

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΕΠΙΔΡΑΣΗ 3ΜΗΝΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΕ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΟΙ
ΟΠΟΙΟΙ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΟΛΑΝΖΑΠΙΝΗ**



**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΚΟΥΤΡΑΣ ΓΙΑΝΝΗΣ (ΑΜ: 20742)
ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΣΚΟΥΡΟΛΙΑΚΟΥ ΜΑΡΙΑ
ΑΘΗΝΑ 2011**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	6
ΟΡΙΣΜΟΙ	6
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	7
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ.....	10
Ηλικία κατά την οποία μπορεί να αναπτυχθεί υπερβολικό βάρος.....	10
Προγεννητική και επιρροές.....	10
Θηλασμός.....	11
Παιδική ηλικία	11
Παχυσαρκία ριμπάουντ.....	12
Εφηβεία	12
Ενήλικες Γυναίκες.....	12
Ενήλικοι Άνδρες.....	12
Τρόπος ζωής.....	13
Στέρηση ύπνου	14
Διακοπή του καπνίσματος.....	14
Κοινωνικές επιρροές	15
ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	15
Υπερφαγία και περιορισμός της κατανάλωσης.....	15
Συχνότητα κατανάλωσης	16
Διαιτητική πρόσληψη λίπους	16
Fast Food	17
Σύνδρομο νυχτερινής υπερφαγίας.....	17
Διαταραχή επεισοδίων υπερφαγίας/αδηφαγίας.....	18
Ψυχολογία	18
Γενετική και συγγενείς ανωμαλίες.....	18
Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και εθνικότητα.....	19
Ιογενείς παράγοντες και παχυσαρκία.....	19

Φάρμακα και παχυσαρκία	19
ΑΣΚΗΣΗ.....	20
Μέτρηση της σωματικής δραστηριότητας	20
Σημασία διατήρησης της φυσικής δραστηριότητας.....	21
Οφέλη και κίνδυνοι της άσκησης.....	23
Κίνδυνος για καρδιαγγειακά	23
Κίνδυνοι από την άσκηση	24
Άσκηση ως θεραπεία για την παχυσαρκία	24
Άσκηση ως μοναδική θεραπεία.....	24
Άσκηση και δίαιτα	25
Διατήρηση της απώλειας βάρους.....	26
Πρόγραμμα για φυσική δραστηριότητα	27
ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ	28
Αρχική αξιολόγηση	29
Αυτοκτονικός ιδεασμός.....	30
Σοβαρή κατάθλιψη	31
Εκπαίδευση των ασθενών	31
Απρόθυμοι ασθενείς.....	32
Η προσκόλληση σε φάρμακα	32
Συμβουλευτική τρόπου ζωής	33
Θεραπευτικοί στόχοι	33
Ψυχοθεραπεία.....	34
Φαρμακοθεραπεία και Ψυχοθεραπεία.....	35
Η συνδυασμένη θεραπεία.....	35
Αντικαταθλιπτικά	35
Επιλογή του αντικαταθλιπτικού	36
Παρενέργειες.....	36
Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης	37
Σωματικό Βάρος ως ανεπιθύμητη ενέργεια	38
Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νορεπινεφρίνης	40
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	40
Αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης	41
Άλλα αντικαταθλιπτικά.....	41

Κατάθλιψη και άλλες ασθένειες.....	42
ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ (ή αντισχιζοφρενικά, αντιψυχωσικά ή μείζονα ηρεμιστικά).....	43
Φαρμακοθεραπεία στη ψύχωση	43
Επιλογή κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής	43
Δυσμενείς επιπτώσεις και Διαχείριση	46
Όψιμη δυσκίνησία.....	46
Αύξηση Σωματικού Βάρους.....	47
Διαβήτη και άλλες μεταβολικές ανωμαλίες	50
Εξωπυραμидικά συμπτώματα	51
Ακαθυσία.....	51
Νευροληπτικό κακοήθες σύνδρομο	52
Κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο.....	52
Συστάσεις	52
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	54
Συμμετέχοντες.....	54
Διατροφική παρέμβαση.....	55
Μετρήσεις έκβασης.....	56
Στατιστική ανάλυση	57
Βιοηθική	57
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
Συμμετέχοντες.....	58
Επίδραση της διαιτητικής παρέμβασης σε ανθρωπομετρήσεις και στη σύσταση σώματος.....	58
Συσχετίσεις.....	62
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	62
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	64
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και οι μεταβολικές διαταραχές που αφορούν αντίσταση στην ινσουλίνη και δυσανοχή στη γλυκόζη αποτελούν αναμενόμενες παρενέργειες των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων σε ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο. Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να ερευνήσει την επίδραση ενός διατροφικού προγράμματος στην απώλεια σωματικού βάρους, στη σύσταση σώματος και σε δείκτες όπως η ινσουλίνη και η γλυκόζη ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο στην Ελλάδα οι οποίοι λαμβάνουν ολανζαπίνη.

Μεθοδολογία: Από το σύνολο του αριθμού των ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο ($n=60$) οι οποίοι συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη, 21 συμμετέχοντες (17 γυναίκες και 4 άνδρες) ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η περίοδος της παρέμβασης διάρκησε 3 μήνες. Οι ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο οι οποίοι συμμετείχαν, αφορούσαν ηλικίες μεταξύ 18 ετών έως και 55 ετών και παρουσίαζαν ελάχιστο Δείκτη Μάζας Σώματος ίσο με 30 Kg/m^2 ενώ το μέσο σωματικό βάρος τους ισούταν με $94,62 \pm 4,62 \text{ Kg}$. Ένα διατροφικό πρόγραμμα σχεδιάστηκε για κάθε συμμετέχων βασισμένο σε ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, κατάσταση υγείας και διαιτητικές ανάγκες. Εκτελέστηκαν μετρήσεις πριν και μετά τη διατροφική παρέμβαση που αφορούσαν ανθρωπομετρία και σύσταση σώματος.

Αποτελέσματα: Παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικές μειώσεις που αφορούσαν το σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος των ασθενών που συμμετείχαν κατά την έναρξη της μελέτης και μετά την πάροδο 3 μηνών παρέμβασης ($P < 0,05$). Παρόλα αυτά όσον αφορά τους δείκτες ινσουλίνη και γλυκόζη, οι μειώσεις στις τιμές τους δεν φάνηκε να αποτελούν στατιστικά σημαντικά ευρήματα.

Συμπέρασμα: Απώλεια σωματικού βάρους και σωματικού λίπους είναι εφικτή σε άτομα παχύσαρκα τα οποία πάσχουν από σοβαρή ψυχική νόσο και λαμβάνουν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, ολανζαπίνη. Όσον αφορά στους δείκτες ινσουλίνης και γλυκόζης των ασθενών της πληθυσμιακής ομάδας αυτής, απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο θα πρέπει να περιλαμβάνει την

συμβολή ενός ειδικού ο οποίος θα αναλάβει τη διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: παχυσαρκία, σοβαρή ψυχική νόσος, απώλεια σωματικού βάρους, διατροφική παρέμβαση.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχει αποτελέσει ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας σε αρκετές χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (1-3). Ο όρος “παχυσαρκία” (obesity) προέρχεται από τη Λατινική λέξη *ob* η οποία σημαίνει εξ’ αιτίας και τη λέξη *esum* που σημαίνει της πρόσληψης της τροφής. Επομένως η παχυσαρκία δεν ορίζεται ως το υπερβάλλον σωματικό βάρος αλλά η κατάσταση κατά την οποία το σώμα χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη ανάπτυξη του λιπώδους ιστού και κατά συνέπεια από μεγάλο όγκο και υπερβολικό βάρος. Στις ανεπτυγμένες χώρες αποτελεί αναμφισβήτητα μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες ασθένειες. Καθώς ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται, ο επιπολασμός συνοδών νοσημάτων με την παχυσαρκία αυξάνεται επίσης (4). Για το λόγο αυτό οι αρμόδιοι παροχείς υγειονομικής περίθαλψης κρίνεται αναγκαίο όπως εντοπίσουν υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά έτσι ώστε να παρασχεθεί έγκαιρα η κατάλληλη συμβουλευτική και θεραπεία.

ΟΡΙΣΜΟΙ

Ο όρος “υπέρβαρος” τεχνικά αναφέρεται σε μια υπερβολή του σωματικού βάρους ενώ ο όρος “παχύσαρκος” αναφέρεται σε μια υπερβολή του λίπους. Ωστόσο, οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την απευθείας μέτρηση του σωματικού λίπους δεν είναι

διαθέσιμες στην καθημερινή πρακτική. Για τον λόγο αυτό, η παχυσαρκία συχνά αξιολογείται μέσω της έμμεσης εκτίμησης του σωματικού λίπους (μέσω δηλαδή ανθρωπομετρικών μετρήσεων) (5). Ο δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) είναι το αποδεκτό πρότυπο μέτρο του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας για παιδιά δύο ετών και άνω (6). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος αποτελεί κατευθυντήρια γραμμή όσον αφορά τη σχέση βάρους και ύψους και ισούται με το σωματικό βάρος προς το ύψος στο τετράγωνο. Πέραν αυτού, υπάρχουν και άλλοι τρόποι εκτίμησης της παιδικής παχυσαρκίας όπως το βάρος ως προς το ύψος (ιδιαίτερα χρήσιμο για παιδιά ηλικίας κάτω των δύο ετών), μετρήσεις περιφερειακής κατανομής του λίπους (π.χ. περιφέρεια μέσης) κτλ. Ενήλικες με ΔΜΣ μεταξύ 25 και 30 θεωρούνται ως υπέρβαροι ενώ άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο ή ίσο με 30 θεωρούνται παχύσαρκοι. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, τα παιδιά μεγαλώνουν τόσο σε ύψος όσο και σε βάρος. Έτσι όσον αφορά τους κανόνες για τον Δείκτη Μάζας Σώματος σε παιδιά, αυτοί ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Το 2000, το National Center for Health Care Statistics και το Centers for Disease Control (CDC) στις ΗΠΑ δημοσίευσε πρότυπα αναφοράς του ΔΜΣ για παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 20 ετών. Εκατοστημόρια που αφορούν το ΔΜΣ μπορούν επίσης να εκτιμηθούν για τα αγόρια και τα κορίτσια.

Όπως έχει ήδη δηλώσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, η παχυσαρκία πλέον αποτελεί το μεγαλύτερο χρόνιο πρόβλημα υγείας στους ενήλικες σε παγκόσμιο επίπεδο, ενώ μέχρι το τέλος του έτους 2025 αναμένεται ότι θα αποτελέσει ένα πρόβλημα πιο σοβαρό ακόμα και από το υποσιτισμό. Σημειώνεται ότι ο αριθμός των ανθρώπων παγκοσμίως οι οποίοι υπάγονται στην κατηγορία των παχύσαρκων αγγίζει τα 300 εκατομμύρια ενώ ο αριθμός των υπέρβαρων ατόμων ξεπερνά το ένα δισεκατομμύριο.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της παχυσαρκίας μεταξύ των παιδιών σχολικής ηλικίας (6 έως 11 ετών) και εφήβων (12 έως 19 ετών) στις Ηνωμένες Πολιτείες έχει αυξηθεί δραματικά μεταξύ 1976-1980 και 2007-2008 (6,5 έως 19,6 τοις εκατό στα παιδιά και 5,0 έως 18,1 τοις εκατό σε εφήβους) (1,7). Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας επίσης διπλασιάστηκε για τα παιδιά

προσχολικής ηλικίας (2 έως 5 ετών) από 5 τοις εκατό το 1976-1980 σε 10,4 τοις εκατό κατά την περίοδο 2007-2008. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας φθάνει σε ένα οροπέδιο γύρω στο 2000. Το ποσοστό των παιδιών και των εφήβων σε κάθε κατηγορία βάρους παρέμεινε περίπου σταθερό μεταξύ 2000 και 2008 (7). Σε μια ανάλυση στις επιμέρους ομάδες, ανοδική τάση παρατηρήθηκε στην υψηλότερη κατηγορία βάρους ($\Delta MΣ > 97^o$ εκατοστημόριο) των αγοριών, μεταξύ 6 έως 19 ετών. Ωστόσο τα στοιχεία δεν αντανakλούν τη μεταβλητότητα στις τάσεις για τις άλλες υποομάδες, οι οποίες ποικίλουν μεταξύ των εθνοτικών ομάδων, τις ηλικιακές ομάδες και την περιοχή. Για παράδειγμα, η παιδική παχυσαρκία στην Καλιφόρνια μειώθηκε συνολικά μεταξύ 2001 και 2008 αλλά συνέχισε να αυξάνεται για τα Αμερικανικής-Ινδικής καταγωγής κορίτσια (8).

Σήμερα σχεδόν το ένα τρίτο των παιδιών και των εφήβων στις ΗΠΑ είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (7). Ο πληθυσμός διανέμεται σε υψηλότερες κατηγορίες βάρους με την πάροδο της ηλικίας όπως φαίνεται παρακάτω:

Υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($\Delta MΣ$ μεγαλύτερος ή ίσος από το 85^o εκατοστημόριο)

- 21,2 τοις εκατό των παιδιών προσχολικής ηλικίας (2 έως 5 έτη)
- 35,5 τοις εκατό των παιδιών σχολικής ηλικίας (6 έως 11 ετών)
- 34,2 τοις εκατό των εφήβων (12 έως 19 ετών)

Παχύσαρκοι ($\Delta MΣ$ μεγαλύτερο ή ίσο με το 95^o εκατοστημόριο)

- 10,4 τοις εκατό των παιδιών προσχολικής ηλικίας
- 19,6 τοις εκατό των παιδιών σχολικής ηλικίας
- 18,1 τοις εκατό των εφήβων

Σοβαρή παχυσαρκία (οριζόμενη ως $\Delta MΣ$ μεγαλύτερο ή ίσο με το 97^o εκατοστημόριο για τα στοιχεία αυτά)

- 6,9 τοις εκατό των παιδιών προσχολικής ηλικίας
- 14,5 τοις εκατό των παιδιών σχολικής ηλικίας
- 12,5 τοις εκατό των εφήβων

Η παιδική παχυσαρκία είναι συχνότερη μεταξύ των Ινδιάνων, μη ισπανόφωνων μαύρων και των Μεξικανο-Αμερικανών από ότι σε μη ισπανόφωνους λευκούς (4, 7, 9-11).

Έχοντας ένα παχύσαρκο γονέα, ο κίνδυνος παχυσαρκίας αυξάνει από δύο έως τρεις φορές. Η παχυσαρκία είναι επίσης πιο διαδεδομένη σε πληθυσμούς με χαμηλά εισοδήματα. Για παράδειγμα, 14,6 τοις εκατό των χαμηλού εισοδήματος παιδιών προσχολικής ηλικίας ήταν παχύσαρκοι το 2008, σε σύγκριση με 12,4 τοις εκατό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα του γενικού πληθυσμού (10). Στην ίδια μελέτη η συχνότητα της παχυσαρκίας μεταξύ των χαμηλού εισοδήματος προσχολικής ηλικίας πληθυσμούς αυξήθηκε από το 1998 έως το 2003 αλλά έφτασε σε πλατώ μεταξύ 2003 και 2008.

Ο επιπολασμός της παιδικής παχυσαρκίας και η παχυσαρκία αυξάνονται επίσης στις περισσότερες άλλες αναπτυσσόμενες χώρες σε όλο τον κόσμο. Είναι δύσκολο να συγκριθούν άμεσα τα ποσοστά επιπολασμού μεταξύ των χωρών λόγω διαφορετικών ορισμών και ημερομηνιών των μετρήσεων. Χρήση των προτύπων του International Obesity Task Force (IOTF) συνήθως οδηγεί σε χαμηλότερες εκτιμήσεις επικράτησης σε σχέση με άλλα πρότυπα (12, 13). Ωστόσο μεγάλες μελέτες που χρησιμοποιούν συγκρίσιμα στατιστικά στοιχεία δείχνουν ότι οι τιμές είναι ιδιαίτερα υψηλές (πάνω από 30 τοις εκατό) στις περισσότερες χώρες, στη Βόρεια και Νότιο Αμερική καθώς επίσης στη Μεγάλη Βρετανία, Ιταλία, Μάλτα, Πορτογαλία, Ισπανία και Ελλάδα (14). Υπάρχουν κάπως χαμηλότερα ποσοστά στις σκανδιναβικές χώρες καθώς και στο κεντρικό τμήμα της δυτικής Ευρώπης. Στη Ρωσία καθώς και στις περισσότερες από τις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, η επικράτηση του υπερβολικού βάρους είναι χαμηλότερη (λιγότερο από 10 τοις εκατό) αλλά με αυξητικές τάσεις. Στην Κίνα ο επιπολασμός του υπερβολικού βάρους στα παιδιά είναι περίπου ένα στα τρία του αντίστοιχου των ΗΠΑ, αλλά ένα μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών προσχολικής ηλικίας έχει επηρεαστεί (13).

Έτσι σε ένα ευρύ φάσμα των ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, και χρησιμοποιώντας μια ποικιλία μέτρων, οι μελέτες δείχνουν αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στα παιδιά. Μικρές μελέτες δείχνουν αντιστροφή της τάσης σε λίγους πληθυσμούς από το 2000 συμπεριλαμβανομένων των παιδιών στη Σκωτία (15) και του Ελ Πάσο στο Τέξας (16). Οι λόγοι για την εμφανή βελτίωση δεν λαμβάνονται υπόψη στις μελέτες αυτές. Η αύξηση του επιπολασμού της παιδικής παχυσαρκίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του επιπολασμού συνοδών νοσημάτων με την παχυσαρκία (4). Για

παράδειγμα, η επικράτηση των συνθηκών όπως η άπνοια του ύπνου και η νόσος της χοληδόχου κύστης στις ΗΠΑ στα παιδιά και στους έφηβους τριπλασιάστηκε μεταξύ 1979 και 1981 και μεταξύ 1997 και 1999 (17).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Οι πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς με τους οποίους επιτελείται ο έλεγχος του σωματικού βάρους συνεχώς αυξάνονται παρέχοντας ολοένα και πληρέστερη κατανόηση της διαδικασίας της παθογένεσης η οποία οδηγεί στην αύξηση του βάρους. Η απελευθέρωση νευροπεπτιδίων από τον υποθάλαμο συνδέεται με περιφερειακά σήματα ενώ τα ανατομικά και λειτουργικά δίκτυα τα οποία εμπεριέχουν τα συστήματα αυτά αρχίζουν να βγαίνουν στην επιφάνεια.

Ηλικία κατά την οποία μπορεί να αναπτυχθεί υπερβολικό βάρος

Οι άνθρωποι μπορούν να γίνουν υπέρβαροι σε οποιαδήποτε ηλικία. Ωστόσο υπάρχουν συγκεκριμένες καταστάσεις κατά τις οποίες τείνει να εμφανιστεί η αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Προγεννητική και επιρροές

Η θερμιδική πρόσληψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει το μέγεθος του σώματος, το σχήμα και αργότερα τη σύσταση του σώματος. Η περίπτωση μητέρας η οποία καπνίζει ή διαβητικής μητέρας αυξάνει το κίνδυνο παχυσαρκίας στους απογόνους (2-4).

Αν και το βάρος γέννησης είναι ένα φτωχό μέσο πρόβλεψης της παχυσαρκίας στο μέλλον, τα βρέφη που είναι μικρά, κοντά ή έχουν μικρή περίμετρο κεφαλής διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο κοιλιακής παχυσαρκίας και άλλων συνοδών νοσημάτων που σχετίζονται με την παχυσαρκία αργότερα στη ζωή τους (5). Η συσχέτιση μεταξύ βάρους γέννησης μονοζυγωτικών και διζυγωτικών είναι παρόμοια ($r=0,6$) αλλά στη συνέχεια τα βάρη των μονοζυγωτικών συγκλίνουν ($r=0,9$) ενώ των διζυγωτικών διαφέρουν ($r=0,5$) (6). Τα βρέφη που γεννήθηκαν από διαβητικές μητέρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο να είναι υπέρβαρα ως παιδιά και ενήλικες (7) όπως αυτό συμβαίνει και με τα παιδιά των οποίων οι μητέρες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (8).

Θηλασμός

Ο Θηλασμός σε σύγκριση με διατροφική φόρμουλα μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο υπέρβαρου (9-11). Σε μια μεταανάλυση 17 μελετών αναφέρθηκε επίσης ότι μεγαλύτερη διάρκεια του θηλασμού σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου για υπερβολικό βάρος αργότερα στη ζωή τους (12).

Παιδική ηλικία

Η προγνωστική αξία της παιδικής παχυσαρκίας ποικίλει ανάλογα με την ηλικία κατά την οποία παρατηρήθηκε η έναρξη της παχυσαρκίας αλλά και το οικογενειακό ιστορικό. Από μια ανασκόπηση 854 ατόμων βρέθηκε ότι τα παχύσαρκα παιδιά κάτω των τριών ετών ήταν σε χαμηλό κίνδυνο να γίνουν παχύσαρκοι ενήλικες εάν ένας ή και οι δύο γονείς ήταν παχύσαρκοι (13). Από την άλλη πλευρά η παχυσαρκία στα μεγαλύτερα παιδιά ήταν όλο και πιο σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της παχυσαρκίας ως ενήλικες ανεξάρτητα από το βάρος των γονέων. Και για τα παχύσαρκα αλλά και για τα μη παχύσαρκα παιδιά λιγότερο από δέκα ετών, το να έχουν παχύσαρκο γονέα υπερδιπλασίασε τον κίνδυνο της παχυσαρκίας ως ενήλικες.

