



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών  
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός  
Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

Παχυσαρκία και Alzheimer. Ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Διερεύνηση καινοτόμων εργαλείων και μεθόδων

**Της**

**ΚΑΛΛΙΟΠΗΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ**

**A.M 222321**

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

**Επιβλέπουσα : Καθηγήτρια Βασιλική Κεφαλά**

ΑΘΗΝΑ, 2024



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in  
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-Quality  
Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis**

Obesity and Alzheimer. The role of obesity management by beauticians in the prevention of Alzheimer's disease. Researching innovative tools and methods

**By**

**KALLIOPI PAPAGEORGIU**

**A.M 222321**

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences of the University of West Attica.

**Supervisor: Professor Vasiliki Kefala**

Athens, 2024

Τίτλος εργασίας:

Παχυσαρκία και Alzheimer. Ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Διερεύνηση καινοτόμων εργαλείων και μεθόδων

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/α	ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ΚΕΦΑΛΑ Β.	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΧΑΝΙΩΤΗΣ Δ.	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
	ΤΕΡΤΙΠΗ Ν.	ΛΕΚΤΟΡΑΣ	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη **ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ** του **ΝΙΚΟΛΑΟΥ** με αριθμό μητρώου **222321** φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη - Ποιοτικός έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

\*Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι ..... και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Ο/Η Δηλών/ούσα Παπαγεωργίου Καλλιόπη, Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

\* Ονοματεπώνυμο /Ιδιότητα

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2024 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2024 University of West Attica

All rights reserved

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παχυσαρκία και Alzheimer. Ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Διερεύνηση καινοτόμων εργαλείων και μεθόδων

ΚΑΛΛΙΟΠΗ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Έτος 2024

Η παχυσαρκία είναι μια πολύπλοκη, χρόνια ασθένεια που απασχολεί τη δημόσια υγεία και κατατάσσεται ως η πέμπτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων και συνδέεται με αρκετές ασθένειες, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η οστεοαρθρίτιδα και ο καρκίνος. Το Alzheimer (AD) είναι μία νευροεκφυλιστική νόσος που οδηγεί σε προοδευτική βλάβη των συμπεριφορικών και γνωστικών λειτουργιών και αποτελεί τον πιο κοινό τύπο άνοιας σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Παθοφυσιολογική αιτία στον εγκέφαλο των ασθενών με AD είναι η παρουσία εξωκυττάρων πλακών αδιάλυτου β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (Aβ) και νευροϊνδιακών συμπλεγμάτων (NFT) που περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau (P-tau). Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη AD είναι και η παχυσαρκία μέσω της πρόκλησης φλεγμονής που προκαλεί στον εγκέφαλο. Ιδιαίτερη έμφαση γίνεται και στην σηματοδότηση της λεπτίνης που εκτελεί νευροπροστατευτικές λειτουργίες. Κατά συνέπεια είναι πολύ σημαντικός ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη του Alzheimer μέσω ελάχιστα επεμβατικών θεραπειών που διασπούν επιλεκτικά τα λιποκύτταρα.

Λέξεις κλειδιά: Παχυσαρκία, Alzheimer, Αισθητική παρέμβαση, Πρόληψη Alzheimer

## **ABSTRACT**

Obesity and Alzheimer. The role of obesity management by beauticians in the prevention of Alzheimer's disease.  
Researching innovative tools and methods

**KALLIOPI PAPAGEORGIOU**

Department of Biomedical Sciences  
University of West Attica, 2024

Obesity is a complex, chronic disease of public health concern and ranks as the fifth leading cause of death worldwide. It is the result of many factors and is associated with several diseases, such as diabetes, hypertension, cardiovascular disease, osteoarthritis and cancer. Alzheimer (AD) is a neurodegenerative disease that leads to progressive impairment of behavioral and cognitive functions and is the most common type of dementia in people aged 65 years and older. A pathophysiological cause in the brain of AD patients is the presence of extracellular plaques of insoluble  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ) and neurofibrillary tangles (NFTs) containing hyperphosphorylated tau protein (P-tau). Among the risk factors for developing AD is obesity through the inflammation it causes in the brain. Special emphasis is also placed on leptin signaling which performs neuroprotective functions. Consequently, the role of obesity management by beauticians in the prevention of Alzheimer's disease through minimally invasive treatments that selectively break down fat cells is very important.

**Keywords:** Obesity, Alzheimer's, Aesthetic intervention, Alzheimer's prevention

# Βιβλιογραφικό CV

## ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΚΑΛΛΙΟΠΗ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος: Παχυσαρκία και Alzheimer. ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη εμφάνισης της νόσου Alzheimer. Διερεύνηση καινοτόμων εργαλείων και μεθόδων

Επιστημονικό Πεδίο: Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία

Βιογραφικά Στοιχεία: Απόφοιτη Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας

Προσωπικά Στοιχεία:

Εκπαίδευση: Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον ΙΟΥΝΙΟ, 2024 .

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑΣ: Καθηγήτρια Βασιλική Κεφαλά



## Περιεχόμενα

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	6
ABSTRACT .....	7
Βιβλιογραφικό CV .....	8
1. Εισαγωγή.....	12
2. Παχυσαρκία .....	12
2.1 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας .....	13
2.2.Αίτια της παχυσαρκίας.....	13
2.2.1 Διατροφή και φυσική δραστηριότητα.....	13
2.2.2 Γενετικοί παράγοντες.....	14
2.2.3 Εντερικό μικροβίωμα.....	14
2.2.4 Άλλοι παράγοντες .....	15
2.3 Επίδραση της παχυσαρκίας στην υγεία .....	15
2.3.1 Καρδιαγγειακές παθήσεις .....	15
2.3.2 Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος.....	15
2.3.3 Παθήσεις του πεπτικού συστήματος .....	16
2.3.4 Παθήσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα.....	16
2.3.5 Παθήσεις στο ενδοκρινικό σύστημα.....	17
2.3.6 Δερματικές παθήσεις.....	17
2.3.7 Μυοσκελετικές παθήσεις .....	17
2.3.8 Ψυχικές παθήσεις .....	17
2.3.9 Καρκίνος .....	18
2.4 Θεραπεία της παχυσαρκίας.....	18
2.4.1 Δίαιτα .....	18

2.4.2	Συμπλήρωμα προβιοτικών/πρεβιοτικών .....	19
2.4.3	Άσκηση.....	20
2.4.4	Φαρμακευτική θεραπεία .....	20
2.4.5	Ενδογαστρικό μπαλόνη.....	21
2.4.6	Βαριατρική χειρουργική .....	21
2.4.6.1	Λαπαροσκοπική ρυθμιζόμενη γαστρική ζώνη.....	21
2.4.6.2	Γαστρική παράκαμψη (Bypass) Roux-en-Y .....	21
2.4.6.3	Γαστρικό μανίκι .....	22
2.4.6.4	Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη.....	22
3.	Νόσος Alzheimer(AD).....	23
3.1	Ορισμός της νόσου Alzheimer(AD) .....	23
3.2	Επιδημιολογία της νόσου AD .....	23
3.3	Τα στάδια της νόσου AD .....	24
3.4	Διάγνωση της νόσου .....	24
3.5	Παράγοντες κινδύνου για τη νόσο AD .....	25
3.5.1	Γήρανση .....	25
3.5.2	Γενετική .....	25
3.5.2.1	Πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP) .....	25
3.5.2.2	Presenilin-1 (PSEN-1) και Presenilin-2 (PSEN-2) .....	26
3.5.2.3	Απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) .....	26
3.5.3	Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	26
3.5.4	Καρδιαγγειακές παθήσεις (CVDs).....	28
3.6	Συμπτωματική Θεραπεία της AD .....	28
3.6.1	Αναστολείς χολινεστεράσης .....	28
3.6.2	Ανταγωνιστές NMDA.....	29
4.	Παχυσαρκία και Alzheimer .....	29
4.1	Λεπτίνη .....	30

4.2 Αντίσταση στη λεπτίνη: Εμπλεκόμενοι μηχανισμοί.....	31
5. Σχέση διατροφής στην πρόληψη της AD.....	32
5.1 Αντιοξειδωτικά .....	33
5.1.1 Βιταμίνη Α και β-καροτίνη .....	33
5.1.2 Βιταμίνη Ε.....	33
5.1.3 Πολυφαινόλες .....	33
5.1.4 Βιταμίνες Β (φολικό οξύ, βιταμίνη Β6 και βιταμίνη Β12) .....	34
6. Ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη του Alzheimer: καινοτόμα εργαλεία και μέθοδοι.....	34
6.1 HIFU (High Intensity Focused Ultrasound).....	34
6.2 Κρυολιπόλυση (Cryolipolysis).....	37
6.2.1 Κρυολιπόλυση αντίθεσης.....	38
6.3 Ραδιοσυχνότητες (RF) .....	40
6.4 Low level laser therapy (LLLT).....	42
6.4.1 Μη επεμβατικό - Diode Laser (1060nm) .....	44
6.5 Μεσοθεραπεία (MESOTHERAPY) .....	46
6.5.1 Ενέσιμη Μεσοθεραπεία .....	46
6.5.2 Μη ενέσιμη μεσοθεραπεία .....	50
6.6 HIFEM ( High- Intensity Focused Electromagnetic Technology).....	51
6.7 Κρουστικός Υπέρηχος ή Shock Wave (ESWT) .....	54
Συμπεράσματα .....	56
Βιβλιογραφία .....	58

## 1. Εισαγωγή

Η παχυσαρκία έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες, φθάνοντας σε επίπεδα πανδημίας. Είναι μια σύνθετη πάθηση που οδηγεί στην πρόκληση αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία του ανθρώπου. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνεται η νόσος του Αλτσχάμερ που οδηγεί σε προοδευτική εξασθένιση των συμπεριφορικών και γνωστικών λειτουργιών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα αναλυθεί η συσχέτιση της παχυσαρκίας με την νόσο του Αλτσχάμερ, καθώς και καινοτόμα εργαλεία και μέθοδοι που αξιοποιούν οι αισθητικοί για την διαχείριση της.

## 2. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μια πολύπλοκη, χρόνια ασθένεια με πολλές αιτίες που οδηγούν σε υπερβολικό σωματικό λίπος (1). Σύμφωνα με τον World Health Organization WHO (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία ορίζονται ως η μη φυσιολογική ή υπερβολική συσσώρευση λίπους που παρουσιάζει κίνδυνο για την υγεία και εξαιτίας της ανησυχητικής αύξησης του επιπολασμού, την ανακήρυξε ως «παγκόσμια επιδημία» (2). Ο Δείκτης μάζας σώματος (BMI) αποτελεί ένδειξη για τον υπολογισμό του βαθμού παχυσαρκίας ενός ατόμου. Είναι μια μέτρηση του σωματικού λίπους με βάση το ύψος και το βάρος που ισχύει για άνδρες και γυναίκες.

Υπολογίζεται πολύ εύκολα από τον τύπο:

$$\text{B.M.I} = \text{βάρος} / \text{ύψος}^2$$

Είναι ένας απλός δείκτης που ταξινομεί τους ενήλικες σε λιποβαρείς, υπέρβαρους ή παχύσαρκους.

Υπάρχουν τρεις γενικές κατηγορίες παχυσαρκίας σύμφωνα με τον BMI:

- Παχυσαρκία κατηγορίας I: ΔΜΣ 30 έως <35 kg/m<sup>2</sup>.
- Παχυσαρκία κατηγορίας II: ΔΜΣ 35 έως <40 kg/m<sup>2</sup>.
- Παχυσαρκία κατηγορίας III: ΔΜΣ ≥40 kg/m<sup>2</sup> (3).

## 2.1 Επιδημιολογία της παχυσαρκίας

Σύμφωνα με τον WHO, υπάρχουν περίπου 2 δισεκατομμύρια ενήλικες που είναι υπέρβαροι, ενώ 650 εκατομμύρια είναι παχύσαρκοι. Εάν δεν υπάρξει μείωση αυτών των ποσοστών αναμένεται ότι 2,7 δισεκατομμύρια ενήλικες θα είναι υπέρβαροι και πάνω από 1 δισεκατομμύριο θα είναι παχύσαρκοι μέχρι το 2025 (4). Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί από 4,6% το 1980 σε 14,0% έως το 2019. Το ήμισυ αυτής της αύξησης σημειώθηκε σε 22 χρόνια μεταξύ 1980 και 2002 και το άλλο μισό σημειώθηκε στα 17 χρόνια μεταξύ 2002 και 2019. Η παχυσαρκία παρατηρήθηκε ότι προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες οποιασδήποτε ηλικίας. Επίσης βρέθηκε ότι η συχνότητα της αυξάνεται με την ηλικία ενώ μεταξύ των ηλικιών 50 έως 65 ετών φτάνει στο υψηλότερο σημείο (5, 6). Στην Αμερική και στην Ευρώπη παρατηρήθηκε ο υψηλότερος επιπολασμός της παχυσαρκίας. Στην Αμερική η συχνότητα παχυσαρκίας αυξήθηκε από 6,8% το 1980 σε 22,4% έως το 2019. Τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας είχαν οι Ηνωμένες Πολιτείες (23,2%) και το Μεξικό (18,4%), ενώ η Κολομβία είχε το χαμηλότερο ποσοστό (9,8%). Ομοίως στην Ευρώπη, τα ποσοστά αυξήθηκαν από 8,4% σε 20% με την Γαλλία να έχει το χαμηλότερο ποσοστό (10,3%). Στην περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου υπήρξε αύξηση του ποσοστού παχυσαρκίας από 6,4% σε 17,4% το 2019, ενώ στην περιοχή της Αφρικής από 3,8% σε 10,9%. Στον Δυτικό Ειρηνικό ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξήθηκε από 0,9% το 1980 σε 5% σχεδόν 40 χρόνια αργότερα ενώ στην Κίνα από 0,4% σε 5,8% (7).

## 2.2.Αίτια της παχυσαρκίας

Υπάρχουν πολλές και αλληλένδετες αιτίες που μπορούν να οδηγήσουν στην παχυσαρκία.

### 2.2.1 Διατροφή και φυσική δραστηριότητα

Η ενεργειακή ανισορροπία μεταξύ των θερμίδων που προσλαμβάνονται και των θερμίδων που καταναλώνονται οδηγεί στις περισσότερες περιπτώσεις παχυσαρκίας (8). Κύριος παράγοντας για την ανάπτυξη παχυσαρκίας παγκοσμίως είναι η υπερβολική κατανάλωση έτοιμου φαγητού υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες, ιδιαίτερα σε λίπος, ζάχαρη και ορισμένες ζωικές πρωτεΐνες (6). Χαρακτηριστικό των σύγχρονων κοινωνιών αποτελεί η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας συνδυαστικά

με αυξημένη κατανάλωση φαγητού. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση λίπους και κατά συνέπεια στην αύξηση του σωματικού βάρους. Έχει διαπιστωθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν περιορισμένη φυσική δραστηριότητα στην καθημερινή τους ζωή συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (9).

### 2.2.2 Γενετικοί παράγοντες

Καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη παχυσαρκίας διαδραματίζουν οι γενετικοί παράγοντες. Στα μονοπάτια ρύθμισης της ενεργειακής ομοιόστασης έχει εντοπιστεί ότι σχετίζονται πολλά γονίδια που οδηγούν σε παχυσαρκία. Τα γενετικά αίτια της παχυσαρκίας μπορούν να ταξινομηθούν ως: 1) μονογονιδιακά αίτια που προκύπτουν από μετάλλαξη ενός γονιδίου, κυρίως στο μονοπάτι της λεπτίνης-μελανοκορτίνης. Γονίδια όπως το AgRP, το PYY (ορεξογόνο) ή το MC4R (ο υποδοχέας της μελανοκορτίνης-4), εντοπίστηκε ότι διαταράσσουν το ρυθμιστικό σύστημα της όρεξης και του βάρους. 2) πολυγονιδιακά αίτια που προκύπτουν από αθροιστική συμβολή πολλών γονιδίων και οφείλονται για τις περισσότερες περιπτώσεις παχυσαρκίας (10). Εξαιτίας των πολλαπλών γονιδίων που έχουν αρκετοί άνθρωποι με παχυσαρκία αποκτούν υπερβολικό βάρος καθώς η παρουσία αυτών των γονιδίων οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, αυξημένα επίπεδα πείνας, μειωμένο έλεγχο της υπερφαγίας, μειωμένο κορεσμό, αυξημένη τάση αποθήκευσης σωματικού λίπους και αυξημένη τάση για καθιστική ζωή (1) .

### 2.2.3 Εντερικό μικροβίωμα

Τα τελευταία χρόνια η γνώση μας για την σχέση του εντερικού μικροβιώματος με πλήθος ασθενειών έχει αυξηθεί σημαντικά. Μελέτες έδειξαν ότι η εντερική χλωρίδα μεταξύ αδύνατων και παχύσαρκων ατόμων διαφέρει σημαντικά (1). Το ανθρώπινο σώμα περιέχει περίπου  $3,8 \times 10^{13}$  μικροοργανισμούς με την πλειονότητα τους να καταλαμβάνει το γαστρεντερικό σωλήνα (11). Η μικροχλωρίδα του εντέρου έχει ευεργετικό ρόλο σε ποικίλες διαδικασίες όπως στη συμμετοχή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων, στη σύνθεση βιταμινών και αμινοξέων, στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων, στην προστασία από παθογόνα και στη ρύθμιση ορμονών. Δύσπεπτα μόρια όπως ολιγοσακχαρίτες ανθρώπινου γάλακτος και πολυσακχαρίτες φυτών μπορούν επίσης να διασπαστούν από τα εντερικά βακτήρια (12). Ένα ευρύ φάσμα ασθενειών όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, ο καρκίνος, ο διαβήτης και η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με παραλλαγές

του εντερικού μικροβιώματος επηρεάζοντας έτσι τον μεταβολισμό (13). Πρόσφατη έρευνα υποδηλώνει ότι ο περιορισμός των θερμίδων μπορεί να αναδιαμορφώσει ευεργετικά το εντερικό μικροβίωμα. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους επιδρά το εντερικό μικροβίωμα στην ανάπτυξη είναι ακόμη άγνωστοι (14).

#### **2.2.4 Άλλοι παράγοντες**

Για την αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας παγκοσμίως έχουν προταθεί ορισμένοι άλλοι παράγοντες όπως: ο ανεπαρκής ύπνος, οι ενδοκρινικοί διαταράκτες και η αυξημένη χρήση ορισμένων φαρμάκων (όπως τα άτυπα αντιψυχωσικά). Ακόμη αύξηση της όρεξης προκαλεί η διακοπή του καπνίσματος. Το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), ένα ισχυρό διεγερτικό της όρεξης αναστέλλεται από την νικοτίνη που είναι το πιο ενεργό συστατικό του καπνού. Επομένως σε αρκετούς ανθρώπους διακόπτοντας το κάπνισμα αυξάνεται η όρεξή τους. Επίσης ορισμένες πτυχές της προσωπικότητας όπως η μοναξιά, η παρορμητικότητα, η έλλειψη ευσυνειδησίας και αυτοελέγχου είναι πιο συχνές σε άτομα που είναι παχύσαρκα (15).

### **2.3 Επίδραση της παχυσαρκίας στην υγεία**

#### **2.3.1 Καρδιαγγειακές παθήσεις**

Η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή χοληστερόλη, το υψηλό σάκχαρο στο αίμα και η φλεγμονή είναι όλοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η στεφανιαία νόσος, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η καρδιακή προσβολή και το εγκεφαλικό.

#### **2.3.2 Παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος**

Η συσσώρευση λίπους εξαιτίας της παχυσαρκίας μπορεί να προκαλέσει περιορισμό στους αεραγωγούς, που οδηγεί σε μειωμένη ροή αέρα. Αυτό κατά συνέπεια προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή.

Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αναπνευστικών παθήσεων όπως:

- πνευμονική υπέρταση ή υψηλή αρτηριακή πίεση στα αγγεία των πνευμόνων
- πνευμονική εμβολή ή θρόμβος αίματος που εμποδίζει τη ροή του αίματος στους πνεύμονες
- λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού

- αποφρακτική άπνοια ύπνου
- άσθμα
- σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας
- χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Στα άτομα με παχυσαρκία παρατηρείται πολύ συχνά υπνική άπνοια. Κατά τη διάρκεια της νύχτας η αναπνοή ενός ατόμου γίνεται ακανόνιστη ή σταματά εντελώς για ορισμένες περιόδους. Επομένως χρήζει άμεσης θεραπείας.

