

Πρωτότυπες εργασίες

Η συντήρηση του αποτελέσματος ολιγοθερμιδικής διαίτας υπό D-φαινφλουραμίνη

Περίληψη

Δ. Δημητρίου
Γ. Κούρτογλου
Σ. Μπακατσέλος
Τ. Διδάγγελος
Δ. Καραμήτσος

Το σωματικό βάρος που χάνεται μετά από δίαιτες αδυνατίσματος συνήθως επανακτάται μετά τη διακοπή τους. Σκοπός της εργασίας ήταν να μελετηθεί η επίδραση της d-φαινφλουραμίνης στη συντήρηση του αποτελέσματος ολιγοθερμιδικής πρωτεϊνικής διαίτας. Το πρωτόκολλο περιλάμβανε 3 μήνες διαίτας 800-900 θερμίδων και άλλα δύο τρίμηνα, διασταυρούμενα, το ένα των οποίων υπό d-φαινφλουραμίνη, με οδηγίες διατήρησης του βάρους. Ξεκίνησαν τη μελέτη 66 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ολοκλήρωσαν τους 9 μήνες παρακολούθησης 21 ασθενείς. Στην πρώτη φάση της μελέτης διέκοψαν 29 ασθενείς. Οκτώ διέκοψαν τη διαίτα ενώ δεν έπαιρναν και 8 ενώ έπαιρναν d-φαινφλουραμίνη, οι 4 λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών. Υπό τη λήψη φαρμάκου παρατηρήθηκε μέση απώλεια βάρους 2,5 Kg ($p = 0,0067$), ενώ χωρίς λήψη φαρμάκου αύξηση 0.5 Kg ($p = NS$). Υπό λήψη φαρμάκου 15 ασθενείς έχασαν και 6 έβαλαν βάρος. Χωρίς φάρμακο, μετά το αρχικό τρίμηνο έχασαν βάρος 7 ασθενείς και 14 έβαλαν ($p = 0,036$). Το 75% των ασθενών βοηθούνται από τη λήψη d-φαινφλουραμίνης. Μετά τη διακοπή του ανορεξιογόνου φαρμάκου τα άτομα έχουν την τάση να αυξήσουν το βάρος τους. Ανεπιθυμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου είχαμε στο 14% των ασθενών. Συμπεραίνουμε ότι η d-φαινφλουραμίνη μπορεί να προσφέρει αισθητή βοήθεια στη συντήρηση του αποτελέσματος διαίτας αδυνατίσματος, καλό είναι όμως να ακολουθείται από προσπάθεια τροποποίησης της διαιτολογικής συμπεριφοράς ώστε το αποτέλεσμα να μην είναι πρόσκαιρο.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι στη μεγάλη τους αναλογία παχύσαρκοι. Από τους ασθενείς που παρακολουθούμε παρατηρήσαμε παχυσαρκία με βάρος $> 20\%$ από το ιδανικό σε ποσοστό 82%¹. Στην αντιμετώπιση του διαβήτη των ασθενών αυτών κύρια θέση έχει διαίτα αδυνατίσματος, με σκοπό την απώλεια μέρους τουλάχιστον από το υπερβάλλον βάρος.

Ωστόσο το σωματικό βάρος που χάνεται με τις διαίτες αδυνατίσματος, συνήθως επανακτάται μετά τη διακοπή τους. Έτσι άσχετα με ποια διαίτα εφαρμόστηκε και έχασε βάρος ένα άτομο, έχει πολλές πιθανότητες να ανακτήσει το βάρος που υπήρχε πριν από την διαίτα ή και περισσότερο². Η d-φαινφλουραμίνη

Διαβητολογικό Κέντρο
Β' Προπ. Παθολογικής
Κλινικής Ιπποκράτειο
Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

είναι ένας αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης στο ΚΝΣ, ο οποίος έχει δοκιμαστεί για την ανορεξιογόνο επίδρασή του στη διάρκεια διαίτας απισχνάνσεως^{3,4}. Σκεφθήκαμε ότι θα ήταν ενδιαφέρον να βλέπαμε αν η d-φαινφλουραμίνη μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση του βάρους, χορηγούμενη μετά το πέρας της διαίτας αδυνατισματος. Η σκέψη μας ήταν ότι, αν το αποτέλεσμα στο βάρος διατηρηθεί μερικούς μήνες, ίσως η περαιτέρω παραμονή στο ίδιο βάρος να είναι πιο εύκολη, παρά αν το παχύσαρκο άτομο παραμένει χωρίς φαρμακευτική βοήθεια και κατά συνέπεια έχει αυξημένη όρεξη, μετά από μία μακρά περίοδο διαιτητικής στέρησης.