Παχυσαρκία ριμπάουντ

Είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει το σημείο μεταξύ των ηλικιών 5 και 7ετών κατά το οποίο σταματά η μείωση του Δείκτη Μάζας Σώματος στην παιδική ηλικία και στη συνέχεια αρχίζει να αυξάνει (14,15). Η γρήγορη εμφάνιση της παχυσαρκίας ριμπάουντ αυξάνει τον κίνδυνο την παχυσαρκίας στην ενήλικη ζωή. Ο βαθμός του υπέρβαρου στην παιδική ηλικία ($>95^{\circ}$ εκατοστημόριο), ιδιαίτερα στην εφηβεία αυξάνει επίσης τον κίνδυνο (15,16).

Εφηβεία

Το βάρος κατά την εφηβεία αποτελεί έναν ακόμα καλύτερο μέτρο πρόβλεψης του ενήλικου βάρους (17) και αργότερα για την υγεία. Παρά τη σημασία του βάρους κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, είναι ξεκάθαρο ότι οι περισσότεροι υπέρβαροι αναπτύσσουν την κατάσταση αυτή στην ενήλικη ζωή (7).

Ενήλικες Γυναίκες

Οι περισσότερες υπέρβαρες γυναίκες κερδίζουν το υπερβολικό βάρος τους μετά την εφηβεία (19). Αυτή η αύξηση του σωματικού βάρους μπορεί να επιστρεφεί από μια σειρά γεγονότων συμπεριλαμβανομένων της εγκυμοσύνης, της από του στόματος αντισυλληπτικής θεραπείας και της εμμηνόπαυσης.

Ενήλικοι Άνδρες

Η μετάβαση από έναν δραστήριο τρόπο ζωής κατά τη διάρκεια της εφηβείας σε μια πιο καθιστική ζωή στη συνέχεια, συνδέεται με αύξηση του σωματικού βάρους σε πολλούς

άνδρες. Η αύξηση του σωματικού βάρους συνεχίζεται μέχρι την έκτη δεκαετία. Μετά από τα έτη 55 έως και 64 το σωματικό βάρος παραμένει σχετικά σταθερό και στη συνέχεια αρχίζει να μειώνεται. Υπάρχουν στοιχεία από τη μελέτη Framingham και από μελέτες των ανδρών των ενόπλων υπηρεσιών ότι οι άνδρες παρουσιάζονται με μεγαλύτερο σωματικό βάρος ως προς το ύψος κατά τη διάρκεια αυτού του αιώνα (7, 18).

Τρόπος ζωής

Η καθιστική ζωή μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και προωθεί την αύξηση του σωματικού βάρους. Έτσι, ο περιορισμός της σωματικής δραστηριότητας σε αρουραίους προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους και τα ζώα σε ζωολογικούς κήπους τείνουν να είναι βαρύτερα από εκείνα που βρίσκονται έξω στη φύση. Σε μια κοινωνία της αφθονίας παρατηρείται μείωση των δαπανών ενέργειας γεγονός το οποίο μπορεί να ενισχύσει την τάση για αύξηση του σωματικού βάρους.

Αρκετές παρατηρήσεις δείχνουν τη σημασία της μείωσης των ενεργειακών δαπανών στην παθογένεια της αύξησης του βάρους. Οι εκτιμήσεις της ενεργειακής πρόσληψης και της κατανάλωσης ενέργειας στη Μεγάλη Βρετανία δείχνουν ότι οι μειωμένες ενεργειακές δαπάνες είναι πιο σημαντικός παράγοντας από την ενεργειακή πρόσληψη στην πρόκληση της παχυσαρκίας (20). Παρομοίως σε μια μελέτη μέσης ηλικίας ανδρών στην Ολλανδία διαπιστώθηκε ότι η μείωση των ενεργειακών δαπανών αντιπροσώπευε σχεδόν το σύνολο την αύξησης του βάρους (21). Με βάση τα στοιχεία από το NHANES, τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και αναψυχής σχετίζονται ισχυρά με αύξηση του σωματικού βάρους στους άνδρες και στις γυναίκες. Γι'αυτήν την μελέτη που διήρκεσε 10 έτη, τα άτομα ηλικίας 25 έως 74 έτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Αυτούς που πήραν περισσότερα από 13 κιλά και εκείνους που πήραν λιγότερα. Τα άτομα χωρίστηκαν επίσης σε τρεις ομάδες φυσικής δραστηριότητας. Αυτούς με χαμηλά, μέτρια και υψηλά επίπεδα δραστηριότητας. Η ψυχαγωγική δραστηριότητα βρέθηκε να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος. Άνδρες και γυναίκες στην κατηγορία χαμηλής φυσικής δραστηριότητας είχαν 3,1

έως 3,8 φορές περισσότερες πιθανότητες από τα πιο ενεργά άτομα να αυξήσουν το σωματικό βάρος τους (22).

Στέρηση ύπνου

Το ποσοστό των ενηλίκων στις ΗΠΑ οι οποίοι κοιμούνται λιγότερο από επτά ώρες κάθε βράδυ έχει αυξηθεί από 16 έως 37 τοις εκατό τα τελευταία 40 χρόνια (23), μια αλλαγή στον τρόπο ζωής που μπορεί να έχει αρνητικές μεταβολικές συνέπειες. Αυτό φάνηκε σε μια μελέτη 12 υγιών, κανονικού βάρους, ενήλικων ανδρών οι οποίοι υποβλήθηκαν για δύο νύχτες σε περιορισμό του ύπνου (τέσσερις ώρες ανά νύχτα) σε μια τυχαιοποιημένη σειρά, σε απόσταση έξι εβδομάδες χωρία με ελεγχόμενες συνθήκες της θερμιδικής πρόσληψης και της σωματικής δραστηριότητας (24). Ο περιορισμός του ύπνου σε σύγκριση με την επέκταση του ύπνου σχετίστηκε με μείωση της λεπτίνης του ορού (μιας ανορεξιογόνου ορμόνης), με αύξηση της γρελίνης του ορού (μιας ορεξιογόνου ορμόνη), και την αύξηση της πείνας και της όρεξης ιδίως για θερμιδικά πυκνά τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ο ανεπαρκής ύπνος μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική κατανάλωση και παχυσαρκία αν και αυτό δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί. Ωστόσο περιστασιακά δεδομένα δείχνουν επίσης μια πιθανή σχέση μεταξύ περιορισμού του ύπνου και της παχυσαρκίας (25).

Διακοπή του καπνίσματος

Η αύξηση του βάρους είναι πολύ συχνή όταν οι άνθρωποι σταματήσουν το κάπνισμα. Αυτό πιστεύεται ότι είναι μεσολάβηση τουλάχιστον εν μέρει από τα συμπτώματα στέρησης της νικοτίνης. Η αύξηση του βάρους του 1 έως 2 κιλά τις δύο πρώτες εβδομάδες συχνά ακολουθείται από μια επιπρόσθετη αύξηση 2 έως και 3 κιλών για τους επόμενους 4 έως 5 μήνες. Η μέση αύξηση του σωματικού βάρους είναι 4 έως 5 κιλά αλλά μπορεί να είναι μεγαλύτερος (26). Έχει υπολογιστεί ότι η διακοπή του καπνίσματος αυξάνει το σχετικό

κίνδυνο της παχυσαρκίας σε σχέση με τους μη καπνιστές στο 2,4 στους άνδρες και 2,0 στις γυναίκες.

Λόγω της προβλέψιμης αύξησης του σωματικού βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος, έχει προταθεί ότι ένα πρόγραμμα άσκησης και μείωσης της θερμιδικής πρόσληψης πρέπει να συνίσταται σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα (27).

Κοινωνικές επιρροές

Οι κοινωνικές επιρροές μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας σε ένα άτομο. Αυτό φάνηκε σε μια έκθεση ενός κοινωνικού δικτύου το οποίο κατασκευάστηκε από την Framingham Offspring Study στην οποία οι πιθανότητες ενός ατόμου να γίνει παχύσαρκο αυξήθηκαν κατά 57, 40 ή 37 τοις εκατό εάν αυτός ή αυτή είχε έναν φίλο, αδελφό ή σύζυγο οι οποίοι έγιναν παχύσαρκοι αντίστοιχα (28). Αυτό το φαινόμενο δεν έχει μελετηθεί από άλλους ερευνητές αλλά προσφέρει τη δυνατότητα για νέες στρατηγικές ούτως ώστε να τροποποιηθεί η ανάπτυξη της παχυσαρκίας.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η ενεργειακή πρόσληψη και η σύνθεση του διαιτολογίου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο μεταβλητής σημασίας στην παθογένεια της παχυσαρκίας. Υπάρχουν πολλές ρυθμίσεις αρκετών διατροφικών παραγόντων που αποκτούν μεγάλη σημασία.

Υπερφαγία και περιορισμός της κατανάλωσης

Πολλοί άνθρωποι έχουν ένα σχέδιο συνειδητό περιορισμού της πρόσληψης της τροφής το οποίο ονομάζεται περιορισμένη-συγκρατημένη κατανάλωση (restrained eating) (29). Αυτό το σχέδιο είναι κοινό σε πολλές αν όχι στις περισσότερες μεσήλικες γυναίκες οι οποίες έχουν φυσιολογικό σωματικό βάρος. Μπορεί επίσης να υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους με την κοινωνική τάξη. Γυναίκες ανώτερης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης συχνά διατηρούν το σωματικό βάρος τους.

Ιάπωνες παλαιστές σούμο και επαγγελματίες ομάδων ποδοσφαίρου οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες τροφής για αρκετά χρόνια αλλά έχουν ένα πολύ δραστήριο πρόγραμμα επιμόρφωσης, εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα σπλαχνικού λίπους σε σχέση με το συνολικό βάρος τους. Όταν η ενεργός καριέρα τους τελειώσει τείνουν να παραμείνουν υπέρβαροι έχοντας μια υψηλή πιθανότητα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη.

Συχνότητα κατανάλωσης

Η σχέση μεταξύ της συχνότητας των γευμάτων και η ανάπτυξη της παχυσαρκίας παρά τις διάφορες αναφορές που έχουν γίνει κατά καιρούς εντούτοις παραμένει αβέβαιη. Η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων έχει φανεί να αλλάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Όταν φυσιολογικά άτομα τρώνε πολλά μικρά γεύματα την ημέρα, οι συγκεντρώσεις του ορού της χοληστερόλης είναι χαμηλότερες από ότι όταν τρώνε λίγα και μεγάλα γεύματα κάθε μέρα. Έτσι και η μέση συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι ομοίως χαμηλότερη όταν τα γεύματα είναι συχνά (30). Μια εξήγηση για τις επιπτώσεις των μικρών και συχνών γευμάτων έναντι των μερικών και μεγάλων γευμάτων μπορεί να είναι η διαφορές στην έκκριση ινσουλίνης που συνδέονται με αυτά τα γεύματα (π.χ. αυξάνεται η έκκριση ινσουλίνης με την κατανάλωση μεγάλων γευμάτων).

Διαιτητική πρόσληψη λίπους

Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι μια δίαιτα πλούσια σε λίπος συνδέεται με την παχυσαρκία. Η σχετική βαρύτητα σε αρκετούς πληθυσμούς ως παράδειγμα είναι άμεσα συνδεδεμένη με το ποσοστό λίπους στη διατροφή τους (31). Μια διατροφή υψηλή σε λιπαρά που συχνά απορρέει από την εισαγωγή των εύγεστων τροφών στο διαιτολόγιο, μπορεί να οδηγήσει σε υπερφαγία για να διατηρηθούν οι αποθήκες του γλυκογόνου οι οποίες είναι πολύ μικρότερες από τα αποθέματα λίπους.

Fast Food

Συχνή κατανάλωση γρήγορου φαγητού μπορεί επίσης να σχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους και του κινδύνου διαβήτη τύπου 2. Αυτό φάνηκε σε μια δευτερεύουσα ανάλυση της μελέτης CARDIA, μια πληθυσμιακή προοπτική μελέτη των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών σε νεαρούς ενήλικες για 15 έτη (32). Σε σύγκριση με τα άτομα που έτρωγαν πρόχειρο φαγητό σπάνια (<μία φορά την εβδομάδα), και μετά από προσαρμογή με άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής, τα άτομα που κατανάλωναν γρήγορο φαγητό συχνά (>δύο φορές την εβδομάδα) στην έναρξη και μετά στην περίοδο παρακολούθησης είχαν αποκτήσει 4,5 κιλά σωματικού βάρους και είχαν αυξήσει διπλά την αντίσταση στην ινσουλίνη όπως αυτό μετρήθηκε από το μοντέλο ομοιόστασης (HOMA). Η μελέτη θεωρείται περιορισμένη λόγω της έλλειψης πληροφοριών σχετικά με το μέγεθος της μερίδας και την θερμιδική πυκνότητα των τροφίμων που καταναλώθηκαν.

Σύνδρομο νυχτερινής υπερφαγίας

Το σύνδρομο αυτό ορίζεται ως η κατανάλωση τουλάχιστον του 25 τοις εκατό (και συνήθως πάνω από 50 τοις εκατό) της ενέργειας μεταξύ του βραδινού γεύματος και του γεύματος το επόμενο πρωί. Είναι ένα πολύ κοινό διατροφικό μοντέλο διατροφικής διαταραχής σε παχύσαρκα άτομα. Σχετίζεται με διαταραχές του ύπνου και μπορεί να αποτελεί παράμετρο της υπνικής άπνοιας όπου η ημερήσια υπνηλία και η νυχτερινή εγρήγορση είναι κοινά.

Διαταραχή επεισοδίων υπερφαγίας/αδηφαγίας

Η διαταραχή αυτή αποτελεί μια ψυχιατρική ασθένεια η οποία χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτα επεισόδια κατανάλωσης τροφής που συνήθως εμφανίζονται το βράδυ. Ο ασθενής μπορεί να ανταποκριθεί σε θεραπεία με φάρμακα τα οποία τροποποιούν την απελευθέρωση της σεροτονίνης ή την επαναπρόσληψη της.

Ψυχολογία

Οι ψυχολογικοί παράγοντες είναι σημαντικοί για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας, αν και οι προσπάθειες για να οριστεί ένας συγκεκριμένος τύπος προσωπικότητας που να σχετίζεται με την παχυσαρκία απέτυχαν. Ένας όρος που έχει συνδεθεί με την αύξηση του σωματικού βάρους είναι η εποχιακή συναισθηματική διαταραχή η οποία αναφέρεται στην κατάθλιψη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου σε άτομα που ζουν στο μακρινό Βορρά. Αυτοί οι άνθρωποι μπορούν να αντιμετωπιστούν με την έκθεση τους στο φως. Αυτοί οι ασθενείς τείνουν να έχουν μια αύξηση του σωματικού βάρους το χειμώνα που μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με φάρμακα που διαμορφώνουν την απελευθέρωση ή την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης.

Γενετική και συγγενείς ανωμαλίες

Μελέτες διδύμων, υιοθετημένων και οικογενειών, όλες δείχνουν την ύπαρξη γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της ανθρώπινης παχυσαρκίας. Εκτός από την κληρονομικότητα του βάρους, ο μεταβολικός ρυθμός, η θερμογένεση από την κατανάλωση τροφίμων και η αυθόρμητη φυσική δραστηριότητα είναι σε κάποιο βαθμό κληρονομικά.

Οι γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την παχυσαρκία με δύο τρόπους. Πρώτον, υπάρχουν γονίδια που είναι οι κύριοι παράγοντες για την ανάπτυξη της παχυσαρκίας όπως η ανεπάρκεια της λεπτίνης. Δεύτερον, υπάρχουν γονίδια στα οποία επιδρούν περιβαλλοντικοί παράγοντες προκαλώντας την παχυσαρκία. Η παχυσαρκία είναι επίσης

χαρακτηριστικό γνώρισμα ορισμένων συγγενών διαταραχών όπως είναι το σύνδρομο Prader-Willi.

Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και εθνικότητα

Η παχυσαρκία είναι περισσότερο διαδεδομένη στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες στις Ηνωμένες Πολιτείες αλλά και σε άλλα μέρη, παρόλα αυτά ο λόγος για την σχέση αυτή δεν είναι ακόμα γνωστός. Η εθνικότητα επηρεάζει επίσης τη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας. Οι μαύροι άνδρες ως παράδειγμα είναι λιγότερο παχύσαρκοι από τους λευκούς άνδρες. Αντίθετα, οι μαύρες γυναίκες όλων των ηλικιών είναι πιο παχύσαρκες από τις λευκές γυναίκες, ενώ ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε Ισπανούς άνδρες και γυναίκες είναι υψηλότερος από ότι στους λευκούς (1). Επιπλέον η εμφάνιση της παχυσαρκίας στην αρχή της ενηλικίωσης είναι ταχύτερη σε μαύρες και ισπανόφωνες γυναίκες σε σχέση με τις λευκές γυναίκες (35).

Ιογενείς παράγοντες και παχυσαρκία

Μια σειρά μολυσματικών παραγόντων ιδίως αδενοϊών έχουν εντοπιστεί σε ζωικά μοντέλα και φαίνεται να συνδέονται με την παχυσαρκία (36-38). Σε μια μελέτη παχύσαρκων ατόμων και μη παχύσαρκων ατόμων ο αδενοϊός-36 συσχετίστηκε με υψηλότερο ΔΜΣ αλλά με μειωμένες τιμές χοληστερόλης ορού και συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων (39).

Φάρμακα και παχυσαρκία

Ένας αριθμός φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σωματικού βάρους συμπεριλαμβανομένων των ψυχοδραστικών φαρμάκων, αντιεπιληπτικών,

αντιυπεργλυκαιμικών φαρμάκων και ορμονών (33-34). Όσον αφορά το θέμα της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής και της αύξησης του σωματικού βάρους, αυτό θα συζητηθεί λεπτομερώς παρακάτω.

ΑΣΚΗΣΗ

Η βέλτιστη διαχείριση του υπερβολικού βάρους και της παχυσαρκίας ξεκινά με έναν συνδυασμό της διατροφής, της άσκησης καθώς επίσης και τροποποιήσεων της συμπεριφοράς. Επιπλέον, μερικοί ασθενείς χρειάζονται τελικά φαρμακολογική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Η σωματική άσκηση και δραστηριότητα είναι σημαντική για τη μακροπρόθεσμη διατήρηση της απώλειας βάρους και μπορεί να είναι ευεργετική για τη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος. Μια σχέση δόσης-απόκρισης έχει αποδειχθεί σε υπέρβαρες ενήλικες γυναίκες μεταξύ του ποσού της άσκησης και της μακροχρόνιας συντήρησης της απώλειας βάρους (1).

Η σωματική δραστηριότητα ορίζεται ως κάθε δραστηριότητα που περιλαμβάνει τη χρήση ενός ή περισσότερων μεγάλων μυικών ομάδων και αυξάνει την καρδιακή συχνότητα. Πρόκειται για μια συνιστώσα του ενεργειακού ισοζυγίου που είναι ιδιαίτερα σημαντική όσον αφορά την παθογένεση της παχυσαρκίας και την αντιμετώπιση της. Τα συστατικά της δαπανούμενης ενέργειας είναι οι βασικές μεταβολικές δραστηριότητες (π.χ. παραγωγή θερμότητας για την διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος, η διατήρηση των ιοντικών βαθμίδων σε όλα τα κύτταρα καθώς και η καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία κατά την ηρεμία) (2). Αυτός ο ρόλος της σωματικής δραστηριότητας στην παθογένεια και τη θεραπεία της παχυσαρκίας θα εξεταστούν στο τμήμα αυτό.

Μέτρηση της σωματικής δραστηριότητας

Η ακριβής μέτρηση της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης (TEE) είναι δυνατή χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του διπλά σεσημασμένου νερού (2). Με την αφαίρεση των δαπανών της ενέργειας (η οποία καθορίζεται από τη μέτρηση του μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας και προσθετοντας την θερμική επίδραση της τροφής η οποία αντιπροσωπεύει το 15 τοις εκατό του συνόλου) από τη συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη μετρούμενη με τη μέθοδο του διπλά σεσημασμένου νερού, μπορεί να γίνει η εκτίμηση των δαπανών ενέργειας όπως η σωματική άσκηση. Το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας μπορεί επίσης να εκφραστεί ως ο λόγος των συνολικών δαπανών της ενέργειας (συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη εκτιμώμενη με τη μέθοδο του διπλά σεσημασμένου νερού) ως προς την κατανάλωση ενέργειας σε ηρεμία. Εναλλακτικές προσεγγίσεις για τη μέτρηση της φυσικής δραστηριότητας περιλαμβάνουν τη χρήση βηματομέτρων, ερωτηματολογίων τα οποία εκτιμούν τη σωματική δραστηριότητα, επιταχυνσιόμετρα. Σε σύγκριση με τους υπολογισμούς που χρησιμοποιούν τη συνολική ενεργειακή δαπάνη και την ενεργειακή δαπάνη κατά την ηρεμία, τα ερωτηματολόγια που εκτιμούν τη σωματική δραστηριότητα είναι σχετικά αναξιόπιστα. Τα βηματομέτρα θεωρούνται χρήσιμα διότι παρέχουν πληροφορίες στους ασθενείς και μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της σωματικής δραστηριότητας μέσω ανατροφοδότησης (4).