### 2.3.3 Παθήσεις του πεπτικού συστήματος

Το πεπτικό σύστημα επηρεάζεται από την παχυσαρκία με διάφορους τρόπους αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης των εξής καταστάσεων:

- μη αλκοολική λιπώδη νόσος του ήπατος
- κίρρωση
- πέτρες στη χολή
- πολύποδες του παχέος εντέρου
- διαβρωτική οισοφαγίτιδα
- γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)
- διαβρωτική γαστρίτιδα
- οξεία παγκρεατίτιδα
- διάρροια

### 2.3.4 Παθήσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα

Οι μεταβολικές αλλαγές που συμβαίνουν εξαιτίας της παχυσαρκίας μπορεί να επηρεάσουν τόσο τη γυναικεία όσο και την ανδρική αναπαραγωγική ικανότητα. Η παχυσαρκία διαταράσσει τον εμμηνορροϊκό κύκλο και την ωορρηξία ενώ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιπλοκών κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ακόμη στους άνδρες μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην παραγωγή σπέρματος και στα επίπεδα τεστοστερόνης.



### 2.3.5 Παθήσεις στο ενδοκρινικό σύστημα

Η παχυσαρκία συνδέεται με πλήθος ενδοκρινικών και ορμονικών καταστάσεων. Αυτά περιλαμβάνουν:

- υποθυρεοειδισμός
- σύνδρομο Cushing
- σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)
- διαβήτη τύπου 2

### 2.3.6 Δερματικές παθήσεις

Η παχυσαρκία οδηγεί σε υπερβολικά στρώματα υποδόριου λίπους και αυξημένη εφίδρωση. Τα υπερβολικά στρώματα λίπους δημιουργούν πτυχές στο δέρμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση υγρασίας σε αυτές τις περιοχές και μπορεί να οδηγήσει σε εξανθήματα και τριβή.

Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει διάφορες δερματικές παθήσεις, όπως:

- acanthosis nigricans
- ραγάδες
- υπερτρίχωση
- πελματιαία υπερκεράτωση
- ψωρίαση
- κυτταρίτιδα
- λεμφοίδημα

### 2.3.7 Μυοσκελετικές παθήσεις

Η παχυσαρκία επηρεάζει επίσης τα οστά και τους μύες. Το υπερβολικό βάρος προκαλεί επιπλέον πίεση στις αρθρώσεις και αυξάνει τον κίνδυνο οστεοαρθρίτιδας. Ακόμη τροποποιεί την λειτουργικότητα των μυών και έτσι δημιουργούνται προβλήματα κινητικότητας και ισορροπίας. Επίσης μελέτες δείχνουν πως υπάρχει σύνδεση της παχυσαρκίας με την οστεοπόρωση.

### 2.3.8 Ψυχικές παθήσεις

Πολλοί άνθρωποι με παχυσαρκία αντιμετωπίζουν προβλήματα με την ψυχική τους υγεία που σχετίζονται με την:

- διάθεση
- αυτοεκτίμηση
- εικόνα σώματος
- ποιότητα ζωής

Περίπου 20–60% των ατόμων με σοβαρή παχυσαρκία εμφανίζουν επεισόδια μείζονος κατάθλιψης.

### 2.3.9 Καρκίνος

Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων καρκίνων όπως καρκίνος στο:

- συκώτι
- νεφρό
- παγκρεατικός
- ωοθηκικός
- Χοληδόχου κύστης (16)

## 2.4 Θεραπεία της παχυσαρκίας

### 2.4.1 Δίαιτα

Τα τρία βασικά διατροφικά μακροθρεπτικά συστατικά είναι το λίπος, οι υδατάνθρακες και η πρωτεΐνη. Το λίπος είναι το λιγότερο χορταστικό, πιο εύκολα απορροφούμενο και πυκνό σε θερμίδες μακροθρεπτικό συστατικό. Οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων (LCHDs) αποδίδουν γρήγορα αποτελέσματα με μεγαλύτερη αρχική απώλεια βάρους σε σύγκριση με δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (έως 3,3 κιλά στους 6 μήνες). Οι δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνες (HPDs) έχουν στόχο τη μείωση της παθητικής υπερκατανάλωσης άλλων λιγότερο χορταστικών και πιο ενεργειακά πυκνών μακροθρεπτικών συστατικών. Μια δίαιτα χαμηλών θερμίδων αναφέρεται σε μια δίαιτα με συνολική διαιτητική πρόσληψη θερμίδων 800–1500 θερμίδες, ενώ μια δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων έχει λιγότερες από 800 θερμίδες. Μέσω της δίαιτας μειώνεται σημαντικά ο βασικός μεταβολικός ρυθμός. Η μεσογειακή διατροφή (MSD) οδηγεί σε σημαντική απώλεια βάρους έχοντας έτσι θετική επίδραση στην θεραπεία της παχυσαρκίας. Οι βασικές αρχές περιλαμβάνουν υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και δημητριακών, μέτρια πρόσληψη λίπους

(τα περισσότερα από τα μονοακόρεστα λιπαρά) και γαλακτοκομικών (κυρίως από τυρί) και μειωμένη πρόσληψη κρέατος (ψάρια και πουλερικά κατά προτίμηση συγκριτικά με το κόκκινο κρέας). Κατά συνέπεια η MSD μπορεί να οδηγήσει σε -4,1 kg έως -10,1 kg απώλεια βάρους στους 12 μήνες.

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Αριστείας Υγείας και Φροντίδας (NICE) για τη θεραπεία της παχυσαρκίας ισχύουν οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές:

- Συνιστάται μια διατροφική προσέγγιση με χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας από τη δαπάνη.
- Συνιστάται έλλειμμα 600 kcal/ημέρα για βιώσιμη απώλεια βάρους, σε συνδυασμό με εντατική παρακολούθηση.
- Συνιστάται LCD με 800–1600 kcal/ημέρα, αλλά με την προϋπόθεση ότι είναι διατροφικά πλήρης.
- Δεν συνιστώνται δίαιτες 200–800 kcal/ημέρα, εκτός εάν υπάρχει κλινική ανάγκη για γρήγορη απώλεια βάρους (6,11).

#### **2.4.2 Συμπλήρωμα προβιοτικών/πρεβιοτικών**

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες, παρέχουν οφέλη για την υγεία. Η χρήση συγκεκριμένων βακτηρίων με ενεργή αντιμικροβιακή δράση έχει ως αποτέλεσμα ενισχυμένη λειτουργία φραγμού, ανοσοτροποποίηση, μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης και η χρήση αυτών των μικροοργανισμών μπορεί να επηρεάσει δραματικά τη διαχείριση της παχυσαρκίας χωρίς τις παρενέργειες που σχετίζονται με την παραδοσιακή φαρμακοθεραπεία. Έχουν επίσης αναφερθεί επιδράσεις ειδικών στελεχών στο σωματικό βάρος και στο μεταβολισμό που σχετίζονται με τον τύπο του προβιοτικού. Ωστόσο, ο εντοπισμός των στελεχών που μπορεί να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα απαιτεί περαιτέρω έρευνα. Ως αποτέλεσμα, η συστηματική χρήση τους δεν μπορεί ακόμη να συνιστάται στη θεραπεία της παχυσαρκίας. Τα πρεβιοτικά σε γενικές γραμμές αποτελούν πηγή τροφής για προβιοτικά ή ευεργετικά βακτήρια στο πεπτικό σύστημα. Ουσιαστικά, τα πρεβιοτικά είναι υδατάνθρακες που ο άνθρωπος δεν μπορεί να αφομοιώσει. Έχει επίσης προταθεί ότι οι παρεμβάσεις προβιοτικών/πρεβιοτικών

πρέπει να ξεκινούν νωρίς στη ζωή για να αποφευχθεί η παχυσαρκία και οι συνέπειες της παχυσαρκίας κατά την εξέλιξη της ηλικίας (13,14).

### 2.4.3 Άσκηση

Για την απώλεια βάρους τόσο η αερόβια όσο και η άσκηση με αντιστάσεις διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Η προπόνηση με αντιστάσεις είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη διατήρηση της άλιπης μάζας, αν και η ποσότητα πρωτεΐνης στη διατροφή μπορεί να επηρεάσει αυτήν την αποτελεσματικότητα. Ένα πρόγραμμα που συνδυάζει θερμιδικό περιορισμό με αερόβια προπόνηση και προπόνηση με αντιστάσεις οδηγεί γενικά σε μεγαλύτερη απώλεια βάρους και βελτιωμένη γενική υγεία, σε σύγκριση με ένα πρόγραμμα που συνδυάζει περιορισμό θερμίδων μόνο με αερόβια άσκηση.

Σε μελέτη συμμετείχαν 175 υπέρβαροι ενήλικες που χωρίστηκαν τυχαία σε μία από τις τρεις διαφορετικές ομάδες άσκησης: πεζοπορία χαμηλής έντασης (12 μίλια την εβδομάδα), τζόκινγκ μέσης έντασης (12 μίλια την εβδομάδα) ή τζόκινγκ υψηλής έντασης (20 μίλια την εβδομάδα). Ζητήθηκε από τους εθελοντές να διατηρήσουν τη συνήθη διατροφή τους κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη έδειξαν ότι τα άτομα που συμμετείχαν στην ομάδα άσκησης υψηλής έντασης είχαν μειωμένο κοιλιακό λίπος, ενώ εκείνα που συμμετείχαν στην ομάδα χαμηλής και μέσης έντασης άσκησης όχι. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη τόσο η διατροφή όσο και το είδος της άσκησης που προτείνει ο εκπαιδευτής ή ο γιατρός (8,9).

### 2.4.4 Φαρμακευτική θεραπεία

Για την μείωση του βάρους διατίθενται με ιατρική συνταγή αρκετά φάρμακα. Πέντε φάρμακα έχουν εγκριθεί από τον FDA για μακροχρόνια χρήση: orlistat (Xenical, Alli), phentermine-topiramate (Qsymia), naltrexone-bupropion (Contrave), liraglutide (Saxenda) και semaglutide (Wegovy). Η λήψη χαπιών κατά της παχυσαρκίας έχει αναφερθεί ότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη. Κατά συνέπεια σε πολλές περιπτώσεις συνταγογραφούνται πολυβιταμίνες καθημερινά για να διασφαλιστεί ότι τα άτομα που καταναλώνουν τα χάπια εφοδιάζονται με αρκετές βιταμίνες, τις οποίες δεν μπορούν να απορροφήσουν από τα τρόφιμα που καταναλώνουν. Σε ασθενείς με κυμαινόμενους καρδιακούς ρυθμούς, νεφρική νόσο ή προβλήματα διάθεσης, που σκέφτονται να μείνουν έγκυες, θηλάζουν, πάσχουν από

υψηλή αρτηριακή πίεση, επιληπτικές κρίσεις ή νευρική ανορεξία, συνιστάται να συμβουλευτούν τον γιατρό τους πριν λάβουν φάρμακα κατά της παχυσαρκίας. Τα εγκεκριμένα από τον FDA φάρμακα ελέγχου βάρους που περιορίζουν την όρεξη εγκρίνονται μόνο για βραχυπρόθεσμη χρήση, συνήθως για έως και 12 εβδομάδες. Παρόλο που ορισμένοι επαγγελματίες υγείας τα συνταγογραφούν για μεγαλύτερες περιόδους, πολύ λίγες μελέτες έχουν εξετάσει εάν είναι ασφαλή και αποτελεσματικά μακροπρόθεσμα. Επιδημιολογικές μελέτες φαρμάκων κατά της παχυσαρκίας απεικονίζουν βραχυπρόθεσμη επιτυχία αλλά μακροπρόθεσμες αντενδείξεις.

#### **2.4.5 Ενδογαστρικό μπαλόνι**

Το ενδογαστρικό μπαλόνι (IGB) είναι μια χρήσιμη παρέμβαση κατά της παχυσαρκίας και αποτελείται από ένα ενδοσκοπικά αναπτυσσόμενο μπαλόνι σιλικόνης το οποίο γεμίζει με φυσιολογικό ορό και φουσκώνει στο στομάχι για διάρκεια 6 μηνών. Τα IGB παρέχουν μια εναλλακτική επιλογή για απώλεια βάρους σε εκείνους τους ασθενείς που υποχωρούν ή δεν είναι κατάλληλοι για βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Σύμφωνα με τους Cochrane et al., αποδείχτηκε ότι υπάρχουν λίγα δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά του στην απώλεια βάρους.

#### **2.4.6 Βαριατρική χειρουργική**

##### **2.4.6.1 Λαπαροσκοπική ρυθμιζόμενη γαστρική ζώνη**

Μια φουσκωτή ταινία σιλικόνης τοποθετείται γύρω από το πάνω μέρος του στομάχου για να περιορίσει τον αυλό του, περιορίζοντας τη διόδο της τροφής και την ποσότητα της τροφής που μπορεί να καταποθεί. Η βατότητα της ταινίας και επομένως ο βαθμός στένωσης μπορεί να ρυθμιστεί περαιτέρω με έγχυση υγρού μέσω μιας υποδόριας θύρας. Η λαπαροσκοπική ρυθμιζόμενη γαστρική ζώνη (LAGB) όχι μόνο οδηγεί σε υπερβολική απώλεια βάρους έως και 55% 2 χρόνια μετεγχειρητικά, αλλά προάγει επίσης την ύφεση του διαβήτη (74%), της υπέρτασης (54%) και της δυσλιπιδαιμίας (40%). Οι κύριες επιπλοκές περιλαμβάνουν ολίσθηση ταινίας (7,9%) και διάβρωση (<1%).

##### **2.4.6.2 Γαστρική παράκαμψη (Bypass) Roux-en-Y**

Στη γαστρική παράκαμψη Roux-en-Y (RYGB), το στομάχι χωρίζεται στο πάνω μέρος του, το οποίο σχηματίζει ένα μικρό εγγύς στομαχικό θύλακα. Στη συνέχεια δημιουργούνται ενώσεις του γαστρικού θύλακος με τμήμα του λεπτού εντέρου. Ως

αποτέλεσμα, η τροφή που καταναλώνεται περνά μέσα από το μικρό θύλακα (περιορίζοντας την ποσότητα του) και ρέει απευθείας στο άπω τμήμα του λεπτού εντέρου, παρακάμπτοντας έτσι το εγγύς τμήμα (περιορίζοντας την απορρόφησή του). Το αποκομμένο μεσαίο τμήμα του εντέρου (άπω στομάχι και εγγύς λεπτό έντερο) επανασυνδέεται στο λεπτό έντερο πιο κάτω, επιτρέποντας στα πεπτικά ένζυμα να αναμειχθούν με την τροφή που καταπίνεται πιο απομακρυσμένα. Το RYGB γίνεται ως επί το πλείστον λαπαροσκοπικά και αποδίδει εκτιμώμενη απώλεια βάρους 73% μέσα σε 1 χρόνο, καλή μακροχρόνια διατήρηση της απώλειας βάρους και ύφεση συννοσηροτήτων όπως ο διαβήτης (95%), η δυσλιπιδαιμία (80%) και η υπέρταση (81%).

#### **2.4.6.3 Γαστρικό μανίκι**

Από τις πιο δημοφιλείς λαπαροσκοπικές επεμβάσεις κατά της παχυσαρκίας είναι το γαστρικό μανίκι. Κατά τη διάρκεια της γαστρεκτομής του μανικιού (SG), το 80% του στομάχου αποκόπεται, αφήνοντας μια στενή έσω όψη («μανίκι»). Το μειωμένο μέγεθος στομάχου έχει χαμηλότερη κινητικότητα και περιορίζει τον όγκο του προσλαμβανόμενου περιεχομένου που περνά μέσα από αυτό, περιορίζοντας έτσι την πρόσληψη θερμίδων. Το SG μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική απώλεια βάρους (EWL) έως και 70% εντός 1 έτους, η οποία διατηρείται για τουλάχιστον 3 χρόνια. Το SG έχει χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας και η πιο σοβαρή του επιπλοκή είναι η διαρροή, η οποία εμφανίζεται στο 2–3% των ασθενών. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν στενώματα (4%) και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

#### **2.4.6.4 Χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη**

Η χολοπαγκρεατική εκτροπή με δωδεκαδακτυλικό διακόπτη (BPD-DS) είναι μια διαδικασία δύο σταδίων, ανοιχτή ή λαπαροσκοπική. Πρώτον, πραγματοποιείται γαστρεκτομή τύπου SG, αφήνοντας ένα σωληνοειδή θύλακα. Δεύτερον, το λεπτό έντερο κόβεται σε δύο σημεία, εγγύς ακριβώς μετά τον πυλωρό και περιφερικά περίπου 250 cm πριν από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Το άπω λεπτό έντερο ανασηκώνεται και αναστομώνεται στο δωδεκαδάκτυλο. Το περιφερικό άκρο του μεσαίου θραύσματος στη συνέχεια αναστομώνεται στο λεπτό έντερο περίπου 100 cm πριν από την ειλεοτυφλική βαλβίδα. Αν και τα ποσοστά θνησιμότητας παραμένουν χαμηλά (<1%), το BPD-DS είναι μια πιο περίπλοκη διαδικασία, με επιπλοκές που περιλαμβάνουν περιεγχειρητικές αναστομωτικές διαρροές (3–4%) και σπληνεκτομή

(<1%), και αργότερα υποσιτισμός (4%), κήλη εσωτερικού εντέρου και απόφραξη του λεπτού εντέρου (2-7%) (15,16).

### **3. Νόσος Alzheimer(AD)**

#### **3.1 Ορισμός της νόσου Alzheimer(AD)**

Το Alzheimer(AD) είναι ο πιο κοινός τύπος άνοιας και ευθύνεται για τις περισσότερες περιπτώσεις άνοιας σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω. Πρόκειται για μια νευροεκφυλιστική νόσο που οδηγεί σε προοδευτική βλάβη των συμπεριφορικών και γνωστικών (νοητικών) λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της μνήμης, της κατανόησης, της γλώσσας, της προσοχής, του συλλογισμού και της κρίσης (17). Η πρόωμη έναρξη της νόσου και συγκεκριμένα πριν από την ηλικία των 65 ετών θεωρείται ασυνήθιστη και παρατηρείται σε πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων που πάσχουν από AD. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική θεραπεία παρά το γεγονός ότι υπάρχουν κάποιες διαθέσιμες θεραπείες για την βελτίωση ορισμένων συμπτωμάτων της νόσου. Παθοφυσιολογική αιτία στον εγκέφαλο των ασθενών με AD είναι η παρουσία εξωκυττάρων πλακών αδιάλυτου β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (Αβ) και νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων (NFT) που περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau (P-tau) στο νευρωνικό κυτταρόπλασμα (18)

#### **3.2 Επιδημιολογία της νόσου AD**

Έχει αναφερθεί ότι 24 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως πάσχουν από άνοια, ενώ ο επιπολασμός προβλέπεται να αυξηθεί 4 φορές μέχρι το έτος 2050. Η υγειονομική περίθαλψη της νόσου του Αλτσχάιμερ έχει εκτιμώμενο κόστος 172 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το 2011 4,5 εκατομμύρια άτομα ηλικίας εξήντα πέντε ετών και άνω στις Ηνωμένες Πολιτείες έπασχαν από AD. Κάθε 5 χρόνια διπλασιάζεται η συχνότητα εμφάνισης της νόσου μετά την ηλικία των 65 ετών. Ανάλογα με την ηλικία η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται σημαντικά από λιγότερο από 1% ετησίως πριν από την ηλικία των 65 ετών σε 6% ετησίως μετά τα 85 έτη. Τα ποσοστά επιπολασμού αυξάνονται από 10% μετά την ηλικία των 65 ετών σε 40% μετά την ηλικία των 85 ετών. Μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες έχουν ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης AD ειδικά μετά την ηλικία των 85 ετών. Προβλέπεται ότι ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από άνοια θα διπλασιαστεί μεταξύ 2020 (42 εκατομμύρια) και 2040 (81 εκατομμύρια) (19, 20).

### 3.3 Τα στάδια της νόσου AD

Υπάρχουν τέσσερα στάδια της νόσου και είναι τα εξής:

1) Προκλινικό ή προσυμπτωματικό στάδιο με διάρκεια έως και αρκετά χρόνια. Σε αυτό το στάδιο παρατηρείται ήπια απώλεια μνήμης και πρώιμες παθολογικές αλλαγές στον φλοιό και τον υπόκαμπο. Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο μπορούν να εκτελέσουν με επιτυχία καθημερινές δραστηριότητες ενώ απουσιάζουν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της AD (17, 21, 22).

2) Ήπιο ή πρώιμο στάδιο της AD το οποίο χαρακτηρίζεται από συμπτώματα που επηρεάζουν την καθημερινότητα του ατόμου, όπως απώλεια συγκέντρωσης και μνήμης, αποπροσανατολισμό, αλλαγή στη διάθεση και ανάπτυξη κατάθλιψης (22, 23).

3) Μέτριο στάδιο AD το οποίο χαρακτηρίζεται από εξάπλωση της ασθένειας σε περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού οδηγώντας σε αυξημένη απώλεια μνήμης. Κατά συνέπεια ο ασθενής δυσκολεύεται να αναγνωρίσει τα οικογενειακά του πρόσωπα καθώς και τους φίλους του. Ακόμη παρατηρείται δυσκολία στην ανάγνωση, τη γραφή και την ομιλία (22).