Υλικό και μέθοδος

Το πρωτόκολλο της μελέτης (Σχ. 1) περιλάμβανε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση, διάρκειας 3 μηνών, γινόταν διαίτα 800-900 θερμίδων, κυρίως πρωτεϊνική (1 g πρωτεΐνης/Kg σωματικού βάρους) εμπλουτισμένη με κάλιο (KCL retard), ασβέστιο (Megacalcium), βιταμίνες και ιχνοστοιχεία (Geriatric). Η προσθήκη των ανωτέρω στις πρωτεϊνικές ολιγοθερμιδικές διαίτες είναι επιβεβλημένη⁵. Οι υδατάνθρακες ήταν μόνο 40 g/24ωρο. Μετά το αρχικό τρίμηνο τα άτομα έπαιρναν οδηγίες διαίτας συντήρησης για 6 μήνες. Οι θερμίδες που συστήνονταν τότε προέκυπταν από τον τύπο:

Θερμίδες 24ώρου = 25 x Kg ιδανικού βάρους.

Στη δεύτερη αυτή φάση τα άτομα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α (19 άτομα). Θα έπαιρνε d-φαινφλουραμίνη στο δεύτερο τρίμηνο και η ομάδα Β (18 άτομα) θα έπαιρνε το φάρμακο

στο τρίτο τρίμηνο της συνολικής διάρκειας του πρωτοκόλλου. Με τον τρόπο αυτό έγινε σύγκριση της δράσεως της d-φαινφλουραμίνης σε όλα τα άτομα που ολοκλήρωσαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Τα άτομα που πήραν μέρος στη μελέτη ήταν παχύσαρκοι διαβητικοί ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας κάτω των 65 ετών. Αρχικά συμμετείχαν 66 ασθενείς αλλά ολοκλήρωσαν τη μελέτη 21 άτομα. Από τους 66 ασθενείς οι 29 διέκοψαν τη διαίτα ήδη από την πρώτη φάση. Από τους 37, που συνέχισαν, διέκοψαν 16 άτομα. Οκτώ άτομα διέκοψαν υπό d-φαινφλουραμίνη και 8 χωρίς να πάρουν φάρμακο. Έτσι ολοκλήρωσαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη 11 άτομα της ομάδας Α και 10 άτομα της ομάδας Β. Η μέση ηλικία των ατόμων που ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση των 9 μηνών ήταν $55,3 \pm 9,6$ (εύρος 35-65 έτη) και η μέση διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη $7,19 \pm 6,1$ (εύρος 1-23 έτη). Κανένας ασθενής δεν έκανε ινσουλινοθεραπεία στη διάρκεια της μελέτης.

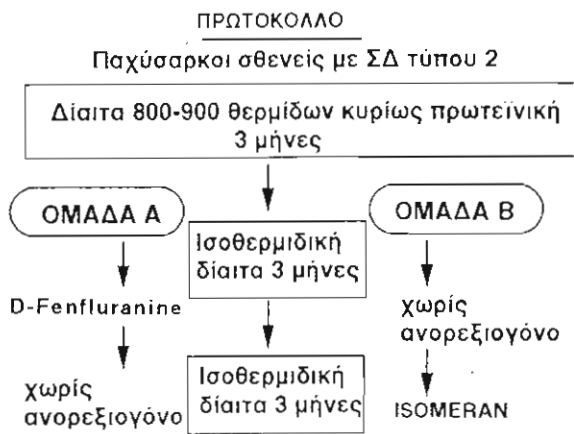
Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test και η μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon.

