sub>2</sub>-διεγέρτη βραχείας δράσης) που εισπνέεται 15min πριν από την άσκηση. Ορισμένοι συγγραφείς υποδηλώνουν ότι η απάντηση σε αυτή τη θεραπεία μπορεί να χρησιμεύσει ως βάση για τη διάγνωση της EAB. Σε πολλούς ασθενείς, η βρογχική υπεραντιδραστικότητα θα πρέπει να αξιολογείται με πρόκληση άσκησης ή με υποκατάστατο πρόκλησης (π.χ. με υπεραερισμό ψυχρού αέρα, μεθαχολίνη, 5-μονοφωσφορική αδενοσίνη ή πρόκληση μαννιτόλης) [252]. Συχνά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, σφίξιμο στο στήθος και συριγμό. Ωστόσο, μπορεί να υπάρξει μια ποικιλία από πιο λεπτά συμπτώματα. Η διαφορική διάγνωση της EAB είναι ευρεία και περιλαμβάνει αρκετές πνευμονικές και καρδιακές παθήσεις. Στους περισσότερους ασθενείς με EAB, η αρχική σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική. Ως εκ τούτου, συνιστάται έντονα ο έλεγχος με βρογχοσκόπηση [253].

### 7.3 ΣΥΝΗΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΥ

Ο βρογχόσπασμος δεν αποτελεί μια ασθένεια, αλλά ένα σύμπτωμα το οποίο αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια των αναπνευστικών επιπλοκών διαφόρων νοσημάτων όπως το άσθμα, η βρογχίτιδα, η ΧΑΠ και οι αλλεργίες. Τα συμπτώματα του βρογχόσπασμου είναι αρκετά εμφανή, ενώ η βαρύτητα τους σχετίζεται άμεσα με το πόσο έχουν περιοριστεί οι αεραγωγοί και την αντίσταση στη ροή αέρα.

Αρχικά, τα συνήθη συμπτώματα του βρογχόσπασμου είναι η σύσφιξη ή η αίσθηση πίεσης στο στήθος και στην πλάτη του θωρακικού τοιχώματος. Ο επίμονος βήχας σε συνδυασμό με

το αίσθημα πόνου, μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της αναπνευστικής λειτουργίας. Οι ασθενείς μπορεί να βήξουν κατά συρροή, ενώ χαρακτηριστικός είναι και ο εκπνευστικός συριγμός. Η παραγωγή βλέννας, είναι το αποτέλεσμα της φλεγμονώδης αντίδρασης των αεραγωγών. Η παρουσία βλέννας στους αεραγωγούς προκαλεί την απόφραξη τους και επιτείνει την αναπνευστική δυσχέρεια. Οι εμφάνιση αυξημένων ρυθμών αναπνοής, μετά από βήχα, μπορεί να επιδεινώσουν την κλινική εικόνα της δύσπνοιας. Ο αναπνευστικός κάματος επιφέρει τη σωματική εξάντληση του ασθενούς, ενώ η κεφαλαλγία και το αίσθημα ζάλης παρουσιάζονται στα πλαίσια της υποξυγοναιμίας που προκαλεί ο βρογχόσπασμος. Στη πιο σοβαρή μορφή του, ο βρογχόσπασμος, προκαλεί την αναπνευστική ανακοπή και τον θάνατο του ασθενούς.

## 7.4 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΥ

Η αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, τη μη φαρμακευτική και τη φαρμακευτική θεραπεία.

### 7.4.1 Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

Υπάρχουν αρκετές μη φαρμακολογικές επιλογές για τη διαχείριση της ΕΑΒ. Τα βασικά μέτρα περιλαμβάνουν την αποφυγή γνωστών παραγόντων πρόκλησης (π.χ αλλεργιογόνων) και την επιλογή αθλημάτων με χαμηλό κατά λεπτό αερισμό (αναερόβιες ασκήσεις), όπως μπίτζμπολ, πάλη ή σπριντ.

Αν και οι επιλογές της μη φαρμακολογικής θεραπείας μπορούν να είναι αποτελεσματικές, όλοι οι αθλητές με την ΕΑΒ πρέπει να έχουν διαθέσιμο ένα SABA [254]. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι η προθέρμανση χαμηλής έντασης πριν από την άσκηση μετριάζει τη βρογχοσυστολή που σχετίζεται με την ΕΑΒ. Ωστόσο, αυτό δεν έχει αποδειχθεί χρήσιμο σε αθλητές χειμερινών αθλημάτων [254].

Οι μάσκες ανταλλαγής θερμότητας έχουν σχεδιαστεί για να περιορίζουν την έκθεση σε κρύο αέρα σε αθλητές με ΕΑΒ. Η χρήση της μάσκας ανταλλαγής θερμότητας έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι τόσο αποτελεσματική στην πρόληψη της βρογχοσυστολής όσο η χρήση της αλβουτερόλης 15min πριν την της άσκηση [254].

Ο περιορισμός της πρόσληψης νατρίου μέσω της διατροφής για μία έως δύο εβδομάδες μπορεί να μειώσει τη βρογχοσυστολή μετά από άσκηση σε ασθενείς με άσθμα και ΕΑΒ. ωστόσο, δεν υπάρχουν μακροχρόνιες μελέτες [254].

Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) στα ιχθυέλαια ανταγωνίζονται το αραχιδονικό οξύ, το οποίο αποτελεί υποστρώματα για το σχηματισμό προφλεγμονωδών μεσολαβητών (λευκοτριένια, προσταγλανδίνες, κυτοκίνες). Μελέτες καταδεικνύουν ότι η συμπλήρωση 3 εβδομάδων διατροφής με ιχθυέλαιο, πλούσια σε EPA και DHA, μειώνει την επαγόμενη από την άσκηση φλεγμονή και απόφραξη των αεραγωγών καθώς και τη χρήση βρογχοδιασταλτικών σε αθλητές και ασθματικά άτομα με ΕΑΒ. Με βάση τα μέχρι τώρα στοιχεία, η διατροφή με ιχθυέλαιο μπορεί να αποτελέσει μια ενδεχομένως ευεργετική θεραπευτική παρέμβαση για αθλητές υψηλών απαιτήσεων και ασθματικά άτομα με ΕΑΒ [254, 255]. Τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος είναι το λευκοτριένιο B4 και τα κυστεϊνικά λευκοτριένια (LTC4, LTD4, LTE4), τα οποία προκαλούν ισχυρή σύσπαση των ΛΜΙ και βρογχόσπασμο. Το EPA δρα ανταγωνιστικά στα ενζυμικά μονοπάτια του αραχιδονικού οξέος αποτρέποντας την παραγωγή των συγκεκριμένων λευκοτριενίων, με αποτέλεσμα την πρόληψη εμφάνισης του βρογχόσπασμου [255, 256].

## 7.4.2 Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική αγωγή αποτελεί τον πυλώνα της θεραπείας για την αντιμετώπιση ή για την άμβλυση του βρογχόσπασμου. Σκοπός της θεραπευτικής αγωγής είναι η ταχεία διάνοιξη των αεραγωγών, μέσω της χάλασης των ΛΜΙ των βρόγχων. Ανάλογα με το αίτιο πρόκλησης του βρογχόσπασμου γίνεται και η επιλογή της ιδανικής φαρμακευτικής αγωγής.

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει μια μεγάλη γκάμα φαρμάκων: (α) β<sub>2</sub>-διεγέρτες βραχείας δράσης (SABA), (β) β<sub>2</sub>-διεγέρτες μακράς δράσης (LABA), (γ) ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριενίων (LTRA) (δ) εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) και (ε) οι σταθεροποιητές των μαστοκυττάρων.

Οι SABA αποτελούν τη συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη διαχείριση του βρογχόσπασμου, όταν εμφανίζεται με οξεία συμπτώματα αλλά δύναται να χορηγούνται και προληπτικά σε αθλητές που εκδηλώνουν EAB 15min πριν την άσκηση. Δρουν διεγείροντας τους β<sub>2</sub>-υποδοχείς των ΛΜΙ, ενώ έχουν μέγιστη δράση 15-60min και διάρκεια περίπου τριών ωρών. Οι SABA δεν έχουν ένδειξη για καθημερινή χρήση καθώς αυτή προκαλεί ένα είδος ανοχής, η οποία εκδηλώνεται μέσω επιβράδυνσης στην υποχώρηση των συμπτωμάτων του βρογχόσπασμου [254]. Μελέτες αναφέρουν ότι αντί για καθημερινή χρήση των SABA είναι προτιμότερο να γίνεται χρήση άλλων ρυθμιστικών φαρμάκων, όπως τα ICS ή τα LTRA [257].

Οι LABA χορηγούνται ως θεραπεία πρόληψης του βρογχόσπασμου. Δεν συνίσταται η χρήση τους ως μονή θεραπεία αλλά θα πρέπει να συνοδεύονται και από κάποιο άλλο ρυθμιστικό φάρμακο. Ο συνδυασμός των LABA με ένα ICS έχει αποδειχθεί ότι είναι μια αποτελεσματική θεραπευτική λύση για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου [254].

Οι σταθεροποιητές των μαστοκυττάρων (νεδοχρομίλη), παρουσιάζουν ταχεία δράση όταν η εισπνοή πραγματοποιείται λίγο πριν από την άσκηση της φυσικής δραστηριότητας αλλά έχουν μικρή βρογχοπροστατευτική διάρκεια 1-2 ώρες. Αν και δεν έχουν βρογχοδιασταλτική δράση είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με κάποιο άλλο φάρμακο. Κατά τη χρήση τους, ακόμη και μετά από μεγάλο χρονικό διάστημα δεν αναπτύσσεται ανοχή [258].

Τα ICS αποτελούν τη θεραπεία πρόληψης της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στα διάφορα ερεθίσματα πρόκλησης της βρογχοσυστολής. Η επίδραση των ICS σχετίζεται με τη μείωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών, ενώ η διάρκεια δράσης τους είναι δοσο και χρονο-εξαρτώμενη. Η δράση των ICS εμφανίζεται στις πρώτες 4 ώρες, ενώ η αποτελεσματικότητα τους φτάνει στο ύψιστο σημείο μετά από 1 εβδομάδα θεραπείας. Η χρήση τους δύναται να γίνει με ταυτόχρονη χορήγηση SABA, LABA και LTRA [254].

Οι LTRA έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν σημαντικό όφελος κατά την αντιμετώπιση της EAB. Η μοντελουκάστη [Montelukast (Singulair)] έχει έναρξη δράσης εντός 2 ωρών και συνεχίζει το προληπτικό όφελος της μέχρι και 24 ώρες μετά από μια εφάπαξ δόση από του στόματος. Σε σύγκριση με τους LABA, οι LTRA παρουσιάζουν συγκρίσιμα αποτελέσματα στην πρόληψη της EAB στις 2 ώρες, αλλά είναι πιο αποτελεσματικοί στις 24 ώρες. Οι SABA έναντι των LTRA είναι πιο αποτελεσματικοί στην πρόληψη της EAB [254].

Τα αντιχολινεργικά (βρωμιούχο ιπρατρόπιο) παρουσιάζουν βρογχοδιασταλτική δράση, αλλά δεν εμφανίζουν την ίδια με τους SABA ή τους LABA [254]. Υπάρχει μια ομάδα ασθενών η οποία δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση τους, ενώ η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται ότι να έχει έντονη μεταβλητότητα ακόμη και στον ίδιο ασθενή [254, 258].



Τα αντισταμινικά έχουν μελετηθεί ως θεραπεία για την ΕΑΒ. Έχουν σύσταση για την θεραπεία του αλλεργικού βρογχικού άσθματος, σε ασθενείς με συχνή χρήση SABA ή σε αθλητές με εμμένουσα συμπτωματολογία παρά την χρήση SABA πριν την άσκηση [257].

## 7.5 ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ

Ο εκδήλωσις του βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε όλα τα στάδια της επέμβασης. Συνήθως, μπορεί να εμφανιστεί μετά τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων για την επίτευξη της γενικής αναισθησίας με τη μορφή κάποιας αλλεργικής ή αναφυλακτικής αντίδρασης. Επίσης, η εκδήλωσις του πραγματοποιείται μετά τη διέγερση διαφόρων «μηχανικών» παραγόντων στο πλαίσιο των διαφόρων ιατρικών χειρισμών που επιτελούνται από τον αναισθησιολόγο για την εξασφάλιση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Όμως, η εμφάνιση βρογχόσπασμου στους Π δύναται να συντελεστεί κάτω από αδιευκρίνιστα αίτια, λόγω της υπεραντιδραστικότητας των ΛΜΙ των αεραγωγών του αναπνευστικού συστήματος που εμφανίζει η συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Η παρουσία του βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης συνδέεται με έντονη διαταραχή στην ανταλλαγή αερίων (υποξυγοναιμία), με συνέπεια την αύξηση της θνητότητας της γενικής αναισθησίας.

### 7.5.1 Αναγνώριση του Διεγχειρητικού βρογχόσπασμου

Ο βρογχόσπασμος κατά την διάρκεια της αναισθησίας διαπιστώνεται:

(α) Με το σθητοσκόπιο: Κατά την ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος ανιχνεύεται ο εκπνευστικός συριγμός. Η ένταση και η παράταση του εκπνευστικού συριγμού μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τη βαρύτητα του βρογχόσπασμου. Υπάρχει περίπτωση να εκδηλωθεί με ακροαστική σιγή, λόγω της πλήρης απόφραξης των αεραγωγών.

(β) Με το αναπνευστικό κύκλωμα: Στο μηχανικό αερισμό η ανίχνευση του βρογχόσπασμου πραγματοποιείται μέσω της μείωσης του αναπνεόμενου όγκου (VT) και της αύξησης των μέγιστων πιέσεων των αεραγωγών (peak pressure). Ταυτόχρονα η παρατεταμένη άνοδος του  $ETCO_2$  στην καπνογραφία εκδηλώνεται με τη χαρακτηριστική κυματομορφή «πτερυγίου καρχαρία» ('shark-fin'), οι οποία όμως δεν εκδηλώνεται αποκλειστικά στο βρογχόσπασμο (εικόνα 7.3). Επίσης, το ενδεχόμενο δημιουργίας ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) είναι πιθανό αν κατά την φάση της παρατεταμένης εκπνοής υπάρξει χορήγηση όγκου από τον αναπνευστήρα.



Εικόνα 7.3: κυματομορφή «πτερυγίου καρχαρία» (Indian J Anaesth 2011).

Το αναπνευστικό έργο (WOB=work of breathing) σταδιακά αυξάνεται, μαζί με την κατανάλωση οξυγόνου και την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακα, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η παροχή οξυγόνου. Στο σοβαρό βρογχόσπασμο, οι μη φυσιολογικές τιμές στα αέρια αρτηριακού αίματος, οφείλονται στις διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης των πνευμόνων (V/Q).

### 7.5.2 Αντιμετώπιση διεγχειρητικού βρογχόσπασμου

Εφόσον διαπιστωθεί ο βρογχόσπασμος, πραγματοποιούμε έλεγχο για κάθε πιθανό αίτιο μηχανικό ή αλλεργικό, ενώ ταυτόχρονα προχωράμε στη διακοπή διαφόρων ενοχοποιητικών παραγόντων (προϊόντα αίματος, φάρμακα, κολλοειδή). Σε περίπτωση δυσκολίας κατά τον μηχανικό ή αν επιδεινώνεται η οξυγόνωση, καλούμε για βοήθεια και ταυτόχρονα [259]:

- Αερίζουμε με το χέρι (ταυτόχρονα γίνεται η επισκόπηση και η ακρόαση του ασθενούς),
- Αυξάνουμε το βάθος αναισθησίας (με σεβοφλουράνιο, ή άλλο αναισθητικό παράγοντα),
- Αυξάνουμε την FiO<sub>2</sub> στο 100% για να βελτιστοποιήσουμε τον αερισμό,
- Αν χρειάζεται απομονώνουμε το κύκλωμα του αναπνευστήρα και συνεχίζουμε τον αερισμό με αυτοεκπτυσσόμενο ασκό (αυτό θα αποκλείσει όλες τις αιτίες αυξημένων πιέσεων που σχετίζονται με τον εξοπλισμό),
- Χορηγούμε φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της απόφραξης των αεραγωγών.

Αν και ο αποκορεσμός δεν είναι διαγνωστικός, οι μεταβολές στην οξυγόνωση αποτελούν χρήσιμο οδηγό για την θεραπευτική αντιμετώπιση. Οι SABA, αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής για την ταχεία αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου. Η δράση τους ξεκινάει σε 5min, με μέγιστο αποτέλεσμα στη 1ώρα και συνολική διάρκεια δράσης 4-6 ώρες. Χορηγούνται με νεφελοποιητή, 8-10 εισπνοές συνήθως κάθε 15-30min. Ο συνδυασμός αντιμουςκαρινικής αγωγής (βρωμιούχο ιπρατρόπιο, δόση 0,5mg, κάθε 4-6 ώρες) με SABA, παρέχει καλύτερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα, ειδικά σε καταστάσεις απειλητικές για τη ζωή. Το θεϊκό μαγνήσιο, είτε χορηγείται ενδοφλεβίως (50mg/kg, κάθε 20min, με μέγιστη δόση 2g), είτε σε εισπνεόμενη μορφή (δόσεις από 110mg έως 1100mg), έχει ένδειξη σε ασθενείς με ανθεκτικό βρογχόσπασμο. Στην περίπτωση εκδήλωσης σοβαρού βρογχόσπασμου ενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών και επινεφρίνης. Τα κορτικοστεροειδή, λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης που παρουσιάζουν κατέχουν ισχυρή θέση, με την υδροκορτιζόνη να χορηγείται, σε δόση 200mg κάθε 6 ώρες. Εάν και μετά την χορήγηση κορτικοστεροειδών ο βρογχόσπασμος επιμένει, δίνουμε επινεφρίνη είτε μέσω νεφελοποίησης (5ml, 1:100), είτε ενδοφλέβια [10mcg (0,1ml, 1:10000) έως 100mcg] τιτλοποιώντας ανάλογα με το αποτέλεσμα [259].

Όταν ο βρογχόσπασμος εκδηλώνεται στα πλαίσια αναφυλακτικής αντίδρασης η χορήγηση επινεφρίνης και υγρών είναι ο ακρογωνιαίος λίθος. Σε σοβαρή αλλεργική αντίδραση (Grade II-IV), σύμφωνα με το πρωτόκολλο αντιμετώπισης σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων βασισμένο στις κατευθυντήριες οδηγίες του 2011 της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Αλλεργίας και Κλινικής Ανοσολογίας (EAACI), χορηγούμε ενδοφλέβια επινεφρίνη (10-20mcg για βαρύτητα II και 100-200mcg για βαρύτητα III) κάθε 2-3min, μέχρι να αποκατασταθεί η αρτηριακή πίεση. Εναλλακτικά χορηγούμε επινεφρίνη στάγδην 0.05-0.1mcg/kg/min (εάν δεν υπάρχει ενδοφλέβια γραμμή ενδομυϊκά 0.3-0.5mg κάθε 5-10min ή ενδοτραχειακά, αλλά με τριπλασιασμό της ανάλογης δόσης). Η χορήγηση υγρών γίνεται με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή (μπορεί να χρειαστεί μεγάλος όγκος υγρών) και για τους ενήλικες ο κανόνας είναι 30ml/kg. Τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται φάρμακα 2<sup>ης</sup> γραμμής [260].

Η εκτεταμένη προεγχειρητική αξιολόγηση, το ικανοποιητικό «βάθος» αναισθησίας σε συνδυασμό με ικανοποιητική αναλγησία, η βρογχοδιασταλτική αγωγή, ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, οι αναπνευστικές ασκήσεις και η έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς, μπορεί να συμβάλουν στην έγκαιρη αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου.

Η αντιμετώπιση του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου απαιτεί αυξημένες δεξιότητες και ικανή εμπειρία από τον αναισθησιολόγο, ο οποίος καλείτε μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα να ανταπεξέλθει έναντι όλων των πιθανών δυσκολιών ούτως ώστε να επιτύχει τη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασθενή.

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**ΒΡΟΓΧΟΣΠΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ**

**ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

## 8.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία τα τελευταία έτη τείνει να λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας. Οι Π αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών η οποία χρήζει ειδική ιατρική αντιμετώπιση. Την τελευταία δεκαετία υπάρχει ραγδαία αύξηση στον αριθμό των Π ασθενών που υποβάλλεται σε επεμβάσεις βαριατρικής χειρουργικής με στόχο την απώλεια πλεονάζοντος σωματικού βάρους.

Στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της ΝΠ πραγματοποιούνται επεμβάσεις λαπαροσκοπικής βαριατρικής χειρουργικής. Η αυξημένη προσέλευση Π ασθενών στο χειρουργείο ( $\Delta\text{ΜΣ} >35\text{kg/m}^2$ ) και η ανάγκη χορήγησης γενικής αναισθησίας για τη διενέργεια των επεμβάσεων βαριατρικής χειρουργικής, μας κατέστησε αντιμετώπους με την κλινική παρατήρηση, ότι στη συγκεκριμένη ομάδα των Π ασθενών εκδηλώνεται διεγχειρητικός βρογχόσπασμος σε υψηλότερη συχνότητα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους νορμοβαρείς ασθενείς. Η αυξημένη συχνότητα και η βαρύτητα με την οποία εκδηλώνεται ο βρογχόσπασμος στους Π ασθενείς, σε συνδυασμό με την ανεπάρκεια των επιστημονικών δεδομένων γύρω από την συγκεκριμένη κλινική οντότητα, μας ώθησαν να διεξάγουμε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης.

### 8.1.1 Παχυσαρκία και χειρουργικές επεμβάσεις

Η βαριατρική χειρουργική αποτελεί αντικείμενο υψηλής εξειδίκευσης για τους χειρουργούς, λόγω του μεγάλου βαθμού δυσκολίας που παρουσιάζουν οι συγκεκριμένες επεμβάσεις. Οι βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών, με αποτέλεσμα να έχουν υψηλά ποσοστά θνητότητας. Για το λόγο αυτόν διενεργούνται από χειρουργούς με πολυετή εμπειρία σε πιστοποιημένα κέντρα βαριατρικής χειρουργικής [180]. Οι επιπλοκές των βαριατρικών επεμβάσεων εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα, το οποίο συσχετίζεται με το είδος και τη χρονική διάρκεια της επέμβασης. Οι επιπλοκές της βαριατρικής χειρουργικής μπορεί να είναι ελάσσονες, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεγχειρητική κήλη στο σημείο εισόδου του trocar, διάσπαση χειρουργικού τραύματος ή μείζονες, όπως είναι η διαφυγή στο σημείο της αναστόμωσης ή στη γραμμή συρραφής, η ενδοκοιλιακή αιμορραγία, η στένωση της γαστροεντερικής αναστόμωσης και το αναστομωτικό έλκος. Επίσης, μετεγχειρητικά μπορεί να εμφανιστούν, κυρίως στις δυσασποροφορτικού τύπου επεμβάσεις, διατροφικές ανεπάρκειες (αναιμία στα πλαίσια δυσασπορόφησης σιδήρου, φυλλικού οξέως και vit B<sub>12</sub>, καθώς και έλλειψη Ca<sup>++</sup>, Mg, Zn, και vit D) [261, 262].

### 8.1.2 Παχυσαρκία και υπεραντιδραστικότητα του αεραγωγού

Για τον αναισθησιολόγο η παχυσαρκία εκτός από ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για δύσκολη διασωλήνωση [13, 17], αποτελεί αίτιο για αυξημένη συχνότητα επιπλοκών από το αναπνευστικό σύστημα [4-6]. Διάφορα επιστημονικά δεδομένα τα οποία έχουν δημοσιευτεί ως σήμερα καταδεικνύουν ότι η παχυσαρκία είναι παράγων κινδύνου για την εμφάνιση του βρογχικού άσθματος [237, 238], της OSA [163] και του OHS [160, 161].