4) Σοβαρό ή όψιμο στάδιο με εξάπλωση της νόσου στο σύνολο του εγκεφαλικού φλοιού. Σε αυτό το στάδιο παρατηρείται λειτουργική και γνωστική εξασθένηση και οι ασθενείς δεν μπορούν να αναγνωρίσουν καθόλου την οικογένειά τους ενώ για τις απλές καθημερινές δραστηριότητες όπως είναι το φαγητό γίνονται πλέον εξαρτημένοι από άλλους (23).

### 3.4 Διάγνωση της νόσου

Προκειμένου να εξακριβωθεί εάν ένας ασθενής πάσχει από AD θα πρέπει να γίνει μία σειρά εξετάσεων. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η νευρολογική εξέταση, μαγνητική τομογραφία (MRI), εργαστηριακές εξετάσεις όπως βιταμίνη B12 ενώ θα πρέπει να ληφθεί και το ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό των ασθενών (24). Σύμφωνα με μελέτες η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 θεωρείται ότι σχετίζεται με νευρολογικά προβλήματα και αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση AD. Ένας ειδικός δείκτης ανεπάρκειας βιταμίνης B12 είναι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλική βλάβη εξαιτίας οξειδωτικού στρες, αυξάνοντας την εισροή ασβεστίου και την απόπτωση. Η ανεπάρκεια βιταμίνης B12 μπορεί να



γίνει με τη μέτρηση της βιταμίνης ορού παράλληλα με την μέτρηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού. Οι εξετάσεις αίματος πραγματοποιούνται με σκοπό να αποκλειστούν καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε εξασθένηση της μνήμης (25, 26).

### **3.5 Παράγοντες κινδύνου για τη νόσο AD**

#### **3.5.1 Γήρανση**

Η γήρανση αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για AD. Σπάνια η νόσος εμφανίζεται σε νεαρά άτομα και οι περισσότερες περιπτώσεις AD αφορούν άτομα μετά την ηλικία των 65 ετών (27). Η γήρανση είναι μία μη αναστρέψιμη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από μείωση στον όγκο και το βάρος του εγκεφάλου καθώς και απώλεια συνάψεων. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της γήρανσης μπορεί να εμφανιστούν διάφορες καταστάσεις όπως υπομεταβολισμός της γλυκόζης, δυσλειτουργία μιτοχονδρίων, κατάθλιψη και γνωστική δυσλειτουργία (28, 29). Με βάση την ηλικία έναρξης η νόσος μπορεί να χωριστεί σε AD πρώιμης έναρξης που συναντάται σε περίπου 1-6% των περιπτώσεων και σε AD καθυστερημένης έναρξης που έχει ηλικία έναρξης τα 65 έτη και άνω και είναι η πιο συχνή (30).

#### **3.5.2 Γενετική**

Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη AD και ειδικότερα στο 70% των περιπτώσεων διαπιστώθηκε ότι έπαιξαν γενετικοί παράγοντες. Οι περισσότερες περιπτώσεις AD πρώιμης έναρξης κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και μεταλλάξεις στα κυρίαρχα γονίδια όπως η πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP), η Presenilin-1 (PSEN-1), Presenilin-2 (PSEN-2) και η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) που βρέθηκαν ότι συνδέονται με AD (31, 32).

##### **3.5.2.1 Πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς (APP)**

Η APP είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη τύπου I που διασπάται από  $\alpha$ -,  $\beta$ - και  $\gamma$ -σεκρετάση για την απελευθέρωση Αβ και άλλων πρωτεϊνών και κωδικοποιείται από το γονίδιο APP στο χρωμόσωμα 21. Στο γονίδιο APP έχουν γίνει τριάντα μεταλλάξεις ενώ είκοσι πέντε από αυτές σχετίζονται με AD και προκαλούν αυξημένη συσσώρευση του Αβ. Η A673T είναι μία προστατευτική μετάλλαξη η οποία έχει προστατευτική δράση έναντι της AD μειώνοντας την έκκριση Αβ, Αβ40 και Αβ42 (33, 34).

### 3.5.2.2 Presenilin-1 (PSEN-1) και Presenilin-2 (PSEN-2)

Τα γονίδια PSEN1 και PSEN2 βρίσκονται στα χρωμοσώματα 14 και 1, αντίστοιχα. Τα γονίδια PSEN-1 και PSEN-2 είναι ομόλογα, με 67% ομοιότητα και διαφέρουν στο N-άκρο και την υδρόφιλη περιοχή. Μετάλλαξη στο γονίδιο PSEN1 είναι πιο συχνή, με περισσότερες από 200 μεταλλάξεις, ενώ στο γονίδιο PSEN2 εντοπίζονται λιγότερες από 40 μεταλλάξεις (35, 36). Σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση του συμπλέγματος γ-σεκρετάσης και στην παραγωγή Αβ από την APP παίζει η βασική πρωτεΐνη PSEN1. Μελέτες νοκ-άουτ του PSEN1 σε ποντίκια έδειξαν συναπτική δυσλειτουργία και διαταραχή της μνήμης. Αυτό υποδηλώνει τον καταλυτικό του ρόλο στη διατήρηση της μνήμης και των νευρώνων (37). Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PSEN1 είναι απλές και περιλαμβάνουν υποκατάσταση ενός αμινοξέος ενώ σοβαρή μετάλλαξη προκύπτει από την υποκατάσταση δύο αμινοξέων. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο PSEN1 αυξάνουν την αναλογία Αβ42/Αβ40 μειώνοντας τα επίπεδα του Αβ40. Αντίθετα, οι μεταλλάξεις PSEN-2 είναι σπάνιες και παίζουν μικρό ρόλο στην παραγωγή Αβ (35).

### 3.5.2.3 Απολιποπρωτεΐνη E (ApoE)

Η πρωτεΐνη ApoE είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα αστροκύτταρα του ήπατος και του εγκεφάλου και σε κάποια μικρογλοία. Το γονίδιο ApoE βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19 και έχει τρεις ισομορφές: ApoE2, ApoE3 και ApoE4 εξαιτίας πολυμορφισμών μονονουκλεοτιδίου (SNPs). Κατά συνέπεια προκαλούνται αλλαγές στην κωδικοποιητική ακολουθία. Ισχυρό παράγοντα κινδύνου τόσο για AD πρώιμης έναρξης όσο και για AD καθυστερημένης έναρξης αποτελεί το αλληλόμορφο ApoE4 συγκριτικά με τα αλληλόμορφα ApoE2 και ApoE3 που σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης AD και έχουν προστατευτικό αποτέλεσμα (38). Το ApoE4 προκαλεί εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια (CAA), η οποία αποτελεί δείκτη για AD (39). Έχει βρεθεί επίσης ότι το ApoE4 σχετίζεται με αγγειακή βλάβη στον εγκέφαλο οδηγώντας τελικά σε AD (40).

### 3.5.3 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD μπορεί να προκαλέσουν το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή που οφείλεται σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση, η διατροφή, τα μέταλλα, οι λοιμώξεις και πολλά άλλα (41, 42).

Οι σημαντικότεροι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με AD είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση και τα μέταλλα. Η εισαγωγή χημικών, φυσικών ή βιολογικών ρύπων τροποποιεί την φύση της ατμόσφαιρας οδηγώντας σε ατμοσφαιρική ρύπανση. Η ατμοσφαιρική ρύπανση σχετίζεται με αναπνευστικά και καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ πρόσφατες μελέτες δείχνουν την σχέση της με την εμφάνιση AD. Σύμφωνα με τα εθνικά πρότυπα ποιότητας περιβάλλοντος αέρα (NAAQS) στις ΗΠΑ έχουν οριστεί έξι ατμοσφαιρικοί ρύποι ως απειλή για τον άνθρωπο. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται το όζον (O<sub>3</sub>), το οξειδίο του αζώτου (NO<sub>x</sub>), το μονοξειδίο του άνθρακα (CO), τα σωματίδια (PM), το διοξειδίο του θείου (SO<sub>2</sub>) και ο μόλυβδος. Μελέτες σε ζώα και κυτταρικά μοντέλα έδειξαν ότι η έκθεση σε υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον οσφρητικό βλεννογόνο και τον βολβό, όπως επίσης και στην περιοχή του μετωπιαίου φλοιού, παρόμοια με αυτή που παρατηρείται στην AD. Η συνεχής έκθεση ενός ατόμου σε ατμοσφαιρικούς ρύπους οδηγεί σε οξειδωτικό στρες, νευροφλεγμονή και νευροεκφυλισμό, με την παρουσία υπερφωσφορυλιωμένων πλακών tau και Αβ στον μετωπιαίο φλοιό. Η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να προκαλέσει αύξηση στο σχηματισμό και την συσσώρευση Αβ<sub>42</sub> καθώς και εξασθενημένη γνωστική λειτουργία (43, 44). Τα μέταλλα, που επίσης είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση AD εντοπίζονται στη φύση και τα βιολογικά συστήματα και χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τα βιομέταλλα που επιτελούν μια φυσιολογική λειτουργία στους ζωντανούς οργανισμούς (π.χ. χαλκός, ψευδάργυρος και σίδηρος) και τα τοξικά μέταλλα που δεν έχουν καμία βιολογική λειτουργία (π.χ. αλουμίνιο και μόλυβδος) (45). Σε βιομηχανίες επεξεργασμένων τροφίμων, καλλυντικών, ιατρικών παρασκευασμάτων και φαρμάκων χρησιμοποιείται αλουμίνιο. Στο σώμα, το αλουμίνιο συνδέεται με την τρανσφερρίνη του πλάσματος και με τα κιτρικά μόρια που μεσολαβούν στη μεταφορά του αλουμινίου στον εγκέφαλο. Σύμφωνα με έρευνες το αλουμίνιο συσσωρεύεται σε περιοχές του φλοιού, του υπόκαμπου και της παρεγκεφαλίδας. Εκεί αλληλεπιδρά με τις πρωτεΐνες και προκαλεί κακή αναδίπλωση, συσσωμάτωση και φωσφορυλίωση υψηλά φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών όπως η πρωτεΐνη tau, χαρακτηριστική της AD (46). Τη θέση δέσμευσης βιομετάλλων όπως το ασβέστιο ανταγωνίζεται ο μόλυβδος που μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB) προκαλώντας σοβαρές βλάβες. Οξεία έκθεση σε μόλυβδο οδηγεί σε αύξηση της έκφρασης της β-σεκρετάσης και συσσώρευσης Αβ και κατά συνέπεια σχετίζεται με AD. Ακόμη ένα μέταλλο που μπορεί να διασχίσει το BBB και να προκαλέσει AD είναι το κάδμιο που είναι ένα

καρκινογόνο υδατοδιαλυτό μέταλλο. Συνεπώς τα μέταλλα συγκαταλέγονται στους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη AD (47).

### **3.5.4 Καρδιαγγειακές παθήσεις (CVDs)**

Σημαντικό παράγοντα κινδύνου για AD αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως, το εγκεφαλικό επεισόδιο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας λόγω απώλειας νευρικού ιστού. Η κολπική μαρμαρυγή οδηγεί σε εγκεφαλικό επεισόδιο και κατά συνέπεια σε μείωση της μνήμης και των γνωστικών λειτουργιών. Ακόμη η καρδιακή ανεπάρκεια επηρεάζει την λειτουργία της καρδιάς ως αντλίας και έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή παροχή αίματος στο σώμα και την υπο-αιμάτωση του εγκεφάλου οδηγώντας τελικά σε υποξία και νευρική βλάβη. Η αθηροσκλήρωση, η περιφερική αρτηριακή νόσος, η υπέρταση και η υποαιμάτωση σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο AD. Οι CVDs επομένως είναι παράγοντες κινδύνου για AD που ωστόσο είναι τροποποιήσιμοι και άρα μπορεί να επιτευχθεί καθυστέρηση της νόσου με την κατάλληλη πρόληψη (48, 49).

## **3.6 Συμπτωματική Θεραπεία της AD**

Παρά την έξαρση της νόσου παγκοσμίως υπάρχουν μόνο δύο εγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων για τη θεραπεία των συμπτωμάτων της AD, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων χολινεστεράσης και ανταγωνιστές NMDA.

### **3.6.1 Αναστολείς χολινεστεράσης**

Έχει βρεθεί ότι η μείωση της βιοσύνθεσης της ακετυλοχολίνης (ACh) οδηγεί σε AD. Μία από τις θεραπευτικές στρατηγικές που αυξάνει τη γνωστική και νευρική λειτουργία των κυττάρων θεωρείται η αύξηση των χολινεργικών επιπέδων με την αναστολή της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE). Οι AChE χρησιμοποιούνται για την αναστολή της αποικοδόμησης της ακετυλοχολίνης στις συνάψεις γεγονός που οδηγεί σε συνεχή συσσώρευση ACh και ενεργοποίηση των χολινεργικών υποδοχέων. Η τακρίνη (τετραϋδροαμινοακρίδίνη) ήταν το πρώτο φάρμακο εγκεκριμένο από την FDA (Food and Drug Administration) ως αναστολέας χολινεστεράσης για τη θεραπεία της AD. Η τακρίνη δρα αυξάνοντας την ACh στους μουσκαρινικούς νευρώνες, αλλά μετά την εισαγωγή της βγήκε αμέσως από την αγορά λόγω της υψηλής συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ηπατοτοξικότητα και εξαιτίας της απουσίας θεραπευτικής δράσης. Η donepezil, rivastigmine και galantamine είναι κάποιοι AChE που χρησιμοποιούνται για την συμπτωματική θεραπεία της AD. Η

αύξηση της επαναπρόσληψης χολίνης που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σύνθεσης ακετυλοχολίνης στο προσυναπτικό τερματικό αποτελεί μία άλλη στρατηγική που μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία της AD (50). Αυτό επιτυγχάνεται με τη στόχευση του μεταφορέα χολίνης (CHT1) που είναι υπεύθυνος για την παροχή χολίνης προς τη σύνθεση της ACh. Κατά συνέπεια η ανάπτυξη φαρμάκων που αυξάνει την CHT1 στην πλασματική μεμβράνη μπορεί να αποτελέσει μελλοντική θεραπεία της AD (51).

### 3.6.2 Ανταγωνιστές NMDA

Υπερενεργοποίηση του NMDAR οδηγεί σε αυξανόμενα επίπεδα  $Ca^{2+}$ , το οποίο προάγει τον κυτταρικό θάνατο, συναπτική δυσλειτουργία και μείωση των γνωστικών λειτουργιών. Ο ανταγωνιστής NMDAR αποτρέπει την υπερενεργοποίηση του υποδοχέα γλουταμινικού NMDAR και ως εκ τούτου, την εισροή  $Ca^{2+}$  αποκαθιστώντας την κανονική του δραστηριότητα. Το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο σε αυτήν την κατηγορία με σκοπό τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής AD είναι το memantine. Κάποιες από τις κοινές παρενέργειες είναι η ζάλη, οι πόνοι στο σώμα, ο πονοκέφαλος και η δυσκοιλιότητα. Μπορεί να ληφθεί σε συνδυασμό με αναστολείς χολινεστεράσης (52, 53).

Ωστόσο μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχουν παράγοντες που μπορούν να καθυστερήσουν την εμφάνιση AD. Διαπιστώθηκε ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να βελτιώσει την υγεία του εγκεφάλου και να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης AD. Αυτό επιτυγχάνεται ενεργοποιώντας την αγγείωση του εγκεφάλου, την πλαστικότητα, τη νευρογένεση και τη μείωση της φλεγμονής εξαιτίας της μείωσης της παραγωγής Αβ, που όλα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Ακόμη η μεσογειακή διατροφή, η πνευματική δραστηριότητα και η τριτοβάθμια εκπαίδευση μειώνουν σημαντικά την εξέλιξη της AD και την απώλεια μνήμης ενώ αυξάνουν τις γνωστικές λειτουργίες. Συνεπώς το τρίπτυχο διατροφή, άσκηση και εκπαίδευση μπορεί να προλάβει νέες περιπτώσεις AD σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (54).

## 4. Παχυσαρκία και Alzheimer

Η παχυσαρκία ορίζεται ως το υπερβολικό σωματικό λίπος σε άτομα λόγω της κατανάλωσης περισσότερων θερμίδων από αυτές που απαιτούνται ημερησίως και

υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον BMI. Αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο, τα οποία σχετίζονται με την ανάπτυξη άνοιας και κατά συνέπεια AD. Το αυξημένο σωματικό λίπος σχετίζεται με μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο που προκαλεί ισχαιμία του εγκεφάλου, απώλεια μνήμης και αγγειακή άνοια. Διαβήτης ή η μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT) οφείλονται στην παχυσαρκία, την ανθυγιεινή διατροφή καθώς και σε άλλους παράγοντες. Ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία που επηρεάζει τους περιφερικούς ιστούς και τα αιμοφόρα αγγεία. Όταν υπάρχει χρόνια υπεργλυκαιμία αυτό μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική εξασθένηση ως αποτέλεσμα της αυξημένης συσσώρευσης βήτα-αμυλοειδούς, οξειδωτικού στρες, μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και νευροφλεγμονής. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξανόμενες εκκρίσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών από τον λιπώδη ιστό, που διεγείρουν τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα και τελικά οδηγούν σε τοπική και συστηματική φλεγμονή. Εξαιτίας αυτής της φλεγμονής προάγεται η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπερινσουλιναιμία και κατά συνέπεια η υπεργλυκαιμία. Η φλεγμονή του εγκεφάλου προκαλεί αύξηση της μικρογλοίας και οδηγεί σε μειωμένη συναπτική πλαστικότητα και εξασθενημένη νευρογένεση. Η μικρογλοία μπορεί να επηρεάσει το υπόστρωμα 1 του υποδοχέα ινσουλίνης (IRS-1) εμποδίζοντας την ενδοκυτταρική σηματοδότηση ινσουλίνης, η οποία έχει σημαντικό ρόλο στη νευρική υγεία. Συνεπώς η αλλαγή στη δράση της ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση Αβ και να μειώσει την αποικοδόμηση της tau πρωτεΐνης οδηγώντας σε AD (55-57).

#### 4.1 Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μια προφλεγμονώδης αδιποκίνη που εκκρίνεται από το λευκό λιπώδη ιστό (WAT) και βρέθηκε ότι είναι αυξημένη σε άτομα με υψηλό δείκτη μάζας σώματος. Η λεπτίνη σύμφωνα με έρευνες μπορεί να είναι ο σύνδεσμος μεταξύ της παχυσαρκίας και της άνοιας μέσω της ανάπτυξης φλεγμονής (58). Η σηματοδότηση της λεπτίνης ρυθμίζει διαφορετικές διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης τροφής, της ενεργειακής δαπάνης, της γνώσης, της μάθησης, της μνήμης και της διάθεσης. Ακόμη η λεπτίνη εκτελεί νευροπροστατευτικές λειτουργίες όπως τη νευρογένεση, τη συναπτογένεση, τη νευρωνική διεγερσιμότητα και νευροπροστασία (59). Η λεπτίνη έχει βρεθεί ότι κυκλοφορεί στο πλάσμα και τα επίπεδα της εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες όπως το φύλο, τον ΔΜΣ, την πείνα και τις ενεργειακές καταστάσεις (60, 61). Επιπλέον παρουσιάζει κερκάρδιο ρυθμό, με τα

μέγιστα επίπεδα λεπτίνης μεταξύ μεσάνυχτων και αυγής ενώ επηρεάζεται από άλλες ορμόνες και κυτοκίνες (62). Η λεπτίνη είναι μία 16 kilodalton (kDa) πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από το γονίδιο ob. Οι υποδοχείς λεπτίνης είναι κατηγορίας I υποδοχείς κυτοκίνης και εκφράζονται σε όλο το σώμα. Στο ΚΝΣ, οι υποδοχείς λεπτίνης εκφράζονται στον τοξοειδή πυρήνα (ARC), τον ραχιαίο μεσαίο υποθάλαμο (DMH), τον κοιλιακό υποθάλαμο (VMH), τον πλάγιο υποθάλαμο (LH), τον μεσοβασικό υποθάλαμο (MBH) και τον παρακοιλιακό πυρήνα (PVN). Επιπλέον, έχουν βρεθεί στον εγκεφαλικό φλοιό, στον υπόκαμπο, στην κοιλιακή τετηγματική περιοχή, στη μέλαινα ουσία, τον μυελό και την παρεγκεφαλίδα (63). Η λεπτίνη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τη διαμόρφωση των νευρώνων. Επομένως τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα συσχετίστηκαν με τον όγκο της φαιάς ουσίας σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου. Η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης ανακτά δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου. Επομένως η λεπτίνη, μέσω της δράσης της στην περιφέρεια ή στο ΚΝΣ, παράγει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα που βελτιώνουν τη γνωστική λειτουργία και τη μνήμη. Κατά συνέπεια δυσλειτουργία της λόγω ελλείμματος στα μονοπάτια σηματοδότησης, μείωση ή μεταβολή των επιπέδων της, ή η αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί να προκαλέσει διεργασίες που προάγουν τον νευροεκφυλισμό (64).