Αποτελέσματα

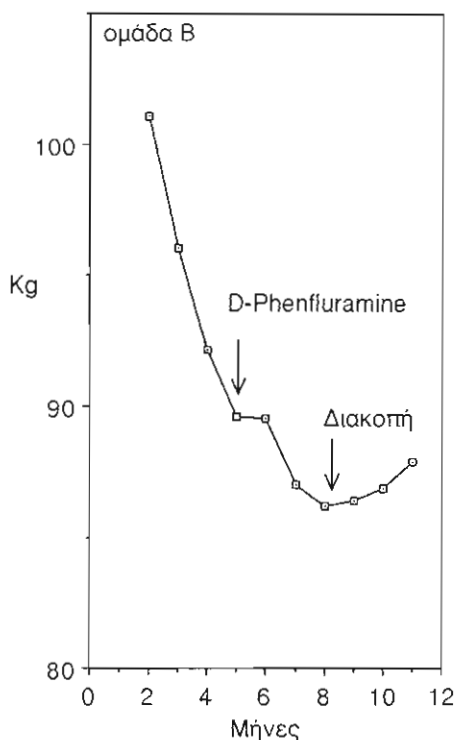
Η πορεία του μέσου βάρους των ατόμων της ομάδας Α και της ομάδας Β φαίνονται στα σχήματα 2 και 3 αντίστοιχα. Στο σχήμα 2 φαίνεται ότι, με τη λήψη d-φαινφλουραμίνης, συνεχίστηκε με καλό ρυθμό η απώλεια βάρους στο 2ο τρίμηνο, ενώ λίγο βάρος ανακτήθηκε με τη διακοπή του φαρμάκου στη διάρκεια του 3ου τριμήνου. Στο σχήμα 3 φαίνεται ότι, με την εισαγωγή διαίτας συντήρησης στο 2ο τρίμηνο, παρατηρήθηκε μικρή απώλεια βάρους η οποία επιτάχθηκε με την προσθήκη της d-φαινφλουραμίνης στο 3ο τρίμηνο.

Αν συνυπολογιστούν τα αποτελέσματα ως προς το βάρος σώματος σε περιόδους που τα άτομα έπαιρναν ή δεν έπαιρναν d-φαινφλουραμίνη προκύπτει ότι κατά τη λήψη φαρμάκου παρατηρήθηκε μέση απώλεια βάρους 2,5 Kg ($p = 0,0067$), ενώ χωρίς λήψη φαρμάκου αύξηση 0,5 Kg ($p = NS$). Υπό λήψη φαρμάκου έχασαν βάρος 15 ασθενείς ενώ 6 έβαλαν βάρος. Χωρίς φάρμακο μετά το αρχικό τρίμηνο έχασαν βάρος 7 ασθενείς και 14 έβαλαν βάρος ($\chi^2 = 6,2$ & $p = 0,036$).

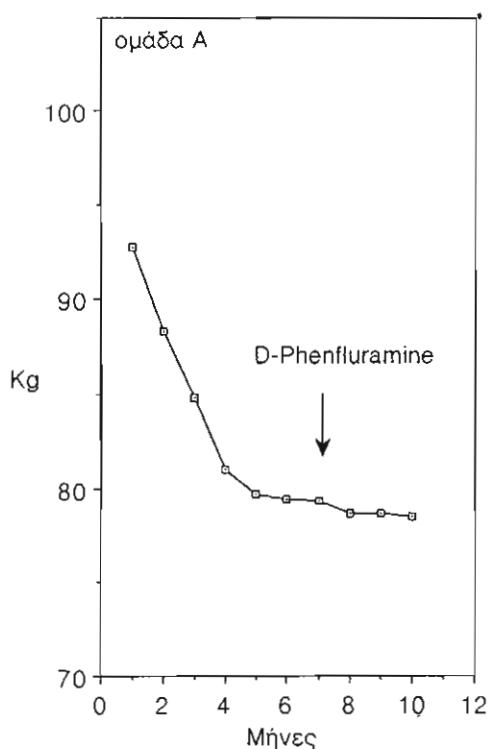
Κατά τη λήψη της d-φαινφλουραμίνης - μεταξύ 29 ατόμων - παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση του πρωτοκόλλου που ακολουθήθηκε.



Σχ. 2. Η πορεία του βάρους των ασθενών της ομάδας Α. Το ανορεξιογόνο D-φαινφλουραμίνη δόθηκε για 3 μήνες στο 2ο τρίμηνο.



Σχ. 3. Η πορεία του βάρους των ασθενών της ομάδας Β. Το ανορεξιογόνο D-φαινφλουραμίνη δόθηκε για 3 μήνες στο 3ο τρίμηνο.

επιδράσεις σε 7 άτομα (27%) και υποχρέωσαν σε διακοπή του φαρμάκου σε 4 άτομα (14%). Ένα άτομο διέκοψε χωρίς να υπάρχουν ανεπιθύμητες επιδράσεις. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις ήταν υπνηλία (2), ξηροστομία (2), καταβολή δυνάμεων (2), μελαγχολία (1), διάρροια (2) και αύξηση τρανσαμινασών (1). Είναι φανερό από τους αριθμούς που εμφανίζονται στις παρενθέσεις ότι μερικοί ασθενείς είχαν περισσότερες από μία ανεπιθύμητη επίδραση.