Επιστημονικές έρευνες συσχετίζουν τη νοσογόνο παχυσαρκία με την υπεραντιδραστικότητα των ΛΜΙ των βρόγχων και των βρογχιολίων τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα [242]. Η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών προκαλεί τη σύσπαση των ΛΜΙ και τη συστολή των βρόγχων. Οι βασικές θεωρίες που περιγράφουν τον υποκείμενο μηχανισμό σύσπασης των ΛΜΙ, λόγω της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών η οποία σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι τρεις [243]:

Στην πρώτη θεωρία, ο σπασμός των ΛΜΙ στους αεραγωγούς των ασθενών προκαλείται από στατικές και ελαστικές δυνάμεις, εξαιτίας της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης και της ανύψωσης του διαφράγματος, την οποία προκαλεί η ΝΠ, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων και τη μείωση της FRC [244, 245]. Η θεωρία αυτή, όμως, αμφισβητήθηκε έντονα μετά από τη διενέργεια μιας πειραματικής μελέτης σε ποντικούς, όπου ακόμη και μετά την αφαίρεση του πλεονάζοντος λιπώδη ιστού δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην συχνότητα εμφάνισης του βρογχόσπασμου [246].

Σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρία, η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών που εμφανίζεται στη παχυσαρκία οφείλεται σε ανατομικές διαφορές, τις οποίες αναπτύσσουν τα Π παιδιά σε σύγκριση με τα νορμοβαρή [243]. Μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα επιβεβαίωσαν την παραπάνω θεωρία μιας και οι παχύσαρκοι ποντικοί εμφάνιζαν μικρότερους πνεύμονες σε σύγκριση με τους νορμοβαρείς [246]. Αν και η απώλεια του πλεονάζοντος σωματικού βάρους επιφέρει τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, η ανταπόκριση των ΛΜΙ των αεραγωγών στα διάφορα ερεθίσματα παραμένει αναλλοίωτη, γεγονός το οποίο καταδεικνύει ότι η αναδιαμόρφωση του αεραγωγού, η οποία συντελείται στο πλαίσιο της παχυσαρκίας, συχνά δεν είναι αναστρέψιμη [240].

Η τρίτη θεωρία υποστηρίζει ότι για την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών στους Π ασθενείς υπεύθυνο είναι το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον. Σύμφωνα με αυτήν τη θεωρία, στους Π ασθενείς, ακόμη και αν δεν υφίσταται εμφανής φλεγμονή, υπάρχει μία χρόνια προφλεγμονώδη κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη διαφόρων κυτοκινών και χημειοκινών στον ορό [243]. Η προέλευση αυτής της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής φαίνεται να είναι ο λιπώδης ιστός [243, 247].

## 8.2 ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΥΠΟΘΕΣΗΣ – ΣΚΟΠΟΣ

Από τις παραπάνω αναφορές φαίνεται ότι:

Οι Π ασθενείς, οι οποίοι προσέρχονται για οποιασδήποτε μορφής χειρουργική επέμβαση, αποτελούν μια πληθυσμιακή ομάδα που διαρκώς αυξάνεται. Στις περιεγχειρητικές επιπλοκές που αυξάνουν τη νοσηρότητα συμπεριλαμβάνονται σε ικανό ποσοστό προβλήματα από το αναπνευστικό. Η εκδήλωση του βρογχόσπασμου στη διάρκεια της γενικής αναισθησίας αποτελεί σοβαρότατη επιπλοκή κατά την οποία είναι δύσκολο να διατηρηθεί η φυσιολογική ανταλλαγή αερίων και να αποφευχθεί η έντονη υποξία και υποξυγοναιμία.

Αν και έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με σκοπό να παρατηρήσουν τη συχνότητα εμφάνισης περιεγχειρητικών επιπλοκών από το αναπνευστικό σε επεμβάσεις εξωτερικών Π ασθενών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, η ειδική εικόνα, η ακριβής συχνότητα και τα πιθανά αίτια πρόκλησης του βρογχόσπασμου δεν αναφέρονται, χωρίς βέβαια να μπορεί να αποκλειστούν, δεδομένου ότι οι παραπάνω μελέτες δεν ήταν σχεδιασμένες για τον ακριβή εντοπισμό τους. Δεδομένα που αφορούν στον βρογχόσπασμο θα επιτρέψουν την καλύτερη περιεγχειρητική διαχείριση και αναισθησιολογική αντιμετώπιση στους ασθενείς αυτούς.

Με τη μελέτη μας προβήκαμε στον έλεγχο της παρακάτω υπόθεσης:

Υπόθεση H01: Δεν υπάρχει διαφορά όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου στην περιεγχειρητική περίοδο μεταξύ παχύσαρκων ασθενών και του γενικού πληθυσμού.

Επιπλέον, εκτός από την καταγραφή της συχνότητας εμφάνισης του βρογχόσπασμου μεταξύ των Π ασθενών και του γενικού πληθυσμού, εφόσον πιστοποιούταν ο βρογχόσπασμος, η μελέτη είχε σαν στόχο να πραγματοποιήσει την όσο το δυνατόν πιο λεπτομερή καταγραφή της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας καθώς και να εντόπισει τα πιθανά αίτια πρόκλησης.

### 8.3 ΠΛΑΙΣΙΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε ήταν προοπτική, παρατηρησιακή (prospective observational) [ομάδα παρατήρησης: παχύσαρκοι ασθενείς, ομάδα ελέγχου: συγκρίσιμοι νορμοβαρείς ασθενείς κατά φύλο, ηλικία, τύπο και διάρκεια χειρουργικής επέμβασης, είδος αναισθησίας]. Επρόκειτο για μια κλινική και όχι πειραματική μελέτη.

Διενεργήθηκε σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο της Ελληνικής Επικράτειας και συγκεκριμένα στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας. Το θεσμικό πλαίσιο της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν οι όροι του Ελσίνκι [Good Medical Practice], το πλαίσιο του ΕΟΦ καθώς και η έγκριση του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Η μελέτη καταχωρήθηκε στο Clinical Trials.gov με μητρώο NCT01488643, ενώ δε χρηματοδοτήθηκε από τρίτες πηγές. Από όλους τους ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη υπήρξε έγγραφη συγκατάθεση.

### 8.4 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης συμμετείχαν συνολικά εκατό ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση κοιλίας υπό γενική αναισθησία. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος χωρίστηκαν σε δύο ομάδες:

- Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε 50 ασθενείς (ομάδα Α) με φυσιολογικό σωματικό βάρος ( $\Delta\text{ΜΣ} < 35\text{kg/m}^2$ ) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή ή λαπαροσκοπική αποκατάσταση κήλης.
- Η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε 50 ασθενείς (ομάδα Β) με σοβαρή ή ΝΠ ( $\Delta\text{ΜΣ} \geq 35\text{kg/m}^2$ ) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή.

Η δυνατότητα συμμετοχής των ασθενών στη μελέτη πραγματοποιήθηκε με βάση την ημερομηνία εισαγωγής για τη διενέργεια της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης. Η εγγραφή σε κάθε ομάδα συνεχίστηκε, μέχρις ότου επιτευχθεί ο προκαθορισμένος στόχος, δηλαδή η συμπλήρωση του αριθμού των 50 ασθενών ανά ομάδα. Ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος πραγματοποιήθηκε πριν από την έναρξη της μελέτης, χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα υπολογισμού μεγέθους δείγματος G \* Power Version 3.1.9, το οποίο διατίθεται από το Πανεπιστήμιο του Dusseldorf, στη Γερμανία.

Η αρχική αξιολόγηση των παχύσαρκων ασθενών για συμπερίληψη στη μελέτη έγινε κατά την προγραμματισμένη προεγχειρητική αξιολόγηση τους. Τα κριτήρια ένταξης υπήρξαν η έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών, η ηλικία  $>18$  και  $<78$  ετών και η δυνατότητα της απρόσκοπτης επικοινωνίας. Κριτήρια αποκλεισμού υπήρξαν το ιστορικό ψυχιατρικής νόσου ή ψυχικής διαταραχής, η χρήση μαριχουάνας ή άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία δύναται να προκαλέσουν την αδυναμία εκτέλεσης των προεγχειρητικών οδηγιών. Επίσης, στα κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι επείγουσες επεμβάσεις καθώς και οι ασθενείς που έφεραν έγγραφη ένδειξη δύσκολης διασωλήνωσης στη διάρκεια προηγούμενης χορήγησης γενικής αναισθησίας ή ανέφεραν ανάλογο ιστορικό.

Από όλους τους ασθενείς ζητήθηκε να σταματήσουν το κάπνισμα τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν ακολουθήσαν τις προεγχειρητικές οδηγίες και αν κατάφεραν να διακόψουν το κάπνισμα. Όλοι οι ασθενείς δήλωσαν ότι εγκατέλειψαν το κάπνισμα τουλάχιστον 2 μήνες (=8 εβδομάδες) πριν από τη χειρουργική επέμβαση [263]. Το σύνολο των ασθενών αξιολογήθηκε με τυποποιημένη αναισθησιολογική προεγχειρητική αξιολόγηση [264].

Η τυποποίηση της προεγχειρητικής διαδικασίας κρίθηκε σημαντική. Οι ασθενείς με ΝΠ, λόγω της περιορισμένης κινητικότητας, μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί, ακόμη και αν συνυπάρχει κάποια καρδιακή ή αναπνευστική δυσλειτουργία. Η προεγχειρητική εκτίμηση περιελάμβανε έλεγχο για την OSA, η οποία είναι συχνή σε ασθενείς με ΝΠ και προδιαθέτει σε δύσκολο αερισμό με μάσκα προσώπου, υποαερισμό και υποξυγοναιμία. Άλλο ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι οι Π ασθενείς με OSA χρήζουν ιδιαίτερης αναισθησιολογικής μεταχείρισης κατά τη διάρκεια της αφύπνισης από τη γενική αναισθησία, την ανάνηψη και την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Επίσης, όλοι οι Π ασθενείς ελέγχθηκαν για βρογχικό άσθμα.

Στη προεγχειρητική αξιολόγηση του ανώτερου αεραγωγού, για την πρόβλεψη της δύσκολης διασωλήνωσης, χρησιμοποιήθηκαν η κλίμακα mallampati, η κλίμακα Cormack Lehane, η κινητικότητα της ΑΜΣΣ, το άνοιγμα στόματος καθώς και η γένειο-θυρεοειδική απόσταση. Η βαθμολόγηση της τροποποιημένης κλίμακας mallampati έγινε με βάση τα ορατά στοιχεία του φάρυγγα από το 1- 4: όπου 1 είναι ορατά όλα τα μαλακά μόρια του φάρυγγα έως το 4 όπου είναι ορατή μόνο η σκληρή υπερώα [217]. Η βαθμολόγηση της κλίμακας Cormack Lehane έγινε με βάση τα ανατομικά στοιχεία του λάρυγγα τα οποία είναι ορατά κατά τη λαρυγγοσκόπηση από το 1-4 [218]. Για την κινητικότητα της ΑΜΣΣ σε συνδυασμό με το πάχος και το μήκος του λαιμού η βαθμολόγηση έγινε από το 1= πλήρη έκταση έως το 3= ακινησία [219]. Για το άνοιγμα στόματος και τα υπόλοιπα ανατομικά χαρακτηριστικά του στόματος η βαθμολόγηση έγινε από το 1 όπου άνοιγμα στόματος ήταν  $\leq 4\text{cm}$  έως το 2 όπου το άνοιγμα στόματος ήταν  $>4\text{cm}$  [219]. Για την γένειο-θυρεοειδική απόσταση η οποία καθορίζει πόσο εύκολα ο λαρυγγικός άξονας θα πλησιάσει τον φαρυγγικό άξονα, η βαθμολόγηση έγινε από το 1 για απόσταση  $\leq 7\text{cm}$  έως το 2 για απόσταση  $> 7\text{cm}$  [219].

Κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση του ανώτερου αεραγωγού, όταν υπήρχε πρόβλεψη για πιθανή αντιμετώπιση δύσκολου αεραγωγού, οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για περαιτέρω αξιολόγηση από χειρουργό ΩΡΛ με τη χρήση εύκαμπτου ενδοσκοπίου, για να εκτιμηθεί η διαπερατότητα των αεραγωγών, η πιθανότητα για δύσκολο αερισμό με τη μάσκα προσώπου και η πιθανή δύσκολη ενδοτραχειακή διασωλήνωση.

Η βαθμολόγηση της διασωλήνωσης έγινε από το 1-4 ανάλογα με τον βαθμό δυσκολίας κατά τη λαρυγγοσκόπηση και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση [265]:

- Βαθμός I: Εύκολη λαρυγγοσκόπηση – εύκολη ενδοτραχειακή διασωλήνωση,
- Βαθμός II: Δύσκολη λαρυγγοσκόπηση – εύκολη ενδοτραχειακή διασωλήνωση (η ανάγκη για εξωτερική πίεση του θυρεοειδούς χόνδρου προς τα πίσω, πάνω και δεξιά σε μια προσπάθεια να έρθει ο λάρυγγας στο οπτικό πεδίο του αναισθησιολόγου) [266],
- Βαθμός III: Δύσκολη λαρυγγοσκόπηση – Δύσκολη διασωλήνωση (η ανάγκη και για χρήση gum—elastic bougie ή εύκαμπτου ινοοπτικού βρογχοσκοπίου για εισαγωγή του ενδοτραχειακού σωλήνα),
- Βαθμός IV: Αδύνατη διασωλήνωση.

Καθ' όλη την διαδικασία εισαγωγής στην αναισθησία τηρήθηκαν αυστηρά οι κανόνες της βασικής προετοιμασίας αναφορικά με την αντιμετώπιση του δύσκολου αεραγωγού, δηλαδή η ενημέρωση του ασθενούς, η ύπαρξη του απαραίτητου εξοπλισμού για την αντιμετώπιση της ενδεχόμενης δύσκολης διασωλήνωσης, η δυνατότητα να παραστεί και δεύτερος έμπειρος αναισθησιολόγος για βοήθεια σε περίπτωση δύσκολης ή αδύνατης διασωλήνωσης και τέλος η προοξυγόνωση με μάσκα προσώπου 5-10 min πριν την έναρξη της εισαγωγής στην αναισθησία [267]. Η διαχείριση και η αντιμετώπιση του δύσκολου αεραγωγού, όποτε υπήρξε ανάγκη, πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τον βασικό αλγόριθμο της Εταιρείας του Δύσκολου Αεραγωγού (DAS) [268].

Τα στοιχεία των δημογραφικών και κλινικών δεδομένων, όπως η ηλικία, το φύλο, το ύψος, το σωματικό βάρος, ο ΔΜΣ, η φυσική κατάσταση κατά ASA, η χρήση καπνού και οι συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του βρογχικού άσθματος και της OSA συγκεντρώθηκαν με ασφαλή τρόπο και φυλάχθηκαν με κρυπτογραφημένο αρχείο σε ηλεκτρονικό υπολογιστή. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από ιατρούς που είχαν εκπαιδευτεί στη συλλογή δεδομένων και εξετάστηκαν από έναν ανώτερο ερευνητή, για να επιβεβαιωθεί η πληρότητα, η συνέπεια και η αξιοπιστία τους.

Η παρακολούθηση των ασθενών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου περιλάμβανε τη χρήση ΗΚΓ πέντε απαγωγών, τη χρήση παλμικού οξύμετρου και την παρακολούθηση συνεχούς αρτηριακής πίεσης. Όλοι οι συμμετέχοντες (Π και μη Π) ενημερώθηκαν για την τοποθέτηση της κερκιδικής αρτηριακής γραμμής για τους σκοπούς της μελέτης κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση. Σε όλους τους ασθενείς λίγο πριν τον καθετηριασμό της κερκιδικής αρτηρίας πραγματοποιήθηκε η δοκιμή του Allen.

Η αναισθησία προκλήθηκε με ενδοφλέβια (iv) μιδαζολάμη 2mg, προποφόλη 3mg/kg και φεντανύλη 150 mcg. Αφού επιβεβαιώνονταν η δυνατότητα αερισμού του ασθενή με τη μάσκα προσώπου, στη συνέχεια χορηγήθηκε σις-ατρακούριο 0,2mg/kg, για να διευκολυνθεί η ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Όλες οι δόσεις φαρμάκων υπολογίστηκαν με βάση το IBW.

Η διατήρηση της αναισθησίας πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση σεβοφλουρανίου με Ελάχιστη Κυψελιδική Συγκέντρωση (MAC) στο 1,2 (διορθωμένη ανάλογα με την ηλικία) σε συνδυασμό με φεντανύλη και ρεμφεντανίλη.

Το μηχάνημα αναισθησίας το οποίο χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις των ασθενών ήταν το Drager Primus (Drager, Inc, Lubeck, Germany). Το συγκεκριμένο μηχάνημα αναισθησίας διαθέτει έναν εκλεπτυσμένο αναπνευστήρα ο οποίος δύναται να παρέχει διαφορετικούς τρόπους αερισμού, συμπεριλαμβανομένου του αερισμού με προκαθορισμό όγκου (volume control) και προκαθορισμένης πίεσης αεραγωγών (pressure control). Ο μηχανικός αερισμός όλων των ασθενών προκαθορίστηκε χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες ρυθμίσεις:

- Λειτουργία του αερισμού με volume control,
- Ο αναπνεόμενος όγκος ήταν 6 ml/kg με βάση το IBW των ασθενών,
- Εισπνευστική συγκέντρωση O<sub>2</sub> (FiO<sub>2</sub>) 50%,
- Θετική τελο-εκπνευστική πίεση (PEEP) 5 cmH<sub>2</sub>O,
- Χρόνος εισπνοής 2sec (T<sub>insp</sub>),
- Τιμή T<sub>insp</sub>:T<sub>exp</sub> στο 30%
- Εισπνευστική και εκπνευστική αναλογία 1: 2 (I/E ή Ti/Te ) με οροπέδιο 10% (plateau),
- Στόχο P max ≤30 cmH<sub>2</sub>O.

Η πίεση του πνευμοπεριτοναίου ήταν 12-14mmHg, προκειμένου να διατηρηθεί σταθερή η διεγχειρητική ενδοκοιλιακή πίεση σε όλους τους ασθενείς και έτσι να αποφευχθεί η «ψευδή» απόκλιση τιμών στην καταμέτρηση των πιέσεων των αεραγωγών. Η χαλάρωση των μυών παρακολούθηθηκε με ποσοτικό προσδιορισμό TOF (TOF Watch, Organon, Dublin, Ιρλανδία), όπου ένας λόγος TOF <0,9 επιβεβαίωνε την αναστροφή του νευρομυϊκού αποκλεισμού.

Είκοσι λεπτά πριν το τέλος της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης χορηγήθηκε iv μορφίνη σε συνδυασμό με παρακεταμόλη. Η μετεγχειρητική αναλγησία περιλάμβανε τραμαδόλη 100mg (iv) δύο φορές την ημέρα και παρακεταμόλη 600mg (iv) τέσσερις φορές την ημέρα.



Η τυποποίηση της διάγνωσης του βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της μελέτης βασίστηκε σε δύο άξονες. Στον πρώτο άξονα η τεκμηρίωση του βρογχόσπασμου γινόταν με τη χρήση του στηθοσκοπίου, όπου στην ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος ανιχνεύτηκε ο εκπνευστικός συριγμός. Στον δεύτερο άξονα χρησιμοποιήθηκαν ενδείξεις του μηχανήματος αναισθησίας, οι οποίες υποστηρίζουν τη διάγνωση του βρογχόσπασμου. Οι ενδείξεις αυτές ήταν (α) η μείωση του αναπνεόμενου όγκου (VT), (β) η αύξηση της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών (peak pressure) και (γ) η παρατεταμένη άνοδος του ETCO<sub>2</sub> στην καπνογραφία, λόγω αύξησης των αντιστάσεων στους αεραγωγούς (κυματομορφή «πτερυγίου καρχαρία»). Οι τιμές του ETCO<sub>2</sub> οι οποίες καταγράφηκαν στον αναλυτή αερίων του αναισθησιολογικού μηχανήματος δε θεωρήθηκαν αξιόπιστες. Οι τιμές του ETCO<sub>2</sub> μπορούν να αυξηθούν, λόγω υποαερισμού ή να μειωθούν σε σοβαρό βρογχόσπασμο, λόγω ανεπαρκούς ανταλλαγής αερίων. Για τον λόγο αυτόν, λάβαμε δείγματα αερίων αρτηριακού αίματος σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα προκειμένου να καταγραφούν με ακρίβεια οι τιμές της PaCO<sub>2</sub> και της PaO<sub>2</sub> ως δείκτες υποαερισμού και αποκορεσμού αρτηριακού αίματος.

Μαζί με τη καταμέτρηση της peak pressure πραγματοποιήθηκε και καταμέτρηση της plateau pressure για να εντοπιστεί το αίτιο που προκαλεί τη διαταραχή του αερισμού. Αύξηση μόνο της peak pressure αποδίδεται στην ύπαρξη βρογχόσπασμου, στη συστροφή ή κάμψη του ενδοτραχειακού σωλήνα, ενώ όταν η αύξηση της peak pressure συνοδεύεται από αντίστοιχη άνοδο της plateau pressure τότε το αίτιο αποδίδεται σε πιθανό πνευμοθώρακα, πνευμονικό οίδημα, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και πνευμονία.

Το πρωτόκολλο συνιστούσε να αποφεύγεται ο ερεθισμός των ανώτερων αεραγωγών κατά τη διαδικασία διασωλήνωσης, η μη ορθή τοποθέτηση του ενδοτραχειακού σωλήνα, οι πιθανές ενδοβρογχικές αναρροφήσεις καθώς και κάθε μορφής ιατρικοί χειρισμοί που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βρογχικό ερεθισμό και σπασμό. Σε περιπτώσεις όπου υπήρχε υποψία για βρογχόσπασμο, ο αναισθησιολόγος έλαβε οδηγίες:

(α) να ελέγξει τον ενδοτραχειακό σωλήνα για στένωση, η οποία μπορεί να είχε προκληθεί από τη συστροφή του ή απόφραξη λόγω εκκρίσεων, (β) να αναζητήσει πιθανά δερματικά εξανθήματα στα πλαίσια αλλεργικής αντίδρασης, (γ) να ελέγξει για κυάνωση ή αποκορεσμό και να βεβαιωθεί ότι οι ενδείξεις της παλμικής οξυμετρίας είναι έγκυρες, (δ) να επιχειρήσει να αερίσει τον ασθενή με το χέρι καθώς ακροάζεται με το στηθοσκόπιο το αναπνευστικό ψιθύρισμα για την ανίχνευση του εκπνευστικού συριγμού και (ε) να παρακολουθεί τις πιέσεις των αεραγωγών στο μηχάνημα της αναισθησίας.

Ο αναισθησιολόγος μετά την επιβεβαίωση του βρογχόσπασμου, όπως όριζε το πρωτόκολλο, προχωρούσε σε αύξηση της FiO<sub>2</sub> από το 50% στο 100% με στόχο την αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας. Στις θεραπευτικές επιλογές προκειμένου να επιτευχθεί η βρογχοδιαστολή περιλαμβάνονταν οι β<sub>2</sub>-διεγέρτες ταχείας δράσεως (SABA), τα in κορτικοστεροειδή και οι μεθυλ-ξανθίνες.

Οι μέγιστες τιμές πίεσης των αεραγωγών καθώς και οι τιμές της PaCO<sub>2</sub> και της PaO<sub>2</sub> στα αέρια του αρτηριακού αίματος καταγράφηκαν σε προκαθορισμένα χρονικά σημεία της διεγχειρητικής περιόδου. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν 10, 30 και 50 λεπτά μετά την έναρξη του πνευμοπεριτοναίου. Τα συγκεκριμένα χρονικά σημεία αναφέρονται ως T1, T2 και T3, αντιστοίχως. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο λογισμικού SPSS v.17 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Chi square ή Fisher's exact test, ανάλογα με την περίπτωση. Οι παρατηρούμενες διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές όταν  $p < 0,05$ .

## 8.5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 8.5.1 Δημογραφικά αποτελέσματα

Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 100 ασθενείς (54 άνδρες και 46 γυναίκες), ενώ ο μέσος όρος ηλικίας ήταν τα 44,5 έτη. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (50 παχύσαρκοι ασθενείς έναντι 50 μη παχύσαρκων ασθενών) χρησιμοποιώντας την τιμή ΔΜΣ  $35\text{kg/m}^2$  ως σημείο αποκοπής. Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ δεν υπήρχαν περιπτώσεις με ελλείποντα στοιχεία (πίνακας 8.1).

