



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Μεταπτυχιακή Διατριβή:

“Η επίδραση του καπνίσματος και της διακοπής του στην όρεξη και στο σωματικό βάρος”



Painting, Smoking, Eating by Philip Guston, 1973

Κωνσταντίνα Ζαχαρή
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

Τριμελής Επιτροπή

Γιαννακούλια Μαίρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς

Τέντα Ρωξάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια της Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Παπανικολάου Γεώργιος, Λέκτορας στη Βιολογία του Ανθρώπου - Μοριακή Γενετική

ΑΘΗΝΑ, 2015



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Μεταπτυχιακή διατριβή

“Η επίδραση του καπνίσματος και της διακοπής του στην όρεξη και στο σωματικό βάρος”

Κωνσταντίνα Ζαχαρή
Διαιτολόγος – Διατροφολόγος

Τριμελής Επιτροπή

Γιαννακούλια Μαίρη (Επιβλέπουσα), Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
Τέντα Ρωξάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια της Φυσιολογίας του Ανθρώπου του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
Παπανικολάου Γεώργιος, Λέκτορας στη Βιολογία του Ανθρώπου - Μοριακή Γενετική του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

ΑΘΗΝΑ, 2015

Ευχαριστίες

Πρώτα απ' όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσά μου Μαίρη Γιαννακούλια, Επίκουρη Καθηγήτρια του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, που μου εμπιστεύτηκε αυτή την μεταπτυχιακή διατριβή και με καθοδήγησε καθόλη τη διάρκεια της. Την ευχαριστώ για τις γνώσεις και τα εφόδια που μου παρείχε όλα αυτά τα χρόνια της συνεργασίας μας, καθώς και για την συμβολή της στην εξέλιξή μου ως προσωπικότητα και ως επιστήμονα. Νιώθω τυχερή για την συνεργασία μας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τους κα. Τέντα Ρωξάνη και κ. Γεώργιο Παπανικολάου που δέχτηκαν να επιβλέψουν την παρούσα διατριβή.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Κώστα Αναστασίου για την εξαιρετική συνεργασία που είχαμε σε όλα τα στάδια της μελέτης και για τις γνώσεις που μου παρείχε. Ήταν πάντα διαθέσιμος να ασχοληθεί με κάθε απορία μου, να λύσει όποιο ζήτημα προέκυπτε και να υπομείνει την φλυαρία μου.

Ευχαριστώ, επίσης, την Μαρία Σιδηροπούλου για την συνεργασία μας στην εκπόνηση του πειραματικού πρωτοκόλλου, καθώς και την Αντιγόνη Τσιαφίτσα για την πολύτιμη τεχνική βοήθεια που παρείχε.

Ευχαριστώ τις εταιρίες Παπδοπούλου και *Nestle* για την δωρεάν παροχή των προϊόντων τους που χρησιμοποιήθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης, καθώς και την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης για την χρηματοδότηση αυτής της μελέτης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω σε όλους τους εθελοντές που έλαβαν μέρος στην μελέτη. Χωρίς τη συμβολή τους θα ήταν αδύνατη η πραγματοποίηση της.

Δε θα ήθελα να παραλείψω από τις ευχαριστίες τους φίλους μου για την συμπαράσταση τους στις δύσκολες στιγμές, αλλά και για την συμμετοχή τους ως εθελοντές.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, στενή και ευρεία, για την εμπιστοσύνη και την υποστήριξη που μου δείχνουν όλα αυτά τα χρόνια.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	7
Abstract	9
I. Εισαγωγή	11
▪ Κάπνισμα και Υγεία	11
▪ Επιπολασμός Καπνίσματος.....	12
▪ Διακοπή Καπνίσματος.....	13
▪ Κάπνισμα και Σωματικό Βάρος.....	14
▪ Κάπνισμα και Ενεργειακή Δαπάνη	16
▪ Κάπνισμα και Ενεργειακή Πρόσληψη	18
▪ Κάπνισμα και Όρεξη	22
▪ Υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης	22
▪ Ορμόνες της όρεξης	23
i. Γρελίνη	24
ii. Ομπεστατίνη	26
iii. Νευροπεπτίδιο Y (NPY).....	27
iv. Χολοκυστοκινίνη (CCK).....	29
v. Αντιπονεκτίνη	30
vi. Ινσουλίνη.....	31
vii. Λεπτίνη.....	33
viii. GLP-1	36

II. Ερευνητικά κενά και Σκοπός	37
III. Μεθοδολογία.....	38
▪ Εθελοντές.....	38
▪ Σχεδιασμός μελέτης.....	38
▪ Πειραματικό πρωτόκολλο.....	39
▪ Επιλογή τροφίμων	40
▪ Μετρήσεις – Αξιολογήσεις – Αναλύσεις.....	41
▪ Ανθρωπομετρικές μετρήσεις	41
▪ Αξιολόγηση λαχτάρας για τσιγάρο	41
▪ Αξιολόγηση υποκειμενικών αισθημάτων όρεξης	42
▪ Αξιολόγηση ενεργειακής πρόσληψης	43
▪ Ανάλυση βιοχημικών δεικτών	44
IV. Στατιστική Ανάλυση	45
V. Αποτελέσματα.....	46
▪ Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος.....	46
▪ Πρόσληψη ενέργειας	47
▪ Πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών.....	49
▪ Ενεργειακή πρόσληψη αλμυρών και γλυκών τροφίμων	51
▪ Υποκειμενικά αισθήματα όρεξης.....	53
i. Αίσθημα πείνας.....	53
ii. Επιθυμία για φαγητό	54

iii. Αίσθημα κορεσμού	55
▪ Ορμόνες	56
i. CCK	56
ii. Γρελίνη	57
iii. GLP-1	58
iv. Ινσουλίνη.....	59
▪ Βιοχημικοί δείκτες	60
Γλυκόζη	60
▪ Λαχτάρα για κάπνισμα	61
▪ Ενεργειακή πρόσληψη και έτη καπνίσματος.....	62
VI. Συζήτηση	63
Βιβλιογραφία.....	68
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α.....	86

Περίληψη

Εισαγωγή - Σκοπός

Το κάπνισμα θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, καθώς αποτελεί την κυριότερη αποτρέψιμη αιτία πρόωρων θανάτων παγκοσμίως. Αν και οι επιπτώσεις του στην υγεία και, αντίστοιχα, τα οφέλη από την διακοπή του είναι γνωστά, ο αριθμός των ατόμων που καπνίζει συνεχίζει να αυξάνεται. Ο εθισμός αποτελεί την κυριότερη αιτία αποτυχίας διακοπής, αλλά η ανησυχία γύρω από την αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αποτυχίας. Τα άτομα που καταφέρνουν να διακόψουν το κάπνισμα αυξάνουν το σωματικό τους βάρος, ενώ οι νυν καπνιστές έχουν λιγότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Αν και οι μηχανισμοί που οδηγούν στην αύξηση του σωματικού βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος, καθώς κι αυτοί που εξηγούν το χαμηλότερο σωματικό βάρος των καπνιστών έναντι των μη καπνιστών, δεν είναι πλήρως κατανοητοί, στους κυριότερους ανήκουν, η ενεργειακή πρόσληψη, η ενεργειακή δαπάνη και η επίδραση της νικοτίνης στην όρεξη. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι να εξετάσει την άμεση επίδραση του καπνίσματος και της αποχής του στην διαιτητική πρόσληψη και σε υποκειμενικά αισθήματα και ορμονικούς δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη.

Μεθοδολογία

Η μελέτη είχε τυχαιοποιημένο, διασταυρούμενο σχεδιασμό. Συμμετείχαν 14 υγιείς, άντρες εθελοντές. Κάθε εθελοντής συμμετείχε σε 2 δοκιμασίες, με τυχαία σειρά: την δοκιμασία C-cig στην οποία κάπνιζε 2 τσιγάρα της μάρκας του και την δοκιμασία S-sham (δοκιμασία ελέγχου) στην οποία καλούνταν να κρατάει το τσιγάρο ως να το καπνίζει, αλλά χωρίς να το ανάβει. Η διάρκεια κάθε δοκιμασίας ήταν 15 λεπτά. Οι εθελοντές προσέρχονταν έπειτα από 12ωρη νηστεία και αποχή από τσιγάρο, συμμετείχαν στην εκάστοτε δοκιμασία, και έπειτα από 45 λεπτά τους χορηγούνταν κατά βούληση προζυγισμένη ποικιλία με σνακς, των οποίων καταγράφονταν η διαιτητική πρόσληψη. Στην νηστεία (0 min), πριν το γεύμα (60 min) καθώς και 1 ώρα μετά από αυτό (150 min), λαμβάνονταν δείγματα αίματος και αξιολογούνταν τα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης των εθελοντών που αφορούσαν την πείνα, την επιθυμία για φαγητό και τον κορεσμό, και η λαχτάρα τους για τσιγάρο. Η ανάλυση των δειγμάτων αίματος αφορούσε τον προσδιορισμό των επιπέδων χολοκυστοκινίνης, GLP-1, γρελίνης, ινσουλίνης και γλυκόζης.

Αποτελέσματα

Σύμφωνα με την ανάλυση των δεδομένων το κάπνισμα επιδρά άμεσα στην διαιτητική πρόσληψη μειώνοντάς την κατά 152 kcal 45 λεπτά μετά το κάπνισμα 2 τσιγάρων έναντι της δοκιμασίας ελέγχου ($p=0,01$). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης στις γευστικές προτιμήσεις των ατόμων (γλυκά και αλμυρά τρόφιμα) ($p = 0,299$), ενώ από τα μακροθρεπτικά συστατικά, μόνο η πρόσληψη λίπους βρέθηκε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στην δοκιμασία S-sham ($p=0,018$). Οριακά στατιστικά σημαντική φάνηκε να είναι η αλληλεπίδραση του χρόνου με την παρέμβαση στην συγκέντρωση γρελίνης πλάσματος ($p=0,06$), με την συγκέντρωση να είναι χαμηλότερη στην δοκιμασία S-sham μετά τα 60 min. Δεν βρέθηκε, ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις των ορμονών GLP-1, χολοκυστοκινίνης και ινσουλίνη ούτε στα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης.

Συμπεράσματα

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι αν και το κάπνισμα επιδρά άμεσα στην ενεργειακή πρόσληψη μειώνοντάς την, η επίδραση δεν είναι αποτέλεσμα της δράσης των ορμονών: GLP-1, χολοκυστοκινίνης και ινσουλίνης ούτε των υποκειμενικών αισθημάτων της όρεξης. Ενδεχομένως, στην μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη που παρουσιάζουν οι καπνιστές να συμβάλλει η επίδραση του καπνίσματος στην συγκέντρωση της γρελίνης. Οι ορμόνες που επιλέχθηκαν στην συγκεκριμένη μελέτη είναι ορμόνες του γαστρεντερικού. Απαιτείται, λοιπόν, περαιτέρω διερεύνηση της δράσης της γρελίνης, καθώς και άλλων πιθανών μηχανισμών που να δικαιολογούν την μείωση που προκαλείται στην ενεργειακή πρόσληψη έπειτα από το κάπνισμα.

Λέξεις κλειδιά: κάπνισμα, όρεξη, ορμόνες, ενεργειακή πρόσληψη, σωματικό βάρος

Abstract

Introduction

Smoking is one of the major public health problems and the leading preventable cause of premature death worldwide. Although its effects on health and the benefits of its cessation are known, the number of people who smoke keeps growing steadily. Addiction is the main cause of smoking cessation's failure, while weight concerns seem to be an independent factor of failure. Current smokers are less likely to be obese than non-smokers, while those who manage to stop smoking, increase their body weight. Although the underlying mechanisms are not fully understood, they are related to energy intake and energy expenditure as well as to the anorectic effect of nicotine on appetite. Thus, the main purpose of the present thesis is to examine the acute effect of smoking and its abstinence on dietary intake, subjective feelings related to appetite and appetite hormones.

Methodology

A randomized, crossover study was conducted that involved 14 healthy, male volunteers who participated randomly in two trials: the C-cig trial, where they smoked two cigarettes of their brand and the S-sham trial (control) where they were asked to hold the cigarette as smoking, but without lighting it. In both trials, the volunteers had to fast and abstain from smoking the previous 12 hours. Each trial lasted 15 minutes. After 45-minutes the participants consumed an *ad libitum* variety of snacks, and their dietary intake was recorded. At fasting (0 min) and at standard time points, before the *ad libitum* variety of snacks (60 min) and 1 hour after the consumption (150 min), participants recorded their appetite feelings (hunger, satiety, desire to eat) and their craving for smoking and blood samples were collected and analyzed for specific markers: appetite hormones (ghrelin, glucagon-like peptide-1, cholecystokinin, insulin) and metabolism marker (glucose).

Results

Data analysis revealed that smoking has an acute effect on dietary intake, reducing it by 152 kcal ($p = 0,01$). There was no intervention effect for taste preference ($p=0,299$) (sweet and salty foods) and macronutrients' intake, apart from fat intake that was significantly lower in the S-sham trial ($p=0,018$). There, also seemed to be an intervention time effect on plasma ghrelin

concentration ($p = 0,06$) 60 min after the trials, with ghrelin's concentration being lower in S-sham trial. Moreover, there was no intervention effect for appetite feelings and hormones: CCK, GLP-1 and insulin.

Conclusions

In conclusion, smoking was found to have an acute effect on dietary intake; however, this does not seem to be the result of the action of the hormones GLP-1, CCK and insulin or of the subjective feelings of appetite. Maybe the decrease on energy intake that applies to smokers is the result of the action of ghrelin due to smoking. The hormones that were assessed in this study are gastrointestinal hormones and further research is needed in order to investigate other potential mechanisms, as well as the action of ghrelin, that can justify the reduction caused in energy intake after smoking.

Key words: smoking, appetite, hormones, energy intake, body weight

I. Εισαγωγή

Κάπνισμα και Υγεία

Το κάπνισμα θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, καθώς αποτελεί την κυριότερη αποτρέψιμη αιτία πρόωρων θανάτων παγκοσμίως (1, 2). Ευθύνεται για περισσότερους από 5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, ενώ ο αριθμός θανάτων αναμένεται να αυξηθεί στα 8 εκατομμύρια το 2030. Στο κάπνισμα οφείλεται το 16% των ετήσιων θανάτων ανδρών και το 7% των γυναικών παγκοσμίως (3), με τα αντίστοιχα ποσοστά στην Ελλάδα να είναι 28% για τους άνδρες και 8% για τις γυναίκες (4).

Έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ποικίλων νοσημάτων (4), με κυριότερα την στεφανιαία νόσο (αθηροσκλήρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο), διάφορες μορφές καρκίνου (πνεύμονα, οισοφάγου, στομάχου, ουροδόχου κύστης), τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (5), καθώς και νοσήματα του αναπνευστικού (χρόνια βρογχίτιδα, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), εμφύσημα) (6). Οι κύριες αιτίες θανάτου από κάπνισμα είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις (1,69 εκατομμύρια θάνατοι), η ΧΑΠ (0,97 εκατομμύρια θάνατοι) και ο καρκίνος του πνεύμονα (0,85 εκατομμύρια θάνατοι) (7). Παράλληλα, οδηγεί σε 6,9% χαμένα έτη ζωής (8) και 5,5% “έτη ζωής με αναπηρία” (DALYs, *Disability-Adjusted Life Years*) (9), με αποτέλεσμα οι καπνιστές να παρουσιάζουν μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης, καθώς και χαμηλότερη ποιότητα ζωής (10).

Το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου όχι μόνο για τους ίδιους τους καπνιστές, αλλά και για αυτούς που εκτίθενται σε περιβάλλον με καπνό (11). Έχουν αναγνωριστεί δύο μορφές έκθεσης, το παθητικό κάπνισμα, με παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, και η “τριτογενής έκθεση στον καπνό”, μέσω έκθεσης σε τοξικές προσμίξεις του καπνού που παραμένουν στο περιβάλλον, κυρίως στα είδη ένδυσης, στα μαλλιά και στις διάφορες επιφάνειες.

Η έκθεση στον καπνό των ενηλίκων επιδρά αρνητικά και στα παιδιά, καθώς σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμάται ότι το ένα τρίτο των πρόωρων θανάτων που αποδίδονται στον καπνό του περιβάλλοντος συμβαίνουν σε παιδιά (12). Παράλληλα, η έκθεση επηρεάζει και την συμπεριφορά τους, καθώς παιδιά με γονείς ή αδέρφια που καπνίζουν

παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες, όχι μόνο να καπνίζουν τα ίδια, αλλά και να αρχίσουν το κάπνισμα σε μικρότερη ηλικία (13). Στην περίπτωση, μάλιστα, που καπνίζουν και οι δύο γονείς και τα αδέλφια, ο κίνδυνος είναι ακόμα μεγαλύτερος (11, 14). Σε αντίθεση, τα παιδιά γονιών που ποτέ δεν καπνίζουν, είναι λιγότερο πιθανό να καπνίζουν τα ίδια και το ίδιο ισχύει για παιδιά με γονείς οι οποίοι είχαν διακόψει το κάπνισμα (15).

Επιπολασμός Καπνίσματος

Ο επιπολασμός των συστηματικών καπνιστών παγκοσμίως, παρουσιάζει πτωτική τάση, καθώς, το διάστημα 1980-2012, μειώθηκε από 41% σε 31% στους άνδρες και από 11% σε 6% στις γυναίκες, σε αντίθεση με τον αριθμό των καθημερινών καπνιστών, ο οποίος αυξήθηκε λόγω της αύξησης του πληθυσμού (8). Ταυτόχρονα παρουσιάστηκε αύξηση και στον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται παγκοσμίως κατά 26%.

Στην Ευρώπη, ειδικότερα, το 27% του πληθυσμού (31% των ανδρών και 24% των γυναικών) είναι καπνιστές ενώ το 16% του πληθυσμού (20% των ανδρών και 12% των γυναικών) δηλώνουν πρώην καπνιστές (16). Ωστόσο, τα ποσοστά των καπνιστών διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις χώρες της Ευρώπης, με τα χαμηλότερα να εμφανίζονται σε Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία και Σουηδία, και την Ελλάδα να κατέχει από τα υψηλότερα, τόσο σε επίπεδο Ευρώπης όσο και σε παγκόσμιο (17).

Συγκεκριμένα για την Ελλάδα, σύμφωνα με τα δεδομένα του Κέντρου Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ), το ποσοστό των ενήλικων καπνιστών το διάστημα 2009-2011, μειώθηκε από 38% στο 34% (18), με την μεγαλύτερη μείωση να εμφανίζεται στα ποσοστά των μέτρων και βαριών καπνιστών. Υπολογίζεται ότι το 63% των ενηλίκων ανδρών και το 39% των γυναικών ηλικίας ≥ 15 ετών είναι καπνιστές (19). Αξίζει να αναφερθεί ότι οι Ελληνίδες γυναίκες αποτελούν τις πιο βαριές καπνίστριες παγκοσμίως, ενώ οι Έλληνες άνδρες κατέχουν την 4^η θέση. Σε ό,τι αφορά τα ποσοστά καπνιστών σε άτομα ηλικίας < 15 ετών, τα δεδομένα για την Ελλάδα είναι περιορισμένα και προέρχονται, κυρίως, από την *Global Youth Tobacco Survey* (GYTS), που πραγματοποιήθηκε το ακαδημαϊκό έτος 2004 - 2005 από το Πανεπιστήμιο της Θεσσαλίας και την Σχολή Δημόσιας Υγείας (20). Σύμφωνα με αυτήν τη μελέτη, το 1/3 των μαθητών είχε δοκιμάσει να καπνίσει τουλάχιστον μία φορά στο παρελθόν, ενώ το 16% (17% των αγοριών και 14% των κοριτσιών) ήταν καπνιστές την χρονική στιγμή της μελέτης.

Επιπλέον, 1 στους 4 καπνιστές δήλωσαν ότι είχαν ξεκινήσει το κάπνισμα σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών.

Διακοπή Καπνίσματος

Οι κίνδυνοι που συνδέονται με το κάπνισμα μειώνονται με την διακοπή του, ακόμα και σε άτομα που καπνίζουν για περισσότερο από 30 χρόνια (4). Ακόμη και σε προχωρημένη ηλικία, η διακοπή προσφέρει σημαντικά οφέλη στο προσδόκιμο επιβίωσης (21), αφού έχει φανεί ότι κι ένας καπνιστής ηλικίας >60 ετών μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο του κατά 30% με την διακοπή. Σύμφωνα με έρευνα σε Βρετανούς γιατρούς, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για 50 συνεχή έτη, η διακοπή του καπνίσματος σε ηλικία 60, 50, 40 ή 30 ετών, οδηγεί σε μια αύξηση περίπου 3, 6, 9 ή 10 χρόνων στο προσδόκιμο επιβίωσης (6).

Αν και οι επιπτώσεις του τσιγάρου στην υγεία, καθώς και τα οφέλη από την διακοπή του είναι γνωστά, και παρά την πληθώρα των εκστρατειών δημόσιας υγείας με στόχο την διακοπή του, ο αριθμός των ατόμων που καπνίζει συνεχίζει να αυξάνεται σταθερά σε όλο τον κόσμο (5, 8). Ο επιπολασμός των καπνιστών σχετίζεται αντίστροφα με την γενικότερη κινητοποίηση για διακοπή, τις προσπάθειες διακοπής και τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα (22). Η επιθυμία για διακοπή διαφέρει τόσο ανάμεσα στις διάφορες ηλικιακές ομάδες όσο και από χώρα σε χώρα, με το δεύτερο να οφείλεται ενδεχομένως και στις κοινωνικές διαφορές στην σκοπιμότητα της έναρξής του (23, 24). Ένας από τους κυριότερους λόγους διακοπής είναι η κατάσταση της υγείας των ατόμων (24). Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό, βρέθηκε ότι το 43% των πρώην καπνιστών ανέφερε κάποιο τρέχον πρόβλημα υγείας ως την κύρια αιτία διακοπής, ενώ το 32% την αποφυγή κάποιου ενδεχόμενου προβλήματος. Πάνω από το 80% των καπνιστών επιθυμούν να διακόψουν το τσιγάρο, αλλά μόλις το 33% το καταφέρνει (25, 26), με το 75-80% αυτών να υποτροπιάζουν μέσα σε 6 μήνες (27). Στην Ελλάδα συγκεκριμένα, το 2011, περισσότεροι από τους μισούς καπνιστές ανέφεραν ότι είχαν προσπαθήσει να διακόψουν το κάπνισμα ανεπιτυχώς τον τελευταίο χρόνο (18).

Ο εθισμός αποτελεί την κυριότερη αιτία αποτυχίας διακοπής (5). Ωστόσο, η ανησυχία γύρω από την αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αποτυχίας, ειδικά στις γυναίκες (28, 29). Πληθώρα μελετών έχει αναδείξει ότι τα άτομα που διακόπτουν το κάπνισμα είναι πιθανότερο να αυξήσουν το σωματικό τους βάρος με την προοπτική αυτή να είναι ικανή

όχι μόνο να αποτρέψει τους καπνιστές από το να το διακόψουν, αλλά και να αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής (30-33). Τα άτομα που καταφέρνουν να διακόψουν το κάπνισμα, αυξάνουν το σωματικό τους βάρος, κατά μέσο όρο 2,8 kg οι άντρες και 3,8 kg οι γυναίκες, ενώ πάνω από το 10% αυτών των ατόμων προσλαμβάνει ≥ 13 kg (34). Η αύξηση του σωματικού βάρους αρχικά πραγματοποιείται με γρήγορο ρυθμό και στην συνέχεια ο ρυθμός μειώνεται με μια τάση για σταθεροποίηση με τον χρόνο (35). Οι πρώην καπνιστές, μάλιστα, φαίνεται να επιστρέφουν σε Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) αντίστοιχο των μη καπνιστών, όταν διατηρούν μακροπρόθεσμα την διακοπή. Σε προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Γερμανία, οι υπέρβαροι άντρες ήταν πιο πιθανό να διακόψουν το κάπνισμα συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους, σε αντίθεση με τις γυναίκες στις οποίες πιο πιθανό ήταν να διακόψουν αυτές με χαμηλό ΔΜΣ (36).

Κάπνισμα και Σωματικό Βάρος

Η σχέση του τσιγάρου με το σωματικό βάρος φαίνεται αρκετά περίπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή (37), με τους νυν καπνιστές να έχουν λιγότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι συγκριτικά με τους μη καπνιστές (37-48), χωρίς η σχέση αυτή να ισχύει και στα άτομα μικρότερης ηλικίας (37, 45, 49). Η θετική συσχέτιση του καπνίσματος με το σωματικό βάρος επιβεβαιώνεται από εκτενή βιβλιογραφία (4-12). Χαρακτηριστικά αναφέρονται δύο μεγάλες μελέτες, η WHO MONICA (*Monitoring Cardiac Disease*) που πραγματοποιήθηκε σε 42 πληθυσμούς (46) και η NHANES II (*National Health and Nutrition Examination Survey*) (47). Στην MONICA, ο ΔΜΣ ήταν χαμηλότερος στους καπνιστές σε 20 από τους 42 πληθυσμούς για τους άντρες και σε 30 για τις γυναίκες, ενώ σε κανέναν πληθυσμό ο ΔΜΣ των καπνιστών δεν βρέθηκε υψηλότερος (46). Ομοίως, στην NHANES II, οι καπνιστές ζύγιζαν λιγότερο από τους μη καπνιστές, ενώ παράλληλα βρέθηκε ότι οι πρώην καπνιστές όχι μόνο ζύγιζαν το ίδιο με τους μη καπνιστές, αλλά παρουσίασαν και παρόμοια αύξηση σωματικού βάρους μετά από 25 χρόνια (47). Η αύξηση αυτή ήταν περίπου 6 kg για τους άντρες και 9 kg για τις γυναίκες, σε αντίθεση με τους τρέχοντες καπνιστές που αύξησαν το βάρος τους κατά 3,5 kg οι άντρες και 5,4 kg οι γυναίκες. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε μελέτη η οποία αξιολόγησε την επίδραση του τσιγάρου στον ΔΜΣ σε άτομα ηλικίας 21 ετών, τα οποία παρακολουθήθηκαν μέχρι τα 38 τους έτη (50). Τα άτομα που διέκοψαν το τσιγάρο κατά την διάρκεια της μελέτης, αύξησαν τον ΔΜΣ τους κατά 1,5 kg/m², αύξηση που αντιστοιχεί σε 5,7 kg στους άντρες και 5,1 kg στις γυναίκες,

περισσότερο από αυτούς που συνέχιζαν να καπνίζουν. Η αύξηση στον ΔΜΣ όσων διέκοψαν ήταν παρόμοια με την αύξηση που παρουσιάστηκε στους μη καπνιστές.

Στα άτομα νεαρής ηλικίας, στην έρευνα των Stice και συν. σε μαθήτριες κολλεγίου με μέσο όρο ηλικίας τα 18,4 έτη, φάνηκε ότι οι κοπέλες που κάπνιζαν στην αρχή της μελέτης, αύξησαν περισσότερο το σωματικό τους βάρος στα 2 έτη συγκριτικά με τις μη καπνίστριες, 2,9 kg και 0,9 kg, αντίστοιχα, ενώ όσες διέκοψαν κατά την διάρκεια της μελέτης παρουσίασαν ακόμη μεγαλύτερη αύξηση (49). Η μεγαλύτερη αύξηση σε όσους διέκοψαν, επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε άλλες ηλικιακές ομάδες (37, 48, 51-53).

Προκειμένου να κατανοηθεί η σχέση του τσιγάρου με το σωματικό βάρος, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη τόσο το αρχικό σωματικό βάρος, καθώς και η ανησυχία γύρω από αυτό, την χρονική στιγμή έναρξης του καπνίσματος. Επικρατεί η γενικότερη αντίληψη ότι το κάπνισμα πιθανόν να προστατεύει απέναντι στην παχυσαρκία, γεγονός που αποτελεί και κοινή αιτία έναρξης στους εφήβους (54, 55), και ειδικά στα έφηβα κορίτσια (29). Ίσως, λοιπόν, η σχέση αυτή να είναι εν μέρη αποτέλεσμα αντίστροφης αιτιολογίας και να οφείλεται στο ότι τα άτομα ενδεχομένως ξεκίνησαν το κάπνισμα σε μια προσπάθεια να ελέγξουν το σωματικό τους βάρος (56, 57).

Όσο αναφορά τον αριθμό τσιγάρων ανά ημέρα και την επίδρασή τους στο σωματικό βάρος, δεδομένης της επίδρασης που του καπνίσματος στον μεταβολισμό, αναμένεται τα άτομα που καπνίζουν περισσότερα τσιγάρα να ζυγίζουν και λιγότερο. Ωστόσο, μια τέτοια γραμμική σχέση δεν έχει αναδειχθεί: τα άτομα που χαρακτηρίζονται ως βαριοί καπνιστές (συνήθως >2 πακέτα/ημέρα) έχουν μεγαλύτερο σωματικό βάρος και βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας (37, 38, 58-63). Χαρακτηριστικά αναφέρεται έρευνα σε μονοζυγωτικά δίδυμα στην οποία οι ελαφρείς, οι μέτριοι και οι βαρείς καπνιστές ζύγιζαν κατά μέσο όρο 3,2 kg, 2,4 kg, και 4,0 kg αντίστοιχα, λιγότερο από τους μη καπνιστές (64). Αξίζει να αναφερθεί ότι στους μαθητές το κάπνισμα επιδρά στο σωματικό βάρος ανεξάρτητα από την συχνότητα με την οποία γίνεται (49, 65).

Η θετική συσχέτιση του αριθμού των τσιγάρων με το σωματικό βάρος πιθανόν συμβαίνει εξαιτίας παραγόντων που συνυπάρχουν και υπεραντισταθμίζουν την μεταβολική δράση του τσιγάρου (57). Ένας από τους κυριότερους παράγοντες είναι ο γενικότερος μη υγιεινός τρόπος

διατροφής των καπνιστών (49), καθώς είναι πιθανότερο οι βαρείς καπνιστές να υιοθετούν συμπεριφορές που ενισχύουν την αύξηση του σωματικού βάρους, όπως είναι η χαμηλή σωματική δραστηριότητα (66), οι λιγότερο υγιεινές διατροφικές συνήθειες και η υψηλότερη κατανάλωση αλκοόλ (57).