Συζήτηση

Κύριο εύρημα της μελέτης μας είναι ότι η d-φαινφλουραμίνη βοηθάει στη συντήρηση του αποτελέσματος που επιτυγχάνεται με διαίτα αδυνατίσματος και μάλιστα υπό τη λήψη του φαρμάκου παρατηρείται περαιτέρω απώλεια βάρους στο 75% των ατόμων. Ωστόσο σε 25% των ατόμων παρατηρήθηκε παρά τη λήψη d-φαινφλουραμίνης μικρή αύξηση του βάρους. Τέλος αύξηση του βάρους συνέβη επίσης μετά τη διακοπή της d-φαινφλουραμίνης. Αυτό παρατηρήθηκε στην ομάδα Α, στην οποία μετά τη λήψη d-φαινφλουραμίνης ακολούθησε άλλο ένα τρίμηνο χωρίς το φάρμακο. Παρόμοια ευρήματα μετά τη διακοπή της d-φαινφλουραμίνης αναφέρουν και άλλοι ερευνητές^{6,7} και κάτι τέτοιο συμβαίνει σε όλες τις δίαιτες αδυνατίσματος. Ωστόσο στις έρευνες αυτές η d-φαινφλουραμίνη είχε χορηγηθεί για μεγάλο διάστημα (1-3 χρόνια) και η προσαρμογή του βασικού μεταβολικού ρυθμού προς τα κάτω, στις πολύ μακροχρόνιες δίαιτες, είναι δεδομένη.

Από την επισκόπηση των σχημάτων 2 και 3 είναι φανερό ότι στη 2η φάση, που ακολουθεί τη διακοπή της διαίτας αδυνατίσματος, οι περισσότεροι ασθενείς εξακολουθούν να χάνουν λίγο βάρος. Αυτό συμβαίνει διότι αφενός μεν εξακολουθεί η παρακολούθηση των ασθενών και κατά συνέπεια γνωρίζουν ότι θα ελεγχθούν, αφετέρου γιατί, ίσως από κεκτημένη ταχύτητα και δική τους επιθυμία, εξακολουθούν να κάνουν τη διαίτα πιο αυστηρά από ό,τι τους συστήθηκε. Επιπλέον οι θερμίδες που έπαιρναν στη 2η φάση ήταν κάπως λιγότερες από τις αναγκαίες για την παραμονή στο ίδιο βάρος, δεδομένου ότι χρησιμοποιήσαμε συντελεστή 25 και όχι 30. Αυτή την τακτική επιλέξαμε για να μη βάλουν βάρος οι ασθενείς με την επανασίτιση. Το ότι βάζουν βάρος τα άτομα με τη διακοπή οποιασδήποτε διαίτας αδυνατίσματος οφείλεται, μεταξύ των άλλων, στην πτώ-

ση του βασικού μεταβολικού ρυθμού που παρατηρείται και αποτελεί ουσιαστικά άμυνα του οργανισμού στη μειωμένη πρόσληψη θερμίδων. Στις περιπτώσεις αυτές η τριϊωδοθυρονίνη του πλάσματος παράγεται υπό την ανάστροφο μορφή της, η οποία είναι λιγότερο δραστική⁸. Άλλος λόγος επανάκτησης του αρχικού βάρους είναι ότι το παχύσαρκο άτομο είχε ακατάλληλες διαιτητικές συνήθειες, οι οποίες, εφόσον παραμένουν, είναι μοιραίο να τον οδηγήσουν και πάλι σε υπερβολικό σωματικό βάρος.

Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις κατά τη λήψη d-φαινφλουραμίνης υποχρέωσαν σε διακοπή του φαρμάκου σε ποσοστό 14% που είναι υψηλότερο από το αναφερόμενο σε άλλες μελέτες^{4,7}. Το γεγονός ότι το φάρμακο το έπαιρναν οι ασθενείς μας μετά από τρεις και περισσότερους μήνες αυστηρής διαίτας, ίσως εξηγεί εν μέρει την τάση τους να διακόψουν το φάρμακο καθώς και τη διαίτα. Εξάλλου ίσος αριθμός ατόμων διέκοψε τη διαίτα στη 2η φάση πριν να πάρει το φάρμακο.