#### **4.2 Αντίσταση στη λεπτίνη: Εμπλεκόμενοι μηχανισμοί**

Η λεπτίνη μειώνεται κατά τη διάρκεια της νηστείας και αυξάνεται με την κατανάλωση τροφής. Όταν τρώμε, τα λιποκύτταρα απελευθερώνουν λεπτίνη. Ωστόσο, το παράδοξο είναι ότι ενώ στην παχυσαρκία τα επίπεδα λεπτίνης είναι αυξημένα δεν υπάρχει ένδειξη ή σήμα κορεσμού λόγω περιφερειακής και/ή κεντρικής αντίστασης στη λεπτίνη. Έτσι υπάρχει μια ανισορροπία μεταξύ ανορεξιογονικών και ορεξιογονικών σημάτων γεγονός που μας οδηγεί να λάβουμε ένα σήμα μειωμένου κορεσμού συμβάλλοντας τελικά σε παχυσαρκία (64, 65). Η αντίσταση στη λεπτίνη δείχνει ότι παρά τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα στα παχύσαρκα άτομα, η σηματοδότηση στον υποθάλαμο μειώνεται (65). Η αντίσταση στη λεπτίνη στην παχυσαρκία μπορεί να ξεκινήσει μέσω της ενεργοποίησης της φλεγμονώδους σηματοδότησης (66). Στην παχυσαρκία τα υπερτροφικά λιποκύτταρα υποφέρουν από αύξηση της έκφρασης και έκκρισης των προφλεγμονωδών κυτοκινών που έχουν επιπτώσεις στην περιφέρεια και στον εγκέφαλο (67). Επιπλέον, αρκετές αδιποκίνες και ιντερλευκίνες εμπλέκονται στην άνοια (68). Η παραγωγή ιντερλευκίνης 6 (IL-6) που πυροδοτείται από την έλλειψη άσκησης και από διατροφή πλούσια σε κορεσμένα

λιπαρά, μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση σε ανορεξιογονικά σήματα στον υποθάλαμο (69). Η λεπτίνη, που απελευθερώνεται κυρίως από τον λιπώδη ιστό, φτάνει σε έναν νευρώνα του ιππόκαμπου όπου, δεσμευόμενος στον υποδοχέα λεπτίνης LepRb, ενεργοποιεί τα JAK/STAT, PI3K/Akt και AMPK μονοπάτια σηματοδότησης. Η ενεργοποίηση της οδού PI3K/Akt οδηγεί σε ενεργοποίηση mTOR, επηρεάζοντας τη σύνθεση και συσσώρευση tau, καθώς και αδρανοποίηση της κινάσης GSK-3β, η οποία, με τη σειρά της, δεν είναι σε θέση να υπερφωσφορυλιώσει tau. Η ενεργοποίηση της οδού AMPK οδηγεί σε ενεργοποίηση PGC-1α και PPAR, που μετατοπίζονται στον πυρήνα αναστέλοντας τη μεταγραφή του BACE1 και μειώνοντας την παραγωγή Αβ. Οι SOCS3 και PTP1B είναι αρνητικοί ρυθμιστές της σηματοδότησης της λεπτίνης που δρουν στο JAK2 και, ως εκ τούτου, παράγουν αντίσταση στη λεπτίνη που μπορεί να προκαλέσει την επιδείνωση της AD (58).

## **5. Σχέση διατροφής στην πρόληψη της AD**

Η διατροφή διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της AD. Πολλά θρεπτικά συστατικά, όπως αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, λίπος και υδατάνθρακες, μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης AD. Η δυτικού τύπου διαίτα περιγράφεται συνήθως ως υψηλή σε θερμίδες, σάκχαρα, trans και κορεσμένα λίπη, αλάτι και πρόσθετα τροφίμων. Η τήρηση της δυτικής διατροφής οδηγεί σε γνωστική επιδείνωση και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης AD. Τα λιπαρά οξέα κατηγοριοποιούνται σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) και ακόρεστα λιπαρά οξέα, τα οποία μπορούν περαιτέρω να ομαδοποιηθούν σε μονο- (MUFA) και πολυακόρεστα (PUFA) λιπαρά οξέα. Η υψηλή πρόσληψη SFA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης AD. Η μεσογειακή διατροφή μπορεί να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την εμφάνιση της AD. Περιλαμβάνει έναν συνδυασμό MUFA, PUFA, πολυφαινολών και αντιοξειδωτικών, τα οποία συνδέονται με βελτιωμένη γνωστική λειτουργία και μειωμένο κίνδυνο AD. Η μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει υψηλή περιεκτικότητα σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης (λαχανικά, φρούτα και δημητριακά), ψάρια, ελαιόλαδο και είναι χαμηλή σε κόκκινο κρέας και πουλερικά. Κατά συνέπεια η άσκηση και τα συστατικά της μεσογειακής διατροφής έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα τον αυξημένο BDNF (νευροτροφικός παράγοντας του εγκεφάλου), μειωμένη φλεγμονή και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αντίθετα, ο καθιστικός τρόπος ζωής και τα συστατικά της δυτικής



διατροφής αυξάνουν τον κίνδυνο της AD μέσω της μείωσης του BDNF, της αυξημένης φλεγμονής και της μειωμένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη (70).

## **5.1 Αντιοξειδωτικά**

### **5.1.1 Βιταμίνη A και β-καροτίνη**

Η βιταμίνη A και το β-καροτένιο αποτελούν βασικά μόρια για την πρόληψη και τη θεραπεία της AD. Αυτό οφείλεται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τον σχηματισμό τόσο των ολιγομερών Αβ όσο και των ινιδίων. Σε ασθενείς με AD παρατηρήθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης A και β-καροτίνης στον ορό και το πλάσμα ενώ ένα υψηλότερο επίπεδο β-καροτίνης στο πλάσμα συσχετίστηκε με καλύτερη απόδοση μνήμης (71).

### **5.1.2 Βιταμίνη E**

Η βιταμίνη E είναι ένα λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που προσφέρει νευροπροστασία αναστέλλοντας το οξειδωτικό στρες και εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες που σχετίζονται με το Αβ. Σε άτομα με AD και με ήπια άνοια βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ολικών τοκοφερολών, ολικών τοκοτριενολών και ολικής βιταμίνης E. Επιπλέον η πρόσληψη α-τοκοφερολών και γ-τοκοφερολών συσχετίστηκε με βραδύτερο ρυθμό γνωστικής έκπτωσης. Ωστόσο απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με την δράση της βιταμίνης E σε ασθενείς με AD (71).

### **5.1.3 Πολυφαινόλες**

Οι πολυφαινόλες είναι φυσικά αντιοξειδωτικά και παρέχουν προστατευτικά αποτελέσματα στην AD μέσω μιας ποικιλίας βιολογικών δράσεων. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η αλληλεπίδραση με μέταλλα μετάπτωσης, η αδρανοποίηση ελεύθερων ριζών, η αναστολή της φλεγμονώδους απόκρισης, η ρύθμιση της δραστηριότητας ενζύμων καθώς και επίδραση στις ενδοκυτταρικές οδούς σηματοδότησης και στην έκφραση γονιδίων. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι οι πολυφαινόλες ανέστειλαν το σχηματισμό Αβ και εξασθένησαν τη γνωστική επιδείνωση. Ακόμη από δεδομένα μίας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής συμπληρωμάτων πολυφαινολών σε 100 άτομα αποδείχτηκε ότι οι πολυφαινόλες μπορεί να ωφελήσουν τους ασθενείς με AD μειώνοντας τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης (71).

#### 5.1.4 Βιταμίνες Β (φολικό οξύ, βιταμίνη Β6 και βιταμίνη Β12)

Οι βιταμίνες Β μπορεί να συμβάλλουν στην ΑD αναστέλλοντας το οξειδωτικό στρες και μειώνοντας τις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης. Η βιταμίνη Β6 αναστέλλει το οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με ΑD. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ΑD και σε ασθενείς με ΑD η ομοκυστεΐνη βρέθηκε σημαντικά αυξημένη. Η λήψη υψηλών δόσεων βιταμίνης Β6, Β12 και φυλλικού οξέος μειώνει τις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα ασθενών με ΑD. Κατά συνέπεια η μείωση της ομοκυστεΐνης μπορεί να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την ΑD (71).

### 6. Ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς στην πρόληψη του Alzheimer: καινοτόμα εργαλεία και μέθοδοι

Η βελτίωση της χαλάρωσης του δέρματος με μη επεμβατικές μεθόδους, αποτελεί εδώ και χρόνια στόχο της αισθητικής και πλαστικής χειρουργικής. Η μη χειρουργική μέθοδος μείωσης λίπους που εφαρμόζεται από τους αισθητικούς περιλαμβάνει ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες που διασπών επιλεκτικά τα λιποκύτταρα σε συγκεκριμένες περιοχές. Έτσι επιτυγχάνεται μείωση του μεγέθους αλλά και αριθμού των λιποκυττάρων. Από τον FDA έχουν εγκριθεί αρκετές θεραπείες που στοχεύουν στην απώλεια λίπους χωρίς χειρουργική επέμβαση. Σε αυτές περιλαμβάνονται το HIFU, η κρυολιπόλυση, οι ραδιοσυχνότητες, το Low level laser therapy, το μη επεμβατικό - Diode Laser (1060nm), η μεσοθεραπεία (ενέσιμη και μη ενέσιμη), το HIFEM και ο κρουστικός υπέρηχος.

#### Πλεονεκτήματα της μη χειρουργικής μείωσης λίπους

- Απαιτείται ελάχιστος έως καθόλου χρόνος αποθεραπείας
- Χωρίς γενική αναισθησία, τομές ή ουλές
- Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελάχιστες για τους περισσότερους ασθενείς
- Τα αποτελέσματα μπορούν να διαρκέσουν όσο ο ασθενής διατηρεί το βάρος του

#### 6.1 HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

Το HIFU βασίζεται στην τεχνολογία των εστιασμένων υπερήχων. Στοχεύει στην αύξηση της παραγωγής πρωτεϊνών (κολλαγόνου, ελαστίνης, υαλουρονικού). Μας

επιτρέπει να παρεμβαίνουμε στο λιπώδη ιστό εστιάζοντας σε βάθος 7 mm και 13 mm και να επιτύχουμε ταυτόχρονα τριπλό αποτέλεσμα: μείωση του τοπικού λίπους, αντιμετώπιση της χαλάρωσης του δέρματος και της κυτταρίτιδας. Το HIFU εφαρμόζεται στα εξής βάθη: στο πρόσωπο στα 1,5mm, 3mm και 4,5mm ενώ στο σώμα στα 6mm, 8mm και 13mm. Μέσω των κεφαλών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο υπέρηχος προκαλεί δονήσεις στον ιστό και δημιουργεί τριβή μεταξύ των μορίων τα οποία απορροφούν την μηχανική ενέργεια που μετατρέπεται σε θερμική. Κατά συνέπεια επιτυγχάνεται ενεργοποίηση των ιστών, λιπόλυση, σύσφιξη του δέρματος και βελτίωση της κυτταρίτιδας. Εξαιτίας των στοχευμένων βολών εστιασμένων υπερήχων που πραγματοποιούνται κατά την εφαρμογή έχουμε αυτά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα. Η αυξημένη θερμοκρασία στα σημεία εστίασης (πάνω από 58°C) προκαλεί άμεση νέκρωση των κυττάρων του λίπους, χωρίς να επηρεάζονται καθόλου οι επικείμενοι ή υποκείμενοι ιστοί. Τα κύτταρα του κατεστραμμένου λίπους με την πάροδο του χρόνου, μεταξύ 8-12 εβδομάδων μειώνονται και επιτυγχάνεται αναδιαμόρφωση του περιγράμματος του σώματος. Επομένως εξαιτίας της διέγερσης των ιστών έχουμε νεοκολλαγονογένεση που συμβάλει στη βελτίωση της ποιότητας του δέρματος και την εκ νέου διαμόρφωση του περιγράμματος του σώματος (74-76).

Με το HIFU αντιμετωπίζεται η χαλάρωση και η συσσώρευση τοπικού λίπους στις εξής περιοχές:

- η έσω και άνωθεν επιφάνεια των γονάτων
- η μηριαία πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια
- η λεκάνη (ψωμάκια)
- η μηρογλουτιαία χώρα
- πρόσθια και πλάγια περιοχή της κοιλίας
- τα πόδια
- τα μπράτσα
- η πλάτη
- άλλα σημεία στο σώμα στα οποία υπάρχει συσσώρευση τοπικού λίπους

Το 2012, σε μια τυχαιοποιημένη, μονά-τυφλή κλινική μελέτη συμμετείχαν 180 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18 έως 65 ετών με  $\Delta\text{ΜΣ} \leq 30 \text{ kg/m}^2$  και πάχος υποδόριου λιπώδους ιστού  $\geq 2,5 \text{ cm}$  στην περιοχή θεραπείας. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις

ομάδες και έλαβαν θεραπεία HIFU σε μία από τις τρεις συνολικές δόσεις ενέργειας: 177 J/, 141 J/cm<sup>2</sup> ή 0 J/cm<sup>2</sup>. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 15 λεπτά. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν πόνος, εκχύμωση και οίδημα, ενώ δεν αναφέρθηκαν διαταραχές στα λιπίδια του αίματος ή στους δείκτες φλεγμονής. Ακόμη δεν βρέθηκαν σημαντικές αλλαγές στη χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τους δείκτες φλεγμονής και την ηπατική ή νεφρική λειτουργία 12 και 24 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (77). Σύμφωνα με τους Jewell et al. το HIFU είναι μια χρήσιμη μέθοδος για τη μείωση της περιφέρειας της μέσης. Στις δύο ομάδες μελέτης 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας αναφέρθηκε σημαντική μείωση στην περίμετρο της μέσης. Η μείωση της περιφέρειας μέσης ήταν μεγαλύτερη από 2 cm. Ωστόσο, δεν αναφέρθηκαν αλλαγές στο βάρος ή στο ΔΜΣ (78).

Ομοίως, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2010 με 85 συμμετέχοντες (57 γυναίκες και 28 άνδρες με μέση ηλικία τα 43,8 έτη), έδειξε παρόμοια ευρήματα μετά από περίπου 16 εβδομάδες. Το μέσο επίπεδο ενέργειας της συσκευής HIFU ήταν 134,8 J/cm<sup>2</sup> και η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 60 έως 90 λεπτά. Σε αυτή την μελέτη οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οίδημα, ευαισθησία, εκχύμωση και μόνο ένας συμμετέχων παρουσίασε σοβαρό πόνο. Η μέση μείωση της περιφέρειας μέσης ήταν 4,6 cm, 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (79).

Σε μια κλινική δοκιμή στο Παρίσι, η τεχνική HIFU εφαρμόστηκε σε 25 γυναίκες με μέση ηλικία 38,9 ετών. Αποδείχθηκε ότι είναι μια αποτελεσματική θεραπεία με σημαντική επίδραση στην περιφέρεια της κοιλιάς. Ο ΔΜΣ των ασθενών ήταν 24,5 και το αρχικό μέσο πάχος του κοιλιακού λίπους ήταν 3,24 cm. Σε διάστημα 14 ημερών κάθε ασθενής έλαβε τρεις συνεδρίες θεραπείας. Σύμφωνα με τα ευρήματα οι μέσες αλλαγές στην περιφέρεια από την αρχική τιμή ήταν  $-2,47 \pm 0,44$ ,  $-3,52 \pm 0,46$  και  $-3,51 \pm 0,56$  cm τις ημέρες 14, 28 και 56, αντίστοιχα (80).

Το HIFU επομένως, φαίνεται ότι είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική τεχνολογία για τη μείωση του υποδόριου λιπώδους ιστού χωρίς σημαντική επίδραση στα λιπίδια του αίματος ή στους δείκτες φλεγμονής και χωρίς τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως εγκαύματα ή ουλές. Σημαντικό πλεονέκτημα είναι ο ελάχιστος χρόνος αποκατάστασης. Ωστόσο, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία δεν αναφέρθηκε σημαντική επίδραση στο ΔΜΣ ή στο σωματικό βάρος (81).

## 6.2 Κρυολιπόλυση (Cryolipolysis)

Η κρυολιπόλυση, που αναφέρεται επίσης ως κατάψυξη λίπους, χρησιμοποιεί χαμηλές θερμοκρασίες με σκοπό να καταστραφούν τα λιπώδη κύτταρα και να επιτευχθεί μη επεμβατική αφαίρεση λίπους και τοπικού πάχους. Η κρυολιπόλυση είναι εγκεκριμένη από τον FDA για μείωση του λίπους σε: κοιλιά, πλευρά, μηρούς, πηγούνι, γόνατα, μασχάλη (82). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη συσκευή κρυολιπόλυσης είναι η Cool sculpt (ZELTIQ Aesthetics, Inc., Pleasanton, CA, USA) (83). Η κρυολιπόλυση πλεονεκτεί σε σχέση με άλλες θεραπείες καθώς μπορεί να πραγματοποιηθεί σε όλους τους φωτότυπους, δεν απαιτείται χρόνος αποθεραπείας, δεν απαιτείται αναισθησία, τα λιπώδη κύτταρα καταστρέφονται (κατάψυξη λιπώδους ιστού) και είναι μία ασφαλής και αποτελεσματική διαδικασία. Η αρχή της μεθόδου είναι αρκετά απλή. Κατά την διάρκεια της θεραπείας, δύο κεφαλές τοποθετούνται στις εντοπισμένες περιοχές-στόχοι, δημιουργούν υποπίεση και αναρροφούν. Τοποθετούνται στην επιλεγμένη περιοχή του σώματος και χρησιμοποιώντας τεχνολογία vacuum ανασηκώνουν τον επιφανειακό ιστό του δέρματος που εκτίθεται σε θερμοκρασίες από -5 έως -10°C, με αποτέλεσμα να προκαλείται απόπτωση (κυτταρικός θάνατος του υποδόριου λιπώδους ιστού χωρίς εμφανή βλάβη στο υπερκείμενο δέρμα (84). Μόλις θανατωθούν τα λιπώδη κύτταρα, θα φύγουν φυσικά από το σώμα μέσα σε λίγες εβδομάδες (85). Η συχνότητα των θεραπειών είναι ανά 8 εβδομάδες και τα αποτελέσματα είναι εμφανή σε 3-4 μήνες. Κάποιες πιθανές επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας είναι οι ασθενείς να εμφανίσουν μυρμηγκιασμα, τσούξιμο και πόνο που σχετίζεται με το έντονο κρύο. Ωστόσο, μετά από 5-10 λεπτά τείνουν να υποχωρούν καθώς μουδιάζει η περιοχή. Η συσκευή μπορεί επίσης να προκαλέσει την αίσθηση τραβήγματος και τσιμπήματος του δέρματος. Αμέσως μετά από μια συνεδρία κρυολιπόλυσης μπορεί οι ασθενείς να παρατηρήσουν μώλωπες και οίδημα που υποχωρούν εντός ημερών ή εβδομάδων (86). Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται ήπιος έως μέτριος πόνος που υποχωρεί μέσα σε λίγες ημέρες. Η κρυολιπόλυση μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με άλλες συσκευές μη επεμβατικής διαμόρφωσης του περιγράμματος του σώματος όπως με υπερήχους και ραδιοσυχνότητες. Η συνδυαστική θεραπεία βοηθά στη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας καταστρέφοντας περισσότερα λιπώδη κύτταρα και αυξάνοντας τη συνολική μείωση του λίπους (87, 88).

Σε μια προοπτική κλινική μελέτη των Dover et al. 32 άτομα υποβλήθηκαν σε θεραπεία 60 λεπτών με κρυολιπόλυση. Το 84% των συμμετεχόντων εμφάνισε κάποιο βαθμό μείωσης του πάχους του λίπους μέσω φωτογραφικής αξιολόγησης σε μια παρακολούθηση τεσσάρων μηνών μετά τη θεραπεία. Επιπλέον, σημαντική μείωση στο στρώμα λίπους (22%) αναφέρθηκε στην υπερηχογραφική αξιολόγηση σε δέκα συμμετέχοντες. Το 90% των συμμετεχόντων έμειναν ικανοποιημένοι με τη διαδικασία και δεν αναφέρθηκε καμία σημαντική επιπλοκή (76).

Οι Shek et al. πραγματοποίησαν κλινική μελέτη σε Κινέζους με ορατά εξογκώματα λίπους. Τα άτομα (άνδρες και γυναίκες, άνω των 18 ετών) χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα Α έλαβε μία συνεδρία θεραπείας στην περιοχή της κοιλιάς και η ομάδα Β έλαβε δύο συνεδρίες θεραπείας σε δύο σημεία (κοιλιά και πλευρά), με διαφορά 60 ημερών κατά μέσο όρο. Μετά από δύο μήνες βρέθηκε 14% μείωση του κοιλιακού λιπώδους ιστού στην ομάδα Α και 13,4% μείωση του λίπους στην περιοχή της κοιλιάς και των πλευρών, αντίστοιχα στην ομάδα Β. Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι η αύξηση του αριθμού των συνεδριών θεραπείας σε δύο, βελτίωσε τα θετικά αποτελέσματα (89).