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών			
	Παχύσαρκοι (n=50)	Μη Παχύσαρκοι (n=50)	P
Αρσενικά/θηλυκά	16/34	30/20	0,009
Ηλικία (έτη)	40.96 ± 9.67	48 ± 16,89	0,012
Κατάσταση ASA	3.16 ± 0.37	2,01 ± 0,57	0,000
Βάρος (kg)	132,44 ± 17,82	79,88 ± 6,59	0,000
ΔΜΣ ( $\text{kg/m}^2$ )	46.322 ± 6.976	28.347 ± 3.31	0,000
Κάπνισμα	18	15	NS
Βρογχικό άσθμα	2	0	NS
Αποφρακτική υπνική άπνοια	24	0	0,000
Υπέρταση	16	18	NS

**Πίνακας 8.1:** Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών. Οι συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως μέσος όρος ± SD. Οι τιμές συγκρίνονται χρησιμοποιώντας το t test, το Chi square test ή το Fisher's exact test κατά περίπτωση.

Ο μέσος ΔΜΣ ήταν  $46,32 \pm 6,97\text{kg/m}^2$  (νοσογόνος παχυσαρκία  $>40\text{kg/m}^2$ ) σε Π ασθενείς έναντι  $28,34 \pm 3,31\text{kg/m}^2$  σε μη Π ασθενείς. Το αποτέλεσμα θεωρείται αναμενόμενο καθότι ο διαχωρισμός των ομάδων πραγματοποιήθηκε με βάση των ΔΜΣ.

Στην ομάδα των Π ασθενών υπήρξαν 16 άντρες και 34 γυναίκες. Αν και το δείγμα θεωρείται μικρό (50 Π άτομα), το αποτέλεσμα ανάδειξε τα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης παχυσαρκίας στο γυναικείο πληθυσμό σε σύγκριση με τον αντρικό. Το στοιχείο αυτό είναι σύμφωνο με τα στοιχεία άλλων επιστημονικών μελετών σχετικά με την επιδημιολογία και τον επιπολασμό της παχυσαρκίας στην Ελλάδα [32].

Ο μέσος όρος ηλικίας υπήρξε  $40.96 \pm 9.67$  στην ομάδα των Π και  $48 \pm 16,89$  για την ομάδα των μη Π ασθενών ( $p = 0,012$ ). Η συγκέντρωση ασθενών με μεγαλύτερη ηλικία στην ομάδα των μη Π πιθανότατα οφείλεται στη διαφορετική πάθηση για την οποία υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα των μη Π έπασχαν από χολολιθίαση και βουβωνοκίλη. Η εκδήλωση τόσο της νόσου των χολόλιθων όσο και της βουβωνοκίλης,

συνήθως, αφορά μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες σε σύγκριση με την παχυσαρκία, η οποία προσβάλλει ακόμη και εφήβους.

Η μέση τιμή ASA ήταν  $3,16 \pm 0,37$  σε Π ασθενείς έναντι  $2,01 \pm 0,57$  σε μη Π ασθενείς. Η ανάδειξη υψηλότερης τιμής ASA στην ομάδα των Π ασθενών είναι φυσιολογική, όταν το αποτέλεσμα ερμηνεύεται κάτω από το πρίσμα των συνοδών νοσημάτων της παχυσαρκίας.

Στην ομάδα της παχυσαρκίας από το ιατρικό ιστορικό ανευρέθη, ότι 2/50 Π ασθενείς είχαν γνωστό βρογχικό άσθμα (ns) και 24/50 Π ασθενείς διαπιστώθη OSA ( $p < 0,001$ ). Το άσθμα είναι τεκμηριωμένο ότι εμφανίζει υψηλό βαθμό συσχέτισης με την παχυσαρκία. Η παρουσία μόνο δύο Π ασθενών με βρογχικό άσθμα αποδόθηκε αποκλειστικά στο μικρό δείγμα (50 Π άτομα). Αναφορικά με τη συνύπαρξη της OSA με την παχυσαρκία, τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν τις υπόλοιπες βιβλιογραφικές αναφορές, στις οποίες οι Π ασθενείς εμφανίζουν υψηλά ποσοστά OSA.

Στα αποτελέσματα των δημογραφικών στοιχείων δεν προέκυψε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας των 50 Π και της ομάδας των 50 μη Π ασθενών όσον αφορά το κάπνισμα ( $p = 0,671$ ) ή την υπέρταση ( $p = 0,833$ ). Σχετικά με το κάπνισμα το αποτέλεσμα της μελέτης αποδεικνύει ότι πρόκειται για μια λάθος συμπεριφορά, της οποίας τα αίτια δε σχετίζονται με την ύπαρξη ή μη υπερβολικού βάρους σώματος αλλά θα πρέπει να αναζητηθούν στο πλαίσιο άλλων κοινωνικών και ψυχολογικών παραγόντων. Η παχυσαρκία συσχετίζεται με την υπέρταση και η παρουσία του συγκεκριμένου αποτελέσματος μεταξύ των δύο ομάδων πιθανών να οφείλεται στο μικρό δείγμα ασθενών καθώς και στη μεγαλύτερη ηλικία των μη παχύσαρκων ασθενών.

### 8.5.2 Αποτελέσματα Βρογχόσπασμου

Από το σύνολο των 100 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη 6 ασθενείς παρουσίασαν βρογχόσπασμο. Τα αποτελέσματα (πίνακας 8.2) ανάδειξαν υψηλή συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου (6 από 50, 12%) στους Π ασθενείς, η οποία υπήρξε σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου στους μη Π ασθενείς (0 από 50, 0%). Η σημαντικά στατιστική διαφορά επιβεβαιώθηκε με την ακριβή δοκιμασία του Fisher (6/50 έναντι 0/50,  $p = 0,027$ ). Αυτοί οι 6 Π ασθενείς στη συνέχεια αναλύθηκαν ως ξεχωριστή υποομάδα.

	Μη Παχύσαρκοι	Παχύσαρκοι
<b>Σύνολο Ασθενών</b>	50	50
<b>Ασθενής με Βρογχόσπασμο</b>	0	6
<b>Ποσοστό %</b>	0%	12%

**Πίνακας 8.2:** Αποτελέσματα Βρογχόσπασμου.

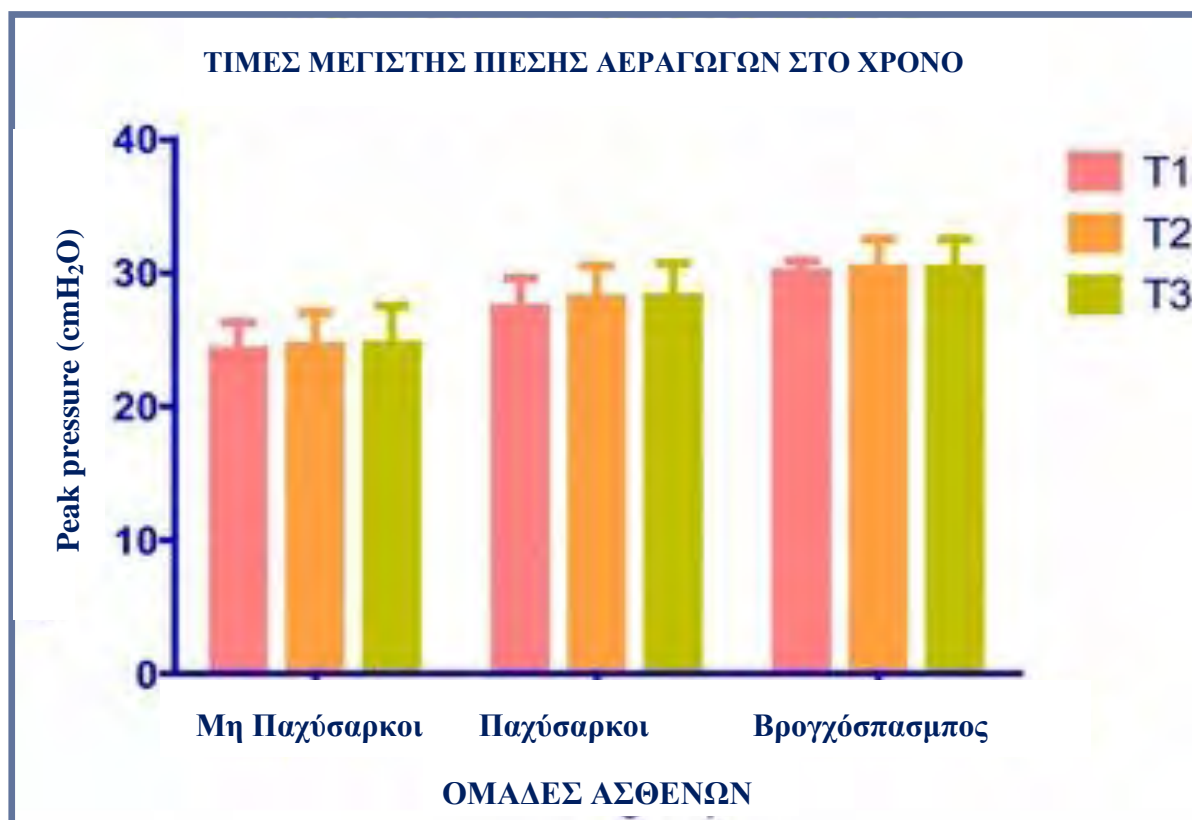
Η τυποποίηση του βρογχόσπασμου πραγματοποιήθηκε με την ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, τη μέτρηση των πιέσεων των αεραγωγών και την ύπαρξη διαταραχής στην ανταλλαγή των αερίων με τη συνεχή λήψη αερίων αρτηριακού αίματος.

Σε όλες τις περιπτώσεις, ο βρογχόσπασμος ανιχνεύθηκε αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και διήρκησε τουλάχιστον μέχρι την ώρα της τρίτης μέτρησης (T3) ή μέχρι το τέλος της χειρουργικής επέμβασης.

Η ύπαρξη του εκπνευστικού συριγμού, με την χρήση του στηθοσκοπίου, επιβεβαιώθηκε και στους 6 Π ασθενείς που παρουσίασαν βρογχόσπασμο. Ο εκπνευστικός συριγμός, παρά τη χορήγηση φαρμακευτικής θεραπείας, διήρκησε σε όλες τις περιπτώσεις ως την αφύπνιση των ασθενών. Οι τιμές που αφορούν τη μέγιστη πίεση (peak pressure), τη PaCO<sub>2</sub> και τη PaO<sub>2</sub> σε χρόνους δειγματοληψίας T1, T2 και T3 από μη παχύσαρκους ασθενείς έναντι των Π ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο και έναντι της υποομάδας των Π ασθενών με βρογχόσπασμο παρουσιάζονται στα σχεδιαγράμματα 8.1, 8.2 και 8.3 αντίστοιχα. Στο σχεδιάγραμμα 8.4 εμφανίζεται η διαφορά της μέγιστης πίεσης με την πίεση οροπεδίου μεταξύ της υποομάδας των 6 Π ασθενών με βρογχόσπασμο και όλων των άλλων 94 ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο.

Όσον αφορά τη μέγιστη πίεση των αεραγωγών η σύγκριση μεταξύ των ομάδων ανάδειξε σταδιακή αύξηση των τιμών υποδηλώνοντας ότι η μέγιστη πίεση στους Π ασθενείς είναι υψηλότερη σε σχέση με τους μη Π ασθενείς. Επιπλέον, η μέγιστη πίεση των αεραγωγών ήταν σημαντικά υψηλότερη σε Π ασθενείς με βρογχόσπασμο έναντι των Π ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο (Σχεδιάγραμμα 8.1). Οι μετρήσεις της PaCO<sub>2</sub> έδειξαν ότι ο αερισμός ήταν καλύτερος στους μη παχύσαρκους ασθενείς. Οι υψηλές τιμές της PaCO<sub>2</sub> στους Π ασθενείς χωρίς βρογχόσπασμο ανάδειξαν τον υποαερισμό της συγκεκριμένης ομάδας, ενώ στους Π ασθενείς με βρογχόσπασμο καταγράφηκαν ακόμη υψηλότερες τιμές PaCO<sub>2</sub>, οι οποίες ήταν το αποτέλεσμα της έντονης διαταραχής στην ανταλλαγή των αερίων κατά τη διάρκεια του βρογχόσπασμου (Σχεδιάγραμμα 8.2). Οι τιμές της PaO<sub>2</sub> έδειξαν παρόμοιο πρότυπο, ενώ η τιμή της PaO<sub>2</sub> στο χρονικό σημείο T3 ανυψώθηκε, λόγω της αύξησης της FiO<sub>2</sub> από το 50% στο 100% (Σχεδιάγραμμα 8.3).

### 8.5.3 Αποτελέσματα Μέγιστων Πιέσεων (Peak Pressure)

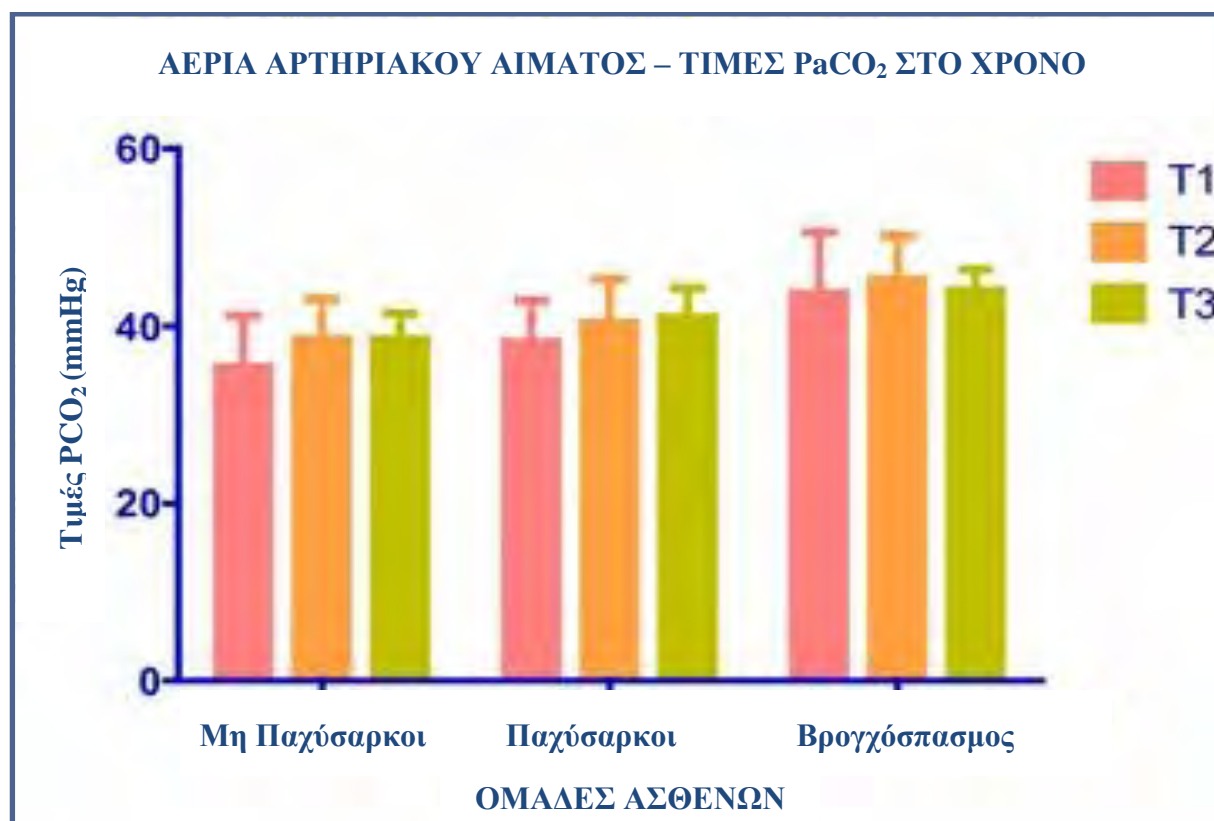


**Σχεδιάγραμμα 8.1:** Τιμές μέγιστης πίεσης αεραγωγών (Μέση τιμή, SD) με την πάροδο του χρόνου σε μη παχύσαρκους ασθενείς έναντι παχύσαρκων ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο έναντι παχύσαρκων ασθενών με βρογχόσπασμο.

Οι συγκρίσεις μεταξύ των τριών ομάδων έδειξαν σημαντικά ( $p = 0,000$ ) υψηλότερες μέγιστες πιέσεις στους αεραγωγούς των Π ασθενών συγκριτικά με τους μη Π και ακόμη υψηλότερες μέγιστες πιέσεις αεραγωγών στους Π ασθενείς με βρογχόσπασμο ( $p = 0,01$ ) σε σύγκριση με τους Π ασθενείς χωρίς βρογχόσπασμο σε όλα τα χρονικά σημεία (T1, T2, T3). Εντός των ομάδων οι συγκρίσεις δεν εμφάνισαν σημαντικές μεταβολές ως προς τις μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών με την πάροδο του χρόνου ( $p = 0,08$ ).

Τα αποτελέσματα των μέγιστων πιέσεων μεταξύ της ομάδας των 50 Π ασθενών και της ομάδας των 50 μη Π επιβεβαίωσαν ότι οι Π ασθενείς παρουσιάζουν ένα είδος χρόνιας διαταραχής στη λειτουργία του αναπνευστικού, λόγω της υπεραντιδραστικότητας των ΛΜΙ. Η παρουσία υψηλότερων μέγιστων πιέσεων στην ομάδα των 6 Π ασθενών με βρογχόσπασμο σε σύγκριση με τους υπόλοιπους 44 Π ασθενείς χωρίς βρογχόσπασμο επιβεβαίωσε τον σπασμό των ΛΜΙ των βρόγχων και τον περιορισμό των αεραγωγών.

#### 8.5.4 Αποτελέσματα μετρήσεων της PaCO<sub>2</sub>



**Σχεδιάγραμμα 8.2:** Τιμές PaCO<sub>2</sub> στα αέρια του αρτηριακού αίματος (μέση τιμή, SD) σε μη-παχύσαρκους ασθενείς έναντι των παχύσαρκων ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο και έναντι των παχύσαρκων ασθενών με βρογχόσπασμο στην πάροδο του χρόνου.

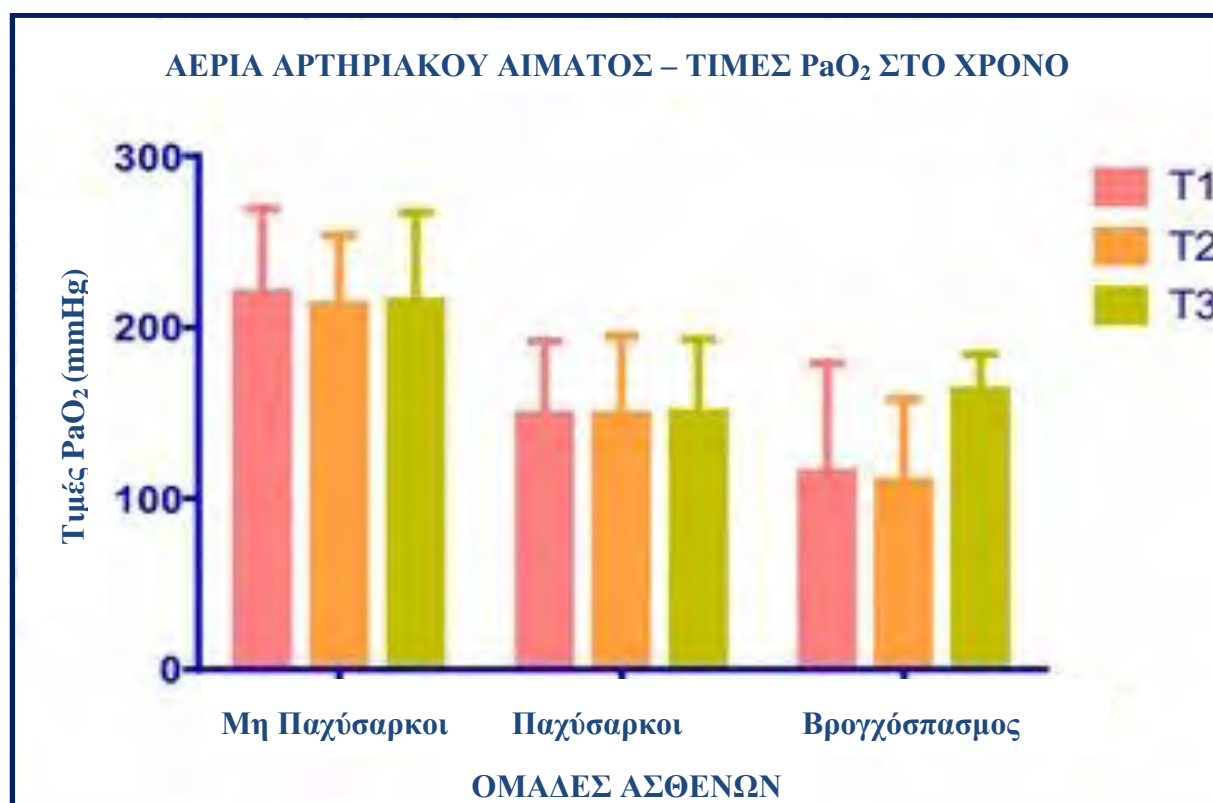
Μεταξύ των ομάδων οι συγκρίσεις ανέδειξαν τιμές PaCO<sub>2</sub> υψηλότερες ( $p = 0,005$ ) στους Π σε σύγκριση με τους μη Π ασθενείς, και τιμές PaCO<sub>2</sub> σημαντικά υψηλότερες ( $p = 0,012$ ) σε Π ασθενείς με βρογχόσπασμο σε σύγκριση με τους Π ασθενείς χωρίς βρογχόσπασμο σε όλα τα χρονικά σημεία. Οι συγκρίσεις εντός των ομάδων ανάδειξαν τιμές PaCO<sub>2</sub> με σημαντικές μεταβολές ( $p = 0,015$ ) στην πάροδο του χρόνου.

Τα αποτελέσματα των τιμών της PaCO<sub>2</sub>, μεταξύ της ομάδας των Π και της ομάδας των μη Π ασθενών, ανάδειξαν τον υποαερισμό των Π ασθενών σε σχέση με τους νορμοβαρείς. Οι υψηλές τιμές της PaCO<sub>2</sub> σε συνδυασμό με τις υψηλές μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών, οι

οποίες ανευρέθηκαν στην ομάδα των 50 Π ασθενών, είναι σύμφωνες και επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα δημοσιευμένων επιστημονικών ερευνών που κάνουν αναφορά στον μόνιμο υποαερισμό των Π ασθενών, λόγω των ανατομικών διαφορών του θωρακικού κλωβού και της ελάττωσης της λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων.

Η παρουσία υψηλότερων τιμών PaCO<sub>2</sub> στην ομάδα των 6 Π ασθενών με βρογχόσπασμο σε σύγκριση με την ομάδα των 44 Π ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο ήταν αναμενόμενη στα πλαίσια της βρογχοσυστολής και της έντονης διαταραχής στην ανταλλαγή των αερίων, η οποία συντελείται στη διάρκεια του βρογχόσπασμου. Από την καταγραφή υψηλών τιμών PaCO<sub>2</sub> ως στην τελική μέτρηση T3 στην ομάδα των 6 Π ασθενών αποδεικνύεται έμμεσα η χρονική διάρκεια του βρογχόσπασμου.