Αν και οι μηχανισμοί που οδηγούν στην αύξηση του σωματικού βάρους μετά την διακοπή του καπνίσματος δεν είναι πλήρως κατανοητοί, στους επικρατέστερους ανήκουν, η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης, η μείωση της ενεργειακής δαπάνης, καθώς και η επίδραση της νικοτίνης στην όρεξη (55, 67, 68). Παράλληλα έχουν προταθεί και κάποιοι άλλοι έμμεσοι μηχανισμοί, στους οποίους περιλαμβάνεται η εξάλειψη της καταστολής της όρεξης από την νικοτίνη (69), η βελτίωση στην αντίληψη της γεύσης και της όσφρησης, καθώς και η επιθυμία να έχουν κάτι στο στόμα (70). Η νικοτίνη έχει πικρή γεύση και ίσως επηρεάζει την πρόσληψη φαγητού μέσω άμεσης δράσης σε υποδοχείς γεύσεις ή/και μονοπάτια γεύσης (71). Μια άλλη πιθανή εξήγηση για την σχέση καπνίσματος και ενεργειακής πρόσληψης είναι η λειτουργία του φαγητού ως υποκατάστατο του καπνίσματος στα ίδια κέντρα ανταμοιβής στον εγκέφαλο (29). Επιπλέον, η αυξημένη πρόσληψη τροφίμων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και ζάχαρη που παρατηρείται έπειτα από την διακοπή φαίνεται να ενεργοποιεί κέντρα ανταμοιβής στον εγκέφαλο παρόμοια με αυτά που ενεργοποιούνται από το κάπνισμα (72). Η αποχή, λοιπόν, από την νικοτίνη παράγει υψηλά κατώφλια ανταμοιβής με αποτέλεσμα να λιγότερη απόλαυση να λαμβάνεται από τυπικούς ενισχυτές και να απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα από αυτά τα τρόφιμα ώστε να επιτευχθεί η ίδια απόλαυση.

Κάπνισμα και Ενεργειακή Δαπάνη

Η βιβλιογραφία που εξετάζει την επίδραση του καπνίσματος στην συνολική ενεργειακή δαπάνη (*Total Energy Expenditure*, TEE) είναι αρκετά περιορισμένη. Αν και οι καπνιστές φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένες τιμές TEE συγκριτικά με τους μη καπνιστές (49, 55, 67, 73), μόνο σε μία έρευνα η διαφορά στα αποτελέσματα βρέθηκε στατιστικά σημαντική (55). Πρώτοι οι Warwick και Baines, το 1996, χρησιμοποίησαν την μέθοδο του διπλά σημασμένου νερού (*Double Label Water*, DLW) προκειμένου να αξιολογήσουν την επίδραση του καπνίσματος στην TEE (73). Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σε πολύ μικρό δείγμα εθελοντών, 11 καπνιστές και 10 μη καπνιστές, και έδειξε ότι, αν και υπήρχε διαφορά 334 kcal/ημέρα ανάμεσα

στις δύο ομάδες, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Η έλλειψη διαφοράς στην TEE ανάμεσα στους κανιστές και στους μη κανιστές επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τόσο σε άνδρες και γυναίκες (67) όσο και μόνο σε γυναίκες (49). Μόνο στη μελέτη των Gonseth και συν., το 2014, σε 236 εθελοντές το κάπνισμα σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με αυξημένες τιμές TEE (55). Διαφορά, όμως, παρατηρήθηκε μόνο στους άνδρες κανιστές και όχι στις γυναίκες, συγκριτικά με τους μη κανιστές. Η διαφορά ήταν της τάξης των 254 kcal/ημέρα.

Ωστόσο, επειδή για τον υπολογισμό της TEE χρησιμοποιείται η DLW, η οποία αν και αποτελεί μέθοδο αναφοράς, είναι δύσκολο να υπολογιστεί σε συνθήκες ελεύθερης διαβίωσης (67), οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε επίπεδο Ενεργειακής Δαπάνης Ηρεμίας (*Resting Energy Expenditure*, REE) ή Μεταβολικού Ρυθμού Ηρεμίας (*Resting Metabolic Rate*, RMR). Σχετικά με την επίδραση του τσιγάρου στον RMR σε επίμυες, δεν έχει βρεθεί διαφορά σε επίμυες που εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρου (74, 75). Συγκεκριμένα, στην μελέτη των Wager και συν. οι επίμυες που εκτέθηκαν στον καπνό συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου παρουσίασαν αύξηση στον RMR τις πρώτες μέρες της έκθεσης, αλλά η διαφορά στη συνέχεια σταμάτησε να υφίσταται (75). Στους ανθρώπους, πρώτοι οι Hofstetter και συν. το 1986 εξέτασαν την επίδραση του τσιγάρου στην REE με δύο δοκιμασίες (68). Στην πρώτη δοκιμασία οι εθελοντές καλέστηκαν να καπνίσουν συγκεκριμένο αριθμό τσιγάρων σε 24 ώρες, ενώ στην δεύτερη να απέχουν από το κάπνισμα για τις αντίστοιχες ώρες. Παρατηρήθηκε αύξηση στην 24ωρη REE στους κανιστές κατά 140-200 kcal/ημέρα έπειτα από την δοκιμασία με το τσιγάρο. Η αύξηση στην REE έπειτα από κάπνισμα επιβεβαιώνεται και από μεταγενέστερη μελέτη στην οποία οι εθελοντές κάπνισαν τέσσερα τσιγάρα (76). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε υγιείς άντρες και η REE αύξηθηκε κατά 3,3% τις επόμενες τρεις ώρες. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν και έρευνες που εξέτασαν την επίδραση του τσιγάρου στον RMR. Το κάπνισμα ενός τσιγάρου φάνηκε να προκαλεί 3,3% αύξηση στον RMR έπειτα από 30 λεπτά (77), ενώ τα δύο τσιγάρα προκάλεσαν 6% αύξηση στον RMR έπειτα από 20 λεπτά (78). Αύξηση 6% παρουσιάστηκε και στην μελέτη των Perkins και συν., η οποία εξέτασε την άμεση επίδραση δύο διαφορετικών δόσεων νικοτίνης στον RMR, μίας μέτρια και μίας χαμηλή (38).

Αναφορικά με την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στον RMR τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, με την διακοπή άλλοτε να μην επιδρά (79) και άλλοτε να προκαλεί μείωση (77,

80, 81). Συγκεκριμένα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 13 γυναίκες βαριές καπνίστριες οι οποίες διέκοψαν το κάπνισμα για 48 ημέρες, δεν βρέθηκε διαφορά στον RMR τους πριν και μετά την διακοπή (79). Αντίθετα, η διακοπή καπνίσματος για 30 μέρες οδήγησε σε μείωση 16% στον RMR γυναικών σε αντίστοιχες μελέτες (80, 81). Η μείωση επιβεβαιώνεται και από την μελέτη των Dallosso και συν., στην οποία στα άτομα τα οποία διέκοψαν το κάπνισμα για 6 εβδομάδες μεώθηκε ο RMR τους κατά 4% (77).

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα παραπάνω, φαίνεται η επίδραση του τσιγάρου στην ενεργειακή δαπάνη να είναι άμεση (68, 76-78) και όχι μακροχρόνια, καθώς από συγχρονικές μελέτες δεν αναδεικνύεται διαφορά στην ενεργειακή δαπάνη καπνιστών και μη (38, 67, 73), με εξαίρεση τους Gonseth και συν. οι οποίοι βρήκαν μεγαλύτερες τιμές TEE στους άνδρες καπνιστές συγκριτικά με τους μη (55). Σε αντίθεση, η μελέτη της διακοπής καπνίσματος δίνει αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθώς η διακοπή φαίνεται είτε να μην επιδρά (79) είτε να μειώνει (77, 80, 81) τον RMR τους πρώτους 1-2 μήνες μετά την διακοπή. Αξίζει να αναφερθεί ότι η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή δαπάνη είναι μικρότερη στα παχύσαρκα άτομα (76) και εξαρτάται και από την φυσική δραστηριότητα και κατάσταση των ατόμων (77, 79).

Κάπνισμα και Ενεργειακή Πρόσληψη

Η βιβλιογραφία μέχρι σήμερα αναδεικνύει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και την ενεργειακή πρόσληψη, με την τελευταία να παρουσιάζεται μειωμένη στους καπνιστές και να αυξάνεται μετά την διακοπή (82). Αν και ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 6000 συστατικά τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν άμεσα ή έμμεσα την ενεργειακή πρόσληψη, η νικοτίνη, η κύρια εθιστική ουσία στον καπνό του τσιγάρου, είναι το καλύτερα μελετημένο συστατικό για την κατασταλτική του δράση στο σωματικό βάρος και στην όρεξη, επίμυων και ανθρώπων (75).

Στους επίμυες, η νικοτίνη είτε μέσω χορήγησης με μικροαντλία ή με πολλαπλές καθημερινές ενέσεις (83-87) είτε μέσω έκθεσης των επίμυων σε καπνό (88-93) οδηγεί σε δοσοεξαρτώμενη μείωση στην ενεργειακή τους πρόσληψη. Όταν, ωστόσο, διακοπεί η χορήγηση ή η έκθεση, οι επιπτώσεις στην ενεργειακή πρόσληψη διαφέρουν ανάλογα με την μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε (87). Στις μελέτες όπου η χορήγηση νικοτίνης πραγματοποιείται με πολλαπλές ενέσεις, οι

διακυμάνσεις που προκαλούνται στα επίπεδα νικοτίνης πλάσματος οδηγούν σε μακράς διάρκειας μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη, η οποία δεν φαίνεται να αντισταθμίζεται μετά την διακοπή της χορήγησης (83-87). Αντίθετα, στις μελέτες με μικροαντλία, όπου τα επίπεδα νικοτίνης στο πλάσμα διατηρούνται σταθερά, η μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη που προκαλείται από την χορήγηση νικοτίνης διαρκεί, συχνά, μόνο μερικές ημέρες, και μετά την διακοπή αυξάνεται στατιστικά σημαντικά. Το ίδιο επιβεβαιώνεται και από μελέτες στις οποίες οι επίμυες εκτέθηκαν σε νικοτίνη (88-93). Όταν σταμάτησε η έκθεσή τους, οι επίμυες αρχικά αύξησαν την ενεργειακή τους πρόσληψη, ώστε να αντισταθμίσουν την απώλεια που είχε επέλθει στο σωματικό τους βάρος στο διάστημα της έκθεσης, και στην συνέχεια μείωσαν την ημερήσια ενεργειακή τους πρόσληψη στο επίπεδο πριν την έκθεση (88-93).

Η ανορεκτική δράση της νικοτίνης, ωστόσο, δεν μπορεί να γενικευθεί στους ανθρώπους, καθώς ο ρυθμός χορήγησης νικοτίνης που χρησιμοποιείται στις παραπάνω μελέτες οδηγεί σε συγκεντρώσεις νικοτίνης πλάσματος πολύ υψηλότερες από αυτές που απαντώνται στους βαρείς καπνιστές (94). Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες η χορήγηση πραγματοποιείται κατά την διάρκεια όλου του 24ωρου γεγονός που δεν ισχύει στα άτομα που καπνίζουν (83, 84, 88-90). Αν και αποτελεί κοινή αντίληψη ότι το κάπνισμα και, συγκεκριμένα, η νικοτίνη, επιδρά και στους ανθρώπους με τον ίδιο τρόπο, μειώνοντας μακροπρόθεσμα την ενεργειακή πρόσληψη (95), στην πραγματικότητα, οι καπνιστές τείνουν να ζυγίζουν λιγότερο από τους μη καπνιστές, ενώ φαίνεται να καταναλώνουν την ίδια ή και περισσότερη ποσότητα φαγητού (96). Η βιβλιογραφία για την άμεση επίδραση της χορήγησης νικοτίνης στην ενεργειακή πρόσληψη παραμένει περιορισμένη και τα αποτελέσματα αντικρουόμενα, με την χορήγηση νικοτίνης άλλοτε να μην επηρεάζει την ενεργειακή πρόσληψη των καπνιστών (97) και άλλοτε να την αυξάνει (98).

Μελέτη σε δείγμα καπνιστών και μη καπνιστών, στους οποίους χορηγήθηκε νικοτίνη μέσω ρινικού σπρέι, με ρυθμό χορήγησης 15 $\mu\text{g/kg}$ ΣΒ/20 λεπτά, για 2 ώρες, και στη συνέχεια αφέθηκαν ελεύθεροι να καταναλώσουν κατά βούληση ποικιλία από σνακς τα οποία διέφεραν ως προς την γλυκιά γεύση και την περιεκτικότητα σε λίπος (97). Η χορήγηση νικοτίνης έναντι της δοκιμασίας ελέγχου προκάλεσε μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη των μη καπνιστών, ενώ δεν επηρέασε την διαιτητική πρόσληψη των καπνιστών. Παράλληλα, δεν διέφερε η κατανάλωση γλυκών και υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος τροφίμων στις δύο δοκιμασίες. Η έλλειψη ανορεκτικής δράσης της νικοτίνης στους καπνιστές ίσως είναι αποτέλεσμα της ανθεκτικότητας

που έχουν αποκτήσει στη δράση της. Ωστόσο, μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν με ρινικό σπρέι 3 διαφορετικές δόσεις νικοτίνης, 7,5, 15 και 30 $\mu\text{g/kg}$ ΣΒ/30 λεπτά για 2 ώρες (98), η χορήγηση νικοτίνης οδήγησε σε αύξηση της μετέπειτα ενεργειακής πρόσληψης, και στα δύο φύλα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η νικοτίνη ίσως να μην καταστέλλει την όρεξη σε καπνιστές οι οποίοι βρίσκονται σε νηστεία, και η καταστολή να οφείλεται σε άλλες δράσεις της νικοτίνης ή του καπνίσματος.

Αναφορικά με την άμεση επίδραση του καπνίσματος, το κάπνισμα φαίνεται να μην επηρεάζει άμεσα την ενεργειακή πρόσληψη (99, 100). Πρώτοι οι Grunberg και συν. το 1982 αξιολόγησαν την άμεση επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη (99). Τα άτομα συμμετείχαν σε δύο δοκιμασίες, στην δοκιμασία όπου κάπνιζαν 2 τσιγάρα και στην δοκιμασία στην οποία απείχαν από αυτό. Η μελέτη δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια επίδραση του τσιγάρου στην ενεργειακή πρόσληψη. Επίδραση στην ενεργειακή πρόσληψη δεν φάνηκε ούτε σε μεταγενέστερη μελέτη στην οποία οι εθελοντές συμμετείχαν σε 3 δοκιμασίες με τυχαία σειρά: στην δοκιμασία REG, όπου κάπνιζαν την συνηθισμένη τους μάρκα, στην δοκιμασία LOW, όπου κάπνιζαν τσιγάρο χαμηλότερης περιεκτικότητας σε νικοτίνη, και την δοκιμασία SHAM, όπου κρατούσαν ένα τσιγάρο ως να το καπνίζουν αλλά χωρίς να το ανάβουν (100). Η διάρκεια της κάθε δοκιμασίας ήταν 2 ώρες και οι εθελοντές κάπνιζαν συνολικά 4 τσιγάρα με ελεγχόμενο ρυθμό, ένα κάθε 30 λεπτά. Στο τέλος των 2 ωρών οι εθελοντές είχαν ελεύθερη πρόσβαση για 20 λεπτά σε προζυγισμένη ποικιλία με σνακ και καταγράφονταν η διαιτητική τους πρόσληψη. Δεν βρέθηκε διαφορά στην ενεργειακή πρόσληψη μεταξύ των 3 δοκιμασιών. Η απουσία άμεσης επίδρασης πιθανόν έγκειται στο γεγονός ότι στη δοκιμασία ελέγχου οι εθελοντές, αν και δεν κάπνιζαν, έρχονταν σε επαφή με το τσιγάρο, με αποτέλεσμα να λαμβάνουν την ανάλογη στοματική ευχαρίστηση. Αξίζει να αναφερθεί ότι από προηγούμενες μελέτες έχει φανεί ότι το κάπνισμα δεν επιδρά στην ενεργειακή πρόσληψη των καθορισμένων γευμάτων αλλά των ενδιάμεσων.

Σχετικά με την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη, φαίνεται η διακοπή βραχυχρόνια να προκαλεί αύξηση σε αυτήν (72, 77, 79, 81, 101-104). Οι Hatsukami και συν., εξέτασαν την συνολική θερμιδική πρόσληψη, καθώς και την πρόσληψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών σε δύο ομάδες καπνιστών οι οποίες, αρχικά, αφέθηκαν ελεύθερες να καπνίσουν *ad libitum* για 3 μέρες και, στην συνέχεια, ζητήθηκε από την μία ομάδα να απέχει

από το κάπνισμα για τις επόμενες 4 ημέρες, ενώ η άλλη ομάδα συνέχισε να καπνίζει ελεύθερα (104). Η ομάδα η οποία διέκοψε το κάπνισμα αύξησε την συνολική ενεργειακή πρόσληψή της, καθώς και την πρόσληψη όλων των μακροθρεπτικών συστατικών. Η αύξηση στην ενεργειακή πρόσληψη έπεται από βραχυχρόνια διακοπή καπνίσματος επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες με διάρκεια διακοπής 2 (105), 7 (101) και 10 (102) ημέρες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μελέτη στην οποία καταγράφηκε η διαιτητική πρόσληψη γυναικών 30 μέρες πριν την διακοπή του καπνίσματος και 48 ημέρες μετά (79). Μετά την διακοπή τα άτομα αύξησαν την ενεργειακή τους πρόσληψη κατά 227 kcal/ημέρα, ενώ διατήρησαν σταθερή την φυσική τους δραστηριότητα. Η αύξηση αυτή σε θερμίδες μπορεί να δικαιολογήσει το 69% της αύξησης στο σωματικό βάρος που παρατηρήθηκε στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα. Ομοίως, αύξηση 142 kcal/ημέρα στην ενεργειακή πρόσληψη παρατηρήθηκε έπειτα από διακοπή αντίστοιχης διάρκειας (42 ημερών) (77) και σε ανάλογη αύξηση θερμίδων, 122 kcal, κατέληξαν και οι Moffatt και συν. 60 ημέρες μετά την διακοπή (81). Αντίθετα, οι Rodin και συν. βρήκαν ότι αν και οι καπνιστές οι οποίοι διέκοψαν το κάπνισμα για 8 εβδομάδες αύξησαν το σωματικό τους βάρος κατά 1,4 κιλά μετά την διακοπή, η αύξηση δεν οφείλονταν σε διαφορές στην ενεργειακή πρόσληψη (106).

Όσο αναφορά την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη μακροπρόθεσμα, ελάχιστες είναι οι μελέτες οι οποίες έχουν εξετάσει αυτή την σχέση, με την μία να εξετάζει την ενεργειακή πρόσληψη 6 μήνες μετά την διακοπή (107, 108) και τις άλλες έπειτα από 1 χρόνο (72, 109, 110). Αναλυτικότερα, μελέτη η οποία αξιολόγησε την ενεργειακή πρόσληψη 8, 12 και 26 εβδομάδες μετά την διακοπή καπνίσματος, έδειξε ότι αν και την 8^η εβδομάδα της διακοπής η ενεργειακή πρόσληψη των ατόμων αυξήθηκε, την 12^η και 26^η εβδομάδα η ενεργειακή πρόσληψη ήταν ανάλογη αυτής πριν την διακοπή (107). Παρόλα αυτά το σωματικό βάρος των ατόμων τα οποία διέκοψαν το κάπνισμα συνέχισε να αυξάνεται. Η απουσία μακροχρόνιας επίδρασης της διακοπής στην ενεργειακή πρόσληψη επιβεβαιώνεται και από την μελέτη των Caan και συν., στην οποία η ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη αυξήθηκε κατά 163 kcal 1 μήνα μετά την διακοπή καπνίσματος, 125 kcal στους 6 μήνες, ενώ 1 χρόνο μετά δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από την ενεργειακή πρόσληψη πριν την διακοπή (72). Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μελέτης σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού, όπου αν και 4 μήνες μετά την διακοπή παρατηρήθηκε 13% αύξηση στην ενεργειακή πρόσληψη (181 kcal), 1 χρόνο μετά δεν υπήρχε διαφορά (109). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και δύο ακόμα μελέτες στις οποίες, όμως, χρησιμοποιήθηκε διαδερμικό έμπλαστρο νικοτίνης (108, 110).

Από τα παραπάνω, προκύπτει ότι αν και στους επίμυες η νικοτίνη έχει ανορεκτική δράση, οδηγώντας σε μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη (83-93), στους ανθρώπους τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα καθώς η χορήγηση νικοτίνης με ρινικό σπρέι άλλοτε προκαλεί αύξηση στην ενεργειακή πρόσληψη (98) και άλλοτε μείωση (97), σε αντίθεση με το κάπνισμα το οποίο φαίνεται να μην επιδρά άμεσα στην ενεργειακή πρόσληψη (97, 99, 100). Ίσως, λοιπόν, η άμεση επίδραση του καπνίσματος και της νικοτίνης να εξαρτώνται από την προηγούμενη διαιτητική πρόσληψη των ατόμων, καθώς και από την κατάσταση θρέψης τους (111), παράγοντες που δεν εξετάστηκαν στις παραπάνω μελέτες. Η επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη, από την άλλη, είναι πιο ξεκάθαρη. Αν και αρχικά η διακοπή οδηγεί σε αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης (72, 77, 79, 81, 101-104), έπειτα από 6 μήνες διακοπής η ενεργειακή πρόσληψη των ατόμων είναι ανάλογη αυτής πριν την διακοπή (72, 107-110). Ωστόσο, το σωματικό βάρος των ατόμων που διακόπτουν το κάπνισμα συνεχίζει να αυξάνεται (107).

Κάπνισμα και Όρεξη

▪ Υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης

Σε ορισμένες μελέτες εκτός από την επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη αξιολογείται και η επίδρασή του στα αυτοδηλούμενα αισθήματα της όρεξης (πείνα, πληρότητα, κορεσμός, επιθυμία για κατανάλωση) με την χρήση οπτικών αναλογικών κλιμάκων VAS (*Visual Analogue Scales*), οι οποίες αντικατοπτρίζουν τις αντιλήψεις και τις αισθήσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (112). Στους επίμυες, η έκθεση σε καπνό τσιγάρου προκαλεί απώλεια της όρεξης μέσω κεντρικών μηχανισμών του υποθαλάμου (113), και το ίδιο παρατηρείται και στους ανθρώπους καθώς οι μη καπνιστές δηλώνουν ότι αισθάνονται συχνότερα πείνα συγκριτικά με τους καπνιστές (114).

Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα για την άμεση επίδραση της νικοτίνης στα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης, τα οποία φαίνεται να επηρεάζονται από τον τρόπο που γίνεται η χορήγησή της. Τα μασώμενα δίσκια νικοτίνης φαίνεται να καταστέλουν το αίσθημα της πείνας και της επιθυμίας για κατανάλωση φαγητού και να αυξάνουν τον κορεσμό, μειώνοντας, τελικά, την ενεργειακή πρόσληψη (115). Συγχρόνως, καθυστερούν την μείωση στα αισθήματα της πληρότητας και του κορεσμού. Η μείωση, ωστόσο, στο αίσθημα της πείνας

έπειτα από άμεση χορήγηση νικοτίνης δεν επιβεβαιώνεται από αντίστοιχη μελέτη με μικρότερης διάρκειας χορήγηση νικοτίνης (98) ούτε από διαλειμματική χορήγηση νικοτίνης με ρινικό σπρέι (97) ή μέσω τσιγάρου (100).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Cousin Klein και συν. σε δείγμα καπνιστών και μη καπνιστών (19 καπνιστές και 22 μη καπνιστές) (116). Η αξιολόγηση του αισθήματος της πείνας στους καπνιστές έγινε σε δύο χρονικές στιγμές, έπειτα από *ad libitum* κάπνισμα και έπειτα από 24 ωρη αποχή από αυτό, ενώ οι μη καπνιστές αξιολογήθηκαν μόνο μία φορά. Δεν βρέθηκαν διαφορές ανάμεσα στους μη καπνιστές και στους καπνιστές όταν οι δεύτεροι είχαν καπνίσει *ad libitum* την προηγούμενη μέρα, ενώ όταν είχε προηγηθεί 24 ωρη αποχή, οι καπνιστές σημείωσαν την υψηλότερη βαθμολογία στο αίσθημα πείνας συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες. Το υψηλότερο αίσθημα πείνας έπειτα από διακοπή επιβεβαιώνεται και από δύο ακόμη μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια διακοπής (96, 117).

▪ Ορμόνες της όρεξης

Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση του σωματικού βάρους και του ισοζυγίου ενέργειας μέσω ρύθμισης της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής δαπάνης (118). Στην ρύθμιση εμπλέκονται σήματα τα οποία προέρχονται από ορμόνες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό (π.χ. λεπτίνη, αντιπονεκτίνη), το έντερο (π.χ. γρελίνη, χολοκυστοκινίνη, πεπτίδιο YY) και το πάγκρεας (π.χ. ινσουλίνη) και μεταφέρουν πληροφορίες στον εγκέφαλο σχετικά με την πείνα ή/και τον κορεσμό (119). Πολλές είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν ότι στην αύξηση του σωματικού βάρους μετά την διακοπή καπνίσματος πιθανόν να εμπλέκονται ορμονικοί μηχανισμοί (55, 120-122). Πράγματι, η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη σχετίζεται με επιδράσεις στους ρυθμιστές όρεξης του εγκεφάλου, καθώς αρκετοί νικοτινικοί υποδοχείς στους οποίους δρα η νικοτίνη, άμεσα (69) ή έμμεσα (123), έχουν εντοπιστεί στην περιοχή ελέγχου της όρεξης στον υποθαλάμο. Στις καλύτερα μελετημένες ορμόνες ανήκουν η ορεξιογόνος γρελίνη, καθώς και οι ανορεξιογόνες: ομπεστατίνη, χολοκυστοκινίνη (CCK), νευροπεπτίδιο Y (NPY), πεπτίδιο GLP-1 (*glucagon like peptide*), ινσουλίνη, αντιπονεκτίνη και λεπτίνη, οι οποίες μεταφέρουν πληροφορίες σχετικά με τη διατροφική κατάσταση του οργανισμού στον εγκεφαλο (118).

i. Γρελίνη

Η γρελίνη είναι μία ορεξιογόνος ορμόνη που απελευθερώνεται, κυρίως, από το στομάχι και εκφράζεται κεντρικά σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου (124). Εμπλέκεται στην διαδικασία έναρξης και τερματισμού του γεύματος και η χορήγησή της διεγείρει την όρεξη, την πρόσληψη τροφής και την αύξηση του σωματικού βάρους, στους ανθρώπους. Παράλληλα, η νηστεία διεγείρει τη δραστηριότητά της, ενώ η συγκέντρωσή της στο πλάσμα φαίνεται να σχετίζεται με την τρέχουσα κατάσταση καπνίσματος (νυν, πρώην και μη καπνιστής) (117).

Αναφορικά με την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση γρελίνης στο αίμα, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, καθώς οι μελέτες διαφέρουν σημαντικά μεθοδολογικά. Κάποιες μελέτες δεν κατάφεραν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και στην συγκέντρωση γρελίνης (121, 125-127), ενώ σε άλλες το τσιγάρο φαίνεται να επιδρά άμεσα προκαλώντας μείωση (128) ή και αύξηση (121, 125, 129) στην συγκέντρωσή της. Ακόμα και τα αποτελέσματα στα ζώα είναι αντικρουόμενα, με την έκθεση επίμυων σε καπνό τσιγάρου άλλοτε να μην προκαλεί κάποια επίδραση στην συγκέντρωση γρελίνης (130) και άλλοτε να την αυξάνει (131).

Ξεκινώντας από τους επίμυες, οι Ypsilantis και συν., εξέτασαν την επίδραση της έκθεσης επίμυων σε καπνό τσιγάρου για 8 εβδομάδες στην συγκέντρωση συνολικής γρελίνης στο αίμα. Δεν βρέθηκε αλλαγή στην συγκέντρωσή της ούτε κατά την διάρκεια της έκθεσης των επίμυων ούτε 7 εβδομάδες μετά την απομάκρυνσή τους από αυτή (130). Αντίθετα, επίμυες που εκτέθηκαν σε καπνό τσιγάρου για 4 εβδομάδες, με συχνότητα 2 φορές/ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα, αύξησαν τις συγκεντρώσεις ακετυλιωμένης γρελίνης ($75,9 \pm 5,1$ fmol/ml vs 46.5 ± 3.3 fmol/ml, $p < 0.01$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (131).