Σε μια μελέτη των Boey et al. σε άτομα με ΔΜΣ έως 40kg/m<sup>2</sup>, πραγματοποιήθηκε μία μόνο συνεδρία θεραπείας στο εσωτερικό των μηρών. Η σύγκριση φωτογραφιών και υπερηχογραφικής απεικόνισης σε μια τετράμηνη παρακολούθηση έδειξε μείωση λίπους κατά 20% (3,3 mm) (90).

Σε μια άλλη παρόμοια μελέτη που συμμετείχαν 518 άντρες και γυναίκες έγινε εφαρμογή της θεραπείας με κρυολιπόλυση σε διαφορετικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένων της κοιλιάς, της πλάτης, των γλουτών, του εσωτερικού των μηρών και των γονάτων. Τα σημεία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία αξιολογήθηκαν με βάση το πάχος της πτυχής του δέρματος μετά από 12 εβδομάδες. Συνολικά, το 94% των ατόμων παρουσίασε μείωση λίπους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, αναφέρθηκε μείωση 23% του λιπώδους ιστού στα σημεία που έλαβαν θεραπεία. Ακόμη τα αποτελέσματα έδειξαν τη μεγαλύτερη μείωση στην κοιλιά και τις λιγότερες αλλαγές στους μηρούς, τα γόνατα και τους γλουτούς (91).

### **6.2.1 Κρυολιπόλυση αντίθεσης**

Η κρυολιπόλυση αντίθεσης χρησιμοποιεί εναλλασσόμενες θερμοκρασίες κρύου – ζέστης με αποτέλεσμα τα λιπίδια στα λιποκύτταρα να κρυσταλλώνονται πιο εύκολα.

Η αρχή της μεθόδου είναι: ο υποδόριος λιπώδης ιστός θερμαίνεται στους 40 ° C για 10 λεπτά, έπειτα ψύχεται για 60 λεπτά στους -8 ° C και θερμαίνεται ξανά στους 40°C για 10 λεπτά (82).

Οι Savacini et al., πραγματοποίησαν κλινική μελέτη σε 21 υγιή άτομα ηλικίας μεταξύ 18 έως 50 ετών με παρουσία εντοπισμένου υποδόριου λίπους στην κοιλιακή και πλευρική περιοχή. Οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κρυολιπόλυση αντίθεσης στις περιοχές της κοιλιάς και των πλευρών. Η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν η εξής: Θέρμανση στους 40°C για 10 λεπτά, ψύξη για 60 λεπτά στους -8°C και ξανά θέρμανση στους 40°C για 10 λεπτά με τη συσκευή κρυολιπόλυσης Polarlys. Ο συνολικός χρόνος της θεραπείας ήταν 80 λεπτά για κάθε περιοχή και οι συνεδρίες που πραγματοποιήθηκαν ήταν μία ή δύο. Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας, δεν σημειώθηκαν σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος ή στο ΔΜΣ. Παρόλα αυτά η περιφέρεια της μέσης μειώθηκε σημαντικά στην παρακολούθηση μετά από 30 και 60 ημέρες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην περίμετρο της μέσης στην παρακολούθηση 90 ημερών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τρεις μήνες μετά την θεραπεία η μείωση του στρώματος λίπους ήταν 21,6%. Μειώσεις έως και 50,1% ανιχνεύθηκαν κατά την έναρξη και μετά από 3 μήνες. Στην περιοχή των πλευρών τα αποτελέσματα ήταν επίσης σημαντικά. Το μέσο ποσοστό μείωσης ήταν 14,5% και παρατηρήθηκαν μειώσεις έως και 43,2% συγκριτικά με τις αρχικές μετρήσεις και την παρακολούθηση μετά από τρεις μήνες.

Σε παρόμοια κλινική μελέτη περίπτωσης που εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Έρευνας του πανεπιστημίου Federal επιλέχθηκαν δύο εθελοντές, ένας άνδρας και μία γυναίκα. Κρυολιπόλυση αντίθεσης εφαρμόστηκε στον άνδρα στη δεξιά πλευρά, με αρχική εφαρμογή θέρμανσης (40°C για 5 λεπτά), ακολουθούμενη από ψύξη (8°C για 30 λεπτά) και έπειτα εφαρμογή θέρμανσης (38°C για 10 λεπτά). Στην αριστερή πλευρά υποβλήθηκε σε συμβατική συνεδρία κρυολιπόλυσης με ψύξη στους -7°C για 60 λεπτά. Η γυναίκα υποβλήθηκε σε κρυολιπόλυση αντίθεσης στη δεξιά πλευρά, με αρχική θέρμανση (40°C για 5 λεπτά), ακολουθούμενη από ψύξη (8°C για 30 λεπτά) και έπειτα θέρμανση (38°C για 10 λεπτά). Στην αριστερή πλευρά έλαβε πάλι κρυολιπόλυση αντίθεσης με αρχική θέρμανση (40°C για 5 λεπτά), ακολουθούμενη από εφαρμογή ψύξης (-7°C για 60 λεπτά) και στη συνέχεια θέρμανση (38°C για 10 λεπτά). Παρατηρήθηκε μείωση της συνολικής μάζας σώματος και στους δύο εθελοντές. Είναι πιθανό ότι η μείωση του βάρους μπορεί να σχετίζεται

με την τοπική απώλεια λίπους και αυτό να συνέβαλε τελικά στη μείωση της συνολικής μάζας σώματος. Συγκεκριμένα μείωση κατά 3,3 κιλά στον άνδρα και κατά 1,5 κιλά στην γυναίκα. Ακόμη η περίμετρος της μέσης μειώθηκε από 3 έως 6 cm (82).

### 6.3 Ραδιοσυχνότητες (RF)

Με τις RF επιτυγχάνεται μη επεμβατική ανανέωση του δέρματος. Με τις RF κατευθύνεται θερμική ενέργεια στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, όπου η θερμοκρασία ανεβαίνει στους 41-43°C. Όταν η ενέργεια RF εφαρμόζεται στο δέρμα προκαλείται διάσπαση των ενδομοριακών δεσμών υδρογόνου στην τριπλή έλικα του κολλαγόνου με αποτέλεσμα το μόριο του κολλαγόνου να γίνεται κοντύτερο και πιο παχύ, καθιστώντας το δέρμα πιο εύπλαστο. Κατά συνέπεια η επιδερμίδα δείχνει πιο σφικτή και νεανική. Επίσης η υψηλή θερμοκρασία προκαλεί κολλαγονογένεση. Η αυξημένη θερμοκρασία από τις RF διαλύει τα λιπώδη κύτταρα, ρευστοποιεί το λίπος και διεγείρει την αποβολή του από τον οργανισμό με αποτέλεσμα την καταπολέμηση του τοπικού πάχους. Κατά την διάρκεια της θεραπείας δεν διεγείρονται νεύρα ή μύες, έχουμε θερμικό αποτέλεσμα με μεγάλη διείσδυση στις εν τω βάθει στοιβάδες του δέρματος χωρίς πόνο, τομές, ράμματα και μώλωπες ενώ μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους τύπους δέρματος, όλες τις εποχές καθώς η ενέργεια RF δεν διαχέεται από τους ιστούς ούτε απορροφάται από την επιδερμική μελανίνη. Τα αποτελέσματα της δράσης RF είναι η βελτίωση της τοπικής αιματικής κυκλοφορίας, η σύσφιξη – αναδόμηση του δέρματος, η μείωση των ρυτίδων, η βελτίωση της ελαστικότητας των ιστών, η αποβολή λίπους, η μείωση της κυτταρίτιδας και η παραγωγή κολλαγόνου.

Ορισμένες από τις επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν είναι:

- Πόνος ή δυσφορία
- Ερυθρότητα
- Πρήξιμο
- Φουσκάλες
- Εγκαύματα
- Οζίδια
- Αλλαγή στο χρώμα του δέρματος
- Ουλές



Σε περιπτώσεις υπερθέρμανσης έχουμε ατροφία λίπους ή υπερβολική σύσφιξη ή πιο έντονη επιδερμική χαλάρωση.

Το Vela Smooth ήταν η πρώτη συσκευή RF, η οποία χρησιμοποιήθηκε ευρέως. Στην αγορά υπάρχουν διάφοροι τύποι συσκευών ραδιοσυχνότητας όπως Thermage (SoltaMedical, Hayward, CA, USA), Accent (Alma Lasers), TriPollar (Pollogen, TelAviv, Ισραήλ), Freeze (Venus Concepts, Karmiel, Ισραήλ) και πιο πρόσφατα TiteFX (Invasix).

Ο Manuskiatti και οι συνεργάτες του αξιολόγησαν τα αποτελέσματα μιας τεχνολογίας TriPollar RF στην περιφέρεια της κοιλιάς και των μηρών και στην εμφάνιση κυτταρίτιδας σε 39 γυναίκες με βαθμό κυτταρίτιδας  $\geq 2$  (κλίμακα Nurnberger-Muller). Σε διάστημα επτά ημερών τα άτομα έλαβαν οκτώ συνεδρίες θεραπείας. Τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία θεραπείας, η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση της περιφέρειας των περιοχών της κοιλιάς και των μηρών. Παρόλα αυτά δεν υπήρξε σημαντική μείωση σε γλουτούς και μπράτσα. Επιπλέον, με την τεχνολογία TriPollar RF βελτιώθηκε η εμφάνιση της κυτταρίτιδας. Προκειμένου να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις περιφέρειας της περιοχής που υποβλήθηκε σε θεραπεία. Η κατάσταση της κυτταρίτιδας αξιολογήθηκε σε κάθε ασθενή σύμφωνα με την κλίμακα Nurnberger-Muller (92).

Τα αποτελέσματα της εφαρμογής μονοπολικής RF (Accent RF) στο υποδόριο λίπος των γλουτών και των μηρών 26 γυναικών (ηλικίας 18 έως 50 ετών) με ορατή κυτταρίτιδα (βαθμός 1 έως 3) αξιολογήθηκαν από τους Del Pino et al.. Σε διάστημα δύο εβδομάδων πραγματοποιήθηκαν δύο συνεδρίες θεραπείας. Βρέθηκε ότι η μέση μείωση στους μηρούς και τους γλουτούς ήταν 2,64 και 1,8 mm, αντίστοιχα (93).

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία βρέθηκε ότι η RF θα μπορούσε να βελτιώσει την κυτταρίτιδα του άνω μηρού σε γυναίκες ηλικίας 24 - 58 ετών και τα θετικά αποτελέσματα παρέμειναν τουλάχιστον για έξι μήνες μετά τη θεραπεία.

Οι Van Der Lugt et al. εφάρμοσαν μια μονοπολική συσκευή RF (συχνότητα 0,6 και 2,4 MHz) για 12 συνεδρίες, με διαφορά μίας εβδομάδας. Οι πενήντα γυναίκες που συμμετείχαν είχαν ομοιογενείς εναποθέσεις κυτταρίτιδας και υπήρξε σημαντική βελτίωση στην περιοχή των γλουτών μετά το τέλος της θεραπείας (94).

Μια άλλη μελέτη στο New Jersey αποκάλυψε ότι η χρήση μονοπολικής RF (Alma Lasers, Buffalo Grove, IL) βελτίωσε την κυτταρίτιδα του άνω μηρού στις γυναίκες. Όλα τα άτομα ήταν άνω των 30 ετών με κυτταρίτιδα στο άνω μέρος του μηρού (βαθμός 3 έως 4, σύμφωνα με την κλίμακα Nurnberger-Muller). Η περιφέρεια των μηρών τους μειώθηκε κατά 2,45 εκατοστά κατά μέσο όρο μετά από έξι συνεδρίες θεραπείας, με διαφορά μίας εβδομάδας. Ωστόσο, δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος (95).

Οι Sadick και Mulholland πραγματοποίησαν κλινική μελέτη σε 35 γυναίκες για τη θεραπεία της κυτταρίτιδας με τη χρήση RF. Με διαφορά μίας εβδομάδας κάθε ασθενής έλαβε 8 έως 16 συνεδρίες θεραπείας στους μηρούς και τους γλουτούς. Τα άτομα που έλαβαν μέρος συνέχισαν τις καθημερινές τους συνήθειες συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και της άσκησης. Μετά από οκτώ συνεδρίες θεραπείας, η μέση μείωση της περιφέρειας ήταν 2,03 cm (96).

Ανασκόπηση σχετικών άρθρων σχετικά με τις θεραπευτικές επιδράσεις RF στη χαλάρωση του δέρματος επιβεβαίωσε ότι έως και το 96% των προηγούμενων μελετών είχαν θετικά αποτελέσματα με RF ενώ περίπου το 71- 97% των ασθενών έμειναν ικανοποιημένοι. Τα δεδομένα αυτά συλλέχθηκαν με εικόνες πριν και μετά την έκθεση και ερωτηματολόγια ασθενών (97). Συνεπώς η RF είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος για τη βελτίωση της εμφάνισης του δέρματος και τη μείωση του υποδόριου λίπους, ειδικά στην κοιλιά και τους μηρούς.

#### **6.4 Low level laser therapy (LLLT)**

Η θεραπεία με λέιζερ χαμηλού επιπέδου (LLLT) αναφέρεται στη χρήση φωτονίων με σκοπό την διέγερση ή την αναστολή ποικίλων κυτταρικών διεργασιών (98). Το LLLT χρησιμοποιεί είτε συνεκτικές πηγές φωτός (λέιζερ) είτε μη συνεκτικές πηγές φωτός που αποτελούνται από φιλτραρισμένους λαμπτήρες ή διόδους εκπομπής φωτός (LED) ή σε ορισμένες περιπτώσεις συνδυασμό και των δύο (99). Κατά την θεραπεία με LLLT γίνεται έκθεση κυττάρων ή ιστών σε χαμηλά επίπεδα κόκκινου και κοντινού υπέρυθρου φωτός (NIR). Αναφέρεται ως χαμηλού επιπέδου επειδή, οι χρησιμοποιούμενες πυκνότητες ενέργειας ή ισχύος είναι χαμηλές σε σύγκριση με άλλες μορφές θεραπείας με λέιζερ. Το 2010 από τον FDA η θεραπεία με LLLT έλαβε άδεια για την μη επεμβατική μείωση του λιπώδους ιστού (98).

Υπάρχουν δύο θεωρίες σχετικά με τον τρόπο που επιδρά στα λιποκύτταρα:

- 1) Γίνεται λύση των λιποκυττάρων παράγοντας προσωρινούς πόρους στην κυτταρική μεμβράνη επιτρέποντας έτσι στα λιπίδια να ρέουν έξω.
- 2) Γίνεται έναρξη της υπεροξειδωσής των λιπιδίων εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων ROS κατά την θεραπεία LLLT, το οποίο βλάπτει προσωρινά την κυτταρική μεμβράνη των λιποκυττάρων δημιουργώντας πόρους.

Η συσκευή που διατίθεται στην αγορά, λειτουργεί σε μήκος κύματος 635 nm και διαθέτει τέσσερις ρυθμιζόμενους βραχίονες. Μία συνεδρία θεραπείας με LLLT διαρκεί έως και μισή ώρα. Οι θεραπείες LLLT ποικίλουν από 6 έως 28 συνεδρίες με συχνότητα 1 έως 3 φορές την εβδομάδα. Η εφαρμογή LLLT για την αφαίρεση λίπους δεν έχει καμία αισθητή συνέπεια στους περιβάλλοντες ιστούς και δεν αυξάνει τη θερμοκρασία των ιστών. Εξαιτίας του χαμηλού επιπέδου ενέργειας που χρησιμοποιείται οι κίνδυνοι επιπλοκών είναι ελάχιστοι. Ωστόσο ορισμένες επιπλοκές μπορεί να περιλαμβάνουν:

- Ευαισθησία στο σημείο της θεραπείας
- Εγκαύματα
- Κνησμός
- Πόνος
- Μελάγχρωση

Τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι ορατά μετά από 3 μήνες, αλλά κάποιες σημαντικές βελτιώσεις μπορεί να παρατηρηθούν ακόμα και στο μισό αυτού του διαστήματος. Η θεραπεία με LLLT θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ουλές ή τατουάζ στο σημείο της θεραπείας καθώς και έγκυες γυναίκες.

Οι Jackson et al. το 2009 αξιολόγησαν 67 υπέρβαρους συμμετέχοντες με ΔΜΣ 25 έως 30 kg/m<sup>2</sup>, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε LLLT για δύο εβδομάδες (τρεις συνεδρίες θεραπείας κάθε εβδομάδα). Μετά τη θεραπεία με LLLT παρατηρήθηκε συνολική μείωση λίπους κατά 891 mm στη μέση, τους γοφούς και τους μηρούς. Η μέγιστη μείωση λίπους αναφέρθηκε σε όλη τη μέση (2,66 cm). Ωστόσο, δύο εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία θεραπείας, παρατηρήθηκε αύξηση 7,8 mm στις περιφέρειες σε τρεις ζώνες που έλαβαν θεραπεία (100).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη, οι Jackson et al. παρατήρησαν ότι η θεραπεία 689 ατόμων με LLLT (12 συνεδρίες θεραπείας μέσα σε 14 ημέρες) οδηγεί σε περιφερική

μείωση κατά 13,13 cm στη μέση, τους γοφούς, τους μηρούς, τα χέρια, τα γόνατα, τον αυχένα και το στήθος (101).

Σε μία άλλη μελέτη των Caruso-Davis et al. συμμετείχαν σαράντα άτομα με ΔΜΣ < 30 kg/m<sup>2</sup> και έλαβαν οκτώ συνεδρίες θεραπείας (μισή ώρα για κάθε συνεδρία) μέσα σε ένα μήνα. Η μέση μείωση λίπους στην περίμετρο της μέσης μετά την τελευταία συνεδρία θεραπείας ήταν 2,15 cm (102). Υπήρξαν δύο μελέτες, οι οποίες μέτρησαν την ικανοποίηση του ασθενούς μετά τη θεραπεία. Στη μελέτη των Nestor et al., αναφέρθηκε ικανοποίηση έως και 80% αλλά στην έρευνα των Lach et al. η μείωση του υποδόριου λίπους σε γυναίκες με φυσιολογικό βάρος ήταν σχεδόν 32% (103). Συμπερασματικά, ενώ το LLLT θεωρείται ως αποτελεσματική μέθοδος για τη μη επεμβατική αφαίρεση λίπους, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτής της μεθόδου.

#### **6.4.1 Μη επεμβατικό - Diode Laser (1060nm)**

Το 2019 εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα συσκευή διοδικού λέιζερ ημιαγωγών στα 1060 nm. Πρόκειται για Laser υψηλής ισχύος με στόχο την αύξηση της θερμοκρασίας στον λιπώδη ιστό και κατά συνέπεια την έναρξη του μηχανισμού απόπτωσης καθώς η θερμική ενέργεια προκαλεί κυτταρικό θάνατο στα λιποκύτταρα. Η συσκευή διαθέτει τέσσερις κεφαλές και ο χρόνος της εφαρμογής είναι περίπου 25 λεπτά. Κατά την διάρκεια της θεραπείας το δέρμα προστατεύεται μέσω επαφής με την ψύξη στους 15°C. Σύμφωνα με μελέτες στην περιοχή εφαρμογής επιτυγχάνεται μόνιμη διάλυση του 24% των λιποκυττάρων καθώς στον λιπώδη ιστό η θερμοκρασία αυξάνεται από 42 έως 47 °C. Η καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών γίνεται μετά από 5 λεπτά και τα λιποκύτταρα απομακρύνονται από το σώμα σε 3 έως 6 μήνες (107).

Σε κλινική προοπτική μελέτη του Skin Laser Center του Πανεπιστημίου Mahidol στην Μπανγκόκ της Ταϊλάνδης συμμετείχαν 20 υγιείς γυναίκες και άνδρες ηλικίας μεταξύ 20 και 65 ετών και βάρους 60 έως 80 κιλών. Πριν από την έναρξη της μελέτης ελήφθη γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση από όλους τους συμμετέχοντες. Μια συσκευή διοδικού λέιζερ 1060 nm, SculpSure (Cynosure, Westford, MA, ΗΠΑ), χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη. Ο ερευνητής και όλα τα άτομα φορούσαν προστατευτικά γυαλιά, ειδικά για την προστασία από το μήκος κύματος των 1060 nm κατά τη διάρκεια της θεραπείας με λέιζερ. Κάθε άτομο υποβλήθηκε σε μία μόνο συνεδρία θεραπείας στην περιοχή του διπλοσάγονου. Η ρύθμιση ισχύος ήταν μεταξύ

0,95 και 1,40 W/cm<sup>2</sup>, ανάλογα με την ανοχή στον πόνο του εκάστοτε ατόμου. Το μέγεθος της κηλίδας της δέσμης λέιζερ ήταν 14,2 cm<sup>2</sup>. Ο χρόνος έκθεσης για όλα τα άτομα ήταν 25 λεπτά. Το μέσο πάχος κατά την έναρξη της μελέτης ήταν 0,51 ± 0,09 cm. Τρεις μήνες μετά την θεραπεία υπήρξε σημαντική μείωση στο πάχος του λίπους συγκριτικά με την αρχική τιμή, με μείωση στα 0,46 ± 0,13 cm. Ωστόσο, 6 μήνες μετά τη θεραπεία, το πάχος είχε αυξηθεί σε 0,48 ± 0,12 cm. Η θεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική σε όσους δεν παρουσίασαν αύξηση στο βάρος τους, ενώ η πλειοψηφία των συμμετεχόντων έμεινε ικανοποιημένη από το αποτέλεσμα της θεραπείας (108).