### 8.5.5 Αποτελέσματα μετρήσεων της PaO<sub>2</sub>

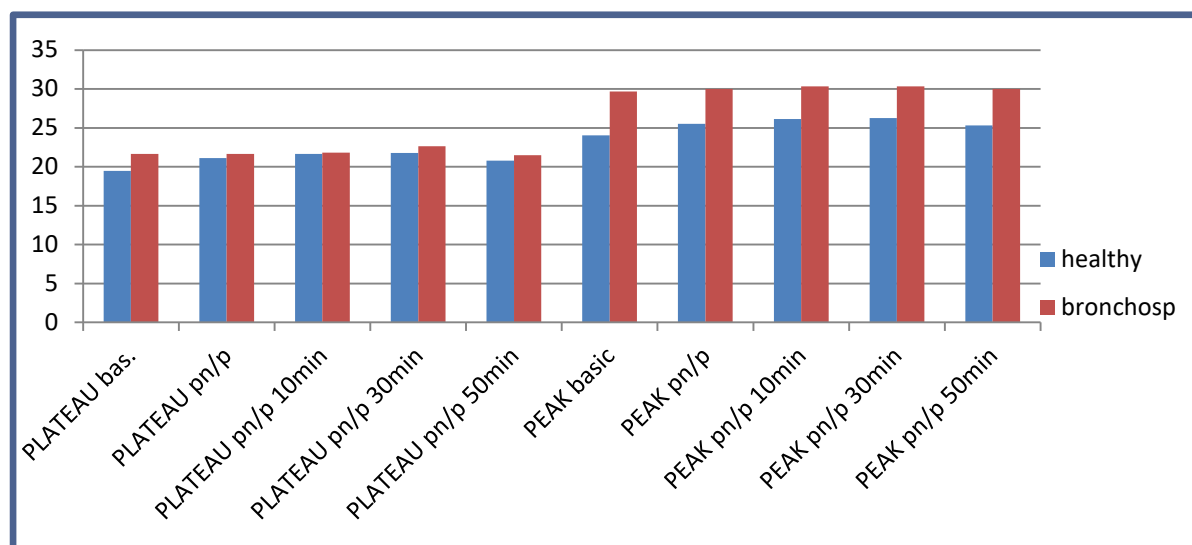


**Σχεδιάγραμμα 8.3:** Τιμές PaO<sub>2</sub> στα αέρια του αρτηριακού αίματος (μέση τιμή, SD) σε μη-παχύσαρκους ασθενείς έναντι των παχύσαρκων ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο και έναντι των παχύσαρκων ασθενών με βρογχόσπασμο στην πάροδο του χρόνου.

Οι τιμές της PaO<sub>2</sub> έδειξαν παρόμοιο πρότυπο με αυτές της PaCO<sub>2</sub>, με σταδιακή πτώση μεταξύ των τριών εξεταζομένων ομάδων που υπονοούν ότι ο υποαερισμός και ο περιορισμός των αεραγωγών, λόγω σύσπασης των ΛΜΙ των βρόγχων οδηγούν βαθμιαία σε αποκορεσμό του αρτηριακού αίματος.

Όπως ήταν αναμενόμενο οι τιμές της PaO<sub>2</sub> στην ομάδα των 6 Π ασθενών με βρογχόσπασμο ανάδειξαν την έντονη υποξαιμία. Ωστόσο, στην τελευταία τιμή η PaO<sub>2</sub> ανυψώθηκε (χρόνος δειγματοληψίας T3, 16 3± 21mmHg), επειδή ο αναισθησιολόγος αύξησε την FiO<sub>2</sub> από το 50% στο 100% σε μια άμεση προσπάθεια να αντιμετωπίσει την υποξαιμία, όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο.

### 8.5.6 Αποτελέσματα Μέγιστων Πίεσεων (Peak Pressure) και Πίεσεων Οροπεδίου (Plateau Pressure)



**Σχεδιάγραμμα 8.4:** Οι μέγιστες πιέσεις (Peak pressure) και οι πιέσεις οροπεδίου (Plateau pressure) σε διαφορετικές χρονικές περιόδους κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Σύγκριση των τιμών μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν βρογχόσπασμο και όλων των υπολοίπων (Χρονικοί περίοδοι: Peak/Plateau basic: Αμέσως μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, Peak/Plateau pn/p: μετά την έναρξη του πνευμοπεριτοναίου, Peak/Plateau pn/p 10min: στα 10 λεπτά από το πνευμοπεριτόναιο, Peak/Plateau pn/p 30min: στα 30 λεπτά από το πνευμοπεριτόναιο και Peak/Plateau pn/p 50min: στα 50 λεπτά από το πνευμοπεριτόναιο).

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους Π ασθενείς με βρογχόσπασμο η αύξηση των μέγιστων πιέσεων δεν ακολουθήθηκε από την ανάλογη αύξηση των πιέσεων οροπεδίου. Η μεγαλύτερη αύξηση της μέγιστης πίεσης σε σύγκριση με την αύξηση της πίεσης οροπεδίου είχε σαν αποτέλεσμα να διαμορφωθεί μια διαφορά >5cmH<sub>2</sub>O μεταξύ των δύο πιέσεων, η οποία εκδηλώθηκε από την αρχική μέτρηση (Peak/Plateau basic) και διήρκησε σε όλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Το παραπάνω αποτέλεσμα τεκμηρίωσε ότι η αύξηση των πιέσεων οφείλονταν στον σπασμό των ΛΜΙ των αεραγωγών (ενδοθωρακική αιτία) και όχι σε κάποια άλλη ενδοκυψελιδική αιτία (πνευμοθώρακα, οξύ πνευμονικό οίδημα κ.α).

### 8.5.7 Δύσκολη Διασωλήνωση και Βρογχόσπασμος

Στην προσπάθεια μας να αναζητήσουμε τα αίτια του βρογχόσπασμου, επειδή υπάρχοντα στοιχεία συσχετίζουν τον βρογχόσπασμο με τη δύσκολη διασωλήνωση και τους διάφορους χειρισμούς που πραγματοποιούνται από τον αναισθησιολόγο κατά την «εξασφάλιση» του αεραγωγού, προχωρήσαμε σε μια αναδρομική ανάλυση των δεδομένων τα οποία ελήφθησαν προοπτικά από την ομάδα των 50 Π ασθενών.

Από τους 50 Π ασθενείς, αναφορικά με τη δύσκολη ή αδύνατη διασωλήνωση τα στοιχεία ανάδειξαν τα εξής:

- (α) 3 Π βρέθηκαν να έχουν βαθμό ΙΙΙ (Δύσκολη λαρυγγοσκόπηση – Δύσκολη διασωλήνωση),
- (β) 13 Π βρέθηκαν να έχουν βαθμό ΙΙ (Δύσκολη λαρυγγοσκόπηση – εύκολη διασωλήνωση),
- (γ) 34 Π βρέθηκαν να έχουν βαθμό Ι (Εύκολη λαρυγγοσκόπηση – εύκολη διασωλήνωση).

Στην ομάδα των 50 Π ασθενών δεν υπήρξε αδύνατη διασωλήνωση και δε χρειάστηκε να κληθεί δεύτερος αναισθησιολόγος.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, η πιθανότητα μιας δύσκολης διασωλήνωσης διερευνήθηκε προεγχειρητικά με την καταγραφή της κλίμακας Mallampati, της κλίμακας Cormack Lehane καθώς και με την καταμέτρηση της κινητικότητας της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΑΜΣΣ), της γένειο-θυρεοειδικής απόστασης και τέλος της ικανότητας ανοίγματος του στόματος. Η καταγραφή των ανατομικών προγνωστικών δεικτών, του βρογχόσπασμου και η συσχέτιση τους με τη δύσκολη διασωλήνωση (πίνακας 8.3) έγινε χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis U test σε συνδυασμό με το Mann-Whitney test (πίνακας 8.4), διότι, εφόσον υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά, έπρεπε να γνωρίζουμε σε ποιο ακριβώς ζεύγος ήταν. Οι διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές όταν  $p < 0,05$ . Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS, version 22.

Τα αποτελέσματα δεν ανάδειξαν σημαντικές διαφορές ( $p = 0,08$ ) σχετικά με τα 3 ζεύγη της δύσκολης διασωλήνωσης και τις κατανομές τους στις 2 ομάδες βρογχόσπασμου. Η ανάλυση των ανατομικών προγνωστικών παραγόντων έδειξε ότι πλην της κινητικότητας της ΑΜΣΣ ( $p < 0,790$ ), όλοι οι υπόλοιποι ανατομικοί δείκτες είχαν συσχέτιση με τον αυξημένο βαθμό δυσκολίας κατά τη διασωλήνωση. Όλοι οι προγνωστικοί παράγοντες για τον βαθμό δυσκολίας κατά τη διασωλήνωση είχαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ζευγών 1 και 2, ενώ μόνο οι παράγοντες Cormack Lehane και άνοιγμα στόματος είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ζευγών 1 και 3. Τέλος, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ζευγών 2 και 3. Επειδή δεν υπήρξε αδύνατη διασωλήνωση, ο βαθμός IV παραλείφθηκε, δίνοντας τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα 8.4.

Kruskal-Wallis H test						
Βρογχόσπασμος (2 ομάδες) (0,1)	Διασωλήνωση (3 ζεύγη -3 ομάδες)	Mallampati	άνοιγμα στόματος	γένειο- θυρεοειδική απόσταση	Cormack Lehane	κινητικότητα ΑΜΣΣ
0,08	Significance (2-tailed)	0,003	0,003	0,004	0,000	0,790

**Πίνακας 8.3:** Αποτελέσματα που ελήφθησαν χρησιμοποιώντας το Kruskal-Wallis H test για να διαπιστωθεί εάν οι κατανομές διασωλήνωσης ήταν οι ίδιες (null hypothesis [NH]) όσον αφορά τον βρογχόσπασμο και εάν οι κατανομές των άλλων παραγόντων, όπως κλίμακα Mallampati, η κλίμακα Cormack Lehane, το άνοιγμα στόματος, η γένειο-θυρεοειδική απόσταση καθώς και η κινητικότητα της ΑΜΣΣ ήταν παρόμοια (NH) όσον αφορά τη διασωλήνωση.

Mann-Whitney U test				
Διασωλήνωση (ομάδες 1-3)	Mallampati (1-4)	Cormack Lehane (1-4)	γένειο-θυρεοειδική απ. (1,2)	άνοιγμα στόματος (1,2)
1 vs. 2	0.001	0.000	0.001	0.005
1 vs. 3	0.723	0.003	0.512	0.001
2 vs. 3	0.049	0.444	0.262	0.390

**Πίνακας 8.4:** Συσχέτιση των ανατομικών παραγόντων με τις διαφορετικές ομάδες δύσκολης διασωλήνωσης ( βαθμοί I-III).



## 8.6 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο βρογχόσπασμος ο οποίος εκδηλώνεται κατά την περιεγχειρητική περίοδο αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή, η οποία προκαλεί αύξηση της θνητότητας της γενικής αναισθησίας. Η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και διαφοροδιάγνωση καθώς και η άμεση αντιμετώπιση της συγκεκριμένης επιπλοκής αποτελεί ένα κυρίαρχο ιατρικό ζήτημα.

Η κλινική μας παρατήρηση σχετικά με το ότι οι Π ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις βαριατρικής χειρουργικής εμφανίζουν μεγαλύτερη συχνότητα βρογχόσπασμου σε σύγκριση με τους μη Π ασθενείς, επιβεβαιώθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματα ανάδειξαν υψηλή συχνότητα εκδήλωσης βρογχόσπασμου (6 από 50, 12%) στους Π ασθενείς, η οποία υπήρξε σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου στους μη Π (0 από 50, 0%,  $p = 0,027$ ).

Δεν υπάρχει σαφής κατανόηση, γιατί η συχνότητα εμφάνισης του βρογχόσπασμου ήταν υψηλότερη στους Π ασθενείς. Αν και σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο εντοπισμός του βρογχόσπασμου, κατά τον σχεδιασμό της ελήφθη μέριμνα, ώστε να υπάρξει η όσο το δυνατό μεγαλύτερη καταγραφή στοιχείων τόσο κατά την προεγχειρητική όσο και κατά τη διεγχειρητική περίοδο, τα οποία στη συνέχεια θα μπορούσαν να μας βοηθήσουν να ανιχνεύσουμε και κυρίως να κατανοήσουμε τα αίτια πρόκλησης του. Αναφορικά με τα αίτια πρόκλησης του βρογχόσπασμου η έρευνα μας στράφηκε προς διάφορες κατευθύνσεις.

Σε διάφορες δημοσιευμένες μελέτες γίνεται αναφορά ότι η δύσκολη διασωλήνωση αποτελεί ανεξάρτητο αίτιο ή συσχετίζεται με την εμφάνιση του βρογχόσπασμου κατά την εισαγωγή στην αναισθησία [269]. Σύμφωνα με τους ερευνητές οι χειρισμοί τους οποίους επιτελεί ο αναισθησιολόγος για την «εξασφάλιση» του αεραγωγού σε μια δύσκολη ενδοτραχειακή διασωλήνωση (επανειλημμένες λαρυγγοσκοπήσεις ή αναρροφήσεις, η χρήση διαφόρων βοηθητικών μέσων όπως το gum—elastic bougie ή το εύκαμπτο ινοοπτικό βρογχοσκόπιο κ.α) αποτελούν ικανό «μηχανικό» ερέθισμα το οποίο δύναται να προκαλέσει τον σπασμό των ΛΜΙ των βρόγχων και των βρογχιολίων, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση του βρογχόσπασμου. Επίσης, υπάρχουν μελέτες οι οποίες αναφέρουν ότι ακόμη και η απλή ενδοτραχειακή διασωλήνωση οδηγεί συχνά σε βρογχοσυστολή και αύξηση των πιέσεων του αναπνευστικού συστήματος, η οποία δύναται να αντιστραφεί με τη χορήγηση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών [270].

Η αρχική μας σκέψη ήταν ότι στους Π ασθενείς η πιθανότητα ο αναισθησιολόγος να έρθει αντιμέτωπος με μία δύσκολη διασωλήνωση είναι αυξημένη και για τον λόγο αυτόν κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο πρέπει να γίνεται όσο τον δυνατόν πληρέστερη καταγραφή όλων των ανατομικών προγνωστικών στοιχείων. Ο στόχος ήταν να προβλεφθούν όλα τα αναγκαία μέτρα προς αποφυγή περιττών χειρισμών κατά τη διασωλήνωση, οι οποίοι θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένα «μηχανικό» ερέθισμα για την εμφάνιση βρογχόσπασμου. Στην κλινική πράξη, η συλλογή όλων αυτών των ανατομικών παραγόντων υπήρξε καταλυτικό στοιχείο στην αντιμετώπιση του δύσκολου αεραγωγού, το οποίο μας βοήθησε στο να επιτελέσουμε όσο το δυνατό λιγότερους χειρισμούς στη διάρκεια της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Η ανάλυση των στοιχείων ανάδειξε ότι όλοι οι προγνωστικοί ανατομικοί δείκτες συσχετίζονται με τη δυσκολία κατά τη διασωλήνωση πλην της κινητικότητας της ΑΜΣΣ ( $P < 0,790$ ). Παρά το αποτέλεσμα, λόγω της έως τώρα κλινικής μας εμπειρίας, θεωρούμε ότι η κινητικότητα της ΑΜΣΣ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διασωλήνωση και ότι το πιθανότερο είναι ότι για το αποτέλεσμα αυτό ευθύνεται, αφενός το μικρό δείγμα ασθενών, αφετέρου ότι η μέση ηλικία των συμμετεχόντων στην έρευνα ήταν τα 41 έτη και άρα επρόκειτο για άτομα χωρίς γηριατρικά προβλήματα, δηλαδή κυφοσκολιώσεις ή διάφορες άλλες αγγυλοποιητικές παραμορφώσεις που συμβαίνουν σε ηλικιωμένους. Οι υπόλοιποι ανατομικοί παράγοντες είχαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ζευγών 1 και 2, ενώ μόνο οι παράγοντες Cormack

Lehane και άνοιγμα στόματος είχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ζευγών 1 και 3. Τα αποτελέσματα της έρευνας καταδεικνύουν ότι σταδιακά η πλήρης καταγραφή όλων των ανατομικών προγνωστικών παραγόντων θα έπρεπε να καθιερωθεί, τουλάχιστον σε όλους τους Π ασθενείς για τους οποίους μεσολαβεί αρκετός χρόνος έως την πραγματοποίηση της χειρουργικής επέμβασης.

Στο ερώτημα εάν η δύσκολη διασωλήνωση συνδυάζεται με το αυξημένο ποσοστό εμφάνισης βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν ανάδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βρογχόσπασμου και του βαθμού δυσκολίας της διασωλήνωσης. Η τιμή  $p = 0,08$ , η οποία σχετίστηκε με τα 3 διαφορετικά ζεύγη της δύσκολης διασωλήνωσης και τις κατανομές τους στις 2 ομάδες βρογχόσπασμου, δεν έδειξε σημαντική στατιστική διαφορά ( $p < 0,05$ ) η οποία να επιβεβαιώνει ότι η δύσκολη διασωλήνωση συνδέεται άμεσα με τον βρογχόσπασμο. Συγκεκριμένα, κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων από τους 50 Π ασθενείς, οι 3 Π ασθενείς βρέθηκαν να έχουν δυσκολία στη διασωλήνωση της τραχείας, 13 Π ασθενείς βρέθηκαν να έχουν δυσκολία στη λαρυγγοσκόπηση και 34 Π ασθενείς είχαν εύκολη διασωλήνωση. Το γεγονός ότι και οι 6 Π ασθενείς που παρουσίασαν βρογχόσπασμο ανήκαν στην ομάδα των 34 Π ασθενών με εύκολη διασωλήνωση (ομάδα I), υποδηλώνει ότι η διασωλήνωση, ως πράξη, ανεξάρτητα από τον βαθμό δυσκολίας και τους χειρισμούς που είναι αναγκαίοι για την εξασφάλιση του αεραγωγού, στους ασθενείς που πάσχουν από ΝΠ, δύναται να προκαλέσει βρογχόσπασμο σε υψηλό ποσοστό. Πιθανότατα στους Π ασθενείς, λόγω της υπεραντιδραστικότητας των ΛΜΙ στο αναπνευστικό τους σύστημα, ακόμη και τα κοινά ερεθίσματα είναι ικανά να συντελούν στην πρόκληση του βρογχόσπασμου, γεγονός το οποίο δεν υφίσταται απαραίτητα και στους μη Π ασθενείς των οποίων οι ΛΜΙ των βρόγχων δεν υπόκεινται σε κανένα είδος υπεραντιδραστικότητας και επομένως δεν εμφανίζουν παρόμοια ευαισθησία στα διάφορα ερεθίσματα.

Ένα επιπρόσθετο στοιχείο το οποίο ενισχύει όλα τα παραπάνω προέρχεται από τις κλινικές παρατηρήσεις, τις οποίες καταγράψαμε στα πλαίσια της παρούσας μελέτης. Συγκεκριμένα, σε έναν από τους έξι Π ασθενείς που παρουσίασαν βρογχόσπασμο παρατηρήσαμε ότι η εκδήλωση του έγινε κατά τη διάρκεια της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Η επιβεβαίωση του βρογχόσπασμου, όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο της μελέτης, πραγματοποιήθηκε με την ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, στην οποία ανευρέθηκε ο έντονος συριγμός και με την καταγραφή της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών, η οποία ήταν αυξημένη σε σχέση με τους υπόλοιπους Π ασθενείς χωρίς βρογχόσπασμο, ενώ δε διαπιστώθηκε ανάλογη αύξηση της πίεσης οροπεδίου. Η αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου αρχικά έγινε με την αύξηση της  $FiO_2$  από το 50% στο 100%, ενώ προχωρήσαμε και στην τροποποίηση του αερισμού από volume control σε pressure control για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, με στόχο την αποφυγή της υποξυγοναιμίας και την επίτευξη ικανού αναπνευστικού όγκου. Στη συνέχεια χορηγήθηκε φαρμακευτική αγωγή (SABA και iv κορτικοστεροειδή), η οποία βελτίωσε τον εκπνευστικό συριγμό και σε ένα μικρό βαθμό ελάττωσε τις μέγιστες πιέσεις, αλλά μέχρι και τη στιγμή της αποδιασωλήνωσης του Π ασθενή ο αναπνευστικός συριγμός δεν υποχώρησε πλήρως, παρέμεινε έστω και σε πιο ήπια μορφή. Με την απομάκρυνση του ενδοτραχειακού σωλήνα παρατηρήσαμε ότι εντός ολίγων δευτερολέπτων ο εκπνευστικός συριγμός υποχώρησε πλήρως. Η συγκεκριμένη παρατήρηση μας οδήγησε στο συμπέρασμα, ότι ακόμη και σε μια φυσιολογική διασωλήνωση η ύπαρξη του ενδοτραχειακού σωλήνα στον αεραγωγό των Π ασθενών είναι αρκετή για να προκαλέσει τη διέγερση των ΛΜΙ των βρόγχων και κατά συνέπεια τη συστολή αυτών.

Σε περίπτωση ανίχνευσης βρογχόσπασμου το πρωτόκολλο, στο πλαίσιο αναζήτησης της πιθανής αιτίας πρόκλησης, προέτρεπε τον αναισθησιολόγο να ερευνήσει για την ύπαρξη εξανθημάτων που μπορεί να υποδηλώνουν μια αλλεργική αντίδραση. Η εκδήλωση του βρογχόσπασμου στο πλαίσια μιας γενικευμένης αλλεργικής αντίδρασης, λόγω των διαφορών

φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία χορηγούνται για την εισαγωγή και την διατήρηση της γενικής αναισθησίας, αποτελεί συχνό φαινόμενο. Η οξεία αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, συνήθως, εκδηλώνεται με δερματικά εξανθήματα, έντονο αναπνευστικό συριγμό ή σε σοβαρού τύπου αντιδράσεις ακόμη και με ακροαστική «σιγή» (λόγω της πλήρους απόφραξης των αεραγωγών). Αναφορικά με την αιμοδυναμική εικόνα παρατηρείται σημαντική αύξηση των καρδιακών σφίξεων με έντονη υπόταση, λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής που προκαλεί η έκλυση ισταμίνης. Στη παρούσα μελέτη κανένας από τους 100 συμμετέχοντες ασθενείς που ανήκανε στις δύο ομάδες και ειδικά οι 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο δεν εκδήλωσε ανάλογη κλινική εικόνα. Αν και η απουσία των δερματικών εξανθημάτων δε δύναται να αποκλείσει μια αντίδραση αναφυλαξίας, στην υποομάδα των 6 Π με βρογχόσπασμο δεν εμφανίστηκε κάποια μορφή αιμοδυναμικής αστάθειας. Απεναντίας, παρατηρήθηκε ήπια αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί στην αντανακλαστική ταχυκαρδία κατά τη διάρκεια του βρογχόσπασμου. Η συγκεκριμένη κλινική εικόνα με την απουσία των δερματικών εξανθημάτων σε συνδυασμό με την αιμοδυναμική σταθερότητα μας οδήγησε με ασφάλεια στο συμπέρασμα ότι η πρόκληση του βρογχόσπασμου και στους 6 Π ασθενείς δεν ήταν αλλεργικής αιτιολογίας.

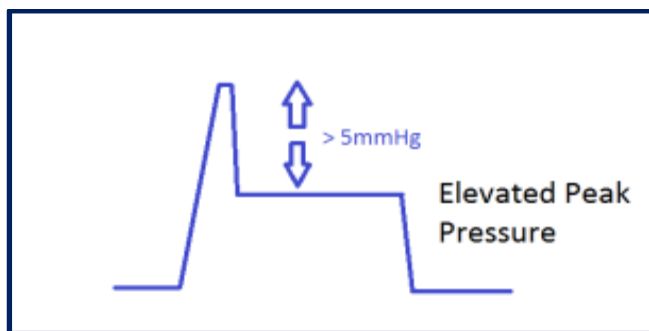
Το βρογχικό άσθμα συνδέεται με την υπεραντιδραστικότητα των ΛΜΙ του αναπνευστικού και με τη παχυσαρκία. Είναι αναμενόμενο ασθενείς με βρογχικό άσθμα, οι οποίοι στο ιατρικό ιστορικό τους έχουν εκδηλώσει και αντιμετωπίσει μια ασθματική κρίση, να είναι πιο επιρρεπείς ως προς την εμφάνιση βρογχόσπασμου στη διάρκεια της εισαγωγής ή της διατήρησης στην αναισθησία, λόγω μιας πληθώρας ερεθισμάτων, όπως είναι η έκλυση ισταμίνης από τα φάρμακα που χορηγούνται στην αναισθησία, ο μηχανικός αερισμός κ.α. Στη παρούσα μελέτη το βρογχικό άσθμα δε συσχετίστηκε με τον βρογχόσπασμο. Το αποτέλεσμα αποδόθηκε στο μικρό δείγμα ασθενών, αφού μόνο 2 από τους 50 Π ασθενείς κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο βρέθηκαν να πάσχουν από βρογχικό άσθμα. Άλλο ένα σημαντικό στοιχείο είναι ότι και οι 2 αυτοί Π ασθενείς ακολουθούσαν μακροχρόνια αγωγή με εισπνεόμενα (B<sub>2</sub>-διεγέρτες μακράς διάρκειας) και ήταν ελεύθεροι συμπτωμάτων για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα (1-2 έτη).