Παρά τους περιορισμούς αυτών των μεθόδων, οι εκτιμήσεις της δραστηριότητας συσχετίζονται καλά με κινδύνους για την υγεία οι οποίοι με τη σειρά τους συνδέονται με την αδράνεια. Δυστυχώς αυτές οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι οι Αμερικανοί είναι λιγότερο ενεργοί καθώς γερνούν. Το ποσοστό του χρόνου που οι Αμερικανοί αφιερώνουν για τη σωματική δραστηριότητα μειώνεται καθώς η ηλικία τους αυξάνεται (5).

Σημασία διατήρησης της φυσικής δραστηριότητας

Τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίζονται με την αύξηση του σωματικού βάρους και στους άνδρες αλλά και στις γυναίκες (6). Σε μια ομάδα πάνω από 34.000 γυναίκες (μέσος όρος ηλικίας 54,2 χρόνια), οι οποίες κατανάλωναν μια συνηθισμένη διατροφή και παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο όρο 13 ετών, υπήρξε μια μέση

αύξηση του σωματικού βάρους της τάξης του 2,6 κιλών (7). Σε σύγκριση με τις γυναίκες που ασχολούνται με 150 και <150 έως <420 λεπτά την εβδομάδα κέρδισαν σημαντικά περισσότερο βάρος (0,12 και 0,11 κιλά αντίστοιχα). Η φυσική δραστηριότητα σχετίστηκε αντίστροφα με την αύξηση του σωματικού βάρους μόνο ανάμεσα σε γυναίκες φυσιολογικού βάρους ($BMI < 25 \text{ κιλά/ μέτρα}^2$). Έτσι προκειμένου να διατηρηθεί το σωματικό βάρος σε φυσιολογικά επίπεδα στη μέση ηλικία, τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας ήταν απαραίτητα (περίπου 60 λεπτά/ ημέρα). Σε υπέρβαρο βάρος, η φυσική δραστηριότητα χωρίς τον έλεγχο της θερμιδικής πρόσληψης δεν εμπόδιζε την αύξηση του βάρους.

Η καθιστική ζωή των ενηλίκων μπορεί επίσης να σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Σε μια προοπτική μελέτη 17.013 ενηλίκων ατόμων, Καναδών, υπήρξε προοδευτικά υψηλότερος κίνδυνος όλων των αιτιών και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε υψηλότερα επίπεδα όσον αφορά τον χρόνο καθιστικής ζωής (8).

Μεταξύ των παιδιών, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί με έναν καθιστικό τρόπο ζωής. Υπάρχει μια διαβαθμισμένη αύξηση του δείκτη μάζας σώματος ($\Delta MΣ$) όσο ο αριθμός των ωρών παρακολούθησης τηλεόρασης αυξάνει (9). Μια κλινική μελέτη σύγκρισης ενός σχολείου που βασίζεται σε παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη μείωση της παρακολούθησης τηλεόρασης σε σχέση με μη παρέμβαση έδειξε ότι ο Δείκτης Μάζας Σώματος μπορεί να μειωθεί σημαντικά αν η παρακολούθηση τηλεοπτικών προγραμμάτων μειωνόταν (10).

Η συμβολή της φυσικής δραστηριότητας αλληλεπιδρά με γενετικούς παράγοντες στην παθογένεια της παχυσαρκίας. Σε μια μελέτη με 970 υγιείς γυναίκες δίδυμες, συνολικά το σώμα και το κεντρικό κοιλιακό λίπος ήταν 5,6 και 0,6 κιλά χαμηλότερα, αντίστοιχα σε γυναίκες που ανέφεραν έντονη δραστηριότητα με βάρη (11). Ακόμα και σε γυναίκες που είχαν ένα υπέρβαρο δίδυμο, υψηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας οδήγησε σε σημαντικά χαμηλότερο συνολικό σώμα και κοιλιακό λίπος (4,0 και 0,5 κιλά αντίστοιχα). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η σωματική δραστηριότητα είναι πιθανόν να προστατεύει από την παχυσαρκία ανεξάρτητα από την γενετική προδιάθεση ενός ατόμου.

Οφέλη και κίνδυνοι της άσκησης

Άσκηση και φυσική δραστηριότητα έχουν πολλαπλά οφέλη για υπέρβαρα άτομα: Η άσκηση μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο και την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2 (12).

Αερόβια άσκηση έχει ευεργετικά αποτελέσματα στις συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών στον ορό, στη σύσταση του σώματος και στην αερόβια ικανότητα, ενώ παράλληλα βελτιώνει αιμοστατικούς παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη θρόμβωση.

Μακροχρόνια αεροβικά σχήματα στις περισσότερες μελέτες είχαν θετική επίπτωση στην συστηματική αρτηριακή πίεση.

Μακροχρόνια προγράμματα άσκησης προκαλούν μεγαλύτερη μείωση του κοιλιακού λίπους από ότι το λίπος σε χαμηλότερα σημεία του σώματος και βοηθούν στη διατήρηση του (13). Αυτό είναι σημαντικό διότι άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει μια ισχυρή αντίστροφη σχέση μεταξύ της συνήθους άσκησης και της φυσικής κατάστασης και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και θανάτου (14-16).

Κίνδυνος για καρδιαγγειακά

Η αξία της άσκησης για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να αποδειχτεί από τα ευρήματα μιας μεταανάλυσης 33 μελετών κοορτής που αξιολόγησαν τη σύνδεση μεταξύ καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας και θνησιμότητας από κάθε αιτία ή στεφανιαία καρδιακή νόσο (15). Σε σύγκριση με τους ασθενείς με υψηλό ή ένα ενδιάμεσο επίπεδο φυσικής κατάστασης, τα άτομα με χαμηλό επίπεδο είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες καθώς και καρδιαγγειακά επεισόδια. Ομοίως, σε μια συστηματική επανεξέταση των 36 μελετών, ο κίνδυνος για όλες τις αιτίες και η

καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν υψηλότερη σε άτομα με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος και κακή φυσική κατάσταση από ότι σε εκείνες με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος και κακή αεροβική ικανότητα (16).

Κίνδυνοι από την άσκηση

Η άσκηση έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο μυοσκελετικών τραυματισμών, καρδιακή αρρυθμία, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και βρογχόσπασμο.

Άσκηση ως θεραπεία για την παχυσαρκία

Η άσκηση έχει αξιολογηθεί ως μια ενιαία θεραπεία για την παχυσαρκία, σε συνδυασμό με δίαιτα, καθώς και για τη διατήρηση της απώλειας βάρους.

Άσκηση ως μοναδική θεραπεία

Αρκετές μελέτες έχουν εκτιμήσει την επίδραση της άσκησης και μόνο στην επαγωγή της απώλειας βάρους (17,18). Η απώλεια βάρους ήταν γενικά πολύ μικρή (περίπου 0,1 κιλό/ εβδομάδα) εκτός από τους στρατιωτικούς, στην περίπτωση των οποίων το πρόγραμμα άσκησης ήταν πιο αυστηρό (1,8 κιλό/ εβδομάδα) (19). Ενώ όμως μπορεί να είναι δύσκολη η απώλεια βάρους με την άσκηση από μόνη της, μπορεί να έχει επίδραση στο σωματικό λίπος. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων διατροφής που προάγει απώλεια βάρους και άσκησης που προάγει απώλεια βάρους (περίπου 7,5 κιλά) σχετικά με τη σύσταση του σώματος και την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε 52 παχύσαρκους άνδρες (20), τα κύρια πορίσματα ήταν τα εξής:

Μια μεγαλύτερη μείωση του συνολικού σωματικού λίπους επιτεύχθηκε κατά την άσκηση που προκαλούσε μείωση του σωματικού βάρους.

Παρόμοιες μειώσεις της κοιλιακής παχυσαρκίας, σπλαχνικού λίπους και αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες της θεραπείας.

Σε μια τρίτη ομάδα θεραπείας της οποίας ανατέθηκε να ασκηθεί χωρίς την απώλεια βάρους (δηλαδή αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη να εξισωθεί με την ενεργειακή δαπάνη), παρατηρήθηκε μείωση του κοιλιακού και σπλαχνικού λίπους σε μικρότερο όμως βαθμό από τις άλλες ομάδες.

Η άσκηση έχει ευεργετική επίδραση και στη σύσταση σώματος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη άσκησης μέτριας έντασης (συνήθως γρήγορο περπάτημα, κατά μέσο όρο τρεις ώρες την εβδομάδα), σε σχέση με πρόγραμμα με τεντώματα (ομάδα ελέγχου) για 12 μήνες, οι γυναίκες στην ομάδα της άσκησης είχαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους και είχαν μεγαλύτερες μειώσεις στο σωματικό λίπος, στο ενδοκοιλιακό λίπος και στο υποδόριο λίπος (21).

Για ένα συγκεκριμένο ποσό της άσκησης, οι άνδρες φαίνεται να χάνουν περισσότερο βάρος από τις γυναίκες. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη 74 ατόμων με καθιστική ζωή, υπέρβαρους ή μέτριας παχυσαρκίας νέοι άνδρες και γυναίκες τυχαία κατανεμήθηκαν στο να κάνουν άσκηση (ενεργειακό ισοδύναμο με 2000 θερμίδες ανά εβδομάδα) ή να αποτελούν την ομάδα ελέγχου για 16 μήνες, φάνηκε ότι στους άνδρες παρουσιάστηκαν σημαντικές μειώσεις όσον αφορά το βάρος, το Δείκτη Μάζας Σώματος και τη λιπώδη μάζα σώματος (22). Αντίθετα, οι γυναίκες στις οποίες ανατέθηκε η άσκηση διατήρησαν το αρχικό σωματικό τους βάρος, τον Δείκτη Μάζας Σώματος τους, τη λιπώδη μάζα ενώ αυξήσεις στα τρία τελευταία παρατηρήθηκαν στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου.

Άσκηση και δίαιτα

Προγράμματα άσκησης προστιθέμενα στη διατροφή με μέτριο έως υψηλό περιορισμό των θερμίδων έχουν μικρή επίπτωση στην επιπλέον απώλεια βάρους. Για παράδειγμα, μια μεταανάλυση αξιολόγησε 493 μελέτες στις οποίες υπήρχε αεροβική άσκηση για μικρά διαστήματα (μέσος όρος 15,6 εβδομάδες) σε μετρίως υπέρβαρα άτομα (μέσος όρος Δείκτη Μάζας Σώματος 33,4 κιλά/ μέτρα² με μέσο όρο βάρους 92,7 κιλά) (18). Τα άτομα τα οποία συμμετείχαν κάνοντας άσκηση και μόνο παρουσίασαν απώλεια 2,9 κιλών, συγκρινόμενα με τα 10,7 κιλά για τα άτομα που έκαναν δίαιτα μόνον και 11 κιλά για τα άτομα που συνδυάζαν δίαιτα και άσκηση.

Σε μεταγενέστερη δοκιμή 38 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών παχύσαρκων, που χωρίστηκαν τυχαία σε ομάδα δίαιτας, δίαιτας και αερόβιας άσκησης, ή με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης με αντιστάσεις, το σωματικό βάρος μειώθηκε ομοίως μεταξύ των τριών ομάδων. (23). Επιπλέον, δεν υπήρχε καμία διαφορά στις ευεργετικές αλλαγές στην κοιλιακή υποδόρια ή σπλαχνική και ενδομυϊκή λιπώδη μάζα.

Η συχνότητα και η ένταση της άσκησης μπορεί να εξηγήσει γιατί η άσκηση δεν βελτιώνει την απώλεια βάρους πάνω από αυτή που επιτυγχάνεται με περιορισμό των θερμίδων. Εάν ένας ασθενής χρησιμοποιεί 100 θερμίδες κατά τη διάρκεια άσκησης κάθε μέρα (700 θερμίδες την εβδομάδα), θα διαρκέσει πέντε εβδομάδες για να αξιοποιήσει την ενέργεια σε 1 λίβρα του λίπους. Έτσι, παίρνει πολύ χρόνο και προσπάθεια να δαπανήσει θερμίδες. Ωστόσο σε μια 12μηνιαία μελέτη με 184 γυναίκες υπέρβαρες, με καθιστική ζωή, οι οποίες χωρίστηκαν τυχαία σε ένα από τα τέσσερα προγράμματα άσκησης, επιπλέον περιορισμός θερμίδων έδειξε ότι η απώλεια βάρους ήταν ίδια σε όλες τις ομάδες ανεξάρτητα από την ένταση της άσκησης ή της διάρκειας (24).

Παρά τις εν λόγω εκθέσεις, υπάρχει μια ισχυρή πρόταση ότι η άσκηση μειώνει την απώλεια μυϊκής μάζας του σώματος κατά τη διάρκεια της δίαιτας.

Διατήρηση της απώλειας βάρους

Η άσκηση αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη διατήρηση της απώλειας βάρους μετά από τυχόν μείωση του βάρους (1, 25-28). Σε μια μεταανάλυση 493 μελετών που

περιελάμβαναν αεροβική άσκηση για σύντομα χρονικά διαστήματα (κατά μέσο όρο 15,6 εβδομάδες), η διατροφή ή ο συνδυασμός και των δύο τελευταίων μετρίως υπέρβαρα άτομα (μέσος όρος Δείκτη Μάζας Σώματος ίσος με 33,4 κιλά/ μέτρα² με μέσο όρο σωματικού βάρους 92,7 κιλά), η ομάδα της δίαιτας και η ομάδα της άσκησης διατήρησε 8,6 κιλά της απώλειας βάρους μετά από ένα έτος σε σύγκριση με 6,6 κιλά μόνο με τη δίαιτα (18).

Σε μια προοπτική μελέτη διατήρησης του σωματικού βάρους σε πάνω από 4500 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οι γυναίκες που διατήρησαν περισσότερο ή ίσο με 30 λεπτά την ημέρα φυσική δραστηριότητα ήταν λιγότερο πιθανό να ανακτήσουν το σωματικό βάρος που έχασαν σε σύγκριση με τις γυναίκες που παρέμειναν στα επίπεδα καθιστικής ζωής (28).

Πρόγραμμα για φυσική δραστηριότητα

Αύξηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας θα ήταν επωφελής για όλες τις ηλικίες και όλες τις ομάδες. Υπάρχουν περιγραφές των τύπων των προγραμμάτων άσκησης που συνίστανται (27). Οποιοδήποτε πρόγραμμα άσκησης πρόκειται να εφαρμοστεί, πρέπει να είναι σχεδιασμένο ανάλογα με την κατάσταση υγείας και της φυσικής κατάστασης των ατόμων που πρόκειται να το εφαρμόσουν. Βεβαρμένο ιατρικό ιστορικό, ηλικία και προτιμήσεις όσον αφορά τους τύπους της άσκησης, θα πρέπει να εξεταστούν πριν την τελική απόφαση.

Άτομα που πρόκειται να ξεκινήσουν ένα πρόγραμμα άσκησης, ακόμη και εκείνοι των οποίων η άσκηση θα αποτελεί μόνο το περπάτημα, θα πρέπει να ενημερωθούν για την πιθανότητα μυοσκελετικού στρες, την υπερένταση καθώς και επικείμενες ζημιές. Για εκείνους που είναι σε θέση να εκτελέσουν τέτοιου είδους άσκηση, το περπάτημα 150 με 250 λεπτά την εβδομάδα (30 λεπτά την ημέρα, πέντε έως επτά ημέρες την εβδομάδα) θα ήταν επωφελής.

Ο ρόλος του ελέγχου του στρες λόγω άσκησης είναι αμφισβητούμενος λόγω της συχνότητας των ψευδώς θετικών ελέγχων.

Η σωματική δραστηριότητα πρέπει να γίνεται για 20 με 30 λεπτά, πέντε έως επτά ημέρες την εβδομάδα. Αυτό θα αυξήσει τις δαπάνες ενέργειας μέχρι 700 με 1000 θερμίδες την εβδομάδα, ή ελαφρώς περισσότερες από 100 θερμίδες ανά ημέρα. Το ποσό της ενέργειας που δαπανάται εξαρτάται από τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης καθώς και από το αρχικό βάρος του ασθενούς. Για παράδειγμα, ένα άτομο 120 κιλών που περπατάει 3 μίλια για μία ώρα δαπανά ελαφρώς λιγότερο από 2 θερμίδες ανά λεπτό περισσότερες όμως από όσες θα κατανάλωνε εάν στεκόταν ακίνητος. Στα 160 κιλά, η διαφορά είναι στις 2,4 θερμίδες ανά λεπτό και στα 200 κιλά η δαπανούμενη ενέργεια θα ισούται με 3 θερμίδες ανά λεπτό. Έτσι ένα άτομο 200 κιλών το οποίο περπατά για 30 λεπτά για τρία μίλια ανά ώρα θα δαπανήσει επιπλέον 90 θερμίδες σε σύγκριση με τις 60 θερμίδες για ένα άτομο που ζυγίζει 120 κιλά.

Βρίσκοντας κατάλληλες εγκαταστάσεις για την εφαρμογή προγραμμάτων άσκησης μπορεί να διευκολύνει οποιαδήποτε άσκηση. Για τους περισσότερους ανθρώπους το περπάτημα είναι η πιο κατάλληλη μορφή άσκησης. Σε μια μελέτη παχύσαρκων γυναικών, ο συνδυασμός της διατροφής καθώς επίσης και οι συμβουλές για την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας με την ενσωμάτωση σύντομων περιόδων δραστηριότητας σε καθημερινή βάση (π.χ. περπάτημα αντί της οδήγησης μικρών αποστάσεων, επιλέγοντας τις σκάλες αντί του ανελκυστήρα) ήταν εξίσου αποτελεσματικές για την επαγωγή της απώλειας βάρους, όπως η δίαιτα και η δομημένη αερόβια δραστηριότητα (μαθήματα αεροβικής γυμναστικής) (31).

ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Φαινόμενα όπως θλίψη, σύγχυση, άγχος κλπ είναι συνηθισμένα και φυσιολογικώς απαντώμενα στην καθημερινότητα. Ένα άτομο που έχει όμως ψυχικά προβλήματα ή ψυχική νόσο όπως η ψύχωση, η κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή βιώνει αυτά τα φαινόμενα ή συμπτώματα σε μεγάλη ένταση, για μεγάλο χρονικό διάστημα και επηρεάζουν πολύ την λειτουργικότητα του σε καθημερινό επίπεδο.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ταξινομεί την μείζονα κατάθλιψη μεταξύ των πλέον σοβαρότερων ασθενειών στον κόσμο (1). Ο δια βίου επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης στην κοινότητα των ΗΠΑ κατά τη διάρκεια 2001-2002 αγγίζει το 16,2 τοις εκατό (2). Περίπου ένα ποσοστό 5-10 % εκατό της πρωτοβάθμιας φροντίδας ασθενών πληρεί τα κριτήρια DSM-IV για τη μείζονα κατάθλιψη, ένα ποσοστό 3-5% για την δυσθυμία και 10% για ελάσσονα κατάθλιψη (3,4). Ο επιπολασμός της μείζονος κατάθλιψης υπολογίζεται στο 10-20% σε ασθενείς με ιατρικές παθήσεις όπως ο διαβήτης και η καρδιοπάθεια (5). Η μείζονα κατάθλιψη αποτελεί μία υποτροπιάζουσα, διαλείπουσα ασθένεια για τους περισσότερους ασθενείς. Ύστερα από ένα πρώτο επεισόδιο υπάρχει μια μεγαλύτερη από το 49% ποσοστό υποτροπής σε διάστημα δύο ετών (6). Μετά από δύο επεισόδια, ο κίνδυνος υποτροπής εντός πέντε ετών είναι περίπου 75%. Δέκα έως τριάντα τοις εκατόν των ασθενών που έλαβαν θεραπεία για ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο θα έχει ελλιπή αποκατάσταση, με επίμονα συμπτώματα ή δυσθυμία (7).

Αρχική αξιολόγηση

Οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης θα πρέπει να αξιολογούνται με βάση το ιστορικό, την κλινική εξέταση και ένα περιορισμένο εργαστηριακό έλεγχο εάν και εφόσον ενδείκνυται ούτως ώστε να αποκλειστούν δευτερογενή ιατρικά αίτια. Οι ασθενείς με συμπτώματα κατάθλιψης θα πρέπει να εξετάζονται για τη διπολική διαταραχή η οποία διακρίνεται σε δύο υποκατηγορίες.

Διπολική Διατάραξη τύπου 1

Τουλάχιστον ένα μανιακό επεισόδιο (το οποίο χαρακτηρίζεται από διάθεση ευφορίας, υπερκινητικότητα, αυξημένη λίμπιντο, μειωμένη ανάγκη ύπνου, φευγαλέες σκέψεις, αυξημένη κοινωνικότητα και μεγαλείου) που προκαλεί σοβαρές λειτουργικές διαταραχές ή απαιτεί νοσηλεία εκτός από τις περιόδους κατάθλιψης.

Διπολική Διαταραχή τύπου 2

Τουλάχιστον ένα επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης και τουλάχιστον ένα υπομανιακό επεισόδιο. Οι περίοδοι διάθεσης δεν οδηγούν σε σοβαρές λειτουργικές διαταραχές ή νοσηλεία και είναι μικρότερης διάρκειας από ότι στη διπολική διαταραχή.

Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή ιδιαίτερα εκείνοι με τον δεύτερο τύπο της διπολικής διαταραχής, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν εμφανή συμπτώματα της μανίας, δεν διαγιγνώσκονται αφού παρουσιάζουν ένα μονοπολικό τύπο κατάθλιψης. Με τη διάγνωση της διπολικής διαταραχής είναι απαραίτητο να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία τόσο για την αρχική διαχείριση όσο και για την συντήρηση. Φαρμακευτική αγωγή για την σταθεροποίηση της διάθεσης ενδείκνυνται για ασθενείς με διπολική διαταραχή με στόχο την πρόληψη των εναλλαγών της διάθεσης στον μανιακό ή υπομανιακό ασθενή.