Στους ανθρώπους, πρώτοι οι Bouros και συν. εξέτασαν την άμεση επίδραση ενός τσιγάρου στην συγκέντρωση της συνολικής γρελίνης πλάσματος σε 36 άτομα, 26 καπνιστές και 10 μη καπνιστές (129). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης γρελίνης στο αίμα τα πρώτα 2, 5 και 15 λεπτά, με την μέγιστη τιμή να εμφανίζεται στα 2 λεπτά και στις δύο ομάδες, ανεξάρτητα από τον ΔΜΣ των εθελοντών. Ωστόσο, 60 λεπτά μετά το κάπνισμα οι συγκεντρώσεις γρελίνης δεν διέφεραν από αυτές πριν την έκθεση, σε καμία ομάδα. Η άμεση επίδραση του τσιγάρου εξετάστηκε και σε μελέτη στην οποία οι εθελοντές κάπνισαν 2 τσιγάρα

σε καθορισμένο χρονικό διάστημα (127). Δείγματα αίματος λήφθηκαν πριν το κάπνισμα, καθώς και 0, 30 60, και 90 λεπτά μετά από αυτό. Οι αρχικές τιμές συγκέντρωσης γρελίνης δεν διέφεραν ανάμεσα στις ομάδες των καπνιστών και των μη καπνιστών, και το κάπνισμα των 2 τσιγάρων δεν βρέθηκε να επιδρά στα επίπεδα γρελίνης μετά την δοκιμασία στους καπνιστές. Αντίθετα, στους μη καπνιστές παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική μείωση στα 30 λεπτά, η οποία έφτασε στο μέγιστό της στα 60 λεπτά. Η διαφορά αυτή στις ομάδες πιθανόν να οφείλεται στην απευαισθητοποίηση στην άμεση κατασταλτική επίδραση της νικοτίνης στους συνήθεις καπνιστές, καθώς έχει βρεθεί ότι, αν και αρχικά η χορήγηση νικοτίνης μπορεί να αυξήσει την δραστηριότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων, η παρατεταμένη έκθεση σε αυτή μπορεί να προκαλέσει απευαισθητοποίηση των υποδοχέων και ανοχή στην δράση της (132).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των Kaabi και συν., το 2014, στην οποία εξετάστηκε η άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση γρελίνης στο σάλιο (128). Στην μελέτη συμμετείχαν 30 άντρες μη καπνιστές, οι οποίοι καλέστηκαν να καπνίσουν 1 τσιγάρο μέσα σε 10 λεπτά. Δείγματα σάλιου και αίματος λήφθηκαν σε δύο χρονικές στιγμές, πριν την δοκιμασία και 10 λεπτά μετά από αυτήν. Η συγκέντρωση γρελίνης στο σάλιο μειώθηκε στατιστικά σημαντικά μετά το κάπνισμα από τα 42 ± 15 ng/mL στα 28 ± 14 ng/mL, ενώ η συγκέντρωση γρελίνης στο αίμα δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική διαφορά. Διαφορά στην συνολική συγκέντρωση γρελίνης πλάσματος δεν βρέθηκε ούτε 3 ώρες μετά το τελευταίο τσιγάρο σε δείγμα καπνιστών και μη καπνιστών (121). Ωστόσο, στην ομάδα των καπνιστών βρέθηκε υψηλότερη η συγκέντρωση της ακετυλιωμένης γρελίνης. Οι διαφορές στα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών πιθανόν να οφείλονται στην διαφορετική περιεκτικότητα των τσιγάρων σε νικοτίνη, στην ταχύτητα με την οποία αυτό/ά καπνίστηκαν, στον διαφορετικό αριθμό τσιγάρων, καθώς και στις διαφορετικές χρονικές στιγμές των αιμοληψιών.

Όσον αφορά επίδραση της διακοπής του τσιγάρου στην συγκέντρωση γρελίνης στο αίμα, δεν βρέθηκε διαφορά στην συγκέντρωσή της έπειτα από 24 ώρες αποχή από το τσιγάρο (126), καθώς ούτε και έπειτα από 3 μήνες (5, 133). Σε παρόμοιο αποτέλεσμα κατέληξαν και οι Fagerberg και συν., όπου αν και η συγκέντρωση γρελίνης στο αίμα μειώνονταν στους καπνιστές όσο περνούσε η ώρα από το τελευταίο τσιγάρο, όταν λήφθηκε υπόψη η λιπώδης μάζα σώματος τους, η μείωση σταμάτησε να είναι στατιστικά σημαντική (134). Η μοναδική μελέτη που έδειξε

να μειώνεται η συγκέντρωση γρελίνης έπειτα από δύο μήνες διακοπής είναι αυτή των Lee και συν. (117).

Καταδεικνύεται, επομένως, ότι το τσιγάρο πιθανόν επιδρά άμεσα, μέσα στα πρώτα 15 λεπτά (129), και όχι μακροπρόθεσμα στα επίπεδα γρελίνης πλάσματος, καθώς τα επίπεδα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στους τρέχοντες και στους μη καπνιστές, έπειτα από 1 ώρα αποχής από τσιγάρο (121, 125-127), καθώς και σε κατάσταση νηστείας (121, 127-129, 134, 135). Εξαίρεση αποτελεί η μελέτη των Koormann και συν. στην οποία βρέθηκε μείωση στην συγκέντρωση ακετυλιωμένης γρελίνης έπειτα από 3 ώρες από το κάπνισμα ενός τσιγάρου στους μη καπνιστές (121).

ii. Ομπεστατίνη

Το πεπτίδιο της ομπεστατίνης κωδικοποιείται από το γονίδιο της γρελίνης, και έχει αντίθετη δράση από τη γρελίνη στην πρόσληψη τροφής (136). Θεραπείες τρωκτικών με ομπεστατίνη έχουν δείξει ότι καταστέλλει την πρόσληψη τροφής και μειώνει το σωματικό βάρος (137). Όσον αφορά την σχέση της ομπεστατίνης με το κάπνισμα, σε συγχρονική μελέτη φάνηκε ότι οι νυν καπνιστές συγκριτικά με τους πρώην καπνιστές και τα άτομα που δεν καπνίζουν, παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις ομπεστατίνης στο αίμα (138). Τα δεδομένα, ωστόσο, για την άμεση επίδραση του τσιγάρου στις συγκεντρώσεις της ομπεστατίνης είναι περιορισμένα, καθώς έχει πραγματοποιηθεί μόνο μία μελέτη που το εξετάζει (136). Συγκεκριμένα, οι Kukunitis και συν. το 2010, εξέτασαν την άμεση επίδραση 1 τσιγάρου (περιεκτικότητα νικοτίνης: 0,8 mg) στην συγκέντρωση ομπεστατίνης στο αίμα συστηματικών καπνιστών και σε μη καπνιστές (136). Λήφθηκαν δείγματα αίματος από τους εθελοντές στην φάση της νηστείας, καθώς και 0, 2, 5, 15 και 60 λεπτά έπειτα από την δοκιμασία με το τσιγάρο. Αν και οι καπνιστές παρουσίασαν ελαφρώς πιο αυξημένες τιμές ομπεστατίνης συγκριτικά με τους μη καπνιστές, σε καμία από τις χρονικές στιγμές οι οποίες αξιολογήθηκαν η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,069$). Ούτε ο χρόνος βρέθηκε να επιδρά στην συγκέντρωση ομπεστατίνης πλάσματος του δείγματος. Ίσως, λοιπόν, η ομπεστατίνη να μην συμβάλλει στην ανορεκτική δράση του καπνίσματος.

iii. Νευροπεπτίδιο Y (NPY)

Στους καλύτερα μελετημένους ρυθμιστές όρεξης ανήκει το NPY, ένα παγκρεατικό πολυπεπτίδιο που φαίνεται να συμβάλλει στην μακροχρόνια ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού, με την συγκέντρωσή του να αντικατοπτρίζει την κατάσταση θρέψης του οργανισμού (69). Η δράση του έγκειται στην μείωση της όρεξης και της ενεργειακής πρόσληψης, ενώ αυξάνει το αίσθημα κορεσμού (139).

Πληθώρα μελετών έχει ασχοληθεί με την επίδραση της νικοτίνης και του τσιγάρου στις συγκεντρώσεις NPY πλάσματος και υποθαλάμου, σε επίμυες και ανθρώπους. Η έκθεση επίμυων σε καπνό τσιγάρου μειώνει στατιστικά σημαντικά την συγκέντρωση NPY υποθαλάμου (122, 140, 141), με την σχέση αυτή να μεσολαβείται, κυρίως, από την δράση της νικοτίνης καθώς ανάλογη μείωση στην συγκέντρωση NPY υποθαλάμου έχει παρατηρηθεί έπειτα από χορήγηση νικοτίνης σε επίμυες (69, 142, 143). Αντίθετα, η απομάκρυνσή τους από τον καπνό του τσιγάρου προκαλεί αύξηση στην συγκέντρωση NPY (141). Πέρα από την μείωση στην συγκέντρωση NPY υποθαλάμου, η χορήγηση νικοτίνης σε επίμυες φαίνεται να προκαλεί μείωση και στην συγκέντρωση NPY πλάσματος. Συγκεκριμένα, στην μελέτη των Jang και συν., η συγκέντρωση NPY πλάσματος επίμυων μειώθηκε έπειτα από χορήγηση 1 mg νικοτίνης/ kg σωματικού βάρους/επίμυ 2 φορές την ημέρα για 2 συνεχόμενες ημέρες (144) και το ίδιο επιβεβαιώνεται και από μελέτη στην οποία χορηγήθηκαν 10–20 μg νικοτίνης/επίμυ για 1 ημέρα (142). Μόνο μία μελέτη δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια επίδραση στην συγκέντρωση NPY επίμυων (113). Για τον σκοπό της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν επίμυες οι οποίοι εκτέθηκαν για 4 συνεχόμενες ημέρες σε καπνό 3 τσιγάρων, 3 φορές την ημέρα. Ενδεχομένως η έκθεση δεν ήταν ικανή να προκαλέσει κάποια αλλαγή στην συγκέντρωση NPY πλάσματος.

Η βιβλιογραφία για την επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση NPY πλάσματος στους ανθρώπους, είναι αρκετά περιορισμένη και τα αποτελέσματα αντικρουόμενα (141). Αν και έχει φανεί ότι οι καπνιστές, συγκριτικά με τους μη καπνιστές, παρουσιάζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις NPY πλάσματος (141), οι Bokarewa και συν. δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια διαφορά στις συγκεντρώσεις NPY πλάσματος ανάμεσα σε γυναίκες καπνίστριες και μη καπνίστριες (145).

Οι Rudehill και συν. αξιολόγησαν την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση NPY πλάσματος σε μη καπνιστές (146). Τα άτομα που συμμετείχαν στην μελέτη εισέπνευσαν τον καπνό 1 τσιγάρου μέσα σε 10 λεπτά και αξιολογήθηκε η συγκέντρωση NPY πλάσματος τους για τα επόμενα 5 λεπτά. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην συγκέντρωση NPY πλάσματος 5 λεπτά μετά το πέρας της δοκιμίας από τα $32 \pm 4 \text{ pmol}^{-1}$ στα $49 \pm 7 \text{ pmol}^{-1}$. Αντίθετα, οι Niedermaier και συν. δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια σημαντική αλλαγή σε αντίστοιχη μελέτη σε καπνιστές (147). Στην μελέτη, συμμετείχαν μόνο 4 άτομα στα οποία μετρήθηκε η συγκέντρωση NPY πλάσματος στην αρχή πριν από τις δύο δοκιμασίες με το τσιγάρο, αμέσως μετά το κάπνισμα 1 τσιγάρου χαμηλής περιεκτικότητας σε νικοτίνη (1^η δοκιμασία) και μετά το κάπνισμα 1 τσιγάρου μέτριας περιεκτικότητας σε νικοτίνη (2^η δοκιμασία). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις NPY πλάσματος ανάμεσα στις μετρήσεις.

Αναφορικά με την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην συγκέντρωση NPY πλάσματος, τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι πιο ξεκάθαρα με την διακοπή να προκαλεί αύξηση στην συγκέντρωση NPY πλάσματος τόσο σε επίμυες όσο και σε ανθρώπους. Ξεκινώντας από τους επίμυες, μελέτη η οποία αξιολόγησε την επίδραση της χορήγησης νικοτίνης σε συγκέντρωση 0,32 mg/επίμυ/ημέρα για 16 ημέρες, έδειξε ότι όταν σταμάτησε η χορήγηση αυξήθηκε η συγκέντρωση NPY πλάσματος (148). Η αύξηση στην συγκέντρωση NPY πλάσματος έπεται από διακοπή επιβεβαιώνεται και σε μελέτες σε καπνιστές. Οι Mustafa al'Absi και συν. το 2014 εξέτασαν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος τις πρώτες 48 ώρες στην συγκέντρωση NPY πλάσματος καπνιστών (124). Στην μελέτη συμμετείχε δείγμα ανδρών και γυναικών ηλικίας 34 ετών. Βρέθηκε ότι η αποχή από το κάπνισμα για 24 ώρες αύξησε την συγκέντρωση NPY πλάσματος με την αύξηση να παραμένει στατιστικά σημαντική και για τις επόμενες 24 ώρες. Αύξηση στην συγκέντρωση NPY πλάσματος παρατηρήθηκε και έπεται από 3μηνη διακοπή καπνίσματος τόσο σε άτομα ηλικίας 28 ετών (5) όσο και σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, 48 ετών (141).

Προκύπτει, λοιπόν, ότι ξεκάθαρα είναι μόνο τα αποτελέσματα για την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην συγκέντρωση NPY πλάσματος, με την διακοπή να αυξάνει την συγκέντρωση τόσο βραχυπρόθεσμα (24 και 48 ώρες μετά) (124) όσο και μακροπρόθεσμα (3 μήνες) (5, 141). Για την άμεση επίδραση του τσιγάρου, μελέτη σε μη καπνιστές δείχνει να

προκαλείται αύξηση στην συγκέντρωση NPY έπειτα από 1 τσιγάρο (146), ενώ το τσιγάρο φαίνεται να μην επιδρά άμεσα στην συγκέντρωση NPY στους καπνιστές (147). Αντικρουόμενα είναι και τα αποτελέσματα για την γενικότερη επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση NPY πλάσματος καπνιστών, με τους καπνιστές άλλοτε να εμφανίζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις NPY πλάσματος (141) και άλλοτε να μην διαφέρουν (145) συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Οι διαφορές στα αποτελέσματα οφείλονται ενδεχομένως στον διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών, καθώς οι μελέτες διαφέρουν στον τρόπο χορήγησης/έκθεσης, άμεση χορήγηση νικοτίνης ή έκθεση σε καπνό τσιγάρου, στην διάρκεια χορήγησης/έκθεσης, καθώς και στην ποσότητα νικοτίνης που χορηγήθηκε ή στην ποσότητα του καπνού έκθεσης (141).

iv. Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Στις λιγότερο μελετημένες ορμόνες ανήκει η χολοκυστοκινίνη (CCK), η οποία επιδρά στην ενεργειακή πρόσληψη, και κατ' επέκταση στο σωματικό βάρος, προκαλώντας αίσθημα κορεσμού (7). Ελάχιστες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την επίδραση του τσιγάρου και της χορήγησης νικοτίνης στις συγκεντρώσεις CCK πλάσματος και αυτές ήταν σε ζώα. Έχει φανεί ότι τόσο η οξεία όσο και η χρόνια έκθεση ζώων σε νικοτίνη οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις CCK πλάσματος και απώλεια σωματικού βάρους (149). Όσον αφορά την επίδραση της χρόνιας χορήγησης νικοτίνης στην συγκέντρωση CCK στο αίμα, πρώτη φορά εξετάστηκε από τους Chowdhury και συν., το 1989 (150). Για τους σκοπούς της μελέτης επιλέχθηκαν 24 επίμυες, οι οποίοι χωρίστηκαν στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα στην οποία γινόταν ημερήσια χορήγηση νικοτίνης για 120 μέρες. Λήφθηκαν δείγματα αίματος και από τις δύο ομάδες την 2^η και 17^η εβδομάδα μετά την έναρξη του πειράματος, έπειτα από 24ωρη νηστεία. Η συγκέντρωση CCK στην ομάδα ελέγχου παρέμεινε σταθερή ανάμεσα στις 2 αιμοληψίες, ενώ στην ομάδα χορήγησης νικοτίνης παρουσιάστηκε αύξηση από τα 81 ± 4 pM την 2^η εβδομάδα στα 106 ± 10 pM την 17^η. Παράλληλα, δεν βρέθηκε διαφορά στην ενεργειακή πρόσληψη των 2 ομάδων, σε αντίθεση με το σωματικό βάρος που μειώθηκε σημαντικά στην ομάδα παρέμβασης. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε λίγο αργότερα ακόμα μία μελέτη (151).

Σχετικά με την επίδραση της χρόνιας ή οξείας έκθεσης του τσιγάρου στην συγκέντρωση CCK πλάσματος σε ανθρώπους, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες. Παραμένει, λοιπόν, προς διερεύνηση αν η έκκριση της CCK είναι ένας από τους λόγους που εξηγεί το χαμηλότερο

σωματικό βάρος των καπνιστών, καθώς και την αύξηση που παρατηρείται στο σωματικό τους βάρος μετά την διακοπή καπνίσματος.

v. Αντιπονεκτίνη

Η αντιπονεκτίνη με την ινσουλίνη, αποτελούν τις πιο άφθονες λιποκυτταροκίνες, οι οποίες παράγονται από τα λιποκύτταρα και έχουν αντι- και προ- φλεγμονώδεις ιδιότητες, αντίστοιχα (152). Πρόσφατα η αντιπονεκτίνη αποδείχθηκε ότι προκαλεί αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας μέσω αύξησης της ενεργειακής δαπάνης (133), ενώ αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση των συνηθειών καπνίσματος (πρώην, μη και νυν καπνιστές) (153-157), καθώς και την διάρκεια και την ένταση του στην συγκέντρωση αντιπονεκτίνης πλάσματος (153).

Ανασκόπηση του 2012 ανέδειξε ότι το κάπνισμα σχετίζεται αρνητικά με την συγκέντρωση αντιπονεκτίνης πλάσματος, με τους καπνιστές να παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές συγκριτικά με τους μη και πρώην καπνιστές (156). Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης στους καπνιστές επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες (157, 158). Σε αντίθετο συμπέρασμα, ωστόσο, κατέληξαν οι Hilawe και συν. το 2015 σε μελέτη σε άντρες ηλικίας 35-66 ετών στην οποία οι τρέχοντες καπνιστές είχαν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιπονεκτίνης, ενώ οι συγκεντρώσεις των πρώην και μη καπνιστών δεν διέφεραν μεταξύ τους (152). Αναφορικά με την ένταση του καπνίσματος, η ένταση φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την συγκέντρωση αντιπονεκτίνης, με τους βαρείς καπνιστές να παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές (153, 154, 159-161). Φαίνεται, μάλιστα, η σχέση να είναι δοσοεξαρτώμενη, με την συγκέντρωση αντιπονεκτίνης να μειώνεται με αύξηση της έντασης καπνίσματος τόσο σε μεσήλικες (153) όσο και σε άτομα μικρότερης ηλικίας (160, 161).

Οι Otsuka και συν. εξέτασαν πρώτοι την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην συγκέντρωση αντιπονεκτίνης σε άντρες ηλικίας ~65 ετών (162). Φάνηκε ότι τα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα για 6 μήνες αύξησαν την συγκέντρωση αντιπονεκτίνης από 4,24 μg/mL στα 5,50 μg/mL. Αύξηση στην συγκέντρωση αντιπονεκτίνης παρατηρήθηκε και σε άτομα ηλικίας 45 ετών έπειτα από 2μηνη διακοπή (163). Στην μελέτη συμμετείχε δείγμα αντρών και γυναικών και η αύξηση στην συγκέντρωση ήταν της τάξης του 25%. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Won και συν. οι οποίοι εξέτασαν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος 3 μηνών σε άτομα ηλικίας 35 ετών (133). Η συγκέντρωση αντιπονεκτίνης πλάσματος μετρήθηκε

πριν την διακοπή, καθώς και 1, 2 και 3 μήνες μετά. Παρατηρήθηκε αύξηση στην συγκέντρωση μετά την διακοπή, και αν και η συγκέντρωση τον 1^ο μήνα ήταν υψηλότερη από τον 3^ο μήνα η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αξίζει να αναφερθεί ότι άντρες οι οποίοι διέκοψαν το κάπνισμα για περισσότερα από 20 χρόνια, καθώς και γυναίκες οι οποίες διέκοψαν για περισσότερα από 10 χρόνια, είχαν συγκεντρώσεις αντιπυονεκτίνης παρόμοιες με αυτές των μη καπνιστών.

Μία μόνο μελέτη έχει εξετάσει την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση αντιπυονεκτίνης. Συγκεκριμένα, οι Iwashima και συν. το 2005 εξέτασαν την επίδραση καπνίσματος 1 τσιγάρου στην συγκέντρωση αντιπυονεκτίνης πλάσματος σε 5 άντρες μη καπνιστές (154). Λήφθηκαν δείγματα αίματος πριν το τσιγάρο, καθώς και 3, 6 και 12 ώρες μετά από αυτό. Η οξεία έκθεση στο τσιγάρο μείωσε την συγκέντρωση αντιπυονεκτίνης πλάσματος κατά ~9.2% στις 3 ώρες, ~13% στις 6 ώρες, ενώ η μέγιστη μείωση ~14% παρατηρήθηκε 12 ώρες μετά το κάπνισμα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα σχετίζεται αντίστροφα με τις συγκεντρώσεις αντιπυονεκτίνης πλάσματος (156), με την άμεση επίδρασή του να οδηγεί σε μέγιστη αύξηση της συγκέντρωσης στις 12 ώρες μετά την έκθεση (154). Ωστόσο, η επίδραση του σταματάει να ισχύει με την διακοπή, με τα άτομα που διακόπτουν το κάπνισμα να εμφανίζουν αρχικά αυξημένες συγκεντρώσεις αντιπυονεκτίνης πλάσματος (133, 162, 163), ενώ αρκετά χρόνια μετά, 20 για τους άντρες και 10 για τις γυναίκες, να επιστρέφουν σε συγκεντρώσεις πλάσματος όμοιες με αυτές των μη καπνιστών (153). Στους καλύτερα μελετημένους μηχανισμούς που έχουν προταθεί για την επίδραση του τσιγάρου στις συγκεντρώσεις αντιπυονεκτίνης πλάσματος, ανήκουν η επίδραση του καπνίσματος στο οξειδωτικό στρες, με αποτέλεσμα την μείωση της έκφρασης και της έκκρισης αντιπυονεκτίνης, και στον καταμερισμό του λίπους, καθώς και η άμεση επίδραση της νικοτίνης στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (152, 153, 156).

vi. Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη αποτελεί μία ακόμα αναβολική ορμόνη, με την συγκέντρωσή της στο αίμα να είναι ανάλογη της ποσότητας του σωματικού λίπους, καθώς και των ενεργειακών αποθεμάτων (139). Συμμετέχει στην έναρξη του κορεσμού, ενώ η ελάττωσή της προαναγγέλλει αύξηση της

ενεργειακής πρόσληψης. Η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι καλά τεκμηριωμένη, σε αντίθεση με την επίδραση της διακοπής του, για την οποία τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα και περιορισμένα.

Υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, χαμηλή ινσουλινοευαισθησία, καθώς και διαφορετικοί βαθμοί ινσουλινοαντίστασης έχουν παρατηρηθεί στους καπνιστές (164-168). Μετα-ανάλυση του 2014 η οποία εξέτασε την σχέση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), γλυκόζης νηστείας πλάσματος (FPG) και γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά την φόρτιση (2H-PG) με την κατάσταση καπνίσματος (νυν, πρώην και μη καπνιστές) ανέδειξε υψηλότερες συγκεντρώσεις HbA1c στους τρέχοντες και πρώην καπνιστές, 0,10% (1,1 mmol/mol) και 0,03% (0.3 mmol/mol) αντίστοιχα, συγκριτικά με αυτές των μη καπνιστών (169). Παράλληλα, η FPG βρέθηκε υψηλότερη στους πρώην καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές, ενώ η 2H-PG των μη καπνιστών ήταν μικρότερη συγκριτικά με τους νυν καπνιστές και δεν διέφερε από τους πρώην. Οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης νηστείας, καθώς και οι υψηλότερες συγκεντρώσεις 2H-PG στους καπνιστές επιβεβαιώνονται και από μετα-ανάλυση του 2015 (170). Φαίνεται, μάλιστα, η σχέση του χρόνιου καπνίσματος με την έκκριση ινσουλίνης να είναι δοσοεξαρτώμενη.

Αναφορικά με την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην ινσουλινοευαισθησία, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, με την διακοπή άλλοτε να προκαλεί αύξηση (5), άλλοτε μείωση (164, 171), και άλλοτε να μην την επηρεάζει (172). Πρώτοι οι Nilsson και συν. εξέτασαν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην ινσουλίνη σε 400 καπνιστές από τους οποίους οι 98 διέκοψαν το κάπνισμα για 4 μήνες (172). Φάνηκε ότι η 4μηνη διακοπή δεν επέφερε αλλαγές στις συγκεντρώσεις γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος. Από την άλλη, οι Stadler και συν. οι οποίοι εξέτασαν την επίδραση της 3μηνης διακοπής στην ευαισθησία στην ινσουλίνη σε άτομα ηλικίας 28 ετών, ανέδειξαν ότι η διακοπή καπνίσματος αύξησε την έκκριση ινσουλίνης νηστείας, ενώ παράλληλα επιδείνωσε την ευαισθησία σε αυτή (5). Σε αντίθετα αποτελέσματα, ωστόσο, έχουν καταλήξει δύο προγενέστερες μελέτες σε άτομα μικρότερης (164) και μέσης (171) ηλικίας, στις οποίες τα άτομα τα οποία διέκοψαν το κάπνισμα για 1-2 και 8 εβδομάδες, αντίστοιχα, βελτίωσαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η διαφορά στα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών οφείλεται πιθανόν στις αλλαγές στο σωματικό βάρος που ακολουθούν την διακοπή καπνίσματος (5, 164). Αν και η διακοπή καπνίσματος συνοδεύεται από στατιστικά

σημαντική αύξηση στο σωματικό βάρος με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η ινσουλινοευαισθησία των ατόμων (5), όταν το σωματικό βάρος των ατόμων που διακόπτουν το κάπνισμα παραμένει σταθερό, παρουσιάζεται βελτίωση (164, 171).

Σχετικά με την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην ινσουλίνη, οι Frati και συν. εξέτασαν την επίδραση 3 τσιγάρων στην ινσουλίνη καπνιστών και μη καπνιστών (173). Αφού λήφθηκε δείγμα αίματος, τα άτομα αφέθηκαν ελεύθερα για 30 λεπτά να καπνίσουν 3 τσιγάρα μέσα σε μισή ώρα και ακολούθησαν αιμοληψίες που απείχαν μεταξύ τους 30 λεπτά για τα επόμενα 180 λεπτά. Βρέθηκε ότι το κάπνισμα προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης ινσουλίνης ορού και στις δύο ομάδες.

Συνοψίζοντας, οι καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές παρουσιάζουν χαμηλή ινσουλινοευαισθησία (164-168), ενώ το κάπνισμα είναι ικανό να προκαλέσει άμεση αύξηση στην συγκέντρωση ινσουλίνης και στους δύο (173). Τα αποτελέσματα, ωστόσο, για την επίδραση της διακοπής καπνίσματος στην ινσουλινοευαισθησία είναι αντικρουόμενα, με την ινσουλινοευαισθησία να βελτιώνεται όταν τα άτομα διατηρούν σταθερό το σωματικό τους βάρος μετά την διακοπή (164, 171) και να επιδεινώνεται όταν το αυξάνουν (5).

vii. Λεπτίνη

Η λεπτίνη απελευθερώνεται από τον λιπώδη ιστό και σηματοδοτεί τα αποθέματα λίπους στον οργανισμό, καθώς και την κατάσταση θρέψης τους (174). Η δράση της έγκειται στην καταστολή της ενεργειακής πρόσληψης και στην αύξηση του μεταβολικού ρυθμού (175). Συγκεκριμένα, κάτω από θετικό ενεργειακό ισοζύγιο η συγκέντρωσή της αυξάνεται ώστε να αναστείλει τα ορεξιογόνα πεπτίδια του υποθαλάμου του εγκεφάλου και να καταστείλει την όρεξη, ενώ σε αρνητικό ισοζύγιο η συγκέντρωσή της μειώνεται (176). Θεωρείται πιθανός διαμεσολαβητής της αύξησης του σωματικού βάρους που ακολουθεί την διακοπή καπνίσματος (1-3) ή ως η αιτία των διαφορών που παρουσιάζονται στο σωματικό βάρος ανάμεσα στους καπνιστές και στους μη καπνιστές (175), ενώ, συχνά, αποτελεί και στόχο της φαρμακοδυναμικής δράσης της νικοτίνης (174).

Οι έρευνες για τη δράση της νικοτίνης στις συγκεντρώσεις λεπτίνης πλάσματος δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (177). Σε ορισμένες μελέτες το κάπνισμα φαίνεται να μην σχετίζεται με την συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος (116, 178-180), σε άλλες οι καπνιστές

παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης συγκριτικά με τους μη καπνιστές (181, 182) και σε άλλες χαμηλότερες (113, 174, 175, 183-187), ακόμα κι όταν λαμβάνεται υπόψη ο ΔΜΣ ως συγχυτικός παράγοντας (174, 183, 187, 188). Ανάλυση των παραπάνω μελετών αναδεικνύει ως προφανή αιτία των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων την ανομοιογένεια του δείγματος του πληθυσμού των μελετών (187). Για παράδειγμα, οι μελέτες που βρήκαν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στους καπνιστές πραγματοποιήθηκαν σε μεσήλικες ή μεγαλύτερης ηλικίας άντρες (181, 182), ενώ χαμηλότερες τιμές βρέθηκαν, κυρίως, σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες.

Ελάχιστες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί όσον αφορά την άμεση επίδραση του καπνίσματος στην συγκέντρωση της λεπτίνης. Συγκεκριμένα, οι Reseland και συν. εξέτασαν την άμεση επίδραση 2 τσιγάρων (διάρκεια καπνίσματος κάθε τσιγάρου: 5 λεπτά) στην συγκέντρωση λεπτίνης (174). Στην μελέτη συμμετείχαν 31 άντρες καπνιστές ηλικίας 45 ετών οι οποίοι έλαβαν μέρος σε δύο δοκιμασίες με τυχαία σειρά, στην δοκιμασία στην οποία κάπνισαν 2 τσιγάρα και στην δοκιμασία “sham” (δοκιμασία ελέγχου η οποία παρείχε ανάλογη αντίσταση στην εισπνοή με τα τσιγάρα). Λήφθηκαν δείγματα αίματος αμέσως μετά το 1^ο τσιγάρο (5 min), αμέσως μετά το 2^ο τσιγάρο (10 min), καθώς και 20 και 60 λεπτά μετά την έναρξη της δοκιμασίας. Η συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος μειώθηκε στατιστικά σημαντικά έπειτα από το κάπνισμα του πρώτου τσιγάρου και η χαμηλότερη συγκέντρωσή διατηρήθηκε μέχρι και τα 60 min. Το παραπάνω αποτέλεσμα, ωστόσο, δεν επιβεβαιώνεται από παλαιότερη μελέτη στην οποία 60 min μετά το κάπνισμα ενός τσιγάρου δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συγκέντρωση λεπτίνης (171).