Αναφορικά με το κάπνισμα, όπως και με το βρογχικό άσθμα, στο δείγμα μας δεν υπήρξε συσχετισμός μεταξύ καπνίσματος και βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς. Παρά το γεγονός ότι το κάπνισμα αποτελεί βασικό αίτιο πρόκλησης βρογχόσπασμου (αναδιαμόρφωση των αεραγωγών, υπερπαραγωγή βλέννας κ.α), το μικρό μέγεθος δείγματος και η συμμόρφωση όλων των ασθενών με τις προεγχειρητικές οδηγίες σύμφωνα με τις οποίες, όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο, προχώρησαν όλοι σε διακοπή του καπνίσματος τουλάχιστον 2 μήνες πριν την ημερομηνία εκτέλεσης της προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, φαίνεται να υπήρξαν οι βασικοί παράγοντες στη διαμόρφωση του συγκεκριμένου αποτελέσματος. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω η αναζήτηση των αιτιών πρόκλησης του βρογχόσπασμου κατά την εισαγωγή και τη διατήρηση στη γενική αναισθησία πρέπει να πραγματοποιείται υπό το πρίσμα μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης.

Στο πλαίσιο αυτής της πολυπαραγοντικής προσέγγισης άλλο ένα πολύτιμο εργαλείο, το οποίο συμβάλει ουσιαστικά ως προς τον καθορισμό και τον διαχωρισμό της έρευνας για τα πιθανά αίτια του βρογχόσπασμου, αποτελεί η καταγραφή της πίεσης οροπεδίου (peak plateau) και η σύνδεση της με τη μέγιστη πίεση των αεραγωγών (peak pressure) τη στιγμή που τεκμηριώνεται ο βρογχόσπασμος. Η μέτρηση και των δύο πιέσεων κρίθηκε σκόπιμη σε θέματα διαφορικής διάγνωσης σχετικά με την αιτία που προκάλεσε την αύξηση της μέγιστης πίεσης [271]. Για τον σκοπό αυτό, κατά τον μηχανικό αερισμό στο πρωτόκολλο είχε οριστεί ως χρόνος εισπνοής τα 2sec (T<sub>insp</sub>) και η τιμή της T<sub>insp</sub>:T<sub>exp</sub> στο 30%. Με τη ρύθμιση αυτή ο στόχος ήταν στο συγκεκριμένο αυτό χρονικό διάστημα, όπου δεν υπάρχει ροή αερίων

στο αναπνευστικό κύκλωμα, να καταγραφεί με απόλυτη ευκρίνεια η plateau pressure και κυρίως η διαφορά της από την peak pressure. Φυσιολογικά η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο πιέσεων δεν ξεπερνά τα 5cmH<sub>2</sub>O [271]. Όπως έχει ήδη ειπωθεί, η αύξηση της peak pressure είναι το αποτέλεσμα της διαταραχής της ροής του αέρα στους αεραγωγούς. Η αιτία, όμως, μιας υψηλής peak pressure μπορεί να είναι ενδοθωρακική (περιορισμός ή απόφραξη των αεραγωγών) ή ενδοκυψελιδική.

Στην περίπτωση εμφάνισης βρογχόσπασμου η peak pressure αυξάνεται χωρίς να υπάρχει η ανάλογη αύξηση της plateau pressure και η μεταξύ τους διαφορά ανέρχεται σε >5cmH<sub>2</sub>O (εικόνα 8.1).

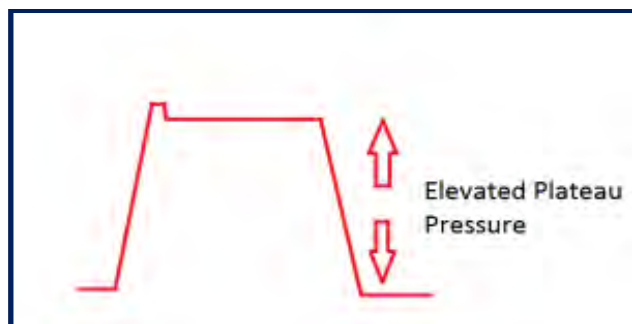


**Εικόνα 8.1:** Η διαφορά μεταξύ peak pressure και plateau pressure (>5mmHg) σε βρογχόσπασμο. Υπο τον Jonathan Downham, Critical Care Practitioner UK 2017.

Στη μελέτη μας, κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού όλων των ασθενών, υπήρξε λεπτομερέστατη καταγραφή και των 2 πιέσεων (peak/plateau pressure) σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα (διάγραμμα 8.4). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και στους 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο η αύξηση της peak pressure δεν ακολουθήθηκε από ανάλογη αύξηση της plateau pressure. Η μεμονωμένη αύξηση της peak pressure μας οδήγησε με ασφάλεια στο συμπέρασμα ότι η αιτία της αύξησης ήταν ενδοθωρακική και εφόσον πραγματοποιούνταν ο αναγκαίος έλεγχος για τον αποκλεισμό των διαφόρων αναστρέψιμων «μηχανικών» αιτιών, όπως η ενδοβρογχική διασωλήνωση ή η απόφραξη του στομίου του ενδοτραχειακού σωλήνα από τις αυξημένες εκκρίσεις, προχωρούσαμε άμεσα στην αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου σύμφωνα με τις οδηγίες του αρχικού πρωτοκόλλου.

Εάν η αύξηση της peak pressure συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση της plateau pressure (εικόνα 8.2), τότε οι μελετητές θα έπρεπε να αποκλείσουν τη διάγνωση του βρογχόσπασμου, λόγω μιας πιθανής ενδοθωρακικής αιτίας και να στραφούν σε άλλα πιθανά ενδοκυψελιδικά αίτια τα οποία συνδέονται με την ταυτόχρονη αύξηση της peak pressure και της plateau pressure, όπως η ύπαρξη πνευμοθώρακα, το οξύ πνευμονικό οίδημα, η πνευμονία καθώς και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Ο έγκαιρος εντοπισμός της ταυτόχρονης ανόδου της peak pressure και της plateau pressure, σε συνδυασμό με τα ευρήματα από την ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος και το ιστορικό του ασθενή αποτελούν πολύτιμα εργαλεία διαφοροδιάγνωσης των αιτιών αύξησης των πνευμονικών πιέσεων, λόγω ενδοκυψελιδικής διαταραχής. Στον πνευμοθώρακα μπορεί να μην υπάρχουν στοιχεία από το ιστορικό του ασθενούς, αλλά εκτός από την καταγραφή της σύστοιχης αύξησης και των δύο πιέσεων στο μηχάνημα αναισθησίας, καθοριστική είναι η ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, με την οποία ανιχνεύεται η χαρακτηριστική ακροαστική σιγή (συνήθως ετερόπλευρη). Στα άλλα δύο νοσήματα τη πνευμονία και το ARDS η αύξηση και των δύο πιέσεων είναι αναμενόμενη, η διάγνωση συνήθως προϋπάρχει ενώ τα κλινικά ευρήματα από την ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος είναι ανάλογα της μορφής και της βαρύτητας της υποκείμενης νόσου. Στο οξύ πνευμονικό οίδημα, το οποίο εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, το ιστορικό προηγούμενης καρδιοαγγειακής

νόσου μπορεί να συμβάλλει έμμεσα ως προς τη διαφοροδιάγνωση των αιτιών πρόκλησης της ταυτόχρονης αύξησης των πιέσεων στους αεραγωγούς. Η οριστική διάγνωση τίθεται, ειδικά σε ασθενείς χωρίς καρδιοαγγειακή νόσο από το ιστορικό τους, με την ακρόαση των υγρών ρόγγων από το πνευμονικό παρέγχυμα, την ύπαρξη αφθωδών εκκρίσεων στις βρογχικές αναρροφήσεις που επιτελεί ο αναισθησιολόγος και την ακτινογραφία θώρακος, εάν δύναται να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.



**Εικόνα 8.1:** Η ταυτόχρονη άνοδος της peak και plateau pressure (>5mmHg) σε ενδοκυψελιδική διαταραχή. Υπο τον Jonathan Downham, Critical Care Practitioner UK 2017.

Η αξία του έγκαιρου εντοπισμού της ταυτόχρονης αύξησης και των δύο πιέσεων στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, σε συνδυασμό με το ιστορικό και την ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος, στη διαφορική διάγνωση και κατά συνέπεια στην ορθή αντιμετώπιση και θεραπεία του ασθενούς στη διάρκεια της διεγχειρητικής περιόδου στη παρούσα μελέτη έχει τεκμηριωθεί.

Πιο συγκεκριμένα, μια ασθενής, η οποία άνηκε στην ομάδα των 50 Π, κατά τη διάρκεια της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης μετά την επίτευξη του πνευμοπεριτοναίου και με την έναρξη των χειρουργικών χειρισμών εμφάνισε ταυτόχρονη άνοδο τόσο της peak pressure, όσο και της plateau pressure. Επρόκειτο για μια Π ασθενή στο ιστορικό της οποίας κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο είχε αναφερθεί αρτηριακή υπέρταση, την οποία αντιμετώπιζε με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής «περιοδικά» (τη στιγμή του προεγχειρητικού ελέγχου στη καταμέτρηση της αρτηριακής πίεσης με περιχειρίδα ανευρέθει ΑΠ =155/95mmHg). Τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο δεν ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή, αλλά αντιμετώπιζε την υπέρταση σε συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό της με συντηρητικά μέτρα (άναλος-άλυπος δίαιτα), ενώ από το υπόλοιπο ιατρικό ιστορικό δεν προέκυψε κάποιο άλλο αξιόλογο στοιχείο (ελεύθερο ιατρικό ιστορικό). Η ασθενής προσήλθε στη χειρουργική αίθουσα με ΑΠ =175/105mmHg, η οποία αποδόθηκε στο άγχος της προεγχειρητικής περιόδου, ενώ ακόμη και μετά τη διασωλήνωση παρέμεινε σε αρκετά υψηλά επίπεδα (ΑΠ =160/100mmHg), παρά την αγγειοδιασταλτική δράση των φαρμάκων της αναισθησίας. Μετά την έναρξη των χειρουργικών χειρισμών παρατηρήθηκε αύξηση της peak pressure από τα 24cmH<sub>2</sub>O στα 31cmH<sub>2</sub>O, με ταυτόχρονη αύξηση της plateau pressure από τα 19cmH<sub>2</sub>O στα 27cmH<sub>2</sub>O, ενώ την ίδια στιγμή στην αιματηρή αρτηριακή πίεση καταγράφηκε τιμή ΑΠ=210/130mmHg. Αρχικά, η πιθανότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου αποκλείστηκε, όταν στην ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος με το στηθοσκόπιο ανευρέθη φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα. Έπειτα, η μεγάλη άνοδος των πιέσεων των αεραγωγών, λόγω της απότομης ανόδου της ΑΠ, αποδόθηκε σε πιθανή ελλιπή αναλγησία. Για τον λόγο αυτό χορηγήθηκε επιπλέον αναλγησία (φαιτανύλη iv και αύξηση της έκχυσης της ρεμφαιτανύλης). Ακόμη και μετά τον συγκεκριμένο χειρισμό η ανθιστάμενη ΑΠ (190/110mmHg) και η παραμονή των πιέσεων στους αεραγωγούς στα ίδια υψηλά επίπεδα μας οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι το πιθανό αίτιο πίσω από την παρούσα κλινική εικόνα ήταν η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση. Η χορήγηση θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της υπερτασικής κρίσης

[catapresan (iv) και nitrolingual (spray sublingual)] επέφερε τάχιιστα την πτώση της ΑΠ (140/80mmHg), ενώ παράλληλα και σε συνεχή αναλογία υπήρξε και η ελάττωση τόσο της peak pressure (από τα 31cmH<sub>2</sub>O στα 22cmH<sub>2</sub>O) όσο και της plateau pressure (από τα 27cmH<sub>2</sub>O στα 17cmH<sub>2</sub>O). Τελικά το μεμονωμένο συμβάν αποδόθηκε στην αρρυθμιστή ΑΠ και σε ένα πιθανό αρχόμενο πνευμονικό οίδημα, εξαιτίας της διαταραχής στην αιμάτωση των κυψελίδων, το οποίο όμως δε δύναται να τεκμηριωθεί μόνο από την καταγραφή των συγκεκριμένων στοιχείων, καθώς η μελέτη δε σχεδιάστηκε για αυτόν τον σκοπό.

Εκτός από την ανάλυση όλων των πιθανών αιτιών πρόκλησης του βρογχόσπασμου αλλά και την ανάγκη για διαφορική διάγνωση στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται αύξηση των πιέσεων στους αεραγωγούς, εξίσου σημαντική είναι η πλήρης κατανόηση της κλινικής εικόνας με την οποία εκδηλώνεται στη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Όπως έχει ήδη καταστεί γνωστό, το κυρίαρχο κλινικό σύμπτωμα του βρογχόσπασμου αποτελεί ο συριγμός κατά την ακρόαση του πνευμονικού παρεγχύματος. Ο αναπνευστικός συριγμός είναι το αποτέλεσμα της διέγερσης και του σπασμού των ΛΜΙ που οδηγεί σε περιορισμό της διαμέτρου των βρόγχων και των βρογχιολίων και κατά συνέπεια σε αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις στη φυσιολογική ροή του αέρα. Η ένταση του αναπνευστικού συριγμού δύναται να ποικίλλει ανάλογα με το μέγεθος της εκάστοτε απόφραξης των αεραγωγών, ενώ στη πλήρη απόφραξη μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και με την απουσία του αναπνευστικού ψιθυρίσματος ή αλλιώς ως ακροαστική «σιγή». Ένα από τα κριτήρια τεκμηρίωσης του βρογχόσπασμου κατά τον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου της παρούσας μελέτης ήταν και η επιβεβαίωση του συριγμού με την ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος των πνευμόνων. Πέρα όμως από την απλή επιβεβαίωση της ύπαρξης του αναπνευστικού συριγμού, στο πλαίσιο της μελέτης πραγματοποιήθηκε και μια πιο λεπτομερή καταγραφή της έντασης, της διάρκειας καθώς και της ανταπόκρισης του στη προβλεπόμενη φαρμακευτική αγωγή. Συγκεκριμένα, και στους 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο με το στηθοσκόπιο πραγματοποιήθηκε η ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, κατά την οποία επιβεβαιώθηκε ο εκπνευστικός συριγμός. Η εικόνα, όμως, όσο αφορά την ένταση, τη χρονική διάρκεια καθώς και την ανταπόκριση του στη φαρμακευτική αγωγή παρουσίασε έντονη μεταβλητότητα.

Στους 3 από τους 6 Π ασθενείς που εμφάνισαν βρογχόσπασμο η ένταση του αναπνευστικού συριγμού χαρακτηρίστηκε από ήπια ως μετρίου βαθμού. Οι 2 Π ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη φαρμακευτική θεραπεία και η ένταση του συριγμού ελαττώθηκε αλλά παρέμεινε, έστω και ήπιος, έως και μετά την αφύπνιση, ενώ υποχώρησε πλήρως περίπου 10min μετά την παραμονή τους στην αίθουσα μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Ο 3<sup>ος</sup> Π ασθενής αυτής της υποομάδας δεν έδειξε να ανταποκρίνεται αισθητά στη φαρμακευτική αγωγή, αλλά ο αναπνευστικός συριγμός υποχώρησε αυτομάτως μετά την αποδιασωλήνωση εντός της χειρουργικής αίθουσας και εξήλθε στο χώρο της μετεγχειρητικής παρακολούθησης χωρίς κανένα σύμπτωμα από το αναπνευστικό σύστημα.

Σε 2 από τους 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο ο συριγμός χαρακτηρίστηκε μετρίου προς σοβαρό βαθμό, ενώ η ανταπόκρισή του ενός εκ' των δύο Π ασθενών στη φαρμακευτική θεραπεία υπήρξε «φτωχή» (δεν υπήρξε σημαντική υποχώρηση του συριγμού). Χρονικά ο συριγμός παρέμεινε σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης και υποχώρησε πλήρως 1 ώρα μετά, κατά τη διάρκεια της παραμονής του στο χώρο της ανάνηψης. Ο άλλος Π ασθενής έδειξε να ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή, η ένταση του συριγμού μειώθηκε αισθητά και υποχώρησε πλήρως 20min πριν την αφύπνιση του.

Ο έκτος Π ασθενής με βρογχόσπασμο εμφάνισε σοβαρού βαθμού συριγμό, ο οποίος αρχικά εκδηλώθηκε με ακροαστική «σιγή» από την περιφέρεια των πνευμόνων και έντονο συριγμό περίξ των δύο πυλών του πνευμονικού παρεγχύματος, ενώ χαρακτηριστική υπήρξε η

παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων βλέννας. Στη συνέχεια, επειδή ο ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στη χορήγηση των εισπνεόμενων SABA καθώς και στην *in* χορήγηση κορτικοστεροειδών, χρειάστηκε να χορηγηθεί *in* επινεφρίνη. Με τη χορήγηση επινεφρίνης υπήρξε ουσιαστική ανταπόκριση με την επανεμφάνιση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος στη περιφέρεια του πνευμονικού παρεγχύματος και τη σημαντική ελάττωση του συριγμού *πέριξ* των πυλών. Ο συγκεκριμένος ασθενής χρειάστηκε να παραμείνει 5 ώρες στο χώρο της μετεγχειρητικής ανάνηψης έως ότου να υπάρξει η πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω χαρακτηριστικά θα μπορούσαμε να διατυπώσουμε την άποψη, ότι η ένταση του αναπνευστικού συριγμού είναι ανάλογη του βαθμού της απόφραξης των αεραγωγών, λόγω του σπασμού των ΛΜΙ των πνευμόνων (ειδικά εάν συνοδεύεται και από αυξημένες εκκρίσεις), αλλά η ανταπόκριση του στη φαρμακευτική θεραπεία και η διάρκεια του δύναται να ποικίλλει. Παρατηρήσαμε ότι οι δύο Π ασθενείς, οι οποίοι εκδήλωσαν ήπιο έως μέτριας βαρύτητας συριγμό, να μην εμφανίζουν την αναμενόμενη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και η διάρκεια του να παρατείνεται έως και μετά τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης, ενώ ο άλλος Π ασθενής ο οποίος είχε μετρίου προς σοβαρό βαθμό αναπνευστικό συριγμό να ανταποκρίνεται καλύτερα (σε σχέση με τους δύο προηγούμενους) στη φαρμακευτική αγωγή και να καθίσταται ελεύθερος συμπτωμάτων ουσιαστικά ακόμη και πριν τη λήξη της βριατρικής χειρουργικής επέμβασης. Η παρατήρηση αυτή μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων (αναπνευστικός συριγμός, παραγωγή βλέννας) και η ανταπόκριση έκαστου ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή, είναι πιθανό να μη συσχετίζονται σε τόσο μεγάλο βαθμό με το μέγεθος της απόφραξης των αεραγωγών (τελικό αποτέλεσμα της υπεραντιδραστικότητας των πνευμόνων) όσο με την αιτία που προκάλεσε τον σπασμό καθώς και με βαθμό της υπερευαισθησίας των ΛΜΙ στα διάφορα ερεθίσματα. Ειδικά, στον 3<sup>ο</sup> Π ασθενή με ήπιο προς μετρίου βαθμού αναπνευστικό συριγμό, ο οποίος μάλιστα δεν έδειξε να ανταποκρίνεται αισθητά στη φαρμακευτική αγωγή, η αυτόματη υποχώρηση του συριγμού μετά την απομάκρυνση του ενδοτραχειακού σωλήνα μας καθοδήγησε στην επιβεβαίωση της συγκεκριμένης παρατήρησης.

Το κλινικό αυτό στοιχείο της παράτασης του αναπνευστικού συριγμού, λόγω του σπασμού των ΛΜΙ των βρόγχων καθ' όλη τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, επιβεβαιώθηκε και από την καταμέτρηση της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών των Π (σχεδιάγραμμα 8.1). Οι πληροφορίες οι οποίες αντλήθηκαν από την καταμέτρηση των μέγιστων πιέσεων των αεραγωγών στα προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, τα οποία προέβλεπε το πρωτόκολλο της μελέτης, είχαν ως αποτέλεσμα τη διεξαγωγή ποικίλων συμπερασμάτων. Η σύγκριση των μέγιστων πιέσεων των αεραγωγών μεταξύ των δύο ομάδων, δηλαδή της ομάδας των 50 μη παχύσαρκων ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση στη κοιλιακή χώρα (χολοκυστεκτομή ή αποκατάσταση βουβωνοκήλης) και της ομάδας των 50 Π ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή πραγματοποιήθηκε κάτω ακριβώς από τις ίδιες συνθήκες άσκησης πίεσης του πνευμοπεριτοναίου, οι οποίες ήταν 12-14mmHg, ώστε να μην υπάρξει η πιθανότητα να δημιουργηθεί απόκλιση τιμών στη μέτρηση της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών, η οποία θα μπορούσε να αποδοθεί στη διαφορά της ενδοκοιλιακής πίεσης. Ακόμη ένα στοιχείο, το οποίο εξασφάλισε ότι δε θα υπάρξει «ψευδής» απόκλιση τιμών, ήταν ο καθορισμός του ίδιου αναπνευστικού όγκου (6 ml/kg με βάση το IBW ανά ασθενή) τόσο στην ομάδα των 50 μη παχύσαρκων ασθενών όσο και στην ομάδα των 50 Π ασθενών. Παρόλα αυτά μεταξύ των δύο ομάδων οι μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών (σχεδιάγραμμα 8.1) εμφάνισαν απόκλιση, η οποία δεν μπορούσε να αποδοθεί στην ύπαρξη κάποιας παθολογικής αιτίας. Τα αποτελέσματα ανάδειξαν αυξημένες τιμές μέγιστων πιέσεων στους αεραγωγούς των Π ασθενών κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς. Σημαντικό ρόλο όσον αφορά τη διαμόρφωση του συγκεκριμένου αποτελέσματος φαίνεται ότι διαδραματίζουν οι ανατομικές

διαφορές που εμφανίζει ο θωρακικός κλωβός των Π ασθενών σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς, λόγω της αυξημένης εναπόθεσης του λιπώδη ιστού τόσο στο θώρακα όσο και στην κοιλία. Η δυσκαμψία του θωρακικού τοιχώματος, λόγω αύξησης του σωματικού βάρους και η άνοδος του διαφράγματος, λόγω αύξησης του σπλαχνικού λίπους, έχουν ως αποτέλεσμα τη μη ικανοποιητική διάταση και συνεπώς τη δημιουργία υψηλών αντιστάσεων από την πλευρά του θωρακικού τοιχώματος. Οι μηχανικές πιέσεις, οι οποίες ασκούνται στον θωρακικό κλωβό, οδηγούν στη μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC). Η μείωση του εύρους των αεραγωγών οδηγεί στην αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων. Το τελικό αποτέλεσμα όλων των παραπάνω διαταραχών, κατά τον μηχανικό αερισμό στη διάρκεια χορήγησης γενικής αναισθησίας, εκφράζεται με την παρουσία αυξημένων μέγιστων πιέσεων στους αεραγωγούς των Π ασθενών σε σύγκριση με τους μη Π ασθενείς για την επίτευξη του ίδιου αναπνευστικού όγκου (Vt). Η σύγκριση των μέγιστων πιέσεων των αεραγωγών μεταξύ της ομάδας των 44 Π χωρίς βρογχόσπασμο με την υποομάδα των 6 Π ασθενών που εμφάνισαν βρογχόσπασμο (διάγραμμα 8.1), όπως ήταν αναμενόμενο, ανάδειξε υψηλότερες τιμές μέγιστης πίεσης των αεραγωγών στην υποομάδα των 6 ασθενών με βρογχόσπασμο. Η αύξηση της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών οφείλεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στην περιορισμένη διάμετρο των αεραγωγών, λόγω του σπασμού των ΛΜΠ των βρόγχων και των βρογχιολίων.