Αυτοκτονικός ιδεασμός

Η αξιολόγηση για παρουσία αυτοκτονικού ιδεασμού αποτελεί σημείο ύψιστης σημασίας σε όλους τους ασθενείς με κατάθλιψη. Ωστόσο η ικανότητα των ιατρών για να προβλεφθούν απόπειρες αυτοκτονίας και ολοκληρωτικά αυτοκτονίες είναι φτωχή. Η αξιολόγηση για τον κίνδυνο αυτοκτονίας θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση των ακόλουθων στοιχείων (8) :

- Παρουσία του αυτοκτονικού ή ανθρωποκτονικού ιδεασμού, πρόθεση ή σχέδιο
- Πρόσβαση σε μέσα για την αυτοκτονία και θνησιμότητα των μέσων αυτών
- Παρουσία ψυχωτικών συμπτωμάτων, εντολή παραισθήσεων ή σοβαρή ανησυχία
- Παρουσία χρήσης αλκοόλ ή ουσιών
- Ιστορικό και σοβαρότητα προηγούμενων προσπαθειών
- Οικογενειακό ιστορικό ή ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε αυτοκτονία

Η αξιολόγηση σε ένα τμήμα έκτακτης ανάγκης ή και η εισαγωγή στο νοσοκομείο θα πρέπει να εξετάζεται για τους ασθενείς οι οποίοι διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο αυτοκτονίας.

Σοβαρή κατάθλιψη

Ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σοβαρή κατάθλιψη (όπως σημαντική δυσφορία ή μείωση της λειτουργίας), έστω και αν δεν έχουν τάσεις αυτοκτονίας, θα πρέπει να παραπεμφθούν σε ψυχίατρο για τη διαχείριση αυτής. Ενδείξεις για παραπομπή και ενδεχόμενη νοσηλεία σε νοσοκομείο περιλαμβάνουν τα εξής:

- Ασθενείς με αυτοκτονικό ιδεασμό στους οποίους η ασφάλεια των εξωτερικών ασθενών δεν μπορεί να διασφαλιστεί
- Ασθενείς με σημαντική απώλεια βάρους ή σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση ή διέγερση
- Ασθενείς οι οποίοι εκφράζουν την πρόθεση να βλάψουν τους άλλους
- Ασθενείς με συμπτώματα ψύχωσης όπως αυτοδυσφημικές ακουστικές ψευδαισθήσεις ή σωματικά παραληρήματα
- Ασθενείς με κατάθλιψη οι οποίοι χρειάζονται θεραπεία για κατάχρηση ουσιών (9)

Εκπαίδευση των ασθενών

Οι ασθενείς ιδιαίτερα εκείνοι που παρατηρούνται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη συχνά είναι απρόθυμοι να αποδεχτούν τη διάγνωση της κατάθλιψης. Μπορεί να είναι χρήσιμο να τονιστούν τα ακόλουθα σημεία:

1. Η κατάθλιψη αποτελεί αρκετά συχνή κατάσταση
2. Η κατάθλιψη σχετίζεται τόσο με συναισθηματικά συμπτώματα όσο και με σωματικά συμπτώματα
3. Η κατάθλιψη αυξάνει τόσο την αντίληψη όσο και τις επιπτώσεις των σωματικών συμπτωμάτων.
4. Η κατάθλιψη είναι μια σωματική ασθένεια η οποία σχετίζεται με βιολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο
5. Η θεραπεία με φάρμακα ή/και η ψυχοθεραπεία μειώνει γενικά την πορεία της κατάθλιψης και μειώνει τα συμπτώματα

Απρόθυμοι ασθενείς

Αν δεν υπάρχει ανησυχία αυτοκτονίας, οι ασθενείς οι οποίοι αισθάνονται άβολα με τη διάγνωση της κατάθλιψης μπορεί αρχικά να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. κάθε 2 εβδομάδες). Ένα ημερολόγιο του ασθενούς στο οποίο καταγράφονται ο ύπνος, η διάθεση, η όρεξη και οι δυσκολίες συγκέντρωσης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορεί να είναι χρήσιμες στην ενθάρρυνση του ασθενή να δεχθεί την θεραπεία.

Η προσκόλληση σε φάρμακα

Ασθενείς που αντιμετωπίζονται με φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να τους έχουν ειπωθεί τα εξής:

Μην σταματήσετε τα φάρμακα χωρίς αυτό να είναι εις γνώση του ιατρού.

Μπορεί να παρατηρηθεί χρονική στέρηση δύο έως τρεις εβδομάδες πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής για την ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Παρενέργειες όπως νευρική υπερκινητικότητα, κεφαλαλγία και γαστρικές διαταραχές εμφανίζονται συχνά κατά τις πρώτες ημέρες αλλά αυτές εξαφανίζονται μέσα στην πρώτη εβδομάδα από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής.

Είναι σημαντικό να συνεχίσουμε πλήρη κύκλο θεραπείας με αντικαταθλιπτικά ακόμα και αν τα συμπτώματα βελτιώνονται κατά τον πρώτο μήνα, για να αποφευχθεί η πρόωρη υποτροπή.

Μην διστάσετε να έλθετε σε επαφή προς συζήτηση τυχόν παρενεργειών ή άλλων θεμάτων.

Παρά τις ενδείξεις αυξημένου κινδύνου υποτροπής, εάν το φάρμακο έχει διακοπεί πρόωρα, μια μελέτη έδειξε ότι 42% των ασθενών είχε διακόψει την αντικαταθλιπτική θεραπεία έως τις 30 ημέρες και 72% από 90 ημέρες(10). Οι μισοί από αυτούς διέκοψαν τα φάρμακα επειδή αισθάνθηκαν καλύτερα, και πίστευαν ότι τα φάρμακα θα μπορούσαν να ληφθούν αργότερα όπως απαιτείται. Οι ασθενείς είχαν περισσότερες πιθανότητες να διακόψουν το φάρμακο ή να παραλείψουν δόσεις ανά τακτά διαστήματα εάν ήταν απρόθυμοι να ξεκινήσουν τη φαρμακευτική αγωγή, εάν γνώρισαν απρόβλεπτες παρενέργειες ή εάν δεν τους είχε επαναζητηθεί η συνέχιση της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής.(11)

Τακτικά προγραμματισμένες επισκέψεις ειδικά κατά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να βελτιώσει τη συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής και να επιτρέψει την παρακολούθηση και την προσαρμογή παρά τις παρενέργειες.

Συμβουλευτική τρόπου ζωής

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε θετικές δραστηριότητες τις οποίες μπορεί να έχουν διακόψει λόγω της ύφεσης. Ωστόσο η σωματική άσκηση από μόνη της δεν αποτελεί αποτελεσματική στρατηγική θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς με μείζων κατάθλιψη. Οι τεχνικές χαλάρωσης μπορούν να δοκιμαστούν σε ασθενείς με ελάχιστα συμπτώματα. Από μια μετά-ανάλυση 11 μελετών διαπιστώθηκε ότι η χαλάρωση μείωσε τυχόν αυτοαναφερόμενα συμπτώματα σε σύγκριση με μη θεραπεία αλλά δεν ήταν εξίσου αποτελεσματικό με τη ψυχολογική θεραπεία.

Θεραπευτικοί στόχοι

Ανεξαρτήτως του τρόπου θεραπείας ο στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η εξάλειψη των συμπτωμάτων. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τα αποτελέσματα διαφόρων θεραπειών καθώς και να προσδιορίσει τα χαρακτηριστικά των ασθενών που θα μπορούσαν να προβλέψουν επιλεκτική απάντηση σε μία θεραπεία πάνω από ένα άλλο, τα συνολικά ευρήματα περιλαμβάνουν το γεγονός ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν κλινική ύφεση είχε καλύτερη μακροπρόθεσμη πρόγνωση από ασθενείς με μερική ανταπόκριση αλλά και ότι υπήρχε απροθυμία από την πλευρά των κλινικών ιατρών και ασθενών για να προωθηθεί η θεραπεία προς την πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων.

Ψυχοθεραπεία

Η ψυχοθεραπεία από μόνη της ή σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά φάρμακα είναι μία επιλογή για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια μείζονα κατάθλιψη. Από μία ανασκόπηση 12 μελετών ψυχοθεραπείας διαπιστώθηκε ότι η ειδικές ψυχοθεραπείες της κατάθλιψης παράγουν αποτελέσματα παρόμοια με τη φαρμακοθεραπεία και καλύτερα από τη σύνηθες πρωτοβάθμια περίθαλψη (12).

Οι ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται μετά από δώδεκα εβδομάδες από την αρχική ψυχοθεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσουν ένα αντικαταθλιπτικό στο πλαίσιο μία συνδυασμένης προσέγγισης της θεραπείας(13). Ξεκινώντας αντικαταθλιπτικά νωρίτερα από δώδεκα εβδομάδες μπορεί να εφαρμοστεί δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς δεν επωφελούνται κατά τον βέλτιστο τρόπο από την ψυχοθεραπεία χωρίς παράλληλη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά. Ασθενείς με σοβαρή χρόνια ή περιοδική κατάθλιψη θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συνδυασμό φαρμακοθεραπείας και ψυχοθεραπείας. Ένα ευρύ φάσμα ψυχολογικών παρεμβάσεων φαίνεται να είναι αποτελεσματικά για τη θεραπεία της κατάθλιψης (14-18).

Φαρμακοθεραπεία και Ψυχοθεραπεία

Πολλαπλές τυχαιοποιημένες δοκιμές ασθενών έχουν βρει παρόμοια αποτελέσματα για την φαρμακευτική αγωγή και την ψυχοθεραπεία (5,17,18), χωρίς σαφείς δείκτες πρόβλεψης για τους οποίους η θεραπεία είναι καλύτερη ανεξάρτητα για τον κάθε ασθενή (19).

Η συνδυασμένη θεραπεία

Μία συστηματική ανασκόπηση των 12 τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης θεραπείας αντικαταθλιπτικών μόνο με τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά σε συνδυασμό με ψυχοθεραπεία έχει δείξει ότι υπάρχει ένα υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού. Παρόλα αυτά η συνδυασμένη θεραπεία είναι πιο δαπανηρή αλλά και πιο χρονοβόρα. Μία μετά-ανάλυση η οποία συνέκρινε την ψυχοθεραπεία και μόνο με αντικαταθλιπτικά σε συνδυασμό με ψυχοθεραπεία δεν διαπίστωσε καμία σημαντική διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης για την ήπια κατάθλιψη, αλλά διαπίστωσε σημαντικά αυξημένη ανταπόκριση στη θεραπεία συνδυασμού για τις πιο έντονες και επαναλαμβανόμενες μορφές της κατάθλιψης(22). Τα περισσότερα δεδομένα τάσσονται υπέρ της συνδυασμένης θεραπείας για ασθενείς με σοβαρή, χρόνια ή με επαναλαμβανόμενα συμπτώματα μορφή κατάθλιψης (9,23).

Αντικαταθλιπτικά

Οι κύριες κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της κατάθλιψης θεωρούνται αυτές της πρώτης γενιάς, οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αλλά και αυτά της δεύτερης γενιάς όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (SNRIs) καθώς και μερικά φάρμακα με μοναδικούς τρόπους δράσεις.

Επιλογή του αντικαταθλιπτικού

Οι περισσότερες ανασκοπήσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ποιότητα των αποτελεσμάτων της ζωής καθώς και το συνολικό κόστος θεραπείας δεν παρέχουν σαφή καθοδήγηση σχετικά με την επιλογή μεταξύ των ειδικών αντικαταθλιπτικών (24, 26-29). Μία μετα-ανάλυση από το 2009 καταλήγει στο συμπέρασμα ότι δύο από τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα δεύτερης γενιάς παρουσίασαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και αποδοχή (30). Η επιλογή του αντικαταθλιπτικού είναι πιθανόν να είναι λιγότερο σημαντική από τη θεραπεία ασθενών με φάρμακα που μπορούν να αντέξουν, καθώς και με δόσεις που αρκούν ούτως ώστε να επιτευχθεί η ύφεση των συμπτωμάτων. Οι πιο επιτακτικοί λόγοι που οι SSRIs είναι συχνά η πρώτη επιλογή στην πρωτοβάθμια περίθαλψη είναι διότι παρουσιάζουν λιγότερες παρενέργειες και μικρότερο κίνδυνο μετά από υπερδοσολογία.

Παρενέργειες

Πολυάριθμες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορούν να προκύψουν με τη χρήση αντικαταθλιπτικών οι οποίες να περιλαμβάνουν ταυτόχρονη χρήση περισσότερων από ένα καταθλιπτικό ή άλλα είδη φαρμάκων. Πριν από τη συνταγογράφηση ενός αντικαταθλιπτικού, πρέπει να ελέγχονται πιθανές αλληλεπιδράσεις με προυπάρχουσα φαρμακευτική αγωγή.

Συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά μπορεί να προκαλέσουν σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους έναντι άλλων. Σε μια συστηματική ανασκόπηση της δεύτερης γενιάς αντικαταθλιπτικών αξιολογήθηκαν 203 μελέτες και διαπιστώθηκε ότι η χρήση της μιρταζαπίνης και της παροξετίνης συνδέθηκαν περισσότερο με αύξηση του σωματικού βάρους σε σχέση με άλλα φάρμακα όπως η φλουοξετίνη, σερτραλίνη, τραζοδόνη και βενλαφαξίνη (25).

Ένα συναφές θέμα αποτελεί και ο κίνδυνος για εμφάνιση διαβήτη. Φαίνεται λοιπόν ότι η κατάθλιψη αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης για διαβήτη. Μια μελέτη των 1000 ατόμων 65 ετών και άνω που παρακολουθήθηκε προοπτικά για έως και δέκα

χρόνια διαπίστωσε ότι τα καταθλιπτικά άτομα είχαν διπλάσιες πιθανότητες να εκδηλώσουν διαβήτη συγκριτικά με εκείνους που δεν έχουν κατάθλιψη ανεξάρτητα από τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικό (32). Επιπλέον συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά ή αντικαταθλιπτικά ως κατηγορία φαρμάκων μπορεί ενδεχομένως να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη. Από μελέτη ασθενών μαρτύρων διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των περίπου 166.000 ασθενών με κατάθλιψη και χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις διαβήτη, η μακροχρόνια χρήση (>24 μήνες) αντικαταθλιπτικού σε μέτριες έως και υψηλές δόσεις συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο διαβήτη (33). Από την ανάλυση των επιμέρους αντικαταθλιπτικών διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος για την αμιτριπτυλίνη, την φλουβοξαμίνη και ακολουθούν η παροξετίνη και η βενλαφαξίνη.

Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης της Σεροτονίνης

Νευρική ανησυχία, πονοκέφαλος, γαστρεντερικά συμπτώματα όπως διάρροια και ναυτία, καθώς επίσης και η αϋπνία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων. Ο πονοκέφαλος και η νευρική ανησυχία συχνά υποχωρούν μετά τις πρώτες τέσσερις έως επτά ημέρες από την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής. Τα προβλήματα που αφορούν τον ύπνο είναι δυνατό να αμβλυθούν σε συνδυασμό της θεραπείας με χαμηλές δόσεις τραζοδόνης. Ένα σημαντικό ποσοστό ανδρών και γυναικών πολύ πιθανόν να αναπτύξουν σεξουαλικές δυσλειτουργίες μετά από αρκετές εβδομάδες ή και μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας. Οι αρνητικές επιπτώσεις μπορούν να οδηγήσουν σε διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.

Η φλουοξετίνη, η σερτραλίνη και η παροξετίνη είναι δυνατόν να αναστείλουν τη δραστηριότητα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 2D6 και ως εκ τούτου έχουν μεγαλύτερη δυνατότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα. Η χρήση των φαρμάκων της κατηγορίας αυτής μπορεί να σχετίζεται με αύξηση του σωματικού βάρους σε ένα ποσοστό πέντε έως δέκα τοις εκατό των ασθενών. Η βουπροπιόνη είναι λιγότερο πιθανόν να συνδέεται με αύξηση του σωματικού βάρους και επομένως αποτελεί μια εναλλακτική λύση για αυτούς τους ασθενείς. Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης θεωρούνται ασφαλέστεροι από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά για μετα-ψυχικά νοσούντες

αλλά και ασθενείς με διαβήτη λόγω της μειωμένης επίδρασης στα επίπεδα σωματικού βάρους και στα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατηγορία αυτή φαρμάκων μπορεί να έχει δυσμενείς σκελετικές επιπτώσεις σε ασθενείς τρίτης ηλικίας. Ωστόσο η κατάθλιψη ως ανεξάρτητος παράγοντας μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη οστική πυκνότητα επομένως απαιτείται περισσότερη έρευνα για να καθοριστεί εάν η σοβαρότητα της κατάθλιψης ή η έκθεση στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης είναι αιτιώδη σε αυτή την συσχέτιση.

Η κατηγορία αυτή φαρμάκων παρουσιάζει υψηλό βαθμό σύνδεσης με πρωτείνες και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του ορού με την αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των άλλων φαρμάκων. Επίσης οι SSRIs όπως και άλλα αντικαταθλιπτικά μπορεί να ανταγωνίζονται στη σύνθεση με τα συστήματα των ηπατικών ενζύμων τα οποία μεταβολίζουν άλλα φάρμακα.

Σωματικό Βάρος ως ανεπιθύμητη ενέργεια

Η επίδραση της παραπάνω κατηγορίας φαρμάκων στο σωματικό βάρος εξαρτάται από την προβλεπόμενη ειδική φαρμακευτική αγωγή αλλά και τη διάρκεια της θεραπείας. Βραχυπρόθεσμη θεραπεία για δύο έως και τρεις μήνες προκαλεί συνήθως μικρή ή μηδαμινή μεταβολή του σωματικού βάρους (34-40). Ωστόσο η βραχυπρόθεσμη θεραπεία δεν είναι κλινικά κατάλληλη για τους περισσότερους ασθενείς.

Η θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του σωματικού βάρους, αλλά δεν είναι σαφές αν αυτό αποτελεί πραγματικά παρενέργεια του φαρμάκου ή αποτελεί αποτέλεσμα της ανάκαμψης από την κατάθλιψη και αναστροφή της ανεπιθύμητης απώλειας βάρους. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η φλουοξετίνη μπορεί να είναι η λιγότερο προβληματική όσον αφορά την κατηγορία των φαρμάκων αυτών ενώ η παροξετίνη δύναται να είναι η πλέον προβληματική. Μελέτες διάρκειας μεταξύ 6 και 30 μηνών έχουν αναφέρει τις παρακάτω επιδράσεις στο σωματικό βάρος:

Η φλουξετίνη οδηγεί σε μικρές αλλαγές στο σωματικό βάρος που κυμαίνεται από μια απώλεια της τάξης του 0,2 τοις εκατό του σωματικού βάρους κατά την έναρξη (30) μέχρι και την αύξηση κατά 0,9 τοις εκατό (34).

Τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε μια μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 3,0 κιλά για την φλουξετίνη σε σύγκριση με 3,2 κιλά για το εικονικό φάρμακο.

Η σιταλοπράμη οδηγεί σε αλλαγές του σωματικού βάρους από καμία αλλαγή μέχρι αύξηση κατά 2,5 τοις εκατό του σωματικού βάρους κατά την έναρξη (34).

Η φλουβοξαμίνη οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2,6 τοις εκατό του σωματικού βάρους κατά την έναρξη (34).

Η παροξετίνη οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους στο 6 τοις εκατό των ασθενων (42), η οποία κυμαίνεται από 1,6 έως 3,6 τοις εκατό του σωματικού βάρους στην έναρξη (34,41).

Η σερτραλίνη οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους η οποία κυμαίνεται από 1,0 έως 1,6 τοις εκατό του σωματικού βάρους στην έναρξη (34, 41). Τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε μια μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,5 κιλά για τη σερτραλίνη σε σύγκριση με 1,8 κιλά για το εικονικό φάρμακο (43).

Δεν είναι σαφές κατά πόσον η μεταβολή του βάρους που προκαλείται από τους εκλεκτικούς αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης διαφέρει μεταξύ των διαφόρων μορφών ψυχοπαθολογίας (π.χ. διαταραχές της διάθεσης έναντι των διαταραχών του άγχους), ή μεταξύ διαφορετικών δημογραφικών χαρακτηριστικών (π.χ. ηλικία ή φύλο). Μια ανασκόπηση διαπίστωσε ότι η αύξηση του βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να οφείλεται στη διαγραφή της μείζονος κατάθλιψης, βελτίωση της όρεξης, αυξημένη επιθυμία για κατανάλωση υδατανθράκων και αλλαγές στη δραστηριότητα του 2C υποδοχέα της σεροτονίνης (44). Επιπλέον η αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης σχετίζεται σημαντικά με κακή όρεξη κατά την έναρξη της θεραπείας (35). Επιπλέον μπορεί να υπάρχει μια γενετική συνιστώσα

συμμετοχής πολυμορφισμών στο γονίδιο της κατέχον-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης (45). Η αύξηση του βάρους η οποία οφείλεται σε μακροχρόνια θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης μπορεί να οδηγήσει σε σακχαρώδη διαβήτη. Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων διαπιστώθηκε ότι η χρήση μέτριων έως και υψηλών δόσεων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης για περιόδους μεγαλύτερες από 24 μήνες σχετίζεται με σημαντική αύξηση =, συγκεκριμένα με δύο φορές με τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με την περίπτωση που δεν χρησιμοποιήθηκαν αντικαταθλιπτικά (46). Η περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η εκτίμηση αυξημένου κινδύνου διαπιστώθηκε για την παροξετίνη γεγονός που υποδηλώνει ότι ο αυξημένος κίνδυνος από τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης μπορεί να οφείλεται κυρίως λόγω της παροξετίνης.

Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νορεπινεφρίνης

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων παρουσιάζει πολλές παρόμοιες παρενέργειες με τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης λόγω της σεροτονινεργικής δράσης αυτών των φαρμάκων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νευρική, ανησυχία, κεφαλαλγία, άπνοια και σεξουαλικές παρενέργειες. Επίσης παρουσιάζουν νοραδρενεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις συμπεριλαμβανομένων της αυξημένης εφίδρωσης και ζάλης. Η βενλαφαξίνη μπορεί να προκαλέσει υπέρταση σε δόσεις των 300 mg ή και μεγαλύτερες. Δυσνητικές θανατηφόρες καρδιακές επιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά από υπερδοσολογία βενλαφαξίνης (47). Η ντουλοξετίνη μπορεί να επηρεάσει ελαφρώς τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη (48) ενώ έχει συνδεθεί με θάνατο ύστερα από ανεπάρκεια του ήπατος σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο γι' αυτό και αντενδείκνυται η χρήση αυτών των φαρμάκων από αυτή την ομάδα ασθενών.

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών περιλαμβάνουν ξηροστομία, θολή όραση, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, ταχυκαρδία, σύγχυση και παραλήρημα. Αυτά αποτελούν αποτέλεσμα της αντιχολινεργικής δράσης. Οι ηλικιωμένοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην εξασθένηση της μνήμης, στη σύγχυση και τις παραισθήσεις.

Αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης

Οι αναστολείς της μονοαμινοοξειδάσης συχνά αποφεύγονται λόγω της δυνατότητας τους για αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και σοβαρή υπέρταση από την κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν τυραμίνη (π.χ. τυριά που έχουν υποστεί ζύμωση, εισαγόμενη μπύρα, σαμπάνια, ορισμένα κρασιά, η σάλτσα σόγιας, αβοκάντο, μπανάνα, υπερώριμα ή χαλασμένα τρόφιμα καθώς και καθετί που έχει υποστεί ζύμωση ή είναι καπνιστό. Η υπρτασική αντίδραση είναι δοσοεξαρτώμενη και τα συμπτώματα μπορούν να επιδεινωθούν εάν ο ασθενής λαμβάνει επίσης ένα συμπαθητικομιμητικό ναρκωτικό. Η κατηγορία αυτή φαρμάκων δεν αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία για ασθενείς με κατάθλιψη, ενώ ο καλύτερος τρόπος διαχείρισης αυτών των φαρμάκων είναι από ειδικούς ιατρούς με εμπειρία στη συνταγογράφηση αυτών.

Άλλα αντικαταθλιπτικά

Η βουπροπιόνη παρουσιάζει πολύ λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που να σχετίζονται με σεξουαλική δυσλειτουργία από ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για τους ασθενείς οι οποίοι χαρακτηρίζονται συχνά από λήθαργο. Επιπλέον συνδέεται με αύξηση του σωματικού βάρους.

Η μιρταζαπίνη ένας μικτός ανταγωνιστής σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης έχει κατασταλτική δράση. Έχει αποτελεσματικότητα ισοδύναμη με τους εκλεκτικούς αναστολείς

επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και μπορεί κάποια αποτελεσματικότητα στη θεραπεία ασθενών με αϋπνία και κατάθλιψη (49). Τέλος, προκαλεί περισσότερη αύξηση του σωματικού βάρους από ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (49).

Η νεφαζοδόνη συνδέεται με θάνατο από ηπατική ανεπάρκεια και δεν είναι πλέον διαθέσιμη σε αρκετές χώρες.

Η χρήση αγομελατίνης δεν φαίνεται να προκαλεί σεξουαλικές παρενέργειες ή αύξηση του σωματικού βάρους αλλά μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα των τρανσαμινασών στον ορό πάνω από τρεις φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (50,51).

Κατάθλιψη και άλλες ασθένειες

Η κατάθλιψη σε ασθενείς με άλλες ιατρικές παθήσεις είναι ένα αρκετά κοινό φαινόμενο αλλά και μια σημαντική αιτία νοσηρότητας (5, 54). Η κατάθλιψη σε χρόνιες ασθένειες σχετίζεται με αυξημένη παρουσία σωματικών συμπτωμάτων, λειτουργικές διαταραχές, κακή υιοθέτηση δίαιτας, άσκησης, φαρμακευτικής αγωγής αλλά και αυξημένα ιατρικά έξοδα περίθαλψης (5). Η κατάθλιψη επίσης συνδέεται με εγκεφαλικά επεισόδια, έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά και διαβήτη (55-59). Επιπλέον ενδείξεις ενισχύουν την άποψη ότι η κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης όλων των πιο πάνω ασθενειών (57).

Σημαντικό όμως να αναφέρουμε θεωρείται το γεγονός ότι τα αντικαταθλιπτικά φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για ασθενείς με ιατρική ασθένεια. Σε μια μετα-ανάλυση 18 μελετών συμπεριλαμβανομένων 838 ασθενών με ποικίλες σωματικές ασθένειες, η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης από ότι στην περίπτωση εικονικού φαρμάκου ή καμίας θεραπείας (60). Μεγάλες μελέτες επίσης κατάφεραν να παρουσιάσουν ότι τα αντικαταθλιπτικά είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με διαβήτη και στεφανιαία νόσο (61).

Παρόλα αυτά, ενώ η θεραπεία της κατάθλιψης σε άτομα με ιατρική ασθένεια είναι αποτελεσματική στη βελτίωση τη κατάθλιψης, είναι ασαφές εάν η θεραπεία δίνει ουσιαστικά ιατρικά αποτελέσματα (57). Υπήρξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές στην θεραπεία της κατάθλιψης στην περίπτωση του διαβήτη και ύστερα από εγκεφαλικό επεισόδιο (52, 53, 62-66) ενώ μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο δεν έχει φανεί να βελτιώνεται η θνησιμότητα των ατόμων (67-68).

ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ (ή αντισχιζοφρενικά, αντιψυχωσικά ή μείζονα ηρεμιστικά)

Αν και αρχικά η εισαγωγή των φαρμάκων αυτών είχε στόχο την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας, αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά κατά της ψύχωσης ανεξάρτητα από την αιτία. Επίσης είναι επωφελή στην περίπτωση μανιακών επεισοδίων, διέγερση, παραλήρημα, έλεγχο της ώθησης αλλά και ως θεραπεία για άλλες ψυχιατρικές διαταραχές.

Φαρμακοθεραπεία στη ψύχωση

Όπως αναλύεται πιο κάτω και οι δύο κατηγορίες, τα τυπικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά σχετίζονται με ένα σημαντικό αριθμό παρενεργειών συμπεριλαμβανομένου και του αιφνίδιου θανάτου. Αν και η χρήση αντιψυχωσικών σαφώς και ενδείκνυται για τους ασθενείς με σχιζοφρένεια και άλλες ψυχώσεις, εντούτοις η χρήση τους σε όλες τις ομάδες των ασθενών θα πρέπει να περιορίζεται σε καταστάσεις στις οποίες οι κίνδυνοι φαίνεται να υπερβαίνουν τους κινδύνους.

Επιλογή κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής

Κανένα από την κατηγορία των αντιψυχωσικών δεν έχει αναδειχθεί ως η προτιμώμενη επιλογή για τη θεραπεία πρώτης γραμμής (1). Παρουσιάζουν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα για την ψύχωση και τα μανιακά επεισόδια, ενώ παράλληλα φέρουν παρόμοιες παρενέργειες όπως αυτό έδειξαν μεγάλες κλινικές δοκιμές (2-4). Η πιο ολοκληρωμένη από αυτές τις δοκιμές ήταν αυτή του Εθνικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας (NIMH)-μελέτη η οποία χρηματοδοτήθηκε από την Catie, μια διπλά τυφλή αξιολόγηση των 1493 ασθενών σε φάση συντήρησης της θεραπείας κατά την χρόνια σχιζοφρένεια (5). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν το τυπικό αντιψυχωσικό ή ένα από τα νεότερα φάρμακα (ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, ρισπεριδόνη ή ζιπρασιδόνη) (5). Η μελέτη όρισε την αποτελεσματικότητα ως τη διακοπή της θεραπείας για οποιαδήποτε αιτία σε χρόνο άνω των 18 μηνών. Το συνολικό ποσοστό διακοπής της θεραπείας ήταν 74 τοις εκατό, με την ολανζαπίνη να εμφανίζεται με το χαμηλότερο ποσοστό στο 64 τοις εκατό.

Η ολανζαπίνη εμφάνισε ένα μέτριο πλεονέκτημα κατά τη διάρκεια της αγωγής κατά την αρχική ανάλυση των δεδομένων. Ωστόσο η επακόλουθη διαδικασία πρότεινε ότι αυτό μπορεί να οφειλόταν σε περισσότερους ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη σε σχέση με άλλα φάρμακα πριν από την έναρξη της μελέτης. Η επακόλουθη αυτή διαδικασία έδειξε μια τάση προς μεγαλύτερη χρονική διάρκεια θεραπείας για την ολανζαπίνη (6). Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία πάνε καλύτερα όταν η συνεχίσουν να παίρνουν το ίδιο φάρμακο από την περίπτωση που η φαρμακευτική αγωγή αλλάξει. Έτσι η βελτιστοποίηση της δόσης ή η προσθήκη των ψυχοκοινωνικής ή συμπεριφορικής θεραπείας μπορεί να είναι προτιμότερη από την διακοπή φαρμακευτικής αγωγής για τους ασθενείς εκείνους που έχουν σταθεροποιηθεί με ένα φάρμακο.

Στη φάση 2 του Catie, οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη είχαν την επιλογή της κλοζαπίνης ή τυχαιοποίηση σε διαφορετικά άτυπα φάρμακα. Μεταξύ των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν φάρμακα πρώτης γραμμής, η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη έμειναν στη θεραπεία περισσότερο από εκείνους που λάμβαναν ζιπρασιδόνη αν και το 74 τοις εκατό αυτών των ασθενών διέκοψαν τη φαρμακευτική αγωγή πριν από την ολοκλήρωση της μελέτης (7). Μόνο το 9 τοις εκατό των επιλεγμένων ασθενών επέλεξε κλοζαπίνη, αλλά από αυτή την ομάδα μόνο 56 τοις εκατό διέκοψε το φάρμακο πρόωρα (8). Η μέση διάρκεια της θεραπείας με κλοζαπίνη ήταν 10,5 μήνες έναντι 2 με 3 μήνες με ολανζαπίνη, κουετιαπίνη ή ρισπεριδόνη. Η κλοζαπίνη όπως αποδείχθηκε παρουσίασε

σαφώς μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, διαπίστωση η οποία έχει ήδη αναφερθεί από προηγούμενες μελέτες (9-14). Σε γενικές γραμμές, συγκριτικές μελέτες με συνήθεις δόσεις αλοπεριδόλης (5 έως 20 mg ημερησίως) με άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν αναφερθεί υψηλότερα ποσοστά διακοπής φαρμάκων και ασθενών με υποτροπές για τα τυπικά νευροληπτικά (15). Ωστόσο έχει υποστηριχθεί ότι στις μελέτες αυτές χρησιμοποιούνται υψηλότερες δόσεις αλοπεριδόλης από ότι χρειάζεται αυξάνοντας τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Μια πολυκεντρική μη τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που εκπονήθηκε στην Ευρώπη σε 500 ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν με σχιζοφρένεια, σύγκρινε χαμηλή δόση αλοπεριδόλης με τέσσερα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα (16). Στους δώδεκα μήνες οι ασθενείς ήταν πιο πιθανό να διακόψουν την αλοπεριδόλη παρά τα άτυπα φάρμακα, αν και σε μια μη τυφλά μελέτη, αυτό θα αντανakλούσε εν μέρει μια τάση για στροφή προς πιο αποτελεσματική θεραπεία. Δεν υπήρχαν διαφορές στα μετρούμενα συμπτώματα ή στα ποσοστά εισαγωγής σε νοσοκομείο μεταξύ των πέντε φαρμάκων. Σε μια μετα-ανάλυση 150 τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης αντιψυχωσικών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, βρέθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα για την άτυπη και την τυπική φαρμακευτική αγωγή, αλλά ετερογένεια μεταξύ των άτυπων φαρμάκων (17). Τέσσερα άτυπα φάρμακα είχαν καλύτερη αποτελεσματικότητα από ότι τα άλλα αντιψυχωσικά με μικρού έως μεσαίου μεγέθους αποτελέσματα (κλοζαπίνη, αμισουλπρίδη, ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη).

Σε αντίθεση με τη σχετικά μέτρια σε διαφορές στην αποτελεσματικότητα, οι μελέτες δείχνουν σαφώς στατιστικά και κλινικά σημαντικά ευρήματα όσον αφορούν τις διαφορές μεταξύ των αντιψυχωσικών στις ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου ΑΕΕ, αύξησης σωματικού βάρους, μεταβολικών επιδράσεων, καταστολή, υπόταση και γαστρεντερικά προβλήματα. Στην μελέτη Catie διακοπή της ολανζαπίνης σχετίστηκε κυρίως με αύξηση του σωματικού βάρους, με μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες (αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, υπερλιπιδαιμία), η κουετιαπίνη με καταστολή και η περφεναζίνη με εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες (5). Πρόσθετες διαφορές των φαρμάκων αφορούν τον τρόπο χορήγησης, τη φαρμακοκινητική και το κόστος τους. Σε γενικές γραμμές τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν θεωρηθεί πρώτης γραμμής φάρμακα λόγω της μικρότερης επικινδυνότητας τους για εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τα συμβατικά αντιψυχωσικά φάρμακα. Ωστόσο τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα είναι πιο ακριβά και μπορεί να προκαλέσουν περισσότερες

μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες και αύξηση του σωματικού βάρους από ότι τα τυπικά φάρμακα. Επιπρόσθετα, αδικαιολόγητες υψηλές δόσεις των συμβατικών αντιψυχωσικών σε παλαιότερες μελέτες έχει δείξει ότι μπορεί να αυξήσει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Για τους νέους ασθενείς η επιλογή των φαρμάκων μπορεί να βασίζεται στην προσδοκία μιας συγκεκριμένης παρενέργειας όπως αύξηση του σωματικού βάρους σε παχύσαρκους ασθενείς ή διαβήτη σε έναν ασθενή με παρκινσονικά συμπτώματα. Ως αντιψυχωσικά φάρμακα, η ολανζαπίνη και η κλοζαπίνη έχει φανεί ότι προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση στο σωματικό βάρος και στα επίπεδα των λιπιδίων από ότι τα άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα, επίδραση ιδιαίτερα έντονη στα παιδιά. Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων συνέστησε ότι η ολανζαπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη θεραπεία εφήβων ηλικίας 13 έως και 17 ετών για τη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή (18). Όταν δεν υπάρχουν εμφανείς κίνδυνοι, παράγοντες όπως το κόστος, η ευκολία και η εξοικείωση του κλινικού ιατρού με το φάρμακο θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Δυσμενείς επιπτώσεις και Διαχείριση

Οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες και περιορισμένης χρονικής διάρκειας. Αν οι παρενέργειες αυτές δεν βελτιωθούν με το χρόνο, η μείωση της δόσης συνίσταται, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με υψηλότερες δόσεις. Εάν η μείωση της δόσης είναι αναποτελεσματική, η μετάβαση σε ένα άλλο φάρμακο μπορεί να απαιτείται. Ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων απαιτεί συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή. Οι παρενέργειες από τις μεγαλύτερες ανησυχίες σε μακροχρόνια θεραπεία είναι η όψιμη δυσκινησία και η αύξηση του σωματικού βάρους.

Όψιμη δυσκινησία

Όψιμη δυσκινησία είναι η όψιμη εμφάνιση χαρακτηριστικών κινήσεων που συνδέονται με την παρατεταμένη έκθεση σε αντιψυχωσικά φάρμακα. Σημαντικοί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη χρήση των τυπικών νευροληπτικών φαρμάκων, η ηλικία και η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας (20). Η πορεία των συμπτωμάτων της όψιμης δυσκινησίας ποικίλει. Παρόλο που τα μεγαλύτερα βιβλία περιγράφουν την όψιμη δυσκινησία ως χρόνια και προοδευτική, πιο πρόσφατες μελέτες υπογραμμίζουν την αυτοπεριοριζόμενη ποιότητα σε πολλές περιπτώσεις, με την πλειοψηφία των ασθενών να παρουσιάζει τουλάχιστο διαλείπουσα βελτίωση τόσο για τα τυπικά όσο και για τα άτυπα νευροληπτικά. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για όψιμη δυσκινησία. Όταν ενδείκνυται κλινικά η μείωση της δόσης μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των συμπτωμάτων. Η κλοζαπίνη θα πρέπει να λαμβάνεται στις περιπτώσεις ασθενών με σοβαρά ή με συμπτώματα που υποχωρούν (21). Πολυάριθμες άλλες θεραπείες οι οποίες συμπεριλαμβάνουν τη βιταμίνη Ε, ντοπαμινεργικούς παράγοντες, βενζοδιαπίνες και διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές.

Αύξηση Σωματικού Βάρους

Η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα σε αρκετές περιπτώσεις χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων και οι ασθενείς στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η κλοζαπίνη φαίνεται να κατέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο, ακολουθούμενη από την ολανζαπίνη (22-24). Στην μελέτη Catie διαπιστώθηκε ότι ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη για διάστημα άνω των 18 μηνών είχαν αυξήσει το σωματικό τους βάρος κατά δύο κιλά κάθε μήνα και ένα ποσοστό 30% αυτών είχε αυξήσει το αρχικό του σωματικό βάρος κατά 7% ή και περισσότερο (5). Στα παιδιά έχει παρουσιαστεί μεγάλη σχετικά αύξηση του σωματικού βάρους τους από τη χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων σε ένα σύντομο χρονικό διάστημα. Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων 272 παιδιά ηλικίας 5 έως 19 ετών τα οποία για πρώτη φορά έγινε χρήση της φαρμακευτικής αγωγής, φάνηκε ότι είχαν πάρει κατά μέσο όρο 18,7 κιλά με την ολανζαπίνη, 11,7 κιλά με τη ρισπεριδόνη και 9,7 κιλά με αριπιπραζόλη συγκριτικά με μόνο 0,4 κιλά από την ομάδα σύγκρισης στην οποία δεν δόθηκε καμία φαρμακευτική αγωγή

(25). Στη συνέχεια η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και φαρμάκων συνέστησε ότι η ολανζαπίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή κατά τη θεραπεία εφήβων ηλικίας 13 έως 17 ετών οι οποίοι εμφανίζουν σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή (18). Επισημαίνουν ότι το μέγεθος των αυξήσεων όσον αφορά το σωματικό βάρος, τα επίπεδα των λιπιδίων, προλακτίνης και τρανσαμινασών είναι κατά πολύ μεγαλύτερο από τις παρατηρούμενες παρενέργειες στους ενήλικες.

Μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι η αύξηση του σωματικού βάρους με άτυπα αντιψυχωσικά ήταν αποτέλεσμα την δράσης AMP κινασών στον υποθάλαμο. Διαγραφή των H-1 υποδοχέων της ισταμίνης στα ποντίκια είχε ως αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της επίδρασης αυτής (26). Αυτό δείχνει τις δυνατότητες ανάπτυξης νέων αντιψυχωσικών φαρμάκων με διαφορετική δράση στους υποδοχείς της ντοπαμίνης και της ισταμίνης προς αποφυγή της αύξησης του σωματικού βάρους.

Καμία συμπληρωματική φαρμακευτική θεραπεία δεν έχει φανεί να εξουδετερώνει την αύξηση του σωματικού βάρους, αν και μελέτες σχετικά με τη δράση της μετφορμίνης δείχνουν ότι μπορεί να κλιμακώσει το αποτέλεσμα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μείωση κατά 50 τοις εκατό της αύξησης του σωματικού βάρους με τη χρήση της μετφορμίνης, παρόλα αυτά τα ευρήματα δεν είναι απολύτως συνεπή.

Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων, 80 ασθενείς με σταθερή φαρμακευτική αγωγή ολανζαπίνης από 4 έως 84 μήνες, χωρίστηκαν τυχαία δίνοντας του συμπληρωματική θεραπεία με μετοφορμίνη ή ολανζαπίνη με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς οι οποίοι κέρδισαν κατά μέσο όρο 3,3 κιλά πριν τη μελέτη, φάνηκε ότι έχασαν κατά μέσο όρο 1,4 κιλά στην ομάδα της μετφορμίνης, και μόνο 0,2 κιλά στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. (26).

Η μετφορμίνη σταθεροποίησε την αύξηση του σωματικού βάρους και βελτίωσε της ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μια 16 εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη σε εφήβους ηλικίας 10 έως 17 ετών οι οποίοι είχαν αποκτήσει τουλάχιστον το 10 τοις εκατό του αρχικού βάρους τους κατά λιγότερο από ένα χρόνο θεραπείας με ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη ή κουετιαπίνη (28). Αυτοί οι οποίοι έπαιρναν μετφορμίνη παρουσίασαν μικρή αλλαγή στο

σωματικό βάρος (-0,13 κιλά) κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ αυτοί οι οποίοι λάμβαναν μόνο διατροφικές συμβουλές παρουσίασαν αύξηση κατά μέσο όρο 4,0 κιλά.