Αντικρουόμενα είναι και τα αποτελέσματα για την επίδραση της διακοπής καπνίσματος, καθώς άλλες μελέτες δεν βρίσκουν διαφορά (5, 116, 141, 179, 189) και άλλες βρίσκουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης μετά την διακοπή (117, 120, 133, 171, 175, 182, 190). Αναλυτικότερα, καπνιστές ηλικίας 28 ετών, οι οποίοι διέκοψαν το κάπνισμα για 3 μήνες, δεν παρουσίασαν αλλαγή στην συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος (5) και το ίδιο επιβεβαιώνεται έπειτα από διακοπή 2 (179) και 4 (189) εβδομάδων, καθώς και αποχή 24 ωρών (116). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και η μελέτη των Hussein και συν. σε άτομα ηλικίας 48 ετών στην οποία η 3μηνη διακοπή καπνίσματος αν και αρχικά οδήγησε σε αύξηση στην συγκέντρωση λεπτίνης, όταν λήφθηκε υπόψη το σωματικό βάρος, η αύξηση σταμάτησε να είναι στατιστικά σημαντική (141).

Αντίθετα, οι Eliasson και συν., βρήκαν ότι η διακοπή για 8 εβδομάδες σε μεσήλικες άντρες αύξησε την συγκέντρωση της λεπτίνης (171), και το ίδιο παρατηρήθηκε και σε άτομα μικρότερης ηλικίας έπειτα από διακοπή 3 εβδομάδων (175), καθώς και έπειτα από διακοπή 2 μηνών (117) και 1 εβδομάδας, αν και στην τελευταία περίπτωση τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά (190). Αύξηση στην συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος βρέθηκε και έπειτα από 48ωρη αποχή σε γυναίκες καπνίστριες, ενώ οι άντρες δεν παρουσίασαν διαφορά (191). Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι Won και συν. οι οποίοι εξέτασαν την επίδραση 3μηνιαίας διακοπής καπνίσματος σε άτομα ηλικίας 35 ετών (133). Η συγκέντρωση λεπτίνης πλάσματος μετρήθηκε πριν την διακοπή, καθώς και 1, 2 και 3 μήνες μετά. Παρατηρήθηκε αύξηση στην συγκέντρωση μετά την διακοπή, και αν και η συγκέντρωση των 1^ο μήνα ήταν υψηλότερη από τον 3^ο η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει αντίστοιχη μελέτη σε άντρες ηλικίας 62 ετών, στην οποία αν και αρχικά δεν βρέθηκαν αλλαγές στις συγκεντρώσεις λεπτίνης έπειτα από 3 και 6 μήνες διακοπής καπνίσματος, όταν λήφθηκε υπόψη η αύξηση στο σωματικό βάρος (~7%) που επήλθε με την διακοπή, η διακοπή καπνίσματος φάνηκε να οδηγεί σε αύξηση στην συγκέντρωση λεπτίνης (182). Η αύξηση στην συγκέντρωση λεπτίνης επιβεβαιώνεται και από τους Gonseth και συν. οι οποίοι εξέτασαν την συγκέντρωση λεπτίνης σε καπνιστές πριν την διακοπή, καθώς και 3, 6 και 12 μήνες μετά. Η συγκέντρωση λεπτίνης αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά έπειτα από την διακοπή, με την μέγιστη αύξηση να ανέρχεται στο 85% της αρχικής συγκέντρωσης (120). Παράλληλα, οι εθελοντές αύξησαν το σωματικό τους βάρος έπειτα από αύξηση στην ενεργειακή τους πρόσληψη. Η αύξηση αυτή πιθανόν είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στην δράση της λεπτίνης, ως αποτέλεσμα της χρόνιας χρήσης καπνού (192), ή ίσως η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη που έπεται της διακοπής να είναι τόσο ισχυρή ώστε να μην επηρεάζεται από την δράση της λεπτίνης.

Συνοψίζοντας, αν και τα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος στην συγκέντρωση της λεπτίνης στο αίμα είναι αντικρουόμενα, οι καπνιστές, συχνά, παρουσιάζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης πλάσματος συγκριτικά με τους μη καπνιστές εξαιτίας της έμμεσης ή άμεσης δράσης της νικοτίνης (117). Φαίνεται, μάλιστα, να υπάρχει δοσοεξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στον αριθμό των τσιγάρων και στην συγκέντρωση λεπτίνης, με την συγκέντρωση της λεπτίνης να μειώνεται με αύξηση στον αριθμό των τσιγάρων (188). Οι διαφορές που παρουσιάζονται στα αποτελέσματα πιθανόν οφείλονται σε παράγοντες όπως η

δόση, ο χρόνος, η οδός χορήγησης, ο σχεδιασμός της μελέτης, καθώς και ο πληθυσμός της (174). Αν και η βραχυχρόνια επίδραση της διακοπής καπνίσματος δεν είναι ξεκάθαρη, μακροχρόνια φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης πλάσματος. Ωστόσο, η αύξηση στην συγκέντρωση της λεπτίνης σχετίζεται θετικά με την αύξηση στον ΔΜΣ και ίσως η αύξηση στην συγκέντρωσή της που ακολουθεί την διακοπή του καπνίσματος να μην είναι η αιτία, αλλά το αποτέλεσμα της αύξησης της λιπώδους μάζας σώματος (117).

viii. GLP-1

Τέλος, στις λιγότερο μελετημένες ορμόνες συγκριτικά με το κάπνισμα ανήκει και το πεπτίδιο GLP-1 το οποίο παράγεται από τα εντερικά κύτταρα (118). Εμφανίζει ινσουλινοεκκριτική δράση και μειώνει την όρεξη, ενώ επιβραδύνει την γαστρική κένωση και προκαλεί κορεσμό. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, μάλιστα, φάνηκε ότι μειώνει την ενεργειακή πρόσληψη, ενώ η μακροχρόνια χορήγηση του μπορεί να οδηγήσει και σε απώλεια σωματικού βάρους (193). Μόνο μία έρευνα έχει πραγματοποιηθεί σε καπνιστές σχετικά με την επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση GLP-1 πλάσματος και έδειξε ότι οι καπνιστές οι οποίοι διέκοψαν το κάπνισμα για 3 μήνες, δεν είχαν διαφορετικές συγκεντρώσεις GLP-1 πλάσματος μετά την διακοπή, συγκριτικά με αυτές πριν την διακοπή(5).

II. Ερευνητικά κενά και Σκοπός

Αν και το κάπνισμα θεωρείται ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας, ο αριθμός των ατόμων που καπνίζει συνεχίζει να αυξάνεται σταθερά (1). Το ποσοστό των ατόμων που καταφέρνουν να διακόψουν το κάπνισμα είναι πολύ χαμηλό (26), με την ανησυχία γύρω από την αύξηση του σωματικού βάρους να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αποτυχίας (29). Πράγματι, τα άτομα που καταφέρνουν να διακόψουν το κάπνισμα, αυξάνουν το σωματικό τους βάρος, ενώ οι νυν καπνιστές έχουν λιγότερες πιθανότητες να είναι παχύσαρκοι συγκριτικά με τους μη καπνιστές (37). Η αύξηση στο σωματικό βάρος που ακολουθεί την διακοπή είναι αποτέλεσμα πληθώρας μηχανισμών, με τους κυριότερους να σχετίζονται με την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης, την μείωση της ενεργειακής δαπάνης και την επίδραση της νικοτίνης στην όρεξη (82).

Η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη φαίνεται να σχετίζεται με επιδράσεις στους ρυθμιστές όρεξης του εγκεφάλου, καθώς αρκετοί νικοτινικοί υποδοχείς έχουν εντοπιστεί στην περιοχή ελέγχου της όρεξης στον υποθαλάμο (69, 123). Τα μεταβολικά, φυσιολογικά ή/και συμπεριφορικά μονοπάτια, ωστόσο, δεν είναι πλήρως κατανοητά. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με σκοπό να εξετάσουν την άμεση επίδραση του καπνίσματος και της διακοπής του στην συγκέντρωση ορμονών που σχετίζονται με την ορέξη, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες οι οποίες θα καταφέρουν να αναδείξουν τους μηχανισμούς που ρυθμίζουν αυτήν την επίδραση. Ενδεχομένως, η διαφορά που παρουσιάζεται στην ενεργειακή πρόσληψη καπνιστών και μη καπνιστών να είναι αποτέλεσμα της δράσης ορμονών της όρεξης που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα και συμβάλλουν στον βραχυπρόθεσμο έλεγχο της όρεξης (194).

Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι να εξετάσει την άμεση επίδραση του καπνίσματος και της αποχής του στην διαιτητική πρόσληψη, σε υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης και σε ορμονικούς δείκτες που σχετίζονται με την όρεξη. Συγκεκριμένα επιλέχθηκαν να αξιολογηθούν οι ορμόνες γρελίνη, χολοκυστοκινίνη, ινσουλίνη και GLP-1, οι οποίες εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα.

III. Μεθοδολογία

Εθελοντές

Στη μελέτη συμμετείχαν 14 υγιείς, άντρες εθελοντές.

Τα κριτήρια για την επιλογή του δείγματος ήταν:

- Να είναι άντρες, ώστε να αποφευχθεί η επίδραση της εμμήνου ρύσης στην όρεξη και στην διαιτητική πρόσληψη (195).
- Να είναι ηλικίας 25-40 ετών, καθώς έχει φανεί ότι η αντίληψη των αισθημάτων της όρεξης διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα (112).
- Ο Δείκτης Μάζας Σώματος τους να είναι μικρότερος από 27 kg/m^2 .
- Να είναι συστηματικοί καπνιστές για τουλάχιστον 1 χρόνο (>10 τσιγάρα την ημέρα).
- Να μην ακολουθούν κάποια ειδική διατροφή.
- Να είναι υγιείς, δηλαδή να μην πάσχουν από κάποια χρόνια ή οξεία νόσο, να μην έχουν κάνει πρόσφατη χειρουργική επέμβαση και να μη λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή η οποία μπορεί να επηρεάσει την όρεξή τους.

Η έρευνα πήρε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και οι εθελοντές ενημερώθηκαν για τη φύση της μελέτης και υπέγραψαν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής.

Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη είχε τυχαιοποιημένο, διασταυρούμενο σχεδιασμό. Κάθε εθελοντής συμμετείχε σε 2 δοκιμασίες με τυχαία σειρά (από πίνακα τυχαίων αριθμών): την δοκιμασία C-cig στην οποία κάπνιζε 2 τσιγάρα της μάρκας του και την δοκιμασία S-sham (δοκιμασία ελέγχου) στην οποία καλούνταν να κρατάει το τσιγάρο ως να το καπνίζει, αλλά χωρίς να το ανάβει. Η διάρκεια της κάθε δοκιμασίας ήταν 2,5 ώρες και μεταξύ των δοκιμασιών μεσολαβούσε διάστημα τουλάχιστον μίας εβδομάδας.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Μεταβολική Μονάδα του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου την περίοδο Νοέμβριο του 2014 - Μάρτιο του 2015.

Πειραματικό πρωτόκολλο

Για την ημέρα που προηγούνταν της κάθε πειραματικής δοκιμασίας οι εθελοντές έπρεπε:

- Να κάνουν 12ωρη νηστεία ώστε να αποφευχθεί ως συγχυτικός παράγοντας η προηγούμενη λήψη τροφής, ενώ επιτρέπονταν μόνο η λήψη νερού.
- Να απέχουν από το κάπνισμα για 12 ώρες.
- Να κοιμηθούν επαρκείς ώρες το βράδυ (~7 ώρες), καθώς η έλλειψη ύπνου οδηγεί σε ορεξιογόνο περιβάλλον (196).

Την ημέρα του πειράματος οι εθελοντές προσέρχονταν στην ειδικά διαμορφωμένη μεταβολική μονάδα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, κατά τις 9:00, έπειτα από 12ωρη νηστεία και αποχή από τσιγάρο. Κατά την διάρκεια της παραμονής τους στο χώρο δεν έρχονταν σε επαφή με τρόφιμα/τσιγάρα ή άλλα ερεθίσματα που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την όρεξή τους. Αφήνονταν για 5 λεπτά σε ηρεμία και έπειτα συμπλήρωναν οπτικές 10βάθμιες αναλογικές κλίμακες (*10 point Visual Analogue Scales - VAS*) για πείνα και επιθυμία για φαγητό, το σύντομο ερωτηματολόγιο λαχτάρας για τσιγάρο QSU-brief (*Questionnaire of Smoking Urges*) και πραγματοποιούνταν η πρώτη αιμοληψία για τον προσδιορισμό των επιπέδων γρελίνης, CCK, GLP-1, ινσουλίνης και γλυκόζης (*δείγμα 1*).

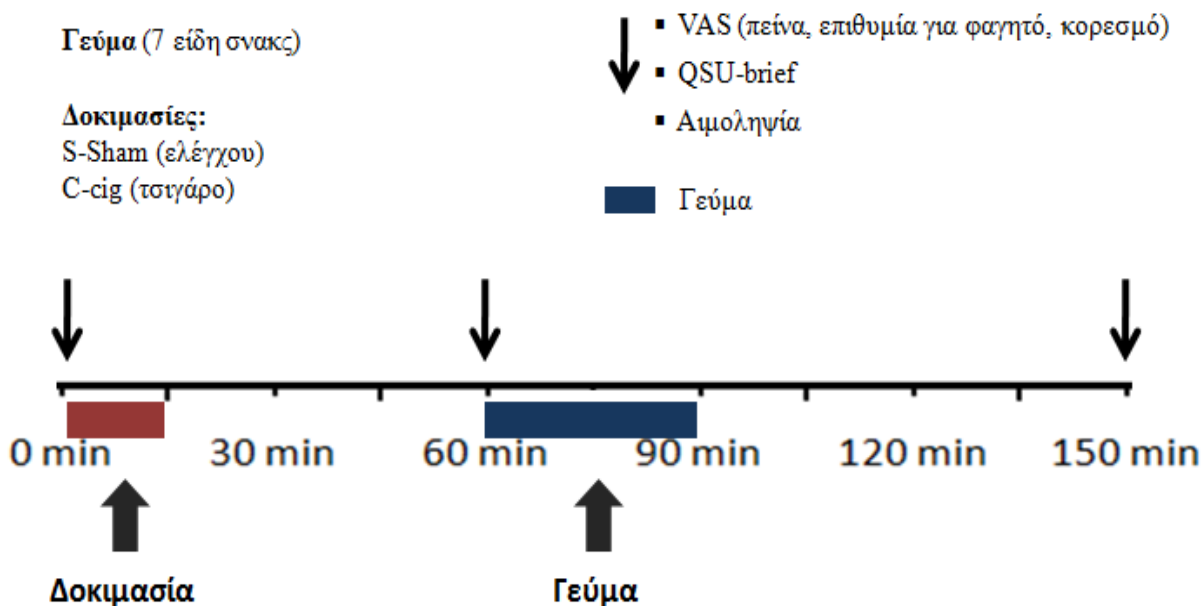
Στην συνέχεια, ανάλογα με την δοκιμασία στην οποία συμμετείχαν, έπρεπε σε 15 λεπτά είτε να καπνίσουν 2 τσιγάρα της μάρκας τους (δοκιμασία C-cig) είτε να κρατούν το τσιγάρο ως να το καπνίζουν, αλλά χωρίς να το ανάβουν (δοκιμασία S-sham). Αμέσως μετά την δοκιμασία ακολουθούσε αναμονή 45 λεπτών στο πέρας της οποίας οι εθελοντές συμπλήρωναν για δεύτερη φορά κλίμακες VAS για πείνα και επιθυμία για φαγητό, το ερωτηματολόγιο QSU-brief και πραγματοποιούνταν η δεύτερη αιμοληψία (*δείγμα 2*).

Έπειτα οι συμμετέχοντες είχαν ελεύθερη πρόσβαση για 30 λεπτά σε προζυγισμένη ποικιλία γλυκών και αλμυρών σνακς, τρόφιμα γνωστής σύστασης σε μακροθρεπτικά συστατικά, και τους

ζητήθηκε να καταναλώσουν ελεύθερα όποια από τα τροφίματα επιθυμούσαν σε όση ποσότητα ήθελαν.

Τέλος, ακολουθούσε αναμονή 1 ώρας στο πέρας της οποίας πραγματοποιούνταν η τελευταία αιμοληψία (δείγμα 3) και η συμπλήρωση του ερωτηματολόγιου QSU-brief και των κλιμάκων VAS για πείνα, επιθυμία για φαγητό, καθώς και πληρότητα.

Το πειραματικό πρωτόκολλο της μελέτης παρουσιάζεται σχηματικά στην *Εικόνα 1*.



Εικόνα 1. Πειραματικός σχεδιασμός μελέτης

Επιλογή τροφίμων

Η επιλογή των τροφίμων έγινε με βάση το μέγεθος και την γεύση τους. Επιλέχθηκαν 7 διαφορετικά τρόφιμα μικρού μεγέθους, τα οποία τοποθετήθηκαν με τυχαία σειρά μπροστά στον εθελοντή, με σκοπό οι εθελοντές να δυσκολεύονται να απομνημονεύσουν την ποσότητα που κατανάλωναν στην πρώτη δοκιμασία στην οποία λάμβαναν μέρος και να μένει ανεπηρέαστη η ενεργειακή τους πρόσληψη στην δεύτερη δοκιμασία. Έχει φανεί ότι όταν το φαγητό αποτελείται από πολλές μονάδες, είτε ίδιες, επαναλαμβανόμενες είτε ποικιλία στοιχείων, είναι δύσκολο τα άτομα να εκτιμήσουν το συνολικό μέγεθος μερίδας και κατ' επέκταση την τελική ποσότητα που καταναλώνουν (197). Παράλληλα, επιλέχθηκαν τρόφιμα τόσο γλυκά όσο και αλμυρά σε γεύση

ώστε να είναι της αρέσκειας όλων των εθελοντών και να ανιχνευθούν πιθανές διαφορές στην προτίμηση ανάλογα με την δοκιμάσια στην οποία συμμετείχαν. Τα τρόφιμα σεβριρίστηκαν σε διάφανα, γυάλινα μπουκάλια, καθώς έχει φανεί ότι το χρώμα του περιβάλλοντος χώρου στον οποίο σεβρίζονται τα τρόφιμα (ποτήρια, μπουκάλια, τραπέζομάντηλο) μπορούν να επηρεάσουν την αντίληψη των ατόμων για το τρόφιμο, καθώς και την ενεργειακή τους πρόσληψη (198).

Μετρήσεις – Αξιολογήσεις – Αναλύσεις

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Στο πλαίσιο του πειραματικού πρωτοκόλλου μετρήθηκε το σωματικό βάρος και το ύψος σε όλους τους συμμετέχοντες, φορώντας ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς παπούτσια. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με αναλογικό ζυγό ακρίβειας στο πληρέστερο 0,5 kg και το ύψος με αναστημόμετρο στο πληρέστερο 0,5 cm.

Αξιολόγηση λαχτάρας για τσιγάρο

Η λαχτάρα των συμμετεχόντων για τσιγάρο αξιολογήθηκε με την χρήση του ερωτηματολογίου QSU-brief. Το QSU-brief αποτελεί την σύντομη έκδοση του ερωτηματολογίου QSU (QSU; Tiffany & Drobes, *British Journal of Addiction* 86:1467-1476, 1991), το οποίο αποτελείται από 32 δηλώσεις οι οποίες αξιολογούν τις τέσσερις υποθετικές συνιστώσες της λαχτάρας για τσιγάρο, συμπεριλαμβανομένης της προσδοκίας της ανακούφισης έπειτα από άρση της αποχής από την νικοτίνη, της προσδοκίας θετικών αποτελεσμάτων από το κάπνισμα, της επιθυμίας για κάπνισμα και της πρόθεσης για κάπνισμα (199).

Εξαιτίας της έκτασής του, το QSU δεν είναι πρακτικό για χρήση σε εργαστηριακές συνθήκες, όταν απαιτούνται πολλαπλές αξιολογήσεις της λαχτάρας για τσιγάρο και γι' αυτό χρησιμοποιείται το QSU-brief. Το QSU-brief αποτελείται από 10 δηλώσεις οι οποίες αξιολογούν την ένταση της λαχτάρας των εθελοντών για τσιγάρο. Οι εθελοντές καλούνται να απαντήσουν στις δηλώσεις χρησιμοποιώντας μια κλίμακα που κυμαίνεται από το 0 που δηλώνει έντονη διαφωνία έως το 100 που δηλώνει έντονη συμφωνία, ανάλογα με την ένταση που εκφράζει

καλύτερα την λαχτάρα τους για τσιγάρο εκείνη την χρονική στιγμή. Το τελικό σκορ της βαθμολογίας υπολογίστηκε ως άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών.

Αξιολόγηση της λαχτάρας για τσιγάρο έγινε σε 3 χρονικές στιγμές, στην έναρξη του πειράματος (0 min), πριν την κατανάλωση των προζυγισμένων σνακς (60 min) και στο τέλος του πειράματος (150 min). Για τους σκοπούς της μελέτης έγινε μετάφραση του ερωτηματολογίου στα ελληνικά. Στο *παράρτημα Α* παρατίθεται το μεταφρασμένο QSU-brief που χρησιμοποιήθηκε.

Αξιολόγηση υποκειμενικών αισθημάτων όρεξης

Κατά τη διάρκεια του πειραματικού πρωτοκόλλου αξιολογήθηκαν τα υποκειμενικά αισθήματα της πείνας, της επιθυμίας για φαγητό και της πληρότητας των εθελοντών, με την βοήθεια οπτικών αναλογικών κλιμάκων VAS. Η χρήση τους σε μελέτες σχετικά με την όρεξη έχει φανεί ότι είναι επαναλήψιμη και αξιόπιστη (200). Οι κλίμακες VAS έχουν τη μορφή μιας ευθείας οριζόντιας γραμμής 10 εκατοστών, στα δύο άκρα της οποίας τοποθετούνται τα ακραία αρνητικά και θετικά αισθήματα. Για παράδειγμα, σχετικά με το αίσθημα της πείνας στην ερώτηση «Πως θα αξιολογούσατε το αίσθημα πείνας σας σχετικά με το φαγητό;», οι δυο ακραίες τιμές είναι «Πολύ μικρό» για το αριστερό άκρο και «Πολύ μεγάλο» για το δεξιό άκρο. Ο εθελοντής καλείται να σημειώσει με μια κάθετη γραμμή πάνω στην κλίμακα το σημείο εκείνο της κλίμακας που εκφράζει καλύτερα τα αισθήματά του εκείνη την χρονική στιγμή. Στο *παράρτημα Α* παρατίθενται οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν.

Αξιολόγηση των αισθημάτων της πείνας και της επιθυμίας για φαγητό έγινε σε 3 χρονικές στιγμές, στην έναρξη του πειράματος (0 min), πριν την κατανάλωση προζυγισμένων σνακς (60 min) και στο τέλος του πειράματος (150 min), ενώ το αίσθημα της πληρότητας αξιολογήθηκε μόνο στα 150 min. Οι κλίμακες VAS μετρήθηκαν με υποδεκάμετρο και για κάθε χρονική στιγμή αντιστοιχήθηκε στα υποκειμενικά αισθήματα της πείνας, της πληρότητας και της επιθυμίας για φαγητό μια τιμή από το 0 έως το 10, ανάλογα με το σημείο της κλίμακας το οποίο είχαν σημειώσει οι εθελοντές.

Αξιολόγηση ενεργειακής πρόσληψης

Η ποσότητα του κάθε τροφίμου που κατανάλωναν οι εθελοντές, καθώς και τυχόν υπολείμματα αυτών, ζυγίζονταν και καταγράφονταν από τους ερευνητές προκειμένου να υπολογιστεί η διαιτητική τους πρόσληψη. Η ανάλυση της διαιτητικής πρόσληψης αφορούσε την ενέργεια και τα μακροθρεπτικά συστατικά των τροφίμων και έγινε με την χρήση των διατροφικών πληροφοριών από τις ετικέτες τροφίμων. Στον πίνακα 1 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα τρόφιμα που χρησιμοποιήθηκαν ως σνακς στο πλαίσιο του πειραματικού πρωτοκόλλου, καθώς και η σύστασή τους σε μακροθρεπτικά συστατικά.

Πίνακας 1: Τρόφιμα και σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά

Τρόφιμο	Ενέργεια, kcal/100g	Υδατάνθρακες, g/100g	Πρωτεΐνες, g/100g	Λίπη, g/100g
1. Digestive Παπαδοπούλου (συσκευασία 70 g)	435	59	8	17.5
2. Lay's στο φούρνο με αλάτι (συσκευασία 125 g)	416	73	6	9.9
3. Pick Cheese Crackers Παπαδοπούλου (συσκευασία 4 g)	462	62	9.5	19
4. Mini Cookies Παπαδοπούλου με κομματάκια σοκολάτας (συσκευασία 70g)	507	59	7	26
5. Mini γεμιστά Παπαδοπούλου (συσκευασία 90 g)	498	66	5.5	23
6. Caprice Παπαδοπούλου, classic (συσκευασία 115 g)	474	67	7.5	18.5
7. Smarties, Nestle (συσκευασία 72 g)	464	68	5	18.9

Ανάλυση βιοχημικών δεικτών

Στο πλαίσιο της μελέτης υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις γρελίνης, CKK, GLP-1 και ινσουλίνης ορού, καθώς και η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος. Περίπου 10 ml αίματος συλλέχθηκαν από κάθε συμμετέχοντα ανά δοκιμασία. Μετά από κάθε αιμοληψία τα αίματα φυγοκεντρούνταν στις 3000 rpm (στροφές/λεπτό), στους 4°C για 15 λεπτά, είτε αμέσως προκειμένου να απομονωθεί το πλάσμα είτε 30 λεπτά αφού είχαν αφεθεί σε θερμοκρασία δωματίου να πήξουν για απομόνωση ορού. Στη συνέχεια τοποθετούνταν σε *eppendorfs* και αποθηκεύονταν σε καταψύκτη στους -80 °C μέχρι να αναλυθούν.

Η ανάλυση της γλυκόζης πλάσματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση αυτόματου αναλυτή χρησιμοποιώντας τυποποιημένα αντιδραστήρια (ACE Schiapparelli, Biosystems), ενώ τα επίπεδα πλάσματος των γρελίνης, CKK, GLP-1 και ινσουλίνης ορού προσδιορίστηκαν με εμπορικά διαθέσιμα αντιδραστήρια ενζυμο-ανοσομετρικής μεθόδου (*enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA*), με ευαισθησία 50 pg/ml 0,357 ng/ml, 1,5 pM και 1 μU/ml, αντίστοιχα.

IV. Στατιστική Ανάλυση

Η σύγκριση των δεδομένων σχετικά με τα αισθήματα της όρεξης, την λαχτάρα για τσιγάρο και τις συγκεντρώσεις γλυκόζης, ινσουλίνης, γρελίνης, GLP-1 και CCK μεταξύ των δύο δοκιμασιών έγινε με την ανάλυση της συνδιακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις για την εύρεση πιθανής επίδρασης της παρέμβασης, του χρόνου ή αλληλεπίδρασης μεταξύ της παρέμβασης και του χρόνου. Για τις επιμέρους συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος του *Bonferroni* προκειμένου να συγκριθεί η μία παρέμβαση ως προς την άλλη. Οι συγκρίσεις των μέσων τιμών σχετικά με την πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών των σνακς μεταξύ των δύο δοκιμασιών πραγματοποιήθηκαν με την ανάλυση της διακύμανσης, ενώ πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών εξετάστηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο *IBM SPSS Statistics 20* και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε για $p < 0,05$.

V. Αποτελέσματα

▪ Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος

Στην μελέτη συμμετείχαν 14 υγιείς άντρες, ηλικίας 32.1 ± 4.6 ετών και Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) $25.9 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$. Στον πίνακα 2 που ακολουθεί παρουσιάζονται τα περιγραφικά χαρακτηριστικά των ανδρών εθελοντών, συμπεριλαμβανομένης της ενεργειακής τους πρόσληψης στις δύο δοκιμασίες. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση, $n=14$.