Η καταγραφή της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών σύμφωνα με τις ενδείξεις του αναισθησιολογικού μηχανήματος, μαζί με τη καταγραφή της πίεσης οροπεδίου (διαφορική διάγνωση), αποτέλεσε ένα από στοιχείο ταυτοποίησης του βρογχόσπασμου στους 6 Π ασθενείς. Όμως, εκτός από την τεκμηρίωση του βρογχόσπασμου, η καταγραφή της μέγιστης πίεσης σε συνδυασμό με τη πίεση οροπεδίου στους αεραγωγούς αυτών των 6 Π ασθενών και η σύγκριση των πιέσεων αυτών με τις ανάλογες πιέσεις όλων των υπόλοιπων 94 ασθενών (παχύσαρκων και μη) μας έδωσε μια πλήρη εικόνα όσον αφορά την ώρα έναρξης και τη χρονική διάρκεια της συγκεκριμένης κλινικής οντότητας. Για τον ακριβή εντοπισμό της έναρξης του βρογχόσπασμου έγινε χρήση και των επιπλέον στοιχείων καταγραφής των δύο αυτών πιέσεων των αεραγωγών, τα οποία είχαν περισυλλογή κατά τη διενέργεια της έρευνας (διάγραμμα 8.4). Αν και χρησιμοποιήθηκαν δύο επιπλέον μετρήσεις (η πίεσεις αμέσως μετά τη διασωλήνωση και οι πιέσεις αμέσως μετά την επίτευξη του πνευμοπεριτοναίου) η καταγραφή της στιγμής έναρξης του βρογχόσπασμου δεν κατέστη εφικτή. Και οι 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο εμφάνισαν αυξημένες τιμές μέγιστης πίεσης στους αεραγωγούς από την πρώτη κιόλας μέτρηση, δηλαδή αμέσως μετά τη διασωλήνωση. Επίσης, οι πιέσεις οροπεδίου των Π ασθενών με βρογχόσπασμο εμφάνισαν αύξηση σε σύγκριση με τους υπολοίπους, η οποία όμως δεν υπήρξε ανάλογη αυτής της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών, με αποτέλεσμα η μεταξύ τους διαφορά να είναι  $>5\text{cmH}_2\text{O}$ . Ο συνδυασμός αυτών των δύο αποτελεσμάτων επιβεβαίωσε τον βρογχόσπασμο, ο οποίος όμως είχε συντελεστεί νωρίτερα πριν την έναρξη του μηχανικού αερισμού πιθανότατα λίγο πριν ή κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης του ενδοτραχειακού σωλήνα. Αναφορικά με τη χρονική διάρκεια του βρογχόσπασμου, όπως γίνεται αντιληπτό από την καταγραφή τους (σχεδιάγραμμα 8.4), οι υψηλές πιέσεις στους αεραγωγούς των 6 Π ασθενών με βρογχόσπασμο διήρκεσαν μέχρι και την τελευταία μέτρηση, δηλαδή ως το τέλος της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης. Η απεικόνιση των υψηλών μέγιστων πιέσεων στους αεραγωγούς και των 6 Π ασθενών επιβεβαίωσε ουσιαστικά την κλινική μας παρατήρηση από την ακρόαση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, στο οποίο ο συριγμός ανεξάρτητα από το βαθμό της έντασης του διήρκεσε τις περισσότερες φορές ακόμη και μετά τη λήξη της χειρουργικής επέμβασης.

Η χορήγηση γενικής αναισθησίας στους Π ασθενείς αποτελεί αληθινή πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Η διατήρηση της ομοιοστασίας και η επίτευξη του ιδανικού μηχανικού αερισμού για την αντιμετώπιση του υποαερισμού που εμφανίζουν οι Π ασθενείς καθίσταται



ακόμη πιο δύσκολη, όταν η χειρουργική επέμβαση πραγματοποιείται λαπαροσκοπικά. Η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης με τη διενέργεια που πνευμοπεριτοναίου από τον χειρουργό έχει ως αποτέλεσμα την επιπλέον ανύψωση του διαφράγματος. Η αναπνευστική λειτουργία και η δυνατότητα των πνευμόνων να ανταποκριθούν στις απότομες μεταβολές της αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης, λόγω της ανόδου του διαφράγματος μετά την εμφύσηση του CO<sub>2</sub> στην περιτοναϊκή κοιλότητα, είναι περιορισμένες. Η άσκηση του πνευμοπεριτοναίου προκαλεί την ελάττωση της ευενδοτότητας (compliance) του θωρακικού κλωβού περίπου 30-50% και την πτώση της FRC λόγω μετατόπισης του διαφράγματος, ενώ στον φυσιολογικό νεκρό χώρο, όταν η ενδοκοιλιακή πίεση είναι <14mmHg, δεν παρατηρείται καμία αλλαγή. Αυτές οι μεταβολές καθίστανται πιο έντονες σε ασθενείς με προϋπάρχον αναπνευστικό νόσημα ή σε ασθενείς κατηγορίας ASA II/III. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ανάπτυξη ατελεκτασιών και η διαταραχή στη σχέση αερισμού αιμάτωσης (V/Q). Σε συνθήκες γενικής αναισθησίας παρατηρείται αύξηση των τιμών της PaCO<sub>2</sub>, η οποία αποδίδεται στην απορρόφηση του CO<sub>2</sub> από την περιτοναϊκή κοιλότητα (κύρια αιτία) και στις διαταραχές V/Q. Στους II ασθενείς, λόγω της προϋπάρχουσας αναπνευστικής διαταραχής, η αύξηση της PaCO<sub>2</sub> μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερη του αναμενόμενου, παρά την τροποποίηση του μηχανικού αερισμού. Η ήπια υπερκαπνία (ETCO<sub>2</sub> 40mmHg) με στόχο την αποφυγή υψηλών πιέσεων είναι επιτρεπτή. Αν και οι τιμές του ETCO<sub>2</sub> αποτελούν τον οδηγό για τον καθορισμό του κατά λεπτό αερισμού, η διαφορά μεταξύ του ETCO<sub>2</sub> και της PaCO<sub>2</sub> κατά τη διάρκεια της επέμβασης δύναται να μεταβάλλεται με αποτέλεσμα το ETCO<sub>2</sub> να μην αντικατοπτρίζει την πραγματική τιμή της PaCO<sub>2</sub>, ειδικά σε II ασθενείς με τα προϋπάρχοντα προβλήματα του αναπνευστικού. Για τον λόγο αυτόν, οι τιμές του ETCO<sub>2</sub> στην παρούσα μελέτη δε θεωρήθηκαν αξιόπιστες και υπήρξε συνεχής λήψη αερίων αρτηριακού αίματος. Η συνεχής καταγραφή της PaCO<sub>2</sub> σε τακτά χρονικά διαστήματα μας βοήθησε στον σωστό προσδιορισμό του κατά λεπτό αερισμού, ειδικά στους 6 II ασθενείς με βρογχόσπασμο, όπου χρειάστηκε να τροποποιήσουμε τον μηχανικό αερισμό (αερισμός με το χέρι ή αλλαγή από volume control σε pressure control) για να αντιμετωπίσουμε την έντονη υπερκαπνία με ταυτόχρονη επίτευξη χαμηλών πιέσεων. Αν και η τοποθέτηση του αρτηριακού καθετήρα πραγματοποιείται κυρίως για την αιμοδυναμική παρακολούθηση, στη μελέτη μας η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση της PaCO<sub>2</sub>, λόγω του υποαερισμού που παρουσίασαν και οι 50 II ασθενείς μας οδήγησε στο συμπέρασμα, ότι δε θα πρέπει να διενεργούνται βαριατρικές επεμβάσεις χωρίς πρώτα να έχει εξασφαλιστεί η αρτηριακή γραμμή, ώστε να είναι εφικτή η άμεση λήψη αερίων αρτηριακού αίματος. Στο πλαίσιο της παχυσαρκίας και των επιπτώσεων της στην παθοφυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος, εκτός από την παρακολούθηση της PaCO<sub>2</sub>, με τη συνεχή λήψη των αερίων αρτηριακού αίματος καθίσταται δυνατή και η παρακολούθηση της υποξυγοναιμίας (↓ PaO<sub>2</sub>) που παρουσιάζουν οι II ασθενείς. Η αποφυγή της υποξυγοναιμίας για τον αναισθησιολόγο αποτελεί δύσκολο έργο, το οποίο επιφορτίζεται ακόμη περισσότερο με την εμφάνιση του βρογχόσπασμου.

Στις διάφορες μελέτες, στις οποίες γίνεται αναφορά για την εμφάνιση του βρογχόσπασμου κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας (οι οποίες αφορούν κυρίως τον γενικό πληθυσμό) η υποξυγοναιμία, ο αποκορεσμός του O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα (↓PaO<sub>2</sub>) και η άνοδος της PaCO<sub>2</sub> περιγράφονται μόνο ως γενικοί όροι, χωρίς να δίνονται άλλα σαφή στοιχεία τα οποία θα μας επέτρεπαν να σχηματίσουμε μια ολοκληρωμένη εικόνα. Για να γίνει αυτό εφικτό, δηλαδή να γίνει η ακριβής καταγραφή της ειδικής εικόνας του βρογχόσπασμου, θεωρήσαμε ότι οι τιμές του ETCO<sub>2</sub> τις οποίες καταγράφει το μηχάνημα της αναισθησίας καθώς και οι ενδείξεις της SpO<sub>2</sub> από το παλμικό οξύμετρο πρέπει να επιβεβαιωθούν με τις ανάλογες τιμές της PaCO<sub>2</sub> και της PaO<sub>2</sub> με τη λήψη αερίων αρτηριακού αίματος. Η δειγματοληψία του αρτηριακού αίματος στα ίδια χρονικά διαστήματα με την καταμέτρηση των πιέσεων στους αεραγωγούς και η ανάλυση των αποτελεσμάτων τους μεταξύ των ομάδων, μας οδήγησε σε

πολύτιμα συμπεράσματα. Αναφορικά με τη PaCO<sub>2</sub> (σχεδιάγραμμα 8.2) η ανάλυση ανέδειξε υψηλότερες τιμές PaCO<sub>2</sub> στην ομάδα των Π ασθενών σε σχέση με την ομάδα των μη παχύσαρκων. Επίσης, στις δύο αυτές ομάδες οι τιμές της PaO<sub>2</sub> (σχεδιάγραμμα 8.3) βρέθηκαν να είναι χαμηλότερες στην ομάδα των Π σε σύγκριση με την ομάδα των μη Π ασθενών. Τα συγκεκριμένα ευρήματα, σε συνδυασμό με τις υψηλότερες μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών, οι οποίες καταγράφηκαν στους Π, καταδεικνύουν ότι η κατηγορία αυτή των ασθενών υπόκειται σε μια μόνιμη διαταραχή της λειτουργίας του αναπνευστικού συστήματος με κύρια χαρακτηριστικά τον υποαερισμό και τον περιορισμό των αεραγωγών.

Η εκδήλωση του βρογχόσπασμου στους 6 Π ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα, όπως ήταν αναμενόμενο, την περαιτέρω διαταραχή τόσο της PaCO<sub>2</sub> όσο και της PaO<sub>2</sub>. Η σύγκριση των τιμών της PaCO<sub>2</sub> μεταξύ της ομάδας των 6 Π με βρογχόσπασμο και των υπολοίπων Π ασθενών ανέδειξε υψηλότερες τιμές PaCO<sub>2</sub> σε όλη την πάροδο του χρόνου. Η άνοδος της PaCO<sub>2</sub> ταυτίστηκε με τα υπόλοιπα ευρήματα τη στιγμή του βρογχόσπασμου, όπως η άνοδος της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών και η παραμονή του αναπνευστικού συριγμού. Οι τιμές της PaO<sub>2</sub> τη στιγμή της εκδήλωσης του βρογχόσπασμου και το αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα ανάδειξαν τον έντονο αποκορεσμό του O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα. Η καταγραφή υψηλών τιμών PaO<sub>2</sub>, στους 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο, στην τελευταία (T3) μέτρηση (σχεδιάγραμμα 8.3) δεν οφειλόταν στη βελτίωση της εικόνας του βρογχόσπασμου αλλά στην αύξηση της FiO<sub>2</sub> από το 50% στο 100% σε συνδυασμό με την τροποποίηση του μηχανικού αερισμού, όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου και τη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασθενούς. Εκτός όμως από την καταγραφή των αερίων αξιοσημείωτη είναι και η κλινική παρατήρηση για την ταχύτητα με την οποία επέρχεται ο αποκορεσμός του O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα των Π ασθενών που εκδηλώνουν βρογχόσπασμο, η οποία γίνεται άμεσα αντιληπτή από την έντονη κυάνωση του δέρματος μέσα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στον ήδη προϋπάρχον υποαερισμό τον οποίο εμφανίζουν οι Π ασθενείς. Το κυρίαρχο μέτρο για την αντιμετώπιση της απειλητικής για την ζωή του Π ασθενούς υποξυγοναιμίας υπήρξε η άμεση αύξηση της FiO<sub>2</sub> στο 100%, ενώ η τροποποίηση του αερισμού έδειξε ότι για να αποδώσει χρειάζεται και το ανάλογο χρονικό διάστημα.

Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις συνθέτουν την ειδική εικόνα του βρογχόσπασμου, η οποία αν και στηρίζεται στους τρεις άξονες που είναι ο αναπνευστικός συριγμός, η αύξηση της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών και η υποξυγοναιμία, δύναται να παρουσιάζει επιμέρους διαφορές ως προς την συχνότητα και τη βαρύτητα με την οποία εκδηλώνεται, αναλόγως την αιτία πρόκλησης και το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα του ασθενούς.

Από αυτούς τους δύο παράγοντες, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η αιτία πρόκλησης του βρογχόσπασμου αποτελεί κοινό στοιχείο και για τις δύο ομάδες ασθενών (Π και μη Π), το οποίο δύναται να συσχετιστεί με την βαρύτητα της κλινικής εικόνας αλλά δε φαίνεται να επηρεάσει τη συχνότητα εμφάνισης του βρογχόσπασμου. Στη παρούσα μελέτη, τόσο οι Π όσο και οι μη Π ασθενείς υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπικές χειρουργικές επεμβάσεις και τους χορηγήθηκε αναισθησία κάτω από τις ίδιες ακριβώς συνθήκες. Στη συγκεκριμένη μελέτη με εξαίρεση την εμφάνιση του βρογχόσπασμου σε έναν από τους έξι Π ασθενείς, ο οποίος εκδηλώθηκε στη διάρκεια της διασωλήνωσης και υποχώρησε άμεσα με την αφαίρεση του ενδοτραχειακού σωλήνα και για το λόγο αυτό αποδόθηκε στην παρουσία του, δεν κατέστη εφικτή η καταγραφή κάποιου άλλου εμφανούς αιτίου. Η διασωλήνωση, όμως, του συγκεκριμένου Π ασθενή καθώς και των υπολοίπων 5 Π ασθενών, δεν εμφάνισε κάποιο βαθμό δυσκολίας με αποτέλεσμα να αποκλείσουμε τα πιθανά «μηχανικά» αίτια, τα οποία στο πλαίσιο των χειρισμών που πραγματοποιούνται στον ανώτερο αεραγωγό με στόχο την εξασφάλιση του αεραγωγού θα μπορούσαν να αποτελέσουν ερέθισμα για την αντίδραση των ΛΜΙ των αεραγωγών. Επίσης, κανένας από τους 6 Π ασθενείς με βρογχόσπασμο δεν

παρουσίασε κάποιο σύμπτωμα πιθανής αλλεργικής αντίδρασης, ώστε να αποδοθεί ο βρογχόσπασμος σε κάποιο αλλεργικό αίτιο (π.χ το latex στον τραχειοσωλήνα). Όλα τα παραπάνω στοιχεία, αναφορικά με τα αίτια, μας οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι για την αυξημένη συχνότητα του βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς ευθύνεται η παθοφυσιολογία του αναπνευστικού τους συστήματος.

Η υπεραντιδραστικότητα των ΛΜΙ των αεραγωγών στους Π ασθενείς διαδραματίζει τον κυρίαρχο ρόλο στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης βρογχόσπασμου. Στο πλαίσιο της παχυσαρκίας οι αυξημένες κυτοκίνες ορού, οι χημειοκίνες καθώς και τα παράγωγα των λιποκυττάρων, όπως είναι η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη αποτελούν δυνητικούς παράγοντες που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε χρόνια ευαισθητοποίηση των ΛΜΙ του αναπνευστικού συστήματος, μεταβάλλοντας έτσι τη λειτουργία των βρογχικών λείων μυών και προωθώντας τη στένωση των αεραγωγών. Οι αυξημένες μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών, οι υψηλές τιμές PaCO<sub>2</sub> και οι ελαττωμένες τιμές PaO<sub>2</sub> που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας στην ομάδα των Π ασθενών που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκοπική βαριατρική χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με την ομάδα των μη Π ασθενών δείχνουν ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση "προ-βρογχόσπασμου" και συνεπώς είναι επιρρεπείς στο να εμφανίσουν βρογχόσπασμο. Αυτή η κατάσταση «προ-βρογχόσπασμου» θα μπορούσε να είναι συνέπεια της χρόνιας φλεγμονής των πνευμόνων. Άλλοι πιθανοί παράγοντες, οι οποίοι φαίνεται ότι διαδραματίζουν ενεργό ρόλο στην αυξημένη συχνότητα του βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς, είναι οι ανατομικές διαφορές στο θωρακικό κλωβό, λόγω της αυξημένης εναπόθεσης λιπώδους ιστού στο θωρακικό τοίχωμα και τα σπλάχνα καθώς και το διευρυμένο πνευμονικό αγγειακό σύστημα, λόγω της αυξημένης καρδιακής παροχής στο πλαίσιο της υπερογκαιμίας που παρατηρείται στην παχυσαρκία. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη τη διαχείριση του αναπνευστικού συστήματος του Π ασθενή από τον αναισθησιολόγο κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού.

Εν κατακλείδι η εκδήλωση βρογχόσπασμου στη διάρκεια της γενικής αναισθησίας αποτελεί μια σοβαρότατη επιπλοκή, η οποία προκαλεί την αύξηση της θνητότητας. Η χορήγηση γενικής αναισθησίας και η διατήρηση της ομοιοστασίας κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, στον Π ασθενή, παρουσιάζει μεγάλο βαθμό δυσκολίας για τον αναισθησιολόγο, λόγω των μεταβολών στον θωρακικό κλωβό που οφείλονται στην αύξηση του λιπώδους ιστού στο θωρακικό τοίχωμα και την κοιλιακή χώρα, με αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική ανταλλαγή των αερίων και την εμφάνιση διαταραχών στην ανταλλαγή των αερίων τύπου V/Q. Η παραπάνω εικόνα εμπλέκεται περισσότερο με την παρουσία του βρογχόσπασμου στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Ο προϋπάρχων υποαερισμός επιδεινώνεται (↑ PaCO<sub>2</sub>), ενώ ο αποκορεσμός (↓ PaO<sub>2</sub>) του αρτηριακού αίματος συντελείται τάχιστα, με αποτέλεσμα να τίθεται σε άμεσο κίνδυνο η ασφάλεια του Π ασθενή. Οι υψηλές μέγιστες πιέσεις που εμφανίζουν οι Π ασθενείς κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, λόγω της ευαισθησίας των ΛΜΙ, με την εμφάνιση του βρογχόσπασμου αυξάνονται περισσότερο. Ο σπασμός των ΛΜΙ σε ορισμένες περιπτώσεις προκαλεί την πλήρη απόφραξη των αεραγωγών και καθιστά αδύνατη όχι μόνο την ανταλλαγή αερίων (υποξυγοναιμία) αλλά ακόμη και τη θεραπευτική παρέμβαση από τον αναισθησιολόγο.

Η αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου ιδιαίτερα στους Π ασθενείς αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Η πιθανότητα να βρεθεί αντιμετώπος με τις σοβαρές επιπλοκές, οι οποίες εμφανίζονται στο πλαίσιο του βρογχόσπασμου, λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης του στους Π ασθενείς, είναι μεγάλη. Η πρόληψη και ο έγκαιρος εντοπισμός του βρογχόσπασμου από τον αναισθησιολόγο απαιτεί μεγάλη κλινική εμπειρία, ενώ η άμεση αντιμετώπιση του προϋποθέτει υψηλό δείκτη ετοιμότητας.

## 8.7 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εμφάνιση του βρογχόσπασμου στη διάρκεια της περιεγχειρητικής περιόδου είναι ένα σημαντικό ζήτημα αναφορικά με τους Π ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση. Η συχνότητα εκδήλωσης του βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τους νορμοβαρείς. Δεδομένου ότι η τυποποίηση της διάγνωσης του βρογχόσπασμου βασίζεται στις μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών και των αερίων του αίματος, η συχνή καταγραφή των βασικών τιμών στη διάρκεια της επέμβασης κρίνεται απαραίτητη. Λόγω της αυξημένης ευερεθιστότητας των ΛΜΙ, οι Π ασθενείς είναι πιθανό να βρίσκονται σε κατάσταση «προ-βρογχόσπασμου», με τιμές μέγιστης πίεσης των αεραγωγών κάπου μεταξύ των τιμών που παρατηρούνται σε μη Π ασθενείς και των τιμών που παρατηρούνται σε Π ασθενείς με βρογχόσπασμο. Επίσης, οι Π ασθενείς φαίνεται να εμφανίζουν μόνιμο υποαερισμό με τιμές PaCO<sub>2</sub> υψηλότερες από αυτές των μη Π καθώς και υποξυγοναιμία με τιμές PaO<sub>2</sub> χαμηλότερες από τους νορμοβαρείς. Στους Π ασθενείς ο αποκορεσμός του O<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα στη διάρκεια του βρογχόσπασμου συντελείται τάχιστα. Η αντιμετώπιση του διεγχειρητικού βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς προϋποθέτει έναν υψηλό δείκτη ετοιμότητας και μεγάλη κλινική εμπειρία από τον αναισθησιολόγο.

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν την αρχική μας υποψία για τη συχνή εμφάνιση του βρογχόσπασμου στους Π ασθενείς που υποβάλλονται σε βαριατρική λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους μη Π ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε άλλου είδους λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Στο πλαίσιο της μελέτης μας καταγράφηκε η ειδική εικόνα του βρογχόσπασμου στη διάρκεια του χειρουργείου. Όμως, χρειάζονται περισσότερες μελέτες σε έναν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του βρογχόσπασμου και η επίδρασή του στη μετεγχειρητική αναπνευστική λειτουργία καθώς και η έκβαση του σε Π ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση.