Η μετφορμίνη μείωσε την μεταβολή του σωματικού βάρους σε μια 12 εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών που λάμβαναν αρχική θεραπεία με ολανζαπίνη και ως εκ τούτου δεν είχε παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους (29). Οι ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη σε συνδυασμό με μετφορμίνη είχαν αποκτήσει κατά μέσο όρο 1,9 κιλά κατά τη διάρκεια της μελέτης σε σύγκριση με 6,9 κιλά στην ομάδα αυτών που έπαιρναν ολανζαπίνη και εικονικό φάρμακο.

Η μετφορμίνη απέτυχε να αποτρέψει την αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της μετάβασης των σταθερών ασθενών με σχιζοφρένεια από τα συμβατικά αντιψυχωτικά φάρμακα στην ολανζαπίνη (27). Σαράντα ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν σταθεροποιηθεί με αλοπεριδόλη επιλέχθηκαν τυχαία και μετατάχθηκαν στην κατηγορία στην οποία έπαιρναν 10 mg ολανζαπίνης ημερησίως και είτε μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο. Μετά την πάροδο 14 εβδομάδων και στις δύο ομάδες είχε παρατηρηθεί αύξηση 5,5 κιλών με τη μετφορμίνη και 6,3 κιλά με εικονικό φάρμακο.

Αρκετοί άλλοι παράγοντες έχουν αξιολογηθεί, οι οποίοι έδειξαν μεικτά αποτελέσματα. Μέτρια απώλεια βάρους έχει αναφερθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες για την τοπιραμάτη (30-32), αμανταδίνη (33), για την σιβουτραμίνη (34) αν και η σιβουτραμίνη δεν ήταν περισσότερο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο (35). Η αμανταδίνη επίσης φάνηκε ότι επιδείνωσε την ψύχωση και η σιβουτραμίνη οδήγησε σε αυξημένη αρτηριακή πίεση και αντιχολινεργικά συμπτώματα. Η φλουοξετίνη δεν ήταν καλύτερη από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της παχυσαρκίας σε ασθενείς που λάμβαναν ολανζαπίνη (36).

Παρά το γεγονός ότι η μετφορμίνη παρουσιάζει μερική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους από αντιψυχωσικά φάρμακα, η υπεροχή των αποδεικτικών στοιχείων υποστηρίζει τη μετάβαση σε ένα διαφορετικό αντιψυχωσικό (ειδικά αριπιπραζόλης ή ζιπρασιδόνης) αντί της προσθήκης μιας συμπληρωματικής φαρμακευτικής αγωγής.

Διαβήτης και άλλες μεταβολικές ανωμαλίες

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα και τα άτυπα αντιψυχωσικά ειδικότερα έχουν συσχετιστεί με υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση (37-39). Όπως προαναφέρθηκε η FDA παρατήρησε ότι οι αυξήσεις των λιπιδίων, προλακτίνης, και η αύξηση των τρανσαμινασών παρατηρείται έντονα και ειδικότερα στην κατηγορία των εφήβων οι οποίοι λαμβάνουν αντιψυχωσικά φάρμακα, με την ολανζαπίνη να παρουσιάζει τις μεγαλύτερες αυξήσεις που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες (18).

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει αναφερθεί σε περισσότερο από το 50 τοις εκατό των μακροπρόθεσμων χρηστών της κλοζαπίνης (40).

Ο κίνδυνος του διαβήτη ως νέα εκδήλωση ήταν ισοδύναμο για ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για ένα χρόνο με ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη ή κουετιαπίνη και σημαντικά μεγαλύτερος στη περίπτωση των ασθενών οι οποίοι λάμβαναν αλοπεριδόλη (41). Το ένα τρίτο των νέων περιπτώσεων διαβήτη θα μπορούσε να αποδοθεί στη χρήση των άτυπων αντιψυχωσικών σε ασθενείς που λάμβαναν τα φάρμακα αυτά.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν συνδεθεί επίσης με μικρή αύξηση του κινδύνου διαβητικής κετοξέωσης (42-43).

Στη μελέτη Catie σε περίοδο τριών μηνών, στους ενήλικες η περίμετρος της μέσης αυξήθηκε στην περίπτωση της ολανζαπίνης και της κουετιαπίνης και μειώθηκε με την περφεναζίνη (44). Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας αυξήθηκαν με την ολανζαπίνη και μειώθηκαν με την ζιπρασιδόνη.

Σε μια μελέτη 12 εβδομάδων για πρώτη φορά τα άτυπα αντιψυχωσικά χρησιμοποιήθηκαν από 272 παιδιά ηλικίας 5-19 ετών, στα οποία παρατηρήθηκαν μεταβολικές αλλαγές με την ολανζαπίνη, κουετιαπίνη και τη ρισπεριδόνη, αλλά δεν παρατηρήθηκαν στην περίπτωση της αριππιπραζόλης (25).

Σε μια μελέτη ελέγχου περιστατικών συγκρίνοντας ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα για τον έλεγχο των ασθενών, η αναλογία πιθανότητα για υπερλιπιδαιμία κυμαινόταν από 1,82 για την κλοζαπίνη σε 1,26 για την πρώτης γενεά αντιψυχωσικά. Η αριπιπραζόλη ήταν το μόνο αντιψυχωσικό που δεν αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο για την υπερλιπιδαιμία (45).

Καμία συμπληρωματική φαρμακευτική αγωγή δεν έχει οριστικά αποδειχθεί να μειώνει τις μεταβολικές επιδράσεις που παρατηρούνται. Ακόμη και για τα φάρμακα που μετριάζουν την αύξηση βάρους όπως η ασμετφορμίνη η χρήση της οποίας παρουσιάζει μέτριες μεταβολικές επιδράσεις ή και καμία μεταβολική επίδραση (27).

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Αυτά είναι κοινά με τα τυπικά φάρμακα και περιστασιακά εμφανίζονται και στις περιπτώσεις στις οποίες δίνονται υψηλότερες δόσεις άτυπων φαρμάκων. Εάν η μείωση της δόσης ή η αλλαγή στην φαρμακευτική αγωγή δεν είναι καλά ανεκτή υπάρχουν διάφορες εναλλακτικές προσεγγίσεις.

Ακαθυσία

Με τον όρο ακαθυσία εννοούμε μια υποκειμενική αίσθηση ανησυχίας η οποία συνοδεύεται συχνά από τις εθελοντικές κινήσεις των άκρων ή του κορμού. Είναι από τις πιο συνιθισμένες διαταραχές κίνησης η οποία σχετίζεται με τα αντιψυχωσικά φάρμακα. Θα πρέπει να υπάρχουν υπόνοιες για κάθε ασθενή που δεν είναι σε θέση να καθίσει ήσυχα ή που παραπονείται ότι αισθάνεται νευρικός, που αισθάνεται άβολα ή αδυνατεί να κοιμηθεί. Προσεγγίσεις στην θεραπεία της ακαθυσίας περιλαμβάνουν τη μείωση της δόσης των αντιψυχωσικών, την επιλογή ενός διαφορετικού άτυπου φαρμάκου, ή την προσθήκη β-αποκλειστή (46), αντιισταμινικού (47), βενζοδιαζεπινών (48), αντιχολινεργικών (49) ή ανταγωνιστών της σεροτονίνης (π.χ. μερταζαπίνης) (50). Οι βήτα-αναστολείς αποτελούν

χρυσό κανόνα για τη θεραπεία της ακαθησίας αλλά δεν είναι πιο αποτελεσματικοί από άλλες ενώσεις (51). Δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν αποτελεσματικότητα για τη συνδυασμένη θεραπεία. Όσον αφορά την σοβαρή ακαθησία, αυτή αποτελεί ένδειξη για χρήση κλοζαπίνης (21).

Νευροληπτικό κακοήθες σύνδρομο

Το κακοήθες νευροληπτικό σύνδρομο έχει ως κλινική εικόνα μια τετράδα συμπτωμάτων. Αυτήν την τετράδα αποτελούν ο πυρετός, η ακαμψία, οι μεταβολές της νοητικής κατάστασης καθώς και η αστάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το σύνδρομο αυτό συνδέεται με φάρμακα τα οποία ποδίζουν τη μετάδοση της ντοπαμίνης (52). Η θεραπεία περιλαμβάνει την απόσυρση του φαρμάκου καθώς και την εντατική διαχείριση για καρδιαγγειακή υποστήριξη, τον έλεγχο για υπερθερμία και του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών.

Κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο

Οι απόψεις σχετικά με τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου από την χρήση άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι αντικρουόμενες (19, 53-56).

Συστάσεις

Η χρήσης των αντιψυχωσικών είναι ευρέως διαδεδομένη και συχνά επεκτείνεται πέρα από τις εγκεκριμένες ενδείξεις, πληθυσμούς και στρατηγικές δοσολογίας. Η ποιότητα και η ποσότητα των αποδεικτικών στοιχείων για τις πρακτικές αυτές μπορεί να μεταβάλλεται αλλά συχνά τα φάρμακα είναι χρήσιμα και καλά ανεκτά σε αυτές τις καταστάσεις.

Τα τυπικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι συγκρίσιμα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ψύχωσης με εξαίρεση την κλοζαπίνη η οποία είναι πιο αποτελεσματική αλλά έχει σοβαρές παρενέργειες. Η ολανζαπίνη μπορεί να είναι επίσης αποτελεσματική σε μακροπρόθεσμη θεραπεία συντήρησης για τη σχιζοφρένεια αλλά ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο μεταβολικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Γενικά η ρισπεριδόνη μπορεί να έχει πλεονέκτημα από πλευράς κόστους-αποτελεσματικότητας, όπως το χαμηλότερο κόστος των άτυπων φαρμάκων.

Για τους ασθενείς που χρειάζονται μακροχρόνια θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα, προτείνεται η έναρξη της θεραπείας με αντιψυχωσικά ξεκινώντας από ένα άτυπο φάρμακο εκτός της κλοζαπίνης και η στήριξη της επιλογής αυτής ανάλογα με το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών το οποίο προτιμάται από τον ασθενή και όποτε είναι δυνατόν από προηγούμενο ιστορικό ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή (GRADE 2B).

Η κλοζαπίνη είναι αποτελεσματική για ένα ποσοστό 30 έως 50 τοις εκατό των ασθενών με ψύχωση που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα.

Στρατηγικές κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως το λίθιο, αντιεπιληπτικά ή βενζοδιαζεπίνες μπορεί να φανούν χρήσιμες για τους ασθενείς ανθεκτικούς στην αντιψυχωσική θεραπεία. Παρόλα αυτά δεν προτείνεται η θεραπεία ασθενών με ανθεκτική σχιζοφρένεια με δύο ή περισσότερα αντιψυχωσικά φάρμακα ταυτόχρονα (GRADE 2B).

Η θεραπεία με κλοζαπίνη είναι αποτελεσματική για ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας.

Οι ασθενείς υπό αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την αύξηση του σωματικού βάρους και να αρχίσουν άλλο αντιψυχωσικό φάρμακο εάν ενδείκνυται.

Εξωπυραμιδικά συμπτώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής ή τη χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων, αμανταδίνης ή διφαινυδραμίνης.

Τα αντιψυχωδικά φάρμακα τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα έχουν συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους, όταν χρησιμοποιούνται για να διαχειριστούν την άνοια σχετιζόμενη με θέματα συμπεριφοράς.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Συμμετέχοντες

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 60 άτομα. Οι συμμετέχοντες κλήθησαν να συμμετέχουν στη μελέτη από κλινικούς ψυχολόγους του νοσοκομείου ΙΑΣΩ (Αθήνα, Ελλάδα), από ιδιωτικά ψυχιατρικά γραφεία στην Αθήνα αλλά και από διαφημίσεις σε τοπικές εφημερίδες. Σε καμία περίπτωση, οι ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη και κλήθηκαν να συμμετέχουν σε αυτή μέσω διαφημίσεων στον τύπο δεν αποζημιώθηκαν όσον αφορά το θέμα συμμετοχής τους στη συγκεκριμένη μελέτη. Η διάρκεια της μελέτης

Από το σύνολο του αριθμού των ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο ($n=60$) οι οποίοι συμμετείχαν εθελοντικά στη μελέτη, 21 συμμετέχοντες (17 γυναίκες και 4 άνδρες) ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Οι συμμετέχοντες που ολοκλήρωσαν τη μελέτη με Διαγνωστικό και Στατιστικό εγχειρίδιο Ψυχωτικών Διαταραχών, 4η έκδοση, παρουσίαζαν διαταραχές στη διάθεση ή ψυχωτικές διαταραχές στις διαγνώσεις τους. Αναφέρεται επίσης ότι όλοι οι ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο βρέθηκαν ικανοί να συμμετέχουν στη μελέτη ύστερα από εκτίμηση ψυχιάτρου και να ακολουθήσουν επομένως την παρέμβαση απώλειας σωματικού βάρους. Περαιτέρω, οι συμμετέχοντες λάμβαναν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή με ολανζαπίνη, σε σταθερή μέση δόση που ανερχόταν στα $8,96 \pm 0,2$ mg/ημέρα. Οι ασθενείς με σοβαρή ψυχική νόσο οι οποίοι συμμετείχαν, αφορούσαν ηλικίες μεταξύ 18 ετών έως και 55 ετών όπως ακριβώς απαιτούσε η μελέτη και παράλληλα παρουσίαζαν ελάχιστο Δείκτη Μάζας Σώματος ίσο με 30 kg/m^2 . Αριθμός ασθενών ίσος με 39 εγκατέλειψε τη μελέτη κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της παρέμβασης. Οι λόγοι που οδήγησαν στο γεγονός αυτό αφορούσαν ανικανότητα ή απροθυμία των αρχικά συμμετεχόντων να συνεχίσουν τη

συνταγογραφούμενη διαιτητική παρέμβαση, αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή, οικογενειακοί λόγοι, προβλήματα υγείας, καθώς επίσης και δυσκολίες στις μετακινήσεις ή στον προγραμματισμό των συναντήσεων.

Διατροφική παρέμβαση

Η περίοδος της παρέμβασης διάρκησε 3 μήνες. Αποτελείται από δύο φάσεις, τη φάση αξιολόγησης και τη φάση της εντατικοποιημένης τρίμηνης διαιτητικής παρέμβασης με συνεδρίες οι οποίες γίνονταν κάθε 15 ημέρες. Πριν το ξεκίνημα της παρέμβασης, κάθε άτομο συμμετείχε σε μια συνεδρία ελέγχου με στόχο να συλλεχθούν πληροφορίες και να αξιολογηθεί το προφίλ υγείας του ατόμου, διατροφικές συνήθειες και συνήθειες του τρόπου ζωής, φυσική δραστηριότητα, διατροφικές προτιμήσεις, διατροφικές αρέσκειες και δυσαρέσκειες. Με βάση τη συνεδρία ελέγχου, ένα εξατομικευμένο διατροφικό πλάνο σχεδιάστηκε και συνταγογραφήθηκε για κάθε άτομο από εγγεγραμμένο διαιτολόγο. Το εξατομικευμένο διατροφικό πλάνο αποτελούσε ένα χαμηλής ενέργειας διαιτολόγιο το οποίο ακολουθούσε το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής. Συγκεκριμένα, το συνταγογραφούμενο διατροφικό πλάνο βασίστηκε στην κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, ψαριού (ειδικότερα ψαριών με μεγάλη περιεκτικότητα σε ω-3 λιπαρά οξέα) και ξηρών καρπών και σπόρων μεγάλης περιεκτικότητας σε α-λινολενικό οξύ. Η κατανάλωση κρέατος, λουκάνικων κλπ αντικαταστάθηκε από πουλερικά, ψάρια ή φυτοφαγικά πιάτα. Το ελαιόλαδο αποτελούσε τη βασική πηγή διαιτητικού λίπους. Η συνταγογραφούμενη δίαιτα χαρακτηριζόταν από μέτρια κατανάλωση υδατανθράκων (55% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) και αυξημένη περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες, περίπου 15% πρωτεΐνη και πρόσληψη λίπους να κυμαίνεται μεταξύ 28% έως και 30% της Συνιστώμενης Ημερήσιας Ενεργειακής Πρόσληψης. Η συγκεκριμένη δίαιτα σχεδιάστηκε με στόχο την προώθηση της απώλειας βάρους με ρυθμό 0,5-1 κιλό την εβδομάδα. Η εξίσωση των Harris-Benedict πολλαπλασιαζόμενη με έναν παράγοντα φυσικής δραστηριότητας μεταξύ 1,3-1,5 ανάλογα με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας του ασθενούς χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι ενεργειακές ανάγκες. Εβδομαδιαία ημερολόγια καταγραφής τροφίμων δόθηκαν σε όλα τα άτομα για να αξιολογηθεί ο βαθμός

υιοθέτησης της δίαιτας, τα οποία ημερολόγια συλλέγονταν στις συνεδρίες από τον εκάστοτε υπεύθυνο διαιτολόγο.

Το πρόγραμμα της παρέμβασης περιελάμβανε κυρίως διατροφική συμβουλευτική, συμπεριφοριστικές παρεμβάσεις με σκόπο την ενίσχυση της υιοθέτησης ενός υγιούς πλάνου ζωής από τον ασθενή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης. Οι συνεδρίες αποτελούνταν από συμβουλευτική ένας προς ένα, πρωταρχικά σε θέματα διατροφής και εκπαίδευση πάνω σε βασικές αρχές της διατροφής. Τα θέματα τα οποία καλύφθηκαν περιελάμβαναν μενού υγιεινής διατροφής και συνταγές, τεχνικές ελέγχου του βάρους, τεχνικές μαγειρέματος, αγορά φρούτων και λαχανικών κλπ.

Μετρήσεις έκβασης

Τόσο στην αρχή της συγκεκριμένης μελέτης (baseline) όσο και στην περίοδο μετά την πάροδο των τριών μηνών, εκτελέστηκαν ορισμένοι πειραματικοί ελέγχοι στους συμμετέχοντες ούτως ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του προγράμματος της διατροφικής παρέμβασης.

Κατά την πρώτη συνεδρία, όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν μέρος σε έναν έλεγχο ποιότητας των διαιτητικών τους συνηθειών, των διαιτητικών τους προτιμήσεων, κτλ. Επίσης πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις όσον αφορά το σωματικό βάρος και το ύψος. Το σωματικό βάρος των συμμετεχόντων μετρήθηκε χωρίς υποδήματα και βασίστηκε σε μια κλίμακα η οποία βαθμονομήθηκε με ακρίβεια 0,1 κιλό. Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε πάλι χωρίς υποδήματα, σε επιτοίχια κλίμακα. Παράλληλα με τις ανθρωπομετρικές μετρήσεις, εκτελέστηκαν μετρήσεις όσον αφορά τη σύσταση του σώματος (λίπος μάζα σώματος) για κάθε ασθενή με τη χρήση του BodPod (Life Measurement Inc., CA, USA) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή καθώς και μετρήσεις των τιμών ινσουλίνης και γλυκόζης του αίματος.

Από τους συμμετέχοντες ζητήθηκε η επίσκεψη στο νοσοκομείο κάθε 15 ημέρες, όσον αφορά τη περίοδο των 3 μηνών της παρέμβασης. Κατά τη διάρκεια αυτών των

επισκέψεων, οι μέτρησεις που αφορούσαν το σωματικό βάρος, το ύψος, τη λιπώδη μάζα σώματος, εκτελέστηκαν από το ίδιο κάθε φορά εκπαιδευμένο πρόσωπο. Με στόχο επίσης, την ενίσχυση των ατόμων όσον αφορά την διαιτητική τους συμπεριφορά, την αποφυγή τυχόν υποτροπής από το διατροφικό πρόγραμμα, οι προγραμματισμένες συνεδρίες περιελάμβαναν εξατομικευμένη συμβουλευτική πάνω σε συγκεκριμένες ενότητες.

Στατιστική ανάλυση

Ένας έλεγχος t-test για εξαρτημένα δείγματα χρησιμοποιήθηκε ούτως ώστε να συγκριθούν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων που έλαβαν μέρος στη μελέτη. Ο έλεγχος αυτός χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι μέσοι όροι των απόλυτων μεταβολών όσον αφορά το σωματικό βάρος, τη λιπώδη μάζα σώματος, το ποσοστό σωματικού λίπους, τις τιμές ισουλίνης και τις τιμές γλυκόζης του αίματος. Ο έλεγχος t-test για εξαρτημένα δείγματα πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει τις τιμές των εξαρτημένων μεταβλητών ανάμεσα στους συμμετέχοντες κατά την έναρξη της μελέτης (baseline) και στην ολοκλήρωση της μελέτης (3 μήνες). Το επίπεδο σημαντικότητας για τους ελέγχους καθορίστηκε να ισούται με $p=0,05$. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του SPSS 17.0 for Windows.