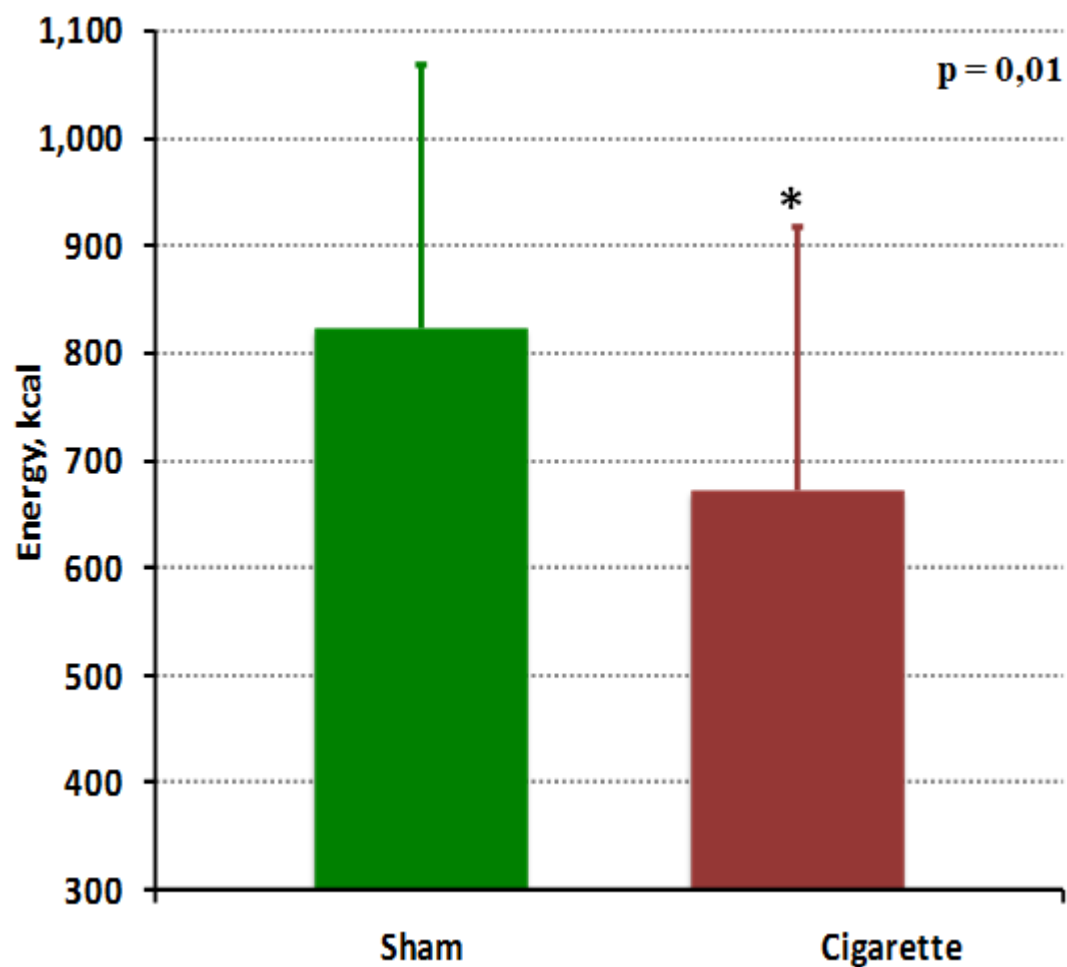
Πίνακας 2: Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος, $n = 14$

Χαρακτηριστικά ($n = 14$)	Μέσος Όρος $\pm$ Τυπική Απόκλιση
Ηλικία, έτη	32.1 ± 4.6
Βάρος, κιλά	79.5 ± 6.6
Ύψος, εκατοστά	176.5 ± 8.9
ΔΜΣ, kg/m^2	25.9 ± 1.3
Έτη καπνίσματος	10.6 ± 5.6
Αριθμός τσιγάρων/ημέρα	14.8 ± 6.0
Ενεργειακή πρόσληψη (S-sham), <i>kcal</i>	825 ± 310
Ενεργειακή πρόσληψη (C-cig), <i>kcal</i>	673 ± 245

- **Πρόσληψη ενέργειας**

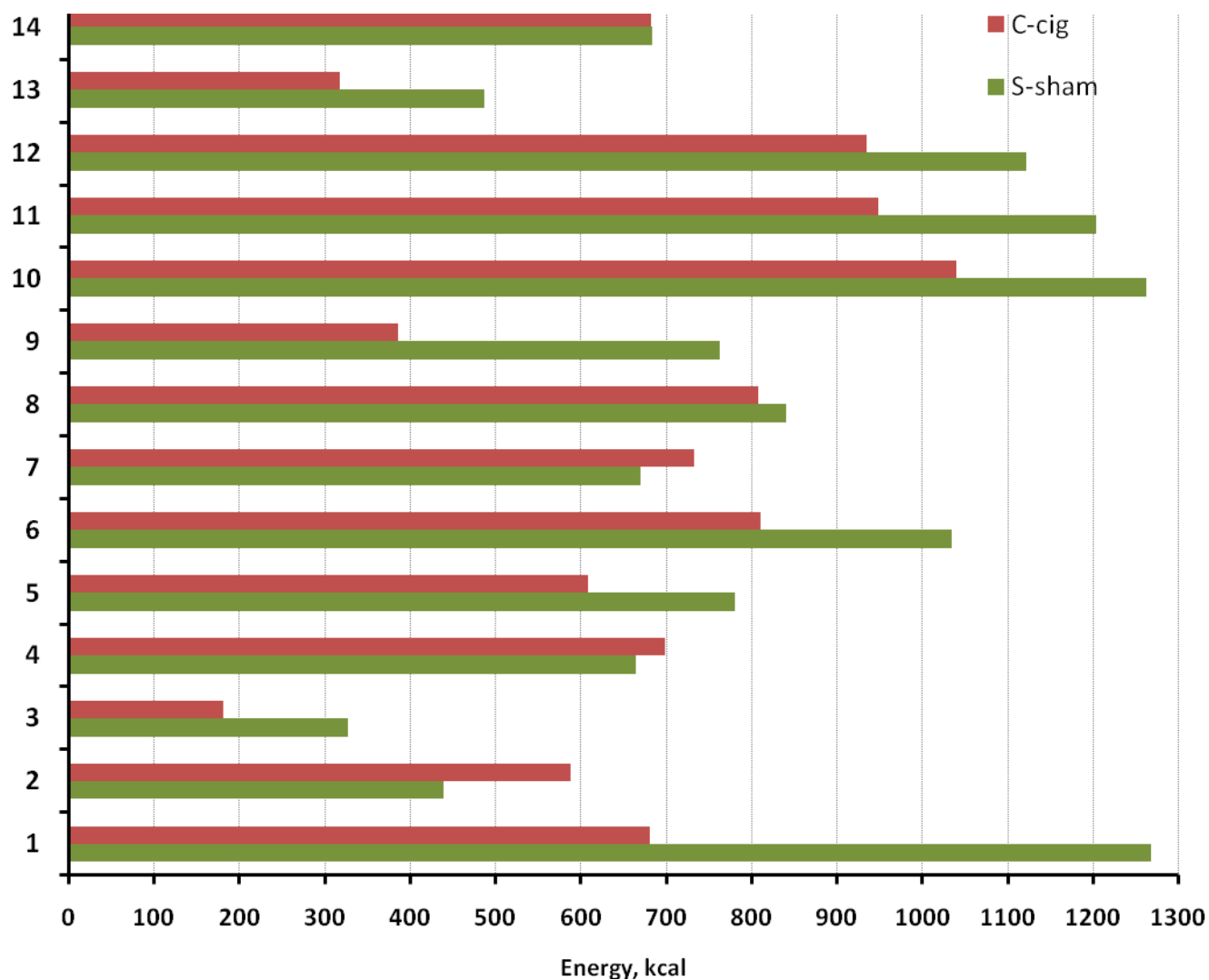
Η συνολική ενεργειακή πρόσληψη κατά την διάρκεια του *ad libitum* γεύματος ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες διέφερε στατιστικά σημαντικά κατά 152 kcal ($p=0,01$), με την μεγαλύτερη πρόσληψη να παρουσιάζεται στην δοκιμασία ελέγχου στην οποία οι εθελοντές κατανάλωσαν 825 kcal έναντι των 673 kcal στην δοκιμασία με το τσιγάρο.

Γράφημα 1: Συνολική ενεργειακή πρόσληψη



Στο διάγραμμα 2 που ακολουθεί βλέπουμε αναλυτικά την ατομική ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών στις 2 δοκιμασίες. Η ενεργειακή πρόσληψη ενός εθελοντή δεν διέφερε στις δύο δοκιμασίες, 10 από τους 14 εθελοντές είχαν μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη στην δοκιμασία S-sham και 3 στην δοκιμασία C-cig.

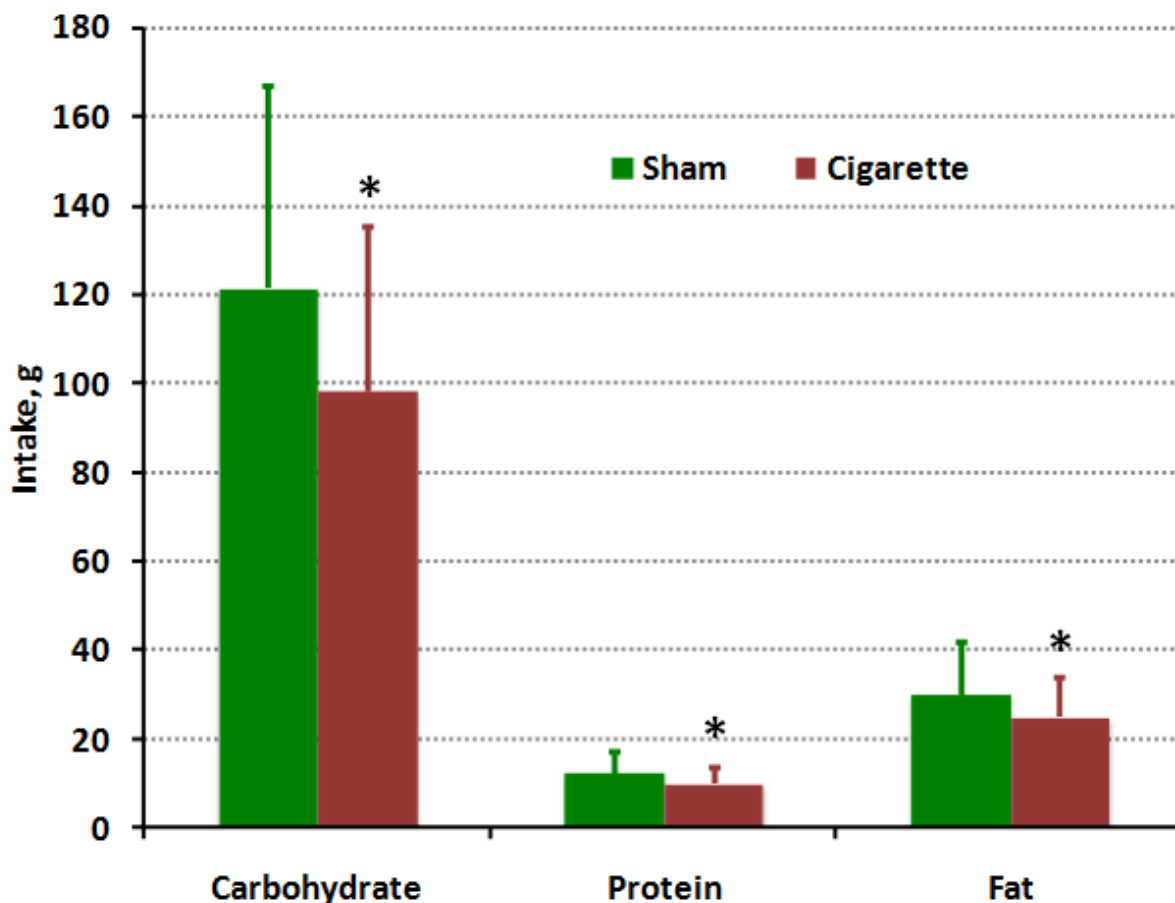
Γράφημα2: Ενεργειακή πρόσληψη εθελοντή/δοκιμασία



▪ Πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών

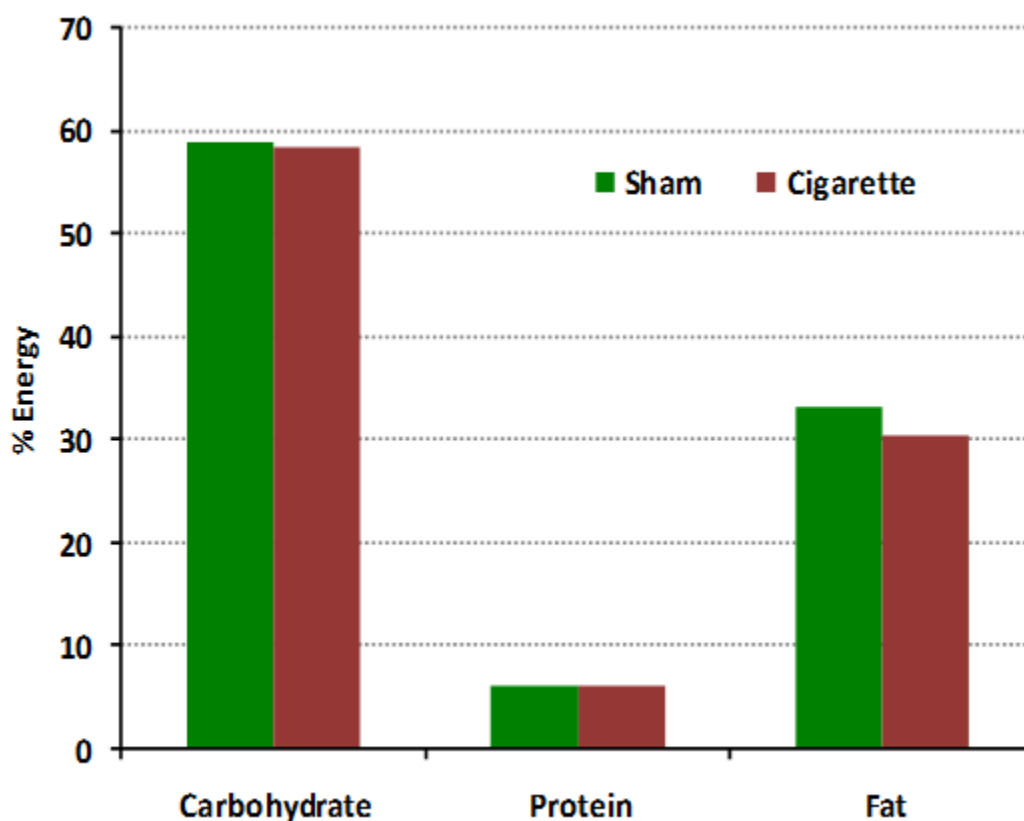
Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε και στην πρόσληψη των μακροθρεπτικών συστατικών στις δύο δοκιμασίες. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη υδατανθράκων στις δύο δοκιμασίες διέφερε κατά 23,2 γραμμάρια (121,6 γραμμάρια στην δοκιμασία S-sham έναντι 98,4 γραμμαρίων στην δοκιμασία C-cig) ($p=0,008$), η πρόσληψη πρωτεΐνης κατά 2,4 γραμμάρια (12,5 γραμμάρια στην δοκιμασία S-sham έναντι 10,1 γραμμαρίων στην δοκιμασία C-cig) ($p=0,007$) και η πρόσληψη λίπους κατά 5,2 γραμμάρια (30,3 γραμμάρια στην δοκιμασία S-sham έναντι 25,1 γραμμαρίων στην δοκιμασία C-cig) ($p=0,018$).

Γράφημα 3: Πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών σε γραμμάρια



Στην συνέχεια τα μακροθρεπτικά συστατικά εξετάστηκαν ως ποσοστό επι τοις εκατό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μόνο στην πρόσληψη του λίπους ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη υδατανθράκων στις δύο δοκιμασίες ήταν 58,96% στην δοκιμασία S-sham έναντι 58,33% στην δοκιμασία C-cig ($p=0,128$), η πρόσληψη πρωτεΐνης 6,07% στην δοκιμασία S-sham έναντι 6,0% στην δοκιμασία C-cig ($p=0,404$) και η πρόσληψη λίπους 33,11% στην δοκιμασία S-sham έναντι 30,47% στην δοκιμασία C-cig ($p=0,018$).

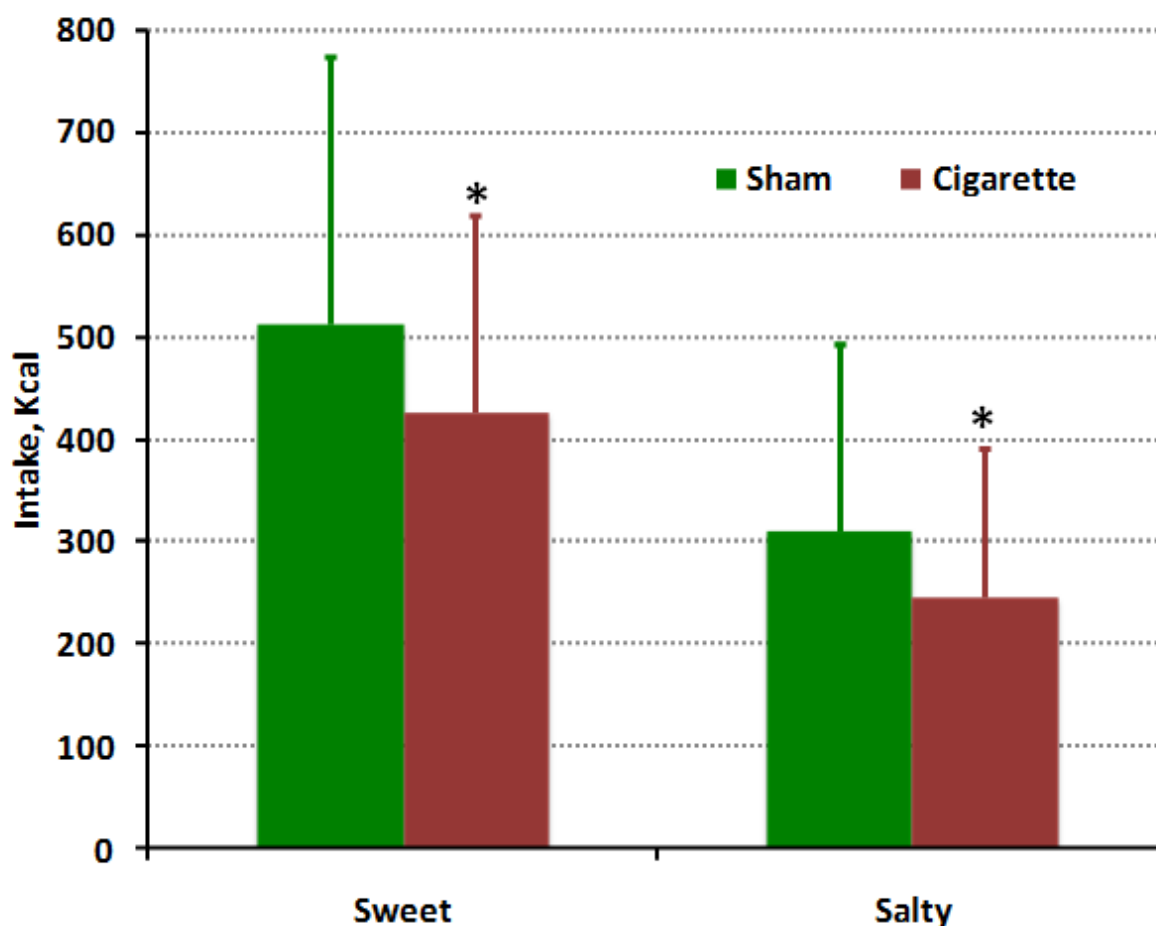
Γράφημα 4: Πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης



- **Ενεργειακή πρόσληψη αλμυρών και γλυκών τροφίμων**

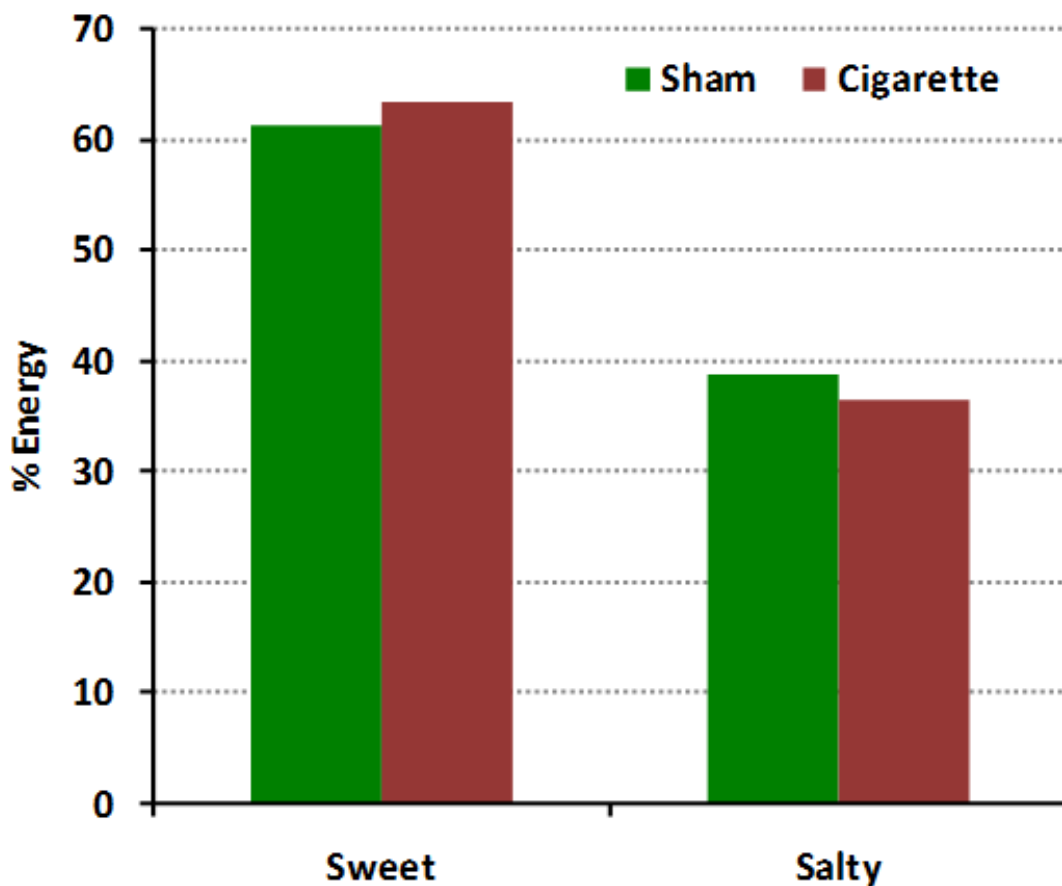
Όταν τα τρόφιμα του *ad libitum* γεύματος χωρίστηκαν σε αλμυρά (τρόφιμα 1, 2, 3) και γλυκά (τρόφιμα 4, 5, 6, 7) τρόφιμα, βρέθηκε ότι η πρόσληψη γλυκών και αλμυρών τροφίμων διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες, με την πρόσληψη να παρουσιάζεται αυξημένη στην δοκιμασία S-sham και για τις δύο κατηγορίες τροφίμων κατά 86 kcal ($p = 0,031$) και 66 kcal ($p = 0,02$), αντίστοιχα.

Γράφημα 5: Ενεργειακή πρόσληψη αλμυρών και γλυκών τροφίμων



Στην συνέχεια η ενεργειακή πρόσληψη γλυκών και αλμυρών τροφίμων εξετάστηκε ως ποσοστό επι τοις εκατό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά για καμία από τις δύο ομάδες τροφίμων ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες ($p=0,299$). Συγκεκριμένα, η πρόσληψη γλυκών τροφίμων ήταν 61,2% στην δοκιμασία S-sham έναντι 63,5% στην δοκιμασία C-cig και η πρόσληψη αλμυρών τροφίμων 38,8% στην δοκιμασία S-sham έναντι 36,5% στην δοκιμασία C-cig.

Γράφημα 6: Πρόσληψη αλμυρών και γλυκών τροφίμων ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης

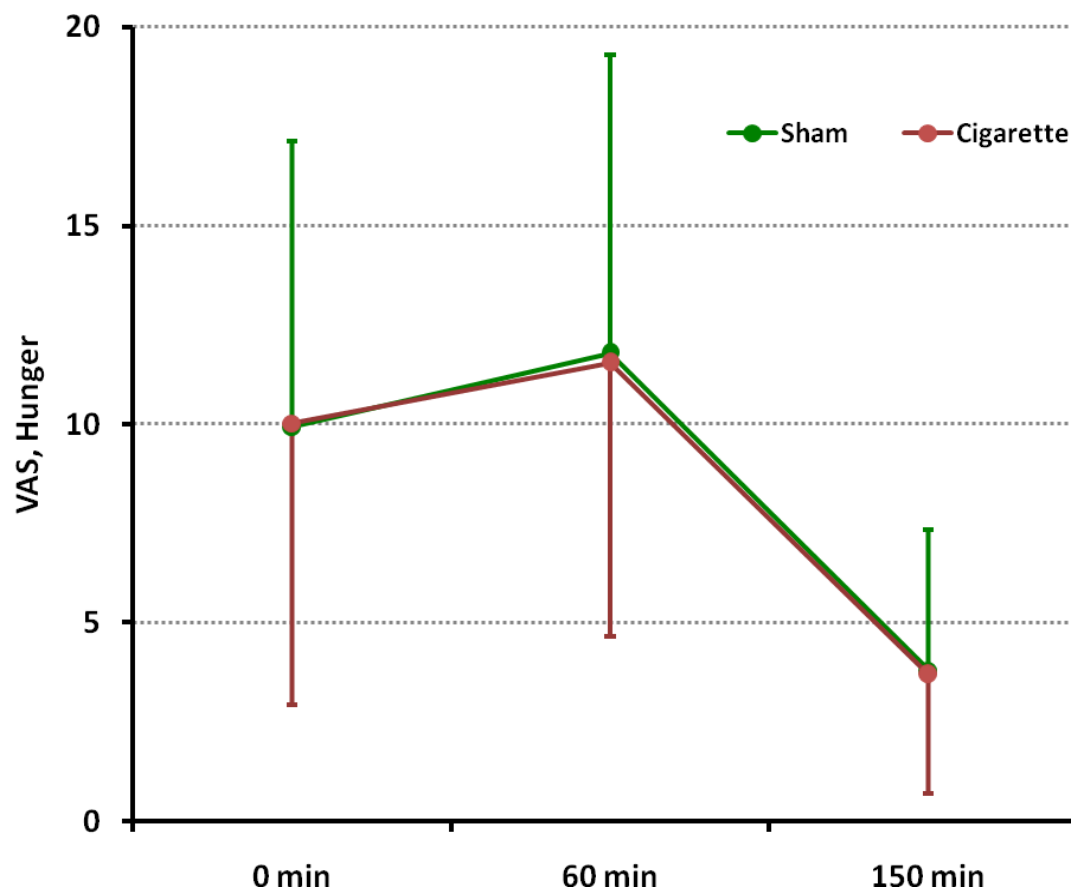


- Υποκειμενικά αισθήματα όρεξης

- i. Αίσθημα πείνας

Ο χρόνος φάνηκε να επιδρά στο αίσθημα της πείνας και στις δύο δοκιμασίες ($p=0,002$), με το αίσθημα της πείνας να αυξάνεται από την έναρξη της δοκιμασίας (0 min) μέχρι πριν την έναρξη του *ad libitum* γεύματος (60 min) και να μειώνεται 1 ώρα μετά την κατανάλωσή του (150 min). Ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μόνο ανάμεσα στα 0 και 150 min ($p = 0,012$) και στα 60 και 150 min ($p = 0,001$). Αντίθετα, η παρέμβαση ($p=0,744$), δεν φάνηκε να επιδρά στα υποκειμενικά αισθήματα της πείνας, καθώς οι βαθμολογίες που σημειώθηκαν στις αντίστοιχες VAS δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά στις δύο δοκιμασίες σε καμία από τις 3 χρονικές στιγμές. Όμοια, ούτε η αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο φάνηκε να επιδρά στο αίσθημα της πείνας ($p=0,878$).

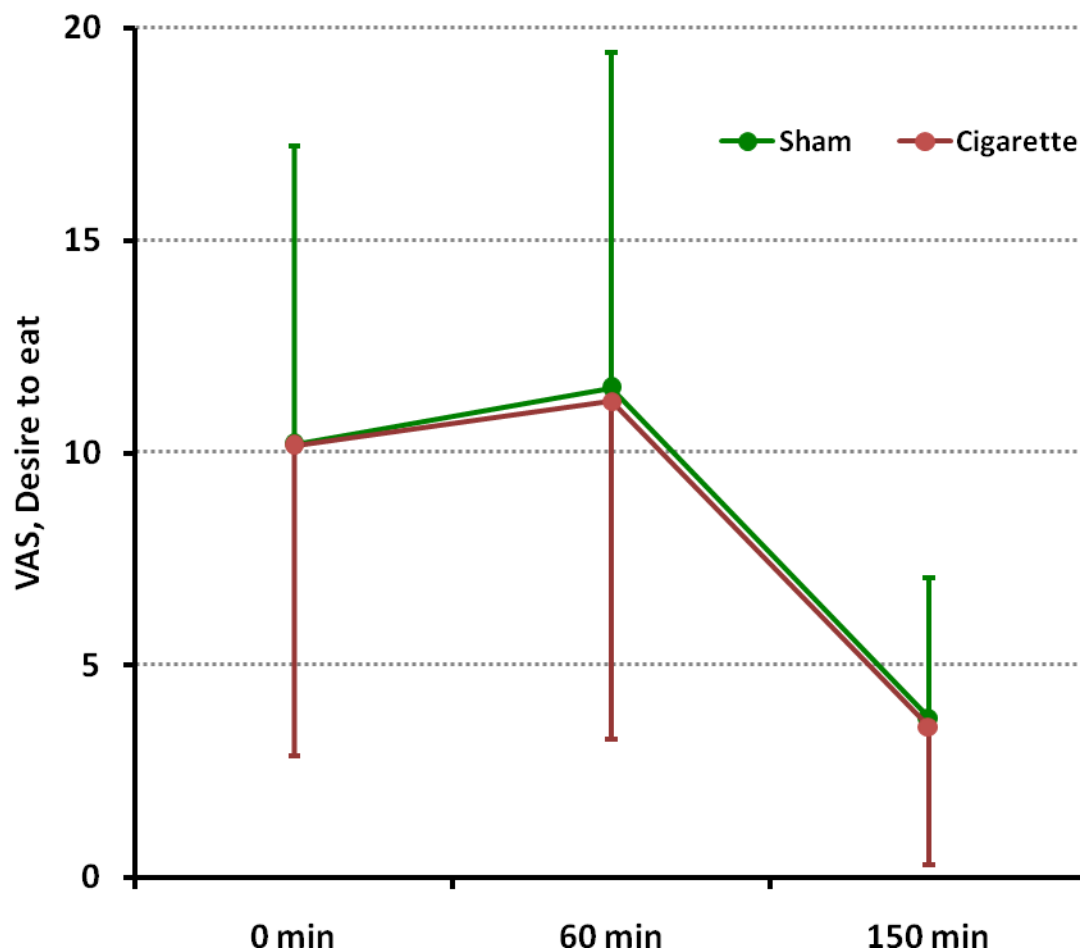
Γράφημα 7: Αίσθημα πείνας



ii. Επιθυμία για φαγητό

Όπως και με το αίσθημα της πείνας, ούτε η παρέμβαση ($p=0,383$) ούτε η αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο ($p=0,579$) φάνηκαν να επιδρούν στην επιθυμία για φαγητό, σε αντίθεση με τον χρόνο ($p=0,004$) ο οποίος φάνηκε να επιδρά στην επιθυμία για φαγητό και στις δύο δοκιμασίες. Συγκεκριμένα, η επιθυμία για φαγητό ακολούθησε όμοια πορεία με το αίσθημα της πείνας καθώς αυξήθηκε από την χρονική στιγμή 1 στην χρονική στιγμή 2 και στην συνέχεια μειώθηκε (χρονική στιγμή 3). Ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μόνο ανάμεσα στην χρονική στιγμή 3 και τις χρονικές στιγμές 1 ($p = 0,004$) και 2 ($p = 0,001$).