Το συμπέρασμα που βγαίνει από τη μελέτη μας είναι ότι ναι μεν η d-φαινφλουραμίνη βοηθάει στη συντήρηση του αποτελέσματος διαίτας αδυνατίσματος, αλλά δεν μονιμοποιεί το αποτέλεσμα. Για τη μονιμοποίηση του αποτελέσματος δύο ενδεχόμενες λύσεις υπάρχουν. Η μία λύση είναι η συνεχής λήψης d-φαινφλουραμίνης, πράγμα που δεν συστήνεται δεδομένου ότι ενδεχομένως ενέχει κάποιους κινδύνους. Η άλλη λύση είναι η προσπάθεια παρέμβασης στη διαιτολογική συμπεριφορά των ατόμων με τη μέθοδο τροποποίησης συμπεριφοράς (behaviour modification). Στη μέθοδο αυτή η επαφή με τον επικεφαλής του προγράμματος στα πλαίσια ομάδας θεραπείας πρέπει να είναι μακροχρόνια^{9,10}.

Summary

Dimitriou D, Kourtoglou G, Bacatselos S, Didangelos T, Karamitsos D. The stabilization of the reduced body weight under d-phenfluramine in type II diabetics. *Hellen Diabetol Chron* 1996; 1: 36-40.

The body weight usually returns to the highest weight of the past after a period of slimming diet. The aim of our study was to examine if d-phenfluramine can prevent the regain of excess body weight after the end of a slimming diet in type 2 obese diabetics. Our protocol included 3 months of protein sparing diet (1 g of protein/

ideal body weight, plus 40 g of carbohydrates, insoluble fibers, potassium, calcium and vitamins as supplement), and other two cross over trimesters, in one of whom the patients were taking d-phenfluramine under a diet of 1200-1400 Kcal. From 66 patients only 21 ones completed the study. During the protein sparing diet 29 patient stopped the diet. Four patients stopped the diet during the treatment with d-phenfluramine because of side effects. Four more patients stopped the diet while were not taking d-phenfluramine. We have seen side effects in 14% of the patients. We observed further weight loss of 2.5 Kg ($p = 0.0067$) under treatment with d-phenfluramine and a rise of body weight of 0.5 kg without treatment. The 75% of patients under d-phenfluramine had further weight loss and 25% had increased their body weight. After the interruption of treatment the patients had the tendency to increase their body weight. The behavior modification is an other choice to keep the body weight stable after a period of slimming diet. The d-phenfluramine may help till the behavior modification becomes effective.

Βιβλιογραφία

1. Karamitsos D, Bacatselos S, Kilintzis V, Skemberis V, Pappageorgiou A. The heredity, obesity and non-insulin dependent diabetes. A study of Greek diabetics. Υπό δημοσίευση στην Αγγλόφωνη έκδοση της Επετηρίδας του Ιατρικού τμήματος ΑΠΘ 1966.
2. Apfelbaum M. The effect of very restricted high protein diets. In Albrink MJ. Obesity. Clinics in Endocrinology and metabolism, London - Philadelphia - Toronto, WS Saunders 1976; 5: 417-430.
3. Guy-Grand B, Apfelbaum M, Crepaldi G, Gries A, Lefebvre P, Turner P. International trial of long-term dexfenfluramine in obesity. *Lancet* 1989; II: 1142-1145.
4. Blundell J. Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends Pharmacol Science* 1991; 12: 147-157.
5. Bistran B, Blackburn G, Stanbury J. Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Willi obesity. *N Engl J Med* 1977; 296: 774-779.
6. Pföhl M, Schack-von Wittenau, Luft D, Renn W, Schmulling RM. Impaired body weight control after weight reduction with dexfenfluramine. In Ditschuneit et al. Obesity in Europe 1993. London - Paris - Rome. J Libbey 1994; 387-390.
7. Mathus - Vliegen EMH, van de Voorde, Kok AMA. Res AMA. Dexfenfluramine in the treatment of severe obesity: a placebo control investigation of the effects on weight loss, cardiovascular risk factors, food intake

- ke and eating behaviour. *J Intern Med* 1992; 232: 119-127.
8. *Vagenakis AG, Burger A, Portnay GL, et al.* Diversion of peripheral thyroxin metabolism from activated to inactivated pathways during complete fasting. *J Clin End Metab* 1975; 41: 191-194.
9. *Jordan HA & LH.* A behavioral approach to the problem of obesity. *Obesity / - Bariatric Medicine* 1975; 4: 58-63.
10. *Caterson ID.* Management strategies for weight control. Eating, exercise and behaviour. *Drugs* 1990; 39 (suppl 3): 20-32.
-