## 8.8 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

## ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών. Η συχνότητα των παχύσαρκων ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε βαριατρικές χειρουργικές επεμβάσεις για απώλεια σωματικού βάρους έχει αυξηθεί. Ωστόσο, για τη συχνότητα εκδήλωσης βρογχόσπασμου σε παχύσαρκους ασθενείς στη διάρκεια της βαριατρικής χειρουργικής επέμβασης δεν υπάρχουν αρκετά επιστημονικά δεδομένα. Ειδικά, η εικόνα και η ακριβής συχνότητα εκδήλωσης του βρογχόσπασμου δεν αναφέρονται, χωρίς βέβαια να μπορεί να αποκλειστούν, δεδομένου ότι οι παραπάνω μελέτες δεν ήταν σχεδιασμένες για τον ακριβή εντοπισμό τους

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Στα πλαίσια της έρευνας πραγματοποιήθηκε μία προοπτική μελέτη παρατήρησης στην οποία η συλλογή των δεδομένων έγινε από μια ομάδα 50 ασθενών με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 35\text{kg/m}^2$  (ομάδα παρατήρησης) που έπασχαν από νοσογόνο παχυσαρκία και υποβλήθηκαν σε επέμβαση εκλεκτικής λαπαροσκοπικής γαστρεκτομής και από άλλη ομάδα 50 ασθενών με  $\Delta\text{ΜΣ} \leq 35\text{kg/m}^2$  (ομάδα ελέγχου) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε άλλου είδους λαπαροσκοπικές επεμβάσεις. Η συλλογή των στοιχείων έγινε σε χρονική διάρκεια 2 ετών. Ο βρογχόσπασμος ανιχνεύθηκε κλινικά με ακρόαση και επιβεβαιώθηκε με τη μέτρηση της μέγιστης πίεσης των αεραγωγών κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού. Τα αέρια αρτηριακού αίματος μετρήθηκαν σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα διεγχειρητικά. Οι μεταβλητές των ομάδων συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το Chi square ή Fisher's exact test, ανάλογα με την περίπτωση. Επαναλαμβανόμενα μέτρα γενικού γραμμικού μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση στατιστικών διαφορών μεταξύ των ομάδων, αλλά και εντός των ομάδων, σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Οι παρατηρούμενες διαφορές θεωρήθηκαν σημαντικές όταν  $P < 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συχνότητα του βρογχόσπασμου ήταν υψηλότερη στους παχύσαρκους σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς ( $p = 0,027$ ). Οι μέγιστες πιέσεις των αεραγωγών και τα αέρια του αρτηριακού αίματος εμφάνισαν σημαντικές διαφορές, όταν συγκρίθηκαν μη παχύσαρκοι ασθενείς έναντι παχύσαρκων ασθενών χωρίς βρογχόσπασμο έναντι παχύσαρκων ασθενών με βρογχόσπασμο. Ο υποαερισμός που οδήγησε σε σταδιακή αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  σημειώθηκε και στις δύο ομάδες παχύσαρκων ασθενών κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η εκδήλωση του βρογχόσπασμου εμφανίζει υψηλότερη συχνότητα στους παχύσαρκους ασθενείς σε σύγκριση με τους μη παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση. Οι πιέσεις των αεραγωγών και οι τιμές των αερίων αίματος σε παχύσαρκους ασθενείς είναι ανάμεσα στις τιμές των μη παχύσαρκων ασθενών και τις τιμές των παχύσαρκων ασθενών με βρογχόσπασμο. Το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με μια κατάσταση όπου οι λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων δεν είναι πλήρως χαλαρές. Η περαιτέρω διερεύνηση της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χειρουργική είναι σημαντική για τη βελτίωση της περιεγχειρητικής φροντίδας και την ασφαλή χορήγηση αναισθησίας.

## ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ

Αεραγωγός, Βαριατρική χειρουργική, Βρογχόσπασμος, Παχυσαρκία, Υποξυγοναιμία, Επιπλοκές, Λαπαροσκοπική χειρουργική.

## ABSTRACT

## BACKGROUND:

Existing scientific data suggest that obesity correlates with airway hyperreactivity. The incidence of obese patients undergoing bariatric surgery for weight loss has increased. However, for the incidence of bronchospasm in obese patients during bariatric surgery there is not enough scientific data. In particular, the picture and exact incidence of bronchoconstriction is not mentioned, although of course it can not be excluded, since the above studies were not designed to accurately locate them.

## METHODS:

A prospective observational study was conducted in the context of a collection of data from a group of 50 patients with BMI  $\geq 35\text{kg/m}^2$  (observation group) suffering from obesity and subjected to selective laparoscopic gastrectomy, and another group of 50 patients with BMI  $\leq 35\text{kg/m}^2$  (control group) who underwent other laparoscopic procedures. Data collection took place over 2 years. Bronchospasm was clinically detected by listening and confirmed by measuring the maximum airway pressure during mechanical ventilation. Arterial blood gases were measured at pre-determined intervals intraoperatively. Group variables were compared using Chi square or Fisher's exact test, as appropriate. Recurring general linear model measures were used to detect statistical differences between groups but also within groups at different time points. Observed differences were considered significant when  $p < 0.05$ .

## RESULTS:

The incidence of bronchospasm was higher in obese compared to non-obese patients ( $p = 0.027$ ). Maximum airway pressures and arterial blood gases showed significant differences when compared to non-obese patients versus obese patients without bronchospasm versus obese patients with bronchospasm. Sub-ventilation that led to a gradual increase in PaCO<sub>2</sub> occurred in both groups of obese patients during surgery.

## CONCLUSION:

The incidence of bronchospasm is higher in obese patients compared to non-obese patients undergoing selective laparoscopic surgery. Airway pressures and blood gas values in obese patients are among the values of non-obese patients and those of obese patients with bronchospasm. The result suggests that obesity is associated with a condition where the smooth muscle fibers of the bronchi are not completely loose. The further investigation of airways hyperreactivity in obese patients undergoing laparoscopic surgery is important for improving perioperative care and safe anesthesia.

## KEYWORDS:

Airway, Bariatric surgery, Bronchospasm, Obesity, Hypoxia, Complications, Laparoscopic surgery.

## **Βιβλιογραφία**

- [1] **Watcha MF, White PF.** Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*. 1992, 77: 162-184.
- [2] **Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB.** Perioperative management of the obese patient. *Br J Anaesth*. 1993, 70: 349-359.
- [3] **Herrara MF, Lozano-Salazar RR, Gonzalez-Barranco J, Rull JA.** Diseases and problems secondary to massive obesity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999, 11: 63-67.
- [4] **Hofer RE, Kai T, Decker PA, et al.** Obesity as a risk factor for unanticipated admissions after ambulatory surgery. *Mayo Clin Proc*. 2008, 83: 908-913.
- [5] **Duncan PG, Cohen MM, Tweed WA, et al.** The Canadian four-centre study of anaesthetic outcomes: III. Are anaesthetic complications predictable in day surgical practice? *Can J Anaesth*. 1992, 39:440-448.
- [6] **Chung F, Mezei G, Tong D.** Pre-existing medical conditions as predictors of adverse events in day-case surgery. *Br J Anaesth*. 1999, 83: 262-270.
- [7] **Reynold A. Panettieri, Jr., Michael I. Kotlikoff, William T. Gerthoffer, Marc B. Hersenson, Prescott G. Woodruff, Ian P. Hall, and Susan Banks-Schlege.** Airway Smooth Muscle in Bronchial Tone, Inflammation, and Remodeling. Basic Knowledge to Clinical Relevance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008, 177: 248–252.
- [8] **Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al.** Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. *J Appl Physiol*. 1997, 82: 811-818.
- [9] **Chen H, Tliba O, Van Besien CR, et al.** TNF- $\alpha$  modulates murine tracheal rings responsiveness to G-protein-coupled receptor agonists and KCl. *J Appl Physiol*. 2003, 95: 864-73.
- [10] **Neligan PJ.** Metabolic syndrome: anesthesia for morbid obesity. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010, 23: 375-83.
- [11] **Kopelman PG.** Physiopathology of prolactin secretion in obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000, 24: 104-108.
- [12] **Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W.** Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health affairs (Project Hope)*. 2009, 28: 822-31.
- [13] **Juvin P1, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, Desmonts JM.** Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg*. 2003, 97: 595-600.
- [14] **Cook TM, Scott S, Mihai R.** Litigation following airway and respiratory-related anaesthetic morbidity and mortality an analysis of claims against the NHS in England 1995-2007. *Anaesthesia*. 2010, 65: 556-563.
- [15] **Cook TM, MacDougall-Davis SR.** Complications and failure of airway management *Br J Anaesth*. 2012, 109: 68–85.
- [16] **Voyagis GS, Kyriakis KP, Dimitriou V, Vrettou I:** Value of oropharyngeal Mallampati classification in predicting difficult laryngoscopy among obese patients. *Eur J Anaesthesiol*. 1998, 15: 330–4.

- [17] **Hekiert AM1, Mick R, Mirza N.** Prediction of difficult laryngoscopy: does obesity play a role? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007, 116: 799-804.
- [18] **John Myatt, Kevin Haire Magill.** Airway management in obese patients. *Current Anaesthesia & Critical Care.* 2010, 21: 9-15.
- [19] **Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J.** High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation. *Danish Anesthesia Database.* 2009, 110: 266-74.
- [20] **Baker MT.** The history and evolution of bariatric surgical procedures. *Surg Clin North Am.* 2011, 91:1181-201.
- [21] **Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ.** Surgery for obesity *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15, (2):CD003641. pub3.
- [22] **Brolin RE.** Bariatric surgery and long term control of morbid obesity. *JAMA* 2002, 288: 2793-2796.
- [23] **Haslam DW, James WP.** «Obesity». *Lancet.* 2005, 366(9492): 1197–209.
- [24] **Papavramidou N, Christopoulou-Aletra H.** Greco-Roman and Byzantine views on obesity. *Obesity surgery.* 2007, 17: 112-6.
- [25] **Caballero B.** «The global epidemic of obesity: An overview». *Epidemiol Rev.* 2007, 29: 1–5.
- [26] **World Health Organization.** «Obesity and overweight» April 8, 2009.
- [27] **James WP.** The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of internal medicine.* 2008, 263: 336-52.
- [28] **Smith KB, Smith MS.** Obesity Statistics Primary Care. *Clinics in Office Practice.* 2016, 43: 121-135.
- [29] **WHO.** Obesity and overweight. Fact sheet N 311. [internet]. [updated 2015 Jan; [accessed 2015 pr 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- [30] **WHO.** Overweight (body mass index  $\geq$  25) (age-standardized estimate). Data by country. 2015 [accessed 2015 Apr 20]. Available from: <http://apps.who.int/gho/athena/data/>.
- [31] **ΙΚΠΠ. Hellas Health VI.** Έρευνα υγείας του ελληνικού πληθυσμού. Αθήνα: Ινστιτούτο Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής σε συνεργασία με το Κέντρο Μελετών Υπηρεσιών Υγείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. 2015.
- [32] **Ελληνικό Ίδρυμα Υγείας σε συνεργασία με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.Ε.ΛΠΝΟ), «ΥΔΡΙΑ», Πρόγραμμα και στοχευόμενη δράση για την υγεία και τη διατροφή του Ελληνικού πληθυσμού: ανάπτυξη και εφαρμογή μεθοδολογίας και αποτύπωση.** [accessed 2016, Jan.22] Available from: <http://www.hydrnia-nhns.gr/>.
- [33] **Dobbelsteyn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G.** "A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys". *Int. J. Obes. Relat. Metab.Disord.* 2001, 25: 652–61.
- [34] **Picon PX, Leitão CB, Gerchman F, Azevedo MJ, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH.** "Waist measure and waist-to-hip ratio and identification of clinical conditions of cardiovascular risk: multicentric study in type 2 diabetes mellitus patients". *Arq Bras Endocrinol Metabol* (in Portuguese). 2007, 51: 443–9.
- [35] **WHO** "STEPwise approach to surveillance (STEPS)". Retrieved March 21, 2012.



- [36] **WHO** "Waist Circumference and Waist-Hip Ratio, Report of a WHO Expert Consultation"(PDF).8–11 December 2008 . Retrieved March 21, 2012.
- [37] **WHO** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253.
- [38] **Pai, MP, & Paloucek, FP.** The origin of the 'ideal' body weight equations. *Annals of Pharmacotherapy.* 2000, 34: 1066-1069.
- [39] **Robinson JD, Lupkiewicz SM, Palenik L, Lopez LM, Ariet M.** Determination of ideal body weight for drug dosage calculations. *Am J Hosp Pharm.* 1983 40: 1016-9.
- [40] **Byoung M. Cho.** A Study on the Modified Broca's Index to Estimate Standard Body Weight of Korean Adults. *Korean Journal of Preventive Medicine.* 1983, 16: 35-40.
- [41] **Eknoyan.** Adolphe Quetelet (1796-1874)-the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2008, 23: 47-51.
- [42] **Sturm R.** «Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005». *Public Health.* 2007, 121: 492–6.
- [43] **Lorenzo Maria Donini, Eleonora Poggiogalle, Valeria del Balzo, Carla Lubrano, Milena Faliva, Annalisa Opizzi, Simone Perna, Alessandro Pinto, and Mariangela Rondanelli.** «How to Estimate Fat Mass in Overweight and Obese Subjects». *International Journal of Endocrinology.* 2013, Volume 2013, Article ID 285680, 9 pages.
- [44] **Whippy A. et al.** Predictors of unanticipated admission following ambulatory surgery: a retrospective case-control study. *Can J Anesthesia.* 2013, 60: 675-83.
- [45] **Marie Fanelli Kuczmarski, PhD, RD, Robert J Kuczmarski, DrPH, RD, Matthew Najjar** Effects of Age on Validity of Self-Reported Height, Weight, and Body Mass Index. *Journal of the Academy and Nutrition and Dietetics.* 2001, 101: 28-34.
- [46] **David C.W. Lau, James D. Douketis, Katherine M. Morrison, Irene M. Hramiak, Arya M. Sharma, Ehud Ur, and for members of the Obesity.** Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary] *CMAJ.* 2007, 176(8): S1–S13.
- [47] **C Bouchard** Current understanding of the etiology of obesity: genetic and nongenetic factors. *The American journal of clinical nutrition.* 1991, 53: 1561-1565.
- [48] **Jana Krzysztozek, Ewelina Wierzejska and Alicja Zielińska.** Obesity. An analysis of epidemiological and prognostic research. *Arch Med Sci.* 2015, 11: 24–33.
- [49] **Marta Jastrzębska-Mierzyńska, Lucyna Ostrowska<sup>1</sup> , Hady Razak Hady, Jacek Dadan** Dietary habits of obese patients qualified for bariatric. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014, 65: 41-47.
- [50] **European Opinion Research Group EEIG.** Eurobarometer: physical activity. Brussels, European Commission, 2003 (Special Eurobarometer 183–6/Wave 58.2).
- [51] **Petersen L et al.** Longitudinal study of the long-term relation between physical activity and obesity in adults. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 2004, 28: 105-12.
- [52] **Sobal J, Stunkard AJ.** Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull.* 1989,105: 260-75.
- [53] **Sirpa Sarlio-Lähteenkorva, PhD, Karri Silventoinen, PhD, and Eero Lahelma, PhD.** Relative Weight and Income at Different Levels of Socioeconomic Status. *American Journal of Public Health.* 2004, 94: 468-472.

- [54] **Christakis NA, Fowler JH.** «The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years». *New England Journal of Medicine*. 2007, 357: 370–379.
- [55] **McLaren L.** «Socioeconomic status and obesity». *Epidemiol Rev.* 2007, 29: 29–48.
- [56] **Yang W, Kelly T, He J.** «Genetic epidemiology of obesity». *Epidemiol Rev.* 2007, 29: 49–61.
- [57] **Kolata, Gina.** *Rethinking thin: The new science of weight loss – and the myths and realities of dieting.* Picador. 2007: p122
- [58] **Walley AJ, Asher JE, Froguel P.** «The genetic contribution to non-syndromic human obesity». *Nat. Rev. Genet.* 2009, 10: 431–42.
- [59] **Choquet H, Meyre D.** Genetics of Obesity: What have we Learned? *Current Genomics.* 2011, 12: 169-79.
- [60] **Choquet H, Meyre D.** Molecular Basis of Obesity: Current Status and Future Prospects. *Current Genomics.* 2011, 12: 154-68.
- [61] **Loos RJ, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al.** Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008, 40: 768-75.
- [62] **Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al.** Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009, 41: 25- 34.
- [63] **Haugen HA, Chan LN, Li F.** Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutrition in clinical practice.* American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2007, 22: 377-88.
- [64] **Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr, Seeley RJ, Baskin DG.** Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000, 404: 661-71.
- [65] **Weaver JU.** Classical endocrine diseases causing obesity. *Front Horm Res.* 2008, 36: 212-28.
- [66] **Franks S.** Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995, 333: 853-61.
- [67] **Bray GA, Gallagher TF.** Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine.* 1975, 54: 301.
- [68] **Lonn L, Johansson G, Sjostrom L, et al.** Body composition and tissue distributions in growth hormone deficient adults before and after growth hormone treatment. *Obes. Res.* 1996, 4: 45-54.
- [69] **Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT et al (2006).** «Putative contributors to the secular increase in obesity: Exploring the roads less traveled». *Int J Obes (Lond)* 30 (11): 1585–94.
- [70] **Grundy SM.** «Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89: 2595–600.
- [71] **Bray GA.** «Medical consequences of obesity». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89: 2583–9.
- [72] **S.R. Daniels.** The consequences of overweight and obesity in childhood. *The Future of Children.* 2006, 16: 47-67.
- [73] **J.Reilly, J.Kelly.** Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity.* 2011, 35: 891–898.
- [74] **I.SakouI, T. Psaltopoulou, T.N.Sergentanis, K.Karavanaki, F. Karachaliou, I. Ntanasis-Stathopoulos, S.Tzanninis, D.Greydanus, A.Tsitsika.** Insulin resistance and cardiometabolic

risk factors in obese children and adolescents: A hierarchical approach". *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015, 28: 589-96.

- [75] **E.R. Pulgarón.** Childhood obesity: A review of increased risk for physical and psychological co-morbidities. *Clin Ther.* 2013, 35: A18–A32.
- [76] **Y.Weì, G. Liu, J.Yang, R.Zheng, L.Jiang, P.Bao.** The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents. *Experimental and Therapeutic medicine.* 2013, 5: 1663-1666.
- [77] **Whitlock G, Lewington S, Sherliker P et al.** «Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies». *Lancet.*2009, 373 (9669): 1083–96.
- [78] **Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB.** «Annual deaths attributable to obesity in the United States». *JAMA.* 1999, 282: 1530–8.
- [79] **Fried M, Hainer V, Basdevant A et al.** «Inter-disciplinary European guidelines on surgery of severe obesity». *Int J Obes.* 2007, 31: 569–77.
- [80] **Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L.** «Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: A life-table analysis». *Ann. Intern. Med.* 2003, 138: 24–32.
- [81] **Kerstin Amann, MD** Structural Renal Changes in Obesity and Diabetes. *semnephrol.* 2013, 33: 23-33.
- [82] **Chagnac A, Weinstein T, Herman M, et al.** The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol.* 2003,14: 1480.
- [83] **Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U.** Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000, 278: 817-22.
- [84] **Bosma RJ, Krikken JA, Homan van der Heide JJ, de Jong PE, Navis GJ.** Obesity and renal hemodynamics. *Contrib Nephrol.* 2006, 151: 184-202.
- [85] **Yichao Wu, Zhihong Liu, Zhaoying Xiang, Caihong Zeng, Zhaohong Chen, Xiaojing MaLeishi Li.** Obesity-Related Glomerulopathy: Insights from Gene Expression Profiles of the Glomeruli Derived from Renal Biopsy. *Samples Endocrinology.* 2006, 147: 44-50.
- [86] **Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM et al.** Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001, 59: 1498-509.
- [87] **Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS.** Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006, 144: 21-8.
- [88] **El-serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L** obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esofagittis. *Am J Gastroentenol.* 2005, 100: 1243-50.
- [89] **Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA.** Body Mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl. J Med.* 2006, 354: 2340-8.
- [90] **Pandolfino JE, El-serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilias PJ.** Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* 2006, 130: 639-49.
- [91] **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell S.** Non alcoholic Steatohepatitis: summary of an AASLD. Single Topic Conference. *Hepatology.* 2033, 37: 1202-1219.
- [92] **Clark JM, Brancati F, Diehl A.** Non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002, 122: 1649-1657.

- [93] **Mc Cullough AJ.** The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2004, 8: 521-533.
- [94] **Adams LA, Angulo P.** Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* 2005, 22: 1129-1133.
- [95] **Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Mannini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzeto M.** Non-alcoholic fatty liver Steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003, 37: 917-923.
- [96] **Lavine JE, Schwimme JB.** Non-alcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis.* 2004, 8: 549-558.
- [97] **Laura M. Stinton and Eldon A. Shaffe.** Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut Liver.* 2012, 6: 172–187.
- [98] **Lee S S, Wasiljew B K, Lee M J.** Gallstones in women younger than thirty. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 1987, 9: 65-69.
- [99] **Lifang Hou, MD, PhD, Xiao-Ou Shu, MD, PhD, Yu-Tang Gao, MD, Bu-Tian Ji, MD, PhD, Jocelyn M. Weiss, PhD, Gong Yang, MD, PhD, Hong-Lan Li, MD, PhD, Aaron Blair, PhD, Wei Zheng, MD, PhD, and Wong-Ho Chow, PhD.** Anthropometric Measurements, Physical Activity, and the Risk of Symptomatic Gallstone Disease in Chinese Women. *Ann Epidemiol.* 2009, 19: 344–350.
- [100] **Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Rosner BA, et al.** Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997, 145: 614–619.
- [101] **Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, Manson JE, Willett WC.** Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992, 55: 652-8.
- [102] **Kharga B, Sharma BK, Singh VK, Nishant K, Bhutia P, Tamang R, Jain N.** Obesity Not Necessary, Risk of Symptomatic Cholelithiasis Increases as a Function of BMI. *J Clin Diagn Res.* 2016, 10: 28-32.
- [103] **X.N Σμπαρούνης.** Γενική χειρουργική Γ τόμος. Εκδότης University Studio Press. Έτος Έκδοσης 1990, Σελ: 1085-1136.
- [104] **Petroni ML.** Review article: gall-bladder motor function in obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000, 14: 48-50.
- [105] **Rexford S. Ahima** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity.* 2006, 14: 242–249.
- [106] **Stomby A1, Andrew R, Walker BR, Olsson T.** Tissue-specific dysregulation of cortisol regeneration by 11βHSD1 in obesity: has it promised too much? *Diabetologia.* 2014, 57: 1100.
- [107] **Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr.** Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003, 112: 1796-808.
- [108] **Fried SK, Bunkin DA, and Greenberg AS.** Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83: 847-850.
- [109] **Fain JN1, Madan AK.** Regulation of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) release by explants of human visceral adipose tissue. *Int J Obes.* 2005, 29: 1299-307.
- [110] **Cianflone K1, Xia Z, Chen LY.** Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta.* 2003, 1609: 127-43.

- [111] **Virtanen K., van Marken Lichtenbelt W., Nuutila P.** Brown adipose tissue functions in humans, *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013, 1831: 1004–1008.
- [112] **Cannon B., Nedergaard J.** Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance, *Physiol Rev*. 2004, 84: 277–359.
- [113] **Sell H., Deshaies Y., Richard D.**, The brown adipocyte: update on its metabolic role, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2004, 36: 2098–2104.
- [114] **Wu J, Cohen P, Spiegelman B**, Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown?. *GENES & DEVELOPMENT*. 2013, 27: 234–250.
- [115] **Yadav H., Rane SG**, TGF- $\beta$ /Smad3 signaling regulates brown adipocyte induction in white adipose tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012, 3: 35.
- [116] **Tseng Y-H, Cypess A, Kahn R**, Cellular Bioenergetics as a Target for Obesity Therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2010, 9: 465–482.
- [117] **Cannon B., Nedergaard J.** Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies, *The Journal of Experimental Biology*. 2011, 214: 242-253.
- [118] **Porter C, Borsheim E, Sidossis L.** Does Adipose Tissue Thermogenesis Play a Role in Metabolic Health? *J Obes*. 2013, 2013: 204094.
- [119] **Whittle A., Relat-Pardo J., Vidal-Puig A.**, Pharmacological strategies for targeting BAT thermogenesis. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013, 34: 347–355.
- [120] **U.S.Department of Health and Human Services ncfhs. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. NHANES III Laboratory Data File (CD-ROM), Public Use Data File Documentation #76200.**(Available from National Technical Information Service (NTIS), Springfield, VA.). 1996. Hyattsville, MD, Centers for Disease Control and Prevention.
- [121] **Michael P Czech.** Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*. 2017, 23: 804–814.
- [122] **Nora Klötting,<sup>1</sup> Mathias Fasshauer,<sup>1</sup> Arne Dietrich,<sup>2</sup> Peter Kovacs,<sup>3</sup> Michael R. Schön,<sup>4</sup> Matthias Kern,<sup>1</sup> Michael Stumvoll,<sup>1</sup> and Matthias Blüher<sup>1</sup>** Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010, 299: 506–515.
- [123] **Earl S. Ford, MD, MPH; Wayne H. Giles, MD, MSc; William H. Dietz, MD, PhD** Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey *JAMA*. 2002, 287: 356-359.
- [124] **Boudewijn Klop, Jan Willem F. Elte, and Manuel Castro Cabezas.** Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013, 5: 1218–1240.
- [125] **Boban Mathew, MD, MRCP, DM, Lisa Francis, MD, MRCP, Attila Kayalar, MD, and Jesse Cone, MD.** Obesity: Effects on Cardiovascular Disease and its Diagnosis. *JABFM*. 2008, 21: 562-568.
- [126] **Grassi g, Seravalle G, Cattaneo BM, et al.** Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995, 25: 560-563.
- [127] **Landsberg L, Krieger DR.** Obesity metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 1989, 2: 1255-1325.
- [128] **Rocchini AP, Yang IQ, Gokee A.** Hypertension and insulin resistance are not directly relate in obese dogs. *Hypertension*. 2004, 43: 1011-1016.