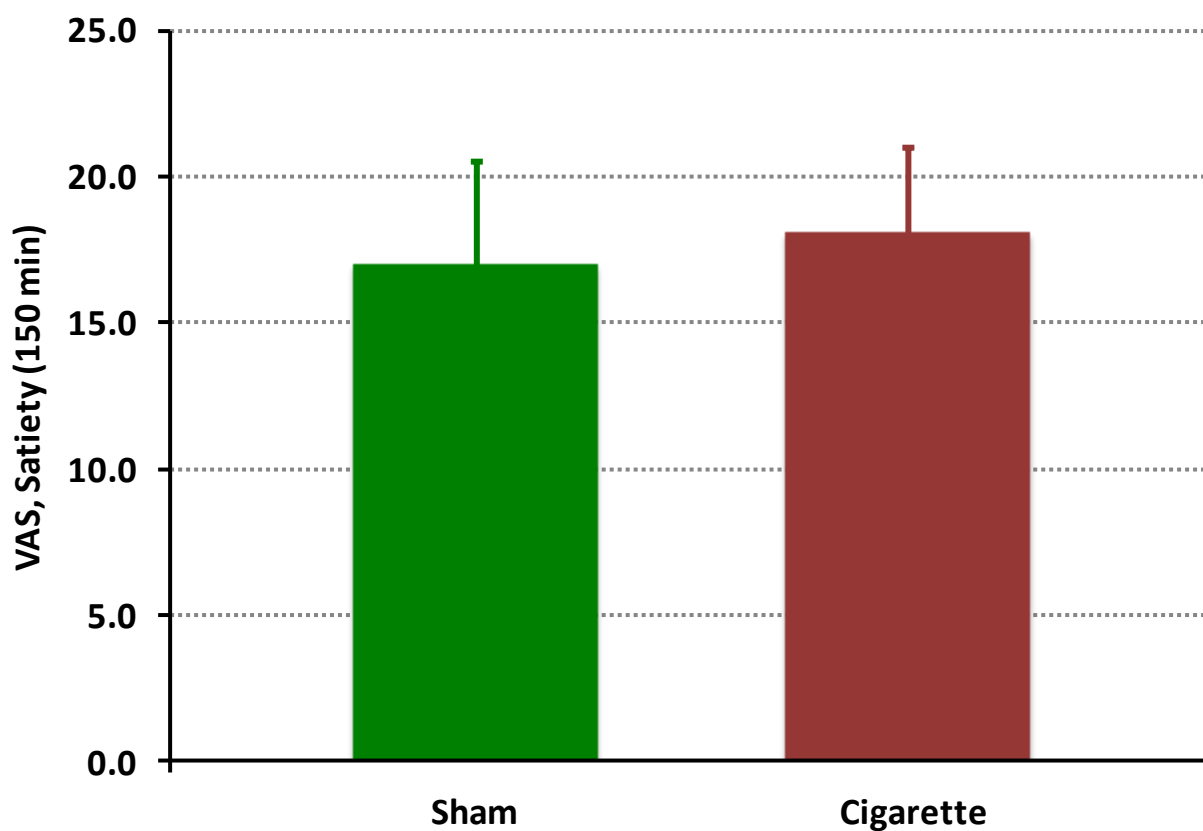
Γράφημα 8: Αίσθημα επιθυμίας για φαγητό



iii. Αίσθημα κορεσμού

Αναφορικά με το αίσθημα κορεσμού, όπως αυτό αξιολογήθηκε την χρονική στιγμή 3 της κάθε δοκιμασίας, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες.

Γράφημα 9: Αίσθημα κορεσμού

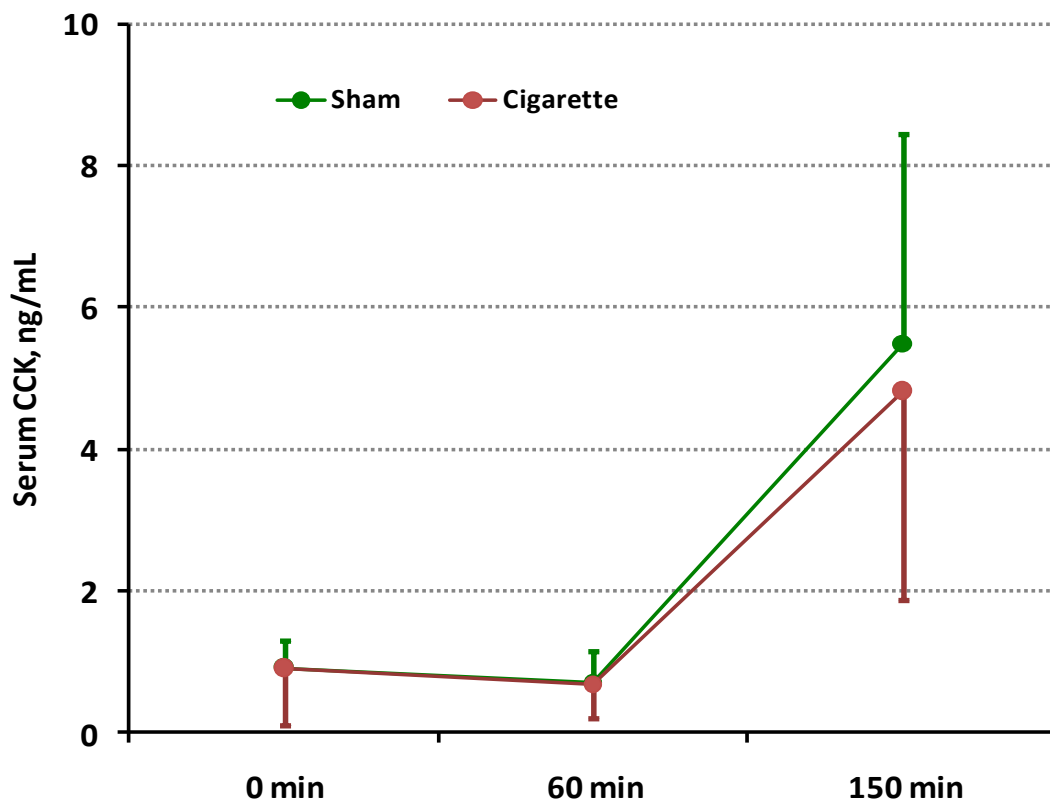


▪ Ορμόνες

i. CCK

Ο χρόνος φάνηκε να επιδρά στατιστικά σημαντικά στην συγκέντρωση CCK ορού και στις δύο δοκιμασίες σε όλες τις χρονικές στιγμές ($p < 0,005$). Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση CCK ορού μειώθηκε 45 λεπτά μετά τις δοκιμασίες S-sham και C-cig και πριν την κατανάλωση του *ad libitum* γεύματος ($p = 0,004$), ενώ αυξήθηκε 1 ώρα μετά από αυτό ($p < 0,005$). Την χρονική στιγμή 1 η συγκέντρωση CCK βρέθηκε 0,917 ng/ml στην δοκιμασία S-sham και 0,907 ng/ml στην δοκιμασία C-cig, 0,704 ng/ml και 0,676 ng/ml, αντίστοιχα, την χρονική στιγμή 2 και 489 ng/ml και 4,823 ng/ml, αντίστοιχα, την χρονική στιγμή 3. Αντίθετα, δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ($p = 0,5$) ή σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο ($p = 0,795$) στην συγκέντρωση CCK ορού.

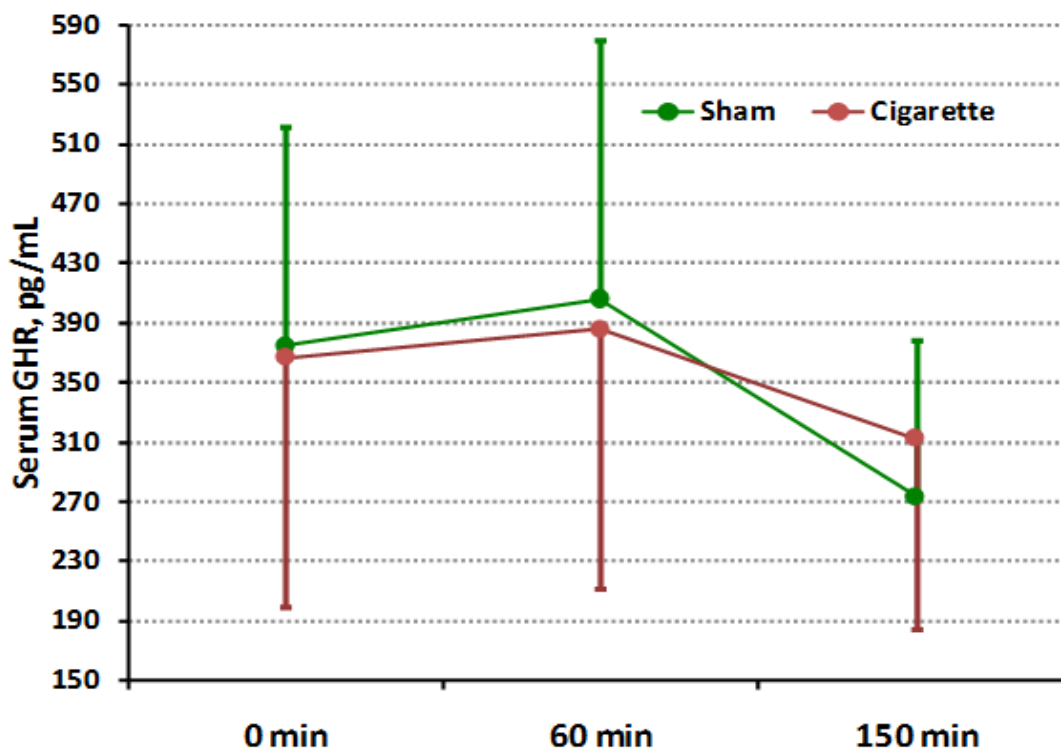
Γράφημα 10: Συγκέντρωση CCK ορού



ii. Γρελίνη

Δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ($p=0,859$) στην συγκέντρωση γρελίνης ορού, σε αντίθεση με τον χρόνο ο οποίος φάνηκε να επιδρά στατιστικά σημαντικά ($p=0,001$), προκαλώντας αύξηση 45 λεπτά μετά τις δοκιμασίες S-sham και C-cig και πριν την κατανάλωση του *ad libitum* γεύματος, και μείωση 1 ώρα μετά από αυτό. Την χρονική στιγμή 1 η συγκέντρωση CCK ορού βρέθηκε 374,28 pg/ml στην δοκιμασία S-sham και 366,62 pg/ml στην δοκιμασία C-cig, 405,7 pg/ml και 385,54, αντίστοιχα, την χρονική στιγμή 2 και 273,01 pg/ml και 312,04 pg/ml, αντίστοιχα, την χρονική στιγμή 3. Ωστόσο, σε μετέπειτα post-hoc αναλύσεις στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε μόνο ανάμεσα στις χρονικές στιγμές 1 (0 min) και 3 (150 min) ($p<0,001$), και 2 (60 min) και 3 (150 min) ($p<0,001$) και στις δύο δοκιμασίες. Η αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο έτεινε να γίνει στατιστικά σημαντική ($p=0,06$). Σύμφωνα με το *γράφημα 11*, μετά τα 60 min οι συγκεντρώσεις γρελίνης μειώνονται και στις 2 δοκιμασίες, φτάνοντας κάποια στιγμή στα ίδια επίπεδα συγκέντρωσης και, στην συνέχεια, παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση στην συγκέντρωση γρελίνης στην δοκιμασία S-sham.

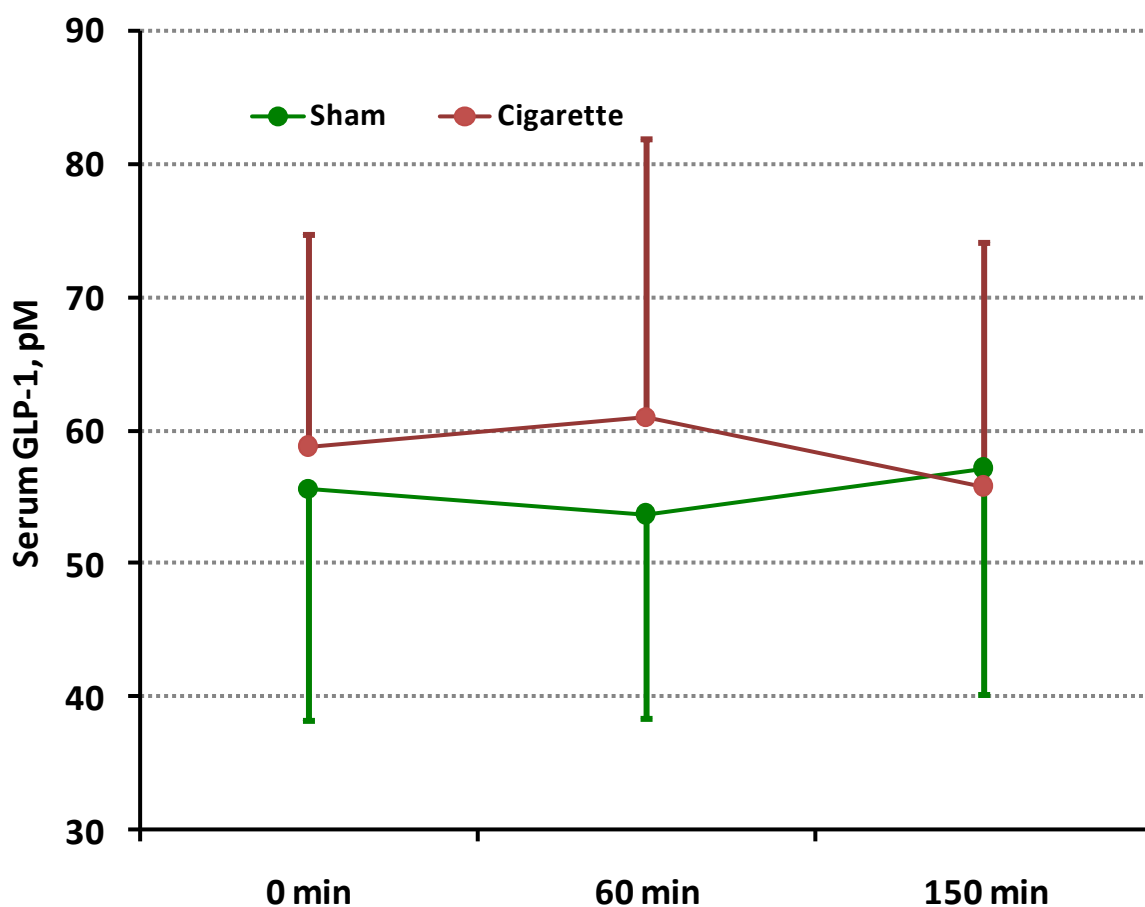
Γράφημα 11: Συγκέντρωση γρελίνης ορού



iii. GLP-1

Στην δοκιμασία S-sham η συγκέντρωση GLP-1 ορού φάνηκε να μειώνεται από την χρονική στιγμή 1 (55,54 pM) στην χρονική στιγμή 2 (53,65 pM) και στην συνέχεια να αυξάνεται και να φτάνει σε υπολότερα από τα αρχικά επίπεδα συγκέντρωσης (57,11 pM). Από την άλλη, στην δοκιμασία C-cig η συγκέντρωση GLP-1 ορού φάνηκε να αυξάνεται από την χρονική στιγμή 1 (58,77 pM) στην χρονική στιγμή 2 (60,91 pM) και στην συνέχεια να μειώνεται και να φτάνει σε χαμηλότερα από τα αρχικά επίπεδα συγκέντρωσης (55,76 pM). Ωστόσο, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση ούτε της παρέμβασης ($p=0,499$) ούτε του χρόνου ($p = 0,979$) ούτε της αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο ($p=0,335$) στην συγκέντρωση GLP-1 ορού.

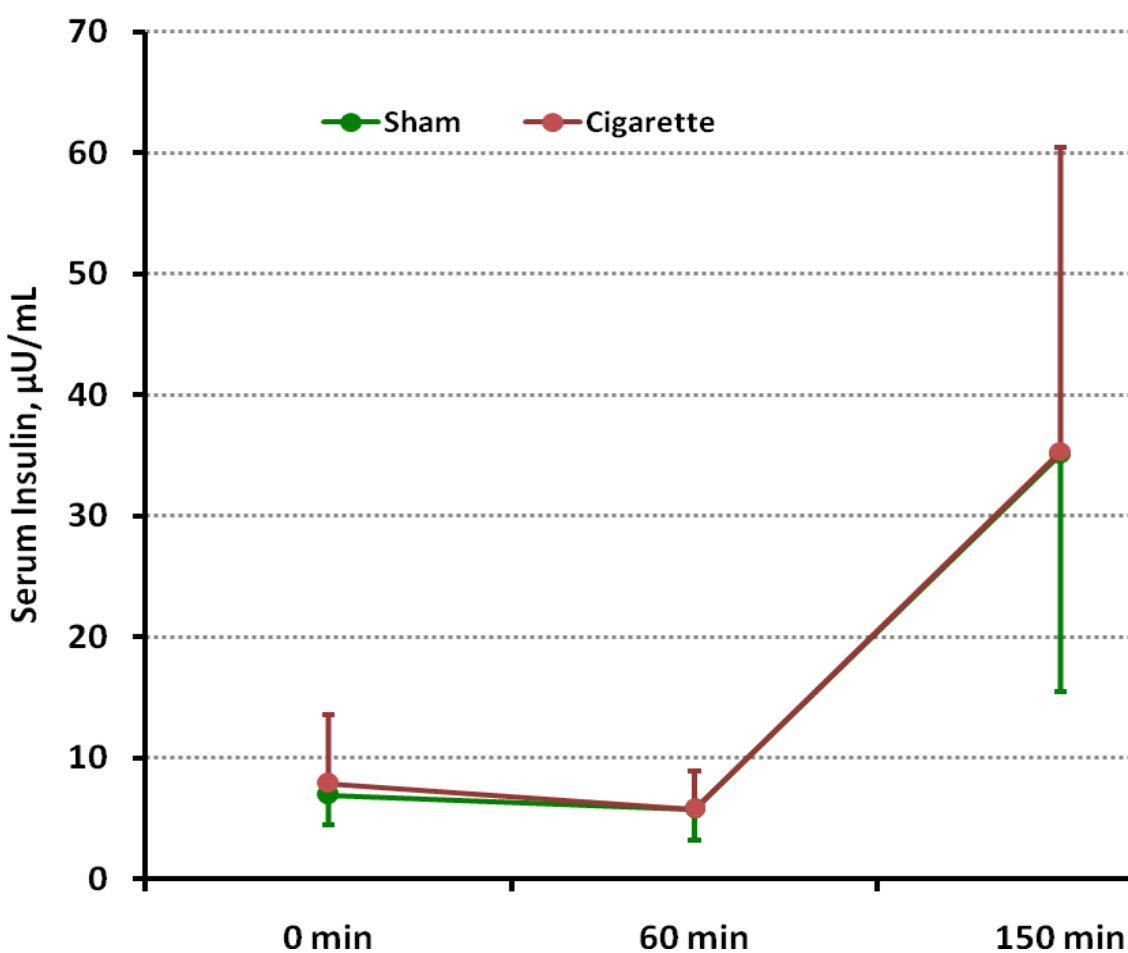
Γράφημα 12: Συγκέντρωση GLP-1 ορού



iv. Ινσουλίνη

Όμοια με την συγκέντρωση CCK ορού, ο χρόνος φάνηκε να επιδρά στατιστικά σημαντικά στην συγκέντρωση ινσουλίνης στον ορό και στις δύο δοκιμασίες σε όλες τις χρονικές στιγμές ($p < 0,005$). Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση ινσουλίνης ορού μειώθηκε από την χρονική στιγμή 1 στην χρονική στιγμή 2 ($p = 0,002$), ενώ στην συνέχεια αυξήθηκε ($p < 0,005$). Την χρονική στιγμή 1 η συγκέντρωση ινσουλίνης βρέθηκε 6,493 $\mu\text{U/ml}$ στην δοκιμασία S-sham και 7,867 $\mu\text{U/ml}$ στην δοκιμασία C-cig, 5,749 $\mu\text{U/ml}$ και 5,761 $\mu\text{U/ml}$, αντίστοιχα, την χρονική στιγμή 2 και 35,152 $\mu\text{U/ml}$ και 35,338 $\mu\text{U/ml}$, αντίστοιχα, την χρονική στιγμή 3. Αντίθετα, δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης ($p = 0,878$) ή σημαντική αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο ($p = 0,668$) στην συγκέντρωση ινσουλίνης ορού.

Γράφημα 13: Συγκέντρωση ινσουλίνης ορού

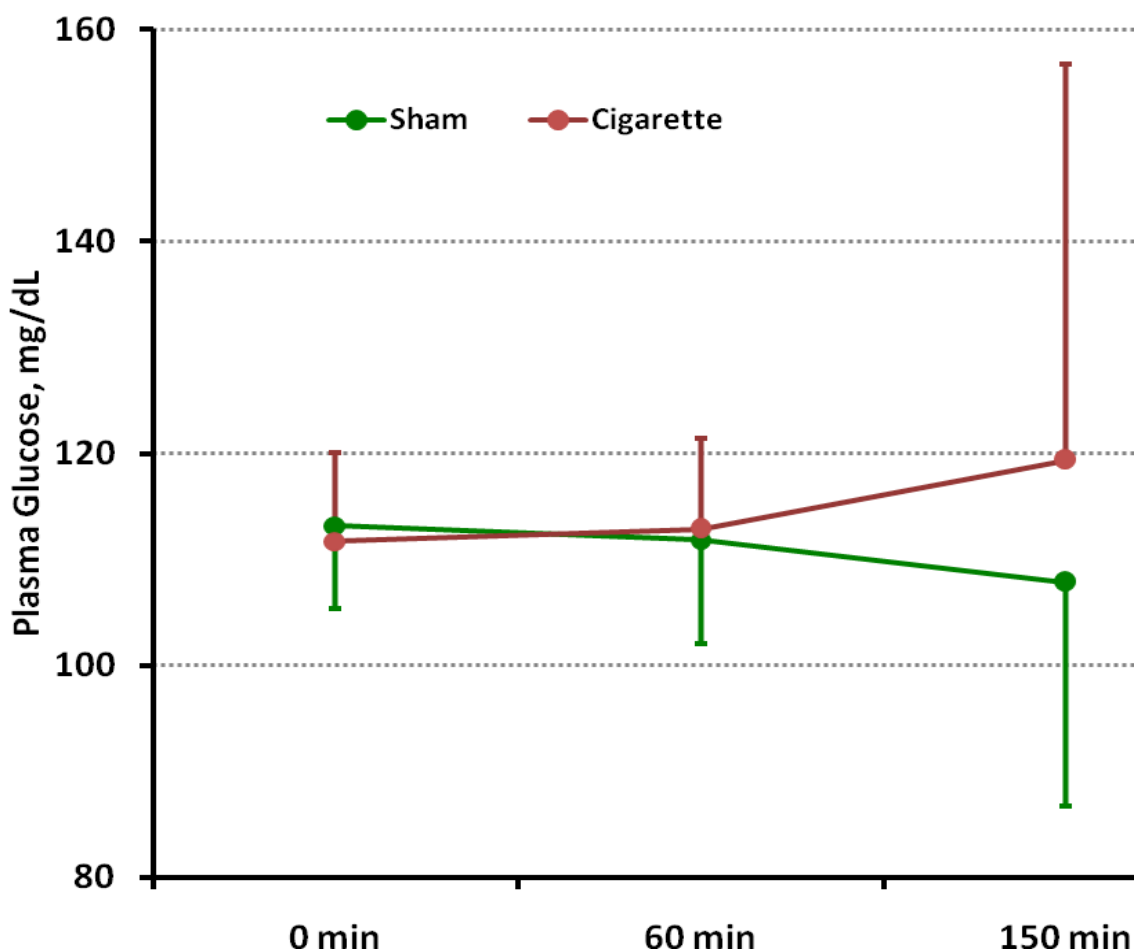


- Βιοχημικοί δείκτες

Γλυκόζη

Αν και η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος δεν φάνηκε να διαφέρει από την χρονική στιγμή 1 στην χρονική στιγμή 2 σε καμία από τις δύο δοκιμασίες, από την χρονική στιγμή 2 στην χρονική στιγμή 3 η συγκέντρωση της αυξήθηκε στην δοκιμασία C-cig (119,36 mg/dL), ενώ μειώθηκε στην δοκιμασία S-sham (107,86 mg/dL). Ωστόσο, τόσο ο χρόνος ($p=0,371$) όσο και η παρέμβαση ($p=0,954$) και η αλληλεπίδραση της παρέμβασης με το χρόνο ($p=0,221$) δεν φάνηκαν να επιδρούν στατιστικά σημαντικά στην συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος.

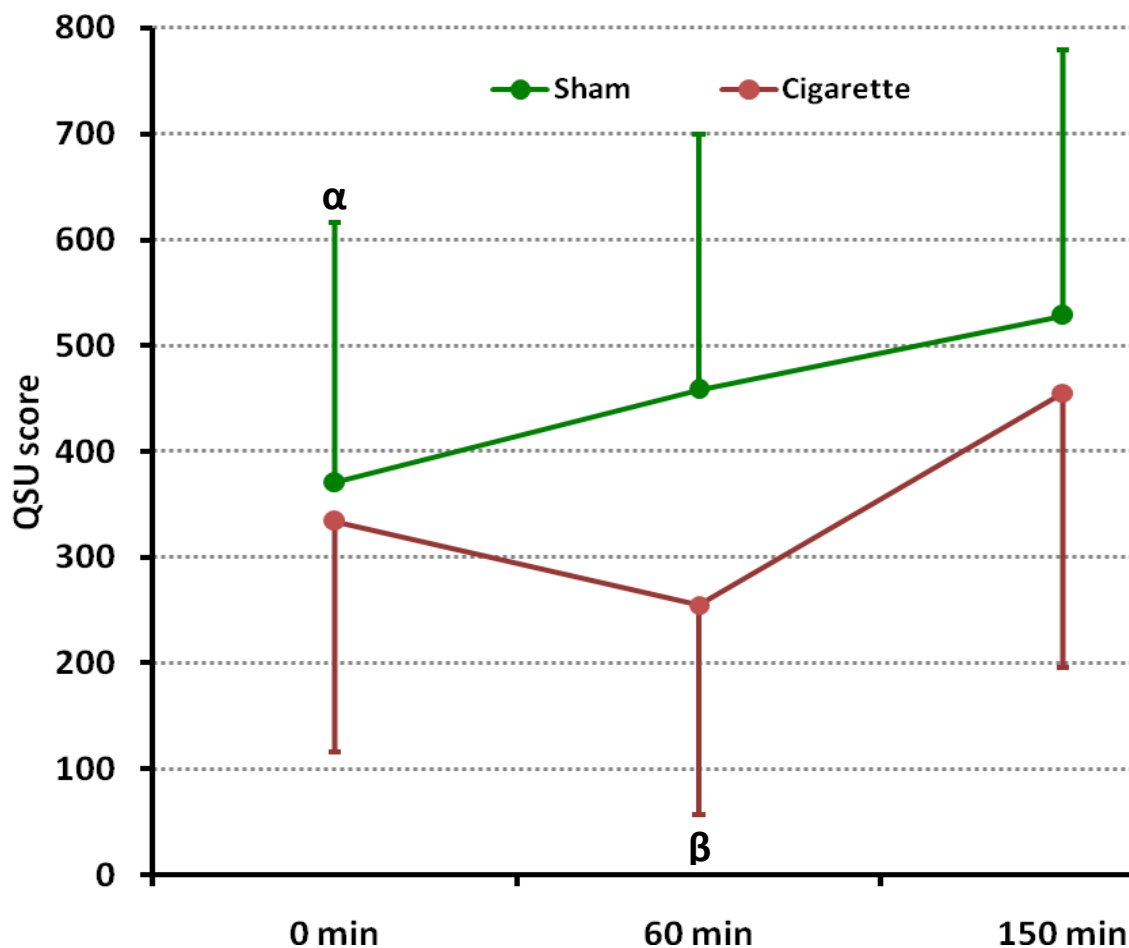
Γράφημα 14: Συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος



▪ Λαχτάρα για κάπνισμα

Ο χρόνος φάνηκε να επιδρά στην λαχτάρα για κάπνισμα και στις δύο δοκιμασίες ($p=0,004$), με την επιθυμία να παρουσιάζει συνεχή αύξηση στην δοκιμασία S-sham, αντίθετα με την δοκιμασία C-cig στην οποία μειώθηκε από τα 0 min στα 60 min και έφτασε σε υψηλότερα από τα αρχικά επίπεδα στα 150 min. Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε ανάμεσα στα 0 και 60 min ($p=0,037$), στα 60 και 150 min ($p<0,005$) και στα 0 και 150 min ($p<0,005$) στην δοκιμασία C-cig, στα 60 και 150 min ($p=0,003$), ενώ στην δοκιμασία S-sham μόνο ανάμεσα στα 0 και 150 min ($p<0,005$). Παράλληλα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της παρέμβασης ($p=0,008$) και της αλληλεπίδρασης της παρέμβασης με το χρόνο ($p=0,014$) στην λαχτάρα για κάπνισμα.