Βιοηθική

Πιστοποιείται ότι όλοι οι ισχύοντες κυβερνητικοί κανονισμοί στα πλαίσια θεσμικών ρυθμίσεων που αφορούν την ηθική χρήση ανθρώπινων εθελοντών λήφθησαν υπόψη καθόλη τη διάρκεια της συγκεκριμένης μελέτης. Θεσμική έγκριση του Διοικητικού Συμβουλίου όσον αφορά τη διεξαγωγή της μελέτης λήφθηκε από επιτροπή του Νοσοκομείου Ιασώ, αρμόδια για τα θέματα περί ηθικής. Πριν την έναρξη της μελέτης, όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν ενημερωτική δήλωση για την συγκατάθεση τους στο να συμμετέχουν στη συγκεκριμένη μελέτη ενώ αναλύθηκαν όλες οι πιθανές παρενέργειες σε αυτούς.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συμμετέχοντες

Από το σύνολο του αριθμού των ασθενών οι οποίοι εθελοντικά συμμετείχαν στη μελέτη, 21 συμμετέχοντες (17 γυναίκες και 4 άνδρες) ολοκλήρωσαν τη μελέτη και 39 ασθενείς εγκατέλειψαν τη μελέτη. Ο αρχικός συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ισούται με 60 άτομα. Οι λόγοι για τους οποίους οι συμμετέχοντες αποσύρθηκαν από τη μελέτη αφορούσαν ανικανότητα ή απροθυμία να συνεχίσουν σύμφωνα με την προτεινόμενη διαιτητική παρέμβαση, δυσκολίες σχετικά με τη μετακίνηση ή τον προγραμματισμό των συνεδριών, αλλαγές στην φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς, οικογενειακοί λόγοι, καθώς επίσης και προβλήματα υγείας.

Επίδραση της διαιτητικής παρέμβασης σε ανθρωπομετρήσεις και στη σύσταση σώματος

Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι τιμές των μεταβλητών που αφορούν ανθρωπομετρήσεις και σύσταση σώματος στην έναρξη της μελέτης (baseline) και στους 3 μήνες. Η διαιτητική παρέμβαση φάνηκε να προκαλεί σημαντικές μειώσεις όσον αφορά το σωματικό βάρος, τη λιπώδη μάζα σώματος και του ποσοστού της λιπώδους μάζας. Όσον αφορά τις μεταβλητές ινσουλίνης και γλυκόζης, σε αυτές η διαιτητική παρέμβαση δεν φαίνεται να προκάλεσε στατιστικά σημαντικές μειώσεις. Στον πίνακα 2 παρουσιάζεται ο μέσος όρος των τιμών των μεταβλητών καθώς και η τιμή της τυπικής απίκλισης κατά την έναρξη της παρέμβασης. Πιο κάτω εμφανίζονται τα διαγράμματα στα οποία παρουσιάζονται οι μεταβολές όσον αφορά το σωματικό βάρος, τη λιπώδη μάζα σώματος, το ποσοστό λίπους του σώματος, τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης των ασθενών κατά την έναρξη και στο τέλος της παρέμβασης. Υπενθυμίζεται ότι για τις μεταβλητές σωματικό βάρος, λιπώδη μάζα σώματος και ποσοστό λίπους των ασθενών παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις, όχι όμως και για τις μεταβλητές γλυκόζη και ινσουλίνη.

Πίνακας 1: Μέσος όρος των τιμών των μεταβλητών $\pm$ τυπικό σφάλμα κατά την έναρξη της μελέτης και στους 3 μήνες.

Μεταβλητή	Έναρξη (baseline)	3 μήνες	P
Βάρος (Kg)	94,62 $\pm$ 4,63	91,15 $\pm$ 4,57	0,004 *
Λιπώδης μάζα σώματος (Kg)	47,93 $\pm$ 3,53	44,29 $\pm$ 3,61	0,002 *
Ποσοστό λιπώδους μάζας σώματος (%)	49,90 $\pm$ 1,75	47,67 $\pm$ 1,93	0,001 *
Ινσουλίνη (μU/mL)	14,22 $\pm$ 1,97	13,39 $\pm$ 1,76	0,460
Γλυκόζη (mg/dL)	101,50 $\pm$ 5,30	98,11 $\pm$ 4,30	0,276

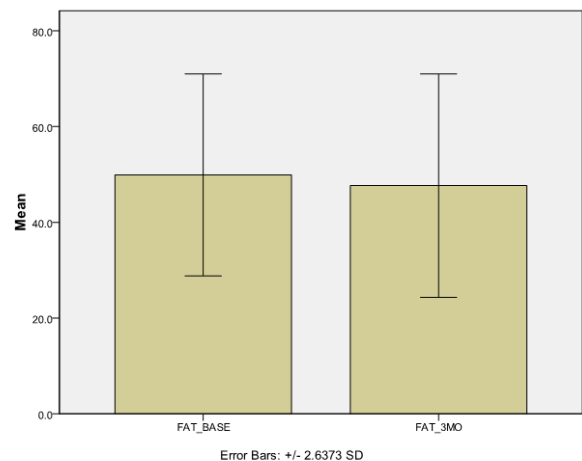
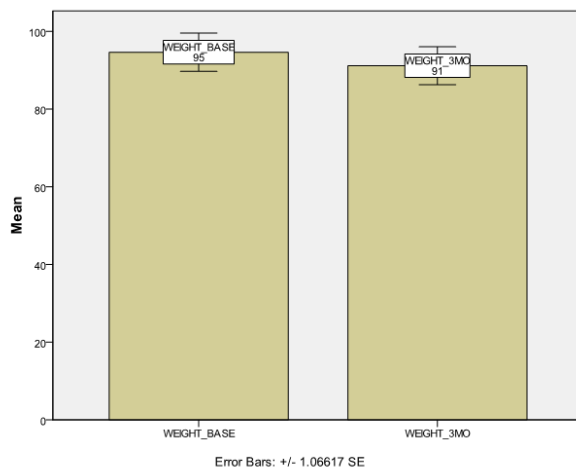
* : Σημαντικές διαφορές μεταξύ έναρξης και 3 μηνών.

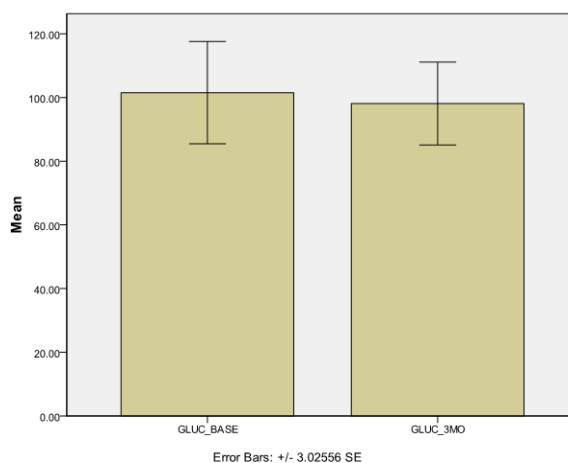
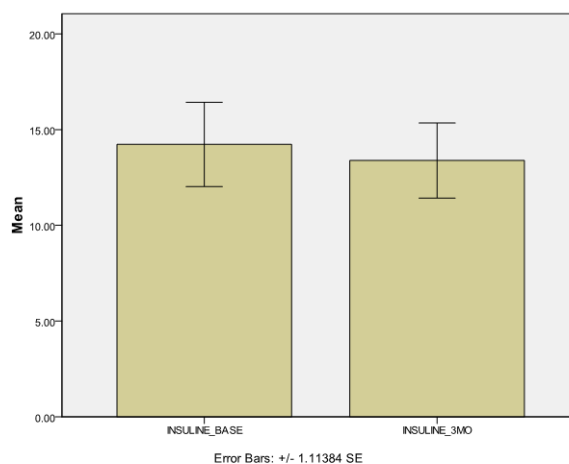
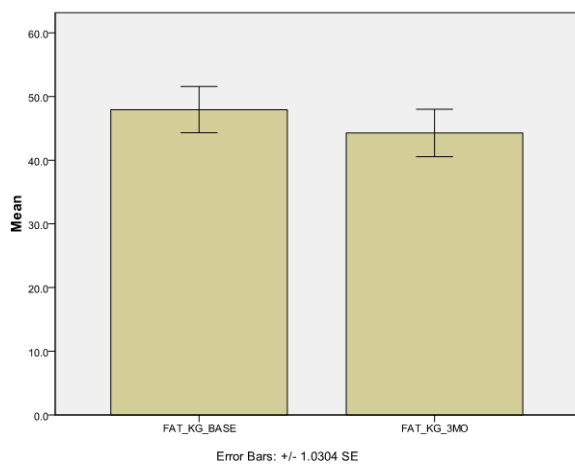
Πίνακας 2: Μέσος όρος και τυπικές αποκλίσεις των μεταβλητών κατά την έναρξη της παρέμβασης.

	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση
Σωματικό βάρος 1	94.624	21.1961
Σωματικό βάρος 2	91.1476	20.93190
Σωματικό λίπος (κιλά) 1	47.933	16.1739
Σωματικό λίπος (κιλά) 2	44.286	16.5470
Σωματικό λίπος (ποσοστό) 1	49.905	8.0065
Σωματικό λίπος (ποσοστό) 2	47.667	8.8438
Ινσουλίνη 1	14.2252	9.04607
Ινσουλίνη 2	13.3852	8.06883
Γλυκόζη 1	1.0150E2	24.31317
Γλυκόζη 2	98.1095	19.72349

- 1: έναρξη παρέμβασης
- 2: ολοκλήρωση παρέμβασης (3 μήνες)

Διάγραμμα 1: Μεταβολές όσον αφορά το σωματικό βάρος, τη λιπώδη μάζα σώματος, το ποσοστό λίπους του σώματος, τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης των ασθενών πριν (στήλη στα αριστερά) και μετά (στήλη στα δεξιά) τη διατροφική παρέμβαση.





WEIGHT BASE: Σωματικό βάρος πριν τη διατροφική παρέμβαση

WEIGHT 3MO: Σωματικό βάρος μετά τη διατροφική παρέμβαση

FAT BASE: Ποσοστό λίπους πριν τη διατροφική παρέμβαση

FAT 3MO: Ποσοστό λίπους μετά τη διατροφική παρέμβαση

FAT KG BASE: Κιλά σωματικού λίπους πριν τη διατροφική παρέμβαση

FAT KG 3MO: Κιλά σωματικού λίπους μετά τη διατροφική παρέμβαση

INSULIN BASE: Ινσουλίνη πριν τη διατροφική παρέμβαση

INSULIN 3MO: Ινσουλίνη μετά τη διατροφική παρέμβαση

GLUC BASE: Γλυκόζη πριν τη διατροφική παρέμβαση

GLUC 3MO: Γλυκόζη μετά τη διατροφική παρέμβαση

Συσχετίσεις

Το σωματικό βάρος των ασθενών βρέθηκε να σχετίζεται με τα κιλά σωματικού λίπους ($P<0,01$), το ποσοστό σωματικού λίπους ($P<0,05$), ινσουλίνη ($P<0,01$) και γλυκόζη ($P<0,01$) ενώ το σωματικό βάρος των ασθενών μετά την παρέμβαση βρέθηκε να σχετίζεται με τα κιλά σωματικού λίπους ($P<0,01$), το ποσοστό λίπους ($P<0,05$), και την ινσουλίνη ($P<0,05$) . Όσον αφορά τα κιλά σωματικού λίπους πριν την παρέμβαση, η μεταβλητή αυτή βρέθηκε να σχετίζεται με το ποσοστό σωματικού λίπους ($P<0,01$) και την ινσουλίνη ($P<0,05$) ενώ μετά την παρέμβαση η ίδια μεταβλητή βρέθηκε να σχετίζεται μόνο με το ποσοστό σωματικού λίπους ($P<0,01$) . Τέλος η ινσουλίνη πριν την παρέμβαση βρέθηκε να σχετίζεται με την γλυκόζη ($P<0,01$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση είναι αποτελεσματική στο να μειώσει όχι μόνο το σωματικό βάρος για την συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα αλλά και την λιπώδη μάζα σώματος, παράμετροι οι οποίοι σχετίζονται με έναν αριθμό χρόνιων νόσων. Η παρούσα μελέτη δεν αποτελεί την πρώτη μελέτη όσον αφορά την διερεύνηση της επίδρασης ενός διατροφικού προγράμματος στη σύσταση σώματος και συγκεκριμένα στο σωματικό λίπος πέραν του σωματικού βάρους, αλλά είναι η πρώτη μελέτη στην οποία διερευνάται η επίδραση της διατροφικής παρέμβασης στην ινσουλίνη και την γλυκόζη του αίματος σε άτομα με σοβαρή ψυχική νόσο οι οποίοι λαμβάνουν ολανζαπίνη.

Επομένως, στη μελέτη αυτή παρουσιάζεται η αποτελεσματικότητα της διατροφικής παρέμβασης μέσω ενός εξατομικευμένου προγράμματος όσον αφορά το σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος. Βρέθηκε μείωση περί του 3,67% του σωματικού βάρους των ασθενών με την πάροδο 3 μηνών διατροφικής παρέμβασης. Το αποτέλεσμα αυτό φαίνεται ότι αποτελεί παρόμοιο εύρημα με αποτελέσματα άλλων προηγούμενων μελετών στις οποίες η παρέμβαση αφορούσε μεγαλύτερα διαστήματα των 6 έως και 12 μηνών (1 ,2). Πιθανοί λόγοι της ταχύτερης απώλειας σωματικού βάρους όσον αφορά τη διατροφική

παρέμβαση που ακολουθήθηκε στην συγκεκριμένη μελέτη αποτελούν ο σχεδιασμός ενός εξατομικευμένου διατροφικού προγράμματος και η συμβουλευτική των ασθενών σε θέματα της διατροφής τους αλλά και της κινητοποίησης τους. Όσον αφορά το σωματικό λίπος των ασθενών αυτών, μια παράμετρος η οποία μας παρέχει περισσότερο επιστημονικές και λεπτομερειακές πληροφορίες για την επίδραση της διατροφικής παρέμβασης, φάνηκαν επίσης στατιστικώς σημαντικές μειώσεις στο σωματικό λίπος, μειώσεις οι οποίες αφορούν ένα ποσοστό του 7,60% ως αποτέλεσμα της υιοθέτησης του διατροφικού προγράμματος. Η μείωση του σωματικού λίπους αποτελεί μία σημαντική βελτίωση της σύστασης σώματος των ασθενών και επομένως και της συνολικής κατάστασης υγείας των ασθενών που έλαβαν μέρος στη μελέτη αυτή, διότι τέτοιες βελτιώσεις στο σωματικό λίπος σχετίζονται με βελτιώσεις μεταβολικών και καρδιαγγειακών δυσλειτουργιών (3).

Η φαρμακευτική αγωγή και συγκεκριμένα η θεραπεία με τη χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων φαίνεται ότι σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές όπως η δυσανοχή στη γλυκόζη, η αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς επίσης και δυσλιπιδαιμίες (4-7). Στην μελέτη αυτή οι ασθενείς λάμβαναν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή και συγκεκριμένα ολανζαπίνη. Αν και οι μεταβλητές που αφορούσαν το σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος των ασθενών έδειξαν μειώσεις οι οποίες αποτελούν στατιστικώς σημαντικά ευρήματα, εντούτοις δεν φάνηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις των δεικτών ινσουλίνης και γλυκόζης των ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο. Μέσω της διατροφικής παρέμβασης στα άτομα της μελέτης σημειώθηκαν μειώσεις σε ποσοστά 5,9% όσον αφορά την ινσουλίνη και 3,34% για τη γλυκόζη. Οι μειώσεις αυτές μπορεί να αντανάκλουν την επίδραση του εξατομικευμένου διατροφικού προγράμματος που σχεδιάστηκε για τους ασθενείς αυτούς, όμως η έλλειψη στατιστικής σημαντικότητας στην ίδια περίπτωση μπορεί να οφείλεται στο ότι η παρέμβαση δεν σχεδιάστηκε με στόχο την μείωση και διατήρηση επιπέδων γλυκόζης και επομένως και της ινσουλίνης των ατόμων που έλαβαν μέρος. Το γεγονός αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε μελλοντικές μελέτες που τυχόν να διερευνήσουν την επίδραση διατροφικής παρέμβασης στους δείκτες αυτούς εφόσον άτομα με διαταραχές που εμπλέκουν δυσλειτουργικό μεταβολισμό της γλυκόζης χρήζουν ιδιαίτερης τουλάχιστον διατροφικής αντιμετώπισης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής μπορεί να αποτελούν σημαντικά ευρήματα για την υγεία των ασθενών αυτών παρόλα αυτά δεν έλειψαν και αρκετοί περιορισμοί που

παρουσιάζονταν κατά καιρούς κατά τη διαδικασία εκτέλεσης της μελέτης. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ένα αρκετά υψηλό ποσοστό ατόμων τα οποία επέλεξαν να εγκαταλείψουν τη μελέτη. Οι απώλειες αυτές αποτελούν παρόμοιο εύρημα με προηγούμενες μελέτες στις οποίες καταγράφηκαν εξίσου υψηλά ποσοστά απωλειών κατά την έναρξη αλλά και αργότερα στις μελέτες (8, 9). Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη του ότι μελλοντικές μελέτες οι οποίες δύνανται να ασχοληθούν ερευνητικά με την συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα, ίσως να πρέπει να αναπτύξουν μεθόδους και στρατηγικές λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη τον παράγοντα αυτό δεδομένου των ιδιαίτερων γνωρισμάτων του πληθυσμού αυτού.

Στην συγκεκριμένη μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι σε τέτοια περίπτωση θα παραβιάζονταν κανόνες βιοηθικής που αφορούν τους ασθενείς, εάν και εφόσον δεν γινόταν η προσπάθεια θεραπείας των ασθενών και επομένως να αποτελούσαν ομάδα ελέγχου. Για τον λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν τα άτομα κατά την έναρξη της μελέτης ως ομάδα ελέγχου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Απώλεια σωματικού βάρους και σωματικού λίπους είναι εφικτή σε άτομα παχύσαρκα τα οποία πάσχουν από σοβαρή ψυχική νόσο και λαμβάνουν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, ολανζαπίνη. Όσον αφορά στους δείκτες ινσουλίνης και γλυκόζης των ασθενών της πληθυσμιακής ομάδας αυτής, απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Μελλοντικές έρευνες οι οποίες θα μελετήσουν τους συγκεκριμένους ασθενείς θα πρέπει να λάβουν υπόψη τις ιδιαιτερότητες της πληθυσμιακής ασθενούς ομάδας αυτής καθώς και πιθανούς περιορισμούς που τυχόν να προκύψουν. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρή ψυχική νόσο θα πρέπει να περιλαμβάνει την συμβολή ενός ειδικού ο οποίος θα αναλάβει τη διατροφική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών αφού η αύξηση και μόνο του σωματικού βάρους σχετίζεται με κατάθλιψη και χαμηλή αυτοεκτίμηση, τα οποία μπορεί να αποτελέσουν τροχοπέδη στην συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Η επιστήμη της διαιτολογίας και της διατροφής και η συμβολή της ως μέρος της αντιμετώπισης ή/και της υποστήριξης ασθενών αποτελεί ένα μείζων θέμα, γεγονός το

οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ακόμα και σε περιπτώσεις ασθενών με ψυχιατρικές νόσους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ-ΟΡΙΣΜΟΙ-ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

1. Ogden, CL, Flegal, KM, Carroll, MD, Johnson, CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. JAMA 2002; 288:1728.
2. Strauss, RS, Pollack, HA. Epidemic increase in childhood overweight, 1986-1998. JAMA 2001; 286:2845.
3. Jolliffe, D. Extent of overweight among US children and adolescents from 1971 to 2000. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:4.
4. Dietz, WH, Robinson, TN. Clinical practice. Overweight children and adolescents. N Engl J Med 2005; 352:2100.
5. Flodmark, CE, Lissau, I, Moreno, LA, et al. New insights into the field of children and adolescents' obesity: the European perspective. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28:1189.
6. Deurenberg, P, Weststrate, JA, Seidell, JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. Br J Nutr 1991; 65:105.
7. Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. JAMA 2010; 303:242.
8. Madsen, KA, Weedn, AE, Crawford, PB. Disparities in peaks, plateaus, and declines in prevalence of high BMI among adolescents. Pediatrics 2010; 126:434.
9. Anderson, SE, Whitaker, RC. Prevalence of obesity among US preschool children in different racial and ethnic groups. Arch Pediatr Adolesc Med 2009; 163:344.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Obesity prevalence among low-income, preschool-aged children - United States, 1998-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:769.
11. Taveras, EM, Gillman, MW, Kleinman, K, et al. Racial/ethnic differences in early-life risk factors for childhood obesity. Pediatrics 2010; 125:686.

12. Neovius, M, Linné, Y, Barkeling, B, Rössner, S. Discrepancies between classification systems of childhood obesity. *Obes Rev* 2004; 5:105.
13. Wang, Y. Cross-national comparison of childhood obesity: the epidemic and the relationship between obesity and socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1129.
14. Janssen, I, Katzmarzyk, PT, Boyce, WF, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Obes Rev* 2005; 6:123.
15. Mitchell, RT, McDougall, CM, Crum, JE. Decreasing prevalence of obesity in primary schoolchildren. *Arch Dis Child* 2007; 92:153.
16. Hoelscher, DM, Kelder, SH, Pérez, A, et al. Changes in the regional prevalence of child obesity in 4th, 8th, and 11th grade students in Texas from 2000-2002 to 2004-2005. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1360.
17. Wang, G, Dietz, WH. Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999. *Pediatrics* 2002; 109:E81.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ

1. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998; 6 Suppl 2:515.
2. Power, C, Jefferis, BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol* 2002; 31:413.
3. Silverman, BL, Rizzo, TA, Cho, NH, Metzger, BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2:B142.
4. Dabelea, D, Hanson, RL, Lindsay, RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49:2208.
5. Jackson, AA, Langley-Evans, SC, McCarthy, HD. Nutritional influences in early life upon obesity and body proportions. In: *The Origins and Consequences of Obesity*, Ciba Foundation Symposium 201, Wiley & Sons, Chichester 1996. p.118.