Σε προοπτική μελέτη των Yan et al., συμμετείχαν 19 υγιείς γυναίκες ηλικίας από 26 έως 43 ετών και με σωματικό βάρος 45–87 κιλά. Κάθε άτομο υποβλήθηκε σε μία μόνο συνεδρία διοδικού λέιζερ 1060 nm (SculpSure, Cynosure, Westford, MA) στην εσωτερική πλευρά των γονάτων. Ένα απλικατέρ τοποθετήθηκε σε κάθε έσω γόνατο. Οι ρυθμίσεις ισχύος που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 1,0–1,4 W/cm<sup>2</sup>, ανάλογα με την ανοχή του κάθε ασθενή. Ο χρόνος έκθεσης σε όλα τα άτομα ήταν 25 λεπτά για κάθε πλευρά του έσω γόνατου. Η μέση περιφέρεια γόνατος κατά την έναρξη ήταν 44,0 ± 4,5 cm. Τα δεδομένα έδειξαν σημαντική μείωση της μέσης περιφέρειας του γόνατου σε 1 μήνα (42,7 ± 4,2 cm), 3 μήνες (41,9 ± 4,8 cm) και 6 μήνες (41,3 ± 4,4 cm), συγκριτικά με την αρχική τιμή. Υπήρχε συνεχής μείωση της περιφέρειας σε κάθε περίοδο παρακολούθησης (109).

Σε κλινική μελέτη των Kislewitz et al., συμμετείχαν 30 ασθενείς από τους οποίους 29 ολοκλήρωσαν τη θεραπεία και τις επισκέψεις παρακολούθησης 6 και 12 εβδομάδων. Από αυτούς που ολοκλήρωσαν όλες τις επισκέψεις, ήταν 26 γυναίκες (90%) και 3 άνδρες (10%). Η μέση ηλικία των ασθενών στη μελέτη κατά τη στιγμή της εγγραφής ήταν 45 έτη, από 26 έως 62 ετών. Χρησιμοποιήθηκε η συσκευή (Venus Bliss, Τορόντο, Καναδάς) που αποτελείται από τέσσερις εφαρμοστές διοδικού λέιζερ 1060 nm συνδεδεμένους στην κύρια κονσόλα, η οποία περιέχει τροφοδοτικό, σύστημα ψύξης με βάση το νερό και ελεγκτή λέιζερ που επιτρέπει στον χειριστή να ελέγχει τις ρυθμίσεις της συσκευής. Χρησιμοποιείται ειδική ζώνη για τη στερέωση των συσκευών εφαρμογής λέιζερ στην περιοχή θεραπείας, διασφαλίζοντας ότι το λέιζερ παραμένει πάντα σε επαφή με το δέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κάθε ασθενής έλαβε μία μόνο θεραπεία και η θέση και το μέγεθος της περιοχής θεραπείας επιλέχθηκαν με βάση την αξιολόγηση των ατομικών αναγκών του κάθε ασθενούς. Οι

ασθενείς τοποθετήθηκαν ανάσκελα με την περιοχή της κοιλιάς τους εκτεθειμένη. Στην κοιλιά τους κόλλησαν με ιμάντες και κλιπ μια ζώνη με πλαίσια που συγκρατούν τις διόδους στη θέση τους. Η ζώνη είχε τη δυνατότητα να συγκρατεί 4 διόδους στη θέση τους, κάτι που ήταν χαρακτηριστικό για κάθε ασθενή. Σε μικροκαμωμένους ασθενείς, χρησιμοποιήθηκαν μόνο 2 δίοδοι. Ο ενεργός χρόνος θεραπείας ήταν 25 λεπτά, με κάθε εφαρμοστή να αποδίδει  $1,4 \text{ watt/cm}^2$  και να μειώνεται στα  $1,1 \text{ watt/cm}^2$ , εάν είναι απαραίτητο. Στην παρακολούθηση 6 και 12 εβδομάδων μετά τη θεραπεία το σωματικό βάρος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ της αρχικής τιμής. Το μέσο βάρος κατά την έναρξη ήταν  $157,1 \pm 5,4 \text{ lbs SE}$ , στις 6 εβδομάδες ήταν  $157,3 \pm 5,6 \text{ lbs SE}$  και στις 12 εβδομάδες ήταν  $157,1 \pm 5,5 \text{ lbs SE}$ . Ομοίως, δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στην περιφέρεια σώματος από την αρχική τιμή ( $36,5 \pm 3,5$  ίντσες) στις μετρήσεις παρακολούθησης 6 ή 12 εβδομάδων ( $36,7 \pm 3,5$  ίντσες και  $36,5 \pm 3,5$  ίντσες), αντίστοιχα. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, οι ασθενείς στη μελέτη έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στο πάχος του λιπώδους ιστού στην περιοχή που υποβλήθηκε σε θεραπεία τόσο σε ποσοστιαία μείωση όσο και σε απόλυτη μείωση στις 6 εβδομάδες (μέση μείωση  $4,92\% \pm 1,38\%$ ,  $0,80 \text{ mm} \pm 0,22 \text{ mm SE}$ ), και ακόμη μεγαλύτερη μείωση στις 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (μέση μείωση  $8,55\% \pm 1,56\%$ ,  $1,28 \text{ mm} \pm 0,27 \text{ mm SE}$ ) (110).

## 6.5 Μεσοθεραπεία (MESOTHERAPY)

### 6.5.1 Ενέσιμη Μεσοθεραπεία

Η μεσοθεραπεία προτείνεται για τη θεραπεία μιας πληθώρας παθολογικών καταστάσεων συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας. Η μεσοθεραπεία χρησιμοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια στην Ευρώπη και την Νότια Αμερική για την μείωση του βάρους. Ωστόσο, ακόμη και σήμερα ο ακριβής μηχανισμός δράσης παραμένει άγνωστος. Είναι πιθανό ότι ο μηχανισμός δράσης περιλαμβάνει την ενίσχυση της δραστηριότητας της λιπάσης και ως εκ τούτου τη λιπόλυση (111). Κατά τη μεσοθεραπεία γίνονται πολλαπλές ενέσεις λιπολυτικών παραγόντων στην επιλεγμένη περιοχή. Φάρμακα και άλλες ουσίες εγχέονται στο μεσόδερμα (το στρώμα λίπους και συνδετικού ιστού κάτω από το δέρμα). Μεταξύ των φαρμάκων και των ουσιών που χορηγούνται περιλαμβάνονται αγγειοδιασταλτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ένζυμα, θρεπτικά συστατικά, αντιβιοτικά, ορμόνες και

καλσιτονίνη. Οι ουσίες που εγχέονται συχνότερα για τη βελτίωση της χαλάρωσης του δέρματος είναι η φωσφατιδυλοχολίνη (PC), το δεοξυχολικό νάτριο (DC), η ισοπροτερενόλη, η αμινοφυλλίνη, η καφεΐνη, η L-καρνιτίνη και η καλσιτονίνη. Μία δημοφιλής θεραπεία για την αφαίρεση τοπικού λίπους είναι οι ενέσεις με PC. Το PC είναι το βασικό φωσφολιπίδιο των κυτταρικών μεμβρανών και πρόδρομος της ακετυλοχολίνης. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ενέσεις PC παρατηρήθηκε ότι η μείωση του λίπους είναι μόνιμη, με την προϋπόθεση ότι η αύξηση βάρους είναι χαμηλή. Συνιστάται PC 100 mg ανά 5\* 5 cm περιοχής και συχνά χορηγούνται τρεις έως έξι θεραπείες με διαφορά δύο εβδομάδων (112).

Σε μία διπλά-τυφλή, προοπτική μελέτη συμμετείχαν σαράντα ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεσοθεραπεία σε μία μόνο περιοχή σε εβδομαδιαία βάση για πέντε εβδομάδες. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: ομάδα I (n 10), ομάδα II (n 10), ομάδα III (n 10) που έλαβε μεσοθεραπεία σε συνδυασμό με τροποποίηση της διατροφής και άσκησης και ομάδα IV (n 10) που έλαβε ενέσεις με εικονικό φάρμακο με αλατούχο διάλυμα. Μια αξιοσημείωτη διαφορά στην υπό θεραπεία περιοχή παρατηρήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεσοθεραπεία (ομάδες I, II και III). Οι μετρήσεις της περιφέρειας μειώθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Η μέση μείωση της περιφέρειας ήταν 2,6 cm στη μέση και 1,8 cm στο μηρό. Επίσης μειώθηκε δραματικά η εμφάνιση της κυτταρίτιδας. Σημαντικό είναι ότι παρατηρήθηκαν μικρές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένου του παροδικού ερυθήματος στην υπό θεραπεία περιοχή σε έξι ασθενείς, εντοπισμένη λοίμωξη στο σημείο της ένεσης σε έναν ασθενή, ελάχιστη εκχύμωση σε πέντε ασθενείς και σημαντική εκχύμωση σε έναν μόνο ασθενή (111).

Σε μία άλλη τυχαίοποιημένη, προοπτική κλινική δοκιμή συμμετείχαν 75 γυναίκες ηλικίας 20 έως 60 ετών. Όλοι οι εθελοντές παρείχαν γραπτώς ενημερωμένη συγκατάθεση πριν από την έναρξη της δοκιμής. Κατά την διάρκεια της μελέτης απαγορευόταν ο ασθενής να υποβληθεί σε άλλη αισθητική θεραπεία για την μείωση του λίπους. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, ο διαβήτης, ιστορικό εγκεφαλικών επεισοδίων, ο καρκίνος, ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα όπως ασπιρίνη, βαρφαρίνη και ηπαρίνη κ.α. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες μεσοθεραπείας. Κάθε ομάδα αποτελούνταν από 25 ασθενείς. Οι ασθενείς σε κάθε ομάδα έλαβαν ενέσεις με διαφορετικό "κοκτέιλ" μεσοθεραπείας. Στους ασθενείς της ομάδας 1 χορηγήθηκε ένα "κοκτέιλ" 15 ml που αποτελούνταν από 5 ml

Lipostabil N, 5 ml φυσιολογικού ορού, 3 ml L-καρνιτίνης και 2 ml 2% προκαΐνης. Το εμπορικό σήμα Lipostabil N περιέχει 5% PC (50 mg/ml) και 4,75% DC (47,5 mg/ml) με 0,9% βενζοϋλική αλκοόλη και φυσιολογικό ορό. Στους ασθενείς της ομάδας 2 δόθηκε ένα διάλυμα 11 ml που περιείχε 5 ml Cellucare, 5 ml φυσιολογικού ορού και 1 ml προκαΐνης 2%. Η μάρκα Cellucare περιέχει 250 mg καφεΐνης και 20 mg υαλουρονικού οξέος και ιχνοστοιχείων: Mn-Zn-Co σε φιαλίδιο των 5 ml. Τέλος στους ασθενείς της ομάδας 3 δόθηκε ένα διάλυμα 17 ml που περιέχει 5 ml conjonctyl 5 ml chophytol, 2,5 ml buflomedil, 2,5 ml L-καρνιτίνη και 2 ml προκαΐνης 2%. Τα διαλύματα εγχύθηκαν στο χόριο και το υποδόριο στρώμα σε βάθος μεταξύ 6 mm και 13 mm. Η θεραπεία επαναλήφθηκε με τον ίδιο τρόπο μία φορά την εβδομάδα για 15 εβδομάδες. Επιπλέον, το βάρος και το ποσοστό σωματικού λίπους αναλύθηκαν με Gaia 359 Plus™ (αναλυτής σύστασης σώματος). Ακόμη μετρήθηκε και η περιφέρεια 10 περιοχών του σώματος πριν την εφαρμογή και ένα μήνα μετά την 15η συνεδρία θεραπείας. Όλες οι ενέσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο δερματολόγο. Οι ποσότητες που εγχύθηκαν σε κάθε θέση κυμαινόταν μεταξύ 0,1 ml και 0,4 ml ανά εφαρμογή σύμφωνα με τις ανάγκες του κάθε ασθενή. Σε κάθε συνεδρία χρησιμοποιούνταν έως 100 ενέσεις με απόσταση διαχωρισμού 2 – 4 cm. Εβδομήντα δύο από όλους τους ασθενείς (96%) που συμμετείχαν στην μελέτη παρουσίασαν μείωση στην περιφέρεια. Μια αύξηση της περιφέρειας σώματος παρατηρήθηκε μόνο σε έναν ασθενή στην ομάδα 2 και σε δύο ασθενείς στην ομάδα 3. Ο λόγος για αυτή την απόκριση θα μπορούσε να είναι χαμηλότερη ευαισθησία των λιποκυττάρων αυτών των ασθενών σε αυτά τα μείγματα φαρμάκων. Μετά την ολοκλήρωση όλων των συνεδριών, 72 ασθενείς (96%) είχαν χάσει βάρος και τρεις ασθενείς (ένας στην ομάδα 2 και δύο από την ομάδα 3) είχαν πάρει βάρος (μέση αύξηση: 1,1 kg). Η απώλεια βάρους ήταν  $5,33 \pm 1,09$  κιλά για την ομάδα 1,  $3,74 \pm 1,51$  κιλά για την ομάδα 2 και  $2,82 \pm 1,43$  κιλά για την ομάδα 3. Από όλους τους ασθενείς, μόνο ένας (1,3%) στην ομάδα 3 παρουσίασε αύξηση του σωματικού λίπους. Αισθητική βελτίωση παρατηρήθηκε σε κάθε ασθενή, ενώ δεν σημειώθηκαν σοβαρές παρενέργειες ή επιπλοκές. Ορισμένοι από τους ασθενείς ανέφεραν λίγο πόνο, πρήξιμο και ερύθημα, το οποίο τυπικά διήρκεσε 2 έως 3 ημέρες. Στα σημεία της ένεσης μπορεί να παρατηρήθηκε παροδική αιμορραγία και εμφανίστηκαν σημάδια φλεγμονής, που υποχώρησαν μέσα σε μερικές μέρες. Δεκαεπτά από τους 75 ασθενείς (23%, 12 ασθενείς από την ομάδα 2) είχαν ήπιες εκχυμώσεις κυρίως στους μηρούς που υποχώρησαν εντός 7-10 ημερών. Δεκαεννέα από τους 25 ασθενείς (25% όλων)



στην ομάδα 1 παραπονέθηκε για άμεσο κάψιμο και κνησμό. Υπερμελάγχρωση, παρατεταμένο οίδημα και ο σχηματισμός αιματώματος δεν προσδιορίστηκε σε κανέναν ασθενή. Ακόμη, δεν παρατηρήθηκαν υποδόριοι μεταφλεγμονώδεις όζοι στα σημεία των ενέσεων (111).

Σε μια διπλά τυφλή κλινική δοκιμή από τους Asaadi et al., 100 ασθενείς χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες θεραπείας. όπου η καθεμία έλαβε είτε αγγειοδιασταλτικό (buflo medil), λιπολυτικό (PC), ομοιοπαθητικούς παράγοντες (καρνιτίνη και μελίλωτος), ίσο συνδυασμό όλων των φαρμάκων ή εικονικό φάρμακο (φυσιολογικό ορό). Σε κάθε ασθενή εγχύθηκαν 0,1 – 0,2 ml διαλύματος για κάθε 1 – 2 cm στους μηρούς και τη μέση, εβδομαδιαία για 5 εβδομάδες, στη συνέχεια μηνιαία για 5 μήνες το πολύ. Δεκαοκτώ από 20 ασθενείς στην ομάδα συνδυασμού έναντι 14 από 20 ασθενείς στην ομάδα PC παρουσίασαν τουλάχιστον 2,5 cm μείωση της περιφέρειας των μηρών. Η μέση περιφέρεια μέσης μειώθηκε κατά 4,2 cm στην ομάδα συνδυασμού. Δεν προσδιορίστηκε σημαντική μείωση της περιφέρειας στις ομάδες αγγειοδιασταλτικών, ομοιοπαθητικών ή φυσιολογικού ορού. Ακόμη, δεν παρατηρήθηκε αλλαγή βάρους σε κανέναν ασθενή (113).

Σε μελέτη των Duncan και Hasengschwandtner συμμετείχαν 43 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έως και 100 ml PC (μέγιστο 2,5 g) ανά συνεδρία κάθε 4 έως 8 εβδομάδες για έως και τέσσερις θεραπείες. Πολλαπλές ανατομικές θέσεις (πηγούνι, κοιλιά, γλουτοί, μηροί) εγχύθηκαν υποδόρια με 0,4 ml PC με απόσταση διαχωρισμού 1 – 1,5 cm. Δεκατρείς ασθενείς ανέφεραν σημαντική βελτίωση, είκοσιεννέα ασθενείς ήπια έως μέτρια βελτίωση, ενώ μόνο ένας ασθενής δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία (114).

Σε μελέτη των Moy et al., ο κορμός, το πηγούνι και τα άκρα εγχύθηκαν με 0,5 ml/cm<sup>2</sup> ενός διαλύματος PC (50 mg/ml) για δύο θεραπείες μηνιαία. Ένα μήνα μετά την τελευταία θεραπεία το πάχος του υποδόριου λίπους μειώθηκε κατά 7,45 mm (115).

Σύμφωνα με τους Mohan et al. 1269 ασθενείς ηλικίας 18 έως 55 ετών υποβλήθηκαν σε θεραπεία χρησιμοποιώντας συνδυασμό PC-DC για λιπόλυση. Η αναλογία ανδρών προς γυναίκες ήταν 245:1024. Οι περιοχές-στόχοι που υποβλήθηκαν σε θεραπεία περιελάμβαναν τους βραχίονες, την κοιλιά, την πλάτη, τα πλευρά, τους μηρούς, την περιοχή των γονάτων και τις γάμπες. Χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός PC/νάτριο DC (Dermastabilon) που κατασκευάστηκε από την Skin Tech Pharma Group, Ισπανία. Το

παρασκεύασμα των 5 ml έχει 250 mg PC και 100 mg DC. Η μέγιστη δόση σε μία φορά που χρησιμοποιήθηκε ήταν 5 g και το βάθος των ενέσεων ήταν 10mm. Μεταξύ δύο επόμενων συνεδριάσεων ακολουθήθηκε το ελάχιστο διάστημα των 4 εβδομάδων. Το μέγιστο αισθητό αποτέλεσμα επιτεύχθηκε στο 80% των ασθενών την ημέρα 10. Ωστόσο, το φάρμακο συνέχισε να δρα για 6-8 εβδομάδες. Τις πρώτες ώρες σχεδόν σε όλους τους ασθενείς παρουσιάστηκε το αίσθημα τσιμπήματος που υποχώρησε εντός της ημέρας. Ακόμη τοπικά οιδήματα αναφέρθηκαν επίσης στις περιοχές που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 24-48 ώρες. Στους ανοιχτόχρωμους ασθενείς παρατηρήθηκε ερύθημα για μία ή δύο ημέρες μετά τις ενέσεις. Σε περιπτώσεις που η συνολική δόση που ενέθηκε υπερέβαινε τα 3g παρατηρήθηκαν συμπτώματα διάρροιας και κακουχίας από τους ασθενείς τις πρώτες 24 ώρες. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς που έδειξαν καλά αποτελέσματα σε μια περιοχή ήταν πιο πιθανό να είναι ικανοποιημένοι με τη θεραπεία και σε άλλες περιοχές. Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν καλύτερα στους βραχίονες, στην πλάτη και τα γόνατα (116)

### **6.5.2 Μη ενέσιμη μεσοθεραπεία**

Η μεσοθεραπεία χωρίς βελόνα είναι μια μη επεμβατική θεραπεία που χρησιμοποιείται για την διείσδυση φαρμακευτικών και θρεπτικών ουσιών. Για να διευκολυνθεί η πρόσβαση σε βαθιά στρώματα της επιδερμίδας χρησιμοποιείται η μέθοδος της ηλεκτροδιάτρησης (117). Η συσκευή, η οποία παράγει ηλεκτρικό ρεύμα υψηλής συχνότητας, αυξάνει προσωρινά τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και διεγείρει το σχηματισμό νανοπόρων (υδρόφιλα κανάλια) που παρέχουν αποτελεσματικότερη μεταφορά στα κύτταρα και αφομοίωση των δραστικών ουσιών. Η συχνότητα, ο τύπος και η διάρκεια της ηλεκτροδιάτρησης προσαρμόζονται ξεχωριστά στο πρόβλημα και στο σημείο θεραπείας. Κατά την μη επεμβατική μεσοθεραπεία τα προϊόντα εισχωρούν μέσω των ιδρωτοποιών αδένων, των τριχικών θυλάκων, των σμηγματογόνων αδένων και της κεράτινης στιβάδας. Η μη επεμβατική μεσοθεραπεία έχει κάποια ευδιάκριτα πλεονεκτήματα: χρησιμοποιείται σε όλους τους τύπους δέρματος και σε όλες τις ηλικίες, συμπληρώνει άριστα άλλες αισθητικές θεραπείες, συμπληρώνει την ενέσιμη μεσοθεραπεία και είναι ανώδυνη (118).