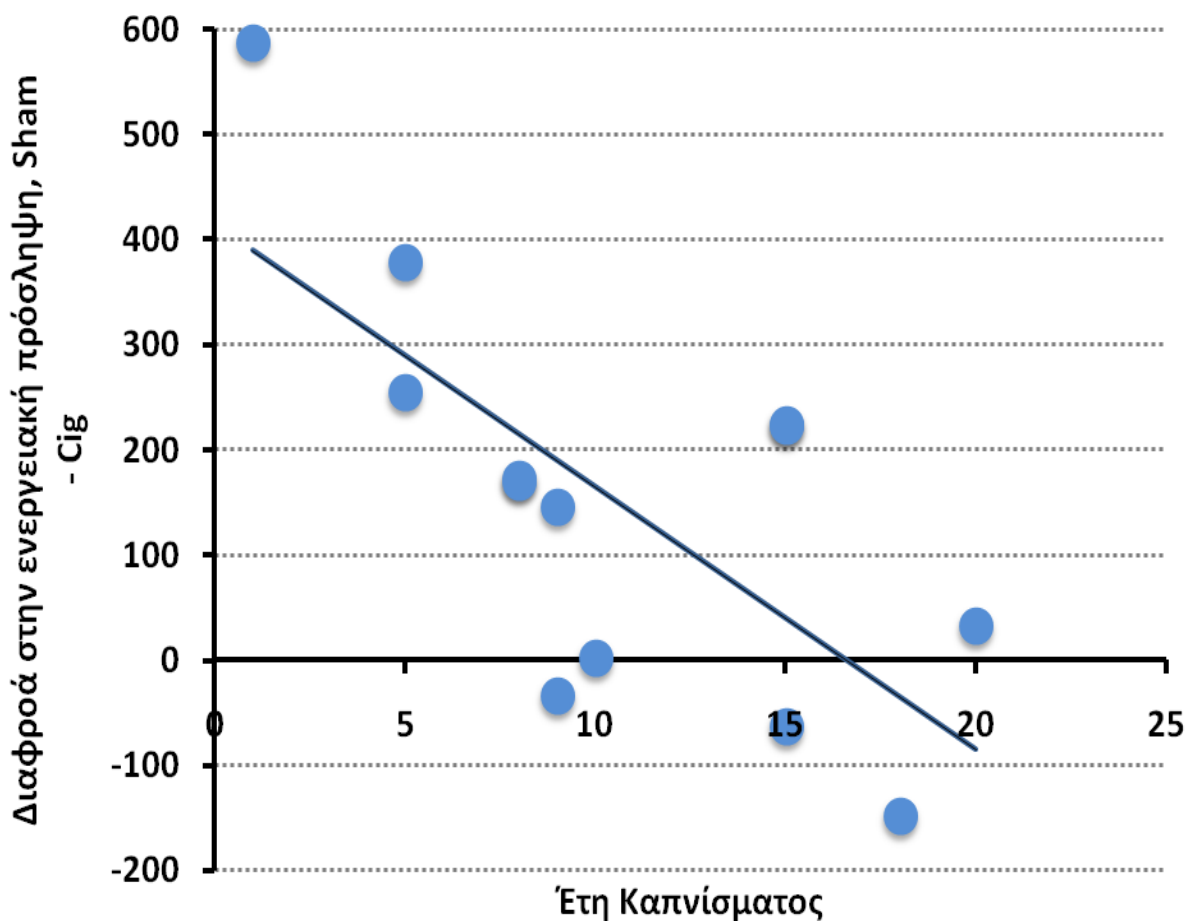
Γράφημα 15: Λαχτάρα για κάπνισμα



- **Ενεργειακή πρόσληψη και έτη καπνίσματος**

Βρέθηκε ισχυρά αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα έτη καπνίσματος και στην ενεργειακή πρόσληψη ($r = -0,707$, $p = 0,007$). Όσο περισσότερα ήταν τα έτη καπνίσματος τόσο μικρότερη ήταν η διαφορά στην ενεργειακή πρόσληψη του κάθε εθελοντή ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες.

Γράφημα 16: Ενεργειακή πρόσληψη και έτη καπνίσματος



VI. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη, απ' όσο γνωρίζουμε, η οποία εξετάζει την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση CCK και GLP-1 πλάσματος, καθώς, επίσης, και από τις ελάχιστες οι οποίες εξετάζουν ταυτόχρονα την άμεση επίδραση του καπνίσματος στην πρόσληψη ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών και σε υποκειμενικά αισθήματα και ορμόνες της όρεξης. Για τον σκοπό της πειραματικής διαδικασίας χρησιμοποιήθηκαν 2 τσιγάρα της μάρκας την οποία κάπνιζε ο κάθε εθελοντής. Ο συγκεκριμένος αριθμός τσιγάρων έχει χρησιμοποιηθεί σε αντίστοιχες μελέτες (99, 127, 147, 174). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, δείχνουν ότι το κάπνισμα επιδρά άμεσα στην διαιτητική πρόσληψη μειώνοντάς την στατιστικά σημαντικά κατά 152 kcal ($p=0,01$), 45 λεπτά μετά. Οριακά στατιστικά σημαντική βρέθηκε να είναι και η αλληλεπίδραση του χρόνου με την παρέμβαση στην συγκέντρωση γρελίνης πλάσματος ($p=0,06$), με την συγκέντρωση να είναι χαμηλότερη στην δοκιμασία S-sham μετά τα 60 min. Δεν βρέθηκε, ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις των ορμονών της όρεξης: GLP-1, CCK και ινσουλίνη που εξετάστηκαν, ούτε στα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης, όπως αυτά αξιολογήθηκαν με την χρήση οπτικών αναλογικών κλιμάκων. Διαφορά δεν βρέθηκε ούτε στην πρόσληψη γλυκών και αλμυρών τροφίμων ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες ούτε στην πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών, με εξαίρεση την πρόσληψη λίπους που ήταν υψηλότερη στην δοκιμασία S-sham.

Η άμεση επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη έχει διερευνηθεί και σε 2 παλαιότερες μελέτες οι οποίες δεν κατάφεραν να αναδείξουν κάποια επίδραση (99, 100). Στην μελέτη των Grunberg και συν. δεν υπήρχε δοκιμασία S-sham (99), ενώ η μελέτη των Perkins και συν. είχε παρόμοιο σχεδιασμό με την παρούσα μελέτη (100). Σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη στην οποία οι εθελοντές κάπνισαν 2 τσιγάρα και το *ad libitum* γεύμα να σερβίρεται 45 λεπτά μετά την δοκιμασία, οι εθελοντές κάπνισαν συνολικά 4 τσιγάρα, ένα κάθε μισή ώρα, και το γεύμα δόθηκε αμέσως μετά το 4^ο τσιγάρο (100). Παράλληλα, στην μελέτη συμμετείχαν άτομα μικρότερης ηλικίας ($21 \pm 0,8$ έτη), τα οποία κάπνιζαν διπλάσια έτη συγκριτικά με τον πληθυσμό αυτής της μελέτης (100). Τα αποτελέσματα, λοιπόν, δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα και ίσως η διαφορά σε αυτά να είναι αποτέλεσμα του διαφορετικού δείγματος πληθυσμού των μελετών. Επιπλέον, η έλλειψη ανορεκτικής δράσης του τσιγάρου στους καπνιστές ίσως είναι αποτέλεσμα της ανθεκτικότητας που έχουν αποκτήσει στη δράση της νικοτίνης, δεδομένου ότι δήλωσαν

περισσότερα έτη καπνίσματος (97). Φαίνεται, ακόμη, η επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη να εξαρτάται από τον χρόνο στον οποίο πραγματοποιείται το γεύμα, καθώς έχει φανεί ότι το κάπνισμα δεν επιδρά στην ενεργειακή πρόσληψη των καθορισμένων γευμάτων αλλά των ενδιάμεσων (100) και, ίσως, η άμεση επίδραση στην ενεργειακή πρόσληψη να εξαρτάται από την προηγούμενη διαιτητική πρόσληψη των ατόμων (111), η οποία δεν αξιολογήθηκε σε καμία από τις μελέτες (99, 100).

Σε αντίθεση, η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη στην δοκιμασία S-Sham έπειτα από 12ωρη αποχή από το κάπνισμα επιβεβαιώνεται από μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της διακοπής καπνίσματος έπειτα από 2 (105), 7 (101) και 10 (102) μέρες, ενώ είναι ανάλογη της αύξησης που έχει παρατηρηθεί έπειτα από 42 (142 kcal) (77) και 60 (122 kcal) (81) ημέρες διακοπής. Αν και οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το κάπνισμα επιδρά στην ενεργειακή πρόσληψη δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η επίδραση του καπνίσματος φαίνεται να σχετίζεται με τις επιδράσεις ρυθμιστών όρεξης του εγκεφάλου, καθώς αρκετοί νικοτινικοί υποδοχείς έχουν εντοπιστεί στην περιοχή ελέγχου της όρεξης στον υποθαλάμο (69, 123).

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η άμεση επίδραση του καπνίσματος στην ορεξιογόνο ορμόνη γρελίνη και βρέθηκε ότι αν και η συγκέντρωσή της διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα 60 και 150 min ($p < 0,001$), δεν βρέθηκε διαφορά ανάμεσα στις δύο δοκιμασίες. Ωστόσο, μετά τα 60 min φαίνεται να υπάρχει αλληλεπίδραση του χρόνου και της παρέμβασης στην συγκέντρωσή της ($p = 0,06$). Αναλυτικότερα, μετά τα 60 min η συγκέντρωση της γρελίνης μειώνεται και στις δύο δοκιμασίες, κάποια στιγμή οι συγκεντρώσεις των δύο δοκιμασιών συμπίπτουν και, στην συνέχεια, στην δοκιμασία S-sham υπάρχει μεγαλύτερη μείωση στην συγκέντρωση γρελίνης έναντι της δοκιμασίας C-cig. Φαίνεται, λοιπόν, ότι αν και τα άτομα στην δοκιμασία S-sham έχουν μεγαλύτερη ενεργειακή πρόσληψη, παρουσιάζουν μεγαλύτερη μείωση στην συγκέντρωση γρελίνης και αυτό επιβεβαιώνεται και από το χαμηλότερο αίσθημα κορεσμού που σημειώθηκε στα 150 min στην δοκιμασία S-sham συγκριτικά με την δοκιμασία C-cig. Γνωρίζουμε ότι η γρελίνη διεγείρει την όρεξη και κατ' επέκταση την ενεργειακή πρόσληψη στους ανθρώπους (124). Ενδεχομένως, λοιπόν, το κάπνισμα, όχι μόνο να μειώνει άμεσα την ενεργειακή πρόσληψη, αλλά και την μετέπειτα ενεργειακή πρόσληψη μέσω της επίδρασής του στην συγκέντρωση γρελίνης, στην οποία προκαλεί μικρότερη μείωση. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σε αντίθεση με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σε καπνιστές στις οποίες δεν βρέθηκε

επίδραση στην συγκέντρωση της γρελίνης 30 (127), 60 (127, 129) και 210 (121) λεπτά μετά από το κάπνισμα 1 τσιγάρου. Πιθανόν ο μικρότερος αριθμός τσιγάρων που χρησιμοποιήθηκε (121, 129) δεν ήταν ικανός να προκαλέσει αλλαγές στην συγκέντρωση της γρελίνης πλάσματος στους καπνιστές. Επιπρόσθετα, αν και το κάπνισμα έχει φανεί να αυξάνει την συγκέντρωση γρελίνης τα πρώτα 15 λεπτά (129), στην παρούσα μελέτη δεν αξιολογήθηκε η συγκέντρωσή της τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές.

Παράλληλα, επιλέχθηκε να διερευνηθεί και η άμεση επίδραση του καπνίσματος στις συγκεντρώσεις επιλεγμένων ορμονών του γαστρεντερικού συστήματος με ανορεξιογόνο δράση, και, συγκεκριμένα, στην CCK, στην ινσουλίνη και στο GLP-1. Δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση της παρέμβασης σε καμία από αυτές τις ορμόνες. Αναφορικά με την ινσουλίνη, σε προηγούμενη μελέτη με αντίστοιχο πρωτόκολλο βρέθηκε αύξηση στην συγκέντρωση της 30 και 60 λεπτά μετά το κάπνισμα 3 τσιγάρων (173). Ίσως η διαφορά στα αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη να έγκειται στον διαφορετικό αριθμό τσιγάρων που χρησιμοποιήθηκαν στο πειραματικό πρωτόκολλο. Σε ό,τι αφορά την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση CCK και GLP-1 πλάσματος, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εξετάζει αυτήν τη σχέση σε ανθρώπους και δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια επίδραση. Πέρα από την επίδραση στην ενεργειακή πρόσληψη, και την αξιολόγηση ορμονών της όρεξης, η μελέτη επικεντρώθηκε και στα υποκειμενικά αισθήματα όρεξης στα οποία, επίσης, δεν φάνηκε να επιδρά η παρέμβαση και αυτό επιβεβαιώνεται και από αντίστοιχη μελέτη (100).

Η αρχική υπόθεση ήταν ότι η διαφορά που παρουσιάζεται στην ενεργειακή πρόσληψη ενδεχομένως να είναι αποτέλεσμα της δράσης ορμονών της όρεξης που εκκρίνονται από το γαστρεντερικό σύστημα και συμβάλλουν στον βραχυπρόθεσμο έλεγχο της όρεξης (194). Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξε σημαντική επίδραση της παρέμβασης για τα πεπτίδια: GLP-1, CCK και ινσουλίνης, υποδεικνύοντας ότι ίσως η άμεση επίδραση του καπνίσματος στην ενεργειακή πρόσληψη να μην μεσολαβεί από αυτά. Για την γρελίνη, ωστόσο, φάνηκε ότι αν και το κάπνισμα δεν επιδρά στην συγκέντρωσή της τα πρώτα 45 λεπτά, στη συνέχεια, και μετά την κατανάλωση γεύματος, αν και τα άτομα στην δοκιμασία C-cig είχαν μικρότερη ενεργειακή πρόσληψη, είχαν και μικρότερη μείωση στην συγκέντρωσή της γρελίνης. Ίσως, λοιπόν, η γρελίνη να επηρεάζει την κατανάλωση των επόμενων γευμάτων και να εμπλέκεται στην χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη που παρατηρείται στους καπνιστές.

Επιπλέον, η νικοτίνη φαίνεται να ενισχύει την ντοπαμινεργική και σεροτονεργική δραστηριότητα στον υποθάλαμο η οποία επηρεάζει την ενεργειακή πρόσληψη (115). Έχει φανεί ότι η έγχυση νικοτίνης αυξάνει την εξωκυττάρια συγκέντρωση ντοπαμίνης και ακετυλοχολίνης και επιδρά στην ανταμοιβή έπειτα από κατανάλωση, ενώ η αποχή έπειτα από χρόνια χρήση νικοτίνης αυξάνει την ακετυλοχολίνη και μειώνει την ντοπαμίνη (95). Οι αλλαγές αυτές στους νευρώνες, οι οποίοι διέπουν την ενίσχυση των τροφίμων, πιθανόν να οδηγούν σε αυξημένη κατανάλωση τροφίμων μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Ίσως, λοιπόν, σε αυτό να οφείλεται η άμεση ανορεκτική δράση της νικοτίνης, καθώς και η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης που παρατηρείται βραχυπρόθεσμα μετά την διακοπή καπνίσματος. Στην παρούσα μελέτη, ενδεχομένως, να μην βρέθηκαν αλλαγές στις ορμόνες που εξετάστηκαν επειδή ο αριθμός των τσιγάρων που χρησιμοποιήθηκε δεν ήταν αρκετός ώστε να προκαλέσει αλλαγές στις συγκεντρώσεις τους. Επιπλέον, οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές και τυχόν αλλαγές που συνέβησαν στο ενδιάμεσο χρονικό διάστημα να μην μπόρεσαν να ανιχνευθούν.

Η παρούσα μελέτη έχει κάποια δυνατά σημεία και κάποιους περιορισμούς. Είναι η πρώτη μελέτη, απ' όσο γνωρίζουμε, η οποία εξετάζει την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην συγκέντρωση CCK και GLP-1 πλάσματος, καθώς, επίσης, και από τις ελάχιστες οι οποίες εξετάζουν ταυτόχρονα την άμεση επίδραση του τσιγάρου στην διαιτητική πρόσληψη, σε υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης και σε ορμόνες της όρεξης. Ο τυχαιοποιημένος, διασταυρούμενος σχεδιασμός της αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα. Επιπλέον, στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν σύγχρονες τεχνικές όσον αφορά τη συλλογή, το διαχωρισμό και την ανάλυση των δειγμάτων αίματος και επιλέχθηκαν ως σνακς τρόφιμα μικρού μεγέθους, για να μην είναι εύκολη η απομνημόνευση της καταναλισκόμενης ποσότητας, τόσο γλυκά όσο και αλμυρά για να καλύπτουν όλες τις γευστικές προτιμήσεις. Ανάμεσα στους περιορισμούς της μελέτης μπορεί να αναφερθεί το γεγονός ότι οι συμμετέχοντες ήταν υγιείς άντρες και συστηματικοί καπνιστές με αποτέλεσμα τα ευρήματα να μην μπορούν να γενικευτούν σε άλλους πληθυσμούς, όπως μη υγιή άτομα, άτομα διαφορετικής ηλικίας, γυναίκες καπνίστριες, και ειδικές ομάδες του πληθυσμού π.χ. αθλητές, καθώς οι εθελοντές που συμμετείχαν στην συγκεκριμένη μελέτη επιλέχθηκαν με συγκεκριμένα κριτήρια. Παράλληλα, τα τρόφιμα που επιλέχθηκαν ήταν όλα υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και λίπη με αποτέλεσμα να μην μπορούν να ανιχνευθούν διαφορές στην πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών.

Συμπερασματικά, το κάπνισμα 2 τσιγάρων επιδρά άμεσα στην διαιτητική πρόσληψη προκαλώντας μείωση σε αυτήν έπειτα από 45 λεπτά, ενώ η σχέση αυτή δεν εξηγείται από αλλαγές στις ορμόνες της όρεξης GLP-1, CCK και ινσουλίνη, οι οποίες εντοπίζονται στο γαστρεντερικό σύστημα, ούτε συνοδεύεται από αλλαγές στα υποκειμενικά αισθήματα της όρεξης. Φαίνεται, ωστόσο, να υπάρχει επίδραση στην συγκέντρωση της γρελίνης η οποία παραμένει σε σχετικά υψηλότερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με την δοκιμασία ελέγχου. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται για να επιβεβαιώσει τα ευρήματα της παρούσας μελέτης και να τα επεκτείνει σε άλλες ομάδες του πληθυσμού, όπως άτομα με χρόνια νοσήματα, γυναίκες καπνίστριες, άλλες ηλικιακές ομάδες. Επίσης, ενδιαφέρον θα ήταν να εξετασθεί η άμεση επίδραση του τσιγάρου σε μικρότερο χρονικό διάστημα από τα 45 λεπτά που αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη και να διερευνηθεί η πιθανή μεσολάβηση άλλων ορμονών όρεξης και μηχανισμών που να αιτιολογούν την αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης που παρατηρείται έπειτα από την διακοπή καπνίσματος και την χαμηλότερη ενεργειακή πρόσληψη που παρουσιάζουν οι καπνιστές έναντι των μη καπνιστών.

Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών θα μπορούσε να συμβάλλει σημαντικά στην κατάρτιση αποτελεσματικότερων προγραμμάτων παρέμβασης για διακοπή καπνίσματος, καθώς και αποτελεσματικότερων εκστρατειών δημόσιας υγείας με στόχο την διακοπή καπνίσματος. Παράλληλα, θα ήταν ευκολότερη η προσκόλληση των καπνιστών που επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα στα προγράμματα παρέμβασης και η ανησυχία για αύξηση του σωματικού βάρους έπειτα από την διακοπή του καπνίσματος θα σταματούσε να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αποτυχίας. Ίσως, με τον τρόπο αυτό, μακροπρόθεσμα, να μειώνονταν τα ποσοστά των καπνιστών παγκοσμίως και να αντιμετωπίζονταν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας.

Βιβλιογραφία

1. Abdullah AS, Stillman FA, Yang L, Luo H, Zhang Z, Samet JM. Tobacco Use and Smoking Cessation Practices among Physicians in Developing Countries: A Literature Review (1987–2010). *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2014;11(1):429-55. doi: 10.3390/ijerph110100429.
2. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a Risk Factor for Stroke in Women Compared With Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of 81 Cohorts, Including 3 980 359 Individuals and 42 401 Strokes. *Stroke* 2013. doi: 10.1161/strokeaha.113.002342.
3. Eriksen M, Mackay J, Hana Ross. The Tobacco Atlas, Fourth Edition. *Am J Epidemiol* 2012;176(12):1193. doi: 10.1093/aje/kws389.
4. Harvard School of Public Health. Internet: http://www.who.int/fctc/reporting/party_reports/greece_annex1_the_greek_tobacco_epidemic_2011.pdf.
5. Stadler M, Tomann L, Storka A, et al. Effects of smoking cessation on beta-cell function, insulin sensitivity, body weight, and appetite. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2014;170(2):219-7. doi: 10.1530/EJE-13-0590.
6. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519. doi: 10.1136/bmj.38142.554479.AE.
7. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362(9387):847-52. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14338-3.
8. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* 2014;311(2):183-92. doi: 10.1001/jama.2013.284692.
9. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012;380(9859):2224-60. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8).
10. Lugo A, La Vecchia C, Boccia S, Murisic B, Gallus S. Patterns of smoking prevalence among the elderly in Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10(9):4418-31. doi: 10.3390/ijerph10094418.

11. Protano C, Vitali M. The new danger of thirdhand smoke: why passive smoking does not stop at secondhand smoke. *Environmental health perspectives* 2011;119(10):A422. doi: 10.1289/ehp.1103956.
12. Brown N, Luckett T, Davidson PM, Di Giacomo M. Interventions to reduce harm from smoking with families in infancy and early childhood: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(3):3091-119. doi: 10.3390/ijerph120303091.
13. Leonardi-Bee J, Jere ML, Britton J. Exposure to parental and sibling smoking and the risk of smoking uptake in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66(10):847-55. doi: 10.1136/thx.2010.153379.
14. Vuolo M, Staff J. Parent and child cigarette use: a longitudinal, multigenerational study. *Pediatrics* 2013;132(3):e568-77. doi: 10.1542/peds.2013-0067.
15. Bricker J, Leroux BG, V.Peterson A, et al. Nine-year prospective relationship between parental smoking cessation and children's daily smoking. *Addiction* 2003;98(5):585-93. doi: 10.1046/j.1360-0443.2003.00343.x.
16. Lugo A, Gallus S, Edefonti V, La Vecchia C. Smoking prevalence and illicit cigarettes trade in 18 European countries.
17. World Health Organization. Internet: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44616/1/9789240687813_eng.pdf.
18. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Internet: <http://www.keelpno.gr/Portals/0/%CE%91%CF%81%CF%87%CE%B5%CE%AF%CE%B1/%CE%9A%CE%AC%CF%80%CE%BD%CE%B9%CF%83%CE%BC%CE%B1/kapnisma.pdf>.
19. World Health Organization. Internet: http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS2011_Full.pdf?ua=1.
20. Global Youth Tobacco Survey Collaborative Group. Tobacco use among youth: a cross country comparison. *Tob Control* 2002(11(3)):252-70. doi: 10.1136/tc.11.3.252.
21. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ : British Medical Journal* 1994;309(6959):901-11.
22. Etter JF. Associations between smoking prevalence, stages of change, cigarette consumption, and quit attempts across the United States. *Preventive medicine* 2004;38(3):369-73. doi: 10.1016/j.ypmed.2003.11.006.
23. Thyrian J, Panagiotakos D, Polychronopoulos E, West R, Zatonski W, John U. The relationship between smokers' motivation to quit and intensity of tobacco control at the population level: a comparison of five European countries. *BMC Public Health* 2008;8(1):2.

24. Gallus S, Muttarak R, Franchi M, et al. Why do smokers quit? *European Journal of Cancer Prevention* 2013;22(1):96-101. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283552da8.
25. Hughes JR. Motivating and helping smokers to stop smoking. *Journal of general internal medicine* 2003;18(12):1053-7.
26. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *The New England journal of medicine* 2002;346(7):506-12. doi: 10.1056/NEJMcp012279.
27. Samet JM. The 1990 Report of the Surgeon General: The Health Benefits of Smoking Cessation. *The American review of respiratory disease* 1990;142(5):993-4. doi: 10.1164/ajrccm/142.5.993.
28. Meyers AW, Klesges RC, Winders SE, Ward KD, Peterson BA, Eck LH. Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *Journal of consulting and clinical psychology* 1997;65(3):448-52.
29. Zoli M, Picciotto MR. Nicotinic regulation of energy homeostasis. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2012;14(11):1270-90. doi: 10.1093/ntr/nts159.
30. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A. Smoking cessation and weight gain. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2004;5(2):95-103. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00131.x.
31. Kahn HS, Tatham LM, Rodriguez C, Calle EE, Thun MJ, Heath CW, Jr. Stable behaviors associated with adults' 10-year change in body mass index and likelihood of gain at the waist. *American journal of public health* 1997;87(5):747-54.
32. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, et al. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16 587 US men. *The American journal of clinical nutrition* 2003;78(4):719-27.
33. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *The New England journal of medicine* 2011;364(25):2392-404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.
34. Oba S, Noda M, Waki K, et al. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *PloS one* 2012;7(2):e17061. doi: 10.1371/journal.pone.0017061.
35. Kmetova A, Kralikova E, Stepankova L, et al. Factors associated with weight changes in successful quitters participating in a smoking cessation program. *Addictive behaviors* 2014;39(1):239-45. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.10.010.

36. Twardella D, Loew M, Rothenbacher D, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. The impact of body weight on smoking cessation in German adults. *Preventive medicine* 2006;42(2):109-13. doi: 10.1016/j.ypmed.2005.11.008.
37. Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between Smoking and Obesity: A Cross-Sectional Study of 499,504 Middle-Aged Adults in the UK General Population. *PloS one* 2015;10(4):e0123579. doi: 10.1371/journal.pone.0123579.
38. Klesges RC, Zbikowski SM, Lando HA, Haddock CK, Talcott GW, Robinson LA. The relationship between smoking and body weight in a population of young military personnel. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 1998;17(5):454-8.
39. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;1:CD006219. doi: 10.1002/14651858.CD006219.pub3.
40. Jitnarin N, Kosulwat V, Boonpradern A, Haddock CK, Poston WS. The relationship between smoking, BMI, physical activity, and dietary intake among Thai adults in central Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet* 2008;91(7):1109-16.
41. Bakhshi E, Eshraghian MR, Mohammad K, et al. Sociodemographic and smoking associated with obesity in adult women in Iran: results from the National Health Survey. *J Public Health (Oxf)* 2008;30(4):429-35. doi: 10.1093/pubmed/fdn024.
42. Macera CA, Aralis HJ, Macgregor AJ, Rauh MJ, Han PP, Galarneau MR. Cigarette smoking, body mass index, and physical fitness changes among male navy personnel. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2011;13(10):965-71. doi: 10.1093/ntr/ntr104.
43. Eisenberg D, Quinn BC. Estimating the effect of smoking cessation on weight gain: an instrumental variable approach. *Health services research* 2006;41(6):2255-66. doi: 10.1111/j.1475-6773.2006.00594.x.
44. Basterra-Gortari FJ, Forga L, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Effect of smoking on body weight: longitudinal analysis of the SUN cohort. *Revista espanola de cardiologia* 2010;63(1):20-7.
45. Mackay DF, Gray L, Pell JP. Impact of smoking and smoking cessation on overweight and obesity: Scotland-wide, cross-sectional study on 40,036 participants. *BMC Public Health* 2013;13:348. doi: 10.1186/1471-2458-13-348.
46. Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K, Dobson AJ, Sans S. Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *J Epidemiol Community Health* 1997;51(3):252-60.

47. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *American journal of public health* 1987;77(4):439-44.
48. Reas DL, Nygard JF, Sorensen T. Do quitters have anything to lose? Changes in body mass index for daily, never, and former smokers over an 11-year period (1990--2001). *Scandinavian journal of public health* 2009;37(7):774-7. doi: 10.1177/1403494809344654.
49. Stice E, Marti CN, Rohde P, Shaw H. Young woman smokers gain significantly more weight over 2-year follow-up than non-smokers. *How Virginia doesn't slim. Appetite* 2015;85(0):155-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2014.11.026>.
50. Robertson L, McGee R, Hancox RJ. Smoking cessation and subsequent weight change. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2014;16(6):867-71. doi: 10.1093/ntr/ntt284.
51. Dennis BH, Pajak A, Pardo B, Davis CE, Williams OD, Piotrowski W. Weight gain and its correlates in Poland between 1983 and 1993. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000;24(11):1507-13.
52. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *The New England journal of medicine* 1995;333(18):1165-70. doi: 10.1056/NEJM199511023331801.
53. Klesges RC, Ward KD, Ray JW, Cutter G, Jacobs DR, Jr., Wagenknecht LE. The prospective relationships between smoking and weight in a young, biracial cohort: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Journal of consulting and clinical psychology* 1998;66(6):987-93.
54. White MA. Smoking for weight control and its associations with eating disorder symptomatology. *Comprehensive psychiatry* 2012;53(4):403-7. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.05.007.
55. Gonseth S, Dugas L, Viswanathan B, et al. Association between smoking and total energy expenditure in a multi-country study. *Nutrition & Metabolism* 2014;11:48. doi: 10.1186/1743-7075-11-48.
56. Potter BK, Pederson LL, Chan SS, Aubut JA, Koval JJ. Does a relationship exist between body weight, concerns about weight, and smoking among adolescents? An integration of the literature with an emphasis on gender. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2004;6(3):397-425. doi: 10.1080/14622200410001696529.

57. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *The American journal of clinical nutrition* 2008;87(4):801-9.
58. Kim JH, Shim KW, Yoon YS, Lee SY, Kim SS, Oh SW. Cigarette smoking increases abdominal and visceral obesity but not overall fatness: an observational study. *PloS one* 2012;7(9):e45815. doi: 10.1371/journal.pone.0045815.
59. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Cigarette smoking associates with body weight and muscle mass of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional, observational study. *Arthritis research & therapy* 2008;10(3):R59. doi: 10.1186/ar2429.
60. Rasky E, Stronegger WJ, Freidl W. The relationship between body weight and patterns of smoking in women and men. *International journal of epidemiology* 1996;25(6):1208-12.
61. Istvan JA, Cunningham TW, Garfinkel L. Cigarette smoking and body weight in the Cancer Prevention Study I. *International journal of epidemiology* 1992;21(5):849-53.
62. John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(10):1289-94. doi: 10.1038/sj.ijo.0803028.
63. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(5):1311-8. doi: 10.1038/oby.2007.153.
64. Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, True WR. The impact of cigarette and alcohol consumption on weight and obesity. An analysis of 1911 monozygotic male twin pairs. *Archives of internal medicine* 1993;153(21):2457-63.
65. Simmons VN, Brandon TH. Secondary smoking prevention in a university setting: a randomized comparison of an experiential, theory-based intervention and a standard didactic intervention for increasing cessation motivation. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 2007;26(3):268-77. doi: 10.1037/0278-6133.26.3.268.
66. Kvaavik E, Meyer HE, Tverdal A. Food habits, physical activity and body mass index in relation to smoking status in 40-42 year old Norwegian women and men. *Preventive medicine* 2004;38(1):1-5.
67. Bradley DP, Johnson LA, Zhang Z, et al. Effect of smoking status on total energy expenditure. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:81. doi: 10.1186/1743-7075-7-81.

68. Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *The New England journal of medicine* 1986;314(2):79-82. doi: 10.1056/NEJM198601093140204.
69. Jo YH, Talmage DA, Role LW. Nicotinic receptor-mediated effects on appetite and food intake. *Journal of neurobiology* 2002;53(4):618-32. doi: 10.1002/neu.10147.
70. Komiyama M, Wada H, Ura S, et al. Analysis of factors that determine weight gain during smoking cessation therapy. *PloS one* 2013;8(8):e72010. doi: 10.1371/journal.pone.0072010.
71. Megerdichian CL, Rees VW, Wayne GF, Connolly GN. Internal tobacco industry research on olfactory and trigeminal nerve response to nicotine and other smoke components. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2007;9(11):1119-29. doi: 10.1080/14622200701648458.
72. Caan B, Coates A, Schaefer C, Finkler L, Sternfeld B, Corbett K. Women gain weight 1 year after smoking cessation while dietary intake temporarily increases. *Journal of the American Dietetic Association* 1996;96(11):1150-5. doi: 10.1016/S0002-8223(96)00296-9.
73. Warwick PM, Baines J. Energy expenditure in free-living smokers and nonsmokers: comparison between factorial, intake-balance, and doubly labeled water measures. *The American journal of clinical nutrition* 1996;63(1):15-21.
74. Perkins KA. Metabolic effects of cigarette smoking. *J Appl Physiol* (1985) 1992;72(2):401-9.
75. Wager-Srdar SA, Levine AS, Morley JE, Hoidal JR, Niewoehner DE. Effects of cigarette smoke and nicotine on feeding and energy. *Physiology & Behavior* 1984;32(3):389-95. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90252-X](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(84)90252-X).
76. Collins LC, Cornelius MF, Vogel RL, Walker JF, Stamford BA. Effect of caffeine and/or cigarette smoking on resting energy expenditure. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 1994;18(8):551-6.
77. Dallosso HM, James WP. The role of smoking in the regulation of energy balance. *International journal of obesity* 1984;8(4):365-75.
78. Walker J, Collins LC, Nannini L, Stamford BA. Potentiating effects of cigarette smoking and moderate exercise on the thermic effect of a meal. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 1992;16(5):341-7.

79. Stamford BA, Matter S, Fell RD, Papanek P. Effects of smoking cessation on weight gain, metabolic rate, caloric consumption, and blood lipids. *The American journal of clinical nutrition* 1986;43(4):486-94.
80. Schoeller DA, van Santen E. Measurement of energy expenditure in humans by doubly labeled water method. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 1982;53(4):955-9.
81. Moffatt RJ, Owens SG. Cessation from cigarette smoking: changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolism: clinical and experimental* 1991;40(5):465-70.
82. Chen H, Saad S, Sandow SL, Bertrand PP. Cigarette smoking and brain regulation of energy homeostasis. *Frontiers in pharmacology* 2012;3:147. doi: 10.3389/fphar.2012.00147.
83. Blaha V, Yang ZJ, Meguid M, Chai JK, Zadak Z. Systemic nicotine administration suppresses food intake via reduced meal sizes in both male and female rats. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 1998;41(4):167-73.
84. Miyata G, Meguid MM, Varma M, Fetisov SO, Kim HJ. Nicotine alters the usual reciprocity between meal size and meal number in female rat. *Physiol Behav* 2001;74(1-2):169-76.
85. Bellinger L, Cepeda-Benito A, Wellman PJ. Meal patterns in male rats during and after intermittent nicotine administration. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2003;74(2):495-504.
86. Bellinger LL, Wellman PJ, Cepeda-Benito A, et al. Meal patterns in female rats during and after intermittent nicotine administration. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2005;80(3):437-44. doi: 10.1016/j.pbb.2004.12.010.
87. Grebenstein PE, Thompson IE, Rowland NE. The effects of extended intravenous nicotine administration on body weight and meal patterns in male Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology* 2013;228(3):359-66. doi: 10.1007/s00213-013-3043-7.
88. Winders SE, Grunberg NE. Effects of nicotine on body weight, food consumption and body composition in male rats. *Life sciences* 1990;46(21):1523-30.
89. Grunberg NE, Winders SE, Popp KA. Sex differences in nicotine's effects on consummatory behavior and body weight in rats. *Psychopharmacology* 1987;91(2):221-5.
90. Levin ED, Morgan MM, Galvez C, Ellison GD. Chronic nicotine and withdrawal effects on body weight and food and water consumption in female rats. *Physiol Behav* 1987;39(4):441-4.

91. Bishop C, Parker GC, Coscina DV. Nicotine and its withdrawal alter feeding induced by paraventricular hypothalamic injections of neuropeptide Y in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology* 2002;162(3):265-72. doi: 10.1007/s00213-002-1101-7.
92. Mangubat M, Lutfy K, Lee ML, et al. Effect of nicotine on body composition in mice. *The Journal of endocrinology* 2012;212(3):317-26. doi: 10.1530/JOE-11-0350.
93. Wager-Srdar SA, Levine AS, Morley JE, Hoidal JR, Niewoehner DE. Effects of cigarette smoke and nicotine on feeding and energy. *Physiol Behav* 1984;32(3):389-95.
94. Li MD, Kane JK, Parker SL, McAllen K, Matta SG, Sharp BM. Nicotine administration enhances NPY expression in the rat hypothalamus. *Brain research* 2000;867(1-2):157-64.
95. Donny EC, Caggiula AR, Weaver MT, Levin ME, Sved AF. The reinforcement-enhancing effects of nicotine: implications for the relationship between smoking, eating and weight. *Physiol Behav* 2011;104(1):143-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.04.043.
96. Perkins KA. Effects of tobacco smoking on caloric intake. *British journal of addiction* 1992;87(2):193-205.
97. Perkins KA, Epstein LH, Stiller RL, et al. Acute effects of nicotine on hunger and caloric intake in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology* 1991;103(1):103-9.
98. Perkins KA, Epstein LH, Sexton JE, Solberg-Kassel R, Stiller RL, Jacob RG. Effects of nicotine on hunger and eating in male and female smokers. *Psychopharmacology* 1992;106(1):53-9.
99. Grunberg NE. The effects of nicotine and cigarette smoking on food consumption and taste preferences. *Addictive behaviors* 1982;7(4):317-31.
100. Perkins KA, Sexton JE, DiMarco A, Fonte C. Acute effects of tobacco smoking on hunger and eating in male and female smokers. *Appetite* 1994;22(2):149-58. doi: 10.1006/appe.1994.1014.
101. Klesges RC, Eck LH, Clark EM, Meyers AW, Hanson CL. The effects of smoking cessation and gender on dietary intake, physical activity, and weight gain. *International Journal of Eating Disorders* 1990;9(4):435-45. doi: 10.1002/1098-108x(199007)9:4<435::aid-eat2260090410>3.0.co;2-8.
102. Leischow SJ, Stitzer ML. Effects of smoking cessation on caloric intake and weight gain in an inpatient unit. *Psychopharmacology* 1991;104(4):522-6.
103. Perkins KA, Epstein LH, Pastor S. Changes in energy balance following smoking cessation and resumption of smoking in women. *Journal of consulting and clinical psychology* 1990;58(1):121-5.
104. Hatsukami D, LaBounty L, Hughes J, Laine D. Effects of tobacco abstinence on food intake among cigarette smokers. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 1993;12(6):499-502.

105. Kos J, Hasenfratz M, Battig K. Effects of a 2-day abstinence from smoking on dietary, cognitive, subjective, and physiologic parameters among younger and older female smokers. *Physiol Behav* 1997;61(5):671-8.
106. Rodin J. Weight change following smoking cessation: the role of food intake and exercise. *Addictive behaviors* 1987;12(4):303-17.
107. Hall SM, McGee R, Tunstall C, Duffy J, Benowitz N. Changes in food intake and activity after quitting smoking. *Journal of consulting and clinical psychology* 1989;57(1):81-6.
108. Hughes JR, Hatsukami DK. Effects of three doses of transdermal nicotine on post-cessation eating, hunger and weight. *Journal of substance abuse* 1997;9:151-9.
109. Thompson RL, Pyke SD, Scott EA, Thompson SG, Wood DA. Dietary change after smoking cessation: a prospective study. *The British journal of nutrition* 1995;74(1):27-38.
110. Allen AM, Kleppinger A, Lando H, Oncken C. Effect of nicotine patch on energy intake and weight gain in postmenopausal women during smoking cessation. *Eating behaviors* 2013;14(4):420-3. doi: 10.1016/j.eatbeh.2013.07.007.
111. Perkins KA, Epstein LH, Fonte C, Mitchell SL, Grobe JE. Gender, dietary restraint, and smoking's influence on hunger and the reinforcing value of food. *Physiol Behav* 1995;57(4):675-80.
112. Gregersen NT, Moller BK, Raben A, et al. Determinants of appetite ratings: the role of age, gender, BMI, physical activity, smoking habits, and diet/weight concern. *Food & nutrition research* 2011;55. doi: 10.3402/fnr.v55i0.7028.
113. Chen H, Vlahos R, Bozinovski S, Jones J, Anderson GP, Morris MJ. Effect of short-term cigarette smoke exposure on body weight, appetite and brain neuropeptide Y in mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2005;30(4):713-9. doi: 10.1038/sj.npp.1300597.
114. de Castro JM, Taylor T. Smoking status relationships with the food and fluid intakes of free-living humans. *Nutrition* 2008;24(2):109-19. doi: 10.1016/j.nut.2007.10.005.
115. Jessen A, Buemann B, Toubro S, Skovgaard IM, Astrup A. The appetite-suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes, obesity & metabolism* 2005;7(4):327-33. doi: 10.1111/j.1463-1326.2004.00389.x.
116. Cousino Klein L, Corwin EJ, Ceballos RM. Leptin, hunger, and body weight: Influence of gender, tobacco smoking, and smoking abstinence. *Addictive behaviors* 2004;29(5):921-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.02.023>.
117. Lee H, Joe KH, Kim W, et al. Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. *Neuroscience letters* 2006;409(1):47-51. doi: 10.1016/j.neulet.2006.09.013.

118. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *The Journal of endocrinology* 2014;221(1):T1-16. doi: 10.1530/JOE-13-0414.
119. Steinberg GR, Kemp BE. Adiponectin: starving for attention. *Cell metabolism* 2007;6(1):3-4. doi: 10.1016/j.cmet.2007.06.008.
120. Gonseth S, Locatelli I, Bize R, et al. Leptin and smoking cessation: secondary analyses of a randomized controlled trial assessing physical activity as an aid for smoking cessation. *BMC Public Health* 2014;14:911. doi: 10.1186/1471-2458-14-911.
121. Koopmann A, Bez J, Lemenager T, et al. Effects of Cigarette Smoking on Plasma Concentration of the Appetite-Regulating Peptide Ghrelin. *Annals of nutrition & metabolism* 2015;66(2-3):155-61. doi: 10.1159/000381834.
122. Chen H, Hansen MJ, Jones JE, et al. Cigarette smoke exposure reprograms the hypothalamic neuropeptide Y axis to promote weight loss. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;173(11):1248-54. doi: 10.1164/rccm.200506-977OC.
123. Chen H, Hansen MJ, Jones JE, et al. Regulation of hypothalamic NPY by diet and smoking. *Peptides* 2007;28(2):384-9. doi: 10.1016/j.peptides.2006.07.034.
124. al'Absi M, Lemieux A, Nakajima M. Peptide YY and ghrelin predict craving and risk for relapse in abstinent smokers. *Psychoneuroendocrinology* 2014;49(0):253-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.018>.
125. Pilhatsch M, Scheuing H, Kroemer N, et al. Nicotine administration in healthy non-smokers reduces appetite but does not alter plasma ghrelin. *Human psychopharmacology* 2014;29(4):384-7. doi: 10.1002/hup.2405.
126. Mutschler J, Graf N, Spanaus KS, et al. Circulating ghrelin levels are not associated with craving and withdrawal symptoms in acute nicotine withdrawal. *Psychiatria Danubina* 2012;24(2):229-30.
127. Kokkinos A, Tentolouris N, Kyriakaki E, et al. Differentiation in the short- and long-term effects of smoking on plasma total ghrelin concentrations between male nonsmokers and habitual smokers. *Metabolism: clinical and experimental* 2007;56(4):523-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2006.11.012>.
128. Kaabi YA, Khalifa MA. Acute one-cigarette smoking decreases ghrelin hormone in saliva: a pilot study. *International journal of endocrinology* 2014;2014:575671. doi: 10.1155/2014/575671.
129. Bouros D, Tzouveleakis A, Anevlavis S, et al. Smoking acutely increases plasma ghrelin concentrations. *Clinical chemistry* 2006;52(4):777-8. doi: 10.1373/clinchem.2005.065243.

130. Ypsilantis P, Politou M, Anagnostopoulos C, et al. Effects of cigarette smoke exposure and its cessation on body weight, food intake and circulating leptin, and ghrelin levels in the rat. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2013;15(1):206-12. doi: 10.1093/ntr/nts113.
131. Tomoda K, Kubo K, Nishii Y, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H. Changes of ghrelin and leptin levels in plasma by cigarette smoke in rats. *The Journal of toxicological sciences* 2012;37(1):131-8.
132. Pidoplichko VI, DeBiasi M, Williams JT, Dani JA. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons. *Nature* 1997;390(6658):401-4. doi: 10.1038/37120.
133. Won WY, Lee CU, Chae JH, Kim JJ, Lee C, Kim DJ. Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation. *Psychiatry investigation* 2014;11(2):173-8. doi: 10.4306/pi.2014.11.2.173.
134. Fagerberg B, Hulthen LM, Hulthe J. Plasma ghrelin, body fat, insulin resistance, and smoking in clinically healthy men: the atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism: clinical and experimental* 2003;52(11):1460-3.
135. Poykko SM, Kellokoski E, Ukkola O, et al. Plasma ghrelin concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in males. *Journal of internal medicine* 2006;260(1):43-52. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01661.x.
136. Kukuvtis A, Froudarakis M, Tryfon S, et al. Acute effect of smoking on plasma Obestatin levels. *Tobacco induced diseases* 2010;8(1):2. doi: 10.1186/1617-9625-8-2.
137. Beberashvili I, Sinuani I, Azar A, et al. Low serum concentration of obestatin as a predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *BioMed research international* 2013;2013:796586. doi: 10.1155/2013/796586.
138. Beasley JM, Ange BA, Anderson CA, Miller Iii ER, Holbrook JT, Appel LJ. Characteristics associated with fasting appetite hormones (obestatin, ghrelin, and leptin). *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(2):349-54. doi: 10.1038/oby.2008.551.
139. Schloegl H, Percik R, Horstmann A, Villringer A, Stumvoll M. Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011;27(2):104-12. doi: 10.1002/dmrr.1154.
140. Stetler RA, Cao G, Gao Y, et al. Hsp27 protects against ischemic brain injury via attenuation of a novel stress-response cascade upstream of mitochondrial cell death signaling. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008;28(49):13038-55. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4407-08.2008.
141. Hussain T, Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Draz HM, Abd Al-Rahman SH, Yakout SM. Plasma neuropeptide Y levels relate cigarette smoking and smoking cessation to body

- weight regulation. *Regulatory peptides* 2012;176(1-3):22-7. doi: 10.1016/j.regpep.2012.02.005.
142. Nakhate KT, Dandekar MP, Kokare DM, Subhedar NK. Involvement of neuropeptide Y Y(1) receptors in the acute, chronic and withdrawal effects of nicotine on feeding and body weight in rats. *European journal of pharmacology* 2009;609(1-3):78-87. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.03.008.
 143. Frankish HM, Dryden S, Wang Q, Bing C, MacFarlane IA, Williams G. Nicotine administration reduces neuropeptide Y and neuropeptide Y mRNA concentrations in the rat hypothalamus: NPY may mediate nicotine's effects on energy balance. *Brain research* 1995;694(1-2):139-46.
 144. Jang MH, Shin MC, Kim KH, et al. Nicotine administration decreases neuropeptide Y expression and increases leptin receptor expression in the hypothalamus of food-deprived rats. *Brain research* 2003;964(2):311-5.
 145. Bokarewa MI, Erlandsson MC, Bjersing J, Dehlin M, Mannerkorpi K. Smoking is Associated with Reduced Leptin and Neuropeptide Y Levels and Higher Pain Experience in Patients with Fibromyalgia. *Mediators Inflamm* 2014;2014:627041. doi: 10.1155/2014/627041.
 146. Rudehill A, Franco-Cereceda A, Hemsén A, Stensdotter M, Pernow J, Lundberg JM. Cigarette smoke-induced elevation of plasma neuropeptide Y levels in man. *Clin Physiol* 1989;9(3):243-8.
 147. Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88(2):562-71.
 148. Fornari A, Pedrazzi P, Lippi G, Picciotto MR, Zoli M, Zini I. Nicotine withdrawal increases body weight, neuropeptide Y and Agouti-related protein expression in the hypothalamus and decreases uncoupling protein-3 expression in the brown adipose tissue in high-fat fed mice. *Neuroscience letters* 2007;411(1):72-6. doi: 10.1016/j.neulet.2006.10.014.
 149. Comings DE, Wu S, Gonzalez N, et al. Cholecystokinin (CCK) gene as a possible risk factor for smoking: a replication in two independent samples. *Molecular genetics and metabolism* 2001;73(4):349-53. doi: 10.1006/mgme.2001.3208.
 150. Chowdhury P, Hosotani R, Rayford PL. Weight loss and altered circulating GI peptide levels of rats exposed chronically to nicotine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1989;33(3):591-4. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(89\)90393-6](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(89)90393-6).

151. Chowdhury P, Ami M, Hosotani R, Rayford PL. Meal-stimulated exocrine pancreatic secretion and release of GI peptides in normal and nicotine-treated rats. *Regulatory peptides* 1991;33(1):11-20.
152. Hilawe EH, Yatsuya H, Li Y, et al. Smoking and Diabetes: Is the Association Mediated by Adiponectin, Leptin, or C-reactive Protein? *Journal of Epidemiology* 2015;25(2):99-109. doi: 10.2188/jea.JE20140055.
153. Takefuji S, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women. *Preventive medicine* 2007;45(6):471-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2007.07.001>.
154. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension* 2005;45(6):1094-100. doi: 10.1161/01.HYP.0000169444.05588.4c.
155. Sull JW, Kim HJ, Yun JE, Park EJ, Kim G, Jee SH. Serum Adiponectin Is Associated with Smoking Status in Healthy Korean Men. *Endocr J* 2009;56(1):73-8. doi: 10.1507/endocrj.K08E-231.
156. Kotani K, Hazama A, Hagimoto A, et al. Adiponectin and smoking status: a systematic review. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2012;19(9):787-94.
157. Abbasi F, Farin HM, Lamendola C, et al. The relationship between plasma adiponectin concentration and insulin resistance is altered in smokers. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(12):5002-7. doi: 10.1210/jc.2006-0419.
158. Tsai J-S, Guo F-R, Chen S-C, et al. Smokers show reduced circulating adiponectin levels and adiponectin mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells. *Atherosclerosis* 2011;218(1):168-73. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.025>.
159. Sull JW, Kim HJ, Yun JE, Park EJ, Kim G, Jee SH. Serum adiponectin is associated with smoking status in healthy Korean men. *Endocrine journal* 2009;56(1):73-8.
160. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, et al. Smoking status is associated with serum high molecular adiponectin levels in community-dwelling Japanese men. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2010;17(4):423-30.
161. Thamer C, Stefan N, Stumvoll M, Haring H, Fritsche A. Reduced adiponectin serum levels in smokers. *Atherosclerosis* 2005;179(2):421-2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.039.
162. Otsuka F, Kojima S, Maruyoshi H, et al. Smoking cessation is associated with increased plasma adiponectin levels in men. *Journal of cardiology* 2009;53(2):219-25. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.11.004.

163. Efsthathiou SP, Skeva, II, Dimas C, et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis* 2009;205(2):632-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.022.
164. Bergman BC, Perreault L, Hunerdosse D, et al. Novel and reversible mechanisms of smoking-induced insulin resistance in humans. *Diabetes* 2012;61(12):3156-66. doi: 10.2337/db12-0418.
165. Li W, Hui R. Cigarette smoking induces insulin resistance: Partly via ASP–C5L2 pathway? *Bioscience Hypotheses* 2009;2(4):267-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bihy.2009.04.008>.
166. Haj Mouhamed D, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Gaha L, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on insulin resistance risk. *Annales de cardiologie et d'angiologie* 2015. doi: 10.1016/j.ancard.2014.12.001.
167. Seet RC, Loke WM, Khoo CM, et al. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. *Atherosclerosis* 2012;224(1):195-200. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.060.
168. Gupta V, Tiwari S, Agarwal CG, Shukla P, Chandra H, Sharma P. "Effect of short-term cigarette smoking on insulin resistance and lipid profile in asymptomatic adults". *Indian journal of physiology and pharmacology* 2006;50(3):285-90.
169. Soulimane S, Simon D, Herman WH, et al. HbA1c, fasting and 2 h plasma glucose in current, ex- and never-smokers: a meta-analysis. *Diabetologia* 2014;57(1):30-9. doi: 10.1007/s00125-013-3058-y.
170. Wang C, Wang Y, Wu J, et al. Current Smoking Dose-Dependently Associated with Decreased beta-Cell Function in Chinese Men without Diabetes. *Journal of diabetes research* 2015;2015:841768. doi: 10.1155/2015/841768.
171. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *European journal of clinical investigation* 1997;27(5):450-6.
172. Nilsson P, Lundgren H, Soderstrom M, Fagerstrom KO, Nilsson-Ehle P. Effects of smoking cessation on insulin and cardiovascular risk factors--a controlled study of 4 months' duration. *Journal of internal medicine* 1996;240(4):189-94.
173. Frati AC, Iniestra F, Ariza CR. Acute effect of cigarette smoking on glucose tolerance and other cardiovascular risk factors. *Diabetes care* 1996;19(2):112-8.
174. Reseland JE, Mundal HH, Hollung K, et al. Cigarette smoking may reduce plasma leptin concentration via catecholamines. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids 2005;73(1):43-9. doi: 10.1016/j.plefa.2005.04.006.

175. Perkins KA, Fonte C. Effects of smoking status and smoking cessation on leptin levels. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2002;4(4):459-66. doi: 10.1080/1462220021000018434.
176. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;967:379-88.
177. Koopmann A, Dinter C, Grosshans M, et al. Psychological and hormonal features of smokers at risk to gain weight after smoking cessation--results of a multicenter study. *Hormones and behavior* 2011;60(1):58-64. doi: 10.1016/j.yhbeh.2011.02.013.
178. Larsson H, Ahren B. Smoking habits and circulating leptin in postmenopausal non-obese women. *Diabetes, obesity & metabolism* 1999;1(1):57-9.
179. Yoshinari M, Wakisaka M, Fujishima M. Serum leptin levels in smokers with type 2 diabetes. *Diabetes care* 1998;21(4):516-7.
180. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, Tzonou A, Trichopoulou A, Mantzoros CS. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1998;76(1):25-8.
181. Eliasson B, Smith U. Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *European journal of clinical investigation* 1999;29(2):145-52.
182. Nicklas BJ, Tomoyasu N, Muir J, Goldberg AP. Effects of cigarette smoking and its cessation on body weight and plasma leptin levels. *Metabolism: clinical and experimental* 1999;48(6):804-8.
183. Wei M, Stern MP, Haffner SM. Serum leptin levels in Mexican Americans and non-Hispanic whites: association with body mass index and cigarette smoking. *Annals of epidemiology* 1997;7(2):81-6.
184. Hodge AM, Westerman RA, de Courten MP, Collier GR, Zimmet PZ, Alberti KG. Is leptin sensitivity the link between smoking cessation and weight gain? *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 1997;21(1):50-3.
185. Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, et al. Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: The Miami Community Health Study. *Annals of epidemiology* 1999;9(2):108-13.
186. Mantzoros CS, Liolios AD, Tritos NA, et al. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. *Obesity research* 1998;6(3):179-86.
187. Koc B, Bulucu F, Karadurmus N, Sahin M. Lower leptin levels in young non-obese male smokers than non-smokers. *Upsala journal of medical sciences* 2009;114(3):165-9. doi: 10.1080/03009730902761631.

188. Targher G, Zenari L, Faccini G, Falezza G, Muggeo M, Zoppini G. Serum leptin concentrations in young smokers with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2001;24(4):793.
189. Potretzke S, Nakajima M, Cragin T, al'Absi M. Changes in circulating leptin levels during acute stress and associations with craving in abstinent smokers: a preliminary investigation. *Psychoneuroendocrinology* 2014;47:232-40. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.05.008.
190. Oeser A, Goffaux J, Snead W, Carlson MG. Plasma leptin concentrations and lipid profiles during nicotine abstinence. *The American journal of the medical sciences* 1999;318(3):152-7.
191. Lemieux A, Nakajima M, Hatsukami DK, Allen S, al'Absi M. Changes in circulating leptin levels during the initial stage of cessation are associated with smoking relapse. *Psychopharmacology* 2015;232(18):3355-61. doi: 10.1007/s00213-015-3989-8.
192. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(22):2654-64. doi: 10.1001/jama.298.22.2654.
193. Schloegl W, Klein A, Furst R, et al. Residual transglutaminase in collagen - effects, detection, quantification, and removal. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV* 2012;80(2):282-8. doi: 10.1016/j.ejpb.2011.10.018.
194. Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacology & therapeutics* 2009;124(1):44-56. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.06.005.
195. Brennan IM, Feltrin KL, Nair NS, et al. Effects of the phases of the menstrual cycle on gastric emptying, glycemia, plasma GLP-1 and insulin, and energy intake in healthy lean women. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2009;297(3):G602-10. doi: 10.1152/ajpgi.00051.2009.
196. Zimberg IZ, Damaso A, Del Re M, et al. Short sleep duration and obesity: mechanisms and future perspectives. *Cell biochemistry and function* 2012;30(6):524-9. doi: 10.1002/cbf.2832.
197. Wansink B, van Ittersum K. Portion size me: downsizing our consumption norms. *Journal of the American Dietetic Association* 2007;107(7):1103-6. doi: 10.1016/j.jada.2007.05.019.
198. Piqueras-Fiszman B, Alcaide J, Roura E, Spence C. Is it the plate or is it the food? Assessing the influence of the color (black or white) and shape of the plate on the perception of the food placed on it. *Food Quality and Preference* 2012;24(1):205-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodqual.2011.08.011>.

199. Cox LS, Tiffany ST, Christen AG. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2001;3(1):7-16. doi: 10.1080/14622200020032051.
200. Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000;24(1):38-48.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

Ημερομηνία: _____

Κωδικός Εθελοντή: _____

Δοκιμασία: _____

Χρονική Στιγμή: _____

Σύντομο Ερωτηματολόγιο Επιθυμίας Καπνίσματος

**Παρακαλώ απαντήστε στα παρακάτω ερωτήματα σε μια κλίμακα από 0 (Διαφωνώ
Απόλυτα) έως 100 (Συμφωνώ Απόλυτα)**

1. Έχω την επιθυμία για ένα τσιγάρο τώρα.	_____
2. Τίποτα δε θα ήταν καλύτερο από το να καπνίσω ένα τσιγάρο τώρα.	_____
3. Αν ήταν δυνατό, μάλλον θα κάπνιζα τώρα.	_____
4. Θα μπορούσα να ελέγξω τα πράγματα καλύτερα τώρα, εάν μπορούσα να καπνίσω.	_____
5. Το μόνο που θέλω αυτή τη στιγμή είναι ένα τσιγάρο.	_____
6. Έχω μια παρόρμηση για ένα τσιγάρο.	_____
7. Ένα τσιγάρο θα είχε καλή γεύση τώρα.	_____
8. Θα έκανα σχεδόν τα πάντα για ένα τσιγάρο τώρα.	_____
9. Το κάπνισμα θα με έκανε λιγότερο καταθλιπτικό.	_____
10. Πρόκειται να καπνίσω όσο το δυνατόν συντομότερα.	_____

Ημερομηνία: _____

Κωδικός Εθελοντή: _____

Δοκιμασία: _____

Χρονική Στιγμή: _____

Πως θα αξιολογούσατε τα παρακάτω αισθήματα σχετικά με το φαγητό;

Αίσθημα πείνας;



Επιθυμία για φαγητό;



Αίσθημα «πληρότητας» («χορτασμένος/η»);