- [129] **Hall JE, Brands MW, Hildebrandt DA, Kuo J, Fitzgerald S.** Role of sympathetic nervous system and neuropeptides in obesity hypertetension. *Brazilian J Med Biol Research.* 2000, 33: 605-618.
- [130] **Campbell DJ.** Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest.* 1987, 79: 1-6.
- [131] **Praga M, Hernadez E, Morales E, et al.** Clinical features and long-term outcome of obesity associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Pransplant.* 2001, 16:1790-1798.
- [132] **Kotsis V, Papakatsika S, Tracatelli C, Stabouli S.** Mechanism of obesity-induced hypertension. *Hypertension.* 2009, 18,1: 11-23.
- [133] **Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP.** Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1983, 67: 968–77.
- [134] **McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP.** Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, 15: 431–40.
- [135] **Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al.** Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism *Circulation.* 2005, 113: 898–918.
- [136] **Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al.** Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002, 347: 305–13.
- [137] **Alpert Ma, Terry BE, Cohen MV, Fan TM, Painter JA, Massey CV.** The electrocardiogram in morbid obesity. *Am J Cardiol* 2000;85:908 –10.
- [138] **Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Sr., Wolf PA, Vasan RS, et al.** Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama.* 2004, 292: 2471-7.
- [139] **Esposito K, Nicolletti G, Marzano S, et al.** Autonomic dysfunction associates with prolongation of QT intervals and blunted night BP in obese women with visceral obesity. *J Endocrinol Invest.* 2002, 25: 32–5.
- [140] **Andrews LE, Liu GT, Ko MW.** Idiopathic intracranial hypertension and obesity. *Horm Res Paediatr.* 2014, 81: 217-25.
- [141] **Cicutti FM, Baker JR, Spector TD.** The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol.* 1996, 23: 1221-6.
- [142] **Tuthill A1, Slawik H, O'Rahilly S, Finer N.** Psychiatric co-morbidities in patients attending specialist obesity services in the UK. *QJM.* 2006, 99: 317-25.
- [143] **C. Brooke Steele, DO1; Cheryll C. Thomas, MSPH1; S. Jane Henley, MSPH1; Greta M. Massetti, PhD1; Deborah A. Galuska, PhD2; Tanya Agurs-Collins, PhD3; Mary Puckett, PhD1; Lisa C. Richardson, MD1.** Vital Signs: Trends in Incidence of Cancers Associated with Overweight and Obesity-United States, 2005–2014. *MMWR Early Release.* 2017, 66: 1052–1058.
- [144] **Satpathy HK, Fleming A, Frey D et al.** Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med.* 2008, 120: 01–9.
- [145] **Dennedy MC, Avalos G, O'Reilly MW et al.** The impact of maternal obesity on gestational outcomes. *Ir Med J.* 2012, 105: 23–25.

- [146] **Beyer DA, Amari F, Lüdders DW et al.** Obesity decreases the chance to deliver spontaneously. *Arch Gynecol Obstet.* 2011, 283: 981–988.
- [147] **Alanis MC, Goodnight WH, Hill EG et al.** Maternal super-obesity (body mass index  $\geq 50$ ) and adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010, 89: 924–930.
- [148] **Stefan Johansson, Eduardo Villamor, Maria Altman, Anna-Karin Edstedt Bonamy, Fredrik Granath, Sven Cnattingius.** Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: a population based cohort study in Sweden. *BMJ.* 2014, 349: 6572.
- [149] **Bodnar LM, Siega-Riz AM, Cogswell M.** High pregnancy body mass index increases the risk of postpartum anemia. *Obes Res.* 2004, 12: 941–948.
- [150] **Nohr EA, Timpson NJ, Andersen CS et al.** Severe obesity in young women and reproductive health: The Danish National Birth Cohort. *PLoS One.* 2009, 4: 8444.
- [151] **Adams JP, Murphy PG.** Obesity in anaesthesia and Intensive care. *Br J Anaesth.* 2000, 85: 91-108.
- [152] **Marti A, Marcos A, Martinez JA.** Obesity and immune function relationships. *Obesity.* 2001, 2: 131-40.
- [153] **Gremese E, Tolusso B, Gigante MR, Ferraccioli G.** Obesity as a risk and severity factor in rheumatic diseases (autoimmune chronic inflammatory diseases). *Frontiers in immunology.* 2014, 5: 576.
- [154] **Biring MS, Lewis MI, Mohsenifar Z.** Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci.* 1999, 318: 293-297.
- [155] **Ray C, Sue D, Bray G, Hansen JE, Wasserman K.:** Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis.* 1983, 128: 501-506.
- [156] **Luce JM. :** Respiratory complications of obesity. *Chest.* 1980, 91: 626-631.
- [157] **Don H F, Crain DB, Wahbo W M.** The measurement of gas trapped in the lungs at functional residual capacity and the effect of posture. *Anesthesiology.* 1971, 35: 582-590.
- [158] **Halaka K, Mustajoki P, Aittomati J, Sovjiarvi AR.** Effects of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obese. *Int J Obes Relat Disord.* 1995, 19: 343-346.
- [159] **Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al.** Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest.* 1993, 103: 1470-1476.
- [160] **Mario Francesco Damiani, Vito Antonio Falcone, Pierluigi Carratù, Cristina Scoditti, Elioda Bega, Silvano Dragonieri, Alfredo Scoditti, and Onofrio Resta.** Using PaCO<sub>2</sub> values to grade obesity-hypoventilation syndrome severity: a retrospective study. *Multidiscip Respir Med.* 2017, 12: 14.
- [161] **C. Cabrera Lacalzada, S. Díaz-Lobato.** Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *European Respiratory Journal.* 2008, 32: 817-818.
- [162] **Littleton SW, Mokhlesi B.** The pickwickian syndrome-obesity hypoventilation syndrome. *Clinics in chest medicine.* 2009, 30: 467-78.
- [163] **Naresh M. Punjabi:** The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Am Thorac Soc.* 2008, 5: 136–143.
- [164] **International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.** Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine. 2005.

- [165] **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.** 2007.
- [166] **Attarian H.P, MD; Sabri A.N:** When to suspect OSAH. Symptoms may be subtle, but treatment is Straightforward. *Postgraduate Medicine.* 2002, 111: 148.
- [167] **Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD.** Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, 149: 416-22.
- [168] **Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P.** Sleep apnea syndromes and cardiovascular diseases. *Bull Acad Natl Med.* 2005, 189: 445-59
- [169] **Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM.** Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis.* 1993, 148: 618-21.
- [170] **Michel Alkhalil, M.D., Edward Schulman, M.D., and Joanne Getsy, M.D.** Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Asthma: What Are the Links?. *J Clin Sleep Med.* 2009 Feb 15; 5(1): 71–78.
- [171] **Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R:** Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, 151: 82-6.
- [172] **Vishesh K. Kapur, MD, MPH, Dennis H. Auckley, MD, Susmita Chowdhuri, MD, David C. Kuhlmann, MD, Reena Mehra, MD, MS, Kannan Ramar, MBBS, MD, and Christopher G. Harrod, MS.** Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017, 13: 479–504.
- [173] **Apoor S. Gami, M.D., M.Sc., F.A.C.C., Eric J. Olson, M.D., Win K. Shen, M.D., F.A.C.C., R. Scott Wright, M.D., F.A.C.C., Karla V. Ballman, Ph.D., Dave O. Hodge, M.S., Regina M. Herges, B.S., Daniel E. Howard, M.D., and Virend K. Somers, M.D., Ph.D., F.A.C.C.** Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2013, 62: 610-6.
- [174] **Rey-López et al.** Respond to “The Metabolically Healthy Obesity Phenotype” *American Journal of Epidemiology.* 2015, 182: 745–746.
- [175] **Boonchaya-anant et al.** Metabolically Healthy Obesity—Does it Exist? *Curr Atheroscler Rep.* 2014, 16: 441.
- [176] **Soriguer et al,** Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013, 98: 2318-25.
- [177] **Holly R. Wyatt.** Update on Treatment Strategies for Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 98: 1299–1306.
- [178] **Pagotto U, Vanuzzo D, Vicennati V, Pasquali R.** Pharmacological therapy of obesity. *G Ital Cardiol.* 2008, 9: 83-93.
- [179] **Nuffer WA, Trujillo JM.** Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy.* 2015, 35: 926-34.
- [180] **Raj Padwal, MD MSc, Scott Klarenbach, MD MSc, Natasha Wiebe, MMath PStat, Maureen Hazel, MA, Daniel Birch, MSc MD, Shahzeer Karmali, MD, Arya M. Sharma, MD PhD, Braden Manns, MD MSc, and Marcello Tonelli, MD SM1** Bariatric Surgery: A



Systematic Review of the Clinical and Economic Evidence. *J Gen Intern Med.* 2011, 26: 1183–1194.

- [181] **Balsiger BM1, Poggio JL, Mai J, Kelly KA, Sarr MG.** Ten and more years after vertical banded gastroplasty as primary operation for morbid obesity. *J Gastrointest Surg.* 2000, 4: 598-605.
- [182] **O'Brien PE, Dixon JB, Brown W, Schachter LM, Chapman L, Burn AJ, Dixon ME, Scheinkestel C, Halket C, Sutherland LJ, Korin A, Baquie P.** The laparoscopic adjustable gastric band (Lap-Band): a prospective study of medium-term effects on weight, health and quality of life. *Obesity surgery.* 2002, 12: 652-660.
- [183] **Tolonen P, Victorzon M, Mäkelä J.** 11-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity--what happened to the first 123 patients? *Obes Surg.* 2008, 18: 251-5.
- [184] **Brethauer SA, Hammel JP, Schauer PR.** Systematic review of sleeve gastrectomy as staging and primary bariatric procedure. *Surg Obes Relat Dis.* 2009, 5: 469-475.
- [185] **Aurora AR, Khaitan L, Saber AA** Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surgical endoscopy.* 2012, 26: 1509-1515.
- [186] **Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marinari GM, Cuneo S, Vitale B, Ballari F, Colombini M, Baschieri G, Bachi V.** Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery.* 1996, 119:261-268.
- [187] **Hess DS, Hess DW.** Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. *Obesity surgery.* 1998, 8: 267-282.
- [188] **Kalfarentzos F, Skroubis G, Karamanakos S, Argentou M, Mead N, Kehagias I, Alexandrides TK.** Biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass and long limbs: advances in surgical treatment for super-obesity. *Obesity surgery.* 2011, 21:1849-1858.
- [189] **Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P.** Vertical Banded Gastroplasty-Gastric Bypass: preliminary report. *Obes Surg.* 1991, 1: 389-395.
- [190] **Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, Apovian CM, Livingston EH, Brolin R, Sarwer DB, Anderson WA, Dixon J, Guven S.** The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity. American Association of Clinical Endocrinologists.* 2009, 17: 1-70.
- [191] **Podnos YD, Jimenez JC, Wilson SE, Stevens CM, Nguyen NT.** Complications after laparoscopic gastric bypass: a review of 3464 cases. *Arch Surg.* 2003, 138: 957-961.
- [192] **Noria SF, Grantcharov T** Biological effects of bariatric surgery on obesity-related comorbidities. *CanJSurg.* 2013, 56: 47-57.
- [193] **Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al.** Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004, 351: 2683–93.
- [194] **Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I.** Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007, 142: 621-35.
- [195] **Buchwald H, Buchwald JN, Mc Glennon TW.** Systematic review and meta-analysis of medium-term outcomes after banded Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2014, 24: 1536-51.

- [196] **Su-Hsin Chang, PhD; Carolyn R. T. Stoll, MPH, MSW; Jihyun Song, PhD; J. Esteban Varela, MD, MPH; Christopher J. Eagon, MD; Graham A. Colditz, MD, DrPH.** The Effectiveness and Risks of Bariatric Surgery. An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014,149 :275-287.
- [197] **Mason EE. I et al** [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg.* 1999, 9: 223-228.
- [198] **Porjes WJ, Albrecht RJ.** Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut. *World J Surg.* 2001, 25: 527-531.
- [199] **Mingrone G, Castagneto-Gissey L.** Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2009, 35: 518-23.
- [200] **Zlabek JA, Grimm MS, Larson CJ, Mathiason MA, Lambert PJ, Kothari SN.** The effect of laparoscopic gastric bypass surgery on dyslipidemia in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2005, 1: 537-42.
- [201] **Vogel JA, Franklin BA, Zalesin KC, et al.** Reduction in predicted coronary heart disease risk after substantial weight reduction after bariatric surgery. *Am J Cardiol.* 2007;99:222–6.
- [202] **Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH.** Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med.* 2009, 122: 535–42.
- [203] **Beers RA, Roizen MF.** Preoperative evaluation of the patient for bariatric surgery. In Alvarez A edr : *Morbid Obesity: Peri-operative management.* Cambridge 2004.
- [204] **Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al.** ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). 2007, 116: 1971–1996.
- [205] **Katkhouda N, Mason RJ, Wu B, et al.** Evaluation and treatment of patients with cardiac disease undergoing bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2012, 8: 634-40.
- [206] **Hansen CL, Woodhouse s, Kramer M.** Effect of patient obesity on the accuracy of thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol.* 2000, 85:749-52.
- [207] **Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.** 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012, 60: 44–164.
- [208] **Prystowsky JB, Morasch MD, Eskandari, MK, et al.** Prospective analysis of the incidence of deep venous thrombosis in bariatric surgery patients. *Surgery.* 2005, 138: 759-65.
- [209] **Kavin G. Shah,, Derry Rajan, Jeffrey Nicastro, Ernesto P. Molmenti, and Gene Coppa** Deep Venous Thrombosis in Lap Band Surgery: A Single Center Study *Indian J Surg.* 2012, 74: 146–148.
- [210] **Birkmeyer NJO, Share D, Baser O, et al.** Preoperative placement of inferior vena cava filters and outcomes after gastric bypass surgery. *Ann Surg.* 2010, 252: 313-8.

- [211] **Birkmeyer NJ, Finks JF, English WJ, et al.** Risk and benefits of prophylactic inferior vena cava filters in patients undergoing bariatric surgery. *Journal of Hospital Medicine*. 2013, 8:173-77.
- [212] **Masoomi H, Reavis KM, Smith BR, et al.** Risk factors for acute respiratory failure in bariatric surgery: data from the Nationwide Inpatient Sample, 2006 – 2008. *Surg Obes Relat Dis*. 2013, 9: 277-83.
- [213] **Ramirez A, Lalor PF, Szomstein S, et al.** Continuous positive airway pressure in immediate postoperative period after laparoscopic roux-en-y gastric bypass: is it safe? *Surg Obes Relat Dis*. 2009, 5: 544-6.
- [214] **Juvin P1, Lavaut E, Dupont H, Lefevre P, Demetriou M, Dumoulin JL, Desmots JM.** Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg*. 2003, 97: 595-600.
- [215] **Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock-Utne JG, Vierra M, Saidman LJ.** Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg*. 2002, 94: 732- 6.
- [216] **Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Sakamoto A:** Predicting difficult intubation in apparently normal patients: A meta-analysis of bedside screening test performance. *Anesthesiology*. 2005, 103: 429–37.
- [217] **Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al.** A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J*. 1985, 32: 429-434.
- [218] **R.S. Cormack BSc, BM, BCh, FFARCS. J. Lehane, MB, ChB, MRCP, FFARCS.** Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia*. 1984, 39: 1105-1111.
- [219] **A. Παπαϊωάννου, Ε. Ασκητοπούλου,** Αξιολόγηση του Αεραγωγού για δύσκολο αερισμό ή διασωλήνωση. *Εγχειρίδιο αναισθησιολογίας και περιεγχειρητικής φροντίδας*. Εκδόσεις Κάλλιπος. 2015, κεφάλαιο 3: 112.
- [220] **Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al.** Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. *Anesthesiology*. 2013, 118: 251-70.
- [221] **Vaugh RW, Bauer S, Wise L.** Volume and pH of gastric juice in obese patients. *Anesthesiology*. 1975, 43: 686-689.
- [222] **Bray GA.** Pathophysiology of obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 1992, 55: 488-94.
- [223] **Adams JP, Murphy PG.** Obesity in anaesthesia and intensive care. *British journal of anaesthesia*. 2000, 85: 91-108.
- [224] **Lemmens HJ.** Perioperative pharmacology in morbid obesity. *Current opinion in anaesthesiology*. 2010, 23: 485-91.
- [225] **Wasan KM, Lopez-Berestein G.** The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. *Archives of medical research*. 1993, 24: 395-401.
- [226] **Blouin RA, Warren GW.** Pharmacokinetic considerations in obesity. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1999, 88: 1-7.
- [227] **Boyce JR, Ness T, Castroman P, Gleysteen JJ.** A preliminary study of the optimal anesthesia positioning for the morbidly obese patient. *Obesity surgery*. 2003, 13: 4-9.

- [228] **Brodsky JB.** Positioning the morbidly obese patient for anesthesia. *Obesity surgery.* 2002, 12: 751-8.
- [229] **Ogunnaik BO, Jones SB, Jones DB, Provost D, Whitten CW.** Anesthetic considerations for bariatric surgery. *Anesthesia and analgesia.* 2002, 95: 1793-805.
- [230] **Adams JP, Murphy PG.** Obesity in anaesthesia and intensive care. *British journal of anaesthesia.* 2000, 85: 91-108.
- [231] **Alvarez A.** Morbid Obesity: Peri-operative management. *Anesthesia & Analgesia.* 2011, 113: 435-436.
- [232] **Levi D, Goodman ER, Mayank P.** Critical Care of the Obese and Bariatric Patient. *Crit.Care Clin.* 2003, 19: 11 -32.
- [233] **Mohamed H. Rahma, Jane Beattie.** Post-operative nausea and vomiting. *The Pharmaceutical Journal.* 2004, 27: 786-8.
- [234] **H. Kehlet.** Postoperative pain relief—what is the issue? *British Journal of Anaesthesia.* 1994, 72: 375–378.
- [235] **Alvarez A, Singh PM, Sinha AC.** Postoperative analgesia in morbid obesity. *Obes Surg.* 2014, 24: 652-9.
- [236] **Rand CSW, Kuldau JM, Yost RL.** Obesity and postoperative pain. *J Psychosom Res.* 1985, 29: 43-8.
- [237] **Luder E, Ehrlich RI, Lou WY, Melnik TA, Kattan M.** Body mass index and the risk of asthma in adults. *Respir Med.* 2004, 98: 29-37.
- [238] **Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE.** Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999, 22: 2582-8.
- [239] **Thomson CC, Clark S, Camargo CA Jr, MARC Investigators.** Body mass index and asthma severity among adults presenting to the emergency department. *Chest.* 2003, 124: 795-802.
- [240] **Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE.** Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest.* 2004, 125: 2046-52.
- [241] **Dixon JB, Chapman L, O'Brien P.** Marked improvement in asthma after Lap-Band surgery for morbid obesity. *Obes Surg.* 1999, 9: 385-9.
- [242] **Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST.** Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax.* 2002, 57: 581-5.
- [243] **Shore SA1, Fredberg JJ.** Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2005, 115: 925-7.
- [244] **Lin CK1, Lin CC.** Work of breathing and respiratory drive in obesity. *Respirology.* 2012, 17: 402-11.
- [245] **Damia G, Mascheroni D, Croci M, Tarenzi L.** Perioperative changes in functional residual capacity in morbidly obese patients. *Br J Anaesth.* 1988, 60: 574-8.
- [246] **Shore SA, Rivera-Sanchez YM, Schwartzman IN, Johnston RA.** Responses to ozone are increased in obese mice. *J Appl Physiol (1985).* 2003, 95: 938-45.

- [247] **Hotamisligil GS.** Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003, 27: 53-5.
- [248] **Cynthia Wilson Baffi, Daniel Efrain Winnica and Fernando Holguin.** Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and Practice.* 2015, 1:1
- [249] **Gotshall RW.** Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs.* 2002, 62: 1725-39.
- [250] **Casan P, Giner J, Bellido-Casado J, Torrejon M et al.** Airway inflammation in the elite athlete and type of sport. *Br J Sports Med.* 2008, 42: 244–248.
- [251] **Schwartz LB1, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, Del Giacco S, Drobic F, van Wijk RG, Ferrer M, Haahtela T, Henderson WR, Israel E, Lötvall J, Moreira A, Papadopoulos NG, Randolph CC, Romano A, Weiler.** Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *JM Allergy.* 2008, 63: 953-61.
- [252] **Hayden ML, Stoloff SW, Colice GL, Ostrom NK, Parsons JP.** Exercise-induced bronchospasm: a case study in a nonasthmatic patient. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012, 24:19-23
- [253] **Parsons JP.** Current concepts in the diagnosis and management of exercise-induced bronchospasm. *Phys Sportsmed.* 2010, 38: 48-53.
- [254] **Krafczyk MA, Asplund CA.** Exercise-induced bronchoconstriction: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2011, 84: 427-434.
- [255] **Mickleborough TD, Lindley MR, Montgomery GS.** Effect of fish oil-derived omega-3 polyunsaturated Fatty Acid supplementation on exercise-induced bronchoconstriction and immune function in athletes. *Phys Sportsmed.* 2008, 36: 11-17.
- [256] **Manning PJ, Watson RM, Margolskee DJ, et al.** Inhibition of exercise-induced bronchoconstriction by MK-571, a potent leukotriene D4-receptor antagonist. *N Engl J Med.* 1990, 323: 1736-1739.
- [257] **Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorarde JG, et al.** An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013, 187: 1016-1027.
- [258] **Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, et al.** Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010, 105: 1-47.
- [259] **Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS), Malik I.** Management of intraoperative bronchospasm. *Indian J Anaesth.* 2011, 55: 79–80.
- [260] **EAACI GUIDELINES.** Reducing the Risk of Anaphylaxis during Anesthesia. *J Investing Allergol Clin Immunol.* 2011, 21: 442-453.
- [261] **Shi et al.** A Review of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2010, 20:1171–1177.
- [262] **Rosenthal et al.** International Sleeve Gastrectomy Expert Panel Consensus Statement: best practice guidelines based on experience of >12,000 cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2012, 8: 8-19.
- [263] **Warner DO.** Perioperative abstinence from cigarettes: physiologic and clinical consequences. *Anesthesiology.* 2006, 104: 356-67.
- [264] **The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.** Peri-operative management of the morbidly obese patient. 2007, 1: 1–16.

- [265] **Wilson M, Spiegelhalter D, Robertson J, Lesser P.** Predicting difficult intubation. *Br J Anaesth.* 1988, 61: 211-6.
- [266] **Knill, RL.** "Difficult laryngoscopy made easy with a "BURP"". *Canadian Journal of Anesthesia.* 1993, 40: 279–82
- [267] **Law JA, Broemling N, Cooper RM, et al.** The difficult airway with recommendations for management--part 2--the anticipated difficult airway. *Can J Anesth.* 2013, 60: 1119-38.
- [268] **Frerk C, Mitchell V, McNarry A, et al.** Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults.*Br J Anaesth.* 2015, 115: 827-48.
- [269] **Gibbs RH, Francis A.** Bronchospasm and difficult intubation. *Anaesthesia.* 2003, 58: 195-6.
- [270] **Kim ES, Bishop MJ.** Endotracheal intubation, but not laryngeal mask airway insertion, produces reversible bronchoconstriction. *Anesthesiology.* 1999, 90: 391-4.
- [271] **Guerin C, Richard JC.** Measurement of respiratory system resistance during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2007, 33: 1046-9.
- [272]
- [273]