Μερικές από τις τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται κατά την μη ενέσιμη μεσοθεραπεία είναι η :

- Μαγνητοφόρηση (Χαμηλής έντασης μαγνητικά πεδία διευκολύνουν τη διάχυση ουσιών μέσω τροποποιήσεων που προκαλούνται από το πεδίο και έχουν ως στόχο την επιδερμική διαπερατότητα)
- Φωνοφόρηση (Χαμηλής συχνότητας ενέργεια υπερήχων (<100Hz) που εξαρτάται από την ένταση και την διάρκεια της θεραπείας αυξάνοντας την διαπερατότητα της επιδερμίδας σε σημαντικό βαθμό ώστε να εισχωρήσουν τα συστατικά των προϊόντων που εμείς εφαρμόζουμε στο δέρμα)
- Ιοντοφόρηση (Εισχώρηση προϊόντων σε μορφή ιόντων στο δέρμα με τη βοήθεια ρεύματος χαμηλής ισχύος με τη βοήθεια θετικού και αρνητικού πόλου)
- Ηλεκτροπόρωση (Εφαρμογή συγκεκριμένης συχνότητας ηλεκτρικού ρεύματος στα κύτταρα)

## 6.6 HIFEM ( High- Intensity Focused Electromagnetic Technology)

Το HIFEM αποτελείται από μήκη κύματος χαμηλής συχνότητας περίπου 3–30 Hz που μεταφέρουν χαμηλή ενέργεια. Η ενέργεια των κυμάτων HIFEM δεν απορροφάται από τους ιστούς και έτσι δεν προκαλούνται θερμικές επιδράσεις. Αντίθετα, τα διερχόμενα ηλεκτρομαγνητικά κύματα του HIFEM προκαλούν δευτερεύοντα ρεύματα στον περιβάλλοντα ιστό (119). Αυτά τα ρεύματα επηρεάζουν κυρίως τους κινητικούς νευρώνες και επαρκούν για να προκαλέσουν ακούσια συστολή (>10 mA), ενώ αφήνουν άλλους περιβάλλοντες ιστούς (π.χ. δέρμα) ανεπηρέαστους. Καθώς η ενέργεια HIFEM αλληλεπιδρά επιλεκτικά με τους κινητικούς νευρώνες, αυτοί πολώνονται και αποπολώνονται κατά τη διάρκεια της συνεδρίας θεραπείας, προκαλώντας μυϊκές συσπάσεις. Αυτό οδηγεί σε μυϊκή ενδυνάμωση και ανάπτυξη. Ακόμη, μια δευτερεύουσα επίδραση του HIFEM περιλαμβάνει τη λιπόλυση. Τα λιποκύτταρα καθίστανται δυσλειτουργικά και ξεκινούν τον προγραμματισμένο θάνατό τους (απόπτωση) (120).

Οι Weiss et al., διαπίστωσαν ότι εντός 8 ωρών από μια συνεδρία θεραπείας, τα αποπτωτικά επίπεδα στο λίπος αυξήθηκαν κατά 91,7% (121). Επιπλέον, οι Halaas et al διαπίστωσαν ότι, ως άμεση συνέπεια της εφαρμογής HIFEM ήταν η αύξηση στην

ταχεία απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και η σημαντική μείωση στα επίπεδα pH που μετρήθηκαν στον υποδόριο λιπώδη ιστό (122). Οι αλλαγές στο pH είναι γνωστό ότι σχετίζονται με αποπτωτικές διεργασίες (123).

Πρόσφατα και για πρώτη φορά το HIFEM και η ραδιοσυχνότητα (RF) συνδυάστηκαν σε μια ενιαία, μη επεμβατική συσκευή (Emsculpt Neo®, HIFEM+) (119). Αυτή είναι μια σημαντική τεχνολογική πρόοδος καθώς συνήθως, το HIFEM και το RF δεν είναι συμβατές πηγές ενέργειας. Μέχρι σήμερα, τα συνδυασμένα αποτελέσματα αρκετών κλινικών μελετών (συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 500 ασθενών και 30 ερευνητών) υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με HIFEM+ έχουν κατά μέσο όρο 30% λιγότερο λίπος και μείωση της περιφέρειας μέσης έως και 5,9 cm. Επί του παρόντος, το HIFEM+ είναι εγκεκριμένο από τον FDA για τη μη επεμβατική λιπόλυση της κοιλιάς και τη μείωση της περιφέρειας της κοιλιάς ασθενών με τύπο δέρματος κατά Fitzpatrick I έως III. Επίσης είναι εγκεκριμένο για ενδυνάμωση, τόνωση και σύσφιξη των γλουτών, των μηρών και των γαμπών (124). Ενώ η αρχική τεχνολογία HIFEM αποτελείται από μια συνεδρία 30 λεπτών, το πιο πρόσφατο μοντέλο (HIFEM+) είναι σε θέση να συνδυάσει HIFEM και RF κατά την ίδια χρονική περίοδο (125). Η πηγή ενέργειας RF αποτελείται από μικρότερα μήκη κύματος (0,5–300 MHz) από το HIFEM, αλλά τα κύματα μεταφέρουν περισσότερη ενέργεια. Σε αντίθεση με το HIFEM, δεν υπάρχει κινητική απόκριση (συστολή των μυών) στην ενέργεια RF. Αντίθετα, τα κύματα RF προκαλούν τριβή στον ιστό μέσω της ταλάντωσης των μορίων και ιόντων, τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν την παραγωγή θερμότητας. Λόγω των διαφορών στην αγωγιμότητα των ιστών, δημιουργείται μεγαλύτερη τριβή και θερμότητα στον λιπώδη ιστό, σε σύγκριση με το δέρμα και τους μυς, γεγονός που εξασφαλίζει την επιλεκτικότητα και την ασφάλεια αυτής της τεχνολογίας. Μελέτες έδειξαν ότι οι επιδράσεις που προκαλούνται από τη ραδιοσυχνότητα στον λιπώδη ιστό μπορούν να παρατηρηθούν σε ως και 4 λεπτά, όταν φτάσει η θερμοκρασία του υποδόριου λίπους σε επίπεδα απαραίτητα για τη διάσπαση των λιποκυττάρων (δηλαδή, 42°C) (120). Το HIFEM+ προσφέρει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να θεραπεύσει ασθενείς με ΔΜΣ έως 35 kg/m<sup>2</sup> και ως εκ τούτου, μπορεί να στοχεύσει σε ευρύτερο πληθυσμό συγκριτικά με το HIFEM (124).

Σε μία κλινική δοκιμή συμμετείχαν 42 άτομα (29 γυναίκες, 13 άνδρες) που υποβλήθηκαν σε τρεις θεραπείες HIFEM στην κοιλιά. Κάθε θεραπεία είχε διάρκεια 30 λεπτά με απόσταση 5-10 ημερών. Τρεις μήνες μετά την θεραπεία παρατηρήθηκε

μείωση λίπους κατά 29,8%. Επίσης, στους 3 μήνες το 88,1% των ασθενών ήταν ικανοποιημένοι με τα αποτελέσματα της θεραπείας και η περίμετρος της μέσης μειώθηκε κατά 3,2 cm (126).

Σε κλινική δοκιμή του Giesse (2021) συμμετείχαν 14 ασθενείς. Δέκα από τους 14 ασθενείς έλαβαν θεραπεία HIFEM τόσο στην κοιλιά όσο και στους γλουτούς ενώ, τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπείες μόνο για την κοιλιακή χώρα και ένας ασθενής έλαβε θεραπεία μόνο για τους γλουτούς. Η θεραπεία πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή HIFEM, Emsculpt™. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τέσσερις μεμονωμένες συνεδρίες, οι οποίες ολοκληρώθηκαν μέσα σε δύο εβδομάδες, με διαφορά 3 έως 4 ημερών. Κάθε θεραπεία είχε διάρκεια 30 λεπτά. Το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο που παράγεται κατά την διάρκεια της θεραπείας διεισδύει σε βάθη έως και 7 cm, το οποίο οδηγεί σε μυϊκή σύσπαση. Και οι 14 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ολοκλήρωσαν ολόκληρη τη θεραπεία και συμμετείχαν σε όλες τις επισκέψεις παρακολούθησης. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 33,2 έτη (εύρος: 22–64 έτη). Ο μέσος ΔΜΣ στην αρχή της μελέτης ήταν 22,54. Μετά την τελευταία θεραπεία, ο μέσος ΔΜΣ ήταν 22,56 ενώ, στη δίμηνη παρακολούθηση, ήταν 22,15. Μετά την τέταρτη θεραπεία η μέση περιφέρεια μέσης μειώθηκε κατά 1,77 cm. Κατά τη διάρκεια της δίμηνης παρακολούθησης, η μέση μείωση της περιφέρειας μέσης ήταν 2,84cm. Σε τρεις μόνο ασθενείς, η περιφέρεια της κοιλιάς παρέμεινε αμετάβλητη (127).

Σε θεραπεία με HIFEM+ υποβλήθηκαν 40 άτομα (16 άνδρες, 24 γυναίκες). Όλα τα άτομα έλαβαν τρεις θεραπείες διάρκειας 30 λεπτών στην κοιλιά, μία φορά την εβδομάδα. Οι μετρήσεις αποκάλυψαν μια μέση μείωση λίπους κατά μήκος της κοιλιάς 24,4%, 30,8% και 28,3% στους 1, 3 και 6 μήνες μετά τη θεραπεία αντίστοιχα. Ακόμη η περίμετρος της μέσης μειώθηκε κατά μέσο όρο 3,3 cm (1 μήνας), 5,9 cm (3 μήνες) και 6,7 cm (6 μήνες). Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς έμειναν ικανοποιημένοι με τα αποτελέσματα της θεραπείας, με το 90,0% των ασθενών να δηλώνει σημαντική αισθητική βελτίωση στην περιοχή της κοιλιάς (128).

Κατά την πρώτη in vivo μελέτη βιοψίας που διερευνήθηκε η συνδυασμένη χρήση θεραπείας RF και HIFEM αποδείχτηκε ότι, μετά από τρεις θεραπείες 30 λεπτών στην κοιλιακή χώρα, τα λιποκύτταρα άλλαξαν σχήμα και κατά την παρακολούθηση αποδείχτηκε επακόλουθη μείωση λίπους. Σε αυτή τη μελέτη, τα λιποκύτταρα βρέθηκαν να έχουν ισοπεδωθεί και μειώθηκαν σε μέγεθος κατά μέσο όρο 33,5% σε 1

εβδομάδα και 31,7% σε 1 μήνα. Η περιφέρεια μέσης των εθελοντών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μειώθηκε επίσης κατά μέσο όρο 2,20 cm (129).

### 6.7 Κρουστικός Υπέρηχος ή Shock Wave (ESWT)

Ο κρουστικός υπέρηχος παράγει ισχυρούς ακουστικούς παλμούς οι οποίοι κατευθύνονται με ελεγχόμενη πίεση και συχνότητα σε προβληματικές περιοχές του δέρματος ή του λιπώδους ιστού και παράγουν ένα ευρύ φάσμα θετικών φυσιολογικών αντιδράσεων μέσα στο σώμα. Ενεργοποιούν δηλαδή τη μικροκυκλοφορία στο λιπώδη ιστό, διαρρηγνύουν τη μεμβράνη των λιποκυττάρων και ρευστοποιούν το λίπος. Αποτέλεσμα της θεραπείας είναι η μείωση της κυτταρίτιδας, η βελτίωση της υφής του δέρματος, η σμίλευση του περιγράμματος του σώματος και η μείωση του οιδήματος και των κατακρατήσεων. Ο κρουστικός υπέρηχος μπορεί να εφαρμοστεί στους βραχίονες, την κοιλιακή χώρα, την πλάγια κοιλιακή χώρα, την πλάτη, τους γλουτούς, τους μηρούς, τα γόνατα και τις γάμπες. Στην προς θεραπεία περιοχή εφαρμόζεται ειδική γέλη ως προστατευτικό και διαβιβαστικό μέσο για να εξασφαλιστεί ότι τα ακουστικά κύματα θα διοχετευτούν στο δέρμα χωρίς καμία απώλεια σε ενέργεια (130).

Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης II συμμετείχαν δεκατέσσερις γυναίκες ηλικίας 23 έως 57 έτη με κυτταρίτιδα. Ο μέσος ΔΜΣ ήταν  $22,8 \pm 1,17$  (18,7–32,9). Ο μέσος βαθμός κυτταρίτιδας των ασθενών κατά την έναρξη ήταν  $2,5 \pm 0,09$  (εύρος 2-3). Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για θεραπεία ήταν η Swiss DolorClast (Electro Medical Systems, SA, Nyon, Switzerland) που διέθετε τη χειρολαβή Swiss DolorClast Power+ με τον εφαρμοστή 36 mm. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία στους γλουτούς και σε περιοχές του οπίσθιου μηρού. Κάθε ασθενής υποβλήθηκε σε 2 εβδομαδιαίες θεραπείες για 4 εβδομάδες σε μια τυχαία επιλεγμένη πλευρά (αριστερά ή δεξιά). Μετά την εφαρμογή ειδικής γέλης σύζευξης, η θεραπεία πραγματοποιήθηκε στα 3,5–4,0 bar, με 15.000 παλμούς ανά συνεδρία και εφαρμόστηκε στα 15 Hz. Ο μέσος βαθμός κυτταρίτιδας βελτιώθηκε από  $2,5 \pm 0,09$  (εύρος 2-3) στην έναρξη σε  $1,57 \pm 0,18$  (εύρος 0,25-2,75) στο τέλος της θεραπείας. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης, ο μέσος βαθμός κυτταρίτιδας ήταν  $1,68 \pm 0,16$ . Η κατάσταση του δέρματος δεν επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της περιόδου παρακολούθησης. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή και δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Το παροδικό κοκκίνισμα και η ενόχληση κατά τη

διάρκεια της θεραπείας είναι συνήθεις παρενέργειες του ESWT και επομένως δεν θεωρήθηκαν ανεπιθύμητες παρενέργειες (130).

Σε μελέτη των Ferraro et., συμμετείχαν 37 γυναίκες και 13 άνδρες, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συσκευή Proshock Ice® (Promoitalia, Μιλάνο, Ιταλία) σε πέντε διαφορετικές περιοχές: κοιλιά (πέντε γυναίκες, εννέα άνδρες), αστραγάλοι (τρεις γυναίκες, ένας άνδρας), χέρια (πέντε γυναίκες, τρεις άνδρες), γλουτούς (έξι γυναίκες) και μηρούς (18 γυναίκες). Η συσκευή Proshock Ice περιγράφεται ως συνδυασμός ενός ελεγχόμενου συστήματος ψύξης και μιας γεννήτριας κρουστικών κυμάτων με μεταβλητή πίεση από 50 έως 500 bar και με παλμούς που έχουν διάρκεια 8 mseconds. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στην περιφέρεια των περιοχών του σώματος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (κοιλιά, κατά μέσο όρο 6,86 cm, αστραγάλοι, κατά μέσο όρο 2,25 cm, χέρια, κατά μέσο όρο 2,75 cm, γλουτοί, κατά μέσο όρο 5 cm, μηροί, κατά μέσο όρο 5,78 cm) με καμία αλλαγή στο σωματικό βάρος. Βιοψία δέρματος από τον ιστό που υποβλήθηκε σε θεραπεία έδειξε σημάδια νεκρών λιποκυττάρων και έναρξη μιας φλεγμονώδους διαδικασίας (131).

Οι Adatto et al., αντιμετώπισαν 25 γυναίκες μέσης ηλικίας 42,6 (εύρος 27–63) ετών με μέσο ΔΜΣ 24 (εύρος 17–31) στο ένα πόδι η καθεμία με τη βαλλιστική συσκευή D-Actor 200 (μέσος όρος έξι συνεδρίες θεραπείας μέσα σε 4 εβδομάδες με μέσο όρο 3.000 παλμοί ανά συνεδρία θεραπείας, η συσκευή λειτουργεί στα 2,6–3,6 bar και με συχνότητα 15 Hz). Οι συγγραφείς σύγκριναν, για κάθε ασθενή, το πόδι που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το μη θεραπευμένο πόδι 1 εβδομάδα και 12 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία. Διαπίστωσαν ότι η ελαστικότητα και η τραχύτητα του δέρματος, καθώς και η κυτταρίτιδα βελτιώθηκαν με στατιστικά σημαντικό τρόπο (132).

## Συμπεράσματα

Η παχυσαρκία που ορίζεται ως η υπερβολική συσσώρευση λιπώδη ιστού έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 50 χρόνια στις ανεπτυγμένες χώρες, φθάνοντας σε επίπεδα πανδημίας. Είναι μια σύνθετη, χρόνια και πολυπαραγοντική πάθηση που επηρεάζει τους ιστούς και τα όργανα και οδηγεί στην πρόκληση αρνητικών επιπτώσεων στην υγεία του ανθρώπου. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται ο διαβήτης, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο καρκίνος και αρκετές χρόνιες παθήσεις. Η νόσος του Αλτσχάιμερ είναι μια προοδευτική και μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική νόσος που οδηγεί σε προοδευτική εξασθένηση των συμπεριφορικών και γνωστικών λειτουργιών. Σχετίζεται με την παρουσία εξωκυττάρων πλακών αδιάλυτου β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (Aβ) και νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων (NFT) που περιέχουν υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau (P-tau). Για μεγάλο χρονικό διάστημα, η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της γνωστικής εξασθένησης ήταν άγνωστη. Ωστόσο στις μέρες μας τα αυξανόμενα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν μια σημαντική σχέση μεταξύ αυτών των δύο συνθηκών. Η σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και AD είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Οι ασθενείς με παχυσαρκία ή άλλες μεταβολικές ασθένειες έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης AD. Η παχυσαρκία συνεισφέρει στην AD με ποικίλους τρόπους συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της διάσπασης APP, της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών και αδιποκινών, της υπερβολικής δημιουργίας οξειδωτικού στρες και μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της απώλειας ακεραιότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.

Κατά συνέπεια ο ρόλος της διαχείρισης της παχυσαρκίας από τους αισθητικούς αποτελεί επιτακτική ανάγκη. Τα τελευταία χρόνια, οι μη επεμβατικές θεραπείες διαμόρφωσης περιγράμματος σώματος έχουν γίνει μια από τις πιο διαδεδομένες επεμβάσεις και αναπτύσσονται γρήγορα στους τομείς της αισθητικής ιατρικής. Η συντριπτική πλειονότητα των χειρουργικών μεθόδων διαμόρφωσης περιγράμματος σώματος έχει επιπλοκές όπως πόνος, οίδημα, παρατεταμένη ανάρρωση, ουλές, αιμάτωμα ή λοίμωξη, που καθιστούν τις μη επεμβατικές διαδικασίες όλο και πιο δημοφιλείς. Η μη χειρουργική μείωση λίπους από τους αισθητικούς περιλαμβάνει ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες που διασπών επιλεκτικά τα λιποκύτταρα. Σε αυτές περιλαμβάνονται το HIFU, η κρυολιπόλυση, οι ραδιοσυχνότητες, το Low level laser therapy, το μη επεμβατικό - Diode Laser (1060nm), η μεσοθεραπεία (ενέσιμη και μη ενέσιμη), το HIFEM και ο κρουστικός υπέρηχος.



Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία σε μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, ορισμένες από τις μη επεμβατικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται από τους αισθητικούς έχουν δείξει σημαντικές βελτιώσεις στο περίγραμμα του σώματος, στην απομάκρυνση του τοπικού λίπους και στην εξάλειψη της κυτταρίτιδας. Ωστόσο, οι μη επεμβατικές θεραπείες έχουν μικρή ή καθόλου επίδραση στη μείωση του σωματικού βάρους και στο συνολικό ποσοστό σωματικού λίπους. Κατά μέσο όρο, η μείωση της περιφέρειας μετά από μη επεμβατικές μεθόδους ήταν 2cm. Ακόμη η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διάφορων θεραπειών είναι εξαιρετικά δύσκολη καθώς σε κάθε μελέτη υπήρχαν διαφορές στις περιοχές-στόχους, τον αριθμό των συμμετεχόντων και τον χρόνο των συνεδριών παρακολούθησης. Οι συνεδρίες παρακολούθησης στις περισσότερες μελέτες είχαν προγραμματιστεί 6, 12 ή 24 εβδομάδες μετά τις συνεδρίες θεραπείας και τα στοιχεία για μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ή επανεμφάνιση του υποδόριου λίπους μετά από 24 εβδομάδες είναι ανεπαρκή. Κατά συνέπεια απαιτούνται περισσότερες μελέτες προκειμένου να εξακριβωθεί η αποτελεσματικότητα των μη επεμβατικών θεραπειών από τους αισθητικούς για την διαχείριση της παχυσαρκίας.