6. Wilson, RS. Concordance in physical growth for monozygotic and dizygotic twins. *Ann Hum Biol* 1976; 3:1.
7. Bray, GA. The obese patient. In: *Major problems in internal medicine*, 9th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1976.
8. Toschke, AM, Ehlin, AG, von Kries, R, et al. Maternal smoking during pregnancy and appetite control in offspring. *J Perinat Med* 2003; 31:251.
9. Hediger, ML, Overpeck, MD, Kuczmarski, RJ, Ruan, WJ. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA* 2001; 285:2453.
10. Gillman, MW, Rifas-Shiman, SL, Camargo, CA Jr, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001; 285:2461.
11. von Kries, R, Koletzko, B, Sauerwald, T, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ* 1999; 319:147.
12. Harder, T, Bergmann, R, Kallischnigg, G, Plagemann, A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:397.
13. Whitaker, RC, Wright, JA, Pepe, MS, et al. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 1997; 337:869.
14. Siervogel, RM, Roche, AF, Guo, SM, et al. Patterns of change in weight/stature from 2 to 18 years: from long-term serial data for children in the Fels Longitudinal Growth Study. *Int J Ob* 1991; 15:479.
15. Whitaker, RC, Pepe, MS, Wright, JA, et al. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; 101:E5.
16. Guo, SS, Wu, W, Chumlea, WC, Roche, AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:653.
17. Braddon, FEM, Rodgers, B, Wadsworth, MEJ, Davies, JMC. Onset of obesity in a 36 year birth cohort. *Br Med J* 1986; 293:299.
18. Must, A, Jacques, PF, Dallal, GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327:1350.
19. Wing, RR. Changing diet and exercise behaviors in individuals at risk of weight gain. *Obes Res* 1995; 3(Suppl 2):277.
20. Prentice, AM, Jebb, SA. Obesity in Britain: Gluttony or sloth? *BMJ* 1995; 311:437.

21. Kromhout, D. Changes in energy and macronutrients in 871 middle-aged men during 10 years of follow-up (the Zutphen Study). *Am J clin Nutr* 1983; 37:287.
22. Williamson, DF, Madans, J, Anda, RF, et al. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:279.
23. National Sleep Foundation. Sleep in America Poll, National Sleep Foundation, Washington, DC 2002.
24. Spiegel, K, Tasali, E, Penev, P, Van Cauter, E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141:846.
25. Vorona, RD, Winn, MP, Babineau, TW, et al. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch Intern Med* 2005; 165:25.
26. Flegal, KM, Troiano, RP, Pamuk, ER, et al. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333:1165.
27. Winslow, E, Bohannon, N, Brunton, SA, Mayhew, HE. Lifestyle modification: Weight control, exercise, and smoking cessation. *Am J Med* 1996; 101:4A25S.
28. Christakis, NA, Fowler, JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357:370.
29. Lawson, OJ, Williamson, DA, Champagne, CM, et al. The effects of dietary restraint and overeating upon body weight and resting metabolic rate. *Obes Res* 1995; 3:153.
30. Jenkins, DJ, Wolever, TM, Vuksan, V, et al. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increased meal frequency. *N Engl J Med* 1989; 321:929.
31. Bray, GA, Popkin, BM. Dietary fat intake does affect obesity!. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1157.
32. Pereira, MA, Kartashov, AI, Ebbeling, CB, et al. Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005; 365:36.
33. Fernstrom, MH. Drugs that cause weight gain. *Obes Res* 1995; 3 Suppl 4:435S.
34. Leslie, WS, Hankey, CR, Lean, ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. *QJM* 2007; 100:395.
35. McTigue, KM, Garrett, JM, Popkin, BM. The natural history of the development of obesity in a cohort of young U.S. adults between 1981 and 1998. *Ann Intern Med* 2002; 136:857.

36. Dhurandhar, NV. Contribution of pathogens in human obesity. *Drug News Perspect* 2004; 17:307.
37. So, PW, Herlihy, AH, Bell, JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:603.
38. Whigham, LD, Israel, BA, Atkinson, RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R190.
39. Atkinson, RL, Dhurandhar, NV, Allison, DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29:281.

ΑΣΚΗΣΗ-ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

1. Jakicic, JM, Marcus, BH, Lang, W, Janney, C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Arch Intern Med* 2008; 168:1550.
2. Westerterp, KR. Assessment of physical activity: a critical appraisal. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105:823.
3. Bravata, DM, Smith-Spangler, C, Sundaram, V, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:2296.
4. US Department of Health and Human Services. *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
5. Williamson, DF, Madans, J, Anda, RF, et al. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17:279.
6. Lee, IM, Djoussé, L, Sesso, HD, et al. Physical activity and weight gain prevention. *JAMA* 2010; 303:1173.
7. Katzmarzyk, PT, Church, TS, Craig, CL, Bouchard, C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41:998.
8. Swinburn, B, Shelly, A. Effects of TV time and other sedentary pursuits. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 Suppl 7:S132.

9. Robinson, TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:1561.
10. Samaras, K, Kelly, PJ, Chiano, MN, et al. Genetic and environmental influences on total-body and central abdominal fat: the effect of physical activity in female twins. *Ann Intern Med* 1999; 130:873.
11. Hu, G, Rico-Sanz, J, Lakka, TA, Tuomilehto, J. Exercise, genetics and prevention of type 2 diabetes. *Essays Biochem* 2006; 42:177.
12. Hunter, GR, Brock, DW, Byrne, NM, et al. Exercise Training Prevents Regain of Visceral Fat for 1 Year Following Weight Loss. *Obesity (Silver Spring)* 2009; .
13. Sui, X, LaMonte, MJ, Laditka, JN, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA* 2007; 298:2507.
14. Kodama, S, Saito, K, Tanaka, S, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301:2024.
15. Fogelholm, M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes Rev* 2009; Sept 9 [epub ahead of print].
16. Slentz, CA, Duscha, BD, Johnson, JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE--a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2004; 164:31.
17. Miller, WC, Koceja, DM, Hamilton, EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21:941.
18. Lee, L, Kumar, S, Leong, LC. The impact of five-month basic military training on the body weight and body fat of 197 moderately to severely obese Singaporean males aged 17 to 19 years. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18:105.
19. Ross, R, Dagnone, D, Jones, PJ, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133:92.
20. Irwin, ML, Yasui, Y, Ulrich, CM, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:323.

21. Donnelly, JE, Hill, JO, Jacobsen, DJ, et al. Effects of a 16-month randomized controlled exercise trial on body weight and composition in young, overweight men and women: the Midwest Exercise Trial. *Arch Intern Med* 2003; 163:1343.
22. Janssen, I, Fortier, A, Hudson, R, Ross, R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002; 25:431.
23. Jakicic, JM, Marcus, BH, Gallagher, KI, et al. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1323.
24. Avenell, A, Brown, TJ, McGee, MA, et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. *J Hum Nutr Diet* 2004; 17:293.
25. Turk, MW, Yang, K, Hravnak, M, et al. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs* 2009; 24:58.
26. Donnelly, JE, Blair, SN, Jakicic, JM, et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41:459.
27. Mekary, RA, Feskanich, D, Hu, FB, et al. Physical activity in relation to long-term weight maintenance after intentional weight loss in premenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:167.
28. Andersen, RE, Wadden, TA, Bartlett, SJ, et al. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women: a randomized trial. *JAMA* 1999; 281:335.

ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

1. World Health Organization. The World Health Report 22: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
2. Kessler, RC, Berglund, P, Demler, O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095.

3. Barrett, JE, Barrett, HA, Oxman, TE, Gerber, PD. The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1100.
4. Katon, W, Schulberg, H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14:237.
5. Katon, WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003; 54:216.
6. Solomon, DA, Keller, MB, Leon, AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157:229.
7. Mann, JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353:1819.
8. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2000; 157(4 suppl):1.
9. Fancher, T, Kravitz, R. In the clinic. Depression. *Ann Intern Med* 2007; 146:ITC5.
10. Vos, T, Haby, MM, Barendregt, JJ, et al. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1097.
11. Mitchell, AJ. Depressed patients and treatment adherence. *Lancet* 2006; 367:2041.
12. Schulberg, HC, Raue, PJ, Rollman, BL. The effectiveness of psychotherapy in treating depressive disorders in primary care practice: clinical and cost perspectives. *Gen Hosp Psychiatry* 2002; 24:203.
13. Dejesus, RS, Vickers, KS, Melin, GJ, Williams, MD. A system-based approach to depression management in primary care using the Patient Health Questionnaire-9. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1395.
14. Robinson, LA, Berman, JS, Neimeyer, RA. Psychotherapy for the treatment of depression: a comprehensive review of controlled outcome research. *Psychol Bull* 1990; 108:30.
15. Depression Guideline Panel. Depression in Primary Care: Treatment of Major Depression: Clinical Practice Guideline. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR publication 93-0551, Rockville, MD 1993.
16. Schulberg, HC, Katon, W, Simon, GE, Rush, AJ. Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1121.

17. Mynors-Wallis, LM, Gath, DH, Lloyd-Thomas, AR, Tomlinson, D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. *BMJ* 1995; 310:441.
18. Schulberg, HC, Block, MR, Madonia, MJ, et al. Treating major depression in primary care practice -- eight-month clinical outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:913.
19. Mynors-Wallis, L, Gath, D. Predictors of treatment outcome for major depression in primary care. *Psychol Med* 1997; 27:731.
20. NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
21. Pampallona, S, Bollini, P, Tibaldi, G, et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:714.
22. Thase, ME, Greenhouse, JB, Frank, E, et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1009.
23. Ebmeier, KP, Donaghey, C, Steele, JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367:153.
24. Williams, JW Jr, Mulrow, CD, Chiquette, E, et al. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132:743.
25. Gartlehner, G, Gaynes, BN, Hansen, RA, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 149:734.
26. Simon, GE, VonKorff, M, Heiligenstein, JH, et al. Initial antidepressant choice in primary care. Effectiveness and cost of fluoxetine vs tricyclic antidepressants. *JAMA* 1996; 275:1897.
27. Mulrow, CD, Williams, JW Jr, Chiquette, E, et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. *Am J Med* 2000; 108:54.
28. Snow, V, Lascher, S, Mottur-Pilson, C. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *Ann Intern Med* 2000; 132:738.
29. Barbui, C, Percudani, M, Hotopf, M. Economic evaluation of antidepressive agents: a systematic critique of experimental and observational studies. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:145.

30. Cipriani, A, Furukawa, TA, Salanti, G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:746.
31. Hansen, RA, Gartlehner, G, Lohr, KN, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005; 143:415.
32. Atlantis, E, Browning, C, Sims, J, Kendig, H. Diabetes incidence associated with depression and antidepressants in the Melbourne Longitudinal Studies on Healthy Ageing (MELSHA). *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; .
33. Andersohn, F, Schade, R, Suissa, S, Garbe, E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166:591.
34. Maina, G, Albert, U, Salvi, V, Bogetto, F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1365.
35. Michelson, D, Amsterdam, JD, Quitkin, FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1170.
36. Croft, H, Settle, E Jr, Houser, T, et al. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21:643.
37. Uher, R, Farmer, A, Henigsberg, N, et al. Adverse reactions to antidepressants. *Br J Psychiatry* 2009; 195:202.
38. de Jonghe, F, Ravelli, DP, Tuynman-Qua, H. A randomized, double-blind study of fluoxetine and maprotiline in the treatment of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24:62.
39. Wade, A, Michael Lemming, O, Bang Hedegaard, K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:95.
40. Lepola, UM, Loft, H, Reines, EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:211.
41. Fava, M, Judge, R, Hoog, SL, et al. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:863.

42. Lecrubier, Y, Judge, R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95:153.
43. Doogan, DP, Caillard, V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160:217.
44. Fava, M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 11:37.
45. Secher, A, Bukh, J, Bock, C, et al. Antidepressive-drug-induced bodyweight gain is associated with polymorphisms in genes coding for COMT and TPH1. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24:199.
46. Andersohn, F, Schade, R, Suissa, S, Garbe, E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166:591.
47. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Updated prescribing advice for venlafaxine (Effexor/Effexor XL). www.mhra.gov.uk/home/idcpig?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2023842&RevisionSelectionMethod=LatestReleased (Accessed February 6, 2007).
48. Hardy, T, Sachson, R, Shen, S, et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control?. *Diabetes Care* 2007; 30:21.
49. Papakostas, G, Homberger, Ch, Fava, M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2008; 22:843.
50. McAllister-Williams, RH, Baldwin, DS, Haddad, PM, Bazire, S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25:95.
51. Stahl, SM, Fava, M, Trivedi, MH, et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* epub.
52. Williams, JW, Katon, W, Lin, EB, et al. The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 2004; 140:1015.
53. Katon, WJ, Von Korff, M, Lin, EH, et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1042.

- 54.113Polsky, D, Doshi, JA, Marcus, S, et al. Long-term risk for depressive symptoms after a medical diagnosis. *Arch Intern Med* 2005; 165:1260.
- 55.114Ramasubbu, R, Patten, SB. Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry* 2003; 48:250.
- 56.115Barefoot, JC, Helms, MJ, Mark, DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78:613.
- 57.116Jackson, JL, DeZee, K, Berbano, E. Can treating depression improve disease outcomes?. *Ann Intern Med* 2004; 140:1054.
- 58.117Black, SA, Markides, KS, Ray, LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2822.
- 59.118Katon, WJ, Rutter, C, Simon, G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2668.
- 60.119Gill, D, Hatcher, S. Antidepressants for depression in medical illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001312.
- 61.120Lesperance, F, Frasere-Smith, N, Koszycki, D, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007; 297:367.
- 62.125Lustman, PJ, Anderson, RJ, Freedland, KE, et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23:934.
- 63.126Lustman, PJ, Griffith, LS, Clouse, RE, et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59:241.
- 64.127Lustman, PJ, Griffith, LS, Freedland, KE, et al. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129:613.
- 65.128Lustman, PJ, Freedland, KE, Griffith, LS, Clouse, RE. Fluoxetine for depression in diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2000; 23:618.
- 66.129Jorge, RE, Robinson, RG, Arndt, S, Starkstein, S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1823.

- 67.130Glassman, AH, O'Connor, CM, Califf, RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002; 288:701.
- 68.131Berkman, LF, Blumenthal, J, Burg, M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA 2003; 289:3106.

ΨΥΧΙΚΗ ΝΟΣΟΣ-ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ

1. Lehman, AF, Lieberman, JA, Dixon, LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161:1.
2. Tandon, R, Jibson, MD. Efficacy of newer generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 2003; 28 Suppl 1:9.
3. Rummel, C, Hamann, J, Kissling, W, Leucht, S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2003; :CD004410.
4. Gardner, DM, Baldessarini, RJ, Waraich, P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ 2005; 172:1703.
5. Lieberman, JA, Stroup, TS, McEvoy, JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353:1209.
6. Essock, SM, Covell, NH, Davis, SM, et al. Effectiveness of switching antipsychotic medications. Am J Psychiatry 2006; 163:2090.
7. Stroup, TS, Lieberman, JA, McEvoy, JP, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. Am J Psychiatry 2006; 163:611.
8. McEvoy, JP, Lieberman, JA, Stroup, TS, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry 2006; 163:600.
9. Kane, J, Honigfeld, G, Singer, J, Meltzer, H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789.
10. Claghorn, J, Honigfeld, G, Abuzzahab FS, Sr, et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. J Clin Psychopharmacol 1987; 7:377.

11. Pickar, D, Owen, RR, Litman, RE, et al. Clinical and biologic response to clozapine in patients with schizophrenia. Crossover comparison with fluphenazine. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:345.
12. Breier, A, Buchanan, RW, Kirkpatrick, B, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:20.
13. Carpenter, WT Jr, Conley, RR, Buchanan, RW, et al. Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:827.
14. Essock, SM, Hargreaves, WA, Covell, NH, Goethe, J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32:683.
15. Csernansky, JG, Mahmoud, R, Brenner, R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346:16.
16. Kahn, RS, Fleischhacker, WW, Boter, H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371:1085.
17. Leucht, S, Corves, C, Arbter, D, et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373:31.
18. FDA MedWatch safety alert. Zyprexa (olanzapine): Use in adolescents. January 29, 2010.
19. Herrmann, N, Mamdani, M, Lanctot, KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1113.
20. Saltz, BL, Woerner, MG, Kane, JM, et al. Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly. *JAMA* 1991; 266:2402.
21. Spivak, B, Mester, R, Abesgaus, J, et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:318.
22. Haro, JM, Salvador-Carulla, L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2006; 20:293.
23. Allison, DB, Mentore, JL, Heo, M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1686.

24. Gianfrancesco, FD, Grogg, AL, Mahmoud, RA, et al. Differential effects of risperidone, olanzapine, clozapine, and conventional antipsychotics on type 2 diabetes: findings from a large health plan database. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:920.
25. Correll, CU, Manu, P, Olshanskiy, V, et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *JAMA* 2009; 302:1765.
26. Baptista, T, Rangel, N, Fernandez, V, et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: a multicentric, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 93:99.
27. Baptista, T, Martinez, J, Lacruz, A, et al. Metformin for prevention of weight gain and insulin resistance with olanzapine: a double-blind placebo-controlled trial. *Can J Psychiatry* 2006; 51:192.
28. Wu, RR, Zhao, JP, Jin, H, et al. Lifestyle intervention and metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:185.
29. Wu, RR, Zhao, JP, Guo, XF, et al. Metformin addition attenuates olanzapine-induced weight gain in drug-naïve first-episode schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:352.
30. Ko, YH, Joe, SH, Jung, IK, Kim, SH. Topiramate as an adjuvant treatment with atypical antipsychotics in schizophrenic patients experiencing weight gain. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:169.
31. Nickel, MK, Nickel, C, Muehlbacher, M, et al. Influence of topiramate on olanzapine-related adiposity in women: a random, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25:211.
32. Egger, C, Muehlbacher, M, Schatz, M, Nickel, M. Influence of topiramate on olanzapine-related weight gain in women: an 18-month follow-up observation. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:475.
33. Graham, KA, Gu, H, Lieberman, JA, et al. Double-blind, placebo-controlled investigation of amantadine for weight loss in subjects who gained weight with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1744.
34. Henderson, DC, Copeland, PM, Daley, TB, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for olanzapine-associated weight gain. *Am J Psychiatry* 2005; 162:954.
35. Henderson, DC, Fan, X, Copeland, PM, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of sibutramine for clozapine-associated weight gain. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:101.

36. Bustillo, JR, Lauriello, J, Parker, K, et al. Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:527.
37. Newcomer, JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005; 19 Suppl 1:1.
38. Fenton, WS, Chavez, MR. Medication-induced weight gain and dyslipidemia in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1697.
39. Elias, AN, Hofflich, H. Abnormalities in glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Med* 2008; 121:98.
40. Lambert, JS, Olson, D, Crilly, JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1273.
41. Lambert, BL, Cunningham, FE, Miller, DR, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006; 164:672.
42. Leslie, DL, Rosenheck, RA. Incidence of newly diagnosed diabetes attributable to atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1709.
43. Jin, H, Meyer, JM, Jeste, DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Ann Clin Psychiatry* 2002; 14:59.
44. Meyer, JM, Davis, VG, Goff, DC, et al. Change in metabolic syndrome parameters with antipsychotic treatment in the CATIE Schizophrenia Trial: prospective data from phase 1. *Schizophr Res* 2008; 101:273.
45. Olfson, M, Marcus, SC, Corey-Lisle, P, et al. Hyperlipidemia following treatment with antipsychotic medications. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1821.
46. Irwin, M, Sullivan, G, Van Putten, T. Propranolol as a primary treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1988; 10:244.
47. Vinson, DR. Diphenhydramine in the treatment of akathisia induced by prochlorperazine. *J Emerg Med* 2004; 26:265.
48. Lima, AR, Soares-Weiser, K, Bacaltchuk, J, Barnes, TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; :CD001950.
49. Sachdev, P, Loneragan, C. Intravenous benztropine and propranolol challenges in acute neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16:324.

50. Poyurovsky, M, Pashinian, A, Weizman, R, et al. Low-dose mirtazapine: a new option in the treatment of antipsychotic-induced akathisia. A randomized, double-blind, placebo- and propranolol-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1071.
51. Lima, AR, Bacalchuk, J, Barnes, TR, Soares-Weiser, K. Central action beta-blockers versus placebo for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD001946.
52. Caroff, SN, Mann, SC. Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 1993; 77:185.
53. Sink, KM, Holden, KF, Yaffe, K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293:596.
54. Brodaty, H, Ames, D, Snowdon, J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:134.
55. Wooltorton, E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167:1269.
56. Wooltorton, E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004; 170:1395.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

1. Noone C. Long term effects of the solutions for wellness program with Irish outpatients with mental illness. Presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, 2004, p.S655.
2. Pendlebury J, Bushe CJ, Wildgust HJ, Holt RI. Long term maintenance of weight loss in patients with severe mental illness through a behavioural treatment programme in the UK. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:286-94.
3. Bjorntop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991;14.1132-43
4. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Capelleri JC, Infante MC, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-96.

5. Keck PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1426-35.
6. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, Weiss S, Magder LS, Kreyenbuhl J, et al. An assessment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1021-6.
7. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of the Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES 3. *Schizophr Res* 2005;0:19-32.
8. Jean Baptiste M, Tek C, Liskov E, Chakunta UR, Nicholis S, Hassan AQ, et al. A pilot study of a weight management program with food provision in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;96:198-205.
9. Menza M, Vreeland B, Minsky S, Gara M, Radler DR, Sakowitz M. Managing atypical antipsychotic associated weight gain: 12 month data on a multimodal weight control program. *J Clin psychiatry* 2004;65:471-7.