## Βιβλιογραφία

1. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706978.
2. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. 2021;136:104754.
3. Nammi S, Koka S, Chinnala KM, Boini KM. Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J*. 2004;3:3.
4. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18-32.
5. (IHME) IfHMaE. 2019 [Available from: <https://ghdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2019-gbd-2019-covariates-1980-2019>].
6. Bojanowska E, Ciosek J. Can We Selectively Reduce Appetite for Energy-Dense Foods? An Overview of Pharmacological Strategies for Modification of Food Preference Behavior. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(2):118-42.

7. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022;133:155217.
8. Omer T. The causes of obesity: an in-depth review 2020 [Available from: <https://medcraveonline.com/AOWMC/the-causes-of-obesity-an-in-depth-review.html>].
9. Fishbein L. Causes of obesity. *Lancet*. 2001;357(9272):1977; author reply 8-9.
10. Thaker VV. Genetic and Epigenetic Causes of Obesity. *Adolesc Med State Art Rev*. 2017;28(2):379-405.
11. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*. 2016;14(8):e1002533.
12. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787-803.
13. DeGruttola AK, Low D, Mizoguchi A, Mizoguchi E. Current Understanding of Dysbiosis in Disease in Human and Animal Models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137-50.
14. Gao R, Zhu C, Li H, Yin M, Pan C, Huang L, et al. Dysbiosis Signatures of Gut Microbiota Along the Sequence from Healthy, Young Patients to Those with Overweight and Obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):351-61.
15. Sharma AM, Padwal R. Obesity is a sign - over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. *Obes Rev*. 2010;11(5):362-70.
16. Bell A. What are the effects of obesity? 2023 [Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/effects-of-obesity#endocrine-system>].
17. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*. 2012;65:329-52.

18. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33.
19. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390(10113):2673-734.
20. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25(24).
21. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12(3):292-323.
22. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. Alzheimer Disease. *StatPearls.* Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Jaskirat Sidhu declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Amandeep Goyal declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Jack Tsao declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
23. Apostolova LG. Alzheimer Disease. *Continuum (Minneap Minn).* 2016;22(2 Dementia):419-34.
24. Schachter AS, Davis KL. Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2000;2(2):91-100.
25. Jatoi S, Hafeez A, Riaz SU, Ali A, Ghauri MI, Zehra M. Low Vitamin B12 Levels: An Underestimated Cause Of Minimal Cognitive Impairment And Dementia. *Cureus.* 2020;12(2):e6976.
26. Cho HS, Huang LK, Lee YT, Chan L, Hong CT. Suboptimal Baseline Serum Vitamin B12 Is Associated With Cognitive Decline in People With Alzheimer's Disease Undergoing Cholinesterase Inhibitor Treatment. *Front Neurol.* 2018;9:325.
27. Guerreiro R, Bras J. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med.* 2015;7:106.

28. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:134-47.
29. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(10):565-81.
30. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):213-27.
31. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med*. 2016;18(5):421-30.
32. Khanahmadi M, Farhud DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2015;44(7):892-901.
33. Jia L, Li F, Wei C, Zhu M, Qu Q, Qin W, et al. Prediction of Alzheimer's disease using multi-variants from a Chinese genome-wide association study. *Brain*. 2021;144(3):924-37.
34. Tcw J, Goate AM. Genetics of beta-Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(6).
35. Cai Y, An SS, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1163-72.
36. Lanoiselee HM, Nicolas G, Wallon D, Rovelet-Lecrux A, Lacour M, Rousseau S, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med*. 2017;14(3):e1002270.
37. Dai MH, Zheng H, Zeng LD, Zhang Y. The genes associated with early-onset Alzheimer's disease. *Oncotarget*. 2018;9(19):15132-43.
38. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287-303.

39. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18.
40. Giau VV, Bagyinszky E, An SS, Kim SY. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1723-37.
41. Wainaina MN, Chen Z, Zhong C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014;30(2):253-70.
42. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2002;4(3):179-89.
43. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health.* 2012;2012:472751.
44. Croze ML, Zimmer L. Ozone Atmospheric Pollution and Alzheimer's Disease: From Epidemiological Facts to Molecular Mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(2):503-22.
45. Adlard PA, Bush AI. Metals and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;10(2-3):145-63.
46. Colomina MT, Peris-Sampedro F. Aluminum and Alzheimer's Disease. *Adv Neurobiol.* 2017;18:183-97.
47. Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *J Mol Biol.* 2019;431(9):1843-68.
48. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;7:69-87.
49. de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130.

50. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res.* 2013;36(4):375-99.
51. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(1):101-15.
52. Dooley M, Lamb HM. Donepezil: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2000;16(3):199-226.
53. Annicchiarico R, Federici A, Pettenati C, Caltagirone C. Rivastigmine in Alzheimer's disease: Cognitive function and quality of life. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(6):1113-23.
54. Crous-Bou M, Minguillon C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):71.
55. Alford S, Patel D, Perakakis N, Mantzoros CS. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obes Rev.* 2018;19(2):269-80.
56. Pegueroles J, Jimenez A, Vilaplana E, Montal V, Carmona-Iragui M, Pane A, et al. Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. *Oncotarget.* 2018;9(78):34691-8.
57. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. Does Obesity Increase the Risk of Dementia: A Literature Review. *Cureus.* 2018;10(5):e2660.
58. Flores-Cordero JA, Perez-Perez A, Jimenez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragan A, Sanchez-Margalet V. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9).
59. Parimisetty A, Dorsemans AC, Awada R, Ravanani P, Diotel N, Lefebvre d'Hellencourt C. Secret talk between adipose tissue and central nervous system via secreted factors-an emerging frontier in the neurodegenerative research. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):67.
60. Paul RF, Hassan M, Nazar HS, Gillani S, Afzal N, Qayyum I. Effect of body mass index on serum leptin levels. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2011;23(3):40-3.

61. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(4):1293-300.
62. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest.* 1996;97(5):1344-7.
63. Wada N, Hirako S, Takenoya F, Kageyama H, Okabe M, Shioda S. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat.* 2014;61-62:191-9.
64. McGuire MJ, Ishii M. Leptin Dysfunction and Alzheimer's Disease: Evidence from Cellular, Animal, and Human Studies. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):203-17.
65. Forny-Germano L, De Felice FG, Vieira M. The Role of Leptin and Adiponectin in Obesity-Associated Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:1027.
66. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism.* 2015;64(1):35-46.
67. Baumgarner KM, Setti S, Diaz C, Littlefield A, Jones A, Kohman RA. Diet-induced obesity attenuates cytokine production following an immune challenge. *Behav Brain Res.* 2014;267:33-41.
68. Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol.* 2014;13(9):913-23.
69. Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(12):1982-99.
70. Nwaru BI, Dierkes J, Ramel A, Arnesen EK, Thorisdottir B, Lamberg-Allardt C, et al. Quality of dietary fat and risk of Alzheimer's disease and dementia in adults aged  $\geq 50$  years: a systematic review. *Food Nutr Res.* 2022;66.
71. Hu N. Nutrition and the Risk of Alzheimer's Disease 2013 [Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2013/524820/>].



72. Dayan E, Burns AJ, Rohrich RJ, Theodorou S. The Use of Radiofrequency in Aesthetic Surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(8):e2861.
73. Pilat P, Szpila G, Stojko M, Nocon J, Smolarczyk J, Zmudka K, et al. Modern and Non-Invasive Methods of Fat Removal. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(8).
74. Saedi N, Kaminer M. New waves for fat reduction: high-intensity focused ultrasound. *Semin Cutan Med Surg*. 2013;32(1):26-30.
75. Esteghamati A, Mazaheri T, Vahidi Rad M, Noshad S. Complementary and alternative medicine for the treatment of obesity: a critical review. *Int J Endocrinol Metab*. 2015;13(2):e19678.
76. Alizadeh Z, Halabchi F, Mazaheri R, Abolhasani M, Tabesh M. Review of the Mechanisms and Effects of Noninvasive Body Contouring Devices on Cellulite and Subcutaneous Fat. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(4):e36727.
77. Jewell ML, Weiss RA, Baxter RA, Cox SE, Dover JS, Donofrio LM, et al. Safety and tolerability of high-intensity focused ultrasonography for noninvasive body sculpting: 24-week data from a randomized, sham-controlled study. *Aesthet Surg J*. 2012;32(7):868-76.
78. Jewell ML, Baxter RA, Cox SE, Donofrio LM, Dover JS, Glogau RG, et al. Randomized sham-controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of a high-intensity focused ultrasound device for noninvasive body sculpting. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):253-62.
79. Fatemi A, Kane MA. High-intensity focused ultrasound effectively reduces waist circumference by ablating adipose tissue from the abdomen and flanks: a retrospective case series. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(5):577-82.
80. Ascher B. Safety and efficacy of UltraShape Contour I treatments to improve the appearance of body contours: multiple treatments in shorter intervals. *Aesthet Surg J*. 2010;30(2):217-24.
81. Gadsden E, Aguilar MT, Smoller BR, Jewell ML. Evaluation of a novel high-intensity focused ultrasound device for ablating subcutaneous adipose tissue for

noninvasive body contouring: safety studies in human volunteers. *Aesthet Surg J.* 2011;31(4):401-10.

82. Marília Bueno Savacini DTB, 1Ana Carolina Souza Molina,1Ana Caroline Almeida Lopes,1Caroline Nogueira Silva,2,3,4Renata Gomes Moreira,2,3Stephani Almeida,2,3Renata Michelini Guidi. Effectiveness and Safety of Contrast Cryolipolysis for Subcutaneous-Fat Reduction 2018 [Available from: <https://www.hindawi.com/journals/drp/2018/5276528/>].

83. Klein KB, Bachelor EP, Becker EV, Bowes LE. Multiple same day cryolipolysis treatments for the reduction of subcutaneous fat are safe and do not affect serum lipid levels or liver function tests. *Lasers Surg Med.* 2017;49(7):640-4.

84. Fuente. 2020 [Available from: <https://www.vidawellnessandbeauty.com/medical-spa/non-invasive-body-contouring-techniques-4-types/>].

85. Avram MM, Harry RS. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers Surg Med.* 2009;41(10):703-8.

86. Stevens WG, Pietrzak LK, Spring MA. Broad overview of a clinical and commercial experience with CoolSculpting. *Aesthet Surg J.* 2013;33(6):835-46.

87. Klein KB, Zelickson B, Riopelle JG, Okamoto E, Bachelor EP, Harry RS, et al. Non-invasive cryolipolysis for subcutaneous fat reduction does not affect serum lipid levels or liver function tests. *Lasers Surg Med.* 2009;41(10):785-90.

88. Manstein D, Laubach H, Watanabe K, Farinelli W, Zurakowski D, Anderson RR. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers Surg Med.* 2008;40(9):595-604.

89. Shek SY, Chan NP, Chan HH. Non-invasive cryolipolysis for body contouring in Chinese--a first commercial experience. *Lasers Surg Med.* 2012;44(2):125-30.

90. Boey GE, Wasilenchuk JL. Fat reduction in the inner thigh using a prototype cryolipolysis applicator. *Dermatol Surg.* 2014;40(9):1004-9.

91. Dierickx CC, Mazer JM, Sand M, Koenig S, Arigon V. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. *Dermatol Surg.* 2013;39(8):1209-16.
92. Manuskiatti W, Wachirakaphan C, Lektrakul N, Varothai S. Circumference reduction and cellulite treatment with a TriPollar radiofrequency device: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(7):820-7.
93. Emilia del Pino M, Rosado RH, Azuela A, Graciela Guzman M, Arguelles D, Rodriguez C, et al. Effect of controlled volumetric tissue heating with radiofrequency on cellulite and the subcutaneous tissue of the buttocks and thighs. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(8):714-22.
94. van der Lugt C, Romero C, Ancona D, Al-Zarouni M, Perera J, Trelles MA. A multicenter study of cellulite treatment with a variable emission radio frequency system. *Dermatol Ther.* 2009;22(1):74-84.
95. Goldberg DJ, Fazeli A, Berlin AL. Clinical, laboratory, and MRI analysis of cellulite treatment with a unipolar radiofrequency device. *Dermatol Surg.* 2008;34(2):204-9; discussion 9.
96. Sadick NS, Mulholland RS. A prospective clinical study to evaluate the efficacy and safety of cellulite treatment using the combination of optical and RF energies for subcutaneous tissue heating. *J Cosmet Laser Ther.* 2004;6(4):187-90.
97. Araujo AR, Soares VP, Silva FS, Moreira Tda S. Radiofrequency for the treatment of skin laxity: mith or truth. *An Bras Dermatol.* 2015;90(5):707-21.
98. Barolet D. Light-emitting diodes (LEDs) in dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(4):227-38.
99. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng.* 2012;40(2):516-33.
100. Jackson RF, Dedo DD, Roche GC, Turok DI, Maloney RJ. Low-level laser therapy as a non-invasive approach for body contouring: a randomized, controlled study. *Lasers Surg Med.* 2009;41(10):799-809.

101. Jackson RF, Stern FA, Neira R, Ortiz-Neira CL, Maloney J. Application of low-level laser therapy for noninvasive body contouring. *Lasers Surg Med.* 2012;44(3):211-7.
102. Caruso-Davis MK, Guillot TS, Podichetty VK, Mashtalir N, Dhurandhar NV, Dubuisson O, et al. Efficacy of low-level laser therapy for body contouring and spot fat reduction. *Obes Surg.* 2011;21(6):722-9.
103. Lach E. Reduction of subcutaneous fat and improvement in cellulite appearance by dual-wavelength, low-level laser energy combined with vacuum and massage. *J Cosmet Laser Ther.* 2008;10(4):202-9.
104. Matarasso A, Pfeifer TM. Mesotherapy and injection lipolysis. *Clin Plast Surg.* 2009;36(2):181-92, v; discussion 93.
105. Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review. *Dermatol Surg.* 2006;32(4):465-80.
106. Talathi A, Talathi P. Fat Busters: Lipolysis for Face and Neck. *J Cutan Aesthet Surg.* 2018;11(2):67-72.
107. Biskanaki, F., Kefala, V., Kalofiri, P. The latest in non-invasive local fat treatment method with diode laser (1060nm) Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition 33(2), pp. 35-38 (2019)
108. Wanitphakdeedecha R, Evangelista KER, Yan C, Apinuntham C, Techapichetvanich T, Eimpunth S, Lektrakul N, Manuskiatti W. The Efficacy of Noninvasive 1060-Nm Diode Lasers for Submental Lipolysis: A Pilot Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 Dec 19;15:2775-2783. doi: 10.2147/CCID.S382582. PMID: 36569419; PMCID: PMC9788834.
109. Yan C, Wanitphakdeedecha R, Evangelista KER, Tantrapornpong P, Suphatsathienkul P, Lektrakul N, Techapichetvanich T, Eimpunth S, Manuskiatti W. Efficacy of Noninvasive 1060-nm Diode Laser for Medial Knee Fat Reduction. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 May;12(5):1253-1261. doi: 10.1007/s13555-022-00730-0. Epub 2022 Apr 30. PMID: 35499741; PMCID: PMC9110628.
110. Kislevitz M, Wamsley C, Kang A, Kilmer S, Hoopman J, Barillas J, Kenkel JM. Clinical Evaluation of the Safety and Efficacy of a 1060-nm Diode Laser for Non-Invasive Fat

Reduction of the Abdomen. *Aesthet Surg J.* 2021 Sep 14;41(10):1155-1165. doi: 10.1093/asj/sjaa418. PMID: 33647960; PMCID: PMC8438592.

111. Kutlubay Z. Evaluation of mesotherapeutic injections of three different combinations of lipolytic agents for body contouring. *J Cosmet Laser Ther.* 2011 Aug;13(4):142-53. doi: 10.3109/14764172.2011.594059. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21718184.

112. Kandhari R, Kaur I, Sharma D. Mesococktails and mesoproducts in aesthetic dermatology. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14218. doi: 10.1111/dth.14218. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32827194.

113. Asaadi M, Salas AP, Motamedi B. Mesoplasty: A new approach to non-surgical liposculpture. *American Society of Plastic Surgery: The Premier Educational Experience.* Philadelphia, PA, October 9 to 13, 2004

114. Duncan DI, Hasengschwandner F. Lipodissolve for subcutaneous fat reduction and skin retraction. *Aesthetic Surg J.* 2005;25:530 – 543.

115. Rotunda A, Kolodney MS. Mesotherapy and phosphatidyl choline injections: Historical clarification and review. *Dermatol Surg.* 2006;32:465 – 480.

116. Talathi A, Talathi P. Fat Busters: Lipolysis for Face and Neck. *J Cutan Aesthet Surg.* 2018;11(2):67-72.

117. Chilicka K, Koznarska A, Wesolowska L. The influence of hyaluronic acid-based no needle mesotherapy on skin hydration in anti-aging prevention. A preliminary report. *Higher School's Pulse.* 2016;10 (3):17-20.

118. Amin SP, Phelps RG, Goldenberg DJ. Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histologic and electron microscopic evaluation. *Dermatol Surg.* 2006;32(12):1467-1472

119. Jacob C, et al. Abdominal toning and reduction of subcutaneous fat with combination of novel radiofrequency treatment and HIFEM procedure - MRI scan study. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Dermatologic Surgery, 2020 Virtual Meeting

120. Franco W, Kothare A, Ronan SJ, Grekin RC, McCalmont TH. Hyperthermic injury to adipocyte cells by selective heating of subcutaneous fat with a novel radiofrequency device: feasibility studies. *Lasers Surg Med.* 2010;42(5):361-370.

121. Weiss RA, Bernardy J, Tichy F. Radiofrequency treatment used in combination with HIFEM therapy: histological analysis including scanning electron microscopy of adipocytes. *ASLMS Abstracts*. 2020;52(S32):S5-S82
122. Halaas Y, Bernardy J, Ondrackova P, Dinev I. The skeletal muscle satellite cell activation by a combination of HIFEM procedure and radiofrequency treatment for body contouring: a first look at the NCAM/CD56 facilitated detection by fluorescent microscopy. *ASLMS Abstracts*. 2020;52(S32):S5-S82.
123. Ghelli A, Maria Porcelli A, Zanna C, Rugolo M. 7-ketocholesterol and staurosporine induce opposite changes in intracellular pH, associated with distinct types of cell death in ecv304 cells. *Arch Biochem Biophys*. 2002;402(2):208-217
124. Denkova RUS. Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Notification: K192224. Ultrasound evaluation of the simultaneous RF and HIFEM treatments on human fat tissue. Published online on December 5, 2019.
125. Katz B, et al. Radiofrequency heating and HIFEM delivered simultaneously - the first sham-controlled randomized trial. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Dermatologic Surgery, 2020 Virtual Meeting.
126. Radina D. Effect of the BTL-899 therapy for non-invasivelipolysis and circumference reduction of abdomen. Accessed January 12<sup>th</sup> 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf19/K192224.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K192224.pdf)
127. Giesse S. A German Prospective Study of the Safety and Efficacy of a Non-Invasive, High-intensity, Electromagnetic Abdomen and Buttock Contouring Device. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021 Jan;14(1):30-33. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33584965; PMCID: PMC7869812.
128. Jacob C, Kent D, Ibrahim O. Efficacy and safety of simultaneous application of HIFEM and synchronized radiofrequency for abdominal fat reduction and muscle toning: a multicenter MRI evaluation study. Presented at the Annual Meeting of the American Society for Dermatologic Surgery, 2020 Virtual Meeting
129. Goldberg DJ. Deletion of adipocytes induced by a novel device simultaneously delivering synchronized radiofrequency and HIFEM: human histological study. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(4):1104-1109.
130. Angehrn F, Kuhn C, Voss A. Can cellulite be treated with low-energy extracorporeal shock wave therapy? *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):623-30. doi: 10.2147/cia.s1721. PMID: 18225463; PMCID: PMC2686339.

131. Ferraro GA, De Francesco F, Cataldo C, Rossano F, Nicoletti G, D'Andrea F. Synergistic effects of cryolipolysis and shock waves for noninvasive body contouring. *Aesthetic Plast Surg.* 2012 Jun;36(3):666-79. doi: 10.1007/s00266-011-9832-7. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22042359.

132. Allam NM, Elshorbagy RT, Eid MM, Abdelbasset WK, Elkholi SM, Eladl HM. Comparison of Extracorporeal Shock Wave Therapy versus Manual Lymphatic Drainage on Cellulite after Liposuction: A Randomized Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021 Aug 10;2021:9956879. doi: 10.1155/2021/9956879. PMID: 34422085; PMCID: PMC8371620.